



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 463**

51 Int. Cl.:
C07D 209/48 (2006.01)
A61K 51/00 (2006.01)
C07D 207/404 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06746390 .1**
96 Fecha de presentación : **15.05.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1889834**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.02.2008**

54 Título: **Nuevo compuesto orgánico, y método para producir un compuesto orgánico marcado con halógeno radioactivo que usa el mismo.**

30 Prioridad: **23.05.2005 JP 2005-149186**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.09.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.09.2011

73 Titular/es: **NIHON MEDI-PHYSICS Co., Ltd.**
3-4-10, Shinsuna
Koto-ku, Tokyo 136-0075, JP

72 Inventor/es: **Toyama, Masahito;**
Kurosaki, Fumie;
Hayashi, Akio y
Ito, Osamu

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 364 463 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

Nuevo compuesto orgánico, y método para producir un compuesto orgánico marcado con halógeno radioactivo que usa el mismo

CAMPO TÉCNICO

- 5 La presente invención se refiere a un compuesto orgánico que se puede usar efectivamente como un precursor para la producción de compuestos orgánicos marcados con halógeno radioactivo, y a un procedimiento para producir compuestos orgánicos marcados con halógeno radioactivo que usa los mismos.

ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

- 10 El examen de medicina nuclear representado por tomografía por emisión de positrones (en lo sucesivo denominada como PET) y tomografía computerizada por emisión de fotones individuales (en lo sucesivo denominada como SPECT) es efectivo diagnosticando una variedad de enfermedades, incluyendo cardiopatía y cáncer. Estas técnicas implican administrar un agente marcado con un radioisótopo específico (en lo sucesivo denominado como radiofármaco) a un paciente, seguido de la detección de rayos γ emitidos directa o indirectamente del agente. El examen de medicina nuclear es característico por cuanto no sólo tiene una especificidad y sensibilidad elevadas a
- 15 enfermedades, sino también la ventaja de proporcionar información en el funcionamiento de lesiones, en comparación con otras técnicas de examen.

- Por ejemplo, la [^{18}F]2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (en lo sucesivo denominada como " ^{18}F -FDG"), uno de los radiofármacos usados para el examen mediante PET, tiende a estar concentrada en un área en la que el metabolismo de la glucosa está potenciado, haciendo posible de ese modo detectar específicamente tumores en los
- 20 que el metabolismo de la glucosa está potenciado.

- El examen de medicina nuclear se lleva a cabo trazando una distribución de un radiofármaco administrado, y los datos obtenidos de ella varían dependiendo de la naturaleza del radiofármaco. De este modo, se han desarrollado diferentes radiofármacos para diferentes enfermedades, y algunos de ellos se han puesto en uso clínico. Por ejemplo, se han desarrollado diversos agentes de diagnóstico de tumores, agentes de diagnóstico del torrente
- 25 sanguíneo, y agentes de cartografiado de receptores.

- En años recientes, se ha diseñado una serie de compuestos de aminoácidos marcados con halógeno radioactivo, incluyendo ácido [^{18}F]-1-amino-3-fluorociclobutanocarboxílico (en lo sucesivo denominado como [^{18}F]-FACBC), como nuevos radiofármacos, y su aplicación clínica está bajo examen (documento 1 de patente, y documento 1 no de patente). Se considera que [^{18}F]-FACBC es efectivo como un agente de diagnóstico para tumores muy proliferativos,
- 30 debido a que tiene la propiedad de ser captado específicamente por el transportador de aminoácidos.

Documento 1 de patente: Patente Japonesa Abierta al Público nº 2000-500442.

Documento 1 no de patente: Jonathan McConathy et al., "Improved synthesis of anti-[^{18}F]FACBC: improved preparation of labeling precursor and automated radiosynthesis", Applied Radiation and Isotopes, (Países Bajos), 2003, 58, p. 657-666.

35 DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

PROBLEMAS A RESOLVER POR LA INVENCIÓN

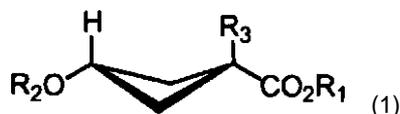
- Desde el punto de vista de la estructura, existen dos estereoisómeros, a saber, una forma anti y una forma syn de los aminoácidos 1-amino-3-halociclobutano-carboxílicos radioactivos, incluyendo [^{18}F]-FACBC. Sin embargo, tanto
- 40 en el documento 1 de patente como en el documento 1 no de patente no hay ninguna descripción de procedimientos para producir selectivamente la forma syn, pero sí la forma anti.

- La presente invención se ha obtenido a la luz de las circunstancias descritas anteriormente. En consecuencia, un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto precursor marcador para producir selectivamente ácidos syn-1-amino-3-halociclobutano-carboxílicos marcados con halógeno radioactivo, incluyendo syn-[^{18}F]-FACBC,
- 45 y un procedimiento para producir un ácido syn-1-amino-3-halociclobutano-carboxílico marcado con halógeno radioactivo usando el compuesto precursor.

MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

- Como resultado de investigaciones intensas, se ha encontrado que un precursor marcador, en el que un grupo amino es protegido mediante un grupo imida cíclica, hace posible producir selectivamente ácidos syn-1-amino-3-halociclobutano-carboxílicos marcados con halógeno radioactivo. De este modo, finalmente se ha logrado la
- 50 presente invención.

