

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 749 516**

51 Int. Cl.:

C07C 303/22 (2006.01)

C07C 309/22 (2006.01)

C07D 207/46 (2006.01)

C07K 1/13 (2006.01)

C07K 7/08 (2006.01)

C07B 59/00 (2006.01)

C07C 309/24 (2006.01)

C07D 207/404 (2006.01)

C07D 209/60 (2006.01)

C07D 327/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.11.2013 PCT/EP2013/074501**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.05.2014 WO14079979**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.11.2013 E 13794933 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2019 EP 2922836**

54 Título: **Nuevos compuestos sulfonados reactivos con nucleófilos para el (radio) marcado de (bio) moléculas; precursores y conjugados de los mismos**

30 Prioridad:

26.11.2012 EP 12194287

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

20.03.2020

73 Titular/es:

**ADVANCED ACCELERATOR APPLICATIONS
(100.0%)**

**20, rue Diesel
01630 Saint Genis Pouilly, FR**

72 Inventor/es:

**PRIEM, THOMAS;
BOUTEILLER, CÉDRIC;
CAMPORESE, DAVIDE;
ROMIEU, ANTHONY y
RENARD, PIERRE-YVES**

74 Agente/Representante:

VEIGA SERRANO, Mikel

ES 2 749 516 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

Nuevos compuestos sulfonados reactivos con nucleófilos para el (radio) marcado de (bio) moléculas; precursores y conjugados de los mismos

5

Sector de la técnica

El campo de la invención es el (radio)marcado de (macro)moléculas (bio)activas complejas y frágiles, tales como péptidos, proteínas, (bio)polímeros, anticuerpos, oligonucleótidos, ácidos nucleicos, hidratos de carbono, lípidos, utilizadas como productos (radio)farmacéuticos.

10

La invención se refiere en particular a nuevos compuestos marcadores capaces de conjugarse con estas (macro)moléculas bioactivas. Estos compuestos marcadores forman un grupo prostético funcionalizado que lleva un radionúclido elegido, en el caso del radiomarcado.

15

La invención también se refiere a algunos precursores nuevos de estos compuestos radiomarcadores, los métodos de síntesis de estos precursores, compuestos y conjugados (estrategias de marcado), así como el uso de los mismos, preferentemente de los radiomarcados, en terapia (medicina nuclear, entre otros) y/o en diagnóstico (formación de imágenes nuclear, entre otros) dependiendo del radioelemento.

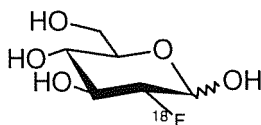
20

Se contemplan en particular en la presente invención sondas de diagnóstico para la formación de imágenes médicas, especialmente por TEP (tomografía por emisión de positrones), TCEFU (tomografía computarizada por emisión de fotón único) o FIRC (fluorescencia de infrarrojo cercano).

25

Estado de la técnica

El radiomarcado de (bio)moléculas con Flúor-18 (^{18}F) está extendido ampliamente. Una sonda de diagnóstico de TEP común es la fluorodesoxiglucosa marcada con [^{18}F] ([^{18}F]-FDG):



30

se usa [^{18}F]-FDG ampliamente para la detección precoz del cáncer.

35

Se obtiene [^{18}F]-FDG de forma habitual mediante el marcado directo de un derivado de manosa a través de sustitución nucleófila.

40

De manera similar a los hidratos de carbono, los péptidos, las proteínas y la mayor parte de las biomoléculas contienen numerosos protones lábiles debido a la presencia de diferentes grupos funcionales tales como hidroxilos, amidas, aminas, tioles, ácidos. Sin embargo, para estos tipos de macromoléculas, no siempre puede preverse una protección química de todos los grupos funcionales. Por tanto, con frecuencia no puede realizarse el marcado directo de estas (bio)moléculas mediante sustitución nucleófila directa.

45

La introducción de un radionúclido tal como Flúor-18 en una (bio)macromolécula de diferente naturaleza, por ejemplo, péptidos, proteínas, oligonucleótidos, oligosacáridos se realiza con mayor frecuencia a través de un grupo prostético que lleva el radioisótopo. Este enfoque implica entonces la preparación de un compuesto prostético funcionalizado y radiomarcado seguida de su conjugación con una función reactiva específica de la (bio)macromolécula. Esta estrategia tiene la ventaja de hacer posible el uso de condiciones rigurosas para la preparación del compuesto prostético radiomarcado seguida de su conjugación a la macromolécula en condiciones suaves, conservando la integridad de la macromolécula.

50

En la bibliografía se describe un determinado número de compuestos prostéticos (también denominados grupos prostéticos) marcados con Flúor-18. Pueden clasificarse de acuerdo con su propia función reactiva y/o de acuerdo con la función reactiva presente en la macromolécula con la que reaccionarán (aminas, hidrazinas, oximas, ácidos, aldehídos, etc.). Algunos de los grupos prostéticos se diseñan para acoplarse directamente a un péptido o una proteína a través de la formación de un enlace amida usando una función amina de un resto de aminoácido (por ejemplo, $\alpha\text{-NH}_2$ N-terminal o $\epsilon\text{-NH}_2$ interno de una lisina) u opcionalmente a través de cualquier otro espaciador que contenga una función amino. En estos casos, los grupos prostéticos se caracterizan por una función carboxílica (por ejemplo, [^{18}F]-FBA) por lo general activada como un derivado activo (por ejemplo, éster de succinimidilo o de nitrofenilo del ácido carboxílico correspondiente).

60

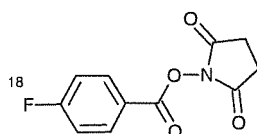
Todos estos compuestos prostéticos radiomarcados se caracterizan por diferentes criterios de síntesis, tales como la naturaleza y la facilidad de síntesis del precursor de radiomarcado, la eficacia de la etapa de fluoración, el número

total de etapas de radiosíntesis, el tiempo de síntesis, su rendimiento radioquímico general, la facilidad de purificación, su eficacia en la reacción de conjugación y la estabilidad *in vivo* de los bioconjugados correspondientes.

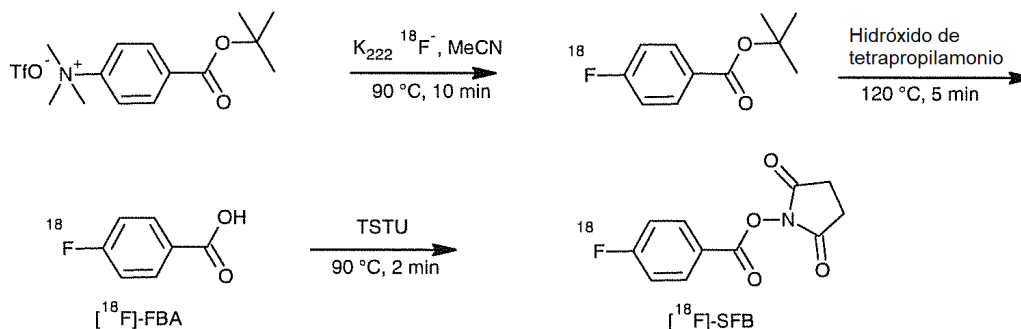
Además, la producción a gran escala de estos compuestos radiomarcados se enfrenta a limitaciones relacionadas con la automatización completa de su síntesis. De hecho, una síntesis automatizada completa de esos compuestos radiomarcados satisfará tanto los procedimientos de criterios farmacéuticos (GMP) como los requisitos de protección radiológica. Por tanto, un procedimiento de fabricación ideal se caracterizará por unas pocas y sencillas etapas de síntesis y purificación.

A continuación se presenta brevemente la síntesis de dos de los grupos prostéticos que se describen en la bibliografía:

- el [¹⁸F]-SFB (éster de 4-[¹⁸F]-fluorobenzoato de N-succinimidilo):



Recientemente, el documento EP2404903A1 describió un método automatizado de tres etapas para sintetizar [¹⁸F]-SFB usando una técnica de microsíntesis:



Donde:

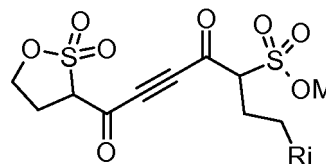
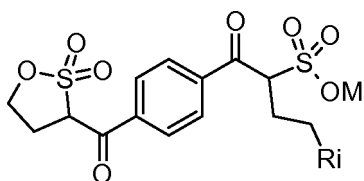
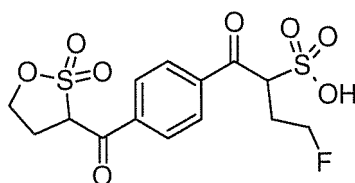
"K222" corresponde a (4,7,13,16,21,24-Hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]-hexacosano

"TSTU" corresponde a: Tetrafluoroborato de (O-(N-succinimidil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio.

Incluso si esta radiosíntesis automatizada conduce a rendimientos razonables corregidos por la desintegración radioquímica (60 %), tiene varias desventajas. No es tan fácil separar el intermedio marcado (éster fluorobenzoico) del subproducto originado a partir de los precursores de amonio. Además, la gran cantidad de etapas y la necesidad de purificar cada intermedio dificultan la automatización de este proceso, incluso si es necesario para alcanzar las condiciones de Buenas Prácticas de Fabricación.

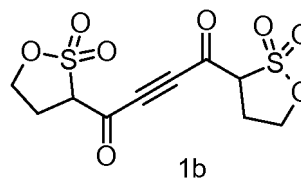
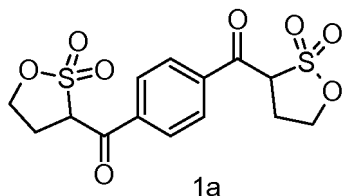
Un inconveniente no insignificante adicional es el carácter lipófilo del reactivo [¹⁸F]-SFB que dificulta su conjugación "en húmedo" con biomoléculas que contienen amina hidrosoluble y la etapa de purificación (HPLC o extracción en fase sólida) de las biosondas moleculares marcadas con [¹⁸F] resultantes.

- El [¹⁸F]-SFS (ácido 1-{4-[(2,2-dioxido-1,2-oxatolano-3-il)carbonil]fenil}-4-fluoro-1-oxobutano-2-sulfónico):



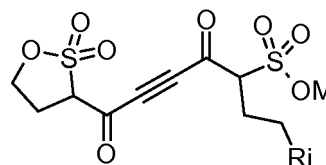
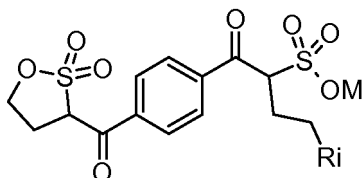
5 El documento WO2011/018467A1 se refiere a derivados de polisulfona utilizados como precursores de macromoléculas radiomarcadas para aplicaciones médicas, especialmente en formación de imágenes y terapia nucleares.

➤ Precursores no radiomarcados



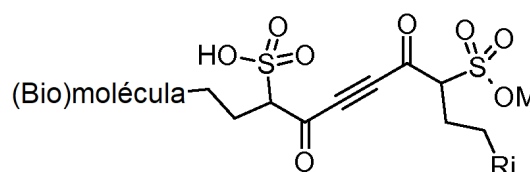
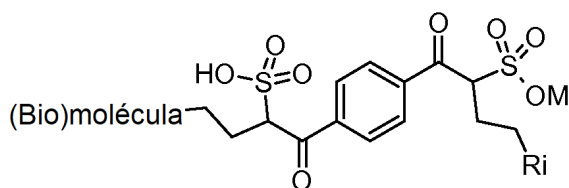
10

➤ Intermedios (radio)marcados (grupos prostéticos)



15 Donde Ri es, por ejemplo, un radioelemento o un agente de NIR (Infrarrojo cercano, por sus siglas en inglés) donde M es, por ejemplo, un catión genérico

➤ (Bio)conjugados marcados



20

De manera similar, la Publicación "Synthesis and reactivity of a bis-sultone cross-linker for peptide conjugation and [¹⁸F]-radiolabelling via unusual "double click" approach" (Org. Biomol. Chem. 2012, 10, 1068) también describe la síntesis de un reactivo de reticulación de bis-sultona de fórmula la que después se radiomarca con [¹⁸F] y se acopla a un péptido.

