

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 997**

51 Int. Cl.:

C07C 269/06 (2006.01)

C07B 59/00 (2006.01)

C07C 271/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.06.2012 E 12729461 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2015 EP 2758368**

54 Título: **Preparación de un precursor para PET**

30 Prioridad:

14.06.2011 US 201161496592 P

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

30.09.2015

73 Titular/es:

**GE HEALTHCARE LIMITED (100.0%)
Amersham Place
Little Chalfont, Buckinghamshire HP7 9NA, GB**

72 Inventor/es:

BERG, TOM CHRISTIAN

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 546 997 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

Preparación de un precursor para PET

La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de precursores radiofarmacéuticos, y en particular derivados de aminoácidos protegidos que se usan como precursores para la producción de aminoácidos radiomarcados para el uso en procedimientos de diagnóstico por imagen tales como tomografía de emisión de positrones (PET). Particularmente, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un precursor del agente para PET ácido [^{18}F]-1-amino-3-fluorociclobutanocarboxílico ([^{18}F]FACBC).

El examen por medicina nuclear representado por la tomografía de emisión de positrones (PET) es eficaz en el diagnóstico de una variedad de enfermedades incluyendo enfermedades cardíacas y cáncer. Estas técnicas implican administrar a un paciente un agente marcado con un radioisótopo (denominado en lo sucesivo en la presente memoria agente radiofarmacéutico) específico, seguido por detectar rayos γ emitidos directamente o indirectamente desde el agente. El examen por medicina nuclear es característico por que tiene no sólo alta especificidad y sensibilidad a enfermedades, sino también la ventaja de proporcionar información sobre la funcionalidad de las lesiones, en comparación con otras técnicas de examen. Por ejemplo, la [^{18}F]2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa ("[^{18}F]FDG"), un agente radiofarmacéutico usado para el examen por PET, tiende a concentrarse en el área en la que el metabolismo de la glucosa está potenciado, haciendo posible de ese modo detectar específicamente tumores en los que el metabolismo de la glucosa está potenciado. El examen por medicina nuclear se realiza siguiendo la distribución de un agente radiofarmacéutico administrado, y los datos obtenidos de la misma varían dependiendo de la naturaleza del agente radiofarmacéutico. Así, se han desarrollado diferentes agentes radiofarmacéuticos para diferentes enfermedades, y algunos de ellos se usan clínicamente. Por ejemplo, se han desarrollado diversos agentes para el diagnóstico de tumores, agentes para el diagnóstico de la corriente sanguínea y agentes de cartografía de receptores.

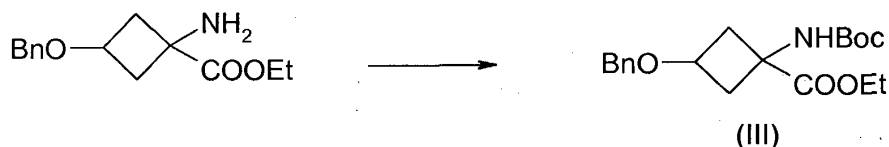
En los últimos años, se ha diseñado como nuevos agentes radiofarmacéuticos una serie de compuestos de aminoácido marcados con halógeno radiactivos incluyendo ácido [^{18}F]-1-amino-3-fluorociclobutanocarboxílico ([^{18}F]FACBC). Se considera que el [^{18}F]FACBC es eficaz como un agente de diagnóstico para tumores muy proliferativos, debido a que tiene la propiedad de ser captado específicamente por transportadores de aminoácidos. Se buscan procedimientos mejorados para la preparación de [^{18}F]FACBC y sus precursores.

El documento EP1978015 (A1) proporciona procedimientos para producir [^{18}F]FACBC a pequeña escala. Uno de los productos intermedios en este procedimiento es el éster etílico de ácido 1-(N-(*t*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxiciclobutano-1-carboxílico (Fórmula IV en el Esquema 1 posterior). En la etapa del procedimiento del documento EP1978015 (A1) para preparar este producto intermedio, se usa paladio seco a pH neutro. El Esquema 1 muestra la síntesis en varias etapas, según se esboza en el documento EP1978015 (A1), para la preparación de [^{18}F]FACBC.

