(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **3 007 619**

(51) Int. Cl.:

C07D 451/08 (2006.01)

A61K 51/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.01.2021 PCT/EP2021/051439**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **29.07.2021 WO21148598**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.01.2021 E 21702880 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2024 EP 3880674**

(54) Título: **Método para la preparación de n-monofluoroalquilotropanos y su uso**

(30) Prioridad:

24.01.2020 EP 20153634

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.03.2025

(73) Titular/es:

ROTOP RADIOPHARMACY GMBH (100.00%)
Bautzner Landstraße 400
01328 Dresden, DE

(72) Inventor/es:

PANT, KRITEE y
ROSCHKE, FELIX

(74) Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

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

Método para la preparación de n-monofluoroalquilotropanos y su uso

La presente invención se refiere a un método para la preparación de un N-monofluoroalquiltropano, a un método para la preparación de un tropano de trialquilestaño, a un método para la preparación de un tropano yodado y/o radioyodado y al uso del N-monofluoroalquiltropano como precursor en el método para la preparación del tropano de trialquilestaño y/o del tropano yodado y/o radioyodado.

La enfermedad de Parkinson es un trastorno degenerativo a largo plazo del sistema nervioso central, que afecta principalmente al sistema motor. Los criterios diagnósticos para facilitar y estandarizar el proceso de diagnóstico, especialmente en las primeras etapas de la enfermedad comprenden la lentitud de los movimientos (bradicinesia) y la rigidez, el temblor en reposo o la inestabilidad postural. Desventajosamente, mediante el diagnóstico de trastornos del movimiento, la enfermedad de Parkinson se diagnostica erróneamente en entre el 6 % y el 25 % de los casos (Suwijn y col. 2015).

Alternativamente, se ha demostrado que los cambios en la densidad y la función del transportador de dopamina aparecen en enfermedades neurodegenerativas y neuropsiquiátricas, como la enfermedad de Parkinson (Niznik y col. 1991). Por lo tanto, el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson puede apoyarse en la actividad metabólica de los transportadores de dopamina en los ganglios basales medida directamente con tomografía por emisión de positrones (PET) y tomografía computarizada por emisión de fotones únicos (SPECT). El transportador de dopamina es una proteína unida a la membrana con 12 supuestos segmentos transmembrana localizados con altas densidades en las terminales nerviosas dopaminérgicas presinápticas.

Por lo general, los radiotrazadores basados en PET que se utilizan en los estudios de la abundancia y la farmacología del transportador de dopamina son derivados de la cocaína, en particular, tropanos sustituidos, marcados con carbono-11 o flúor-18.

Meltzer y col. describen la síntesis de 3-feniltropanos sustituidos, en particular, el éster metílico del ácido 3β-(3,4-diclorofenil)tropano-2β-carboxílico y su afinidad de unión a los sitios de reconocimiento de la cocaína o su uso como ligandos de obtención de imágenes PET, respectivamente (Meltzer y col. 1993).

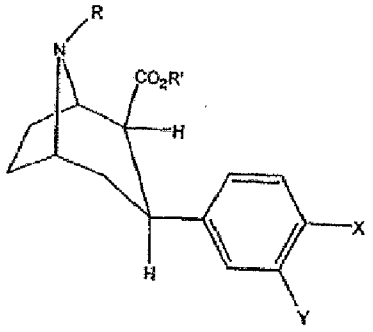
Carroll y col. describen varios isómeros de la cocaína, en particular, los ésteres metílicos del ácido 3β-(4-fenil sustituido)tropano-2β-carboxílico y su unión en el sitio de unión del transportador de dopamina ("receptor de cocaína") (Carroll y col. 1991).

Majewski y Lazny describen la síntesis de alcaloides de tropano mediante la desprotonación enantioselectiva de la tropinona con amidas de litio quirales en presencia de LiCl (Majewski y Lazny 1995).

Zou y col. describen ligandos irreversibles basados en tropanos para el transportador de dopamina, en particular, el 3α-(difenilmetoxi)tropano (benztropina) sustituido, tal como el 3α-[bis(4'-fluorofenil)-metoxi]tropano y su síntesis a partir de la cocaína (Zou y col. 2001).

Gu y col describen la síntesis de varios derivados de tropano que contienen fluoroalquilos con alta afinidad y selectividad para el transportador de dopamina y su uso para la preparación de radiotrazadores de PET marcados con ^{18}F (Gu y col. 2001). Los derivados de tropano que contienen fluoroalquilo se preparan a partir de cocaína. La síntesis incluye una reacción de deshidratación, la introducción de un resto 4-bromofenilo, una N-desmetilación y la alquilación con un agente de alquilación de la fórmula $F-(CH_2)_n-Br$ en presencia de una base para dar un N-monofluoroalquiltropano.

El documento EP 0 703 791 B1 describe neurosondas yodadas de fórmula



para asignar los sitios de recaptación de monoaminas, en donde R es un grupo monofluoroalquilo con ^{18}F o ^{19}F, R' es un grupo alquilo, Y es H y X es un isótopo de yodo, preferiblemente, 2β-carbometoxi-3β-(4-yodofenil)-8-(3-fluoropropil)-

nortropano. Preferiblemente, el isótopo del yodo es ^{123}I o ^{125}I. Además, el documento EP 0 703 791 B1 describe los compuestos de trialquilestaño como precursores de las neurosondas yodadas.

El documento EP 0 988 263 B1 describe la producción de agentes neurorreceptores radioyodados, en los que los precursores de trialquilestaño de los agentes neurorreceptores se convierten en un agente neurorreceptor radioyodado, al reemplazar el grupo trialquilestaño del precursor del agente neurorreceptor por un grupo de yodo radioactivo, en particular ^{123}I; en presencia de un agente de oxidación, preferiblemente, cloramina T; utilizando un intervalo de pH que se ajusta con un sistema amortiguador con la posterior separación cf del producto del agente neurorreceptor marcado radiactivamente de los subproductos con métodos de separación cromatográfica, preferiblemente, HPLC; utilizando un sistema disolvente no tóxico que comprende etanol y agua.

Además, el documento WO 2011/073256 A1 describe la preparación de tropanos de N-monofluoroalquilo usando yoduros de fluoroalquilo o ésteres de sulfonato de fluoroalquilo y su uso como precursores para la preparación del tropano no radioactivo FP-CIT y el radiofármaco DaTSCAN™ marcado con ^{123}I (^{123}I-ioflupano o ^{123}I-FP-CIT).

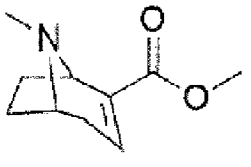
Rami-Mark y col. describen la síntesis de trazadores de PET para transportadores de dopamina a partir de la cocaína con seis etapas de reacción, incluida la introducción de un resto de 4-yofenilo y una N-desmetilación (Rami-Mark y col. 2013).

La desventaja de la síntesis descrita es el uso de cocaína como reactivo. Como la cocaína está sujeta a la ley de narcóticos, exige grandes esfuerzos con respecto a la aplicación y la monitorización de los métodos de uso de narcóticos. Además, la vía de síntesis a partir de la cocaína requiere una síntesis más compleja.

Thompson y col. describen aminoácidos cíclicos que contienen una cadena principal de tropano, en particular, para su incorporación en péptidos sintéticos. La síntesis comienza a partir del compuesto (R)-2-carbometoxi-3-tropinona o cocaína (Thompson y col. 1997). Partiendo de la (R)-2-carbometoxi-3-tropinona, el grupo carbonilo se reduce a un grupo hidroxilo y, posteriormente, se lleva a cabo una deshidratación. La (R)-2-carbometoxi-3-tropinona se proporciona mediante resolución utilizando ácido (+) y (-)-tartárico.

Neumeyer y col. describen radiotrazadores para la PET para obtener imágenes del transportador de dopamina, en particular, los análogos fluoroalquílicos N-ω del (1R)-2β-carbometoxi-3β-(4-yodofenil)-tropano (β-CIT) y la síntesis del trialquilestaño tropano y el tropano radioyodado a partir del (1R)-2β-carbometoxi-3β-(4-yodofenil)-tropano (Neumeyer y col. 1994).

Chen y col. describen la síntesis de N-((E)-4-[18F]fluorobut-2-en-1-il)-2beta-carbometoxi-3beta-(4-fenil sustituido)nortropanos, que comprende la adición de un resto fenílico a un compuesto de fórmula

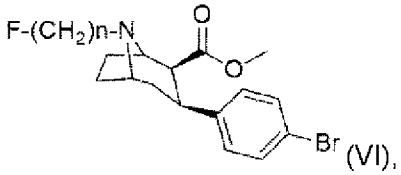


y la N-desmetilación y alquilación (Chen y col. 1999).

El objeto de la presente invención es proporcionar un método novedoso para la síntesis de tropanos de N-monofluoroalquilo, en particular, evitando el uso de cocaína como material de partida.

Además, el objeto de la presente invención es proporcionar un método con etapas de síntesis reducidas.

