

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 449 774**

51 Int. Cl.:

C07D 475/04 (2006.01)

C07B 59/00 (2006.01)

A61B 5/00 (2006.01)

A61K 51/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.04.2008 E 08736117 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2014 EP 2146944**

54 Título: **Un método para la preparación de folatos marcados con ¹⁸F**

30 Prioridad:

11.04.2007 EP 07105976

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

21.03.2014

73 Titular/es:

**MERCK & CIE (100.0%)
Im Laternenacker 5
8200 Schaffhausen, CH**

72 Inventor/es:

**AMETAMEY, SIMON MENSAH;
MOSER, RUDOLF;
ROSS, TOBIAS LUDWIG;
LAM, PHOEBE y
GROEHN, VIOLA**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 449 774 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

Un método para la preparación de folatos marcados con ^{18}F

5 **Campo de la invención**

La presente invención se dirige a un nuevo método de síntesis de productos radiofarmacéuticos de pteroisos o folatos marcados con ^{18}F , en el que flúor-18 se fija a un pteroisos (o folato) o derivado del mismo a través de radiomarcado directo con ^{18}F fluoruro.

10

Antecedentes

La fijación de objetivo específico para células para el suministro de restos de efectores tales como agentes de diagnóstico o terapéuticos es un campo ampliamente investigado y ha conducido al desarrollo de aplicaciones médicas diagnósticas y/o terapéuticas no invasivas. En particular, en el campo de los procesos y tratamientos de medicina nuclear, los cuales emplean materiales radiactivos que emiten radiaciones electromagnéticas tales como rayos γ o fotones o una radiación emisora de partículas, se requiere una localización selectiva de estos materiales radiactivos en células o tejidos fijados como objetivo para conseguir una elevada intensidad de la señal para la visualización de tejidos específicos, evaluando una enfermedad y/o vigilando efectos de tratamientos terapéuticos, o una elevada dosis de radiación para suministrar dosis adecuadas de radiación ionizante a un sitio enfermo especificado, sin el riesgo de una lesión por radiación en otros tejidos, p. ej. tejidos sanos. Así, es de crucial interés determinar y evaluar estructuras específicas para células y, en particular, estructuras que estén presentes en el caso de tumores (es decir, cáncer) o enfermedades inflamatorias y autoinmunes tales como receptores, antígenos, haptenos y similares que pueden ser fijados específicamente como objetivo por parte de los vehículos biológicos respectivos.

El receptor de folato (FR – siglas en inglés) ha sido identificado como una de estas estructuras. En tejidos y órganos normales, la expresión de FR está altamente restringida a sólo unos pocos órganos (p. ej. riñón, pulmones, plexo corioideo y placenta). Sin embargo, el FR-alfa está frecuentemente sobre-expresado en una amplia diversidad de tipos de células específicas tales como tumores epiteliales (p. ej. de ovarios, cervical, endometrial, de mama, colorrectal, de riñón, de pulmón, nasofaríngeo), y el FR-beta está frecuentemente sobre-expresado en células de leucemia (aprox. el 70% de la leucemia mielógena aguda (AML – siglas en inglés) es FR-beta positiva). Por lo tanto, ambos pueden utilizarse como un marcador valioso de tumores para la fijación como objetivo selectiva del tumor (Elnakat y Ratnam, Adv. Drug Deliv. Rev. 2004; 56:1067-84). Además, recientemente se ha descubierto que macrófagos sinoviales activados (pero no en reposo) en pacientes a quienes se ha diagnosticado artritis reumatoide poseen un FR-beta funcionalmente activo (Nakashima-Matsushita et al, Arthritis & Rheumatism, 1999, 42(8): 1609-16). Por lo tanto, los macrófagos activados pueden ser selectivamente fijados como objetivo con conjugados de folatos en articulaciones artríticas, una capacidad que abre posibilidades para el diagnóstico y el tratamiento de la artritis reumatoide (Paulos et al, Adv. Drug Deliv. Rev. 2004; 56: 1205-17).

Se conocen y se han evaluado (pre)clínicamente diversos derivados y conjugados del ácido fólico. En particular, productos radiofarmacéuticos de folato han ganado crecientemente importancia en el sector de la medicina nuclear y pueden ser muy útiles para un diagnóstico y evaluación mejorados de la eficacia de la terapia del cáncer y de enfermedades inflamatorias y autoinmunes tales como la evaluación y/o predicción de una respuesta al tratamiento y, por consiguiente, una mejora de la dosimetría de la radiación. Una técnica de visualización típica, que es adecuada para la formación de radioimágenes, es PET. PET utiliza isótopos con semividas cortas que están covalentemente enlazados a su soporte o a través de un resto quelante. Isótopos adecuados incluyen, por ejemplo, ^{11}C (aprox. 20 min), ^{13}N (aprox. 10 min), ^{15}O (aprox. 2 min) y ^{18}F (aprox. 110 min) en calidad de nucleidos covalentemente unidos y, por ejemplo, ^{68}Ga (aprox. 68 min) que está habitualmente enlazado mediante un sistema quelante. Claramente, sería de gran interés un producto radiofarmacéutico de folato con un isótopo enlazado covalentemente. En particular, para la formación de imágenes por PET sería muy adecuado un producto radiofarmacéutico de folato marcado con ^{18}F debido a sus excelentes características de formación de imágenes que cumplirían la totalidad de las consideraciones anteriores. En comparación con otros radionucleidos adecuados (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O), ^{18}F es muy útil debido a su larga semivida de aproximadamente 110 minutos y debido a que se desintegra emitiendo positrones que tienen la energía del positrón más baja, lo cual permite las más nítidas imágenes con una PET de alta resolución. Además de ello, la larga semivida de ^{18}F permite también las síntesis que son más complejas y de distribución de satélite a centros de PET sin instalaciones de radioquímica.

