

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 621 940**

51 Int. Cl.:

**C07C 227/20** (2006.01)  
**C07C 269/06** (2006.01)  
**C07B 59/00** (2006.01)  
**C07C 303/28** (2006.01)  
**C07C 271/24** (2006.01)  
**C07C 309/65** (2006.01)  
**C07C 309/73** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2011 PCT/EP2011/073247**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2012 WO12084831**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2011 E 11802373 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.02.2017 EP 2655321**

54 Título: **Purificación de compuesto precursor por cristalización**

30 Prioridad:

**20.12.2010 GB 201021530**  
**20.12.2010 US 201061424695 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**05.07.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**NILSEN, ANNE y**  
**NILSEN, SONDRÉ**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 621 940 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

Purificación de compuesto precursor por cristalización

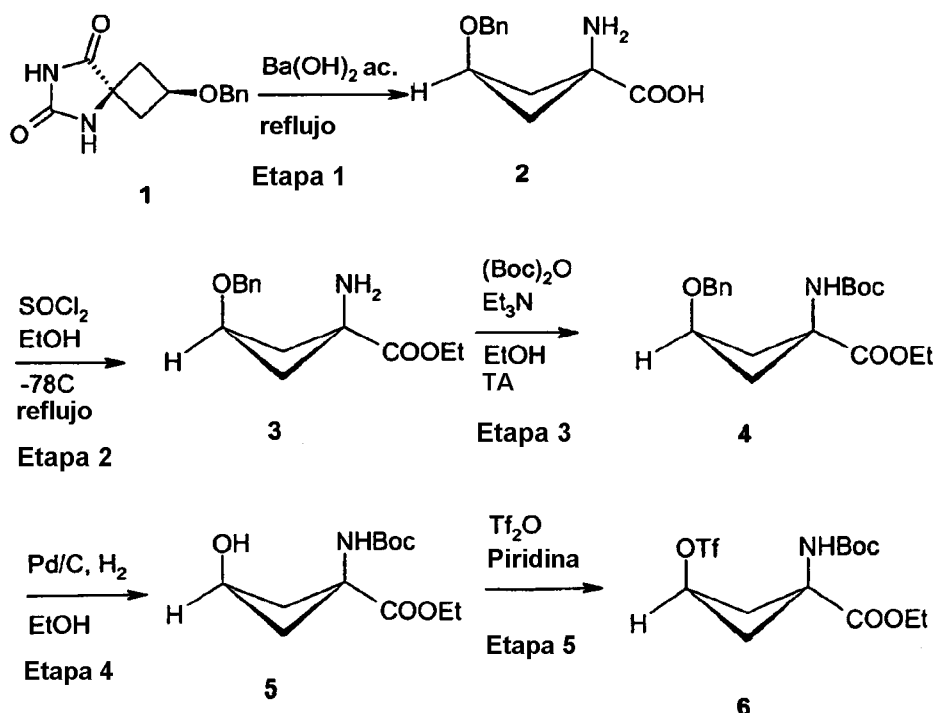
## Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a un método para obtener precursores radiofarmacéuticos, y en particular a derivados de aminoácidos protegidos que se usan como precursores para la producción de aminoácidos radiomarcados para uso en tomografía de emisión de positrones (PET). La invención incluye además un método para obtener dichos aminoácidos radiomarcados.

## Descripción de la técnica relacionada

10 En los últimos años, se han diseñado una serie de compuestos de aminoácidos marcados con halógenos radiactivos que incluyen el ácido [ $^{18}\text{F}$ ]-1-amino-3-fluorociclobutanocarboxílico ([ $^{18}\text{F}$ ]-FACBC) como nuevos productos radiofarmacéuticos. Se considera que el [ $^{18}\text{F}$ ]-FACBC es eficaz como agente de diagnóstico para tumores altamente proliferativos, porque tiene la propiedad de ser absorbido específicamente por transportadores de aminoácidos.

15 El documento EP1978015(A1) proporciona precursores para el compuesto [ $^{18}\text{F}$ ]-FACBC y métodos para obtener dichos precursores. El documento EP1978015(A1) describe específicamente un método para obtener el precursor éster etílico del ácido *syn*-1-(*N*-(*t*-butoxicarbonil)amino)-3-[(trifluorometil)sulfonyl]oxi]-ciclobutano-1-carboxílico, en donde dicho método comprende las siguientes etapas:



20 El documento EP1978015(A1) describe que la etapa 1 del esquema de reacción anterior comprende la hidrólisis de la *syn*-5-(3-benciloxiciclobutano)hidantoína **1** por adición de hidróxido de bario  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  a la disolución y llevar a reflujo la mezcla a 114°C durante 24 horas o más. En la etapa de esterificación etílica **2**, el ácido *syn*-1-amino-3-benciloxiciclobutano-1-carboxílico **2** se disuelve en etanol (EtOH) y se hace reaccionar con cloruro de tionilo ( $\text{SOCl}_2$ ) para dar éster etílico del ácido *syn*-1-amino-3-benciloxiciclobutano-1-carboxílico **3**. La etapa 3 comprende la adición de *tert*-butoxicarbonilo (Boc) a la función amina por reacción de **3** con dicarbonato de *tert*-butilo ( $(\text{Boc})_2\text{O}$ ), y el material resultante se purifica por cromatografía para obtener éster etílico del ácido *syn*-1-(*N*-(*t*-butoxicarbonil)amino)-3-benciloxi-ciclobutano-1-carboxílico **4**. El intermedio protegido con bencilo **4** se desprotege después en la etapa 4 disolviendo el compuesto **4** en etanol (EtOH), añadiendo paladio sobre carbón activado (Pd/C) y aplicando una pequeña presión positiva de  $\text{H}_2$  sobre la mezcla de reacción. el material resultante se purifica por cromatografía para dar éster etílico del ácido *syn*-1-(*N*-(*t*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-ciclobutano-1-carboxílico **5** para uso en la etapa 5, que comprende la reacción de **5** con anhídrido trifluorometanosulfónico ( $\text{Tf}_2\text{O}$ ), seguido de purificación cromatográfica con recristalización posterior del material a fin de obtener éster etílico del ácido *syn*-1-(*N*-(*t*-butoxicarbonil)amino)-3-[(trifluorometil)sulfonyl]oxi]-ciclobutano-1-carboxílico **6**. El procedimiento conocido descrito anteriormente es relativamente complejo, costoso y requiere mucho tiempo, particularmente si se aplica para la producción a gran escala del compuesto precursor. Sería deseable tener un procedimiento que fuera más directo de llevar a cabo, más rentable y más susceptible para la producción comercial a gran escala.

