

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 603 183**

51 Int. Cl.:

C07B 59/00 (2006.01)
C07C 227/16 (2006.01)
C07C 227/18 (2006.01)
C07C 229/24 (2006.01)
C07C 309/73 (2006.01)
C07C 309/74 (2006.01)
C07D 215/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.04.2012** **PCT/EP2012/057884**
87 Fecha y número de publicación internacional: **08.11.2012** **WO12150204**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2012** **E 12717738 (4)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016** **EP 2705011**

54 Título: **Nuevos precursores de derivados de glutamato**

30 Prioridad:

03.05.2011 EP 11075077

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.02.2017

73 Titular/es:

PIRAMAL IMAGING SA (100.0%)
Route de l'Ecole 13
1753 Matran, CH

72 Inventor/es:

HULTSCH, CHRISTINA;
HARRE, MICHAEL;
NOVAK, FILIP;
BERNDT, MATHIAS;
FRIEBE, MATTHIAS;
SCHMITT-WILLICH, HERIBERT;
YOON, CHI DAE;
LEE, BYOUNG SE y
PARK, SANG DON

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 603 183 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

Nuevos precursores de derivados de glutamato.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos precursores adecuados para el marcado radioactivo con ^{18}F de derivados de glutamato, a procedimientos de preparación de dichos compuestos y productos intermedios de los mismos, a composiciones que comprenden dichos compuestos, a kits que comprenden dichos compuestos o composiciones y a procedimientos para el marcado radioactivo con ^{18}F de derivados del glutamato en los que los derivados del glutamato marcados radioactivamente con ^{18}F resultan adecuados para la obtención de imágenes diagnósticas mediante tomografía de emisiones de positrones (TEP) de enfermedades proliferativas, por ejemplo tumores en mamíferos.

15 Antecedentes

El diagnóstico precoz de enfermedades tumorales malignas desempeña un papel importante en el pronóstico de supervivencia de un paciente de tumor. Para este diagnóstico, los métodos de obtención de imágenes diagnósticas no invasivos son una ayuda importante. En los últimos años se ha encontrado que en particular la TEP (tomografía de emisión de positrones) resulta particularmente útil. La sensibilidad y especificidad de la tecnología TEP depende esencialmente de la sustancia (trazador) productor de señal que se utilice y de la distribución del mismo en el cuerpo. En la búsqueda de trazadores adecuados se ha intentado utilizar determinadas propiedades de los tumores que diferencian el tejido tumoral del tejido circundante sano. El isótopo comercial preferido utilizado para las aplicaciones de TEP es ^{18}F . Debido a la corta semivida, inferior a 2 horas, ^{18}F resulta particularmente exigente respecto a la preparación de trazadores adecuados. Este isótopo no permite complicadas y largas vías de síntesis y procedimientos de purificación, ya que en caso contrario una cantidad considerable de radioactividad del isótopo ya se habrá desintegrado antes de que el trazador pueda ser utilizado para el diagnóstico. Por lo tanto, con frecuencia no resulta posible aplicar vías de síntesis establecidas para las fluoraciones no radioactivas a la síntesis de trazadores de ^{18}F . Además, la elevada actividad específica del ^{18}F (aproximadamente 80 GBq/nmol) conduce a cantidades de sustancia muy bajas de [^{18}F]flúor para la síntesis del trazador, requiriendo a su vez un exceso extremo de precursor, provocando que el resultado de una estrategia de radiosíntesis basada en una reacción de fluoración no radioactiva resulte impredecible.

La FDG ([^{18}F]-2-fluorodesoxiglucosa)-TEP es un auxiliar ampliamente aceptado y utilizado frecuentemente en el diagnóstico y seguimiento clínico adicional de los trastornos tumorales. Los tumores malignos compiten con el organismo huésped para la glucosa como aportación de nutriente (Warburg O., Über den Stoffwechsel der Carcinomzelle [The metabolism of the carcinoma cell], Biochem. Zeitschrift 152:309-339, 1924; Kelloff G., Progress and Promise of FDG-PET Imaging for Cancer Patient Management and Oncologic Drug Development, Clin. Cancer Res. 11(8):2785-2807, 2005). En comparación con las células circundantes del tejido normal, las células tumorales habitualmente presentan un metabolismo de la glucosa incrementado. Ello se aprovecha al utilizar fluorodesoxiglucosa (FDG), un derivado de la glucosa que resulta crecientemente transportado al interior de la células en donde, sin embargo, resulta capturado metabólicamente como FDG 6-fosfato tras la fosforilación ("efecto Warburg"). De acuerdo con lo anterior, la FDG marcada con ^{18}F es un trazador eficaz para la detección de trastornos tumorales en paciente utilizando la tecnología TEP. En la búsqueda de nuevos trazadores para TEP recientemente se han utilizado crecientemente aminoácidos para la obtención de imágenes de TEP- ^{18}F (por ejemplo (revisión): Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 29(5):681-90, mayo de 2002). En esta referencia, algunos de los aminoácidos marcados con ^{18}F resultan adecuados para medir la tasa de síntesis de las proteínas, aunque la mayoría de los demás derivados resultan adecuados para medir la incorporación celular directa en el tumor. Los aminoácidos marcados con ^{18}F conocidos se derivan de, por ejemplo, el aminoácido tirosina, el aminoácido fenilalanina, el aminoácido prolina, el aminoácido asparagina y aminoácidos no naturales (por ejemplo J. Nucl. Med. 32:1338-1346, 1991; J. Nucl. Med. 37:320-325, 1996; J. Nucl. Med. 42:752-754, 2001 y J. Nucl. Med. 40:331-338, 1999).

Recientemente la utilización y la síntesis de derivados de ácido glutámico marcados con $^{18}\text{F}/^{19}\text{F}$ y derivados de glutamina ha sido publicada (documentos nº WO2008/052788, nº WO2009/141090 y nº WO2009/141091). Se han sometido a ensayo en primeros estudios clínicos compuestos con resultados preclínicos muy prometedores (documento nº WO2008/052788; J. Med. Chem. (54):406-410, 2011; J. Nucl. Med. 51(suplemento 2):1535, 2010). Para el ácido [^{18}F]-4-fluoroglutámico se ha encontrado una buena incorporación en el tumor. Sin embargo, se ha detectado cierta cantidad de desfluoración, la cual influye negativamente sobre la proporción tumor-fondo (J. Nucl. Med. 51(suplemento 2):118, 2010). Se han obtenido resultados superiores aplicando ácido (S)-4-(3-[^{18}F]fluoropropil)-L-glutámico en primeros estudios clínicos. Se han obtenido resultados muy buenos en la detección del cáncer de pulmón (Koglin et al., resumen nº 412, SNM 2011, San Antonio; Baek et al., resumen nº 195, SNM 2011, San Antonio).

Los grupos salientes comunes para el marcado en posiciones alquilo descritos en la literatura son sulfonatos tales como mesilato, tosilato y triflato o haluros (Ernst Schering Res. Found Workshop (62):15-50, 2007, y Eur. J. Org. Chem., 2853-2873, 2008).

Se han publicado nuevos grupos salientes con diferentes alcances. Lu et al. describe la utilización de grupos salientes que ya contienen el catalizador de transferencia de fase para la introducción del [^{18}F]flúor (Lu et al., J. Org. Chem. (74):5290-5296, 2009). Estos grupos salientes contienen un arilsulfonato y una unidad quelante que está unida al anillo arilo mediante un anillo éter.

Además, se ha informado de la utilización de grupos salientes especiales que permiten la eliminación del precursor en una etapa de purificación tras el marcado radioactivo (documento nº WO2011/006610). Los grupos salientes descritos son sulfonatos que contienen una parte lipofílico que permiten una purificación simple.

Para la síntesis de ácido 4-(3-[^{18}F]fluoropropil)-L-glutámico se han descrito diferentes precursores.

En los documentos nº WO2008/052788 y nº WO2009/141091, el precursor es una combinación de grupos protectores amino y carboxilo y grupos salientes, todos conocidos, tales como cloro, bromo, derivados de sulfonato tales como toxiloxi, resultante en un precursor de marcado radioactivo de ^{18}F adecuado en forma aceitosa. El documento nº WO2010/000409 se refiere a la utilización de nuevos precursores perfluorados, su marcado radioactivo con ^{18}F y la purificación del compuesto resultante. Estos métodos también han sido aplicados para la preparación del ácido 4-(3-[^{18}F]fluoropropil)-L-glutámico.

Sin embargo, la síntesis del compuesto sigue constituyendo un reto. Un factor importante en la producción del radiotrazador es un precursor adecuado para el marcado radioactivo con ^{18}F . Debido a la presencia de diferentes grupos funcionales (grupo carboxílico, grupo amino), resulta necesaria la introducción de grupos protectores para llevar a cabo el marcado radioactivo sin pérdida de grupos funcionales. Además, la presencia de un grupo saliente resulta necesaria para permitir la introducción nucleofílico del marcado ^{18}F .

Hasta el momento no se ha descrito ningún precursor sólido para la síntesis de ácido 4-(3-[^{18}F]fluoropropil)-L-glutámico.

Problema que debe resolver la invención y su solución

Para el uso clínico rutinario del ácido 4-(3-[^{18}F]fluoropropil)-L-glutámico, se requiere un procedimiento de fabricación fiable y robusto que cumpla con los requisitos de las buenas prácticas de fabricación (BPF) y proporcione una solución inyectable estable (isotónica, de pH apropiado) del radiotrazador con un bajo contenido de impurezas.

Frente a la corta semivida del ^{18}F (110 min.), el procedimiento debe proporcionar un elevado rendimiento radioquímico del trazador marcado radioactivamente dentro del corto tiempo de síntesis (preferentemente inferior a 60 min.).

La fabricación del trazador marcado radioactivamente habitualmente se lleva a cabo en sistemas automatizados. Para aplicaciones rutinarias, frecuentemente se utilizan kits prefabricados que contienen (entre otros) la cantidad requerida de precursor. En general, los reactivos utilizados para la preparación del trazador marcado radioactivamente (incluyendo el precursor) requieren suficiente estabilidad para el transporte y almacenamiento.

Además, la naturaleza físicoquímica del precursor también resulta muy importante: los precursores aceitosos o resinosos causan problemas técnicos durante el rellenado (por ejemplo en kits). El pesado de una cantidad exacta de precursor resulta tedioso y caro o la cantidad pesada no es exacta. Lo último puede provocar problemas de síntesis o resultar en un contenido más elevado de impurezas. Por lo tanto, resulta preferible disponer de precursores sólidos.

Los derivados del ácido glutámico de la presente invención de fórmulas Ia e IIa, así como de fórmulas Ib e IIb, presentan dos estereocentros en las posiciones 2 y 4. Un método para fabricar dichos compuestos debe garantizar una elevada pureza óptica.

Los derivados de ácido glutámico marcados con ^{18}F de fórmulas IIIa-F18 y IVa-F18, así como IIIb-F18 y IVb-F18 también presentan dos estereocentros en las posiciones 2 y 4. Un método para la preparación de dichos compuestos debe garantizar que las condiciones de reacción de marcado no conduzcan a un grado significativo de epimerización en uno o ambos estereocentros.

Por lo tanto, para la preparación de ácido (S)-4-(3-[^{18}F]fluoropropil)-L-glutámico o para (R)-4-(3-[^{18}F]fluoropropil)-L-glutámico resulta deseable disponer de un precursor que sea:

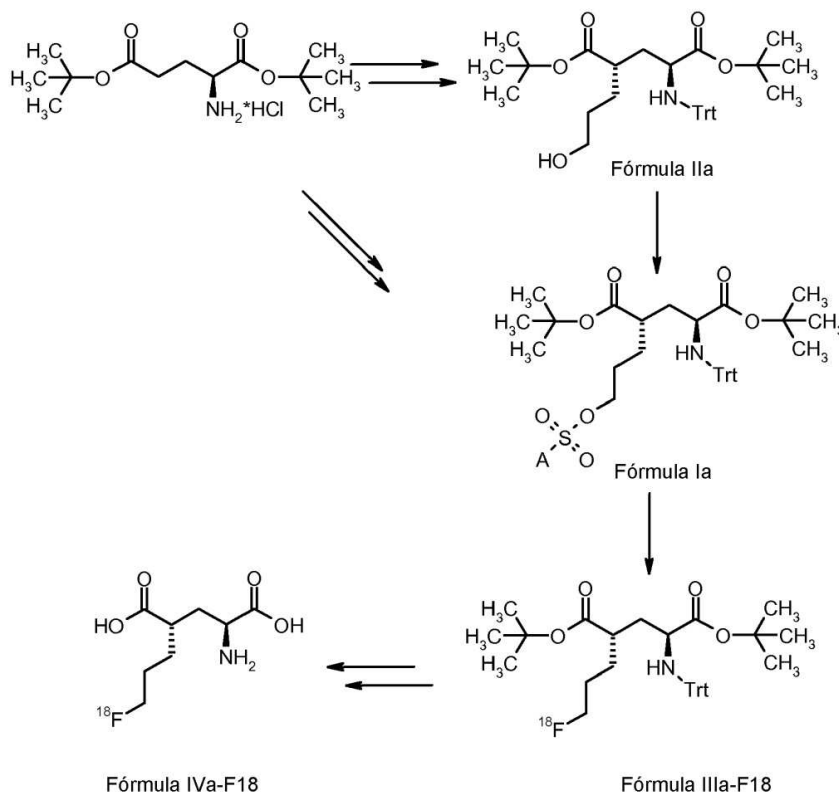
1. estable
2. sólido y
3. marcado bajo condiciones suficientemente suaves que impidan la pérdida de integridad estereoquímica.

La presente invención resuelve los problemas anteriormente indicados al proporcionar precursores estables (por ejemplo bajo almacenamiento a $\geq -20^{\circ}\text{C}$), ópticamente puros y suficientemente reactivos para la preparación de derivados de glutamato marcados con flúor.

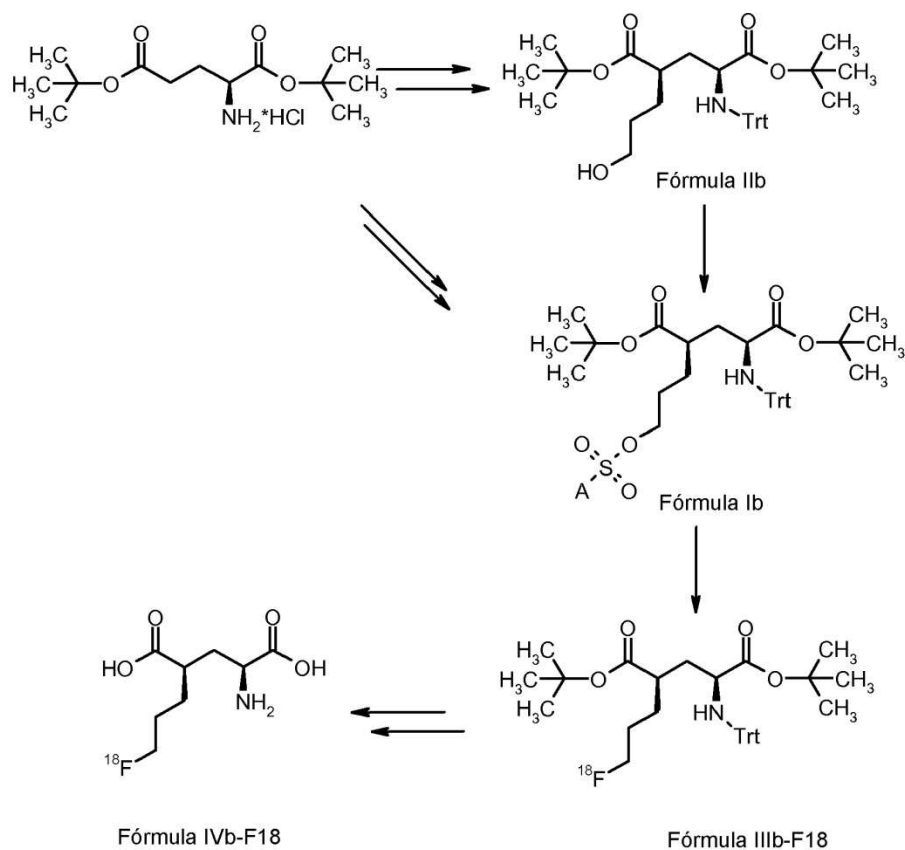
Los sintetizadores controlados a distancia para el marcado de ^{18}F son adaptables a dichos precursores, permitiendo una fabricación en cumplimiento de las BPF del radiotrazador.

Sumario de la invención

Para la síntesis de ácido (S)-4-(3- ^{18}F fluoropropil)-L-glutámico se han inventando nuevos precursores de marcado estables y sólidos de fórmula Ia. Se han resuelto los problemas anteriormente indicados mediante la introducción de una combinación especial de grupos protectores y grupos salientes. En especial la utilización de un grupo protector tritilo en la funcionalidad amino en combinación con un anillo aromático que contiene grupo saliente ha resultado en compuestos sólidos. Los precursores resultantes pueden marcarse radioactivamente con ^{18}F fácilmente y desprotegerse para obtener ácido (S)-4-(3- ^{18}F fluoropropil)-L-glutámico (esquema 1a). Los nuevos precursores de fórmula Ib que portan el sustituyente en C-4 en orientación "R" pueden utilizarse para la preparación de ácido (R)-4-(3- ^{18}F fluoropropil)-L-glutámico (esquema 1b).



Esquema 1a: síntesis de ácido (S)-4-(3- ^{18}F fluoropropil)-L-glutámico (IVa-F18) a partir de compuestos de fórmula Ia.



