

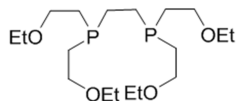
UN PROCESO MEJORADO PARA LA PREPARACIÓN DE TETROFOSMINA O SU SAL DE ADICIÓN DE ÁCIDO

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a un procedimiento
5 mejorado para la preparación de tetrofosmina o su sal de
adición de ácido. La presente invención también se
refiere al proceso para la preparación de sal de
disulfosalicilato de tetrofosmina.

Antecedentes de la Invención

10 Tecnecio (^{99m}Tc) tetrofosmina es un medicamento utilizado
en la medicina nuclear de imágenes cardíacas. Se vende
bajo la marca Myoview (GE Healthcare). El radioisótopo,
tecnecio-99m, está quelado por dos ligandos 1,2-bis-[bis-
(2-etoxietil) fosfino]etano, que pertenecen al grupo de
15 difosfinas y que se conocen como tetrofosmina y tienen la
fórmula estructural 1:



Fórmula 1

Los radiofármacos basados en ^{99m}Tc se usan comúnmente en
20 medicina nuclear de diagnóstico, especialmente para
formación de imágenes in vivo (por ejemplo, a través de
inmunoescintigrafía o radiomarcaje). Por lo general, los
kits en frío se fabrican por adelantado de acuerdo con
los estrictos requisitos de las Guías de Buenas Prácticas
25 de Fabricación (BPF), que contienen los ingredientes
químicos (por ejemplo, ligandos que coordinan ^{99m}Tc ,
conservantes) en forma liofilizada. El isótopo radiactivo
 ^{99m}Tc ($t_{1/2} = 6 \text{ h}$) se agrega a esos kits poco antes de la

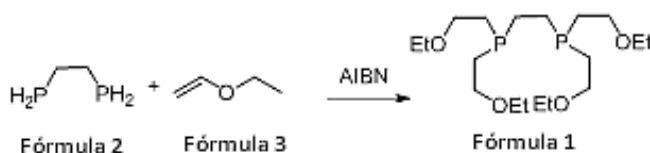
aplicación al paciente mediante inyección intravenosa o subcutánea.

El Tc-99m tetrofosmina es absorbido rápidamente por el tejido del miocardio y alcanza su nivel máximo en
5 aproximadamente 5 minutos. Aproximadamente el 66% de la dosis total inyectada se excreta dentro de las 48 horas posteriores a la inyección (40% de orina, 26% de heces). El Tc-99m tetrofosmina está indicado para su uso en imágenes gammagráficas del miocardio en condiciones de
10 estrés y descanso. Se usa para determinar áreas de isquemia reversible y tejido infartado en el corazón. También está indicado para detectar cambios en la perfusión inducida por estrés farmacológico (adenosina, lexiscan, dobutamina o persantina) en pacientes con
15 enfermedad arterial coronaria. Su tercera indicación es evaluar la función del ventrículo izquierdo (fracción de eyección) en pacientes que se cree que tienen enfermedad cardíaca. No se conocen contraindicaciones para el uso de Tc-99m tetrofosmina, pero se debe tener cuidado para
20 monitorear constantemente la función cardíaca en pacientes con enfermedad arterial coronaria conocida o sospechada. Se debe alentar a los pacientes a vaciar sus vejigas tan pronto como se recopilen las imágenes, y tan frecuentemente como sea posible después de las pruebas
25 para disminuir sus dosis de radiación, ya que la mayoría de la eliminación es renal. La dosis recomendada de Tc-99m tetrofosmina está entre 5 y 33 millicurios (185-1221 megabecquerels). Para una dosificación de estrés/reposo de dos dosis, la dosis típica es normalmente una dosis de
30 10 mCi, seguida de una a cuatro horas más tarde con una dosis de 30 mCi. La obtención de imágenes normalmente comienza 15 minutos después de la inyección.

El ^{99m}Tc -Tetrofosmina también se describe como útil para el diagnóstico de tumores, en particular de cáncer de mama y cáncer de glándula paratiroides, y para la investigación de resistencia a múltiples fármacos (RMF).

- 5 El documento US5045302 divulga ligandos de difosfina (L) que coordinan ^{99m}Tc , en donde un ejemplo preferido del mismo es el ligando de difosfina funcionalizado con éter 1,2-bis[bis(2-etoxi-etil)fosfino]etano de acuerdo con la Fórmula 1, llamado tetrofosmina ("P53"), que forma un
- 10 complejo dímico de tecnecio catiónico (V) dioxo fosfina, $[\text{TcO}_2\text{L}_2]$ con ^{99m}Tc , útil como agente de obtención de imágenes del miocardio. El Ejemplo 1 de dicha patente describió el procedimiento para preparar tetrofosmina haciendo reaccionar etil vinil éter, bis(difosfino)etano
- 15 en presencia de α -azo-isobutironitrilo (AIBN) en una botella de presión fischer equipada con una barra de agitación de teflón seguida de eliminación de materiales volátiles y material no destilable obtenido, según el Esquema 1 a continuación mencionado.