Sin embargo, la estructura del ácido fólico no se presta por sí misma a dirigir el radiomarcado con ^{18}F . Por lo tanto,

5 hasta la fecha, productos radiofarmacéuticos de folato, basados principalmente en quelatos, han sido sintetizados y evaluados con éxito como agentes de diagnóstico para representar en imágenes tumores de receptor de folato-positivos. Los derivados más ampliamente estudiados fueron marcados con ^{111}In y $^{99\text{m}}\text{Tc}$ para SPECT (Siegel et al., J. Nucl. Med. 2003, 44:700; Müller et al., J. Organomet. Chem. 2004, 689:4712) o con ^{68}Ga para PET (Mathias et al., Nucl. Med. Biol. 2003, 30(7):725). En contraposición, sólo muy pocos derivados del ácido fólico han sido reseñados en la bibliografía que han sido marcados con ^{18}F (Bettio et al., J. Nucl. Med., 2006, 47(7), 1153; documento WO 2006/071754). Típicamente, un compuesto intermedio de elección se radio-fluoró para obtener un compuesto intermedio de marcaje con ^{18}F que subsiguientemente fue activado y purificado con el fin de ser sometido a acoplamiento a un grupo funcional dentro del ácido fólico tal como el grupo ácido carboxílico dentro de la parte glutamato del ácido fólico. Claramente, una radiosíntesis de múltiples etapas de este tipo exige mucho tiempo y, de hecho, proporciona típicamente sólo rendimientos radioquímicos bajos, menores que 5% (Bettio et al., J. Nucl. Med., 2006, 47(7), 1153).

15 Así, sigue existiendo una gran necesidad de una estrategia eficaz y versátil para preparar ^{18}F -folatos o derivados de los mismos directamente radiomarcados, que acometan uno o más de los inconvenientes arriba comentados.

20 La solicitante ha encontrado ahora un método eficaz y versátil de sintetizar nuevos productos radiofarmacéuticos de folato marcados con ^{18}F que superan los inconvenientes de los métodos de marcaje convencionales, en donde flúor-18 está fijado a un ácido fólico o derivado del mismo a través de radiomarcaje directo con ^{18}F fluoruro.

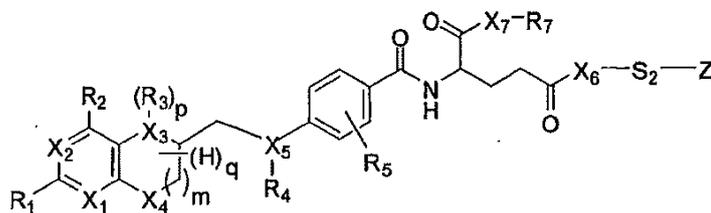
Por lo tanto, el presente método es un método de marcaje directo con ^{18}F , que ahorra tiempo y conveniente, en el que no son necesarios grupos prostéticos y son fácilmente accesibles precursores adecuados que portan solamente grupos activados ligados a amida en calidad de restos para el marcaje directo con ^{18}F .

25 Además, el presente método permite la preparación regioselectiva y el marcaje del isómero α o γ sin necesidad de separación, lo cual se sabe que es difícil y exige mucho tiempo.

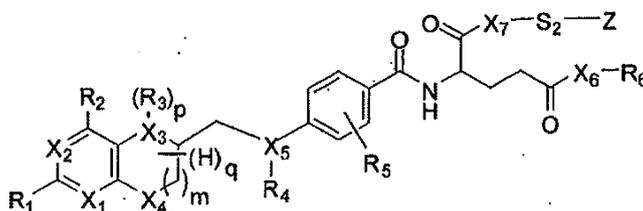
Sumario de la invención

30 Por lo tanto, la presente invención se dirige a un nuevo método para sintetizar productos radiofarmacéuticos de pterato o folato marcados con ^{18}F (en lo que sigue en esta memoria también denominado método de la invención), en el que flúor-18 se fija a un folato o derivado del mismo a través de radiomarcaje directo con ^{18}F fluoruro.

35 Más específicamente, la presente invención se dirige a un método de radiomarcaje directo del resto glutamato de un compuesto de folato con ^{18}F , que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula VII o VIIa con ^{18}F ,



VII



VIIa

en donde

X₁ a X₅ son N,

5 X₆, X₇ son, independientemente uno de otro, O o N,

R₁, R₂ son, independientemente uno de otro, H, Hal, -OR', -NHR', alquilo C1-C12, alcoxi C1-C12, alcanoílo C1-C12, alqueno C2-C12, alquino C2-C12, (alcoxi C1-C12)carbonilo o (alquil C1-C12-amino)carbonilo, en donde R' es H o alquilo C1-C6,

10 R₃, R₄ son, independientemente uno de otro, H, formilo, iminometilo, nitroso, alquilo C1-C12, alcoxi C1-C12, alcanoílo C1-C12, alcanoílo C1-C12 sustituido con halo,

R₅ es H, CN, Hal, NO₂, alquilo C1-C12, alcoxi C1-C12, alcanoílo C1-C12, alqueno C2-C12, alquino C2-C12, (alcoxi C1-C12)carbonilo, (alquil C1-C12-amino)carbonilo,

