



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 380 372**

⑯ Int. Cl.:

<b>C07C 227/18</b>	(2006.01)
<b>C07C 227/20</b>	(2006.01)
<b>C07C 229/48</b>	(2006.01)
<b>C07B 59/00</b>	(2006.01)

⑫

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- ⑯ Número de solicitud europea: **07742894 .4**  
⑯ Fecha de presentación: **07.05.2007**  
⑯ Número de publicación de la solicitud: **2017258**  
⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **21.01.2009**

⑭

Título: **Procedimiento para la producción de compuesto orgánico marcado con flúor radioactivo**

⑯ Prioridad:  
**11.05.2006 JP 2006132089**

⑬ Titular/es:  
**NIHON MEDI-PHYSICS CO., LTD.**  
**3-4-10, SHINSUNA KOTO-KU**  
**TOKYO 136-0075, JP**

⑯ Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**11.05.2012**

⑬ Inventor/es:  
**HAYASHI, Akio;**  
**KUROSAKI, Fumie;**  
**TOYAMA, Masahito;**  
**SHINMURA, Toshiyuki y**  
**KANEKO, Emi**

⑯ Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**11.05.2012**

⑬ Agente/Representante:  
**Lehmann Novo, Isabel**

**ES 2 380 372 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

Procedimiento para la producción de compuesto orgánico marcado con flúor radioactivo.

## CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a un procedimiento para producir un compuesto orgánico marcado con flúor radioactivo. Más particularmente, la invención se refiere a un procedimiento para la producción de un compuesto orgánico marcado con flúor radioactivo útil para detectar tumores mediante tomografía de emisión de positrones.

## ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

El examen de medicina nuclear representado por tomografía por emisión de positrones (en lo sucesivo denominada como PET) y tomografía computerizada por emisión de fotones individuales (en lo sucesivo denominada como SPECT) es efectivo diagnosticando una variedad de enfermedades, incluyendo cardiopatía y cáncer. Estas técnicas implican administrar un agente marcado con un radioisótopo específico (en lo sucesivo denominado como radiofármaco) a un paciente, seguido de la detección de rayos  $\gamma$  emitidos directa o indirectamente del agente. El examen de medicina nuclear es característico por cuanto no sólo tiene una especificidad y sensibilidad elevadas a enfermedades, sino también la ventaja de proporcionar información sobre el funcionamiento de lesiones, en comparación con otras técnicas de examen.

Por ejemplo, la  $[^{18}\text{F}]$ 2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (en lo sucesivo denominada como " $[^{18}\text{F}]$ -FDG"), uno de los radiofármacos usados para el examen mediante PET, tiende a estar concentrada en áreas en las que el metabolismo de la glucosa está potenciado, haciendo posible de ese modo detectar específicamente tumores en los que el metabolismo de la glucosa está potenciado.

El examen de medicina nuclear se lleva a cabo trazando una distribución de un radiofármaco administrado, y los datos obtenidos de ella varían dependiendo de la naturaleza del radiofármaco. De este modo, se han desarrollado diferentes radiofármacos para diferentes enfermedades, y algunos de ellos se han puesto en uso clínico. Por ejemplo, se han desarrollado diversos agentes de diagnóstico de tumores, agentes de diagnóstico del torrente sanguíneo, y agentes de cartografiado de receptores.

En años recientes, se ha diseñado una serie de compuestos de aminoácidos marcados con halógeno radioactivo, incluyendo ácido  $[^{18}\text{F}]$ -1-amino-3-fluorociclobutanocarboxílico (en lo sucesivo denominado como  $[^{18}\text{F}]$ FACBC), como nuevos radiofármacos, y su aplicación clínica está bajo examen (documento 1 de patente, y documentos 1 y 2 no de patentes). Se considera que  $[^{18}\text{F}]$ FACBC es efectivo como un agente de diagnóstico para tumores muy proliferativos, debido a que tiene la propiedad de ser captado específicamente por el transportador de aminoácidos.

Como procedimientos para producir  $[^{18}\text{F}]$  FACBC, se describen procedimientos que incluyen: proporcionar un éster de ácido 1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-[((trifluorometil)sulfonil)oxi]-ciclobutano-1-carboxílico como un precursor marcador, sustituir el grupo triflato en la posición 3 del precursor por flúor radioactivo, y llevar a cabo reacciones de eliminación del grupo esterificado y el grupo Boc sometiendo el compuesto resultante en forma de una disolución a una condición ácida (documento 1 de patente, y documentos 1 y 2 no de patentes).

Para la producción de  $[^{18}\text{F}]$ -FDG, se describe un procedimiento sintético en el que se lleva a cabo una etapa de desprotección en fase sólida, que permite a un tiempo sintético más corto, un número reducido de reactivos, y un número reducido de componentes en el aparato de fabricación (documento 2 de patente).

Documento 1 de patente: Patente Japonesa Abierta al Público nº 2000-500442.

Documento 2 de patente: Patente Japonesa Abierta al Público nº 11-508923.

Documento 1 no de patente: Jonathan McConathy et al., "Improved synthesis of anti-[18F] FACBC: improved preparation of labeling precursor and automated radiosynthesis.", Applied Radiation and Isotopes, (Países Bajos), 2003, 58, p. 657-666.

Documento 2 no de patente: Timothy M. Shoup et al., "Synthesis and Evaluation of [18F]1-Amino-3-fluorocyclobutane-1-carboxylic Acid to Image Brain Tumors.", The Journal of Nuclear Medicine, 1999, 40, p. 331-338.

## 45 DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

## PROBLEMAS A RESOLVER POR LA INVENCIÓN

Los procedimientos para producir  $[^{18}\text{F}]$ FACBC descritos de este modo hasta ahora han logrado rendimientos de producción de 12 a 24% (J. McConathy et al., Applied Radiation and Isotopes, 2003, 58, p. 657-666), que no se pueden considerar como suficientemente elevados desde el punto de vista de la producción industrial. Esto es, a fin de producir industrialmente  $[^{18}\text{F}]$ FACBC, es deseable usar un procedimiento o condición de producción que pueda

proporcionar establemente un rendimiento mayor.

