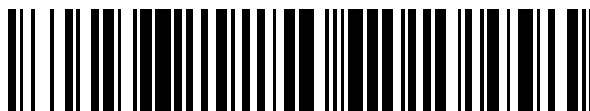


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 420 629**

51 Int. Cl.:

C07D 233/32 (2006.01)

C07C 229/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.11.2008** **E 11001114 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2013** **EP 2336114**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de l-3,4-dihidroxi-6-[¹⁸F]fluoro-fenilalanina y de 2-[¹⁸F]fluoro-l-tirosina y de sus derivados metilados en posición alfa a partir de un compuesto precursor**

30 Prioridad:

07.12.2007 DE 102007059313

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

26.08.2013

73 Titular/es:

**FORSCHUNGSZENTRUM JÜLICH GMBH (100.0%)
52425 Jülich, DE**

72 Inventor/es:

**WAGNER, FRANZISKA;
ERMERT, JOHANNES y
COENEN, HEINRICH HUBERT**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 420 629 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

Procedimiento para la preparación de L-3,4-dihidroxi-6-[¹⁸F]fluoro-fenilalanina y de 2-[¹⁸F]fluoro-L-tirosina y de sus derivados metilados en posición alfa a partir de un compuesto precursor

- 5 El invento se refiere a un procedimiento para la preparación de L-3,4-dihidroxi-6-[¹⁸F]fluoro-fenilalanina y de 2-[¹⁸F]fluoro-L-tirosina y de sus derivados metilados en posición α a partir de un respectivo compuesto precursor.

Desde hace veinte años, es conocido el potencial de la PET (tomografía por emisión de positrones) de aminoácidos aromáticos, en particular de la L-3,4-dihidroxi-6-[¹⁸F]fluoro-fenilalanina (= [¹⁸F]FDOPA), y éste se ha consagrado internacionalmente también en el sector clínico sobre todo para la investigación de pacientes de Parkinson así como
10 adicionalmente en los últimos años para el diagnóstico de tumores (transporte de aminoácidos). En conjunto, existe inalteradamente, para usos tanto neurológicos como oncológicos, un gran interés en desarrollar procedimientos sencillos para la síntesis de [¹⁸F]FDOPA por reacción con el [¹⁸F]fluoruro, que se puede preparar con facilidad.

A partir del año 2001 se conoce una publicación de T. Tierling, K. Hamacher y H.H. Coenen con el título "A new nucleophilic asymmetric synthesis of 6-[¹⁸F]Fluoro-DOPA" [Una nueva síntesis asimétrica nucleofílica de 6-[¹⁸F]fluoro-DOPA], que ha aparecido en J. Label. Compds. Radiopharm. 44, suplemento 1, y en la que se describe un
15 procedimiento para la preparación de un compuesto precursor de [¹⁸F]FDOPA y su conversión química en L-6-[¹⁸F]fluoro-DOPA. De acuerdo con este procedimiento, un compuesto precursor se hace reaccionar mediante una sustitución nucleofílica con un criptando K¹⁸F para formar en primer lugar unos compuestos precursores y a continuación para formar el [¹⁸F]FDOPA. El producto es obtenido en una pureza enantiomérica de 85 %.

20 Las actuales vías de síntesis nucleofílica de múltiples etapas presuponen un alto gasto en tiempo y aparatos. En el procedimiento de marcación nucleofílica directa, conocido hasta ahora, se podían obtener solamente unas purezas enantioméricas de 85 %, como en el caso de la síntesis de Tierling, Hamacher y Coenen. Unos enfoques electrófilos de reacción permiten solamente unas síntesis radiológicas con unas cantidades de actividad aproximadamente diez más pequeñas junto con un gasto en costos relativamente alto para la preparación de los radionúclidos, puesto que
25 las tasas de producción del [¹⁸F]F₂ elemental necesario para la fluoración radiológica electrófila son esencialmente más pequeñas con iguales costos para la irradiación.

La publicación "Fluorination of aromatic compounds from 1-aryl-3,3-dimethyltriazenes and fluoride anions in acidic medium 2. Synthesis of (S)-[¹⁸F]-3-fluoro- α -methyl-phenylalanine" [La fluoración de compuestos aromáticos a partir de 1-aril-3-dimetiltriazenos y aniones de fluoruro en un medio ácido 2. Síntesis de (S)-[¹⁸F]-3-fluoro- α -metil-
30 fenilalanina] de Thierry Pages y colaboradores en el Journal of Fluorine Chemistry 107 (2001) páginas 329-335, divulga unos compuestos precursores y unos procedimientos para la preparación de L-aminoácidos aromáticos marcados con [¹⁸F]fluoro.

Los procedimientos nucleofílicos de múltiples etapas son malamente automatizables y susceptibles de perturbaciones. Los procedimientos conocidos según el estado de la técnica para la preparación de compuestos precursores de
35 [¹⁸F]FDOPA y de [¹⁸F]FTyr conducen a unos rendimientos radioquímicos relativamente pequeños y están vinculados con un alto gasto en costos.

La publicación "Synthesis of a Chiral Precursor for No-Carrier-Added (NCA) PET Tracer 6-[¹⁸F]Fluoro-L-dopa Based on Regio- and Enantioselective Alkylation of 2,4-Bis (chloromethyl)-5-iodoanisole" [Síntesis de un compuesto precursor quiral para un compuesto trazador de PET sin vehículo añadido (NCA) basado en una alquilación regio- y
40 enantioselectiva de 2,4-bis(clorometil)-5-yodoanisol] de Chiaki Kuroda y colaboradores en la revista Bull. Chem. Soc. Jpn. 73, 417-422 del año 2002, divulga una síntesis de compuestos precursores cíclicos para fármacos radiológicos que tienen un sustituyente yodado como grupo lábil (saliente).

La publicación de Bin Shen y colaboradores "Decarbonylation of multi-substituted [¹⁸F]benzaldehydes for modelling syntheses of ¹⁸F-labelled aromatic amino acids" [Descarbonilación de [¹⁸F]benzaldehídos múltiplemente sustituidos
45 para síntesis de modelación de aminoácidos aromáticos marcados con ¹⁸F] de Applied Radiation and Isotopes, Elsevier, Oxford, Gran Bretaña, tomo 65 n° 11, 17 de Octubre de 2007 (2007-10-17) páginas 1227-1231 muestra la utilización de un catalizador de transferencia de fases en el caso de la fluoruración con ¹⁸F.

Por lo tanto, la misión del invento es la de poner a disposición un procedimiento para la preparación de [¹⁸F]FDOPA, de [¹⁸F]FTyr y de sus derivados metilados en posición α así como de sus compuestos precursores y un
50 procedimiento para la preparación de sus compuestos precursores, que conduzca a mayores rendimientos radioquímicos y a una mayor pureza enantiomérica. Además de esto, el procedimiento debe de ser apropiado para un funcionamiento automático de la síntesis.

El problema planteado por esta misión se resuelve conforme al invento con las características de la reivindicación 1.

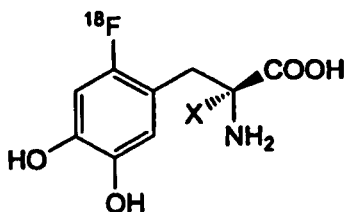
Con los procedimientos conformes al invento y los compuestos precursores, se ha hecho posible ahora preparar [^{18}F]FDOPA, [^{18}F]FTyr y sus derivados metilados en posición α en solamente tres etapas radiactivas, en un estado enantioméricamente puro. La síntesis se puede llevar a cabo de una manera automática y conduce a unas purzas enantioméricas de $\geq 98\%$.

- 5 Las Figuras muestran unos esquemas de reacciones para la preparación de los compuestos precursores conformes al invento, así como para la preparación de los compuestos diana [^{18}F]FDOPA y [^{18}F]FTyr y de sus derivados metilados en posición α .

Muestran:

- La Fig.1: Un esquema general de reacciones para la preparación del compuesto precursor.
 La Fig. 2: Un esquema de reacciones para la síntesis del compuesto precursor con etapas individuales de reacción.
 La Fig.2a: Un ejemplo especial de realización para la síntesis del compuesto precursor.
 La Fig.3: Las etapas generales para la preparación de [^{18}F]FDOPA y del derivado metilado en posición α .
 La Fig.3a: La preparación dada a modo de ejemplo de [^{18}F]FDOPA y del derivado metilado en posición α .
 15 La Fig.3b: Las etapas para la preparación de [^{18}F]FDOPA (Ejemplo)
 La Fig.4: Las etapas generales para la preparación de [^{18}F]FTyr y del derivado metilado en posición α .
 La Fig.4a: La preparación dada a modo de ejemplo de [^{18}F]FTyr y del derivado metilado en posición α .
 La Fig.4b: Las etapas para la preparación de L-[^{18}F]FTyr (Ejemplo).