Esquema 1

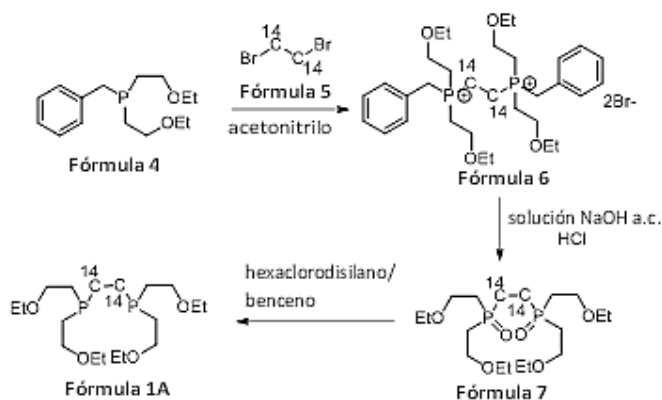


20

- El documento CN1184225C describe sales de tetrofosmina que contienen cloruro o bromuro o arilsulfonatos como contraiones cargados negativamente, que pueden usarse para la preparación de una composición radiofarmacéutica
- 25 de ^{99m}Tc -Tetrofosmina. De acuerdo con esta patente, el hidrocloreto de tetrofosmina es un líquido viscoso. Los propios experimentos de los inventores de la presente invención revelaron que las sales de haluro de

- tetrofosmina son aceites higroscópicos, que son complicados de manipular, por ejemplo cuando se pesa. Las propiedades oleosas e higroscópicas del hidrocloreto de tetrofosmina dificultan su uso en preparaciones farmacéuticas. Los intentos de sintetizar la sal de sulfosalicilato de tetrofosmina fallaron porque el material de partida ácido sulfosalicílico no era soluble en éter en la concentración especificada en la patente (3,4 g en 15 ml).
- 10 El documento WO2006/064175A1 describe que la tetrofosmina se convirtió en sulfosalicilato de tetrofosmina por reacción con 2,3 a 2,5 equivalentes molares de ácido sulfosalicílico a temperatura ambiente en etanol, seguido de recristalización en etanol/éter.
- 15 El documento WO2015/114002A1 se refiere a la sal de tetrafluoroborato de tetrafosmina y a su proceso para la preparación de la misma. Además, esta solicitud también describe una formulación de kit de un vial y dos viales con sal de tetrafluoroborato de tetrafosmina.
- 20 El artículo, de Actas del Simposio Internacional, 7°, Dresden, Alemania, 18-22 de junio de 2000, por Amersham Pharmacia Biotech UK Limited, titulado "La síntesis de [^{14}C]tetrofosmina, un compuesto vital para el desarrollo de Myoview, Síntesis y Aplicaciones de Compuestos Marcados Isotópicamente" revelaron un proceso para la
- 25 preparación de tetrofosmina según el Esquema 2 que se menciona a continuación:

Esquema 2

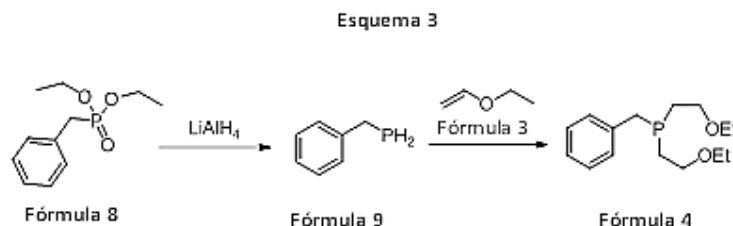


El material de partida era bis(2- etoxietil)bencilfosfina de Fórmula 4. Este se preparó a partir de bencilfosfonato, $\text{PhCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$ por reducción con hidruro de litio y aluminio para dar la bencilfosfina intermedia, PhCH_2PH_2 , seguido de una reacción de fotólisis en presencia de etil vinil éter para dar el compuesto de Fórmula 4. El compuesto de Fórmula 4 en acetonitrilo se trató con dibromo[$\text{U-}^{14}\text{C}$]etano para dar el compuesto de Fórmula 6, además se trató con exceso de hidróxido de sodio acuoso al 30% en etanol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se eliminó y el residuo se trató con ácido clorhídrico concentrado en exceso a 0 °C. El tratamiento acuoso dio el compuesto de Fórmula 7. A continuación, el compuesto de Fórmula 7 en benceno seco se trató con hexaclorodisilano y se hidrolizó con exceso de hidróxido de sodio acuoso al 30% a 0 °C. El tratamiento acuoso seguido de cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice dio [bisfosfinoetano-1,2- ^{14}C]tetrofosmina de fórmula 1A.

El artículo Polyhedron (1995), 14(8), 1057-65, titulado "Síntesis y caracterización de complejos de metales del Grupo 10 con una nueva fosfina de éter trifuncional. Las

estructuras cristalinas de rayos X de bis[bis(2-etoxietil)bencilfosfina]dicloroníquel(II) y bis[bis(2-etoxietil)bencilfosfina]clorofenilníquel(II)" reveló el proceso para la preparación de bis(2-etoxietil)bencilfosfina según el Esquema 3 mencionado a

5 continuación:



El compuesto bis (2-etoxietil) bencilfosfina de Fórmula 4 se preparó por primera reducción de dietilbencilfosfonato de Fórmula 8 usando hidruro de litio y aluminio para

10 obtener bencilfosfina de Fórmula 9 seguido de reacción de acoplamiento catalizada por radicales con etil vinil éter llevado a cabo usando fotólisis UV.

La tetrofosmina es extremadamente sensible al oxígeno atmosférico, lo que hace que la síntesis de la sustancia,

15 así como la fabricación y el manejo del kit sean complicados ya que la sustancia debe manipularse constantemente en una atmósfera libre de oxígeno.

La alta pureza y estabilidad en condiciones secas y controladas son requisitos fundamentales para los

20 compuestos químicos utilizados como ingredientes activos en productos farmacéuticos.

Los procedimientos descritos en la técnica anterior para la preparación del compuesto de fórmula 4 implican la

25 reacción de acoplamiento de bencilfosfina de fórmula 9 con etil vinil éter llevada a cabo usando condiciones

fotolíticas. Dicha tecnología es costosa ya que requiere instrumentos separados que incluyen instalaciones aisladas (para evitar la exposición a la radiación UV, etc.), y tampoco es adecuada para la producción a escala
5 comercial.

Por lo tanto, existe la necesidad de proporcionar un proceso para la preparación de tetrofosmina y sus productos intermedios sin usar condiciones fotolíticas.

La presente invención es principalmente para proporcionar
10 una forma estabilizada de tetrofosmina, que es estable en contacto con el oxígeno y permite una manipulación más fácil de la sustancia durante la síntesis y el control de calidad.