25

La principal ventaja de estas polisulfonas es que pueden acoplarse con una gran variedad de (bio)moléculas. De hecho, pueden usarse no solo para el acoplamiento con funciones amino sino también con funciones tiol e hidroxilo. La rápida hidrólisis de estos derivados de polisulfona representa la principal desventaja de esos grupos prostéticos.

30 Objeto de la invención

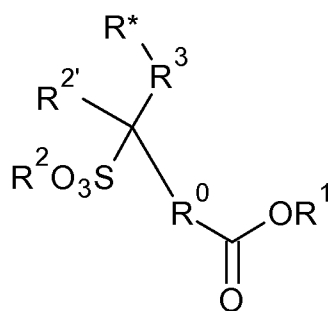
La presente invención tiene como objetivo combinar las ventajas de los grupos prostéticos mencionados anteriormente evitando sus desventajas mediante el cumplimiento de al menos uno de los siguientes objetivos:

- 5 i) Proporcionar compuestos novedosos, cuya síntesis sea sencilla, fácil, que no lleve mucho tiempo, económica y automatizable, y que sean capaces de constituir precursores reactivos no marcados de sintones (grupos prostéticos) para (radio)marcar (bio)moléculas complejas y frágiles, especialmente hidrosolubles y más especialmente que contengan amina, con el fin de producir productos (radio)farmacéuticos económicos y eficaces.
- 10 ii) Proporcionar grupos prostéticos novedosos, cuya síntesis sea sencilla, fácil, que no lleve mucho tiempo, económica y automatizable, y que sean capaces de constituir intermedios (radio)marcados para marcar (bio)moléculas complejas y frágiles, especialmente hidrosolubles y más especialmente que contengan amina, con el fin de producir productos (radio)farmacéuticos económicos y eficaces.
- 15 iii) Proporcionar conjugados marcados novedosos de (bio)moléculas complejas y frágiles, especialmente hidrosolubles y más especialmente que contengan amina, útiles como productos (radio)farmacéuticos eficaces y obtenidos a partir de compuestos prostéticos, cuya síntesis sea sencilla, fácil, que no lleve mucho tiempo, económica y automatizable.
- 20 iv) Proporcionar un método novedoso, fácil, que no lleve mucho tiempo, económico y automatizable para la síntesis del precursor del grupo prostético (precursores reactivos no marcados) como se ha mencionado en (i) anteriormente.
- 25 v) Proporcionar un método novedoso, fácil, que no lleve mucho tiempo, económico y automatizable para la síntesis del intermedio prostético marcado novedoso (precursores reactivos marcados) como se ha mencionado en (ii) anteriormente.
- 30 vi) Proporcionar un método novedoso para obtener conjugados (radio)marcados novedosos como se ha mencionado en (iii) anteriormente, mediante el marcado de (bio)moléculas complejas y frágiles, especialmente hidrosolubles y más especialmente que contienen amina, a través de acoplamiento con un compuesto prostético (radio)marcado (intermedio reactivo marcado) como se ha mencionado en (ii) anteriormente, con el fin de producir productos (radio)farmacéuticos económicos y eficaces; ofreciendo dicho método al menos una de las siguientes ventajas:
- una reducción en las etapas de síntesis,
 - un aumento en los rendimientos (radio)químicos a temperatura ambiente (TA) y en un tiempo de reacción muy corto,
 - facilidad de separación del intermedio y el producto final,
 - no hay producción de subproductos,
 - idoneidad para el (radio)marcado de diferentes (bio)moléculas,
 - posibilidad de realizar el acoplamiento del intermediario (radio)marcado con la (bio)molécula en agua.
- 35
- 40 vii) Proporcionar fármacos novedosos y/o (radio)indicadores eficaces y económicos, a partir de estos nuevos compuestos como se han mencionado en (i) y (ii) anteriormente y conjugados como se han mencionado en (iii) anteriormente y este nuevo método de (radio)marcado de (bio)moléculas como se ha mencionado en (vi) anteriormente.
- 45 viii) Proporcionar un uso novedoso de estos nuevos compuestos como se han mencionado en (i) y (ii) anteriormente para (radio)marcar (bio)moléculas con un radionucleido nucleófilo o agente de formación de imágenes por NIR.
- 50 ix) Proporcionar un uso novedoso de estos nuevos compuestos como se han mencionado en (i) y (ii) anteriormente, para transmitir solubilidad en agua a (bio)moléculas que llevan al menos un grupo nucleófilo.

Breve descripción

55 Estos objetivos, entre otros, se cumplen mediante la siguiente divulgación.

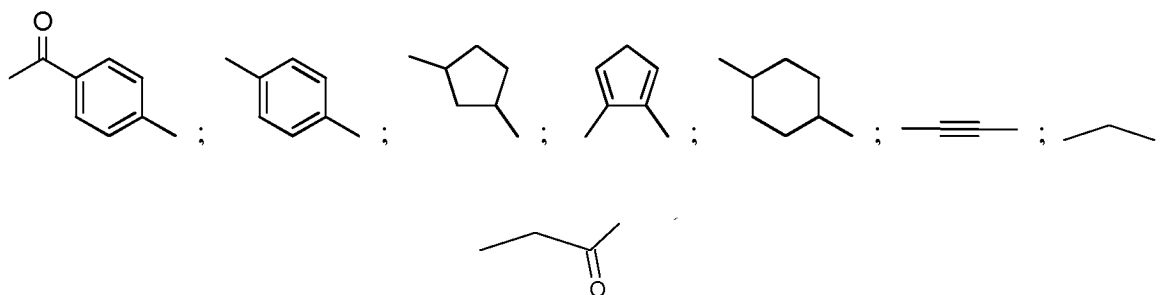
En un primer aspecto, la presente divulgación se refiere a nuevos compuestos de fórmula:



(I)

en la que:

- 5 > el grupo bifuncional R^0 es un espaciador, preferentemente pero no exclusivamente elegido entre los siguientes radicales:



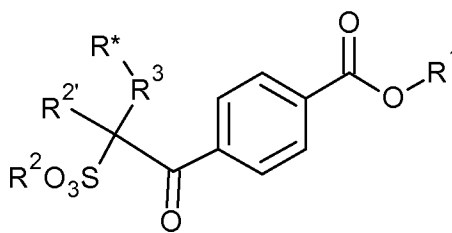
10

- 15 > el grupo hidrocarbonado monovalente R^1 es un grupo activador del átomo de oxígeno de la función éster, R^1 corresponde preferentemente a un éster de succinimidilo, un éster de benzotriazol, un éster de paranitrofenilo o una función lábil protectora (preferentemente lábil al ácido) o hidrógeno;
- 15 > el grupo monovalente R^2 corresponde a un hidrógeno, un catión metálico, un alquilo, un cicloalquilo, un arilo, un arilalquilo, un alquilarilo, un acilo, un alquenilo, un radical alquinilo o una combinación de estos radicales; prefiriéndose el hidrógeno;
- 20 > el grupo monovalente $R^{2'}$ corresponde a un hidrógeno o un alquilo, un cicloalquilo, un arilo, un arilalquilo, un alquilarilo, un acilo, un alquenilo, un radical alquinilo o una combinación de estos radicales; prefiriéndose el hidrógeno;
- 20 > el grupo bifuncional R^3 corresponde a un resto hidrocarbonado, preferentemente a un radical $-(CR^4R^5)_n-$, en donde R^4 , R^5 representa individualmente hidrógeno o un alquilo, un cicloalquilo, un arilo, un arilalquilo, un alquilarilo, un acilo, un alquenilo, un radical alquinilo o una combinación de estos radicales; preferentemente hidrógeno; n es preferentemente pero no exclusivamente un número entero entre 1 y 3;
- 25 > R^* es un radical nucleófilo que contiene preferentemente al menos un (radio)núcleo, preferentemente pero no exclusivamente seleccionado entre la lista flúor-18, bromo-76, yodo-123, yodo-124, yodo-131 o caracterizado por propiedades de NIR.

30

Los compuestos de acuerdo con la divulgación son:

- Preferentemente compuestos de fórmula general:



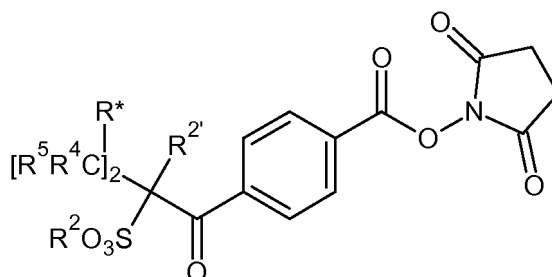
(II)

35

en la que

➤ R¹, R²; R^{2'}; R⁴; R⁵ y R* son como se han definido anteriormente.

▪ y más preferentemente compuestos de fórmula general:



(III)

5

en la que

➤ R²; R^{2'}; R⁴; R⁵ y R* son como se han definido anteriormente, R²; R^{2'}; R⁴; correspondiendo R⁵ preferentemente a hidrógeno.

10

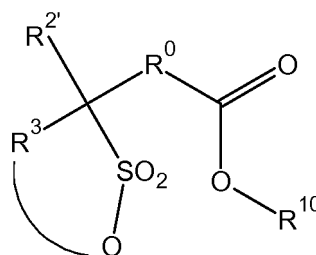
Un ejemplo de estos nuevos compuestos que puede obtenerse de manera simple, económica y rápida a través de un protocolo optimizado de múltiples etapas, es un compuesto prostético monofluorado de fórmula (III) en la que R* es flúor, pudiendo dicho compuesto, al igual que sus análogos, radiomarcarse (bio)moléculas complejas y frágiles que contienen amina.

15

La función sulfonato de estos compuestos (I); (II); (III) no solo los hace hidrosolubles sino que también permite una separación fácil de sus precursores apolares.

20

En un segundo aspecto, la divulgación también se refiere a los precursores de fórmula:



(Ip)

en la que

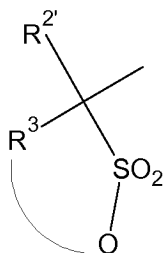
25

➤ R⁰; R³ son como se han definido anteriormente;

➤ R¹⁰ es un grupo monovalente protector que evita cualquier reacción secundaria sobre la función carboxílica y que hace posible la reacción del precursor (Ip) con un compuesto nucleófilo que lleva R* y corresponde a un alquilo, un cicloalquilo o posiblemente un hidrógeno o a R¹ como se ha definido anteriormente, en el caso de que R¹ permita la reacción del precursor (Ip) con un compuesto nucleófilo que lleva R*;

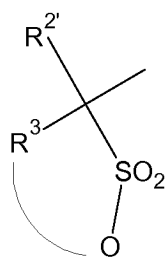
30

➤ las unidades funcionales de fórmula COOR¹⁰ y

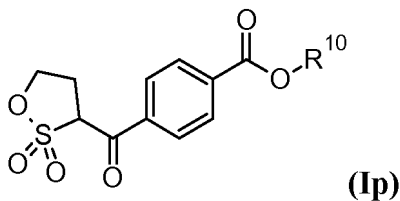


35

siendo reactivas con nucleófilos, siendo la reactividad nucleófila de estas unidades funcionales diferente, siendo la reactividad nucleófila de COOR¹⁰ preferentemente inferior a la reactividad nucleófila de



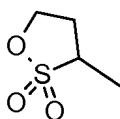
Preferentemente, estos precursores son los de fórmula:



5

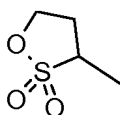
en la que

- 10
- R¹⁰ es un grupo monovalente como se ha definido anteriormente;
 - las unidades funcionales de fórmula COOR¹⁰ y



15

siendo reactivas con nucleófilos, siendo la reactividad nucleófila de estas unidades funcionales diferente, siendo la reactividad nucleófila de R¹⁰ preferentemente inferior a la reactividad nucleófila de



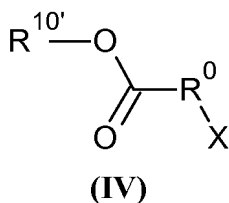
20

La sultona y los restos funcionales reactivos con nucleófilos COOR¹⁰ dentro del mismo armazón (por ejemplo, bencénico) hacen posible alcanzar la ortogonalidad química requerida entre estos restos a través de una estrategia de grupo de protección simple/fácil/que no lleva mucho tiempo, totalmente compatible con los requisitos de automatización.

