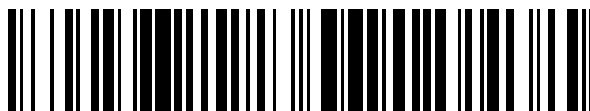


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 761 931**

51 Int. Cl.:

C07D 451/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.12.2010 PCT/EP2010/069758**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.06.2011 WO11073256**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2010 E 10794975 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2019 EP 2513099**

54 Título: **Preparación de tropanos de N-monofluoroalquilo**

30 Prioridad:

**17.12.2009 GB 0922023
17.12.2009 US 287264 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.05.2020

73 Titular/es:

**GE HEALTHCARE LIMITED (100.0%)
Amersham Place
Little Chalfont, Buckinghamshire HP7 9NA, GB**

72 Inventor/es:

**WILLIAMS, LORENZO;
KEILEN, GUNNAR y
HAUGAN, JARLE ANDRE**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 761 931 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

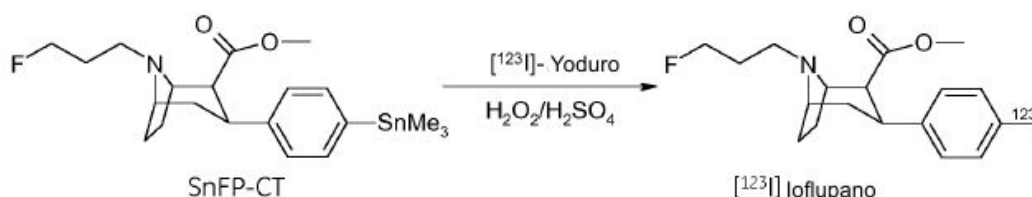
Preparación de tropanos de *N*-monofluoroalquilo

Campo de la invención

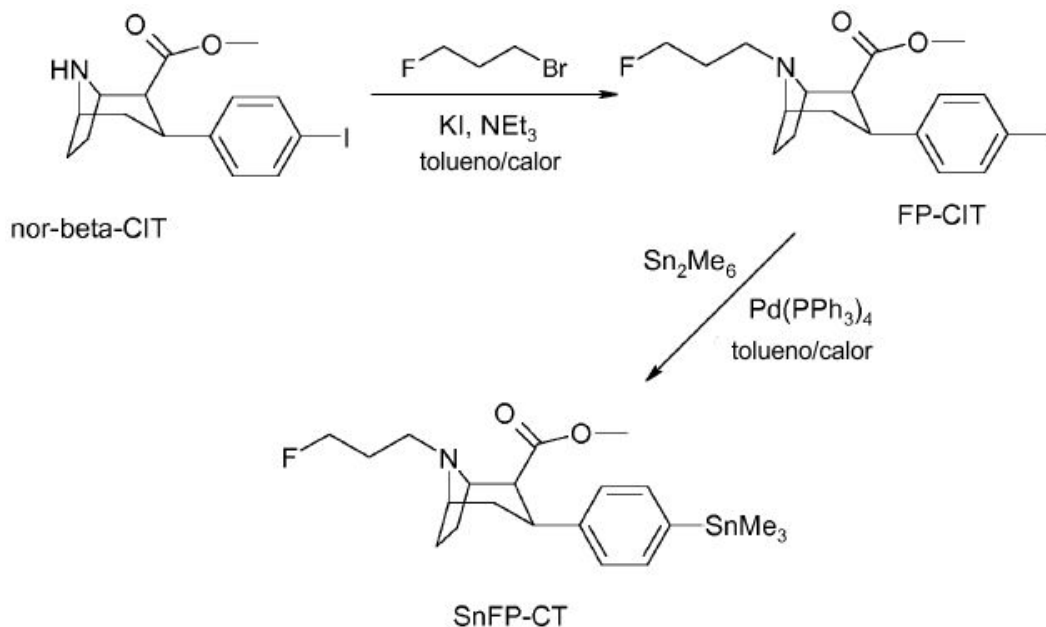
- 5 La presente invención se refiere a una síntesis mejorada de *N*-monofluoroalquil-tropanos, mediante el uso de yoduros fluoroalquílicos o ésteres de fluoroalquil-sulfonato. La invención también contempla el uso de tal método para preparar el intermedio de tropano no radioactivo, FP-CIT, y su posterior conversión al radiofarmacéutico marcado con ^{123}I , DaTSCAN™, (^{123}I -ioflupano). En el método de alquilación de la invención, también se provee el uso de yoduros fluoroalquílicos o ésteres de fluoroalquil-sulfonato.