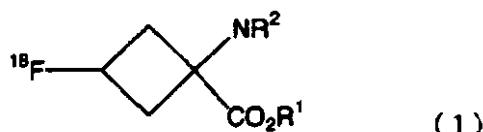
La producción de [<sup>18</sup>F]FACBC incluye principalmente una etapa de radiofluoración en la que se añade flúor radioactivo a un precursor marcador; y una etapa de desesterificación y desprotección en la que el compuesto intermedio producido en la etapa de radiofluoración se desesterifica y se desprotege. Se ha llevado a cabo un estudio en la etapa de radiofluoración a fin de mejorar el rendimiento de la producción, y se ha establecido una técnica mediante la cual se puede mejorar el rendimiento de la etapa de fluoración hasta 73,79%, que ha sido 24,16% según procedimientos convencionales. En consecuencia, ha sido posible mejorar el rendimiento de producción de [<sup>18</sup>F]FACBC hasta 54,6 ± 4,8% (N = 15). Sin embargo, un estudio detallado llevado a cabo reveló que la disolución acuosa de [<sup>18</sup>F]FACBC resultante contenía una gran cantidad de impurezas no radioactivas (véanse los Ejemplos Comparativos descritos más abajo). La cantidad de impurezas en los fármacos se debe de suprimir hasta cierto nivel o inferior. De este modo, si hay impurezas en cierto nivel o mayor después de la terminación de la reacción, las impurezas se deben eliminar en la etapa subsiguiente. Sin embargo, la adición de una etapa de purificación adicional para reducir impurezas provoca una prolongación del tiempo requerido para las etapas de producción posteriores al marcado con flúor radioactivo. Debido a que el período de semidesintegración del flúor radioactivo es tan corto como alrededor de 110 minutos, no es preferible prolongar el tiempo requerido para las etapas después del marcado con flúor radioactivo, desde el punto de vista de la producción industrial de compuestos marcados con flúor radioactivo.

La presente invención se ha obtenido a la vista de las circunstancias descritas anteriormente, y ha buscado proporcionar un procedimiento para la producción de [<sup>18</sup>F]FACBC, que pueda reducir la cantidad de producción de impurezas no radioactivas.

#### MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

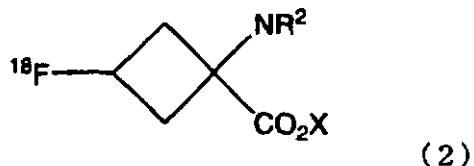
Como resultado de las investigaciones, se ha encontrado que la cantidad de impurezas en un producto diana se puede reducir fácil y efectivamente llevando a cabo la etapa de desesterificación del grupo éster, esto es, un grupo protector de carboxilo, en una columna de fase sólida de fase inversa, y de este modo se ha logrado la presente invención. El método de desprotección en fase sólida se ha empleado convenientemente con el fin de reducir principalmente el tiempo de producción (véase, por ejemplo, la Patente Japonesa Abierta al Pùblico nº 11-508923). Se ha encontrado que el uso del método de desprotección en fase sólida puede lograr un nuevo efecto de reducción de la cantidad de impurezas presentes en un producto diana, y se ha aplicado este hallazgo.

Según la presente invención, se proporciona un procedimiento para la producción de un compuesto orgánico marcado con flúor radioactivo, que comprende una etapa de desesterificación de retener, en una columna de fase inversa, un compuesto representado por la siguiente fórmula (1):



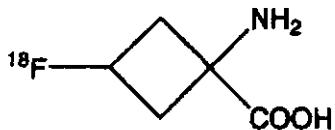
en la que R<sup>1</sup> es una cadena de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineal o ramificada, o un sustituyente aromático; y R<sup>2</sup> es un grupo protector;

cargar la columna con una disolución alcalina para desesterificar el compuesto anterior, y subsiguentemente descargar la disolución alcalina de la columna para obtener un compuesto representado por la siguiente fórmula (2):



en la que X es sodio o potasio; y R<sup>2</sup> es un grupo protector;

y una etapa de desprotección de desproteger el grupo protector de amino del compuesto obtenido en la etapa de desesterificación, para obtener un compuesto representado por la siguiente fórmula (3):



(3)

En las fórmulas mostradas anteriormente, R<sup>1</sup> es una cadena de alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineal o ramificada, o un sustituyente aromático, y es preferiblemente un sustituyente seleccionado de grupos metilo, etilo, t-butilo, y fenilo.

- 5 En las fórmulas mostradas anteriormente, R<sup>2</sup> es un grupo protector, y no está limitado particularmente en tanto que pueda evitar reacción entre el flúor radioactivo y el grupo amino. Específicamente, se puede usar un grupo protector seleccionado del grupo que consiste en diversos sustituyentes carbamato, diversos sustituyentes amídicos, diversos sustituyentes imídicos, y diversos sustituyentes amínicos. Preferiblemente, se puede usar un grupo protector seleccionado del grupo que consiste en sustituyentes alquilogoxicarbonílicos de C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> lineales o ramificados; sustituyentes alquenilogoxicarbonílicos de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> lineales o ramificados; sustituyentes bencilogoxicarbonílicos de C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> que pueden tener un grupo modificador; sustituyentes alquilditioxocarbonílicos de C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>; sustituyentes alquilamídicos de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineales o ramificados; sustituyentes alquenilamídicos de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineales o ramificados; sustituyentes benzamídicos de C<sub>6</sub>-C<sub>11</sub> que pueden tener un grupo modificador; sustituyentes imídicos cíclicos de C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>; sustituyentes imídicos aromáticos de C<sub>6</sub>-C<sub>11</sub> que pueden tener un sustituyente; sustituyentes alquilamídicos de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineales o ramificados; sustituyentes alquenilamídicos de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineales o ramificados; y sustituyentes bencilamídicos de C<sub>6</sub>-C<sub>11</sub> que pueden tener un grupo modificador. Más preferiblemente, se puede usar un grupo protector seleccionado de grupo t-butoxicarbonilo, grupo alilogoxicarbonilo, grupo ftalimido, y sustituyente N-bencilidenamínico; y lo más preferible, se puede usar un grupo t-butoxicarbonilo o un grupo ftalimido.
- 10
- 15
- 20

En las fórmulas mostradas anteriormente, X es un catión contenido en el álcali usado en la etapa de desesterificación, y se selecciona según el tipo del álcali. Por ejemplo, con hidróxido sódico, X es sodio, y con hidróxido potásico, X es potasio.

- 25 En la etapa de desesterificación, como columna de fase inversa, se pueden usar diversas columnas con empaquetamiento cuyos grupos funcionales son grupos hidrófobos, tales como grupos fenilo, ciclohexilo y alquilo. Se usa preferiblemente una columna de fase inversa con empaquetamiento que tiene una estructura en la que una cadena alquílica de C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> está unida a un soporte vía un silicio. Un ejemplo específico de la columna de fase inversa incluye aquella que tiene grupos octadecilsilílicos como grupo funcional.

- 30 La retención del compuesto de la fórmula (1) anterior en la columna de fase inversa se puede llevar a cabo por diversos métodos. Específicamente, se puede usar un método en el que una disolución del compuesto de la fórmula (1) anterior obtenido mediante la etapa de radiofluoración se diluye con agua, y la disolución resultante se hace pasar a través de la columna de fase inversa. El agua para la dilución se puede usar en una cantidad suficiente para inmovilizar el compuesto de la fórmula (1) anterior en la columna de fase inversa.