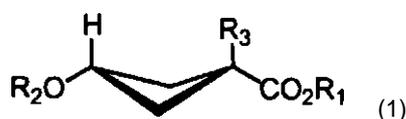
Según un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto orgánico representado mediante la siguiente fórmula (1):



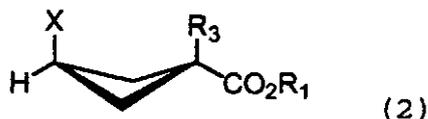
5 en la que R₁ es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada, con uno a 10 átomos de carbono, o un sustituyente aromático; R₂ es un sustituyente de ácido haloalquilsulfónico de cadena lineal o cadena ramificada, con uno a 10 átomos de carbono, un sustituyente de ácido alquilsulfónico de cadena lineal o cadena ramificada, con uno a 10 átomos de carbono, o un sustituyente de ácido sulfónico aromático; y R₃ es un sustituyente de imida cíclica.

Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para producir un compuesto orgánico marcado con halógeno radioactivo, que comprende las etapas de:

10 incorporar un átomo de halógeno radioactivo en el átomo de carbono en la posición 3 de un compuesto precursor marcador representado mediante la siguiente fórmula (1):

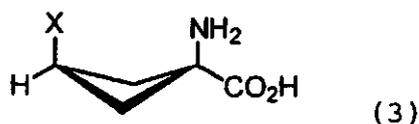


15 en la que R₁ es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada, con uno a 10 átomos de carbono, o un sustituyente aromático; R₂ es un sustituyente de ácido haloalquilsulfónico de cadena lineal o cadena ramificada, con uno a 10 átomos de carbono, un sustituyente de ácido alquilsulfónico de cadena lineal o cadena ramificada, con uno a 10 átomos de carbono, o un sustituyente de ácido sulfónico aromático; y R₃ es un sustituyente de imida cíclica, para obtener un compuesto representado mediante la siguiente fórmula (2):



20 en la que X es un sustituyente de halógeno radioactivo; R₁ es una cadena alquímica de cadena lineal o cadena ramificada, con uno a 10 átomos de carbono, o un sustituyente aromático; y R₃ es un sustituyente de imida cíclica; y

desproteger el compuesto obtenido anteriormente para producir un compuesto representado mediante la siguiente fórmula (3):



25 en la que X representa un sustituyente de halógeno radioactivo.

En la fórmula (1) anterior, R₁ representa un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada, con uno a 10 átomos de carbono, o un sustituyente aromático. Entre ellos, se puede usar preferiblemente un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en grupos metilo, etilo, t-butilo y fenilo.

30 En la fórmula (1) anterior, R₂ representa un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en sustituyentes de ácido haloalquilsulfónico de cadena lineal o cadena ramificada, con uno a 10 átomos de carbono, sustituyentes de ácido alquilsulfónico de cadena lineal o cadena ramificada, con uno a 10 átomos de carbono, y sustituyentes de ácido sulfónico aromático. De estos, se puede usar preferiblemente un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido nitrobenzenosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido fluorosulfónico, y ácido perfluoroalquilsulfónico.

35 En la fórmula (1) anterior, R₃ es un sustituyente de imida cíclica, esto es, un resto formado por la eliminación de un hidrógeno a partir de un compuesto representado por la fórmula general (8): R₄-CONHCO-R₅ (en la que R₄ y R₅ se unen entre sí para formar un anillo). En consecuencia, el átomo de nitrógeno mostrado en la fórmula general (8) está unido al átomo de carbono en la posición 1 del anillo de ciclobutano mostrado en las fórmulas generales (1) y (2). En la fórmula general (8) anterior, R₄ y R₅ son preferiblemente un átomo de carbono o de azufre, y preferiblemente

forman una imida cíclica de 5 miembros mediante enlace entre sí. R₄ y R₅ pueden tener opcionalmente un sustituyente, en tanto que se unan entre sí. Específicamente, como el sustituyente de imida cíclica se puede usar una dicarboximida carbocíclica, dicarboximida alifática saturada, o dicarboximida alifática insaturada.

5 Como dicarboximida carbocíclica, se pueden usar diversos tipos de compuestos. Sin embargo, se usa preferiblemente aquel seleccionado del grupo que consiste en ftalimida, ftalimida halogenada, nitroftalimida, 1,2-ciclopropanocarboximida, 1,2-ciclopentanocarboximida, 1,2-ciclohexanocarboximida, e isoquinolin-1,3-diona, más preferiblemente se usa ftalimida, tetracloroftalimida, tetrafluoroftalimida o 4-nitroftalimida, y se usa particularmente de forma preferible ftalimida.

10 Como dicarboximida alifática saturada, se pueden usar diversos tipos de compuestos. Sin embargo, se usa preferiblemente uno seleccionado del grupo que consiste en succinimida, ditiosuccinimida y glutarimida, y se usa más preferiblemente ditiosuccinimida.

Como dicarboximida alifática insaturada, se pueden usar diversos tipos de compuestos. Sin embargo, son preferibles diversas maleimidias, y más preferible es 2,3-difenilmaleimida.

15 En un procedimiento para producir compuestos orgánicos marcados con halógeno radioactivo según la presente invención, la desprotección descrita anteriormente se puede llevar a cabo con cualquier método, en tanto que un sustituyente de imida cíclica se convierta en un sustituyente de amina primaria, y un sustituyente de éster de ácido carboxílico se convierta en un ácido carboxílico.

20 Específicamente, la desprotección descrita anteriormente se puede lograr exponiendo una disolución que contiene un compuesto representado mediante la fórmula (2) anterior a una condición ácida. Se puede emplear cualquier método, en tanto que permita que la disolución se exponga a una condición ácida; sin embargo, se puede usar preferiblemente un método en el que se añade un ácido a la disolución que contiene un compuesto representado mediante la fórmula (2) anterior. Como ácido, se puede usar preferiblemente aquí uno seleccionado del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico y ácido acético.

