

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 657 894**

51 Int. Cl.:

C07C 269/06 (2006.01)

C07C 227/16 (2006.01)

A61K 51/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.03.2012 PCT/EP2012/053867**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.09.2012 WO12120025**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.03.2012 E 12707320 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.01.2018 EP 2683684**

54 Título: **Preparación de un derivado de ácido 1-amino-3-hidroxi-ciclobutano-1-carboxílico**

30 Prioridad:

08.03.2011 US 201161450177 P

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

07.03.2018

73 Titular/es:

GE HEALTHCARE LIMITED (100.0%)

Amersham Place

Little Chalfont, Buckinghamshire HP7 9NA, GB

72 Inventor/es:

FAIRWAY, STEVEN, MICHAEL y

ROLANDSGARD, MARIT

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 657 894 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Preparación de un derivado de ácido 1-amino-3-hidroxi-ciclobutano-1-carboxílico

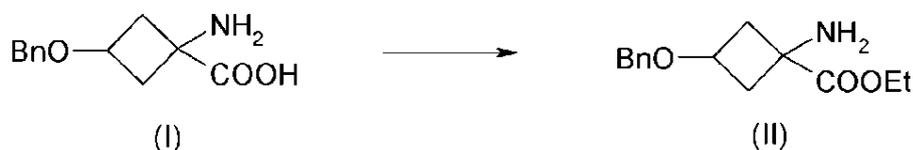
5 La invención se refiere a un procedimiento para preparar precursores de radiofármacos, y en particular derivados de aminoácidos protegidos que se usan como precursores para la producción de aminoácidos radiomarcados para usar en procedimientos de imagenología tales como la tomografía de emisión de positrones (PET). En particular, la invención se refiere a un procedimiento para preparar un precursor del agente de PET el ácido [¹⁸F]-1-amino-3-fluorociclobutanocarboxílico ([¹⁸F] FACBC).

10 El estudio de medicina nuclear representado por la tomografía por emisión de positrones (PET) es eficaz en el diagnóstico de una variedad de enfermedades que incluyen enfermedades cardíacas y cáncer. Estas técnicas implican administrar un agente marcado con un radioisótopo específico (en lo sucesivo denominado radiofármaco) a un paciente, seguido de la detección de los rayos γ emitidos directa o indirectamente por el agente. El estudio de medicina nuclear se caracteriza no solo por tener una alta especificidad y sensibilidad frente a las enfermedades, sino que también por la ventaja de proporcionar información sobre la funcionalidad de las lesiones, comparado con otras técnicas de estudio. Por ejemplo, la [¹⁸F]2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (“[¹⁸F]FDG”), un radiofármaco usado para el estudio por PET, tiende a concentrarse en la zona donde está potenciado el metabolismo de la glucosa, haciendo así posible detectar específicamente tumores en los que el metabolismo de la glucosa está potenciado. El estudio de medicina nuclear se lleva a cabo mediante el seguimiento de la distribución de un radiofármaco administrado, y los datos obtenidos varían según la naturaleza del radiofármaco. Por lo tanto, se han desarrollado diferentes radiofármacos para diferentes enfermedades, y algunos de ellos se incluyen en el uso clínico. Se han desarrollado, por ejemplo, diferentes agentes de diagnóstico de tumores, agentes de diagnóstico del torrente sanguíneo y agentes de cartografía de receptores.

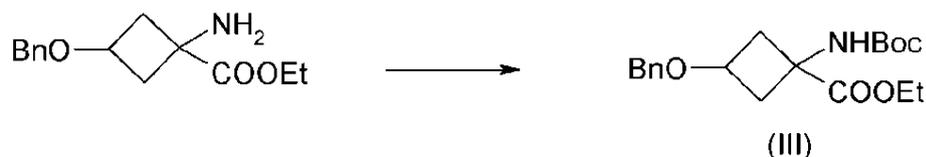
20 En los últimos años, se han diseñado una serie de compuestos aminoácidos marcados con halógeno radiactivo que incluyen el ácido [¹⁸F]-1-amino-3-fluorociclobutanocarboxílico ([¹⁸F]FACBC) como nuevos radiofármacos. El [¹⁸F]FACBC se considera que es eficaz como un agente de diagnóstico para tumores altamente proliferativos, porque tiene la propiedad de ser captado específicamente por transportadores de aminoácidos. Se buscan procedimientos mejorados para la preparación de [¹⁸F]FACBC y sus precursores.

30 El documento EP1978015 (A1) proporciona procedimientos para producir [¹⁸F]FACBC a pequeña escala. Uno de los compuestos intermedios en este procedimiento es el éster etílico del ácido 1-(N-(*t*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-ciclobutano-1-carboxílico (fórmula IV en el esquema 1 a continuación). En la etapa del procedimiento del documento EP1978015 (A1) para preparar este compuesto intermedio, se usa paladio seco a pH neutro. El esquema 1 muestra la síntesis en múltiples etapas, como se indica en el documento EP1978015 (A1) para preparar [¹⁸F]FACBC.