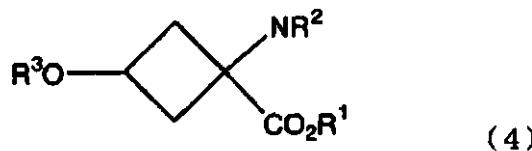
- 35 Como disolución alcalina, se pueden usar diversas disoluciones, pero se usa preferiblemente una disolución de hidróxido de sodio. La cantidad de la disolución alcalina a usar es preferiblemente igual o mayor que la capacidad de llenado de la columna de fase sólida. La concentración de la disolución alcalina no está limitada en tanto que el álcali se pueda introducir en la columna en una cantidad suficiente para llevar a cabo la desesterificación; sin embargo, se debe tener cuidado debido a que si su cantidad es demasiado elevada, será necesario usar una mayor cantidad de ácido en la etapa de desprotección subsiguiente. En la etapa de desesterificación, la columna de fase inversa se mantiene durante cierto período de tiempo reteniendo el compuesto de la fórmula (1) anterior mientras se carga con la disolución alcalina. El tiempo durante el cual la columna de fase inversa se mantiene cargando con la disolución alcalina no está particularmente limitado en tanto que sea suficiente para llevar a cabo la reacción de desesterificación.
- 40

- 45 Cuando la disolución alcalina se descarga de la columna, el compuesto representado mediante la fórmula (2) anterior se descarga junto con la disolución alcalina. En ese momento, se puede hacer pasar adicionalmente agua a través de la columna después de la descarga de la disolución alcalina, para extraer por lavado cualquier compuesto residual (2). Esta operación de extracción por lavado puede mejorar adicionalmente el rendimiento del compuesto (2).

- 50 La etapa de desprotección se puede llevar a cabo mediante uso de métodos conocidos, por ejemplo un método descrito en la bibliografía, "J. McConathy et al., Applied Radiation and Isotopes, 2003, 58, p. 657-666"; y específicamente, un método en el que se proporciona una condición ácida a la disolución de la reacción después de que se ha terminado la etapa de desesterificación.

- 50 La etapa de radiofluoración se puede llevar a cabo mediante uso de un método conocido o una combinación de un método conocido con una condición que se haya establecido. Específicamente, se añade un compuesto

representado por la siguiente fórmula (4):



y un disolvente orgánico inerte a la mezcla que contiene un catalizador de transferencia de fases con iones  $^{18}\text{F}$  e iones potasio para preparar una disolución de reacción, y a la disolución de reacción se aplica una condición de reacción tal como el calentamiento mientras se agita.

En la fórmula (4),  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son como se definen anteriormente;  $\text{R}^3$  es un miembro seleccionado del grupo que consiste en sustituyentes ácido haloalquilsulfónico de  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  lineales o ramificados; sustituyentes ácido alquilsulfónico de  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  lineales o ramificados; sustituyentes ácido fluorosulfónico; y sustituyentes ácido sulfónico aromático. Se puede usar preferiblemente un sustituyente seleccionado de ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido nitrobencenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido fluorosulfónico y ácido perfluoroalquilsulfónico.

En la etapa de radiofluoración, se pueden usar diversos disolventes orgánicos inertes, pero se debería usar un disolvente orgánico anfifílico. Específicamente, se puede usar un disolvente seleccionado del grupo que consiste en tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y acetonitrilo, siendo particularmente preferible el acetonitrilo. La cantidad del disolvente orgánico inerte a usar se ajusta preferiblemente de manera que la concentración del precursor marcador en la disolución de la reacción bajo la reacción de radiofluoración sea 40 mmoles/l o más, a fin de mejorar significativamente el rendimiento en la reacción de radiofluoración.

Como la condición de reacción para la etapa de radiofluoración, se pueden usar diversas condiciones; por ejemplo, se puede usar una condición en la que la disolución de la reacción se calienta mientras se agita. La temperatura de calentamiento en este caso no debe ser mayor que la temperatura de evaporación del disolvente orgánico inerte añadido a la disolución de la reacción; por ejemplo, cuando se usa acetonitrilo como el disolvente orgánico inerte, la temperatura de calentamiento puede ser de 70 a 90°C.

#### EFFECTOS DE LA INVENCIÓN

El procedimiento de producción de la presente invención es capaz de reducir la cantidad de impurezas no radioactivas producidas en la producción de compuestos aminoácidos marcados con flúor radioactivo, tales como  $[^{18}\text{F}]$ FACBC, y también es útil como un procedimiento para purificar tales compuestos aminoácidos marcados con flúor radioactivo.

#### MEJOR MODO PARA LLEVAR A CABO LA INVENCIÓN

En lo sucesivo, se describe con detalle el procedimiento para la producción de un aminoácido marcado con flúor radioactivo según la invención.

En la realización más preferida, el procedimiento de producción de la presente invención incluye las etapas de (1) hacer reaccionar un precursor marcador con una mezcla que contiene un catalizador de transferencia de fases, iones  $^{18}\text{F}$ , e iones potasio, para marcar el precursor marcador con flúor radioactivo, produciendo de ese modo un éster precursor marcado con flúor radioactivo (una etapa de radiofluoración); (2) desesterificar el éster precursor marcado con flúor radioactivo en una columna de fase sólida (una etapa de desesterificación); y (3) desproteger el grupo protector de amino del compuesto obtenido en la etapa de desesterificación (una etapa de desprotección).

El flúor radioactivo se puede obtener por un método conocido, por ejemplo un método en el que se usa como diana agua enriquecida con  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  y se expone a bombardeo de protones. En este caso, el flúor radioactivo existe en el agua enriquecida con  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  usada como diana. El agua enriquecida con  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  que contiene flúor radioactivo se deja pasar a través de una columna de intercambio aniónico de manera que el flúor radioactivo se adsorba y sea recogido en la columna, separándose de ese modo del agua enriquecida con  $\text{H}_2^{18}\text{O}$ . Despues, se permite pasar una disolución de carbonato potásico a través de la columna para eluir el flúor radioactivo, y el eluado se suplementa con un catalizador de transferencia de fases y se evapora hasta sequedad para obtener una mezcla que contiene el catalizador de transferencia de fases así como iones  $^{18}\text{F}$  e iones potasio.

La cantidad de carbonato potásico a usar aquí como ión potasio puede ser equivalente a o mayor que la cantidad del precursor marcador usado en la etapa de radiofluoración subsiguiente; sin embargo, una cantidad excesiva de carbonato potásico no es preferible debido a que el producto de la reacción se puede descomponer por la influencia de iones carbonato. En la realización más preferida, la concentración y la cantidad de la disolución de carbonato

potásico se ajustan de manera que la cantidad de ión potasio sea aproximadamente equivalente a la del precursor marcador.

Como catalizador de transferencia de fases, se pueden usar diversos compuestos que tienen la propiedad de formar un clatrato con el ión  $^{18}\text{F}$ . Específicamente, se pueden usar diversos compuestos usados para la producción de compuestos orgánicos marcados con flúor radioactivo; se pueden usar 18-corona-6-éter y otros diversos aminopolíteres. En la realización más preferible, se puede usar 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabiciclo[8.8.8]hexacosano.

