

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 746 255**

51 Int. Cl.:

**C07F 7/22** (2006.01)

**C07B 59/00** (2006.01)

**C07C 67/307** (2006.01)

**C07C 69/76** (2006.01)

**C07D 207/46** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.01.2015 PCT/EP2015/050180**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.07.2015 WO15104300**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.01.2015 E 15700962 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2019 EP 3092243**

54 Título: **Reactivos de organoestaño soportados sobre líquido iónico para la fabricación de compuestos radiofármacos**

30 Prioridad:

**07.01.2014 EP 14150296**

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

**05.03.2020**

73 Titular/es:

**CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE (CNRS) (16.7%)**

**3, rue Michel-Ange**

**75116 Paris, FR;**

**UNIVERSITÉ DE NANTES (16.7%);**

**UNIVERSITÉ D'ANGERS (16.7%);**

**UNIVERSITÉ DU MAINE (16.7%);**

**INSERM (INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET  
DE LA RECHERCHE MÉDICALE) (16.7%) y**

**CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE  
NANTES (16.7%)**

72 Inventor/es:

**LEGOUPY, STÉPHANIE;**

**FAYE, DJIBRIL;**

**GESTIN, JEAN-FRANÇOIS;**

**RAJERISON, HOLISOA;**

**FAIVRE-CHAUVET, ALAIN y**

**BOEDA, FABIEN**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 746 255 T3

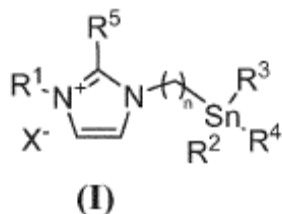
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

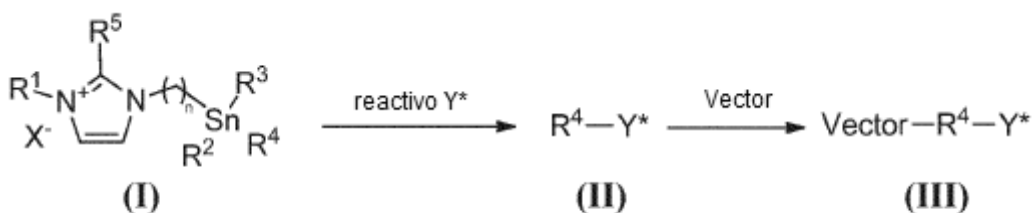
Reactivos de organoestaño soportados sobre líquido iónico para la fabricación de compuestos radiofármacos

Campo de la invención

La presente invención se refiere a reactivos de organoestaño soportados sobre líquido iónico de fórmula (I)



- 5 en la que X<sup>-</sup>, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen a continuación. Especialmente, R<sup>4</sup> representa un grupo arilo o heteroarilo, dicho grupo tiene propiedades vectoriales o dicho grupo que está sustituido con al menos una función reactiva capaz de reaccionar con un vector o dicho grupo que está sustituido con al menos un sustituyente que tiene propiedades vectoriales.
- 10 La invención se refiere además a un procedimiento de fabricación de reactivos de organoestaño soportados sobre líquido iónico de fórmula (I). La invención también se refiere a un procedimiento de marcaje para fabricar compuestos halogenados (II), que comprende el uso de reactivos de organoestaño soportados sobre líquido iónico de fórmula (I):



en el que Y\* representa un halógeno, preferiblemente un radiohalógeno

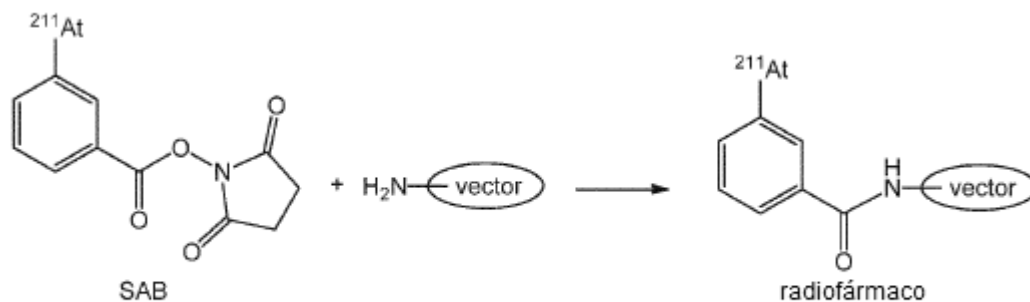
- 15 Preferiblemente, el halógeno de los compuestos (II) es un radiohalógeno, que conduce a un compuesto radiomarcado (II). Los compuestos radiomarcados (II) obtenidos mediante el procedimiento de marcaje de la invención se pueden usar para marcar vectores, que conducen a radiofármacos (III). Otro aspecto de la invención es un dispositivo para implementar el procedimiento de marcaje de la invención.

Antecedentes de la invención

- 20 Las enfermedades cancerosas se encuentran entre las causas más importantes de mortalidad. Los fármacos radiomarcados, también llamados radiofármacos, juegan un papel importante en el diagnóstico y la terapia del cáncer. Especialmente, la medicina nuclear está abriendo nuevas perspectivas para el diagnóstico y la imagen funcional de los tumores, para su caracterización (fenotipo, proliferación, respuesta al tratamiento) y la de su entorno (vascularización, hipoxia, inflamación, respuesta inmune). Esta caracterización de los tumores conduce a estrategias terapéuticas individualizadas.
- 25 Los radiofármacos también se usan en terapia, en el que la vectorización y el direccionamiento de radionucleidos que emiten radiaciones alfa o beta permite la terapia locorregional o sistémica.

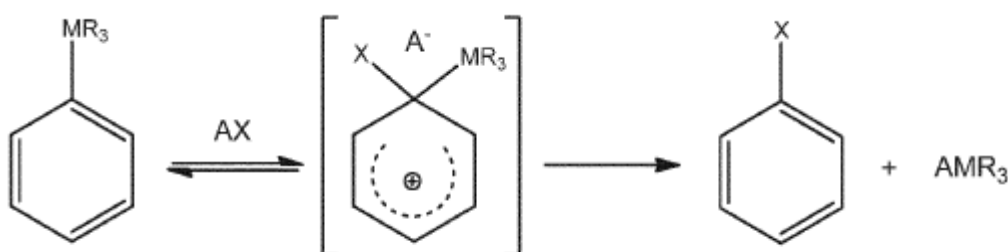
Los radiofármacos están constituidos por dos entidades: el vector y el radionúclido. Los vectores pueden ser péptidos, anticuerpos o moléculas orgánicas dirigidas a tumores. Se pueden usar diversos radionucleidos, especialmente isótopos radiactivos de halógenos (esto es, radiohalógenos), tales como por ejemplo <sup>125</sup>I o <sup>211</sup>At. Astatina-211, debido a sus propiedades de desintegración (semivida: 7.2 horas; E<sub>α</sub>: 5.9-7.5 MeV (100%); emisiones de rayos X múltiples 76-92 keV) se considera como uno de los radionucleidos más prometedores para el desarrollo de terapia dirigida con alfa-radionúclidos.

- 30 El marcaje de un vector por un radionúclido para formar un radiofármaco se puede realizar ya sea directamente o usando un precursor marcaje que comprende una función reactiva capaz de reaccionar con una función reactiva del vector. Un precursor marcaje comúnmente usado para <sup>211</sup>At-marcaje de vectores es succinimidil astatobenzoato (SAB)(esquema 1):
- 35



**Esquema 1.** Marcaje con  $^{211}\text{At}$  de vectores usando succinimidil astatobenzoato (SAB)

Entre los métodos que permiten la introducción de un radiohalógeno, especialmente  $^{211}\text{At}$ , se usa comúnmente la reacción de halodesmetalación de un compuesto organometálico con una especie electrofílica (esquema 2):



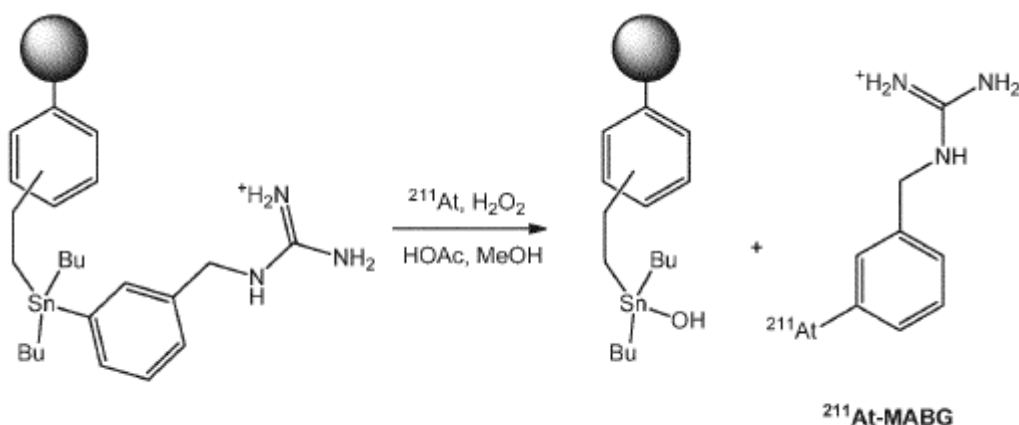
**Esquema 2.** Reacción de halodesmetalación de un compuesto organometálico.

- 5 Debido a la alta reactividad del enlace carbono-metal, la reacción de halodesmetalación ocurre rápidamente en condiciones suaves. La rapidez de la reacción permite compuestos radiomarcados con radionúclidos que tienen semividas cortas al tiempo que proporciona actividades altamente específicas.

Entre los compuestos organometálicos apropiados para la reacción de halodesmetalación, los derivados de organoestaño son los más interesantes debido a la debilidad del enlace carbono-estaño, lo que hace del grupo estaño un buen grupo saliente. Además, los precursores de estaño son fácilmente accesibles por métodos de síntesis convencionales a partir de una amplia variedad de compuestos. Especialmente, los procedimientos de marcaje comúnmente usados con radiohalógenos implican derivados del estaño (IV) como tributil estaño o trimetil estaño (Garg et al., Nucl. Med. Biol., 1995, 22(4), 467-473; Vaidyanathan et al., J. Label. Compd Radiopharm., 2007, 50, 177-182). Sin embargo, el uso de este tipo de derivados del estaño libera subproductos difíciles de separar de los productos de interés que conducen a bajas purzas químicas y radioquímicas y a una disminución de los rendimientos de acoplamiento.

Además, se sabe que los compuestos de organoestaño tienen una toxicidad celular importante. Por lo tanto, cualquier contaminación por subproductos estánicos se debe evitar cuando los compuestos se dedican a aplicaciones farmacéuticas o veterinarias. Por estas razones, los procedimientos que implican derivados de estaño habituales están excluidos en la síntesis industrial de compuestos farmacéuticos, a pesar de su interés sintético.

Se han desarrollado reactivos de estaño con soporte sólido para eliminar fácilmente el exceso de reactivos de estaño del producto de interés y para superar la contaminación por estaño (WO99/18053; Gifford et al., Bioconj. Chem., 2011, 22, 406-412). Para el conocimiento del solicitante, el único ejemplo de radiomarcaje con  $^{211}\text{At}$  usando un reactivo de organoestaño sólido soportado fue reportado por Vaidyanathan et al. para la síntesis de  $^{211}\text{At}$ -MABG (meta- $^{211}\text{At}$  Astatobencilguanidina)(Vaidyanathan et al., Bioorg. Med. Chem., 2007, 15, 3430-3436):



**Esquema 3.** Radiomarcaje con  $^{211}\text{At}$  usando un reactivo de organoestaño soportado sobre sólido

La síntesis de  $^{211}\text{At}$ -MABG se logró con rendimientos aceptables y buena pureza (<1 ppm de estaño). Sin embargo, la duración de la reacción fue bastante larga y la reactividad en soporte sólido no fue óptima. Además, cuando se usan reactivos sólidos soportados, es difícil automatizar el procedimiento de síntesis, mientras que es una práctica común en los procedimientos de radiomarcaje. De hecho, la automatización permite a los manipuladores protegerse de las radiaciones. Además, acelera el manejo y, de este modo, proporciona actividades específicas más altas y se adapta bien al procedimiento de GMP.

Se han realizado recientemente otros intentos para superar los problemas de contaminación por estaño, que conducen, por ejemplo, al uso de organoestaño injertado con fosfonio (Poupon, et al. *Org. Lett.* 2007, 9, 3591) y otros reactivos de organoestaño modificado (Olofsson et al. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 4539; Fouquet et al. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 5242; Fouquet et al. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 1995, 2387).

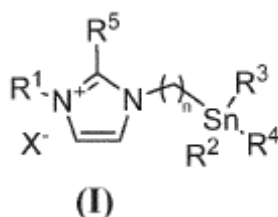
De este modo, existe la necesidad de nuevos reactivos de organoestaño apropiados para la reacción de halodesmetalación para proporcionar compuestos radiomarcados con altas actividades específicas y con una contaminación de estaño limitada, si es que la hay.

En el campo de los reactivos soportados, se propusieron líquidos iónicos para reemplazar los soportes sólidos. Los líquidos iónicos son sales de onio, constituidas por la asociación de un anión y un catión, al menos uno de los cuales es orgánico, dichas sales de onio tienen un punto de fusión por debajo de 100 °C. Los líquidos iónicos más comúnmente usados tienen una estructura catiónica centrada en nitrógeno (tetraalquilamonio, alquilpiridinio, alquilimidazolio), fósforo (fosfonio), azufre (sulfonio), 1,4-diazoniabicyclo [2.2.2] octano, sulfetanamonio, prolinio, pirrolidinio. Se puede usar una gran diversidad de aniones, tales como, por ejemplo, haluro, acetato, trifluoroacetato, triflato, alquilsulfato, sulfonato, tetrafluoroborato, tetraarilborato, hexafluorofosfato, nitrato, hexafluoroantimonato, prolinato, hidróxido, sulfato de hidrógeno, tetracloroferrato, tetracloruro de aluminio, perfluorobutilsulfonato, p-toluenosulfonato, formiato, dihidrógeno fosfato. El método más simple para intercambiar el anión de un líquido iónico es la metátesis iónica.

En cuanto a los reactivos soportados sobre sólido, los reactivos soportados sobre líquido iónico permiten una separación y purificación simples al final de la reacción, tal como por ejemplo por filtración sobre sílice, por destilación o por extracción. En cuanto a los reactivos no soportados, los reactivos iónicos soportados sobre líquidos permiten realizar reacciones en condiciones homogéneas y, por lo tanto, mejoran la reactividad. Por lo tanto, los reactivos soportados sobre líquido iónico tienen la ventaja de desempeñar un doble papel de soporte y disolvente. Además, en el caso particular de una reacción de halodesmetalación en la que se debe usar una especie de radiohalógeno electrófilo, el líquido iónico puede actuar como un catalizador para su formación o puede mejorar su reactividad (Pavlinac et al., *Tetrahedron* 2009, 65, 5625-5662; Yadav et al., *Adv. Synth. Catal.* 2004, 346, 77-82).

El solicitante demostró el interés de los reactivos de organoestaño soportados sobre líquido iónico para la reacción de acoplamiento cruzado de Stille, la reducción catalítica de radicales libres de haluros de alquilo y para la aminación reductora libre de disolventes (Vitz et al., *Green Chem.*, 2007, 9, 431-433; Louaisil et al., *Eur. J. Org. Chem.*, 2011, 143-149; Pham et al., *Chem. Comm.*, 2009, 6207-6209; Pham et al., *Tet. Lett.*, 2009, 3780-3782). Sin embargo, hasta donde sabe el solicitante, los reactivos de organoestaño soportados sobre líquido iónico nunca se han usado en reacciones de halodesmetalación y mucho menos usando radiohalógenos.

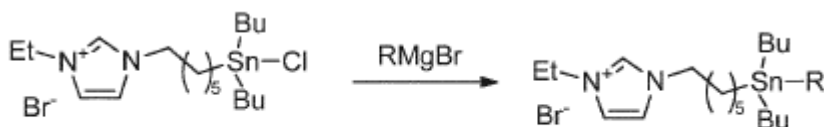
Teniendo en cuenta las ventajas potenciales de los reactivos de organoestaño soportados sobre líquido iónico, el solicitante se centró en proporcionar reactivos de organoestaño soportados sobre líquido iónico apropiados para la reacción de halogenación, especialmente para la síntesis de compuestos radiohalogenados "libres de estaño". Especialmente, el solicitante pretendía proporcionar reactivos de organoestaño soportados sobre líquido iónico de la siguiente fórmula (I):



5 en la que  $X^-$ ,  $n$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se definen a continuación. Especialmente,  $R^4$  representa un grupo arilo o heteroarilo, dicho grupo tiene propiedades vectoriales, o dicho grupo que está sustituido por al menos una función reactiva capaz de reaccionar con un vector o dicho grupo que está sustituido por al menos un sustituyente que tiene propiedades vectoriales.

Además, se pretendía proporcionar un método de fabricación de dichos reactivos de organoestaño soportados sobre líquido iónico que sea un método reproducible y un método versátil, adaptable a una gran variedad de sustratos con diversas funciones reactivas o propiedades de vector.

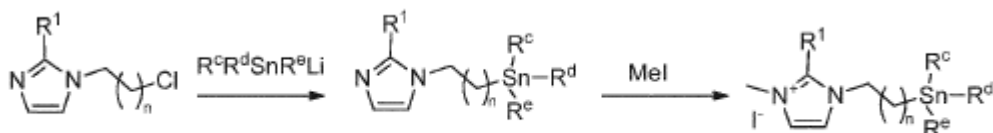
10 Un método descrito en la técnica anterior para preparar reactivos de organoestaño soportados sobre líquido iónico implica una reacción entre la función de cloruro de estaño en la cadena lateral de un líquido iónico con un reactivo de Grignard (Esquema 4-Louaisil et al., Eur. J. Org. Chem., 2011, 143-149):



**Esquema 4.** Reacción de sustitución con un reactivo de Grignard.

15 En el caso de los reactivos de organoestaño soportados sobre líquido iónico de fórmula (I) en la que  $R^4$  está sustituido con al menos un sustituyente que tiene propiedades vectoriales, tales sustituyentes bioactivos son sensibles a la degradación. Por lo tanto, las duras condiciones de Grignard no son apropiadas para tal caso.

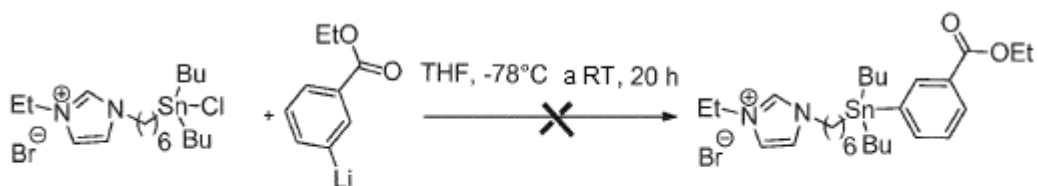
Otro método descrito en la técnica anterior para preparar reactivos de organoestaño soportados sobre líquido iónico implica una reacción de sustitución de un átomo de halógeno en la cadena lateral de un precursor de un líquido iónico, por un derivado de estaño litio (Esquema 5-Vitz et al., Green Chem., 2007, 9, 431-433).



**Esquema 5.** Reacción de sustitución con un derivado de estaño litio.

20 A pesar de diversos intentos, el método anterior no permitió obtener reactivos de organoestaño soportados sobre líquido iónico de fórmula (I) que comprende una función reactiva. Además, el uso de derivados de litio muy reactivos no es compatible en el caso de reactivos de organoestaño soportados sobre líquido iónico que comprenden sustituyentes bioactivos, que son sensibles a la degradación.

25 El solicitante también intentó adaptar el método del esquema 5 para preparar reactivos de organoestaño soportados sobre líquido iónico que tienen una función reactiva sustituyendo el átomo de halógeno en un líquido iónico de cloruro de estaño por un reactivo de arillitio (Esquema 6).



**Esquema 6.** Reacción de sustitución ineficaz con un arillitio.

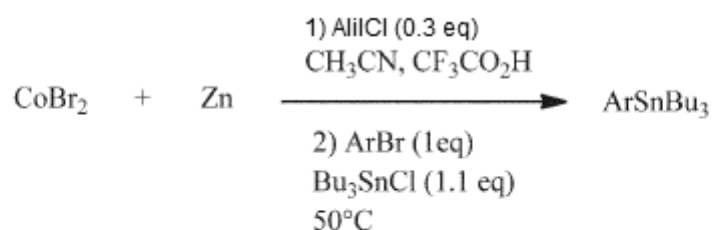
Sin embargo, el solicitante demostró que la sustitución por un aril litio de un derivado de cloruro de estanilo de líquido iónico no proporciona un reactivo de organoestaño soportado sobre líquido iónico que comprende una función reactiva. Especialmente, esto se evidenció con la reacción informada en el esquema 6, en el que no se obtuvo ninguno del compuesto esperado, mientras que el líquido iónico no reactivo solo se recuperó después de la purificación.

5

Por lo tanto, la mera transposición de lo que se conocía con líquido iónico como soporte de reactivos de organoestaño no es suficiente para proporcionar reactivos de organoestaño soportados sobre líquido iónico que comprenden una función reactiva.

Gosmini et al. describió una preparación catalizada por cobalto de arilstannanos funcionalizados no soportados (Gosmini et Périchon, Org. Biomol. Chem., 2005, 3, 216-217). Especialmente, se describió la siguiente reacción:

10



Ar = grupo arilo que comprende un sustituyente funcional reactivo

#### Esquema 7. Preparación catalizada con un cobalto de arilestananos funcionalizados no soportados.

Las condiciones de Gosmini comprenden una primera etapa de activación de polvo de zinc y bromuro de cobalto en presencia de cloruro de alilo y ácido trifluoroacético en acetonitrilo. Luego, los derivados de arilstannano se obtienen en una reacción en un solo recipiente a partir de bromuros o yoduros de arilo, en presencia de cloruro de tributilestanilo, a través de la etapa al derivado de arilzinc.

15

La mera transposición de las condiciones anteriores de Gosmini a líquido iónico de cloruro de estanilo no permitió obtener los compuestos esperados, incluso menos reactivos de organoestaño soportados sobre líquido iónico que comprenden una función reactiva. Incluso con algunas modificaciones de las condiciones, tal como la variación del número de equivalentes o la temperatura de reacción, los compuestos esperados no se han aislado.

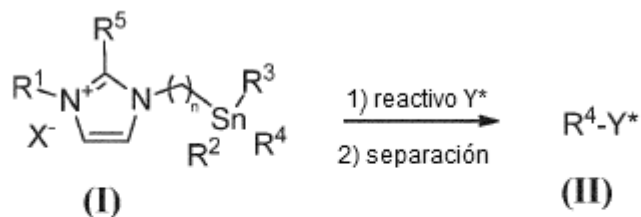
Se realizó de este modo un importante trabajo de investigación para explorar sistemáticamente todos los parámetros de la reacción. Especialmente, permitió resaltar que el polvo de zinc muy fino debe usarse y activarse cuidadosamente antes de su uso. Además, el solicitante evidenció que conducir la reacción en presencia de dibromoetano permitió obtener los compuestos esperados de una manera reproducible, incluso para el líquido iónico que comprende una función reactiva.

20

Por lo tanto, la presente invención proporciona reactivos soportados sobre líquido iónico de fórmula (I) y un procedimiento reproducible y versátil para su preparación.

25

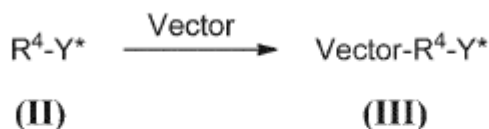
Los reactivos de fórmula (I) de la invención se pueden usar en una reacción de halodesmetalación, que conduce a compuestos halogenados (II), preferiblemente compuestos radiohalogenados, como se describe en el esquema 8.



en el que Y\* representa un halógeno, preferiblemente un radiohalógeno

**Esquema 8.** Esquema general para reacción de halodesmetalación sobre el reactivo (I) que conduce al compuesto halogenado (II)

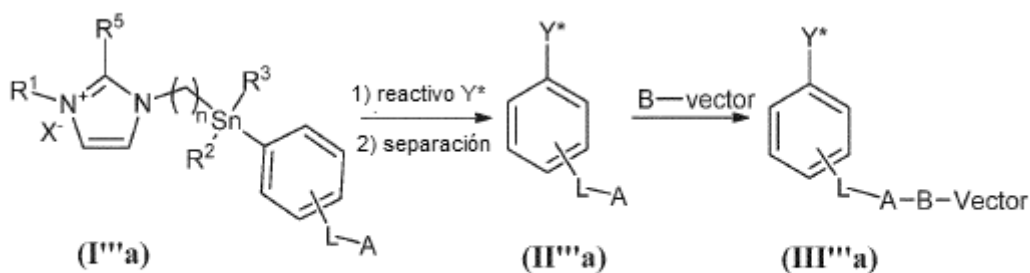
En una realización, en el compuesto (II) Y\* es preferiblemente un radiohalógeno, y el compuesto (II) puede reaccionar con un vector biológico, tal como por ejemplo un anticuerpo, un péptido o una molécula orgánica, para proporcionar un radiofármaco (III) útil en medicina nuclear (esquema 9).



**Esquema 9.** Síntesis general de radiofármaco (III) usando el compuesto (II)

5

En una realización específica, los compuestos (I) de la invención son de fórmula (I''' a) y reaccionan de acuerdo con el esquema 10 para proporcionar el compuesto intermedio (II''' a) que tiene una función reactiva A capaz de reaccionar con la función reactiva B de un vector, que conduce al radiofármaco de fórmula (III''' a).



**Esquema 10.** Halo-marcaje usando el reactivo de órganoestaño soportado sobre líquido iónico (I''' a),

10 en la que A y B representan funciones reactivas y L representa un enlazante.

Las condiciones de radiomarcaje con radiohalógeno descritas en la técnica no proporcionaron los resultados esperados. Por lo tanto, fue necesario un importante trabajo de investigación para determinar las condiciones apropiadas de radiomarcaje. De este modo, la invención se refiere además a un procedimiento de radiomarcaje que comprende la reacción del reactivo de órganoestaño soportado sobre líquido iónico de la invención con un radiohalógeno.

15 El compuesto marcaje (II) puede ser un vector radiomarcado o puede reaccionar con un vector, tal como un anticuerpo, un péptido o una molécula orgánica, para proporcionar un radiofármaco (III) útil en medicina nuclear (esquema 9). La función reactiva A del compuesto marcaje (II) y la función reactiva B del vector son funciones reactivas compatibles entre sí para formar un enlace entre el compuesto marcaje (II) y el vector, tal como por ejemplo funciones amina y carboxílicas que conducen a un enlace amida.

20

Gracias al uso de los reactivos soportados sobre líquido iónico de la invención, la purificación del compuesto marcaje (II) se puede realizar fácilmente con buenos rendimientos, por ejemplo mediante filtración en gel de sílice, destilación o extracción.

5 Los procedimientos de radiomarcaje se realizan generalmente en dispositivos automatizados para evitar la irradiación y/o contaminación de los manipuladores. Además, los dispositivos automatizados permiten reducir el tiempo de fabricación para obtener actividades específicas más importantes. Las síntesis que usan reactivos soportados sobre líquido iónico se realizan en condiciones homogéneas y con métodos de purificación que presentan la ventaja de ser compatibles con dispositivos automatizados. Las reacciones que usan reactivos no soportados se pueden automatizar, pero requieren sistemas complejos, largos y costosos en los que se debe incluir la unidad de purificación cromatográfica. Las reacciones que usan reactivos sólidos soportados requieren un procedimiento por lotes para cambiar el sustrato sólido.

10 El solicitante demostró que la unión covalente de derivados de organoestaño en los reactivos soportados sobre líquido iónico (I) de la invención permite limitar, si la hay, la liberación tóxica de estaño cuando estos reactivos se usan en reacciones de halodesmetalación. Especialmente, la cantidad residual de estaño es inferior a 6 ppm, preferiblemente inferior a 3 ppm, en los compuestos halogenados obtenidos usando los reactivos (I) de la invención. En consecuencia, la tasa de contaminación de estaño de los productos halogenados es compatible con aplicaciones farmacéuticas o veterinarias sin más purificación, ya que la cantidad de estaño es muy baja. Además, al evitarse la liberación de estaño, se reduce el impacto ambiental del procedimiento.

15 El uso de líquido iónico como soporte en lugar de soporte sólido también permite aumentar la velocidad de reacción, especialmente debido a una mejor reactividad en medio homogéneo en comparación con medio heterogéneo. El aumento de la velocidad de reacción fue preponderante más particularmente para radionucleidos de semivida corta y conduce ventajosamente a actividades específicas más altas para compuestos radiomarcados. Además, el uso de reactivos soportados en líquidos iónicos también abre la posibilidad de combinar purificaciones efectivas y rápidas para sistemas de automatización innovadores que incluyen dispositivos microfluídicos.

20 Por lo tanto, con los reactivos de organoestaño soportados sobre líquido iónico (I) de la presente invención, las reacciones se producen rápidamente y la purificación se realiza mediante filtración simple. De este modo, se pueden obtener compuestos radiomarcados con una actividad específica más alta. Esta rapidez de síntesis y purificación es aún más importante con los radionúclidos con semividas cortas, especialmente durante las 7.2 horas de <sup>211</sup>At.

25 Los reactivos de organoestaño soportados sobre líquido iónico de la invención muestran las siguientes ventajas adicionales:

30 - los derivados residuales obtenidos después de la reacción de halogenación y el aislamiento de los compuestos (II) se pueden reciclar;

- los reactivos de organoestaño iónicos (I) y los derivados residuales obtenidos después de la reacción de halogenación y el aislamiento de los compuestos (II) son inodoros y estables a temperatura ambiente.

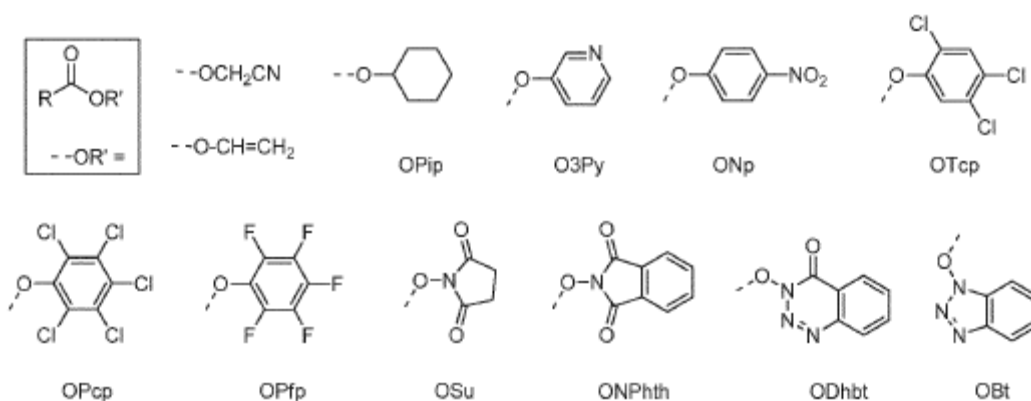
35 Por lo tanto, el uso de los reactivos de organoestaño soportados sobre líquido iónico (I) de la invención en el procedimiento de halogenación de la invención permite la fabricación de compuestos radiomarcados (II) y (III) que tienen una alta actividad específica, sin contaminación por estaño, para aplicaciones preclínicas y/o clínicas, ya sea en usos farmacéuticos o veterinarios.