25

En un tercer aspecto, un objeto de la divulgación es un método para la síntesis de los precursores (Ip) o (Iip) como se ha definido anteriormente, caracterizado porque consiste esencialmente en:

- i) implementar una estructura, que contiene un éster y al menos una segunda función reactiva, de fórmula:



30

en la que

- 35
- el grupo bifuncional R⁰ es como se ha definido anteriormente;
 - X es la segunda función reactiva adecuada para actuar como un grupo saliente durante una sustitución nucleófila. X es preferentemente pero no exclusivamente una función alcóxido, un halógeno como cloro, bromo, yodo o un triflato, un tosilato o un mesilato.
 - el grupo monovalente R^{10'} corresponde preferentemente pero no exclusivamente a un alquilo o un cicloalquilo, una de las funciones éster OR^{10'} o un hidrógeno

ii) haciendo que la estructura (IV) reaccione con:

- al menos una sultona, ventajosamente una butano sultona, propano sultona y/o una etano sultona -, metalándose la sultona preferentemente en primer lugar por medio de un agente desprotonador, preferentemente n-butil-litio, acilándose después;
- y con un reactivo protector capaz de sustituir la función R^{10a} en (IV) por una función R^{10a} lábil protectora, preferentemente lábil al ácido.

En un cuarto aspecto, un objeto de la divulgación es un método para la síntesis de los compuestos (I); (II) y (III) derivados de los precursores de sultona (**Ip**), caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

- a. utilización o síntesis de un precursor (**Ip**), u obtenido mediante el método como se ha definido anteriormente;
- b. apertura de la sultona del precursor con un radical nucleófilo que lleva R^* que conduce a la formación de un sulfonato, realizándose preferentemente en un disolvente prótico polar, normalmente alcoholes, o en presencia de un disolvente polar aprótico que contiene más preferentemente algo de agua en una cantidad, proporcionada en un orden creciente de preferencia y en % p/p, menor o igual al 15; 10; 8; 6; 5; comprendida entre el 1-4; 2-4;
- c. desprotección de la función de éster lábil protegida;
- d. activación de la función carboxílica obtenida como se ha mencionado en el punto c. injertando un grupo monovalente R^1 como se ha definido anteriormente;
- e. recuperación del compuesto reactivo con nucleófilos sulfonado obtenido en etapas.

En un quinto aspecto, la divulgación se refiere a los conjugados hechos a partir de los compuestos (I); (II) y (III) y al menos una molécula (bio)activa, así como al proceso para hacer estos conjugados.

En un sexto aspecto, la divulgación se refiere a un fármaco que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la divulgación u obtenido mediante uno de los métodos de acuerdo con la divulgación.

En un séptimo aspecto, la divulgación se refiere al uso de los compuestos de acuerdo con la divulgación u obtenidos mediante el método de acuerdo con la divulgación para (radio)marcar (bio)moléculas con radionúclidos nucleófilos o agentes de infrarrojo cercano (NIR), o para transmitir solubilidad en agua a (bio)moléculas que llevan al menos un grupo nucleófilo.

Las principales ventajas de la divulgación son las siguientes:

- Uso del mismo enfoque para el (radio)marcado independientemente del radionúclido, el agente de NIR o el agente de marcado;
- Obtención de altos rendimientos (radio)químicos en condiciones suaves (a temperatura ambiente y en un tiempo de reacción muy corto);
- Posibilidad de separar fácilmente el precursor de partida (apolar) del producto formado (polar);
- No hay producción de subproductos;
- Posibilidad de automatización del procedimiento de síntesis completo;
- Idoneidad para marcar numerosas y diversas (bio)macromoléculas;
- Posibilidad de conjugar con las (bio)moléculas en condiciones acuosas;
- Simplicidad;
- Economía;
- Acceso a nuevos compuestos que abren múltiples desarrollos terapéuticos y diagnósticos.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

De acuerdo con la terminología de este texto, deben tenerse en cuenta las siguientes definiciones no limitantes:

- Cada término singular designa un término plural y viceversa.
- "*(bio)moléculas*" o "biomoléculas" se refiere principalmente a macromoléculas biológicas, tales como péptidos, proteínas, anticuerpos, oligonucleótidos, ácidos nucleicos, hidratos de carbono, lípidos, nanopartículas, biopolímeros y dendrímeros.
- "*prostético*" significa un grupo funcionalizado o un compuesto funcionalizado que tiene por objeto conjugarse o está conjugado (unido fuertemente) con (bio)moléculas complejas y frágiles, que podría ser una estructura no polipeptídica y que podría o no ser necesaria para la actividad de la (bio)molécula. Este conjugado podría ser un radioindicador en el que el grupo prostético lleva el radionúclido elegido.
- En las fórmulas, en particular las de los nuevos compuestos (I); (II); (III); (Ip); (Iip), se hace referencia a las siguientes definiciones:

"*alquilo*" corresponde, por ejemplo, a un grupo alquilo C1-C30 monovalente saturado lineal o ramificado, preferentemente C1-C20, y, aún más preferentemente C1-C10, opcionalmente sustituido, que comprende o

no heteroátomos. Son ejemplos de grupos alquilo en particular metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, *terc*-butilo, isobutilo, n-butilo, n-pentilo, isoamilo y 1,1-dimetilpropilo.

"arilo" corresponde, por ejemplo, a uno o más grupos monovalentes, aromáticos, condensados o no condensados, monocíclicos o policíclicos y preferentemente monocíclicos o bicíclicos, que tienen de 6 a 18 átomos de carbono. Ha de entenderse que, dentro del marco de la divulgación, por radical aromático policíclico se entiende un radical que tiene dos o más anillos aromáticos, condensados (ortocondensados u orto y pericondensados) entre sí, es decir, que tienen, por pares, al menos dos átomos de carbono en común. Dicho grupo hidrocarbonado aromático ("arilo") está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más alquilos C₁-C₃, uno o más radicales hidrocarbonados halogenados (por ejemplo, CF₃), uno o más alcoxi (por ejemplo, CH₃O) o uno o más radicales hidrocarbonados que comprenden una o más unidades de cetona (por ejemplo, CH₃CO-). A modo de ejemplos de arilos, pueden mencionarse los radicales fenilo, naftilo, antrilo y fenantrilo.

"arilalquilo" corresponde, por ejemplo, a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, sustituido con uno o más grupos arilo en su cadena hidrocarbonada, siendo el grupo arilo como se ha definido anteriormente. Son ejemplos de esto bencilo y trifenilmetilo.

"alquilarilo" corresponde, por ejemplo, a alquilo monovalente, sustituido o unido a uno o más grupos aromáticos monovalentes, opcionalmente sustituido.

Por "acilo" se entiende un grupo R₀-CO- donde R₀ representa alquilo como se ha definido anteriormente; o un grupo Ar-CO- donde Ar representa un grupo arilo como se ha definido anteriormente, o arilalquilo en el que arilo y alquilo son como se han definido anteriormente y en el que la parte arilo está opcionalmente sustituida, por ejemplo, con alquilo.

Por "cicloalquilo" se entiende un radical hidrocarbonado saturado mono o policíclico, preferentemente mono o bicíclico, que tiene preferentemente de 3 a 10 átomos de carbono, incluso mejor de 3 a 8. Por radical hidrocarburo saturado policíclico se entiende un radical que tiene dos o más anillos cíclicos unidos entre sí por enlaces σ y/o condensados por pares. Son ejemplos de grupos cicloalquilo policíclicos adamantano y norbornano. Son ejemplos de grupos cicloalquilo monocíclicos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

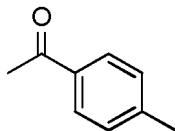
Por "alqueno" se entiende, por ejemplo, una cadena hidrocarbonada insaturada, sustituida o sin sustituir, lineal o ramificada, que tiene al menos un doble enlace olefínico y más preferentemente un único doble enlace. Preferentemente, el grupo alqueno tiene de 2 a 8 átomos de carbono, incluso mejor de 2 a 6. Esta cadena hidrocarbonada opcionalmente comprende al menos un heteroátomo tal como O, N, S. Son ejemplos preferidos de grupos alqueno los grupos alilo y homoalilo.

Por "alquino" se entiende, por ejemplo, de acuerdo con la divulgación, una cadena hidrocarbonada insaturada, sustituida o sin sustituir, lineal o ramificada, que tiene al menos un triple enlace acetilénico y más preferentemente un único triple enlace. Preferentemente, el grupo alquino tiene de 2 a 8 átomos de carbono, incluso mejor de 2 a 6 átomos de carbono. A modo de ejemplo, puede mencionarse el grupo acetileno, así como el grupo propargilo. Esta cadena hidrocarbonada opcionalmente comprende al menos un heteroátomo tal como O, N, S.

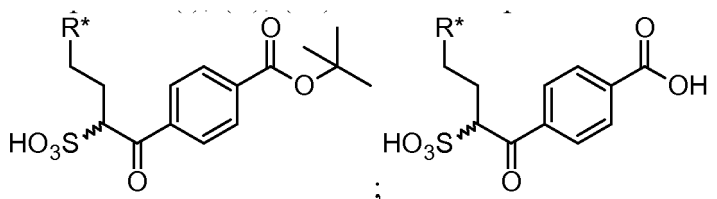
Preferencias

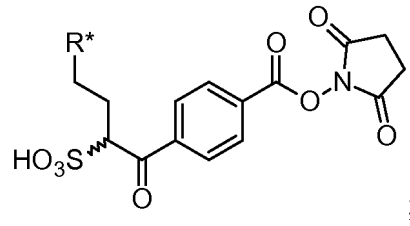
☛ **Los compuestos y sus precursores:**

➤ El espaciador R⁰ corresponde a



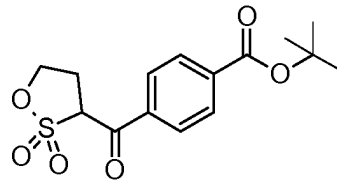
Los Compuestos (I); (II); (III) son, por ejemplo:





R* es preferentemente ^{18}F

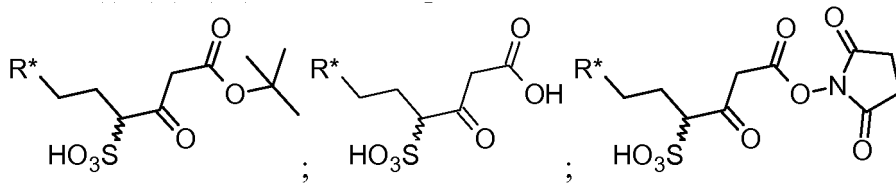
5 El Precursor (Ip) corresponde a:



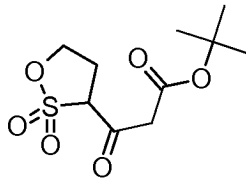
➤ El espaciador R⁰ corresponde a --CH₂C(O)--

10

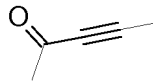
Los Compuestos (I); (II); (III) son, por ejemplo:



15 R* es preferentemente ^{18}F
El Precursor (Ip) es:

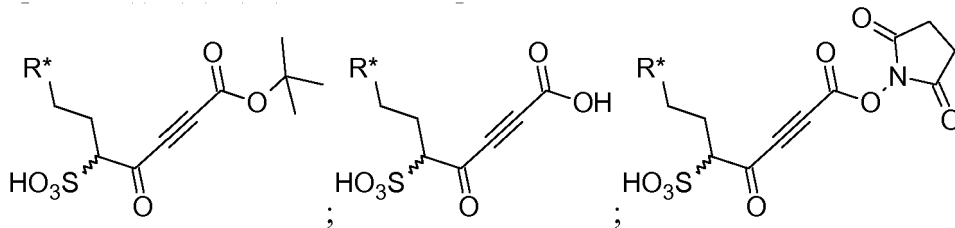


20 ➤ El espaciador R⁰ corresponde a

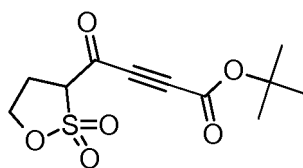


Los Compuestos (I); (II); (III) son, por ejemplo:

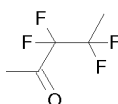
25



El Precursor (Ip) corresponde, por ejemplo, a:

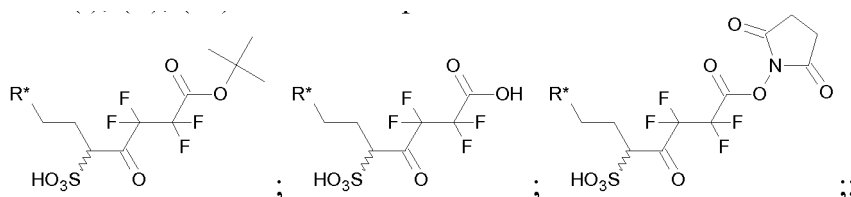


➤ El espaciador R⁰ corresponde a



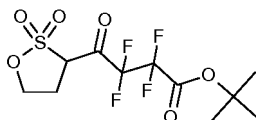
5

Los Compuestos (I); (II); (III) son, por ejemplo:



10

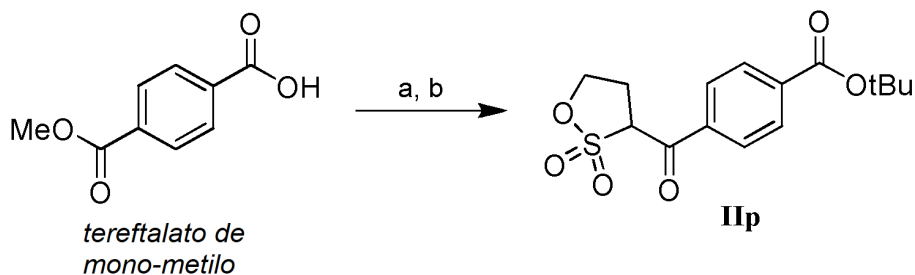
El Precursor (Ip), por ejemplo, es:



15 **• Síntesis de los precursores (Ip)**

Estos precursores pueden sintetizarse a partir de productos comerciales.

20 Por tanto, el método para sintetizar los precursores (Ip) consiste esencialmente en hacer reaccionar, preferentemente, un monoéster de un producto dicarboxílico, en particular un producto dicarboxílico aromático (por ejemplo, ácido tereftálico), cuyo resto CO₂H esté protegido a través de un grupo lábil al ácido, en concreto, éster *tert*-butílico, con una sultona metalada con *n*-BuLi y posteriormente acilada. Por ejemplo, esta síntesis puede resumirse en el esquema 1 como se indica a continuación:

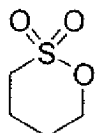


25

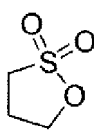
Esquema 1 *Reactivos y condiciones*, (a) 2,2,2-tricloroacetamido de *tert*-butilo, CH₂Cl₂, 35 °C, durante una noche; (b) 1,3-propanosultona, *n*-BuLi, THF, -78 °C, 3 h 30 y después ácido acético, THF, -78 °C a ta, rendimiento global del 51 %.

30

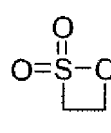
Pueden usarse butano sultonas y/o etano sultonas en lugar de o además de propano sultonas:



Butano sultona



Propano sultona



Etano sultona

• **Síntesis de los compuestos (I); (II); (III)**

De acuerdo con la divulgación, el método para obtener los compuestos novedosos (I); (II); (III) se realiza preferentemente a partir de los precursores (Ip), (IIP) de acuerdo con un esquema de síntesis de tres etapas:

1. Introducción del radical R*, por ejemplo, fluoración de (IIP) por medio de un reactivo que lleva R* (por ejemplo, flúor) (por ejemplo, KF/Kryptofix [K222]), para obtener eficientemente el derivado R* (por ejemplo, fluoro)-sulfonado (II) deseado;

El disolvente de reacción puede ser un disolvente aprótico polar que contenga trazas de agua (por ejemplo, el 3 %) o un disolvente prótico;

- el disolvente aprótico polar se selecciona preferentemente pero no exclusivamente entre los siguientes: acetonitrilo, dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), tolueno o una mezcla de los mismos;
 - seleccionándose el disolvente prótico preferentemente pero no exclusivamente entre los alcoholes, y ventajosamente entre el grupo de alcoholes que comprende, preferentemente pero no exclusivamente compuesto por, MeOH, EtOH, i-PrOH, t-BuOH, alcohol amílico o una mezcla de los mismos;
- [la etapa 1 corresponde a las etapas a y b del método para obtener los compuestos novedosos (I); (II); (III) de acuerdo con las reivindicaciones].

2. Retirada del radical R¹ correspondiente al radical R¹⁰ⁿ (por ejemplo, *terc*-butilo) del derivado R* (por ejemplo, fluoro)-sulfonado (II) mediante tratamiento, tal como hidrólisis (por ejemplo, con una solución de ácido TriFluroAcético al 25 % en CH₂Cl₂) o hidrogenolisis, dependiendo del agente protector, para proporcionar un ácido libre (por ejemplo, benzoico) (II) en el que R¹ corresponde a hidrógeno.

[la etapa 2 corresponde a la etapa c del método para obtener los nuevos compuestos (I); (II); (III) de acuerdo con las reivindicaciones].

3. Por último:

- La activación de la función carboxílica con un agente activador [por ejemplo, *N*-Hidroxisuccinimida (NHS); para-nitrofenilo] en un disolvente aprótico polar seco (por ejemplo, CH₃CN);
- o la reacción del ácido R* (por ejemplo, fluoro)-sulfonado libre (por ejemplo, benzoico) (II) en el que R¹ corresponde a hidrógeno, con un reactivo de acoplamiento [por ejemplo, tetrafluoroborato de O-(*N*-succinimidil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TSTU)] y una base [por ejemplo, *N,N*-Diisopropiletilamina (DIEA) en un disolvente aprótico polar seco [por ejemplo, *N*-metil-2-pirrolidona (NMP)];

condujo al éster activado bioconjugable (III) en un rendimiento casi cuantitativo.

[la etapa 3 corresponde a la etapa d del método para obtener los compuestos novedosos (I); (II); (III) de acuerdo con las reivindicaciones].

Se recogen los compuestos reactivos con nucleófilos sulfonados obtenidos de este modo (II) o (III). [etapa del método para obtener los compuestos novedosos (I); (II); (III) de acuerdo con las reivindicaciones].

Estos detalles de implementación hacen posible aumentar la electrofilia de la función carbonilo y que se acople con funciones nucleófilas tales como aminoácidos, péptidos, en condiciones suaves.

De acuerdo con una realización notable y particular del método para obtener los compuestos novedosos (I); (II); (III) de acuerdo con la divulgación, el reactivo que lleva R* (por ejemplo, flúor) se adsorbe sobre un soporte eluible y después se eluye en un reactor en el que reacciona con el precursor (Ip).

El R* (por ejemplo, flúor) se eluye en el reactor por medio de una solución eluyente que comprende al menos un disolvente polar aprótico o prótico y al menos un agente de transferencia de fases.

El posible disolvente aprótico polar de la solución eluyente se selecciona preferentemente entre el grupo que comprende, incluso mejor compuesto por -CH₃CN, DMF, DMSO, THF, tolueno, mezcla CH₃CN/DMF o DMSO/agua.

El posible disolvente prótico de la solución de eluyente se selecciona preferentemente entre el grupo que comprende, idealmente compuesto por, agua, MeOH, EtOH, i-PrOH, t-BuOH, alcohol amílico o una mezcla de los mismos.

El agente de transferencia de fases se elige, por ejemplo, entre una amina cuaternaria (por ejemplo, N(C₄H₉)⁺ B) o un compuesto de fórmula general Kriptand/MxBy, en la que Kriptand es una molécula adecuada para una coordinación estable del metal M y donde M es un alcalino metal, metal alcalinotérreo y en ambos casos B es un contraión como (pero no solo) carbonato, bicarbonato, oxalato. Más preferentemente pero no exclusivamente, dicho agente de transferencia de fase se selecciona entre el grupo que comprende, idealmente compuesto por: K222/Na₂CO₃; K222/K₂CO₃; K222/Cs₂CO₃; K222/Rb₂CO₃; TBAHCO₃; K222/K₂C₂O₄; K222/NaHCO₃;

K222/KHCO₃; K222/RbHCO₃; K222/CsHCO₃ donde K222 corresponde al kriptand (4,7,13,16,21,24-Hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]hexacosano) y mezclas del mismo.

5 Después de la retirada de los disolventes eluyentes, el precursor (**IIp**) se añade al reactor como solución de un disolvente prótico o aprótico.

10 El posible disolvente aprótico polar utilizado para preparar la solución (**IIp**) se selecciona preferentemente entre el grupo que comprende, incluso mejor compuesto por, CH₃CN, DMF, DMSO, THF, tolueno, mezcla CH₃CN/DMF o DMSO/agua.

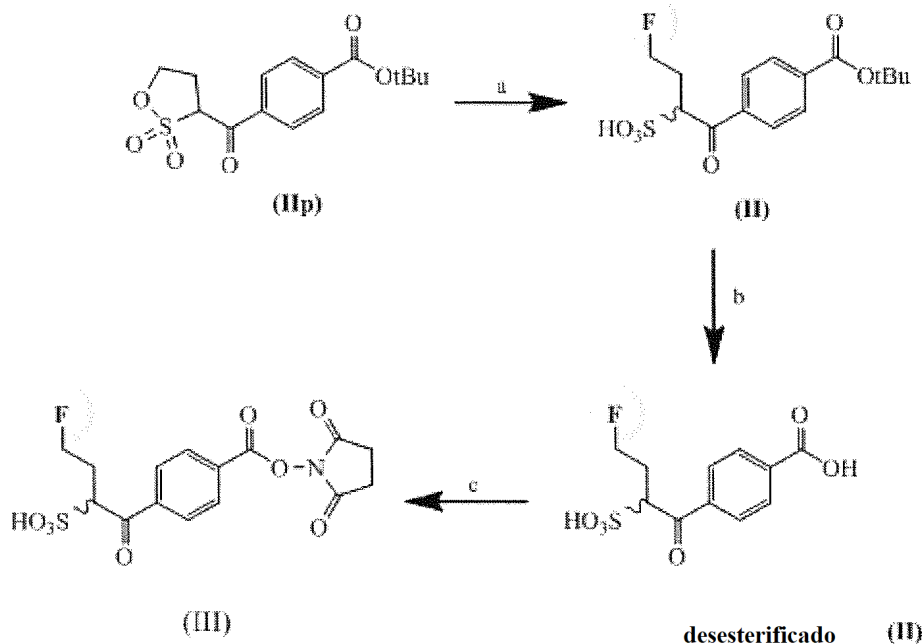
15 El posible disolvente prótico utilizado para preparar la solución (**IIp**) se selecciona preferentemente entre el grupo que comprende, idealmente compuesto por, agua, MeOH, EtOH, i-PrOH, t-BuOH, alcohol amílico o una mezcla de los mismos.

20 En el reactor, R* (por ejemplo, flúor) reacciona con el precursor (**IIp**).

25 En un caso preferido, la reacción entre el reactivo que lleva R* (por ejemplo, flúor) y el precursor (**IIp**) se realiza preferentemente en menos de 15 minutos, a una temperatura mayor o igual a la temperatura ambiente, comprendida entre, en un orden creciente de preferencia: 30 y 150 °C; 40 y 120 °C; 50 y 110 °C; 60 y 100 °C; 80 y 100 °C.

Este intermedio fluorado se hidroliza después con el fin de retirar el grupo protector de la función carboxilo por medio de hidrólisis ácida o básica o hidrogenación. El derivado de ácido carboxílico resultante se activa después como derivado de éster reactivo por medio de cualquier agente de acoplamiento tal como TSTU o la combinación DCC/NHS. En esta etapa, el éster activo puede usarse para el acoplamiento directo con diversas (bio)moléculas o puede purificarse adicionalmente si es necesario.

A continuación se presenta un esquema general para el marcado del precursor (**IIp**) con flúor. Las diferencias entre el marcado con F-19 y el radiomarcado con F-18 se presentan en la leyenda.



