

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 492**

51 Int. Cl.:  
**C07B 59/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06835717 .7**  
96 Fecha de presentación: **08.12.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1960324**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.08.2008**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de haluros de  $\text{C}_6\text{F}_5$ : G-fluoroalquilo**

30 Prioridad:  
**08.12.2005 GB 0524988**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**14.05.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**14.05.2012**

73 Titular/es:  
**HAMMERSMITH IMANET LIMITED  
CYCLOTRON BUILDING, HAMMERSMITH  
CAMPUS, DUCANE ROAD  
LONDON W12 0NN, GB**

72 Inventor/es:  
**ARSTAD, Erik**

74 Agente/Representante:  
**Carpintero López, Mario**

ES 2 380 492 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 preparación de haluros de [ $^{18}\text{F}$ ]-fluoroalquilo

La invención se refiere a nuevos procedimientos para la preparación de haluros de [ $^{18}\text{F}$ ]-fluoroalquilo adecuados para usar en el marcaje de radiosondas de Tomografía de Emisión de Positrones (PET).

El isótopo favorito para PET,  $^{18}\text{F}$ , tiene una semivida relativamente corta de 110 minutos. Sondas marcadas con  $^{18}\text{F}$  para PET por lo tanto tienen que sintetizarse y purificarse tan rápidamente como sea posible e idealmente con una diferencia menor de una hora con respecto al momento de su uso clínico. Las sondas de PET están frecuentemente marcadas con grupos [ $^{18}\text{F}$ ]-fluoroalquilo para producir sondas PET [ $^{18}\text{F}$ ]-fluoroalquiladas. [Haluros de [ $^{18}\text{F}$ ]-fluoroalquilo son importantes reactivos para llevar a cabo O-, N- y S- $^{18}\text{F}$ ]-fluoroalquilaciones, tales como [ $^{18}\text{F}$ ]-fluorometilaciones y se usan comúnmente para radiomarcas radiosondas para usar en estudios de PET.

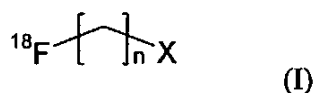
Se han preparado previamente haluros de [ $^{18}\text{F}$ ]-fluoroalquilo por desplazamiento nucleófilo, mediante [ $^{18}\text{F}$ ]F $^-$ , de un grupo saliente a partir de un compuesto precursor adecuado. Así, por ejemplo Zhang y cols., Applied Radiation and Isotopes 57, 335-342 (2002), describe la síntesis de bromuro de [ $^{18}\text{F}$ ]fluoroetilo por desplazamiento nucleófilo del bromuro de 2-trifluorometanosulfoniloxietilo con  $^{18}\text{F}^-$  y Seung-Jun y cols., Applied Radiation and Isotopes (1999), 51, 293-7 describe una síntesis análoga de bromuro de 3- $^{18}\text{F}$ fluoropropilo. Un procedimiento similar se describe en Comagic y cols., Applied Radiation and Isotopes (2002), 56, 847-851 en el que 2 bromo-1- $^{18}\text{F}$ fluoroetano se prepara por desplazamiento nucleófilo de 1,2 dibromoetano con  $^{18}\text{F}^-$ . Las preparaciones de fase sólida de haluros de [ $^{18}\text{F}$ ]-fluoroalquilo se describen en el documento WO 2004/056726 que revela un procedimiento para preparación que comprende el tratamiento de un precursor unidos a soporte sólido del engarce de soporte sólido de fórmula  $-\text{SO}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{X}$ , en el que n es un número entero de 1 a 7 y X es cloro, bromo o yodo, con  $^{18}\text{F}^-$ .

El documento WO2004/029006 describe la síntesis de haluros de [ $^{18}\text{F}$ ]-fluoroalquilo a partir de precursores que contienen silicio.

Desafortunadamente, la producción de reactivos de [ $^{18}\text{F}$ ]-fluoroalquilación, tales como el bromuro y el triflato correspondientes, es complicada. Los inconvenientes con los procedimientos existentes son purificación complicada, tiempos de preparación relativamente largos y rendimientos no óptimos.