Muchas otras publicaciones describen el proceso para la
15 preparación de tetrofosmina y su sal. Todavía existe la necesidad de desarrollar un procedimiento simple, rentable, de alto rendimiento y fácil de implementar a escala industrial para la preparación de tetrofosmina o su sal de adición de ácido.

20 **Objeto de la invención**

El objetivo principal de la presente invención es proporcionar un proceso para la preparación de tetrofosmina o la sal de adición de ácido de la misma, que alivia los inconvenientes de los procesos de la
25 técnica anterior.

Un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento mejorado, eficiente, seguro y conveniente para la preparación de tetrofosmina o su sal de adición de ácido.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un proceso para la preparación de tetrofosmina o su sal de adición de ácido que implica el acoplamiento de la bencilfosfina con vinil etil éter para proporcionar
 5 bencilbis(2-etoxietil)fosfano; con la condición de que dicha etapa de acoplamiento no se lleve a cabo en condiciones fotolíticas; y además convertir el bencilbis(2-etoxietil)fosfano en tetrofosmina o su sal de adición de ácido.

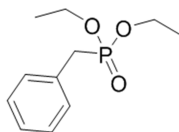
10 Además, otro objeto de la presente invención es proporcionar un proceso para la preparación de sal de disulfosalicilato de tetrofosmina.

Otro objeto más de la presente invención es proporcionar la forma polimórfica J de la sal de disulfosalicilato de
 15 tetrofosmina.

Resumen de la invención

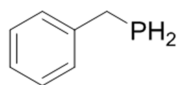
De acuerdo con la realización principal, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de tetrofosmina o una sal de adición de ácido
 20 del mismo, que comprende las etapas de:

a) reducir dietilbencilfosfonato de Fórmula 8



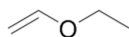
Fórmula 8

25 mediante tratamiento con un agente reductor adecuado en presencia de un disolvente adecuado, opcionalmente en presencia de catalizador, para proporcionar bencilfosfina de Fórmula 9;

**Fórmula 9**

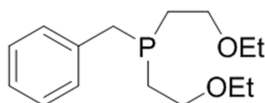
b) acoplar la bencilfosfina de Fórmula 9 con vinil etil éter de Fórmula 3

5

**Fórmula 3**

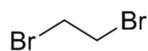
10

en presencia de disolvente y catalizador adecuados para proporcionar bencilbis (2-etoxietil)fosfano de Fórmula 4; con la condición de que dicho paso de acoplamiento no se lleve a cabo en condiciones fotolíticas;

**Fórmula 4**

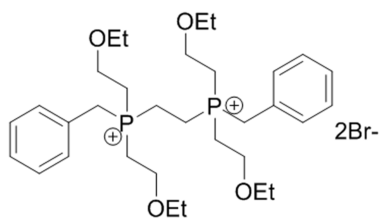
15

c) acoplar bencilbis(2-etoxietil)fosfano de Fórmula 4 con 1,2-dibromoetano de Fórmula 10,

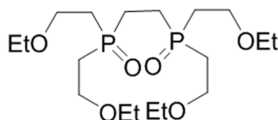
**Fórmula 10**

20

opcionalmente usando un disolvente adecuado, para proporcionar el bromuro de etano-1,2-diilbis(bencilbis(2-etoxietil)fosfonio) de Fórmula 11;

**Fórmula 11**

- d) convertir el bromuro de etano-1,2-diilbis(bencilbis(2-etoxietil)fosfonio) de Fórmula 11 usando una base adecuada en presencia de disolvente adecuado en óxido de etano-1,2-diilbis(bis(2-etoxietil)fosfina de Fórmula 12;

**Fórmula 12**

- e) desoxigenar óxido de etano-1,2-diilbis(bis(2-etoxietil)fosfina de Fórmula 12 usando el reactivo adecuado en presencia de un disolvente adecuado para obtener tetrofosmina, y;
- f) opcionalmente, convirtiendo tetrofosmina en la sal de adición de ácido de la misma.

De acuerdo con otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de tetrofosmina o una sal de adición de ácido de la misma que comprende los pasos de:

- a) reducir dietilbencilfosfonato de Fórmula 8 mediante tratamiento con hidruro de litio y aluminio en presencia de disolvente seleccionado de éter, hidrocarburo alifático o aromático y similares o una mezcla de los mismos para proporcionar bencilfosfina de Fórmula 9;

- b) acoplar la bencilfosfina de Fórmula 9 con vinil etil éter de Fórmula 3 en presencia de iniciador de radicales, opcionalmente usando disolvente, para proporcionar bencilbis(2-etoxietil)fosfano de Fórmula 4; con la condición de que dicho paso de acoplamiento no se lleve a cabo en condiciones fotolíticas;
- c) acoplar bencilbis(2-etoxietil)fosfano de Fórmula 4 con 1,2-dibromoetano de Fórmula 10 usando un disolvente seleccionado entre éster, cetona, nitrilo, hidrocarburos alifáticos o aromáticos, éteres, hidrocarburos halogenados y similares o una mezcla de los mismos para proporcionar bromuro de etano-1,2-diilbis(bencilbis(2-etoxietil)fosfonio) de Fórmula 11;
- d) convertir el bromuro de etano-1,2-diilbis(bencilbis(2-etoxietil)fosfonio) de fórmula 11 usando hidróxido de sodio acu. en presencia de disolvente alcohólico en óxido de etano-1,2-diilbis(bis(2-etoxietil)fosfina de Fórmula 12;
- e) desoxigenar óxido de etano-1,2-diilbis(bis(2-etoxietil)fosfina de Fórmula 12 usando hexaclorodisilano en presencia de disolvente aprótico para obtener tetrofosmina, y
- f) opcionalmente, convirtir tetrofosmina en la sal de adición de ácido de la misma.