25 Como alternativa, la desprotección descrita anteriormente se puede llevar a cabo empleando un método que incluye las etapas de: someter una disolución que contiene un compuesto representado por la fórmula (2) anterior a una condición reductora para desproteger el grupo protector de imida cíclica; y después llevar a cabo la hidrólisis, para desproteger el éster de ácido carboxílico. Para someter la disolución a una condición reductora, se pueden emplear diversos métodos. Un método preferido es, por ejemplo, añadir un agente reductor a la disolución que contiene un compuesto representado por la fórmula (2) anterior. Como agente reductor, se puede usar aquí preferiblemente uno
30 seleccionado del grupo que consiste en hidrazina, metilhidrazina, fenilhidrazina, etilendiamina, y borohidruro de sodio.

La hidrólisis se puede llevar a cabo según procedimientos hidrolíticos ampliamente usados. Esta etapa se puede llevar a cabo añadiendo el agente reductor descrito anteriormente junto con agua a la disolución de la reacción concurrentemente con la etapa de desprotección del grupo protector de imida cíclica.

35 EFECTOS DE LA INVENCION

Mediante el uso del compuesto orgánico según la presente invención, y del procedimiento de producción que utiliza el compuesto orgánico, se ha hecho posible producir selectivamente ácidos syn-1-amino-3-halociclobutano-carboxílicos marcados con halógeno radioactivo.

MEJOR MODO PARA LLEVAR A CABO LA INVENCION

40 En lo sucesivo se describirá un procedimiento para producir un compuesto de la presente invención tomando como ejemplo el éster metílico del ácido anti-1-(N-ftalimida)-3-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-ciclobutano-1-carboxílico.

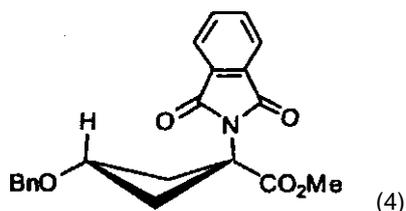
45 En primer lugar, se pone a reflujo una disolución preparada disolviendo anti-5-(3-benciloxiciclobutano)hidantoína en una disolución de hidróxido bórico saturada, y después se añade ácido sulfúrico a la disolución para ajustar el pH de la misma a alrededor de 7. La disolución se filtra entonces, y el filtrado se concentra para permitir que el ácido anti-1-(N-amino)-3-benciloxiciclobutano-1-carboxílico precipite como cristales blancos. El ácido usado para el ajuste del pH puede ser un ácido distinto de ácido sulfúrico, pero deseablemente es un ácido que forma con bario una sal inorgánica insoluble en agua.

50 El ácido anti-1-amino-3-benciloxiciclobutano-1-carboxílico resultante se disuelve en un disolvente orgánico que tiene un punto de ebullición elevado. Después, la disolución se suplementa con anhídrido ftálico en una atmósfera de argón, y se calienta a reflujo para permitir que transcurra la reacción. Después, la disolución de la reacción se concentra para producir el ácido anti-1-(N-ftalimida)-3-benciloxiciclobutano-1-carboxílico como materia oleosa. Como disolvente orgánico en el que se disuelve el ácido anti-1-amino-3-benciloxiciclobutano-1-carboxílico, se puede usar cualquier disolvente orgánico, en tanto sea un disolvente orgánico que tenga un punto de ebullición que sea

suficientemente elevado para permitir separar el agua mediante destilación azeotrópica. Sus ejemplos preferidos incluyen un hidrocarburo aromático, tal como tolueno deshidratado y dimetilformamida. La cantidad de anhídrido ftálico a añadir es deseablemente equivalente a o mayor que el sustrato.

5 En la etapa de reacción descrita anteriormente, preferiblemente se añade una base, tal como trietilamina, junto con el anhídrido ftálico, para permitir que la reacción transcurra más rápidamente. La cantidad de la base, tal como trietilamina, a añadir no está restringida en tanto que sea mayor que la cantidad catalítica. Por ejemplo, es suficiente la cantidad igual a o mayor que 0,1 equivalentes del sustrato.

10 A una disolución preparada disolviendo el ácido anti-1-(N-ftalimida)-3-benciloxiciclobutano-1-carboxílico producido, en una disolución mixta de metanol deshidratado/tetrahidrofurano deshidratado (1:1), se añade (trimetilsilil)diazometano en una cantidad igual o mayor que 1 equivalente del sustrato, y se agita a temperatura ambiente para permitirles reaccionar. La disolución de la reacción se purifica y se concentra para producir el éster metílico del ácido anti-1-(N-ftalimida)-3-benciloxiciclobutano-1-carboxílico (la siguiente fórmula (4)).



15 A una disolución preparada disolviendo el éster metílico del ácido anti-1-(N-ftalimida)-3-benciloxiciclobutano-1-carboxílico sintetizado anteriormente en un disolvente alcohólico tal como etanol, o un disolvente de éster de acetato tal como éster de acetato de etilo, se añade paladio sobre carbón activado (cantidad: 10% p/p o más, con relación al sustrato) en una atmósfera de hidrógeno, y se deja reaccionar con agitación a temperatura ambiente. La disolución de la reacción se filtra entonces a través de Celite, y el filtrado se concentra y se purifica para obtener éster metílico del ácido anti-1-(N-ftalimida)-3-hidroxíciclobutano-1-carboxílico (la siguiente fórmula (5)).