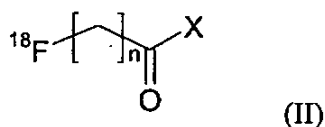
En vista de la importancia de haluros de [ $^{18}\text{F}$ ]-fluoroalquilo como reactivos de radiomarcado, existe una necesidad de nuevos procedimientos sintéticos para su preparación en rendimiento radioquímico bueno de alta pureza. Además, también existe una necesidad de procedimientos de síntesis tales que sean menos complicados y más automáticos.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de reactivos de [ $^{18}\text{F}$ ]fluoroalquilación, particularmente haluros de [ $^{18}\text{F}$ ]-fluoroalquilo de fórmula (I)



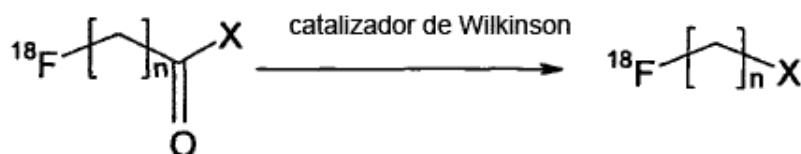
en la que n es un número entero desde 1 hasta 6 y X es un haluro. Más preferentemente n es un número entero 1 ó 2 y X es cloruro, bromuro o yoduro.

En una realización la invención proporciona un procedimiento para la preparación de haluros de [ $^{18}\text{F}$ ]-fluoroalquilo de fórmula (I) que comprenden la etapa de hacer reaccionar un haluro de [ $^{18}\text{F}$ ]-fluoroacilo de fórmula (II),



en la que X representa un haluro y n representa un número entero desde 1 hasta 6, con un catalizador de Wilkinson.

La reacción se revela en el esquema 1.



**Esquema 1.**

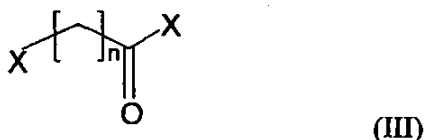
X representa un haluro, preferentemente cloruro, bromuro o yoduro y lo más preferentemente cloruro o bromuro. n es preferentemente 1 ó 2.

El catalizador de Wilkinson es un complejo metálico de rodio con tres ligandos de fosfina grandes coordinados con el centro metálico,  $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$ , es decir clorotris(trifenilfosfina)rodio (I). El compuesto organometálico activa pequeñas moléculas orgánicas de tal forma que las rutas de rotura de enlaces y de formación de enlaces son fácilmente accesibles. El catalizador se usa ampliamente en la hidrogenación de alquenos en condiciones suaves y también para reaccionar fácilmente con haluros de acilo a temperatura ambiente dando los compuestos decarbonilados correspondientes. El cloruro de acetilo se transforma por ejemplo en cloruro de metilo sometido a activación por catalizador de Wilkinson.

Un inconveniente asociado con el catalizador es sin embargo que el catalizador carbonilado se regenera sólo a altas temperaturas. Este problema se ha superado usando azida difenilfosfónica ( $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{N}_3$ ), según se reveló en J Org Chem 1992, 57, 5075, junto con el catalizador de Wilkinson. La azida difenilfosfónica está comercialmente disponible. En una realización preferida el procedimiento para la preparación de acuerdo con el Esquema 1 incluye el uso de cantidades equimolares del haluro de acilo y de la azida difenilfosfónica, o más preferentemente un exceso de azida difenilfosfónica. En presencia de este reactivo la reacción funciona fácilmente a temperatura ambiente con sólo cantidades catalíticas del catalizador de Wilkinson, normalmente del 1-20 %, más preferentemente del 2-10 % y lo más preferentemente aproximadamente del 5 % en cantidades molares.

La etapa de reacción de esta primera realización se lleva a cabo preferentemente sin disolvente alguno, pero se podría incluir la adición de cualesquiera disolventes que promoviese la reacción. Tales disolventes adecuados serían por ejemplo acetonitrilo, diclorometano (DCM), dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO) y tetrahidrofurano (THF).