Cuanto mayor sea la cantidad del catalizador de transferencia de fases, mayor será el rendimiento; pero una cantidad excesiva no es preferible debido a que a menudo no será suficiente la eliminación del catalizador de transferencia de fases añadido excesivamente. En una realización preferida, la cantidad total del catalizador de transferencia de fases puede ser 0,2 mmoles o menos; por ejemplo, cuando la cantidad del precursor marcador a usar es 80  $\mu\text{moles}$ , la relación molar del catalizador de transferencia de fases al precursor marcador es 2,5 o menos.

Después de que se ha obtenido la mezcla que contiene el catalizador de transferencia de fases así como los iones  $^{18}\text{F}$  e iones potasio, se lleva a cabo la radiofluoración haciendo reaccionar un precursor marcador e iones  $^{18}\text{F}$ . Para la etapa de radiofluoración, se pueden usar diversos métodos; por ejemplo, se puede usar un método en el que se añade éster étilico del ácido 1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-[((trifluorometil)sulfonil)oxi]-ciclobutano-1-carboxílico y un disolvente orgánico inerte a la mezcla mencionada anteriormente para preparar una disolución de la reacción, y después se proporciona a la disolución de la reacción una condición de reacción, tal como calentamiento con agitación, para producir el éster étilico del ácido  $[^{18}\text{F}]$ 1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-fluorociclobutano-1-carboxílico (denominado en lo sucesivo como " $[^{18}\text{F}]$ Boc-FACBC"). En la realización más preferida, el precursor marcador, éster étilico del ácido 1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-[((trifluorometil)sulfonil)oxi]-ciclobutano-1-carboxílico, se puede disolver en un disolvente orgánico inerte antes de que se añada a la mezcla.

Como el disolvente orgánico inerte usado en la etapa de radiofluoración, se pueden utilizar diversos disolventes que no tengan reactividad con el ión fluoruro  $[^{18}\text{F}]$ , el catalizador de transferencia de fases, el ión potasio, y el compuesto precursor marcador; y preferiblemente, se puede usar un disolvente seleccionado del grupo que consiste en tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y acetonitrilo, siendo particularmente preferible el acetonitrilo. La cantidad del disolvente orgánico inerte a usar se ajusta preferiblemente de manera que la concentración del precursor marcador en la disolución de la reacción en la reacción de radiofluoración sea 40 mmoles/l o más, a fin de mejorar significativamente el rendimiento en la reacción de radiofluoración.

Como la condición de reacción para la etapa de radiofluoración, se pueden usar diversas condiciones; por ejemplo, se puede usar una condición en la que la disolución de la reacción se calienta mientras se agita. La temperatura de calentamiento en este caso es preferiblemente no mayor que la temperatura de ebullición del disolvente orgánico inerte añadido a la disolución de la reacción; por ejemplo, cuando se usa acetonitrilo como el disolvente orgánico inerte, la temperatura de calentamiento puede ser de 70 a 90°C. El tiempo de reacción depende de la temperatura de reacción; cuando, por ejemplo, la temperatura de reacción es 83°C, un tiempo de reacción suficiente es 3 minutos o más. Cuanto mayor es el tiempo de reacción, es de esperar que la reacción de marcaje con flúor radioactivo transcurra en mayor medida, pero se debe tener cuidado debido a que simultáneamente se produce el decaimiento del flúor radioactivo.

Después de que se ha terminado la etapa de radiofluoración, se lleva a cabo la etapa de desesterificación para producir el ácido  $[^{18}\text{F}]$ 1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-[(fluorociclobutano-1-carboxílico (en lo sucesivo denominado como " $[^{18}\text{F}]$ DE-Boc-FACBC"). La presente invención se caracteriza porque la reacción de desesterificación en esta etapa se lleva a cabo en una columna de fase sólida. En la realización más preferida, la muestra a desesterificar, es decir,  $[^{18}\text{F}]$ Boc-FACBC, es atrapada en la columna de fase sólida diluyendo con agua una disolución de la reacción que contiene  $[^{18}\text{F}]$ Boc-FACBC obtenida en la etapa de radiofluoración, y haciendo pasar la disolución resultante como una muestra a través de una columna de fase sólida. La dilución de la disolución de la reacción se lleva a cabo para evitar que  $[^{18}\text{F}]$ Boc-FACBC eluya sin ser atrapado en la columna cuando la muestra se hace pasar a través de la columna de fase sólida. Por lo tanto, el agua usada para dilución se puede usar en una cantidad suficiente para atrapar  $[^{18}\text{F}]$ Boc-FACBC en el empaquetamiento de la columna de fase sólida; cuando el disolvente de la disolución de reacción es acetonitrilo, una cantidad suficiente de agua es cinco veces la cantidad del disolvente.

La columna de fase sólida usada en la etapa de desesterificación debe ser una columna de fase sólida llena con un empaquetamiento de fase inversa. Preferiblemente, el empaquetamiento de la columna es aquel que tiene un grupo funcional hidrófobo tal como grupos fenilo, ciclohexilo y alquilo; y más preferiblemente, aquel que tiene una estructura con un soporte al que se unen grupos alquílicos de  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{18}$  vía un silicio. En la realización más preferida, se puede usar una columna llena con un empaquetamiento que tiene grupos octadecilsilílicos como grupos funcionales. Además, es preferible usar un empaquetamiento de columna que tenga una estructura en la que los grupos funcionales son difíciles de separar del soporte en condiciones de reacción acuosas y durante una reacción de desesterificación a largo plazo.

Después de que la muestra haya sido atrapada en la columna de fase sólida, la columna se carga con una disolución alcalina. En la realización más preferida, una disolución alcalina se carga introduciendo directamente en la columna la disolución alcalina, deteniendo la alimentación de la disolución alcalina después de confirmar que la disolución alcalina ha comenzado a salir a través de la salida de la columna, y cerrando herméticamente la salida de la columna. Los ejemplos del álcali usado aquí incluyen hidróxido sódico e hidróxido potásico, siendo preferible el hidróxido sódico considerando que el producto diana de la invención se usa como una inyección.

En la realización más preferida, el volumen de la disolución alcalina es aproximadamente igual al volumen de la columna. En este caso, se debe tener cuidado debido a que si el volumen de la disolución alcalina a usar es excesivo, la muestra previamente desesterificada se puede descargar junto con la disolución de deshecho, provocando de ese modo una disminución del rendimiento.

La concentración de la disolución alcalina a usar no está limitada en tanto que el álcali se puede introducir en la columna en una cantidad suficiente para llevar a cabo la desesterificación. La concentración de la disolución alcalina se determina en consideración a un volumen utilizable de la disolución alcalina y una cantidad necesaria del álcali. En este caso, se debe tener cuidado debido a que, si se usa una cantidad excesiva de álcali, será necesario usar una mayor cantidad de ácido para la neutralización en la etapa de desprotección subsiguiente.