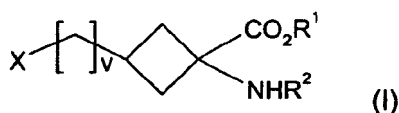
35

**Compendio de la invención**

La presente invención es un método útil en la preparación de compuestos precursores para [<sup>18</sup>F]-FACBC y compuestos similares que es más susceptible para la producción comercial a gran escala que los métodos conocidos previamente. En comparación con el método conocido, el método de la presente invención permite la producción de tales compuestos a escala comercial sin tener que manejar grandes cantidades de disolventes, y también da como resultado rendimientos mejorados.

**Descripción detallada de la invención**

En un aspecto, la presente invención se refiere a un método para obtener un compuesto de Fórmula I:



10 en donde:

R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-5</sub> de cadena lineal o ramificada;

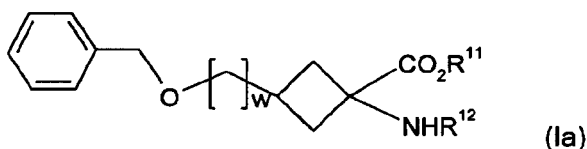
R<sup>2</sup> representa un grupo protector de amino;

v es un número entero de 0 a 4; y,

15 X representa un grupo saliente seleccionado de un halógeno, o el grupo -O-SO<sub>2</sub>-R<sup>3</sup>, en donde R<sup>3</sup> es un halógeno, un alquilo C<sub>1-10</sub> de cadena lineal o de cadena ramificada, un haloalquilo C<sub>1-10</sub> de cadena lineal o de cadena ramificada, y un arilo C<sub>6-10</sub>

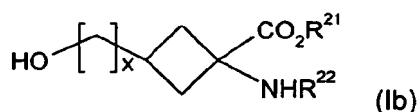
en donde dicho método comprende:

(a) desbencilación de un compuesto de Fórmula Ia:



20 en donde R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y w son como se definieron para R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y v de la Fórmula I, respectivamente;

(b) cristalización de la mezcla de reacción de la etapa (a) para obtener el compuesto purificado de Fórmula Ib:



en donde R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup> y x son como se definieron para R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y v de la Fórmula I, respectivamente

25 (c) conversión del compuesto purificado de Fórmula I obtenido en la etapa (b) en un compuesto de Fórmula I por reacción con una forma adecuada de X, en donde X es como se definió para la Fórmula I y está en una forma que puede desplazar a la función hidroxilo en una reacción de sustitución.

El término "alquilo", usado solo o en combinación, significa un grupo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene la fórmula general C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>. El valor de n en esta fórmula general se especifica en casos particulares. Los ejemplos de algunos grupos alquilo preferidos incluyen grupos metilo, etilo, 1-propilo o isopropilo.

30 El término "grupo protector" significa un grupo que inhibe o suprime reacciones químicas indeseables, pero que está diseñado para ser lo suficientemente reactivo para que pueda ser escindido del grupo funcional en cuestión para obtener el producto deseado bajo condiciones lo bastante suaves para que no modifiquen el resto de la molécula. Los grupos protectores son bien conocidos por los expertos en la técnica, y se describen en 'Protective Groups in Organic Synthesis', Theodor W. Greene y Peter G. M. Wuts, (Cuarta Edición, John Wiley & Sons, 2007). Los grupos protectores de amino adecuados son bien conocidos en la técnica. Un grupo protector de amino adecuado R<sup>2</sup> es un carbamato. Preferiblemente R<sup>2</sup> se selecciona de: carbamato de *tert*-butilo (BOC), carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de metilo, carbamato de etilo, carbamato de 2-cloro-3-indenilmetilo (Clmoc), carbamato de benc[ff]inden-3-ilmetilo (Bimoc), carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbamato de 2-cloroetilo,

carbamato de 1,1-dimetil-2,2-dibromoetilo (DB-t-BOC), carbamato de 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo (TCBOC), carbamato de bencilo (Cbz), y carbamato de difenilmetilo. Lo más preferiblemente R<sup>2</sup> es carbamato de *terc*-butilo, para proporcionar un N-*terc*-butoxicarbonilo.

5 El término “grupo saliente” se refiere a un resto adecuado para sustitución nucleófila, y es un fragmento molecular que sale con un par de electrones en una escisión heterolítica del enlace.

El término “halógeno” o “halo-”, usado solo o en combinación, se refiere a un sustituyente seleccionado de flúor, cloro, bromo o yodo.