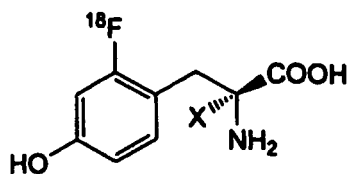
La Fórmula (1) muestra la estructura de [^{18}F]FDOPA y del derivado metilado en posición α . En ella $\text{X} = \text{H}$ o CH_3 .



20

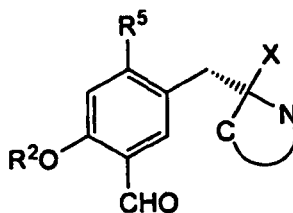
Fórmula (1)

La Fórmula (2) muestra la estructura de [^{18}F]FTyr del derivado en posición α . En ella X es = H o CH_3 .



Fórmula (2)

- 25 La Fórmula (3) muestra la estructura del compuesto precursor. En ella X es = H o CH_3 .

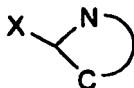


Fórmula (3)

En lo sucesivo se debe de describir el invento en su forma general.

En las Fórmulas así como en las Figuras se pueden indicar como sustituyentes R^n y X los siguientes grupos:

- 5 R^1 = Br, I
 R^2 = bencilo (Bn),
 R^3 = tetrahidropiraniolo (THP), metiltiometilo (MTM), metoximetilo (MOM), TBDMS, TBDPS, grupos protectores generales del tipo de sililo
 R^4 = (S)-BOC-BMI: (S)-1-(terc.-butoxicarbonil)-2-terc.-butil-3-metil-4-imidazolidinona, nomenclatura de fórmula:
 R^4 =



- 10 R^5 = grupo lábil nucleófilo, p.ej. F, con R = alquilo p.ej. CH_3 , C_2H_5
 X = H o CH_3 .

- 15 En la Figura 1 se indica un esquema general de reacciones, de acuerdo con el cual se puede preparar el compuesto precursor para $[^{18}F]FDOPA$ y $[^{18}F]FTyr$ según la fórmula 3.

Como preparación previa para la síntesis del compuesto precursor conforme al invento, un compuesto según la fórmula a según la etapa I de reacción es halogenado para dar el producto b.

Como halógenos se pueden emplear en particular bromo o yodo.

- 20 La halogenación se puede llevar a cabo en un intervalo de temperaturas comprendidas entre $-20^\circ C$ y $-80^\circ C$, de manera preferida entre $-50^\circ C$ y $-80^\circ C$, de manera especialmente preferida a $-78^\circ C$, es decir a la temperatura del hielo seco.

De manera preferida, la halogenación se efectúa mediando adición de un tampón.

Como tampón entra en consideración por ejemplo acetato de sodio.

Como disolvente se puede emplear metanol, etanol o ácido acético sin ningún tampón.

- 25 En otra etapa ii el compuesto de la Fórmula b se protege, de manera preferida se esterifica, junto al grupo de ácido carboxílico. De manera preferida, puede efectuarse una esterificación con un grupo metilo. Con este fin se puede emplear por ejemplo el trimetilsilil-diazometano como reactivo de metilación.

Como disolvente se puede emplear en este caso por lo menos un componente tomado del conjunto que se compone de metanol o cloroformo.

- 30 De manera preferida se emplea una mezcla de metanol y cloroformo. En tal caso se prefiere especialmente una relación de mezcla de 1/5.

La reacción se puede llevar a cabo a la temperatura ambiente.

Alternativamente, se puede efectuar también una esterificación para dar un éster etílico.

El grupo OH del éster del compuesto según la Fórmula c es provisto de un grupo protector en la etapa iii.

- 35 Como grupos protectores se pueden emplear grupos bencilo o grupos metilo.

La introducción de un grupo metilo como grupo protector se puede efectuar mediante una reacción con yoduro de metilo o bromuro de metilo.

La introducción de un grupo bencilo se puede efectuar mediante bromuro de bencilo o yoduro de bencilo.

- 40 La elección del disolvente es fundamentalmente libre. Sin embargo, se puede emplear p.ej. acetona o un hidrocarburo halogenado, tal como clorometano, cloruro de metileno o cloroformo.

La reacción se efectúa, de manera preferida, a reflujo.

De manera preferida, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base, tal como por ejemplo carbonato de potasio o unas aminas, tales como aminas primarias, secundarias o terciarias, o NaH.

5 La elección del disolvente es libre. Por ejemplo, se puede emplear acetona o un hidrocarburo halogenado tal como clorometano, cloruro de metileno o cloroformo.

De manera preferida, la reacción se efectúa en presencia de una base, tal como por ejemplo carbonato de potasio.

Con este procedimiento de preparación, el compuesto d se puede preparar a modo de ejemplo como educto (compuesto de partida) para el procedimiento de preparación conforme al invento del compuesto precursor. Sin embargo, se pueden aceptar para d también otras vías de síntesis.

10 El grupo éster del compuesto d es seguidamente reducido conforme al invento.

La reducción se puede llevar a cabo por ejemplo con un hidruro, de manera especialmente preferida con aluminio-hidruro de litio.

De manera preferida la hidrogenación se efectúa a la temperatura ambiente.

15 Como disolvente se puede emplear un éter, por ejemplo dietil-éter o THF. De manera preferida, se utiliza dietil-éter como disolvente.

El resultante alcohol e es protegido en la etapa v con un grupo protector.

Como grupos protectores se pueden emplear THP, MTM o MOM.

Con esta finalidad se puede añadir a ello ácido p-toluenosulfónico como catalizador.

Como disolvente se puede emplear diclorometano o tetrahidrofurano.

20 La temperatura de reacción está situada de manera preferida entre 0°C y la temperatura ambiente, por ejemplo es desde 17°C hasta 25°C.

En una etapa vi siguiente en el caso del compuesto f el sustituyente R^1 se reemplaza por un grupo formilo.

La formilación se puede efectuar en este caso por ejemplo con una anilida, formil-piperidina o dimetil-formamida en presencia de unos reactivos de metilación, tales como sec.-butil-litio, n-butil-litio, terc.-butil-litio, litio o magnesio.

25 Como disolvente se puede emplear tetrahidrofurano o, por ejemplo, otro éter distinto.

La reacción se puede llevar a cabo en un intervalo de temperaturas comprendidas entre -20°C y -80°C, de manera preferida entre -50°C y -80°C, de manera especialmente preferida a -78°C, es decir a la temperatura del hielo seco.

El compuesto g resultante es reducido en una etapa vii siguiente para dar un alcohol h.

30 Como agente de reducción se puede emplear por ejemplo un hidruro metálico, tal como borohidruro de sodio y aluminio-hidruro de litio.

Unos apropiados disolventes son, en particular en el caso de la utilización de borohidruro de sodio, metanol o también otros alcoholes distintos.

De manera preferida, la reacción se lleva a cabo a la temperatura ambiente.

El alcohol h es halogenado o tosilado en la reacción consecutiva viii para dar el compuesto i.

35 Con este fin, se puede emplear de manera preferida tetrabromometano en presencia de trifenilfosfina como agente captador de oxígeno.

Como disolvente se puede emplear diclorometano o en general hidrocarburos halogenados.

La temperatura preferida está situada entre 0°C y aproximadamente 4°C.

El compuesto i es convertido químicamente en la etapa de reacción ix con un reactivo de aminoácido quiral. Con este fin el compuesto i se hace reaccionar con (S)-BOC-BMI: (S)-1-(terc.-butoxicarbonil)-2-terc.-butil-3-metil-4-imidazolidinona. La reacción se puede efectuar en presencia del diisopropilamiduro de litio (LDA).

- 5 Como disolvente se puede emplear tetrahidrofurano o un éter, de manera preferida dietil-éter, o por lo menos un componente de éste.

El compuesto j resultante es desprotegido en la etapa x junto a la función OR³.

- 10 Con este fin se puede utilizar por ejemplo la sal de piridinio de ácido p-toluenosulfónico (PPTS). Sin embargo, se puede emplear cualquier procedimiento conocido para la eliminación del grupo protector, tal como por ejemplo el empleo de ciertos ácidos o de MgBr₂.