20 El éster metílico del ácido anti-1-(N-ftalimida)-3-hidroxíciclobutano-1-carboxílico sintetizado anteriormente se disuelve en un hidrocarburo halogenado, tal como cloruro de metileno deshidratado, o en un éter, tal como éter dietílico, y se deja reaccionar con una base, tal como piridina, y anhídrido de trifluorometano en una atmósfera de argón. A esta disolución de la reacción, se añaden agua y un ácido, y se deja reposar para que sufra separación. La capa orgánica resultante se purifica y se concentra para producir éster metílico del ácido anti-1-(N-ftalimida)-3-[[trifluorometil]sulfonyl]oxi]-ciclobutano-1-carboxílico (la siguiente fórmula (6)).



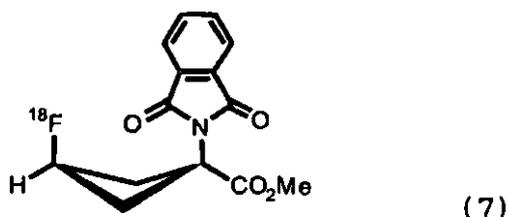
30 A continuación, se describirá un procedimiento para producir compuestos orgánicos marcados con halógeno radioactivo según la presente invención haciendo referencia a un ejemplo en el que se produce syn-[¹⁸F]-FACBC usando, como precursor marcador, éster metílico del ácido anti-1-(N-ftalimida)-3-[[trifluorometil]sulfonyl]oxi]-ciclobutano-1-carboxílico.

La producción de syn-[¹⁸F]-FACBC se lleva a cabo a través de las siguientes dos etapas: una etapa de añadir flúor radioactivo al precursor; y una etapa de desproteger el compuesto precursor al que se ha añadido flúor radioactivo.

35 El flúor radioactivo se puede obtener mediante un método conocido, por ejemplo un método en el que se usa como diana agua enriquecida en H₂¹⁸O, y se expone a bombardeo con protones. En este caso, el flúor radioactivo existe en el agua enriquecida en H₂¹⁸O usada como diana. El agua enriquecida en H₂¹⁸O que contiene flúor radioactivo se deja pasar a través de una columna de intercambio aniónico, de manera que se adsorba el flúor radioactivo y se

recoja en la columna, separándose de ese modo del agua enriquecida en $H_2^{18}O$. Después, se deja pasar una disolución de carbonato potásico a través de la columna, para eluir el flúor radioactivo, y el eluato se suplementa con un catalizador de transferencia de fases y se evapora hasta sequedad, activando de ese modo el flúor radioactivo.

- 5 Después, el flúor radioactivo seco se disuelve en acetonitrilo, y la disolución de acetonitrilo se añade al éster metílico del ácido anti-1-(N-ftalimida)-3-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-ciclobutano-1-carboxílico, como precursor, para permitirles reaccionar con calentamiento. Como resultado, el flúor radioactivo se añade al compuesto precursor, con lo que se sintetiza éster metílico del ácido syn-1-(N-ftalimida)-3- $[^{18}F]$ fluorociclobutano-1-carboxílico mostrado en la siguiente fórmula (7).



- 10 syn- $[^{18}F]$ -FACBC, como compuesto diana, se puede obtener en una única etapa si la desprotección se lleva a cabo, por ejemplo, exponiendo el éster metílico del ácido syn-1-(N-ftalimida)-3- $[^{18}F]$ fluorociclobutano-1-carboxílico resultante a una condición ácida. La condición ácida se puede proporcionar por diversos métodos, por ejemplo un método en el que se añade un ácido a una disolución que contiene el éster metílico del ácido syn-1-(N-ftalimida)-3- $[^{18}F]$ fluorociclobutano-1-carboxílico. La cantidad del ácido a añadir no necesita estar restringida, en tanto que la
- 15 cantidad pueda proporcionar una condición que sea suficientemente ácida para llevar a cabo la desprotección. Preferiblemente, la cantidad es igual a o mayor que 3 equivalentes del sustrato.

En vez del método en el que la desprotección se lleva a cabo en la condición ácida, también se puede usar un método en el que el grupo protector de imida se desprotege primero en una condición reductora, y después se desprotege el éster mediante hidrólisis.

- 20 En lo sucesivo, la presente invención se describirá con más detalle con referencia a los Ejemplos; sin embargo, se debería entender que los detalles de los Ejemplos no están destinados a limitar la presente invención.

La RMN usada en los Ejemplos se midió mediante un espectrómetro de resonancia magnética nuclear fabricado por JEOL Ltd. (tipo: JNM-ECP-500, frecuencia de resonancia: 500 MHz), y los valores de los desplazamientos químicos se mostraron en ppm. En la medida de RMN usando como disolvente $CDCl_3$, se usó tetrametilsilano como patrón

25 interno.

Como las cargas en la cromatografía de columna, se usó gel de sílice 60 N (bajo nombre comercial, fabricado por KANTO CHEMICAL Co., Inc.). La columna usada en HPLC preparativa fue CAPCELL PAK C18 UG805 μm (con el nombre comercial, fabricado por SHISEIDO Co., Ltd., tamaño: 15 mm ϕ X 250 mm).

Ejemplo 1

- 30 Síntesis de éster metílico del ácido anti-1-(N-ftalimida)-3-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-ciclobutano-1-carboxílico

En la FIG. 1 se muestra un esquema sintético para el éster metílico del ácido anti-1-(N-ftalimida)-3-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-ciclobutano-1-carboxílico.

La anti-5-(3-benciloxiciclobutano)hidantoína se sintetizó según el método descrito en un documento (Jonathan McConathy et al., Applied Radiation and Isotopes, 2003, 58, p. 657-666).