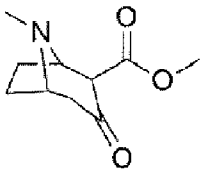
El objeto se ha conseguido mediante un método para la preparación de un N-monofluoroalquiltropano de la fórmula (VI)



(VI),

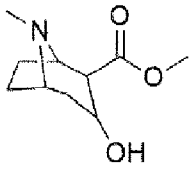
en donde n es 2, 3 o 4, que comprende las etapas:

a) suministro de un compuesto de la fórmula (I)



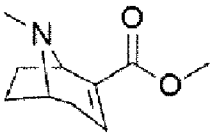
(I),

b) reducción del grupo carbonilo a un grupo hidroxilo para obtener el compuesto de la fórmula (II)



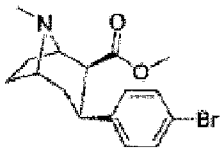
(II),

c) reacción de deshidratación para obtener el compuesto de la fórmula (III)



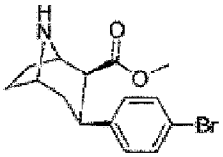
(III),

d) adición de un resto 4-bromofenilo para obtener el compuesto de la fórmula (IV)



(IV),

e) N-desmetilación para obtener el compuesto de la fórmula (V)



(V),

f) alquilación con un agente de alquilación de la fórmula F-$(CH_2)_n$-Br en presencia de una base para obtener el N-monofluoroalquiltropano de la fórmula (VI),

en donde n es 2, 3 o 4,

en donde los enantiómeros se separan una vez después de la etapa f).

Según la invención, el método se lleva a cabo en el orden de las etapas a), b), c), d), e) y f).

Junto a los compuestos de las presentes fórmulas, en particular, las fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (V); todos los isómeros, en particular, los diastereómeros, enantiómeros y tautómeros de las estructuras químicas mostradas están comprendidos y se muestra el compuesto objetivo, en particular, el enantiómero deseado.

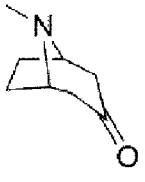
La separación de los diastereómeros y/o enantiómeros tiene lugar después de cada etapa o una vez después de la etapa f). Preferiblemente, los diastereómeros se separan después de cada etapa mediante cromatografía. Según la invención, los enantiómeros se separan una vez después de la etapa f).

Ventajosamente, la invención proporciona un método para la preparación de de N-monofluoroalquilotropanos sin el uso de cocaína. Más ventajosamente, la preparación de N-monofluoroalquilotropanos se lleva a cabo con etapas de síntesis reducidas, preferiblemente, 6 etapas. Además, el método según la invención logra rendimientos de aproximadamente el 8 % y, por lo tanto, está en línea con una síntesis que comienza a partir de cocaína.

Preferiblemente, el N-monofluoroalquiltropano de la fórmula (VI) preparado mediante el método según la invención tiene una alta pureza enantiomérica, preferiblemente, una pureza enantiomérica de al menos 99:1, más preferiblemente, al menos 99,5:0,5. Ventajosamente, la pureza enantiomérica del N-monofluoroalquiltropano de la fórmula (VI) es crucial en el uso como precursor para la preparación del tropano radioyodado de la fórmula (VIII), porque este enantiómero muestra la mayor afinidad de unión hacia el transportador de dopamina. Ventajosamente, la calidad, en particular, la pureza enantiomérica del producto preparado mediante el método según la invención está en línea con la de los productos sintetizados a partir de la cocaína pura enantiomérica.

El N-monofluoroalquiltropano de la fórmula (VI) es más adecuado como precursor para la síntesis del tropano de trialquilestaño de la fórmula (VII) y/o el tropano yodado o radioyodado de la fórmula (VIII) que el compuesto de yoduro correspondiente, debido a la mayor estabilidad en comparación con su derivado de yodo (VIII).

En algunas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I) se proporciona según la etapa a) mediante la adición de un grupo carbometoxi en la posición 2 a una 3-tropinona según la fórmula (Ia).



(Ia).

En otras realizaciones, la carboximetilación se lleva a cabo usando una base fuerte tal como hidruro de sodio (NaH), diisopropilamina de litio (LDA) o n-butil-litio (n-BuLi) y un resto carbometoxi tal como carbonato de dimetilo o cianoformiato de metilo ($CH_3OC(O)CN$).

Preferiblemente, la adición de un grupo carbometoxi en la posición 2 se lleva a cabo usando hidruro de sodio (NaH) y carbonato de dimetilo.

En algunas realizaciones, la carbometoxilación es catalizada por metanol.

En otras realizaciones, el compuesto de la fórmula (I) se proporciona según la etapa a) usando uno de los métodos descritos por Findlay (Findlay 1957).

En otras realizaciones, el compuesto de la fórmula (I) se proporciona según la etapa a) mediante la reacción de succindialdehído con metilamina y éster monometílico del ácido acetonodicarboxílico.

En algunas realizaciones, la reducción del grupo carbonilo a un grupo hidroxilo según la etapa b) se lleva a cabo usando al menos un agente reductor seleccionado de entre hidrógeno (H_2), amalgama de sodio/H_2SO_4 e hidruros tales como borohidruro de sodio ($NaBH_4$). Preferiblemente, el agente reductor es hidrógeno (H_2) o $NaBH_4$, más preferiblemente $NaBH_4$. Ventajosamente, estos agentes reductores reducen el grupo carbonilo a un grupo hidroxilo sin la reducción del grupo éster.

En otras realizaciones, la reacción de deshidratación según la etapa c) se lleva a cabo usando un reactivo seleccionado del grupo que comprende cloruro de fosforilo ($POCl_3$), ácido clorhídrico (HCl), ácido bromhídrico (HBr) o 4-dimetilaminopiridina (DMAP), trietilamina y anhídrido trifluoroacético (TFAA). En particular, en el caso de $POCl_3$, HCl y HBr, es necesaria una esterificación posterior con metanol.

Preferiblemente, la reacción de deshidratación según la etapa c) se lleva a cabo usando 4-dimetilaminopiridina (DMAP), trietilamina y anhídrido trifluoroacético (TFAA) en un procedimiento de una sola etapa.

En algunas realizaciones, la adición de un resto 4-bromofenilo según la etapa d) se lleva a cabo mediante una reacción organometálica, preferiblemente, una reacción de Grignard.

Como se usa en el presente documento, el término "reacción organometálica" se refiere a una reacción química, en donde se usa un compuesto organometálico en la adición de un grupo orgánico, preferiblemente, un grupo alquilo, vinilo o arilo a otra molécula orgánica mediante la formación de enlaces carbono-carbono. Como se usa en el presente documento, el término "compuesto organometálico" se refiere a un compuesto con al menos un enlace químico entre un átomo de carbono de una molécula orgánica y un metal, preferiblemente, metales alcalinos, alcalinotérreos o de transición.

Como se usa en el presente documento, el término "reacción de Grignard" se refiere a una reacción organometálica, en donde haluros de alquilo, vinilo o arilmagnesio (reactivos de Grignard) se añaden como nucleófilo a un grupo electrófilo, tal como un grupo carbonilo de un aldehído o cetona.

En realizaciones alternativas, la adición de un resto 4-bromofenilo según la etapa d) se lleva a cabo mediante arilación del derivado de tropano y posterior reacción de Sandmeyer o conversión de $SiMe_3$-Br.

Como se usa en el presente documento, el término "reacción de Sandmeyer" se refiere a una reacción química, en particular, una sustitución aromática nucleófila radical, mediante la cual se usan sales de cobre.

En otras realizaciones, la N-desmetilación según la etapa e) se lleva a cabo usando cloroformiatos de cloroetilo o cloruro de 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo (TrocCl), zinc y ácido acético. Preferiblemente, la N-desmetilación según la etapa e) se lleva a cabo usando cloroformiatos de cloroetilo.

Según la invención, la alquilación con un agente de alquilación de la fórmula F-$(CH_2)_n$-Br en la etapa f) se lleva a cabo en presencia de una base para obtener el N-monofluoroalquiltropano de la fórmula (VI), en donde n es 2, 3 o 4. Preferiblemente, la alquilación se lleva a cabo con el agente de alquilación 1-bromo-3-3fluoropropano de la fórmula F-$(CH_2)_3$-Br.

Con la máxima preferencia, n es 3.

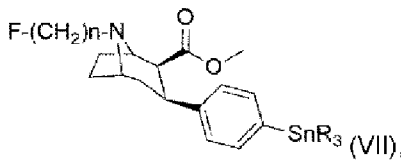
Como se usa en el presente documento, el término "base" se refiere a un compuesto que acepta protones de cualquier donante de protones. Las bases adecuadas son conocidas por los expertos en la materia. Preferiblemente, la base en la etapa f) es carbonato potásico.

En otras realizaciones, el método según la invención comprende además una resolución quiral, preferiblemente, después de la alquilación en la etapa f). Ventajosamente, la resolución quiral después de la alquilación en la etapa f) requiere menos esfuerzo y columnas más pequeñas o una fase estacionaria más pequeña, respectivamente. Ventajosamente, la resolución quiral después de la alquilación en la etapa f) da como resultado una reducción de la analítica, en particular, la analítica para determinar la pureza enantiomérica se lleva a cabo solo después de la resolución quiral después de la etapa f) en lugar de después de cada etapa.

En otras realizaciones, la resolución quiral se lleva a cabo mediante cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando una fase estacionaria quiral. Como se usa en el presente documento, el término "fase estacionaria quiral" se refiere a una fase estacionaria para la cromatografía en columna, que comprende un solo enantiómero de un compuesto quiral. Ventajosamente, dos enantiómeros del mismo compuesto difieren en su afinidad con la fase estacionaria de un solo enantiómero. Por lo tanto, el uso de una fase estacionaria quiral da como resultado una alta pureza enantiomérica del N-monofluoroalquiltropano de la fórmula (VI), preferiblemente, una pureza enantiomérica de al menos 99:1, más preferiblemente, al menos 99,5:0,5. Preferiblemente, la fase estacionaria quiral consiste en un material a base de celulosa o amilosa.

En algunas realizaciones, la fase móvil es un disolvente orgánico, preferiblemente, al menos un disolvente orgánico seleccionado del grupo que comprende alcanos, cloroalcanos y alquilaminas.