15 S₂ es un alquilo C1-C12 de cadena lineal o ramificado, que no está sustituido o está sustituido con al menos un CN, Hal o NO₂, y en donde uno o más de los grupos CH₂ no adyacentes pueden estar reemplazados independientemente por -O-, o un anillo aromático de cinco o seis miembros que tiene 0, 1 ó 2 heteroátomos, que no está sustituido o está sustituido con CN, Hal, NO₂, COR' o COOR', en donde R' representa H o alquilo C1-C6, o una combinación de los mismos,

m es 1,

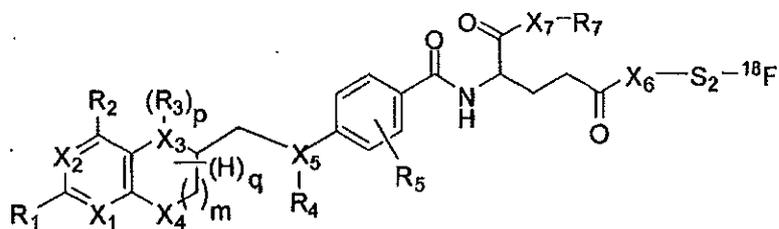
p es 0, 1 ó 2,

20 q tiene un valor de 1 a 7,

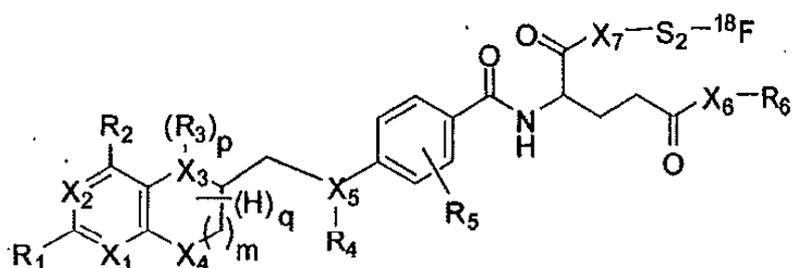
Z es un grupo lábil, y en donde ¹⁸F fluoruro está activado por catalizadores de transferencia de fases tales como carbonato de tetrabutilamonio o aminopolietéres (p. ej. Kryptofix® 2.2.2) en combinación con carbonato u oxalato de potasio,

para obtener un compuesto marcado con ¹⁸F de fórmula general VI o VIa,

25



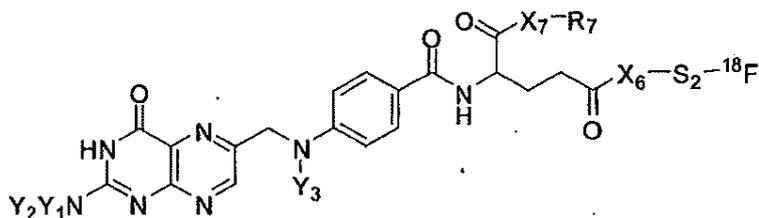
VI



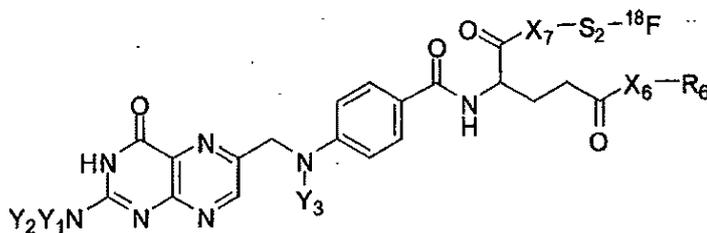
VIa.

Preferiblemente, Z es un grupo lábil tal como Hal, NO₂, sales de diazonio, ésteres sulfonato, incluidos mesilato CH₃SO₂O-, tosilato CH₃C₆H₄SO₂O-, pentafluorobenzoato, triflato CF₃SO₂O-, sales de yodonio -I⁺R^m₂, dialquil-/arilsilanos -SiOHR^m₂ y silanoles -SiHR^m₂, en donde R^m es, independientemente, un grupo alquilo C₍₁₋₂₄₎ de cadena lineal o ramificado o un grupo carbocíclico y heterocíclico opcionalmente sustituido que comprende sistemas del anillo de cinco, seis o diez miembros, y similares.

En una realización específica adicional, la presente invención contempla un método para el radiomarcaje directo, en el que el compuesto obtenido tiene la fórmula VIII u VIIIa,



VIII



VIIIa

en donde

X_6, X_7 son, independientemente uno de otro, N u O,

Y_1, Y_2 se seleccionan, independientemente uno de otro, de H, alquilo C₁-C₄, de cadena lineal o ramificado,

5 Y_3 se selecciona de H, formilo, nitroso, alquilo C₁-C₁₂ de cadena lineal o ramificado,

R_6, R_7 son, independientemente uno de otro, H, o alquilo C₁-C₁₂ de cadena lineal o ramificado, que no está sustituido o está sustituido con al menos un CN, Hal o NO₂, y

10 S_2 es alquilo C₁-C₁₂ de cadena lineal o ramificado que no está sustituido o está sustituido con al menos un CN, Hal o NO₂, y en donde uno o más de los grupos CH₂ no adyacentes pueden estar independientemente reemplazados por -O-, o un anillo aromático de cinco o seis miembros que tiene 0, 1 ó 2 heteroátomos, que no está sustituido o está sustituido con CN, Hal, NO₂, COR' o COOR', en donde R' representa H o alquilo C₁-C₆, o una combinación de los mismos.

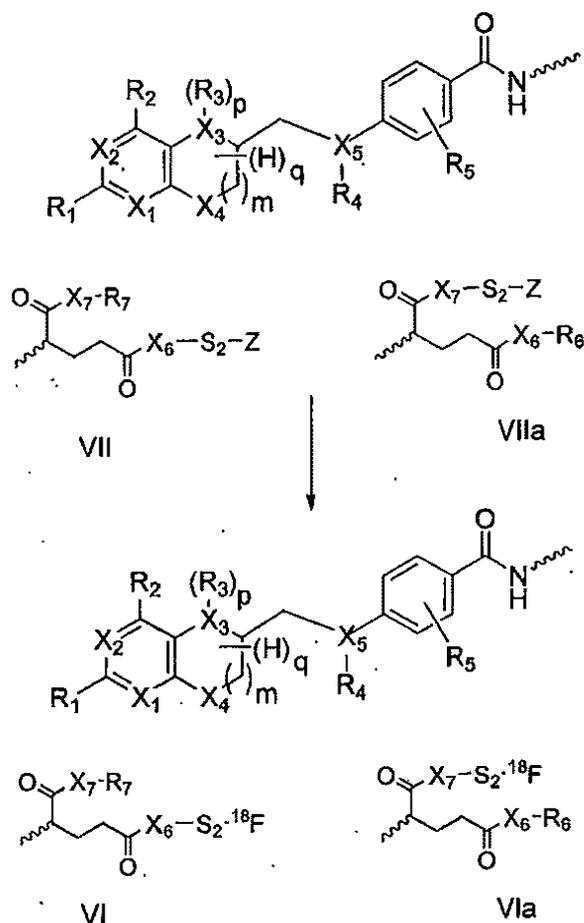
15 Otras características y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones.