De acuerdo con otra realización adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de tetrofosmina o una sal de adición de ácido de la mismo, que comprende los pasos de:

- a) reducir dietilbencilfosfonato de Fórmula 8 mediante tratamiento con hidruro de litio y aluminio en presencia de metil terciario butil éter para proporcionar bencilfosfina de Fórmula 9;
- 5 b) acoplar la bencilfosfina de Fórmula 9 con vinil etil éter de Fórmula 3 en presencia de α -azo-isobutironitrilo (AIBN) para proporcionar bencilbis(2-etoxietil)fosfano de Fórmula 4; con la condición de que dicho paso de acoplamiento no se
- 10 lleve a cabo en condiciones fotolíticas;
- c) acoplar bencilbis(2-etoxietil)fosfano de Fórmula 4 con 1,2-dibromoetano de Fórmula 10 usando acetonitrilo como disolvente para proporcionar el bromuro de etano-1,2-diilbis(bencilbis(2-
- 15 etoxietil)fosfonio) de Fórmula 11;
- d) convertir el bromuro de etano-1,2-diilbis(bencilbis(2-etoxietil)fosfonio) de Fórmula 11 usando hidróxido de sodio ac. en presencia de etanol como disolvente en óxido de etano-1,2-
- 20 diilbis(bis(2-etoxietil) fosfina de Fórmula 12;
- e) desoxigenar óxido de etano-1,2-diilbis(bis(2-etoxietil)fosfina de Fórmula 12 usando hexaclorodisilano en presencia de tolueno como disolvente para obtener tetrofosmina, y;
- 25 f) opcionalmente, convirtiendo tetrofosmina en la sal de adición de ácido de la misma.

De acuerdo con aún otra realización más, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de tetrofosmina o una sal de adición de ácido

30 de la misma que comprende los pasos de:

- 5 a) acoplar bencilfosfina de Fórmula 9 con vinil etil éter de Fórmula 3 para proporcionar bencilbis(2-etoxietil)fosfano de Fórmula 4; con la condición de que dicha etapa de acoplamiento no se lleve a cabo en condiciones fotolíticas; y;
- b) convertir adicionalmente el compuesto de Fórmula 4 en tetrofosmina o a sal de adición de ácido de la misma.

10 De acuerdo con aún otra realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de sal de disulfosalicilato de tetrofosmina, que comprende los pasos de:

- a) disolver ácido 5-sulfosalicílico en agua;
- 15 b) poner en contacto esta mezcla de reacción con tetrofosmina, y;
- c) aislar la sal de disulfosalicilato de tetrofosmina.

20 De acuerdo con aún otra realización más, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de sal de disulfosalicilato de tetrofosmina, que comprende los pasos de:

- a) disolver ácido 5-sulfosalicílico en agua;
- b) poner en contacto esta mezcla de reacción con la solución de tetrofosmina, y;
- c) aislar la sal de disulfosalicilato de tetrofosmina.

25 De acuerdo con todavía otra realización más, la presente invención proporciona la forma polimórfica J de la sal de disulfosalicilato de tetrofosmina que comprende los pasos de:

- a) disolver ácido 5-sulfosalicílico en agua;
- b) poner en contacto esta mezcla de reacción con tetrofosmina, y;
- c) aislar la sal de disulfosalicilato de tetrofosmina.

5 Descripción detallada de los dibujos:

La **Fig.1** es una ilustración de un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de sal de disulfosalicilato de tetrofosmina obtenida según el ejemplo 7.

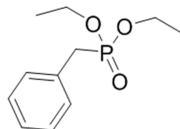
La **Fig.2.** es una ilustración de una Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB) de sal de disulfosalicilato de tetrafosmina obtenida de acuerdo con el ejemplo 7.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona un procedimiento eficaz e industrialmente ventajoso para la preparación de tetrofosmina o la sal de adición de ácido de la misma.

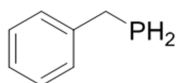
De acuerdo con la realización principal, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de tetrofosmina o una sal de adición de ácido de la misma, que comprende las etapas de:

- a) reducir dietilbencilfosfonato de Fórmula 8;



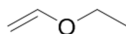
Fórmula 8

mediante tratamiento con un agente reductor adecuado en presencia de un disolvente adecuado, opcionalmente en presencia de catalizador, para proporcionar bencilfosfina de Fórmula 9;

**Fórmula 9**

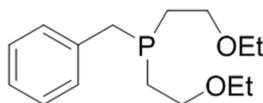
b) acoplar la bencilfosfina de Fórmula 9 con vinil etil éter de Fórmula 3;

5

**Fórmula 3**

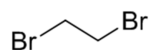
10

en presencia de disolvente y catalizador adecuados, para proporcionar bencilbis(2-etoxietil)fosfano de Fórmula 4; con la condición de que dicho paso de acoplamiento no se lleve a cabo en condiciones fotolíticas;

**Fórmula 4**

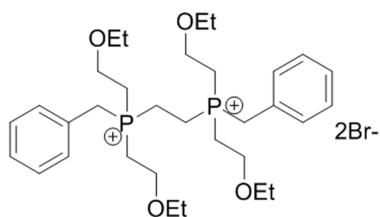
15

c) acoplar bencilbis(2-etoxietil)fosfano de Fórmula 4 con 1,2-dibromoetano de Fórmula 10;

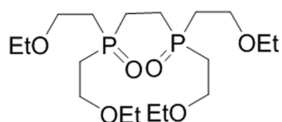
**Fórmula 10**

20

opcionalmente en presencia de disolvente adecuado, para proporcionar el bromuro de etano-1,2-diilbis(bencilbis(2-etoxietil)fosfonio) de Fórmula 11;

**Fórmula 11**

- d) convertir bromuro de etano-1,2-diilbis(bencilbis(2-etoxietil)fosfonio) de Fórmula 11 usando una base adecuada en presencia de disolvente adecuado en óxido de etano-1,2-diilbis(bis(2-etoxietil)fosfina de Fórmula 12;

**Fórmula 12**

- e) desoxigenar óxido de etano-1,2-diilbis(bis(2-etoxietil)fosfina de Fórmula 12 usando el reactivo adecuado en presencia de un disolvente adecuado para obtener tetrofosmina, y ;
- f) opcionalmente, convertir tetrofosmina en la sal de adición de ácido de la misma.