Después de que la columna de fase sólida se haya cargado con la disolución alcalina, la columna se mantiene en reposo todavía durante un cierto período de tiempo para efectuar la desesterificación de la muestra en la columna. En este caso, la temperatura de la columna no necesita ser controlada específicamente, sino que la operación se puede llevar a cabo a temperatura ambiente. La duración durante la cual la columna se mantiene en reposo puede ser un período de tiempo suficiente para llevar a cabo la desesterificación. Cuanto mayor sea la duración, en mayor grado transcurrirá la reacción de desesterificación, pero se debe tener cuidado debido a que se produce simultáneamente el decaimiento del flúor radioactivo. Por ejemplo, cuando [<sup>18</sup>F]Boc-FACBC es retenido en una columna ODS que contiene 400 mg de resina, y se inyectan 0,8 ml de una disolución de hidróxido sódico 4 moles/l en la columna para llevar a cabo la desesterificación, es suficiente un período de tiempo de 1 a 5 minutos.

Después de terminar la desesterificación, la salida de la columna se abre, haciendo de ese modo que el [<sup>18</sup>F]DE-Boc-FACBC obtenido mediante la desesterificación se descargue junto con la disolución alcalina. Despues de que se ha descargado la disolución alcalina, se puede añadir adicionalmente una disolución alcalina a la columna, seguido de la repetición de la misma operación como antes, de manera que el [<sup>18</sup>F]Boc-FACBC que queda en la columna de fase inversa se puede desesterificar más a conciencia, mejorando de ese modo el rendimiento. Es preferible que, después de la descarga, la columna se enjuague subsiguientemente con agua para descargar [<sup>18</sup>F]DE-Boc-FACBC residual de la columna, mejorando de ese modo adicionalmente el rendimiento.

Después de terminar la etapa de desesterificación, se lleva a cabo la etapa de desprotección para desproteger el grupo protector de amino, produciendo de ese modo [<sup>18</sup>F]FACBC, que es el producto diana de la presente invención. La etapa de desprotección se puede llevar a cabo según un método conocido, por ejemplo un método descrito en la bibliografía "J. McConathy et al., Applied Radiation and Isotopes, 2003, 58, p.657-666". En una realización preferida, la etapa de desprotección se puede llevar a cabo proporcionando una condición ácida a una disolución de la reacción que contiene [<sup>18</sup>F]DE-Boc-FACBC. La condición ácida se puede proporcionar por diversos métodos, por ejemplo un método en el que se añade un ácido a una disolución que contiene [<sup>18</sup>F]DE-Boc-FACBC. El ácido a usar aquí no está particularmente limitado, pero incluye preferiblemente un ácido seleccionado de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido nítrico, y ácidos orgánicos tales como ácido perfluoroalquilcarboxílico (por ejemplo, ácido trifluoroacético). La cantidad del ácido a añadir debería ser suficiente para hacer al pH de la disolución que contiene [<sup>18</sup>F]DE-Boc-FACBC 1 o menos. Específicamente, la cantidad del ácido debería ser tal que se neutralice el álcali en la disolución de [<sup>18</sup>F]DE-Boc-FACBC obtenida en la etapa de desesterificación, y se proporcione una condición ácida suficiente a la disolución de la muestra. Por ejemplo, cuando [<sup>18</sup>F]Boc-FACBC se somete a la desesterificación repetida dos veces usando 0,8 ml de disolución de hidróxido sódico 4 moles/l, se pueden añadir 2,2 ml de ácido clorhídrico 6 moles/l a la disolución de la reacción eluida. En la etapa de desprotección, la disolución de la reacción se calienta preferiblemente para permitir que la reacción transcurra más rápidamente. El tiempo de reacción depende de la temperatura de reacción o de otras condiciones, pero cuando la reacción de desprotección bajo las condiciones descritas anteriormente se lleva a cabo a 60°C, un tiempo de reacción suficiente es 5 minutos. La disolución de [<sup>18</sup>F]FACBC obtenida en la etapa de desprotección se puede purificar opcionalmente usando una columna de retraso de iones, una columna de alúmina, o una columna de fase inversa.

## EJEMPLOS

En lo sucesivo, la presente invención se describirá con mayor detalle por medio de los Ejemplos y Ejemplos Comparativos; sin embargo, la invención no está limitada por estos Ejemplos.

### Ejemplo 1 de referencia

Síntesis de éster etílico del ácido syn-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-[((trifluorometil)sulfonil)oxi]-ciclobutano-1-

carboxílico.

Hidrólisis de syn-hidantoína (FIG. 1, Etapa 1)

Se añadieron 250 ml de disolución acuosa saturada de hidróxido bárico a 6,15 g (que corresponden a 25 mmoles) de syn-5-(3-benciloxiciclobutano)hidantoína, y la mezcla se puso a reflujo mientras se calentaba en un baño de aceite a 114°C durante 24 horas o más. Despues, se llevó a cabo el análisis de TLC usando, como disolventes móviles, dos tipos de sistemas, es decir, cloroformo:metanol = 5:1 (valor de Rf de syn-hidantoína = alrededor de 0,6) y cloroformo:metanol = 95:1 (valor de Rf de syn-hidantoína = alrededor de 0,3), y se confirmó la terminación de la reacción (basado en la coloración con UV y ácido fosfomolíbdico).

Después de confirmar que la reacción se había terminado, la disolución de la reacción resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadieron alrededor de 24 ml de ácido sulfúrico 1 mol/ml para neutralizar la disolución de la reacción. Tras la neutralización, la disolución de la reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 5 minutos, y el precipitado resultante se separó por filtración. Despues, el filtrado se concentró para producir 5,67 g de ácido syn-1-amino-3-benciloxiciclobutano-1-carboxílico como cristales blancos.

Esterificación etílica (FIG. 1, Etapa 2)

Se disolvieron 5,67 g de ácido syn-1-amino-3-benciloxiciclobutano-1-carboxílico, que se había secado completamente para eliminar agua, en 200 ml de etanol. A esta disolución se añadieron 9,5 ml (que corresponden a 75 mmoles) de trietilamina, y la mezcla se enfrió a -78°C durante 20 minutos, seguido de la adición de 4,6 ml (que corresponden a 62,5 mmoles) de cloruro de tionilo a la misma. La disolución de la reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 1 hora, seguido del calentamiento a reflujo en un baño de aceite a 95°C toda la noche. Despues, la terminación de la reacción se confirmó mediante análisis de TLC, que se llevó a cabo usando, como disolvente móvil, cloroformo:metanol = 95:1 (valor de Rf del producto diana = alrededor de 0,6) (confirmación la cual se realizó basándose en la coloración con UV y ácido fosfomolíbdico). Despues de confirmar que la reacción se había terminado, la disolución de la reacción resultante se concentró a presión reducida para producir 7,64 g de éster etílico del ácido syn-1-amino-3-benciloxiciclobutano-1-carboxílico como cristales blancos.