Descripción Detallada de la Invención

20 La presente invención se dirige a un nuevo método de síntesis de productos radiofarmacéuticos de pterato o folato marcados con ¹⁸F (al que en lo que sigue también se le denomina método de la invención), en el que flúor-18 se fija a través de radiomarcaje directo con ¹⁸[F] fluoruro (en lo que sigue también abreviado como "¹⁸F").

25 El término "folato", tal como se utiliza en esta memoria, incluye compuestos basados en un esqueleto de folato (es decir, basado en ácido pteroil-glutámico o ácido N-[4 (pteridin-6-ilmetilamino)benzoil]-glutámico), y derivados del mismo. Éstos incluyen ácido fólico opcionalmente sustituido, ácido folínico, ácido pteropoliglutámico y pteridinas de unión al receptor de folato tales como tetrahidropteridinas, dihidrofolatos, tetrahidrofolatos.

30 Más específicamente, la presente invención se dirige a un método de síntesis representado en el Esquema 1, en el que un precursor VII o VIIa, que tiene un grupo Z lábil se radiomarca directamente con ¹⁸F para obtener un compuesto de fórmula general I, que tiene la fórmula VI o VIa.



Esquema 1. Esquema de síntesis

5 Se encontró que un resto ácido fólico de las fórmulas generales VII o VIIa, respectivamente, se puede radiomarcarse con ^{18}F de manera fácil y eficaz de una manera directa y, por tanto, sin necesidad de síntesis ni purificación de un agente de marcaje con ^{18}F intermedio.

10 Preferiblemente, el radiomarcado directo del precursor VII o VIIa se realiza con ^{18}F activado por catalizadores de transferencia de fase tales como carbonato de tetrabutilamonio o aminopolímeros (p. ej. Kryptofix© 2.2.2) en combinación con carbonato u oxalato de potasio. En una realización específica, ^{18}F se activa con Kryptofix en un disolvente aprótico polar seleccionado de acetonitrilo, acetona, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano (THF), N-metilpirrolidina (NMP), dimetoxietano (DME), dimetilacetamida (DMA), N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO) y hexametilfosforamida (HMPA) y mezclas de los mismos.

15 El grupo Z lábil puede ser cualquier grupo lábil común conocido en la técnica e incluye, por ejemplo, Hal, NO_2 , sales de diazonio, ésteres sulfonato incluido mesilato $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{O}-$, tosilato $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{O}-$, pentafluorobenzoato, triflato $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{O}-$, sales de yodonio $-\text{I}^+\text{R}''_2$, dialquil-/arilsilanos $-\text{SiOHR}''_2$ y silanoles $-\text{SiHR}''_2$, en donde R'' es, independientemente, un grupo alquilo $\text{C}_{(1-24)}$ de cadena lineal o ramificado o un grupo carbocíclico y heterocíclico opcionalmente sustituido que comprende sistemas de anillo de cinco, seis o diez miembros, y similares.

20 Grupos X_1 a X_5 , R_1 a R_5 , p y q definen la naturaleza del grupo folato de una manera más detallada. Una persona experta en la técnica conocería el intervalo de estos grupos dentro del esqueleto de ácido fólico.

25 En una realización preferida, R_1 y R_2 , independientemente uno de otro, representan H, alquilo, $-\text{OR}'$, $-\text{NHR}'$, más preferiblemente $-\text{OR}'$, $-\text{NHR}'$.

En una realización preferida, R_3 es H, alquilo C1-C12 o alcanóilo C1-C12.

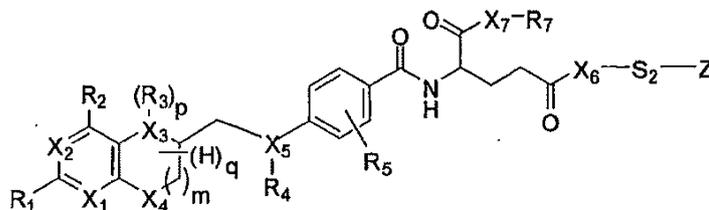
En otra realización preferida, R₄ es H, nitroso, alcoxi C1-C12 o alcoñilo C1-C12.

5 Ha de entenderse que (H)_q representa todos los sustituyentes H en el anillo indicado (es decir, en X₃, C₆, C₇ y X₄), por lo tanto q puede tener un valor de 1 a 7. Por ejemplo, q = 7 representa un análogo 5,8-dideaza totalmente saturado (X₃ = X₄ = C) y q = 1 representa un análogo totalmente insaturado con X₃ = X₄ = N.

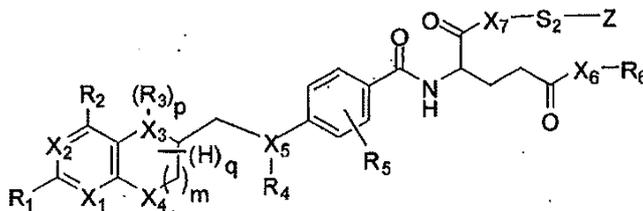
También ha de entenderse que p depende de la naturaleza de X y de la aromaticidad del anillo y, por lo tanto, puede ser 0, 1 ó 2.

10 Se entiende, además, que la abreviatura "N" es representativa de todos los posibles grados de saturación e incluye enlaces -NH- y -N=.