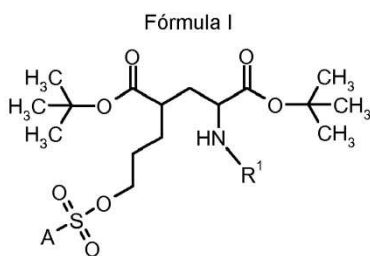
Esquema 1b: síntesis de ácido (R)-4-(3-[¹⁸F]fluoropropil)-L-glutámico (IVb-F18) a partir de compuestos de fórmula Ib.

- 5 La presente invención proporciona además métodos para la preparación de compuestos marcados radioactivamente de fórmulas IV-F18, IVa-F18 y IVb-F18 que utilizan los compuestos dados a conocer en la presente memoria de fórmulas I, Ia e Ib.

Descripción detallada de la invención

10

En un primer aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula I (precursores),



15 en la que:

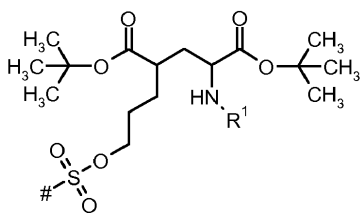
R¹ es trifenilmetilo (tritilo),
A se selecciona de entre el grupo:

- 20 a) arilo monocíclico,
b) arilo bicíclico,
c) biarilo,
25 d) heteroarilo monocíclico, y
e) heteroarilo bicíclico

opcionalmente, A porta uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que comprende:

- a) halógeno,
- b) nitro,
- c) alquilo,
- d) trifluorometilo y
- e) Z,

en el que Z es:



R¹ es trifenilmetilo (tritilo),

indica la posición del enlace con A, e

isómeros únicos, tautómeros, diastereómeros, enantiómeros, estereoisómeros, mezclas estereoisoméricas de los mismos y sales adecuadas de los mismos.

Características preferidas:

preferentemente A se selecciona de entre el grupo:

- a) fenilo,
- b) bifenilo,
- c) naftilo y
- d) quinolinilo,

opcionalmente A porta 1 a 4 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que comprende:

- a) halógeno,
- b) nitro,
- c) alquilo C₁-C₃,
- d) trifluorometilo y
- e) Z.

Más preferentemente, A se selecciona de entre el grupo:

- a) fenilo,
- b) bifenilo,
- c) naftilo y
- d) quinolinilo,

opcionalmente A porta 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que comprende:

- a) halógeno,
- b) nitro,
- c) trifluorometilo y
- d) Z.

Todavía más preferentemente, A se selecciona de entre el grupo:

- a) fenilo,
- b) bifenilo,
- c) naftilo y
- d) quinolinilo,

opcionalmente A porta 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que comprende:

- a) cloro,
- b) nitro,
- c) trifluorometilo y
- d) Z.

Todavía más preferentemente, A se selecciona de entre el grupo:

- a) fenilo,
- b) bifenilo,
- c) naftilo y
- d) quinolinilo,

opcionalmente A porta 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que comprende:

- a) cloro,
- b) nitro y
- c) trifluorometilo.

Todavía más preferentemente A se selecciona de entre el grupo:

- a) fenilo,
- b) bifenilo,
- c) naftilo y
- d) quinolinilo,

opcionalmente A porta 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre cloro y

opcionalmente A porta 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo que consiste de:

- a) nitro y
- b) trifluorometilo.

En una forma de realización preferida A es fenilo, opcionalmente sustituido tal como se ha indicado anteriormente.

En otra forma de realización preferida, A es bifenilo, sustituido opcionalmente tal como se ha indicado anteriormente.

5 En otra forma de realización preferida, A es naftilo, sustituido opcionalmente tal como se ha indicado anteriormente.

En otra forma de realización preferida, A es quinolinilo, sustituido opcionalmente tal como se ha indicado anteriormente.

10 En una forma de realización más preferida, A es nitrofenilo.

En otra forma de realización más preferida, A es bifenilo.

En otra forma de realización más preferida, A es quinolinilo.

15 En otra forma de realización más preferida, A es bifenil-Z.

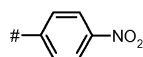
En otra forma de realización más preferida, A es nitro-(trifluorometil)fenilo.

20 En otra forma de realización más preferida, A es naftilo.

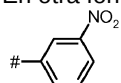
En otra forma de realización más preferida, A es triclorofenilo.

En otra forma de realización más preferida, A es nitronaftilo.

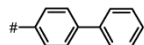
25 En una forma de realización todavía más preferida, A es:



30 En otra forma de realización todavía más preferida, A es:



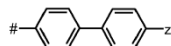
En otra forma de realización todavía más preferida, A es:



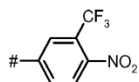
35 En otra forma de realización todavía más preferida, A es:



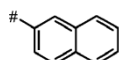
En otra forma de realización todavía más preferida, A es:



40 En otra forma de realización todavía más preferida, A es:



45 En otra forma de realización todavía más preferida, A es:

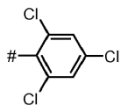


En otra forma de realización todavía más preferida, A es:



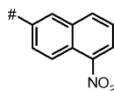
50

En otra forma de realización todavía más preferida, A es:

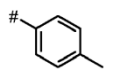


En otra forma de realización todavía más preferida, A es:

5



En otra forma de realización todavía más preferida, A es:



10

indica la posición del enlace con A en la fórmula I.

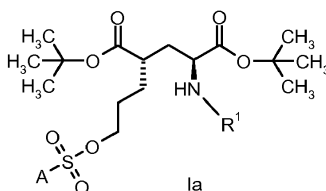
El término "halógeno" se refiere a cloro, flúor, yodo o bromo. Preferentemente, halógeno se refiere a cloro.

15

El término "alquilo" se refiere a un alquilo C₁-C₆ ramificado o no ramificado. Preferentemente, alquilo es metilo, etilo o propilo.

En una forma de realización preferida, la fórmula I se refiere a compuestos con la configuración (2S,4S) (compuesto de fórmula Ia) con una pureza diastereomérica y enantiomérica >80%, preferentemente >90%, más preferentemente de 95% y todavía más preferentemente >98%.

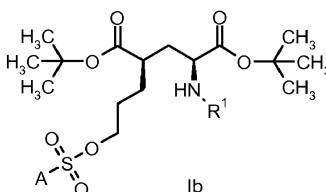
20



25 en la que A y R¹ son tal como se ha definido para la fórmula I, anteriormente.

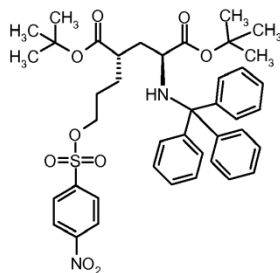
En otra forma de realización preferida, la fórmula I se refiere a compuestos con la configuración (2S,4R) (compuesto de fórmula Ib) con una pureza diastereomérica y enantiomérica >80%, preferentemente >90%, más preferentemente de 95% y todavía más preferentemente >98%.

30

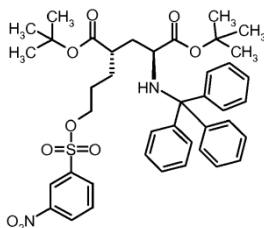


en la que A y R¹ son tal como se ha definido para la fórmula I, anteriormente.

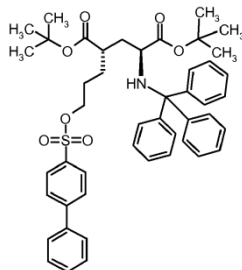
Un compuesto preferido de fórmula I es (4S)-4-{3-[[[(4-nitrofenil)sulfonyl]oxi]propil]-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo:



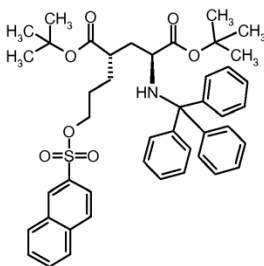
5 Un compuesto preferido de fórmula I es (4S)-4-{3-[[[(3-nitrofenil)sulfonyl]oxi]propil]-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo:



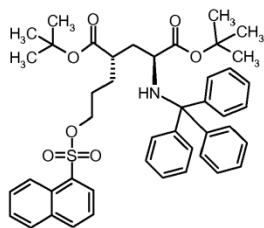
10 Un compuesto preferido de fórmula I es (4S)-4-{3-[[[bifenil-4-ilsulfonyl]oxi]propil]-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo:



Un compuesto preferido de fórmula I es (4S)-4-{3-[[[2-naftilsulfonyl]oxi]propil]-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo:

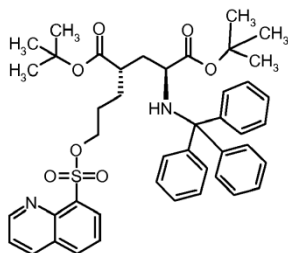


15 Un compuesto preferido de fórmula I es (4S)-4-{3-[[[1-naftilsulfonyl]oxi]propil]-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo:

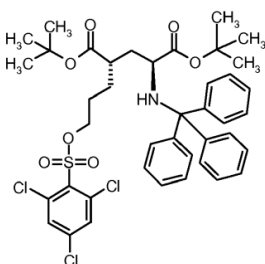


20

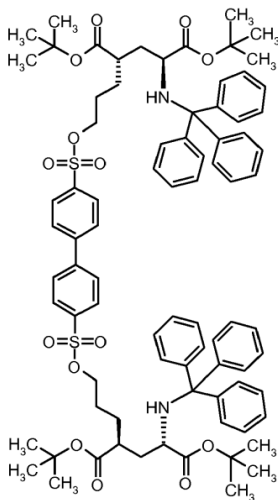
Un compuesto preferido de fórmula I es (4S)-4-{3-[(quinolín-8-ilsulfonil)oxi]propil}-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo:



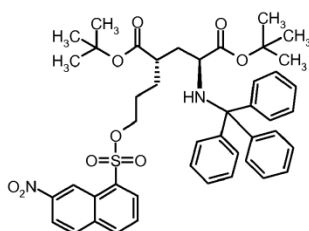
- 5 Un compuesto preferido de fórmula I es (4S)-4-{3-[(2,4,6-triclorofenil)sulfonil]oxi}propil)-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo:



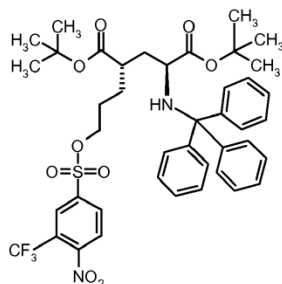
- 10 Un compuesto preferido de fórmula I es (2S,4S,2'S,4'S)-2,2'-[bifenil-4,4'-diil-bis(sulfoniloxipropano-3,1-diil)]bis[4-(tritolamino)pentanodioato] de tetra-terc-butilo:



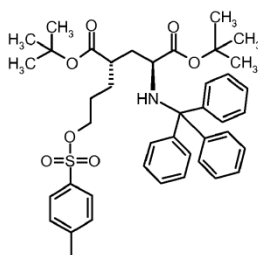
- 15 Un compuesto preferido de fórmula I es (4S)-4-{3-[(7-nitro-1-naftil)sulfonil]oxi}propil)-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo:



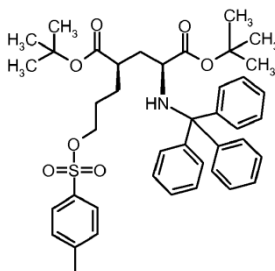
Un compuesto preferido de fórmula I es (4S)-4-[3-[[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]oxi]propil]-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo:



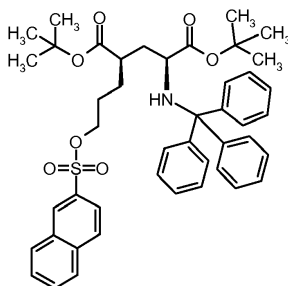
5 Un compuesto preferido de fórmula I es (4S)-4-[3-[[[4-metilfenil]sulfonyl]oxi]propil]-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo:



10 Un compuesto preferido de fórmula I es (4R)-4-[3-[[[4-metilfenil]sulfonyl]oxi]propil]-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo:



15 Un compuesto preferido de fórmula I es (4R)-4-[3-[[[2-naftilsulfonyl]oxi]propil]-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo:



20 El segundo aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I, Ia o Ib en forma sólida. Preferentemente, la presente invención se refiere a los compuestos sólidos de fórmula I, Ia o Ib tal como se han listado anteriormente.

Asimismo, la invención se refiere a procedimientos para la obtención de una forma cristalina de compuestos de fórmula I, Ia o Ib. Los procedimientos de cristalización son bien conocidos por el experto en la materia.

25 En una forma de realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos cristalinos de fórmula I, Ia o Ib.

Preferentemente el compuesto siguiente se encuentra en una forma cristalina: (4S)-4-[3-[[[2-naftilsulfonyl]oxi]propil]-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo.

30 Preferentemente, el compuesto siguiente se encuentra en una forma cristalina: (4R)-4-[3-[[[2-naftilsulfonyl]oxi]propil]-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo.

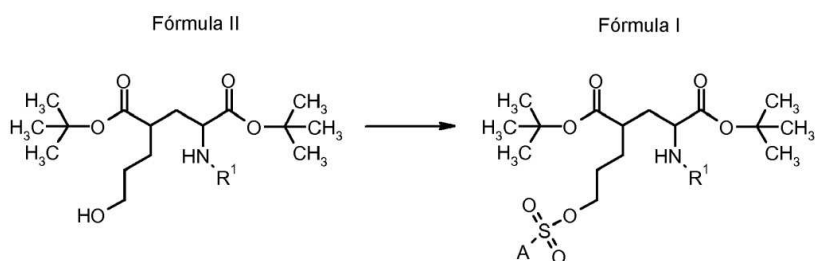
En un tercer aspecto, la invención se refiere a métodos para la obtención de compuestos de fórmula I.

Método para la obtención de compuestos de fórmula I

El método para la obtención de compuestos de fórmula I se lleva a cabo mediante sulfonilación del grupo hidroxilo en la fórmula II con un haluro de sulfonilo (preferentemente cloruro de sulfonilo) o anhídrido adecuado con un sustituyente adecuado A para formar un compuesto de fórmula I tal como se ha definido anteriormente.

El método para la obtención de compuestos de fórmula I comprende la etapa:

- sulfonilación de compuesto de fórmula II con un haluro de sulfonilo (preferentemente cloruro de sulfonilo) o anhídrido de sulfonilo presentando ambos un sustituyente adecuado A.



en la que R¹ es trifenilmetilo (tritilo),

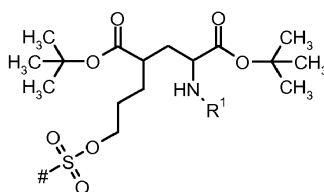
A se selecciona de entre el grupo:

- arilo monocíclico,
- arilo bicíclico,
- biarilo,
- heteroarilo monocíclico y
- heteroarilo bicíclico,

opcionalmente A porta uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que comprende:

- halógeno,
- nitro,
- alquilo,
- trifluorometilo y
- Z,

Z es:



R¹ es trifenilmetilo (tritilo),

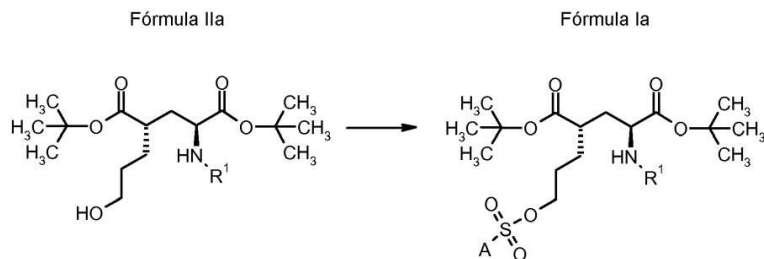
indica la posición del enlace con A.

En otra forma de realización, se hace reaccionar un haluro de bis-sulfonilo X-SO₂-A-SO₂-X con dos moléculas de compuesto de fórmula II, obteniendo un compuesto de fórmula I, en la que A se sustituye por Z tal como se ha indicado anteriormente. X es halógeno, preferentemente X es cloro.

Método para la obtención de compuestos de fórmula Ia

Preferentemente, el método se lleva a cabo haciendo reaccionar compuestos de fórmula IIa para la obtención de compuestos de fórmula Ia con configuración (2S,4S):

- sulfonilación de compuesto de fórmula IIa con un haluro de sulfonilo (preferentemente cloruro de sulfonilo) o anhídrido de sulfonilo, presentando ambos un sustituyente adecuado A.

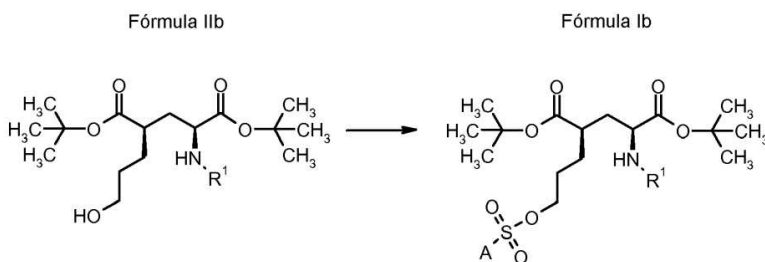


en las que A y R¹ se han definido anteriormente.