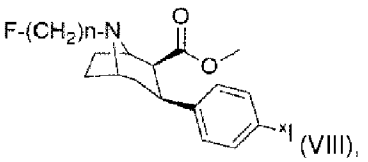
En otras realizaciones, el método según la invención comprende además las etapas de preparación de un tropano de trialquilestaño de la fórmula (VII),



(VII),

en donde n es 2, 3 o 4, en donde R es cada uno un grupo alquilo C1 a C4, preferiblemente, un grupo metilo o butilo, más preferiblemente, un grupo metilo,

y/o preparación de un tropano yodado y/o radioyodado de la fórmula (VIII),

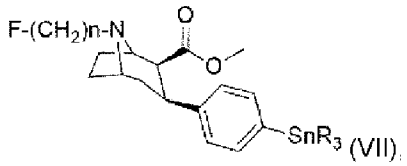


(VIII),

en donde n es 2, 3 o 4, en donde ^{x}I es al menos un isótopo de yodo, preferiblemente, ^{123}I, ^{124}I y/o ^{127}I, más preferiblemente, ^{123}I o ^{124}I; y/o la preparación de una composición farmacéutica, preferiblemente, el método según la invención comprende además las etapas de preparación de un tropano de trialquilestaño de la fórmula (VII) y la preparación de un tropano yodado y/o radioyodado de la fórmula (VIII).

Según la invención, cada R se selecciona independientemente de entre un grupo alquilo C1 a C4. Preferiblemente, los tres sustituyentes R son iguales. Como se usa en el presente documento, el término "grupo alquilo C1 a C4" se refiere a un grupo metilo, etilo, propilo o butilo.

La presente invención comprende además un método para la preparación de un tropano de trialquilestaño de la fórmula (VII)



(VII),

en donde n es 2, 3 o 4,

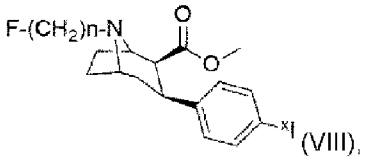
en donde R es cada uno un grupo alquilo C1 a C4, preferiblemente, un grupo metilo o butilo, más preferiblemente, un grupo metilo,

que comprende las etapas:

i) llevar a cabo el método de una de las reivindicaciones 1 a 9 para obtener el N-monofluoroalquiltropano de la fórmula (VI),

ii) reacción del compuesto de la fórmula (VI) de la etapa (i) con Sn_2R_6 en presencia de al menos un catalizador, para obtener el tropano de trialquilestaño de la fórmula (VII), en donde R es cada uno un grupo alquilo C1 a C4, preferiblemente, un grupo metilo o butilo, más preferiblemente, un grupo metilo.

La presente invención comprende además un método para la preparación de un tropano yodado y/o radioyodado de la fórmula (VIII)



(VIII),

en donde n es 2, 3 o 4,

en donde ^{x}I es al menos un isótopo de yodo, preferiblemente, ^{123}I, ^{124}I y/o ^{127}I, más preferiblemente, ^{123}I o ^{124}I, que comprende las etapas:

(1) llevar a cabo el método de una de las reivindicaciones 1 a 9 para obtener el N-monofluoroalquiltropano de la fórmula (VI),

(2) llevar a cabo el método de la reivindicación 10 para obtener el tropano de trialquilestaño de la fórmula (VII),

(3) hacer reaccionar el tropano de trialquilestaño de la fórmula (VII) de la etapa (2) con un suministro de ^{x}I en presencia de al menos un agente oxidante, para obtener el tropano yodado y/o radioyodado de la fórmula (VIII),

en donde ^{x}I es al menos un isótopo de yodo, preferiblemente, ^{123}I, ^{124}I y/o ^{127}I, más preferiblemente, ^{123}I o ^{124}I.

En algunas realizaciones, ^{x}I es ^{123}I o ^{124}I o una mezcla de ^{123}I y ^{127}I o una mezcla de ^{124}I y ^{127}I.

Preferiblemente, ^{x}I es ^{123}I.

En otras realizaciones, el método para la preparación de un tropano yodado y/o radioyodado de la fórmula (VIII) comprende además la preparación de una composición farmacéutica.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un agente de dilución o portador farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, la composición farmacéutica está presente en una forma adecuada para la administración intravenosa.

Como portador, se usan preferiblemente agua, agua tamponada, solución salina al 0,9 %, solución de glicina y disolventes similares. Las soluciones son estériles. Las composiciones farmacéuticas se esterilizan mediante técnicas convencionales bien conocidas. Las composiciones contienen preferiblemente excipientes farmacéuticamente

aceptables, por ejemplo, aquellos que se requieren para proporcionar condiciones aproximadamente fisiológicas y/o para aumentar la estabilidad, tales como agentes para ajustar el valor del pH y agentes amortiguadores, preferiblemente, seleccionados de entre acetato de sodio, cloruro de sodio, citrato de sodio, fosfato de potasio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, lactato de sodio e histidina.

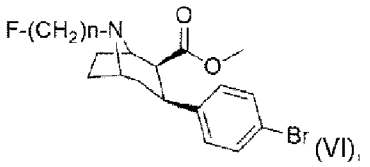
Las composiciones farmacéuticas deben ser estériles y estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento. La composición se puede formular como una solución, microemulsión, dispersión, en liposomas o en otras estructuras ordenadas que sean adecuadas para este propósito y conocidas por el artesiano.

En realizaciones preferidas, la composición farmacéutica comprende una mezcla de tropano yodado y radioyodado de formula (VIII), en donde ^{x}I es ^{123}I y ^{127}I.

La dosis del tropano yodado y radioyodado de la fórmula (VIII) en la composición farmacéutica es preferiblemente de 0,07 µg/ml a 0,13 µg/ml.

Aunque la invención describe varias dosificaciones, un experto en la materia entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto en particular pueden variar y dependerán de una variedad de factores. Estos factores incluyen la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el modo y el momento de la administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y el huésped al que se está diagnosticando. Sin embargo, en general, la dosificación se aproximará a la que es típica para los métodos conocidos de administración del compuesto específico. En algunas realizaciones, una dosificación específica del tropano radioyodado de la fórmula (VIII) estará en el intervalo de 111 MBq a 185 MBq ^{123}I.

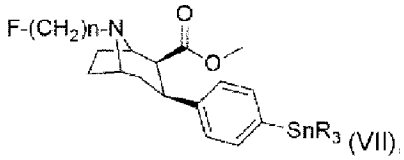
Otro aspecto de la invención es el uso del N-monofluoroalquiltropano de la fórmula (VI),



(VI),

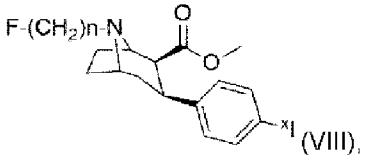
en donde n es 2, 3 o 4;

como precursor en un método para la preparación del tropano de trialquilestaño de la fórmula (VII),



(VII),

en donde R es cada uno un grupo alquilo C1 a C4, preferiblemente, un grupo metilo o butilo, más preferiblemente, un grupo metilo; y/o el tropano yodado y/o radioyodado de la fórmula (VII),



(VIII),

en donde ^{x}I es al menos un isótopo de yodo, preferiblemente, ^{123}I, ^{124}I y/o ^{127}I, más preferiblemente, ^{123}I o ^{124}I.

El N-monofluoroalquiltropano de la fórmula (VI) es más adecuado como precursor para la síntesis del tropano de trialquilestaño de la fórmula (VII) y/o el tropano yodado y/o radioyodado de la fórmula (VIII) que el compuesto de yoduro correspondiente.

Preferiblemente, el N-monofluoroalquiltropano de la fórmula (VI) se usa como precursor para su uso en el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson.

En algunas realizaciones, el N-monofluoroalquiltropano de la fórmula (VI), que comprende diastereómeros, enantiómeros y/o tautómeros se usa como precursor en un método para la preparación del tropano de trialquilestaño de la fórmula (VII) y/o el tropano yodado y/o radioyodado de la fórmula (VIII). Preferiblemente, el N-monofluoroalquiltropano de la fórmula (VI) se usa como precursor en un método para la preparación del tropano de

trialquilestaño de la fórmula (VII) y/o el tropano yodado y/o radioyodado de la fórmula (VIII) con una pureza de al menos el 98 % ee, más preferiblemente, al menos el 99 % ee.

En algunas realizaciones, el tropano yodado y/o radioyodado de la fórmula (VIII) se usa en un método de diagnóstico de la enfermedad de Parkinson, que comprende la administración del tropano radioyodado y opcionalmente yodado de la fórmula (VIII) preparado mediante el método según la invención, preferiblemente, mediante la administración del tropano yodado y radioyodado de la fórmula (VIII) o mediante la administración del tropano radioyodado de la fórmula (VIII).

En algunas realizaciones, el método de diagnóstico de la enfermedad de Parkinson se lleva a cabo mediante las siguientes etapas:

a) llevar a cabo el método según la invención para obtener el N-monofluoroalquiltropano de la fórmula (VI),

b) reacción del compuesto de la fórmula (VI) de la etapa a) con Sn_2R_6 en presencia de al menos un catalizador, para obtener el tropano de trialquilestaño de la fórmula (VII),

en donde R es cada uno un grupo alquilo C1 a C4,

c) hacer reaccionar el tropano de trialquilestaño de la fórmula (VII) de la etapa b) con un suministro de ^{x}I en presencia de al menos un agente oxidante, para obtener el tropano radioyodado y opcionalmente el tropano yodado de la fórmula (VIII),

en donde ^{x}I es al menos un isótopo de yodo, preferiblemente, ^{123}I o ^{124}I y opcionalmente ^{127}I, más preferiblemente, ^{123}I o ^{124}I,

d) administración del tropano radioyodado y, opcionalmente, el tropano yodado de la fórmula (VIII) a un sujeto.