#### Definiciones

40 En la presente invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

- "Ester activado" se refiere a ésteres en los que el grupo alcoxi es un grupo que retira electrones, preferiblemente OCH<sub>2</sub>CN, OCH=CH<sub>2</sub>, OPip, O3Py, ONp, OTcp, OPcp, O-tetrafluorofenilo, OPfp, O-nitrofenilo, OSu (succinimidilo), sulfosuccinimidilo, ONPhth, ODhbt, OBt. Estos grupos están representados en el siguiente esquema:





- "alquenilo" se refiere a cualquier cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que tiene al menos un doble enlace, de 2 a 12 átomos de carbono, y preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono.

5 - "alquilo" se refiere a cualquier cadena de hidrocarburo lineal, cíclico o ramificado saturado, con 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 6 átomos de carbono, y más preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y tert-butilo.

- "alquinilo" se refiere a cualquier cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que tiene al menos un triple enlace, de 2 a 12 átomos de carbono, y preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono. Ejemplos no limitantes de grupos alquinilo son etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo y sus isómeros, 2-hexinilo y sus isómeros y similares.

10 - "amina" o "amina primaria" se refiere al grupo  $-\text{NH}_2$ . "amina secundaria" se refiere al grupo  $-\text{NHR}$  en la que R es diferente de H, preferiblemente un grupo alquilo; "amina terciaria" se refiere al grupo  $-\text{NRR}'$  en la que R y R' son diferentes de H, preferiblemente representan grupos alquilo.

15 - "anticuerpo" (Ab) como se usa en este documento incluye anticuerpos monoclonales (mAb), anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos (por ejemplo, anticuerpos biespecíficos) y fragmentos de anticuerpos, siempre que exhiban la actividad biológica deseada. Un "fragmento de anticuerpo" comprende una porción de un anticuerpo intacto, preferiblemente la región variable o de unión al antígeno del anticuerpo intacto. Los ejemplos de fragmentos de anticuerpos incluyen fragmentos Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub> y Fv; diacuerpos; anticuerpos lineales (véase la Patente de los Estados Unidos No. 5,641,870; Zapata et al., Protein Eng. 8(10): 1057-1062 [1995]); moléculas de anticuerpos de cadena sencilla, especialmente fragmento variable de cadena sencilla (scFv); y anticuerpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos de anticuerpos.

25 - "arilo" se refiere a un sistema mono o policíclico de 5 a 20, y preferiblemente de 6 a 12, átomos de carbono que tienen un único anillo (esto es, fenilo) o múltiples anillos aromáticos fusionados (por ejemplo, naftilo) o unidos covalentemente, en el que al menos un anillo es aromático. El anillo aromático puede incluir opcionalmente uno o dos anillos adicionales (ya sea cicloalquilo, heterocíclico o heteroarilo) condensados al mismo. Los ejemplos no limitantes de arilo comprenden fenilo, bifenililo, bifenilenilo, naftalen-1- o-2-ilo, binaftil indenilo, acenaftenilo, fenantrilo, pentalenilo, indanilo, tetrahidronaftilo, dihidronaftilo, pirenilo. El grupo arilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre sí, entre un grupo hidroxilo; un grupo alquilo lineal, cíclico o ramificado que comprende 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, en particular metilo, etilo, propilo, butilo; un grupo alcoxi; un átomo de halógeno, en particular bromo, cloro y yodo; un grupo nitro; un grupo ciano; un grupo azido; un grupo aldehído; un grupo de boronato; un fenilo; CF<sub>3</sub>; metilendioxi; etilendioxi; SO<sub>2</sub>NRR', NRR', COOR en la que R y R' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo y arilo; un segundo grupo arilo que puede estar sustituido como se menciona anteriormente.

35 - "azidoalquilo" se refiere al término general de alquilo, que comprende grupos cicloalquilo y heterocíclico como se definen en este documento, que tienen la función azido, comúnmente representada como R-N<sub>3</sub>.

- "azidoarilo" se refiere al término general de arilo, que comprende grupos heteroarilo, como se define en este documento, que llevan la función azido, representada comúnmente como Ar-N<sub>3</sub>.

40 - "grupo bioactivo" o "vector" se refiere a una molécula que puede reconocer un tejido objetivo biológico (dependiendo de la patología que se va a tratar o detectar). Preferiblemente, "grupo bioactivo" o "vector" se refiere a biomoléculas, compuestos orgánicos o nanoportadores. Por "biomoléculas", se entiende un anticuerpo o fragmentos del mismo o cualquier construcción de anticuerpo (como minicuerpos o diacuerpos, resultante de la ingeniería de anticuerpos), así como proteínas recombinantes o péptidos sintéticos seleccionados para unir células diana (por ejemplo, pero no limitado a, anticuerpos). Por "compuestos orgánicos" se refiere a compuestos orgánicos que se unen a las células, o compuestos orgánicos transportados por transportadores expresados por las células (por

- ejemplo, pero sin limitarse a, glucosa, aminoácidos, aminas biogénicas), péptidos que se unen a receptores específicos (por ejemplo, Pero no limitando a receptores de somatostatina, colecistoquinina, neurotensina), aptámeros, haptenos, fármacos. En una realización específica, "vector" se refiere a una pequeña molécula orgánica. Especialmente, este término se puede referir, pero no se limita a biotina, bencilguanidina, dihidroxifenilalanina y sus derivados. Por "nanoportador" se refiere a un compuesto capaz de reconocer las células diana tales como una nanocápsula, un liposoma, un dendrímero o un nanotubo de carbono. Estos nanoportadores pueden estar vinculados si es necesario a ligandos específicos de tumor.

Los grupos bioactivos y objetivos biológicos de interés se ilustran mediante los ejemplos no limitantes a continuación:

Tipo de grupo bioactivo	Objetivo biológico	Familia del grupo bioactivo	Ejemplos del grupo bioactivo
mAb	proteína CAIX	Anti CAIX	Cg250
mAb	CTLA-4	Anti CTLA-4	Ipilimumab
sacárido	TRL4		LPS (lipopolisacárido)
péptido	alfavbeta3 integrina	péptidos RGD	Ciclo-RGD (GAERTNER, Eur. J. Nucl. Med, 2012), Tetrámero RGD (CHENG, Eur J. Nucl. Med, 2011)
Ab	TNF- $\alpha$	anticuerpo anti-TNF- $\alpha$	
péptido	receptores de somatostatina	análogos de somatostatina	OCTREÓTIDO, octreotato, 1-Nal <sup>3</sup> -octreótido (NOC), lanreótida, p-Cl-Phe-cyclo(D-Cys-Tyr-D-Aph (Cbm)-Lys-Thr-Cys)D-Tyr-NH <sub>2</sub> (LM3), p-NO <sub>2</sub> -Phe- cyclo(D-Cys-Tyr-D-Aph(Cbm)-Lys-Thr-Cys)D-Tyr-NH <sub>2</sub> (JR10), Cpa-cyclo(D-Cys-Tyr-D-Aph(Cbm)-Lys-Thr-Cys)D-Tyr-NH <sub>2</sub> , pansomatostatina
péptido	receptores de péptido liberador de gastrina (GRP)	Bombesina, derivados y análogos de bombesina	PEG4-Bombesina (D. WILD, Canc. Res., 2011; S. DäPP, Eur J Nucl Med, 2012), Bombesina, -[D-Tyr <sup>6</sup> , $\beta$ Ala <sup>11</sup> ,Thi <sup>13</sup> ,Nle <sup>14</sup> ]bombesina, PEG <sub>2</sub> -[D-Tyr <sup>6</sup> , $\beta$ Ala <sup>11</sup> ,Thi <sup>13</sup> ,Nle <sup>14</sup> ] bombesina, -4-amino-1-carboximetil-piperidina-D- Phe-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Sta-Leu-NH <sub>2</sub> , D-Phe-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Sta-Leu-NH <sub>2</sub> , RGD-BBN
péptido	receptores de neuropéptido Y	neuropéptido Y análogos	
péptido	receptor del péptido vasoactivo intestinal (VPAC-1)	vasoactivo intestinal y análogos	
péptido	receptores de colecistoquina 2 (CCK)	análogos CCK	CCK-8, minigastrina

péptido	receptor de neuroquinina-1	análogos de neuroquinina-1	
péptido	receptor de melanocortina-1	análogos $\alpha$ -MSH	Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val (H. Guo, J. Nucl Med, 2010)
moléculas pequeñas	receptor de melanocortina-1	análogos $\alpha$ -MSH	derivados de benzamidas (A. Maisonial, J Med Chem, 2011, Eur J Med Chem, 2013)
péptido	receptor de quimiocina 4 (CXCR4)	análogos de quimiocina	Gourni; J. Nucl. Med, 2011,52,1803: SDF1-alfa, FC131 y análogos, T140 y análogos
péptido	receptor de neurotensina (NT)	Neurotensina, y análogos	
molécula pequeña	receptor de neurotensina (NT)	Neurotensina y análogos	
péptido		insulina y análogos	(M. Contino et al., Advances in Alzheimer's Disease 2 (2013) 13-30)
Monocuerpo	IGF-R	Anti-IGF-R	
mAb	IGF-R	Anti-IGF-R	R1507
péptido	P-gp	ligandos P-gp	
mAb	CD20	Anti CD20	Tositumomab (BEXXAR), ibritumumab tiuxetan (Zevalin) Rituximab, Ofatumumab
mAb	CD22	Anti-CD22	epratuzumab
mAb	CD33	Anti-CD33	gemtuzumab
mAb	CD52	Anti-CD52	Alemtuzumab
mAb	CD44-v6	Anti-CD44-v6	U36
mAb	CD105	Anti-CD 105	TCR105
mAb	CD30	Anti-CD30	Brentuximab vedotina (Adcetris)
péptido	integrina $\alpha$ 2 $\beta$ 1		péptido Asp-Gly-Glu-Ala (DGEA)
ésteroides	receptor de estrógenos	análogos de estrógenos	Radiomarcage de estradiol (Academic Radiology, 14, 9, 2007, 1050)
mAb	CD164	Anti-CD164	103B2/9E10, N6B6, 67D2, 105A5 (doi: 10.4049/jimmunol. 165.2.840);
ésteroides	receptores de progesterona	análogos de progestina	16alfa, 17alfa- dioxolano análogos de progestina (J Med Chem. 2006 Jul 27;49(15):4737-44.)

ES 2 746 255 T3

mAb	Beta-amiloide	Anti- Beta-amiloide	11-1F4; WO2014/089500, Aducanumab (imaging)(coupe)
péptido	Beta-amiloide	enlace beta-amiloide	ANA-1, ANA-5 y análogos
mAb	FCGR2A	Anti-FCGR2A (Anti-CD32)	3E8;
Molécula pequeña	Porfirina (precursor de la biosíntesis de)	Precursor de porfirina	Clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico
Molécula pequeña	proteínas de la lámina beta	derivados de tioflavina- T (ThT)	derivados de benzotiazol (WO2010/053218)
mAb	GPA33	Anti-GPA33	A33, KRN330 (Investigational New Drugs, August 2014, Volume 32, Issue 4, pp 682-690)
Molécula pequeña	receptor de acetilcolina nicotínico neuronal (nAChR)	ligandos de unión al receptor nicotínico alfa-7	A-84543 (3-[(1-metil-2(S)-pirrolidinil)metoxi]piridina), AFDB-02 (Synthesis and Evaluation of New Analogs of A-84543 as Nicotinic Acetylcholine Receptor Ligands de Ogunjirin, Adebowale E., Ph.D., HOWARD UNIVERSITY, 2011, 112 pages; 3460685), 2-pirrolidiniloxi-piridinas sustituidas, Nicotina, epibatidina, RJR-2403, SIB-1508Y, ABT-418, A85380 y derivados (WO2005/000806); derivados de azetidiniometoxipiridina
afficuerpo	HER-2	Anti-HER-2	ZHER2:342 (J Nucl Med 2009; 50:417-425), ZHER2: 2891, ZHER2:2395, ZHER2:2891-ABD035  y derivados (J Nucl Med. 2010;51:1131-1138; J Nucl Med. 2013 Jun;54(6):961-8.), ABY-025, ABY-028 y  derivados
mAb	HER-2	Anti-HER-2	Trastuzumab
Moléculas pequeñas		piperidinas	N-metilpiperidin-4-il acetato, N-metilpiperidin-4-il propionato
Moléculas pequeñas	Colinesterasa (inhibidor)	anticolinesterasa	Galantamina; molecules in Mol. BioSyst., 2013,9, 792-805
Moléculas pequeñas	c-Met (receptor de tirosina quinasa)	Inhibidor de tirosina quinasa (TK)	AH113804
Moléculas pequeñas		Inhibidor de tirosina quinasa (TKI)	Erlotinib, sorafenib, Imatinib, dasatinib, nilotinib, pazobanib, vandetanin, vemurafenib, crizotinib

ES 2 746 255 T3

mAb	cMet	Anti-cMet	DN30
mAb	vegf	Anticuerpos Anti-vegf	Bevacizumab WO2005/000900
Monocuerpos (adnectina)	vegfr	Antagonista de Vegfr2	pegdinetanib
hormonas		moduladores de los receptores de andrógenos	
mAb	egfr	anti-egfr	Cetuximab, panitumumab, L19-SIP,
monocuerpo	egfr	anti-egfr	
proteína	Anexina A2	Ligandos de Anexina A2	
proteína	Anexina V	Ligando de Anexina	Anexina V (The scientific World Journal, 2014, Kazuma Ogawa)
scFV	ED-B-fibronectina	anti-ED-B- fibronectina	
mAb	ED-B-fibronectina	anti-ED-B- fibronectina	L19-SIP
minicuerpo	PSMA	Anti-PSMA	minicuerpo HuJ591
mAb	PSMA	Anti-PSMA	J591, WO2011/069019, 7E11
diacuerpos	PSMA	Anti-PSMA	WO2011/069019
Molécula pequeña	psma	Ligando de Psma	ácido 2-(3-{1-carboxi-5-[(6-[F]fluoro-piridina-3-carbonil)-amino]-pentil}-ureido)-pentanodioico, ácido 2-(3-{1-carboxi-5-[piridina-3-carbonil)-amino]-pentil}-ureido)-pentanodioico
mAb	MCSP	anticuerpo antimelanoma	
Molécula pequeña	receptor folato	Ligando del receptor folato	Folato y derivados de folato
mAb	receptor folato alfa	Receptor anti-folato alfa	FARLETUZUMAB (MORAb-003)
Molécula pequeña	Huesos	Mineralización ósea	Familia de fosfonatos
Molécula pequeña	PD1	receptor PD1	ligando PD1
mAb	PD1	receptor PD1	ligando PD1 (Onco target and therapy, M. Lagrec, 2014,p 1115)

ES 2 746 255 T3

mAb, Fab'	CEA	Anti-CEA	IMMU-4, arcitumomab, M5A, T84, 2A3, 2A3-mFc, 9A6 (Journal of Controlled Release, 05/2012; 161(1):18-24.); WO 2012/040824
scFv	CEACAM1	Anti-CEACAM1	DIATHIS1
mAb	endosialina		ONTUXIZUMAB (MORAb-004)
anticuerpo IgG1 quimérico	mesotelina	Anti-mesotelina	AMATUXIMAB (MORAb-009)
mAb	GM3	Anti-GM3	MORAb-050
mAb	GD3	Anti-GD3	
mAb	Factor tisular	Anti-TF	MORAb-066
Molécula pequeña	Receptor de endotelina	Ligando del receptor de endotelina(antagonista)	Atrasentan
Molécula pequeña	Beta amiloide	enlace Beta amiloide	AZD-2995; AZD-2184; AZD-4694, AZPET
mAb	antígeno de carbohidrato LewisY	antígeno de carbohidrato anti-Lewis Y	B3
oligonucleótido	CDK	oligonucleótido antisentido inhibidor CDK	
mAb o fragmentos	tau	anticuerpos anti-tau humanos)	WO2014/100600
Ab	notch3	anticuerpos anti-notch3	WO2014/100435
Molécula pequeña		Lenalidomida y análogos	lenalidomida
mAb	CD38	anticuerpos anti-CD38	
mAb	CD138	anticuerpos anti-CD38	BB4, 9E7
hapteno		hapteno	En-DTPA, péptido o heteropéptido que contiene la secuencia "Histidil-succinimidil-glicilo"
Biotina	Biotina	Biotina	biotina

Anticuerpos multiespecíficos y/o multivalentes		definidos y obtenidos como se describe en WO03/057829, WO2013/005194, WO 2011/069104, WO2013/005194, WO2010/108127, WO 2014/081954, WO2014/144280, CN103694354, US2014/213771, WO2011/131746, US2009/182127, WO20 14/082179
Complejos multiespecíficos		tales como los descritos en WO2014/144600, WO2014/096015

- "cicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico o policíclico, opcionalmente ramificado, tal como para ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

- "cicloalqueno" se refiere a un grupo alqueno cíclico o policíclico, opcionalmente ramificado.

5 - "cicloalquino" se refiere a un grupo alquino cíclico o policíclico, opcionalmente ramificado.

- "heteroarilo" se refiere a anillos aromáticos de 5 a 12 átomos de carbono o sistemas de anillos que contienen de 1 a 2 anillos que están condensados o unidos covalentemente, por lo general que contienen de 5 a 6 átomos; al menos uno de los cuales es aromático en el que uno o más átomos de carbono en uno o más de estos anillos se pueden reemplazar por átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre en la que los heteroátomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente y los heteroátomos de nitrógeno opcionalmente se puede cuaternizar. Tales anillos se pueden condensar con un anillo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocíclico. Los ejemplos no limitantes de tal heteroarilo, incluyen: pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, oxatriazolilo, tiazotriazolilo, piridinilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, oxazinilo, dioxinilo, tiazinilo, triazinilo, imidazo [2,1-b][1,3]tiazolilo, tieno[3,2-b] furanilo, tieno [3,2-b] tiofenilo, tieno [2,3-d] [1,3] tiazolilo, tieno [2,3-d] imidazolilo, tetrazolo [1,5-a] piridinilo, indolilo, indolizínilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, 1,3-benzoxazolilo, 1,2-bencisoxazolilo, 2,1-bencisoxazolilo, 1,3-benzotiazolilo, 1,2-benzoisotiazolilo, 2,1-benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, 1,2,3-benzoxadiazolilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo, 1,2,3-benzotiadiazolilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, tienopiridinilo, purinilo, imidazo [1,2-a] piridinilo, 6-oxo-piridazin-1(6H)-ilo, 2-oxopiridina-1(2H)-ilo, 6-oxo-piridazin-1(6H)-ilo, 2-oxopiridin-1(2H)-ilo, 1,3-benzodioxolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo. El grupo heteroarilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente uno de otro, entre un grupo hidroxilo; un grupo alquilo lineal, cíclico o ramificado que comprende 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, en particular metilo, etilo, propilo, butilo; un grupo alcoxi; un átomo de halógeno, en particular bromo, cloro y yodo; un grupo nitro; un grupo ciano; un grupo azido; un grupo aldehído; un grupo de boronato; un fenilo; CF<sub>3</sub>; metilendioxi; etilendioxi; SO<sub>2</sub>NRR', NRR', COOR en la que R y R' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino y arilo.

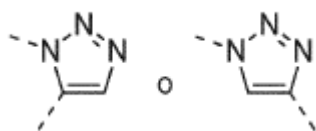
- "heterocíclico" se refiere a grupos cíclicos no aromáticos, totalmente saturados o parcialmente insaturados (por ejemplo, monocíclicos de 3 a 7 miembros, bicíclicos de 7 a 11 miembros, o que contienen un total de 3 a 10 átomos en el anillo) que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene un átomo de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente y los heteroátomos de nitrógeno opcionalmente se pueden cuaternizar. Los anillos de heterociclos de múltiples anillos se pueden condensar, formar puente y/o unir a través de uno o más átomos espiro. Los grupos heterocíclicos no limitantes de ejemplo incluyen aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, piperidinilo, azetidínilo, 2-imidazolinilo, pirazolidínilo, imidazolidínilo, isoxazolinilo, oxazolidínilo, isoxazolidínilo, tiazolidínilo, isotiazolidínilo, piperidinilo, piperidinilo, succinimidilo, 3H-indolilo, indolinilo, isoindolinilo, 2H-pirrolilo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, 4H-quinolizínilo, 2-oxopiperazinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, 2-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, tetrahidro-2H-pirano, 2H-pirano, 4H-pirano, 3,4-dihidro-2H-pirano, oxetano, tietano, 3-dioxolano, 1,4-dioxano, 2,5-dioximidazolidínilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodínilo, indolinilo, tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolin-1-ilo, tetrahidroisoquinolin-2-ilo, tetrahidroisoquinolin-3-ilo, tetrahidroisoquinolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilsulfóxido, tiomorfolin-4-ilsulfona, 1, 3-dioxolano, 1,4-oxatiano, 1,4-ditiano, 1,3,5-trioxano, 1H-pirrolizínilo, tetrahidro-1,1-dioxotiofenilo, N-formilpiperazinilo y morfolin-4-ilo.

- "heteropéptido" se refiere a un péptido que comprende al menos un aminoácido y al menos un bloque de construcción que no es un aminoácido. El término "aminoácido" incluye tanto los isómeros L como D de los aminoácidos naturales y los aminoácidos no naturales. Ejemplos de aminoácidos naturales son glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina. Otros aminoácidos incluyen, por ejemplo, norleucina, norvalina,

bifenilalanina o fenilalanina sustituida. La parte no aminoácida de ejemplo no limitada del heteropéptido incluye ácido beta-glutámico, beta-alanina, ácido amino benzoico, ácido succínico, ácido oxálico o etilendiamina.

5 - "enlazante" se refiere a un enlace covalente único o una unidad estructural que comprende series de enlaces covalentes estables, la unidad estructural a menudo incorpora 1-40 átomos de valencia plural seleccionados del grupo que consiste en C, N, O, S y P, que unen covalentemente un función reactiva o grupo bioactivo al grupo arilo o heteroarilo del reactivo de organoestaño soportado sobre líquido iónico (I) o de los compuestos (II) o (III) de la invención. El número de átomos valentes plurales en un enlazante puede ser, por ejemplo, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 25, 30 o un número mayor hasta 40 o más. Un enlazante puede ser lineal o no lineal; algunos enlazantes tienen cadenas laterales colgantes o grupos funcionales colgantes (o ambos). Ejemplos de tales unidades estructurales colgantes son modificadores de hidrofilia, por ejemplo grupos solubilizantes como, por ejemplo sulfo (-SO<sub>3</sub>H o -SO<sub>3</sub><sup>-</sup>). En una realización, el "enlazante" se compone de cualquier combinación de enlaces carbono-carbono simples, dobles, triples o aromáticos, enlaces carbono-nitrógeno, enlaces nitrógeno-nitrógeno, enlaces carbono-oxígeno y enlaces carbono-azufre. A modo de ejemplo, los enlazantes pueden consistir en una combinación de unidades estructurales seleccionadas entre alquilo, -C(O)NH-, -C(O)O-, -NH-, -S-, -O-, -C(O)-, -S(O)<sub>n</sub> donde n es 0, 1 o 2; -O-; anillos monocíclicos de 5 o 6 miembros y grupos funcionales colgantes opcionales, por ejemplo sulfo, hidroxilo y carboxi.

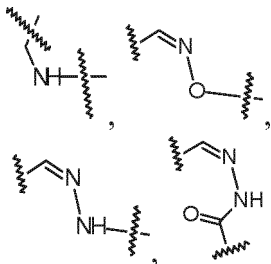
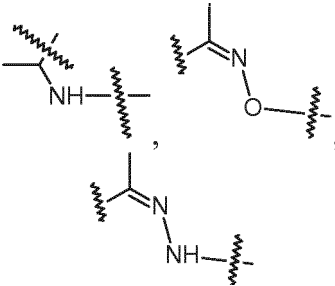
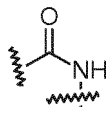
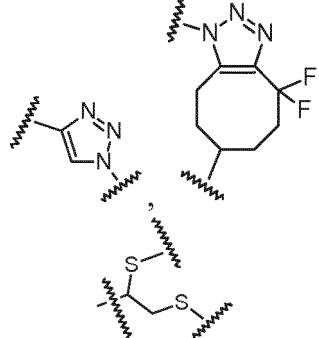
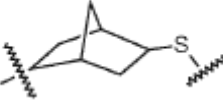
20 En el caso en el que el enlazante está unido a un grupo reactivo, el grupo reactivo se puede hacer reaccionar con una sustancia reactiva con el mismo, por lo que el enlazante se une a un grupo bioactivo. En este caso, el enlazante por lo general contiene un residuo del grupo reactivo (tal como por ejemplo el grupo carbonilo de un éster o un grupo triazolo resultante de una reacción de clic entre una azida y un alquino). Por "grupo triazolo" se refiere a la siguiente fracción:

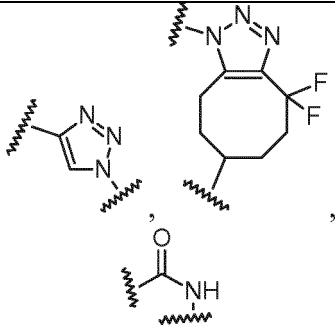
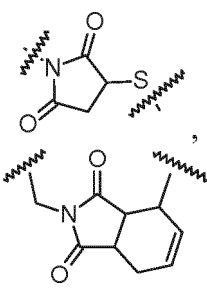
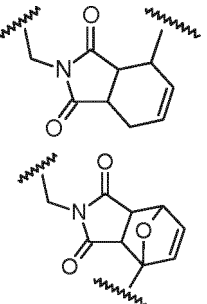
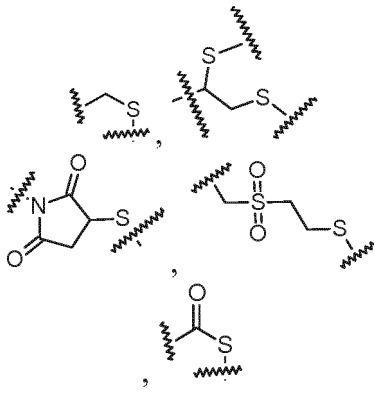


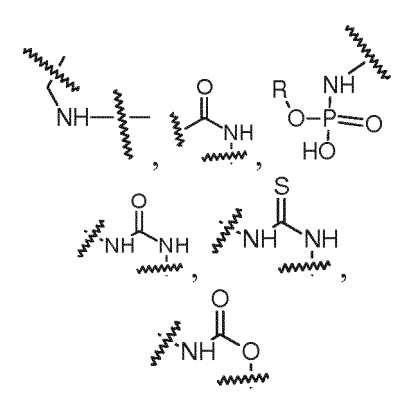
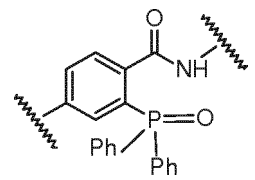
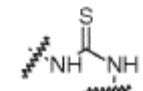
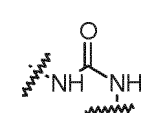
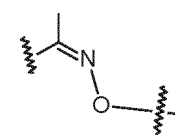
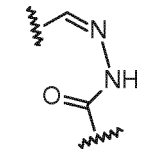
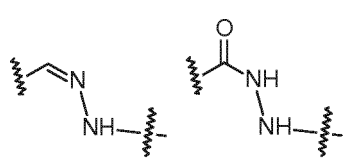
Otros ejemplos de residuos de residuos de acoplamiento resultantes del acoplamiento entre funciones reactivas son los siguientes:

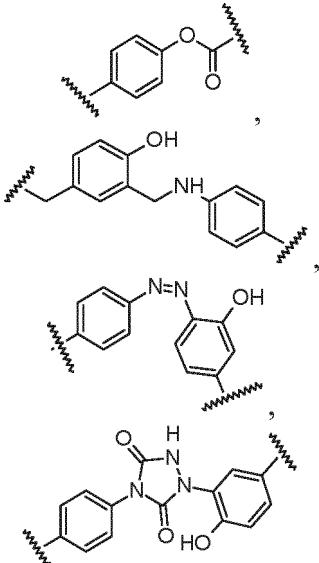
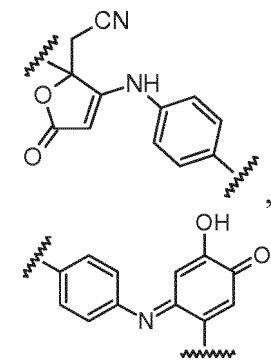
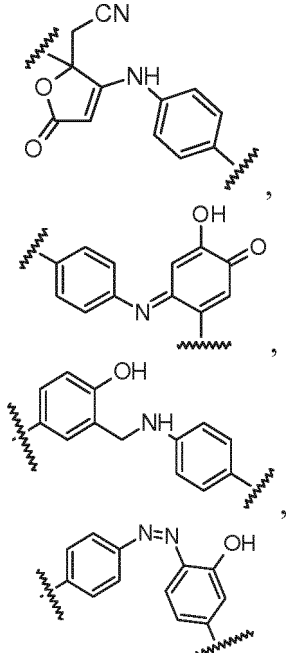
función reactiva A	función reactiva B	residuo de acoplamiento	ejemplos de residuo de acoplamiento
ácido carboxílico	amina, hidroxilo, sulfhidrilo, hidrazina	amida, éster, tioéster, hidrazida:	
éster activado	amina, hidroxilo, sulfhidrilo hidrazina	amida, éster, tioéster, hidrazida	

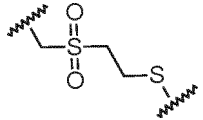
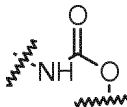
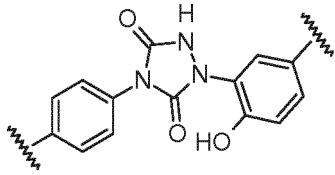
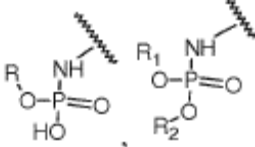


aldehído	amina, alcoxiamina, hidrazina, hidrazida	amina, oxima hidrazona	
cetona	amina, alcoxiamina, hidrazida, hidrazina	amina, oxima, hidrazona	
tioéster	azida	amida (a través de la unión de Staudinger sin rastro)	
alquino	azida, tiol	triazolil tioéter,	
alqueno	tiol	tioéter	
azida	alquino, fosfina, tioéster	triazol, amida (a través de la unión de Staudinger sin rastro)	

			
maleimida	sulfhidrilo, dieno	tioéter, alqueno cíclico	
dieno	maleimida	alqueno cíclico	
hidroxilo	ácido carboxílico, éster activado, éster de tosilato	éster, éter	
tiol	alqueno, alquino, maleimida, ácido carboxílico, éster activado, éster de tosilato, vinilsulfona	tioéter, tioéster	

amina	aldehído, cetona, hidroxilo (oxidación), éster de tosilato, ácido carboxílico, éster activado, isotiocianato, isocianato, alquilfosfato, éster de carbonato	amina, amida, fosforamidato, tiourea, urea, carbamato	
fosfina	azida	amida	
isotiocianato	amina	tiourea	
isocianato	amina	urea	
alcoxiamina	aldehído, cetona	oxima	
hidrazida	aldehído, cetona,	hidrazona	
hidrazina	aldehído, cetona, ácido carboxílico, éster activado	hidrazona, hidrazida	

<p>fenol</p>	<p>ácido carboxílico, anilina, derivados de PTAD</p>	<p>éster, fenol sustituido, compuestos azo</p>	
<p>2-aminofenol</p>	<p>anilina</p>		
<p>anilina</p>	<p>ácido carboxílico, 2-aminofenol, fenol</p>	<p>anilida, fenol sustituido, compuestos azo,</p>	

éster de tosilato	amina, hidroxilo, sulfhidrilo,	amina alquilada, tioéter, éter	
vinilsulfona	sulfhidrilo		
éster de carbonato	amina	carbamato	
derivados PTAD	fenol		
fosfato de alquilo	amina	fosforamidato	

5 - "neurotransmisor" se refiere a productos químicos endógenos que transmiten señales a través de una sinapsis desde una neurona (célula cerebral) a otra neurona 'diana'. Ejemplos de neurotransmisores son: aminoácidos tales como, por ejemplo, glutamato, aspartato, D-serina, ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) o glicina; monoaminas tales como por ejemplo dopamina (DA), norepinefrina (noradrenalina; NE, NA), epinefrina (adrenalina), histamina o serotonina (SER, 5-HT); trazas de aminas tales como por ejemplo fenetilamina, N-metilfenetilamina, tiramina, 3-yodotironamina, octopamina o triptamina; péptidos tales como, por ejemplo, somatostatina, sustancia P, transcripción regulada de anfetamina y cocaína o péptidos opioides; gasotransmisores tales como, por ejemplo, óxido nítrico (NO), monóxido de carbono (CO) o sulfuro de hidrógeno (H<sub>2</sub>S); acetilcolina (ACh), adenosina, anandamida. "Fármaco simpatomimético" se refiere a compuestos que imitan los efectos de las sustancias neurotransmisoras del sistema nervioso simpático tales como catecolaminas, epinefrina (adrenalina), norepinefrina (noradrenalina), dopamina, etc. Ejemplos de fármacos simpatomiméticos pueden ser fármacos de acción directa, tales como agonistas  $\alpha$ -adrenérgicos, agonistas  $\beta$ -adrenérgicos (tales como por ejemplo salbutamol, fenilefrina, isoproterenol, dobutamina) y agonistas dopaminérgicos (tales como por ejemplo fenoldopam); o fármacos de acción indirecta, tales como MAOI, inhibidores de COMT, estimulantes de liberación e inhibidores de recaptación que aumentan los niveles de catecolaminas endógenas, norepinefrina y bloqueo del transportador de dopamina (tal como, por ejemplo, anfetaminas b, incluida MDMA, efedrina, cocaína).