30 **Esquema 2 Reactivos y condiciones:**
 Marcado usando F-19: (a) KF, Kryptofix[K222], CH₃CN-H₂O (98 : 2, v/v), purificación por RT RP-HPLC, 63 %; (b) TFA, CFLCl₂, TR, 1 h, rendimiento cuantitativo; (c) DCC, NHS, el RT de CH₃CN, 1 h o TSTU, DIEA, NMP, 30 min, rendimiento cuantitativo.
 Marcado usando F-18(a) véase la Tabla 1, entradas 6-8; (b) HCl ac. 4,0 M, 80 °C, 5 min; (c) TSTU, DIEA, CH₃CN, 50 °C, 5 min.

40 **☛ Conjugación de los compuestos (radio)marcados (I); (II); (III) con (bio)molécula**

Los compuestos prostéticos reactivos con nucleófilos (amina) (I); (II); (III) novedosos son útiles para el (radio)marcado y transmiten solubilidad en agua de arquitecturas moleculares, por ejemplo, de moléculas frágiles e hidrófobas.

Una conjugación de este tipo puede implementarse, por ejemplo, con una (bio)molécula reactiva con amina a través de una reacción de amidación entre los compuestos (I); (II); (III), especialmente el éster de NHS de [¹⁸F]- (III) y un grupo amino primario presente en la (bio)molécula reactiva con aminas.

5 A modo de ejemplo, este último puede ser un marcador fluorescente de color rojo lejano: una amina derivada del núcleo de pentametina cianina 5,5 (Cy 5,5) o un polipéptido que contiene muchas cadenas laterales hidrófobas.

10 La conjugación es resultado de una reacción de amidación entre el éster de NHS de [¹⁸F]- (III) y un grupo amino primario presente en el armazón de cianina.

Este aminofluoróforo conjugado se obtiene a través de una secuencia de reacción de dos etapas (es decir, amidación seguida de la retirada del grupo protector ftalimida) de un derivado cianina ftalimida-ácido.

15 La amidación comprende una amidólisis de ésteres activos que implican una base, por ejemplo, una amina terciaria tal como DIEA en un disolvente aprótico polar seco tal como N-metil-2-pirrolidona (NMP).

20 El derivado de Cy 5,5 fluorado/sulfonado final se recoge en forma pura después de la purificación conseguida, por ejemplo, mediante RP-HPLC.

Además, el precursor originalmente insoluble en agua Cy 5,5 se vuelve soluble en tampones acuosos gracias a la conjugación con el derivado de sulfonato muy polar e hidrófilo. Este hecho confirma que la presente invención permite aumentar el carácter hidrófilo de las (bio)moléculas conjugadas con la misma.

25 **☛ Conclusión**

La nueva vía química abierta por la invención que consiste en la introducción previa de un marcador R*, por ejemplo, Flúor-18, a través de una reacción inusual de apertura del anillo inducida por nucleófilos del resto sultona (por ejemplo, 1,3-propanosultona) de un precursor heterobifuncional. Esta sustitución nucleófila conduce a la divulgación de un resto de ácido sulfónico libre que es muy beneficioso, puesto que acelera y facilita la purificación de los conjugados R* resultantes modificando drásticamente su carácter hidrófilo intrínseco. Por tanto, estos procedimientos de (radio)síntesis pueden implementarse y automatizarse rápida y fácilmente. Son fácilmente reproducibles y proporcionan rendimientos muy satisfactorios en tiempos de reacción muy cortos (aproximadamente 1 minuto). Estos valores añadidos evidencian que los compuestos prostéticos y precursores novedosos de acuerdo con la invención, representan una alternativa viable en concreto a [¹⁸F]-SFB. Además, las condiciones de reacción suaves asociadas a la química del éster activo (por ejemplo, el éster activo de NHS) permite conseguir el R* [especialmente ¹⁸F]- (radio)marcado de péptidos o marcadores fluorescentes frágiles y altamente funcionalizados. Además, esta tecnología, cuando se aplica a moléculas de direccionamiento activo, permite obtener un compuesto R* [especialmente F-18]- (radio)marcado adecuado para aplicaciones médicas tales como formación de imágenes nuclear, formación de imágenes ópticas e incluso la combinación de ambos en el caso de agentes de modalidad dual [¹⁸F]-TEP/FIRC.

Ejemplos

45 A menos que se indique lo contrario, todos los demás reactivos y disolventes disponibles en el mercado se usan sin purificación adicional. Se secan CH₂Cl₂ y CH₃CN a través de destilación sobre P₂O₅ y CaH₂ respectivamente. El tetrahidrofurano anhidro (THF) se obtiene mediante secado sobre Na⁺/benzofenona. La dimetilformamida anhidra (DMF) se obtiene en Carlo Erba-SdS o Fisher Scientific. La N-metil-2-pirrolidona (NMP) de calidad de síntesis peptídica se adquiere en Carlo Erba-SdS. Se adquieren proteína de albúmina sérica bovina (BSA) y Kryptofix[K222] (4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]hexacosano) en Sigma-Aldrich. La CCF se realiza en láminas de aluminio Merck DC Kieselgel 60 F-254. Las manchas se visualizan mediante iluminación con lámpara UV (λ = 254 nm) y/o tinción con solución de KMnO₄. Las purificaciones mediante cromatografía en columna ultrarrápida se realizan sobre gel de sílice Geduran® Si 60 (40-63 μm) o (63-200 μm para derivados de cianina) de Merck. La cianina amino carboxamida 6 se prepara de acuerdo con un esquema de síntesis que se describe en el archivo ESI).

55 La síntesis del dodecapéptido (N^α-Ac-lisina-terminado de fórmula: AcKGRANLRILARY se realiza en un sintetizador de péptidos Applied Biosystems 433A usando la química convencional Fmoc/tBu 16 y la resina Wang (Iris Biotech, carga 0,9 mmol/g) en una escala de 0,25 mmol. El acetonitrilo de calidad gradiente de HPLC (CH₃CN) y el metanol (CH₃OH) se obtienen en VWR. Se preparan soluciones salinas tamponadas con fosfato (PBS, fosfato 100 mM + NaCl 150 mM, pH 7,5) y fases móviles ac. para HPLC usando agua purificada con un sistema Milli-Q (purificado a 18,2 MΩ.cm). Se prepara tampón de bicarbonato de trietilamonio (TEAB, 1,0 M) a partir de trietilamina destilada y gas CO₂.

Instrumentos y métodos.

65 Se registran espectros de RMN (¹H, ¹³C y ¹⁹F) en un espectrómetro Bruker DPX 300 (Bruker, Wissembourg, Francia) o con un Bruker AC 200. Los desplazamientos químicos se indican en partes por millón (ppm) campo abajo de los

picos de disolventes residuales: CDCl_3 ($\delta_{\text{H}} = 7,26$, $\delta_{\text{C}} = 77,16$) o CD_3OD ($\delta_{\text{H}} = 3,31$, $\delta_{\text{C}} = 49,0$)¹⁷ y las constantes de acoplamiento se indican en Hercios (Hz). Los patrones de división se designan como singulete (s), doblete (d), doble doblete (dd), doble doble doblete (ddd) y triplete (t). Los patrones de división que no se pudieron interpretar o visualizar fácilmente se designan como múltiplete (m). Las sustituciones de ^{13}C se determinan con experimentos JMOD, que diferencian las señales de los carbonos de metilo y metino apuntando hacia arriba (+) desde el metileno y los carbonos cuaternarios apuntando hacia abajo (-).

Los análisis elementales se realizan con un Flash 2000 Organic Elemental Analyzer (Thermo Scientific). La HPLC analítica se realiza en un instrumento Thermo Scientific Surveyor Plus equipado con un detector PDA. La HPLC semipreparativa se realiza en un sistema de cromatografía líquida Thermo Scientific SPECTRASYSYSTEM (P4000) equipado con un detector UV-visible 2000. Los espectros de masas se obtienen con un aparato Finnigan LCQ Advantage MAX (trampa de iones) equipado con una fuente de electronebulización (IEN). Los espectros de absorción UV-visible se obtienen en un espectrofotómetro de barrido Varian Cary 50 usando una célula de cuarzo rectangular (Varian, célula convencional, tapa abierta, 10 × 10 mm, 3,5 ml).

Los estudios espectroscópicos de fluorescencia (espectros de emisión/excitación) se realizan en un espectrofotómetro Varian Cary Eclipse con una célula de fluorescencia de semi-micro cuarzo (Hellma, 104F-QS, 10 × 4 mm, 1400 μl). Para obtener detalles relacionados con la determinación de los rendimientos cuánticos en tiempo real, véase "*Electrospray ionization*", el artículo en Wikipedia.

El fluoruro-18 es producido por la reacción de $^{18}\text{O}[\text{p},\text{n}]^{18}\text{F}$ nuclear usando un ciclotrón TEPtrace de GE Medical Systems [haz de protones de 18 MeV] (Advanced Accelerator Applications, Saint-Genis-Pouilly, Francia) y agua enriquecida con ^{18}O adquirida en Marshall Isotopes Ltd. (98 %, Tel Aviv, Israel).

Los cartuchos de extracción en fase sólida (EFS) (SepPak QMA Light, Oasis HLB y CM) se obtienen de compuestos bioquímicos avanzados ABX (Radeburg, Alemania) y Waters (Guyancourt, Francia). Los cartuchos HLB siempre se precondicionan con etanol (5 ml), agua (5 ml) y se secan con aire.

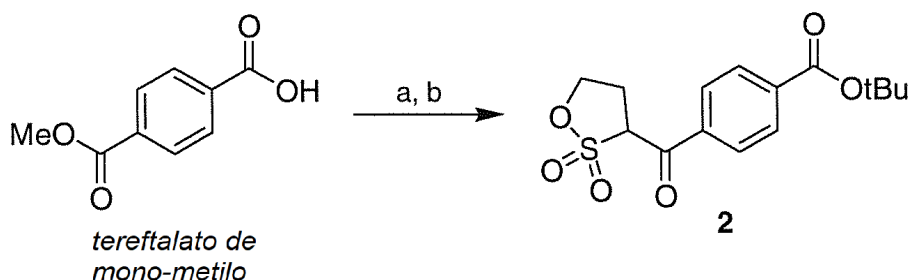
Las radiosíntesis se realizan en una unidad de síntesis automatizada TRACERlab MX (GE Medical Systems, Buc, Francia) en una célula caliente blindada (plomo de 8 cm, Comecer, Castel Bolognese, Italia).

Un sistema detector de radio-HPLC de conteo de flujo de Bioscan se usa solo para análisis por HPLC (realizados en un sistema Dionex UltiMate® 3000 LC) de reacciones que implican ^{18}F .

Separaciones por HPLC.