Método para la obtención de compuestos de fórmula Ib

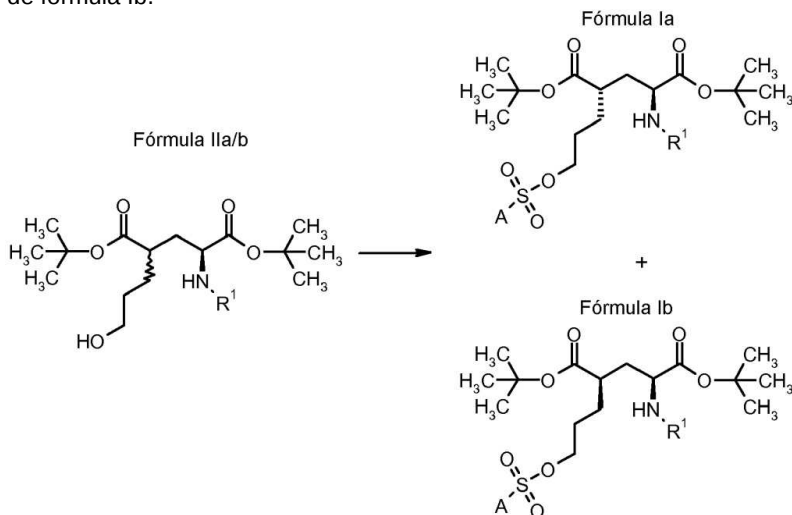
Preferentemente, el método se lleva a cabo haciendo reaccionar compuestos de fórmula IIb para la obtención de compuestos de fórmula Ib con configuración (2S,4R):

- sulfonilación de compuesto de fórmula IIb con un haluro de sulfonilo (preferentemente cloruro de sulfonilo) o anhídrido de sulfonilo, presentando ambos un sustituyente adecuado A.



en las que A y R¹ son tal como se ha definido anteriormente.

En otra forma de realización preferida, el método se lleva a cabo haciendo reaccionar una mezcla de compuestos de fórmulas IIa y IIb, obteniendo una mezcla de compuestos de fórmula Ia con configuración (2S,4S) y compuestos de fórmula Ib con configuración (2S,4R) que pueden separarse mediante métodos conocidos por el experto en la materia (por ejemplo cromatografía, cristalización) con el fin de obtener compuestos aislados de fórmula Ia y compuestos aislados de fórmula Ib.



en las que A y R¹ han sido definidos anteriormente.

Los reactivos, solventes y condiciones que pueden utilizarse para dicha sulfonilación son comunes y bien conocidos por el experto en la materia (J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4a ed., 1992, John Wiley & Sons, página 352 y posteriores).

La sulfonilación de los compuestos de fórmula II para formar compuestos de fórmula I se llevó a cabo en un solvente inerte adecuado, en presencia de una base adecuada, opcionalmente en un reactor de microondas en el caso de que la reacción se lleve a cabo a una temperatura elevada, una temperatura de entre -10°C y 150°C y a una presión de hasta 5 bar.

Los solventes inertes adecuados son amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidinona; éteres tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano o dioxano; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano o cloroformo, u otros tales como acetonitrilo.

Las bases adecuadas con carbonatos de álcali, tales como carbonato sódico o carbonato potásico; bicarbonatos de álcali tales como bicarbonato de potasio, o bases orgánicas tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina o DBU (1,8-diazabicyclo(5.4.0)-undec-7-eno).

Los solventes inertes preferidos son diclorometano o tetrahidrofurano.

Las bases preferidas son trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o piridina.

Las características preferidas y formas de realización dadas a conocer para compuestos de fórmula general I, Ia, Ib, II, IIa y IIb se incorporan en la presente memoria.

En un cuarto aspecto, la invención se refiere a métodos para la obtención de compuestos de fórmula IV-F18.

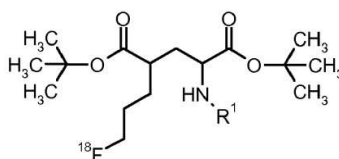
Método para la obtención de IV-F18: mediante marcado directo de compuestos de fórmula I.

El método directo para la obtención de compuestos de fórmula IV-F18 comprendía las etapas:

- reacción del compuesto de fórmula I con un agente de fluoración con ¹⁸F, obteniendo un compuesto de fórmula III-F18, y
- desprotección del compuesto obtenido de fórmula III-F18, obteniendo un compuesto de fórmula IV-F18,

en el que:

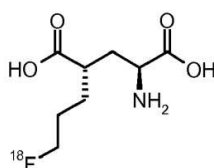
el compuesto de fórmula III-F18 es:



Fórmula III-F18

R¹ es trifenilmetilo (tritilo) y

el compuesto de fórmula IVa-F18 es:



Fórmula IVa-F18

Opcionalmente, después del método se lleva a cabo la purificación del compuesto de fórmula IVa-F18 mediante extracción en fase sólida. Preferentemente se utilizan cartuchos o columnas de extracción en fase sólida.

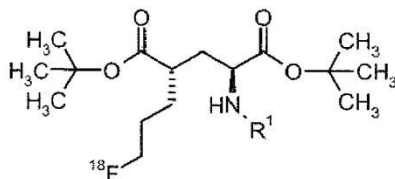
Preferentemente, el método directo para la obtención de compuestos de fórmula IVa-F18 comprende las etapas

siguientes:

- la reacción de compuesto de fórmula Ia con un agente de fluoración con ^{18}F con el fin de obtener compuesto de fórmula IIIa-F18 y
- la desprotección del compuesto obtenido de fórmula IIIa-F18 para la obtención de compuesto de fórmula IVa-F18,

en la que,

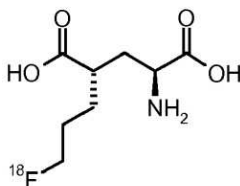
el compuesto de fórmula IIIa-F18 es:



Fórmula IIIa-F18

R1 es trifenilmetilo (tritilo) y

compuesto de fórmula IVa-F18 es:



Fórmula IVa-F18

Opcionalmente después del método se lleva a cabo la purificación del compuesto de fórmula IVa-F18 mediante extracción en fase sólida. Preferentemente se utilizan cartuchos de extracción en fase sólida o columnas.

El agente de fluoración con ^{18}F se ejemplifica mediante, aunque sin limitación, K^{18}F , H^{18}F , Rb^{18}F , Cs^{18}F y Na^{18}F .

Opcionalmente, el agente de fluoración con ^{18}F comprende un agente quelante, tal como un criptando (por ejemplo 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]-hexacosano - Kryptofix®) o un éter corona (por ejemplo 18-corona-6).

El agente de fluoración con ^{18}F también puede ser una sal tetraalquilamonio de $^{18}\text{F}^-$ o una sal tetraalquilfosfonio de $^{18}\text{F}^-$, conocidas por el experto en la materia, por ejemplo fluoruro [^{18}F] de tetrabutilamonio o fluoruro de tetrabutilfosfonio [^{18}F].

Preferentemente, el agente de fluoración con ^{18}F es Cs^{18}F , K^{18}F o fluoruro [^{18}F] de tetrabutilamonio.

Los reactivos, solventes y condiciones que pueden utilizarse para dicha fluoración son comunes y bien conocidos por el experto en la materia. Ver, por ejemplo, J. Fluorine Chem. 27:177-191, 1985; Coenen, Fluorine-18 Labeling Methods: Features and Possibilities of Basic Reactions, 2006, en: Schubiger P.A., Friebe M., Lehmann L. (editores), PET-Chemistry - The Driving Force in Molecular Imaging, Springer, Berlin Heidelberg, páginas 15 a 50). Preferentemente, los solventes utilizados en el presente método son DMF, DMSO, acetonitrilo, DMA, THF o mezclas de los mismos, preferentemente el solvente es acetonitrilo.

Puede llevarse a cabo calentamiento mediante calentamiento convencional o calentamiento con microondas.

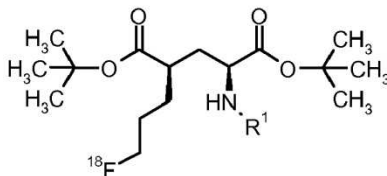
En otra forma de realización preferida, el método directo para obtener compuestos de fórmula IVb-F18 comprende las etapas:

- reacción del compuesto de fórmula Ib con un agente de fluoración con ^{18}F , obteniendo un compuesto de fórmula IIb-F18, y
- desprotección del compuesto obtenido de fórmula IIb-F18, obteniendo un compuesto de fórmula IVb-F18,

en las que:

el compuesto de fórmula IIIb-F18 es:

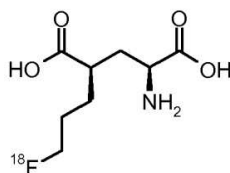
5



Fórmula IIIb-F18

R¹ es trifenilmetilo (trítilo) y

10 el compuesto de fórmula IVb-F18 es:



Fórmula IVb-F18

15 Opcionalmente, después del método se lleva a cabo la purificación del compuesto de fórmula IVb-F18 mediante extracción en fase sólida. Preferentemente se utilizan cartuchos o columnas de extracción en fase sólida.

El agente de fluoración con ¹⁸F se ejemplifican, aunque sin limitación, K¹⁸F, H¹⁸F, Rb¹⁸F, Cs¹⁸F y Na¹⁸F.

20 Opcionalmente, el agente de fluoración con ¹⁸F comprende un agente quelante, tal como un criptando (por ejemplo 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]-hexacosano - Kryptofix®) o un éter corona (por ejemplo 18-corona-6).

25 El agente de fluoración con ¹⁸F también puede ser una sal tetraalquilamonio de ¹⁸F⁻ o una sal tetraalquilsosfonio de ¹⁸F⁻, conocidas por el experto en la materia, por ejemplo fluoruro [¹⁸F] de tetrabutilamonio o fluoruro de tetrabutilsosfonio [¹⁸F].

Preferentemente, el agente de fluoración con ¹⁸F es Cs¹⁸F, K¹⁸F o fluoruro [¹⁸F] de tetrabutilamonio.

30 Los reactivos, solventes y condiciones que pueden utilizarse para dicha fluoración son comunes y bien conocidos por el experto en la materia. Ver, por ejemplo, J. Fluorine Chem. 27:177-191, 1985; Coenen, Fluorine-18 Labeling Methods: Features and Possibilities of Basic Reactions, 2006, en: Schubiger P.A., Friebe M., Lehmann L. (editores), PET-Chemistry - The Driving Force in Molecular Imaging. Springer, Berlin Heidelberg, páginas 15 a 50). Preferentemente, los solventes utilizados en el presente método son DMF, DMSO, acetonitrilo, DMA, THF o mezclas de los mismos, preferentemente el solvente es acetonitrilo.

35 Puede llevarse a cabo calentamiento mediante calentamiento convencional o calentamiento con microondas.

40 En una forma de realización preferida, se prepara un compuesto de fórmula IV haciendo reaccionar un compuesto de fórmula I con un reactivo de [¹⁸F]flúor. A continuación, se cortan grupos protectores mediante hidrólisis ácida y se purifica compuesto de fórmula mediante extracción en fase sólida.

Más preferentemente, el reactivo de [¹⁸F]flúor es complejo de potasio/[¹⁸F]flúor/kryptofix.

45 Más preferentemente, la reacción de un compuesto de fórmula I con el reactivo de [¹⁸F]flúor se lleva a cabo en acetonitrilo como solvente.

Más preferentemente, se utiliza 1 a 25 μmoles, todavía más preferentemente 1 a 20 μmoles y todavía más preferentemente 5 a 10 μmoles de compuesto de fórmula I.

50 Más preferentemente, el compuesto de fórmula I se hace reaccionar con el reactivo de [¹⁸F]flúor a una temperatura de entre 60°C y 160°C, más preferentemente de entre 80°C y 140°C, todavía más preferentemente de entre 100°C y 140°C.

Más preferentemente, para la hidrólisis ácida se utiliza HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄. Todavía más preferentemente, para la hidrólisis ácida se utiliza HCl 1M a 4M.

- 5 Más preferentemente, se utiliza material de intercambio catiónico para la purificación del compuesto de fórmula IV. Todavía más preferentemente, se utiliza uno o más cartuchos MCX para la purificación del compuesto de fórmula IV.

Más preferentemente, se utiliza material de carbono poroso para la purificación del compuesto de fórmula IV.

- 10 Todavía más preferentemente se utiliza uno o más cartuchos Hypercarb para la purificación del compuesto de fórmula IV.

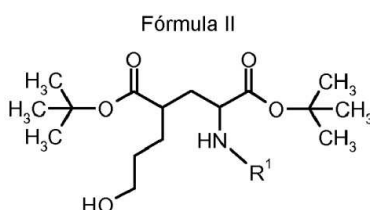
En una forma de realización preferida, el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula Ia y el compuesto de fórmula IV es un compuesto de fórmula IVa.

- 15 En una forma de realización preferida, el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula Ib y el compuesto de fórmula IV es un compuesto de fórmula IVb.

- 20 En una forma de realización preferida, se añade una base después de la hidrólisis ácida. Más preferentemente, se añade NaOH después de la hidrólisis ácida. Todavía más preferentemente, se añade NaOH 1M a 6M y la mezcla se calienta a una temperatura de entre 60°C y 100°C.

Las características preferidas y formas de realización dadas a conocer para compuestos de fórmula general I, Ia, Ib, III-F18, IIIa-F18, IIIb-F18, IV-F18, IVa-F18 y IVb-F18 se incorporan en la presente memoria.

- 25 En un quinto aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula II:

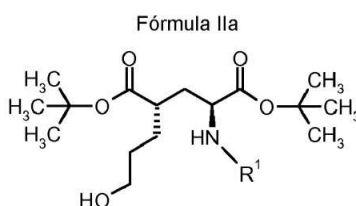


- 30 en la que R¹ es trifenilmetilo (tritilo) e

isómeros únicos, tautómeros, diastereómeros, enantiómeros, estereoisómeros,

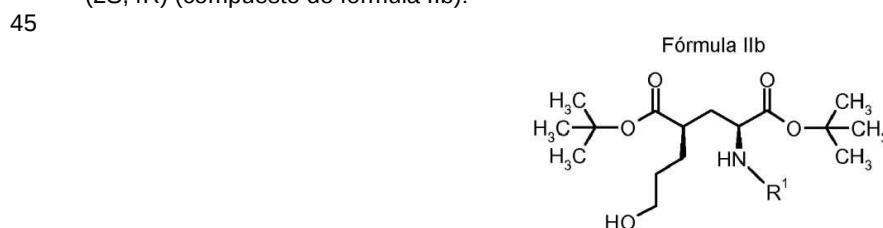
mezclas estereoisoméricas o mezclas de los mismos y sales adecuadas de los mismos.

- 35 Preferentemente, los compuestos de fórmula II se refieren a compuestos con la configuración (2S,4S) (compuesto de fórmula IIa):



- 40 en la que R¹ es trifenilmetilo (tritilo) correspondiente a (4S)-4-(3-hidroxipropil)-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo.

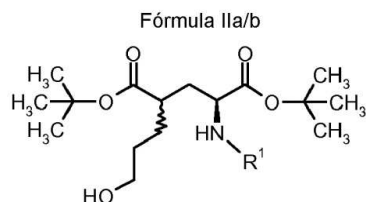
En otra forma de realización preferida, los compuestos de fórmula II se refieren a compuestos con la configuración (2S,4R) (compuesto de fórmula IIb):



en la que R^1 es trifenilmetilo (tritilo) correspondiente a (4R)-4-(3-hidroxipropil)-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo.

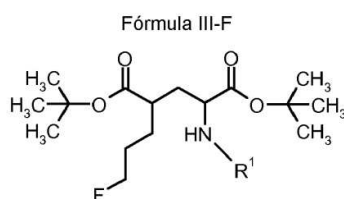
En otra forma de realización preferida, los compuestos de fórmula II se refieren a compuestos con la configuración (2S) (compuesto de fórmula IIa/b):

5



en la que R^1 es trifenilmetilo (tritilo) correspondiente a 4-(3-hidroxipropil)-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo.

10 En un sexto aspecto, la invención se refiere a compuestos protegidos de fórmula III-F:



en la que R^1 es trifenilmetilo (tritilo),

15

F se refiere a un átomo de flúor e

isómeros únicos, tautómeros, diastereómeros, enantiómeros, estereoisómeros,

20

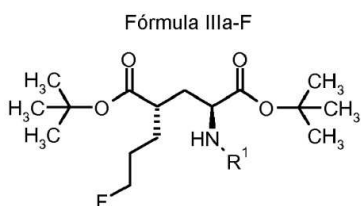
mezclas estereoisoméricas o mezclas de los mismos y sales adecuadas de los mismos.

Preferentemente, F es ^{18}F o ^{19}F .

Más preferentemente, F es ^{18}F (compuesto de fórmula III-F18).

25

Preferentemente, los compuestos de fórmula III se refieren a compuestos con la configuración (2S,4S) (compuesto de fórmula IIIa-F):



30

en la que:

R^1 es trifenilmetilo (tritilo) y

F se refiere a un átomo de flúor.

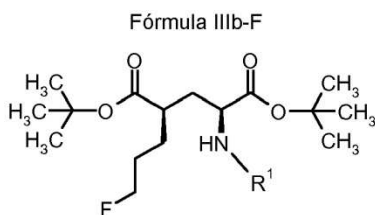
35

Preferentemente, F es ^{18}F en el compuesto de fórmula IIIa-F.

Un compuesto preferido de fórmula IIIa-F18 es (4S)-4-(3-[^{18}F]fluoropropil)-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo.

40

En otra forma de realización preferida, los compuestos de fórmula III se refieren a compuestos con la configuración (2S,4R) (compuesto de fórmula IIIb-F):



en la que:

5 R^1 es trifenilmetilo (tritilo) y

F se refiere a un átomo de flúor.

Preferentemente, F es ^{18}F en el compuesto de fórmula IIIb-F.

