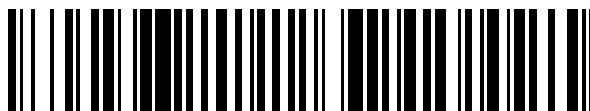


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 902 763**

51 Int. Cl.:

C07B 59/00 (2006.01)

C07C 253/30 (2006.01)

C07C 313/06 (2006.01)

C07C 227/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.05.2018 PCT/EP2018/062147**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.11.2018 WO18206728**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.05.2018 E 18724833 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.10.2021 EP 3621941**

54 Título: **Uso de precursores para la preparación de aminoácidos etiquetados con carbono-11 y derivados de los mismos**

30 Prioridad:

12.05.2017 DE 102017110429

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

29.03.2022

73 Titular/es:

**ABX ADVANCED BIOCHEMICAL COMPOUNDS
GMBH (100.0%)**

**Heinrich-Glaeser-Str. 10 - 14
01454 Radeberg, DE**

72 Inventor/es:

**HESSE, RONNY;
FASEL, ANTJE;
BUGDAHN, NIKOLAS;
MÜLLER, MARCO y
HOEPPING, ALEXANDER**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 902 763 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

Uso de precursores para la preparación de aminoácidos etiquetados con carbono-11 y derivados de los mismos

5 La invención se refiere al uso de precursores para la preparación de aminoácidos y derivados de aminoácidos etiquetados con carbono-11, así como a un método para la preparación de aminoácidos y derivados de aminoácidos etiquetados con carbono-11 utilizando dichos precursores.

10 Los compuestos radioetiquetados con carbono-11 se utilizan como radiofármacos en la tomografía por emisión de positrones (PET). En este caso, pueden emplearse en la imagen oncológica como trazadores. También se utilizan en la neurooncología. Un grupo importante de estos compuestos radioetiquetados son los aminoácidos radioetiquetados con carbono-11. Estos aminoácidos pertenecen a los radiofármacos PET quirales. Por ejemplo, pueden utilizarse para representar el aumento del metabolismo de los aminoácidos que se describe para las células cancerosas. El etiquetado radiactivo de aminoácidos con carbono-11 tiene la ventaja de que el aminoácido radioetiquetado y la molécula endógena
15 tienen una estructura idéntica. En comparación con los aminoácidos etiquetados con flúor-18, el esfuerzo para poder emplear aminoácidos etiquetados con carbono-11 en la práctica clínica es significativamente menor, ya que las pruebas farmacológicas y toxicológicas necesarias para ello requieren menos esfuerzo. Este hecho, por ejemplo, se muestra en la comparación de la [¹¹C]colina, que es una variante etiquetada con carbono-11 del compuesto endógeno colina y su análogo fluorado, la [¹⁸F]fluorocolina.

20 Se han preparado muchos isotopólogos de aminoácidos de carbono-11 con diversos éxitos y a menudo de forma asimétrica en la que el carbono-12 se sustituye por el carbono-11 radiactivo. El mayor reto en la síntesis de aminoácidos etiquetados con carbono-11 sigue siendo la reacción estereoselectiva en el α-carbono para evitar la pérdida de tiempo en la separación quiral mediante HPLC y obtener la forma enantioméricamente pura de forma sencilla y fiable a partir del
25 proceso de radioetiquetado, que a su vez está limitado por el tiempo de síntesis y la actividad específica.

La importancia de la pureza enantiomérica de los radiofármacos es muy importante para los aminoácidos etiquetados radiactivamente, ya que la estereoquímica influye en la velocidad y la selectividad del transporte de aminoácidos. Por esta razón, se prefieren los L-enantiómeros en las células de mamíferos, como pudo demostrarse con el uso de la L- y la D-
30 [¹¹C]fenilalanina, en donde el L-enantiómero de la [¹¹C]fenilalanina mostró una mejor relación páncreas-hígado. Esto también se demostró por las mejores propiedades de imagen de los análogos de la fluoroalquilalanina etiquetados con L¹⁸F, todos los cuales mostraron un elevado aporte tumoral en comparación con el tejido circundante. Por lo tanto, estos estudios -sin profundizar en los estándares de oro L-[¹¹C]metionina y L-[¹⁸F]fluoroetilrosina subrayan la necesidad de desarrollar métodos para la síntesis de aminoácidos enantioméricamente puros como trazadores PET.

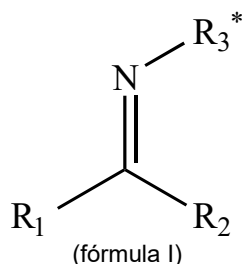
35 Además, la vida media del carbono-11 (20,39 minutos) permite que se puedan realizar exámenes con diferentes radiotrazadores PET etiquetados con [¹¹C] en un paciente el mismo día durante una única visita al hospital. Sin embargo, la vida media también significa que el periodo de tiempo disponible para la preparación y el uso del radiotrazador PET etiquetado con [¹¹C] es extremadamente corto. Por lo tanto, las síntesis que requieren mucho tiempo reducen
40 significativamente la aplicabilidad práctica de un radiotrazador PET etiquetado con [¹¹C]. Por lo general, sólo se dispone de 60 minutos para la síntesis, purificación y control de calidad de un radiotrazador PET etiquetado con [¹¹C]. Es decir, el número de etapas de síntesis debe ser lo más bajo posible. Además, el tiempo de reacción requerido para una etapa de síntesis debe ser lo más corto posible.

45 Para la síntesis de aminoácidos etiquetados con carbono-11 se puede aplicar la reacción de (véase, Xing, J. et al., High-yielding automated convergent synthesis of no-carrier-added [¹¹C-carbonyl]-labeled amino acids using the strecker reaction. *Synlett* (2017), 28(3), 371-375). La variante de la reacción de Strecker para la preparación de [¹¹C]sacrosina sugerida por Xing y otros, en donde el átomo de carbono del grupo carbonilo es el átomo de carbono-11 requiere la preparación de [¹¹C]α-aminonitrilo mediante la condensación de formaldehído con metilamina y [¹¹C]cianuro de sodio. El
50 aminonitrilo así obtenido se somete posteriormente a una hidrólisis básica con hidróxido de sodio. Dicha variante puede ser adoptada por otros [¹¹C]aminoácidos, en donde el formaldehído tiene que ser sustituido por otra cetona o la metilamina por otra amina o ambos compuestos. Los tiempos de síntesis requeridos son inferiores a 20 minutos. Sin embargo, los rendimientos radiactivos son bajos. Además, en este método no es posible preparar aminoácidos de forma enantioselectiva. Prasad, B., et al. (*Tetrahedron Letters* (2004) 45, 9565-9567) describen la adición de trimetilsililcianuro a arilaldiminas como una forma de la síntesis de Strecker.

60 El problema de la invención es eliminar los inconvenientes de acuerdo con el estado de la técnica. En particular, se propondrá el uso de precursores para la preparación enantioselectiva de aminoácidos y derivados de los mismos. Además, se sugerirá un método para el etiquetado diastereoselectivo de dichos precursores con carbono-11.

Este problema se resuelve con las características de las reivindicaciones 1 y 5. De las características de las reivindicaciones dependientes resultan desarrollos adecuados de las invenciones.

65 De acuerdo con la invención se proporciona el uso de un precursor para la preparación de aminoácidos o derivados etiquetados con carbono-11. El precursor es un compuesto de fórmula I:



en donde

5 R₁ y R₂ se seleccionan independientemente del grupo que comprende hidrógeno, alquilo de C₁-C₆ sustituido o no sustituido que puede modificarse opcionalmente insertando al menos un grupo X en la cadena de carbono, alqueno C₂-C₆ sustituido o no sustituido que puede modificarse opcionalmente insertando al menos un grupo X en la cadena de carbono, alquilarilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido, en donde R₁ es preferiblemente alquilo de C₁-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, más preferiblemente alquilo de C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o arilo sustituido o no sustituido, y particularmente preferido alquilo de C₁-C₆ sustituido o no sustituido, y R₂ es preferiblemente alquilo de C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o hidrógeno, particularmente preferido el hidrógeno,

10 R₃ es un auxiliar quiral seleccionado del grupo que comprende alquilsulfinilo de C₁-C₆ sustituido o no sustituido, arilsulfinilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido y arilglicinol sustituido o no sustituido, en donde R₃ es preferiblemente alquilsulfinilo de C₁-C₆ sustituido o no sustituido,

X se selecciona del grupo que comprende oxígeno, azufre, -SO-, -SO₂- y -N(R₁₀)-,

15 R₁₀ comprende hidrógeno, alquilo de C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alqueno de C₂-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido; y

20 los residuos están opcionalmente desprotegidos o protegidos. En particular, R₁ y/o R₂ pueden estar desprotegidos o protegidos, y los demás residuos pueden estar desprotegidos.

El precursor de acuerdo con la invención permite el etiquetado diastereoselectivo con un sintón de carbono-11, es decir, se obtiene preferiblemente un diastereómero. Mediante la posterior escisión del auxiliar quiral, el precursor permite así la preparación enantioselectiva de aminoácidos etiquetados con carbono-11 y derivados de los mismos. En particular, el precursor de acuerdo con la invención puede utilizarse para la preparación enantioselectiva de α-aminoácidos y derivados de los mismos, como ésteres de α-aminoácidos y amidas de α-aminoácidos, particularmente preferiblemente L-α-aminoácidos y derivados de los mismos, como ésteres de L-α-aminoácidos y amidas de L-α-aminoácidos. Sin embargo, el precursor de acuerdo con la invención también puede utilizarse para la preparación enantioselectiva de D-α-aminoácidos y derivados de los mismos, como ésteres de D-α-aminoácidos y amidas de D-α-aminoácidos. Así, el precursor de acuerdo con la invención permite la preparación enantioselectiva de cualquiera de los L-α-aminoácidos y derivados de los mismos, como los ésteres de L-α-aminoácidos y las amidas de L-α-aminoácidos, bien de los D-α-aminoácidos y derivados de los mismos, como los ésteres de D-α-aminoácidos y las amidas de D-α-aminoácidos.

35 Los precursores de fórmula I deben ser compuestos termodinámicamente estables.

En la presente invención el término "sustituido" se refiere particularmente a uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende halógeno, ciano, nitro, hidroxil protegido o no protegido, -N(R₁₁R₁₂) protegido o no protegido y tiol protegido o no protegido. R₁₁ y R₁₂ pueden seleccionarse independientemente del grupo que comprende hidrógeno, alquilo de C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alqueno de C₂-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido. Preferiblemente, R₁₁ y R₁₂ son ambos hidrógeno.

El término "protegido" se refiere particularmente a un grupo protector para la protección del grupo hidroxil, el grupo -N(R₁₁R₁₂) o el grupo tiol. El grupo protector puede eliminarse después de la reacción del precursor. Para la protección del grupo hidroxil pueden utilizarse grupos protectores conocidos. Un grupo protector para la protección del grupo hidroxil puede seleccionarse, por ejemplo, del grupo que comprende tritil, bencilo, metoxibencilo, p-nitrobencilo, benzoilo, benzoilo sustituido, trimetilsililo, trietilsililo, isopropildimetilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, texildimetilsililo, alilo, metoximetilo, (2-metoxietoxi)metilo y tetrahidropiranilo. Para la protección del grupo amina, es decir, cuando R₁₁ y R₁₂ son ambos hidrógeno, pueden utilizarse grupos protectores conocidos. Un grupo protector para la protección del grupo amina puede seleccionarse, por ejemplo, del grupo que comprende el terc-butilcarbonilo, el bencilcarbonilo, el 9-fluorenilmetilcarbonilo y el alilcarbonilo. Para la protección del grupo tiol pueden utilizarse grupos protectores conocidos.

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

55 El término "alquilo" se refiere particularmente a un grupo hidrocarburo alifático saturado que tiene una cadena de carbono ramificada o no ramificada con 1 a 6 átomos de carbono.

El término "alqueno" se refiere en particular a un grupo hidrocarburo alifático insaturado con 2 a 6 átomos de carbono,

por ejemplo, etileno, 2,2-dimetiletileno, propileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno y similares.

El término "arilo" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático cíclico monovalente que puede comprender un anillo aromático mono-, bi- o tricíclico. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido. Ejemplos de grupos arilo, opcionalmente sustituidos, son fenilo, naftilo, fenantrilo, fluorenilo, indenilo, azuleno, oxidifenilo, bifenilo, metilendifenilo, aminodifenilo, difenilsulfidilo, difenilsulfonilo, difenilisopropilidenilo, benzodioxanilo, benzodioxililo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzopiperadinilo, benzopiperazinilo, benzopirrolidinilo, benzomorfolinilo, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo, y similares, en donde la lista no está completa. Preferiblemente, el arilo comprende el fenilo opcionalmente sustituido y el naftilo opcionalmente sustituido.

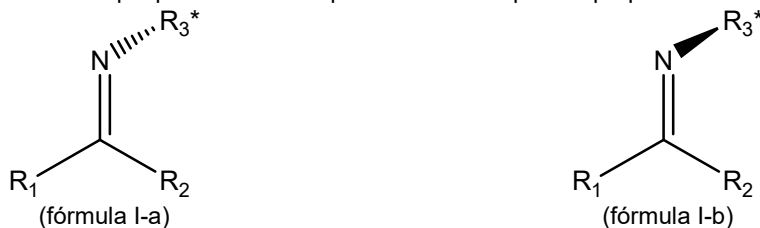
El término "heteroarilo" se refiere en particular a un grupo monocíclico, bicíclico o tricíclico con 5 a 12 átomos en anillo, en donde al menos un anillo aromático contiene uno, dos o tres heteroátomos en anillo seleccionados de N, O o S, en donde los átomos en anillo restantes son C. El grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido. Ejemplos de grupos heteroarilo, opcionalmente sustituidos, son imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, tiofenilo, furanilo, piranilo, piridinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiopiranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzopiranilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, triazolilo, triazinilo, quinoxalinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolizínilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, azepínilo, diazepínilo, acridínilo y similares, en donde la lista no está completa.

El término "alquilarilo" se refiere en particular a los residuos de alquilo monovalentes que tienen un grupo arilo, en donde el residuo de alquilo puede tener de 1 a 6 átomos de carbono, como se ha definido anteriormente.

El término "arilalquilo" se refiere en particular a los residuos de alquilo monovalentes que tienen un grupo arilo, en donde el residuo de alquilo puede tener de 1 a 6 átomos de carbono, como se ha definido anteriormente.