Como disolventes entran en consideración unos alcoholes, tales como etanol.

El producto de reacción k es oxidado para formar un aldehído.

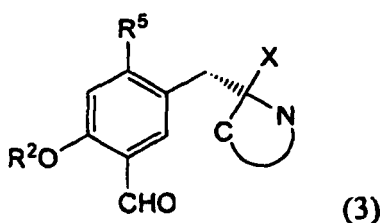
Con este fin se pueden emplear unos conocidos procedimientos de oxidación suave.

- 15 La reacción tiene lugar en un intervalo de -20°C a -80°C, de -30°C a -80°C o, de manera preferida, entre -50°C y -80°C. Típicamente, tiene lugar a la temperatura del hielo seco, de aproximadamente -78°C.

Con este fin se puede llevar a cabo, a modo de ejemplo, una oxidación según Swern. La reacción se efectúa con cloruro de oxalilo o con dimetilsulfóxido en presencia de trietilamina.

Como disolvente se puede utilizar un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano.

El producto de reacción es el compuesto precursor conforme al invento según la Fórmula 3.



- 20 En una reacción ulterior, el compuesto precursor según la Fórmula 3 se puede convertir químicamente en [¹⁸F]FDOPA o [¹⁸F]FTyr.

Con este fin, el átomo de flúor del compuesto precursor según la Fórmula 3 se sustituye por ¹⁸F.

- 25 Esta fluoruración se puede efectuar mediante procedimientos clásicos. En este caso se emplean los catalizadores de transferencia de fases Kryptofix - oxalato de potasio o hidrógenocarbonato de tetrabutil-amonio como agente activador aniónico para el [¹⁸F]fluoruro.

El producto intermedio fluorurado con ¹⁸F es separado en una etapa adicional y, en el caso del [¹⁸F]FDOPA y del derivado metilado en posición α, es oxidado para dar un éster.

- 30 La separación se puede efectuar mediante una extracción en fase sólida. Con este fin, la mezcla de reacción es purificada mediante un cartucho de fase inversa.

La oxidación del grupo aldehído se puede llevar a cabo con mCPBA, o con ácido peracético o con un perborato. Como disolventes se pueden emplear hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo o cloruro de metileno.

En el caso del [¹⁸F]FTyr o su derivado metilado en posición α, en lugar de la oxidación se lleva a cabo una descarboxilación.

Unos catalizadores apropiados para la descarbonilación contienen de manera conveniente preferiblemente uno o varios metales de transición de los grupos secundarios I., II., VI., VII. y VIII., tales como cromo, manganeso, níquel, cobre o zinc, pero de manera preferida uno o varios metales del grupo de los metales del platino, en particular rodio. En este caso se puede trabajar en el sistema heterogéneo con unos catalizadores sólidos que se encuentran situados sobre unos soportes o en el sistema homogéneo en una fase líquida.

Unos complejos de rodio solubles, con los que se puede trabajar en un sistema líquido homogéneo o con los que se pueden impregnar unos soportes, son, por ejemplo, unos compuestos complejos de rodio(I), tales como $\text{ClRh}(\text{PPh}_3)_3$ ("catalizador de Wilkinson"), $\text{ClRh}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$, $[\text{ClRh}(\text{CO})_2]_2$, $\text{acacRh}(\text{CO})(\text{PPh}_3)$, $\text{acacRh}(\text{CO})_2$, $(\text{C}_5\text{H}_5)\text{Rh}(\text{C}_8\text{H}_{14})$ y $(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Rh}(\text{PPh}_3)$, representando **Ph** fenilo, **acac** acetilacetato, **C₈H₁₄** cicloocteno, **C₅H₅** ciclopentadienilo y **C₃H₅** alilo. Son apropiados también unos compuestos complejos de rodio(II) y de rodio(III), tales como acetato de rodio(II), 2,4-difluoro-benzoato de rodio(II), $\text{Rh}(\text{acac})_3$, $\text{RhCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, $\text{Rh}(\text{NO}_3)_3$ y $(\text{C}_3\text{H}_5)\text{RhCl}_2(\text{PPh}_3)_2$. A estos compuestos complejos de rodio se les pueden añadir ventajosamente todavía unos compuestos, que pueden actuar como ligandos, tales como fosfanos, fosfitos o aminas.

En otra etapa adicional el éster obtenido es sometido a una hidrólisis, obteniéndose $[\text{}^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ o $[\text{}^{18}\text{F}]\text{FTyr}$ o su derivado metilado en posición α .

La hidrólisis se puede llevar a cabo en una solución acuosa, de manera preferida HI o HBr concentrado, o en una solución con KI y HBr.

Una separación del producto es posible mediante una HPLC (cromatografía en fase líquida de alto rendimiento).

Mediante el empleo del compuesto precursor con marcación según la Fórmula (3) la preparación de un producto puro enantioméricamente según la Fórmula 3 (ee $\geq 98\%$) se consigue por medio de una síntesis nucleófila con solamente tres etapas radiactivas. Con este fin, es practicable una síntesis rutinaria automática. Los rendimientos radioquímicos están situados en 22 %. También se pueden obtener los productos finales $[\text{}^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ y $[\text{}^{18}\text{F}]\text{FTyr}$ en una pureza enantiomérica de $\geq 98\%$.

El procedimiento conforme al invento con el compuesto precursor según la Fórmula 3 hace posible una síntesis, que se puede realizar de un modo automático.

Los equipos para el funcionamiento automático de la síntesis abarcan por regla general un recipiente de carga previa, en el cual, a partir de unos recipientes de almacenamiento de reserva, que están en comunicación con el recipiente de carga previa a través de unas conducciones de aportación, se alimenta con los reaccionantes por medio de un sistema de regulación. El llenado y el vaciado del recipiente de carga previa se efectúan por regla general mediante generación de una sobrepresión o de una depresión. A modo de ejemplo, se puede mencionar el dispositivo disponible comercialmente TRACERlab FX F-N que, junto a unos recipientes de almacenamiento de reserva para los reaccionantes, está provisto de un recipiente de carga previa a base de carbono vítreo y de unos agitadores magnéticos así como de una aguja extraíble, que está provista de un detector de la actividad así como de un sistema de vacío con una trampa frigorífica. El dispositivo posee una unidad de tratamiento con $[\text{}^{18}\text{O}]\text{-agua}$ así como una unidad de extracción en fase sólida con una HPLC preparativa, dos eluyentes para la HPLC y un sistema de control del caudal en la HPLC, unos detectores de UV y de la radiactividad para la HPLC, unos recipientes colectores para fracciones, una extracción en fase sólida así como una devolución de los disolventes para la HPLC. Unos dispositivos similares son conocidos a partir de la cita "One-step high-radiochemical-yield synthesis of $[\text{}^{18}\text{F}]\text{FP-CIT}$ using a protic solvent system" [Síntesis en una sola etapa con alto rendimiento radioquímico de $[\text{}^{18}\text{F}]\text{FP-CIT}$ usando un sistema de disolventes próticos] en Nuc. Med. Biol., 2007; 34: 345-351 de S. Lee, S Oh, D. Chi, S. Kang, H. Kil, J Kim, D. Moon y además de Chen X, Park R, Shahinian AH, y colaboradores "18F-labeled RGD peptide: initial evaluation for imaging brain tumor angiogenesis" [péptido RGD marcado con 18F: evaluación inicial para representar en imágenes una angiogénesis de tumor cerebral] Nuc. Med. Biol. 2004; 31: 179-189.

El compuesto precursor hace posible una conversión química plenamente automática de una tal instalación, en la que se lleva a cabo una fluoruración con ^{18}F del compuesto precursor según la Fórmula 3 y después de ésta el tratamiento para formar el producto final, a saber para formar $[\text{}^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ o $[\text{}^{18}\text{F}]\text{FTyr}$. El $[\text{}^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ y el $[\text{}^{18}\text{F}]\text{FTyr}$ se obtienen en una pureza enantiomérica $\geq 98\%$.