- 35 Se añadió gota a gota una disolución, preparada disolviendo 72,8 g (correspondientes a 0,413 moles) de 3-benciloxiciclobutano-1-ona en 2,86 l de etanol, a una disolución preparada disolviendo 397,0 g de carbonato amónico y 88,4 g de cloruro de amonio en 2,86 l de agua, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la disolución se añadieron 121,0 g de cianuro potásico, y se agitó a 60°C toda la noche. La disolución de la reacción se concentró, y el sólido amarillo resultante se lavó con 1,06 l de agua, para eliminar sales. El sólido se sometió a
- 40 destilación azeotrópica con 927 ml de metanol, y después se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (disolvente de elución: diclorometano/metanol = 98/2) para producir anti-5-(3-benciloxiciclobutano)hidantoína con un rendimiento de 11,9%.

- Se disolvieron 984 mg (que corresponden a 4 mmoles) de la anti-5-(3-benciloxiciclobutano)hidantoína sintetizada en 50 ml de una disolución saturada de hidróxido bórico, y se calentó a reflujo durante 20 horas en condiciones
- 45 cerradas (la temperatura del baño de aceite fue alrededor de 110°C). Tras agitar la disolución, se añadieron 10 ml de ácido clorhídrico 1 mol/l, y la disolución se filtró. El filtrado se concentró para producir ácido anti-1-amino-3-

benciloxiciclobutano-1-carboxílico como cristales blancos (rendimiento: 971 mg).

5 Se disolvieron 663 mg de ácido anti-1-amino-3-benciloxiciclobutano-1-carboxílico en 80 ml de tolueno deshidratado, and se añadieron 42 μ l (que corresponden a 0,3 mmoles) de trietilamina y 444 mg (que corresponden a 3 mmoles) de anhídrido ftálico a la disolución en una atmósfera de argón, seguido del calentamiento a reflujo durante cinco horas (la temperatura del baño de aceite fue alrededor de 140°C). Después, la disolución de la reacción se concentró para producir ácido anti-1-amino-3-benciloxiciclobutano-1-carboxílico como una materia oleosa amarillo claro (rendimiento: 896 mg).

10 Se disolvieron 896 mg del ácido anti-1-amino-3-benciloxiciclobutano-1-carboxílico resultante en 50 ml de disolución mixta de metanol deshidratado/tetrahidrofurano deshidratado (1:1) en una atmósfera de argón, y se añadieron 3 ml (que corresponden a 6 mmoles) de (trimetilsilil)diazometano, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas.

Después, la disolución de la reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 3/1) para producir éster metílico del ácido anti-1-(N-ftalimida)-3-benciloxiciclobutano-1-carboxílico (rendimiento: 855 mg).

Los resultados de la medición de RMN ^1H del compuesto resultante fueron los siguientes.

15 RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7,83-7,71 (m, 4H), 7,34-7,26 (m, 5H), 4,47 (s, 2H), 4,23-4,17 (q, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,58-3,54 (m, 2H), 2,95-2,90 (m, 2H)

20 Después, se disolvieron 160 mg (que corresponden a 0,4 mmoles) del éster metílico del ácido anti-1-(N-ftalimida)-3-benciloxiciclobutano-1-carboxílico sintetizado en 35 ml de metanol deshidratado, y se añadieron a la disolución 35 mg de paladio sobre carbón activado (el contenido de paladio fue 10%) y se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 5 horas. Después de eso, la disolución se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró y se purificó posteriormente mediante cromatografía sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 2/1) para producir éster metílico del ácido anti-1-(N-ftalimida)-3-hidroxíciclobutano-1-carboxílico (rendimiento: 96 mg).

25 Los resultados de la medición de RMN ^1H del éster metílico del ácido anti-1-(N-ftalimida)-3-hidroxíciclobutano-1-carboxílico resultante se muestran a continuación.

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7,86-7,75 (m, 4H), 4,42 (s ancho, 1H), 3,85-3,83 (q, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,43-3,39 (m, 2H), 2,87-2,83 (m, 2H)

30 Después, se disolvieron 90 mg (que corresponden a 0,3 mmoles) de éster metílico del ácido anti-1-(N-ftalimida)-3-hidroxíciclobutano-1-carboxílico en 33 ml de cloruro de metileno deshidratado, y se añadieron a la disolución 1,2 ml (14 mmoles) de piridina y 410 μ l (que corresponden a 2,4 mmoles) de anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico en un baño de hielo en una atmósfera de argón, y se agitó en el mismo baño de hielo durante 30 minutos. Después de eso, se añadieron 33 ml de agua a la disolución de la reacción, y después se añadieron 33 ml de ácido clorhídrico 1 mol/l y 33 ml de agua, y se dejó reposar para que sufriera una separación. La capa orgánica resultante se concentró y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 2/1) para producir el éster metílico del ácido anti-1-(N-ftalimida)-3-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-ciclobutano-1-carboxílico (rendimiento: 124 mg). El rendimiento total fue alrededor de 62%.

35 Los resultados de la medición de RMN ^1H del éster metílico del ácido anti-1-(N-ftalimida)-3-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-ciclobutano-1-carboxílico producido se muestran a continuación.

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7,88-7,70 (m, 4H), 5,42-5,36 (q, 1H), 3,87-3,83 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,36-3,31 (m, 2H)

40 Ejemplo 2

Síntesis del ácido syn-1-amino-3-fluorociclobutano-1-carboxílico

Para asegurarse de que syn-FACBC se puede producir mediante el procedimiento de producción de la presente invención, se llevó a cabo un experimento de síntesis de ácido syn-1-amino-3-fluorociclobutano-1-carboxílico usando flúor no radioactivo.

