

①9 **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENTAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 195 15 212 A1**

⑳ Aktenzeichen: 195 15 212.3
㉑ Anmeldetag: 28. 4. 95
㉒ Offenlegungstag: 31. 10. 96

⑤1 Int. Cl.⁶:
C 07 H 3/08
C 07 H 1/00
C 07 B 59/00
A 61 K 51/04
// C07B 51/00,A61K
101:02

⑦1 Anmelder:
Forschungszentrum Rossendorf eV, 01474
Schönfeld-Weißig, DE

⑦2 Erfinder:
Füchtner, Frank, Dr., 01277 Dresden, DE; Steinbach,
Jörg, Dr., 01277 Dresden, DE

⑤6 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
zu ziehende Druckschriften:
Chemical Abstracts: Vol.121, 1994, Ref. 9919f;
Vol. 98, 1983, Ref. 157394c;
WHISTLER, Roy L., et.al.: Methods In Carbohydrate
Chemistry, Academic Press, New York, 1963, Vol.II.,
S.215-220;
KOVAC, PAVOL: A short synthesis
of 2-deoxy- 2-fluoro-D-glucose. In: Carbohydrate
Research, 153, 1986, S.168-170;
KORYTNYK, W., VALENTEKOVIC-HORVAT, S.:
Reactions Of Glycals With Xenon Fluoride: An
Improved Synthesis
Of 2-Deoxy-2-Fluorosaccharides. In: Tetrahedron Letters
Vol.21, S. 1493-1496;
BUTCHARD, G.C., KENT, P.W.: Fluorocarbohydrates-
XXVIII. In: Tetra, Vol.35, No.20-H. S.2439-2443;

⑤4 Verfahren zur Herstellung von 2-[¹⁸F]Fluor-2-desoxy-D-glucose und 2-[¹⁸F]Fluor-2-desoxy-D-galactose

⑤7 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von
2- [¹⁸F] Fluor-2-desoxy-D-glucose und [¹⁸F] Fluor-2-desoxy-
D-galactose, bei dem ein Präkursor durch Fluorierung mit ¹⁸F
zur 2- [¹⁸F] Fluor-1 ,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glucose bzw.
2- [¹⁸F] Fluor-1 ,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-galactose reagiert und
das gewünschte [¹⁸F]FDG bzw. [¹⁸F] FDGal durch anschlie-
ßende hydrolytische Abspaltung der Acetyl-Schutzgruppen
erfolgt. Nach der Erfindung erfolgt diese Abspaltung der Schutz-
gruppen durch alkalische Hydrolyse in Gegenwart von
Alkalihydroxid-, Ammoniak-, Amin- sowie Alkyl- oder Arv-
lammoniumhydroxid-Lösungen. Da diese Hydrolyse bereits bei
Raumtemperatur erfolgt, wird der apparative Aufwand redu-
ziert. Die Hydrolyse ist innerhalb von nur einer Minute abge-
schlossen. Gleichzeitig werden höhere Ausbeuten bei guter
Stabilität des Endproduktes erzielt.

Beschreibung

Die Herstellung des Radiopharmakons 2-[¹⁸F]Fluor-2-desoxy-D-glucose ([¹⁸F]FDG) und 2-[¹⁸F]Fluor-2-desoxy-D-galactose ([¹⁸F]FDGal) erfolgt bekanntermaßen in den folgenden drei Prozeßschriften: /Stöcklin G. and Pike V. W. (1993) Radiopharmaceuticals for PET. Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, Boston, London; Coenen H. H., Pike V. W., Stöcklin G. and Wagner R. (1987) Recommendation for a practical production of [2-¹⁸F]Fluoro-2-Desoxy-D-Glucose. Appl. Radiat. Isot. 38,605-610/

- Fluorierung einer Vorläufersubstanz (Präkursor) mit ¹⁸F zur 2-[¹⁸F]Fluor-1,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glucose bzw. 2-[¹⁸F]Fluor-1,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-galactose
- Hydrolytische Abspaltung von Schutzgruppen (Acetylgruppen),
- Isolierung und Konditionierung des Endproduktes.

Die Fluorierung kann im Falle des [¹⁸F]FDG entweder durch nukleophiles oder elektrophiles Einführen von ¹⁸F in den Präkursor erfolgen, wobei 2-[¹⁸F]Fluor-1,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glucose entsteht. Im Falle des [¹⁸F]FDGal erfolgt die Fluorierung durch elektrophiles Einführen von ¹⁸F in den Präkursor, wobei 2-[¹⁸F]Fluor 1,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-galactose entsteht.