Ejemplo I:

La síntesis según la Figura 1 se puede llevar a cabo con los siguientes reaccionantes:

- 5 i) metanol, acetato de sodio, bromo
 ii) metanol, cloroformo, trimetilsilil-diazometano
 iii) acetona, carbonato de potasio, yoduro de metilo
 iv) dietil-éter, aluminio-hidruro de litio
 v) diclorometano, dihidropirano, ácido p-toluenosulfónico
 vi) tetrahidropirano, sec.-butil-litio, dimetil-formamida
 10 vii) metanol, borohidruro de sodio
 viii) diclorometano, tetrabromometano, trifenil-fosfina
 ix) tetrahidropirano, diisopropilamido de litio, (S)-Boc-BMI
 x) etanol, sal de piridinio de ácido p-toluenosulfónico
 xi) diclorometano, cloruro de oxalilo, dimetilsulfóxido, trietilamina.

Ejemplo especial de realización**15 Ácido 5-bromo-4-fluoro-2-hidroxi-benzoico**

1 g (6,4 mmol) de ácido 4-fluoro-2-hidroxi-benzoico y 2,2 g (26,88 mmol) de acetato de sodio se disuelven en 10 ml de metanol absoluto y se enfrían a -70°C. Después de haber añadido 0,33 ml (6,4 mmol) de bromo en 10 ml de metanol en 30 min, la solución de reacción se calienta a la TA (temperatura ambiente), el disolvente se elimina en vacío y el residuo se recoge en ácido clorhídrico diluido. El precipitado resultante se filtra con succión, se lava con 20 agua y se recoge en éster etílico de ácido acético. Después de haber secado con sulfato de sodio, el disolvente se elimina en vacío y se obtiene el producto puro.

Forma: material sólido incoloro
 Rendimiento: 1,23 g (5,2 mmol; 82 %)
 R_f: 0,50 (en una mezcla de cloroformo y metanol = 2:1 + 0,1 % de TEA)

25 **5-Bromo-4-fluoro-2-hidroxi-benzoato de metilo**
 En 10 ml de diclorometano anhidro y 2 ml de metanol absoluto se disuelven 1,23 g (5,2 mmol) de ácido 5-bromo-4-fluoro-2-hidroxi-benzoico, se reúnen con 3,4 ml (6,76 mmol) de trimetilsilil-diazometano y se agitan a la TA durante 30 min. Los componentes volátiles se eliminan en vacío y el producto se obtiene en una forma pura.

30 Forma: material sólido incoloro
 Rendimiento: 1,27 g (5,1 mmol; 99 %)
 R_f: 0,85 (en una mezcla de dietil-éter y éter de petróleo = 1:2)

2-(Benciloxi)-5-bromo-4-fluoro-benzoato de metilo.

35 Una suspensión de 12,7 g (5,1 mmol) de 5-bromo-4-fluoro-2-hidroxi-benzoato de metilo, de 6,7 ml (56,1 mmol) de bromuro de bencilo y de 14,01 g (102 mmol) de carbonato de potasio en 100 ml de acetona se calienta a reflujo durante 12 h. Después de haber enfriado, el carbonato de potasio se filtra y se lava con acetona, el disolvente se elimina en vacío y el producto bruto se purifica por cromatografía en columna en presencia de gel de sílice mediando utilización de una mezcla de dietil-éter y éter de petróleo 1:3.

40 Forma: material sólido incoloro
 Rendimiento: 13,14 g (38,76 mmol; 76 %)
 R_f: 0,58 (en una mezcla de dietil-éter y éter de petróleo = 1:3)

[2-(Benciloxi)-5-bromo-4-fluoro-fenil]metanol

45 A una solución de 13,14 g (38,76 mmol) de 2-(benciloxi)-5-bromo-4-fluoro-benzoato de metilo en 100 ml de dietil-éter anhidro se le añaden gota a gota lentamente bajo una atmósfera de argón 23,25 ml (23,25 mmol) de una solución de aluminio-hidruro de litio (1 M en dietil-éter). Después de ello se calienta durante 60 min bajo reflujo, se enfría, la solución de reacción se vierte en una mezcla de hielo y agua y se acidifica, hasta que el precipitado se disuelva. La mezcla de reacción se extrae con dietil-éter, se lava con cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de haber eliminado el disolvente, se obtiene el producto puro.

50 Forma: material sólido incoloro
 Rendimiento: 10,25 g (32,95 mmol; 85 %)
 R_f: 0,58 (en una mezcla de dietil-éter y éter de petróleo = 1:3)

2-[2-(Benciloxi)-5-bromo-4-fluoro-benciloxi]tetrahidro-2H-pirano

Una solución de 10,25 g (32,95 mmol) de [2-(benciloxi)-5-bromo-4-fluoro-fenil]metanol y 1,9 ml (20,5 mmol) de 3,4-dihidro-2H-pirano en diclorometano se reúne a 0°C con una pizca de espátula de ácido toluenosulfónico monohidrato y se agita durante 45 min. La solución de reacción se reúne con dietil-éter, se lava con una solución de cloruro de sodio y de carbonato de sodio así como con agua y nuevamente con una solución de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se elimina en vacío.

Forma: aceite incoloro
 Rendimiento: 12,76 g (32,29 mmol; 98 %)
 R_f: 0,75 (en una mezcla de dietil-éter y éter de petróleo = 1:2)

4-(Benciloxi)-2-fluoro-5-[tetrahidro-2H-piran-2-iloxi]metil)benzaldehído

12,76 g (32,29 mmol) 2-[2-(benciloxi)-5-bromo-4-fluoro-benciloxi]tetrahidro-2H-pirano se disuelven en 70 ml de tetrahidrofurano absoluto, se reúnen a -78°C bajo una atmósfera de argón, lentamente, con 24,2 ml (33,9 mmol) de sec.-BuLi (1,4 M en ciclohexano) y se agitan durante 45 min. Después de haber añadido 3,5 ml (45,21 mmol) de dimetil-formamida, la solución de reacción se agita durante otros 60 min a la TA. Después de haber añadido agua, se extrae con dietil-éter, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se elimina en vacío. El producto bruto se cromatografía en presencia de gel de sílice con una mezcla de dietil-éter y éter de petróleo 1:3

Forma: material sólido incoloro
 Rendimiento: 4,33 g (12,59 mmol; 39 %)
 R_f: 0,53 (en una mezcla de dietil-éter y éter de petróleo = 1:3)

[4-Benciloxi-2-fluoro-5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-fenil]metanol

Una solución de 4,33 g (12,59 mmol) de 4-(benciloxi)-2-fluoro-5-[tetrahidro-2H-piran-2-iloxi]metil)benzaldehído en 50 ml de metanol anhidro se reúne mediando agitación en porciones con 0,71 g (18,89 mmol) de borohidruro de sodio y se agita a la TA durante 30 min. Después de haber añadido agua, se extrae con dietil-éter, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se elimina en vacío.

Forma: aceite incoloro
 Rendimiento: 4,27 g (12,34 mmol; 98 %)
 R_f: 0,43 (en una mezcla de dietil-éter y éter de petróleo = 1:1)

2-(2-Benciloxi-5-bromometil-4-fluoro-benciloxi-tetrahidro-pirano

A una solución enfriada con hielo de 4,27 g (12,34 mmol) de [4-benciloxi-2-fluoro-5-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-fenil]metanol y de 5,11 g (15,42 mmol) de tetrabromometano en 100 ml de diclorometano anhidro se le añaden lentamente 4,53 g (17,27 mmol) de trifenil-fosfina a lo largo de 10 min, y se agita durante 45 min. La solución de reacción se reúne con pentano, el precipitado se filtra con succión y se lava con diclorometano. El material filtrado se lava con una solución al 5 % de hidrógenocarbonato de sodio, con agua y con una solución de cloruro de sodio, y se seca sobre sulfato de magnesio. Después de haber eliminado el disolvente, el residuo se purifica por cromatografía en columna en presencia de gel de sílice con una mezcla de dietil-éter y éter de petróleo 1:5.

Forma: aceite incoloro
 Rendimiento: 1,95 g (4,77 mmol; 39 %)
 R_f: 0,67 (en una mezcla de dietil-éter y éter de petróleo = 1:5)

5{4-(benciloxi)-2-fluoro-5-[(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil]bencil-2-terc.-butil-3-metil-4-oxo-imidazolidina-1-carboxilato de terc.-butilo

A una solución de 1,22 g (4,77 mmol) de BOC - BMI en dietil-éter anhidro se le añaden a -78° C bajo una atmósfera de argón 3,2 ml (4,77 mmol, 1,5 M en THF) de LDA y se agita durante 40 min. Después de haber añadido 1,95 g (4,77 mmol) de 2-(2-benciloxi-5-bromometil-4-fluoro-benciloxi-tetrahidro-pirano, la solución de reacción se agita durante 18 horas a la TA, se reúne con una solución saturada de NH₄Cl y se recoge en dietil-éter. La fase acuosa se extrae 2 veces con dietil-éter; los extractos orgánicos reunidos se secan sobre Na₂SO₄ y el disolvente se reduce en vacío. El residuo, a continuación, se cromatografía en presencia de gel de sílice con una mezcla de dietil-éter y éter de petróleo 2:1.