Adición de Boc (FIG. 1, Etapa 3)

Se disolvieron 7,64 g de éster etílico del ácido syn-1-amino-3-benciloxiciclobutano-1-carboxílico en 250 ml de una disolución mixta de etanol:trietilamina = 9:1. La disolución resultante se enfrió en un baño de hielo durante 15 minutos, y despues se le añadieron 8,6 ml (que corresponden a 37,5 mmoles) de dicarbonato de di-terc-butilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Despues, la terminación de la reacción se confirmó mediante análisis de TLC, que se llevó a cabo usando, como disolvente móvil, hexano:acetato de etilo = 1:1 (valor de Rf del producto diana = alrededor de 0,6) (confirmación la cual se realizó basándose en la coloración con UV y ácido molibdofosfórico). Despues de confirmar que la reacción se había terminado, la disolución de la reacción resultante se concentró a presión reducida para producir cristales blancos como un residuo. Al residuo se añadieron 150 ml de acetato de etilo frío y 150 ml de ácido clorhídrico frío 0,5 moles/l, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y despues se dejó reposar para la separación. La capa orgánica se extrajo y se lavó con 150 ml de agua dos veces, con 150 ml de una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, con 150 ml de agua dos veces y 150 ml de disolución salina saturada dos veces, en este orden, y el extracto se secó con sulfato de sodio anhídrico, y se concentró subsiguientemente a presión reducida para dar una materia oleosa amarilla. De forma separada, la capa acuosa se extrajo y se lavó con 150 ml de acetato de etilo dos veces, con 150 ml de agua dos veces y con 150 ml de disolución salina saturada, en este orden, y el extracto se secó con sulfato de sodio anhídrico y despues se concentró a presión reducida, recogiendo de ese modo una pequeña cantidad de materia oleosa amarilla. La serie de operaciones dio 8,82 g de una materia oleosa amarilla clara. El residuo se separó y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para producir 8,04 g (que corresponden a 23 mmoles) de éster etílico del ácido syn-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-benciloxi-ciclobutano-1-carboxílico como cristales blancos.

Desbencilación (FIG. 2, Etapa 4)

Se añadieron 150 ml de etanol a 8,04 g (que corresponden a 23 mmoles) de éster etílico del ácido syn-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-benciloxi-ciclobutano-1-carboxílico, y entonces se le añadieron 960 mg de paladio sobre carbón activado (10% de paladio), se purgó con hidrógeno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Despues de la reacción, el paladio sobre carbón activado se separó por filtración usando Celite, y el filtrado resultante se concentró a presión reducida para dar 5,74 g de cristales blancos como un residuo. La reacción se monitorizó mediante análisis de TLC usando, como disolvente móvil, hexano:acetato de etilo = 1:1 (valor de Rf del producto de reacción diana = alrededor de 0,2) (confirmado basándose en la coloración con UV y ninhidrina) para confirmar la terminación de la reacción. Entonces, el residuo se separó y purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1, hexano:acetato de etilo = 4:1) para producir 5,36 g (que corresponden a 20,7 mmoles) de éster etílico del ácido syn-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-ciclobutano-1-

carboxílico como cristales blancos.

Formación de triflato (FIG. 3, Etapa 5)

Se disolvieron 2,07 g (8 mmoles) de éster etílico del ácido *syn*-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-ciclobutano-1-carboxílico en 26 ml de piridina, y la disolución se agitó en un baño de hielo durante 20 minutos. Se le añadieron 2,0 ml (que corresponden a 12 mmoles) de ácido trifluorometanosulfónico anhídrico, y la mezcla se agitó tal como estaba durante 30 minutos. La reacción se monitorizó mediante análisis de TLC usando, como disolvente móvil, hexano:éter dietílico = 1:1 (valor de *Rf* del producto de reacción diana = alrededor de 0,6) (confirmado basándose en la coloración con ninhidrina) para confirmar la terminación de la reacción. Despues de confirmar que la reacción se había terminado, se añadieron 100 ml de agua y 100 ml de éter a la disolución de la reacción, y la mezcla resultante se extrajo y se lavó con 100 ml de ácido clorhídrico 1 mol/l dos veces, con 100 ml de agua dos veces y con 100 ml de disolución salina saturada dos veces, en este orden. El extracto resultante se secó con sulfato de sodio anhídrico, y después se concentró a presión reducida para dar 2,78 g de cristales amarillos claros. La mezcla de reacción se separó y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:éter dietílico = 3:1) para dar cristales blancos, y los cristales blancos resultantes se volvieron a recristalizar usando pentano:éter dietílico para producir 1,84 g (que corresponden a 4,7 mmoles) de éster etílico del ácido *syn*-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-[(trifluorometil)sulfonil]oxi)ciclobutano-1-carboxílico.

**Ejemplo comparativo**

Se hizo pasar  $H_2^{18}O$  que contiene iones fluoruro  $[^{18}F]$  (13 a 182 GBq) a través de una columna de intercambio aniónico, de manera que los iones fluoruro  $[^{18}F]$  se adsorbió y fueron atrapados en la columna. Entonces se hizo pasar una disolución de carbonato potásico a través de la columna para eluir los iones floruro  $[^{18}F]$ , y subsiguientemente la columna se enjuagó con agua y la disolución de lavado se combinó con el eluato. A la disolución resultante se añadió una disolución en acetonitrilo de 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabiciclo[8.8.8]hexacosano (nombre comercial: Kryptofix 222, fabricado por Merck), y la mezcla se calentó y se evaporó hasta sequedad.

A la mezcla seca se añadió una disolución obtenida disolviendo 32 mg de éster etílico del ácido 1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-[(trifluorometil)sulfonil]oxi)ciclobutano-1-carboxílico en 1 ml de acetonitrilo, y la mezcla resultante se agitó a 83°C durante 3 minutos para permitir que transcurriese la reacción de radiofluoración. La mezcla se dejó enfriar entonces a temperatura ambiente durante 5 minutos, y se le añadieron 4 ml de éter dietílico. La mezcla resultante se hizo pasar a través de una sílice Sep-Pak (marca registrada de Waters Investments Limited o nombre comercial, disponible de Nihon Waters K. K.) para dar una disolución de  $[^{18}F]Boc-FACBC$  en acetonitrilo/éter dietílico.

A la disolución de  $[^{18}F]Boc-FACBC$  en acetonitrilo/éter dietílico resultante se añadieron 1,5 ml de ácido clorhídrico 4 moles/l, y la mezcla se calentó a 120°C durante 15 minutos para llevar a cabo la desprotección. El producto resultante se purificó subsiguientemente haciéndolo pasar a través de una columna de retraso iónico (nombre comercial: AG11A8, fabricada por Bio-Rad Laboratories Japan, Inc.), una columna de alúmina (nombre comercial: Sep-Pak (marca registrada, fabricada por Waters Investments Limited) light ALUMIN, fabricada por Nihon Waters K. K.), y una columna de fase inversa (nombre comercial Oasis HLB Plus EXTRACTION Cartridge Column, fabricada por Nihon Waters K. K.), en este orden, para producir una disolución de  $[^{18}F]FACBC$ . El rendimiento de la disolución de  $[^{18}F]FACBC$  fue de 9,4 a 13,4 ml. El  $[^{18}F]FACBC$  resultante se sometió a análisis de TLC en las siguientes condiciones, y la pureza radioquímica se determinó según la siguiente ecuación (1).