10

Un compuesto preferido de fórmula IIIb-F18 es (4R)-4-(3- ^{18}F fluoropropil)-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo.

En un séptimo aspecto, la invención se refiere a una composición que comprende un compuesto de fórmula I, Ia, II, IIa, III-F, IIIa-F o IIIa-F18 tal como se define en aspectos anteriormente indicados y en las formas de realización incluidas. Preferentemente, la composición comprende un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III-F, IIIa-F, IIIb-F, IIIa-F18, IIIb-F18, tal como se ha definido en los aspectos anteriores y en las formas de realización incluidas.

15

En una primera forma de realización, la invención se refiere a una composición que comprende un compuesto de fórmula I, Ia o IIb y reactivos adecuados para una reacción de fluoromarcado y/o adyuvantes, entre otros, portadores, solventes o estabilizantes.

20

Al experto en la materia le resultarán evidentes adyuvantes que resultan adecuados para las formulaciones, preparaciones o composiciones farmacéuticas deseadas de acuerdo con su conocimiento experto.

25

Preferentemente, la composición comprende compuestos ejemplificados, estereoisómeros y mezclas de los mismos, y sales adecuadas de los mismos, y portadores o diluyentes aceptables, tal como se ha indicado anteriormente.

En una segunda forma de realización, la invención se refiere a una composición que comprende un compuesto de fórmula II o IIa o IIb tal como se ha indicado anteriormente y adyuvantes opcionalmente adecuados. Entre estos adyuvantes se incluyen, entre otros, portadores, solventes o estabilizantes.

30

Al experto en la materia le resultarán evidentes adyuvantes que resultan adecuados para las formulaciones, preparaciones o composiciones farmacéuticas deseadas de acuerdo con su conocimiento experto.

35

La administración de los compuestos, composiciones farmacéuticas o combinaciones según la invención se lleva a cabo en cualquiera de los modos generalmente aceptados de administración disponibles de la técnica. Resulta preferida la administración intravenosa.

En un octavo aspecto, la invención se refiere a un kit que comprende un vial o más de un vial que comprende una cantidad predeterminada de compuestos de fórmula I, preferentemente compuestos de fórmula Ia o Ib. Más preferentemente, el kit comprende compuestos de fórmula Ia.

40

Opcionalmente el kit comprende un portador, diluyente, excipiente o adyuvante aceptable.

45

Preferentemente, el kit comprende una cantidad predefinida de compuesto de fórmula I y uno o más cartuchos/columnas de extracción en fase sólida para la purificación del compuesto de fórmula IV-F18.

Preferentemente, el kit comprende un vehículo o portador fisiológicamente aceptable y adyuvantes y conservantes opcionales, reactivos adecuados para llevar a cabo reacciones dadas a conocer en la presente memoria y/o para generar los reactivos de marcado de ^{18}F . Además, el kit puede contener instrucciones de utilización.

50

Síntesis general de compuestos de la invención

Definiciones

55

Los términos utilizados en la presente invención se definen a continuación pero no son limitativos del alcance de la misma.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "precursor" se refiere a un compuesto que puede utilizarse

como material de partida para una reacción de marcado radioactivo, en la que se sustituye un grupo saliente apropiado del precursor por un isótopo radioactivo [¹⁸F].

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "grupo protector de amina" se refiere a una entidad química (tal como, por ejemplo, trifenilmetilo) unida químicamente a un grupo amina, que inhibe la participación de dicho grupo amina en reacciones químicas (ver Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, P. Wuts, T. Greene (Wiley)).

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "grupo protector de hidroxilo" se refiere a una entidad química (tal como, por ejemplo, terc-butilo) unida químicamente a un grupo hidroxilo que inhibe la participación de dichos grupos hidroxilo en reacciones químicas (ver Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, P. Wuts, T. Greene (Wiley)).

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "alquilo" se refiere a un grupo alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o de cadena ramificada, tal como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo y neopentilo. Preferentemente, alquilo es alquilo C₁-C₃ de cadena lineal o de cadena ramificada.

El término "arilo" representa un radical bivalente carbocíclico aromático mono- o bi-cíclico que presenta, como regla general, 6 a 10 átomos de carbono, opcionalmente sustituidos, a menos que se indique lo contrario, con uno a cuatro "sustituyentes"; a título de ejemplo y preferentemente fenilo o naftilo.

El término "biarilo" representa un radical aromático sustituido con un radical aromático idéntico.

Preferentemente, biarilo es bifenilo.

El término "heteroarilo" representa un radical bivalente mono- o bi-cíclico aromático que presenta, como regla general, 5 a 10, preferentemente 5 a 6, átomos anulares y hasta 3, preferentemente 1 heteroátomos de entre la serie que consiste de S, O y N; a título de ejemplo e incluyendo, aunque sin limitación, tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, triazolilo, en el que dicho "heteroarilo" se sustituye opcionalmente, a menos que se indique lo contrario, con uno a cuatro "sustituyentes". Preferentemente, el término "heteroarilo" es piridilo o quinolinilo.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "arilsulfonilo" se refiere a grupos arilo unidos respectivamente al andamiaje respectivo con un grupo sulfonilo, es decir, -S(=O)₂-O, siendo la fracción arilo tal como se ha definido anteriormente, tal como, por ejemplo, p-toluenosulfonilo.

El término "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "sustituido" en cada uso pretende indicar que uno o más hidrógenos en el átomo indicado en la expresión en la que se utiliza "sustituido" son sustituidos por una o múltiples fracciones de entre el grupo que comprende halógeno, hidroxilo, nitro, alquil C₁-C₆-carbonilo, ciano, trifluorometilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y alquil C₁-C₆-sulfanilo, con la condición de que no se exceda la valencia habitual del átomo respectivo y de que la sustitución resulte en un compuesto químicamente estable, es decir, un compuesto que resulte suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento en un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y la formulación en una composición farmacéutica.

Tal como se utiliza en la presente memoria, C_n-C_m indica el intervalo de número de átomos de carbono que puede mostrar la fracción respectiva, ilustrada por, aunque sin limitación, por ejemplo, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆, que puede mostrar 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, sin cubrir una sustitución adicional opcional.

En el caso de que los centros quirales u otras formas de centro isomérico no se definan de otro modo en un compuesto según la presente invención, todas las formas de dichos estereoisómeros, incluyendo enantiómeros y diastereoisómeros, pretenden encontrarse cubiertas en la presente memoria. Pueden utilizarse compuestos que contienen centros quirales como mezcla racémica o como mezcla enantioméricamente enriquecida o como mezcla diastereomérica o como mezcla diastereoméricamente enriquecida, o dichas mezclas isoméricas pueden separarse utilizando técnicas bien conocidas, y puede utilizarse solo un estereoisómero individual. En los casos en que los compuestos pueden existir en formas tautoméricas, cada forma tautomérica se contempla que se encuentre incluida en la presente invención, se encuentre presente en el equilibrio o predominantemente en una forma.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "solventes" se refiere a los inorgánicos, tales como agua, así como a compuestos orgánicos, tales como acetonitrilo y mezclas de los mismos utilizadas para la disolución de otro u otros compuestos sólidos, líquidos o gaseosos.

Kit

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "kit" se refiere a un juego de materiales (tales como filtros) y

compuestos químicos (tales como un precursor o solventes) necesarios para llevar a cabo el procedimiento de marcado radioactivo único.

Marcado radioactivo

- 5 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "marcado radioactivo" se refiere a un procedimiento químico, en el que se une un isótopo radioactivo (tal como ^{18}F) a una molécula seleccionada (tal como un precursor).

Desprotección

- 10 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "desprotección" se refiere a una o más reacciones químicas, en las que un grupo químico protector, tal como tritilo, se elimina de la molécula y el grupo funcional de la molécula, tal como un grupo amino, se reestablece.

Desililación

- 15 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "desililación" se refiere a una o más reacciones químicas, en las que un grupo sililo $\text{R}^3\text{-Si}$, tal como terc-butildimetilsililo, se elimina de la molécula y se sustituye por un protón.

Cristalización

- 20 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "cristalización" se refiere a un proceso físico-químico en el que precipitan cristales sólidos a partir de una solución, fundido o gas.

- 25 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "portador" se refiere o es equivalente a sustituido.

Sección experimental

Abreviaturas

30

Boc	<i>terc</i> -butiloxicarbonilo
br	Señal ancha (en datos de RMN)
c.d.	Corregido para degradación
Cbz	Carboxibenzoilo
IQ	Ionización química
d	Doblete
DAD	Detector de matriz de diodos
dd	Doblete de dobletes
ddd	Doblete de dobletes de dobletes
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
dt	Doblete de tripletes
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
IE	Ionización electrónica
DEDL	Detector evaporativo de dispersión lumínica
IEP	Ionización por electropulverización
EtOAc	Acetato de etilo
Fmoc	fluorenilmetiloxicarbonilo
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
GBq	Giga Bequerels
$\text{K}_{2,2,2}$	4, 7, 13, 16, 21, 24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]-hexacosano (Kryptofix 222)
K_{obs}	Corresponde a la velocidad observada de reacción basada en la cantidad de producto medida en la mezcla de reacción en diferentes puntos temporales.
K_{rel}	Corresponde a la velocidad de reacción relativa, con un precursor como referencia y definido con el valor "1".
LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio

MBq	Mega Bequerel
MS	Espectrometría de masas
MeCN	acetonitrilo
MTB	<i>tert</i> -butil-éter metílico
m	Multiplete
mc	multiplete centrado
p.f.	Punto de fusión
n.c.d.	No corregido para degradación
RMN	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear: los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm.
OPA	Orto-ftaldialdehído
q	cuadruplete (cuarteto)
PMB	para-metoxibencilo
TA	Temperatura ambiente
s	Singlete
t	Triplete
TBDMS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
trt	Tritilo (=trifenilmetilo)
tBu, t-Bu, <i>tert</i> -Bu	<i>tert</i> -Butilo
THF	Tetrahidrofurano
THP	Tetrahidropirano
CCF	Cromatografía de capa fina

Parte general:

5 Todos los solventes y compuestos químicos se obtuvieron de fuentes comerciales y se utilizaron sin purificación adicional. Se utilizaron solventes anhidros y atmósfera inerte (nitrógeno o argón) si no se indica lo contrario. La tabla anterior lista las abreviaturas utilizadas en el presente párrafo y en las secciones de productos intermedios y de Ejemplos en donde no se explican dentro del cuerpo del texto. Las formas de los picos de RMN se indican tal como aparecen en los espectros; no se han considerado posibles efectos de orden más alto.

10 Se realizó un seguimiento de las reacciones mediante métodos conocidos por el experto en la materia, tal como la cromatografía de capa fina en fases estacionarias adecuadas, tales como placas recubiertas con gel de sílice de aluminio o vidrio, o los análisis de HPLC/UV.

15 Los compuestos y productos intermedios producidos según los métodos de la invención pueden requerir la purificación. La purificación de compuestos orgánicos es bien conocida por el experto en la materia y pueden existir varias maneras de purificar el mismo compuesto. En algunos casos, puede no resultar necesaria ninguna purificación. En determinados casos los compuestos pueden purificarse mediante cristalización. En algunos casos pueden eliminarse las impurezas mediante trituración utilizando un solvente adecuado. En algunos casos los compuestos pueden purificarse mediante cromatografía de columna.

20 La cromatografía de columna, tal como se utiliza en lo sucesivo en la presente memoria, se refiere típicamente a cromatografía líquida preparativa en una fase estacionaria adecuada, tal como gel de sílice comercial o cartuchos de gel de sílice pre-empaquetados, por ejemplo gel de sílice Merck 60 (malla de 230 a 400) y eluyentes tales como gradientes de acetato de etilo/n-hexano.

25 Marcado radioactivo:

Todos los compuestos químicos se obtuvieron de fuentes comerciales, Aldrich y Merck, y se utilizaron sin purificación adicional.

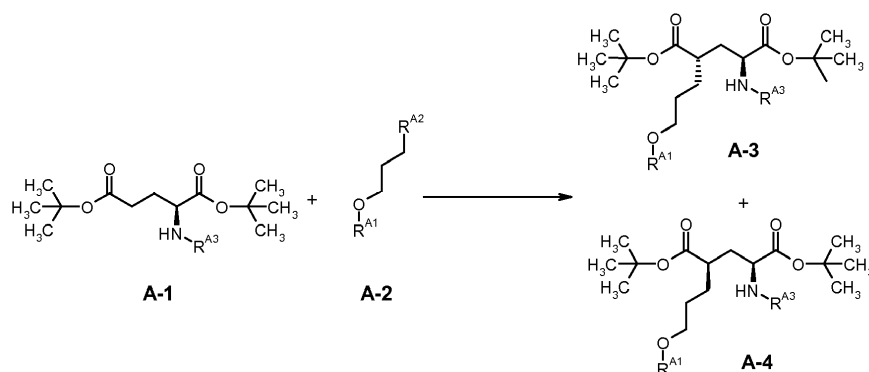
30 La síntesis radioquímica se llevó a cabo utilizando un módulo GE MX Tracerlab. Se llevó a cabo una HPLC analítica en un sistema Agilent 1200. Los solventes para HPLC se obtuvieron de Aldrich.

Síntesis generales

35 A. Alquilación del esqueleto de glutamato

Los compuestos de la invención pueden obtenerse mediante alquilación de los derivados de glutamato A-1, tal como se muestra en el esquema 2.

40



Esquema 2: alquilación de esqueleto de glutamato (R^{A1} es un grupo protector de hidroxilo, R^{A2} es un grupo saliente y R^{A3} es un grupo protector de amina).

R^{A2} actúa como grupo saliente (por ejemplo Br, I, sulfonato) y R^{A1} es un grupo protector.

La alquilación de derivados de glutamato se describe en la literatura, por ejemplo M.A. Brimble et al., Bioorg. Med. Chem. 13:519-523, 2005; S. Hanessian et al., J. Org. Chem. 70:5070-5085, 2005; S. Hanessian et al., Org. Lett. 6:4683-4686, 2004; J. Zhang et al., Tetrahedron Lett. 44:1413-1415, 2003. Es bien conocido que la alquilación proporciona selectivamente compuestos A-3 en el caso de que R^1 sea un grupo protector de tipo carbamato (por ejemplo Boc o CBz). Pueden obtenerse mezclas de A-3 y A-4 y separarse mediante métodos cromatográficos en caso de que se utilicen otros grupos protectores (por ejemplo R^{A3} =trilito).

Son bien conocidos del experto en la materia métodos para convertir compuestos de fórmula A-3 en compuestos de fórmula IIa, incluyendo, por ejemplo:

- la escisión del grupo protector de amina R^{A3} y la introducción del grupo protector de amina R^1 (por ejemplo la introducción del grupo trilito con cloruro de trifenilmetilo),
- la escisión del grupo protector de hidroxilo R^{A1} (por ejemplo la desililación con TBAF).

Los métodos adicionales para la síntesis de IIa son bien conocidos por el experto en la materia, por ejemplo la alilación de A-1 utilizando bromuro de alilo y la posterior hidroboración.

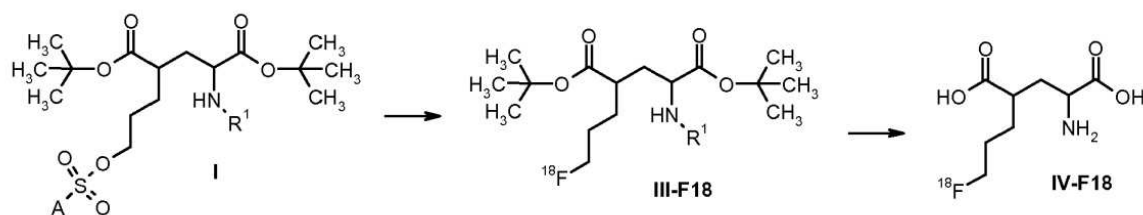
B. Síntesis de sulfonatos

Los precursores de compuestos ^{18}F -alquilo de fórmulas generales I y la pueden sintetizarse a partir de los compuestos hidroxilo respectivos de fórmulas generales II y IIa según métodos conocidos de la técnica (J. March, Advanced Organic Chemistry, 4a ed., 1992, John Wiley & Sons, páginas 352 y posteriores).

C. Fluoración con ^{18}F

La radiosíntesis de los compuestos marcados con ^{18}F de la invención puede llevarse a cabo de múltiples maneras utilizando métodos conocidos y descritos en la literatura y bases de datos disponibles para el experto en la materia.

Más específicamente, los compuestos según las fórmulas generales III-F18 y IV-F18 pueden sintetizarse a partir de I tal como se describe de manera general en el esquema 4. Dichas fluoraciones nucleofílicas son conocidas por el experto en la materia y también se describen en la literatura, para revisiones y referencias citadas en las mismas ver, por ejemplo, Cai et al., Eur. J. Org. Chem. 2853, 2008; Ametamey et al., Chem. Rev. 108:1501, 2008; Miller et al., Angew. Chem. Int. Ed. 47:8998, 2008.