Anschließend werden die Schutzgruppen der 2-[¹⁸F]Fluor- 1,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glucose bzw. 2-[¹⁸F]Fluor- 1,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-galactose durch saure Hydrolyse mit vorzugsweise HCl bei Temperaturen um 120 °C abgespalten.

Durch eine Kombination von Flüssigkeits-Chromatographieschritten erfolgt die Isolierung des Endproduktes, das anschließend isotonisch eingestellt wird.

Mit der Erfindung soll der bisher sowohl apparativ als auch zeitlich aufwendige Schritt der hydrolytischen Abspaltung der Schutzgruppen vereinfacht werden.

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung von [¹⁸F]FDG bzw. [¹⁸F]FDGal erfolgt die Abspaltung der Schutzgruppen durch alkalische Hydrolyse der 2-[¹⁸F]Fluor- 1,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glucose bzw. 2-[¹⁸F]Fluor- 1,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-galactose in Gegenwart von Alkalihydroxid-, Ammoniak-, Amin- sowie Alkyl- oder Arylammoniumhydroxid-Lösungen bei Raumtemperatur bzw. der im Ergebnis der vorangegangenen Verfahrensschritte vorliegenden Temperatur des Reaktionsgemisches.

Die Hydrolyse von 2-[¹⁸F]Fluor- 1,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glucose bzw. 2-[¹⁸F]Fluor- 1,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-galactose in Gegenwart o.g. Lösungen zeichnet sich durch kurze Reaktionszeiten bei Raumtemperatur und hohe Ausbeuten aus. Mit dem Wegfall der bisher erforderlichen Aufheizung des Reaktionsgemisches ist eine Vereinfachung der apparativen Ausrüstungen für die [¹⁸F]FDG bzw. [¹⁸F]FDGal-Herstellung verbunden. Das Verfahren kann damit auch in jeder existierenden Anlage realisiert werden.

Durch das Vermeiden der thermischen Belastung während der Hydrolyse und der guten Stabilität des Endproduktes in alkalischen Lösungen werden Zersetzungsreaktionen vermieden. Daraus resultierend ist im Falle des nukleophilen Einführens von ¹⁸F in den Präkursor der anschließende Hydrolyseschritt vollständig, während nach elektrophile Einführen von ¹⁸F in den Präkursor die Ausbeute der alkalischen Hydrolyse im

Vergleich zur herkömmlichen sauren Hydrolyse um 20% höher liegt. Außerdem wird die Bildung des bisher entstehenden, in seiner pharmakologischen Wirkung unklaren Nebenproduktes 2-Desoxy-2-chloro-D-glucose bzw. 2-Desoxy-2-chloro-D-galactose ausgeschlossen.

Die Erfindung wird nachstehend anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert.

In den Beispielen 1 und 2 wird die Hydrolyse mit NaOH-Lösung ausgehend von den üblicherweise angewandten [¹⁸F]FDG-Herstellungsverfahren beschrieben. Im Unterschied dazu wird im Beispiel 3 ausgehend vom nukleophilen Austausch die Hydrolyse in Gegenwart von Tetrabutylammoniumhydroxid - Lösung erläutert.

Im Beispiel 4 wird ausgehend von der elektrophilen Fluorierung für die Herstellung von [¹⁸F]FDGal die Hydrolyse mit NaOH-Lösung dargestellt.

Beispiel 1

Als Vorläufersubstanz wird 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-O-trifluormethansulphonyl-beta-D-mannopyranose (FDG-Präkursor) eingesetzt, deren Fluorierung bekanntermaßen durch nukleophilen Austausch der Trifluormethansulfongruppe gegen [¹⁸F]Fluorid in Gegenwart von Kryptifix™ 2.2.2. in Acetonitril bei ca. 90 °C erfolgt. Anschließend wird das Lösungsmittel bei ca. 80 °C abgedampft.

Zum erfindungsgemäßen Abspalten der Schutzgruppen (Acetylgruppen) durch alkalische Hydrolyse werden dem Reaktionsgemisch 2 ml 0,3 M NaOH zugefügt. Die Hydrolyse erfolgt schon bei Raumtemperatur oder der sich aus der Prozeßführung ergebenden Temperatur. Nach Vermischen der Reaktanten ist die Hydrolyse innerhalb von nur einer Minute vollständig abgeschlossen. Die Reaktionsausbeute des Hydrolyseschrittes liegt bei 100%.

Beispiel 2

Als Vorläufersubstanz wird Tri-O-acetyl-D-glucal (FDG-Präkursor) eingesetzt, dessen Fluorierung bekanntermaßen durch elektrophile Addition von [¹⁸F]Acetylhypofluorit in Freon 11 bei Raumtemperatur erfolgt. Anschließend wird das Lösungsmittel bei Raumtemperatur abgedampft.