10 El término “haloalquilo C<sub>1-10</sub>” se refiere a un grupo alquilo como se definió anteriormente que comprende entre 1-10 átomos de carbono, en donde al menos un hidrógeno está reemplazado por un halógeno, en donde halógeno es como se definió anteriormente.

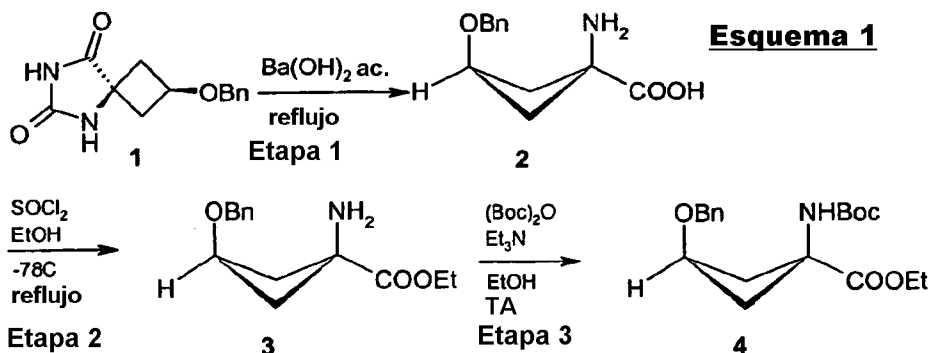
El término “arilo C<sub>6-10</sub>” se refiere a un hidrocarburo aromático monovalente que tiene un único anillo (es decir, fenilo) o anillos condensados (es decir, naftaleno). A menos que se defina de otro modo, tales grupos arilo contienen típicamente de 6 a 10 átomos de carbono en el anillo.

15 El término “desbencilación” se refiere a la escisión de un sustituyente bencilo de un compuesto. El término “bencilo” se refiere a un grupo con la estructura química C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>-. La desbencilación es un método bien conocido en la técnica, y se lleva a cabo generalmente por “hidrogenación catalítica”, que es una reacción por la cual un enlace carbono-carbono es escindido o sufre “lisis” por hidrógeno. La hidrogenolisis se lleva a cabo habitualmente de manera catalítica, p.ej. usando paladio sobre carbón (Pd/C) como catalizador. Cuando se usa un catalizador tal como Pd/C en la etapa de desbencilación, el catalizador se retira de la mezcla de reacción por filtración antes de la siguiente etapa. El término “filtración” se refiere a la separación mecánica de sólidos de fluidos. Ejemplos no limitantes de medios de filtración adecuados para uso en la presente invención incluyen embudos de vidrio sinterizado o filtros de fibra de vidrio además de un embudo de filtración, aunque también son adecuados otros métodos de filtración más especializados. De manera general, después de la etapa (a) de desbencilación y antes de la etapa (b) de cristalización, el disolvente de reacción se retira por secado. El secado se puede llevar a cabo por métodos bien conocidos por el experto en la técnica, p.ej., por evaporación en corriente de nitrógeno y/o secado a vacío.

30 El término “cristalización” se refiere generalmente al proceso de formación de cristales sólidos que precipitan de una disolución. La cristalización puede usarse como método de purificación debido al hecho de que se espera que los cristales bien formados sean puros porque cada molécula o ión debe encajar perfectamente en el retículo según abandona la disolución. Para que ocurra la cristalización de una disolución ésta debe estar sobresaturada. Esto significa que la disolución tiene que contener más entidades de soluto disueltas que las que contendría en el equilibrio (disolución saturada). Esto puede conseguirse por diversos métodos, que incluyen evaporación del disolvente, enfriamiento de la disolución, adición de un segundo disolvente para reducir la solubilidad del soluto (técnica conocida como antidisolvente o ahogamiento), reacción química y cambio en el pH. En el método de la invención, se prepara una disolución de los reaccionantes después de la etapa (a). Esta disolución se prepara usando un primer disolvente en el que los reaccionantes se disuelven fácilmente.

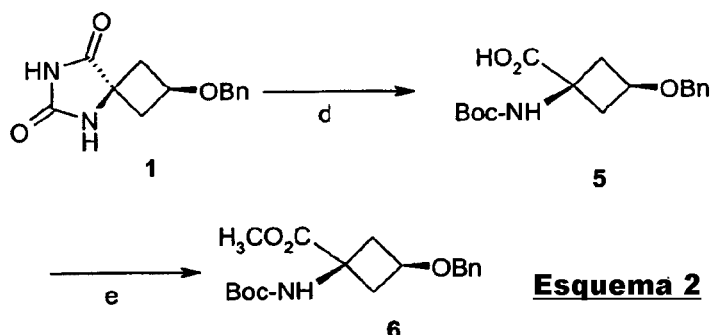
El término “una forma adecuada de X” significa X como se definió en la presente memoria en una forma que puede desplazar a la función hidroxilo en una reacción de sustitución.

40 Los compuestos de Fórmula la pueden obtenerse siguiendo o adaptando los métodos descritos en el documento EP1978015(A1). Por ejemplo, el compuesto 4 descrito específicamente en el documento EP1978015(A1) es un compuesto de Fórmula la adecuado para el uso en un método de la presente invención. El método descrito en el documento EP1978015(A1) para obtener dicho compuesto 4 se ilustra en el Esquema 1 a continuación.



45 McConathy et al (Appl Rad Isotop 2003; 58: 657-666) describen también métodos para obtener el compuesto de Fórmula la. En la Figura 2 de McConathy et al el compuesto 6 es un compuesto de Fórmula la. El método descrito

por McConathy et al para obtener dicho compuesto 6 se ilustra en el Esquema 2 a continuación.