Condiciones del análisis de TLC:

Fase móvil: acetonitrilo/metanol/agua/ácido acético = 20/5/5/1

Placa de TLC: gel de sílice 60F254 (nombre comercial, grosor de la película: 0,25 mm, fabricada por Merck).

Longitud de desarrollo: 10 cm

Escáner de TLC: Rita Star (fabricado por Raytest)

$$\text{Pureza radioquímica (\%)} = \frac{\text{Cantidad de radioactividad en el pico de } [^{18}F]\text{FACBC}}{\text{Cantidad total de radioactividad en la placa de TLC}} \quad (1)$$

Además, las cantidades de impurezas no radioactivas en el producto diana se compararon usando los valores obtenidos corrigiendo, según la siguiente ecuación (2), el valor del área pico de cada impureza confirmada por análisis de HPLC en las siguientes condiciones (en lo sucesivo denominado como "valores de área corregidos"). La disolución de la muestra sometida a análisis de HPLC se diluyó de forma adecuada usando disolución salina

fisiológica (factor de dilución = 2,1 a 9,9).

$$\text{Valor de área corregido} = \frac{\text{Valor de área del pico de cada impureza}}{\text{Cantidad de muestra inyectada}} \times \text{factor de dilución} \times \text{rendimiento de disolución de} [{}^{18}\text{F}] \text{FACBC} \quad (2)$$

Condiciones de medida de HPLC:

5 Columna: CAPCELLPAK C18 MG (nombre comercial, fabricada por Shiseido Co., Ltd., tamaño: 5  $\mu\text{m}$ , 4,6 mm I.D. x 250 mm).

Temperatura de la columna: temperatura ambiente (alrededor de 25°C)

Fase móvil: usando tampón de fosfato que contiene octanosulfonato (pH 2,1) 5 mmoles/l como disolución A, y acetonitrilo como disolución B, se llevó a cabo un control de gradiente de concentración variando la relación de mezclamiento de las disoluciones A y B como se muestra en la Tabla 1.

10 Tabla 1. Fase móvil en el análisis de HPLC

Tiempo (min.) después de inyección	Fase móvil A (%)	Fase móvil B (%)
0-10	95 -> 90	5 -> 10
10-40	90	10
40-41	90 -> 5	10 -> 5

Caudal de la fase móvil: 1,0 ml/min

Cantidad de inyección de muestra: 10  $\mu\text{l}$

Condiciones después de la derivatización en columna:

15 Disolución de la reacción: tampón de ácido bórico 0,3 moles/l (pH 10,4), o-ftalaldehído 6 mmoles/l, y N-acetil-L-cisteína 6 mmoles/l.

Caudal de la disolución de la reacción: 1,0 ml/min

Temperatura de reacción: 50°C

20 Detector: detector de la fluorescencia (tipo: Waters modelo 2475 (fabricado por Nihon Waters K. K.); longitud de onda de excitación: 330 nm; longitud de onda de la fluorescencia: 430 nm).

El experimento del Ejemplo Comparativo se repitió 19 veces.

La pureza radioquímica del  $[{}^{18}\text{F}] \text{FACBC}$  resultante fue  $98,8 \pm 0,4\%$ . Los picos de las impurezas confirmadas en dos cromatogramas de HPLC se definieron como se muestra en la Tabla 2. En la Tabla 3 se muestra el valor del área corregido del pico de cada impureza.

25 Tabla 2. Nombre de cada impureza

Tiempo de retención (valor medio) (min.)	Nombre de la impureza
8,0	A
8,9	B
9,8	C
14,7	D
23,8	E
30,3	F
30,8	G
35,9	H

Tabla 3. Valor del área corregido de cada impureza

Valor del área corregido /10 <sup>8</sup>								
A	B	C	D	E	F	G	H	Total
515,6	63,0	40,2	1,6	226,3	26,6	44,1	40,7	986,8

**Ejemplos 1 y 2**

- 5 Se hizo pasar H<sub>2</sub><sup>18</sup>O que contiene iones fluoruro [<sup>18</sup>F] (7 a 36 GBq) a través de una columna de intercambio aniónico, de manera que los iones floruro [<sup>18</sup>F] se adsorbieron y fueron atrapados en la columna. Entonces se hizo pasar una disolución de carbonato potásico a través de la columna para eluir los iones fluoruro [<sup>18</sup>F], y subsiguientemente la columna se enjuagó con agua, y la disolución de lavado se combinó con el eluato. A la disolución resultante se añadió una disolución de 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabiciclo[8.8.8]hexacosano en acetonitrilo (Kryptofix 222, fabricado por Merck), y la mezcla se calentó y se evaporó hasta sequedad.
- 10 A la mezcla seca se añadió una disolución obtenida disolviendo 32 mg de éster etílico del ácido 1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-[(trifluorometil)sulfonil]oxi]-ciclobutano-1-carboxílico en 1 ml de acetonitrilo, y la mezcla resultante se calentó a 83°C mientras se agitaba durante 3 minutos.
- 15 La disolución de la reacción resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 5 minutos, y después se diluyó con 14 ml de agua, y la disolución resultante se hizo pasar a través de cada cartucho Sep-Pak (marca registrada, Waters Investments Limited) (fabricado por Nihon Waters K. K.) mostrado en la Tabla 4, y la columna se lavó adicionalmente con 10 ml de agua.