Forma: espuma incolora
 Rendimiento: 0,75 g (1,29 mmol; 27 %)
 R_f: 0,69 (en una mezcla de dietil-éter y éter de petróleo = 2:1)

5-[4-benciloxi-2-fluoro-5-(hidroximetil)bencil]-2-terc.-butil-3-metil-4-oxo-imidazolidina-1-carboxilato de terc.-butilo

0,75 g (1,29 mmol) de 5{4-(benciloxi)-2-fluoro-5-[(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil]bencil-2-terc.-butil-3-metil-4-oxo-imidazolidina-1-carboxilato de terc.-butilo se disuelven en 30 ml de etanol, se reúnen con 28 mg (0,13 mmol) de PPTS y se agitan durante 18 h a 55°C . Después de haber enfriado, el disolvente se elimina, el residuo se recoge en dietil-éter, la fase orgánica se lava con una solución de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de magnesio. El disolvente se elimina en vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna en presencia de gel de sílice mediando utilización de una mezcla de dietil-éter y éter de petróleo 5:1.

10 Forma: espuma incolora
 Rendimiento: 0,60 g (1,20 mmol; 93 %)
 R_f: 0,78 (en una mezcla de dietil-éter y éter de petróleo = 2: 1)

5-(4-Benciloxi-2-fluoro-formil-bencil)-2-terc.-butil-3-metil-4-oxo-imidazolidina-1-carboxilato de terc.-butilo

15 Bajo una atmósfera de argón se reúnen 0,11 ml (1,32 mmol) de cloruro de oxalilo en 1 ml de diclorometano a -60°C lentamente con 0,2 ml (2,88 mmol) de dimetilsulfóxido y se agitan durante 10 min. Después de haber añadido 0,60 g (1,20 mmol) de 5-[4-benciloxi-2-fluoro-5-(hidroximetil)bencil]-2-terc.-butil-3-metil-4-oxo-imidazolidina-1-carboxilato de terc.-butilo en 5 ml de diclorometano, se agita durante otros 15 min, la solución de reacción se reúne con 0,83 ml (6 mmol) de trietilamina, se calienta lentamente a la TA y después de haber añadido 5 ml de agua, se agita durante otros 10 min. La fase acuosa se separa y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, el disolvente se elimina en vacío y el residuo se cromatografía en presencia de gel de sílice con una mezcla de dietil-éter y éter de petróleo 2:1.

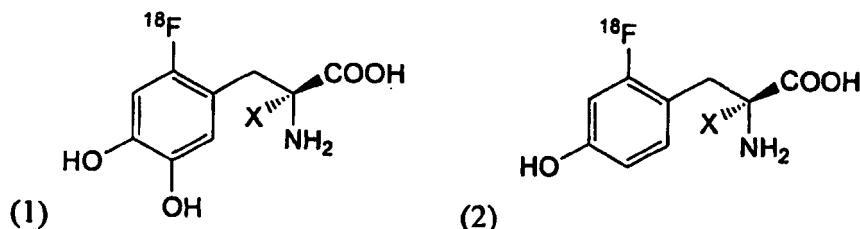
20 Forma: espuma incolora
 Rendimiento: 0,42 g (0,85 mmol; 71 %)
 R_f: 0,78 (en una mezcla dietil-éter y éter de petróleo = 2: 1)

Síntesis activa

25 En un recipiente de reacción que termina cónicamente (Rectival, 5 ml) con una varilla de agitación magnética se añaden, para la desecación de la solución acuosa de [¹⁸F]fluoruro, 130 µl de hidrógenocarbonato de tetrabutylamonio en 0,9 ml de acetonitrilo absoluto (para la síntesis de ADN, de Merck). El reactor se cierra a través de una caperuza roscada con un septo de silicona, a través del cual se pinchan dos cánulas de un solo uso para la conexión con vacío y con argón. La solución, a continuación, se concentra por evaporación para la desecación a una temperatura de 80°C bajo presión reducida. Esta desecación azeótropa se repite dos veces, cada vez con 0,8 ml de acetonitrilo y finalmente el equipo se pone en vacío durante 5 min. Después de haber gaseado el reactor con argón, se ajusta una temperatura de 120°C, se recogen 23 µmol de 5-(4-benciloxi-2-fluoro-formilbencil)-2-terc.-butil-3-metil-4-oxo-imidazolidina-1-carboxilato de terc.-butilo en 0,8 ml de N,N-dimetil-formamida y se transfieren mediante una jeringa de tuberculina dentro del recipiente de reacción. La mezcla de reacción de la marcación con ¹⁸F se recoge en 35 9 ml de agua después de un período de tiempo de reacción de 8 min para la separación del disolvente y del catalizador de transferencia de fases y se conduce a través de un cartucho de LiChrolut® RP-18e (con una capacidad de 500 mg). Después del enjuague del cartucho con 5 ml de agua, éste se seca con una enérgica corriente de argón durante 2 min. Los componentes orgánicos fijados se eluyen con 1,5 ml de acetonitrilo en un reactor y se secan azeotrópicamente. Después de haber añadido 22 mg (92 µmol, 77 %) de mCPBA en 1 ml de cloroformo se agita durante 20 min a 60°C y a continuación se elimina el disolvente. El residuo se reúne con 1 ml de HBr al 48 % y se calienta a 150°C durante 30 min. Después de haber enfriado, la fase de HBr se recoge en 1 ml de agua y el producto se purifica mediante una HPLC semipreparativa.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de un compuesto de acuerdo con las Fórmulas (1) y (2)



con $X = H$ o CH_3

5 **caracterizado por que**
el compuesto según la Fórmula (3) i



con $X = H$ o CH_3 y $R^5 =$ grupo lábil nucleófilo, = F; $R^2 =$ bencilo (Bn) y $R^4 =$ (S)-BOC-BMI: (S)-1-(terc.-butoxicarbonil)-2-terc.-butil-3-metil-4-imidazolidinona,
10 mediante utilización de hidrógenocarbonato de tetrabutil-amonio o de Kryptofix-oxalato de potasio como catalizador de transferencia de fases, se fluorura con ^{18}F ,
se separa en una etapa adicional y en el caso de la preparación del compuesto según la Fórmula (1) se oxida y en el caso de la preparación del compuesto según la Fórmula (2) se descarbonila, el producto resultante se hidroliza y se separa.

15 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1,

caracterizado por que

la separación del producto de fluoruración con ^{18}F se efectúa mediante una extracción en fase sólida.

3. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 ó 2,

20 **caracterizado por que**

el grupo formilo, en el caso de la preparación del compuesto según la Fórmula (1) se oxida para dar un éster.

4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3,

caracterizado por que

la oxidación se lleva a cabo con MCPBA, o con ácido peracético o con un perborato.

25 5. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 ó 2,

caracterizado por que

el compuesto precursor fluorurado con ^{18}F se descarbonila mediante un catalizador para la preparación del compuesto según la Fórmula (2).

30 6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 5,

caracterizado por que

el éster o el producto de descarbonilación se hidroliza.

7. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 5,

caracterizado por que

35 el producto según la Fórmula (1) o (2) se separa mediante una HPLC.