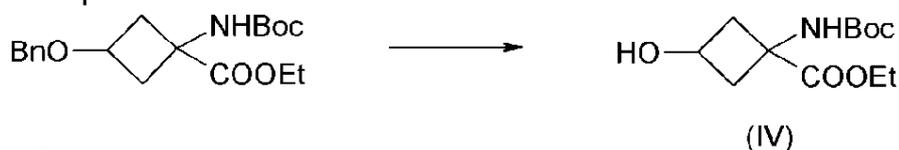
Etapa 1:



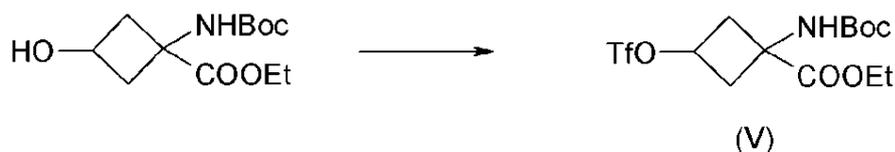
Etapa 2:



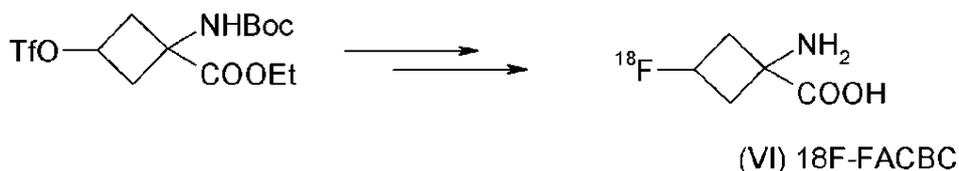
Etapa 3:



Etapa 4:



Etapa 5:

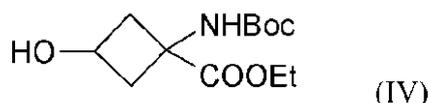


Esquema 1

En el esquema 1 anterior, BnO indica éter de bencilo, Boc indica carbamato de *terc*-butilo (*terc*-butoxicarbonilo) y OTf indica trifluorometanosulfonato.

- 5 Las últimas etapas de la síntesis de [¹⁸F]FACBC, llevadas a cabo en una unidad de sintetizador automático, se basan en el desplazamiento nucleófilo de un grupo triflato por [¹⁸F]fluoruro a partir del precursor de fórmula (V). El [¹⁸F]fluoruro se puede introducir con una disolución de Kryptofix (K222)₃ carbonato potásico, agua y acetonitrilo en el recipiente de reacción. El compuesto intermedio marcado con ¹⁸F después se somete a dos etapas de desprotección, donde se eliminan los grupos protectores etilo y Boc mediante hidrólisis básica y ácida, respectivamente.
- 10

El compuesto de fórmula (IV):

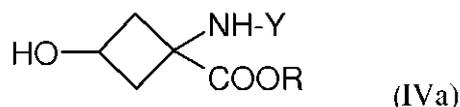


- 15 se denomina éster etílico del ácido 1-(*N*-(*t*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-ciclobutano-1-carboxílico. Este compuesto intermedio se prepara por hidrogenolisis del éster etílico del ácido 1-(*N*-(*t*-butoxicarbonil)amino)-3-benciloxi-ciclobutano-1-carboxílico (fórmula III), como se muestra en la etapa 3 del esquema 1. Dicha hidrogenolisis, o desbencilación, se puede llevar a cabo mediante el uso de un catalizador de paladio e hidrógeno gaseoso. A pequeña escala es aceptable el uso de un catalizador de paladio seco, pero a mayor escala sería mejor usar un catalizador de paladio húmedo desde el punto de vista de la seguridad, ya que el paladio es pirofórico en determinadas condiciones y por lo tanto puede arder. Sin embargo, cuando se llevaba a cabo esta hidrogenolisis a mayor escala y se cambiaba el paladio seco por paladio húmedo, se observaba que la eliminación del grupo bencilo
- 20

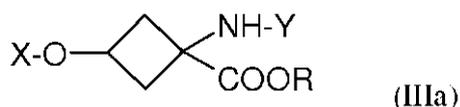
era incompleta, incluso después de varios días. A escala más pequeña y usando paladio seco, la reacción de hidrogenolisis se completaba después de 2-4 días.

Por lo tanto, se necesita un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (IV) que sea seguro y que llegue a completarse de forma eficaz.