10 - "Cadena de PEG" o "cadena de polietilenglicol" se refiere a un oligómero o polímero de óxido de etileno, con una masa molecular inferior a 20,000 g/mol.

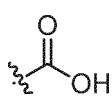
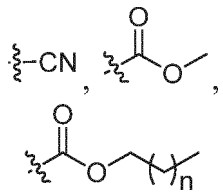
20 - "fosfina protegida" se refiere a un grupo fosfina -PR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan de H, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo o incluso un átomo de fósforo (difosfina) en que el par solitario (par de electrones de valencia) del átomo de fósforo está en un enlace dativo, deshabilitando la nucleofilicidad del átomo de fósforo y, por lo tanto, su reactividad hacia el grupo funcional electrófilo; el enlace dativo es escindible en condiciones específicas. Ejemplos de fosfinas protegidas son fosfina-boranos.

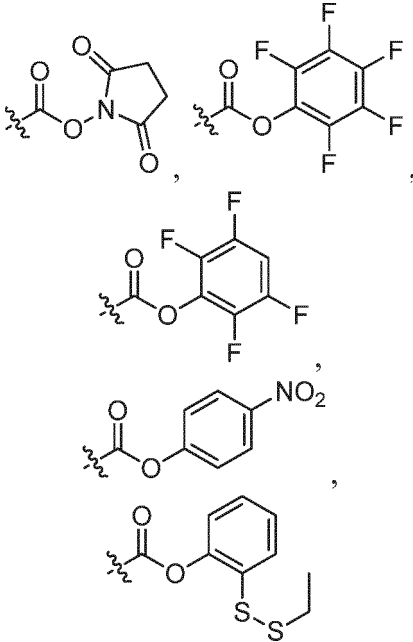

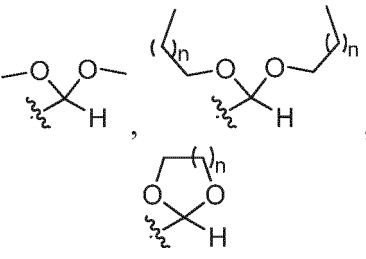
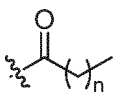
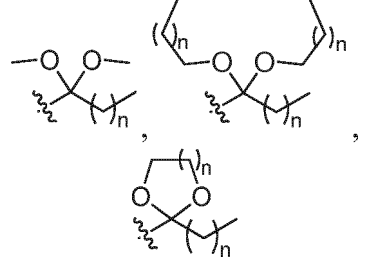
25 - "tiol protegido" se refiere a un grupo tiol -SH en el que el hidrógeno está sustituido con un grupo protector seleccionado por su capacidad de ser escindible en condiciones específicas (condiciones ácidas, por ejemplo), deshabilitando la nucleofilicidad del átomo de azufre, y por lo tanto su reactividad hacia grupos funcionales

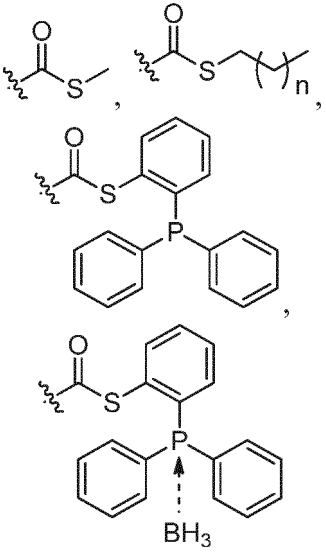
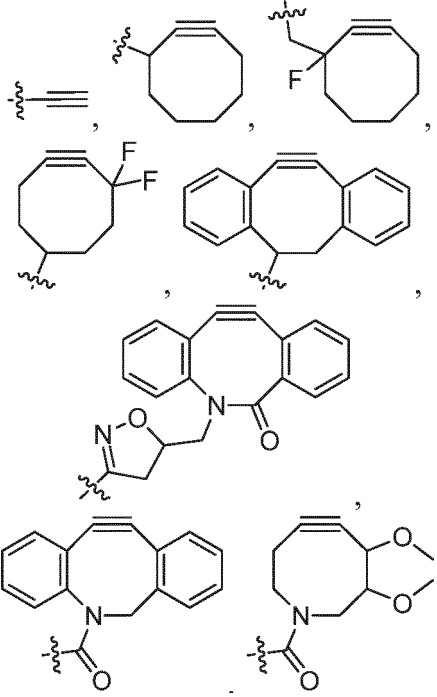


electrofílicos o la formación de enlaces disulfuro. Ejemplos de tioles protegidos son tioacetato o disulfuro, tal como por ejemplo el grupo 2-piridilditio.

5 - "función reactiva" se refiere a un grupo capaz de reaccionar con otro grupo químico para formar un enlace covalente, es decir, es reactivo covalentemente bajo condiciones de reacción apropiadas, y generalmente representa un punto de unión para otra sustancia. El grupo reactivo es una unidad estructural en los compuestos de la presente invención que es capaz de reaccionar químicamente con un grupo funcional en un compuesto diferente para formar un enlace covalente. Los grupos reactivos generalmente incluyen nucleófilos, electrófilos y grupos fotoactivables. En una realización preferida, "función reactiva" se refiere a cualquier grupo químico que es reactivo frente a las funciones químicas de un vector (esto es, grupo bioactivo) y, de este modo, permite la formación de un enlace químico estable entre el vector y el precursor radiomarcado. La formación del enlace estable entre el vector y la función reactiva del precursor radiomarcado puede ocurrir en una sola etapa o en una síntesis de múltiples etapas. Según una primera realización, el grupo reactivo puede estar bajo forma desprotegida y, de este modo, se puede usar directamente para reaccionar con el grupo reactivo del vector. Según una segunda realización, el grupo reactivo puede estar bajo forma protegida y, de este modo, se debe desproteger antes de reaccionar con el grupo reactivo del vector. Según una realización, "función reactiva" se puede referir, pero no se limita a funciones reactivas protegidas o no protegidas seleccionadas de ácido carboxílico, nitrilos, ésteres (por ejemplo, pero sin limitarse a ésteres etílicos y metílicos), éster activado (por ejemplo, pero no limitado a, succinimidilo, sulfosuccinimidilo, tetrafluorofenilo, pentafluorofenilo, ésteres de nitrofenilo), aldehído, acetal, cetona, cetal, alquino, azida, alqueno, dieno, maleimida, maleimida protegida, alcohol (esto es, hidroxilo), éter, fenol, 2-aminofenol, , tiol, tioéster, tioéter, tiosulfonato, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, alcóxiamina, anilina, amida, fosfina, fosfato de alquilo, isocianatos, isotiocianatos, hidrazida, hidrazina, éster de tosilato, vinilsulfona, carbamato, éster de carbonato, 4-fenil-1,2,4-triazol-3,5- diona (PTAD), sulfuro, azidoalquilo y azidoarilo.

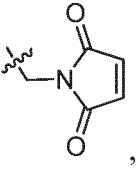
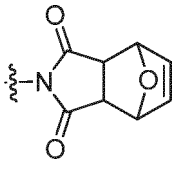
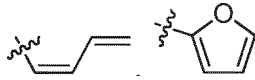

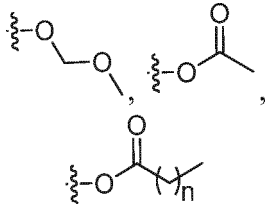

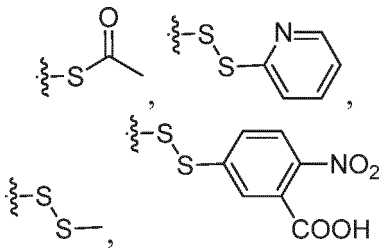
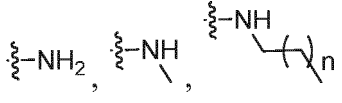
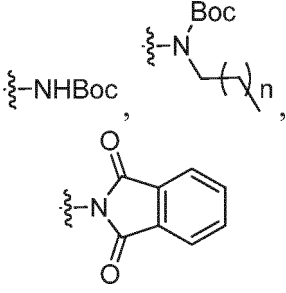
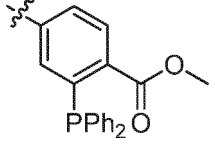
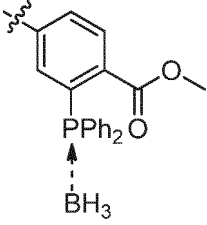
Los ejemplos ilustrativos de tales funciones reactivas son los siguientes:

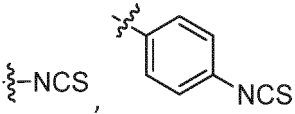

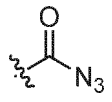
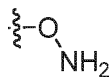
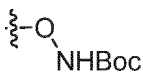
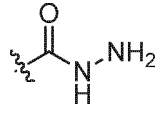
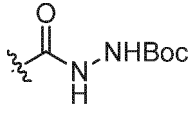
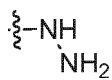
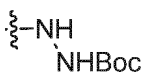
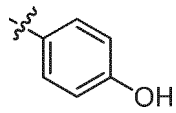
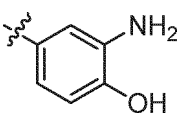
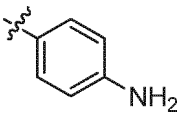
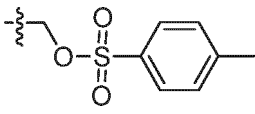
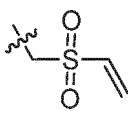
Tipo de función reactiva	ejemplos de función reactiva	
	forma no protegida	forma protegida
ácido carboxílico		 <p>en la que n representa un número entero que va desde 0 a 10</p>

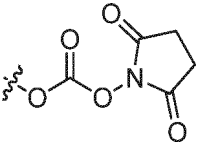
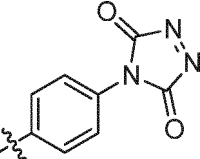
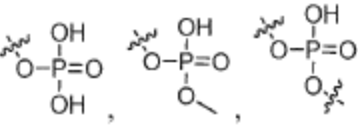
<p>éster activado</p>	 <p>(véase también la definición de ésteres activados anteriormente)</p>	
<p>aldehído</p>		 <p>en la que n representa un número entero que va desde 0 a10</p>
<p>cetona</p>	 <p>en la que n representa un número entero que va desde 0 a 10</p>	 <p>en la que n representa un número entero que va desde 0 a 10</p>

<p>tioéster</p>	 <p>en la que n representa un número entero que va desde 0 a 10</p>	
<p>alquino</p>		
<p>alqueno</p>		
<p>azida</p>		



<p>maleimida</p>		
<p>dieno</p>		
<p>hidroxilo</p>		 <p>en la que n representa un número entero que va desde 0 a 10</p>
<p>tiol</p>		 <p>, tiosulfonatos</p>
<p>amina</p>	 <p>en la que n representa un número entero que va desde 0 a 10</p>	
<p>fosfina</p>		

isotiocianato		
isocianato		
alcoxiamina		
hidrazida		
hidrazina		
fenol		
2-aminofenol		
anilina		
éster de tosilato		
vinilsulfona		

éster de carbonato		
Derivados de PTAD		
fosfato de alquilo		

- "radiohalógeno" se refiere a un isótopo radioactivo de un átomo de halógeno, preferiblemente  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{211}\text{At}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{18}\text{F}$ , más preferiblemente  $^{125}\text{I}$ ,  $^{211}\text{At}$  o  $^{18}\text{F}$ , más preferiblemente  $^{211}\text{At}$  o  $^{18}\text{F}$ .

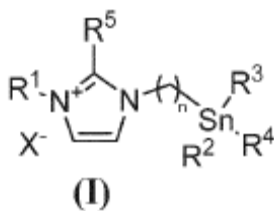
- 5 -  $\text{Y}^*$  representa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de radiohalógeno. Según una realización específica,  $\text{Y}^*$  representa  $^{125}\text{I}$ . Según otra realización específica,  $\text{Y}^*$  representa  $^{211}\text{At}$ . Según otra realización específica,  $\text{Y}^*$  representa  $^{18}\text{F}$ .

A menos que se indique lo contrario, se llega a la nomenclatura de los sustituyentes que no se definen explícitamente en este documento nombrando la porción terminal de la funcionalidad seguida de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por ejemplo, el sustituyente "arilalquilo" se refiere al grupo (arilo)-(alquilo)-.

## 10 Descripción detallada

Reactivo de organoestaño soportado sobre líquido iónico (I)

La presente invención se refiere a un reactivo de organoestaño soportado sobre líquido iónico de fórmula (I)



en la que:

- 15  $\text{X}^-$  representa un anión, preferiblemente  $\text{X}^-$  representa un anión seleccionado del grupo que comprende haluro, acetato, trifluoroacetato, triflato (Tf),  $\text{NTf}_2^-$ , alquilsulfato, sulfonato, tetrafluoroborato ( $\text{BF}_4^-$ ), tetraarilborato, hexafluorofosfato ( $\text{PF}_6^-$ ),  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{SbF}_6^-$ , prolinato, hidróxido, sulfato de hidrógeno, tetracloroferrato, tetracloruro de aluminio, perfluorobutilsulfonato, p-toluenosulfonato, formiato y dihidrógeno fosfato; más preferiblemente  $\text{X}^-$  representa  $\text{BF}_4^-$ ,  $\text{PF}_6^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{I}^-$ ,  $\text{NTf}_2^-$ , incluso más preferiblemente  $\text{X}^-$  representa  $\text{BF}_4^-$ ,  $\text{PF}_6^-$  o  $\text{Br}^-$ ;
- 20  $n$  representa un número entero que va desde 3 a 10, preferiblemente  $n$  representa 4, 5, 6, 7 u 8, más preferiblemente  $n$  representa 6;
- $\text{R}^1$  representa un grupo alquilo, una cadena de PEG, preferiblemente  $\text{R}^1$  representa metilo, etilo, n-butilo;
- $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  representan cada uno independientemente un grupo alquilo, preferiblemente  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  son ambos n-butilo;
- $\text{R}^5$  representa H, alquilo o arilo, preferiblemente H, metilo o fenilo;
- 25  $\text{R}^4$  representa:

- un vector arilo como se define a continuación; o

- un grupo seleccionado de arilo y heteroarilo sustituido con uno o más sustituyentes -L-M en el que:

L representa un enlace sencillo o un enlazante seleccionado entre arilo, heteroarilo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquinilo, cicloalquinilo o una combinación de los mismos;

5 dichos grupos están opcionalmente sustituidos con al menos un grupo seleccionado de oxo, tioxo, hidroxilo, éter, ácido carboxílico, éster, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, heterociclilo, alquinilo, cicloalquinilo, amina, amida, guanidina, imino, nitro, nitrilo, azida, sulfhidrilo, sulfuro, tioéster, tioéter, sulfito, sulfato, fosfina, fosfito, fosfato, halógeno;

10 dichos grupos están opcionalmente interrumpidos o terminados por -O-, -S-, -NR<sup>6</sup>- en la que R<sup>6</sup> es H o alquilo, o una combinación de los mismos; y opcionalmente, L comprende adicionalmente un residuo de un grupo reactivo a través del cual L está unido a M;

M representa:

15 una función reactiva seleccionada de ácido carboxílico, nitrilo, éster, éster activado, aldehído, acetal, cetona, cetal, alquino, azida, alqueno, dieno, maleimida, maleimida protegida, hidroxilo, fenol, 2-aminofenol, tiol, tioéster, tioéter, tiosulfonato, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, alcoxiamina, anilina, amida, fosfina, fosfato de alquilo, isocianatos, isotiocianatos, hidrazida, hidrazina, éster de tosilato, vinilsulfona, carbamato, éster de carbonato, 4-fenil-1,2,4-triazol-3,5-diona, sulfuro, azidoalquilo y azidoarilo; o

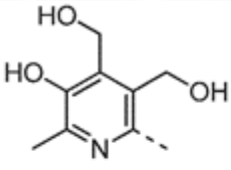
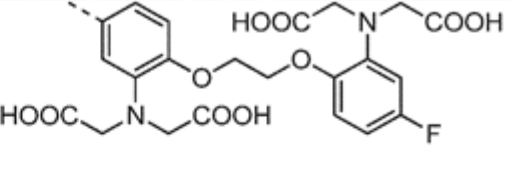
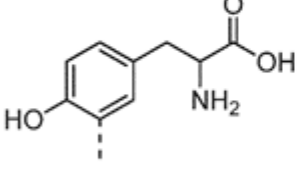
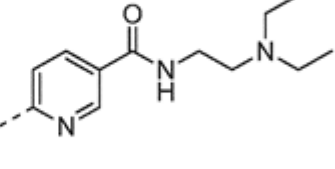
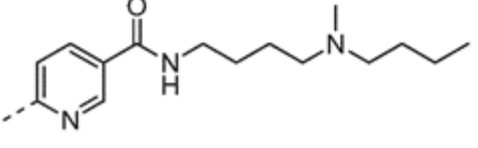
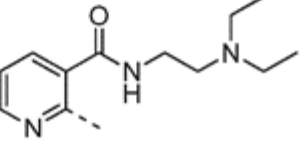
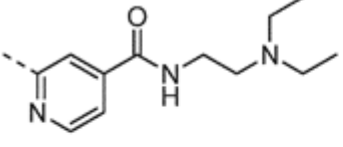
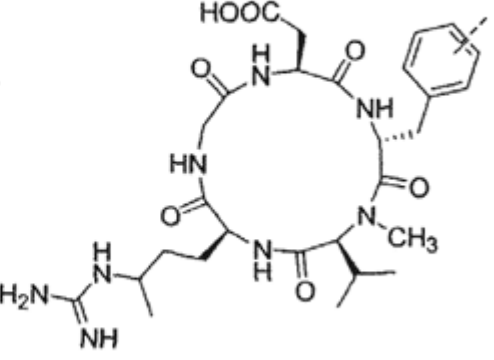
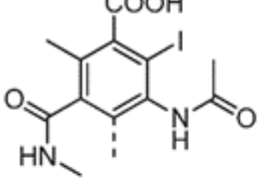
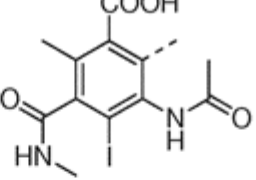
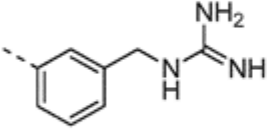
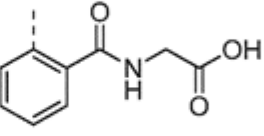
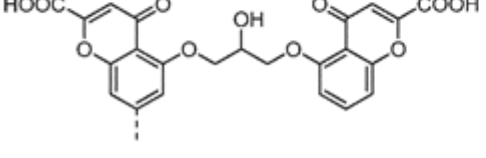
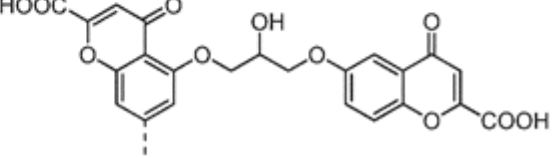
20 un grupo bioactivo seleccionado de aminoácido, amina biogénica, péptido, heteropéptido, proteína, anticuerpo o fragmento del mismo, monocuerpo, afficuerpo, construcción de anticuerpo tal como, por ejemplo, minicuerpo o diacuerpo, sacárido, polisacárido, bencilguanina, biotina, avidina, nucleótido, oligonucleótido, microARN, hapteno, aptámero, ligando, enzima, sustrato enzimático, esteroide, hormona, porfirina, neurotransmisores, fármaco simpatomimético, vitamina, fosfonato, nanoportador tal como, por ejemplo, nanocápsulas, liposomas, dendrímeros, nanotubos de carbono y combinaciones de los mismos;

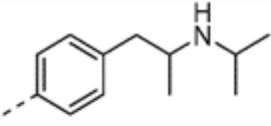
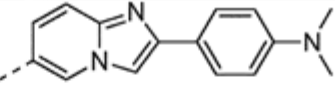
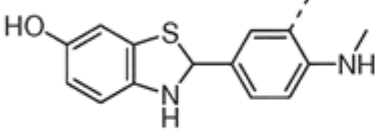
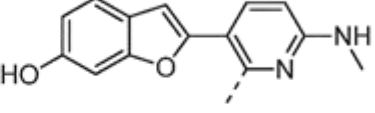
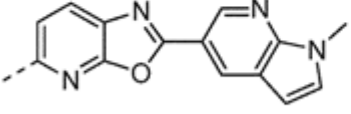
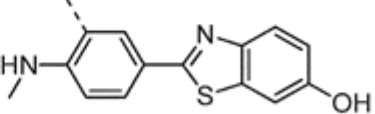
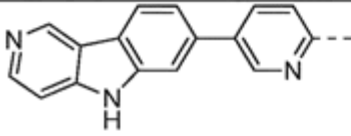
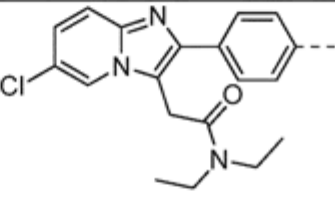
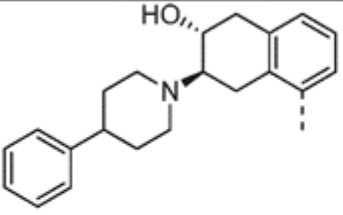
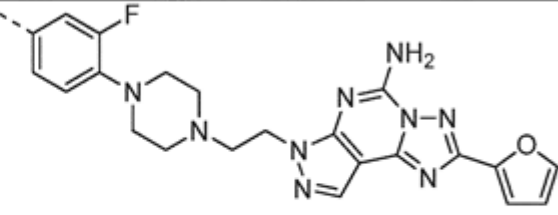
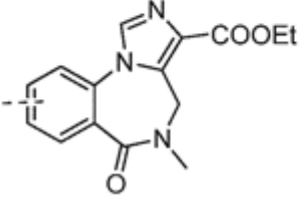
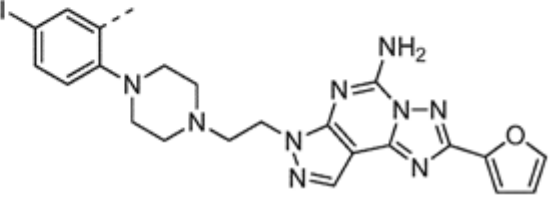
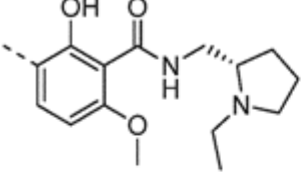
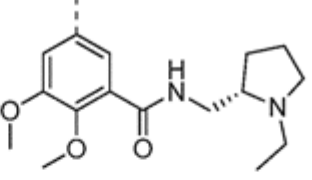
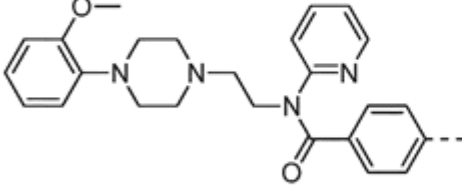
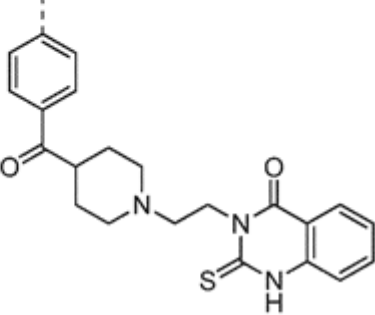
25 dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido además con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo; alquilo lineal, cíclico o ramificado que comprende 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono; arilo; heteroarilo; heterociclilo; arilheterociclilo; alcoxi; halógeno nitro; ciano; azido; aldehído; boronato fenilo; CF<sub>3</sub>; -CH(OH)(CF<sub>3</sub>); -CH(OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>); metilendioxi; etilendioxi; SO<sub>2</sub>NRR', NRR', COOR, CONRR', NRCOR' en la que R y R' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquinilo, cicloalquinilo y arilo.

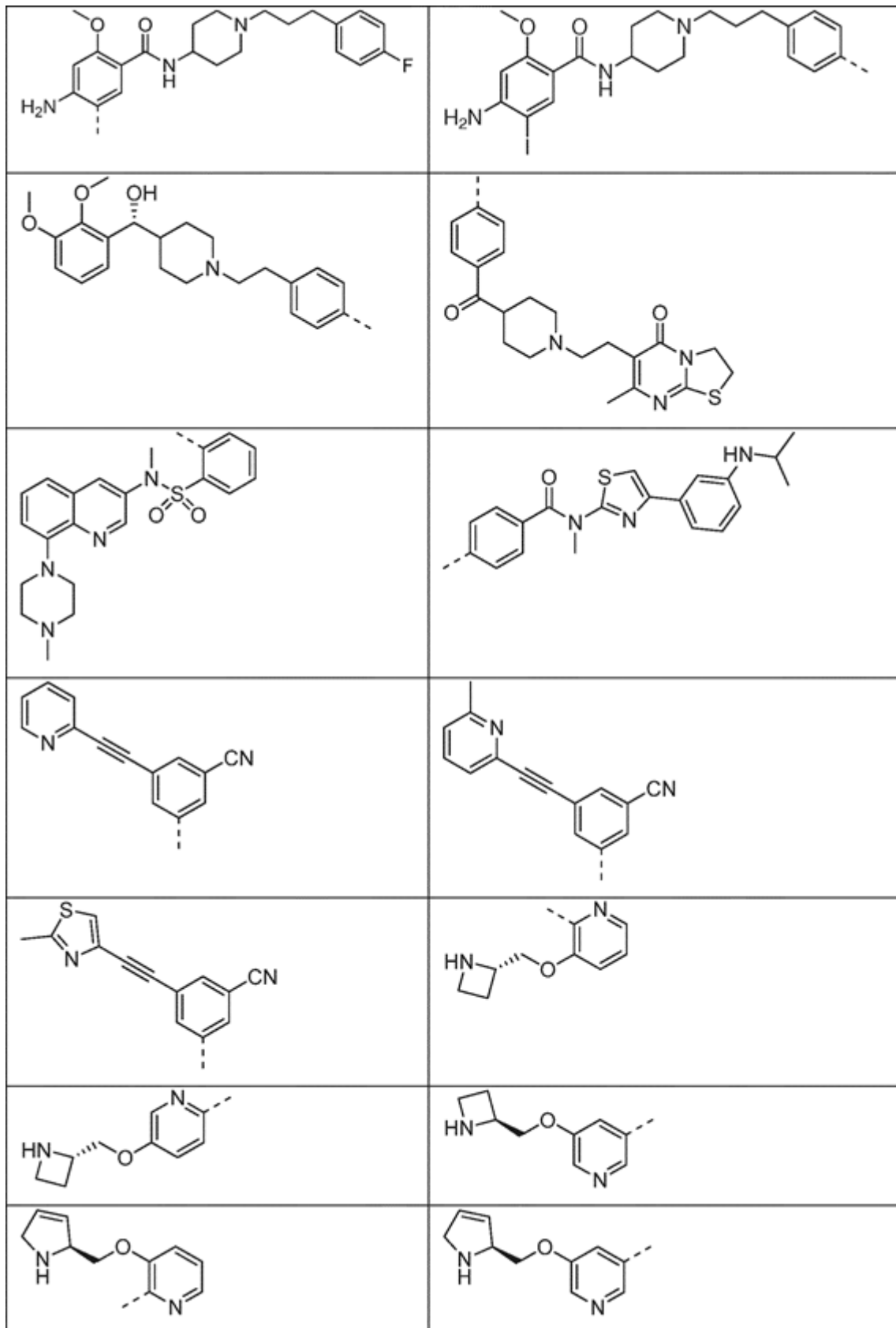
30 Según la invención, el compuesto (I) es tal que:

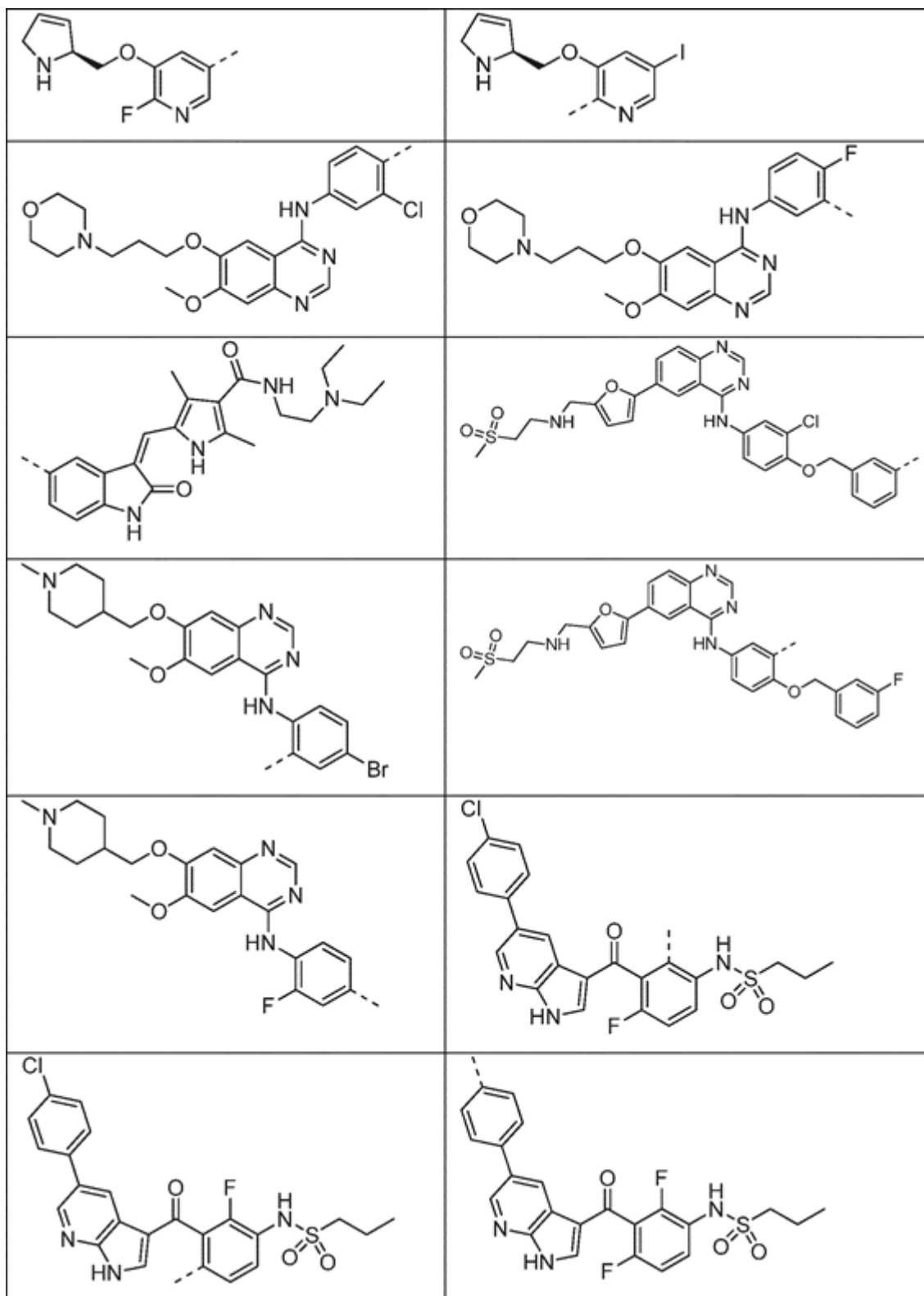
- cuando n es igual a 6, X<sup>-</sup> es Br, R<sup>1</sup> es etilo, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son ambos n-butilo y R<sup>5</sup> es H, entonces R<sup>4</sup> no es 4-metoxifenilo.