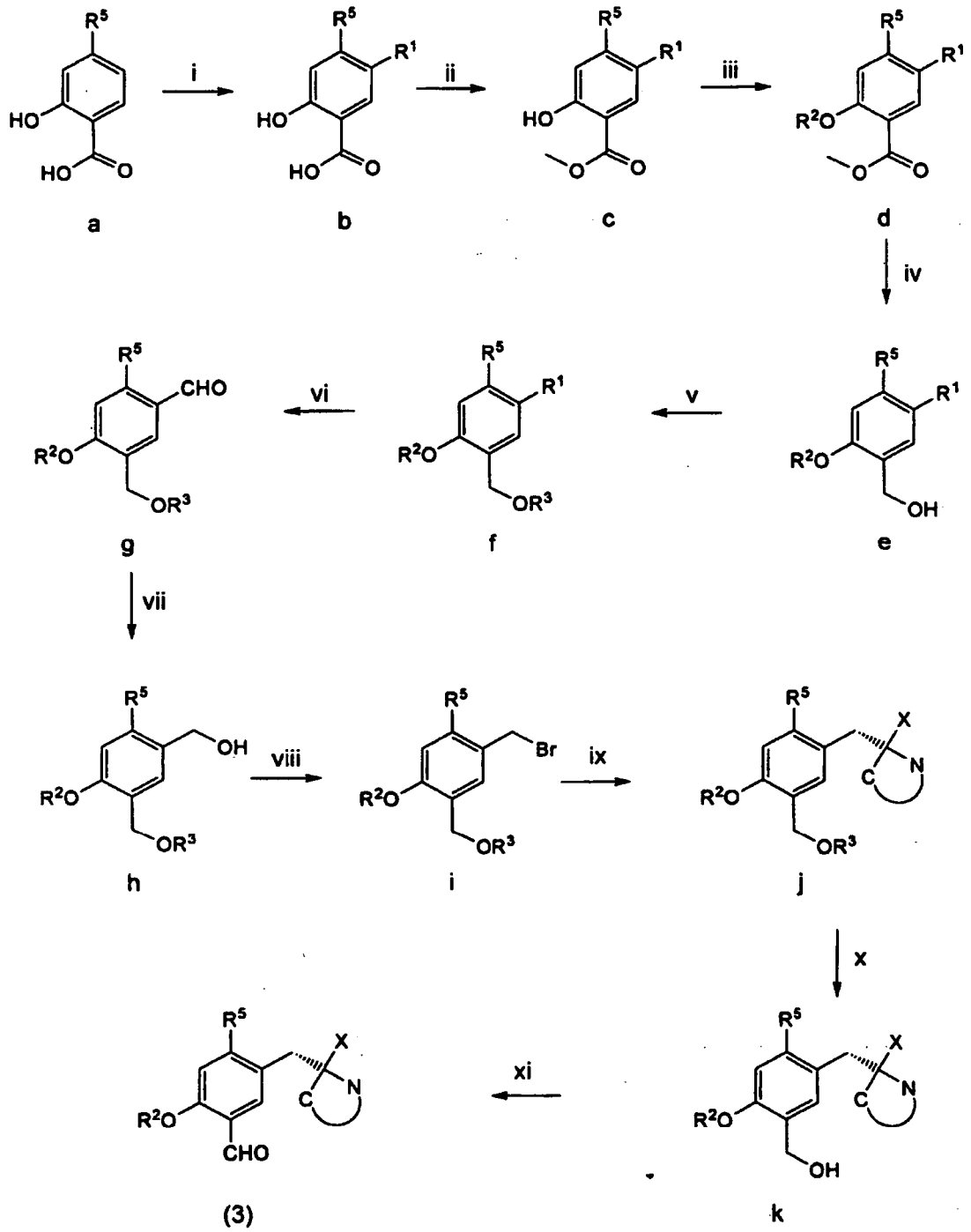


Fig.1

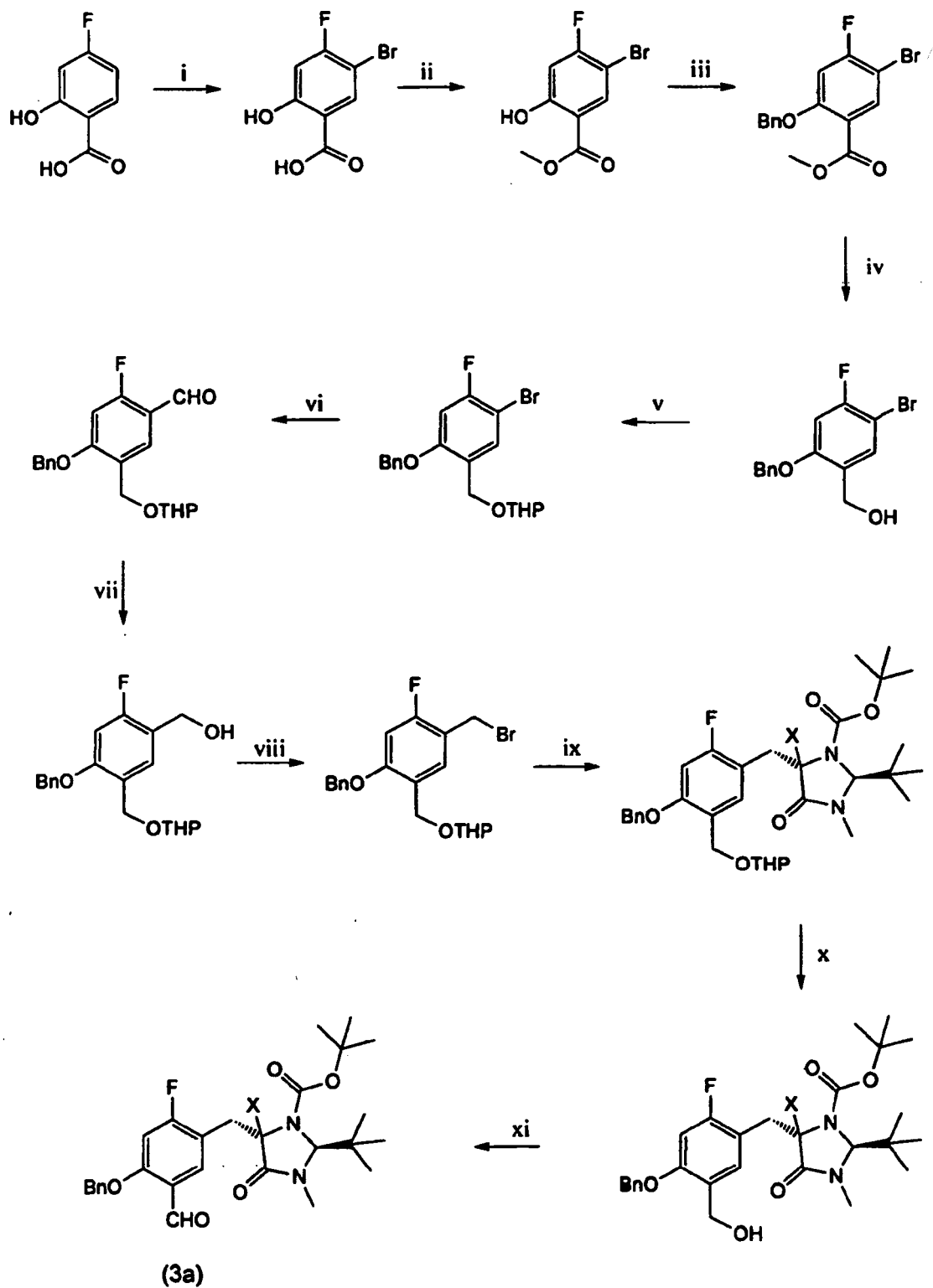


Fig.2

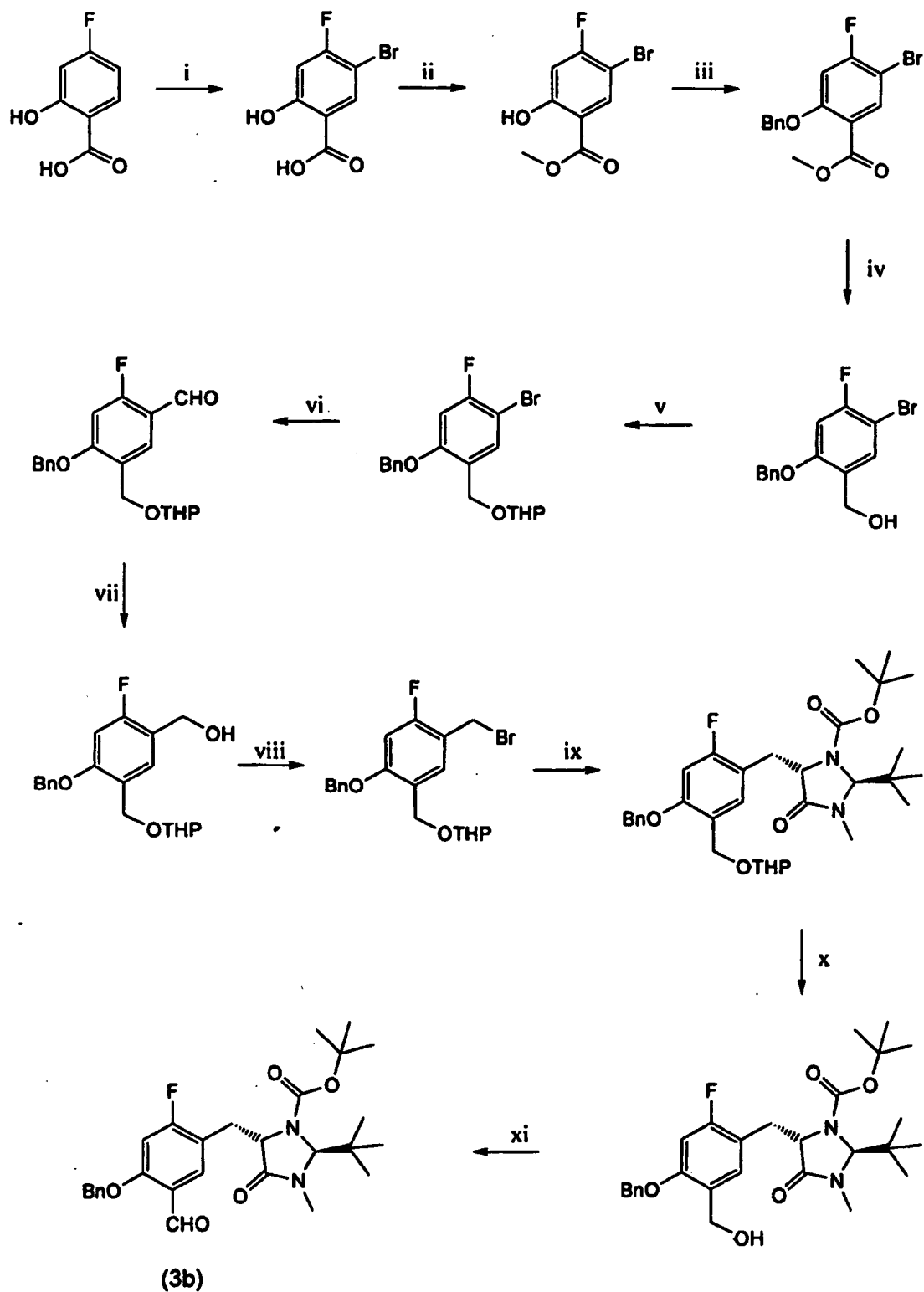


Fig.2a

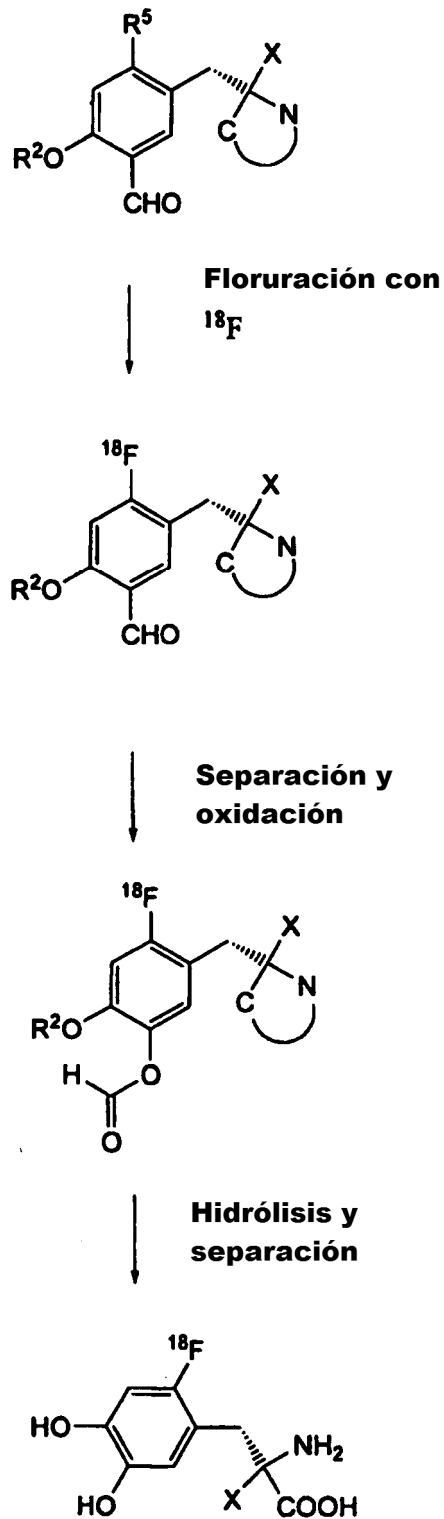