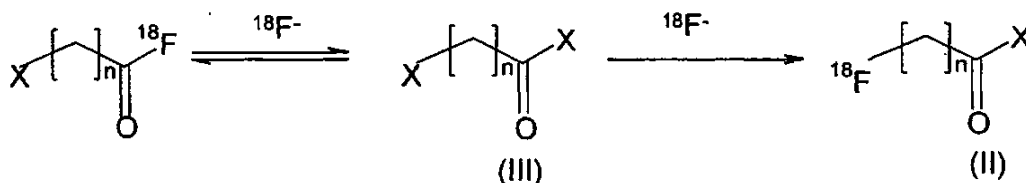
El material de partida de haluro de  $^{18}\text{F}$ -fluoroacilo de fórmula (II) se prepara fácilmente en un procedimiento de tratar un haluro de haloacilo de fórmula (III)



en la que X representa un haluro y en la que preferentemente ambos grupos X son el mismo haluro y n representa un número entero desde 1 hasta 6, con  $^{18}\text{F}$ -fluoruro.

Cuando un haluro de haloacilo (III) se trata con  $^{18}\text{F}$ -fluoruro ocurrirán dos reacciones: i) formación de fluoruros de haloacilo e ii) formación de haluros de fluoroacilo (II) en las que cualquiera de los haluros del haluro de haloacilo está sustituido con un átomo de  $^{18}\text{F}$ . Dado que la primera reacción es reversible y la

segunda reacción irreversible el producto final serán haluros de fluoroacilo (II), en la medida en que el haluro de haloacilo (III) se añada en exceso. La reacción se revela en el esquema 2.



**Esquema 2.**

X representa un haluro, preferentemente cloruro, bromuro o yoduro y lo más preferentemente cloruro o bromuro. n es preferentemente 1 ó 2.

La etapa de fluoración está seguida opcionalmente por

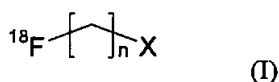
- (i) la eliminación de  $^{18}\text{F}^-$  en exceso, por ejemplo mediante cromatografía de intercambio iónico; y/o
- (ii) la eliminación del disolvente orgánico.

El tratamiento con  $^{18}\text{F}^-$  puede efectuarse por tratamiento con cualquier fuente adecuada de  $^{18}\text{F}^-$ , tal como  $\text{Na}^{18}\text{F}$ ,  $\text{K}^{18}\text{F}$ ,  $\text{Cs}^{18}\text{F}$ ,  $^{18}\text{F}$ -fluoruro de tetraalquilamonio, o  $^{18}\text{F}$ -fluoruro de tetraalquilfosfonio. Para incrementar la reactividad del flúor, se puede añadir un catalizador de transferencia de fase tal como un aminopoliéter o un éter corona, por ejemplo, 4,7,13,16,21,24 hexaoxa-1,1 0-diazabicyclo[8,8,8]hexacosano (Kryptofix 2.2.2.) y la reacción se lleva a cabo en un disolvente no prótico. Estas condiciones dan iones de fluoruro reactivos. Opcionalmente, se puede usar una trampa de radicales libres para mejorar los rendimientos de fluoración, tal como se describe en el documento WO 2005/061415. El término "trampa de radicales libres" se define como cualquier agente que interacciona con radicales libres y los inactiva. Se puede seleccionar una trampa de radicales libres adecuada para este propósito a partir de N-óxido de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TEMPO), 1,2-difeniletileno (DPE), ascorbato, ácido para-aminobenzoico (PABA),  $\alpha$ -tocoferol, hidroquinona, di-t-butilfenol,  $\beta$ -caroteno y ácido gentísico. Las trampas de radicales libres preferidas para usar en el procedimiento de la invención son TEMPO y DPE, con TEMPO siendo la más preferida.

El tratamiento con  $^{18}\text{F}^-$  se efectúa adecuadamente en presencia de un disolvente orgánico adecuado tal como acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, sulfolano, N-metilpirrolidona, a una temperatura no extrema, por ejemplo, 15 °C a 180 °C, preferentemente a temperatura elevada, tal como 80 °C a 150 °C, por ejemplo aproximadamente 120 °C. En la finalización de la reacción, el haluro de [ $^{18}\text{F}$ ]-fluoroacilo puede purificarse y separarse del disolvente, preferentemente por destilación. Preferentemente sin embargo, el producto en bruto, el haluro de  $^{18}\text{F}$ -fluoroacilo (II), se usó directamente en la siguiente etapa para preparación de un haluro de  $^{18}\text{F}$ -fluoroalquilo (I).