15 En una realización específica, la presente invención se dirige a un método de radiomarcado directo de acuerdo con el Esquema 1 del resto glutamato de un ácido fólico o derivado del mismo con ¹⁸F, que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmulas VII o VIIa con ¹⁸F,



VII



VIIa

20 en donde

X₁ a X₅ son N,

X₆, X₇ son, independientemente uno de otro, O o N,

R₁, R₂ son, independientemente uno de otro, H, Hal, -OR', -NHR', alquilo C1-C12, alcoxi C1-C12, alcoñilo C1-C12, alqueno C2-C12, alquino C2-C12, (alcoxi C1-C12)carbonilo o (alquil C1-C12-amino)carbonilo, en donde R' es H o alquilo C1-C6,

25 R₃, R₄ son, independientemente uno de otro, H, formilo, iminometilo, nitroso, alquilo C1-C12, alcoxi C1-C12, alcoñilo C1-C12, alcoñilo C1-C12 sustituido con halo,

R₅ es H, CN, Hal, NO₂, alquilo C1-C12, alcoxi C1-C12, alcoñilo C1-C12, alqueno C2-C12, alquino C2-C12, (alcoxi C1-C12)carbonilo y (alquil C1-C12-amino)carbonilo,

30 R₆, R₇ son, independientemente uno de otro, H o alquilo C1-C12 de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o está sustituido con al menos un CN, Hal o NO₂,

S₂ es alquilo C1-C12 de cadena lineal o ramificado, que no está sustituido o está sustituido con al menos un CN, Hal o NO₂, y en donde uno o más de los grupos CH₂ no adyacentes pueden estar reemplazados independientemente por -O-, o un anillo aromático de cinco o seis miembros que tiene 0, 1 ó 2

heteroátomos, que no está sustituido o está sustituido con CN, Hal, NO₂, COR' o COOR', en donde R' representa H o alquilo C1-C6, o una combinación de los mismos,

m es 1,

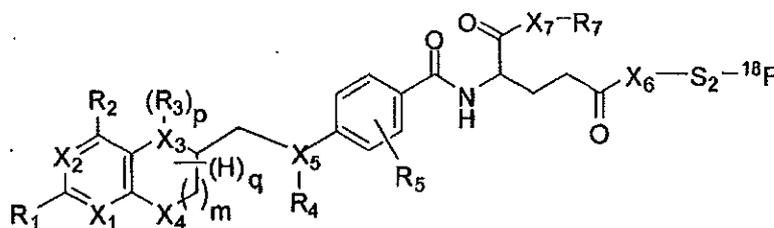
p es 0, 1 ó 2,

5 q tiene un valor de 1 a 7,

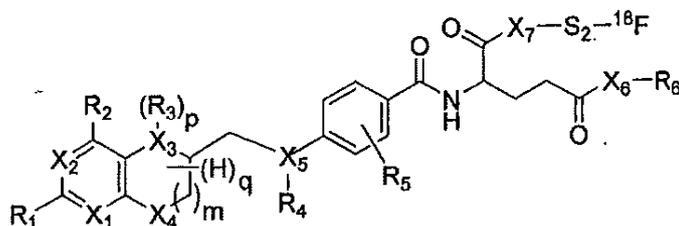
Z es un grupo lábil, y

en donde ¹⁸F está activado por catalizadores de transferencia de fases tales como carbonato de tetrabutilamonio o aminopoliéteres (p. ej. Kryptofix© 2.2.2) en combinación con carbonato u oxalato de potasio,

10 para obtener un compuesto marcado con ¹⁸F de fórmula general VI o VIa,



VI

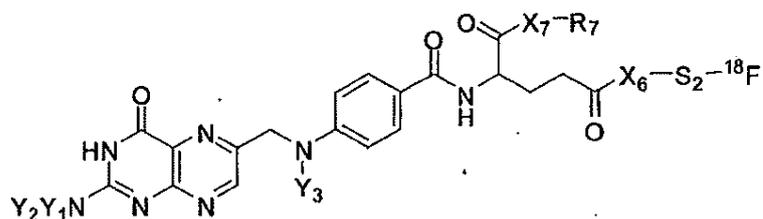


VIa

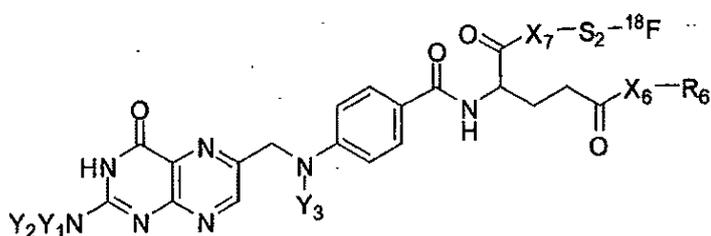
15 S₂ es preferiblemente alquilo C1-C8 de cadena lineal o ramificado, que no está sustituido o está sustituido con al menos un CN, Hal o NO₂, o un anillo aromático de cinco o seis miembros, que no está sustituido o está sustituido con CN, Hal, NO₂, COR' o COOR', en donde R' representa H o alquilo C1-C6, o una combinación de los mismos, más preferiblemente alquilo C1-C6 de cadena lineal o ramificado, que no está sustituido o está sustituido con al menos un CN, Hal o NO₂.

20 Una realización específica adicional de los compuestos de la invención incluye, por ejemplo, compuestos en donde X₁ a X₅ son N, R₁ es NY₁Y₂, R₂ es O, R₄ es Y₃, p es 0 y q es 1.