La hidantoína 1 se trató con hidróxido de sodio acuoso 3N a 180°C seguido de dicarbonato de terc-butilo para proporcionar el ácido *N*-*boc* 5. El éster metílico 6 se obtuvo en alto rendimiento haciendo reaccionar 5 con trimetilsilildiazometano.

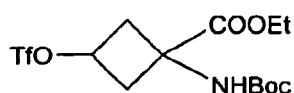
Está dentro de la experiencia habitual en la técnica adaptar los métodos de la técnica anterior descritos anteriormente para obtener otros compuestos de Fórmula la que caen dentro de la definición de la presente invención. Adecuadamente, el compuesto de hidantoína de partida incluye una mezcla de los enantiómeros *syn* y *anti*. No hay necesidad de separar activamente los enantiómeros, en ninguna etapa del procedimiento. De hecho, se ha conseguido un ligero enriquecimiento del isómero *syn* en el producto cristalino, como se describe en el Ejemplo 2 de la presente memoria. Tal enriquecimiento se observó más pronunciado en las fases más tempranas de la cristalización durante los experimentos introductorios. A un rendimiento total algo más bajo, la relación *syn*/(*syn*+*anti*) se registró por encima de 90%. El método de la invención, por lo tanto, tiene la ventaja adicional de que puede separar los isómeros.

Preferiblemente, R<sup>1</sup> es metilo o etilo, y lo más preferiblemente es etilo. Esta definición preferida de R<sup>1</sup> se aplica igualmente a R<sup>11</sup> y R<sup>21</sup>.

R<sup>2</sup> es preferiblemente un grupo protector de éster de carbonato, en donde el término "éster de carbonato" se refiere a un grupo funcional que consiste en un grupo carbonilo flanqueado por dos grupos alcoxi que tiene la estructura general R<sup>x</sup>O(C=O)OR<sup>y</sup>. R<sup>2</sup> es lo más preferiblemente un grupo *t*-butoxicarbonilo. Esta definición preferida de R<sup>2</sup> se aplica igualmente a R<sup>12</sup> y R<sup>22</sup>.

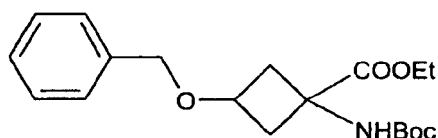
Preferiblemente, *v* es 0 o 1, y lo más preferiblemente es 0. Esta definición preferida de *v* se aplica igualmente a *w* y *x*.

Un compuesto particularmente preferido de Fórmula I es:



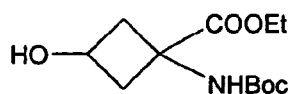
**Compuesto 1**

Un compuesto particularmente preferido de Fórmula la es:



**Compuesto 1a**

Un compuesto particularmente preferido de Fórmula Ib es:



**Compuesto 1b**

Para los Compuestos 1, 1a y 1b anteriores, Et representa etilo, OTf trifluorometanosulfonato y Boc *tert*-Butiloxicarbonilo.

El método de la presente invención acorta el tiempo de procedimiento y reduce el coste de bienes en comparación con los métodos de la técnica anterior. En particular, para la producción de lotes a escala comercial de compuestos

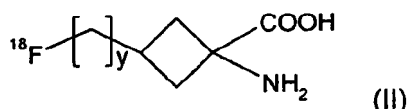
de Fórmula I, el método de la técnica anterior que usa una etapa de cromatografía de desarrollo rápido para purificar el compuesto de Fórmula Ib requeriría una columna de sílice grande y grandes cantidades de disolvente. Usando cristalización en lugar de cromatografía de desarrollo rápido, se evita el uso de grandes cantidades de disolventes, lo que proporciona un beneficio tanto en términos de coste como de seguridad del operador.

- 5 En una realización preferida, X es el grupo  $-O-SO_2-R^3$ . Lo más preferiblemente, cuando X es  $-O-SO_2-R^3$ , X se selecciona del grupo que consiste en toluenosulfonato, nitrobenzenosulfonato, benzenosulfonato, trifluorometanosulfonato, fluorosulfonato y perfluoroalquilsulfonato. En una realización especialmente preferida  $-O-SO_2-R^3$  es trifluorometanosulfonato.

- 10 El grupo  $-O-SO_2-R^3$  puede añadirse en la etapa (c) del método de la invención por reacción del compuesto de Fórmula I con un derivado electrófilo del grupo  $-O-SO_2-R^3$  deseado, que es un ejemplo de una "forma adecuada de X". Por ejemplo, donde se desea añadir trifluorometanosulfonato, el compuesto de Fórmula Ib puede hacerse reaccionar con anhídrido trifluorometanosulfónico.

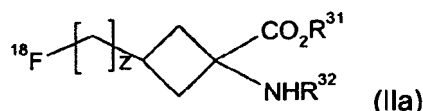
- 15 En una realización preferida alternativa, X es halógeno. Cuando X es halógeno lo más preferiblemente es bromo o cloro. La etapa (c) en donde X es un halógeno puede llevarse a cabo por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula Ib en donde X es cloro puede obtenerse por reacción del compuesto de Fórmula I con un reactivo que contiene cloruro, tal como cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo ( $PCl_5$ ), tricloruro de fósforo ( $PCl_3$ ), cada uno de los cuales son ejemplos de una "forma adecuada de X". Un compuesto de Fórmula Ib en donde X es bromo puede obtenerse por reacción del compuesto de Fórmula I con un reactivo que contiene bromo, tal como ácido bromhídrico (HBr) o tribromuro de fósforo ( $PBr_3$ ), de nuevo, cada uno de los cuales son ejemplos de una "forma adecuada de X".