Esquema 4 Síntesis de compuestos marcados con ^{18}F de fórmulas III-F18 y IV-F18

Métodos de HPLC

Método A1 (analítica del (4S)-4-(3-hidroxiopropil)-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo)

5

Columna: ChiralPak IA, 4,6x250 mm
Fase móvil: IPA al 5%/n-heptano
Caudal: 1 ml/min.
Longitud de onda: 214/254 nm

Método A2 (para Id)

Columna: X-Bridge
Fase móvil: Acetonitrilo/agua 20:80 a 100% de agua
Caudal: 1 ml/min.
Longitud de onda: 214 nm

10 Método 3 (para Ia a Ic y le a lj)

Columna: X-Bridge
Fase móvil: Acetonitrilo/agua 15:80 a 100% de agua
Caudal: 1 ml/min.
Longitud de onda: 214 nm

Método 4 (fluoración con ¹⁹F)

Columna: Phenomenex Lux 5U Amilosa-2
Fase móvil: IPA al 10%/Hex.
Caudal: 1 ml/min.
Longitud de onda: 214 nm

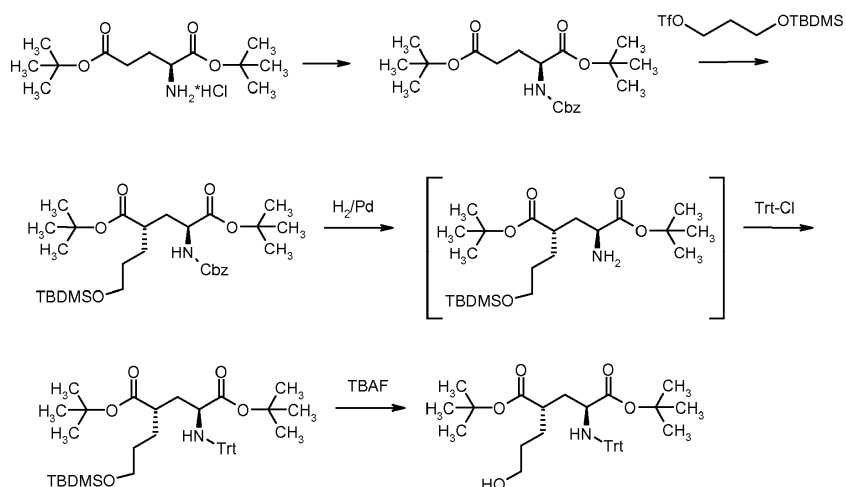
15

Método 5 (marcado radioactivo con ¹⁸F)

Columna: Phenomenex Luna 5μ C18(2); 250*4,6 mm
Fase móvil: A: Na₂HPO₄ 10 mM, pH 7,4, B: acetonitrilo
Gradiente: 0 min. 12% de B, 15 min. 12% de B, 16 min. 100% de B, 18 min. 100% de B, 20 min. 12% de B, 23 min. 12% de B
Caudal: 1,2 ml/min.
Longitud de onda: 340 nm
Derivatización: Se mezclaron 10 ml de la solución de producto con 30 ml de reactivo OPA (Thermo Scientific, nº 26015). Tras 1 min. de reacción a temperatura ambiente, la solución se aplicó a la HPLC.

Preparación de productos intermedios I

20



1. Protección con Cbz

25 A una solución de hidrocloreto de L-glutamato de di-terc-butilo (3,0 g, 10,14 mmoles) y DIPEA (5,3 ml, 30,4 mmoles)

en diclorometano (60 ml) se le añadió una solución de clorofornato de bencilo (1,74 ml, 12,2 mmoles) en diclorometano (30 ml). La solución se agitó durante 30 min. a temperatura ambiente. Tras la evaporación de los solventes, se introdujo el residuo en acetato de etilo y agua. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua y solución hipersalina y se secó sobre sulfato sódico. Tras la filtración, la solución se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (acetato de etilo/n-hexano: 10/90 a 20/80), proporcionando el producto deseado (3,65 g, 91%) en forma de un aceite incoloro.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,43 (s, 9H), 1,46 (s, 9H), 1,84-1,96 (m, 1H), 2,06-2,18 (m, 1H), 2,20-2,40 (m, 2H), 4,20-4,30 (q, J=8,0 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 5,34 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,27-7,40 (m, 5H).

2. Alquilación

Una solución de N-[(benciloxi)carbonil]-L-glutamato de di-terc-butilo (4,77 g, 12,12 mmoles) en THF (76 ml) se enfrió a -78°C y se añadió lentamente una solución 1,0 M de bis(trimetilsilil)amida de litio (25,45 ml, 25,45 mmoles) en THF. Se agitó la solución durante 45 min. a -78°C y se añadió gota a gota a -78°C una solución de trifluorometanosulfonato de 3-(terc-butildimetilsililoxi)propilo (5,08 g, 15,76 mmoles) en THF (25 ml). Tras agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se desactivó con una solución acuosa 2,0 N de NH₄Cl y se calentó hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. La solución acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica agrupada se lavó con agua y solución hipersalina y se secó sobre sulfato sódico. Tras la filtración, se evaporó la solución y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (acetato de etilo/n-hexano 10/90), proporcionando el producto deseado (4,62 g, 67%) en forma de un aceite incoloro.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,04 (s, 6H), 0,88 (s, 9H), 1,42 (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 1,48-1,62 (m, 4H), 1,75-1,86 (m, 1H), 1,90-2,00 (m, 1H), 2,30-2,40 (m, 1H), 3,50-3,62 (m, 2H), 4,16-4,25 (q, J=8,8 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 5,14 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,28-7,38 (m, 5H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ -5,30, 18,31, 25,93, 27,95, 28,03, 29,12, 30,01, 34,32, 43,14, 53,75, 62,71, 66,89, 80,68, 82,12, 110,00, 128,09, 128,12, 128,46, 136,27, 156,02, 171,53, 174,93; EM (IEP, modo de iones positivos) C₃₀H₅₁NO₇Si: m/z 588,5 [(M+Na)⁺].

3. Desprotección de Cbz y protección con tritilo

A una solución de (4S)-N-[(benciloxi)carbonil]-4-(3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]propil)-L-glutamato de di-terc-butilo (4,158 g, 7,349 mmoles) en MeOH (140 ml) se le añadió Pd/C al 10% (2,346 g, 2,2046 mmoles) bajo una atmósfera de argón. Tras enjugar con gas hidrógeno, la solución se suspendió durante 18 h a temperatura ambiente. Tras la filtración con Celite, la solución se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano (130 ml). Se añadió DIPEA (3,5 ml, 20,337 mmoles) y cloruro de trifenilmetilo (2,268 g, 8,135 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se añadió agua. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. La solución orgánica agrupada se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico. Tras la filtración, se evaporó la solución y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (acetato de etilo/n-hexano: 5/95), proporcionando el producto deseado (3,64 g, 79% de rendimiento global) en forma de un aceite incoloro.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,05 (s, 6H), 0,90 (s, 9H), 1,16 (s, 9H), 1,33 (s, 9H), 1,46-1,72 (m, 5H), 2,12-2,22 (m, 1H), 2,28-2,40 (m, 1H), 2,70-2,82 (m, 1H), 3,20-3,30 (m, 1H), 3,59 (t, J=5,6 Hz, 2H), 7,15-7,20 (m, 3H), 7,20-7,28 (m, 6H), 7,42-7,52 (m, 6H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ -5,26, 18,35, 25,98, 27,87, 28,06, 29,93, 30,41, 39,04, 42,67, 55,27, 62,84, 71,14, 80,04, 80,84, 126,31, 127,79, 128,89, 146,35, 174,58, 174,67; EM (IEP) C₄₁H₅₉NO₅Si: m/z 696,9 [(M+Na)⁺]

4. Desililación

A una solución de (4S)-4-(3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]propil)-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo (3,64 g, 5,40 mmoles) en THF (40 ml) se le añadió TBAF (1,0 M en THF, 10,8 ml, 10,8 mmoles). La solución se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. Tras la evaporación del solvente, el producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (acetato de etilo/n-hexano 40/60), proporcionando el producto deseado (2,55 g, 84%) en forma de un sólido blanco.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,15 (s, 9H), 1,32 (s, 9H), 1,50-1,76 (m, 5H), 2,10-2,20 (m, 1H), 2,30-2,40 (m, 1H), 2,70-2,82 (m, 1H), 3,20-3,30 (m, 1H), 3,61 (t, J=5,6 Hz, 2H), 7,12-7,18 (m, 3H), 7,20-7,28 (m, 6H), 7,42-7,50 (m, 6H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 27,86, 28,04, 29,59, 30,26, 39,10, 42,63, 55,27, 62,49, 71,16, 80,33, 80,96, 126,34, 127,80, 128,87, 146,29, 174,63, 174,68; EM (IEP) C₃₅H₄₅NO₅: m/z 582,6 [(M+Na)⁺].

El análisis de HPLC quiral de (4S)-4-(3-hidroxipropil)-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo se llevó a cabo siguiendo el método A1 (tiempo de retención: 7-8 min.).

Procedimientos generales

Fluoración con ¹⁹F:

Se disolvió precursor (0,01 mmoles) en acetonitrilo (0,5 ml) y se añadió solución 1,0 M de TBAF/acetonitrilo (20 µl, 0,02 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 2 h. Se introdujeron 40 µl de solución a los 5, 10, 20, 40, 60, 90 y 120 min. para el análisis de HPLC (método A4)

5 Fluoración con ^{18}F :

Se atrapó flúor [^{18}F] (380 a 1.400 MBq) en un cartucho QMA (Waters, SepPak light). Se eluyó la actividad con 0,6 ml de solución de Kryptofix 2.2.2/carbonato potásico (3 mg/0,6 mg) en acetonitrilo/agua en el recipiente de reacción. La mezcla se secó (95°C, flujo de nitrógeno, vacío). Se añadieron 6 mg de precursor en 1,5 ml de acetonitrilo al residuo seco y la solución resultante se agitó a 120°C (temperatura del reactor mostrada) durante 5 min. A continuación se añadieron 1,5 ml de HCl 2 M. La mezcla se calentó a 120°C durante 4,2 min.

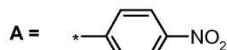
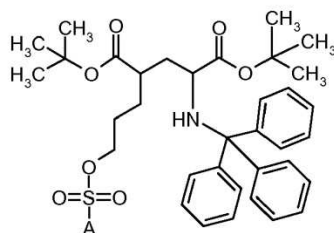
La mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de agua y se transfirió a 2 cartuchos MCX (Waters, cartuchos de extracción Oasis MCX plus). Los cartuchos se lavaron con 10 ml de agua y posteriormente se eluyeron con 15 ml de tampón de fosfato (que contenía 10,5 mg de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$, 9 mg de NaCl). La solución de producto se transfirió mediante un cartucho Hypercarb (Thermo Scientific, Hypersep Hypercarb 500 mg/6 ml) al vial de producto final.

Se llevó a cabo la analítica de HPLC del producto resultante utilizando el método A5.

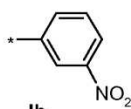
Se confirmó la identidad de IV-F18 mediante coelución con el compuesto de referencia IV-F19 y la detección de UV a 340 nm (tiempo de retención: 12 a 13 min.).

Compuestos ejemplificativos de la invención (compuestos precursores) I

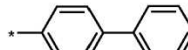
Fórmula I



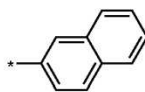
Ia



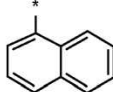
Ib



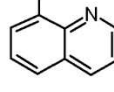
Ic



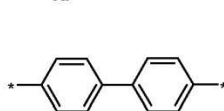
Id



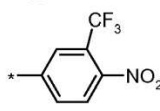
Ie



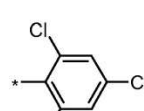
If



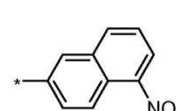
Ig



Ih

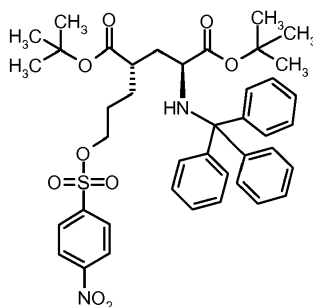


Ii



Ij

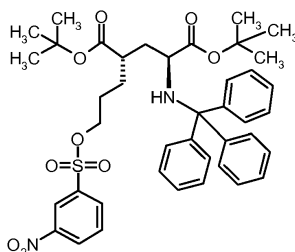
Ia (4S)-4-(3-[[[(4-nitrofenil)sulfonyl]oxi]propil]-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo



A una solución de (4S)-4-(3-hidroxipropil)-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo (212,6 mg, 0,38 mmoles) y trietilamina (159 μ l, 1,14 mmoles) en diclorometano (5 ml) se le añadió cloruro de 4-nitrobenzenosulfonilo (126 mg, 0,57 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h y después se añadió agua. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. La solución orgánica agrupada se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash (acetato de etilo/n-hexano=15/85), proporcionando el producto deseado (231 mg, 82%) en forma de un sólido blanco.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,14 (s, 9H), 1,30 (s, 9H), 1,50-1,73 (m, 5H), 2,00-2,12 (m, 1H), 2,22-2,32 (m, 1H), 2,75 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,20-3,27 (m, 1H), 4,12 (t, J =6,4 Hz, 2H), 7,14-7,19 (m, 3H), 7,20-7,27 (m, 6H), 7,42-7,47 (m, 6H), 8,09 (d, J =8,8 Hz, 2H), 8,38 (d, J =8,8 Hz, 2H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) 26,63, 27,83, 28,00, 29,03, 38,57, 42,20, 55,16, 71,18, 71,34, 80,64, 81,05, 124,48, 126,41, 127,83, 128,81, 129,20, 141,86, 146,17, 173,87, 174,33; EM (IEP, modo de iones positivos) C₄₁H₄₈N₂O₉S: m/z 767,6 [M+Na]⁺.

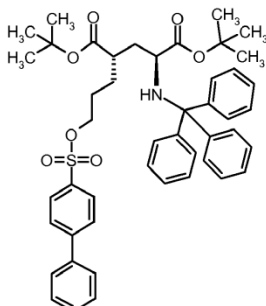
Ib (4S)-4-(3-(((3-nitrofenil)sulfonyl)oxi)propil)-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo



A una solución de (4S)-4-(3-hidroxipropil)-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo (206,2 mg, 0,37 mmoles) y trietilamina (154 μ l, 1,10 mmoles) en diclorometano (5 ml) se le añadió cloruro de 3-nitrobenzenosulfonilo (122 mg, 0,55 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h y después se añadió agua. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con diclorometano. La solución orgánica agrupada se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash (acetato de etilo/n-hexano=20/80), proporcionando el producto deseado (215 mg, 78%) en forma de un sólido blanco.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,14 (s, 9H), 1,30 (s, 9H), 1,50-1,73 (m, 5H), 2,03-2,12 (m, 1H), 2,23-2,32 (m, 1H), 2,75 (d, J =8,4 Hz, 1H), 3,20-3,27 (m, 1H), 4,13 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 7,14-7,19 (m, 3H), 7,20-7,27 (m, 6H), 7,42-7,47 (m, 6H), 7,77 (t, J =8,2 Hz, 1H), 8,22 (dq, J =0,8, 8,0 Hz, 1H), 8,50 (dq, J =0,8, 8,0 Hz, 1H), 8,75 (t, J =1,8 Hz, 1H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 26,63, 27,82, 27,97, 29,03, 38,65, 42,24, 55,12, 71,14, 71,32, 80,62, 81,03, 123,13, 126,38, 127,80, 128,18, 128,81, 130,74, 133,24, 138,31, 146,17, 173,84, 174,34; EM (IEP, modo de iones positivos) C₄₁H₄₈N₂O₉S: m/z 767,8 [M+Na]⁺.

Ic (4S)-4-(3-(((bifenil-4-ilsulfonyl)oxi)propil)-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo

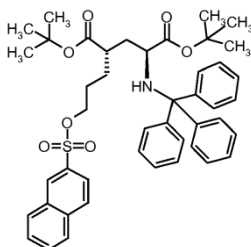


A una solución de (4S)-4-(3-hidroxipropil)-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo (202,8 mg, 0,36 mmoles) y trietilamina

(151 μ l, 1,09 mmoles) en diclorometano (5 ml) se le añadió cloruro de bifenil-4-sulfonilo (137 mg, 0,54 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 h y después se añadió agua. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con diclorometano. La solución orgánica agrupada se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash (acetato de etilo/n-hexano=10/90), proporcionando el producto deseado (236 mg, 84%) en forma de un sólido blanco.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,14 (s, 9H), 1,30 (s, 9H), 1,50-1,73 (m, 5H), 2,03-2,12 (m, 1H), 2,23-2,32 (m, 1H), 2,70-2,80 (m, 1H), 3,18-3,27 (m, 1H), 4,06 (t, J=6,4 Hz, 2H), 7,12-7,17 (m, 3H), 7,20-7,27 (m, 6H), 7,40-7,52 (m, 9H), 7,58-7,62 (m, 2H), 7,72-7,76 (m, 2H), 7,94-7,98 (m, 2H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 26,66, 27,85, 28,00, 29,26, 38,74, 42,35, 55,14, 70,38, 71,16, 80,51, 80,99, 126,37, 127,38, 127,81, 127,86, 128,39, 128,70, 128,84, 129,10, 134,50, 139,04, 146,21, 146,72, 173,98, 174,41; EM (IEP, modo de iones positivos) C₄₇H₅₃NO₇S: m/z 798,5 [M+Na]⁺.