De acuerdo con otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de tetrofosmina o su sal de adición de ácido, que comprende los pasos de:

- a) reducir dietilbencilfosfonato de Fórmula 8 mediante tratamiento con hidruro de litio y aluminio en presencia de disolvente seleccionado de éter, hidrocarburos alifáticos o aromáticos y similares o

una mezcla de los mismos para proporcionar bencilfosfina de Fórmula 9;

5 b) acoplar la bencilfosfina de Fórmula 9 con vinil etil éter de Fórmula 3 en presencia de catalizador iniciador de radicales, opcionalmente usando disolvente, para proporcionar bencilbis(2-etoxietil)fosfano de fórmula 4; con la condición de que dicho paso de acoplamiento no se lleve a cabo en condiciones fotolíticas;

10 c) acoplar bencilbis(2-etoxietil)fosfano de Fórmula 4 con 1,2-dibromoetano de Fórmula 10 usando un disolvente seleccionado entre éster, cetona, nitrilo, hidrocarburos alifáticos o aromáticos, éteres, hidrocarburos halogenados y similares o una
15 mezcla de los mismos para proporcionar bromuro de etano-1,2-diilbis(bencilbis(2-etoxietil)fosfonio) de Fórmula 11;

d) convertir el bromuro de etano-1,2-diilbis(bencilbis(2-etoxietil)fosfonio) de fórmula
20 11 usando hidróxido de sodio acu. en presencia de disolvente alcohólico en óxido de etano-1,2-diilbis(bis(2-etoxietil)fosfina de Fórmula 12;

e) desoxigenar óxido de etano-1, 2-diilbis(bis(2-etoxietil)fosfina de fórmula 12 usando
25 hexaclorodisilano en presencia de disolvente aprótico para obtener tetrofosmina, y;

f) opcionalmente, convertir tetrofosmina en la sal de adición de ácido de la misma.

La primera etapa implica la reducción de
30 dietilbencilfosfonato de Fórmula 8 mediante tratamiento con un agente reductor adecuado en presencia de un

- disolvente adecuado y con o sin el uso del catalizador para proporcionar bencilfosfina de Fórmula 9. Generalmente la reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de -10 a 50 °C durante unos minutos a pocas
- 5 horas o hasta que se complete la reacción. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 20 a 40 °C, más preferiblemente la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 25 a 35 °C y se tarda de 12 a 18 horas en completarse la reacción.
- 10 Una vez completada la reacción, la bencilfosfina de Fórmula 9 se aísla o puede proceder sin aislamiento para la siguiente etapa.

El agente reductor usado en la etapa a) puede seleccionarse del grupo que comprende hidruro de metal

15 alcalino o álcali tal como hidruro de sodio, borohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio (LAH), vitruro, hidruro de diisobutilaluminio, hidruro de litio trialcóxido de aluminio, preferiblemente agente reductor usado es hidruro de litio y aluminio.

- 20 El disolvente adecuado para la reducción en la etapa a) se puede seleccionar del grupo que comprende éteres, hidrocarburos alifáticos o aromáticos y similares o mezclas de los mismos. Los éteres se seleccionan del grupo que comprende dietil éter, metil *terc*-butil éter (MTBE),
- 25 diisopropil éter, tetrahidrofurano (THF), dioxano; hidrocarburos alifáticos o aromáticos hexano, heptano, tolueno, xileno, benceno y similares o mezclas de los mismos, preferiblemente un disolvente adecuado usado es metil *terc*-butil éter (MTBE).

30

La siguiente etapa implica el acoplamiento de bencilfosfina de Fórmula 9 con vinil etil éter de Fórmula

3 en presencia de disolvente y catalizador adecuados para proporcionar el compuesto de Fórmula 4. Esta etapa de acoplamiento no se lleva a cabo usando condiciones fotolíticas. En general, la reacción se puede llevar a
 5 cabo a una temperatura de 60 °C a la temperatura de reflujo durante unos minutos a unas pocas horas o hasta que se complete la reacción. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 70 °C a la temperatura de reflujo, más preferiblemente se lleva a
 10 cabo la reacción a una temperatura de 80 a 90 °C durante 18 a 26 horas.

El catalizador utilizado para el acoplamiento en la etapa b) se puede seleccionar a partir de compuestos iniciadores de radicales tales como α -azo-
 15 isobutironitrilo (AIBN), 1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo) (ABCN), terc-amil peroxibenzoato, 4,4'-azobis(ácido 4-cianovalérico), 2,2-bis(terc-butilperoxi)butano, 1,1-bis(terc-butilperoxi)ciclohexano, 2,5-bis(terc-butilperoxi)-2,5-dimetilhexano,
 20 2,5-bis(terc-butilperoxi)-2,5-dimetil-3-hexano, Bis(1-(terc-butil peroxi)-1-metil etil)benceno, 1,1-bis(terc-butilperoxi)-3,3,5-trimetilciclohexano, peróxido de terc-butilhidro, peracetato de terc-butilo, peróxido de terc-butilo, peroxibenzoato de terc-butilo,
 25 carbonato de terc-butilperoxi isopropilo, hidroperóxido de cumeno, peróxido de ciclohexanona, peróxido de dicumilo, peróxido de lauroilo, peróxido de 2,4-pentanodiona, ácido peracético, peróxido de persulfato de potasio benzoilo ((PhCOO)₂), peróxido de metil etil
 30 cetona, peróxido de acetona; preferiblemente el catalizador usado es α -azo-isobutironitrilo (AIBN).