Fig.3

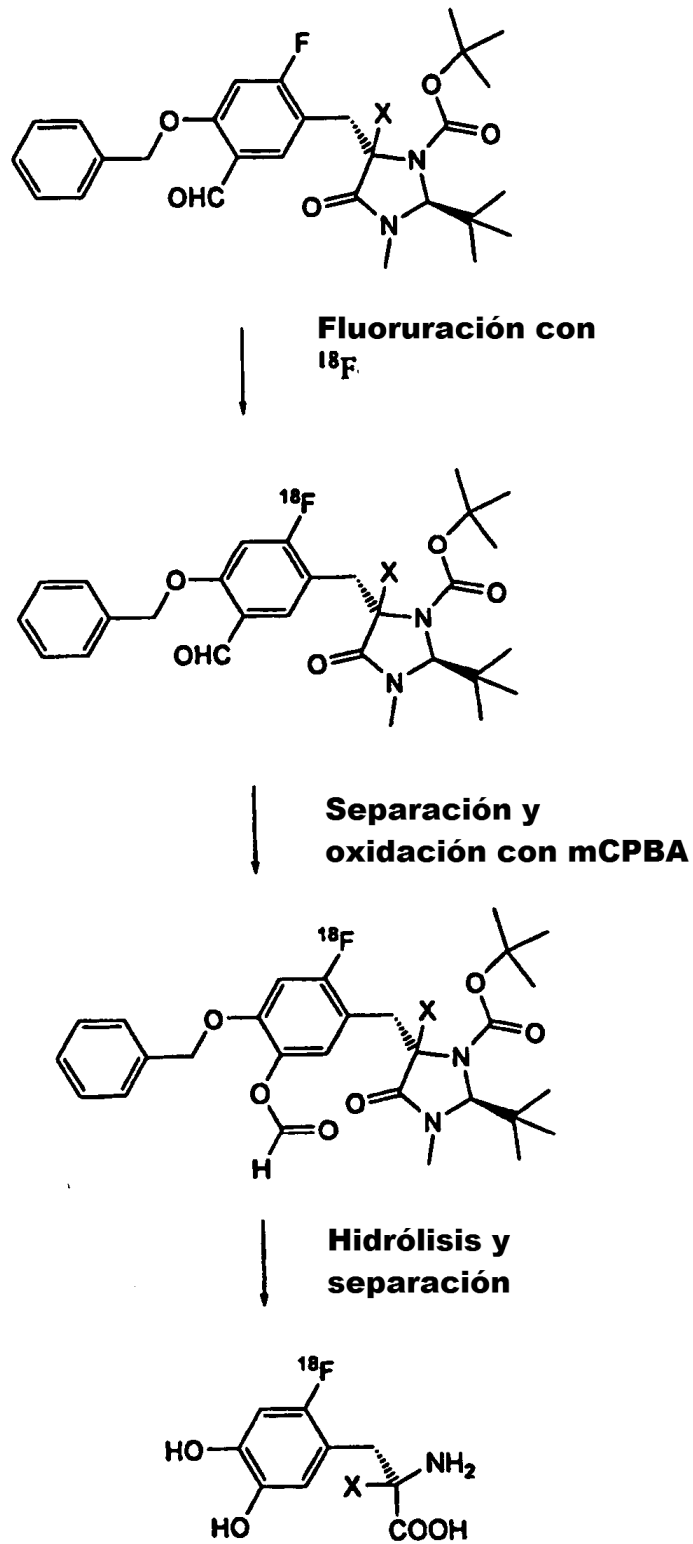
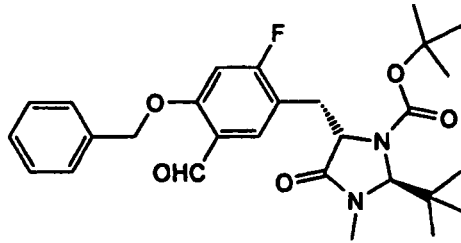


Fig. 3a

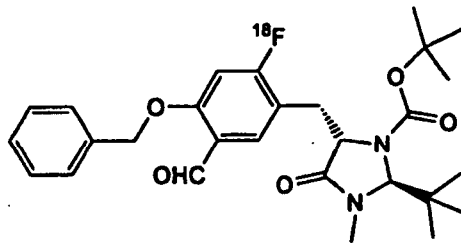
Tiempo

RCA



Fluoruración con ^{18}F .