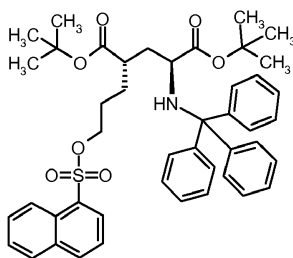
Id (4S)-4-{3-[(2-naftilsulfonil)oxi]propil}-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo



A una solución de (4S)-4-(3-hidroxipropil)-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo (217,5 mg, 0,39 mmoles) y trietilamina (160 μ l, 1,17 mmoles) en diclorometano (5,0 ml) se le añadió cloruro de naftalén-2-sulfonilo (155,4 mg, 0,58 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 h y después se añadió agua. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con diclorometano. La solución orgánica agrupada se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash (acetato de etilo/n-hexano=12/88), proporcionando el producto deseado (289 mg, 82%) en forma de un sólido blanco (p.f.=119,3°C).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,12 (s, 9H), 1,27 (s, 9H), 1,50-1,70 (m, 5H), 2,00-2,10 (m, 1H), 2,22-2,32 (m, 1H), 2,74 (d, J=8,8 Hz, 1H), 3,14-3,24 (m, 1H), 4,04 (t, J=6,4 Hz, 2H), 7,10-7,16 (m, 3H), 7,18-7,24 (m, 6H), 7,40-7,46 (m, 6H), 7,60-7,72 (m, 2H), 7,85 (dd, J=1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,96-8,02 (m, 2H), 8,48 (d, J=1,2 Hz, 1H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 26,6, 27,8, 27,9, 29,2, 38,7, 42,3, 55,1, 70,4, 71,1, 80,5, 80,9, 122,5, 126,3, 127,8, 128,0, 128,8, 129,3, 129,7, 131,9, 132,8, 135,2, 146,2, 173,9, 174,4; EM (IEP, modo de iones positivos) C₄₅H₅₁NO₇S: m/z 772,9 [M+Na]⁺.

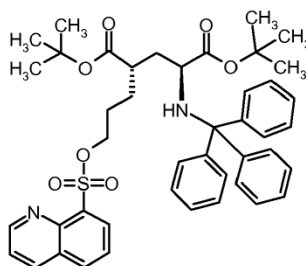
Ie (4S)-4-{3-[(1-naftilsulfonil)oxi]propil}-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo



A una solución de (4S)-4-(3-hidroxipropil)-N-tritil-L-glutamato (216,8 mg, 0,39 mmoles) y trietilamina (160 μ l, 1,16 mmoles) en diclorometano (5,0 ml) se le añadió cloruro de naftaleno-1-sulfonilo (131,7 mg, 0,58 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 h y después se añadió agua. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con diclorometano. La solución orgánica agrupada se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash (acetato de etilo/n-hexano=12/88), proporcionando el producto deseado (248 mg, 85%) en forma de un sólido blanco.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,12 (s, 9H), 1,25 (s, 9H), 1,48-1,64 (m, 5H), 1,96-2,18 (m, 1H), 2,16-2,26 (m, 1H), 2,73 (d, J=9,2 Hz, 1H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,90-4,00 (m, 2H), 7,10-7,16 (m, 3H), 7,18-7,24 (m, 6H), 7,40-7,46 (m, 6H), 7,56 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,62 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,69 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,96 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,13 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J=7,2 Hz, 1H), 8,60 (d, J=8,4 Hz, 1H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 26,5, 27,8, 27,9, 29,2, 38,7, 42,3, 55,0, 70,5, 71,1, 80,4, 80,9, 124,0, 124,9, 126,3, 127,2, 127,8, 128,4, 128,7, 128,80, 128,83, 130,4, 131,2, 134,1, 135,2, 146,2, 173,9, 174,4; EM (IEP, modo de iones positivos) C₄₅H₅₁NO₇S: m/z 772,8 [M+Na]⁺.

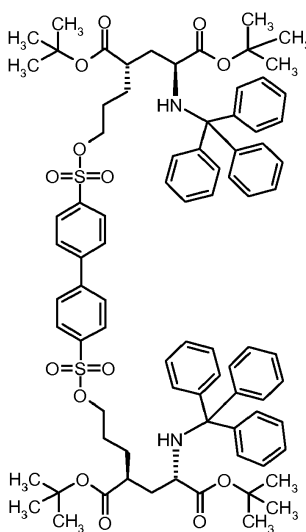
If (4S)-4-{3-[(quinolín-8-ilsulfonil)oxi]propil}-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo



A una solución de (4S)-4-(3-hidroxipropil)-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo (203,4 mg, 0,36 mmoles) y trietilamina (150 μ l, 1,09 mmoles) en diclorometano (5,0 ml) se le añadió cloruro de quinolín-8-sulfonilo (124,1 mg, 0,55 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 h y a temperatura ambiente durante la noche y después se añadió agua. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. La solución orgánica agrupada se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (MeOH/CH₂Cl₂=1/99), proporcionando el producto deseado (140 mg, 51%) en forma de un sólido blanco.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,11 (s, 9H), 1,26 (s, 9H), 1,46-1,74 (m, 5H), 2,00-2,30 (m, 1H), 2,20-2,28 (m, 1H), 2,72 (d, J=9,2 Hz, 1H), 3,12-3,22 (m, 1H), 4,31 (t, J=6,4 Hz, 2H), 7,12-7,16 (m, 3H), 7,20-7,26 (m, 6H), 7,40-7,46 (m, 6H), 7,56 (dd, J=8,4, 4,2 Hz, 1H), 7,53-7,68 (m, 1H), 8,12 (dd, J=8,2, 1,6 Hz, 1H), 8,26 (dd, J=2,0, 8,2 Hz, 1H), 8,50 (dd, J=7,2, 1,6 Hz, 1H), 9,16 (dd, J=1,6, 4,2 Hz, 1H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 26,9, 27,8, 27,9, 29,4, 38,8, 42,4, 55,1, 71,1, 71,5, 80,4, 80,9, 122,4, 125,2, 126,3, 127,8, 128,8, 129,0, 133,1, 134,6, 136,4, 146,2, 151,9, 173,9, 174,4; EM (IEP, modo de iones positivos) C₄₄H₅₀N₂O₇S: m/z 773,9 [M+Na]⁺.

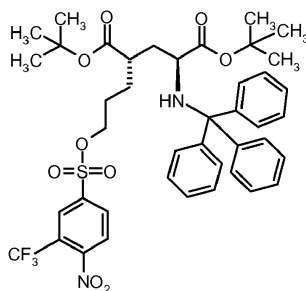
lg (2S,4S,2'S,4'S)-2,2'-[bifenil-4,4'-diilbis(sulfoniloxipropano-3,1-diil)]bis[4-(tritilamino)pentanodioato] de tetra-terc-butilo



A una solución de (4S)-4-(3-hidroxipropil)-N-tritil-L-glutamato (209,6 mg, 0,37 mmoles, 2,2 eq.) y trietilamina (140 μ l, 1,02 mmoles) en diclorometano (5,0 ml) se le añadió cloruro de bifenil-4,4'-disulfonilo (60 mg, 0,17 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 h y a temperatura ambiente durante la noche y después se añadió agua. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con diclorometano. La solución orgánica agrupada se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash (acetato de etilo/n-hexano=25/75), proporcionando el producto deseado (98,7 mg, 41%) en forma de un sólido blanco.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,16 (s, 9H), 1,30 (s, 9H), 1,50-1,76 (m, 5H), 2,04-2,14 (m, 1H), 2,24-2,34 (m, 1H), 2,75 (d, J=9,2 Hz, 1H), 3,18-3,28 (m, 1H), 4,08 (t, J=6,4 Hz, 2H), 7,12-7,18 (m, 3H), 7,20-7,26 (m, 6H), 7,40-7,46 (m, 6H), 7,72 (d, J=8,4 Hz, 2H), 8,00 (d, J=8,4 Hz, 1H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 26,6, 27,8, 28,0, 29,2, 38,6, 42,3, 55,1, 70,6, 71,2, 80,5, 81,0, 126,4, 127,8, 128,2, 128,6, 128,8, 136,1, 144,4, 146,2, 174,0, 174,4; EM (IEP, modo de iones positivos) C₈₂H₉₆N₂O₁₄S₂: m/z 1420,6 [M+Na]⁺.

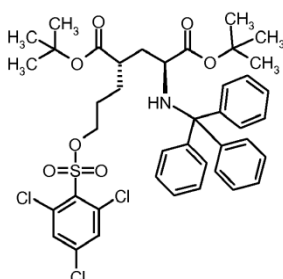
lh (4S)-4-[3-{{[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]sulfonil}oxi}propil]-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo



A una solución de (4S)-4-(3-hidroxipropil)-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo (439 mg, 0,78 mmoles) y trietilamina (330 μ l, 2,35 mmoles) en diclorometano (7,0 mL) se le añadió cloruro de 4-nitro-3-(trifluorometil)bencenosulfonilo (340,7 mg, 1,18 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 45 min. y después se añadió agua. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con diclorometano. La solución orgánica agrupada se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash (acetato de etilo/n-hexano=15/85), proporcionando el producto deseado (4h, 470 mg, 74%) en forma de un sólido amarillo pálido.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,14 (s, 9H), 1,30 (s, 9H), 1,52-1,80 (m, 5H), 2,04-2,14 (m, 1H), 2,24-2,34 (m, 1H), 2,76 (d, J=8,8 Hz, 1H), 3,20-3,28 (m, 1H), 4,17 (t, J=6,0 Hz, 2H), 7,16-7,20 (m, 3H), 7,20-7,28 (m, 6H), 7,42-7,48 (m, 6H), 7,97 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,23 (dd, J=2,0, 8,4 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 1,6 Hz, 1H); EM (IEP, modo de iones positivos) C₄₂H₄₇F₃N₂O₉S: m/z 835,4 [M+Na]⁺.

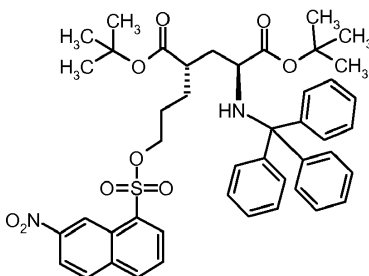
li (4S)-4-(3-([(2,4,6-triclorofenil)sulfonil]oxi)propil)-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo



A una solución de (4S)-4-(3-hidroxipropil)-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo (438 mg, 0,78 mmoles) y trietilamina (327 μ l, 2,35 mmoles) en diclorometano (7,0 ml) se le añadió cloruro de 2,4,6-triclorobencenosulfonilo (328,6 mg, 1,17 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y después se añadió agua. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con diclorometano. La solución orgánica agrupada se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash (acetato de etilo/n-hexano=10/90), proporcionando el producto deseado (415 mg, 66%) en forma de un sólido blanco.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,15 (s, 9H), 1,31 (s, 9H), 1,52-1,80 (m, 5H), 2,04-2,16 (m, 1H), 2,26-2,36 (m, 1H), 2,77 (d, J=9,6 Hz, 1H), 3,18-3,24 (m, 1H), 4,15 (t, J=6,4 Hz, 2H), 7,12-7,18 (m, 3H), 7,20-7,28 (m, 6H), 7,42-7,48 (m, 6H), 7,50 (s, 2H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 26,5, 27,8, 28,0, 29,2, 38,7, 42,2, 55,1, 71,1, 71,4, 80,5, 81,0, 126,3, 127,8, 128,8, 130,9, 131,2, 136,7, 139,3, 146,1, 173,8, 174,3; EM (IEP, modo de iones positivos) C₄₁H₄₆Cl₃NO₇S: m/z 826,3 [M+Na]⁺.

lj (4S)-4-(3-([(7-nitro-2-naftil)sulfonil]oxi)propil)-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo



A una solución de (4S)-4-(3-hidroxipropil)-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo (486 mg, 0,84 mmoles) y trietilamina (350 μ l, 2,58 mmoles) en diclorometano (7,0 ml) se le añadió cloruro de 5-nitro-naftalén-2-sulfonilo (340,8 mg, 1,25 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h y se añadió agua. Se separó la capa orgánica

y se extrajo la capa acuosa con diclorometano. La solución orgánica agrupada se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash (acetato de etilo/n-hexano=20/80), proporcionando el producto deseado (616 mg, 93%) en forma de un sólido blanco.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,12 (s, 9H), 1,28 (s, 9H), 1,48-1,74 (m, 5H), 2,00-2,12 (m, 1H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,74 (d, J=8,0 Hz, 1H), 3,12-3,24 (m, 1H), 4,11 (t, J=6,4 Hz, 2H), 7,10-7,18 (m, 3H), 7,18-7,26 (m, 6H), 7,38-7,46 (m, 6H), 7,73 (t, J=7,6 Hz, 1H), 8,04-8,10 (m, 1H), 8,25 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,43 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,77 (d, J=9,2 Hz, 1H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 26,6, 27,8, 28,0, 29,1, 38,6, 42,2, 55,1, 70,9, 71,1, 80,5, 81,0, 125,4, 125,9, 126,3, 127,01, 127,04, 127,8, 128,8, 129,8, 133,0, 134,8, 135,8, 146,2, 146,4, 173,9, 174,3; EM (IEP, modo de iones positivos) C₄₅H₅₀N₂O₉S: m/z 817,5 [M+Na]⁺.

Cristalización

Se llevó a cabo la cristalización para el compuesto Id. Se utilizó éter al 2%/hexano para dicha cristalización. Se consiguió la cristalización del compuesto Id.

Fluoración con ¹⁹F de compuestos ejemplificativos

Se llevó a cabo la fluoración con ¹⁹F tal como se indica en "Procedimientos generales". Se examinó el progreso de la reacción tras 5, 10, 20, 40, 60, 90 y 120 min. Mediante la representación gráfica del porcentaje de conversión frente al tiempo se calcularon las velocidades de reacción. Para el cálculo de las velocidades de reacción reactivas, se definió la reacción más lenta (fluoración con ¹⁹F de If) como 1. La conversión más rápida se observó para los compuestos Ia, Ib y especialmente para Ig. Los compuestos Ic, Id, le, li e lj mostraron velocidades de reacción similares a las de If.

Tabla 1 Velocidades de reacción de precursores

	Ia	Ib	Ic	Id	le	If	Ig	li	Ij
K _{obs}	0,466	0,663	0,196	0,159	0,165	0,067	0,796	0,126	0,0894
k _{rel}	6,93	9,86	2,93	2,38	2,45	1,0	11,8	1,88	1,33

Los datos corresponden a las velocidades de reacción medidas para la fluoración con ¹⁹F de los precursores.

Fluoración con ¹⁸F de los compuestos ejemplificativos I

Se llevó a cabo la fluoración con ¹⁸F tal como se indica en "Procedimientos generales". Se determinaron los rendimientos radioquímicos y purezas, mostrados en la tabla 2.

Se calculó el rendimiento radioquímico a partir de la proporción entre la radioactividad del producto y la radioactividad inicial. Ambas se midieron utilizando un calibrador de dosis (MED Nuklearmedizin Technik Dresden). Se determinó la pureza radioquímica mediante HPLC analítica (método A5).

Tabla 2 Radiomarcado de precursores

Precursor	Proporción epimérica (4S:4R)	Rendimiento radioquímico (% c.d.)
Ia	97/3	40
Ib	95/5	50
Ic	94/6	52
Id	99/1	46
le	95/5	56
If	97/3	38
Ig	94/6	45
li	93/7	51
Ij	99/1	39

La tabla 2 indica que para todos los compuestos se obtuvieron rendimientos químicos elevados (38% a 56% n.c.d.)

Además, la tabla 2 muestra que el marcado radioactivo resultó en purezas estereoquímicas elevadas de los compuestos Ia - Ij (93/7 - 99/1).

Estabilidad de los compuestos ejemplificativos

Se examinó la estabilidad de los compuestos de fórmula I en forma sólida a dos temperaturas diferentes: 0°C y -20°C. Los precursores se sometieron a ensayo semanalmente durante 4 semanas. Antes del estudio se

determinaron individualmente las purezas de los precursores mediante análisis de HPLC.

Muestreo de compuestos

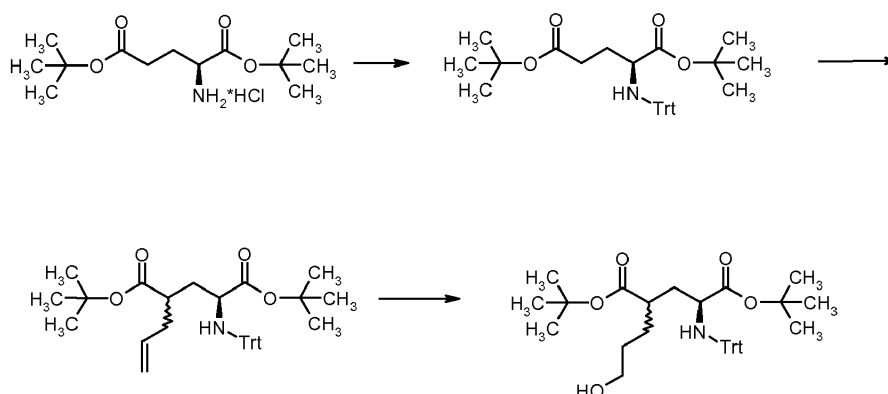
- 5 1. Estado sólido: se introdujeron 3 a 5 mg del precursor la a lj respectivo en 8 viales ámbar, los cuales fueron enjuagados con gas Ar y tapados. Se almacenó cada grupo de cuatro viales que contenían precursor a 0°C y -20°C. Cada semana durante 4 semanas se disolvió 1 mg de precursor en acetonitrilo (1,0 ml). Se inyectaron 10 µl de solución en la HPLC (método A2 o A3, respectivamente).