- 20 El compuesto de Fórmula I es un compuesto precursor útil en la radiosíntesis de ciertos compuestos marcados con  $^{18}F$ . Por lo tanto, la presente invención también proporciona un método radiosintético para obtener un compuesto de Fórmula II:



- 25 en donde y es como se definió para v de la Fórmula I, en donde dicho método comprende:

- (i) proporcionar un compuesto de Fórmula I según el método definido en la presente memoria;
- (ii) reacción de dicho compuesto de Fórmula I con una fuente adecuada de  $^{18}F$ -fluoruro para obtener un compuesto de Fórmula IIa:



- 30 en donde  $R^{31}$ ,  $R^{32}$  y z son como se definieron para  $R^1$ ,  $R^2$  y v de la Fórmula I, respectivamente; y

- (iii) desprotección del compuesto de Fórmula IIa obtenido en la etapa (ii) para retirar  $R^{31}$  y  $R^{32}$ .

- 35 El ión  $[^{18}F]$ -fluoruro se obtiene típicamente como una disolución acuosa que es un producto de la irradiación de una diana de  $[^{18}O]$ -agua. Habitualmente, se llevan a cabo ciertas etapas a fin de convertir el  $[^{18}F]$ -fluoruro en un reactivo nucleófilo reactivo, antes de su uso en reacciones de radiomarcado nucleófilas. Como con fluoruraciones no radiactivas, estas etapas incluyen la eliminación de agua del ión  $[^{18}F]$ -fluoruro y la provisión de un contraión adecuado (Handbook of Radiopharmaceuticals 2003 Welch & Redvanly eds. Capítulo 6 págs. 195-227). Después la reacción de radiofluoración se lleva a cabo usando disolventes anhidros (Aigbirhio et al 1995 J Fluor Chem; 70: págs. 279-87).

- 40 Para mejorar la reactividad del ión  $[^{18}F]$ -fluoruro para reacciones de fluoruración se añade un contraión catiónico antes de la retirada de agua. El contraión debe poseer suficiente solubilidad dentro del disolvente de reacción anhidro para mantener la solubilidad del ión  $[^{18}F]$ -fluoruro. Por lo tanto, los contraiones que se han usado incluyen iones metálicos grandes pero suaves tales como rubidio o cesio, potasio complejoado con un criptando tal como Kryptofix<sup>TM</sup>, o sales de tetraalquilamonio. Un contraión preferido para reacciones de fluoruración es potasio complejoado con un criptando tal como Kryptofix<sup>TM</sup> debido a su buena solubilidad en disolventes anhidros y reactividad al fluoruro potenciada.

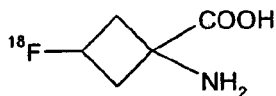
- 45 La etapa de desprotección (iii) se lleva a cabo por métodos que son bien conocidos por los expertos en la técnica. Se describe una amplia gama de grupos protectores, así como métodos para su retirada, en 'Protective Groups in Organic Synthesis', Theodorora W. Greene y Peter G.M. Wuts, (Cuarta Edición, John Wiley & Sons, 2007). En una

realización preferida, el grupo protector de carboxi R<sup>31</sup> se retira antes del grupo protector de amino R<sup>32</sup>. Por ejemplo, donde R<sup>31</sup> es Et puede ser retirado por hidrólisis básica, y donde R<sup>32</sup> es Boc puede ser retirado posteriormente por hidrólisis ácida.

5 El intervalo de definiciones adecuadas y preferidas de v proporcionado anteriormente para la Fórmula I se aplica igualmente a y y z de las Fórmulas II y IIa, respectivamente.

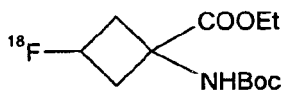
El intervalo de definiciones adecuadas y preferidas de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> proporcionado anteriormente para la Fórmula I se aplica igualmente a R<sup>31</sup> y R<sup>32</sup>, respectivamente, de las Fórmulas II y IIa.

En una realización preferida dicho compuesto de Fórmula II es:



**Compuesto 2**

10 y dicho compuesto de Fórmula IIa es:



**Compuesto 2a**

en donde Et es etilo y Boc es *tert*-Butiloxicarbonilo.

15 En una realización preferida, las etapas (ii) y (iii) se llevan a cabo en un sintetizador automatizado. Ahora los [<sup>18</sup>F]-radiotrazadores se preparan convenientemente a menudo en un aparato de radiosíntesis automatizado. Hay varios ejemplos disponibles en el mercado de tal aparato, que incluyen Tracerlab<sup>TM</sup> y Fastlab<sup>TM</sup> (ambos de GE Healthcare Ltd). Tal aparato comprende habitualmente un "cassette", a menudo desechable, en el que se realiza la radioquímica, que se ajusta al aparato a fin de realizar una radiosíntesis. El cassette incluye normalmente pasos de fluidos, un recipiente de reacción, y orificios para recibir viales de reactivos, así como cualesquiera cartuchos de extracción en fase sólida usados en etapas de limpieza post-radiosintéticas.

20 Un cassette típico para la síntesis automatizada de un compuesto de Fórmula II incluye:

- (i) un recipiente que contiene un compuesto de Fórmula I definido en la presente memoria; y
- (ii) medios para eluir el recipiente con una fuente adecuada de [<sup>18</sup>F]-fluoruro definido en la presente memoria.
- (iii) un cartucho de intercambio iónico para la retirada del [<sup>18</sup>F]-fluoruro en exceso; y,
- (iv) un cartucho para la desprotección del compuesto de Fórmula IIa para formar el compuesto de Fórmula II.