Antecedentes de la invención

- 10 DaTSCAN™ (^{123}I -ioflupano o ^{123}I FP-CIT) se prepara de la siguiente manera [Neumeyer *et al*, J.Med.Chem., 37, 1558-1561 (1994)]:



El precursor no radioactivo de trialquilestaño, SnFP-CT, se prepara a partir de nor-beta-CIT de la siguiente manera [Neumeyer *et al*, J.Med.Chem., 37, 1558-1561 (1994)]:

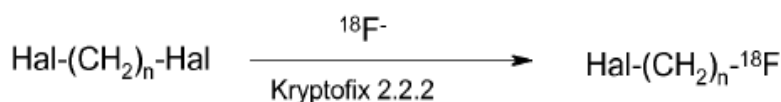


- 15 Chi *et al* [J. Org. Chem., 52, 658-664 (1987)] describen un método para la *N*-fluoroalquilación de amidas y aminas. La química descrita es no radiactiva, pero está diseñada para adaptarse a la síntesis de los correspondientes análogos marcados con ^{18}F . Se usó la espiperona, como la amida modelo para la *N*-alquilación de amida, y la fenilpiperazina, como la amina modelo para la *N*-alquilación de amina. La vía emplea las siguientes etapas:

- 20 (i) desplazamiento de iones fluoruro de un triflato de haloalquilo (es decir, trifluorometansulfonato), para obtener un haluro fluoroalquílico;
- (ii) *N*-alquilación de una amida/amina por el haluro fluoroalquílico de la etapa (i).

Chi *et al* utilizan solo bromuros fluoroalquílicos para la *N*-alquilación de la amina.

- 25 Shiue *et al* [J.Lab.Comp.Radiopharm., 24, 55-64 (1987)] describen la síntesis de [^{18}F]-fluoroalquilhaluros de la siguiente manera:

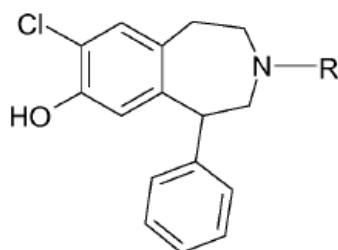


$n = 2 \text{ o } 3$

Hal = Br o I.

Los [^{18}F]-fluoroalquilhaluros preparados se utilizaron para *N*-alquilar espiroperidol, normetazocina y lorazepam.

- 5 Teng *et al* [Nucl. Med. Biol., 17(8), 811-817 (1990)] describen la síntesis de los análogos de SCH que se muestran:



R = $-(\text{CH}_2)_3\text{F}$ compuesto 2a

R = $-(\text{CH}_2)_3^{18}\text{F}$ compuesto 2b.

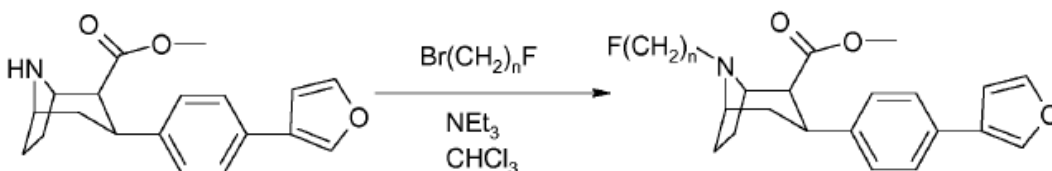
- 10 El compuesto 2a de Teng es el derivado no radioactivo (^{19}F), y se prepara por *N*-alquilación del compuesto R = H con 1-bromo-3-fluoropropano. El compuesto 2b de Teng es el derivado radioactivo (^{18}F), y se prepara por *N*-alquilación del compuesto R = H, con 3- [^{18}F] fluoro-1-yodo-propano.

- 15 Lannoye *et al*. [J. Med. Chem., 33, 2430-2437 (1990)] preparan análogos de *N*-fluoroalquilo del antagonista del receptor D-2 de la dopamina, racloprida. Los agentes alquilantes utilizados fueron 1-bromo-3-fluoropropano y 1-bromo-2-fluoroetano. Halldin *et al* [Nucl.Med.Biol, 18(8), 871-881 (1991)] describen la preparación de *N*-fluoroalquil salicilamidas, tales como la racloprida y la eticloprida, que tienen sustituyentes $\text{N}-(\text{CH}_2)_n^{18}\text{F}$, donde n es 2 o 3, e y es 18 o 19. La síntesis utiliza *N*-alquilación del sustituyente de amina secundaria con el bromo-fluoroalcano $\text{Br}-(\text{CH}_2)_n^{18}\text{F}$.