Se usan varios sistemas cromatográficos para los experimentos analíticos y las etapas de purificación: **Sistema A:** RP-HPLC (columna Thermo Hypersil GOLD C18, 5 μm , 4,6 × 100 mm) con CH_3CN y ácido trifluoroacético ac. al 0,1 % (TFA ac., 0,1 %, v/v, pH 2,0) como eluyentes [TFA al 100 % (5 min), gradiente lineal del 0 % al 80 % (40 min) de CH_3CN] a un caudal de 1,0 ml min⁻¹. La detección dual de UV se consigue a 254 y 265 nm. **Sistema B:** RP-HPLC (columna Thermo Hypersil GOLD C18, 5 μm , 2,1 × 100 mm) con CH_3CN y ácido trifluoroacético ac. al 0,1 % (TFA ac., 0,1 %, v/v, pH 2,0) como eluyentes [TFA al 80 % (5 min), gradiente lineal del 20 % al 40 % (5 min) y del 40 % al 100 % (50 min) de CH_3CN] a un caudal de 0,25 ml min⁻¹. Detección UV-vis con el modo "Max Plot" (es decir, cromatograma a la absorbancia máxima para cada compuesto) (220-798 nm). **Sistema C:** RP-HPLC (columna Thermo Hypersil GOLD C18, 5 μm , 10 × 250 mm) con CH_3CN y TFA ac. al 0,1 % como eluyentes [TFA al 100 % (5 min), gradiente lineal del 0 % al 20 % (10 min), del 20 % al 45 % (25 min), del 45 % al 65 % (10 min) y del 65 % al 100 % (5 min) de CH_3CN] a un caudal de 5,0 ml min⁻¹. La detección dual de UV se consigue a 270 y 300 nm. **Sistema D:** RP-HPLC (columna Thermo Hypersil GOLD C18, 5 μm , 21,2 × 250 mm) con CH_3CN y TFA ac. al 0,1 % como eluyentes [TFA al 100 % (5 min), gradiente lineal del 0 % al 10 % (5 min), del 10 % al 30 % (20 min), del 30 % al 50 % (10 min) y del 50 % al 100 % (15 min) de CH_3CN] a un caudal de 15,0 ml min⁻¹. La detección dual de UV se consigue a 270 y 300 nm. **Sistema E:** RP-HPLC (columna Varian Kromasil C18, 10 μm , 21,2 × 250) con CH_3CN y TEAB ac. (50 mM, pH 7,5) como eluyentes [TEAB al 100 % (5 min), gradiente lineal del 0 % al 30 % (10 min) y del 30 % al 100 % (70 min) de CH_3CN] a un caudal de 20 ml min⁻¹. La detección dual visible se consigue a 625 y 680 nm. **Sistema F:** sistema C con el siguiente gradiente [TFA al 90 % (5 min), gradiente lineal del 10 % al 100 % (36 min) de CH_3CN] a un caudal de 4,0 ml min⁻¹. La detección dual visible se consigue a 625 y 680 nm. **Sistema G:** Sistema A con el siguiente gradiente [TFA al 80 % (5 min), gradiente lineal del 20 % al 100 % (40 min) de CH_3CN] a un caudal de 1,0 ml min⁻¹. La detección dual de UV se consigue a 220 y 260 nm. **Sistema H:** RP-HPLC (columna Thermo Hypersil GOLD C18, 5 μm , 10 × 100 mm) con CH_3CN y TFA ac. al 0,1 % como eluyentes [TFA al 100 % (5 min), gradiente lineal del 0 % al 80 % (40 min) y del 80 % al 100 % (5 min) de CH_3CN] a un caudal de 4,0 ml min⁻¹. La detección dual de UV se consigue a 227 y 261 nm. **Sistema I:** Sistema A con el siguiente gradiente [TFA al 100 % (3,8 min), gradiente lineal del 0 % al 44 % (16,9 min) y del 44 % al 100 % (3,8 min) de CH_3CN] a un caudal de 1,3 ml min⁻¹. La detección dual de UV se consigue a 254 y 265 nm.

Ejemplo 1: Ácido sultona-benzoico, éster *terc*-butílico (2).



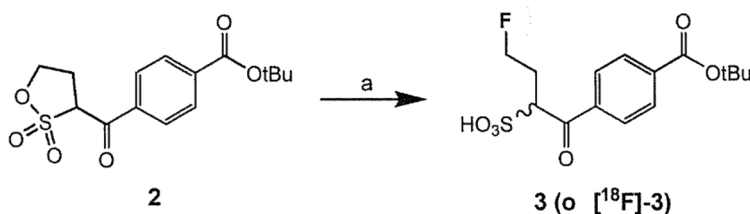
Esquema 1 *Reactivos y condiciones:* (a) 2,2,2-tricloroacetimidato de *terc*-butilo, CH₂Cl₂, 35 °C, durante una noche; (b) 1,3-propanosultona, *n*-Buli, THF, -78 °C, 3 h 30 y después ácido acético, THF, -78 °C a TA, rendimiento global del 51 %.

(a) Esterificación: A una solución agitada de tereftalato de monometilo (500 mg, 2,78 mmol, 1 equiv.) en CH₂Cl₂ seco (15 ml), en una atmósfera de argón, se le añade 2,2,2-tricloroacetimidato de *terc*-butilo (1,25 g, 5,55 mmol, 2 equiv.).

La mezcla de reacción resultante se agita a 35 °C durante la noche. Después, la mezcla en bruto se filtra para retirar el ácido de tereftalato de monometilo sin reaccionar restante y después se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice usando una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (9:1, v/v) como la fase móvil. Después de retirar el disolvente al vacío, el sólido puro resultante se usa directamente en la siguiente etapa. Análisis por CCF: Rf 0,73 (ciclohexano-EtOAc, 3:7, v/v).

(b) Acilación de 1,3-propanosultona: A una solución agitada de 1,3-propanosultona comercial (720 mg, 5,89 mmol, 2,1 equiv.) en THF seco (10 ml), en una atmósfera de argón, a -78 °C, se le añade gota a gota *n*-BuLi (2,0 M en hexano, 3 ml, 6 mmol, 2,2 equiv.). Después de 1 h de agitación a -78 °C, una solución del diéster metílico de *terc*-butilo aislado anteriormente (véase anteriormente) en THF seco (10 ml) se añade gota a gota a la mezcla anterior agitada vigorosamente. La mezcla de reacción resultante se agita a -78 °C durante 2 h 30, después se mantiene a -78 °C y se inactiva añadiendo 1 ml de ácido acético glacial disuelto en THF seco (3 ml). Posteriormente, la mezcla de reacción se calienta lentamente a TA y después se diluye con salmuera (20 ml) y CH₂Cl₂ (50 ml). El producto se extrae de la Fase ac. con CH₂Cl₂ (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ anhidro, se filtran y después se concentran a presión reducida. El producto en bruto resultante se purifica después mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice usando una mezcla de ciclohexano-EtOAc (gradiente de 9:1 a 7:3, v/v) como la fase móvil. El producto deseado 2 se aísla en forma de un sólido de color blanco pastoso (458 mg, rendimiento global para las dos etapas del 51 %). Análisis por CCF: Rf 0,33 (ciclohexano-acetato de etilo, 3: 7, v/v); HPLC (sistema A): Tr = 31,4 min (pureza del 97 %).

Ejemplo 2: Éster *terc*-butílico mono-fluoro-sulfonado (3).



Ejemplo 2.1: Síntesis de un éster *terc*-butílico [¹⁹F]mono-fluoro-sulfonado no radiactivo (3)

A una solución agitada de Kryptofix[K222] (76,2 mg, 0,20 mmol, 3,3 equiv.) y KF (10,7 mg, 0,184 mmol, 3 equiv.) en una mezcla de CH₃CN seco (1 ml) y agua desionizada (20 µl), se le añade sultona 2 (20 mg, 0,061 mmol, 1 equiv.). La mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente y su finalización se verifica mediante RP-HPLC analítica (sistema A). Posteriormente, el producto en bruto se purifica mediante RP-HPLC semipreparativa (sistema C). Las fracciones que contienen el producto se liofilizan para proporcionar el derivado de ácido sulfónico 3 deseado en forma de un polvo de color blanco amorfo (13,4 mg, rendimiento del 63 %).

Ejemplo 2.2: Síntesis de diferentes ésteres *terc*-butílicos [¹⁸F]mono-fluoro-sulfonados radiactivos (3)

La radiosíntesis y la purificación posterior se realizan usando un dispositivo General Electric TRACERlab MX. El precursor de mono-sultona 2 se juntó con [¹⁸F]-fluoruro a 90 °C durante 10 min. Se sometieron a ensayo diferentes composiciones de la solución eluyente utilizada para transferir [¹⁸F]-fluoruro al vial de reacción. Las composiciones y los resultados se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1 Condiciones de reacción seleccionadas para la preparación de [¹⁸F]-**3** a partir del precursor de mono-sultona **2**.

entrada	disolvente ^a	agente de transferencia de fases ^b	% de tasa de conversión (radio-HPLC) ^c
1	CH ₃ CN	K ₂ CO ₃ /K222	3
2	CH ₃ CN	Cs ₂ CO ₃ /K222	12
3	CH ₃ CN + H ₂ O al 3 %	K ₂ CO ₃ /K222	6,5
4	CH ₃ CN + H ₂ O al 3 %	Cs ₂ CO ₃ /K222	32
5	CH ₃ CN + H ₂ O al 6 %	Cs ₂ CO ₃ /K222	23
6	t-BuOH	Cs ₂ CO ₃ /K222	86
7	Alcohol amílico	Cs ₂ -CO ₃ /K222	70
8	i-PrOH	Cs ₂ CO ₃ /K222	90

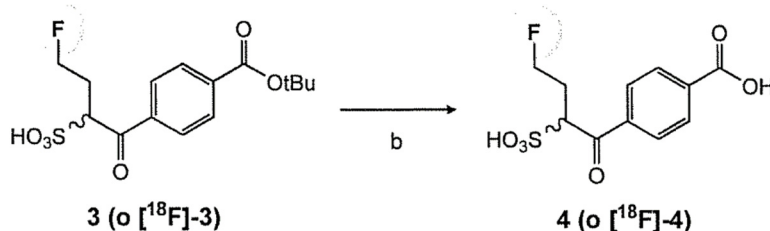
^aEl [¹⁸F]-marcado se realizó en 1,0 ml del disolvente respectivo (mezcla) durante 10 min a 90 °C excepto para las entradas 4-6 (1,6 ml).

^bCon 1,8 equiv de Kryptofix[K222].

^cRelación entre el producto [¹⁸F]-**3** y el Flúor-18 libre en la mezcla de reacción en bruto.

Con respecto al acetonitrilo como disolvente de reacción, el uso de Cs₂CO₃ en lugar de K₂CO₃ permitió obtener mejores resultados, pero las tasas de conversión aún fueron inferiores al 15 % (entrada 2). La presencia de trazas de agua en el disolvente de reacción da como resultado un ligero aumento de la tasa de conversión que, sin embargo, sigue siendo baja (inferior al 30 %). La radiofluoración del éster de sulfonato cíclico **2** se realizó en diferentes mezclas de disolventes denominados alcohol isopropílico; alcohol amílico; el alcohol *terc*-butílico, hace posible producir el éster *terc*-butílico [¹⁸F]-fluorado [¹⁸F]-**3** con buenos rendimientos y pureza radioquímicos con respecto a todas las reacciones realizadas anteriormente (entrada 6-8).

Ejemplo 3: Ácido benzoico mono-fluoro-sulfonado (**4**).



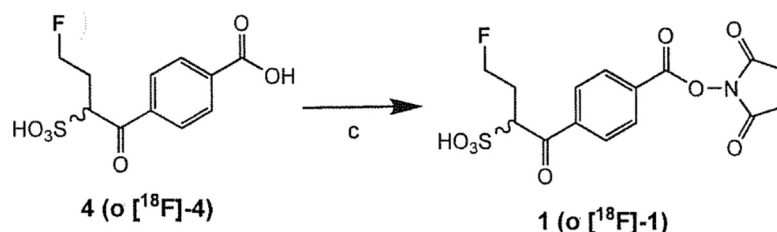
Ejemplo 3.1: Síntesis de un ácido benzoico mono-fluoro-sulfonado [¹⁹F] no radiactivo (**4**).

A una solución agitada del éster *terc*-butílico **3** (13,5 mg, 0,04 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml), se le añade una solución de TFA en CH₂Cl₂ (1 ml, 1:1, v/v). La mezcla de reacción resultante se agita vigorosamente a TA durante 1 h. La finalización de la reacción se verifica mediante RP-HPLC analítica (sistema A). Después, la mezcla de reacción se evapora a presión reducida y se coevapora tres veces con tolueno (20 ml, 3 veces) para proporcionar el producto deseado **4'** en forma de un sólido de color blanco (11,2 mg, rendimiento cuantitativo).

Ejemplo 3.2: Síntesis de un ácido benzoico mono-fluoro-sulfonado [¹⁸F] radiactivo (**4**).

Después de las etapas de [¹⁸F]-radiomarcado y purificación, el éster *terc*-butílico de [¹⁸F]-**3** se retira por tratamiento con HCl ac. 4,0 M en lugar de TFA (utilizado para la síntesis del [¹⁹F]-derivado correspondiente). La reacción se realiza a 80 °C durante 5 min y el ácido benzoico libre resultante [¹⁸F]-**4** se purificó por extracción en fase sólida (EFS) usando un cartucho Oasis® HLB.