En algunas realizaciones, el método de diagnóstico de la enfermedad de Parkinson comprende la administración de una composición farmacéutica del tropano radioyodado y, opcionalmente, del tropano yodado de la fórmula (VIII) en la etapa d).

En otras realizaciones, el tropano radioyodado de la fórmula (VIII) se administra en una cantidad eficaz.

En algunas realizaciones, el sujeto es un mamífero, preferiblemente, un ser humano.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra sistémicamente. Como se usa en el presente documento, "administración sistémica" o "administrado sistémicamente" se refiere a composiciones farmacéuticas que se introducen en el torrente sanguíneo de un sujeto y viajan por todo el cuerpo del sujeto para llegar a la parte del cuerpo del sujeto que necesita un diagnóstico a una dosis eficaz antes de ser degradadas por el metabolismo y excretadas. La administración sistémica de composiciones farmacéuticas se puede lograr mediante inyección.

Las composiciones farmacéuticas se administran preferiblemente por vía parenteral, particularmente, se prefieren por vía intravenosa. En una realización de la invención, la composición farmacéutica parenteral existe en una forma de administración que es adecuada para la inyección. Por lo tanto, las composiciones particularmente preferidas son soluciones, emulsiones o suspensiones del tropano radioyodado de la fórmula (VIII) presente en un agente de dilución o portador farmacéuticamente aceptable.

En una realización adicional, las realizaciones descritas recientemente se pueden combinar. Diversos cambios y modificaciones de la esencia y el alcance de la invención descrita resultarán fácilmente evidentes para los expertos en la materia, a partir de la lectura de la descripción y las otras partes de la presente divulgación.

La presente invención se explicará ahora con más detalle mediante las siguientes figuras y ejemplos no limitativos.

Figura 1: Espectro ^{1}H RMN del 8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-eno-2-carboxilato de metilo (III) en $CDCl_3$. Los cambios químicos marcados indican el disolvente residual.

Figura 2: Espectro ^{1}H RMN del 3-(4-bromofenil)-8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo (IV) en $CDCl_3$. El asterisco indica el agua.

Figura 3: Espectro ^{1}H RMN del 3-(4-bromofenil)-8-(3-fluoropropil)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (1R,2S,3S,5S)-metilo (VI) en $CDCl_3$. El asterisco indica el agua.

Figura 4: Espectro ^{19}F RMN del 3-(4-bromofenil)-8-(3-fluoropropil)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (1R,2S,3S,5S)-metilo (VI) en $CDCl_3$.

Figura 5: ESI-MS del 3-(4-bromofenil)-8-(3-fluoropropil)-8-azabiciclo-[3.2.1]octano-2-carboxilato de (1R,2S,3S,5S)-metilo (VI).

Figura 6: Espectro ^{1}H RMN del 8-(3-fluoropropil)-3-[4-(trimetilestanil)-fenil]-8-azabiciclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (1R,2S,3S,5S)-metilo (VI) en $CDCl_3$. El asterisco indica el agua.

Figura 7: ESI-MS del 8-(3-fluoropropil)-3-[4-(trimetilestanil)-fenil]-8-azabiciclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (1R,2S,3S,5S)-metilo (VII).

Ejemplo 1: Síntesis de 2-carbometoxitropinona (I, 8-metil-3-oxo-8-azabiciclo[3.2.1]octano-4-carboxilato de metilo)

En una atmósfera de argón, se añade una solución de carbonato de dimetilo (2,2 eq.) en ciclohexano a hidruro de sodio (2 eq.) y se calienta hasta 70 °C. Tras la adición lenta de una solución de tropinona (1 eq.) en ciclohexano, la temperatura se aumenta hasta el reflujo. La suspensión se calienta a reflujo en atmósfera de argón durante 30 minutos y después se añade cuidadosamente una cantidad catalítica de metanol. Posteriormente, la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante ≥ 4 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se inactiva y se extrae usando una solución acuosa de cloruro de amonio. La fase de ciclohexano se extrae adicionalmente usando agua. Después, la fase acuosa se extrae varias veces con cloroformo. Las fases de cloroformo combinadas se secan usando sulfato de magnesio y se filtran. El evaporador rotatorio produce un producto aceitoso de color marrón.

Rendimiento: 89 %

Ejemplo 2: Síntesis de 3-hidroxi-8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo (II)

La 2-carbometoxitropinona sintetizada (I, 1 eq.) se usa directamente en la síntesis de (II). Por lo tanto, la 2-carbometoxitropinona se disuelve en metanol y se enfría a ≤ -30 °C, tras lo cual se añade borohidruro de sodio (3 eq.). Tras la reacción, la mezcla se calienta lentamente y se añade a cloruro de amonio. El evaporador rotatorio produce una suspensión amarilla, que se absorbe en agua. Posteriormente, se usa amoniaco concentrado para basificar la mezcla. Después, la mezcla se extrae con cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secan usando sulfato de magnesio y se filtran. El evaporador rotatorio produce un residuo oleoso.

Rendimiento: 87 %

Ejemplo 3: Síntesis de 8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-eno-2-carboxilato de metilo (III)

Se añaden dimetilaminopiridina (0,02 eq.) y trietilamina (2,9 eq.) a una solución de 3-hidroxi-8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo (II; 1 eq.) en diclorometano. La mezcla de reacción se enfría (≤ -30 °C) y se añade gota a gota anhídrido trifluoroacético (1,3 eq.). Tras agitar a temperatura ambiente (> 72 horas), se añade una solución acuosa de carbonato potásico. La mezcla se extrae con cloroformo varias veces. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran usando un evaporador rotatorio. El residuo se extrae dos veces con una mezcla de n-hexano, cloroformo y sulfato de magnesio y después se filtra, respectivamente. Los extractos combinados se concentran usando un evaporador rotatorio. La purificación del producto bruto se realiza mediante cromatografía en columna en condiciones básicas. Las fracciones del producto se concentran usando un evaporador rotatorio. El producto se caracteriza por espectroscopía de RMN ^{1}H.

Rendimiento: 33 %

RMN ^{1}H (400,0 MHz, $CDCl_3$, 298 K): δ 1,50 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,62 (d, 1H), 3,23 (t, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,78 (d, 1H), 6,81 ppm (t, 1H).

Ejemplo 4: Síntesis de 3-(4-bromofenil)-8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo (IV)

En una atmósfera de argón, el 1,4-dibromobenceno (2,1 eq.) se disuelve en éter dietílico seco y se agita, mientras que se añade magnesio (2 eq.) bajo flujo de argón. La mezcla se calienta a reflujo y se agita durante ≥ 1 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfría a -45 °C y se añade gota a gota una solución de 8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-eno-2-carboxilato de metilo (III, 1 eq.) en diclorometano. Tras agitar durante ≥ 3 horas a -45 °C, la mezcla de reacción se inactiva con una solución de ácido trifluoracético (2,1 eq.) en diclorometano a -78 °C. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se calienta lentamente agitando en el baño de refrigeración. Se añade ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción y se agita durante 15 min, con lo que el pH es < 2. La fase acuosa ácida se lava con éter dietílico. Posteriormente, se usa amoniaco concentrado para basificar la fase acuosa, que luego se extrae con diclorometano varias veces. La fase orgánica combinada se seca usando sulfato de magnesio, se filtra y se concentra usando un evaporador rotatorio. La purificación del producto bruto se lleva a cabo mediante cromatografía en columna en condiciones básicas. Las fracciones del producto se concentran usando un evaporador rotatorio. La purificación final se lleva a cabo por cristalización. El sólido incoloro se aísla y se seca al vacío. El producto se caracteriza por espectroscopía de RMN ^{1}H.

Rendimiento: 40 %

RMN ^{1}H (400,0 MHz, $CDCl_3$, 298 K): δ 1,66 (m, 3H), 2,15 (m, 5H), 2,55 (t, 1H), 2,87 (t, 1H), 2,94 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,56 (m, 1H), 7,13 (d, 2H), 7,38 ppm (d, 2H)

Ejemplo 5: Síntesis de 3-(4-bromofenil)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo (V)

En atmósfera de argón, se disuelve 3-(4-bromofenil)-8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo (IV, 1 eq.) en 1,2-dicloroetano seco y se añade cloroformiato de 1-cloroetilo (4 eq.). La solución se agita durante ≥ 16 horas a reflujo. Después, se añade la segunda porción de cloroformiato de 1-cloroetilo (1 eq.) y la solución se calienta a reflujo durante una hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se elimina usando un evaporador rotatorio. El residuo se disuelve en metanol y se agita durante ≥ 2 horas a reflujo. Tras la evaporación del disolvente, se añade una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la fase acuosa se extrae con diclorometano varias veces. La fase orgánica combinada se seca usando sulfato de magnesio, se filtra y se concentra usando un evaporador rotatorio.

Rendimiento: cuantitativo

Ejemplo 6: Síntesis de 3-(4-bromofenil)-8-(3-fluoropropil)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-metilo (VI)

Se añade carbonato potásico (2,2 eq.) a una solución de 3-(4-bromofenil)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo (V, 1 eq.) en acetonitrilo y se agita durante ≥ 5 min. Se añade 1-bromo-3-fluoropropano (1,2 eq.) y se agita durante ≥ 3 horas a reflujo, tras lo cual se añade la segunda porción de 1-bromo-3-fluoropropano (0,12 eq.) y se agita durante un tiempo adicional de ≥ 1 hora a reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añade agua y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se seca usando sulfato de magnesio, se filtra y se concentra usando un evaporador rotatorio. La purificación del producto bruto se lleva a cabo mediante cromatografía en columna en condiciones básicas. Las fracciones del producto se concentran usando un evaporador rotatorio. La purificación final se lleva a cabo por cristalización. El sólido incoloro se aísla y se seca al vacío.