25 La invención se describirá ahora por medio de los siguientes ejemplos experimentales:

#### Breve descripción de los ejemplos

El Ejemplo 1 es un ejemplo comparativo que describe un método de la técnica anterior para obtener un compuesto de Fórmula I.

El Ejemplo 2 describe un método para obtener un compuesto de Fórmula I por medio de la presente invención.

#### 30 Lista de abreviaturas usadas en los ejemplos

ac acuoso

TLC cromatografía en capa fina

h hora(s)

mmol milimol(es)

35 ml mililitro(s)

g gramo(s)

p/p en peso

Et<sub>2</sub>O éter dietílico

min      minuto(s)

sat.      saturado

### Ejemplos

Ejemplo 1: Método de la técnica anterior para obtener el Compuesto 1

#### 5      1(a) Síntesis y purificación del Compuesto 1a

Se prepara 3-benciloxiciclobutan-1-ona según el método descrito por McConathy et al (Appl Rad Isotop 2003; 58: 657-666). Se hace reaccionar la 3-benciloxiciclobutan-1-ona con cianuro de potasio, carbonato de amonio y cloruro de amonio. Se aísla 5-(3-benciloxiciclobutano)hidantoína por cristalización de la mezcla de reacción y se le abre el anillo en Ba(OH)<sub>2</sub> (sat.) a reflujo. La mezcla de reacción se neutraliza con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, el BaSO<sub>4</sub> que precipita se retira por filtración y el aminoácido se aísla por evaporación del filtrado. El ácido 1-amino-3-benciloxiciclobutanocarboxílico se convierte en éster etílico del ácido 1-amino-3-benciloxi-ciclobutanocarboxílico mediante SOCl<sub>2</sub> y Et<sub>3</sub>N en etanol. La concentración de la mezcla de reacción a vacío da éster etílico del ácido 1-amino-3-benciloxi-ciclobutanocarboxílico aislado como una mezcla salina. El grupo amino se protege con Boc usando anhídrido de boc en Et<sub>3</sub>N y etanol. El éster etílico del ácido 3-benciloxi-1-*terc*-butoxicarbonilaminociclobutanocarboxílico (Compuesto 1a) se aísla por tratamiento extractivo, seguido de cromatografía de desarrollo rápido.

#### 1(b) Síntesis y purificación del Compuesto 1b

Se disolvió el Compuesto 1a (preparado según el Ejemplo 1(a); 31,83 g, 91 mmol) en etanol (600 ml) y ácido acético (8 ml, 139 mmol) en una atmósfera de N<sub>2</sub> en un matraz de reacción conectado a un suministro de H<sub>2</sub>. A la mezcla resultante se añadió Pd humedecido sobre carbón (6,28 g, 10% p/p). Se cerró el suministro de N<sub>2</sub> y el matraz de reacción se evacuó suavemente y se llenó con H<sub>2</sub>, el procedimiento se repitió dos veces. Se añadió H<sub>2</sub> adicional a la mezcla de reacción cuando fue necesario. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, hasta completarse la conversión (progreso de la reacción monitorizada por TLC). La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de fibra de vidrio y la pasta del filtro se lavó con etanol (160 ml) antes de evaporar el filtrado a vacío a <40°C para dar el Compuesto 1b bruto (24,64 g). El compuesto 1b bruto se redisolvió en diclorometano (500 ml), se añadió SiO<sub>2</sub> (65 g) y se evaporó a vacío a <40°C para dar un adsorbato para purificación cromatográfica.

Se cargó un sistema para cromatografía de desarrollo rápido: SiO<sub>2</sub> (360 g) en una columna de vidrio Ø=13 cm hasta una altura aproximada de 5 cm y se acondicionó con heptano seguido de heptano con 30% de acetato de etilo añadido. El compuesto bruto se cargó por la parte superior de la columna como adsorbato, se añadió cuidadosamente arena de playa (88 g) por la parte superior de la columna. Después se eluyó la columna con: heptano con 30% de acetato de etilo añadido (3 fracciones, en total 2.000 ml), heptano con 50% de acetato de etilo añadido (8 fracciones, en total 2.750 ml) y heptano con 70% de acetato de etilo añadido (8 fracciones, en total 4.000 ml). El producto se aisló en las fracciones 8-19, estas fracciones se combinaron y evaporaron a vacío a 38°C para dar el Compuesto 1b, 20,1 g (86%). Pureza por GC 99,8%.

#### 35      1(c) Síntesis y purificación del Compuesto 1

Se disolvió el Compuesto 1b (20,1 g, 78 mmol) en diclorometano (500 ml) y se añadió piridina (19 ml, 235 mmol), la disolución resultante se enfrió hasta <5°C y se añadió anhídrido trifílico (19,5 ml, 115 mmol) en porciones a lo largo de 30 min. la temperatura de reacción se mantuvo a <5°C durante la adición, tras completarse la adición la mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo durante 1 h (progreso de la reacción monitorizada por TLC), la reacción se inactivó por adición de agua (500 ml). La mezcla se extrajo con Et<sub>2</sub>O (950 ml), se descartó la fase acuosa, la fase orgánica se lavó con HCl (500 ml, 1M), salmuera (500 ml, sat. aq.) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (56 g). La mezcla bruta se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado, la pasta del filtro se lavó con Et<sub>2</sub>O (100 ml), el filtrado combinado se evaporó a vacío a <30°C para dar el Compuesto 1 bruto (28,11 g). El Compuesto 1 bruto se redisolvió en diclorometano (400 ml), se añadió SiO<sub>2</sub> (80 g) y se evaporó a vacío a <30°C para dar un adsorbato para purificación cromatográfica.