Por tanto, en una realización específica adicional, el compuesto obtenido es un compuesto de fórmula VIII u VIIIa,



VIII



VIIIa

- X_6, X_7 son, independientemente uno de otro, N u O,
 Y_1, Y_2 se seleccionan, independientemente uno de otro, de H, alquilo C₁-C₄ de cadena lineal o ramificado,
 5 Y_3 se selecciona de H, formilo, nitroso, alquilo C₁-C₁₂ de cadena lineal o ramificado,
 R_6, R_7 son, independientemente uno de otro, H, o alquilo C₁-C₁₂ de cadena lineal o ramificado, que no está sustituido o está sustituido con al menos un CN, Hal o NO₂, y
 S_2 es alquilo C₁-C₁₂ de cadena lineal o ramificado que no está sustituido o está sustituido con al menos un CN, Hal o NO₂, y en donde uno o más de los grupos CH₂ no adyacentes pueden estar independientemente
 10 reemplazados por -O-, o un anillo aromático de cinco o seis miembros que tiene 0, 1 ó 2 heteroátomos, que no está sustituido o está sustituido con CN, Hal, NO₂, COR' o COOR', en donde R' representa H o alquilo C₁-C₆, o una combinación de los mismos.

El término "alquilo", cuando se utiliza por si solo o en combinación, se refiere a grupos alquilo de cadena lineal o ramificado que contienen 1 a 12 átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec.-butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo y similares. Los grupos alquilo preferidos contienen 1 a 8, más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono.

Tal como se utiliza en esta memoria, el término "alqueno", por si solo o en combinación con otros grupos, se refiere a grupos alquilo de cadena lineal o ramificado que contienen 2 a 12 átomos de carbono tales como metileno, etileno, propileno, isopropileno, butileno, t-butileno, sec.-butileno, isobutileno, amileno, isoamileno, pentileno, isopentileno, hexileno y similares. Los grupos alqueno preferidos contienen 2 a 6 átomos de carbono.

El término "alquino", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a una cadena lineal o ramificado de átomos de carbono con uno o más triples enlaces carbono-carbono. Los grupos alquino preferidos contienen 2 a 12, mas preferiblemente 2 a 6 átomos de carbono.

El término "alcoxi", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a alquilo, según se define antes, sustituido con oxígeno tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, terc.-butoxi y similares.

El término "alcanoilo", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a formilo o alquilo según se define antes, sustituido en el extremo con un carbonilo tal como acetilo, propanoilo, butanoilo, pentanoilo y similares. El término "alquilamino", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a alquilo según se define antes, sustituido con nitrógeno, que incluye tanto monoalquilamino tal como metilamino, etilamino, propilamino, terc.-butilamino, y similares, como dialquilamino tal como dimetilamino, dietilamino, metilpropilamino y similares.

El término “halo” tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a cualquier elemento del Grupo 7, e incluye flúor, cloro, bromo, yodo y astatina (o).

- 5 Todos los métodos descritos y reivindicados en esta memoria se pueden preparar y ejecutar sin una experimentación excesiva a la vista de la presente descripción. Resultará evidente para los expertos en la técnica que se pueden aplicar variaciones a la presente invención sin apartarse del alcance de la misma.

Ejemplos

10 **Materiales y métodos**

Los espectros infrarrojos se registraron en un aparato Jasco FT/IR-6200 ATR-IR. Los espectros de resonancia magnética nuclear se registraron con un espectrómetro Bruker de 400 MHz o 500 MHz con las correspondientes señales de disolvente como un patrón interno. Los desplazamientos químicos se reseñan en partes por millón (ppm) con relación al tetrametilsilano (0,00 ppm). Los valores de la constante de acoplamiento, *J*, se dan en hercios (Hz); se utilizan las siguientes abreviaturas en la sección experimental para la descripción de espectros de ¹H-RMN: singlete (s), doblete (d), triplete (t), multiplete (m), doblete de dobletes (dd). Los desplazamientos químicos de multipletes complejos se proporcionan como el intervalo de su aparición. Se registraron espectros de masas de baja resolución (LR-MS) con un aparato Micromass Quattro micro™ API LC-ESI.

15 Las reacciones sensibles al agua se realizaron bajo argón en un artículo de vidrio secado a la llama. Las reacciones se vigilaron mediante en cromatografía en capa fina (CCF, realizada en placas con soporte de vidrio de gel de sílice 60 F-254 pre-revestidas, de 0,25 mm de espesor de EM Science) o HPLC. La HPLC se realizó en un sistema Merck-Hitachi L-7000 equipado con un detector de absorción, sintonizable L-7400. La HPLC analítica se realizó con una columna XBridge® (C18, 5 μm, 4,6 x 150 mm, Waters) utilizando el siguiente sistema disolvente (1 mL/min): TFA_{ac} al 0,1% (disolvente A), acetonitrilo (disolvente B), 1 mL/min; 0-1 min, 95% de A; 1-15 min, 95 → 5% de A; 15-20 min, 5% de A; 20 → 22 min, 5 → 95% de A; 22 → 25 min, 95% de A. La HPLC semi-preparativa se realizó con una columna semipreparativa XBridge® (C18, 5 μm, 10 x 150 mm, Waters), 3 mL/min, NH₄HCO₃ isocrático (10 mM, 88%) / CH₃CN (12%). Todos los productos químicos se utilizaron tal como fueron suministrados a menos que se establezca de otro modo.

Ejemplo 1: Síntesis de ácido γ-2-fluoroetil-fólico

(a) Síntesis de éster γ-Glu(fluoroetil)metílico

35 En un matraz secado a la llama se añadieron BOC-Glu-OMe (556 mg, 2,13 mmol), DMF seca (10 ml) y Et₃N (0,9 ml, 1,9 eq.). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió HBTU (808 mg, 1 eq.) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota, a 0°C, una disolución de 2-fluoroetilamina (212 ml, 1 eq.) en DMF seca (10 ml) y Et₃N (0,9 ml, 1,9 eq.). La reacción se agitó durante 2 h, se dejó calentar hasta t.a. (temperatura ambiente) y se agitó durante una noche. A la mezcla de reacción se añadió agua (10 ml), y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄ y se concentraron en vacío para dar un aceite amarillo pálido. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) [ppm]: 7,78 (s ancho, NH); 6,60 (s ancho, NH); 4,77 (s ancho, OH); 4,62 (t, CH); 3,47 (m, CH₃); 3,37 (t, CH₂); 3,11 (t, CH₂); 2,89 (t, CH₂); 2,73 (t, CH₂); 1,39 (s, CH₃).