45 En la FIG. 2 se muestra un esquema sintético del ácido syn-1-amino-3-fluorociclobutano-1-carboxílico. se disolvieron 146 mg (que corresponden a 0,4 mmoles) de éster metílico del ácido anti-1-(N-ftalimida)-3-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-ciclobutano-1-carboxílico en 2,6 ml de 1,2-dicloroetano, y se añadieron a la disolución 164 μ l (que corresponden a 1 mmol) de trihidrofluoruro de trimetilamina y 165 μ l (que corresponden a 1,2 mmoles) de trietilamina, y se calentó a reflujo durante 3 horas en una atmósfera de argón (la temperatura del baño de aceite fue alrededor de 90°C). A la disolución de la reacción se añadieron 50 ml de cloroformo para diluir la disolución, y se añadieron a la disolución 100 ml de agua y se dejó reposar para sufrir separación. La capa orgánica resultante se

concentró y después se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano/ acetato de etilo = 2/1) para producir éster metílico del ácido syn-1-(N-ftalimida)-3-fluorociclobutano-1-carboxílico (rendimiento: 97 mg).

- 5 A 29 mg (que corresponden a 0,1 mmoles) del éster metílico del ácido syn-1-(N-ftalimida)-3-fluorociclobutano-1-carboxílico producido, se añadieron 200 µl de hidrato de hidrazina y 1 ml de agua, y se calentó a reflujo a 75°C durante 2 horas. Después de eso, la disolución de la reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para producir el ácido syn-1-amino-3-fluorociclobutano-1-carboxílico (rendimiento: 14 mg).

Los resultados de las mediciones de RMN ¹H y RMN ¹⁹F del ácido syn-1-amino-3-fluorociclobutano-1-carboxílico producido fueron los siguientes.

- 10 RMN ¹H (D₂O, 500 MHz) : δ 5,37-5,21 (dq, 1H), 3,14-3,08 (m, 2H) 2,76-2,68 (m, 2H)
 RMN ¹⁹F (D₂O, 500 MHz): δ-164,77 (dtt, J=50,6, 25,29, 9,48 Hz)

Ejemplo 3

Síntesis de syn-[¹⁸F]-FACBC

En la FIG. 3 se muestra el esquema sintético de syn-[¹⁸F]-FACBC.

- 15 0,2 ml de agua enriquecida en H₂ ¹⁸O que contiene flúor radioactivo (radioactividad: 193,7 MBq), preparada sometiendo agua enriquecida en H₂ ¹⁸O (con una concentración de ¹⁸O de 99,9% o más) a bombardeo protónico, se dejaron pasar a través de una columna empaquetada con 0,5 ml de resina de intercambio catiónico fuertemente ácida (AG50W-X8, BIO RAD), y después se hicieron pasar a través de una columna empaquetada con 0,2 ml de resina de intercambio aniónico débilmente básica (AG4-X4, BIO RAD). Después, se dejaron pasar 0,3 ml de
 20 disolución de carbonato potásico 66 mmoles/l a través de la resina de intercambio aniónico débilmente básica anterior, para eluir los iones fluoruro [¹⁸F] adsorbidos sobre la resina de intercambio aniónico débilmente básica, y el eluato se recogió en un vial de vidrio de 5 ml.

- Después, al eluato, se añadieron 1,5 ml de disolución preparada disolviendo 13,3 mg (que corresponden a 35,4 µmoles) de Kryptofix 222 (bajo nombre comercial, fabricado por Merck) en 1 ml de acetonitrilo, y se calentó a 110°C
 25 durante 10 minutos en una corriente de Ar gaseoso, para evaporar el agua y el acetonitrilo. Después, la operación de añadir 1 ml de acetonitrilo y de calentar a 110°C durante 5 minutos se repitió dos veces, de manera que el eluato se evaporó hasta sequedad. Al residuo resultante se añadió una disolución preparada disolviendo 16 mg (que corresponden a 40 µmoles) de éster metílico del ácido anti-1-(N-ftalimida)-3-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-ciclobutano-1-carboxílico en 1 ml de acetonitrilo, y se calentó a 80°C durante 15 minutos. La operación de concentrar la
 30 disolución de la reacción, añadir 3 ml de éter dietílico a la disolución concentrada, y después permitir que la disolución pase a través de Silica Sep Pak (bajo nombre comercial, fabricado por Japan Waters), se repitió dos veces para producir una disolución de éster metílico del ácido syn-1-(N-ftalimida)-3-[¹⁸F]fluorociclobutano-1-carboxílico en éter dietílico (radioactividad (en términos de radioactividad en el momento de comenzar la producción): 76,8 MBq).

- 35 La disolución producida de éster metílico del ácido syn-1-(N-ftalimida)-3-[¹⁸F]fluorociclobutano-1-carboxílico en éter dietílico se concentró, y se añadieron 100 µl de hidrato de hidrazina y se agitó a 75°C durante 10 minutos para la desprotección, para producir syn-[¹⁸F]-FACBC.

La disolución de la reacción se sometió a TLC en las condiciones descritas más abajo, y la pureza radioquímica se obtuvo usando la siguiente expresión (1). La pureza radioquímica obtenida del syn-[¹⁸F]-FACBC fue 96,9%.

- 40
$$RCP = RA_1/RA_t \times 100 \dots (1)$$

en la que RCP representa pureza radioquímica (%), RA₁ representa radioactividad del pico de syn-[¹⁸F]-FACBC, y RA_t representa la radioactividad total en la placa de TLC.

Condiciones del análisis mediante TLC

Fase móvil: acetonitrilo/agua/metanol/acetato de etilo = 20/5/5/1

- 45 Placa de TLC: Silica Gel 60F254 (nombre comercial, grosor de la placa: 0,25 mm, fabricado por Merck & Co. , Inc.)