10 Tabla 3 Resumen del estudio de estabilidad

Compuestos	Inicio	Sólido (%)							
		1 semana		2 semanas		3 semanas		4 semanas	
		0°C	-20°C	0°C	-20°C	0°C	-20°C	0°C	-20°C
la	99,4	99,5	99,4	99,3	99,2	99,1	99,0	98,7	98,4
lb	96,7	96,5	96,6	94,6	94,8	95,0	93,7	91,3	94,3
lc	98,8	98,6	98,6	98,6	98,7	98,6	96,9	98,4	98,0
ld	99,8	99,8	99,8	ND	ND	99,8	99,8	99,8	99,8
le	99,1	99,0	98,9	99,0	99,0	99,0	98,6	98,6	97,9
lf	90,5	89,5	89,6	89,0	88,5	89,0	88,3	89,0	87,0
lg	97,9	97,9	98,0	98,0	98,1	97,9	97,9	97,8	97,5
lh	97,6	94,4	94,6	95,0	94,8	93,1	93,1	93,4	92,8
li	97,2	89,5	89,6	97,0	97,0	96,7	95,6	95,9	93,2
lj	94,8	97,0	97,2	97,1	97,0	96,8	96,0	96,3	96,6

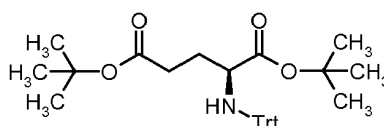
N.D.: no determinado

15 Preparación de productos intermedios II



1. Protección con tritilo

- 20 Se añadió cloruro de tritilo (2,05 g, 7,36 mmoles) a una solución de hidrocloreto de L-glutamato de di-*tert*-butilo (2,15 g, 7,27 mmoles) y trietilamina (5 ml, 36 mmoles) en diclorometano (20 ml). La solución se agitó durante la noche (16 h) a temperatura ambiente. La solución se lavó con solución de bicarbonato sódico (3x10 ml) y agua (2x5 ml). Tras secar sobre sulfato sódico, se evaporó el solvente. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (acetato de etilo/n-hexano: 2/98 a 3/97), proporcionando N-tritil-L-glutamato de di-*tert*-butilo (3,2 g, 88%) en forma de una espuma blanca.
- 25

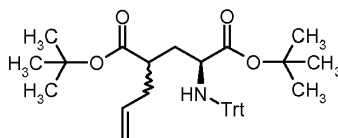


30 N-tritil-L-glutamato de di-*tert*-butilo

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,17 (s, 9H), 1,47 (s, 9H), 1,90-1,20 (m, 3H), 2,51 (ddd, 1H), 2,76 (br. d., 1H), 3,37 (br. s., 1H), 7,16-7,21 (m, 3H), 7,24-7,29 (m, 6H), 7,51 (br. d., 6H).

2. Alquilación

Una solución de N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo (1,99 g, 1,85 mmoles) en THF (50 ml) se enfrió a -70°C y se añadió lentamente (durante un periodo de 20 min.) una solución 1,0 M de bis(trimetilsilil)amida de litio (47 ml, 47 mmoles) en THF. La solución se agitó durante 2 h a -70°C y se añadió gota a gota bromuro de alilo (1,44 g, 11,9 mmoles) a -70°C. Tras agitar durante 1,5 h, la mezcla de reacción se desactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se calentó hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. La solución acuosa resultante se extrajo con diclorometano, la fase orgánica agrupada se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico. Tras la filtración, se evaporó la solución y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía rápida (sílice, acetato de etilo/n-hexano), proporcionando 4-alil-N-tritil-L-glutamato de terc-butilo (1,01 g, 46%) en forma de una mezcla de diastereómeros (4S,4S)/(2S,4R).



4-alil-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo

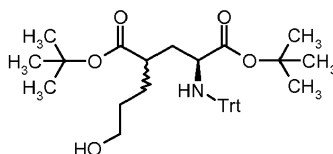
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,16 (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 1,69-1,77 (m, 1H), 2,10-2,37 (m, 3H), 2,43-2,51 (m, 1H), 2,74 (br, d, 1H), 3,26-3,33 (m, 1H), 4,96-5,06 (m, 2H), 5,63-5,76 (m, 1H), 7,14-7,18 (m, 3H), 7,21-7,27 (m, 6H), 7,45-7,51 (m, 6H).

EM (EP⁺) C₃₅H₄₃NO₄: m/z 541 [M]⁺.

Los métodos para separar diastereoisómeros son conocidos por el experto en la materia (por ejemplo métodos cromatográficos), permitiendo el acceso a los isómeros puros (2S/2R) y (2S/4S) que pueden convertirse adicionalmente en compuestos puros isoméricos similares a los indicados en las etapas posteriores, posteriormente.

3. Hidroboración

Se añadió gota a gota complejo de borano-tetrahidrofurano (1 M, 2,8 ml, 2,8 mmoles) a una solución de 4-alil-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo (1,00 g, 1,85 mmoles) en THF (10 ml) a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 0°C y durante 16 h a temperatura ambiente. La solución se enfrió a 0°C. Se añadieron gota a gota NaOH (1 M, 3 ml) y H₂O₂ (al 30% en agua, 3 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. Se añadió agua (5 ml) y la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo. La fracción orgánica agrupada se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (sílice, acetato de etilo/hexano), proporcionando 4-(3-hidroxipropil)-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo (0,46 g, 44%) en forma de mezcla de diastereoisómeros (4S,4S)/(2S,4R).



4-(3-hidroxipropil)-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,16 (s, 9H), 1,47 (s, 9H), 1,48-1,78 (m, 5H), 2,06-2,20 (m, 1H), 2,35-2,45 (m, 1H), 2,70-2,82 (m, 1H), 3,23-3,34 (m, 1H), 3,55-3,67 (m, 2H), 7,12-7,20 (m, 3H), 7,21-7,30 (m, 6H), 7,45-7,53 (m, 6H).
EM (IEP⁺) C₃₅H₄₅NO₅: m/z 560 [M]⁺.

Los métodos para separar diastereoisómeros son conocidos por el experto en la materia (por ejemplo métodos cromatográficos), permitiendo la disponibilidad de isómeros (2S/2R) y (2S/4S) puros que pueden convertirse adicionalmente en compuestos puros isoméricos similares a los indicados en las etapas posteriores, posteriormente.

Compuestos ejemplificativos de la invención (compuestos precursores) II

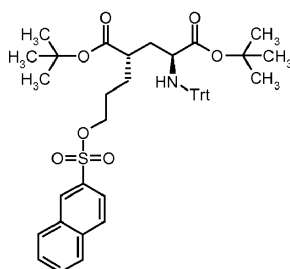
(4S)-4-{3-[(2-naftilsulfonil)oxi]propil}-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo (Id) y (4R)-4-{3-[(2-naftilsulfonil)oxi]propil}-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo (Ik)

A 0°C se añadió trietilamina (0,68 ml, 4,90 mmoles) y cloruro de naftaleno-2-sulfonilo (0,370 g, 1,63 mmoles) a una solución de 4-(3-hidroxipropil)-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo (0,457 g, 0,816 mmoles) en diclorometano (10 ml).

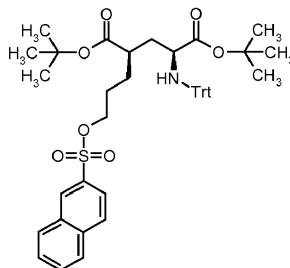
La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 h y durante 16 h a temperatura ambiente. La solución se concentró y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (sílice, acetato de etilo/hexano), proporcionando 4-{3-[(2-naftilsulfonyl)oxi]propil}-N-tritil-L-glutamato de di-*tert*-butilo (0,479 mg, 78%) en forma de una mezcla de diastereoisómeros (4*S*,4*S*)/(2*S*,4*R*). Los isómeros se separaron mediante HPLC quiral (Chiralpak IC 5 µm 250x30 mm, etanol/metanol 1:1, 30 ml/min.):

(4*S*)-4-{3-[(2-naftilsulfonyl)oxi]propil}-N-tritil-L-glutamato de di-*tert*-butilo (Id): 80 mg, 13%,

(4*R*)-4-{3-[(2-naftilsulfonyl)oxi]propil}-N-tritil-L-glutamato de di-*tert*-butilo (Ik): 323 mg, 53%.



(4*S*)-4-{3-[(2-naftilsulfonyl)oxi]propil}-N-tritil-L-glutamato de di-*tert*-butilo (Id)



(4*R*)-4-{3-[(2-naftilsulfonyl)oxi]propil}-N-tritil-L-glutamato de di-*tert*-butilo (Ik)

Id:

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,12 (s, 9H), 1,27 (s, 9H), 1,50-1,70 (m, 5H), 2,00-2,10 (m, 1H), 2,22-2,32 (m, 1H), 2,74 (d, J=8,8 Hz, 1H), 3,14-3,24 (m, 1H), 4,04 (t, J=6,4 Hz, 2H), 7,10-7,16 (m, 3H), 7,18-7,24 (m, 6H), 7,40-7,46 (m, 6H), 7,60-7,72 (m, 2H), 7,85 (dd, J=1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,96-8,02 (m, 2H), 8,48 (d, J=1,2 Hz, 1H).

EM (EP+) C₄₅H₅₁NO₇S: m/z 750 [M]⁺.

Ik:

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,14 (s, 9H), 1,41 (s, 9H), 1,43-1,52 (m, 3H), 1,55-1,64 (m, 2H), 2,10 (ddd, 1H), 2,31-2,37 (m, 1H), 2,71 (br, d, 1H), 3,22 (td, 1H), 4,03 (t, 2H), 7,16 (d, 3H), 7,20-7,25 (m, 6H), 7,45-7,49 (m, 6H), 7,65 (ddd, 1H), 7,69 (ddd, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,99 (dd, 1H), 8,49 (d, 1H).

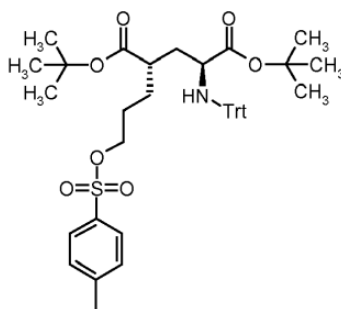
EM (EP+) C₄₅H₅₁NO₇S: m/z 750 [M]⁺.

(4*S*)-4-{3-[(4-metilfenil)sulfonyl]propil}-N-tritil-L-glutamato de di-*tert*-butilo (Im) y (4*R*)-4-{3-[(4-metilfenil)sulfonyl]oxi]propil}-N-tritil-L-glutamato de di-*tert*-butilo (In)

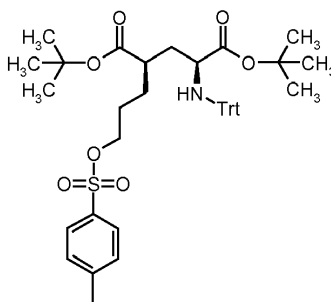
A 0°C se añadió trietilamina (0,31 ml, 2,2 mmoles) y cloruro de 4-metilbencenosulfonylo (0,141 g, 0,74 mmoles) a una solución de 4-(3-hidroxipropil)-N-tritil-L-glutamato de di-*tert*-butilo (0,239 g, 0,427 mmoles) en diclorometano (10 ml). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 h y durante 16 h a temperatura ambiente. Se concentró la solución y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (sílice, acetato de etilo/hexano), proporcionando 4-{3-[(4-metilfenil)sulfonyl]oxi]propil}-N-tritil-L-glutamato de *tert*-butilo (0,255 mg, 67%) en forma de una mezcla de diastereoisómeros (4*S*,4*S*)/(2*S*,4*R*). Los isómeros se separaron mediante HPLC quiral (Chiralpak AD-H 5 µm 250x20 mm, hexano/2-propanol 9:1, 25 ml/min.):

(4*S*)-4-{3-[(4-metilfenil)sulfonyl]propil}-N-tritil-L-glutamato di-*tert*-butilo (Im): 34 mg (11%)

(4*R*)-4-{3-[(4-metilfenil)sulfonyl]oxi]propil}-N-tritil-L-glutamato di-*tert*-butilo (In): 127 mg (42%).



(4S)-4-{3-[[4-(4-metilfenil)sulfonil]propil]-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo (Im)



(4R)-4-{3-[[4-(4-metilfenil)sulfonil]oxi]propil]-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo (In)

Im

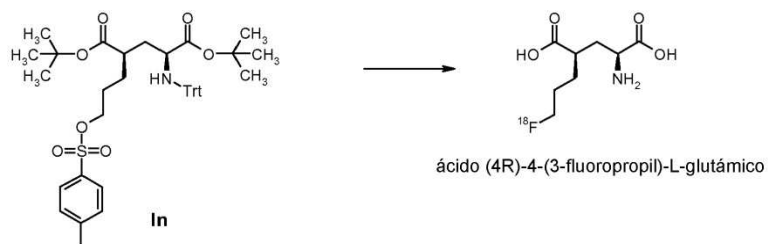
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,14 (s, 9H), 1,30 (s, 9H), 1,45-1,68 (m, 5H), 2,03-2,15 (m, 1H), 2,22-2,31 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,75 (m, 1H), 3,21 (dd, 1H), 4,00 (t, 2H), 7,12-7,18 (m, 3H), 7,21-7,28 (m, 6H), 7,33 (d, 2H), 7,41-7,47 (m, 6H), 7,78 (d, 2H).

In

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,15 (s, 9H), 1,42 (s, 9H), 1,48-1,65 (m, 5H), 2,10 (ddd, 1H), 2,34 (dt, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,71 (br, s, 1H), 3,23 (br, s, 1H), 3,95 (t, 2H), 7,13-7,18 (m, 3H), 7,21-7,29 (m, 6H), 7,32 (d, 2H), 7,43-7,48 (m, 6H), 7,76 (d, 2H).

Fluoración con ¹⁸F-de los compuestos ejemplificativos II

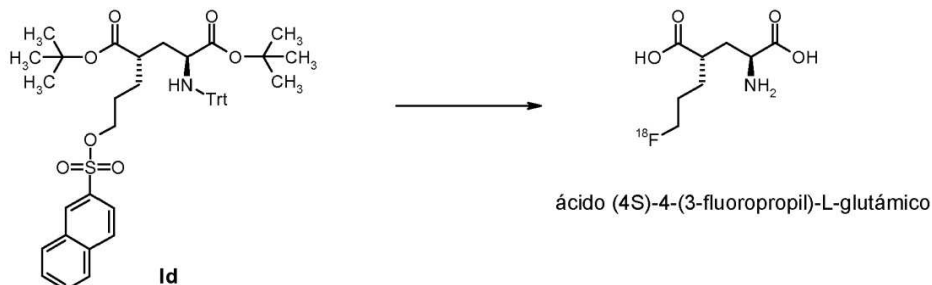
Marcado radioactivo de (4R)-4-{3-[[4-(4-metilfenil)sulfonil]oxi]propil]-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo (In)



Se llevó a cabo el marcado radioactivo en un sintetizador GE Tracerlab MX. Se atrapó flúor [¹⁸F] (968 MBq) en un cartucho de intercambio aniónico (QMA light, Waters). Se eluyó la actividad con una solución de 5 mg de Kryptofix y 1 mg de carbonato potásico en 600 µl de acetonitrilo/agua (1:1). La mezcla se secó mediante calentamiento bajo un flujo suave de nitrógeno y vacío. Se repitió el secado tras la adición de acetonitrilo. Se añadieron 5,9 mg de (4R)-4-{3-[[4-(4-metilfenil)sulfonil]oxi]propil]-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo (In) en 1,5 ml de acetonitrilo y la mezcla se calentó a 120°C durante 5 min. Tras la adición de 2 ml de HCl (2 M), la mezcla se calentó durante 5 min. a 130°C. Se añadieron 1,5 ml de NaOH (4 M) y la mezcla se calentó durante 5 min. a 70°C. Se diluyó el producto en bruto con 2 ml de HCl (2 M) y agua (hasta 30 ml) y se pasó a través de dos cartuchos MCX (MCX plus, Waters). Los cartuchos se lavaron con agua (30 ml) y el producto marcado radioactivamente se eluyó de los cartuchos MCX a través de un cartucho Hypercarb (Hypercarb 500 mg, Thermo Scientific) con 15 ml de tampón de fosfato (7 g de Na₂HPO₄ 2H₂O, 6 g de NaCl en 1 l de H₂O) en el vial de producto para obtener 381 MBq (34% c.d.) de ácido (4R)-4-(3-fluoropropil)-L-glutámico. Se determinó que la pureza radioquímica era >96% mediante radio-HPLC (Luna 5µ C18(2); 250*4,6 mm;

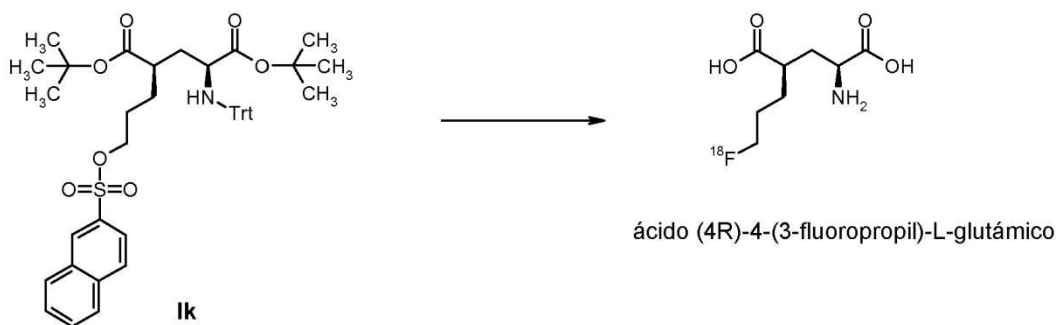
5µ; Phenomenex; 12-100% acetonitrilo en Na₂HPO₄ 0,01 M; derivatización en precolumna con solución de reactivo fluoraldehído, o-ftalaldehído; Thermo Scientific).