- 20 Swahn *et al* [J.Lab.Comp.Radiopharm., 38, 675-685 (1996)] describen la síntesis de FP-CIT y el correspondiente análogo N-(2-fluoroetilo) (CIT-FE), mediante la *N*-alquilación de nor-beta-CIT, usando 1-bromo-3-fluoropropano y 1-bromo-2-fluoroetano, respectivamente.

Lundkvist *et al* [Nucl.Med.Biol, 24, 621-627 (1997)] preparan el análogo marcado con ^{18}F de ^{123}I -ioflupano, donde el radiomarcador ^{18}F se encuentra en el grupo *N*-fluoropropilo, a través de la *N*-alquilación de *nor*-beta-CIT, utilizando $^{18}\text{F}-(\text{CH}_2)_3-\text{Br}$.

- 25 Stehouwer *et al* [J.Med.Chem., 48, 7080-7083 (2005)] preparan tropanos sustituidos con *N*-fluoroalquil-furano, de la siguiente manera:



$n = 2, 3 \text{ o } 4$.

- 30 Yu *et al* [Bioorg.Med.Chem., 16, 6145-6155 (2008)] preparan derivados de *N*-fluoroalquil isoquinolina carboxamida, mediante la *N*-alquilación de una amida secundaria, usando hidruro de sodio y 1-bromo-3-fluoropropano o 1-bromo-2-fluoroetano.

Sin embargo, la exportación o importación de 1-bromo-3-fluoropropano (BFP) y productos químicos relacionados ahora está prohibida en todo el mundo, debido a sus propiedades de agotamiento del ozono. Por lo tanto, existe una

necesidad de hallar síntesis alternativas viables de fármacos y agentes para la captación de imágenes que comprendan sustituyentes de *N*-fluoroalquilo.

La presente invención

5 La vía sintética convencional para los *N*-monofluoroalquil-tropanos emplea bromo-fluoroalcanos de la fórmula $\text{Br}-(\text{CH}_2)_n\text{F}$, donde *n* es 2 o 3, e *y* es 18 o 19. En la técnica, parece haber una inclinación hacia el uso de tales compuestos de bromo, en lugar de los análogos de yodo. Se cree que la lógica es que, para alquilaciones simples (por ejemplo, de aminas primarias sin impedimentos estéricos), existe una tendencia a formar productos sobrealquilados (por ejemplo, sales de amonio cuaternario) cuando se usa un agente alquilante reactivo, como un yodoalcano. Por lo tanto, en las alquilaciones simples, hay una propensión hacia el uso de bromoalcanos, ya que la menor reactividad del bromoalcano proporciona un mejor control sobre el grado de alquilación.

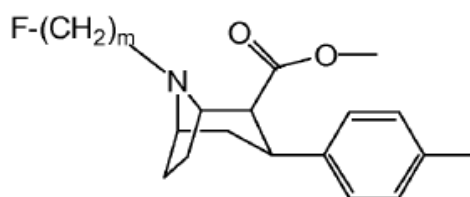
10 El problema con tales bromo-fluoroalcanos es que son reconocidos por agotar el ozono. Por lo tanto, según las autoridades reguladoras pertinentes, su utilización resulta cada vez menos aceptable, y, por supuesto, los fabricantes de drogas o químicos preocupados por el medio ambiente no los usarían. En consecuencia, se está discontinuando su disponibilidad comercial y su uso continuo ya no es apropiado. Sin embargo, existen fármacos y/o agentes para la captación de imágenes que comprenden tales *N*-monofluoroalquil tropanos.

15 La presente invención aporta una solución para la fabricación continua de tales fármacos y/o agentes para la captación de imágenes deseables, que evita el uso de estos productos químicos que agotan el ozono. Por consiguiente, el BFP es un destructor de ozono de clase 1, con un ODP [*ozone depletion potential*, potencial de agotamiento del ozono] de 0,02-0,7 (en relación con el CFC-11, que tiene un valor de referencia de 1). El 3-fluoro-1-yodo-propano (FIP) tiene un punto de ebullición de 127 °C [J.Org.Chem., 121, 748-749 (1956)], por lo que es menos volátil que el BFP (punto de ebullición 98-101 °C). La lista de agentes que agotan el ozono en el Protocolo de Montreal (que trata el uso reducido de agentes que agotan el ozono) incluye moléculas orgánicas, generalmente haluros de alquilo, que contienen flúor, cloro o bromo. El proceso más importante (con respecto al agotamiento del ozono) es la destrucción catalítica del ozono por el cloro atómico y el bromo. La fuente principal de estos elementos son los compuestos CFC (freones) y los halones (compuestos de bromofluoro). Sin embargo, no se enumeran compuestos que contengan yodo, lo cual es una ventaja para los agentes alquilantes que contienen yodo de la presente invención.