Se cargó un sistema para cromatografía de desarrollo rápido: SiO<sub>2</sub> (330 g) en una columna de vidrio Ø=7 cm hasta una altura aproximada de 19 cm y se acondicionó con pentano: éter dietílico (3:1). El compuesto bruto se cargó por la parte superior de la columna como adsorbato, se añadió cuidadosamente arena de playa (50 g) por la parte superior de la columna. Después se eluyó la columna con pentano: éter dietílico (3:1), tamaño de fracción 250 ml, el producto se aisló en las fracciones 5-12, que se combinaron y evaporaron a vacío a <30°C para dar el Compuesto 1, 21,94 g. A este material, en un matraz de evaporador, se añadió éter dietílico (50 ml) y se agitó lentamente en un evaporador a <35°C hasta que todos los sólidos se hubieron disueltos. Se apagó el calentamiento y se enfrió lentamente la mezcla hasta 25°C a lo largo de 1 h 5 min, se agitó lentamente la disolución durante 1 h y 20 min a temperatura ambiente durante 1 h 20 min. Posteriormente se enfrió la mezcla hasta <5°C y se mantuvo a esta temperatura durante 20 min, antes de enfriar adicionalmente la mezcla hasta <-20°C durante 15 min, y se agitó a esta temperatura durante 1 h 30 min. Se añadió heptano a la disolución (110 ml) y se agitó durante 1 h 20 min. Se recogieron los cristales por filtración en un embudo de vidrio sinterizado preenfriado, y se lavaron con heptano



enfriado en hielo (110 ml, <-5°C). La reacción dio el compuesto 1, 19,47 g (64 %), pureza por NMR + 99%.

Ejemplo 2: Método de la invención para obtener el Compuesto 1b

5 Se disolvieron 0,5300 g de Compuesto 1b bruto preparado según el método descrito en el Ejemplo 1(b) (es decir, incluyendo hidrogenación, filtración y evaporación pero no cromatografía de desarrollo rápido) en 5 ml de etanol absoluto a temperatura ambiente. La disolución se concentró lentamente soplando nitrógeno. Los cristales se nuclearon y crecieron durante el procedimiento. Después de aproximadamente una hora se detuvo la evaporación. La cantidad de etanol remanente fue 0,3500 g (0,43 ml), y la mezcla contenía una cantidad significativa de cristales. Se añadió 1 ml de n-heptano y la evaporación por soplado continuó. Cuando la mezcla del disolvente estuvo casi evaporada (quedaban aproximadamente 0,2 ml de disolvente), se detuvo la evaporación y se añadió 1 ml de n-heptano. Después de 15 min se retiraron por filtración los cristales y se lavaron con ~3 ml de n-heptano. Los cristales se secaron a vacío, el filtrado se evaporó soplando nitrógeno y después se secó a vacío. El rendimiento aislado fue 0,4873 g de cristales (91,9%), la recuperación entera 92,9%:

	Cantidad g	Rendimiento/bruto %	Rendimiento/Recup.	Pureza %	% de syn en el Compuesto 1b
Bruto	0,5300			99,3	84,1
Aguas madres	0,0051		1,0	45,4	44,4
Cristales	0,4873	91,9	99,0	99,8	84,6
Recuperado	0,4924	92,9			

15 Los cristales son bien filtrables, el tamaño puede ser controlado por la velocidad de evaporación y también por la velocidad de adición de n-heptano.

Ejemplo 3: Método para obtener el Compuesto 1b purificado a gran escala

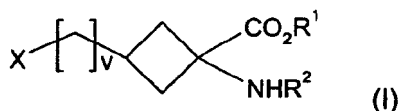
Bruto: Mezcla de reacción bruta a partir de la hidrogenación del compuesto 1a al Compuesto 1b como disolución en etanol después de una filtración del catalizador y un lavado. Etanol = 2,5-3,8 litros.

20 Equipo: Evaporador de vacío, matraz de evaporación, equipo de filtración. La operación puede ser realizada en un matraz de evaporador grande inicialmente, y transferencia a un matraz pequeño después de la reducción de volumen. Alternativamente, en un matraz pequeño de 500 o 1.000 ml de tamaño, rellenando el contenido continuamente o en pequeñas porciones.

1. La disolución transparente se concentra por evaporación en matraz a vacío hasta un volumen total de 100-200 ml. La disolución se nuclea y el producto cristaliza, formando una suspensión espesa.
- 25 2. Se añaden 200 ml de n-hexano y después de 10 min de agitación (rodado), la suspensión se concentra hasta aproximadamente 150 ml de volumen.
3. Se añade una nueva porción de 200 ml de n-heptano y se repite la Etapa 2.
4. Después de 30 min de rodado (temperatura ambiente o inferior) se filtra la suspensión y los cristales se lavan mediante n-heptano.
- 30 5. Los cristales se secan a vacío.