(b) Síntesis de ácido γ-2-fluoroetil-fólico

45 Éster γ-Glu(fluoroetil)metílico (450 mg, 1,48 mmol) se disolvió en TFA/CH₂Cl₂ en exceso (1:1) hasta que se produjo la desprotección completa de BOC según se vigiló mediante CCF/HPLC. TFA/CH₂Cl₂ en exceso se separó en vacío para dar la sal TFA de éster Glu(hidroxietyl)metílico en forma de un aceite amarillo pálido que se utilizó directamente en la reacción de acoplamiento con ácido N2-N,N-dimetilaminometileno-10-formil-pteroico de acuerdo con los procesos esbozados en los documentos EP A 07 105 987 y EP A 07 105 984.

Ejemplo 2: Síntesis de amida de ácido γ-(2-toluenosulfonyl)etil-fólico

(a) Síntesis de éster BOC-Glu(hidroxietyl)metílico

55 En un matraz secado a la llama se añadieron BOC-Glu-OMe (556 mg, 2,13 mmol), DMF seca (10 ml) y Et₃N (0,9 ml, 1,9 eq.). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió HBTU (808 mg, 1 eq.) y la mezcla de reacción

se agitó durante 10 min. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota, a 0°C, una disolución de amino alcohol (0,13 ml, 1 eq.) en DMF seca (10 ml) y Et₃N (0,9 ml, 1,9 eq.). La reacción se agitó durante 2 h, se dejó calentar hasta t.a. y se agitó durante una noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción (10 ml), y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄ y se concentraron en vacío para dar un aceite amarillo pálido. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) [ppm]: 9,40 (s ancho, NH); 7,72 (s ancho, NH); 4,52 (t, CH); 3,54 (m, CH₃); 3,44 (t, CH₂); 3,14 (t, CH₂); 2,56 (t, CH₂); 2,20 (t, CH₂); 1,24 (s, CH₃).

(b) Síntesis de amida de ácido γ-(p-toluenosulfonil)etil)-fólico

10 Éster BOC-Glu(hidroxietyl)metílico (450 mg, 1,48 mmol) se disolvió en TFA/CH₂Cl₂ en exceso (1:1) hasta que se produjo la desprotección completa de BOC según se vigiló mediante CCF/HPLC. TFA/CH₂Cl₂ en exceso se separó en vacío para dar la sal TFA de éster Glu(hidroxietyl)metílico en forma de un aceite amarillo pálido que se utilizó directamente en la reacción de acoplamiento con ácido N2-N,N-dimetilaminometilen-10-formil-pterico de acuerdo con los procesos esbozados en los documentos EP A 07 105 987 y EP A 07 105 984. Amida de ácido γ-(2-hidroxietyl)fólico (26 μmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadieron Et₃N (10 μl, 1,5 eq.) y TsCl (7 mg, 1,4 eq.) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0°C. Después, la mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (15 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄. Los disolventes se separaron en vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice y un sistema eluyente de pentano y acetato de etilo para dar un aceite amarillo.

Este compuesto sirve entonces como precursor para un marcaje con ¹⁸F nucleofílico alifático directo de acuerdo con los procesos de la bibliografía (Coenen, H.H. PET Chemistry – The Driving Force in Molecular Imaging, Schubiger, P.A.; Lehmann, L.; Friebe, M., comps.; Springer: Berlín, 2007, págs. 15-50).

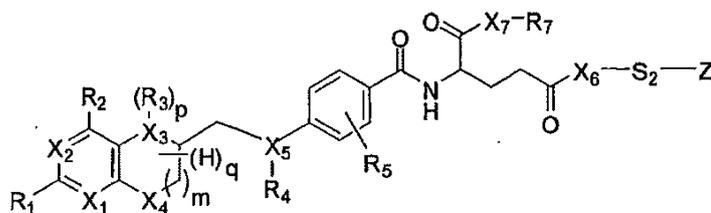
Sumario

La presente invención se dirige a un nuevo método de síntesis de productos radiofarmacéuticos de ¹⁸F-folato, en el que flúor-18 se fija a un folato o un derivado del mismo a través del radiomarcaje directo con ¹⁸[F]fluoruro.

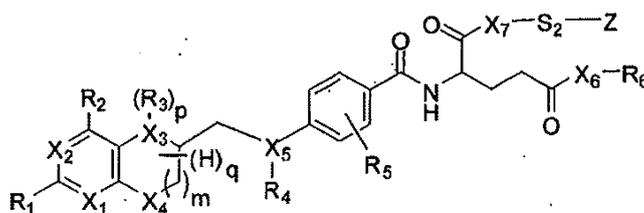
REIVINDICACIONES

1. Un método de radiomarcado directo del resto glutamato de un compuesto de folato con ^{18}F , que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula VII o VIIa con ^{18}F ,

5



VII



VIIa

en donde

X_1 a X_5 son N,

10 X_6, X_7 son, independientemente uno de otro, O o N,

R_1, R_2 son, independientemente uno de otro, H, Hal, $-\text{OR}'$, $-\text{NHR}'$, alquilo C1-C12, alcoxi C1-C12, alcanoílo C1-C12, alqueniilo C2-C12, alquiniilo C2-C12, (alcoxi C1-C12)carbonilo o (alquil C1-C12-amino)carbonilo, en donde R' es H o alquilo C1-C6,

15 R_3, R_4 son, independientemente uno de otro, H, formilo, iminometilo, nitroso, alquilo C1-C12, alcoxi C1-C12, alcanoílo C1-C12, alcanoílo C1-C12 sustituido con halo,

R_5 es H, CN, Hal, NO_2 , alquilo C1-C12, alcoxi C1-C12, alcanoílo C1-C12, alqueniilo C2-C12, alquiniilo C2-C12, (alcoxi C1-C12)carbonilo, (alquil C1-C12-amino)carbonilo,