20 Se espera que los agentes alquilantes y los métodos de la presente invención permitan una *N*-alquilación más rápida que con los bromoalcanos de la técnica anterior. Además, cuanto menos propensa sea una amina a someterse a la alquilación, mayores probabilidades hay de que el método de la presente invención aporte una mejora.

Descripción detallada de la invención

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un método de preparación de un *N*-monofluoroalquil tropano de la fórmula (III(A))

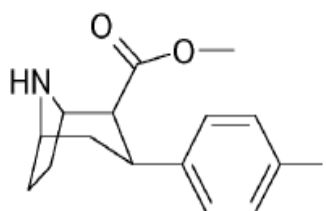


III(A)

35

método que comprende lo siguiente:

(i) la provisión de un precursor que comprende una amina de la fórmula (III):



(III)

40

(ii) la alquilación de dicho precursor con un agente alquilante de la fórmula $F-(CH_2)_3I$, en presencia de una base y, opcionalmente, en presencia de una sal de yoduro, en un disolvente adecuado, para obtener el *N*-monofluoroalquil-tropano de la fórmula (IIIA),

en la cual:

5 m es 3.

El precursor de la fórmula (III) se conoce en la técnica como *N*-nor-beta-CIT.

El término "base" tiene su significado químico convencional. Una base preferida de este tipo es una base orgánica. Una base orgánica preferida es la trietilamina.

10 Por la frase "sal de yoduro" se entiende una sal iónica de ion yoduro con un metal alcalino, preferiblemente yoduro de sodio o potasio, o un yoduro de amonio cuaternario (por ejemplo, yoduro de tetrabutilamonio). Una de tales sales preferidas es yoduro de sodio o potasio; por excelencia, se prefiere el yoduro de potasio.

15 Los disolventes adecuados para la reacción de alquilación de la etapa (ii) se seleccionan de manera que tanto el precursor como el agente alquilante sean solubles en el disolvente elegido, y que el disolvente sea estable en presencia de una base. Tales disolventes preferidos incluyen tolueno y DMF (dimetilformamida) y disolventes relacionados o mezclas de los mismos. Los disolventes que comprenden grupos funcionales cetona o éster son los menos preferidos.

El tropano de la fórmula (IIIA) y el precursor de la fórmula (III) se extraen sin estereoquímica. Las presentes fórmulas abarcan todos los isómeros, diastereómeros y enantiómeros de las estructuras químicas mostradas.

Características preferidas

20 El precursor del primer aspecto es preferiblemente sintético. El término "sintético" tiene el significado convencional del término, es decir, hecho por el hombre, en lugar de aislarse de fuentes naturales, por ejemplo, del cuerpo de los mamíferos. Dichos compuestos tienen la ventaja de que su perfil de fabricación y de impurezas puede controlarse completamente.

El agente alquilante es $F-(CH_2)_3I$.

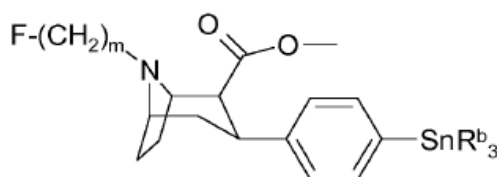
25 En la alquilación de *N*-nor-beta-CIT de la técnica anterior, es necesario usar yoduro de potasio para catalizar la alquilación, usando 1-bromo-3-fluoropropano, junto con calentamiento en tolueno. El uso de 3-fluoro-1-fluoropropano permite la utilización de condiciones de reacción más suaves, pero aún sin sobrealquilación. Cuando X es I, se prefiere llevar a cabo el método del primer aspecto en ausencia de una sal de yoduro, lo que simplifica el procedimiento.

30 En la fórmula (IIIA), los valores de m preferidos son los especificados con anterioridad y, por lo tanto, m es más preferiblemente 3. Cuando m = 3, el producto de la fórmula (IIIA) es FP-CIT o loflupano. El agente alquilante es $F-(CH_2)_3I$.