Además, después de aislar el compuesto de Fórmula 4 o puede ser sin aislamiento reaccionar con 1,2-dibromoetano de Fórmula 10 en presencia o ausencia de disolvente adecuado para proporcionar el compuesto de Fórmula 11.

- 5 Generalmente, la reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de 60 °C a temperatura de reflujo durante unos minutos a unas pocas horas o hasta la finalización de la reacción. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 70 °C a temperatura de reflujo,
10 más preferiblemente la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 80 a 90 °C durante 16 a 24 horas.

- El disolvente adecuado para el acoplamiento en la etapa c) incluye, pero no se limita a, disolventes orgánicos seleccionados del grupo que comprende ésteres, cetonas,
15 nitrilos, hidrocarburos alifáticos o aromáticos, éteres o mezclas de los mismos. Preferiblemente, se selecciona entre acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo, acetona, propanona, butanona, metil isobutil cetona, acetonitrilo (ACN), butironitrilo, acrilonitrilo,
20 tolueno, xilenos, éter dietílico, metil terc-butil éter (MTBE), éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF), dioxano y similares o mezclas de los mismos, más preferiblemente el disolvente utilizado es acetonitrilo (ACN)

- 25 La conversión del compuesto de Fórmula 11 en el compuesto de Fórmula 12 se realiza usando una base y un disolvente adecuados. Generalmente, la hidrólisis se puede llevar a cabo a una temperatura de 20 °C a temperatura de reflujo durante unos minutos a unas pocas horas o hasta que se
30 complete la reacción. Preferiblemente, la hidrólisis se lleva a cabo a una temperatura de 20 °C a 60 °C, más preferiblemente la hidrólisis se lleva a cabo a una temperatura de 25 a 35 °C durante 8 a 14 horas.

El disolvente adecuado usado en la etapa d) incluye, pero no se limita a, disolventes orgánicos seleccionados del grupo que comprende agua, alcoholes, nitrilo y similares o mezclas de los mismos. Preferiblemente, se seleccionan
5 entre metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, más preferiblemente los disolventes usados son etanol y agua.

La base utilizada en la etapa d) se puede seleccionar de base orgánica o inorgánica, en la que la base inorgánica
10 se selecciona de hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos seleccionados de tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio e hidróxido de cesio, carbonato de sodio, carbonato de potasio,
15 carbonato de calcio, carbonato de magnesio, carbonato de cesio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de calcio, bicarbonato de magnesio, bicarbonato de cesio, y similares o mezclas de los mismos; preferiblemente la base usada es hidróxido de
20 sodio.

La etapa adicional implica desoxigenar el compuesto de Fórmula 12 usando el reactivo adecuado en presencia de un disolvente adecuado para obtener tetrofosmina. En general, la reacción se puede llevar a cabo a una
25 temperatura de 60 °C a temperatura de reflujo durante unos minutos a unas pocas horas o hasta que se complete la reacción. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 70 °C a temperatura de reflujo, más preferiblemente la reacción se lleva a cabo a una
30 temperatura de 80 a 90 °C durante 8 a 14 horas.

El reactivo adecuado para la desoxigenación en la etapa e) se puede seleccionar de hexaclorodisilano,

triclorosilano, alquil diclorosilano, preferiblemente el reactivo utilizado es hexaclorodisilano.

El disolvente adecuado para la desoxigenación en la etapa e) incluye, pero no se limita a, disolventes orgánicos seleccionados del grupo que comprende hidrocarburos alifáticos o aromáticos, disolventes de cloro y similares o mezclas de los mismos. Preferiblemente, el disolvente utilizado se selecciona de hexano, heptano, tolueno, xileno, benceno, más preferiblemente el disolvente usado es tolueno.

Además, convertir la tetrofosmina en su sal de adición de ácido al reaccionar con el ácido adecuado.

El ácido adecuado usado para la preparación de la sal de adición de ácido de tetrafosmina de la misma puede seleccionarse entre ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfosalicílico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido gentísico y similares.

De acuerdo con otra realización adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de tetrofosmina o una sal de adición de ácido de la misma, que comprende los pasos de:

a) reducir dietilbencilfosfonato de Fórmula 8 mediante tratamiento con hidruro de litio y aluminio en presencia de metil terciario butil éter para proporcionar bencilfosfina de Fórmula 9;

b) acoplar la bencilfosfina de Fórmula 9 con vinil etil éter de Fórmula 3 en presencia de α -azoisobutironitrilo (AIBN) para proporcionar bencilbis(2-etoxietil)fosfano de Fórmula 4; con la

condición de que dicha etapa de acoplamiento no se lleve a cabo en condiciones fotolíticas;

5 c) acoplar bencilbis(2-etoxietil)fosfano de Fórmula 4 con 1,2-dibromoetano de Fórmula 10 usando acetonitrilo como disolvente para proporcionar el bromuro de etano-1,2-diilbis(bencilbis(2-etoxietil)fosfonio) de Fórmula 11;

10 d) convertir el bromuro de etano-1,2-diilbis(bencilbis(2-etoxietil)fosfonio) de Fórmula 11 usando hidróxido de sodio acu. en presencia de etanol como disolvente en óxido de etano-1,2-diilbis(bis(2-etoxietil)fosfina de Fórmula 12;

15 e) desoxigenar óxido de etano-1,2-diilbis(bis(2-etoxietil)fosfina de Fórmula 12 usando hexaclorodisilano en presencia de tolueno como disolvente para obtener tetrofosmina, y;

f) opcionalmente, convertir la tetrofosmina en la sal de adición de ácido de la misma.

20 De acuerdo con aún otra realización más, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de tetrofosmina o su sal de adición de ácido que comprende los pasos de:

25 a) acoplar bencilfosfina de Fórmula 9 con vinil etil éter de Fórmula 3 para proporcionar bencilbis(2-etoxietil)fosfano de Fórmula 4; con la condición de que dicha etapa de acoplamiento no se lleve a cabo en condiciones fotolíticas; y,

30 b) convertir adicionalmente el compuesto de Fórmula 4 en tetrofosmina o una sales de adición de ácido de la misma.