Etapa 1:



Etapa 2:

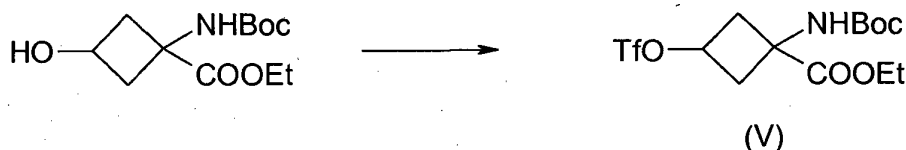


Etapa 3:

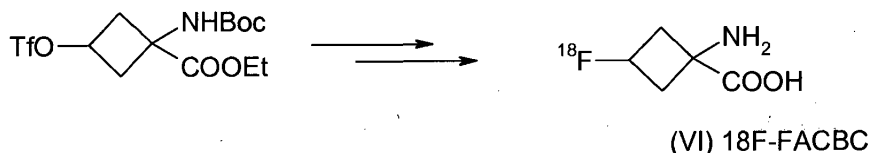


40

Etapa 4:



Etapa 5:

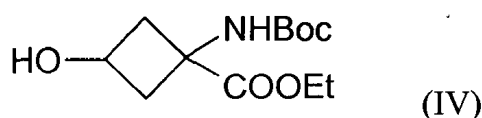


5 Esquema 1.

En el Esquema 1 anterior, BnO indica éter bencílico, Boc indica carbamato de *tert*-butilo (*tert*-butoxicarbonilo) y OTf indica trifluorometanosulfonato.

Las últimas etapas de la síntesis de [¹⁸F]FACBC, realizadas en una unidad sintetizadora automatizada, se basan en el desplazamiento nucleófilo de un grupo triflato por [¹⁸F]fluoruro del precursor de Fórmula (V). El [¹⁸F]fluoruro se puede introducir con una solución de Kryptofix (K222), carbonato potásico, agua y acetonitrilo en el recipiente de reacción. A continuación, el compuesto intermedio marcado con ¹⁸F sufre dos etapas de desprotección, en las que el etilo y los grupos protectores Boc se retiran mediante hidrólisis básica y ácida, respectivamente.

El compuesto de Fórmula (IV):



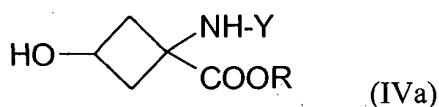
15 se denomina éster etílico de ácido 1-(*N*-(*t*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-ciclobutano-1-carboxílico. Este producto intermedio se prepara mediante hidrogenólisis de éster etílico de ácido 1-(*N*-(*t*-butoxicarbonil)amino)-3-benciloxi-ciclobutano-1-carboxílico (Fórmula III), según se muestra en la etapa 3 del Esquema 1. Tal hidrogenólisis, o desbencilación, se puede realizar mediante el uso de un catalizador de paladio e hidrógeno gaseoso. Tal hidrogenación catalítica, que usa hidrógeno gaseoso como la fuente de hidrogenación, es muy conocida, es eficaz y, como el compuesto [¹⁸F]FACBC y sus precursores se preparan a una escala bastante pequeña, se debe pensar que no hay problemas de seguridad usando hidrógeno gaseoso para la etapa de hidrogenólisis.

20 Sin embargo, en la preparación del compuesto de Fórmula (IV), se ha encontrado que existen tanto retos del procedimiento como problemas de seguridad que necesitan ser tratados, y en una instalación de hidrogenación se necesitan un equipo especialmente diseñado y cámaras especialmente diseñadas. El hidrógeno gaseoso se difunde muy fácilmente, y es un reto asegurar que el equipo de procesamiento sea hermético, sin que se fugue ningún gas. El equipo necesita soportar una cierta sobrepresión, y de ahí que se necesite un equipo especializado y costoso. Lo más importante, el hidrógeno gaseoso es muy reactivo y necesita ser verificado cuidadosamente en un ambiente controlado. De ahí que sean necesarios detectores de hidrogenación y alarmas y extintores de incendios especialmente diseñados cuando se usa hidrógeno gaseoso.