35 Nor-beta-CIT se puede preparar por el método de Neumeyer *et al* [J. Med. Chem., 37, 1558-1561 (1994)]. También está disponible comercialmente por medio de ABX GmbH, Heinrich-Glaeser-Strasse 10-14 D-01454 Radeberg, Alemania.

Los agentes alquilantes de la fórmula $F-(CH_2)_mX$, cuando X = I, están se comercializan por medio de Apollo Scientific (Whitefield Rd, Bredbury, Stockport, Cheshire SK6 2QR, EE. UU.) y SynQuest Laboratories, Inc. (PO Box 309, Alachua, FL 32616-0309, EE. UU.). También pueden prepararse a partir del correspondiente triflato, $F-(CH_2)_mOTf$ (donde Tf = triflato), por el método de Chi *et al* [J. Org. Chem., 52, 658-664 (1987)].

40 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un método de preparación de un precursor de radioyodación de trialquilestaño de la fórmula IV:



(IV)

en donde dicho método comprende lo siguiente:

(i) llevar a cabo el método del primer aspecto, para obtener el producto *N*-monofluoroalquil-amina de la fórmula (IIIA);

(ii) la reacción del compuesto de la fórmula (IIIA) de la etapa (i) con Sn_2R^b_6 , en presencia de un catalizador adecuado, para obtener el precursor de radioyodación deseado de la fórmula (IV);

5 donde *m* es tal como se lo define en el primer aspecto, y

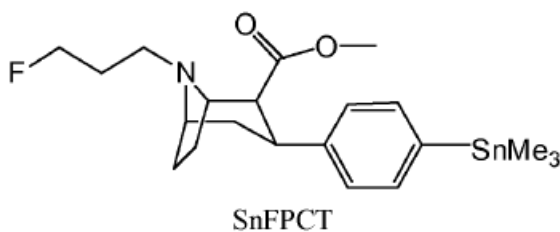
cada R^b es, independientemente, alquilo C_{1-4} .

Para el método del segundo aspecto, *m* y sus aspectos preferidos son tales como se definen en el primer aspecto.

Los precursores organometálicos de la fórmula IV son útiles en la preparación de radiofármacos, como se describe en el tercer aspecto (detallado a continuación).

10 Los grupos R^b preferidos son metilo y butilo, con mayor preferencia, metilo. La hexametilditina se comercializa a través de Sigma Aldrich. La hexabutilditina está disponible comercialmente en Merck Schuchardt & Chemos. Bolton [J.Lab.Comp.Radiopharm., 45, 485-528 (2002)] y Ali *et al* [Synthesis, 423-445 (1996)] han descrito la preparación y el uso de precursores de organoestaño para la radioyodación.

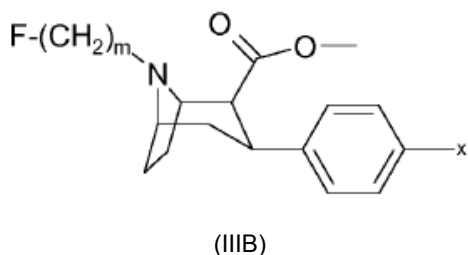
En la fórmula (IV), *m* es 3, y R^b es preferiblemente metilo, de modo que el compuesto de la fórmula IV es SnFPCT:



15 En un tercer aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (III), como se define en el primer aspecto, como un precursor en el método de preparación del primer aspecto.

Para el uso del tercer aspecto, los compuestos de la fórmula (IIIA) o de la fórmula (IV) y los aspectos preferidos de los mismos son tales como se definen en el primer aspecto.

20 En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un método de preparación de un tropano radioyodado de la fórmula (IIIB):



en donde dicho método comprende lo siguiente:

25 (a) llevar a cabo el método del primer aspecto, para obtener el producto *N*-monofluoroalquil-amina de la fórmula (IIIA);

(b) llevar a cabo el método del segundo aspecto, para obtener el precursor de radioyodación de la fórmula IV;

30 (c) hacer reaccionar el precursor de trialquilestaño de la fórmula IV de la etapa (b), con un suministro de yoduro radioactivo ^xI -yoduro, en presencia de un agente oxidante adecuado, para obtener el producto deseado de la fórmula (IIIB);

en la que ^xI es ^{124}I o ^{123}I .