R_6, R_7 son, independientemente uno de otro, H o alquilo C1-C12 de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o está sustituido con al menos un CN, Hal o NO_2 ,

20 S_2 es alquilo C1-C12 de cadena lineal o ramificado, que no está sustituido o está sustituido con al menos un CN, Hal o NO_2 , y en donde uno o más de los grupos CH_2 no adyacentes pueden estar reemplazados independientemente por $-\text{O}-$; o un anillo aromático de cinco o seis miembros que tiene 0, 1 ó 2 heteroátomos, que no está sustituido o está sustituido con CN, Hal, NO_2 , COR' o COOR' , en donde R' representa H o alquilo C1-C6, o una combinación de los mismos,

25 m es 1,

p es 0, 1 ó 2,

q tiene un valor de 1 a 7,

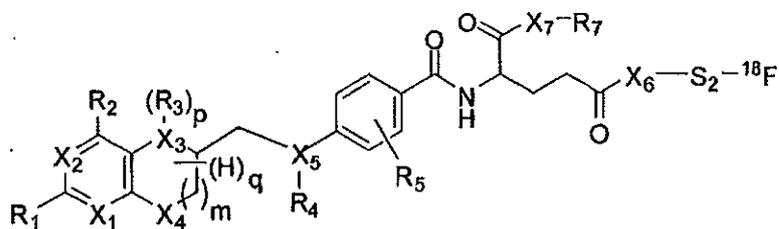
Z es un grupo lábil, y

30 en donde ^{18}F está activado por catalizadores de transferencia de fases tales como

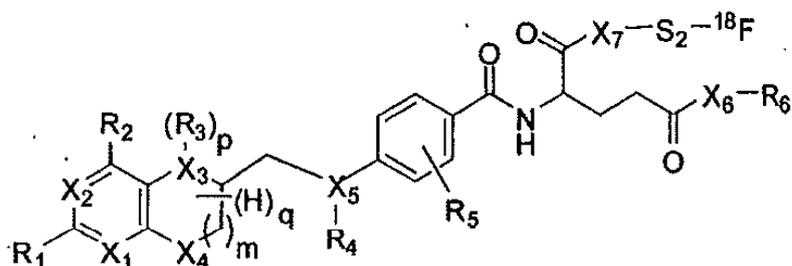
carbonato de tetrabutilamonio o aminopoliéteres (p. ej. Kryptofix© 2.2.2) en

combinación con carbonato u oxalato de potasio,

para obtener un compuesto marcado con ^{18}F de fórmula general VI o VIa,

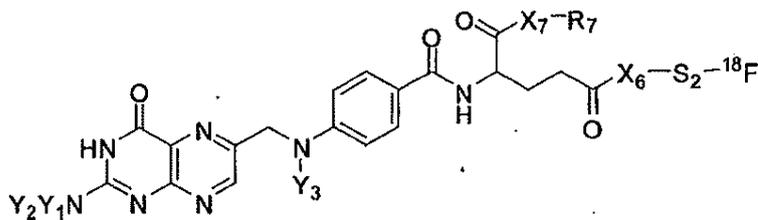


VI

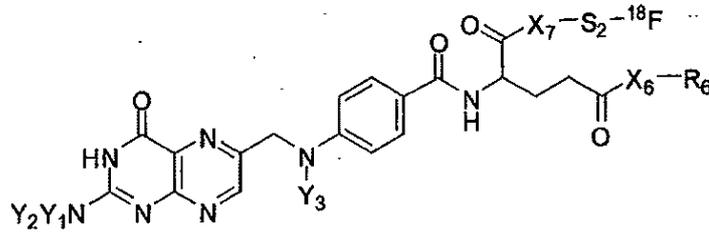


VIa.

2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que ^{18}F se activa con Kryptofix® 2.2.2 en un disolvente polar seleccionado de acetonitrilo, acetona, 1,4-dioxano, tetrahydrofurano (THF), N-metilpirrolidiona (NMP), dimetoxietano (DME), dimetilacetamida (DMA), N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), hexametilfosforamida (HMPA) y mezclas de los mismos.
- 5
3. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que Z se selecciona de Hal, NO_2 , sales de diazonio, ésteres sulfonato, incluidos mesilato, tosilato, pentafluorobenzoato, triflato, sales de yodonio, dialquil-/arilsilanos y silanoles.
- 10
4. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que S_2 es alquilo C1-C6 de cadena lineal o ramificado, que no está sustituido o está sustituido con al menos un CN, Hal o NO_2 .
- 15
5. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que el compuesto obtenido tiene la fórmula VIII u VIIIa,



VIII



VIIIa

en donde

X_6, X_7 son, independientemente uno de otro, N u O,

Y_1, Y_2 se seleccionan, independientemente uno de otro, de H, alquilo C₁-C₄ de cadena lineal o ramificado,

5 Y_3 se selecciona de H, formilo, nitroso, alquilo C₁-C₁₂ de cadena lineal o ramificado,

R_6, R_7 son, independientemente uno de otro, H, o alquilo C₁-C₁₂ de cadena lineal o ramificado, que no está sustituido o está sustituido con al menos un CN, Hal o NO₂, y

10 S_2 es alquilo C₁-C₁₂ de cadena lineal o ramificado que no está sustituido o está sustituido con al menos un CN, Hal o NO₂, y en donde uno o más de los grupos CH₂ no adyacentes pueden estar independientemente reemplazados por -O-, o un anillo aromático de cinco o seis miembros que tiene 0, 1 ó 2 heteroátomos, que no está sustituido o está sustituido con CN, Hal, NO₂, COR' o COOR', en donde R' representa H o alquilo C₁-C₆, o una combinación de los mismos.

15 6. Un método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que S_2 es alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificado que no está sustituido o está sustituido con al menos un CN, Hal o NO₂.