Tabla 4. Columna de fase sólida usada en cada Ejemplo

	Columna de fase sólida (nombre del producto)
Ejemplo 1	tC2
Ejemplo 2	tC18

- 20 La columna de fase sólida se secó haciendo pasar aire a su través, y después la columna se cargó con 0,8 ml de disolución de hidróxido sódico 4 moles/l, seguido del sellado de la salida de la columna. Después de dejar pasar 3 minutos, la salida de la columna se abrió para eluir la disolución alcalina de la columna de fase sólida, y el eluato se recogió en un vial. La columna se cargó adicionalmente con 0,8 ml de disolución de hidróxido sódico 4 moles/l, y se repitió el mismo procedimiento como antes. La columna de fase sólida se lavó subsiguiente con 3 ml de agua, y la disolución del lavado se combinó con la disolución alcalina recogida previamente.
- 25 Se añadieron 2,2 ml de ácido clorhídrico 6 moles/l a la disolución recogida anteriormente, y se llevó a cabo la reacción de desprotección a 60°C durante 5 minutos. El producto resultante se purificó subsiguientemente haciéndolo pasar a través de una columna de retraso de iones (nombre comercial: AG11A8, fabricada por Bio-Rad Laboratories Japan, Inc.), una columna de alúmina (nombre comercial: Sep-Pak (marca registrada, Waters Investments Limited) light ALUMN, fabricada por Nihon Waters K. K.), y una columna de fase inversa (nombre comercial: Oasis HLB Plus EXTRACTION Cartridge Column, fabricada por Nihon Waters K. K.), en este orden, para producir una disolución de [<sup>18</sup>F]FACBC. El rendimiento de las disoluciones de [<sup>18</sup>F]FACBC fue de 11,9 a 17,0 ml.
- 30 La disolución de [<sup>18</sup>F]FACBC obtenida se evaluó para determinar la pureza radioquímica de [<sup>18</sup>F]FACBC y el valor de área corregido de cada impureza en las mismas condiciones como en el Ejemplo Comparativo. Las disoluciones de muestra sometidas a análisis de HPLC se diluyeron adecuadamente usando una disolución salina fisiológica (factor de dilución = 3,0 a 4,7).
- 35 Las purezas radioquímicas de [<sup>18</sup>F]FACBC producido en los Ejemplos 1 y 2 fueron 99,4 y 99,3%, respectivamente. La Tabla 5 muestra el valor del área corregido del pico de cada impureza. Como se muestra en la Tabla 5, en cada uno de los Ejemplos 1 y 2, las cantidades de todas las impurezas no radioactivas, excepto la impureza D, se redujeron, en comparación con la muestra producida según el procedimiento convencional (Ejemplo 1 Comparativo), y el total de los valores de área corregidos de todas las impurezas se redujo a menos de la mitad. Estos resultados confirmaron que la cantidad de impurezas no radioactivas se puede reducir mediante el procedimiento de producción de [<sup>18</sup>F]FACBC según la presente invención.

Tabla 5. Valor de área corregido de cada impureza

	Valor de área corregido/ $10^8$								
	A	B	C	D	E	F	G	H	Total
Ej. 1	203,5	6,2	4,0	19,7	9,3	0,5	4,9	3,2	257,7
Ej. 2	218,7	5,4	8,3	38,2	5,2	2,0	4,4	1,6	292,6

## APLICABILIDAD INDUSTRIAL

El procedimiento para la producción de un compuesto orgánico marcado con flúor radioactivo según la invención se

5 puede usar en el campo de la fabricación de radiofármacos.

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

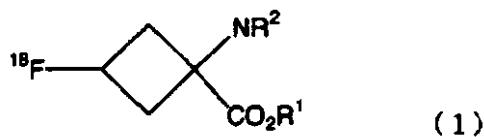
La Figura 1 es un esquema sintético del éster etílico del ácido syn-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-benciloxi-ciclobutano-1-carboxílico;

10 La Figura 2 es un esquema sintético de éster etílico del ácido syn-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-ciclobutano-1-carboxílico; y

La Figura 3 es un esquema sintético del éster etílico del ácido syn-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-[(trifluorometil)sulfonil]oxi-ciclobutano-1-carboxílico.

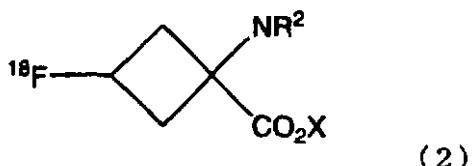
## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la producción de un compuesto orgánico marcado con flúor radioactivo, que comprende: una etapa de desesterificación de retener, en una columna de fase inversa, un compuesto representado por la siguiente fórmula (1):



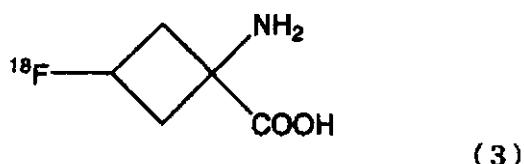
en la que R<sup>1</sup> es una cadena de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineal o ramificada, o un sustituyente aromático; y R<sup>2</sup> es un grupo protector;

cargar la columna con una disolución alcalina para desesterificar el compuesto anterior, y subsiguentemente descargar la disolución alcalina de la columna para obtener un compuesto representado por la siguiente fórmula (2):



10 en la que X es sodio o potasio; y R<sup>2</sup> es un grupo protector;

y una etapa de desprotección de desproteger el grupo protector de amino del compuesto obtenido en la etapa de desesterificación, para obtener un compuesto representado por la siguiente fórmula (3):



- 15 2. El procedimiento para la producción de un compuesto orgánico marcado con flúor radioactivo según la reivindicación 1, en el que la columna de fase inversa usada en la etapa de desesterificación contiene un empaquetamiento que tiene una estructura en la que una cadena alquílica de C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> está unida a un soporte vía silicio.
- 20 3. El procedimiento para la producción de un compuesto orgánico marcado con flúor radioactivo según la reivindicación 1 o 2, en el que la disolución alcalina usada en la etapa de desesterificación es una disolución acuosa de hidróxido sódico.

Fig. 1

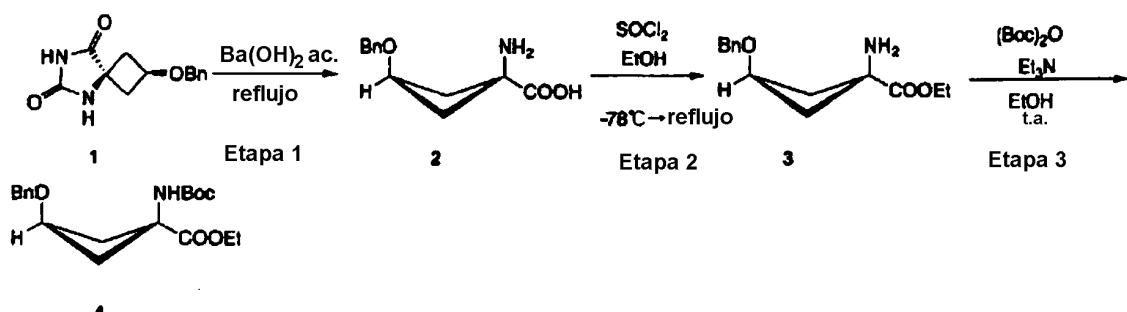


Fig. 2

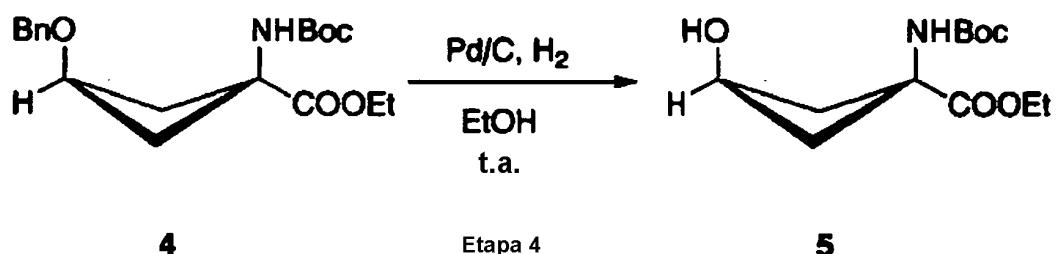


Fig. 3