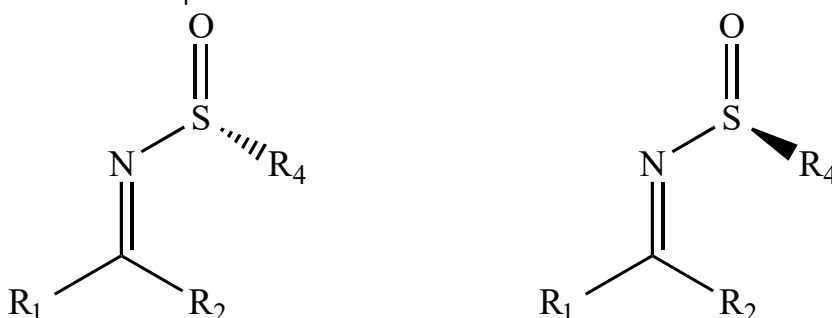
Preferiblemente, R₁ se selecciona del grupo que comprende metilo, hidroximetilo protegido y no protegido, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butanilo, sec-butilo, terc-butilo, fenilo, hidroxifenilo protegido y no protegido, bencilo e hidroxibencilo protegido y no protegido, y R₂ es hidrógeno.

El término "auxiliar quiral" se refiere particularmente a un grupo que tiene al menos un centro quiral. El auxiliar quiral permite una reacción diastereoselectiva del precursor de acuerdo con la invención, de modo que preferiblemente se obtiene un enantiómero tras la escisión del auxiliar quiral. Los auxiliares quirales preferidos son alquilsulfínilo sustituido o no sustituido y arilsulfínilo sustituido o no sustituido, en donde se prefiere el alquilsulfínilo sustituido o no sustituido. Debido al auxiliar quiral, el precursor de fórmula I tiene dos enantiómeros. Los dos enantiómeros se ilustran en las fórmulas I-a y I-b, en donde la representación de la unión entre el átomo de nitrógeno y el grupo R₃ sólo ilustrará los dos enantiómeros, pero no corresponde obligatoriamente a las reglas de proyección, porque éstas dependen de la estructura del residuo R₃. La fórmula I-a ilustra un enantiómero que puede utilizarse preferentemente para la preparación del D-aminoácido. La fórmula I-b ilustra un enantiómero que puede utilizarse preferentemente para la preparación del L-aminoácido.



en donde R₁, R₂ y R₃ son como se definen anteriormente. Dependiendo del auxiliar quiral y de la condición de reacción, se forma preferiblemente el L-aminoácido o el D-aminoácido.

Los auxiliares quirales denominados alquilsulfínilo y arilsulfínilo representan un grupo -S(O)-R₄, en donde R₄ se selecciona del grupo que comprende alquilo de C₁-C₆ sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido. En este caso, el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula II-a o II-b:



(fórmula II-a)

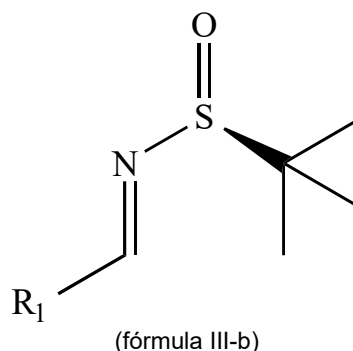
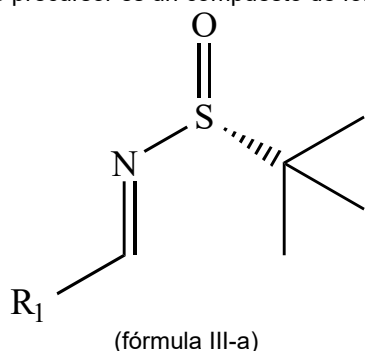
(fórmula II-b)

en donde R_1 y R_2 son como se definen anteriormente y R_4 se selecciona del grupo que comprende alquilo de C_1-C_6 sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido. Preferiblemente, R_4 es terc-butilo. Para la preparación de L-aminoácidos y sus derivados preferiblemente se utiliza un compuesto de fórmula II-b.

5

En la realización preferida el precursor de acuerdo con la invención es un compuesto de fórmula II-a o II-b, en donde R_1 se selecciona del grupo que comprende alquilo de C_1-C_6 sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido; R_2 es hidrógeno; y R_4 se selecciona del grupo que comprende alquilo de C_1-C_6 sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido. En una realización más preferida, el precursor de acuerdo con la invención es un compuesto de fórmula II-a o II-b, en donde R_1 se selecciona del grupo que comprende alquilo de C_1-C_6 sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido; R_2 es hidrógeno; y R_4 es terc-butilo. Dicho precursor es un compuesto de fórmula III-a o III-b:

10



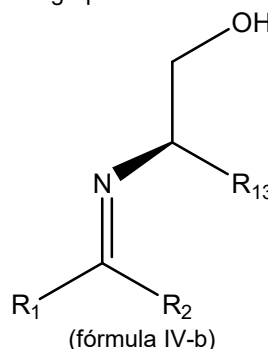
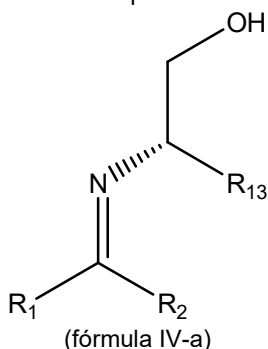
15

En una realización más preferida, el precursor de acuerdo con la invención es un compuesto de fórmula III-a o III-b, en donde R_1 se selecciona del grupo que comprende metilo, hidroximetilo protegido y no protegido, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butanilo, sec-butilo, terc-butilo, fenilo, hidroxifenilo protegido y no protegido, bencilo e hidroxibencilo protegido y no protegido.

20

Los auxiliares quirales denominados "arilalquilo" representan un grupo arilo con uno o más grupos alquilo de C_1-C_6 . El grupo arilalquilo puede estar sustituido o no sustituido. Los ejemplos, opcionalmente sustituidos, son bencilo, feniletilo y arilglicinol, en donde la lista no está completa.

Los auxiliares quirales denominados "arilglicinol" representan un subgrupo de auxiliares quirales denominados "arilalquilo". Por ejemplo, los precursores que tienen un grupo arilglicinol pueden ser un grupo de fórmula IV-a o IV-b:



25

en donde R_{13} es arilo sustituido o no sustituido, como se ha definido anteriormente. Ejemplos de un grupo arilglicinol, opcionalmente sustituido o no sustituido, son fenilglicinol, fenilglicinol protegido o no protegido, en donde la lista no está completa.

30

Los precursores de acuerdo con la invención permiten una reacción rápida y diastereoselectiva con un sintón de carbono-11. Dicha reacción, también denominada reacción de etiquetado, es diastereoselectiva. Debido a la posterior escisión del auxiliar quiral, por ejemplo, por alcoholisis y/o hidrólisis, se forma un enantiómero en exceso. Esto significa que, como resultado, el método de acuerdo con la invención es enantioselectivo.

35

En particular, los precursores de acuerdo con la invención pueden utilizarse para preparar aminoácidos, en particular α -aminoácidos y derivados de los mismos, como ésteres de aminoácidos y amidas de aminoácidos, cuya porción de carbonilo tiene un átomo de carbono-11 en lugar de un átomo de carbono-12. Los restantes átomos de carbono de los aminoácidos y derivados de aminoácidos preferiblemente no tienen átomos de carbono-11. El tiempo requerido para la síntesis de dichos compuestos es inferior a 20 minutos. El rendimiento radioquímico es superior al 10 % (no corregido por descomposición [n.d.c., por sus siglas en inglés]) y superior al 20 % (corregido por descomposición [d.c., por sus siglas

40

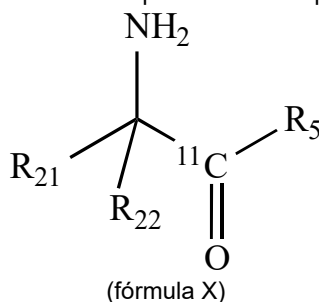
en inglés)), respectivamente, cada uno con respecto al [^{11}C]HCN) formado.

Los precursores de acuerdo con la invención pueden sintetizarse, por ejemplo, por condensación del aldehído correspondiente con una alquilsulfinilamina en presencia de sulfato de cobre anhidro en diclorometano a temperatura ambiente y, opcionalmente, purificarse posteriormente por cromatografía.

Además, de acuerdo con la invención, se proporciona un método para el etiquetado diastereoselectivo de un precursor de acuerdo con la invención con carbono-11, en donde el precursor se hace reaccionar con un sintón etiquetado con carbono-11 a un compuesto etiquetado con carbono-11 que tiene un grupo carbonilo etiquetado con carbono-11. Preferiblemente, el sintón etiquetado con carbono-11 es [^{11}C]R₃₁CN, en donde R₃₁ se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, un metal alcalino como el litio, el sodio o el potasio, acetilo y alquilsililo. Preferiblemente, R₃₁ es hidrógeno, sodio o potasio, particularmente preferido el hidrógeno o un alquilsililo, particularmente preferido el hidrógeno. Un ejemplo preferido de un alquilsililo es el trimetilsililo. R₃₁ puede estar presente como catión del anión [^{11}C]CN- [^{11}C]R₃₁CN se pasa preferiblemente a través de la mezcla de reacción que contiene el precursor y opcionalmente los disolventes y excipientes como una corriente de gas. El [^{11}C]R₃₁CN se prepara preferiblemente por conversión a partir del [^{11}C]CO₂. Esto puede hacerse mediante métodos conocidos. La reacción del precursor con el sintón no es una reacción específica. Más bien, depende del auxiliar quiral y/o de las condiciones de reacción, especialmente de los excipientes añadidos y/o de los disolventes empleados, cuál de los dos enantiómeros se obtiene en la reacción del precursor con el sintón. Por lo tanto, dicha reacción no es una reacción específica.

El compuesto etiquetado con carbono-11 puede ser, por ejemplo, un aminoácido y derivados del mismo, tales como ésteres de aminoácidos y amidas de aminoácidos, preferiblemente α -aminoácidos y derivados de los mismos, tales como ésteres de α -aminoácidos y amidas de α -aminoácidos, particularmente preferidos los L- α -aminoácidos y derivados de los mismos, tales como ésteres de L- α -aminoácidos y amidas de L- α -aminoácidos. Sin embargo, el compuesto etiquetado con carbono-11 puede ser también D- α -aminoácidos y derivados de los mismos, como ésteres de D- α -aminoácidos y amidas de D- α -aminoácidos. El método de acuerdo con la invención permite la preparación enantioselectiva bien de los L- α -aminoácidos y derivados de los mismos, como los ésteres de L- α -aminoácidos y las amidas de L- α -aminoácidos, bien de los D- α -aminoácidos y derivados de los mismos, como los ésteres de D- α -aminoácidos y las amidas de D- α -aminoácidos.

Por ejemplo, los compuestos etiquetados con carbono-11 pueden ser compuestos de fórmula X:



en donde

R₂₁ y R₂₂ tienen el significado dado anteriormente en relación con los residuos R₁ y R₂ del precursor de acuerdo con la invención,

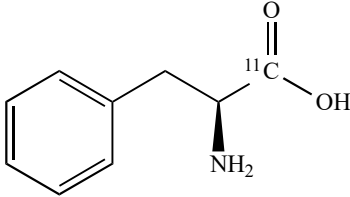
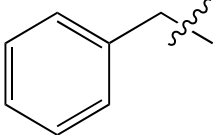
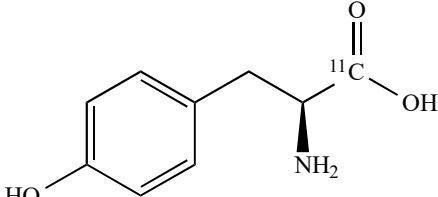
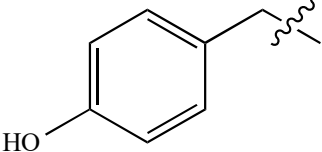
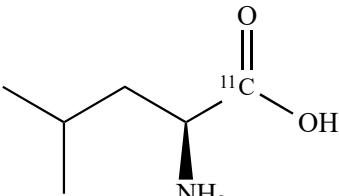
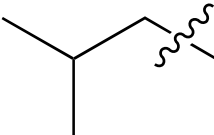
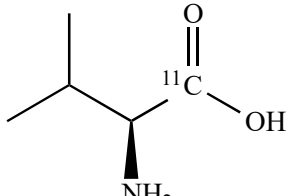
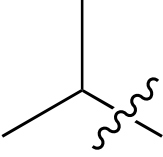
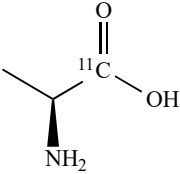
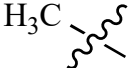
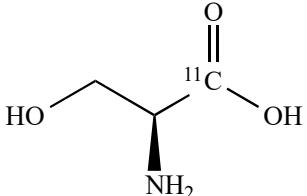
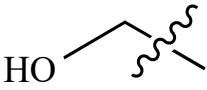
R₅ se selecciona del grupo que comprende OR₆ y NR₇R₈, y

R₆, R₇ y R₈ se seleccionan independientemente del grupo que comprende hidrógeno, alquilo de C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alqueno de C₂-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido. Los términos "alquilo", "alqueno", "arilo", "heteroarilo" y "sustituido" pueden tener los significados indicados anteriormente en relación con el precursor de acuerdo con la invención. R₇ y R₈ preferiblemente son hidrógeno.

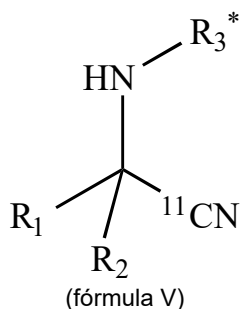
Para la preparación de un compuesto de fórmula X que tenga determinados residuos R₂₁ y R₂₂ se selecciona convenientemente un precursor que, aparte de los grupos protectores proporcionados opcionalmente en los residuos R₁ y/o R₂, tenga residuos R₁ y R₂ que correspondan a los residuos R₂₁ y R₂₂ del compuesto de fórmula X. Cuando se utiliza un precursor que tenga grupos protectores en los residuos R₁ y/o R₂, el método de acuerdo con la invención puede incluir la escisión de los grupos protectores.

En la tabla 1 se dan ejemplos de compuestos de fórmula X, en donde la lista no está completa. En estos compuestos, cada R₂ es hidrógeno y R₅ es hidroxilo.