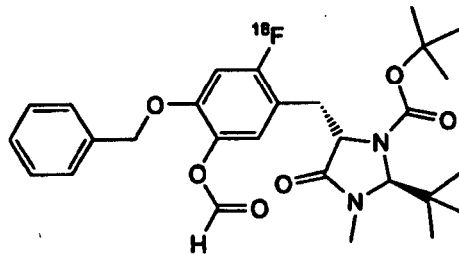
t = 8 min



55 %

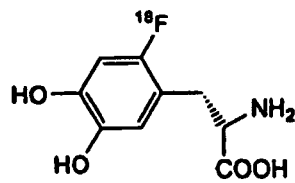
Separación y oxidación con mCPBA

t = 55 min



Hidrólisis y separación

t = 105 min



22 %

Fig.3b

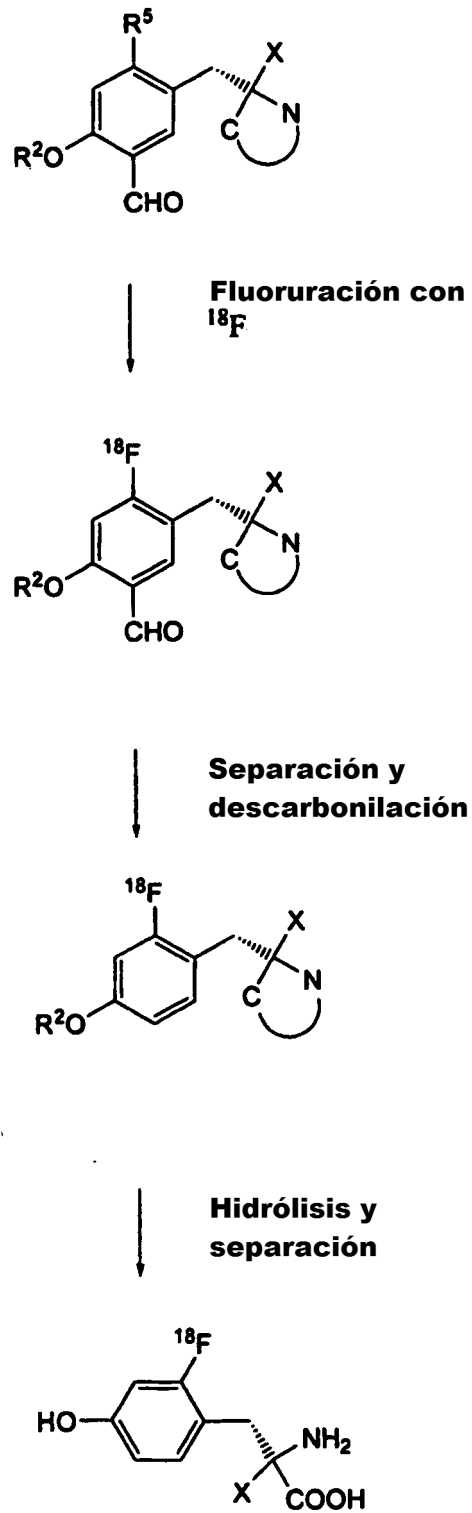


Fig.4

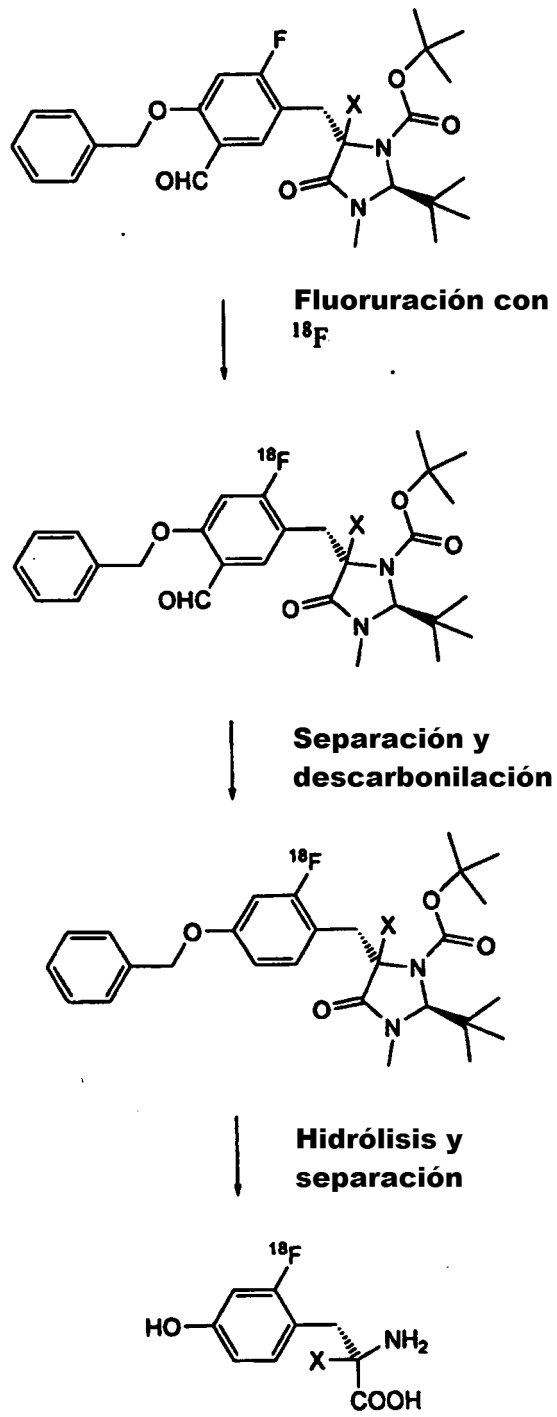


Fig. 4a

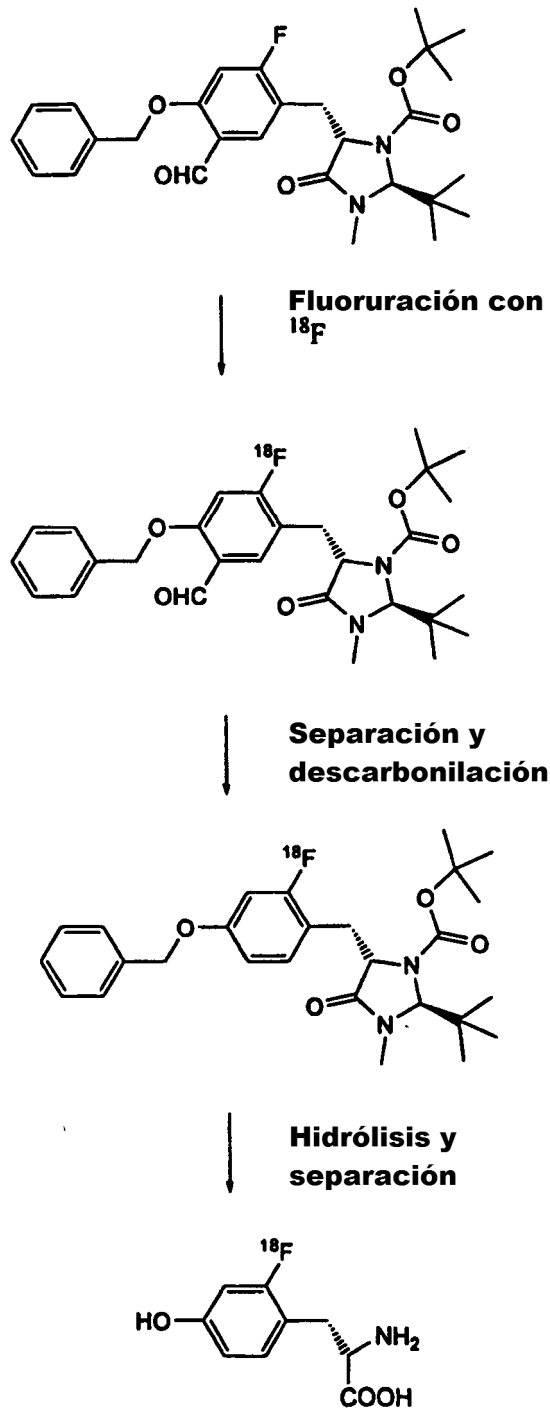


Fig.4b