Los valores preferidos de *m* en el tercer aspecto son los definidos en el primer aspecto. En la fórmula (IIIB), ^xI es preferiblemente ^{123}I , con mayor preferencia, ^xI es ^{123}I , y *m* es 3, de modo que el compuesto radioyodado de la fórmula (IIIB) sea ^{123}I -ioflupano.

- Con preferencia, el tropano radioyodado de la fórmula (IIIB) se proporciona como una composición farmacéutica junto con un medio portador biocompatible. Por la expresión “medio portador biocompatible” debe interpretarse que se trata de un fluido, en especial, un líquido, en el que el compuesto marcado se suspende o disuelve, de modo que la composición sea fisiológicamente tolerable, es decir, que se pueda administrar al cuerpo de los mamíferos sin toxicidad ni molestias indebidas. Convenientemente, el medio portador biocompatible es un líquido portador inyectable, tal como agua estéril, libre de pirógenos para inyección; una solución acuosa, tal como solución salina (que ventajosamente pueda equilibrarse para que el producto final para inyección sea isotónico o bien, no hipotónico); una solución acuosa de una o más sustancias que ajustan la tonicidad (por ejemplo, sales de cationes plasmáticos con contraiones biocompatibles), azúcares (por ejemplo, glucosa o sacarosa), alcoholes de azúcar (por ejemplo, sorbitol o manitol), glicoles (por ejemplo, glicerol) u otros materiales de poliol no iónicos (por ejemplo, polietilenglicoles, propilenglicoles y similares). El medio portador biocompatible también puede comprender disolventes orgánicos biocompatibles, tales como el etanol. Tales disolventes orgánicos son útiles para solubilizar más compuestos o formulaciones lipofílicas. Preferiblemente, el medio portador biocompatible es agua para inyección libre de pirógenos, solución salina isotónica o una solución acuosa de etanol. Dichas soluciones acuosas de etanol pueden tener una variedad de composiciones, pero se prefiere que haya 5-10 % de etanol para la composición final. Como se indicó con anterioridad, el pH del medio portador biocompatible para inyección intravenosa se ubica, de un modo adecuado, en el intervalo de 4,0 a 10,5. Para los radiofármacos marcados con ¹²³I de la presente invención, el pH del medio portador biocompatible varía, convenientemente, de 4,5 a 8,5, con preferencia, de 4,6 a 8,0, por excelencia, de 5,0 a 7,5.
- Convenientemente, las composiciones radiofarmacéuticas de la presente invención se suministran en una jeringa de grado clínico o en un recipiente que está provisto de un cierre hermético o sello, el cual es adecuado para una única punción o para múltiples punciones con una aguja hipodérmica (por ejemplo, un cierre hermético con un tabique comprimido), mientras se mantiene la integridad estéril. Dichos recipientes pueden contener dosis únicas (una “dosis unitaria”) o dosis múltiples para los pacientes. Los recipientes adecuados comprenden un envase sellado, que logra mantener la integridad estéril y/o la seguridad radiactiva, al tiempo que permite la adición y extracción de soluciones con una jeringa. Un recipiente preferido de este tipo consiste en un vial cerrado herméticamente con un tabique, en el que el cierre hermético a los gases esté comprimido con un sobrecierre hermético (típicamente de aluminio). Tales recipientes tienen la ventaja adicional de que el cierre puede soportar el vacío si se desea, por ejemplo, para cambiar las soluciones de gas de cabeza o desgasificación.
- Cuando el radiofármaco se suministra en un recipiente de dosis múltiples, los recipientes preferidos comprenden un solo vial a granel (por ejemplo, con un volumen de 10 a 30 cm³), que contiene el radiofármaco suficiente para las múltiples dosis de los pacientes. Por lo tanto, pueden extraerse dosis unitarias para los pacientes en jeringas de grado clínico, a diversos intervalos de tiempo, durante la vida útil viable de la preparación del vial a granel para adaptarse a la situación clínica.
- Por lo tanto, con preferencia, las jeringas radiofarmacéuticas diseñadas para contener una sola dosis para seres humanos, o “dosis unitaria”, son una jeringa desechable u otra adecuada para uso clínico. De un modo opcional, dichas jeringas pueden proporcionarse con un protector de la jeringa, para no exponer al operador a la dosis radiactiva. Tales protectores de jeringas radiofarmacéuticas que resultan adecuados son conocidos en la técnica, y hay varios diseños disponibles comercialmente; con preferencia, comprenden plomo o tungsteno.
- De un modo opcional, la composición radiofarmacéutica puede comprender, además, componentes adicionales, tales como un conservante antimicrobiano, un agente de ajuste del pH o una carga. Por la frase “conservante antimicrobiano” se entiende un agente que inhibe el crecimiento de microorganismos potencialmente dañinos, tales como bacterias, levaduras o mohos. El conservante antimicrobiano también puede exhibir algunas propiedades bactericidas, dependiendo de la dosis. El papel principal del o de los conservantes antimicrobianos de la presente invención es inhibir el crecimiento de cualquier microorganismo de este tipo en la composición radiofarmacéutica. Los conservantes antimicrobianos adecuados incluyen: los parabenos, es decir, metil, etil, propil o butil parabeno o sus mezclas; alcohol bencílico; fenol; cresol; cetrimida y tiomersal. Los conservantes antimicrobianos preferidos son los parabenos.
- La frase “agente de ajuste del pH” hace referencia a un compuesto o a una mezcla de compuestos útiles para asegurar que el pH de la composición radiofarmacéutica esté dentro de los límites aceptables (aproximadamente, un pH de 4,0 a 8,5) para la administración a seres humanos o mamíferos. Tales agentes de ajuste de pH adecuados incluyen tampones farmacéuticamente aceptables, tales como tricina, tampón fosfato o TRIS [es decir, *tris*(hidroximetil)aminometano], y bases farmacéuticamente aceptables, tales como carbonato de sodio, bicarbonato de sodio o mezclas de los mismos. Para ¹²³I-FP-CIT, un tampón preferido es el tampón fosfato.
- Por el término “carga” se entiende un agente de relleno farmacéuticamente aceptable, capaz de facilitar la manipulación del material durante la producción del producto. Las cargas adecuadas incluyen sales inorgánicas, tales como cloruro de sodio y azúcares solubles en agua o alcoholes de azúcar, tales como sacarosa, maltosa, manitol o trehalosa.