Tabla 1

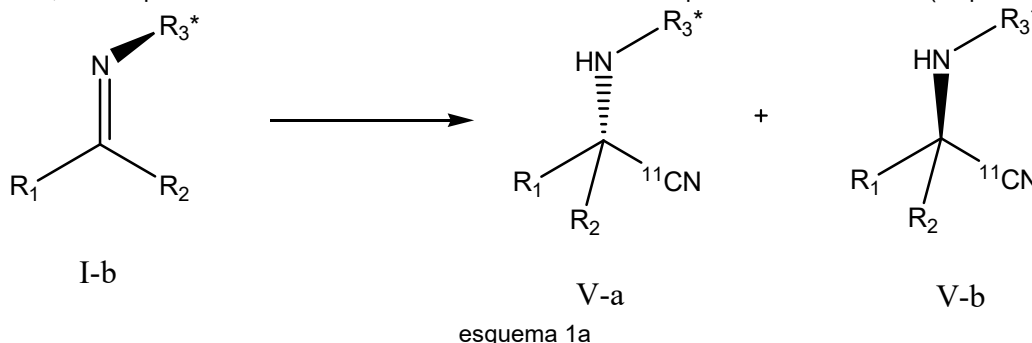
Núm. de fórmula	Compuesto	R ¹
X-11	 <p>([1-¹¹C]-L-fenilalanina)</p>	 <p>(bencilo)</p>
X-12	 <p>([1-¹¹C]-L-tirosina)</p>	 <p>(para-hidroxifenilbencilo)</p>
X-13	 <p>([1-¹¹C]-L-leucina)</p>	 <p>(iso-butilo)</p>
X-14	 <p>([1-¹¹C]-L-valina)</p>	 <p>(iso-propilo)</p>
X-15	 <p>([1-¹¹C]-L-alanina)</p>	 <p>(metilo)</p>
X-16	 <p>([1-¹¹C]-L-serina)</p>	 <p>(hidroximetilo)</p>

El método de acuerdo con la invención puede incluir la reacción del precursor de acuerdo con la invención con el síntón etiquetado con carbono-11 a un compuesto de fórmula V:

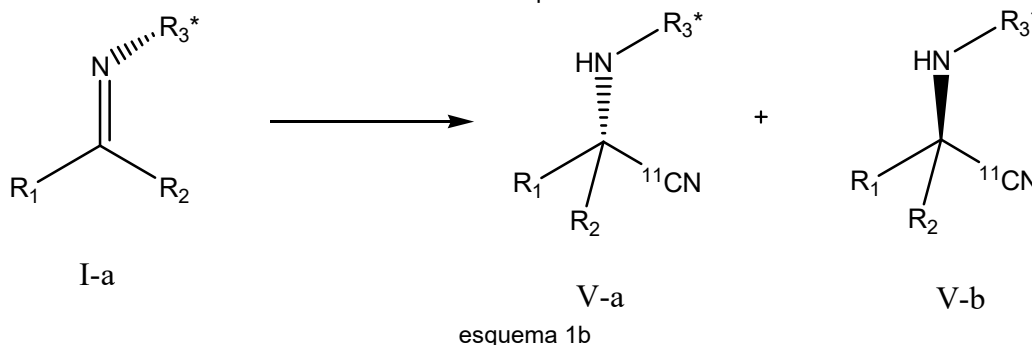


5 en donde R_1 , R_2 , y R_3 tienen los significados dados en la reivindicación 1. Las condiciones de reacción se seleccionan preferiblemente de forma que el sintón etiquetado con carbono-11 se una al precursor por adición nucleófila. Preferiblemente, la reacción tiene lugar en un disolvente aprótico, por ejemplo 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, dietiléter, metil-terc-butiléter, tolueno, bencol, diclorometano y otros disolventes halogenados, en donde la enumeración no es completa, un disolvente orgánico prótico, por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol, o los disolventes agua, DMSO y DMF, en donde la lista no es completa, o mezclas de un disolvente aprótico y un disolvente orgánico prótico. Se prefiere una mezcla de disolventes que tenga una proporción de mezcla del disolvente aprótico y del disolvente orgánico prótico en cualquier proporción concebible. Se prefiere especialmente una proporción de mezcla de 8 a 2 basada en el volumen. Una mezcla de disolventes particularmente preferida es una mezcla de 1,4-dioxano y metanol. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 10 a 60 °C, particularmente preferida a temperatura ambiente. El tiempo de reacción puede ser de entre 1 y 10 minutos. La mezcla de reacción, además del precursor, el sintón etiquetado con carbono-11 y el disolvente, puede contener uno o más excipientes. Dicho excipiente puede ser una sal de adición como el fluoruro de cesio, el "fluoruro de tetrabutilamonio" (TBAF), el dioduro de estaño, el tricloruro de aluminio u otros ácidos de Lewis o sales de fluoruro, en donde se prefiere el fluoruro de cesio. Cuando se utiliza [^{11}C]HCN como sintonía, los rendimientos de etiquetado son del 70 al 95 % con respecto al [^{11}C]HCN empleado.

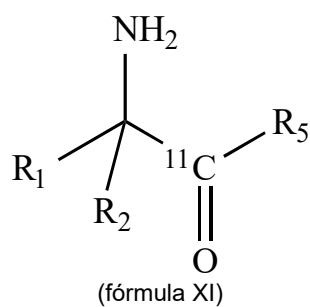
20 Preferiblemente, un compuesto de fórmula I-b se hace reaccionar a un compuesto de fórmula V-a (esquema 1a):



25 La reacción de acuerdo con el esquema 2a es particularmente ventajosa si el método de acuerdo con la invención se va a emplear para la preparación de L-aminoácidos y sus derivados. Depende del precursor, especialmente del auxiliar quiral del precursor empleado, y de las condiciones de reacción, especialmente de los excipientes y de los disolventes, cuál de los dos compuestos V-a o V-b se obtiene en exceso. Preferiblemente, un compuesto de fórmula I-a se hace reaccionar a un compuesto de fórmula V-a o V-b (esquema 1b): Depende del precursor, especialmente del auxiliar quiral del precursor empleado, y de las condiciones de reacción, especialmente de los excipientes y de los disolventes, cuál de los dos compuestos V-a o V-b se obtiene en exceso. La reacción del precursor I con el sintón no es una reacción específica.

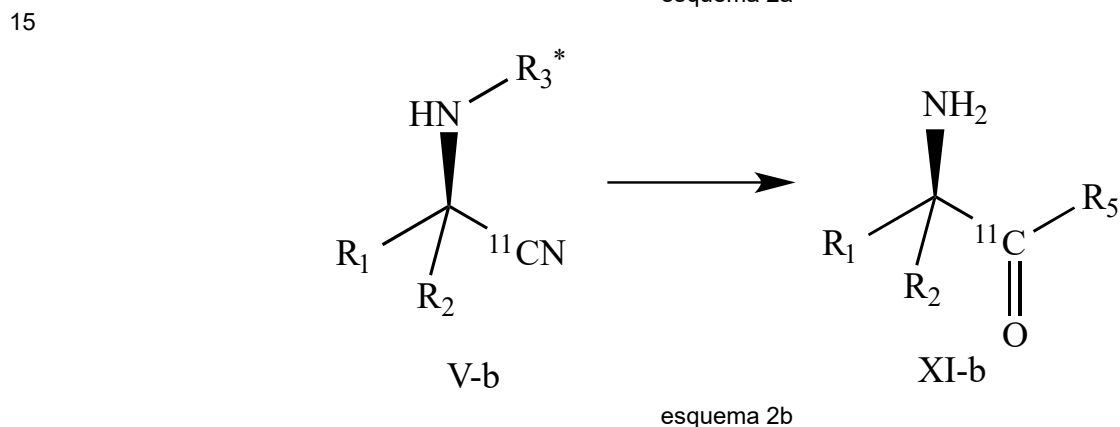
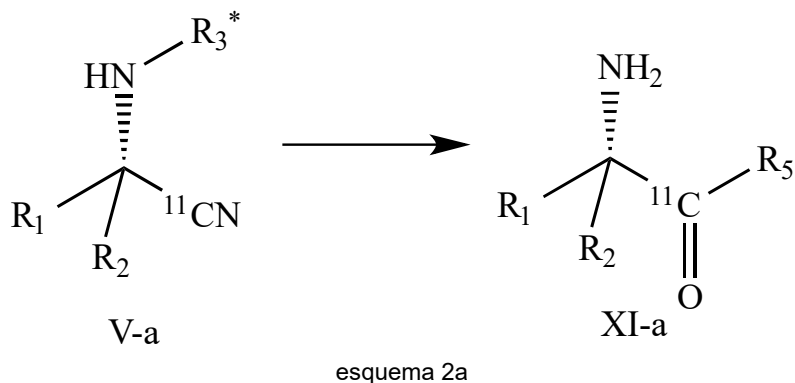


35 En la siguiente etapa, el compuesto de fórmula V puede convertirse en un compuesto de fórmula XI mediante alcoholisis o hidrólisis (la alcoholisis da como resultado OR_6 , la hidrólisis da como resultado NR_7R_8 u OH), en donde la alcoholisis da como resultado $\text{R}_5 = \text{OR}_6$ y la hidrólisis da como resultado $\text{R}_5 = \text{NR}_7\text{R}_8$ u OH :



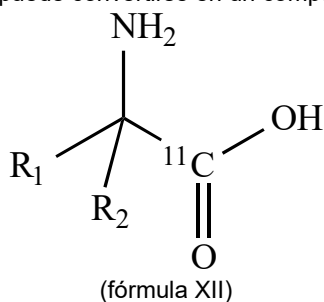
5 en donde R₁, R₂ y R₅ son como se han definido anteriormente, con la disposición de que R₅ no es OH (es decir, R₆ no es hidrógeno). El compuesto de fórmula XI no comprende aminoácidos. Aparte de esto y siempre que el precursor no tenga un grupo protector, el compuesto de fórmula XI corresponde al compuesto de fórmula X. Es decir, R₁ y R₂ corresponden a R₂₁ y R₂₂. Sin embargo, si el precursor tiene grupos protectores, entonces R₁ y/o R₂, dependiendo de si ambos residuos tienen un grupo protector o sólo uno de ellos, pueden convertirse en los residuos R₂₁ y R₂₂ mediante la escisión de los grupos protectores.

10 La conversión del compuesto de fórmula V-a en un compuesto de fórmula XI-a se muestra en el esquema 2a, la conversión del compuesto de fórmula V-b en un compuesto de fórmula XI-b se muestra en el esquema 2b:



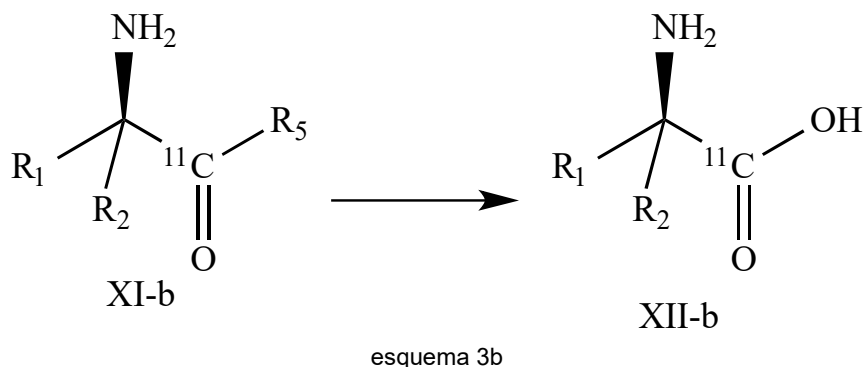
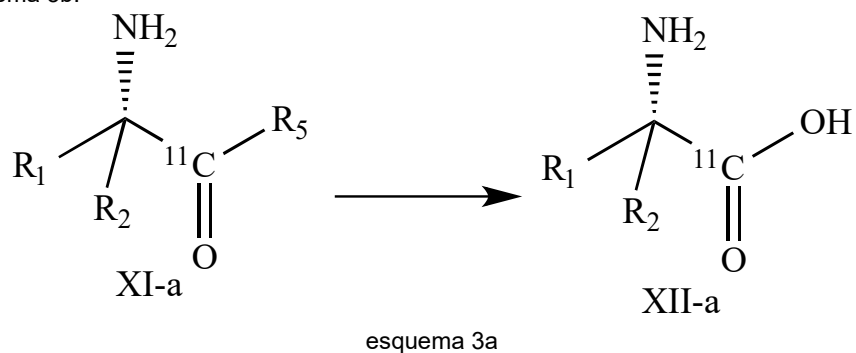
15 La reacción de acuerdo con el esquema 2a es particularmente ventajosa si el método de acuerdo con la invención se va a emplear para la preparación de L-aminoácidos y sus derivados.

20 Posteriormente, el compuesto de fórmula XI puede convertirse en un compuesto de fórmula XII mediante hidrólisis:



5 en donde R_1 y R_2 son como se definen anteriormente. El compuesto de fórmula XII solo comprende aminoácidos. Aparte de esto y siempre que el precursor no tenga un grupo protector, el compuesto de fórmula XII corresponde al compuesto de fórmula X. Es decir, R_1 y R_2 corresponden a R_{21} y R_{22} . Sin embargo, si el precursor tiene grupos protectores, entonces R_1 y/o R_2 , dependiendo de si ambos residuos tienen un grupo protector o sólo uno de ellos, pueden convertirse en los residuos R_{21} y R_{22} mediante la escisión de los grupos protectores. La hidrólisis puede llevarse a cabo en condiciones de reacción conocidas por el experto en la técnica. La hidrólisis puede llevarse a cabo en condiciones ácidas o básicas.

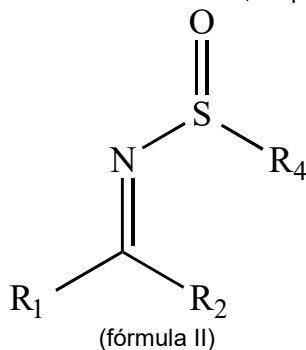
10 La conversión del compuesto de fórmula XI-a en un compuesto de fórmula XII-a mediante hidrólisis se muestra en el esquema 3a, la conversión del compuesto de fórmula XI-b en un compuesto de fórmula XII-b mediante hidrólisis se muestra en el esquema 3b:



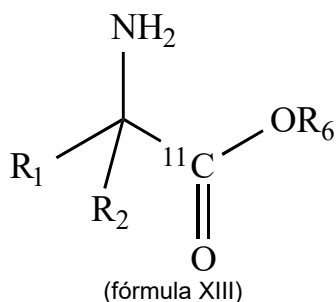
15 La reacción de acuerdo con el esquema 3a es particularmente ventajosa si el método de acuerdo con la invención se va a emplear para la preparación de L-aminoácidos y sus derivados.

20 En lugar de una alcoholisis del compuesto de fórmula V a un compuesto de fórmula XI y la subsiguiente hidrólisis opcional del compuesto de fórmula XI a un compuesto de fórmula XII se puede proporcionar una hidrólisis directa de la fórmula V a un compuesto de fórmula XII.

En una realización preferida del método de acuerdo con la invención, un precursor de fórmula II:

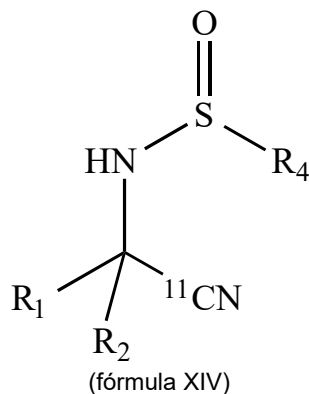


25 se utiliza para la preparación de un compuesto de fórmula XIII:



5 en donde R_1 , R_2 , R_4 y R_6 tienen los significados indicados anteriormente. Siempre que los residuos R_1 y/o R_2 no tengan grupos protectores, el compuesto XIII puede corresponder al compuesto X, en donde R_5 es $-O-R_6$. R_4 es preferiblemente terc-butilo, R_2 preferiblemente hidrógeno. Si los residuos R_1 y/o R_2 tienen grupos protectores, el compuesto de fórmula XIII puede convertirse en un compuesto de fórmula X mediante la escisión de los grupos protectores.