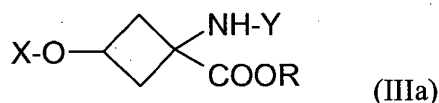
30 Por lo tanto, existe una necesidad de un procedimiento para preparar el compuesto de Fórmula (IV) que sea seguro y que evite las desventajas asociadas con el uso de hidrógeno gaseoso como la fuente de hidrógeno.

35 Se ha encontrado ahora sorprendentemente que el problema se puede resolver usando otras fuentes de hidrógeno distintas al hidrógeno gaseoso en la etapa de hidrogenólisis, y de ahí evitar problemas de seguridad asociados con el uso del gas, y al mismo tiempo conseguir que la reacción de hidrogenólisis llegue hasta la terminación en un período de tiempo aceptable.

Por lo tanto, en un primer aspecto la invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (IVa):



a partir de un compuesto de Fórmula (IIIa)



en donde

R indica un grupo alquilo con de 1 a 5 átomos de carbono;

5 Y indica un grupo protector para una amina;

X indica un grupo protector para un alcohol;

en donde un medio de reacción que comprende el compuesto de Fórmula (IIIa) sufre una hidrogenolisis catalítica de X de la Fórmula (IIIa) usando una fuente de hidrógeno no gaseosa.

10 El término "alquilo", solo o en combinación, significa un radical alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene la Fórmula general C_nH_{2n+1} . Ejemplos de tales radicales incluyen metilo, etilo e isopropilo. El resto R se selecciona preferiblemente de metilo, etilo, 1-propilo o isopropilo, y lo más preferiblemente es etilo.

El término "alcohol" se refiere en la presente memoria a un sustituyente que comprende el grupo -OH.

El término "amina" se refiere en la presente memoria al grupo -NR'R" en el que R' y R" son independientemente hidrógeno o un alquilo, y preferiblemente ambos son hidrógeno.

15 Por el término "grupo protector" se entiende un grupo que inhibe o suprime reacciones químicas no deseables, pero que está diseñado para ser suficientemente reactivo para que se pueda escindir del grupo funcional en cuestión para obtener el producto deseado bajo condiciones suficientemente suaves para que no se modifique el resto de la molécula. Los grupos protectores son muy conocidos por los expertos en la técnica y se describen en 'Protective Groups in Organic Synthesis', Theodorora W. Greene y Peter G. M. Wuts, (Cuarta Edición, John Wiley & Sons, 2007).

Un grupo protector de amino preferido para el uso en la presente invención se selecciona del grupo que consiste en un grupo t-butoxicarbonilo, un grupo aliloxicarbonilo, un grupo ftalimido y un sustituyente N-bencilidenamino. De ahí que el resto Y sea un grupo protector para una amina, tal como para un carbamato.

25 El resto X es un grupo protector para alcohol, el grupo protector se elige de modo que el grupo protector forme su éter relacionado, tal como; bencilo (Bn), bencilcarbonatos, metoximetilo (MOM), 2-metoxietoximetilo (MEM), metiltiommetilo (MTM), tetrahidropirano (THP), benciloximetilo (BOM), *p*-metoxifenilo, *p*-metoxibencilo (MPM), *p*-metoxibenciloximetilo (PMBM), triisopropilsililo (TIPS), *terc*-butildimetilsililo (TBDMS), 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM) y (fenildimetilsilil)metoximetilo (SMOM). Se prefiere un grupo que se pueda retirar mediante hidrogenación y en una realización preferida X es bencilo.

30 En una realización particularmente preferida R es un grupo etilo, Y es BOC y X es bencilo de modo que el compuesto de Fórmula IVa sea un compuesto de Fórmula IV y el compuesto de Fórmula IIIa sea un compuesto de Fórmula III, según el Esquema 1.