Marcado radioactivo de (4S)-4-{3-[(2-naftilsulfonil)oxi]propil}-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo (Id)



El marcado radioactivo se llevó a cabo en un sintetizador GE Tracerlab MX. Se atrapó flúor [¹⁸F] (2.915 MBq) en un cartucho de intercambio aniónico (QMA light, Waters). Se eluyó la actividad con una solución de 3 mg de Kryptofix y 0,6 mg de carbonato potásico en 800 µl de acetonitrilo/agua (1:1). Se secó la mezcla mediante calentamiento bajo un flujo suave de nitrógeno y vacío. Se repitió el secado tras la adición de acetonitrilo. Se añadieron 6 mg de (4S)-4-{3-[(2-naftilsulfonil)oxi]propil}-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo (Id) en 1,5 ml de acetonitrilo y la mezcla se calentó a 130°C durante 5 min. Tras la adición de 2 ml de HCl (2 M), la mezcla se calentó durante 10 min. a 120°C. El producto en bruto se diluyó con agua (hasta 30 ml) y se pasó por dos cartuchos MCX (MCX plus, Waters). Los cartuchos se lavaron con agua (30 ml) y el producto marcado radioactivamente se eluyó de los cartuchos MCX a través de un cartucho Hypercarb (Hypercarb 500 mg, Thermo Scientific) con 10 ml de tampón de fosfato (7 g de Na₂HPO₄ 2 H₂O, 6 g de NaCl en 1 l de H₂O) en el vial de producto, obteniendo 1.168 MBq (40% n.c.d.) de ácido (4S)-4-(3-fluoropropil)-L-glutámico. Se determinó que la pureza radioquímica era > 96%; según la radio-HPLC > 95% (Advanced Chromatography Technologies ACE 5 C18 250x4,6mm; 2-100% de B en Na₂HPO₄ 0,04 M, B: 45% acetonitrilo, 45% metanol, 10% agua; derivatización en precolumna con solución de reactivo de o-ftalaldehído, Agilent).

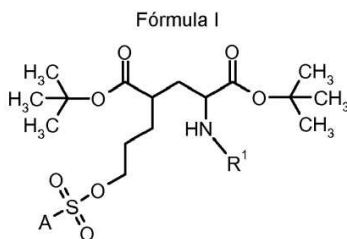
Marcado radioactivo de (4R)-4-{3-[(2-naftilsulfonil)oxi]propil}-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo (Ik)



El marcado radioactivo se llevó a cabo en un sintetizador GE Tracerlab MX. Se atrapó flúor [¹⁸F] (9.400 MBq) en un cartucho de intercambio aniónico (QMA light, Waters). Se eluyó la actividad con una solución de 3 mg de Kryptofix y 0,6 mg de carbonato potásico en 800 µl de acetonitrilo/agua (1:1). Se secó la mezcla mediante calentamiento bajo un flujo suave de nitrógeno y vacío. Se repitió el secado tras la adición de acetonitrilo. Se añadieron 6 mg de (4R)-4-{3-[(2-naftilsulfonil)oxi]propil}-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo (Ik) en 1,5 ml de acetonitrilo y la mezcla se calentó a 130°C durante 5 min. Tras la adición de 2 ml de HCl (2 M), la mezcla se calentó durante 10 min. a 120°C. El producto en bruto se diluyó con agua (hasta 30 ml) y se pasó por dos cartuchos MCX (MCX plus, Waters). Los cartuchos se lavaron con agua (30 ml) y el producto marcado radioactivamente se eluyó de los cartuchos MCX a través de un cartucho Hypercarb (Hypercarb 500 mg, Thermo Scientific) con 10 ml de tampón de fosfato (7 g de Na₂HPO₄ 2 H₂O, 6 g de NaCl en 1 l de H₂O) en el vial de producto, obteniendo 5.100 MBq (54% n.c.d.) de ácido (4R)-4-(3-fluoropropil)-L-glutámico. Se determinó que la pureza radioquímica era > 96%; según la radio-HPLC > 95% (Advanced Chromatography Technologies ACE 5 C18 250x4,6mm; 2-100% de B en Na₂HPO₄ 0,04 M, B: 45% acetonitrilo, 45% metanol, 10% agua; derivatización en precolumna con solución de reactivo de o-ftalaldehído, Agilent).

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I:



en el que:

R¹ es trifenilmetilo (tritilo),

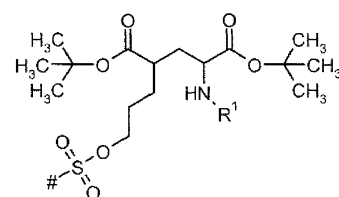
A se selecciona de entre el grupo:

- a) arilo monocíclico,
- b) arilo bicíclico,
- c) biarilo,
- d) heteroarilo monocíclico y
- e) heteroarilo bicíclico

opcionalmente, A es portador de uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que comprende:

- a) halógeno,
- b) nitro,
- c) alquilo,
- d) trifluorometilo y
- e) Z,

en el que Z es:



R¹ es trifenilmetilo (tritilo),

indica la posición del enlace a A, e isómeros únicos, tautómeros, diastereómeros, enantiómeros, estereoisómeros, mezclas estereoisoméricas de los mismos, y sales adecuadas de los mismos.

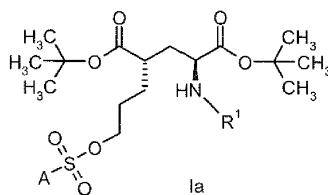
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que A se selecciona de entre el grupo:

- a) fenilo,
- b) bifenilo,
- c) naftilo y
- d) quinolinilo,

opcionalmente, A es portador de uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que comprende:

- a) halógeno,
- b) nitro,
- c) alquilo C₁-C₃,
- d) trifluorometilo y
- e) Z.

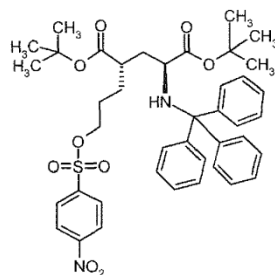
3. Compuesto según la reivindicación 1 o 2 con la configuración-(2S,4S) (compuesto de fórmula Ia):



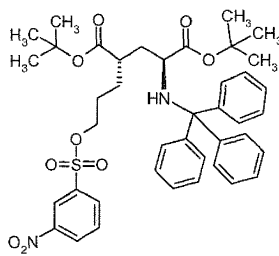
R¹ y A son como se define en la reivindicación 1 o 2.

4. Compuesto según las reivindicaciones 1 a 3 seleccionado de entre el listado a continuación

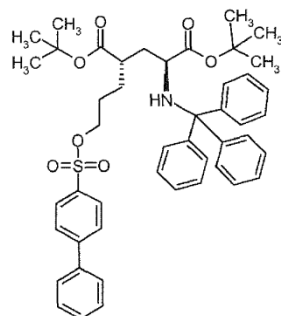
(4S)-4-(3-[[[4-nitrofenil]sulfonil]oxi]propil)-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo



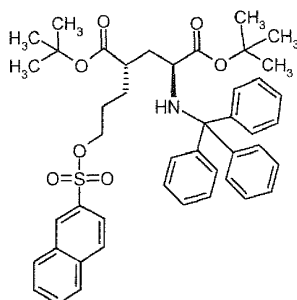
(4S)-4-(3-[[[3-nitrofenil]sulfonil]oxi]propil)-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo



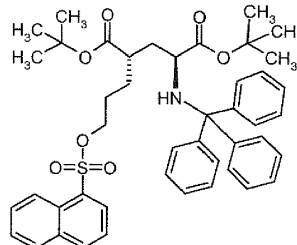
(4S)-4-{3-[(bifenil-4-ilsulfonil)oxi]propil}-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo



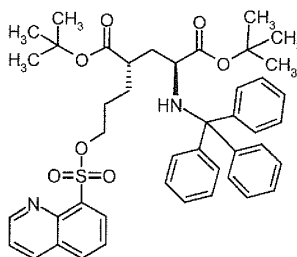
5 (4S)-4-{3-[(2-naftilsulfonil)oxi]propil}-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo



10 (4S)-4-{3-[(1-naftilsulfonil)oxi]propil}-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo

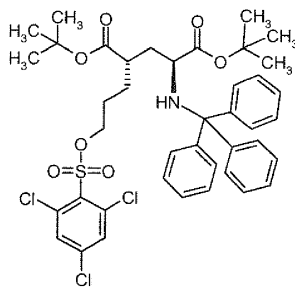


(4S)-4-{3-[(quinolín-8-ilsulfonil)oxi]propil}-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo

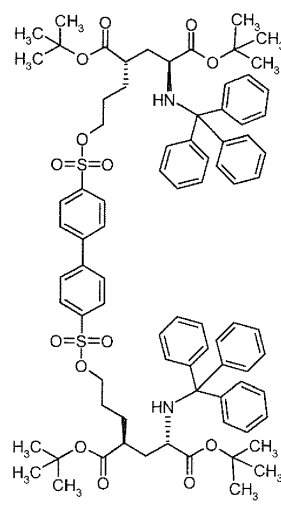


15

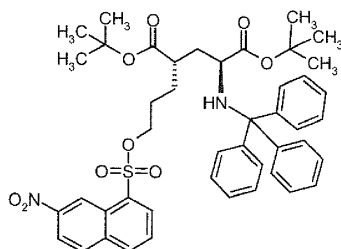
(4S)-4-(3-(((2,4,6-triclorofenil)sulfonil)oxi)propil)-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo



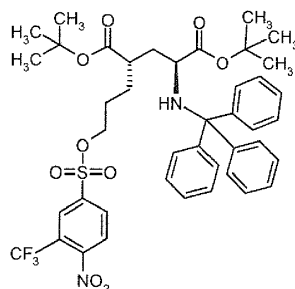
5 (2S,4S,2'S,4'S)-2,2'-[bifenil-4,4'-diilbis(sulfoniloxipropano-3,1-diil)]bis[4-(tritolamino)pentanodioato] de tetra-terc-butilo



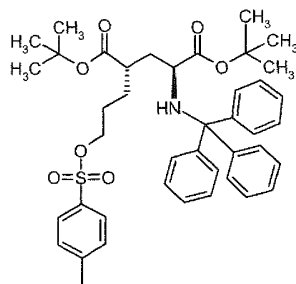
10 (4S)-4-(3-(((7-nitro-1-naftil)sulfonil)oxi)propil)-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo



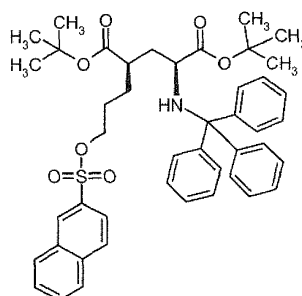
15 (4S)-4-[3-(((4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)oxi)propil]-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo



(4S)-4-(3-[[4-(4-metilfenil)sulfonyl]oxy]propyl)-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo



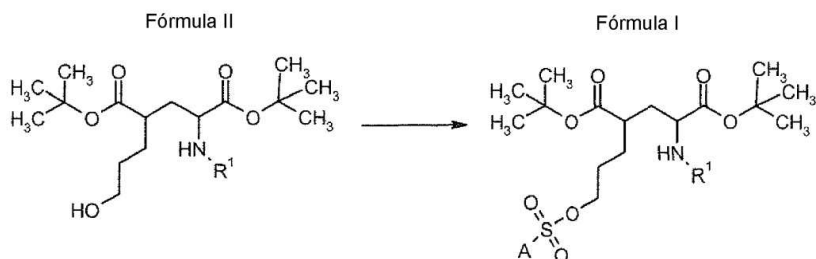
5 (4R)-4-{3-[(2-naftilsulfonyl)oxy]propil}-N-tritil-L-glutamato de di-terc-butilo



5. Compuesto de fórmula I o la según las reivindicaciones 1 a 4 en forma sólida.

6. Procedimiento para obtener compuestos de fórmula I que comprende la etapa:

- sulfonilar el compuesto de fórmula II con un haluro de sulfonyl (preferentemente cloruro de sulfonyl) o anhídrido de sulfonyl que presenta tanto un sustituyente adecuado A,



en el que R¹ es trifenilmetilo (tritilo),

A se selecciona de entre el grupo:

- arilo monocíclico,
- arilo bicíclico,
- biarilo,
- heteroarilo monocíclico y
- heteroarilo bicíclico

opcionalmente, A es portador de uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que comprende:

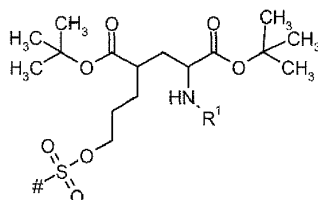
- halógeno,
- nitro,

c) alquilo,

d) trifluorometilo y

e) Z,

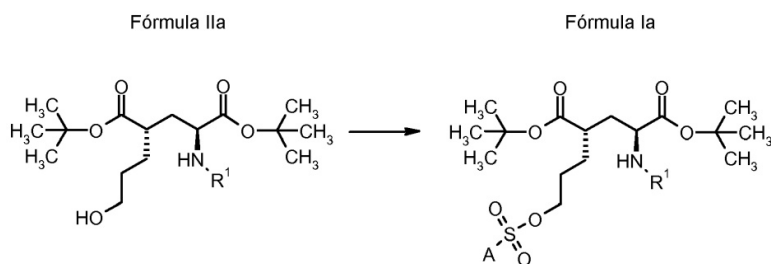
en el que Z es:



R¹ es trifenilmetilo (tritilo) y

indica la posición del enlace a A.

7. Procedimiento según la reivindicación 6 para obtener el compuesto con la configuración-(2S,4S) (compuesto de fórmula Ia):

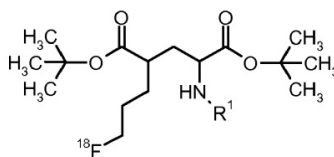


R¹ y A son como se define en la reivindicación 1 o 2.

8. Procedimiento para obtener compuestos de fórmula IV-F18 que comprende las etapas:

- hacer reaccionar el compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 con un agente de fluoración de ¹⁸F para obtener el compuesto de fórmula III-F18 y
- desproteger el compuesto obtenido de fórmula III-F18 para obtener el compuesto de fórmula IV-F18,

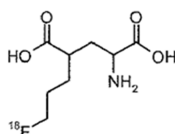
en el que el compuesto de fórmula III-F18 es



Fórmula III-F18

en el que R¹ es trifenilmetilo (tritilo) y

el compuesto de fórmula IV-F18 es:



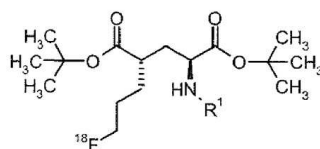
Fórmula IV-F18

9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que el compuesto obtenido es un compuesto con la configuración-(2S,4S) (fórmula IVa-F18) y que comprende las etapas

- hacer reaccionar el compuesto de fórmula la según la reivindicación 3 con un agente de fluoración de ^{18}F para obtener el compuesto de fórmula IIIa-F18 y

desproteger el compuesto obtenido de fórmula IIIa-F18 para obtener el compuesto de fórmula IVa-F18, en el que:

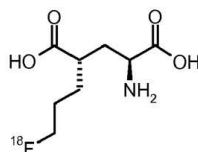
el compuesto de fórmula IIIa-F18 es:



Fórmula IIIa-F18

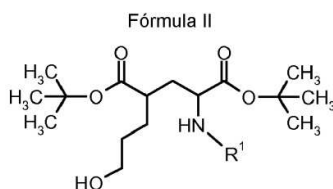
R^1 es trifenilmetilo (tritilo) y

compuesto de fórmula IVa-F18 es



Fórmula IVa-F18

10. Compuesto de fórmula II

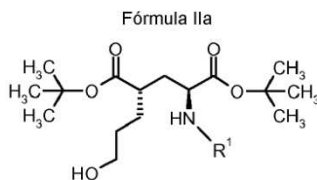


Fórmula II

en el que R^1 es trifenilmetilo (tritilo) y

isómeros únicos, tautómeros, diastereómeros, enantiómeros, estereoisómeros, mezclas estereoisoméricas o mezclas de los mismos, y sales adecuadas de los mismos.

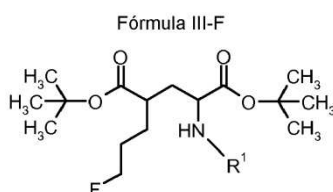
11. Compuesto según la reivindicación 10 con la configuración-(2S,4S) (compuesto de fórmula IIa):



Fórmula IIa

en el que R^1 es trifenilmetilo (tritilo) correspondiente a (4S)-4-(3-hidroxipropil)-N-tritilo-L-glutamato de di-terc-butilo.

12. Compuesto de fórmula III-F:



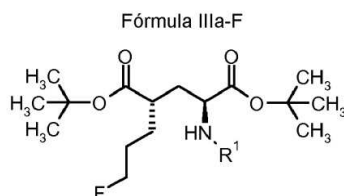
Fórmula III-F

en el que R^1 es trifenilmetilo (tritilo),

F se refiere a un átomo de flúor, preferentemente, F es ^{18}F o ^{19}F , y

5 isómeros únicos, tautómeros, diastereómeros, enantiómeros, estereoisómeros, mezclas estereoisoméricas o mezclas de los mismos y sales adecuadas de los mismos.

13. Compuesto según la reivindicación 12 con la configuración-(2S,4S) (compuesto de fórmula IIIa-F):



10 14. Composición que comprende un compuesto de fórmula I, Ia, II, IIa, III-F, IIIa-F o IIIa-F18.

15. Kit que comprende un vial o más de un vial que comprende una cantidad predeterminada de los compuestos de fórmula I.