10 En primer lugar, la realización preferida puede incluir la reacción del compuesto de fórmula II con el sintón etiquetado con carbono-11 para obtener un compuesto de fórmula XIV:

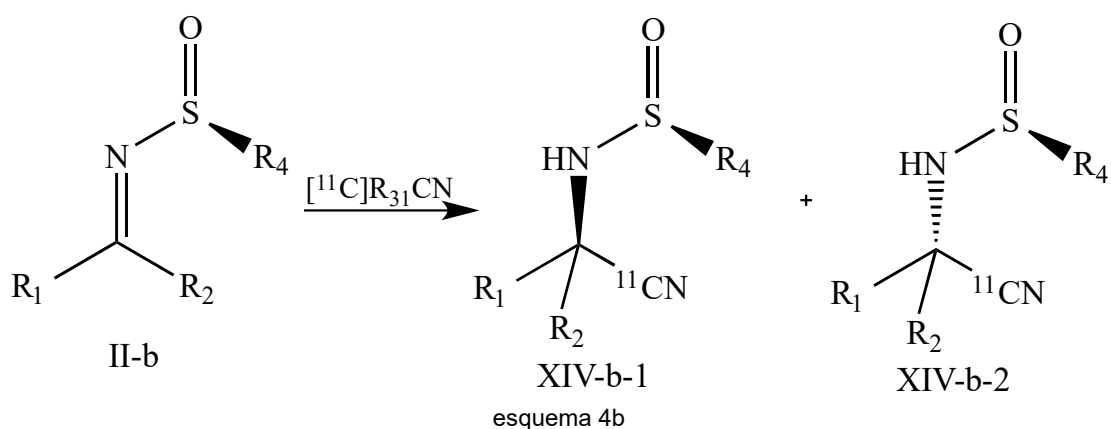
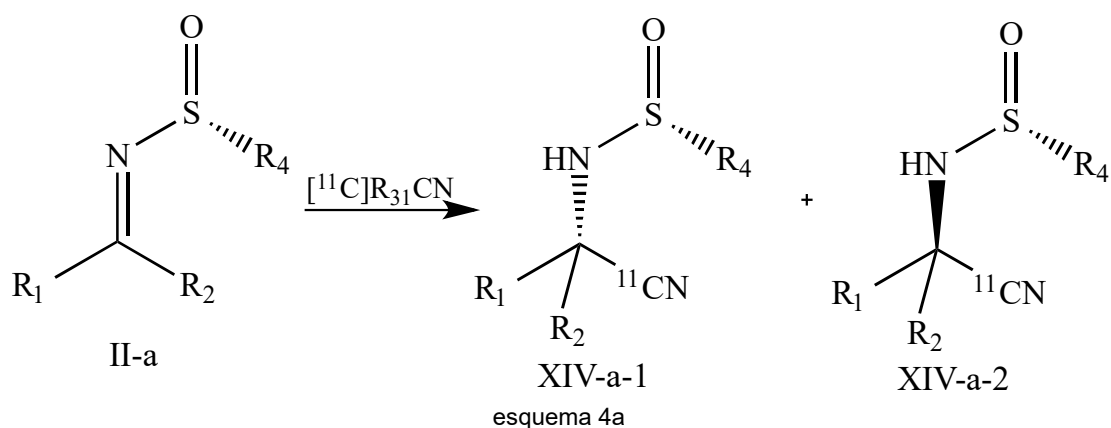


15 en donde R_1 , R_2 y R_4 tienen los significados indicados anteriormente. Las condiciones de reacción se seleccionan preferiblemente de forma que el sintón etiquetado con carbono-11 se una al precursor por adición nucleófila. Preferiblemente, la reacción tiene lugar en un disolvente aprótico, por ejemplo 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, dietiléter, metil-terc-butiléter, tolueno, bencol, diclorometano y otros disolventes halogenados, en donde la enumeración no es completa, un disolvente orgánico prótico, por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol, o los disolventes agua, DMSO y DMF, en donde la lista no está completa, o mezclas de un disolvente aprótico y un disolvente orgánico prótico. Se prefiere una mezcla de disolventes que tenga una proporción de mezcla del disolvente aprótico y del disolvente orgánico prótico en cualquier proporción concebible. Se prefiere una mezcla de disolventes que tenga una proporción de mezcla del disolvente aprótico y del disolvente orgánico prótico en cualquier proporción concebible, preferiblemente en el intervalo de 7 a 3 a 9 a 1 basado en el volumen. Se prefiere especialmente una proporción de mezcla de 8 a 2 basada en el volumen. Una mezcla de disolventes particularmente preferida es una mezcla de 1,4-dioxano y metanol. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 10 a 60 °C, particularmente preferida a temperatura ambiente. El tiempo de reacción puede ser de entre 1 y 10 minutos. La mezcla de reacción, además del precursor, el sintón etiquetado con carbono-11 y el disolvente, puede contener uno o más excipientes. Ejemplos de dicho excipiente son el fluoruro de cesio, el fluoruro de tetrabutylamonio, el dióxido de estaño, el tricloruro de aluminio u otros ácidos de Lewis o sales de fluoruro. Cuando se utiliza $[^{11}\text{C}]\text{HCN}$ como sintón, los rendimientos de etiquetado son del 70 al 95 % con respecto al $[^{11}\text{C}]\text{HCN}$ empleado. La conversión del compuesto de fórmula II-a en una mezcla de los enantiómeros de fórmula XIV-a-1 y XIV-a-2 se muestra en el esquema 4a, la conversión del compuesto de fórmula II-b en una mezcla de los enantiómeros de fórmula XIV-b-1 y XIV-b-2 se muestra en el esquema 4b. El auxiliar quiral del precursor y las condiciones de reacción seleccionadas, especialmente los excipientes empleados y/o los disolventes empleados determinan cuál de los dos productos de reacción se obtiene en exceso.

20

25

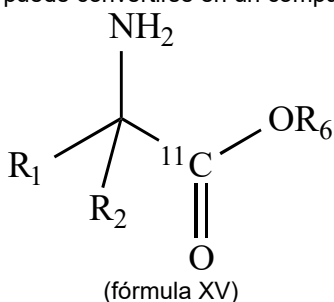
30



5

La reacción de acuerdo con el esquema 4b es particularmente ventajosa si el método de acuerdo con la invención se va a emplear para la preparación de L-aminoácidos y sus derivados.

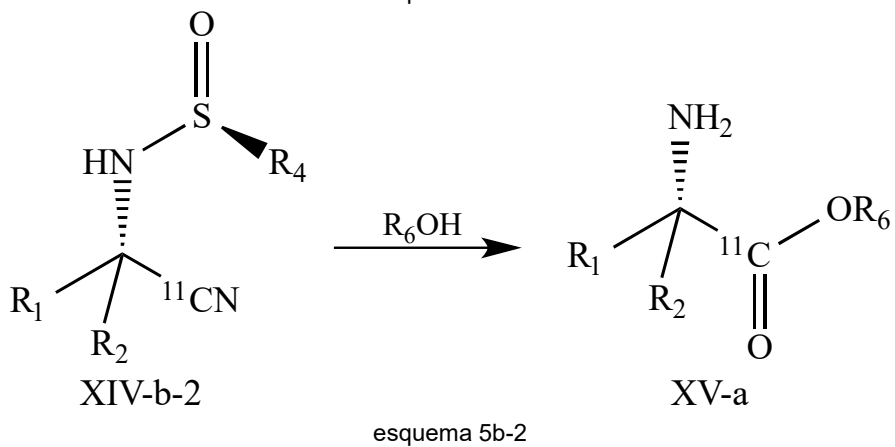
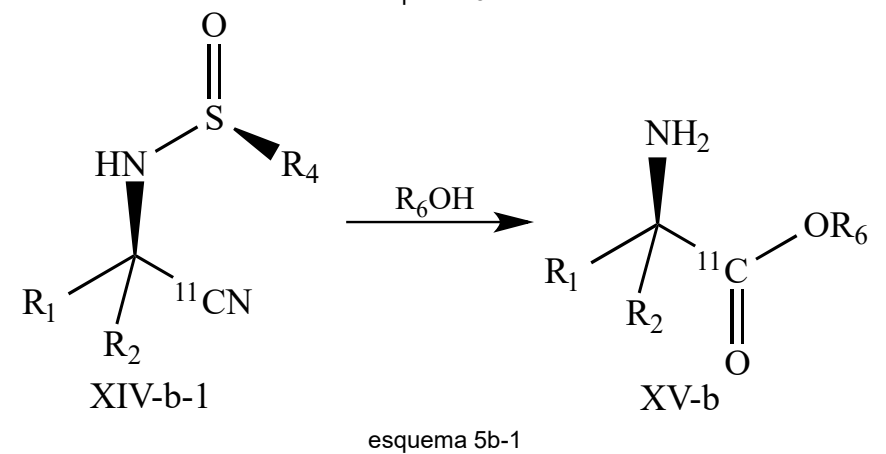
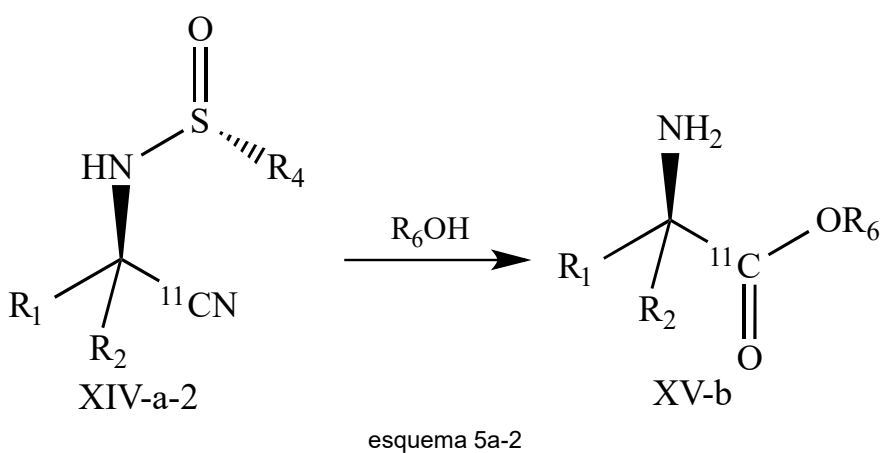
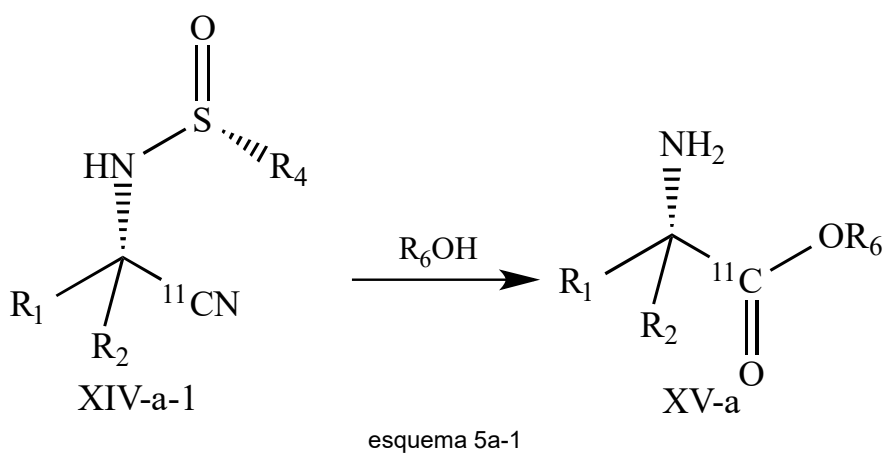
10 Posteriormente, el compuesto de fórmula IV puede convertirse en un compuesto de fórmula XV mediante alcoholísis:



15 en donde R_1 , R_2 y R_6 son como se han definido anteriormente, siempre que R_6 no sea hidrógeno. El compuesto de fórmula XV no comprende aminoácidos. Aparte de esto y siempre que el precursor no tenga un grupo protector, el compuesto de fórmula XV corresponde al compuesto de fórmula X. Es decir, R_1 y R_2 corresponden a R_{21} y R_{22} . Sin embargo, si el precursor tiene grupos protectores, entonces R_1 y/o R_2 , dependiendo de si ambos residuos tienen un grupo protector o sólo uno de ellos, pueden convertirse en los residuos R_{21} y R_{22} mediante la escisión de los grupos protectores.

20 La alcoholísis se lleva a cabo empleando un alcohol que tiene el grupo R_6 y que se ilustra en los esquemas 5a y 5b como R_6OH . La alcoholísis puede llevarse a cabo en condiciones de reacción conocidas por el experto en la técnica. El tiempo de reacción puede ser, por ejemplo, de 5 a 60 minutos, la temperatura de reacción puede ser, por ejemplo, de 60 a 150 °C. La conversión del compuesto de fórmula XIV-a-1 en un compuesto de fórmula XV-a se muestra en el esquema 5a-1, la conversión del compuesto de fórmula XIV-b-1 en un compuesto de fórmula XV-b se muestra en el esquema 5a-2, la conversión del compuesto de fórmula XIV-b-2 en un compuesto de fórmula XV-b se muestra en el esquema 5b-1, y la conversión del compuesto de fórmula XIV-b-2 en un compuesto de fórmula XV-a se muestra en el esquema 5b-2.

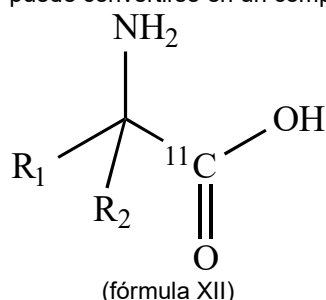
25



5

Para la preparación de los L-aminoácidos y sus derivados se prepara preferiblemente el compuesto de fórmula XV-a.