Rendimiento: 70 %

La resolución racémica se realiza con HPLC preparativa. El producto puro enantiomérico oleoso se solidifica por cristalización. El producto se caracteriza por espectroscopía de RMN ^{1}H y RMN ^{19}F, punto de fusión, HPLC para el valor ee, espectrometría de masas y qRMN.

Rendimiento: 72 %

RMN ^{1}H (400,0 MHz, $CDCl_3$, 298 K): δ 1,70 (m, 5H), 2,05 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,54 (t, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,96 (m, 1H), 3,38 ppm (s, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,68 (s, 1H), 4,52 (dt, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,38 ppm (d, 2H);

^{19} F RMN (376,3 MHz, $CDCl_3$, 298 K): δ -221, 2 ppm;

ESI-MS: m/z = 384, 386;

p.f. 86 °C;

valor ee por HPLC: 100 %;

ensayo determinado por qRMN: ≥99,7 %

Ejemplo 7: Síntesis de 8-(3-fluoropropil)-3-[4-(trimetilestanil)fenil]-8-azabiciclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-metilo (VII)

En atmósfera de argón, se añade hexametilditina (1,9 eq.) disuelta en tolueno (45 ± 5 ml·g^{-1}) a una solución de 3-(4-bromofenil)-8-(3-fluoropropil)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo (VI, 1 eq.) en tolueno (25 ± 5 ml·g^{-1}). A la mezcla resultante, se añade tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,18 eq.) y la solución se calienta a reflujo durante al menos una hora. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y después se filtra, con lo que la solución resultante se concentra usando un evaporador rotatorio. El producto bruto se purifica mediante HPLC preparativa en condiciones básicas. Posteriormente, las fracciones que contienen el compuesto objetivo se secan al vacío usando un evaporador rotatorio y después se secan mediante liofilización, con lo que se obtiene un aceite incoloro.

Rendimiento: 15 % a 40 %

RMN ^{1}H (400,0 MHz, $CDCl_3$, 298 K): δ 0,25 (s, 9H), 1,70 (m, 5H), 2,05 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,59 (dt, 1H), 2,93 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 3,39 ppm (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,67 (m, 1H), 4,52 (dt, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,40 ppm (d, 2H);

RMN ^{19}F (376,3 MHz, $CDCl_3$, 298 K): δ -221,1 ppm;

ESI-MS: m/z = 466, 468, 470;

valor ee por HPLC: 100 %

Ejemplo 8: Síntesis de 8-(3-fluoropropil)-3-(4-[123I]yodofenil)-8-azabiciclo [3.2.1]octano-2-carboxilato de (1R,2S,3S,5S)-metilo (VIII)

La solución alcalina de yoduro[^{123}I] se transfiere de la unidad de concentración al recipiente de reacción. Se ajusta el valor del pH y se añade el portador mediante la adición de yoduro [^{127}I] disuelto en un tampón de fosfato (la cantidad total de yoduro varía). Posteriormente, se añaden consecutivamente al recipiente de reacción 8-(3-fluoropropil)-3-[4-(trimetilestanil)fenil]-8-azabiciclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-metilo (VII, 1 eq.) disuelto en etanol y cloramina-T (55 eq.) disuelta en agua para inyección (WFI, por sus siglas en inglés). La mezcla de reacción se agita a 30 °C durante ≥ 1 minuto. Después, se añade metabisulfito de sodio (279 eq.) disuelto en agua al recipiente de reacción y se agita. La purificación se lleva a cabo usando HPLC preparativa. La fracción del producto se aísla, se formula y luego se divide en viales.

Documentos no de patente citados

Carrol FI, Lewin AH, Abraham P, Parham K, Boja JW, Kuhar MJ (1991) Synthesis and Ligand Binding of Cocaine Isomers at the Cocaine Receptor. J. Med. Chem. 34, 2719-2725.

Chen P, Kilts CD, Camp VM, Ely TD, Keil R, Malveaux E, Votaw J, Hoffman JM, Goodman MM (1999) Synthesis, characterization and in vivo evaluation of (N-((E)-4-[18F]fluorobut-2-en-1-yl)-2beta-carbomethoxy-3beta-(4-substituted-phenyl)nortropanes for imaging DAT by PET, JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS AND RADIOPHARMACEUTICALS 42, 8400-3402.

Findlay SP (1957) Sobre la 2-carbometoxitropinona. Contribution from the National Institute of Arthritis and Metabolic Diseases, National Institutes of Health, Public Health Service, U. S. Department of Health, Education and Welfare. 22, 1385-1394.

Gu X-H, Zong R, Kula NS, Baldessarini RJ, Neumeyer JL (2001) Synthesis and biological evaluation of a series of novel N- or O-fluoroalkyl derivatives of tropane: potential positron emission tomography (PET) imaging agents for the dopamine transporter, BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS 11 (23), 3049-3053.

Majewski M, Lazny R (1995) Synthesis of Tropane Alkaloids via Enantioselective Deprotonation of Tropinone. J. Org. Chem. 60, 5825-5830.

Meltzer PC, Liang AY, Brownell A-L, Elmaleh DR, Madras BK (1993) Substituted 3-Phenyltropane Analogs of Cocaine: Synthesis, Inhibition of Binding at Cocaine Recognition Sites, and Positron Emission Tomography Imaging. J. Med. Chem. 36, 855-862.

Neumeyer J L, Wang S, Gao Y, Milius RA, Kula NS, Campbell A, Baldessarini RJ, Zea-Ponce Y, Baldwin RM, Innis RB (1994) N-ω-Fluoroalkyl Analogs of (1R)-2β-Carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl)-tropane (β-CIT): Radiotracers for Positron Emission Tomography and Single Photon Emission Computed Tomography Imaging of Dopamine Transporters, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY 37 (11), 1558-1561.

Niznik HB, Fogel EF, Fassos FF, Seeman P (1991) The Dopamine Transporter Is Absent in Parkinsonian Putamen and Reduced in the Caudate Nucleus. J. Neurochem. 56, 192.

Rami-Mark C, Bornat B, Fink C, Otter P, Ungersboeck J, Vraka C, Haeusler D, Nics L, Spreitzer H, Hacker M, Mitterhauser M, Wadsak W (2013) Synthesis, radiosynthesis and first in vitro evaluation of novel PET-tracers for the dopamine transporter: [11C]IPCIT y [18F]FE@IPCIT. BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY 21 (24), 7562-7569.

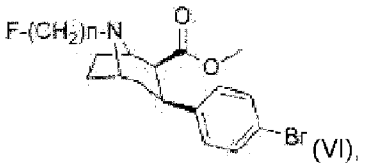
Suwijn SR, van Boheemen CJM, de Haan RJ, Tissingh G, Booij J, de Bie RMA (2015) The diagnostic accuracy of dopamine transporter SPECT imaging to detect nigrostriatal cell loss in patients with Parkinson's disease or clinically uncertain parkinsonism: a systematic review. EJNMMI Research. 5, 12.

Thompson PE, Hearn MTW (1997) Fmoc-protected Tropane-based Amino Acids for Peptide Structure-Function Studies, TETRAHEDRON LETTERS 38 (16), 2907-2910.

Zou M-F, Kopajtic T, Katz JL, Wirtz S, Justice JB, Newman AH (2001) Novel Tropane-Based Irreversible Ligands for the Dopamine Transporter. J. Med. Chem. 44, 4453-4461.

REIVINDICACIONES

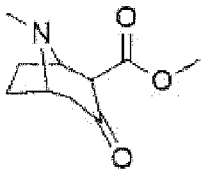
1. Método para la preparación de un N-monofluoroalquilotropano de la fórmula (VI)



(VI),

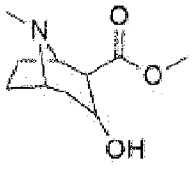
en donde n es 2, 3 o 4,
que comprende las etapas:

a)suministro de un compuesto de la fórmula (I)



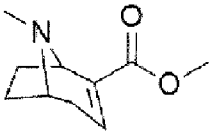
(I),

b)reducción del grupo carbonilo a un grupo hidroxilo para obtener el compuesto de la fórmula (II)



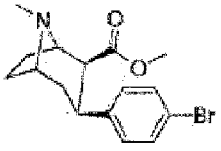
(II),

c)reacción de deshidratación para obtener el compuesto de la fórmula (III)



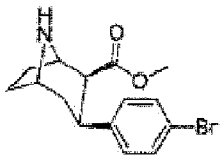
(III),

d)adición de un resto 4-bromofenilo para obtener el compuesto de la fórmula (IV)



(IV),

e)N-desmetilación para obtener el compuesto de la fórmula (V)

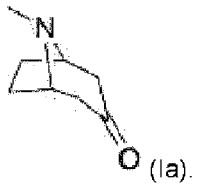


(V),

f)alquilación con un agente de alquilación de la fórmula F-$(CH_2)_n$-Br en presencia de una base para obtener el N-monofluoroalquiltropano de la fórmula (VI),

en donde n es 2, 3 o 4,
en donde los enantiómeros se separan una vez después de la etapa f).

2. Método según la reivindicación 1, donde el compuesto de la fórmula (I) se proporciona según la etapa a) mediante la adición de un grupo carbometoxi en la posición 2 a una 3-tropinona según la fórmula (Ia)



(Ia).

3. Método según la reivindicación 1 o 2, donde la reducción del grupo carbonilo a un grupo hidroxilo según la etapa b) se lleva a cabo usando al menos un agente reductor seleccionado de entre hidrógeno o borohidruro de sodio.