Longitud de desarrollo: 10 cm

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

La presente invención se puede utilizar en el campo de medicina nuclear debido a que es útil para producir de forma

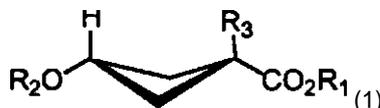
selectiva un ácido syn-1-amino-3-halociclobutano-carboxílico marcado con un halógeno radioactivo, que se puede usar como un radiofármaco.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- 5 La FIG. 1 muestra un esquema del Ejemplo 1;
La FIG. 2 muestra un esquema del Ejemplo 2; y
La FIG. 3 muestra un esquema del Ejemplo 3.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto orgánico representado mediante la siguiente fórmula (1):



5 en la que R_1 es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada, con uno a 10 átomos de carbono, o un sustituyente aromático; R_2 es un sustituyente de ácido haloalquilsulfónico de cadena lineal o cadena ramificada, con uno a 10 átomos de carbono, un sustituyente de ácido alquilsulfónico de cadena lineal o cadena ramificada, con uno a 10 átomos de carbono, o un sustituyente de ácido sulfónico aromático; y R_3 es un sustituyente de imida cíclica.

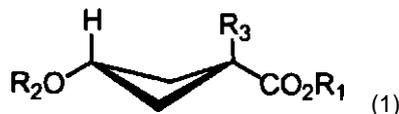
2. Un compuesto orgánico según la reivindicación 1, en el que el sustituyente de imida cíclica es una imida cíclica de 5 miembros.

10 3. Un compuesto orgánico según la reivindicación 1 ó 2, en el que el sustituyente de imida cíclica es una dicarboximida carbocíclica, una dicarboximida saturada alifática, o una dicarboximida insaturada alifática.

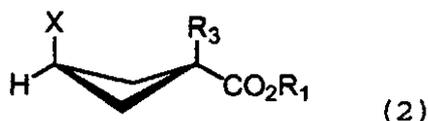
4. Un compuesto orgánico según la reivindicación 3, en el que el sustituyente de imida cíclica es ditiosuccinimida, succinimida o ftalimida.

15 5. Un procedimiento para producir un compuesto orgánico marcado con halógeno radioactivo, que comprende las etapas de:

incorporar un átomo de halógeno radioactivo en el átomo de carbono en la posición 3 de un compuesto representado mediante la siguiente fórmula (1):

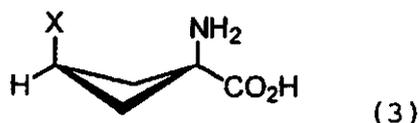


20 en la que R_1 es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada, con uno a 10 átomos de carbono, o un sustituyente aromático; R_2 es un sustituyente de ácido haloalquilsulfónico de cadena lineal o cadena ramificada, con uno a 10 átomos de carbono, un sustituyente de ácido alquilsulfónico de cadena lineal o cadena ramificada, con uno a 10 átomos de carbono, o un sustituyente de ácido sulfónico aromático; y R_3 es un sustituyente de imida cíclica, para obtener un compuesto representado mediante la siguiente fórmula (2):



25 en la que X es un sustituyente de halógeno radioactivo; R_1 es una cadena alquílica de cadena lineal o cadena ramificada, con uno a 10 átomos de carbono, o un sustituyente aromático; y R_3 es un sustituyente de imida cíclica; y

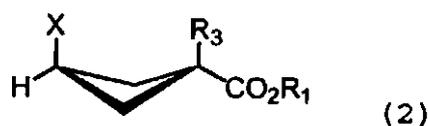
desproteger el compuesto obtenido anteriormente para producir un compuesto representado mediante la siguiente fórmula (3):



30

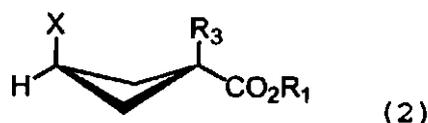
en la que X representa un sustituyente de halógeno radioactivo.

6. Un procedimiento para producir un compuesto orgánico marcado con halógeno radioactivo, según la reivindicación 5, en el que la etapa de desprotección se lleva a cabo sometiendo una disolución que contiene un compuesto representado mediante la siguiente fórmula (2):



en la que X representa un sustituyente de halógeno radioactivo; R₁ es una cadena alquílica de cadena lineal o cadena ramificada, con uno a 10 átomos de carbono, o un sustituyente aromático; y R₃ es un sustituyente de imida cíclica, a una condición ácida.

- 5 7. Un procedimiento para producir un compuesto orgánico marcado con halógeno radioactivo, según la reivindicación 6, en el que las condiciones ácidas se proporcionan añadiendo un ácido a la disolución que contiene un compuesto representado mediante la siguiente fórmula (2):

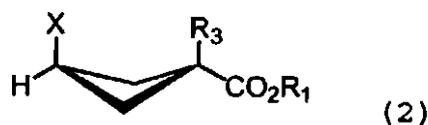


- 10 en la que X representa un sustituyente de halógeno radioactivo; R₁ es una cadena alquílica de cadena lineal o cadena ramificada, con uno a 10 átomos de carbono, o un sustituyente aromático; y R₃ es un sustituyente de imida cíclica.

8. Un procedimiento para producir un compuesto orgánico marcado con halógeno radioactivo, según la reivindicación 7, en el que el ácido añadido es un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico y ácido acético.