Según la invención, cuando R<sup>4</sup> es un vector arilo, R<sup>4</sup> es:

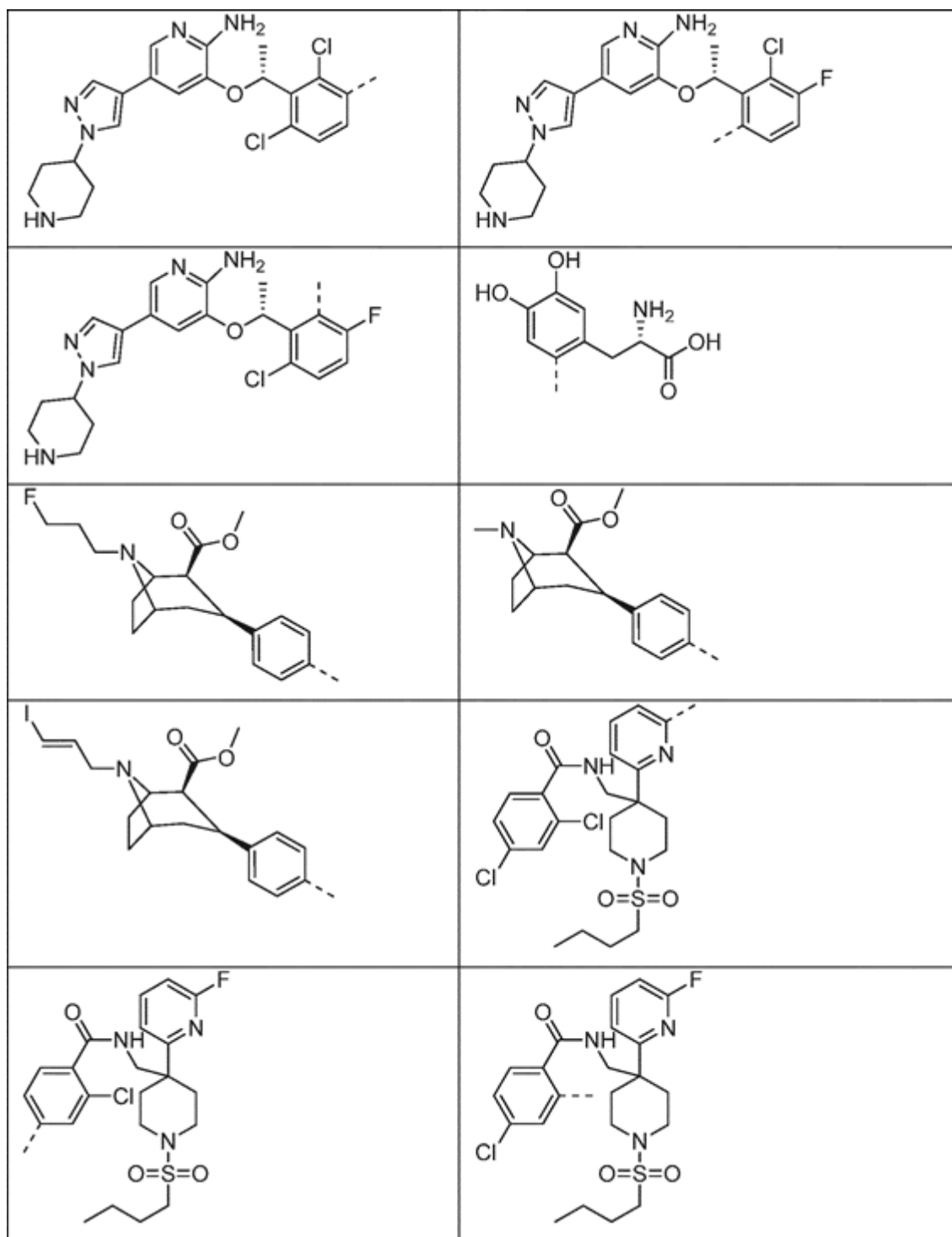
	
	
	
	
	
	
	









Los vectores arilo anteriores corresponden a compuestos que tras el marcaje por un átomo de radiohalógeno conducen a radiofármacos que facilitan la formación de imágenes y/o terapia nuclear.

- 5 Según una realización, el reactivo de organoestaño soportado sobre líquido iónico de fórmula (I) es tal que

X<sup>-</sup> representa un anión, preferiblemente un anión seleccionado del grupo que comprende haluro, acetato, trifluoroacetato, triflato (Tf), alquilsulfato, sulfonato, tetrafluoroborato (BF<sub>4</sub>), tetraarilborato, hexafluorofosfato (PF<sub>6</sub>), NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, SbF<sub>6</sub><sup>-</sup> y derivados de los mismos, más preferiblemente BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, PF<sub>6</sub><sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>, NTf<sub>2</sub><sup>-</sup>, más preferiblemente BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, PF<sub>6</sub><sup>-</sup> o Br<sup>-</sup>;

n representa un número entero que va desde 3 a 10, preferiblemente n es 4, 5, 6, 7 u 8, más preferiblemente n es 6;

R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo, una cadena de PEG, preferiblemente metilo, etilo, n-butilo;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan cada uno independientemente un grupo alquilo, preferiblemente R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son ambos n-butilo;

R<sup>4</sup> representa un grupo seleccionado de arilo y heteroarilo, sustituido con uno o más sustituyentes -L-M en el que:

- 5 L representa un enlazante seleccionado de un enlace sencillo o un grupo seleccionado de arilo, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo;

dichos grupos están opcionalmente sustituidos con al menos un grupo seleccionado de oxo, tioxo, hidroxilo, éter, ácido carboxílico, éster, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, heterociclilo, alquinilo, cicloalquinilo, amina, amida, guanidina, nitro, nitrilo, azida, sulfhidrilo, sulfuro, tioéster, tioéter, sulfito, sulfato, fosfina, fosfito, fosfato;

- 10 dichos grupos están opcionalmente interrumpidos o terminados por -O-, -S-, -NR<sup>6</sup>- en la que R<sup>6</sup> es H o alquilo, o una combinación de los mismos; y opcionalmente que comprende adicionalmente un residuo de un grupo reactivo a través del cual L está unido a M;

M representa:

un átomo de hidrógeno;

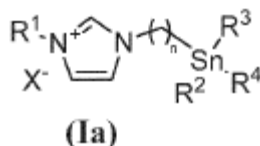
- 15 una función reactiva seleccionada de ácido carboxílico, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, carbamato, amida, maleimida, éster tal como por ejemplo éster etílico o metílico, éster activado; alquino

alcohol, aldehído, nitrilo, isocianato, isotiocianato, fosfina, fosfina protegida, tiol, tiol protegido, azida, sulfuro, azidoalquilo y azidoarilo;

- 20 un grupo bioactivo seleccionado de aminoácido, amina biogénica, péptido, anticuerpo, proteína, anticuerpo o fragmento del mismo, construcción de anticuerpo tal como, por ejemplo, minicuerpo o, diacuerpo, sacárido, polisacárido, bencilguanina, biotina, dihidroxifenilalanina, nucleótido, oligonucleótido, hapteno, ligando, sustrato enzimático, nanoportador tal como, por ejemplo, nanocápsulas, liposomas, dendrímeros o nanotubos de carbono y derivados y combinaciones de los mismos;

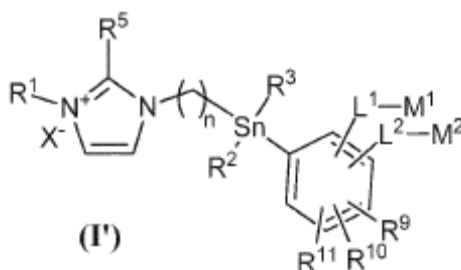
R<sup>5</sup> representa H, alquilo o arilo, preferiblemente H, metilo o fenilo.

- 25 En una realización, el reactivo de organoestaño soportado sobre líquido iónico de la invención es de fórmula (Ia)



en la que X<sup>-</sup>, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> son como se definieron anteriormente.

En una realización, el reactivo de organoestaño soportado sobre líquido iónico de la invención es de fórmula (I)



- 30 en la que

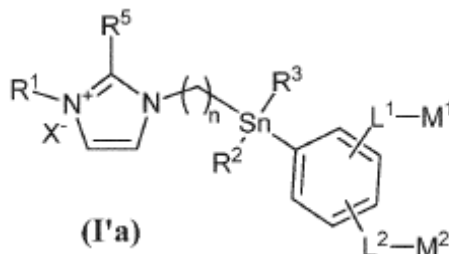
X<sup>-</sup>, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son como se definieron anteriormente;

-L<sup>1</sup>-M<sup>1</sup> y -L<sup>2</sup>-M<sup>2</sup> representan cada uno independientemente -L-M, en la que -L-M es como se definió anteriormente; y

R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> representan cada uno independientemente un grupo seleccionado de hidroxilo; alquilo lineal, cíclico o ramificado que comprende 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono; arilo; heteroarilo; heterociclilo; arilheterociclilo; alcoxi;

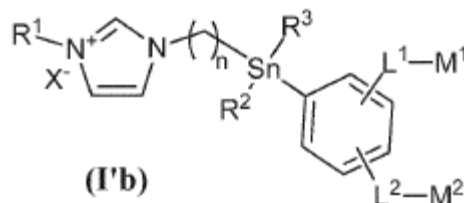
halógeno nitro; ciano azido; aldehído; boronato fenilo; CF<sub>3</sub>; -CH(OH)(CF<sub>3</sub>); -CH(OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>); metilendioxi; etilendioxi; SO<sub>2</sub>NRR', NRR', COOR, CONRR', NRCOR' en la que R y R' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo y arilo.

5 En una realización, el reactivo de organoestaño soportado sobre líquido iónico de la invención es de fórmula (I'a)



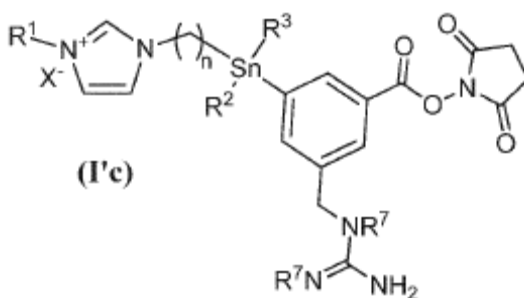
en la que X<sup>-</sup>, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son como se definieron anteriormente, -L<sup>1</sup>-M<sup>1</sup> y -L<sup>2</sup>-M<sup>2</sup> representan cada uno independientemente -L-M, en el que -L-M es como se definió anteriormente.

En una realización, el reactivo de organoestaño soportado sobre líquido iónico de la invención es de fórmula (I'b)



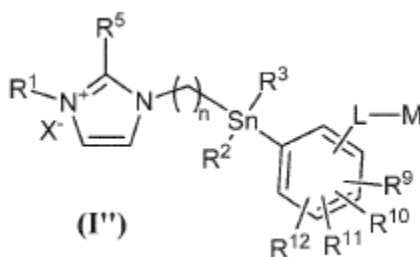
10 en la que X<sup>-</sup>, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definieron anteriormente, -L<sup>1</sup>-M<sup>1</sup> y -L<sup>2</sup>-M<sup>2</sup> representan cada uno independientemente -L-M, en el que -L-M es como se definió anteriormente.

En una realización, el reactivo de organoestaño soportado sobre líquido iónico de la invención es de fórmula (I'c)



15 en la que X<sup>-</sup>, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definieron anteriormente, y R<sup>7</sup> representa Boc o H.

En una realización, el reactivo de organoestaño soportado sobre líquido iónico de la invención es de fórmula (I'')

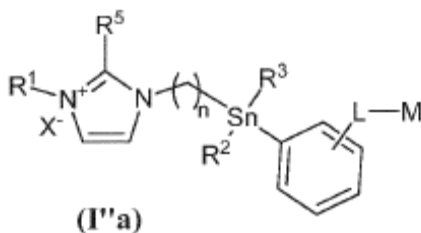


en la que

X<sup>-</sup>, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> y -L-M son como se definieron anteriormente, y

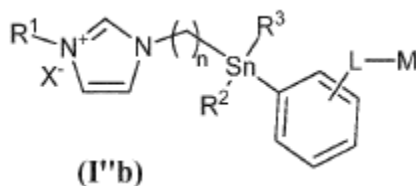
- 5 R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> representan cada uno independientemente un grupo seleccionado entre hidroxilo; alquilo lineal, cíclico o ramificado que comprende 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono; arilo; heteroarilo; heterociclilo; arilheterociclilo; alcoxi; halógeno nitro; ciano azido; aldehído; boronato fenilo; CF<sub>3</sub>; -CH(OH)(CF<sub>3</sub>); -CH(OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>); metilendioxi; etilendioxi; SO<sub>2</sub>NRR', NRR', COOR, CONRR', NRCOR' en la que R y R' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquinilo, cicloalquinilo y arilo.

En una realización, el reactivo de organoestaño soportado sobre líquido iónico de la invención es de fórmula (I''a)



- 10 en la que X<sup>-</sup>, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> y -L-M son como se definieron anteriormente.

En una realización, el reactivo de organoestaño soportado sobre líquido iónico de la invención es de fórmula (I''b)



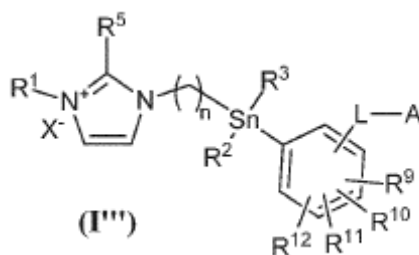
en la que X<sup>-</sup>, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y -L-M son como se definieron anteriormente.

- 15 En una realización, R<sup>4</sup> es un grupo arilo o heteroarilo sustituido con uno o más sustituyentes -LM en el que M representa una función reactiva A seleccionada de ácido carboxílico, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, carbamato, amida, maleimida, éster tal como por ejemplo éster etílico o metílico, éster activado tal como por ejemplo succinimidilo, sulfosuccinimidilo, tetrafluorofenilo, pentafluorofenilo o éster nitrofenílico; alquino, hidroxilo, aldehído, nitrilo, isocianato, isotiocianato, fosfina, fosfina protegida, tiol, tiol protegido, azida, sulfuro, azidoalquilo y azidoarilo.

- 20 En una realización, R<sup>4</sup> es un grupo arilo o heteroarilo sustituido con uno o más sustituyentes -LM en el que M representa una función reactiva A seleccionada de ácido carboxílico, nitrilo, éster, éster activado, aldehído, acetal, cetona, cetal, alquino, azida, alqueno, dieno, maleimida, maleimida protegida, hidroxilo, fenol, 2-aminofenol, tiol, tioéster, tioéter, tiosulfonato, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, alcoxiamina, anilina, amida, fosfina, fosfato de alquilo, isocianatos, isotiocianatos, hidrazida, hidrazina, éster de tosilato, vinilsulfona, carbamato, éster de
- 25 carbonato, 4-fenil-1,2,4-triazol-3,5-diona, sulfuro, azidoalquilo y azidoarilo.

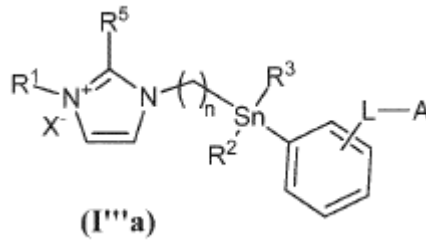
En una realización preferida, R<sup>4</sup> es un grupo arilo sustituido con uno o más sustituyentes -L-A, en el que A es como se definió anteriormente. En otra realización preferida, R<sup>4</sup> es un grupo arilo sustituido con un sustituyente -L-A, en el que A es como se definió anteriormente.

En una realización, el reactivo de organoestaño soportado sobre líquido iónico de la invención es de fórmula (I''')



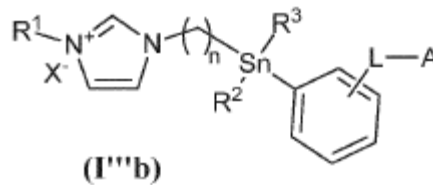
- 30 en la que X<sup>-</sup>, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, -L-A, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son como se definieron anteriormente.

En una realización, el reactivo de organoestaño soportado sobre líquido iónico de la invención es de fórmula (I'''a)



en la que  $X^-$ ,  $n$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  y  $-L-A$  son como se definieron anteriormente.

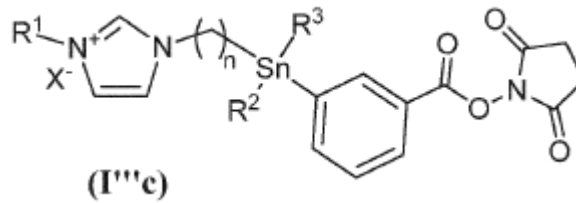
En una realización, el reactivo de organoestaño soportado sobre líquido iónico de la invención es de fórmula (I'''b)



5

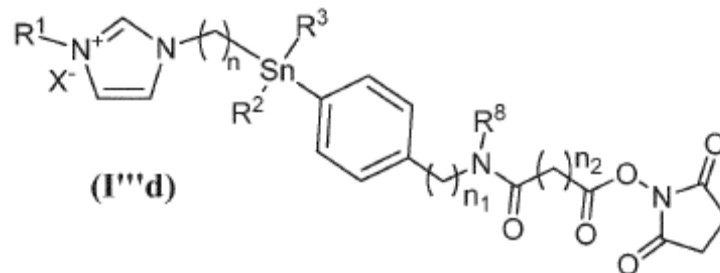
en la que  $X^-$ ,  $n$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $-L-A$  son como se definieron anteriormente.

En una realización, el reactivo de organoestaño soportado sobre líquido iónico de la invención es de fórmula (I'''c)



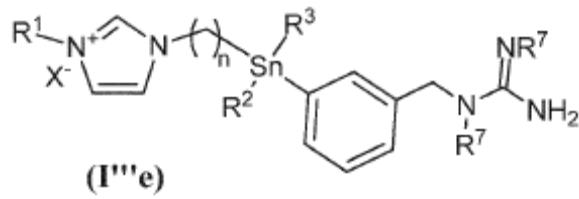
en la que  $X^-$ ,  $n$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definieron anteriormente.

10 En una realización, el reactivo de organoestaño soportado sobre líquido iónico de la invención es de fórmula (I'''d)



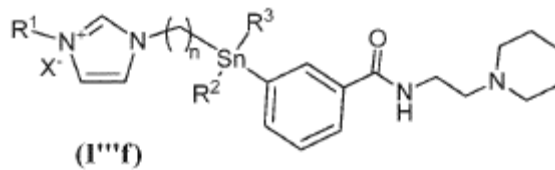
en la que  $X^-$ ,  $n$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definieron anteriormente;  $R^8$  representa H o alquilo, preferiblemente H o metilo;  $n^1$  y  $n^2$  representan cada uno independientemente 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 2.

En una realización, el reactivo de organoestaño soportado sobre líquido iónico de la invención es de fórmula (I'''e)



en la que X-, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definieron anteriormente y R<sup>7</sup> representa Boc o H.

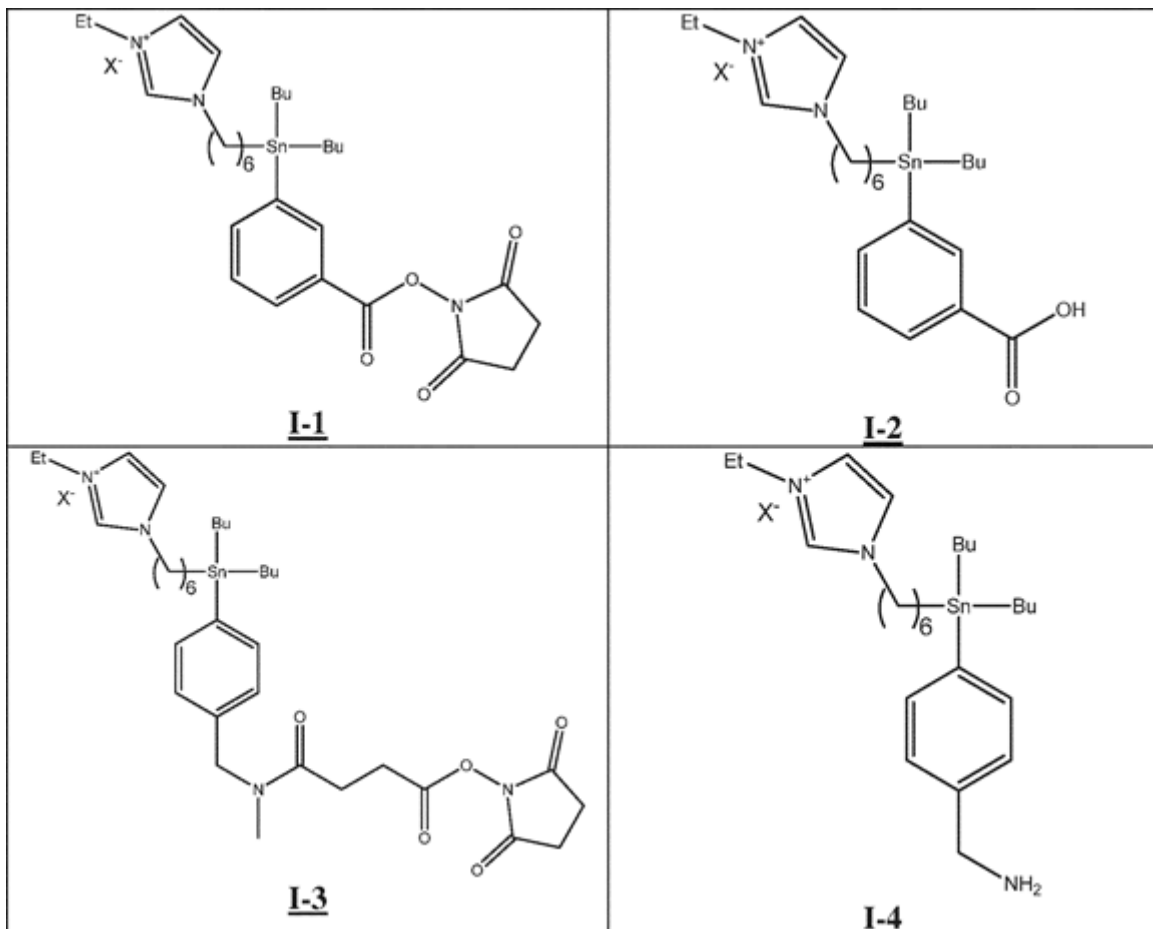
En una realización, el reactivo de organoestaño soportado sobre líquido iónico de la invención es de fórmula (I''f)

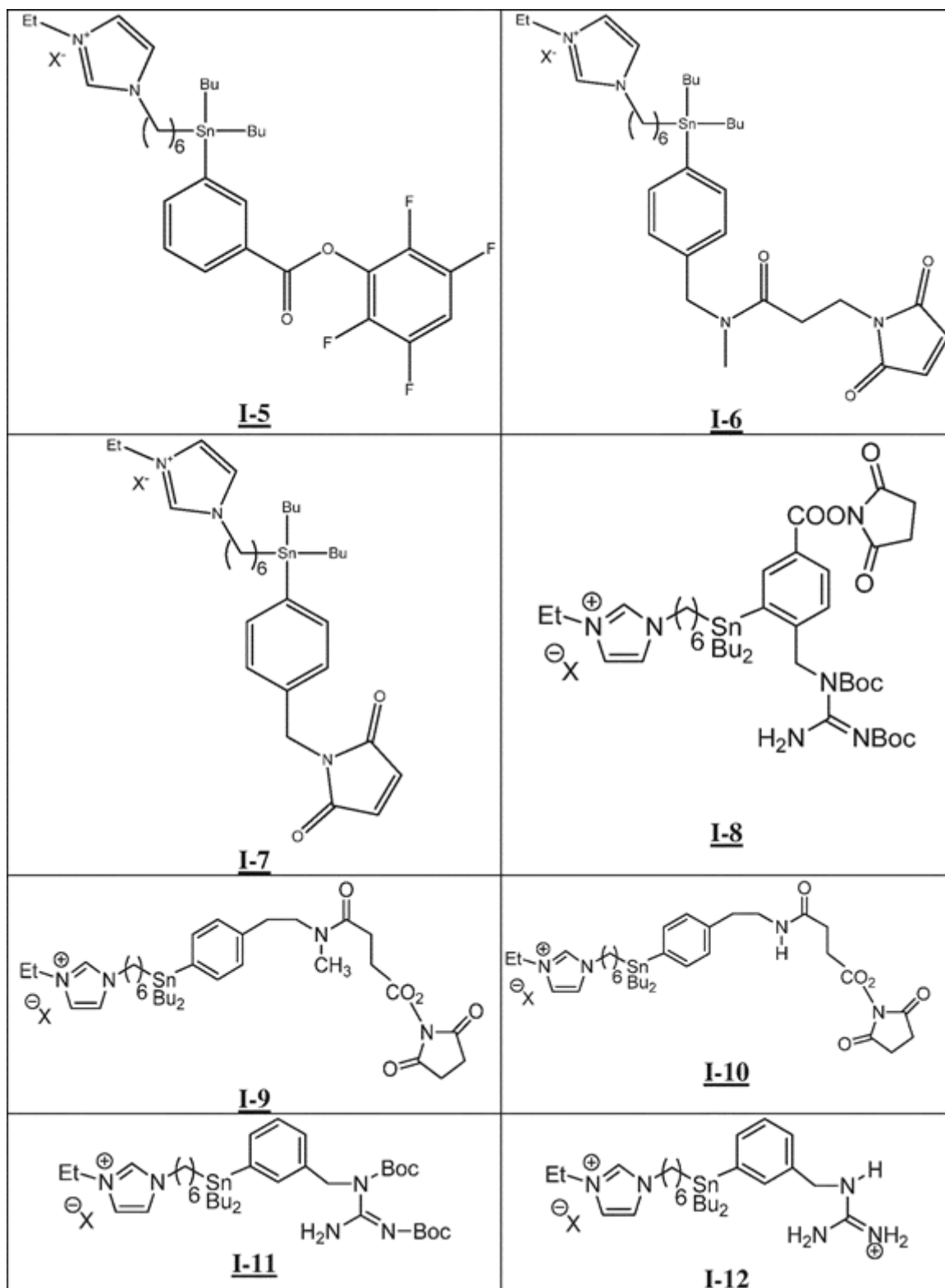


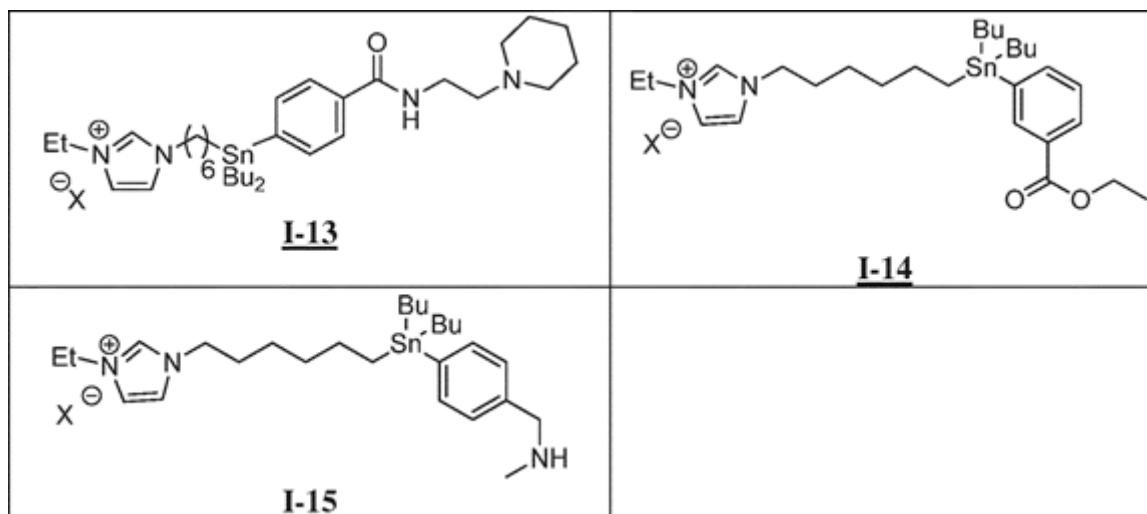
5 en la que X-, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definieron anteriormente.

En una realización preferida, n es igual a 6, R<sup>1</sup> es etilo y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son ambos n-butilo.

En una realización, el reactivo de organoestaño soportado sobre líquido iónico de la invención es uno de los siguientes compuestos:







en la que X<sup>-</sup> representa Br<sup>-</sup>, BF<sub>4</sub><sup>-</sup> o PF<sub>6</sub><sup>-</sup>.

Procedimiento de fabricación del reactivo de organoestaño soportado sobre líquido iónico (I)

- 5 La presente invención se refiere además a un procedimiento de fabricación de un agente de organoestaño soportado sobre líquido iónico (I) como se definió anteriormente que comprende:

1) hacer reaccionar una mezcla activada de zinc y CoBr<sub>2</sub> con un compuesto de fórmula (IV)

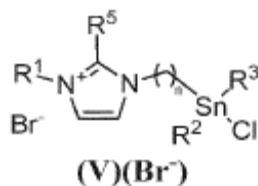


en la que R<sup>4</sup> es como se definió anteriormente;

- 10 en presencia de dibromoetano,

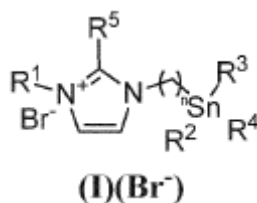
para proporcionar el derivado de zinc correspondiente;

2) hacer reaccionar el derivado de zinc preparado en la etapa 1) con líquido iónico (V)(Br<sup>-</sup>),



en la que n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son como se definieron anteriormente;

- 15 para formar el compuesto de fórmula (I)(Br<sup>-</sup>)



en la que n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definieron anteriormente;



3) opcionalmente, una etapa de metatesis para intercambiar Br a otro contraíón X<sup>-</sup> como se definió anteriormente, para proporcionar el compuesto de fórmula (I).