4. Método según una de las reivindicaciones 1 a 3, donde la reacción de deshidratación según la etapa c) se lleva a cabo usando un reactivo seleccionado del grupo que comprende cloruro de fosforilo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o 4-dimetilaminopiridina, trietilamina y anhídrido trifluoroacético.

5. Método según una de las reivindicaciones 1 a 4, donde la adición de un resto 4-bromofenilo según la etapa d) se lleva a cabo mediante una reacción organometálica, preferiblemente, una reacción de Grignard.

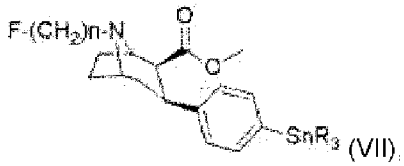
6. Método según una de las reivindicaciones 1 a 5, donde la N-desmetilación según la etapa e) se lleva a cabo usando cloroformiatos de cloroetilo o cloruro de 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, zinc y ácido acético.

7. Método según una de las reivindicaciones 1 a 6, donde la base en la etapa f) es carbonato potásico.

8. Método según una de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende además una resolución quiral, preferiblemente, después de la alquilación en la etapa f).

9. Método según la reivindicación 8, donde la resolución quiral se lleva a cabo mediante cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando una fase estacionaria quiral.

10. Método para la preparación de un tropano de trialquilestaño de la fórmula (VII)



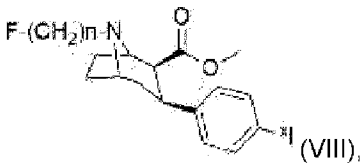
(VII),

en donde n es 2, 3 o 4,
en donde R es cada uno un grupo alquilo C1 a C4,
que comprende las etapas:

i)llevar a cabo el método de una de las reivindicaciones 1 a 9 para obtener el N-monofluoroalquiltropano de la fórmula (VI),
ii)reacción del compuesto de la fórmula (VI) de la etapa (i) con Sn_2R_6 en presencia de al menos un catalizador, para obtener el tropano de trialquilestaño de la fórmula (VII),

en donde R es cada uno un grupo alquilo C1 a C4.

11. Método para la preparación de un tropano yodado y/o radioyodado de la fórmula (VIII)



(VIII),

en donde n es 2, 3 o 4,
en donde ^{x}I es al menos un isótopo de yodo,
que comprende las etapas:

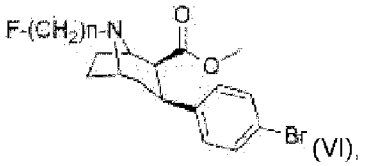
(1)llevar a cabo el método de una de las reivindicaciones 1 a 9 para obtener el N-monofluoroalquiltropano de la fórmula (VI),
(2)llevar a cabo el método de la reivindicación 10 para obtener el tropano de trialquilestaño de la fórmula (VII),
(3)hacer reaccionar el tropano de trialquilestaño de la fórmula (VII) de la etapa (2) con un suministro de ^{x}I en presencia de al menos un agente oxidante, para obtener el tropano yodado y/o radioyodado de la fórmula (VIII),

en donde ^{x}I es al menos un isótopo de yodo.

12. Método según la reivindicación 11, en donde ^{x}I es ^{123}I.

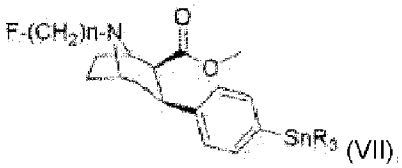
13. Método según la reivindicación 11 o 12, que comprende además la preparación de una composición farmacéutica.

14. Uso del N-monofluoroalquiltropano de la fórmula (VI)



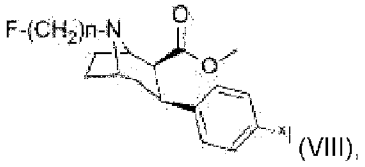
(VI),

en donde n es 2, 3 o 4;
como precursor en un método para la preparación del tropano de trialquilestaño de la fórmula (VII)



(VII),

en donde R es cada uno un grupo alquilo C1 a C4, preferiblemente, un grupo metilo o butilo, más preferiblemente, un grupo metilo;
y/o el tropano yodado y/o radioyodado de la fórmula (VII)



(VIII),

en donde ^{x}I es al menos un isótopo de yodo.