De acuerdo con aún otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de sal de disulfosalicilato de tetrofosmina, que comprende las etapas de:

- 5 a) disolver ácido 5-sulfosalicílico en agua;
- b) agregar esta mezcla de reacción en tetrofosmina, y;
- c) aislar la sal de disulfosalicilato de tetrofosmina.

De acuerdo con aún otra realización más, la presente invención proporciona un procedimiento para la
10 preparación de sal de disulfosalicilato de tetrofosmina que comprende las etapas de:

- a) disolver ácido 5-sulfosalicílico en agua;
- b) poner en contacto esta mezcla de reacción con la
 solución de tetrofosmina, y;
- 15 c) aislar la sal de disulfosalicilato de tetrofosmina.

El disolvente utilizado para la preparación de la solución en la etapa b) puede seleccionarse del grupo que comprende agua, alcohol, nitrilo y similares o mezclas de los mismos, preferiblemente el disolvente usado es agua.

20 De acuerdo con todavía otra realización más, la presente invención proporciona la forma polimórfica J de la sal de disulfosalicilato de tetrofosmina que comprende las etapas de:

- a) disolver ácido 5-sulfosalicílico en agua;
- 25 b) poner en contacto esta mezcla de reacción con la
 tetrofosmina, y;
- c) aislar la sal de disulfosalicilato de tetrofosmina.

La impureza se forma junto con el compuesto de fórmula 11, que se caracterizó por LCMS a m/z 285. Dicha impureza se eliminó adicionalmente al ponerse en contacto con el disolvente, tal como un disolvente cetónico, preferiblemente acetona.

El kit MYOVIEW de 30 ml se presenta en un paquete de cinco viales multidosis para la preparación de una inyección intravenosa de tecnecio Tc99m tetrofosmina que se utilizará para la delineación gammagráfica de regiones de isquemia miocárdica reversible en presencia o ausencia de miocardio infartado y para la evaluación de la función ventricular. Cada vial contiene una mezcla liofilizada, no pirogénica, estéril, previamente predispensada, de 1,38 mg de tetrofosmina [6,9-bis(2-etoxietil)-3,12-dioxa-6,9]difosfatotradecano], 0,09 mg de dihidrato de cloruro estannoso (mínimo estaño estannoso 0.015 mg, estaño total y estaño estánnico 0.0522 mg), 1.92 mg de sulfosalicilato disódico, 3 mg de D-gluconato de sodio, 11 mg de hidrógeno carbonato de sodio y 3 mg de ácido ascórbico. El polvo liofilizado se sella bajo una atmósfera de nitrógeno con un cierre de goma. El producto no contiene conservantes antimicrobianos

• MYOVIEW (Producto de droga)

El kit comprende cinco viales que contienen una mezcla liofilizada, no pirogénica, estéril de tetrofosmina, dihidrato de cloruro estannoso, sulfosalicilato de disodio, D-gluconato de sodio e hidrogenocarbonato de sodio, junto con un número apropiado de marcadores de radiación, y un inserto de paquete.

Cada vial de MYOVIEW contiene una mezcla previamente dispensada, estéril, no pirogénica, liofilizada de 0.23 mg de tetrofosmina [6,9-bis(2-etoxietil)-3,12-dioxa-6,9-

difosfatotradecano], 30 µg de cloruro estannoso dihidrato (mínimo de estaño estannoso 5,0 µg; máximo total de estaño y estaño estánnico 15,8 µg), 0,32 mg de sulfosalicilato disódico y 1,0 mg de gluconato de sodio, y 1,8 mg de hidrogenocarbonato de sodio. El polvo liofilizado se sella bajo una atmósfera de nitrógeno con un cierre de goma y no contiene conservante antimicrobiano.

Las principales ventajas realizadas en la presente invención son que el proceso no implica el uso de la reacción fotolítica para la preparación del intermedio de Fórmula 4, otros compuestos intermedios son estables y sólidos que pueden aislarse, purificarse mediante cristalización, ampliarse convenientemente para la producción a escala industrial de tetrofosmina o su sal de adición de ácido. El proceso es simple, económico, con un alto rendimiento, eficiente desde el punto de vista operativo y respetuoso con el medio ambiente.

Aunque los siguientes ejemplos ilustran la presente invención con más detalle, sin embargo los ejemplos no pretenden en modo alguno limitar el alcance de la presente invención. Por lo tanto, será fácilmente evidente para un experto en la materia que se pueden hacer diversas sustituciones y modificaciones a la invención descrita en este documento sin apartarse del alcance y el espíritu de la invención. Por lo tanto, debe entenderse que aunque la presente invención se ha descrito específicamente mediante realizaciones preferidas y características opcionales, los expertos en la técnica pueden recurrir a las modificaciones y variaciones de los conceptos aquí divulgados y que tales modificaciones y variaciones se consideran dentro del alcance de la invención.

Ejemplo 1**Preparación de bencilfosfina:**

5 Una mezcla de hidruro de litio y aluminio (25 g) en metil
terc-butil éter (MTBE) (800 ml) se enfrió de 0 a 5°C y se
añadió una solución de dietilbencilfosfonato en metil
terc-butil éter (100 g en 200 ml). La temperatura de la
mezcla de reacción se elevó de 25 a 30°C y se agitó
10 durante 14 a 16 horas. Una vez completada la reacción, la
mezcla de reacción se enfrió de 0 a 5 °C y se añadió
lentamente ácido clorhídrico 6N. Se elevó adicionalmente
la temperatura de la mezcla de reacción de 25 a 30°C y se
agitó durante 30-45 minutos. Las capas se separaron, la
15 capa acuosa se extrajo con MTBE (250 ml) y la capa
orgánica combinada se lavó con agua desoxigenada. La capa
orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró
para obtener el compuesto del título como un líquido no
destilable.