35 La "fuente de hidrógeno no gaseosa" es un compuesto que crea hidrógeno gaseoso cuando se pone en contacto con un catalizador, tal como paladio sobre carbono. No es gaseoso a temperatura ambiente cuando no está en contacto con un catalizador adecuado. La fuente de hidrógeno se selecciona preferiblemente del grupo de ciclohexeno, 1,4-diciclohexadieno, formiato amónico ($HCOONH_4$), ácido fórmico, trietilsilano (Et_3SiH) o una mezcla de trietilsilano y trietilamina (Et_3SiH/Et_3N). Más preferiblemente, la fuente de hidrógeno es ciclohexeno, 1,4-diciclohexadieno o trietilsilano y lo más preferiblemente 1,4-diciclohexadieno o trietilsilano. Cuando se usa una mezcla de Et_3SiH/Et_3N como la fuente de hidrógeno, la relación entre éstos debe ser 10:0-10:3, preferiblemente 10:1-10:2 ($Et_3SiH:Et_3N$).

40 El "catalizador" usado en el procedimiento de la invención se selecciona del grupo de un metal del grupo del platino, y de acuerdo con esto se selecciona del grupo de renio, rodio, paladio, osmio, iridio y platino. Más preferiblemente, el catalizador es paladio.

45 El catalizador usado en el procedimiento de la invención se debe humedecer para evitar cualquier riesgo de ignición. Si es así, el catalizador usado está preferiblemente en la forma de un polvo humedecido, y tal polvo humedecido incluye agua. En una realización, el catalizador humedecido incluye 30-70% en peso de agua, más preferiblemente 40-60% en peso de agua y lo más preferiblemente 45-55% en peso de agua. En una realización particularmente preferible, el catalizador húmedo incluye aproximadamente 50% en peso de agua.

Además, el catalizador usado es preferiblemente un catalizador heterogéneo, lo que significa que incluye partículas

sólidas del metal que está suspendido en el medio de reacción. El catalizador usado en la invención, tal como paladio, preferiblemente está distribuido sobre carbono finamente dividido, denominado paladio sobre carbono (Pd/C), Pd(OH)₂ sobre carbono (catalizador de Pearlman) o Pd(OAc)₂. Tales catalizadores están disponibles comercialmente con una carga de metal de 1-30%, y éstos se pueden usar en el método de la invención. La carga de metal, tal como la carga de paladio, es más preferiblemente 1-10% y lo más preferiblemente 5-10%. La cantidad de catalizador que se va a usar en el procedimiento depende de qué catalizador se elija y del porcentaje de carga. P. ej., con un catalizador de paladio sobre carbono cargado al 10%, la cantidad de catalizador que se va a usar en el método de la invención es 1-30% en peso/compuesto, más preferiblemente 5-20% en peso/compuesto y lo más preferiblemente alrededor de 10% en peso/compuesto. El "compuesto" mencionado en la presente es la materia prima, es decir un compuesto de Fórmula IIIa, tal como el compuesto de Fórmula III.

Cuando se usa el procedimiento de la invención, se ha encontrado sorprendentemente que la reacción de hidrogenolisis (etapa 3) llega hasta la terminación en un tiempo aceptablemente corto, al mismo tiempo que los grupos protectores de la función amina (grupo Y) y el grupo éster (grupo R) no se veían afectados. El grupo protector Y se retira más tarde mediante hidrólisis ácida, y es crucial que no se retire durante la etapa de hidrogenolisis del procedimiento de la invención;

En el procedimiento de la invención el compuesto de Fórmula IIIa, tal como el compuesto de Fórmula III, se disuelve en un disolvente. Tal disolvente es un disolvente apolar, bien prótico o bien aprótico, y se selecciona preferiblemente del grupo de alcoholes, ésteres, éteres y disolventes clorados, y más preferiblemente es un alcohol y lo más preferiblemente etanol. La cantidad de disolvente debe ser suficiente para disolver completamente el compuesto de Fórmula IIIa. La relación mol/ml entre el compuesto de Fórmula IIIa y el disolvente está, p. ej., entre 1:4 y 1:8.