Ejemplo 4: Grupo [F]-Prostético (**1**)



Ejemplo 4.1: Síntesis de un grupo $[^{19}\text{F}]$ -prostético no radiactivo (1)

- 5 Se disuelve ácido benzoico **4** (48 mg, 0,165 mmol) en NMP de calidad de síntesis peptídica (1,5 ml). Se añaden TSTU (49,8 mg, 0,165 mmol, 1 equiv.) y DIEA (165 μl de una solución 2,0 M en NMP, 0,33 mmol, 2 equiv.) secuencialmente y la mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Se verifica la finalización de la reacción mediante espectrometría de masas IEN. El éster de NHS en bruto se usa en las siguientes reacciones de amidación sin purificación-aislamiento previo.

10

Ejemplo 4.2: Síntesis del grupo $[^{18}\text{F}]$ -prostético radiactivo (1)

- La elución final del intermedio ácido del cartucho HLB con CH_3CN -DIEA (9:1, v/v) permite la recuperación del anión carboxilato correspondiente que posteriormente reacciona con una solución de TSTU en CH_3CN a 50 °C durante 5 min, para proporcionar el éster de NHS correspondiente. Por tanto, se obtienen 3-4 GBq del compuesto prostético marcado con $[^{18}\text{F}]$ dirigido $[^{18}\text{F}]$ -1 en 72 min, a partir de 10-15 GBq de $[^{18}\text{F}]$ -fluoruro (rendimiento radioquímico corregido por desintegración promedio del 35-45 % para $n = 15$ y pureza radioquímica del 80-95 %).

15

Ejemplo 4.3: Síntesis automatizada del grupo $[^{18}\text{F}]$ -prostético radiactivo (1)

20

- Una síntesis de múltiples etapas de este nuevo compuesto prostético se realiza en un sintetizador automatizado General Electric TRACERlab MX equipado con casetes FDG convencionales. También se desarrolla una nueva secuencia Excel®, que define cada etapa del procedimiento de síntesis, para controlar el módulo a través de un ordenador. El casete FDG se compone de tres colectores donde se cargan los disolventes y reactivos: primer colector (posición 1 a 5), segundo colector (posición 6 a 10) y tercer colector (posición 11 a 15). Los cartuchos de C18 y alúmina se retiran y la bolsa de agua (250 ml) se transfiere de la posición 7 a la 13. Un vial de CH_3CN (7 ml) y uno que contiene una solución de TSTU en CH_3CN se colocan respectivamente en las posiciones 3 y 5. Todas las reacciones tienen lugar en un único reactor que se limpia con HCl y agua desionizada entre la purificación y la generación del éster activo. Los detectores apropiados permiten seguir la radiactividad durante la síntesis, en los cartuchos QMA y HLB, el reactor y la botella de desechos. Se usa un calibrador de dosis para medir la radiactividad en el vial de recuperación final. Después del suministro de $[^{18}\text{F}]$ -fluoruro al módulo sintetizador, la radiactividad se aísla en un cartucho QMA, lo que permite la recuperación de $[^{18}\text{O}]\text{-H}_2\text{O}$. El $[^{18}\text{F}]$ -fluoruro se eluye con una solución mixta de Kryptofix[K222] (20,8 mg) en CH_3CN (400 μl) y Cs_2CO_3 (9,8 mg) en agua desionizada (200 μl) y se transfiere al vial de reacción. Después de la evaporación azeotrópica de agua con CH_3CN (1 ml, 3 veces, 95 °C, con una corriente de gas N_2), se añade ácido sultona-benzoico, éster *tert*-butílico **2** (3,5 mg) en *i*PrOH (1 ml). La etapa de radiomarcado se realiza en el vial de reacción, a 90 °C durante 10 min. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se diluye con agua y se carga en un cartucho Oasis® HLB. El vial de reacción y el cartucho se lavan con agua, después el éster *tert*-butílico $[^{18}\text{F}]$ -sulfonado $[^{18}\text{F}]$ -3 se eluye con una solución ac. de CH_3CN (H_2O - CH_3CN , 75: 25, v/v, 3 ml) y se transfiere de nuevo al reactor. El éster *tert*-butílico se retira después por tratamiento con HCl ac. 4,0 M (2 ml) a 80 °C durante 5 min mientras se limpia el cartucho HLB con CH_3CN (3 ml) y finalmente se aclara con agua (30 ml). Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se diluye con agua y el ácido benzoico $[^{18}\text{F}]$ -sulfonado $[^{18}\text{F}]$ -4 queda atrapado en el cartucho Oasis® HLB. El vial de reacción y el cartucho se lavan con agua, después el ácido benzoico $[^{18}\text{F}]$ -sulfonado $[^{18}\text{F}]$ -4 se eluye con una solución al 10 % de DIEA en CH_3CN (2 ml) al reactor. Al anión de carboxilato formado, después se le añade una solución de TSTU en CH_3CN desde un conducto externo y la activación se realiza a 50 °C durante 5 min. La mezcla de reacción se transfiere después al vial final. El reactor se aclara con CH_3CN (2 ml) y la solución se transfiere al vial final. La actividad se mide con el calibrador de dosis. El reactivo de $[^{18}\text{F}]$ -radiomarcado $[^{18}\text{F}]$ -1 se obtiene en 75 min con un rendimiento radioquímico moderado del 20-30 % corregido por desintegración (valor promedio de $n = 10$ preparaciones) y con una pureza radioquímica del 95 %. HPLC (sistema I): $t_R = 12,1$ min.

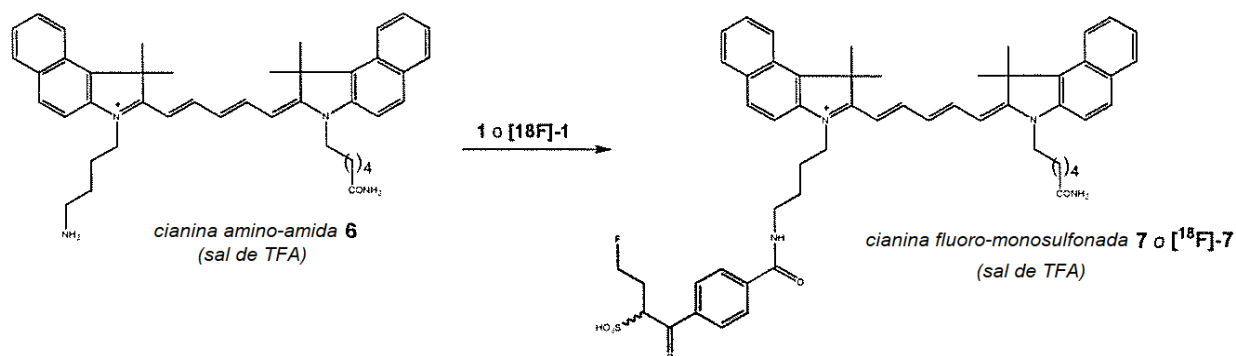
35

40

45

50

Ejemplo 5: Cianina fluoro-monosulfonada de referencia (7)



Ejemplo 5.1: Síntesis de una cianina [¹⁹F]-fluoro-monosulfonada no-radiactiva de referencia (7)

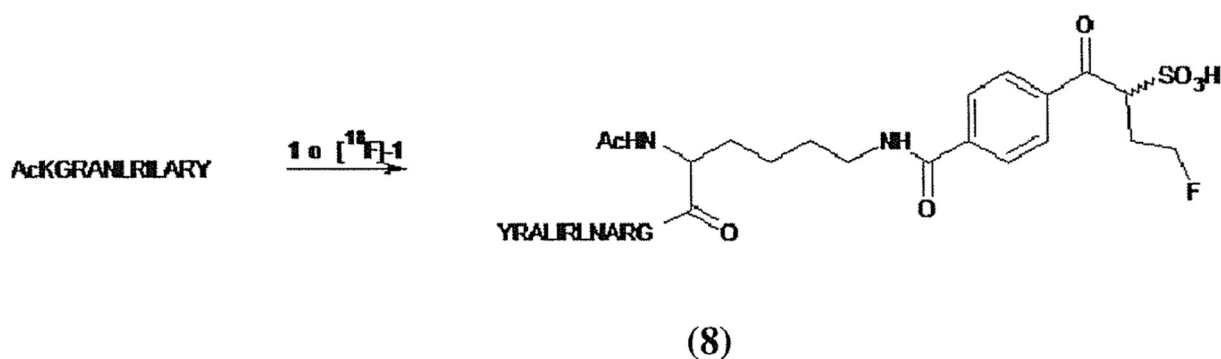
5 Se disuelve cianina-amino-amida 6 (19,25 mg, 30,1 μmol) en NMP (1 ml) y DIEA (180 μl de una solución 2,0 M en NMP, 360 μmol, 12 equiv.). Se añaden 500 μl de una solución 90 mM de éster de NHS 1 en NMP y la mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se verifica la finalización de la reacción mediante RP-HPLC (sistema B). Posteriormente, la mezcla de reacción se diluye con bromuro de tetraetilamonio ac. TEAB y se purifica mediante RP-HPLC semipreparativa (sistema E, 1 inyección, Tr = 42,0-46,0 min). Las fracciones que contienen el producto se liofilizan y se desalan mediante RP-HPLC semipreparativa (sistema F) para proporcionar la sal de TFA de cianina fluoro-monosulfonada 7 (12 mg, 13 μmol, rendimiento del 43 %) y después se liofiliza.

10 HPLC (sistema B): Tr = 26,0 min, Pureza > 99 %;
 HPLC (sistema H): Tr = 23,7 min.

Ejemplo 5.2: Síntesis de una cianina [¹⁸F]-monosulfonada ([¹⁸F]-7) radiactiva.

La cianina amino-amida 6 se disuelve en CH₃CN que contiene DIEA al 1 %. Después, se añade 1,0 ml de la solución en CH₃CN de éster de NHS [¹⁸F]-fluorosulfonado [¹⁸F]-1 (véase anteriormente). El vial se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante aproximadamente un minuto. Posteriormente, la reacción se detiene y se analiza directamente por RP-HPLC (sistema I con detección de radiactividad). HPLC (sistema I): tR = 23,6 min. La diferencia de tiempo de retención entre los indicadores de UV y radio (aproximadamente 1 minuto) es provocada por la disposición en serie de los detectores. Este indicador de TEP/fluorescente se purifica mediante EFS usando un cartucho Oasis® HLB.

Ejemplo 6: Referencia de dodecapéptido fluoro-monosulfonado (8).



Ejemplo 6.1: Síntesis de un dodecapéptido [¹⁹F]-fluoro-monosulfonado ([¹⁹F]-8) no radiactivo

Se disuelve un dodecapéptido de secuencia AcKGRANLRILARY en H₂O-CH₃CN (1:1, v/v, 500 μl) y se añaden 2,6 μl de una solución 2,0 M de DIEA en NMP (5,2 μmol, 4 equiv.). Se añaden 15 μl de una solución 90 mM de éster 1 de NHS en NMP y la mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se verifica la finalización de la reacción mediante RP-HPLC (sistema G). Posteriormente, la mezcla de reacción se diluye con TFA ac. al 0,1 % y se purifica mediante RP-HPLC semipreparativa (sistema H, 1 inyección). Las fracciones que contienen el producto se liofilizan para proporcionar la sal de TFA del dodecapéptido fluoro-monosulfonado ([¹⁹F]-8). HPLC (sistema A): Tr = 21,3 min, pureza del 96 % (dos diastereómeros); HPLC (sistema I): Tr = 15,2 min; λ_{máx} (registrado durante el análisis de HPLC)/nm 261.