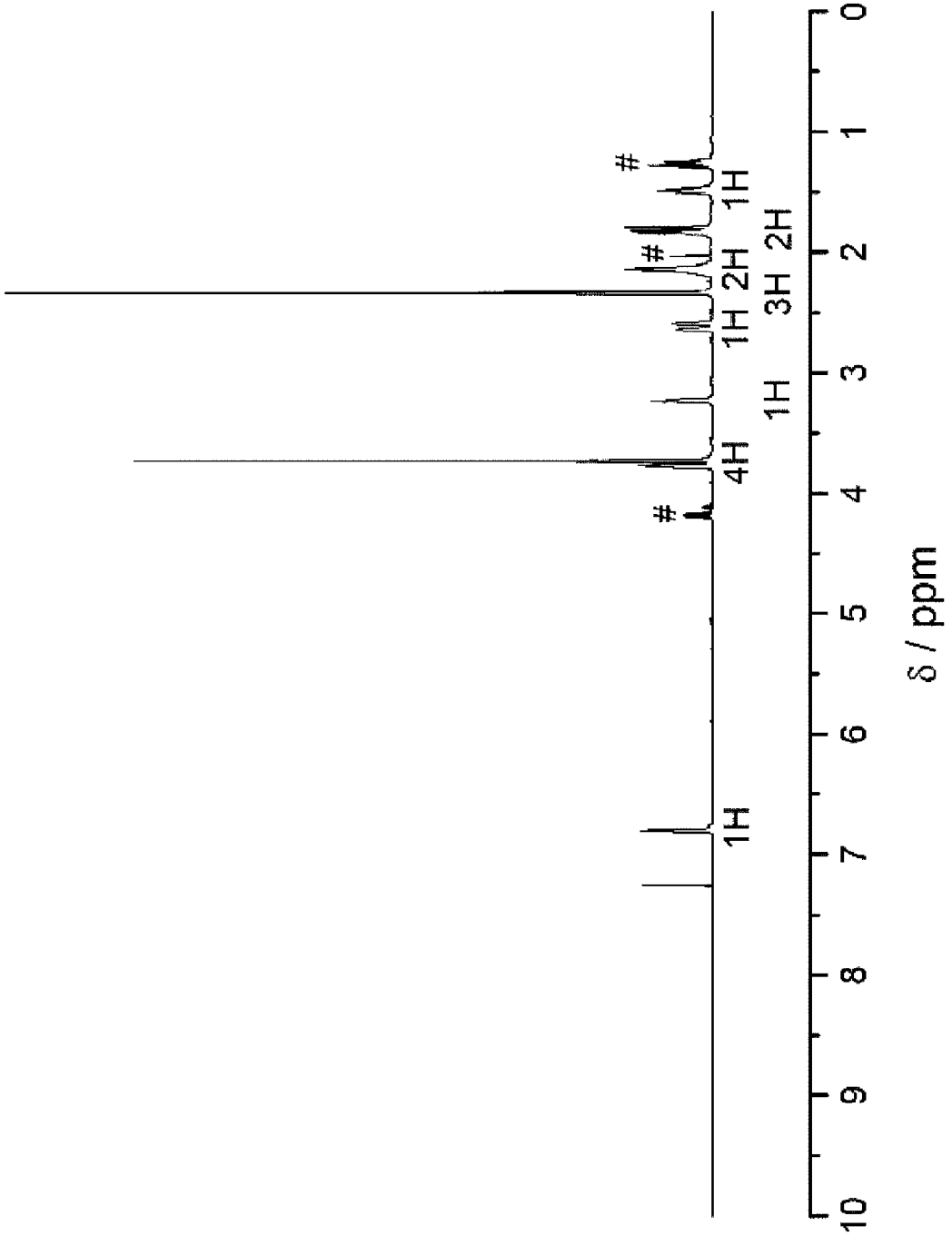


Figura 1

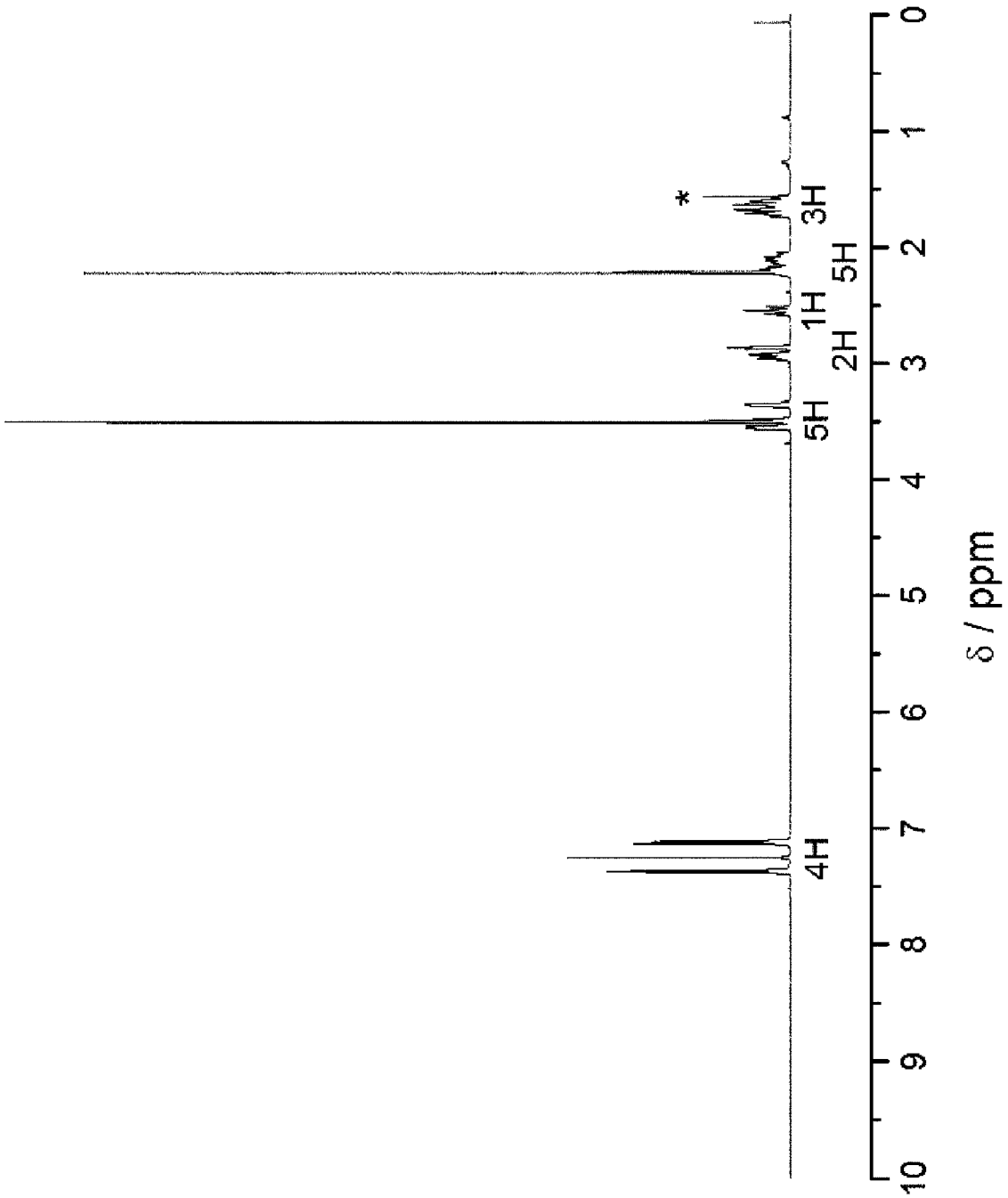


Figura 2

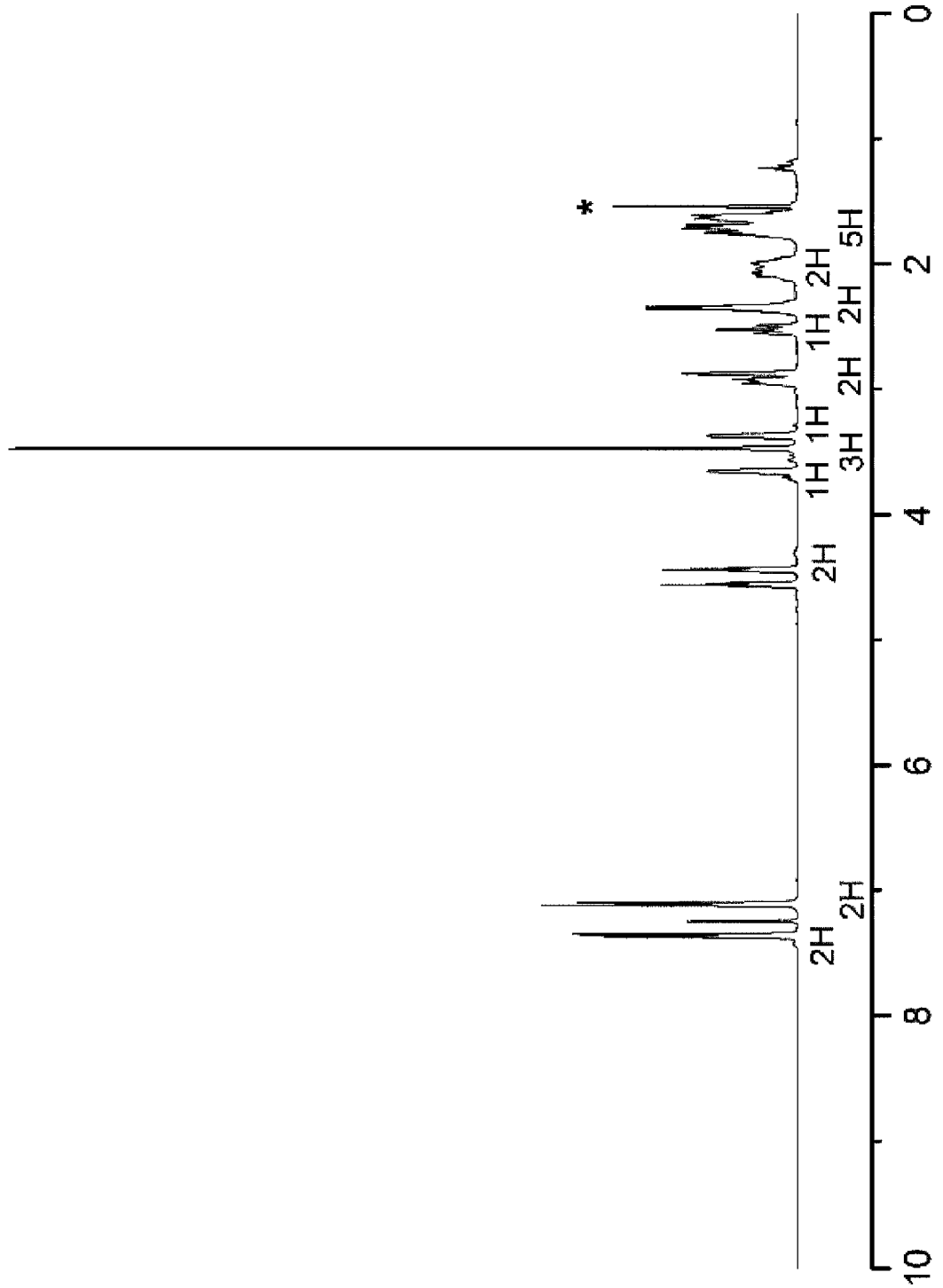


Figura 3

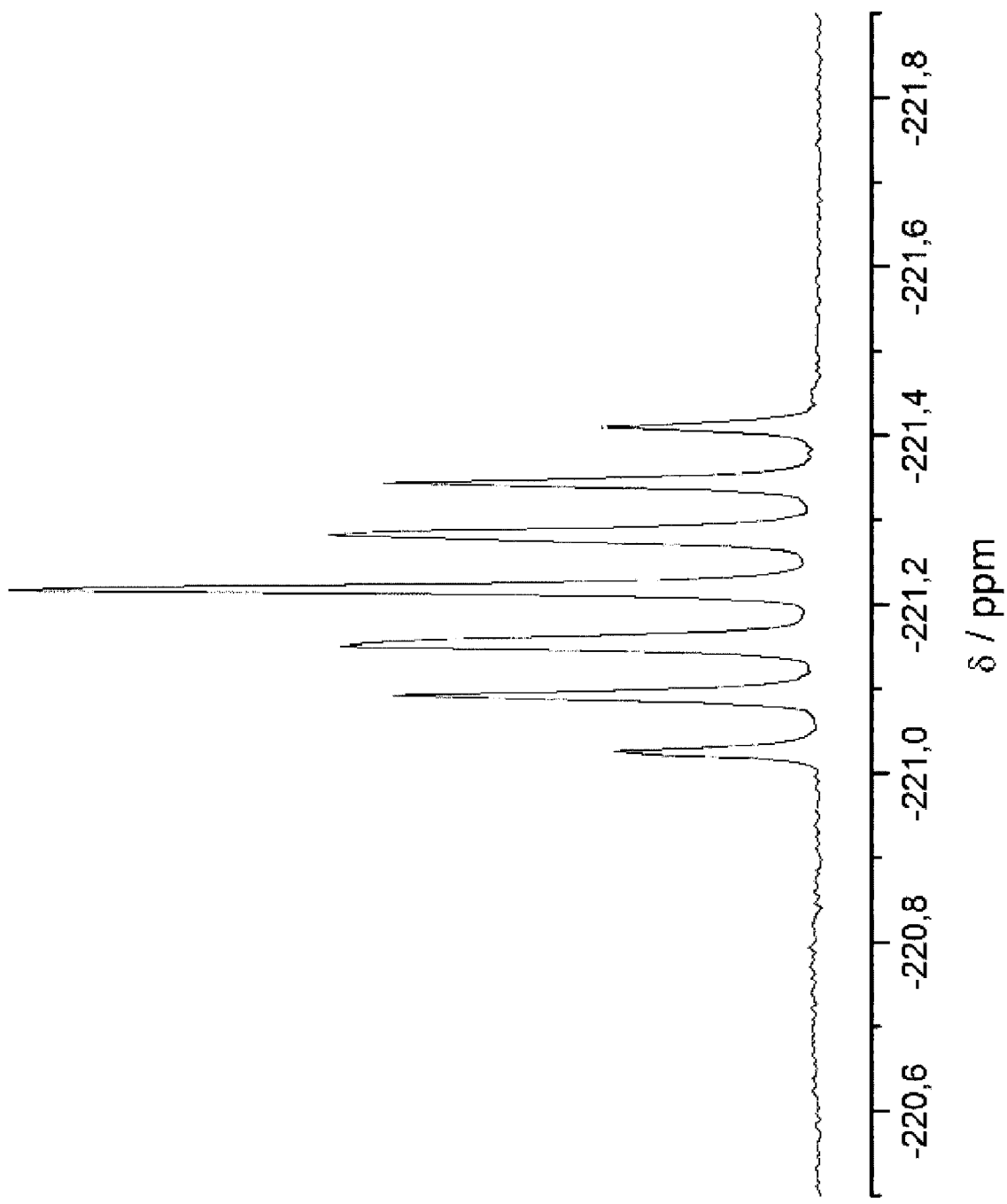


Figura 4