Según una realización, el procedimiento de fabricación de la invención es fabricar un agente organostaño soportado sobre líquido iónico (I) en el que:

5 X<sup>-</sup> representa un anión, preferiblemente un anión seleccionado del grupo que comprende haluro, acetato, trifluoroacetato, triflato (Tf), alquilsulfato, sulfonato, tetrafluoroborato (BF<sub>4</sub>), tetraarilborato, hexafluorofosfato (PF<sub>6</sub><sup>-</sup>), NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, SbF<sub>6</sub><sup>-</sup> y derivados de los mismos, más preferiblemente BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, PF<sub>6</sub><sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>, NTf<sub>2</sub><sup>-</sup>, más preferiblemente BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, PF<sub>6</sub><sup>-</sup> o Br<sup>-</sup>;

n representa un número entero que va desde 3 a 10, preferiblemente n es 4, 5, 6, 7 u 8, más preferiblemente n es 6;

10 R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo, una cadena de PEG, preferiblemente metilo, etilo, n-butilo;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan cada uno independientemente un grupo alquilo, preferiblemente R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son ambos n-butilo;

R<sup>4</sup> representa un grupo seleccionado de arilo y heteroarilo sustituido con uno o más sustituyentes -L-M en el que:

L representa un enlazante seleccionado de un enlace sencillo o un grupo seleccionado de arilo, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo;

15 dichos grupos están opcionalmente sustituidos con al menos un grupo seleccionado de oxo, tioxo, hidroxilo, éter, ácido carboxílico, éster, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, heterociclilo, alquinilo, cicloalquinilo, amina, amida, guanidina, nitro, nitrilo, azida, sulfhidrilo, sulfuro, tioéster, tioéter, sulfito, sulfato, fosfina, fosfito, fosfato;

dichos grupos están opcionalmente interrumpidos o terminados por -O-, -S-, -NR<sup>6</sup>- en la que R<sup>6</sup> es H o alquilo, o una combinación de los mismos; y opcionalmente que comprende adicionalmente un residuo de un grupo reactivo a través del cual L está unido a M;

20 M representa:

M representa:

un átomo de hidrógeno;

25 una función reactiva seleccionada de ácido carboxílico, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, carbamato, amida, maleimida, éster tal como por ejemplo éster etílico o metílico, éster activado; alquino, alcohol, aldehído, nitrilo, isocianato, isotiocianato, fosfina, fosfina protegida, tiol, tiol protegido, azida, sulfuro, azidoalquilo y azidoarilo;

30 un grupo bioactivo seleccionado de aminoácido, amina biogénica, péptido, anticuerpo, proteína, anticuerpo o fragmento del mismo, construcción de anticuerpo tal como, por ejemplo, minicuerpo o, diacuerpo, sacárido, polisacárido, bencilguanina, biotina, dihidroxifenilalanina, nucleótido, oligonucleótido, hapteno, ligando, sustrato enzimático, nanoportador tal como, por ejemplo, nanocápsulas, liposomas, dendrímeros o nanotubos de carbono y derivados y combinaciones de los mismos;

R<sup>5</sup> representa H, alquilo o arilo, preferiblemente H, metilo o fenilo;

y comprende:

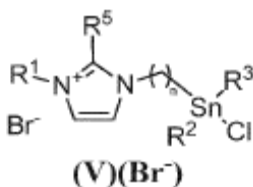
1) hacer reaccionar una mezcla activada de zinc y CoBr<sub>2</sub> con un compuesto de fórmula (IV)

35  $R^4-Br$  (IV)

en la que R<sup>4</sup> es como se definió anteriormente;

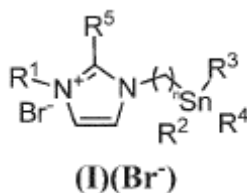
para proporcionar el derivado de zinc correspondiente;

2) hacer reaccionar el derivado de zinc preparado en la etapa 1) con líquido iónico (V)(Br<sup>-</sup>),



40 en la que n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son como se definieron anteriormente;

para formar el compuesto de fórmula (I)(Br<sup>-</sup>)



en la que n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definieron anteriormente;

3) opcionalmente, una etapa de metatesis para intercambiar Br<sup>-</sup> a otro contraión X<sup>-</sup> como se definió anteriormente, para proporcionar el compuesto de fórmula (I).

- 5 Según una realización, el zinc usado en el procedimiento de la invención está bajo la forma de polvo de zinc. Según una realización específica, el polvo de zinc tiene un tamaño de partícula igual o inferior a 50 μm, preferiblemente igual o inferior a 30 μm, más preferiblemente igual o inferior a 10 μm.

- 10 Según una realización, la activación de zinc y CoBr<sub>2</sub> se realiza calentando una mezcla de zinc y CoBr<sub>2</sub> al vacío a una temperatura que va desde 150 °C a 250 °C, preferiblemente a aproximadamente 200 °C. Preferiblemente, la activación se realiza durante un período de tiempo que va desde 1 hora a 24 horas, preferiblemente aproximadamente 12 horas. Preferiblemente, la activación se realiza bajo atmósfera de argón.

- 15 Según una realización, la formación del derivado de zinc (etapa 1) se realiza en presencia de dibromoetano, preferiblemente en presencia de 0.05 a 0.15 equivalentes de dibromoetano. Según una realización preferida, la etapa 1 se realiza en acetonitrilo. Según una realización, la reacción entre el derivado de zinc y el líquido iónico de fórmula (V)(Br<sup>-</sup>)(etapa 2) se realiza durante un período de tiempo que va desde 1 hora a 24 horas, preferiblemente durante 18 horas, a una temperatura que va desde temperatura ambiente hasta 100 °C, preferiblemente a temperatura ambiente.

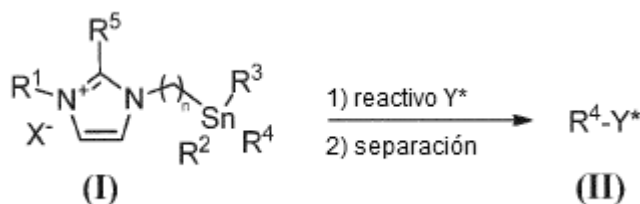
- 20 Según una realización, la reacción entre el derivado de zinc y el líquido iónico (V)(Br<sup>-</sup>)(etapa 2) se realiza en un disolvente orgánico, preferiblemente el disolvente orgánico se selecciona en el grupo que comprende acetonitrilo, THF, DMF. Según una realización preferida, la reacción entre el derivado de zinc y el líquido iónico (V)(Br<sup>-</sup>) se realiza en THF anhidro y/o acetonitrilo.

Según una realización, la etapa 1 y/o la etapa 2 se realizan en condiciones ácidas, tales como por ejemplo en presencia de ácido trifluoroacético.

- 25 Según una realización, la formación del derivado de zinc (etapa 1) se realiza usando polvo de zinc, preferiblemente polvo de zinc activado.

Procesos de radiomarcaje

1) Reacción de halodesmetalación en presencia de reactivo de organoestaño soportado sobre líquido iónico (I) de la invención



- 30 El reactivo de organoestaño soportado sobre líquido iónico (I) de la presente invención se puede usar en una reacción de halodesmetalación en presencia de un reactivo electrófilo que comprende el átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de halógeno radiactivo, más preferiblemente <sup>211</sup>At, <sup>125</sup>I, <sup>131</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>123</sup>I, <sup>76</sup>Br, <sup>18</sup>F. El halógeno radioactivo se puede usar isotópicamente puro o como un portador agregado, esto es, en una mezcla con isótopo(s) estable(s).

- 35 Según una realización, el reactivo de organoestaño (I) de la invención se usa para la síntesis de compuestos halogenados, preferiblemente para la síntesis de compuestos radiohalogenados.

La invención se refiere así a un procedimiento de marcaje para la fabricación de un compuesto de fórmula (II):



en la que

Y\* representa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de radiohalógeno;

R<sup>4</sup> representa:

- un vector arilo; o

- 5 - un grupo seleccionado de arilo y heteroarilo sustituido con uno o más sustituyentes -L-M en el que:

L representa un enlace sencillo o un enlazante seleccionado entre arilo, heteroarilo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquinilo, cicloalquinilo o una combinación de los mismos;

- 10 dichos grupos están opcionalmente sustituidos con al menos un grupo seleccionado de oxo, tioxo, hidroxilo, éter, ácido carboxílico, éster, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, heterociclilo, alquinilo, cicloalquinilo, amina, amida, guanidina, imino, nitro, nitrilo, azida, sulfhidrilo, sulfuro, tioéster, tioéter, sulfito, sulfato, fosfina, fosfito, fosfato, halógeno;

dichos grupos están opcionalmente interrumpidos o terminados por -O-, -S-, -NR<sup>6</sup>- en la que R<sup>6</sup> es H o alquilo, o una combinación de los mismos; y opcionalmente, L comprende adicionalmente un residuo de un grupo reactivo a través del cual L está unido a M;

- 15 M representa:

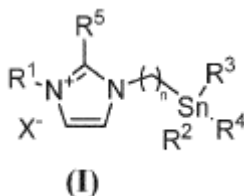
una función reactiva seleccionada de ácido carboxílico, nitrilo, éster, éster activado, aldehído, acetal, cetona, cetal, alquino, azida, alqueno, dieno, maleimida, maleimida protegida, hidroxilo, fenol, 2-aminofenol, tiol, tioéster, tioéter, tiosulfonato, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, alcoxiamina, anilina, amida, fosfina, fosfato de alquilo, isocianatos, isotiocianatos, hidrazida, hidrazina, éster de tosilato, vinilsulfona, carbamato, éster de carbonato, 4-fenil-1,2,4 -triazol-3,5-diona, sulfuro, azidoalquilo y azidoarilo; o

- 20 un grupo bioactivo seleccionado de aminoácido, amina biogénica, péptido, heteropéptido, proteína, anticuerpo o fragmento del mismo, monocuerpo, afficuerpo, construcción de anticuerpo tal como, por ejemplo, minicuerpo o diacuerpo, sacárido, polisacárido, bencilguanina, biotina, avidina, nucleótido, oligonucleótido, microARN, hapteno, aptámero, ligando, enzima, sustrato enzimático, esteroide, hormona, porfirina, neurotransmisores, fármaco simpatomimético, vitamina, fosfonato, nanoportador tal como, por ejemplo, nanocápsulas, liposomas, dendrímeros, nanotubos de carbono y combinaciones de los mismos;

- 30 dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido además con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo; alquilo lineal, cíclico o ramificado que comprende 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono; arilo; heteroarilo; heterociclilo; arilheterociclilo; alcoxi; halógeno nitro; ciano azido; aldehído; boronato fenilo; CF<sub>3</sub>; -CH(OH)(CF<sub>3</sub>); -CH(OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>); metilendioxi; etilendioxi; SO<sub>2</sub>NRR', NRR', COOR, CONRR', NRCOR' en la que R y R' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquinilo, cicloalquinilo y arilo;

dicho procedimiento comprende realizar una halodesmetalación haciendo reaccionar un reactivo electrófilo que comprende halógeno Y\*, con un reactivo de organoestaño (I) soportado sobre líquido iónico según la invención.

- 35 Según una realización, el procedimiento de marcaje de la invención comprende hacer reaccionar un halógeno Y\* con un reactivo de organoestaño soportado sobre líquido iónico (I)



en la que:

- 40 X<sup>-</sup> representa un anión, preferiblemente un anión seleccionado del grupo que comprende haluro, acetato, trifluoroacetato, triflato (Tf), alquilsulfato, sulfonato, tetrafluoroborato (BF<sub>4</sub>), tetraarilborato, hexafluorofosfato (PF<sub>6</sub><sup>-</sup>), NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, SbF<sub>6</sub><sup>-</sup> y derivados de los mismos, más preferiblemente BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, PF<sub>6</sub><sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>, NTf<sub>2</sub><sup>-</sup>, más preferiblemente BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, PF<sub>6</sub><sup>-</sup> o Br<sup>-</sup>;

n representa un número entero que va desde 3 a 10, preferiblemente n es 4, 5, 6, 7 u 8, más preferiblemente n es 6;

R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo, una cadena de PEG, preferiblemente metilo, etilo, n-butilo;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan cada uno independientemente un grupo alquilo, preferiblemente R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son ambos n-butilo;

R<sup>4</sup> representa un grupo seleccionado de arilo y heteroarilo sustituido con uno o más sustituyentes -L-M en el que:

L representa un enlace seleccionado de un enlace sencillo o un grupo seleccionado de arilo, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo;

5 dichos grupos están opcionalmente sustituidos con al menos un grupo seleccionado de oxo, tioxo, hidroxilo, éter, ácido carboxílico, éster, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, heterociclilo, alquinilo, cicloalquinilo, amina, amida, guanidina, nitro, nitrilo, azida, sulfhidrilo, sulfuro, tioéster, tioéter, sulfito, sulfato, fosfina, fosfito, fosfato;

10 dichos grupos están opcionalmente interrumpidos o terminados por -O-, -S-, -NR<sup>6</sup>- en la que R<sup>6</sup> es H o alquilo, o una combinación de los mismos; y opcionalmente que comprende adicionalmente un residuo de un grupo reactivo a través del cual L está unido a M;

M representa:

un átomo de hidrógeno;

15 una función reactiva seleccionada de ácido carboxílico, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, carbamato, amida, maleimida, éster tal como por ejemplo éster etílico o metílico, éster activado; alquino, alcohol, aldehído, nitrilo, isocianato, isotiocianato, fosfina, fosfina protegida, tiol, tiol protegido, azida, sulfuro, azidoalquilo y azidoarilo;

20 un grupo bioactivo seleccionado de aminoácido, amina biogénica, péptido, anticuerpo, proteína, anticuerpo o fragmento del mismo, construcción de anticuerpo tal como, por ejemplo, minicuerpo o, diacuerpo, sacárido, polisacárido, bencilguanina, biotina, dihidroxifenilalanina, nucleótido, oligonucleótido, hapteno, sustrato enzimático, nanoportador tal como, por ejemplo, nanocápsulas, liposomas, dendrímeros o nanotubos de carbono y derivados y combinaciones de los mismos;

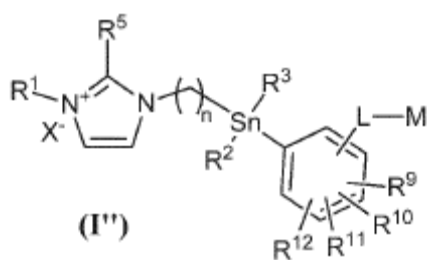
R<sup>5</sup> representa H, alquilo o arilo, preferiblemente H, metilo o fenilo;

para formar el compuesto de fórmula (II) R<sup>4</sup>-Y\*, en la que R<sup>4</sup> es como se describió anteriormente.

25 En una realización, el halógeno Y\* es un radiohalógeno, preferiblemente Y\* es un radiohalógeno seleccionado del grupo que comprende <sup>125</sup>I, <sup>123</sup>I, <sup>131</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>211</sup>At, <sup>76</sup>Br, <sup>18</sup>F, más preferiblemente Y\* es <sup>211</sup>At o <sup>18</sup>F.

En una realización, el halógeno Y\* es un radiohalógeno, preferiblemente Y\* es un radiohalógeno seleccionado del grupo que comprende <sup>125</sup>I, <sup>131</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>211</sup>At, <sup>18</sup>F, más preferiblemente Y\* es <sup>211</sup>At.

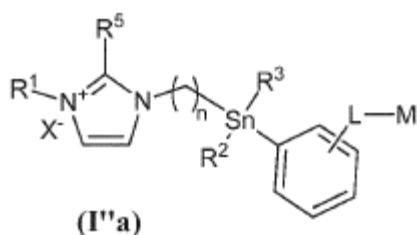
En una realización, el reactivo de organoestaño soportado sobre líquido iónico usado en el procedimiento de marcaje de la invención es de fórmula (I)



30

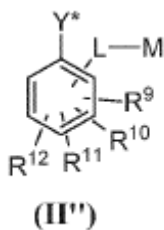
en la que X-, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, -L-M, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son como se definieron anteriormente.

En una realización, el reactivo de organoestaño soportado sobre líquido iónico usado en el procedimiento de marcaje de la invención es de fórmula (I'a)



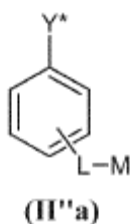
en la que X, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> y -L-M son como se definieron anteriormente.

En una realización, el compuesto R<sup>4</sup>-Y\* es de fórmula (II'')



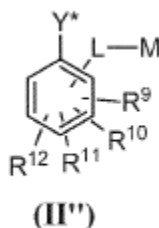
en la que Y\*, -L-M, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son como se definieron anteriormente.

5 En una realización, el compuesto R<sup>4</sup>-Y\* es de fórmula (II''a)



en la que Y\* y -L-M son como se definieron anteriormente.

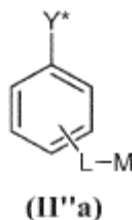
La invención se refiere de este modo a un procedimiento para la síntesis de un compuesto de fórmula (II'')



10 en la que Y\*, -L-M, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son como se definieron anteriormente

dicho procedimiento que comprende realizar una halodesmetalación haciendo reaccionar un reactivo electrófilo que comprende halógeno Y\*, con un reactivo de organoestaño soportado sobre líquido iónico (I) para formar el compuesto de fórmula (II'').

15 Según una realización, la invención también se refiere a un procedimiento para la síntesis de un compuesto de fórmula (II''a)



en la que:

Y\* representa un halógeno, preferiblemente un radiohalógeno;

20 L representa un enlazante seleccionado de un enlace sencillo o un grupo seleccionado de arilo, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo;

dichos grupos están opcionalmente sustituidos con al menos un grupo seleccionado de oxo, tioxo, hidroxilo, éter, ácido carboxílico, éster, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, heterociclilo, alquinilo, cicloalquinilo, amina, amida, guanidina, nitro, nitrilo, azida, sulfhidrilo, sulfuro, tioéster, tioéter, sulfito, sulfato, fosfina, fosfito, fosfato;

- 5 dichos grupos están opcionalmente interrumpidos o terminados por -O-, -S-, -NR<sup>6</sup>- en la que R<sup>6</sup> es H o alquilo, o una combinación de los mismos; y opcionalmente que comprende adicionalmente un residuo de un grupo reactivo a través del cual L está unido a M;

M representa:

un átomo de hidrógeno;

- 10 una función reactiva seleccionada de ácido carboxílico, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, carbamato, amida, maleimida, éster tal como por ejemplo éster etílico o metílico, éster activado; alquino, alcohol, aldehído, nitrilo, isocianato, isotiocianato, fosfina, fosfina protegida, tiol, tiol protegido, azida, sulfuro, azidoalquilo y azidoarilo;

- 15 un grupo bioactivo seleccionado de aminoácido, amina biogénica, péptido, anticuerpo, proteína, anticuerpo o fragmento del mismo, construcción de anticuerpo tal como, por ejemplo, minicuerpo o, diacuerpo, sacárido, polisacárido, bencilguanina, biotina, dihidroxifenilalanina, nucleótido, oligonucleótido, hapteno, ligando, sustrato enzimático, nanoportador tal como, por ejemplo, nanocápsulas, liposomas, dendrímeros o nanotubos de carbono y derivados y combinaciones de los mismos.

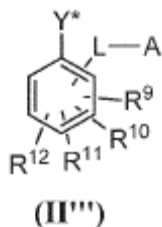
que comprende:

- 20 hacer reaccionar un halógeno Y\* con el compuesto como se definió anteriormente, para formar el compuesto de fórmula (II''a).

- 25 Según una realización preferida, en el compuesto (II), M representa una función reactiva, y el procedimiento comprende además una etapa posterior de reacción del compuesto (II) con un vector seleccionado de aminoácido, amina biogénica, péptido, heteropéptido, proteína, anticuerpo o fragmento del mismo, monocuerpo, anticuerpo, construcción de anticuerpo tal como, por ejemplo, minicuerpo o diacuerpo, sacárido, polisacárido, bencilguanina, biotina, avidina, nucleótido, oligonucleótido, microARN, hapteno, aptámero, ligando, enzima, sustrato enzimático, esteroide, hormona, porfirina, neurotransmisores, fármaco simpatomimético, vitamina, fosfonato, nanoportador tal como, por ejemplo, nanocápsulas, liposomas, dendrímeros, nanotubos de carbono; dicho vector comprende al menos una función reactiva B; dicha función reactiva B puede reaccionar con la función reactiva del compuesto (II), conduciendo al vector marcado (III).

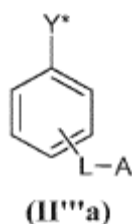
- 30 Según una realización preferida, en el compuesto (II), M representa una función reactiva, y el procedimiento comprende además una etapa posterior de reacción del compuesto (II) con un vector seleccionado de aminoácido, amina biogénica, péptido, anticuerpo, proteína, anticuerpo o fragmento del mismo, construcción de anticuerpo tal como, por ejemplo, minicuerpo o, diacuerpo, sacárido, polisacárido, bencilguanina, biotina, dihidroxifenilalanina, nucleótido, oligonucleótido, hapteno, ligando, sustrato enzimático, nanoportador tal como, por ejemplo, nanocápsula, liposoma, dendrímeros o nanotubos de carbono y derivados y combinaciones de los mismos; dicho vector comprende al menos una función reactiva B; dicha función reactiva B puede reaccionar con la función reactiva del compuesto (II), conduciendo al vector marcado (III).

En una realización, el compuesto R4-Y\* es de fórmula (II''')



- 40 en la que Y\*, L, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son como se definieron anteriormente y A representa una función reactiva seleccionada de una función reactiva seleccionada de ácido carboxílico, nitrilo, éster, éster activado, aldehído, acetal, cetona, cetol, alquino, azida, alqueno, dieno, maleimida, maleimida protegida, hidroxilo, fenol, 2-aminofenol, tiol, tioéster, tioéter, tiosulfonato, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, alcóxiamina, anilina, amida, fosfina, fosfato de alquilo, isocianatos, isotiocianatos, hidrazida, hidrazina, éster de tosilato, vinilsulfona, carbamato, éster de carbonato, 4-fenil-1,2,4-triazol-3,5-diona, sulfuro, azidoalquilo y azidoarilo.

En una realización, el compuesto R4-Y\* es de fórmula (II''a)



- 5 en la que Y\* y L son como se definieron anteriormente y A representa una función reactiva seleccionada de una función reactiva seleccionada de ácido carboxílico, nitrilo, éster, éster activado, aldehído, acetal, cetona, cetal, alquino, azida, alqueno, dieno, maleimida, maleimida protegida, hidroxilo, fenol, 2-aminofenol, tiol, tioéster, tioéter, tiosulfonato, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, alcoxiamina, anilina, amida, fosfina, fosfato de alquilo, isocianatos, isotiocianatos, hidrazida, hidrazina, éster de tosilato, vinilsulfona, carbamato, éster de carbonato, 4-fenil-1,2,4-triazol-3,5-diona, sulfuro, azidoalquilo y azidoarilo.
- 10 Según una realización específica, A representa una función reactiva seleccionada de ácido carboxílico, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, carbamato, amida, maleimida, éster tal como por ejemplo éster etílico o metílico, éster activado tal como por ejemplo succinimidilo, sulfosuccinimidilo, tetrafluorofenilo, pentafluorofenilo o nitrofenilo éster; alquino, alcohol, aldehído, nitrilo, isocianato, isotiocianato, fosfina, fosfina protegida, tiol, tiol protegido, azida, sulfuro, azidoalquilo y azidoarilo.
- 15 Reactivo electrófilo para halodesmetalación por Y\*
- El procedimiento de marcaje de la invención comprende realizar una reacción de halodesmetalación haciendo reaccionar un reactivo electrófilo que comprende halógeno Y\* con el líquido iónico de la invención.
- 20 En una realización, el reactivo electrófilo implicado en la reacción de halodesmetalación se genera *in situ* en el medio de reacción a partir de un "reactivo de partida" que comprende halógeno Y\*.
- Según una realización, en el reactivo electrófilo usado en el procedimiento de marcaje de la invención, Y\* es un radiohalógeno, preferiblemente un radiohalógeno seleccionado del grupo que comprende  $^{18}\text{F}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{211}\text{At}$ , más preferiblemente Y\* es  $^{211}\text{At}$ . Cuando Y\* es un radiohalógeno, el "reactivo de partida" y/o el "reactivo electrófilo" son radiactivos y se pueden producir por irradiación y tratamientos adicionales tales como extracción en fase líquida o sólida, destilación, difusión térmica potencialmente combinada para la recuperación en un disolvente o recuperación en un disolvente luego tratamiento para obtener un residuo seco y/u otro método de purificación.
- 25 En una realización, en el reactivo electrófilo usado en el procedimiento de marcaje de la invención, Y\* es un radiohalógeno, preferiblemente  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{211}\text{At}$  y el procedimiento de marcaje de la invención necesita la ayuda de un catalizador seleccionado en, pero no limitado a, el grupo de sales de onio.
- 30 Según una realización, cuando Y\* es bromo, preferiblemente  $^{76}\text{Br}$ , el reactivo electrófilo puede ser  $\text{Br}_2$  (esto es,  $\text{Br}^+\text{Br}$  en el que la mitad reacciona).
- Según otra realización, cuando Y\* es bromo, preferiblemente  $^{76}\text{Br}$ , el reactivo electrófilo puede ser una especie que comprende  $\text{Br} (+ I)$ , tal como por ejemplo  $\text{BrCl}$ .
- Según otra realización, cuando Y\* es bromo, preferiblemente  $^{76}\text{Br}$ , el reactivo electrófilo puede ser una especie que comprende  $\text{Br} (+ I)$ , tal como por ejemplo  $\text{BrCl}$ , obtenido por oxidación de un "reactivo de partida" que puede ser:
- una especie que comprende  $\text{Br}(-I)$ , tal como por ejemplo  $\text{NH}_4\text{Br}$  o  $\text{HBr}$ ; o
  - una especie que comprende  $\text{Br} (0)$ , tal como por ejemplo  $\text{Br}_2$ ; o
- 35 - una mezcla de los mismos.
- Según una realización, la oxidación del "reactivo de partida" se realiza en presencia de un agente oxidante seleccionado de N-clorosuccinimida (NCS), N-yodosuccinimida, N-bromosuccinimida, cloramina-T, peróxido de hidrógeno, hipoclorito de sodio, terbutilhidroperóxido; en presencia o no de un catalizador.
- 40 Según una realización, cuando Y\* es bromo, preferiblemente  $^{76}\text{Br}$ , el procedimiento de marcaje de la invención puede comprender una etapa de reducción después de la sustitución con estaño soportado por el líquido iónico de la invención. Según una realización, la reducción se puede realizar en presencia de un agente reductor seleccionado de, pero no limitado a metabisulfito de sodio, sulfito de sodio, cisteína o ditiotreitól.
- En una realización, en el reactivo electrófilo usado en el procedimiento de marcaje de la invención, Y\* es un radiohalógeno, preferiblemente  $^{76}\text{Br}$ , y el procedimiento de marcaje de la invención se realiza en presencia de un

agente oxidante seleccionado de N-clorosuccinimida (NCS), N-yodosuccinimida, N-bromosuccinimida, cloramina-T, peróxido de hidrógeno, hipoclorito de sodio, terbutilhidroperóxido; en presencia o no de un catalizador.

5 En una realización, en el reactivo electrófilo usado en el procedimiento de marcaje de la invención, Y\* es un radiohalógeno, preferiblemente  $^{76}\text{Br}$ , y el procedimiento de marcaje de la invención se realiza en presencia o no de un catalizador.

Según una realización, cuando Y\* es yodo, preferiblemente  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$  o  $^{123}\text{I}$ , el reactivo electrófilo puede ser  $\text{I}_2$  (esto es,  $\text{I}^+ \text{I}^-$  en el que la mitad reacciona).

10 Según otra realización, cuando Y\* es yodo, preferiblemente  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$  o  $^{123}\text{I}$ , el reactivo electrófilo puede ser una especie que comprende  $\text{I}^+(\text{I}^-)$ , tal como por ejemplo  $\text{ICl}$ . Según otra realización, cuando Y\* es yodo, preferiblemente  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$  o  $^{123}\text{I}$ , el reactivo electrófilo puede ser una especie que comprende  $\text{I}^+(\text{I}^-)$ , tal como por ejemplo  $\text{ICl}_2$ , obtenida por oxidación de un "reactivo de partida" que tal vez:

- una especie que comprende  $\text{I}^-(\text{I}^-)$ , tal como por ejemplo  $\text{NaI}$ ; o

- una especie que comprende  $\text{I}^0(\text{I}^-)$ , tal como por ejemplo  $\text{I}_2$ ; o

- una mezcla de los mismos.

15 Según una realización, la oxidación del "reactivo de partida" se realiza en presencia de un agente oxidante seleccionado de N-clorosuccinimida (NCS), N-yodosuccinimida, N-bromosuccinimida, cloramina-T, peróxido de hidrógeno, hipoclorito de sodio, terbutilhidroperóxido; en presencia o no de un catalizador.

20 Según una realización, cuando Y\* es yodo, preferiblemente  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$  o  $^{123}\text{I}$ , el procedimiento de marcaje de la invención puede comprender una etapa de reducción después de la sustitución con estaño soportado por el líquido iónico de la invención. Según una realización, la reducción se puede realizar en presencia de un agente reductor seleccionado de, pero no limitado a metabisulfito de sodio, sulfito de sodio, cisteína o ditiotreitól.

25 En una realización, en el reactivo electrófilo usado en el procedimiento de marcaje de la invención, Y\* es un radiohalógeno, preferiblemente  $^{125}\text{I}$ , y el procedimiento de marcaje de la invención se realiza en presencia de un agente oxidante seleccionado de N-clorosuccinimida (NCS), N-yodosuccinimida, N-bromosuccinimida, cloramina-T, peróxido de hidrógeno, hipoclorito de sodio, terbutilhidroperóxido; en presencia o no de un catalizador.

En una realización, en el reactivo electrófilo usado en el procedimiento de marcaje de la invención, Y\* es un radiohalógeno, preferiblemente  $^{125}\text{I}$ , y el procedimiento de marcaje de la invención se realiza en presencia o no de un catalizador.

30 En una realización, Y\* es un radiohalógeno, preferiblemente  $^{125}\text{I}$ , el procedimiento de marcaje de la invención puede comprender una etapa de reducción después de la sustitución con estaño soportado por el líquido iónico de la invención. Según una realización, la reducción se puede realizar en presencia de un agente reductor seleccionado de metabisulfito de sodio, sulfito de sodio, cisteína o ditiotreitól.

35 En una realización, en el reactivo electrófilo usado en el procedimiento de marcaje de la invención, Y\* es un radiohalógeno, preferiblemente  $^{131}\text{I}$ , y el procedimiento de marcaje de la invención se realiza en presencia de un agente oxidante seleccionado de N-clorosuccinimida (NCS), N-yodosuccinimida, N-bromosuccinimida, cloramina-T, peróxido de hidrógeno, hipoclorito de sodio, terbutilhidroperóxido; en presencia o no de un catalizador.

En una realización, en el reactivo electrófilo usado en el procedimiento de marcaje de la invención, Y\* es un radiohalógeno, preferiblemente  $^{131}\text{I}$ , y el procedimiento de marcaje de la invención se realiza en presencia o no de un catalizador.