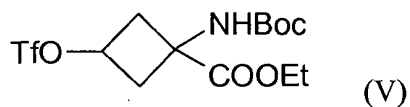
En una realización, se añade adicionalmente un ácido a la solución que comprende el compuesto de Fórmula IIIa para ajustar el pH, preferiblemente un ácido mineral o un ácido orgánico. El ácido se selecciona preferiblemente del grupo de ácido clorhídrico, ácido acético, ácido fórmico y ácido sulfúrico. Lo más preferiblemente, el ácido es ácido acético. Preferiblemente, el pH se mide y se ajusta hasta el nivel deseado mediante la adición de este ácido al medio de reacción. En una realización, el pH del medio de reacción se ajusta hasta 2,0-5,0, más preferiblemente 2,5-3,5 y lo más preferiblemente hasta aproximadamente 3.

La fuente de hidrógeno se añade al medio de reacción que comprende el compuesto de Fórmula IIIa, el disolvente, el ácido opcional y el catalizador. El medio de reacción, incluyendo la fuente de hidrógeno, se debe agitar eficazmente durante la reacción. La cantidad de fuente de hidrógeno necesaria depende de qué fuente de hidrógeno se vaya a usar. En una realización, la relación molar entre la fuente de hidrógeno y el compuesto de Fórmula IIIa es 20:1 - 5:1, tal como, p. ej., aproximadamente 10:1. En una realización, el medio de reacción se calienta suavemente para asegurar que la reacción avance a una velocidad conveniente. La necesidad de calentamiento depende de qué fuente de hidrógeno se use. Se espera que el 1,4-ciclohexadieno, el ácido fórmico y Et₃SiH/Et₃N funcionen eficazmente a temperatura ambiente, mientras que el uso de ciclohexeno o formiato amónico en la reacción de hidrogenolisis puede requerir algo de calentamiento. En una realización, el medio de reacción se calienta, p. ej., hasta por encima de temperatura ambiente, tal como hasta 80°C, más preferiblemente hasta aproximadamente 60°C. Tal calentamiento se puede realizar mediante reflujo. De ahí que el compuesto de Fórmula (IIIa), tal como el compuesto de Fórmula (III), se disuelva en un disolvente como el descrito anteriormente, p. ej., un alcohol, se mezcle con una fuente de hidrógeno, p. ej. ciclohexeno, y se añada el catalizador, p. ej. Pd(OH)₂, y esta mezcla de reacción se someta a reflujo a continuación. A continuación, el catalizador debe separarse por filtración, lavarse y el filtrado evaporarse a continuación, retirando disolventes y residuos del donante de hidrógeno.

El procedimiento de la invención se puede usar a todas las escalas y es particularmente útil cuando se prepara a gran escala, tal como cuando se preparan 100 gramos o más, tal como 300 gramos, o hasta 500 gramos o más, del compuesto de Fórmula (IVa). A escalas menores, se conoce bien el uso de hidrógeno gaseoso en la etapa 3 del Esquema 1, sin embargo, cuando se aumenta la escala, desde una perspectiva de la seguridad es ventajoso usar la invención reivindicada. El procedimiento de la invención que incluye fuente de hidrógeno no gaseosas es mucho más seguro, y probablemente más eficaz y económico y hay menos requisitos para el equipo. Cuando no se usa gas aplicado externamente, no hay necesidad de una sobrepresión en el equipo de procesamiento, y no se necesita un equipo especial que soporte tal sobrepresión. Además, cuando se usa el procedimiento de la invención, no hay consecuencias negativas relacionadas con la purificación; ya que el producto de reacción procedente de la fuente de hidrógeno se puede retirar fácilmente mediante evaporación, p. ej. junto con la evaporación del disolvente usado en la reacción.