Posteriormente, el compuesto de fórmula XV puede convertirse en un compuesto de fórmula XII mediante hidrólisis:



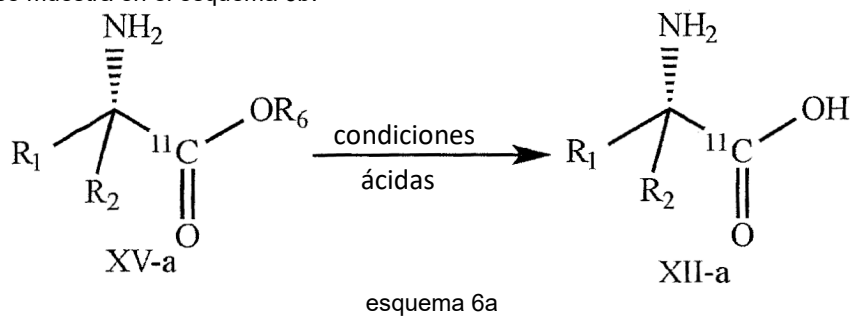
5

en donde R₁ y R₂ son como se definen anteriormente. Siempre que el precursor no tenga un grupo protector, el compuesto de fórmula XII corresponde al compuesto de fórmula X, en donde R₅ es hidroxilo. Es decir, R₁ y R₂ corresponden a R₂₁ y R₂₂. Sin embargo, si el precursor tiene grupos protectores, entonces R₁ y/o R₂, dependiendo de si ambos residuos tienen un grupo protector o sólo uno de ellos, pueden convertirse en los residuos R₂₁ y R₂₂ mediante la escisión de los grupos protectores.

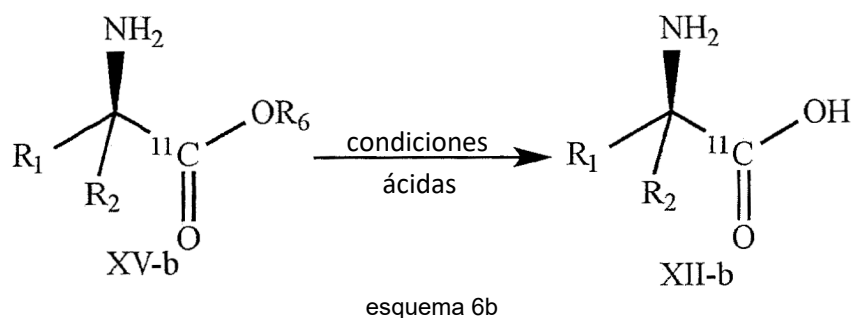
10

15

La hidrólisis puede llevarse a cabo en condiciones ácidas. Por ejemplo, puede emplearse ácido clorhídrico concentrado acuoso para la hidrólisis. La temperatura de reacción puede ser, por ejemplo, de 100 a 250 °C, y el tiempo de reacción puede ser de 2 a 20 minutos. La conversión del compuesto de fórmula XV-a en un compuesto de fórmula XII-a mediante hidrólisis se muestra en el esquema 6a, la conversión del compuesto de fórmula XV-b en un compuesto de fórmula XII-b mediante hidrólisis se muestra en el esquema 6b:



20

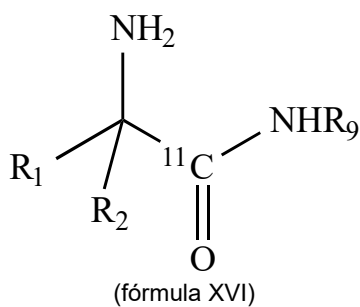


25

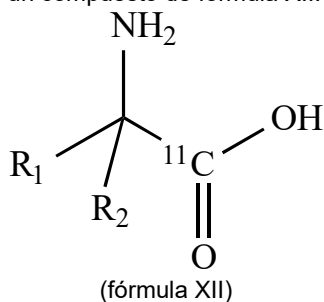
Para la preparación de L-aminoácidos y sus derivados se hace reaccionar el compuesto de fórmula XV-a con el compuesto de fórmula XII-a. Para la preparación de D-aminoácidos y sus derivados se hace reaccionar el compuesto de fórmula XV-b con el compuesto de fórmula XII-b.

30

Como alternativa a la alcoholisis de los compuestos de fórmula XIV, que puede ir seguida opcionalmente de una hidrólisis, los compuestos de fórmula XIV pueden someterse directamente a una hidrólisis directa. Aquí, el compuesto de fórmula XIV se convierte primero en un compuesto de fórmula XVI:

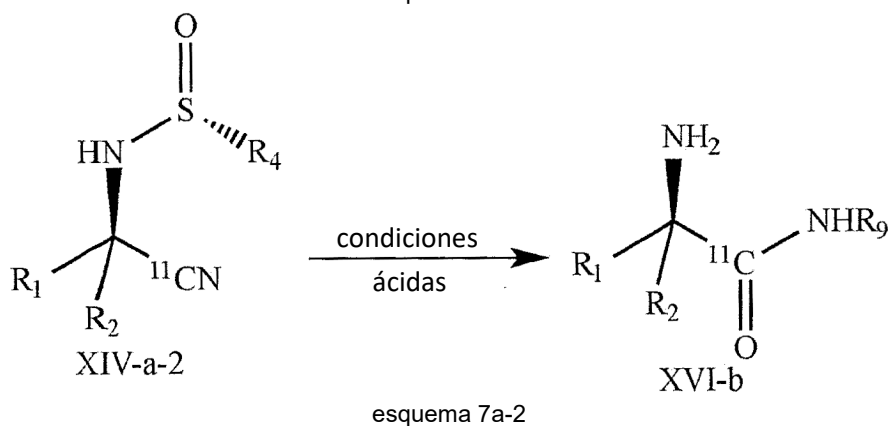
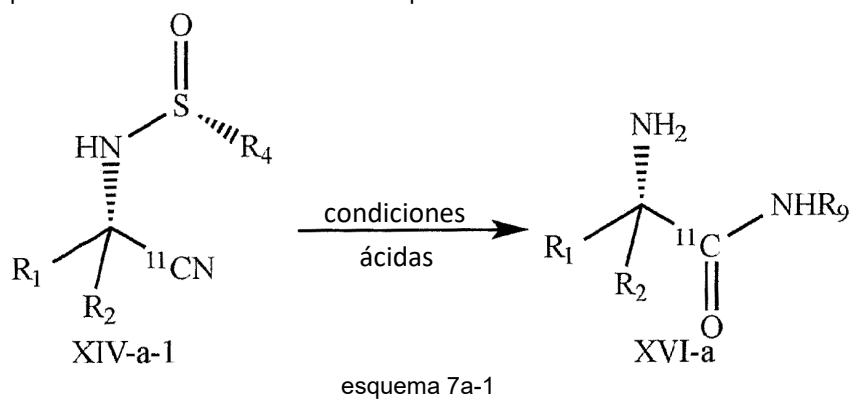


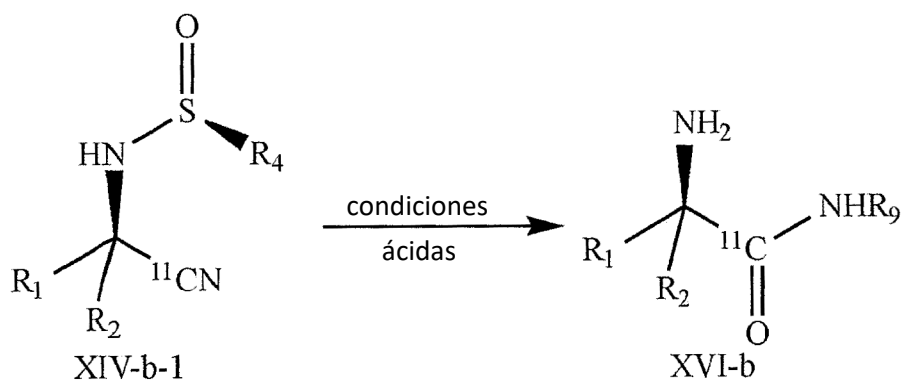
5 en donde R₁ y R₂ son como se definen en la reivindicación 6 y R₉ se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, alquilo de C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alqueno de C₂-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido. Preferiblemente, R₉ es hidrógeno. A continuación, la hidrólisis puede continuar convirtiendo el compuesto de fórmula XVI en un compuesto de fórmula XII:



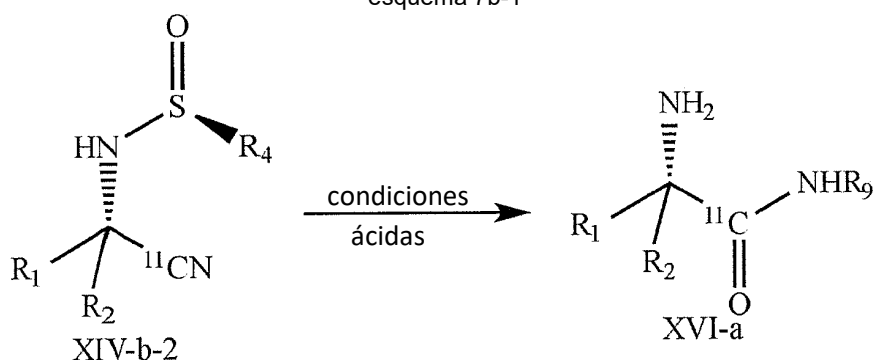
10 en donde R₁ y R₂ son como se definen anteriormente. La hidrólisis directa puede llevarse a cabo en condiciones ácidas o básicas, preferiblemente ácidas. Por ejemplo, puede emplearse ácido clorhídrico concentrado acuoso para la hidrólisis ácida. La temperatura de reacción puede ser, por ejemplo, de 100 a 250 °C, y el tiempo de reacción puede ser de 2 a 20 minutos.

15 La conversión del compuesto de fórmula XIV-a-1 en un compuesto de fórmula XVI-a se muestra en el esquema 7a-1, la conversión del compuesto de fórmula XIV-a-2 en un compuesto de fórmula XVI-b se muestra en el esquema 5a-2, la conversión a un compuesto de fórmula XIV-b-1 en un compuesto de fórmula XVI-b se muestra en el esquema 7b-1, y la conversión de un compuesto de fórmula XIV-b-2 en un compuesto de fórmula XVI-a se muestra en el esquema 7b-2.





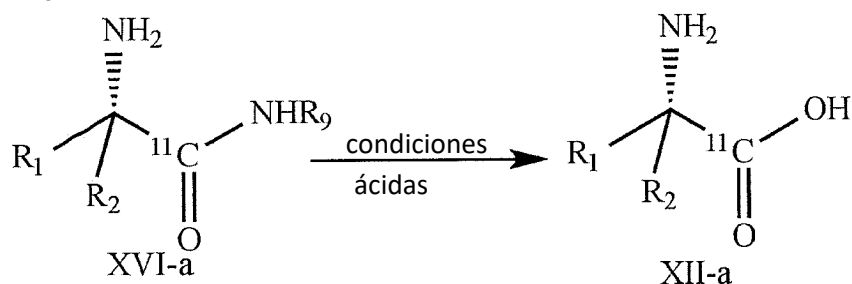
esquema 7b-1



esquema 7b-2

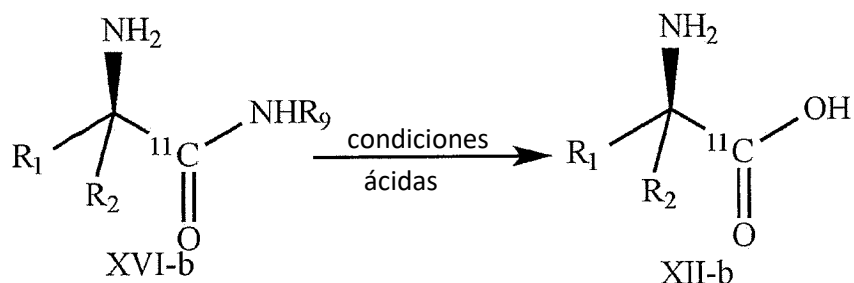
5

La conversión del compuesto de fórmula XVI-a en un compuesto de fórmula XII-a mediante hidrólisis se muestra en el esquema 8a, la conversión del compuesto de fórmula XVI-b en un compuesto de fórmula XII-b mediante hidrólisis se muestra en el esquema 8b:



esquema 8a

10



esquema 8b

15

Para la preparación de L-aminoácidos y sus derivados se hace reaccionar el compuesto de fórmula XVI-a con el compuesto de fórmula XII-a. Para la preparación de D-aminoácidos y sus derivados se hace reaccionar el compuesto de fórmula XVI-b con el compuesto de fórmula XII-b.

20

Si los residuos R_1 y R_2 son residuos no protegidos, se puede prever que los residuos R_1 y R_2 de un compuesto de las fórmulas XI, XII, XIII, XV o XVI correspondan a los residuos R_{21} y/o R_{22} del compuesto X. Sin embargo, si el residuo R_1 es un residuo protegido, se puede prever que el residuo R_1 de un compuesto de las fórmulas XI, XII, XIII, XV o XVI se

convierta en el residuo R₂₁ del compuesto X por escisión de uno o más grupos protectores. Si el residuo R₂ es un residuo protegido, se puede prever que el residuo R₂ de un compuesto de las fórmulas XI, XII, XIII, XV o XVI se convierta en el residuo R₂₂ del compuesto X mediante la escisión de uno o más grupos protectores.

5 El método de acuerdo con la invención puede llevarse a cabo en un sistema de microfluidos, especialmente un reactor de microfluidos. El sistema de microfluidos puede ser, por ejemplo, la plataforma ISAR® ofrecida por General Electric. El sistema de microfluidos puede incluir cartuchos de limpieza para someter a limpieza el compuesto objetivo, es decir, un compuesto de fórmula X, o un intermedio. El sistema de microfluidos puede tener un chip de polímero en el que se puede llevar a cabo la síntesis de los aminoácidos etiquetados con carbono-11 o derivados de los mismos. El método de acuerdo con la invención puede ser un método automatizado.

El método de acuerdo con la invención se lleva a cabo preferiblemente como una síntesis no asociada al portador (síntesis n.c.a.).

15 Para obtener un compuesto de fórmula X enantioméricamente puro, el método de acuerdo con la invención puede incluir una etapa de purificación para separar el enantiómero no deseado. La etapa de purificación puede ser, por ejemplo, una purificación enzimática o una separación quiral. Si el objetivo del método de acuerdo con la invención es preparar un L-aminoácido o un derivado del mismo, entonces el correspondiente D-aminoácido o su derivado, respectivamente, puede separarse mediante la etapa de purificación.

20 El método de acuerdo con la invención permite tiempos de síntesis de menos de 20 minutos para la preparación de aminoácidos etiquetados con carbono-11 o sus derivados, incluyendo de hecho (i) la conversión de [¹¹C]CO₂ a [¹¹C]R₃₁CN, (ii) la incorporación de [¹¹C]R₃₁CN en el precursor, y (iii) la alcoholisis, y opcionalmente la hidrólisis posterior, o la hidrólisis directa del grupo nitrilo al ácido carboxílico opcionalmente sustituido.

25 Los aminoácidos etiquetados con carbono-11 preparados mediante el método de acuerdo con la invención o los derivados de los mismos pueden reaccionar además con péptidos, especialmente oligopéptidos, o análogos de péptidos. Los aminoácidos etiquetados con carbono-11 preparados mediante el método de acuerdo con la invención o los derivados de los mismos pueden utilizarse para la incorporación en péptidos, proteínas o anticuerpos.