40 En una realización, Y\* es un radiohalógeno, preferiblemente  $^{131}\text{I}$ , el procedimiento de marcaje de la invención puede comprender una etapa de reducción después de la sustitución con estaño soportado por el líquido iónico de la invención. Según una realización, la reducción se puede realizar en presencia de un agente reductor seleccionado de metabisulfito de sodio, sulfito de sodio, cisteína o ditiotreitól.

45 En una realización, en el reactivo electrófilo usado en el procedimiento de marcaje de la invención, Y\* es un radiohalógeno, preferiblemente  $^{124}\text{I}$ , y el procedimiento de marcaje de la invención se realiza en presencia de un agente oxidante seleccionado de N-clorosuccinimida (NCS), N-yodosuccinimida, N-bromosuccinimida, cloramina-T, peróxido de hidrógeno, hipoclorito de sodio, terbutilhidroperóxido; en presencia o no de un catalizador.

50 En una realización, en el reactivo electrófilo usado en el procedimiento de marcaje de la invención, Y\* es un radiohalógeno, preferiblemente  $^{124}\text{I}$ , y el procedimiento de marcaje de la invención se realiza en presencia o no de un catalizador.

En una realización, Y\* es un radiohalógeno, preferiblemente  $^{124}\text{I}$ , el procedimiento de marcaje de la invención puede comprender una etapa de reducción después de la sustitución con estaño soportado por el líquido iónico de la



invención. Según una realización, la reducción se puede realizar en presencia de un agente reductor seleccionado de metabisulfito de sodio, sulfito de sodio, cisteína o ditiotreitolo.

5 En una realización, en el reactivo electrófilo usado en el procedimiento de marcaje de la invención, Y\* es un radiohalógeno, preferiblemente  $^{123}\text{I}$ , y el procedimiento de marcaje de la invención se realiza en presencia de un agente oxidante seleccionado de N-clorosuccinimida (NCS), N-yodosuccinimida, N-bromosuccinimida, cloramina-T, peróxido de hidrógeno, hipoclorito de sodio, terbutilhidroperóxido; en presencia o no de un catalizador.

En una realización, en el reactivo electrófilo usado en el procedimiento de marcaje de la invención, Y\* es un radiohalógeno, preferiblemente  $^{123}\text{I}$ , y el procedimiento de marcaje de la invención se realiza en presencia o no de un catalizador.

10 En una realización, Y\* es un radiohalógeno, preferiblemente  $^{123}\text{I}$ , el procedimiento de marcaje de la invención puede comprender una etapa de reducción después de la sustitución con estaño soportado por el líquido iónico de la invención. Según una realización, la reducción se puede realizar en presencia de un agente reductor seleccionado de metabisulfito de sodio, sulfito de sodio, cisteína o ditiotreitolo.

15 En relación con la astatina, se debe observar que la forma de la especie que comprende  $^{211}\text{At}$  no se conoce bien en la técnica. Puede ser At, At (0) (pero no se determina si está bajo la forma de At o  $\text{At}_2$  molecular),  $\text{At}^+$ ,  $\text{AtO}^-$ ,  $\text{AtO}^+$  o un complejo formado por estas especies con disolvente o una mezcla de los mismos. Las composiciones y proporciones de tales mezclas dependen de las condiciones experimentales usadas para producir  $^{211}\text{At}$ , tal como por ejemplo el método de extracción, disolventes, aditivos, contaminantes presentes en el disolvente, contenido de humedad, velocidad de radiolisis. Estas especies se describen en Champion J et al, J Phys Chem A. 2013;117(9):1983-90; A. Serov et al., Radiochimica Acta 2011, 99 (9), 593; C. Alliot et al., Radiochim. Acta 2009, 97, 161; O. R. Pozzi et al., J Nucl Med July 2007, 48, 1190; O. R. Pozzi et al., J Nucl Med 2005, 46, 1393; Visser, G. W., Radiochim. Acta 47, 97 (1989); Visser, G. W., Diemer, E. L.: Radiochim. Acta 1983, 33, 145; J. Champion et al., J. Phys. Chem. A 2009, 114, 576.

20 La formación de complejos entre especies de astatina y disolvente como se describe en Visser, G. W.: Radiochim. Acta 47, 97 (1989); Visser, G. W., Diemer, E. L.: Radiochim. Acta 1983, 33, 145; C. Alliot et al., Radiochim. Acta 2009, 97, 161.

Según una realización, cuando Y\* es astatina, preferiblemente  $^{211}\text{At}$ , el reactivo electrófilo puede ser  $\text{At}_2$ , (esto es,  $\text{At}^+\text{At}$ ) en el que la mitad reacciona).

30 Según una realización, cuando Y\* es astatina, preferiblemente  $^{211}\text{At}$ , el reactivo electrófilo puede ser una especie que comprende At(+ X), en la que X puede ser igual a 1 ( $\text{At}^+$ ) o igual a 3 ( $\text{AtO}^+$ ), tal como por ejemplo  $\text{AtCl}$ ,  $\text{AtI}$ ,  $\text{AtBr}$ ,  $\text{AtNO}_3$ ,  $\text{AtClO}_4$ ,  $\text{AtSO}_4\text{Na}$ ,  $\text{AtSO}_4\text{K}$ ,  $\text{AtOH}$ ,  $\text{AtOCl}$   $\text{AtOBr}$ ,  $\text{AtOI}$  o complejos formados por estas especies con disolvente.

35 Según una realización, cuando Y\* es astatina, preferiblemente  $^{211}\text{At}$ , el reactivo electrófilo puede ser una especie que comprende At (+ I), tal como por ejemplo  $\text{AtCl}$  o  $\text{AtI}$ , obtenido por oxidación de un "reactivo de partida" que puede ser:

- una especie que comprende  $\text{At}(-1)$ , tal como por ejemplo  $\text{AtNa}$ ,  $\text{AtK}$  o complejos formados por estas especies con disolvente; o

- una especie que comprende  $\text{At}(0)$ , tal como por ejemplo  $\text{At}(0)$  molecular,  $\text{At}_2$  o complejos formados por estas especies con disolvente; o

40 - una mezcla de los mismos.

Según otra realización, cuando Y\* es astatina, preferiblemente  $^{211}\text{At}$ , el reactivo electrófilo puede ser una especie que comprende  $\text{At}(+III)$   $\text{AtOCl}$   $\text{AtOBr}$ ,  $\text{AtOI}$ , o complejos formados por estas especies con disolvente.

Tales reactivos electrófilos se pueden obtener a partir de "reactivos de partida" que pueden ser:

45 - una especie que comprende  $\text{At}(-I)$ , tal como por ejemplo  $\text{AtNa}$ ,  $\text{AtK}$  o complejos formados por estas especies con disolvente; o

- una especie que comprende  $\text{At}(0)$ , tal como por ejemplo  $\text{At}(0)$ ,  $\text{At}_2$  o complejos formados por estas especies con disolvente; o

- una especie que comprende  $\text{At}(+I)$ , tal como por ejemplo  $\text{AtCl}$ ,  $\text{AtI}$ ,  $\text{AtBr}$ ,  $\text{AtNO}_3$ ,  $\text{AtClO}_4$ ,  $\text{AtSO}_4\text{Na}$ ,  $\text{AtSO}_4\text{K}$ ,  $\text{AtCl}_2\text{Na}$ ,  $\text{AtBr}_2\text{Na}$ ,  $\text{AtI}_2\text{Na}$ ,  $\text{AtONa}$ ,  $\text{AtOK}$ ,  $\text{AtOH}$  o complejos formados por estas especies con disolvente; o

50 - una mezcla de los mismos.

Según una realización, la oxidación del "reactivo de partida" se realiza en presencia de un agente oxidante seleccionado de N-clorosuccinimida (NCS), N-yodosuccinimida (NIS), N-bromosuccinimida, cloramina-T, peróxido de hidrógeno, hipoclorito de sodio, terbutilhidroperóxido; dicromato de potasio en presencia o no de un catalizador.

5 Según una realización, cuando Y\* es astatina, preferiblemente  $^{211}\text{At}$ , el procedimiento de marcaje de la invención puede comprender una etapa de reducción después de la sustitución con estaño soportado por el líquido iónico de la invención. Según una realización, la reducción se puede realizar en presencia de un agente reductor seleccionado de, pero no limitado a metabisulfito de sodio, sulfito de sodio, cisteína o ditiotreitól.

10 En una realización, en el reactivo electrófilo usado en el procedimiento de marcaje de la invención, Y\* es un radiohalógeno, preferiblemente  $^{211}\text{At}$ , y el procedimiento de marcaje de la invención se realiza en presencia de un agente oxidante seleccionado de N-clorosuccinimida (NCS), N-yodosuccinimida, N-bromosuccinimida, cloramina-T, peróxido de hidrógeno, hipoclorito de sodio, terbutilhidroperóxido; dicromato de potasio en presencia o no de un catalizador.

15 En una realización, en el reactivo electrófilo usado en el procedimiento de marcaje de la invención, Y\* es un radiohalógeno, preferiblemente  $^{211}\text{At}$ , y el procedimiento de marcaje de la invención se realiza en presencia o no de un catalizador.

Según una realización, cuando Y\* es flúor, preferiblemente  $^{18}\text{F}$ , el reactivo electrófilo puede ser una especie que comprende F(+), tal como por ejemplo FOAc o F18-selectfluor y sus derivados.

Tales reactivos electrófilos se pueden obtener de un "reactivo de partida" que puede ser:

- una especie que comprende F(-), tal como por ejemplo KF; o
- 20 - una especie que comprende F(0), tal como por ejemplo F $^2$ ; o
- una mezcla de los mismos.

En una realización, en el reactivo electrófilo usado en el procedimiento de marcaje de la invención, Y\* es un radiohalógeno, preferiblemente  $^{18}\text{F}$  y el procedimiento de marcaje de la invención necesita la ayuda de un catalizador seleccionado, pero no limitado a, el grupo de complejos de cobre, níquel, paladio y plata.

25 En una realización, en el reactivo electrófilo usado en el procedimiento de marcaje de la invención, Y\* es un radiohalógeno, preferiblemente  $^{18}\text{F}$ , y el procedimiento de marcaje de la invención se realiza con o sin catalizador y cualquier especie química incluyendo [ $^{18}\text{F}$ ]F(+) en su estructura, tales especies se describen, pero no se limitan a, Nyffeler, et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, 44, 192-212; Yingda et al., *JACS*, 2013, 135(12), 4648-4651; Stenhagen et al., *Chem. Comm.*, 2013, 49(14), 1386; Eskola et al., *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Im.*, 2012, 39, (5), 800-810; Furuya et al., *JACS*, 2009, 131(5), 1662-1663; Eskola et al., *Nucl. Med. Biol.*, 2004, 31(1), 103-110; Fischer et al., *Forschungszentrum Rossendorf e.V., [Bericht]*, 1997, 200, 174-176; Namavari et al., *Appl. Rad. Isotopes*, 1993, 44(3), 527-536; Tius et al., *Synth. Comm.*, 1992, 22(10), 1461-1471; Bryce, Martin et al., *Bulletin de la Société Chimique de France*, 1986, 939-932; Adam et al., *J. Fluorine Chem.*, 1984, 25 (3), 329-337; US 5510522; WO 2010059943; WO 2001027122; DE 19928911.

35 En una realización, en el reactivo electrófilo usado en el procedimiento de marcaje de la invención, Y\* es un radiohalógeno, preferiblemente  $^{18}\text{F}$ , y el procedimiento de marcaje de la invención se realiza con [ $^{18}\text{F}$ ]F $_2$ ; con o sin catalizador

40 En una realización, en el reactivo electrófilo usado en el procedimiento de marcaje de la invención, Y\* es un radiohalógeno, preferiblemente  $^{18}\text{F}$ , y el procedimiento de marcaje de la invención se realiza con [ $^{18}\text{F}$ ]F $^-$  en presencia de un oxidante agente seleccionado en, pero no limitado a, el grupo de especies de yodo hipervalente, con o sin catalizador tal como se describe en Geary et al., *Chem. Comm.*, 2013, 49, 9263-9265; Lee et al., *JACS.*, 2012, 134, 17456-17458; Lee et al., *Science* 2011, 334, 639-642.

45 En una realización, en el reactivo electrófilo que comprende halógeno Y\* usado en el procedimiento de marcaje de la invención, Y\* es un radiohalógeno, preferiblemente  $^{18}\text{F}$ , y el procedimiento de marcaje de la invención se realiza con [ $^{18}\text{F}$ ]F $_2$  en presencia de, pero no limitado a, sales acetato, perclorato, triflato, sales Selectfluor y sus derivados; con o sin catalizador. Selectfluor se refiere a 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo [2.2.2] octano bis(tetrafluoroborato).

En otra realización, el procedimiento de marcaje de la invención se realiza sin agregar un agente oxidante y en presencia de un catalizador. En una realización alternativa, el procedimiento de marcaje de la invención se realiza sin agregar un agente oxidante y en ausencia de catalizador.

50 En otra realización, se agrega un agente reductor al final de la reacción. La etapa de reducción se realiza en presencia de, pero no limitado a, sulfito de sodio, metabisulfito de sodio, cisteína o ditiotreitól. En otra realización, el procedimiento de marcaje se realiza sin usar un agente reductor.

Según una realización, el compuesto (II) obtenido mediante el procedimiento de marcaje de la invención se separa fácilmente del medio de reacción mediante filtración en un cartucho de sílice, preferiblemente en un cartucho de sílice de fase normal.

5 Según otra realización, el compuesto (II) obtenido mediante el procedimiento de marcaje de la invención se separa fácilmente del medio de reacción mediante filtración en un cartucho de sílice, preferiblemente en un cartucho de sílice injertado con C18.

Según una realización, el compuesto (II) obtenido por el procedimiento de marcaje de la invención se separa fácilmente del medio de reacción mediante extracción líquido/líquido y se recupera en la fase acuosa.

10 Según una realización, el compuesto (II) obtenido por el procedimiento de marcaje de la invención se separa fácilmente del medio de reacción mediante extracción líquido/líquido y se recupera en la fase orgánica.

En una realización, el procedimiento de marcaje de la invención comprende las siguientes etapas:

- agregar el reactivo de organoestaño soportado sobre líquido iónico (I) de la invención solubilizado en un disolvente;
- agregar un agente oxidante solubilizado en un disolvente; y
- agregar el reactivo Y\* solubilizado en un disolvente.

15 En otra realización, el procedimiento de marcaje de la invención comprende las siguientes etapas:

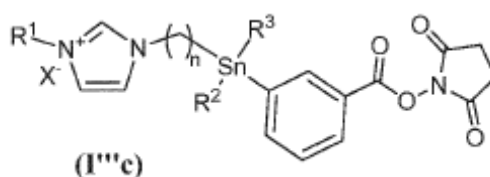
- agregar el reactivo de organoestaño soportado sobre líquido iónico (I) de la invención solubilizado en un disolvente; y
- agregar el reactivo Y\* solubilizado en un disolvente.

20 En una realización, el disolvente usado en el procedimiento de marcaje de la invención se selecciona de metanol, etanol, acetonitrilo, diisopropiléter, dietiléter, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, soluciones acuosas, ácido acético, un líquido iónico o una mezcla de estos disolventes. En una realización, el disolvente usado en el procedimiento de marcaje de la invención se selecciona de metanol, acetonitrilo, diisopropil éter, diclorometano, cloroformo, soluciones acuosas, ácido acético o una mezcla de estos disolventes.

25 En otra realización, el procedimiento de marcaje de la invención comprende agregar el reactivo de organoestaño soportado sobre líquido iónico (I) de la invención solubilizado en un disolvente y un agente oxidante solubilizado en un disolvente al reactivo Y\* (residuo seco).

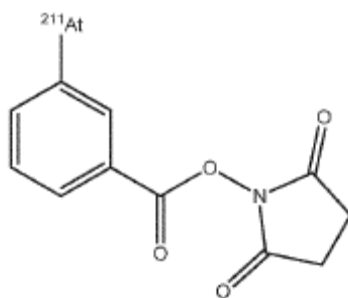
En otra realización, el procedimiento de marcaje de la invención comprende agregar el reactivo de organoestaño soportado sobre líquido iónico (I) de la invención solubilizado en un disolvente al reactivo Y\* (residuo seco).

30 En una realización preferida, el procedimiento de marcaje de la invención comprende hacer reaccionar un reactivo electrófilo que comprende  $^{211}\text{At}$ , con un reactivo de organoestaño soportado sobre líquido iónico (I''c)



en la que X-, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definieron anteriormente;

para formar astatobenzoato de succinimidilo radiomarcado (SAB) de fórmula [ $^{211}\text{At}$ ] -II-1



En una realización específica, el procedimiento de marcaje de la invención comprende las siguientes etapas:

- agregar un reactivo de partida que comprende astatina-211 solubilizada en metanol;
  - agregar N-clorosuccinimida (NCS) solubilizada en metanol/ácido acético (95: 5); y
- 5 - agregar el reactivo de organoestaño soportado sobre líquido iónico (I) de la invención solubilizado en metanol/ácido acético (95: 5).

En esta realización, el reactivo de partida que comprende astatina-211 se oxida por NCS para formar el reactivo electrófilo que comprende astatina-211.

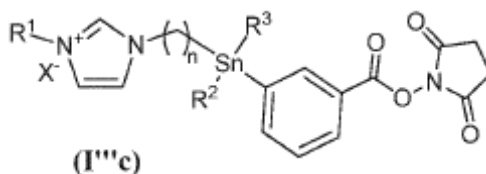
En una realización específica, el procedimiento de marcaje de la invención comprende las siguientes etapas:

- 10 - agregar el reactivo de organoestaño soportado sobre líquido iónico (I) de la invención solubilizado en metanol/ácido acético (95: 5); y
- agregar el reactivo electrófilo que comprende astatina-211 solubilizado en metanol.

Según una realización, la reacción de marcaje se realiza a una temperatura que va desde 15 °C a 100 °C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante un período de tiempo que va desde 1 a 90 minutos, preferiblemente durante 30 minutos.

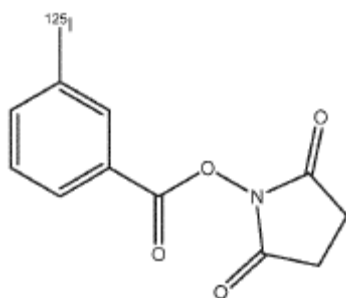
- 15

En una realización preferida, el procedimiento de marcaje de la invención comprende hacer reaccionar un reactivo electrófilo que comprende <sup>125</sup>I con un reactivo de organoestaño soportado sobre líquido iónico (I''c)



en la que X-, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definieron anteriormente;

- 20 para formar yodobenzoato de succinimidilo radiomarcado (SIB) de fórmula [I<sup>25</sup>I] -II-1



En una realización específica, el procedimiento de marcaje de la invención comprende las siguientes etapas:

- agregar un reactivo de partida que comprende yodo-125 solubilizado en hidróxido de sodio acuoso (pH 7 a 13);
- agregar N-clorosuccinimida NCS solubilizada en metanol/ácido acético (95: 5); y

- agregar el reactivo de organoestaño soportado sobre líquido iónico (I) de la invención solubilizado en metanol/ácido acético (95: 5).

En esta realización, el reactivo de partida que comprende yodo-125 se oxida por NCS para formar el reactivo electrófilo que comprende yodo-125.

5 En otra realización particular, el procedimiento de marcaje de la invención comprende las siguientes etapas:

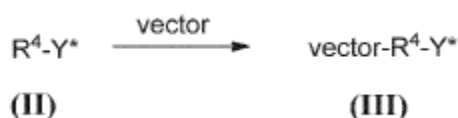
- agregar el reactivo de organoestaño soportado sobre líquido iónico (I) de la invención solubilizado en metanol/ácido acético (95: 5); y

- agregar el reactivo electrófilo que comprende yodo-125 solubilizado en hidróxido de sodio acuoso (pH 7 a 13).

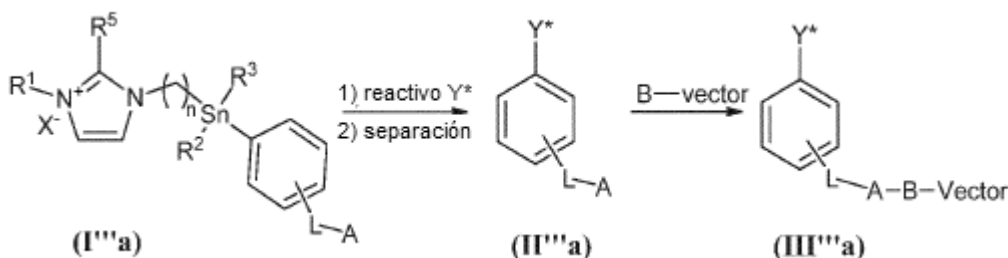
2) Marcaje de un vector para formar un radiofármaco

10 Cuando los compuestos de fórmula (II)(R<sup>4</sup>-Y\*) obtenidos por el procedimiento de marcaje de la invención comprenden un radiohalógeno y al menos un grupo funcional que tiene propiedades de direccionamiento, se consideran directamente como radiofármacos. Este es especialmente el caso cuando R<sup>4</sup> está sustituido con -L-M donde M es un grupo bioactivo.

15 Cuando los compuestos de fórmula (II)(R<sup>4</sup>-Y\*) obtenidos mediante el procedimiento de marcaje de la invención comprenden un radio halógeno y al menos una función reactiva, se pueden considerar como precursores radiomarcados y se pueden usar como reactivos para marcar un vector para formar un radiofármaco (III) como se representa esquemáticamente a continuación:



20 Según una realización específica, el reactivo líquido iónico es de fórmula (I'''a), que conduce al compuesto (II'''a) que comprende una función reactiva, que permite el acoplamiento con un vector (esto es, un grupo bioactivo), a través de la reacción con una función reactiva B de dicho vector:



en la que A y B representan funciones reactivas

25 Según una realización, en el radiofármaco (III'''a), -A-B- representan el residuo de acoplamiento entre la función reactiva A y la función reactiva B.

En una realización, la presente invención se refiere al radiomarcaje de un compuesto de fórmula (I) para formar un compuesto de fórmula (II) que tiene una función reactiva y que acopla el compuesto resultante a un vector para formar un radiofármaco (III) .

30 En otra realización, la presente invención se refiere al radiomarcaje de un compuesto de fórmula (I) para formar un compuesto de fórmula (II) que tiene una función reactiva protegida y, después de la desprotección de dicha función reactiva, el acoplamiento del compuesto resultante a un vector para formar un radiofármaco (III).

En otra realización, la presente invención se refiere al radiomarcaje de un compuesto de fórmula (I) para formar un compuesto de fórmula (II) que tiene una función reactiva y, después de la activación de dicha función reactiva, el acoplamiento del compuesto resultante a un vector para formar un radiofármaco (III).

35 El acoplamiento del compuesto (II) al vector se puede realizar métodos bien conocidos por un experto en el arte, y se describen, por ejemplo, en: Wong et al., CRC press 2011 (NY), 604; Benoiton et al. WORKBENCH EDITION; Basle et al., Chemistry & Biology (2010), Volume 17, Issue 3, 213-227; Sletten et al., Angew. Chem. Int. Ed. (2009), 48, 6974-6998; Liu et al. Advanced Drug Delivery Reviews (2008), 60 (12), 1347-1370; Wu et al. Nat Biotechnol 2005, 23:1137-1146; Fritzberg et al., Pharmaceutical Research (1988), 5 (6), 325-334.

Dispositivo automatizado

La presente invención se refiere además a un dispositivo para implementar el procedimiento de marcaje de la invención que comprende al menos un autómatas de síntesis que comprende al menos:

- medios de control;
  - 5 - un sistema de vacío;
  - un recipiente de reacción;
  - un cartucho de purificación;
  - al menos una línea conectada en un extremo al recipiente de reacción y en el otro extremo a un recipiente de almacenamiento, comprendiendo dicho recipiente de almacenamiento el reactivo de organoestaño líquido iónico (I) de la invención;
  - 10 - al menos una línea conectada en un extremo al recipiente de reacción y en el otro extremo a un recipiente de almacenamiento, dicho recipiente de almacenamiento que contiene un reactivo electrófilo que comprende halógeno Y\*, o directamente conectado en el otro extremo a la llegada de un reactivo electrófilo que comprende halógeno Y\* o un precursor del mismo (aparato de destilación o línea de producción);
  - 15 - opcionalmente al menos una línea conectada en un extremo al recipiente de reacción y en el otro extremo a un recipiente de almacenamiento, comprendiendo dicho recipiente de almacenamiento un agente oxidante;
  - al menos una línea conectada en un extremo al recipiente de reacción y en el otro extremo a la parte superior del cartucho de purificación;
  - al menos una línea de salida conectada en un extremo al extremo inferior del cartucho de purificación, permitiendo al otro extremo recuperar el compuesto (II) de la invención;
  - 20 - opcionalmente una línea conectada a una llegada de gas inerte.
- Según una realización, el dispositivo para implementar el procedimiento de marcaje de la invención opcionalmente comprende además un calentador y/o una llegada de gas inerte.
- En una realización, el dispositivo para implementar el procedimiento de marcaje de la invención comprende además
- 25 opcionalmente un segundo autómatas que incluye al menos:
  - medios de control;
  - un sistema de vacío;
  - un recipiente de reacción;
  - un cartucho de purificación;
  - 30 - al menos una línea de entrada conectada en un extremo a la línea de salida del primer autómatas y en el otro extremo al recipiente de reacción para introducir el compuesto (II) de la invención en el segundo autómatas;
  - al menos una línea conectada en un extremo al recipiente de reacción y en el otro extremo a un recipiente de almacenamiento, comprendiendo dicho recipiente de almacenamiento el vector;
  - al menos una línea conectada en un extremo al recipiente de reacción y en el otro extremo a un recipiente de almacenamiento, comprendiendo dicho recipiente de almacenamiento un disolvente acuoso;
  - 35 - al menos una línea conectada en un extremo al recipiente de reacción y en el otro extremo a la parte superior del cartucho de purificación;
  - al menos una línea conectada en un extremo al extremo inferior del cartucho de purificación, permitiendo el otro extremo recuperar el compuesto (III) de la invención;
  - 40 - opcionalmente una línea conectada a una llegada de gas inerte.

Según una realización, el segundo autómatas comprende además opcionalmente un calentador y/o una llegada de gas inerte.

Un dispositivo que comprende dos autómatas según la invención se representa en la figura 1.

En una realización, las líneas y conexiones son compatibles con el uso de disolvente orgánico, preferiblemente acetato de etilo, heptano, hexano, ciclohexano, acetona, metanol, acetonitrilo, diisopropil éter, diclorometano, cloroformo, ácido acético o una mezcla de los mismos.

#### Kit de partes

- 5 La presente invención se refiere además a un kit que comprende un reactivo de organoestaño soportado sobre líquido iónico (I) de la invención.

Según una realización, el kit de la invención comprende un reactivo de organoestaño soportado sobre líquido iónico (I) de la invención y un agente oxidante. En una realización, el agente oxidante se selecciona del grupo que comprende N-clorosuccinimida (NCS), N-yodosuccinimida, N-bromosuccinimida, cloramina-T, peróxido de hidrógeno, hipoclorito de sodio, terbutilhidroperóxido, dicromato de potasio, más preferiblemente N-clorosuccinimida.

Según una realización, el kit de la invención comprende un reactivo de organoestaño soportado sobre líquido iónico (I) de la invención y un agente oxidante. En una realización, el agente oxidante se selecciona del grupo que comprende N-clorosuccinimida (NCS), N-yodosuccinimida, N-bromosuccinimida, cloramina-T, peróxido de hidrógeno, hipoclorito de sodio, terbutilhidroperóxido, más preferiblemente N-clorosuccinimida.

- 15 Según una realización, el kit de la invención comprende además una sal de selectfluor, acetato o triflato, más preferiblemente sal de selectfluor.

Según una realización, el kit de la invención comprende además un catalizador metálico.

Según una realización, el kit de la invención comprende además una sal de selectfluor, acetato o triflato y un catalizador metálico.

- 20 Según una realización, el kit de la invención comprende además un agente reductor. En una realización, el agente reductor se selecciona de sulfito de sodio, metabisulfito de sodio, cisteína y ditiotreitol.

#### Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un esquema que representa un dispositivo de síntesis que comprende dos autómatas para implementar el procedimiento de marcaje de la invención.

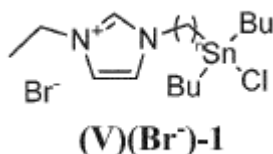
- 25 Ejemplos

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

#### Material

Los reactivos y disolventes disponibles comercialmente se purificaron y secaron, cuando fue necesario, por métodos estándar antes de su uso. Los espectros de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz), <sup>13</sup>C (75 MHz) se registraron en un espectrómetro Bruker Avance 300 o en un espectrómetro Bruker Avance 400. Los compuestos estudiados se midieron en CDCl<sub>3</sub> y los desplazamientos químicos <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, informados en ppm, se indicaron a la señal central del disolvente. Los espectros de <sup>13</sup>C RMN se registraron con desacoplamiento de protones completo. Los espectros de <sup>119</sup>Sn RMN se registraron en un espectrómetro Bruker Avance 400 (149 MHz) y los cambios químicos se indicaron a tetrametilstannano externo. Las mediciones de espectros de masas de alta resolución se registraron en espectrómetros Waters-Micromass GCT Premier. La cromatografía analítica de capa fina se realizó en placas de gel de sílice 60-F254 pre-recubiertas.

#### I. Síntesis de líquido iónico.



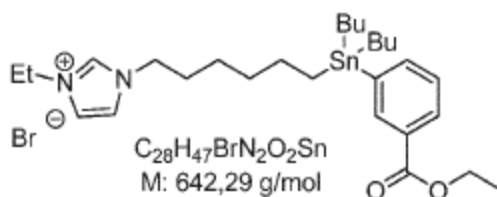
La síntesis del líquido iónico (V)(Br)-1 se describe en Louaisil et al. Eur. J. Org. Chem. 2011, 143-149.

- 40 II Síntesis de reactivos de organoestaño soportados sobre líquido iónico (I)

#### Método general

Un tubo Schlenk seco se lava con argón y se carga con polvo de zinc (polvo de zinc Aldrich <10  $\mu\text{m}$ , 1.36 g, 20.8 mmol, 5 eq) y bromuro de cobalto (II) (0.095 g, 0.416 mmol, 0.1 eq). La mezcla se activa al vacío a 200  $^{\circ}\text{C}$ , durante 12 h. Se agrega acetonitrilo (3 mL) a la mezcla enfriada bajo atmósfera de argón, luego se agrega 1,2-dibromoetano (0.10 mL) y la solución resultante se agita durante 15 minutos adicionales (se observa desprendimiento de gas y un aumento de la temperatura). Luego se introduce bromuro de arilo (6.36 mmol, 6.3 eq) en la mezcla que se agita a temperatura ambiente, durante 12 h. La solución resultante del reactivo de arilzinc se introduce gota a gota en el líquido iónico (V)(Br)-1 (529 mg, 1.0 mmol, 1 eq) en solución en THF (6 mL). Después de 18 h de agitación a temperatura ambiente, la mezcla resultante se filtra a través de una almohadilla pequeña de gel de sílice y luego se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentran a presión reducida. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice.