Das anschließende Abspalten der Schutzgruppen (Acetylgruppen) erfolgt nach der Erfindung durch alkalische Hydrolyse, indem zum Reaktionsgemisch 2 ml 0,3 M NaOH hinzugefügt werden. Die Hydrolyse erfolgt bei Raumtemperatur. Nach Vermischen der Reaktanten ist die Hydrolyse innerhalb von nur einer Minute vollständig abgeschlossen. Die Reaktionsausbeute des Hydrolyseschrittes ist im Vergleich zur bisher angewandten sauren Hydrolyse um etwa 20% höher.

Beispiel 3

Die Fluorierung der als Vorläufersubstanz eingesetzten 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-O-trifluormethansulphonyl-beta-D-mannopyranose (FDG-Präkursor) erfolgt nach /Brodack J. W., Dence C. S., Kilbourn M. R., Welch M. J. (1988) Robotic production of 2-Desoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucose: A routine method of synthesis using Tetrabutylammonium [¹⁸F]Fluoride. Appl. Radiat. Isot. 39,699-703/ durch nukleophilen Austausch der Trifluormethansulfongruppe gegen [¹⁸F]Fluorid in Gegenwart von Tetrabutylammoniumsalz in Acetonitril bei ca. 90 °C. Anschließend wird das Lösungsmittel bei ca. 80 °C

abgedampft.

Die erfindungsgemäße Herstellung des [¹⁸F]FDG erfolgt wiederum durch Abspalten der Schutzgruppen (Acetylgruppen) durch alkalische Hydrolyse. Dazu werden zum Reaktionsgemisch 1 ml 0,5 M Tetrabutylammoniumhydroxid-Lösung hinzugefügt. Die Hydrolyse erfolgt schon bei Raumtemperatur oder der sich aus der Prozeßführung ergebenden Temperatur. Nach Vermischen der Reaktanden ist die Hydrolyse innerhalb von nur einer Minute vollständig abgeschlossen. Die Reaktionsausbeute des Hydrolyseschrittes ist etwa 100%.

Beispiel 4

Als Vorläufersubstanz wird Tri-O-acetyl-D-galactal (FDGal-Präkursor) eingesetzt, dessen Fluorierung bekanntermaßen durch elektrophile Addition von [¹⁸F]Acetylhypofluorit in Freon 11 bei Raumtemperatur erfolgt. Anschließend wird das Lösungsmittel bei Raumtemperatur abgedampft.

Das anschließende Abspalten der Schutzgruppen (Acetylgruppen) erfolgt nach der Erfindung durch alkalische Hydrolyse, indem zum Reaktionsgemisch 2 ml 0,3 M NaOH hinzugefügt werden. Die Hydrolyse erfolgt bei Raumtemperatur. Nach Vermischen der Reaktanden ist die Hydrolyse innerhalb von nur einer Minute vollständig abgeschlossen. Die Reaktionsausbeute des Hydrolyseschrittes ist im Vergleich zur bisher angewandten sauren Hydrolyse um etwa 20% höher.

Die Isolierung des Endproduktes erfolgt in allen Beispielen bekanntermaßen anschließend an die Hydrolyse durch eine Kombination von Flüssigkeits-Chromatographieschritten. Danach wird die Lösung isotonisch eingestellt.

Da bei der Einstellung der Isotonie NaCl zum Einsatz kommt, wird mit der Verwendung des Natriumhydroxids bei der Hydrolyse das Eintragen von Fremdionen vermieden, und damit den Regeln der „Guten Herstellungspraxis“ für Pharmaka /Commission of the European Communities IIIB/6, „The rules governing medical products in the European Community, Vol. IV; Guide to good manufacturing practice for medical products.“ No. III/3973/89-EN, (1990), Brussels, Belgium/ entsprochen.

Patentanspruch

Verfahren zur Herstellung von 2-[¹⁸F]Fluor-2-desoxy-D-glucose und 2-[¹⁸F]Fluor-2-desoxy-D-galactose über den fluorierten Präkursor 2-[¹⁸F]Fluor-1,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glucose bzw. 2-[¹⁸F]Fluor-1,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-galactose und der sich anschließenden hydrolytischen Abspaltung der Acetyl-Schutzgruppen, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Abspaltung der Schutzgruppen durch alkalische Hydrolyse in Gegenwart von Alkalihydroxid-, Ammoniak-, Amin- sowie Alkyl- oder Arylammoniumhydroxid-Lösungen erfolgt.