30 Sin querer estar atado a una explicación, la invención se basa en los siguientes hallazgos: mediante la selección selectiva del disolvente óptimo, preferiblemente 1,4-dioxano en una proporción con respecto al metanol de 4:1, y de los excipientes, preferiblemente fluoruro de cesio (CsF) se pueden conseguir altos excesos diastereoméricos (*de*) en tiempos de reacción muy cortos. Por un lado, en dioxano puro, diclorometano, tolueno u otros disolventes apróticos no polares, añadiendo fluoruro de cesio, los valores de *de* son muy buenos (70 % a >90 %). Pero el CsF es apenas soluble en estos disolventes, lo que hace que el tiempo de reacción se prolongue inesperadamente hasta varias horas o días, respectivamente. En cambio, el excipiente CsF es más soluble en disolventes polares próticos como el agua, el DMSO o varios alcoholes como el metanol, el etanol y el propanol. Así, los tiempos de reacción disminuyen a menos de una hora. Sin embargo, la estereoselectividad cambia a peor (<50 %) e incluso se voltea en esa ocasión. Estos dos efectos opuestos han llevado a la constatación de que, en principio, seleccionando adecuadamente disolventes y/o excipientes, se pueden aislar tanto el L-aminoácido como el D-aminoácido a partir del mismo precursor de (S)-sulfonilimina enantioméricamente puro con una buena estereoselectividad (>30 % *ee* o *de*, respectivamente en el caso del compuesto intermedio). Los inventores han encontrado que, en una mezcla de dioxano con poco metanol o agua, es decir, una proporción preferiblemente del 10 al 20 % basado en el volumen, la solubilidad del excipiente CsF aumenta fuertemente y, por lo tanto, el tiempo de reacción disminuye a menos de 20 min. En este caso, los valores *de* fueron un buen 70 a 80 %. Tras la liberación del aminoácido enriquecido o de su derivado por hidrólisis ácida, siendo también posible una hidrólisis básica, puede tener lugar una purificación enzimática. Por ejemplo, el D-aminoácido puede eliminarse mediante una D-α-aminoácido oxidasa (D-AAO) inmovilizada. Esto también es posible a la inversa. Mediante el uso de la enzima L-α-aminoácido oxidasa (L-AAO) en principio también es posible aislar el D-aminoácido enantiomérico.

50 Mediante los métodos de acuerdo con la invención pueden obtenerse aminoácidos y derivados de los mismos, sin purificación como una purificación enzimática o quiral, con un valor *ee* del 30 % o más, preferiblemente del 50 % o más, más preferiblemente del 70 % o más, y particularmente preferido del 90 % o más. Mediante los métodos de acuerdo con la invención pueden obtenerse actividades específicas de aproximadamente 20 a 70 GBq/μmol. Se pueden conseguir actividades específicas más altas, lo que requiere el empleo de gases extremadamente puros, especialmente nitrógeno y/o hidrógeno.

60 Las ventajas de los métodos de acuerdo con la invención sobre el método de Xing et al., residen particularmente en la reacción diastereoselectiva de un precursor quiral con [¹¹C]R₃₁CN. Es posible preparar específicamente aminoácidos L o D. Además, el precursor no necesita ser preparado de forma intermedia en el módulo de síntesis, sino que es termodinámicamente estable y, por tanto, puede ser almacenado.

65 De acuerdo con la invención se puede proporcionar además un kit de reactivos que puede incluir un precursor de acuerdo con la invención para la preparación enantioselectiva de un aminoácido etiquetado con carbono-11 o un derivado del mismo, un disolvente y uno o más excipientes. Además, el kit de reactivos de acuerdo con la invención puede incluir uno o más cartuchos de limpieza. El kit de reactivos de acuerdo con la invención permite la preparación enantioselectiva

automatizada del aminoácido etiquetado con carbono-11 o del derivado del mismo.

La invención se explica en detalle con respecto a ejemplos que no pretenden limitar la invención. Aquí,

5 La Fig. 1 muestra un cromatograma de HPLC radioquímico que muestra los resultados de la reacción de etiquetado en la preparación diastereoselectiva de [1-¹¹C]-L tirosina (compuesto X-12);

La Fig. 2 muestra un cromatograma de HPLC radioquímico que muestra los productos de reacción después de la hidrólisis y antes de la purificación;

10

La Fig. 3 muestra un cromatograma de HPLC radioquímico que muestra los resultados de la purificación con un cartucho SPE; y

15

La Fig. 4 muestra un cromatograma de HPLC radioquímico que muestra los resultados de la purificación enzimática.

Regla general de síntesis para el etiquetado diastereoselectivo de α -aminoácidos con [¹¹C]HCN

Inicio: Formación de [¹¹C]HCN a partir de [¹¹C]CO₂

20

En primer lugar, el [¹¹C]CO₂ formado en el ciclotrón se dirige a la celda caliente y se absorbe allí en un tamiz molecular (4Å). Mientras tanto, el nitrógeno fluye a través del tamiz molecular y arrastra las impurezas no deseadas. Ahora, el tamiz molecular se calienta a una temperatura de 350 °C, en donde a partir de aproximadamente 200 °C el [¹¹C]CO₂ capturado se desorbe del tamiz molecular y se hace pasar por el flujo de nitrógeno (40 mL/min). En la siguiente etapa de la reacción, se hace pasar gas hidrógeno (20 mL/min) a la mezcla de nitrógeno/[¹¹C]CO₂ y dicha mezcla de gas se hace pasar por un catalizador de níquel a 400 °C. En este proceso el [¹¹C]CO₂ se reduce a metano ¹¹C([¹¹C]CH₄) y agua. El agua y el [¹¹C]CO₂ sin reaccionar se capturan (con Ascarite y Sicapent) y se añade amoníaco gaseoso (5 mL/min) al flujo de metano restante. Dicha mezcla de gases se hace pasar por un hilo de platino a 950 °C y así se forma [¹¹C]HCN. Ahora, dicho flujo de gas se utiliza directamente para la síntesis de aminoácidos.

25

30

A) Reacción de etiquetado

Un precursor de la fórmula II, preferiblemente de la fórmula III (entre 0,5 y 5 mg) y fluoruro de cesio (1-2 eq.), disueltos en aproximadamente 200-800 μ L de una mezcla de solución compuesta por 1,4-dioxano y metanol (relación de mezcla 7:3 a 9:1, preferiblemente 8:2 basada en el volumen) se añaden en un pequeño vial de reactor (V=1-3 mL). El [¹¹C]HCN gaseoso radioetiquetado se introduce en dicho vial de reactor con un flujo de gas portador (mezcla de N₂, H₂ y NH₃) de aproximadamente 50-500 mL/min. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente, pero también son posibles temperaturas más altas y más bajas, por ejemplo, de 10 a 60 °C.

35

40

Dependiendo del flujo de gas ajustado, la formación completa de [¹¹C]HCN tarda entre 1 y 10 minutos. Una vez finalizada la reacción de formación de [¹¹C]HCN, se hace pasar brevemente (0,1-5 minutos) gas hidrógeno (aproximadamente 20-150 mL/min) por el vial del reactor para eliminar el exceso de amoníaco. De este modo, se forma el nitrilo aminoácido de fórmula II, preferiblemente de fórmula V, como compuesto intermedio. Normalmente, las tasas de etiquetado están entre el 70-95 % del [¹¹C]HCN empleado.

45

B) Hidrólisis automatizada

Una vez completada la reacción de etiquetado, la solución de reacción se transfiere a otro vial de reactor (V=2 a 4 mL). (Sin embargo, esto no es necesario. La hidrólisis puede realizarse también en el mismo vial de reacción). El vial del reactor se calienta desde el exterior y se hace pasar gas hidrógeno a través de la solución de reacción, con lo que la solución se concentra un poco. A continuación, se añade HCl concentrado (400-1000 μ L) a dicho vial de reactor y se calienta la solución de reacción durante 2-20 min a 100-250 °C. Una vez completada la hidrólisis, se añade suficiente amortiguador (K₃PO₄) a la solución para que el valor de pH de la misma se ajuste a pH=2-2,5. Ventajosamente, el valor de pH es aproximadamente 2 puntos por debajo del punto isoeléctrico del compuesto objetivo, es decir, un α -aminoácido de fórmula X.

50

55

C) Purificación

La purificación del compuesto objetivo obtenido en la etapa B) puede realizarse de forma automática o manual. Para la purificación manual, la solución se aplica a un cartucho SPE acondicionado (SPE = extracción en fase sólida) (por ejemplo, PSH+ o SCX de Machery Nagel®, hay cartuchos similares disponibles de otros proveedores) de tal manera que el compuesto objetivo se une y el subproducto puede separarse. El cartucho SPE se purga con las denominadas soluciones de lavado (H₂O, acetonitrilo (ACN), ácidos diluidos como el ácido acético (AcOH)) y el compuesto objetivo libre purificado se eluye con un agente de elución adecuado (por ejemplo, NaOH acuoso 0,5M o NH₃ 0,4M en H₂O/ACN) (siendo también posibles otras soluciones de agente de elución).

60

65

Se añade una mezcla de amortiguador (base de tris, solución de FAD) al eluido de forma que el valor de pH de la solución

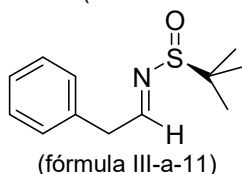
sea de aproximadamente 8-9 y la concentración de tris sea de 50 mM, la concentración de FAD sea de 10 μ M (siendo posibles otras mezclas de amortiguadores, FAD = dinucleótido de flavina-adenina, aunque no es obligatorio). Dicha solución se aplica lentamente sobre un cartucho lleno de 0,1-2 g de D- α -aminoácido oxidasa inmovilizada (D-AAO).

- 5 Se obtiene un compuesto de fórmula X en el que R₅ es un hidroxilo con un rendimiento corregido por descomposición de aproximadamente 30 y 50 % (10 al 15 % no corregido por descomposición, basado en el [¹¹C]HCN formado, siendo también posibles rendimientos superiores), con una pureza radioquímica de >95 % y un valor ee del 100 %. Sin purificación enzimática, el aminoácido se obtiene con un valor ee del 70 al 90 %.

10 **Ejemplo 1: Síntesis de L-[1-¹¹C]fenilalanina (compuesto X-11)**

A) Etiquetado con carbono-11

El precursor de fenilalanina-sulfinilimina (S,E)-2-metil-N-(2-feniletilideno)propano-2-sulfinamida (fórmula III-a-11, 2,1 mg)



15

20 y fluoruro de cesio (2,1 mg, 1,5 eq.), disueltos en 450 μ L de una mezcla de disolventes compuesta por 1,4-dioxano y metanol (proporción de mezcla 8:2 basada en el volumen) se añadieron a un pequeño vial de reactor (V=1,3 mL). El [¹¹C]HCN gaseoso radioetiquetado se introduce en dicho vial de reactor con un flujo de gas portador (mezcla de N₂, H₂ y NH₃) de aproximadamente 65-70 mL/min desde abajo durante 8 min a temperatura ambiente. Se formó el [1-¹¹C]fenilalanina-nitrilo como compuesto intermedio con tasas de etiquetado del 73 \pm 3 % del [¹¹C]HCN empleado.

25

B) Hidrólisis

Después, se añadió HCl concentrado (600 μ l) a dicho vial del reactor y se calentó la solución de reacción durante 5 min a 150 °C. Una vez completada la hidrólisis, la solución se añadió a un vial de 10 mL en el que se encontraban 2,5 mL de una solución acuosa de K₃PO₄ 1M, de manera que el valor del pH de la solución se ajustó a pH=2-2,5.

30

C) Purificación

La solución se aplicó a un cartucho SPE acondicionado (por ejemplo, PSH+ de Machery Nagel), a 4 mL/min. El cartucho SPE se purgó sucesivamente con 2 mL de ácido acético (AcOH) al 3%, 2 mL de acetonitrilo (ACN) y 5 mL de H₂O y la [1-¹¹C]fenilalanina se eluyó con 1,5 mL de NaOH acuoso 0,5M. Se añadieron 500 μ L de un amortiguador tris (500 mM de base tris, 50 μ M de dinucleótido de flavina-adenina, pH 7,5) al eluido y la solución se aplicó lentamente a un cartucho que se llenó con 0,5 g de D-alfa aminoácido oxidasa (D-AAO) inmovilizada.

35

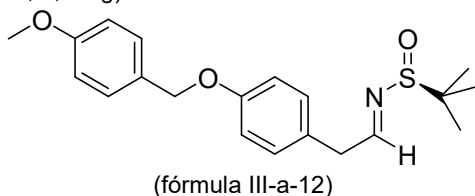
Se obtuvo L-[1-¹¹C]fenilalanina en aproximadamente un 30 \pm 3 % de rendimiento corregido en el tiempo (basado en el [¹¹C]HCN formado), con una pureza radioquímica >95 % y un valor ee del 100 %.

40

Ejemplo 2: Síntesis de L-[1-¹¹C]fenilalanina (compuesto X-12)

A) Etiquetado con carbono-11

45 El precursor de tirosina-sulfinilimina (S,E)-N-(2-(4-(4-metoxibenzoxi)fenil)etilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (fórmula III-a-12, grupo protector p-metoxibencilo, 2,7 mg)



50

y fluoruro de cesio (1,7 mg, 1,5 eq.), disueltos en 450 μ L de una mezcla de disolventes compuesta por 1,4-dioxano y metanol (proporción de mezcla 8:2 basada en el volumen) se añadieron a un pequeño vial de reactor (V=1,3 mL). El [¹¹C]HCN gaseoso radioetiquetado se introduce en dicho vial de reactor con un flujo de gas portador (mezcla de N₂, H₂ y NH₃) de aproximadamente 65-70 mL/min desde abajo durante 8 min a temperatura ambiente. Se formó el [1-¹¹C]tirosina-nitrilo protegido con parametoxibencilo como compuesto intermedio con tasas de etiquetado del 88 \pm 5 % del [¹¹C]HCN empleado.

55

B) Hidrólisis y escisión del grupo protector

A continuación, se calentó el vial del reactor desde el exterior y se hizo pasar gas hidrógeno a través de la solución de reacción, con lo que la solución quedó algo concentrada. Después, se añadió HCl concentrado (800 μ L) a dicho vial de reacción y se calentó la solución de reacción durante 5 min a 150 $^{\circ}$ C. Una vez completada la hidrólisis, se añadieron 3 mL de una solución acuosa de K_3PO_4 1M a la solución, de modo que el valor del pH de la solución se ajustó a pH=2-2,5.

C) Purificación

La purificación se llevó a cabo como en el ejemplo 1. Se obtuvo L-[1- ^{11}C]tirosina en aproximadamente un 39 \pm 6 % de rendimiento corregido en el tiempo (basado en el [^{11}C]HCN formado), con una pureza radioquímica >95 % y un valor ee del 100 %.