- 5 Ahora se ha encontrado sorprendentemente que usando condiciones particulares el procedimiento se puede llevar a cabo con éxito usando paladio húmedo. El método de la invención evita, por lo tanto, el riesgo de ignición asociado con el paladio seco, y la reacción de hidrogenolisis se completa en un periodo de tiempo aceptable. La solución encontrada es reducir el pH del material de partida que comprende el compuesto que se va a someter a hidrogenolisis, y usar paladio húmedo.
- 10 Por lo tanto, en un primer aspecto, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula IVa:



a partir de un compuesto de fórmula IIIa:



- 15 en donde:

R es un etilo;

Y es un t-butoxicarbonilo (BOC);

X es bencilo;

- 20 en donde el procedimiento incluye ajustar el pH de un medio de reacción que comprende el compuesto de fórmula IIIa a 2,0-5,0 por adición de ácido acético, y llevar a cabo una hidrogenolisis de X usando un catalizador de paladio húmedo.

Por la expresión "grupo protector" se entiende un grupo que inhibe o suprime reacciones químicas indeseables, pero que está diseñado para ser suficientemente reactivo de modo que se puede escindir del grupo funcional en cuestión para obtener el producto deseado en condiciones suficientemente suaves que no modifican el resto de la molécula.

- 25 Los grupos protectores son bien conocidos para los expertos en la técnica y se describen en "Protective Groups in Organic Synthesis", Theodor W. Greene y Peter G. M. Wuts, (4ª Edición, John Wiley & Sons, 2007).

El resto Y es un grupo t-butoxicarbonilo (BOC).

El resto X es un grupo bencilo.

- 30 El compuesto de fórmula IVa es el compuesto de fórmula IV y el compuesto de fórmula IIIa es el compuesto de fórmula III, según el esquema 1.

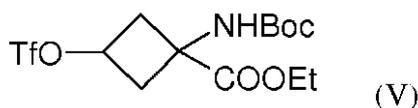
- El catalizador usado en el procedimiento de la invención está húmedo para evitar cualquier riesgo de ignición. El catalizador usado preferiblemente está en forma de una suspensión espesa y dicha suspensión incluye agua. En una realización, el catalizador húmedo incluye 30-70% en peso de agua, más preferiblemente 40-60% en peso de agua, y lo más preferiblemente 45-55% en peso de agua. En una realización particularmente preferida el catalizador húmedo incluye aproximadamente 50% en peso de agua. Además, el catalizador usado preferiblemente es un catalizador heterogéneo, que significa que incluye partículas sólidas del metal que está suspendido en el medio de reacción. El catalizador usado en la invención preferiblemente está distribuido sobre carbón finamente dividido, denominado paladio sobre carbón (Pd/C). Dichos catalizadores están disponibles en el mercado con una carga de metal de 1-30%, y estos se pueden usar en el método de la invención. La carga de metal, tal como la carga de paladio, es más preferiblemente 1-10% y lo más preferiblemente 5-10%. La cantidad de catalizador que se va a usar en el procedimiento depende del catalizador elegido y del porcentaje de carga. Por ejemplo, con un catalizador de paladio sobre carbón cargado al 10%, la cantidad de catalizador que se va a usar en el método de la invención es 1-30% en peso/compuesto, más preferiblemente 5-20% en peso/compuesto y lo más preferiblemente aproximadamente 10% en peso/compuesto. El "compuesto" en este contexto es el material de partida, es decir, un
- 35
- 40
- 45

La reacción de hidrogenolisis del procedimiento de la invención se lleva a cabo de forma catalítica usando una fuente de hidrógeno. La fuente de hidrógeno preferida es hidrógeno gaseoso.

Se ha encontrado sorprendentemente que cuando se lleva a cabo el procedimiento de la invención combinando el uso del catalizador húmedo y el ajuste del pH, la desbencilación se llevaba a cabo satisfactoriamente hasta completarse. El pH de un medio de reacción que comprende un compuesto de fórmula IIIa, tal como un compuesto de fórmula III, y un disolvente, se ajusta a 2,0-5,0 por adición de ácido acético. Más preferiblemente, el pH se ajusta a 2,5-3,5 y lo más preferiblemente a 3,0. Se ha encontrado sorprendentemente que la reacción de desbencilación en estas condiciones se completaba en un tiempo corto aceptable, al mismo tiempo que no afectaba al grupo protector de la función amina (grupo Y). Este grupo protector se elimina más tarde por hidrólisis ácida, y es crucial que no se elimine durante la etapa de deshidrogenolisis del procedimiento de la invención. Por lo tanto, en el procedimiento de la invención el compuesto de fórmula IIIa se disuelve en un disolvente y se mide el pH y se ajusta al nivel deseado por adición de ácido acético al medio de reacción. El disolvente usado para disolver el compuesto de fórmula IIIa, tal como el compuesto de fórmula III, es un disolvente polar, sea prótico o aprótico, y se selecciona preferiblemente del grupo de alcoholes, ésteres, éteres y disolventes clorados. El disolvente es más preferiblemente un alcohol y lo más preferiblemente etanol. La cantidad de disolvente debería ser suficiente para disolver completamente el compuesto de fórmula IIIa. La relación de mol/ml entre el compuesto de fórmula IIIa y el disolvente es, p. ej., entre 1:4 y 1:8.