Los radiofármacos de la presente invención pueden prepararse en condiciones de fabricación aséptica para obtener

el producto estéril, libre de pirógenos deseado. Los radiofármacos también se pueden preparar en condiciones no estériles, seguido por la esterilización terminal utilizando, por ejemplo, irradiación gamma; autoclave; calor seco; filtración de membrana (a veces llamada filtración estéril) o tratamiento químico (por ejemplo, con óxido de etileno).

5 En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula $F-(CH_2)_3I$ como agente alquilante en la preparación de cualquiera de los siguientes:

(i) el compuesto de la fórmula (IIIA), como se define en el primer aspecto;

(ii) el compuesto de la fórmula (IV), como se define en el segundo aspecto;

(iii) el compuesto de la fórmula (IIIB), como se define en el tercer aspecto;

en donde m y X son tales como se los define en el primer aspecto.

10 En el cuarto aspecto, el compuesto de la fórmula $F-(CH_2)_3I$ se usa, con preferencia, como un agente alquilante, en los métodos de preparación que se describen en el primer, segundo y tercer aspectos.

En un quinto aspecto, la presente invención proporciona el uso de una amina de la fórmula (III), como se define en el primer aspecto, como un precursor en el método de preparación del primer aspecto.

15 La invención se ilustra mediante los ejemplos no limitativos detallados a continuación. El ejemplo 1 muestra que el 3-fluoro-1-yodopropano ofrece rendimientos que son al menos comparables con los del 1-bromo-3-fluoropropano en la *N*-alquilación de *N*-nor- β -CIT.

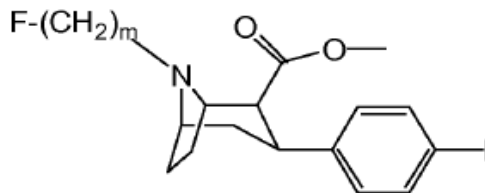
Ejemplo 1: síntesis alternativa de FP-CIT utilizando 3-fluoro-1-yodopropano.

20 Se disolvió *N*-nor- β -CIT (0,33 mmol, 123 mg) en tolueno (20 ml/gramo, aproximadamente, 2 ml). A esta solución se le añadió 3-fluoro-1-yodopropano (0,43 mmol, 81 mg) y trietilamina (0,45 mmol, 45 mg). La mezcla de reacción se calentó a reflujo bajo una atmósfera inerte (argón/nitrógeno). La reacción se completó esencialmente (como se verificó por cromatografía de capa fina, con placas de TLC de sílice, eluidas con hexano-dietil-éter-trietilamina) después de 6 horas. El disolvente se eliminó por evaporación al vacío, y el producto en bruto se trató con éter dietílico (6 ml) y la fase de éter se analizó por HPLC (fase inversa C18, tampón de gradiente acetonitrilo-agua-fosfato, detección UV a 230 nm). El producto en bruto contenía el 87 % del área del FP-CIT deseado.