20

Ejemplo 2**Preparación de bencilbis(2-etoxietil)fosfano:**

A una mezcla de bencilfosfina (obtenida del ejemplo 1) y
25 vinil etil éter (250 ml) en un matraz a presión RB se
añadió α -azo-isobutironitrilo (AIBN) (1,5 g). La mezcla
de reacción resultante se mantuvo entre 80 y 90 °C
durante 14 a 16 horas. La mezcla se enfrió de 20 a 30 °C
y se añadió AIBN (0,5 g), luego continuó calentando la
30 mezcla de reacción a 80 a 90 °C durante 6 a 7 horas. Una
vez completada la reacción, la mezcla de reacción se dejó
enfriar a temperatura ambiente y se destiló al vacío para
obtener el compuesto del título como un aceite (107 g).

35 **Ejemplo 3**

Preparación de bromuro de etano-1,2-diilbis(bencilbis(2-etoxietil)fosfonio):

A una mezcla de bencilbis(2-etoxietil)fosfano 107.g) en acetonitrilo (100 ml) en una botella a presión se añadió
 5 1,2-dibromoetano (30,5 g). La mezcla de reacción se mantuvo entre 80 y 90 °C durante 20 a 25 horas. Una vez completada la reacción, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 45 a 60 minutos para obtener el sólido. Al sólido obtenido se añadió
 10 metil terc-butil éter (MTBE) (500 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 a 3 horas. La masa de reacción se filtró, se lavó con MTBE y se secó por succión. Además, el sólido filtrado se calentó en acetona (400 ml) de 50 a 55°C durante 2 a 3 horas. A
 15 continuación, se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se agitó, se filtró y se lavó con acetona para obtener el compuesto del título como un sólido blanco. (85g)

Ejemplo 4

Preparación de óxido de etano-1,2-diilbis(bis(2-etoxietil)fosfina):

A una mezcla de bromuro de etano-1,2-diilbis(bencilbisbis(2-etoxietil)fosfonio) (80 g) en
 25 etanol (480 ml) se añadió una solución ac. de hidróxido de sodio (48 g en 160 ml de agua) a temperatura ambiente. La masa de reacción se mantuvo de 25 a 35 °C durante 10 a 12 horas. Una vez completada la reacción, la masa de reacción se concentró bajo vacío para obtener el residuo.
 30 El residuo se disolvió en agua desoxigenada (400 ml) y se lavó con MTBE (400 ml x 2). Las capas se separaron, la capa acuosa se enfrió de 10 a 20 °C y se añadió lentamente ácido clorhídrico 6N (200 ml). Luego se extrajo la capa acuosa con diclorometano (2000 ml), se

lavó la capa orgánica con agua desoxigenada (160 ml), se secó la capa orgánica usando sulfato de sodio, se filtró y se destiló al vacío para obtener el residuo. Se añadió MTBE adicional (160 ml x 2) al residuo y se continuó la
5 destilación al vacío, desgasificado para obtener el sólido. Al sólido obtenido, se añadió MTBE (400 ml) y se calentó a 45 a 50°C durante 1-2 horas, se enfrió más lentamente la masa de reacción a 25 a 30°C, se filtró el producto sólido. Nuevamente se añadió MTBE (400 ml) al
10 producto sólido y se calentó de 45 a 50°C durante 1-2 horas, se enfrió más lentamente la masa de reacción de 25 a 30°C, se filtró, se lavó con MTBE y se secó a vacío para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (32 g).

15

Ejemplo 5**Preparación de base libre de tetrofosmina:**

A una mezcla de óxido de etano-1,2-diilbis (bis(2-etoxietil)fosfina (18 g) en tolueno (180 ml) en un matraz
20 a presión RB, se purgó gas de argón/nitrógeno durante 5 minutos y se añadió hexaclorodisilano (30 g). La mezcla de reacción se calentó de 80 a 90 °C, se agitó durante 10 a 12 horas, se enfrió más lentamente de -5 a 0°C y se añadió lentamente una solución acuosa al 30% de hidróxido
25 de sodio (45 g de hidróxido de sodio en 150 ml de agua desoxigenada). La mezcla de reacción se elevó de 25 a 30 °C y se agitó durante 1 a 2 horas. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con tolueno (180 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua desoxigenada (180
30 ml). Se secó adicionalmente la capa orgánica usando sulfato de sodio, se destiló al vacío para obtener el residuo de base libre de tetrofosmina (15,5 g).

Ejemplo 6

Preparación de sal de disulfosalicilato de tetrofosmina:

Al residuo de la base libre de tetrofosmina (15,5 g) se
añadió una solución ac. de dihidrato de ácido 5-
sulfosalicílico (21,6 g en 75 ml de agua desoxigenada) y
5 se agitó de 25 a 30 °C durante 25 a 30 minutos. Se
calentó adicionalmente la masa de reacción a 55 a 60 °C,
se agitó durante 15 a 30 minutos, se enfrió lentamente la
masa de reacción a 10 a 15 °C y se agitó durante 1-2
horas. Se filtró, se lavó con agua desoxigenada enfriada
10 y se secó al vacío para obtener el compuesto del título
como un sólido blanco. (30g).

Ejemplo 7

Preparación de la Forma J de la sal de disulfosalicilato
15 **de tetrofosmina:**

Se añadió lentamente una solución ac. de dihidrato de
ácido 5-sulfosalicílico (21,6 g en 75 ml de agua
desoxigenada) a la base libre de tetrofosmina (15,5 g) y
20 se agitó a temperatura ambiente durante 30 a 40 minutos.
La temperatura de la mezcla de reacción se elevó
adicionalmente de 50 a 60 °C, se agitó durante 20 a 30
minutos, se enfrió la masa de reacción de 10 a 15°C y se
agitó durante 1-2 horas. Se filtró, se lavó con agua
25 desoxigenada enfriada y se secó al vacío para obtener el
compuesto del título.