El procedimiento de la invención es particularmente útil cuando se prepara a gran escala, tal como cuando se preparan 100 gramos o más, tal como 300 gramos o hasta 500 gramos o más, del compuesto de fórmula IVa. A escalas más pequeñas se puede usar un catalizador de metal del grupo del platino seco, pero cuando se aumenta la escala, por razones de seguridad es ventajoso usar dicho catalizador en forma húmeda. El procedimiento de la invención que incluye paladio húmedo y ajustar el pH del medio de reacción a 2,0-5,0 se ha encontrado que es mucho más seguro, más eficaz y también más barato puesto que la reacción de hidrogenolisis se completa en un tiempo corto. Sin la adición del ácido la reacción no se completaba, mientras que llevando a cabo el procedimiento de la invención la deshidrogenolisis se completa, tal como en cinco días o menos, preferiblemente en cuatro días o menos y lo más preferiblemente en 3 días o menos.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un procedimiento para preparar el compuesto precursor de ^{18}F -FACBC, de acuerdo con la fórmula V:



que incluye una etapa de preparar el compuesto de fórmula IV de acuerdo con el procedimiento del primer aspecto. OTf indica trifluorometanosulfonato. Y en la fórmula IVa es entonces Boc y R es etilo.

La invención se ilustra mediante el siguiente ejemplo.

Ejemplos

Ejemplo 1:

Se añadió éster etílico del ácido 1-(N-(*t*-butoxicarbonil)amino)-3-benciloxi-ciclobutano-1-carboxílico (compuesto de fórmula III) en diferentes cantidades a etanol (18,4-20,0 ml/g). Se llevaron a cabo varios ensayos para optimizar la reacción de desbencilación para preparar el éster etílico del ácido 1-(N-(*t*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxiciclobutano-1-carboxílico (compuesto de fórmula IV). Se añadieron diferentes cantidades de ácido acético al medio de reacción que comprendía el compuesto de fórmula III y etanol, para ajustar el pH a aproximadamente 3. Se usaron diferentes cantidades de paladio sobre carbón (10% de carga) para la deshidrogenolisis, ensayando los catalizadores tanto húmedos como secos. Las reacciones se siguieron por TLC. Los resultados se encuentran en la tabla 1.

Tabla 1:

Ensayo n°	Compuesto III (g)	Ácido acético (ml/g de compuesto III)	Pd-C (g/g de compuesto III)	% en peso Pd-C/ compuesto III (%)	Pd calidad	Tiempo de reacción (días)	Completado de la reacción por TLC
1	1		0,25	25	seco	4	Si
2	20		0,12	12	seco	2	Si
3	14		0,12	12	seco	3	Casi
4	270		0,12	12	seco	2	Si
5	30		0,12	12	seco	8	No
6	3		0,17	17	húmedo	8	No
7	3		1,316	131,6	húmedo	10	Si
8	3		0,379	37,9	seco	5	Casi
9	1	0,21	0,33	16,5	húmedo	2	Si
10	1	0,20	0,30	15	húmedo	2	Si
11	1	0,20	0,10	5	húmedo	4	Si
12	1	1,99	0,20	10	húmedo	2	Si
13	6	0,20	0,20	10	húmedo	3	Si
14	32	0,25	0,20	10	húmedo	2	Si

5 Se encontró que cuando se usaba el catalizador de paladio en la forma húmeda y se ajustaba el pH a aproximadamente 3, la reacción se completaba en solo 2-4 días. Sin ajustar el pH, llevando a cabo la reacción a pH neutro y usando paladio húmedo, la desbencilación o bien no se completaba, o bien tardaba tanto como 10 días en completarse.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar 100 gramos o más de un compuesto de fórmula IVa:



a partir de un compuesto de fórmula IIIa:



- 5 en donde:
- R es un grupo etilo;
- Y es t-butoxicarbonilo (BOC); y
- X es bencilo;
- 10 en donde el procedimiento incluye ajustar el pH de un medio de reacción que comprende el compuesto de fórmula IIIa a 2,0-5,0 por adición de ácido acético, y llevar a cabo la hidrogenólisis de X usando un catalizador de paladio húmedo.
2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, en donde el catalizador es paladio sobre carbón con una carga de paladio de 1-10%.
- 15 3. Un procedimiento como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el medio de reacción comprende además un disolvente.
4. Un procedimiento como se define en la reivindicación 3, en donde el disolvente es etanol.
5. Un procedimiento como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el pH se ajusta a 2,5-3,5.