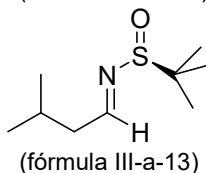
Las figuras 1 a 4 muestran cromatogramas radioquímicos de HPLC que confirman la preparación enantioselectiva del compuesto objetivo X-12. La Fig. 1 muestra los resultados de la reacción de etiquetado. A los 13,207 min se encuentra la (S)-N-((R)-1-ciano-2-(4-(4-metoxibenziloxi)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida, a los 13,684 min se encuentra la (S)-N-((S)-1-ciano-2-(4-(4-metoxibenziloxi)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida. Esto confirma que se forma preferentemente uno de los dos diastereómeros. La Fig. 2 muestra los productos de reacción después de la hidrólisis y antes de la purificación. Se puede observar que el compuesto objetivo está presente en un alto exceso sobre el otro enantiómero (D-tirosina). La Fig. 3 muestra los resultados de la purificación con un cartucho SPE y la Fig. 4 muestra los resultados de la purificación enzimática. Se puede observar que mediante las etapas de purificación se puede aumentar aún más la pureza enantiomérica.

Ejemplo 3: Síntesis de L-[1- ^{11}C]leucina (compuesto X-13)

25

A) Etiquetado con carbono-11

El precursor de leucina-sulfinilimina (S,E)-2-metil-N-(3-metilbutilideno)propano-2-sulfinamida (fórmula III-a-13, 2,0 mg)



30

y fluoruro de cesio (2,4 mg, 1,5 eq.), disueltos en 450 μ L de una mezcla de disolventes compuesta por 1,4-dioxano y metanol (proporción de mezcla 8:2 basada en el volumen) se añadieron a un pequeño vial de reactor (V=1,3 mL). El [^{11}C]HCN gaseoso radioetiquetado se introduce en dicho vial de reactor con un flujo de gas portador (mezcla de N_2 , H_2 y NH_3) de aproximadamente 65-70 mL/min desde abajo durante 8 min a temperatura ambiente. Se formó el [1- ^{11}C]leucina-nitrilo como compuesto intermedio con tasas de etiquetado del 70 \pm 10 % del [^{11}C]HCN empleado.

35

B) Hidrólisis

La hidrólisis se llevó a cabo como en el ejemplo 1, excepto que la temperatura de hidrólisis fue de 130 $^{\circ}$ C.

40

C) Purificación

La purificación se llevó a cabo como en el ejemplo 1. Se obtuvo L-[1- ^{11}C]leucina en aproximadamente un 35 \pm 5 % de rendimiento corregido en el tiempo (basado en el [^{11}C]HCN formado), con una pureza radioquímica >95 % y un valor ee del 100 %.

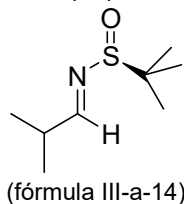
45

Ejemplo 4: Síntesis de L-[1- ^{11}C]valina (compuesto X-14)

50

A) Etiquetado con carbono-11

El precursor de valina-sulfinilimina (S,E)-2-metil-N-(2-metilpropilideno)propano-2-sulfinamida (fórmula III-a-14, 1,8 mg)



55

y fluoruro de cesio (2,3 mg, 1,5 eq.), disueltos en 450 μ L de una mezcla de disolventes compuesta por 1,4-dioxano y

metanol (proporción de mezcla 8:2 basada en el volumen) se añadieron a un pequeño vial de reactor (V=1,3 mL). El $[^{11}\text{C}]\text{HCN}$ gaseoso radioetiquetado se introduce en dicho vial de reactor con un flujo de gas portador (mezcla de N_2 , H_2 y NH_3) de aproximadamente 65-70 mL/min desde abajo durante 8 min a temperatura ambiente. Se formó el $[1\text{-}^{11}\text{C}]\text{valina}$ -nitrilo como compuesto intermedio con tasas de etiquetado del $70\pm 3\%$ del $[^{11}\text{C}]\text{HCN}$ empleado.

5

B) Hidrólisis

La hidrólisis se llevó a cabo como en el ejemplo 1.

10

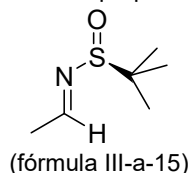
C) Purificación

La purificación se llevó a cabo como en el ejemplo 1. Se obtuvo L- $[1\text{-}^{11}\text{C}]\text{valina}$ en aproximadamente un $18\pm 6\%$ de rendimiento corregido en el tiempo (basado en el $[^{11}\text{C}]\text{HCN}$ formado), con una pureza radioquímica $>95\%$ y un valor ee del 100% .

15

Ejemplo 5: Síntesis de L- $[1\text{-}^{11}\text{C}]\text{alanina}$ (compuesto X-15)

El precursor de alanina-sulfinilimina (S,E)-N-etilideno-2-metilpropano-2-sulfinamida (fórmula III-a-15 1,8 mg)



20

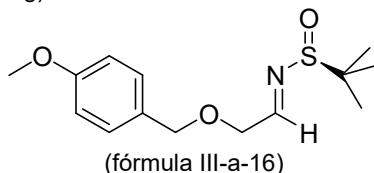
y fluoruro de cesio (2,8 mg, 1,5 eq.), disueltos en 450 μL de una mezcla de disolventes compuesta por 1,4-dioxano y metanol (proporción de mezcla 8:2 basada en el volumen) se añadieron a un pequeño vial de reactor (V=1,3 mL). El $[^{11}\text{C}]\text{HCN}$ gaseoso radioetiquetado se introduce en dicho vial de reactor con un flujo de gas portador (mezcla de N_2 , H_2 y NH_3) de aproximadamente 65-70 mL/min desde abajo durante 8 min a temperatura ambiente. Se formó el $[1\text{-}^{11}\text{C}]\text{alanina}$ -nitrilo como compuesto intermedio con tasas de etiquetado del $76\pm 5\%$ del $[^{11}\text{C}]\text{HCN}$ empleado.

25

Ejemplo 6: Síntesis de L- $[1\text{-}^{11}\text{C}]\text{serina}$ (compuesto X-16)

30

El precursor de serina-sulfinilimina (S,E)-N-(2-(4-metoxibenzilo)etilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (Compuesto III-a-16, grupo protector p-metoxibencilo, 2,4 mg)



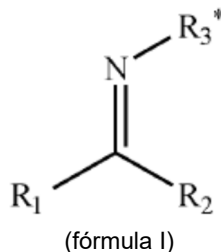
35

y fluoruro de cesio (1,9 mg, 1,5 eq), disueltos en 450 μL de una mezcla de disolventes compuesta por 1,4-dioxano y metanol (proporción de mezcla 8:2 basada en el volumen) se añadieron a un pequeño vial de reactor (V=1,3 mL). El $[^{11}\text{C}]\text{HCN}$ gaseoso radioetiquetado se introduce en dicho vial de reactor con un flujo de gas portador (mezcla de N_2 , H_2 y NH_3) de aproximadamente 65-70 mL/min desde abajo durante 8 min a temperatura ambiente. Se formó el $[1\text{-}^{11}\text{C}]\text{serina}$ -nitrilo protegido con para-metoxibencilo como compuesto intermedio con tasas de etiquetado del $78\pm 5\%$ del $[^{11}\text{C}]\text{HCN}$ empleado.

40

REIVINDICACIONES

1. Uso de un precursor para la preparación de aminoácidos etiquetados con carbono-11 o derivados de los mismos, en donde el precursor es un compuesto de fórmula I:



en donde

10 R₁ y R₂ se seleccionan independientemente del grupo que comprende hidrógeno, alquilo de C₁-C₆ sustituido o no sustituido que puede modificarse opcionalmente insertando al menos un grupo X en la cadena de carbono, alquenilo de C₂-C₆ sustituido o no sustituido que puede modificarse opcionalmente insertando al menos un grupo X en la cadena de carbono, alquilarilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido,

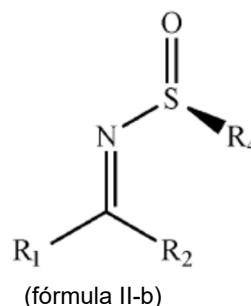
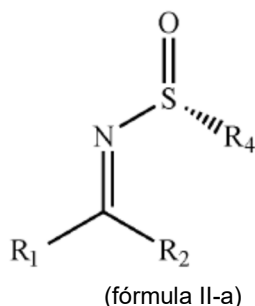
15 R₃ es un auxiliar quiral seleccionado del grupo que comprende alquilsulfinilo de C₁-C₆ sustituido o no sustituido, arilsulfinilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido y arilglicinol sustituido o no sustituido,

X se selecciona del grupo que comprende oxígeno, azufre, -SO-, -SO₂- y -N(R₁₀)-,

R₁₀ comprende hidrógeno, alquilo de C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alquenilo de C₂-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido; y

20 los residuos están opcionalmente desprotegidos o protegidos.

2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el precursor es un compuesto de fórmula II-a o II-b:

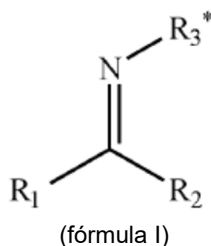


en donde R₁ y R₂ son como se definen anteriormente y R₄ se selecciona del grupo que comprende alquilo de C₁-C₆ sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido.

30 3. Uso de acuerdo con la reivindicación 2 **caracterizado porque** R₁ se selecciona del grupo que comprende alquilo de C₁-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido; R₂ es hidrógeno; y R₄ es como se define en la reivindicación 2.

35 4. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** R₁ se selecciona del grupo que comprende metilo, hidroximetilo protegido y no protegido, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butanilo, sec-butilo, terc-butilo, fenilo, hidroxifenilo protegido y no protegido, bencilo, e hidroxibencilo protegido y no protegido, y R₂ es hidrógeno.

40 5. Un método para el etiquetado diastereoselectivo de un precursor de fórmula I:



en donde

5 R_1 y R_2 se seleccionan independientemente del grupo que comprende hidrógeno, alquilo de C_1 - C_6 sustituido o no sustituido que puede modificarse opcionalmente insertando al menos un grupo X en la cadena de carbono, alqueno de C_2 - C_6 sustituido o no sustituido que puede modificarse opcionalmente insertando al menos un grupo X en la cadena de carbono, alquilarilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido,

10 R_3 es un auxiliar quiral seleccionado del grupo que comprende alquilsulfinilo de C_1 - C_6 sustituido o no sustituido, arilsulfinilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido y arilglicinol sustituido o no sustituido,

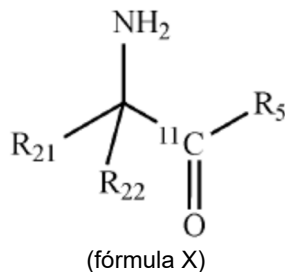
10 X se selecciona del grupo que comprende oxígeno, azufre, -SO-, -SO₂- y -N(R_{10})-,

10 R_{10} comprende hidrógeno, alquilo de C_1 - C_6 sustituido o no sustituido, alqueno de C_2 - C_6 sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido; y

10 los residuos están opcionalmente desprotegidos o protegidos.

15 **caracterizado porque** el precursor se hace reaccionar con un sintón etiquetado con carbono-11 a un compuesto etiquetado con carbono-11 que tiene un grupo carbonilo etiquetado con carbono-11.

6. El método de acuerdo con la reivindicación 5 **caracterizado porque** el compuesto etiquetado con carbono-11 es un compuesto de fórmula X:



20

en donde

25 R_{21} y R_{22} tienen los significados dados en las reivindicaciones 1 a 4 para R_1 y R_2 ,

25 R_5 se selecciona del grupo que comprende OR_6 , y NR_7R_8 ,

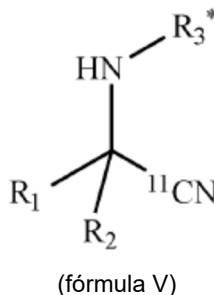
25 R_6 , R_7 y R_8 se seleccionan independientemente del grupo que comprende hidrógeno, alquilo de C_1 - C_6 sustituido o no sustituido, alqueno de C_2 - C_6 sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido,

30 en donde un precursor de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 se hace reaccionar con un sintón etiquetado con carbono-11 para obtener el compuesto de fórmula X.

7. El método de acuerdo con la reivindicación 5 o la reivindicación 6, **caracterizado porque** el sintón etiquetado con carbono-11 es [¹¹C] R_{31} CN, en donde R_{31} se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, un metal alcalino como el litio, el sodio o el potasio, acetilo y alquilsililo.

35

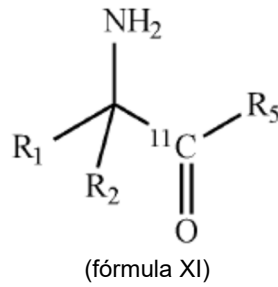
8. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, caracterizado porque el precursor se hace reaccionar con el sintón etiquetado con carbono-11 para obtener el compuesto de fórmula V:



40

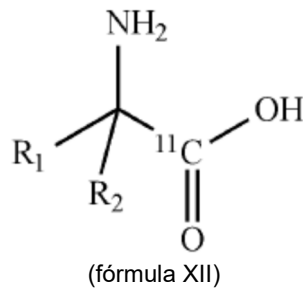
en donde R_1 , R_2 , y R_3 tienen los significados dados en la reivindicación 5.

45 9. El método de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizado porque** el compuesto de fórmula V se convierte en un compuesto de fórmula XI por medio de alcoholisis o hidrólisis:



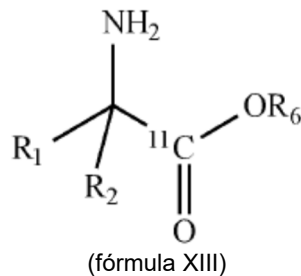
5 en donde R₁ y R₂ tienen los significados dados en las reivindicaciones 1 a 4, y R₅ es como se define en la reivindicación 6, siempre que R₅ no sea OH.

10. El método de acuerdo con la reivindicación 9, **caracterizado porque** el compuesto de fórmula XI se convierte en un compuesto de fórmula XII por medio de hidrólisis:

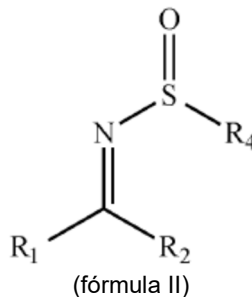


10 en donde R₁ y R₂ tienen los significados dados en las reivindicaciones 1 a 4.

15 11. El método de acuerdo cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, **caracterizado porque** para la preparación de un compuesto de fórmula XIII:

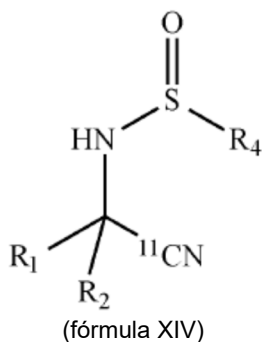


20 se utiliza un precursor de fórmula II:



25 en donde R₁ y R₂ tienen los significados dados en las reivindicaciones 1 a 4, R₆ tiene los significados dados en la reivindicación 6, y R₄ tiene el significado dado en la reivindicación 2.