1-(6-(dibutil (3-(etoxicarbonil) fenil) estanil) hexil)-3-etil-1H-imidazol-3-ium bromuro I-14 (Br)

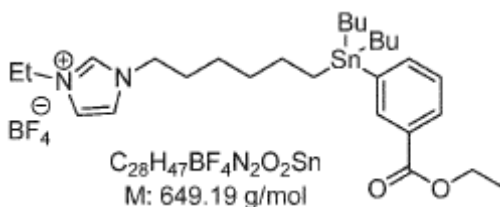


El compuesto I-14 (Br) se obtuvo usando el método general descrito anteriormente, usando 3-bromobenzoato de etilo como bromuro de arilo.

Alternativamente, también se usaron las siguientes condiciones. Un tubo Schlenk seco de 50 mL se purgó con argón y se cargó con polvo de zinc (1.36 g, 20.8 mmol, 5 eq) y bromuro de cobalto (II) (0.095 g, 0.419 mmol, 0.1 eq). La mezcla se activó al vacío a 150  $^{\circ}\text{C}$ , durante 4 h. Se añadió acetonitrilo (5 mL) a la mezcla enfriada, luego se agregaron ácido trifluoroacético (0.15 mL) y 1,2-dibromoetano (0.1 mL) y la solución resultante se agitó durante 15 minutos adicionales (se observó un aumento de temperatura). Luego se introdujo 3-bromobenzoato de etilo (1.46 g, 6.36 mmol, 6.3 eq) en la mezcla que se agitó a temperatura ambiente, durante 12 h. La solución resultante de reactivo de arilzinc se introdujo gota a gota en el líquido iónico (V)(Br)-1 (529 mg, 1.0 mmol, 1 eq) en solución en THF (6 mL). Después de 18 h de agitación a temperatura ambiente, la mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla pequeña de gel de sílice y luego se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  90:10) para proporcionar el compuesto I-14 (Br-) como un aceite de color amarillo viscoso (450 mg, 70%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.17 (s, 1H), 8.14 (bs, 1H), 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (bs, 1H), 7.23 (bs, 1H), 4.48-4.33 (m, 4H), 4.32 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 1.89-1.78 (m, 2H), 1.61-1.47 (m, 9H), 1.42-1.24 (m, 11H), 1.13-1.00 (m, 6H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  RMN 75 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 166.8, 141.9, 140.6, 136.9, 135.9, 129.4, 128.8, 127.5, 122.0, 121.8, 60.6, 49.8, 45.1, 33.4, 30.0, 28.7, 27.0, 26.3, 25.5, 15.5, 14.4, 13.4, 9.4, 9.3. HRMS (FAB) calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_2\text{Sn}$  563.2654 [M-Br] $^+$ ; encontrado 563.2675.

1-(6-(dibutil (3-(etoxicarbonil) fenil) estanil) hexil)-3-etil-1H-imidazol-3-ium tetrafluoroborato I-14 ( $\text{BF}_4$ )



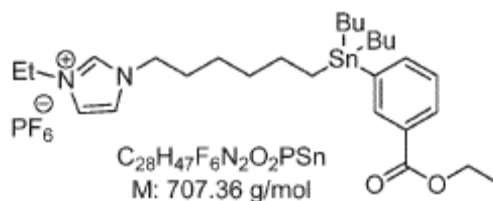
El compuesto I-14 (Br-) (50 mg, 0.078 mmol, 1 eq) se disolvió en acetona (4 ml) y se agitó con  $\text{NaBF}_4$  (17 mg, 0.155 mmol, 2 eq) a temperatura ambiente, durante 24 h para intercambiar el anión. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el  $\text{NaBr}$  precipitado y el exceso de  $\text{NaBF}_4$  y la acetona se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:05 a 90:10) para proporcionar el compuesto I-14 ( $\text{BF}_4^-$ ) como un aceite de color amarillo viscoso (42 mg, 83%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.26 (s, 1H), 8.14 (bs, 1H), 7.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 7.2 Hz, J = 7.2 Hz, 1H), 7.35 (bs, 1H), 7.28 (bs, 1H), 4.44-4.30 (m, 4H), 4.21 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.93-1.80 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.63-1.49 (m, 7H), 1.45-1.28 (m, 13H), 1.15-1.03 (m, 4H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  RMN 75 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 167.3, 142.3, 141.0, 137.3, 136.3, 129.7, 129.2, 127.8, 121.9, 121.6, 60.9, 50.2, 45.4, 33.6, 30.1, 29.1, 27.4.

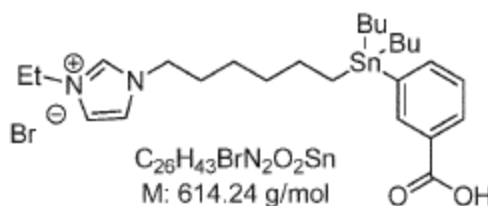


26.6, 25.7, 15.3, 14.4, 13.7, 9.6 (2C). HRMS (FAB) calculado para  $C_{28}H_{47}N_2O_2Sn$  563.2654  $[M-BF_4]^+$ ; encontrado 563.2655.

1-(6-(dibutil (3-(etoxicarbonil) fenil) estanil) hexil)-3-etil-1H-imidazol-3-ium hexafluorofosfato I- 14 ( $PF_6$ )



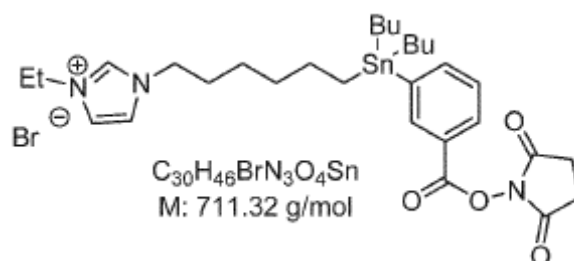
- 5 El compuesto I-14 ( $Br^-$ )(150 mg, 0.233 mmol, 1 eq) se disolvió en acetona (4 ml) y se agitó con  $NaPF_6$  (78 mg, 0.464 mmol, 2 eq) a temperatura ambiente, durante 24 h para intercambiar el anión. La mezcla de reacción se filtró y la acetona se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice ( $CH_2Cl_2$  a  $CH_2Cl_2/MeOH$  90:10) para proporcionar el compuesto I-14 ( $PF_6$ ) como un aceite de color amarillo viscoso (156 mg, 94%).
- 10  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  9.51 (bs, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.98 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.42 (dd,  $J = 7.2$  Hz,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.26 (bs, 1H), 7.22 (bs, 1H), 4.51-4.31 (m, 6H), 1.95-1.77 (m, 4H), 1.62-1.50 (m, 8H), 1.45-1.28 (m, 12H), 1.14-1.06 (m, 4H), 0.91 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H).  $^{13}C$  RMN 75 MHz ( $CDCl_3$ ) 8 (ppm): 167.3, 142.3, 141.0, 137.3, 136.5, 129.7, 129.1, 127.9, 121.8, 121.4, 61.0, 50.4, 45.6, 33.7, 30.2, 29.1, 27.4, 26.6, 25.8, 15.6, 14.4, 13.8, 9.7, 9.6. HRMS (FAB) calculado para  $C_{28}H_{47}N_2O_2Sn$  563.2654  $[M-PF_6]^+$ ; encontrado 563.2655.
- 15 1-(6-(dibutil (3-carboxifenil) estanil) hexil)-3-etil-1H-imidazol-3-ium bromuro I-2 ( $Br^-$ )



- 20 A una solución de 600 mg de compuesto I-14 ( $Br^-$ )(0.934 mmol, 1 eq) en etanol (5 mL) se agregaron 0.97 mL de una solución acuosa de  $NaOH$  (15% p/p). La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente, luego se calentó a reflujo 2 horas y el etanol se eliminó a presión reducida. El residuo se acidificó con 3 mL de  $HCl$  1 M, y luego se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (3 X 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $MgSO_4$  y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto I-2 ( $Br^-$ ) se usó sin purificación en la siguiente etapa (520 mg, 90%).

HRMS (FAB) calculado para  $C_{26}H_{43}N_2O_2Sn$  535.2341  $[M-Br]^+$ ; encontrado 535.2336.

1-(6-(dibutil(3-(((2,5-dioxopirrolidin-1-il) oxi) carbonil) fenil) estanil) hexil)-3-etil-1H-imidazol-3-ium bromuro I-1( $Br^-$ )

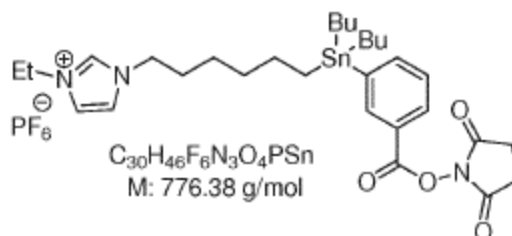


- 25 Una mezcla de compuesto I-14 ( $Br^-$ ) (510 mg, 0.83 mmol, 1 eq), N-hidroxisuccinimida (105 mg, 0.913 mol, 1.1 eq.) y DCC (188 mg, 0.913 mol, 1.1 eq) en THF seco (10 mL) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo argón. La mezcla de reacción se filtró y el residuo se concentró a presión reducida. El producto correspondiente I-1 ( $Br^-$ ) se purificó por cromatografía en gel de sílice ( $CH_2Cl_2$  a  $CH_2Cl_2/MeOH$  98:02 a 90:10) para proporcionar un aceite de color amarillo (371 mg, 63%).
- 30

$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  9.83 (s, 1H), 8.20 (bs, 1H), 8.05 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.49 (t,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.36 (bs, 1H), 7.22 (bs, 1H), 4.48-4.26 (m, 4H), 2.96 (s, 4H), 1.75-1.62 (m, 2H), 1.58-1.44 (m, 7H),

1.38-1.23 (m, 12H), 1.13-1.04 (m, 4H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN 75 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169.7, 162.5, 143.5, 143.1, 138.0, 136.6, 130.1, 128.3, 124.4, 122.2, 121.8, 50.1, 45.4, 33.6, 29.0, 28.2, 27.3, 26.9, 25.9, 20.4, 15.7, 13.8, 13.7, 9.7, 9.6. HRMS (FAB) calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{N}_3\text{O}_4\text{Sn}$  632.2505  $[\text{M}-\text{Br}]^+$ ; encontrado 632.2522.

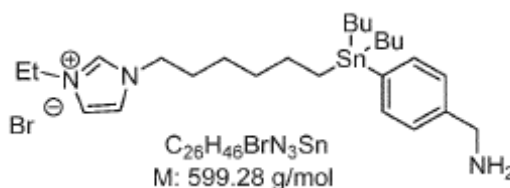
- 5 1-(6-(dibutil (3-(((2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi) carbonil) fenil) estanil) hexil)-3-etil-1H-imidazol-3-ium hexafluorofosfato I-1 ( $\text{PF}_6$ )



10 El compuesto I-1 ( $\text{Br}^-$ ) (110 mg, 0.154 mmol, 1eq) se disolvió en acetona (4 ml) y se agitó con  $\text{NaPF}_6$  (52 mg, 0.308 mmol, 2 eq) a temperatura ambiente, durante 24 h para intercambiar el anión. La mezcla de reacción se filtró y la acetona se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  90:10) para proporcionar el compuesto I-1( $\text{PF}_6$ ) como un aceite de color amarillo viscoso (81 mg, 67%).

15  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.59 (bs, 1H), 8.18 (bs, 1H), 8.03 (dm, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (dm, J = 7.2 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 7.2 Hz, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (bs, 1H), 7.17 (bs, 1H), 4.26 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.97 (s, 4H), 1.82-1.46 (m, 10H), 1.43-1.28 (m, 11H), 1.17-1.07 (m, 4H), 0.91 (t, J = 7.5 Hz, 6H). HRMS (FAB) calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{N}_3\text{O}_4\text{Sn}$  632.2505  $[\text{M}-\text{PF}_6]^+$ ; encontrado 632.2484.

- 1-(6-((4-(aminometil)fenil)dibutilestanil) hexil)-3-etil-1H-imidazol-3-ium bromuro I-4 ( $\text{Br}^-$ )

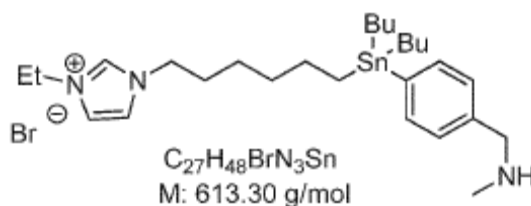


20 El compuesto I-4 ( $\text{Br}^-$ ) se obtuvo usando el método general descrito anteriormente, usando 4-bromofenil) metanamina como bromuro de arilo.

25 Como alternativa, se obtuvo el compuesto I-4 ( $\text{Br}^-$ ) según el procedimiento de síntesis del compuesto I-14( $\text{Br}^-$ ) y a partir de (4-bromofenil) metanamina (513 mg, 2.76 mmol, 4.9 eq) y líquido iónico (V)( $\text{Br}^-$ )-1 (300 mg, 0.568 mmol, 1 eq) en THF seco (4 mL). El producto en bruto se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  para eliminar el exceso luego con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para proporcionar el compuesto en bruto I-4( $\text{Br}^-$ ) como un aceite de color amarillo viscoso (490 mg).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.89 (s, 1H), 8.26-8.04 (m, 2H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.44-7.30 (m, 2H), 7.2 (bs, 1H), 7.19 (bs, 1H), 4.41 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 4.32 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.25-4.12 (m, 2H), 1.92-1.75 (m, 2H), 1.62-1.39 (m, 8H), 1.37-1.20 (m, 10H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 0.83-0.71 (m, 5H). MALDI calculado para  $\text{C}_{32}\text{H}_{54}\text{N}_3\text{Sn}$  520.27  $[\text{M}-\text{Br}]^+$ ; encontrado 520.50.

- 30 1-(6-((4-((metilamino) metil) fenil) estanil) hexil)-3-etil-1H-imidazol-3-ium bromuro I-15( $\text{Br}^-$ )



El compuesto I-15( $\text{Br}^-$ ) se obtuvo usando el método general descrito anteriormente, usando 1-(4-bromofenil)-N-metilmetanamina como bromuro de arilo.

Alternativamente, se obtuvo el compuesto I-15(Br) según el procedimiento de síntesis del compuesto I 14 (Br) y a partir de 1-(4-bromofenil)-N-metilmelamina (350 mg, 1.75 mmol, 3.1 eq) y líquido iónico (V)(Br)-1 (300 mg, 0.568 mmol, 1 eq) en THF seco (4 mL). El producto en bruto se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se extrajo con Et<sub>2</sub>O para eliminar el exceso y luego con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar el compuesto I-15 (Br) como un aceite de color amarillo viscoso (350 mg, 92%).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.62 (s, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 2H), 4.42 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.21 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.05-3.87 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.83-1.70 (m, 2H), 1.61-1.47 (m, 8H), 1.38-1.22 (m, 10H), 1.07-0.96 (m, 5H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 6H). <sup>13</sup>C RMN 75 MHz (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 136.7, 136.4, 131.6, 130.2, 128.9, 121.8, 121.5, 54.7, 50.2, 45.5, 34.7, 33.1, 30.1, 29.0, 27.3, 26.4, 25.7, 15.5, 13.7, 9.6, 9.5. HRMS (FAB) calculado para C<sub>27</sub>H<sub>48</sub>N<sub>3</sub>Sn 534.2865 [M-Br]<sup>+</sup>; encontrado 534.2846.

1-(6-(dibutil (4-((metilamino) metil) fenil) estanil) hexil)-3-etil-1H-imidazol-3-ium hexafluorofosfato I-15 (PF<sub>6</sub><sup>-</sup>)



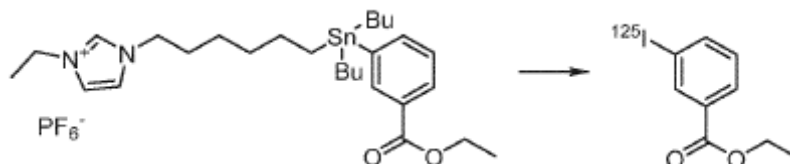
El compuesto I-15 (Br) (320 mg, 0.522 mmol, 1 eq) se disolvió en acetona (5 ml) y se agitó con NaPF<sub>6</sub> (175 mg, 1.04 mmol, 2 eq) a temperatura ambiente, durante 24 h para intercambio del anión. La mezcla de reacción se filtró; la acetona se evaporó a presión reducida. El residuo se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar el compuesto en bruto I-15 (PF<sub>6</sub><sup>-</sup>) como un aceite de color amarillo viscoso (325 mg).

HRMS (FAB) calculado para C<sub>27</sub>H<sub>48</sub>N<sub>3</sub>Sn 534.2865 [M-PF<sub>6</sub>]<sup>+</sup>; encontrado 534.2874.

### III. Reacción de halodesmetalación

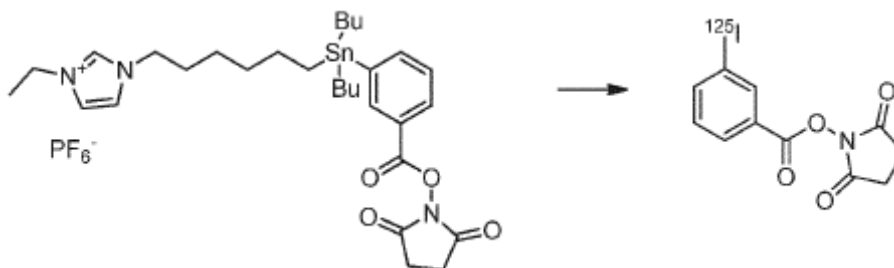
#### 125-yoduro

#### 20 Síntesis de etil 3- [I-125] yodobenzoato [I-125] -II-2



A NaI (1 μl, 26 nmol, incluyendo 1.2 pmol (100 kBq) de [I-125] NaI) en NaOH 0.048 M se agregó NCS (8.7 μl, 130 nmol) en MeOH/AcOH (95/5). La solución se agitó 30 s a 21 °C. Luego se añadió I-14 (PF<sub>6</sub><sup>-</sup>) (20 μl, 130 nmol) en MeOH/AcOH (95/5). Después de 5 minutos de agitación, se obtuvo el yodobenzoato de etilo radiyodado [I-125]-II-2 (rendimiento radioquímico del 93% (RCY)). La solución se evaporó hasta sequedad y el producto en bruto se recuperó en 400 μl de éter dietílico. Después de la filtración usando un cartucho de gel de sílice y éter dietílico como eluyente, se obtuvo el producto [I-125]-II-2 con una buena pureza radioquímica.

#### Síntesis de succinimidil 3- [I-125] yodobenzoato [I-125] -II-1



A NaI (1 μl, 46.2 pmol (3.5 MBq) de [I-125] NaI) en NaOH 0.048 M se le añadió NCS (8 μl, 130 nmol) en MeOH/AcOH (95/5). La solución se agitó 30 s a 21 °C. Luego se añadió I-1 (PF<sub>6</sub><sup>-</sup>) (20 μl, 26 nmol) en MeOH/AcOH

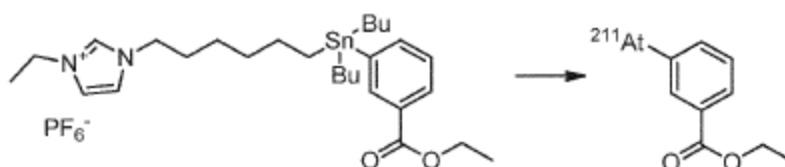
(95/5). Después de 30 minutos de agitación, se obtuvo el yodobenzoato de succinimidilo radioyodado (rendimiento radioquímico del 67% (RCY)). La solución se evaporó hasta sequedad y el producto en bruto se recuperó en 400  $\mu$ l de éter dietílico. Después de la filtración usando un cartucho de gel de sílice y éter dietílico como eluyente, el producto se obtuvo con una buena pureza radioquímica. Los volátiles se evaporaron bajo argón y el [ $^{125}$ I]-II-1 purificado (comúnmente denominado SIB) se obtuvo como un residuo seco listo para el acoplamiento al vector.

#### Síntesis de Di-HSGL-BSA-SIB

Se añadió albúmina de suero bovino (40  $\mu$ l) modificada con aproximadamente 50 residuos de Di-HSGL por BSA (1,5 mg/ml de BSA en solución reguladora de borato pH 8.6 300 mM) al SIB seco obtenido previamente ([ $^{125}$ I]-II-1). La solución se agitó 30 min a 21 °C. El BSA radiomarcado se obtuvo con un rendimiento del 54%. El BSA radiomarcado se purificó en un cartucho NAP-5 con una muy buena pureza radioquímica (> 90%), y se controló la inmunoreactividad de los residuos Di-HSGL para IgG 679 (80%).

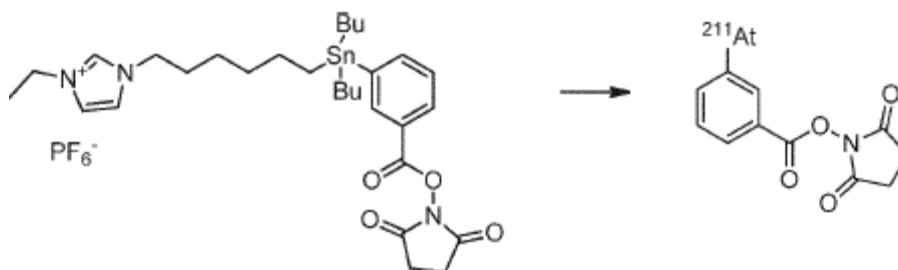
#### 211-astatina

#### Síntesis de etil 3-[At-211] astatobenzoato [ $^{211}$ At]-II-2



A la astatina (50  $\mu$ l, 1.5 MBq) en metanol se añadió NCS (2  $\mu$ l, 30 nmol.) en MeOH/AcOH (95/5). La solución se agitó 30 s a 21 °C. Se agregó I-14(PF $_6^-$ ) (20  $\mu$ l, 130 nmol) en MeOH/AcOH (95/5). Después de 30 minutos de agitación, se agregaron 2  $\mu$ l de una solución acuosa de metabisulfito de sodio (20 mg/ml). Se obtuvo el astatobenzoato de etilo [ $^{211}$ At]-II-2 (87% RCY). La solución se evaporó hasta sequedad y el producto en bruto se recuperó en 400  $\mu$ l de éter dietílico. Después de la filtración usando un cartucho de gel de sílice y éter dietílico como eluyente, el producto [ $^{211}$ At]-II-2 se obtuvo con una buena pureza radioquímica.

#### Síntesis de succinimidil 3 [At-211] astatobenzoato [ $^{211}$ At]-II-1



A la astatina (50  $\mu$ l, 4.2 MBq) en metanol se le agregó a NCS (2  $\mu$ l, 6 nmol.) en MeOH/AcOH (95/5). La solución se agitó 30 s a 21 °C. Luego se agregó I-1(PF $_6^-$ ) (20  $\mu$ l, 650 nmol) en MeOH/AcOH (95/5). Después de 30 minutos de agitación, se agregaron 2  $\mu$ l de una solución acuosa de metabisulfito de sodio (20 mg/ml). Se obtuvo el succinimidil m-astatobenzoato [ $^{211}$ At]-II-1\_ (78% RCY). La solución se evaporó hasta sequedad y se recuperó en 400  $\mu$ l de éter dietílico. Después de la filtración usando un cartucho de gel de sílice y como eluyente, se obtuvo el producto [ $^{211}$ At]-II-1 (comúnmente denominado SAB) con una buena pureza radioquímica. Los volátiles se evaporaron bajo argón y el SAB purificado se obtuvo como un residuo seco listo para el acoplamiento al vector.

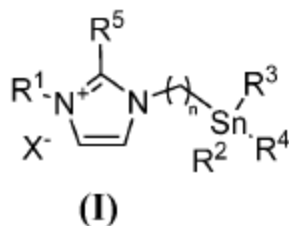
#### 30 Síntesis de 9E7-SAB

El mAb 9E7 (50  $\mu$ l, 3.35 mg/ml de 9E7 en solución reguladora de borato pH 8.6 300 mM) se añadió al SAB seco obtenido previamente [ $^{211}$ At]-II-1. La solución se agitó 30 min a 21 °C. El 9E7 radiomarcaje se obtuvo con un rendimiento del 76%. El 9E7 radiomarcaje se purificó en un cartucho NAP-5 y se obtuvo con una muy buena pureza radioquímica (> 90%).

35

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)

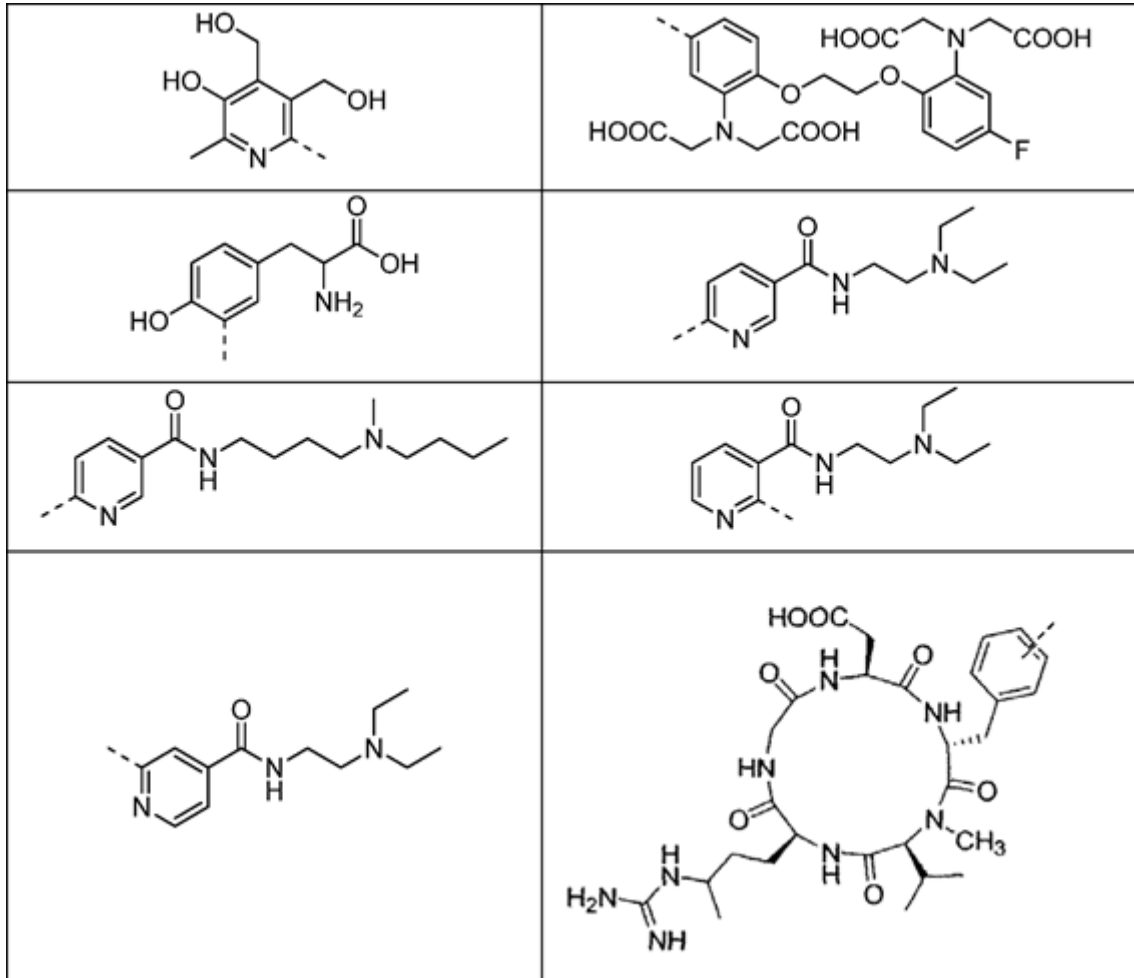


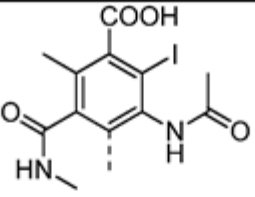
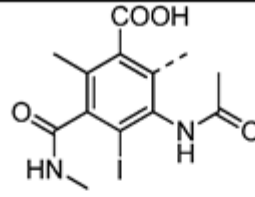
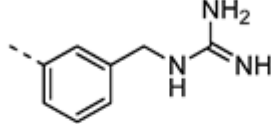
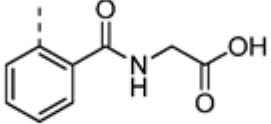
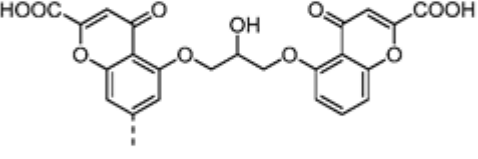
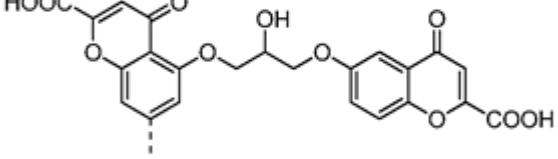
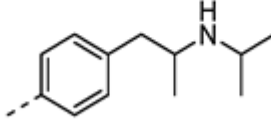
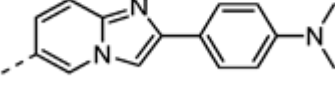
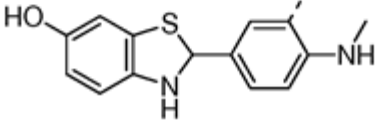
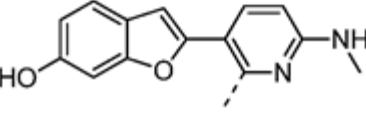
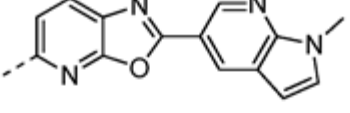
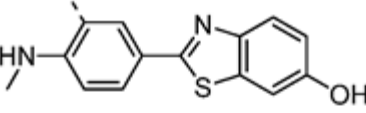
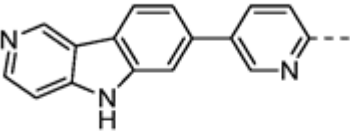
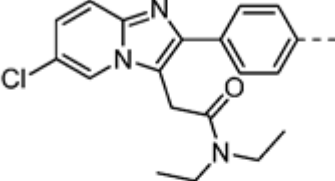
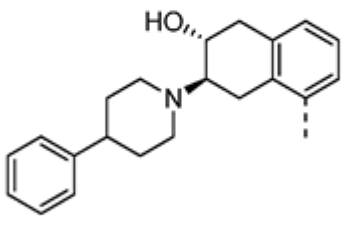
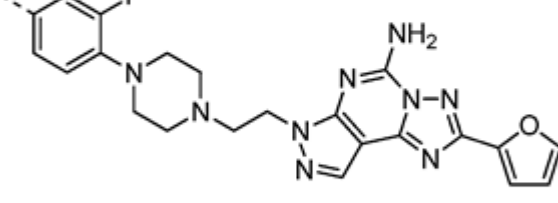
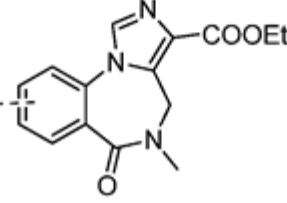
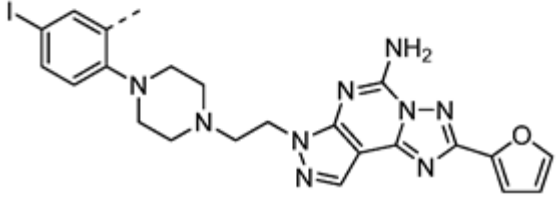
en la que:

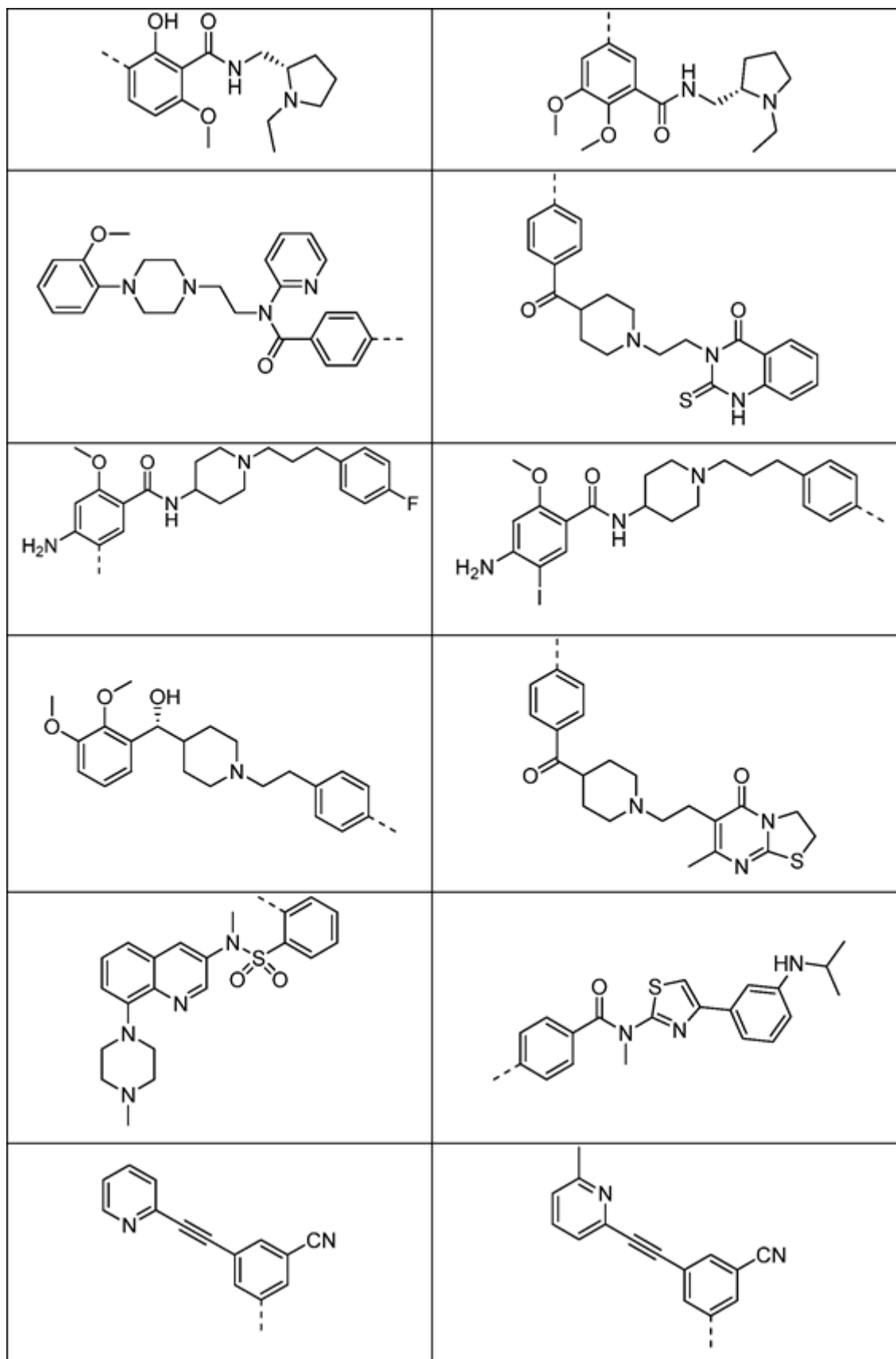
- 5 X<sup>-</sup> representa un anión, preferiblemente X<sup>-</sup> representa un anión seleccionado del grupo que comprende haluro, acetato, trifluoroacetato, triflato (Tf), NTf<sub>2</sub><sup>-</sup>, alquilsulfato, sulfonato, tetrafluoroborato (BF<sub>4</sub><sup>-</sup>), tetraarilborato, hexafluorofosfato (PF<sub>6</sub><sup>-</sup>), NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, SbF<sub>6</sub><sup>-</sup>, prolinato, hidróxido, sulfato de hidrógeno, tetracloroferrato, tetracloruro de aluminio, perfluorobutilsulfonato, p-toluenosulfonato, formiato y dihidrógeno fosfato; más preferiblemente X<sup>-</sup> representa BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, PF<sub>6</sub><sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>, NTf<sub>2</sub><sup>-</sup>, incluso más preferiblemente X<sup>-</sup> representa BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, PF<sub>6</sub><sup>-</sup> o Br<sup>-</sup>;
- 10 n representa un número entero que va desde 3 a 10, preferiblemente n representa 4, 5, 6, 7 u 8, más preferiblemente n representa 6;
- R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo, una cadena de PEG, preferiblemente R<sup>1</sup> representa metilo, etilo, n-butilo;
- R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan cada uno independientemente un grupo alquilo, preferiblemente R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son ambos n-butilo;
- R<sup>5</sup> representa H, alquilo o arilo, preferiblemente H, metilo o fenilo;
- 15 R<sup>4</sup> representa:
- un vector arilo; o
  - un grupo seleccionado de arilo y heteroarilo sustituido con uno o más sustituyentes -L-M en el que:
- L representa un enlace sencillo o un enlazante seleccionado entre arilo, heteroarilo, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo o una combinación de los mismos;
- 20 dichos grupos están opcionalmente sustituidos con al menos un grupo seleccionado de oxo, tioxo, hidroxilo, éter, ácido carboxílico, éster, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, heterociclilo, alquinilo, cicloalquinilo, amina, amida, guanidina, imino, nitro, nitrilo, azida, sulfhidrilo, sulfuro, tioéster, tioéter, sulfito, sulfato, fosfina, fosfito, fosfato, halógeno;
- 25 dichos grupos están opcionalmente interrumpidos o terminados por -O-, -S-, -NR<sup>6</sup>- en la que R<sup>6</sup> es H o alquilo, o una combinación de los mismos; y opcionalmente, L comprende adicionalmente un residuo de un grupo reactivo a través del cual L está unido a M;
- M representa:
- 30 una función reactiva seleccionada entre ácido carboxílico, nitrilo, éster, éster activado, aldehído, acetal, cetona, cetal, alquino, azida, alqueno, dieno, maleimida, maleimida protegida, hidroxilo, fenol, 2-aminofenol, tiol, tioéster, tioéter, tiosulfonato, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, alcoxiamina, anilina, amida, fosfina, fosfato de alquilo, isocianatos, isotiocianatos, hidrazida, hidrazina, éster de tosilato, vinilsulfona, carbamato, éster de carbonato, 4-fenil-1,2,4-triazol-3,5-diona, sulfuro, azidoalquilo y azidoarilo; o
- 35 un grupo bioactivo seleccionado de aminoácido, amina biogénica, péptido, heteropéptido, proteína, anticuerpo o fragmento del mismo, monocuerpo, afficuerpo, construcción de anticuerpo tal como, por ejemplo, minicuerpo o diacuerpo, sacárido, polisacárido, bencilguanina, biotina, avidina, nucleótido, oligonucleótido, microARN, hapteno, aptámero, ligando, enzima, sustrato enzimático, esteroide, hormona, porfirina, neurotransmisores, fármaco simpatomimético, vitamina, fosfonato, nanoportador tal como, por ejemplo, nanocápsulas, liposomas, dendrímeros, nanotubos de carbono y combinaciones de los mismos;
- 40 dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido además con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo; alquilo lineal, cíclico o ramificado que comprende 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono; arilo; heteroarilo; heterociclilo; arilheterociclilo; alcoxi; halógeno; nitro; ciano azido; aldehído; boronato; fenilo; CF<sub>3</sub>; -CH(OH)(CF<sub>3</sub>); -CH(OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>); metilendioxi; etilendioxi; SO<sub>2</sub>NRR', NRR', COOR, CONRR', NRCOR' en la que R y R' se

seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino y arilo;

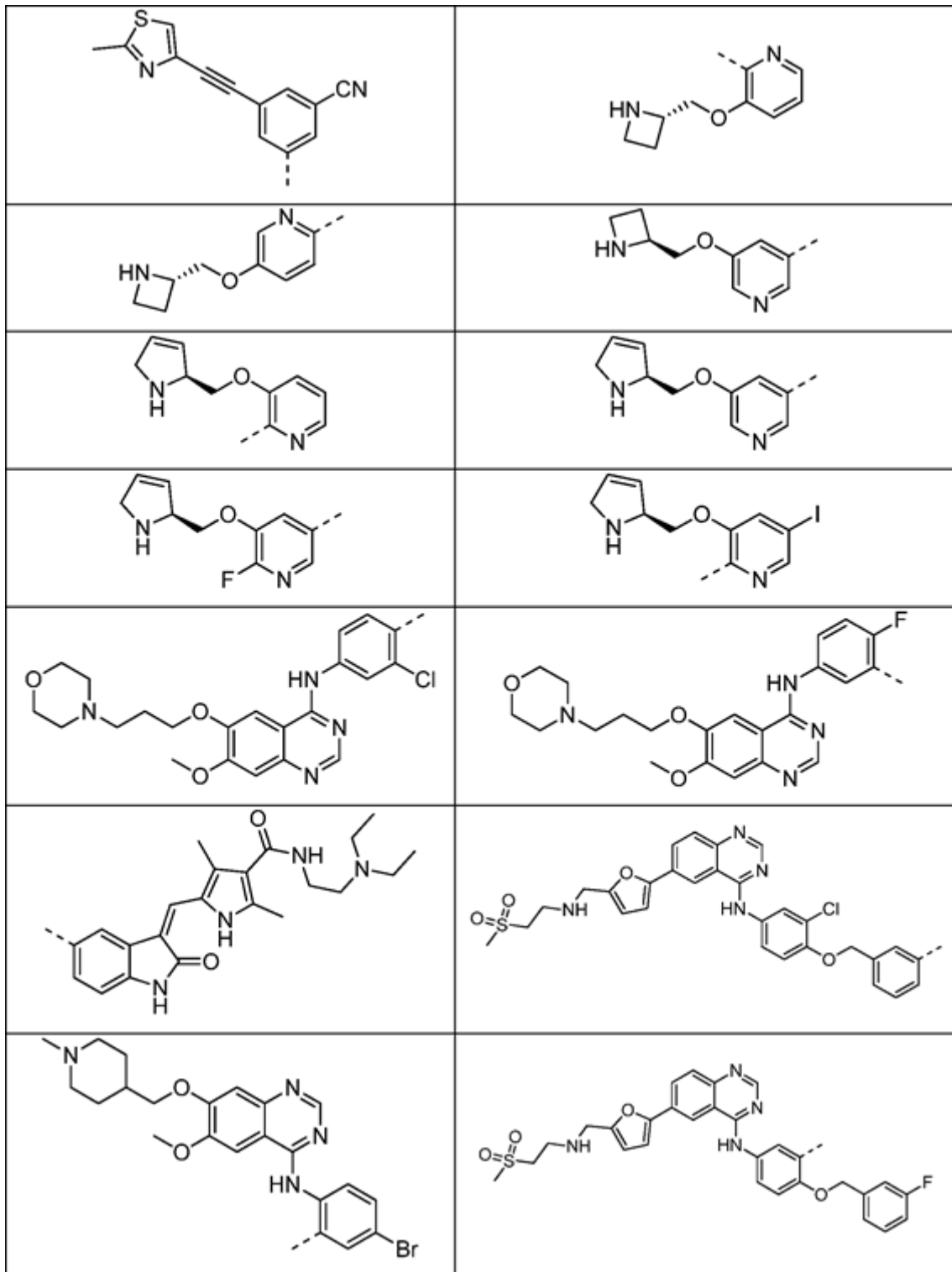
en el que cuando R<sup>4</sup> es un vector arilo, se selecciona de:

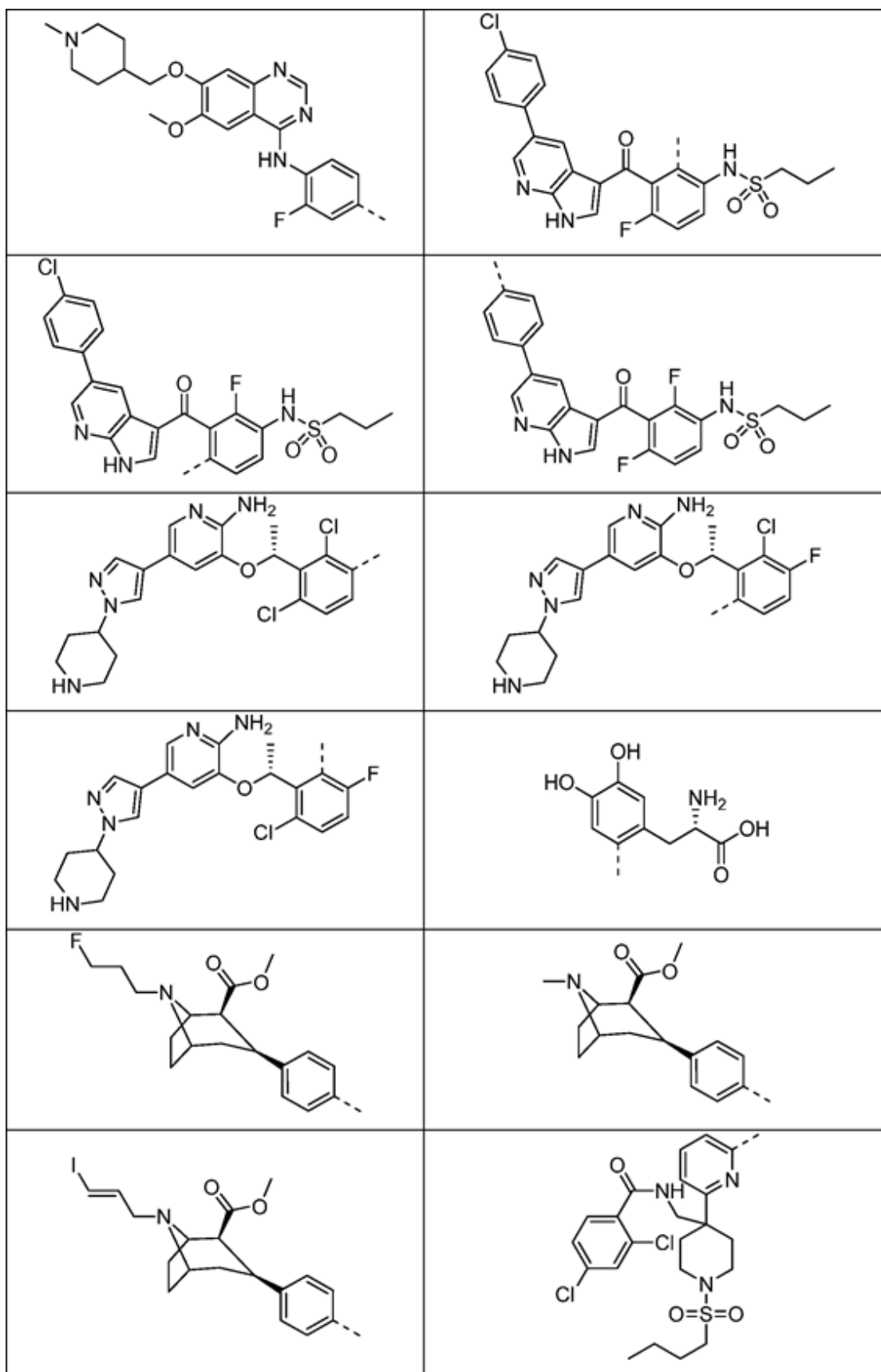








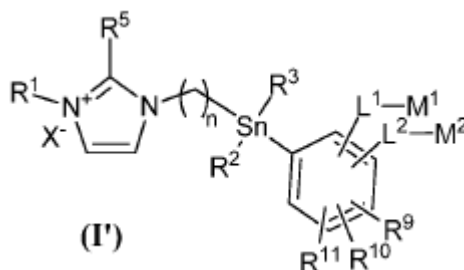




siempre que

- 5 - cuando n es igual a 6, X<sup>-</sup> es Br<sup>-</sup>, R<sup>1</sup> es etilo, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son ambos n-butilo y R<sup>5</sup> es H, entonces R<sup>4</sup> no es 4-metoxifenilo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, de fórmula (I')



en la que

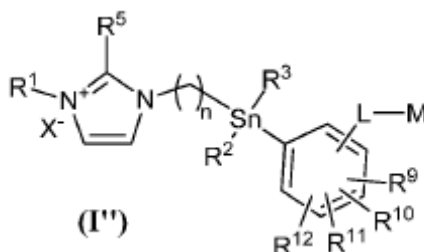
X<sup>-</sup>, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen en la reivindicación 1;

- 10 -L<sup>1</sup>-M<sup>1</sup> y -L<sup>2</sup>-M<sup>2</sup> representan cada uno independientemente -L-M, en el que -L-M es como se define en la reivindicación 1; y

R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> representan cada uno independientemente un grupo seleccionado de hidroxilo; alquilo lineal, cíclico o ramificado que comprende 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono; arilo; heteroarilo; heterociclilo; arilheterociclilo; alcoxi; halógeno nitro; ciano azido; aldehído; boronato fenilo; CF<sub>3</sub>; -CH(OH)(CF<sub>3</sub>); -CH(OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>); metilendioxi; etilendioxi; SO<sub>2</sub>NRR', NRR', COOR, CONRR', NRCOR' en la que R y R' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo y arilo.

- 15

3. Compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, de fórmula (I'')



- 20 en la que

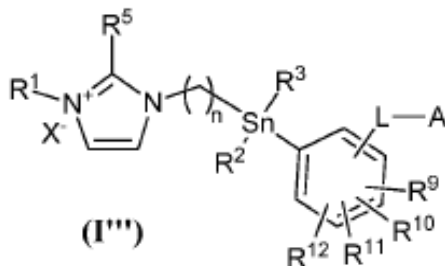
X<sup>-</sup>, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> y -L-M son como se definen en la reivindicación 1; y

R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> representan cada uno independientemente un grupo seleccionado de hidroxilo; alquilo lineal, cíclico o ramificado que comprende 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono; arilo; heteroarilo; heterociclilo; arilheterociclilo; alcoxi; halógeno nitro; ciano azido; aldehído; boronato fenilo; CF<sub>3</sub>; -CH(OH)(CF<sub>3</sub>); -CH(OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>); metilendioxi; etilendioxi; SO<sub>2</sub>NRR', NRR', COOR, CONRR', NRCOR' en la que R y R' se

- 25

seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo y arilo.

4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, de fórmula (I''')



5 en la que

X<sup>-</sup>, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> y L son como se definen en la reivindicación 1;

R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son como se definen en la reivindicación 3; y

10 A representa una función reactiva seleccionada entre ácido carboxílico, nitrilo, éster, éster activado, aldehído, acetal, cetona, cetal, alquino, azida, alqueno, dieno, maleimida, maleimida protegida, hidroxilo, éter, fenol, 2-aminofenol, tiol, tioéster, tioéter, tiosulfonato, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, alcoxiamina, anilina, amida, fosfina, fosfato de alquilo, isocianatos, isotiocianatos, hidrazida, hidrazina, éster de tosilato, vinilsulfona, carbamato, éster de carbonato, 4-fenil-1,2,4-triazol-3,5-diona, sulfuro, azidoalquilo y azidoarilo.

5. Procedimiento para fabricar un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende:

15 1) hacer reaccionar una mezcla activada de zinc y CoBr<sub>2</sub> con un compuesto de fórmula (IV)

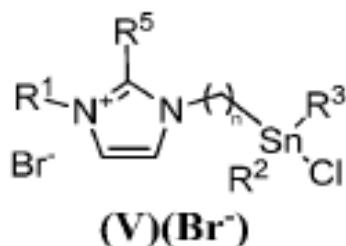


en la que R<sup>4</sup> es como se define en la reivindicación 1;

en presencia de dibromoetano,

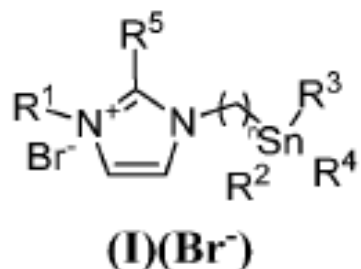
para proporcionar el derivado de zinc correspondiente;

20 2) hacer reaccionar el derivado de zinc preparado en la etapa 1) con líquido iónico (V)(Br<sup>-</sup>),



en la que n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen en la reivindicación 1;

para formar el compuesto de fórmula (I)(Br<sup>-</sup>)



en la que n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen en la reivindicación 1;

3) opcionalmente, una etapa de metatesis para intercambiar Br<sup>-</sup> a otro contraión X<sup>-</sup> como se define en la reivindicación 1, para proporcionar el compuesto de fórmula (I).

6. Procedimiento para la síntesis de un compuesto de fórmula (II)

5 R<sup>4</sup>-Y\*

en la que

Y\* representa un halógeno, preferiblemente un radiohalógeno; y

R<sup>4</sup> representa:

- un vector arilo como se define en la reivindicación 1; o

10 - un grupo seleccionado de arilo y heteroarilo sustituido con uno o más sustituyentes -L-M en el que:

L representa un enlace sencillo o un enlazante seleccionado entre arilo, heteroarilo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquinilo, cicloalquinilo o una combinación de los mismos;

15 dichos grupos están opcionalmente sustituidos con al menos un grupo seleccionado de oxo, tioxo, hidroxilo, éter, ácido carboxílico, éster, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, heterociclilo, alquinilo, cicloalquinilo, amina, amida, guanidina, imino, nitro, nitrilo, azida, sulfhidrilo, sulfuro, tioéster, tioéter, sulfito, sulfato, fosfina, fosfito, fosfato, halógeno;

dichos grupos están opcionalmente interrumpidos o terminados por -O-, -S-, -NR<sup>6</sup>- en la que R<sup>6</sup> es H o alquilo, o una combinación de los mismos; y opcionalmente, L comprende adicionalmente un residuo de un grupo reactivo a través del cual L está unido a M;

20 M representa:

una función reactiva seleccionada entre ácido carboxílico, nitrilo, éster, éster activado, aldehído, acetal, cetona, cetal, alquino, azida, alqueno, dieno, maleimida, maleimida protegida, hidroxilo, fenol, 2-aminofenol, tiol, tioéster, tioéter, tiosulfonato, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, alcoxiamina, anilina, amida, fosfina, fosfato de alquilo, isocianatos, isotiocianatos, hidrazida, hidrazina, éster de tosilato, vinilsulfona, carbamato, éster de carbonato, 4-fenil-1,2,4-triazol-3,5-diona, sulfuro, azidoalquilo y azidoarilo; o

25 un grupo bioactivo seleccionado de aminoácido, amina biogénica, péptido, heteropéptido, proteína, anticuerpo o fragmento del mismo, monocuerpo, afficuerpo, construcción de anticuerpo tal como, por ejemplo, un minicuerpo o diacuerpo, sacárido, polisacárido, bencilguanina, biotina, avidina, nucleótido, oligonucleótidos, microARN, hapteno, aptámero, ligando, enzima, sustrato enzimático, esteroide, hormona, porfirina, neurotransmisores, fármaco simpatomimético, vitamina, fosfonato, nanoportador tal como, por ejemplo, nanocápsulas, liposomas, dendrímeros, nanotubos de carbono y combinaciones de los mismos;

35 dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido además con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo; alquilo lineal, cíclico o ramificado que comprende 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono; arilo; heteroarilo; heterociclilo; arilheterociclilo; alcoxi; halógeno nitro; ciano azido; aldehído; boronato fenilo; CF<sub>3</sub>; -CH(OH)(CF<sub>3</sub>); -CH(OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>); metilendioxi; etilendioxi; SO<sub>2</sub>NRR', NRR', COOR, CONRR', NRCOR' en la que R y R' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquinilo, cicloalquinilo y arilo;

dicho procedimiento que comprende:

40 realizar una halodesmetalación haciendo reaccionar un reactivo electrófilo que comprende halógeno Y\*, con un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para formar el compuesto de fórmula (II).

7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que el halógeno Y\* es un radiohalógeno, preferiblemente un radiohalógeno seleccionado del grupo que comprende <sup>125</sup>I, <sup>131</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>123</sup>I, <sup>211</sup>At, <sup>76</sup>Br, <sup>18</sup>F, más preferiblemente Y\* es <sup>211</sup>At o <sup>18</sup>F.

45 8. Procedimiento según la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en el que en el compuesto (II), M representa una función reactiva, que comprende una etapa posterior de reacción del compuesto (II) con un vector seleccionado de aminoácido, amina biogénica, péptido, heteropéptido, proteína, anticuerpo o fragmento del mismo, monocuerpo, afficuerpo, construcción de anticuerpo tal como, por ejemplo, minicuerpo o diacuerpo, sacárido, polisacárido, bencilguanina, biotina, avidina, nucleótido, oligonucleótido, microARN, hapteno, aptámero, ligando, enzima, sustrato enzimático, esteroide, hormona, porfirina, neurotransmisores, fármaco simpatomimético, vitamina, fosfonato, nanoportador tal como, por ejemplo, nanocápsulas, liposomas, dendrímeros, nanotubos de carbono; dicho vector

que comprende al menos una función reactiva B; dicha función reactiva B que puede reaccionar con la función reactiva del compuesto (II), conduciendo al vector marcado (III).

9. Dispositivo para implementar el procedimiento de marcaje según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, que comprende al menos un autómatas de síntesis que comprende:

- 5 - medios de control;
- un sistema de vacío;
- un recipiente de reacción;
- un cartucho de purificación;
- 10 - al menos una línea conectada en un extremo al recipiente de reacción y en el otro extremo a un recipiente de almacenamiento, comprendiendo dicho recipiente de almacenamiento un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4;
- al menos una línea conectada en un extremo al recipiente de reacción y en el otro extremo a un recipiente de almacenamiento, dicho recipiente de almacenamiento que contiene un reactivo electrófilo que comprende halógeno Y\*, o directamente conectado en el otro extremo a la llegada de un reactivo electrófilo que comprende halógeno Y\* o un precursor del mismo (aparato de destilación o línea de producción);
- 15 - opcionalmente al menos una línea conectada en un extremo al recipiente de reacción y en el otro extremo a un recipiente de almacenamiento, comprendiendo dicho recipiente de almacenamiento un agente oxidante;
- al menos una línea conectada en un extremo al recipiente de reacción y en el otro extremo a la parte superior del cartucho de purificación;
- 20 - al menos una línea de salida conectada en un extremo al extremo inferior del cartucho de purificación, el otro extremo que permite recuperar el compuesto (II) como se define en la reivindicación 6;
- opcionalmente una línea conectada a una llegada de gas inerte.

10. Dispositivo según la reivindicación 9, que comprende además un segundo autómatas que comprende:

- medios de control;
- 25 - un sistema de vacío;
- un recipiente de reacción;
- un cartucho de purificación;
- al menos una línea de entrada conectada en un extremo a la línea de salida del primer autómatas y en el otro extremo al recipiente de reacción para introducir el compuesto (II) como se define en la reivindicación 6, en el segundo autómatas;
- 30 - al menos una línea conectada en un extremo al recipiente de reacción y en el otro extremo a un recipiente de almacenamiento, comprendiendo dicho recipiente de almacenamiento un vector como se define en la reivindicación 8;
- al menos una línea conectada en un extremo al recipiente de reacción y en el otro extremo a un recipiente de almacenamiento, comprendiendo dicho recipiente de almacenamiento un disolvente acuoso;
- 35 - al menos una línea conectada en un extremo al recipiente de reacción y en el otro extremo a la parte superior del cartucho de purificación;
- al menos una línea conectada en un extremo al extremo inferior del cartucho de purificación, el otro extremo que permite recuperar el compuesto (III") como se define en la reivindicación 8;
- 40 - opcionalmente una línea conectada a una llegada de gas inerte.

11. Kit que comprende un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

12. Kit según la reivindicación 11, que comprende además un agente oxidante, preferiblemente seleccionado de N-clorosuccinimida (NCS), N-yodosuccinimida, N-bromosuccinimida, cloramina-T, peróxido de hidrógeno, hipoclorito de sodio, terbutilhidroperóxido, dicromato de potasio, más preferiblemente N-cloro succinimida.

13. Kit según la reivindicación 11 o la reivindicación 12, que comprende además una sal de selectfluor, acetato o triflato, preferiblemente sal de selectfluor.
14. Kit según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, que comprende además un catalizador metálico.
- 5 15. Kit según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, que comprende además un agente reductor, preferiblemente seleccionado de metabisulfito de sodio, sulfito de sodio, cisteína o ditiotreitól.
16. Uso de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la síntesis de compuestos halogenados.

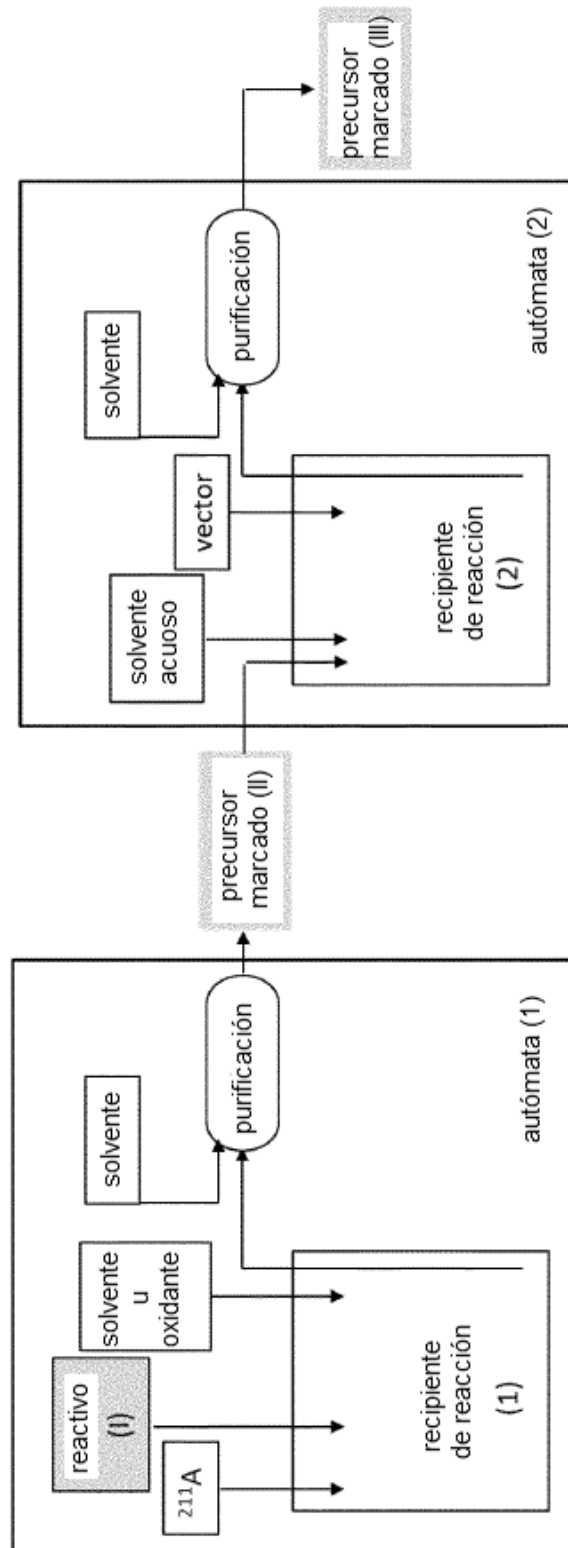


FIG. 1