## REIVINDICACIONES

1. Un método para obtener un compuesto de Fórmula I:



en donde:

5  $R^1$  representa un grupo alquilo  $C_{1-5}$  de cadena lineal o ramificada;

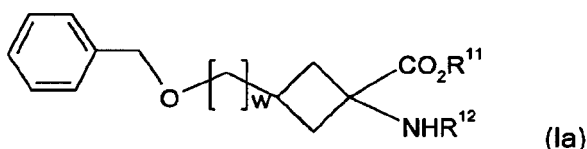
$R^2$  representa un grupo protector de amino;

v es un número entero de 0 a 4; y,

10 X representa un grupo saliente seleccionado de un halógeno o el grupo  $-O-SO_2-R^3$ , en donde  $R^3$  es un halógeno, un alquilo  $C_{1-10}$  de cadena lineal o de cadena ramificada, un haloalquilo  $C_{1-10}$  de cadena lineal o de cadena ramificada, y un arilo  $C_{6-10}$

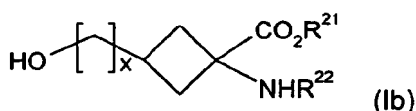
en donde dicho método comprende:

(a) desbencilación de un compuesto de Fórmula Ia:



en donde  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  y w son como se definieron para  $R^1$ ,  $R^2$  y w de la Fórmula I, respectivamente;

15 (b) cristalización de la mezcla de reacción de la etapa (a) para obtener el compuesto purificado de Fórmula Ib:



en donde  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  y x son como se definió para  $R^1$ ,  $R^2$  y w de la Fórmula I, respectivamente

20 (c) conversión del compuesto purificado de Fórmula I obtenido en la etapa (b) en un compuesto de Fórmula I por reacción con una forma adecuada de X, en donde X es como se definió para la Fórmula I y está en una forma que puede desplazar a la función hidroxilo en una reacción de sustitución.

2. El método definido en la reivindicación 1, en donde  $R^1$ ,  $R^{11}$  y  $R^{21}$  son etilo.

3. El método definido en la reivindicación 1 o bien la reivindicación 2, en donde  $R^2$ ,  $R^{12}$  y  $R^{22}$  se seleccionan del grupo que consiste en un grupo *t*-butoxicarbonilo, un grupo aliloxicarbonilo, un grupo ftalimida y un sustituyente N-bencilidenamina.

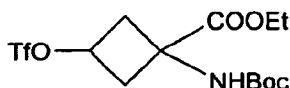
25 4. El método definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde v, w y x son 0 o 1.

5. El método definido en la reivindicación 1, en donde X es un grupo representado por el grupo  $-O-SO_2-R^3$ .

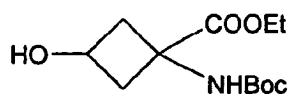
6. El método definido en la reivindicación 5, en donde X se selecciona del grupo que consiste en toluenosulfonato, nitrobenenosulfonato, benenosulfonato, trifluorometanosulfonato, fluorosulfonato, perfluoroalquilsulfonato, trimetilestannilo y trietilestannilo.

30 7. El método definido en la reivindicación 6, en donde X es trifluorometanosulfonato.

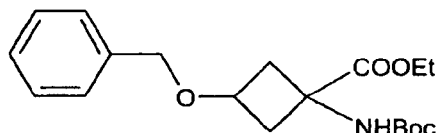
8. El método definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde dicho compuesto de Fórmula I es:



dicho compuesto de Fórmula Ib es:

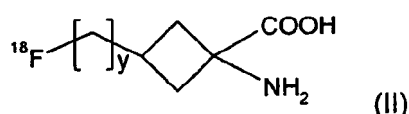


y dicho compuesto de Fórmula Ia es:



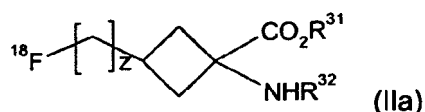
5 en donde Et es etilo, OTf es trifluorometanosulfonato y Boc es *tert*-Butiloxicarbonilo.

9. Un método radiosintético para obtener un compuesto de Fórmula II:



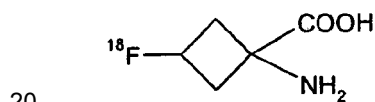
en donde y es como se definió para v en la reivindicación 1, en donde dicho método comprende;

- (i) proporcionar un compuesto de Fórmula I según el método definido en la reivindicación 1;
- 10 (ii) reacción de dicho compuesto de Fórmula I con una fuente adecuada de  $^{18}\text{F}$ -fluoruro para obtener un compuesto de Fórmula IIa:

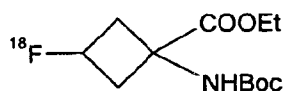


en donde  $\text{R}^{31}$ ,  $\text{R}^{32}$  y z son como se definieron en la reivindicación 1 para  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y v, respectivamente; y

- (iii) desprotección del compuesto de Fórmula IIa obtenido en la etapa (ii) para retirar  $\text{R}^{31}$  y  $\text{R}^{32}$ .
- 15 10. El método definido en la reivindicación 9, en donde dicha desprotección comprende la retirada de  $\text{R}^{31}$  seguido de la retirada de  $\text{R}^{32}$ .
11. El método definido en la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en donde  $\text{R}^{31}$  es etilo.
12. El método definido en una cualquiera de las reivindicaciones 9-11, en donde  $\text{R}^{32}$  es un grupo *t*-butoxicarbonilo.
13. El método definido en una cualquiera de las reivindicaciones 9-12, en donde dicho compuesto de Fórmula II es:



y dicho compuesto de Fórmula IIa es:



en donde Et es etilo y Boc es *tert*-Butiloxicarbonilo.

14. El método definido en la reivindicación 13, en donde dicha etapa de desprotección comprende la retirada de Et por hidrólisis básica y la retirada de Boc por hidrólisis ácida.

25

15. El método definido en una cualquiera de las reivindicaciones 9-14, en donde las etapas (ii) y (iii) se llevan a cabo en un sintetizador automatizado.