- 15 9. Un procedimiento para producir un compuesto orgánico marcado con halógeno radioactivo, según la reivindicación 5, en el que la etapa de desprotección comprende las etapas de:

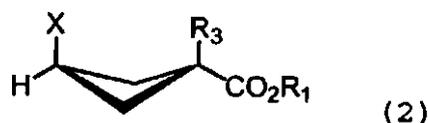
someter una disolución que contiene un compuesto representado mediante la siguiente fórmula (2):



- 20 en la que X representa un sustituyente de halógeno radioactivo; R₁ es una cadena alquílica de cadena lineal o cadena ramificada, con uno a 10 átomos de carbono, o un sustituyente aromático; y R₃ es un sustituyente de imida cíclica, a una condición reductora para desproteger el sustituyente de imida cíclica; y

llevar a cabo la hidrólisis para desproteger el éster del ácido carboxílico.

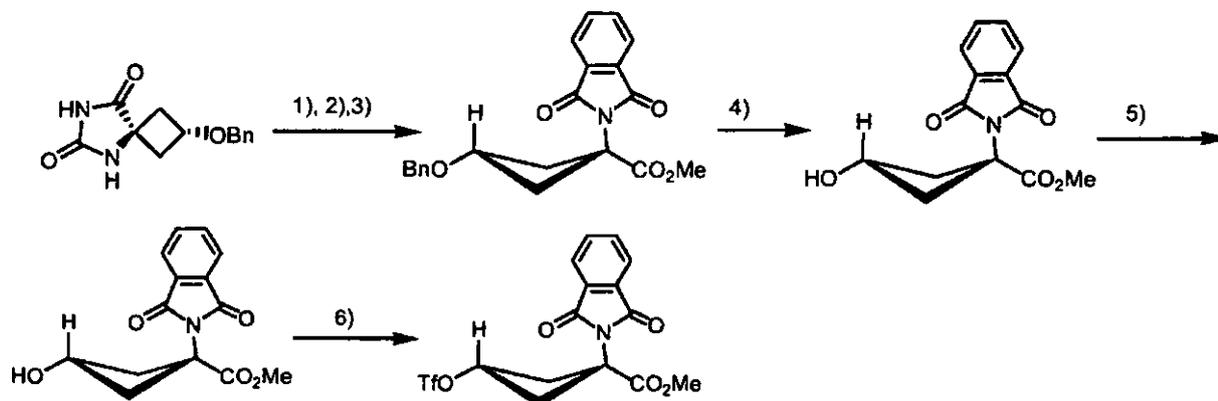
- 25 10. Un procedimiento para producir un compuesto orgánico marcado con halógeno radioactivo, según la reivindicación 9, en el que la condición reductora se proporciona añadiendo un agente reductor a la disolución que contiene un compuesto representado mediante la siguiente fórmula (2):



en la que X representa un sustituyente de halógeno radioactivo; R₁ es una cadena alquílica de cadena lineal o cadena ramificada, con uno a 10 átomos de carbono, o un sustituyente aromático; y R₃ es un sustituyente de imida cíclica.

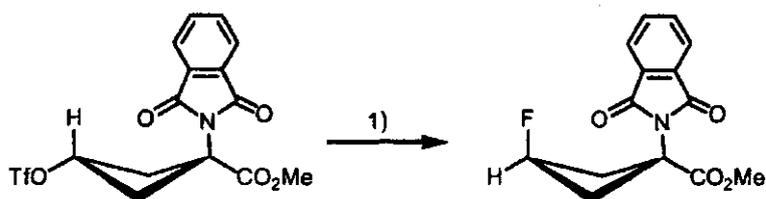
- 30 11. Un procedimiento para producir un compuesto orgánico marcado con halógeno radioactivo, según la reivindicación 10, en el que el agente reductor añadido es un agente seleccionado del grupo que consiste en hidrazina, metilhidrazina, fenilhidrazina, etilendiamina, y borohidruro de sodio.

FIGURA 1

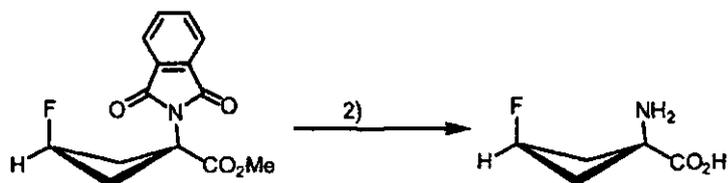


1) $\text{Ba}(\text{OH})_2$ aq. sat., reflujo, 20h; 2) Et_3N , anhídrido ftálico, tolueno, reflujo, 5 h; 3) (trimetilsilil)diazometano, $\text{MeOH}:\text{THF} = 1:1$, rt., 3 h (3 etapas 78%); 4) paladio sobre carbón activado, MeOH , rt., 5 h (87%); 6) piridina, anhídrido trifluorometanosulfonilo, 0°C , 30 min. (92%).

FIGURA 2

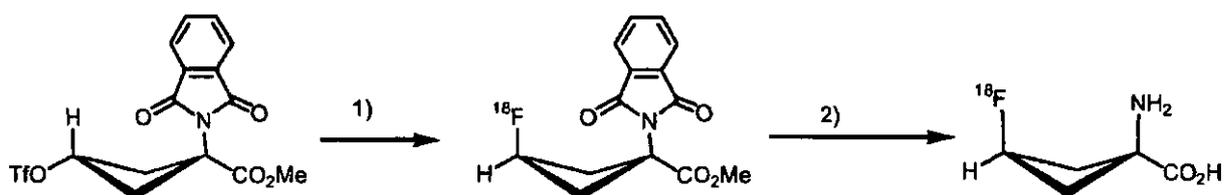


1) $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$, Et_3N , 1,2-dicloroetano, reflujo, 3 h (97%)



2) hidrato de hidrazina, 75°C , 2 h (75%)

FIGURA 3



1) Kryptofix 2.2, K_2CO_3 , 80°C , 15 min; 2) hidrato de hidrazina, 75°C , 10 min.