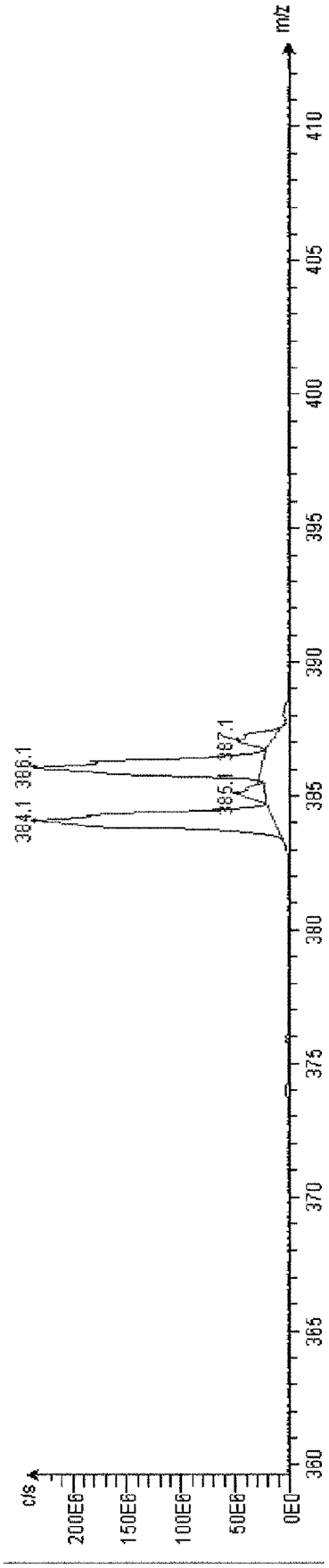

m/z
c/s
360
365
370
375
380
385
390
395
400
405
410
0E0
50E6
100E6
150E6
200E6
384.1
386.1
387.1

Figura 5

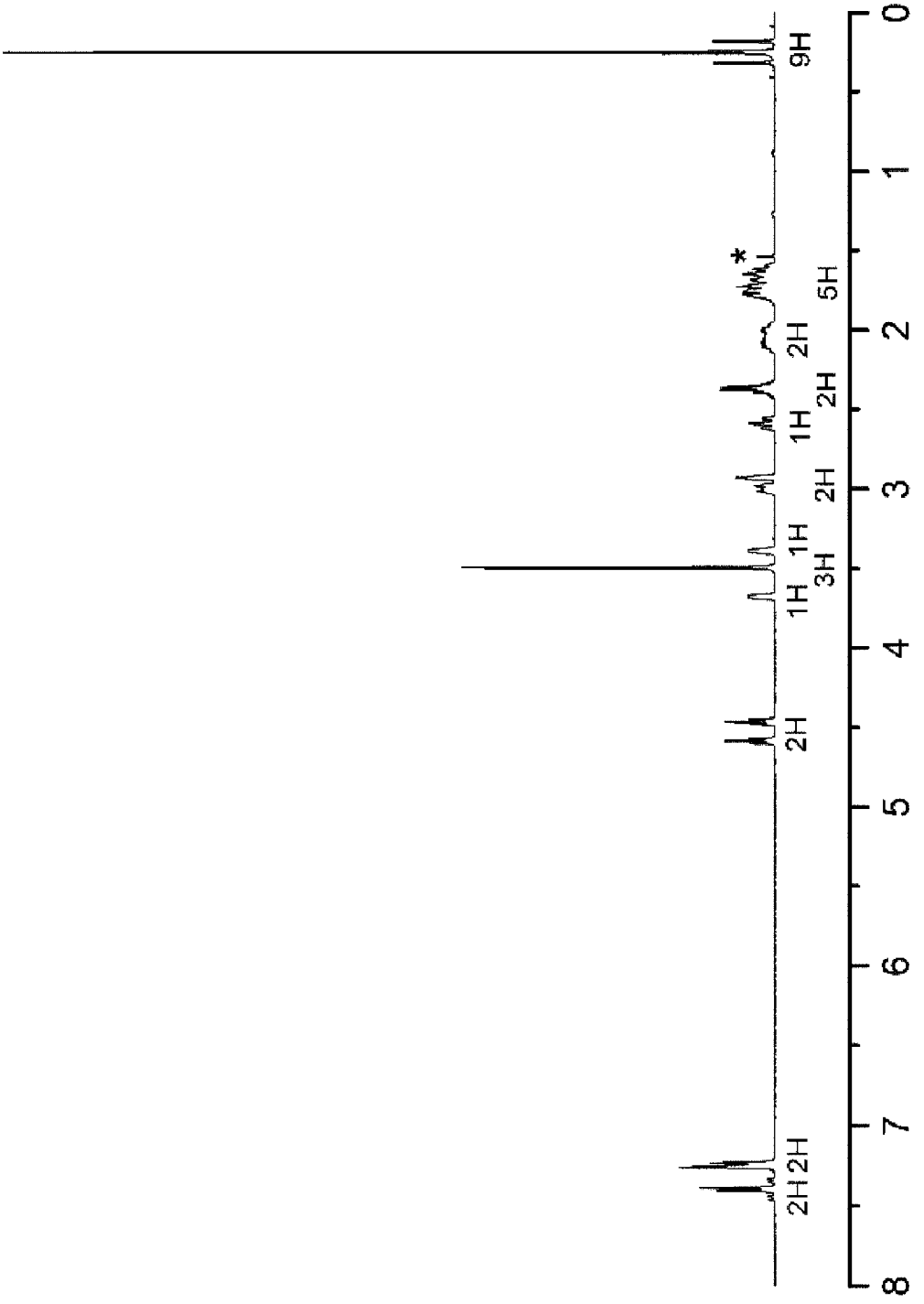


Figura 6

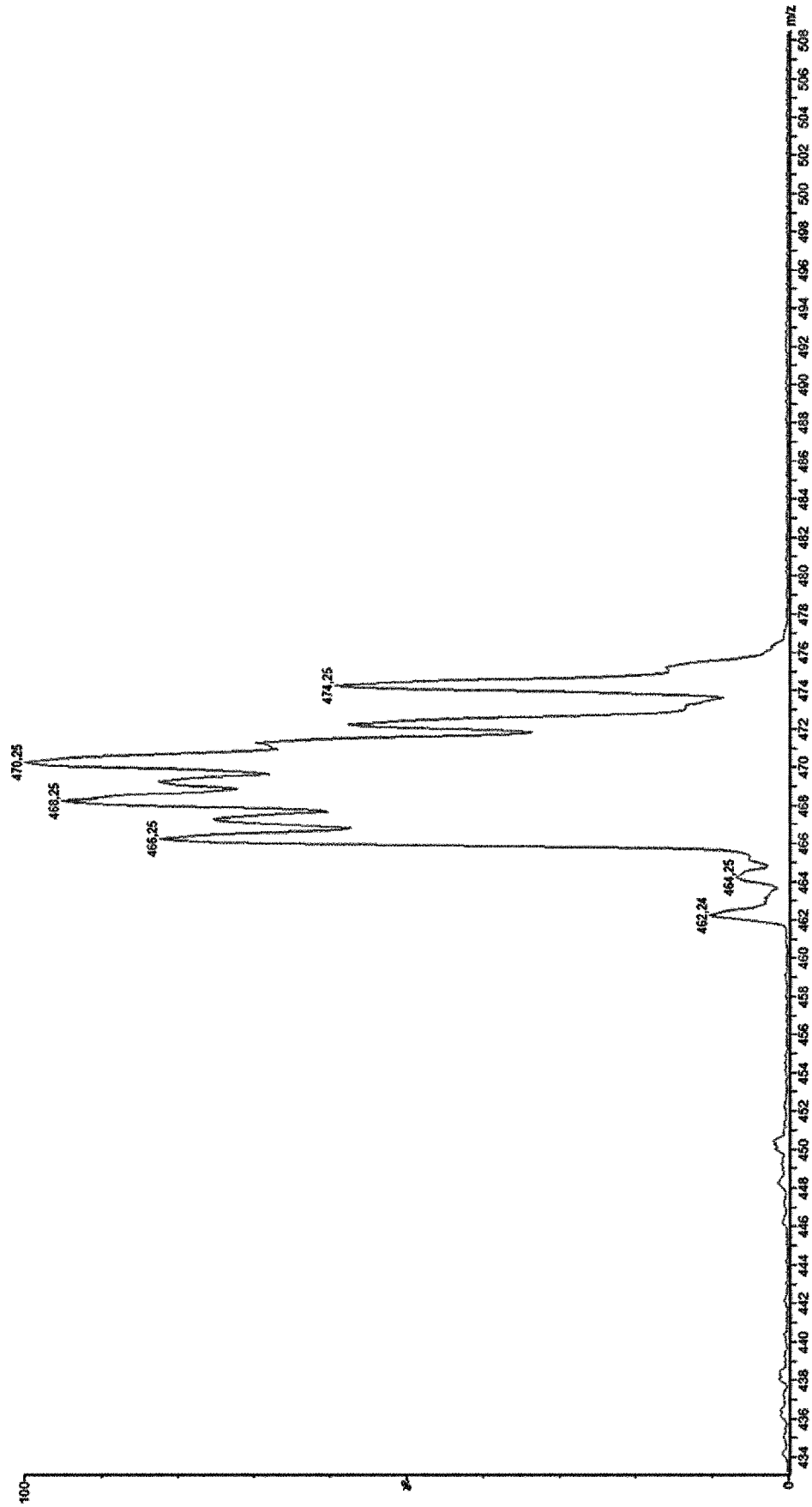


Figura 7