Cuando se realiza el procedimiento de la invención, la hidrogenolisis llega hasta la terminación, tal como en cinco días o menos, preferiblemente en cuatro días o menos y lo más preferiblemente en 3 días o menos.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un procedimiento para preparar el compuesto precursor de ¹⁸F-FACBC, según la Fórmula (V):



que incluye una etapa de preparación del compuesto de Fórmula (IV) según el procedimiento del primer aspecto. OTf indica trifluorometanosulfonato. Entonces, Y en la Fórmula IVa es Boc y R es etilo.

La invención se ilustra por medio de los siguientes Ejemplos:

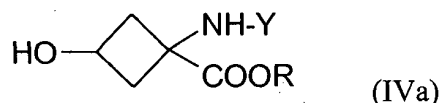
5 Ejemplos

10 Ejemplo 1: Se disuelve éster etílico de ácido 1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-benciloxi-ciclobutano-1-carboxílico (Compuesto de Fórmula III) en etanol (4 ml/1,0 mmol de sustrato, abs.) y se aplica una atmósfera de N₂ suave. El catalizador Pd/C (10%) se añade a la mezcla de reacción seguido por la adición de 1,4-ciclohexadieno (10 mmol/1 mmol de sustrato), la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente y la reacción se verifica mediante un análisis de TLC durante el procedimiento. Al completar la reacción la mezcla se filtra a través de Celite, se lava con etanol y se evapora a vacío hasta sequedad.

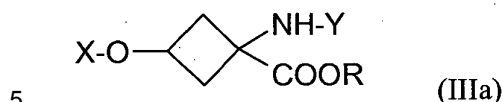
15 Ejemplo 2: Se añade Pd/C (10%) a éster etílico de ácido 1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-benciloxi-ciclobutano-1-carboxílico (Compuesto de Fórmula III) en metanol. A la mezcla resultante se añade Et₃SiH (10 mmol/1 mmol de sustrato) gota a gota bajo atmósfera de argón. El avance de la reacción se verifica mediante análisis de TLC, y al completar la reacción la mezcla se filtra a través de Celite, se lava con metanol y se evapora a vacío hasta sequedad.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (IVa):



a partir de un compuesto de Fórmula (IIIa)



en donde

R indica un grupo alquilo con de 1 a 5 átomos de carbono;

Y indica un grupo protector para una amina;

X indica un grupo protector para un alcohol;

10 en donde un medio de reacción que comprende el compuesto de Fórmula (IIIa) sufre una hidrogenolisis catalítica de X de la Fórmula (IIIa) usando una fuente de hidrógeno no gaseosa.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que R es un grupo etilo, Y es BOC y X es bencilo.

3. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el medio de reacción comprende además la fuente de hidrógeno y el catalizador.

15 4. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la fuente de hidrógeno no gaseosa se selecciona del grupo ciclohexeno, 1,4-diciclohexadieno, formiato amónico (HCOONH₄), ácido fórmico, trietilsilano (Et₃SiH) o una mezcla de trietilsilano y trietilamina (Et₃SiH/Et₃N).

5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la fuente de hidrógeno no gaseosa es 1,4-diciclohexadieno o trietilsilano.

20 6. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el catalizador se selecciona del grupo de rutenio, rodio, paladio, osmio, iridio y platino.

7. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el catalizador es paladio.

8. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el catalizador es paladio sobre carbono con una carga de paladio de 1-10%.

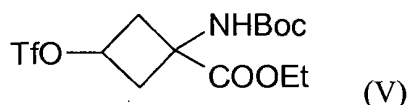
25 9. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el medio de reacción comprende además un disolvente seleccionado del grupo de alcoholes, ésteres, éteres y disolventes clorados.

10. Un procedimiento según la reivindicación 9, en el que el disolvente es etanol.

11. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la mezcla de reacción se agita eficazmente durante la hidrogenolisis.

30 12. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el producto de reacción de la fuente de hidrógeno se separa por evaporación después de que se haya completado el procedimiento.

13. Un procedimiento para preparar el compuesto precursor de Fórmula (V) de ¹⁸F-FACBC:



en el que TfO indica trifluorometanosulfonato,

35 que incluye una etapa para preparar el compuesto de Fórmula (IVa) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.