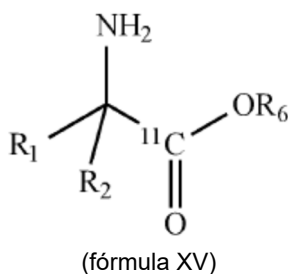
12. El método de acuerdo con la reivindicación 11, **caracterizado porque** un compuesto de fórmula II se hace reaccionar con el síntón etiquetado con carbono-11 para obtener un compuesto de fórmula XIV:



5

en donde R_1 y R_2 tienen los significados dados en la reivindicación 6, y R_4 tiene el significado dado en la reivindicación 2.

13. El método de acuerdo con la reivindicación 12, **caracterizado porque** el compuesto de fórmula XIV se convierte en un compuesto de fórmula XV por medio de alcoholisis:

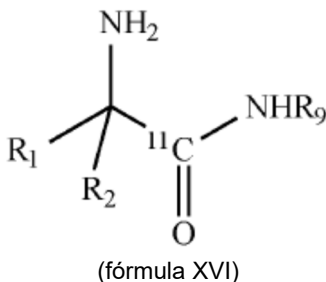


10

en donde R_1 y R_2 tienen los significados dados en las reivindicaciones 1 a 4, y R_6 es como se define en la reivindicación 6, siempre que R_6 no sea hidrógeno.

15

14. El método de acuerdo con la reivindicación 12, **caracterizado porque** el compuesto de fórmula XIV se convierte en un compuesto de fórmula XVI por medio de hidrólisis:

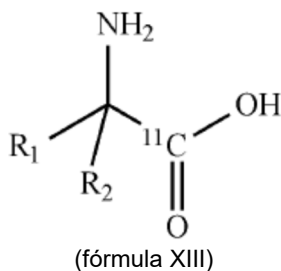


20

en donde R_1 y R_2 son como se definen en las reivindicaciones 1 a 4 y R_9 se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, alquilo de C_1 - C_6 sustituido o no sustituido, alqueno de C_2 - C_6 sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido.

25

15. El método de acuerdo con la reivindicación 13 o la reivindicación 14, **caracterizado porque** el compuesto de fórmula XV o XVI se convierte en un compuesto de fórmula XIII por medio de hidrólisis:



30

en donde R_1 y R_2 tienen los significados dados en las reivindicaciones 1 a 4.

- 5 16. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** los residuos R_1 y R_2 de un compuesto de fórmulas XI, XII, XIII, XV o XVI corresponden a los residuos R_{21} y/o R_{22} del compuesto X, siempre que los residuos R_1 y R_2 estén desprotegidos, o que el residuo R_1 de un compuesto de fórmulas XI, XII, XIII, XV o XVI se convierta en el residuo R_{21} del compuesto X mediante la escisión de uno o más grupos protectores, y/o que el residuo R_2 de un compuesto de las fórmulas XI, XII, XIII, XV o XVI se convierta en el residuo R_{22} del compuesto X mediante la escisión de uno o más grupos protectores.
- 10 17. Un kit para la preparación enantioselectiva de un aminoácido etiquetado con carbono-11 o un derivado del mismo que tiene un precursor de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, uno o más disolventes, uno o más excipientes, y uno o más cartuchos de limpieza.

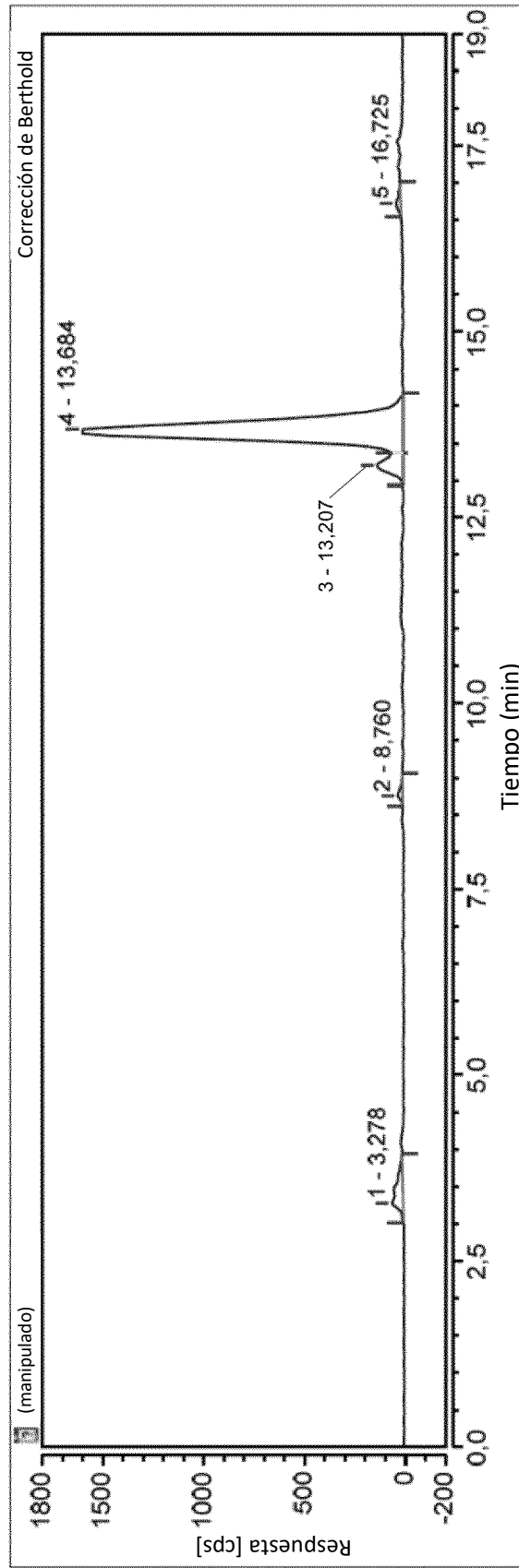


Figura 1

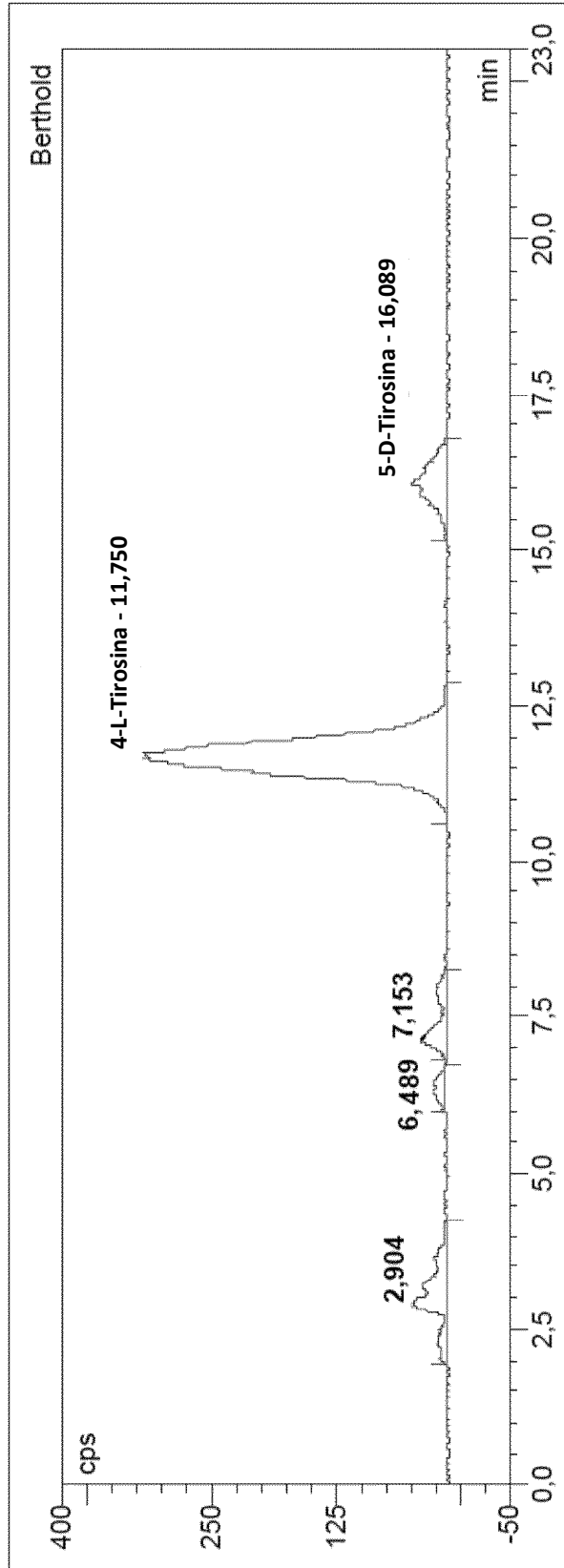


Figura 2

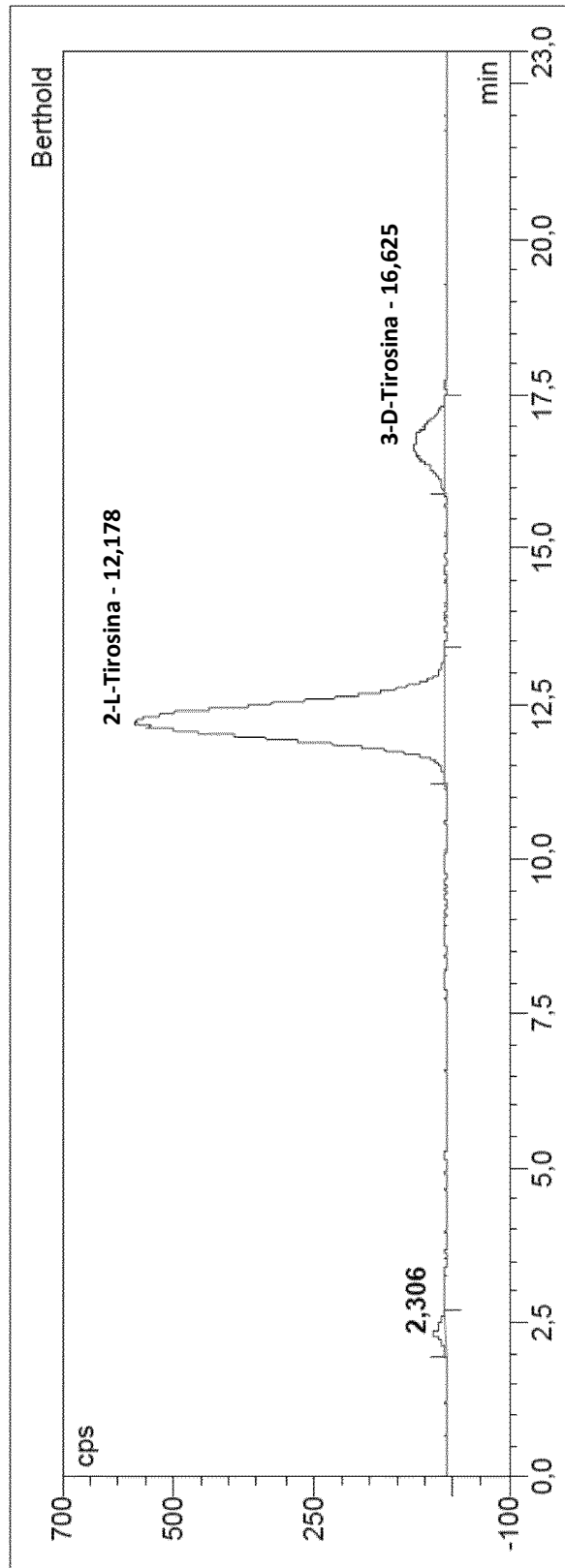


Figura 3

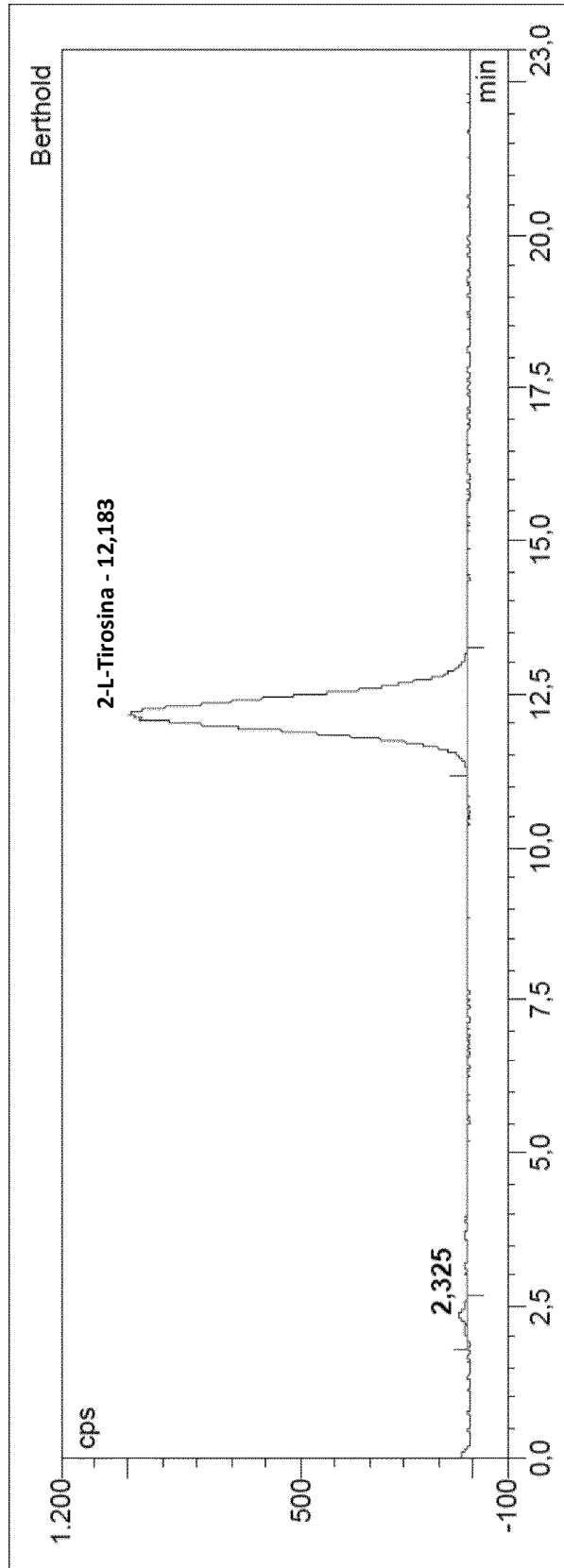


Figura 4