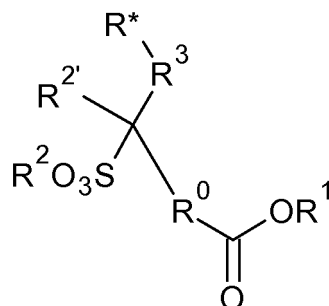
Ejemplo 6.2: Síntesis de un dodecapéptido [¹⁸F]-monosulfonado ([¹⁸F]-8) radiactivo

ES 2 749 516 T3

5 Se disuelve un dodecapéptido de secuencia AcKGRANLRILARY en agua que contiene DIEA al 1 %. Después, se añade 1,0 ml de la solución en CH₃CN de éster de NHS [¹⁸F]-fluorosulfonado [¹⁸F]-1 (véase anteriormente). El vial se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante menos de un minuto. Posteriormente, la reacción se detiene y se analiza directamente por RP-HPLC (sistema I con detección de radiactividad). HPLC (sistema I): t_R = 15,1 min. El indicador de TEP a base de péptidos ([¹⁸F]-**8**) se purifica mediante EFS usando un cartucho Oasis® HLB.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



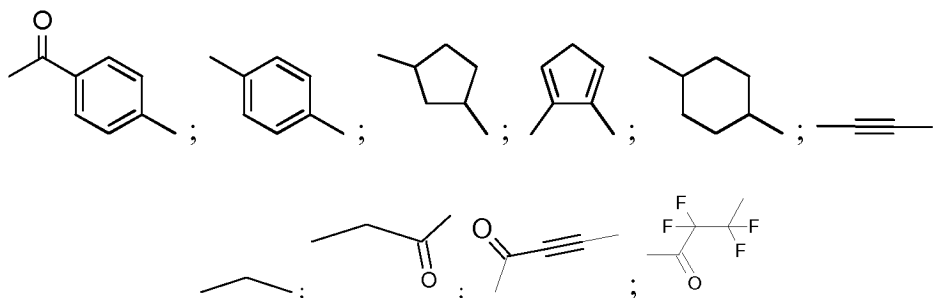
(I)

5

en la que

10

- el grupo bifuncional R⁰ es un espaciador elegido entre los siguientes radicales:



15

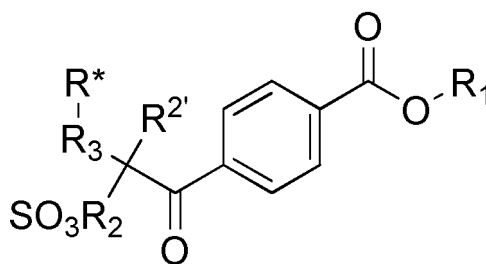
20

25

- el grupo hidrocarbonado monovalente R¹ es un grupo activador del oxígeno átomo de la función éster correspondiente a un éster de succinimidilo, un éster de benzotriazol, un éster de parnitrofenilo o una función protectora lábil al ácido o hidrógeno;
- el grupo monovalente R² corresponde a un hidrógeno, un catión metálico, un alquilo, un cicloalquilo, un arilo, un arilalquilo, un alquilarilo, un acilo, un alquenilo, un radical alquinilo o una combinación de estos radicales; prefiriéndose el hidrógeno;
- el grupo monovalente R^{2'} corresponde a un hidrógeno o un alquilo, un cicloalquilo, un arilo, un arilalquilo, un alquilarilo, un acilo, un alquenilo, un radical alquinilo o una combinación de estos radicales; prefiriéndose el hidrógeno;
- el grupo bifuncional R³ corresponde a un resto hidrocarbonado, preferentemente a un radical -(CR⁴R⁵)_n-, en donde R⁴, R⁵ representa individualmente hidrógeno o un alquilo, un cicloalquilo, un arilo, un arilalquilo, un alquilarilo, un acilo, un alquenilo, un radical alquinilo o una combinación de estos radicales; preferentemente hidrógeno; n es preferentemente un número entero entre 1 y 3;
- R* es un (radio)núclido, seleccionado entre la lista flúor-18, bromo-76, yodo-123, yodo-124, yodo-131 o un resto **caracterizado por** fluorescencia del infrarrojo cercano.

30

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (II):



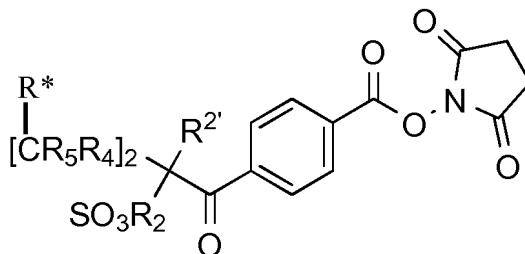
(II)

en la que

➤ R¹, R², R^{2'}, R³ y R* son como se han definido en la reivindicación 1.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (III):

5



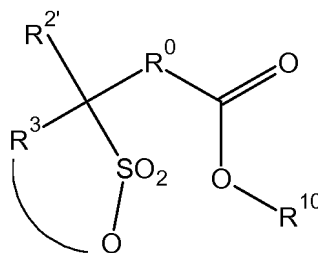
(III)

en la que

➤ R², R^{2'}, R⁴, R⁵ y R* son como se han definido en la reivindicación 1; R², R^{2'}, R⁴; correspondiendo R⁵ preferentemente a hidrógeno.

10

4. Un precursor de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, cuya fórmula es:



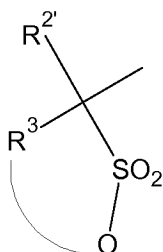
(Ip)

15

en la que

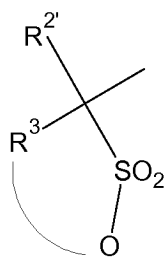
- R⁰, R³ son como se han definido anteriormente;
- R¹⁰ es un grupo monovalente protector que evita cualquier reacción secundaria sobre la función carboxílica y que hace posible la reacción del precursor (Ip) con un compuesto nucleófilo que lleva R* y corresponde a un alquilo, un cicloalquilo o posiblemente un hidrógeno o a R¹ como se ha definido anteriormente, en caso de que R¹ permita la reacción del precursor (Ip) con un compuesto nucleófilo que lleva R*;
- las unidades funcionales de fórmula COOR¹⁰ y

20

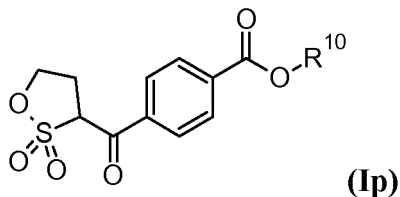


25

siendo reactivas con nucleófilos, siendo la reactividad nucleófila de estas unidades funcionales diferente, siendo la reactividad nucleófila de COOR¹⁰ preferentemente inferior a la reactividad nucleófila de



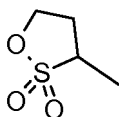
5. Un precursor de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, cuya fórmula (Ip) es:



5

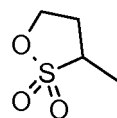
en la que

- 10
- R¹⁰ es un grupo monovalente como se ha definido anteriormente;
 - las unidades funcionales de fórmula COOR¹⁰ y



15

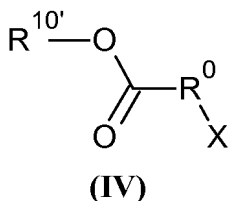
siendo reactivas con nucleófilos, siendo la reactividad nucleófila de estas unidades funcionales diferente, siendo la reactividad nucleófila de R¹⁰ preferentemente inferior a la reactividad nucleófila de



20

6. Un método para la síntesis del precursor de fórmula (Ip) o (Iip) de acuerdo con la reivindicación 4 o 5 que comprende:

i) implementar una estructura, que contiene un éster y al menos una segunda función reactiva, de fórmula (IV):



25

en la que

- 30
- el grupo bifuncional R⁰ es como se ha definido en la reivindicación 1;
 - X es la segunda función reactiva adecuada para actuar como grupo saliente durante una sustitución nucleófila, seleccionándose X preferentemente entre el grupo que consiste en una función alcóxido, un halógeno, preferentemente seleccionado entre cloro, bromo, yodo, un triflato, un tosilato y un mesilato.
 - el grupo monovalente R^{10'} corresponde a un alquilo o un cicloalquilo, una de las funciones éster OR^{10'} o un hidrógeno.

35

ii) haciendo que la estructura (IV) reaccione con:

- al menos una sultona, ventajosamente una butano sultona, propano sultona y/o una etano sultona -, metilándose la sultona preferentemente en primer lugar por medio de un agente desprotonador,

- preferentemente n-butil-litio, y después se acila;
- y con un reactivo protector capaz de sustituir la función R^{10a} en (IV) por una función R¹⁰ⁿ lábil protectora (preferentemente lábil al ácido).

5 7. Un método para obtener un compuesto de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** comprende las siguientes etapas:

- a. proporcionar o sintetizar un precursor (**Ip**) de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, u obtenido mediante el método de acuerdo con la reivindicación 6;
- 10 b. abrir la sultona de dicho precursor con un radical nucleófilo que lleva R* que conduce a la formación de un sulfonato, que se realiza en un disolvente prótico polar normalmente como disolvente de alcohol o en presencia de un disolvente aprótico polar que contiene más preferentemente algo de agua en una cantidad, proporcionada en un orden creciente de preferencia y en % p/p, menor o igual al 15; 10; 8; 6; 5; comprendida entre el 1-4; 2-4;
- 15 siendo dicho disolvente un disolvente aprótico polar o un disolvente prótico; seleccionándose dicho disolvente aprótico polar preferentemente entre el grupo que consiste en CH₃CN, DMF, DMSO, THF, tolueno, mezcla CH₃CN/DMF y DMSO/agua, seleccionándose dicho disolvente prótico utilizado preferentemente entre el grupo que consiste en agua, MeOH, EtOH, i-PrOH, t-BuOH, alcohol amílico o una mezcla de los mismos;
- c. desproteger la función éster lábil protegida;
- 20 d. activar la función carboxílica obtenida como se ha mencionado en el punto c. injertando un grupo monovalente R¹ como se ha definido en la reivindicación 1;
- e. recuperar el compuesto reactivo con nucleófilos sulfonado obtenido en la etapa d.

8. El método de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el reactivo que lleva R* se adsorbe sobre un soporte eluible y después se eluye en un reactor en el que reacciona con el precursor (**Ip**), realizándose dicha elución por medio de una solución eluyente que comprende al menos un disolvente aprótico polar y al menos un agente de transferencia de fases y/o un disolvente prótico y al menos un agente de transferencia.

9. El método de acuerdo con la reivindicación 8, que tiene al menos una de las siguientes características:

- (i) el disolvente aprótico polar de la solución eluyente se selecciona entre el grupo que consiste en CH₃CN, DMF, DMSO, THF, tolueno, mezcla CH₃CN/DMF o DMSO/agua, preferentemente en una cantidad proporcionada en un orden creciente de preferencia y en % p/p menor o igual al 15; 10; 8; 6; 5; comprendida entre el 1-4; 2-4;
- (ii) el disolvente prótico de la solución eluyente se selecciona entre el grupo que consiste en agua, MeOH, EtOH, i-PrOH, t-BuOH, alcohol amílico y una mezcla de los mismos;
- 35 (iii) el agente de transferencia de fases se selecciona entre una amina cuaternaria, por ejemplo, N(C₄H₉)⁺ B, o un compuesto de fórmula general Kriptand/MxBy, en la que Kriptand es una molécula adecuada para una coordinación estable del metal M y en la que M es un metal alcalino, metal alcalinotérreo y en ambos casos B es un contraión, por ejemplo, carbonato, bicarbonato u oxalato, más preferentemente, dicho agente de transferencia de fases se selecciona entre el grupo que consiste en: K222/Na₂CO₃; K222/K₂CO₃; K222/Cs₂CO₃; K222/Rb₂CO₃; TBAHCO₃; K222/K₂C₂O₄; K222/NaHCO₃; K222/KHCO₃; K222/RbHCO₃; K222/CsHCO₃, donde K222 corresponde al kriptand 4,7,13,16,21,24-Hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]hexacosano y mezclas de los mismos; y,
- (iv) la reacción entre el reactivo que contiene R* y el precursor (**Ip**) se realiza en menos de 15 minutos, a una temperatura mayor o igual a la temperatura ambiente, comprendida entre, en un orden creciente de preferencia: 30 y 150 °C; 40 y 120 °C; 50 y 110 °C; 60 y 100 °C; 80 y 100 °C.

10. Un conjugado obtenido a través de una reacción de amidación entre:

- al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 u obtenido mediante el método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9;
- y al menos un grupo amino primario presente en una (bio)molécula reactiva con aminas.

11. Fármaco o producto de diagnóstico que comprende al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 u obtenido mediante el método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9 y/o el conjugado de acuerdo con la reivindicación 10.

12. Uso del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 u obtenido mediante el método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, para marcar biomoléculas con un radionúclido.

13. Uso de los compuestos de acuerdo con al menos una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 u obtenido mediante el método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, para marcar biomoléculas con un agente fluorescente del infrarrojo cercano.

14. Uso de los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 u obtenido mediante el método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, para transmitir solubilidad en agua a biomoléculas que llevan al menos un grupo nucleófilo.