25

REIVINDICACIONES

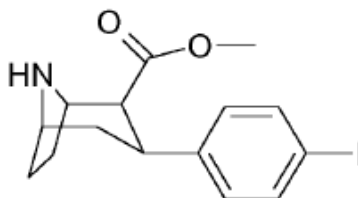
1. Un método para la preparación de un *N*-monofluoroalquil-tropano de la fórmula (IIIA):



(IIIA)

5 método que comprende lo siguiente:

(i) la provisión de un precursor que comprende una amina de la fórmula (III):



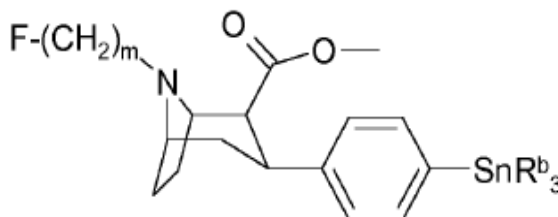
(III)

10 (ii) la alquilación de dicho precursor con un agente alquilante de la fórmula $F-(CH_2)_3-I$, en presencia de una base y, opcionalmente, en presencia de una sal de yoduro, en un disolvente adecuado, para obtener el *N*-monofluoroalquil-tropano de la fórmula (IIIA),

en la que:

m es 3.

2. Un método de preparación de un precursor de radioyodación de trialquilestaño de la fórmula IV:



15

(IV)

en donde dicho método comprende lo siguiente:

(i) llevar a cabo el método de la reivindicación 1, para obtener el producto de *N*-monofluoroalquil-amina de la fórmula (IIIA);

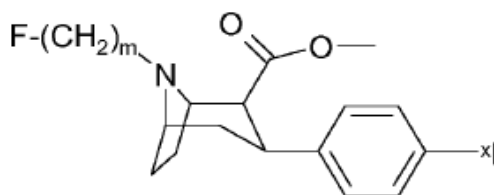
20 (ii) la reacción del compuesto de la fórmula (IIIA) de la etapa (i), con $Sn_2R^b_6$, en presencia de un catalizador adecuado, para obtener el precursor de radioyodación deseado de la fórmula (IV);

en donde m es tal como se define en la reivindicación 1, y

cada R^b es, independientemente, alquilo C_{1-4} .

3. Un método de preparación de un tropano radioyodado de la fórmula (IIIB):

25



(IIIB)

en donde dicho método comprende lo siguiente:

- 5 (a) llevar a cabo el método de la reivindicación 1, para obtener el producto de *N*-monofluoroalquil-amina de la fórmula (IIIA);
- (b) llevar a cabo el método de la reivindicación 2, para obtener el precursor de radioyodación de la fórmula IV;
- (c) hacer reaccionar el precursor de trialquilestaño de la fórmula IV de la etapa (b), con un suministro de yoduro radioactivo [^{XI}]-yoduro, en presencia de un agente oxidante adecuado, para obtener el producto deseado de la fórmula (IIIB);
- 10 en la que ^{XI} es ¹²⁴I o ¹²³I, y m es tal como se define en la reivindicación 1.
4. El método según la reivindicación 3, en el que ^{XI} es ¹²³I.
5. El método según la reivindicación 4, en el que el tropano radioyodado de la fórmula (IIIB) se proporciona como una composición farmacéutica, junto con un medio portador biocompatible.
- 15 6. El uso de un compuesto de la fórmula F-(CH₂)_mI como agente alquilante, en la preparación de cualquiera de los siguientes:
- (i) el compuesto de la fórmula (IIIA), según se lo define en la reivindicación 1;
- (ii) el compuesto de la fórmula (IV), según se lo define en la reivindicación 2;
- (iii) el compuesto de la fórmula (IIIB), según se lo define en la reivindicación 3 o en la reivindicación 4;
- en donde m es tal como se define en la reivindicación 1.
- 20 7. El uso según la reivindicación 6, en donde el agente alquilante es tal como se define en la reivindicación 1.
8. El uso según la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en donde el método de preparación es tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
9. El uso de una amina de la fórmula (III), según se define en la reivindicación 1, como precursor en el método de preparación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.