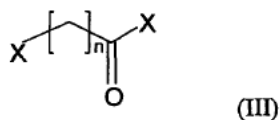
Cualquier  $^{18}\text{F}^-$  en exceso puede retirarse opcionalmente de la solución del compuesto marcado con  $^{18}\text{F}$  mediante cualesquier medio adecuado, por ejemplo por destilación o alternativamente por cromatografía de intercambio iónico o absorbentes en fase sólida. Las resinas de intercambio iónico adecuadas incluyen BIO-RAD AG 1-X8 o Waters QMA y los absorbentes de fase sólida adecuados incluyen alúmina. El  $^{18}\text{F}^-$  en exceso se puede eliminar usando fases sólidas a temperatura ambiente en disolventes apróticos.

De forma conveniente esta realización proporciona un procedimiento para la preparación de un haluro de [ $^{18}\text{F}$ ]-fluoroalquilo de fórmula (I)

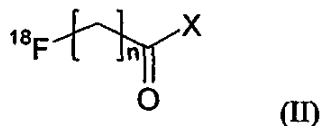


que comprende las etapas de

- i) tratar un haluro de haloacilo de fórmula (III)



con  $^{18}\text{F}$ -fluoruro para generar un haluro de  $^{18}\text{F}$ -fluoroacilo de fórmula (II),

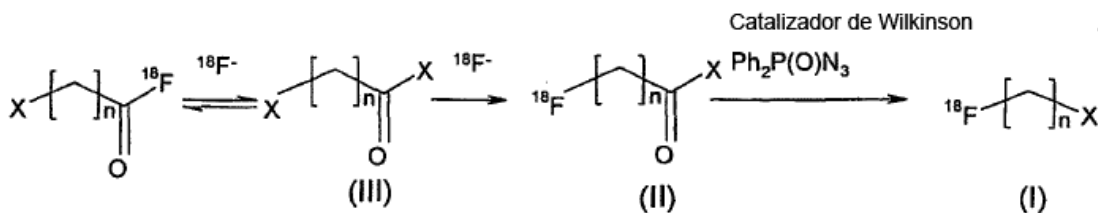


seguido de

ii) tratar el haluro de  $^{18}\text{F}$ -fluoroacilo de la etapa (i) con un catalizador de Wilkinson,

en la que X representa un haluro y n representa un número entero de 1 a 6.

El procedimiento completo para la preparación de haluro de  $^{18}\text{F}$ -fluoroalquilo de acuerdo con esta realización se revela en el esquema 3, en el que un haluro de haloacilo (III) es el material de partida. La segunda etapa preferentemente incluye el uso de azida difenilfosfónica según se describe. X representa un haluro, preferentemente cloruro, bromuro o yoduro y es preferentemente cloruro. n es un número entero desde 1 hasta 6 y es preferentemente 1 ó 2.



### Esquema 3.

El procedimiento para la preparación de acuerdo con esta realización es preferentemente una formación de autopurificación de haluros de  $^{18}\text{F}$ -fluoroalquilo de fórmula (I), que significa que el haluro de  $^{18}\text{F}$ -fluoroalquilo se obtiene en una pureza de al menos el 94 %, preferentemente de al menos el 96 % y lo más preferentemente de al menos el 98 % molar, sin llevar a cabo ninguna etapa de purificación separada del producto.

La reacción con un catalizador de Wilkinson es exotérmica y en un aspecto preferido el haluro de  $^{18}\text{F}$ -fluoroalquilo preparado se extraerá espontáneamente por destilación de la mezcla de reacción y de este modo se autopurificará. Cuando se usan los productos en bruto el haluro de  $^{18}\text{F}$ -fluoroacilo (II), de la etapa (i) directamente en la siguiente etapa para preparación de un haluro de  $^{18}\text{F}$ -fluoroalquilo (I) puede estar presente algún material de partida haluro de haloacilo sin reaccionar en la mezcla de reacción. Cuando se añade catalizador de Wilkinson a la mezcla de reacción, el haluro de haloacilo no reaccionado se decarbonilará formando el dihaloalcano correspondiente, tal como diclorometano. Para el ejemplo cuando n es 1 y X es cloruro tanto diclorometano como el cloruro de  $^{18}\text{F}$ -fluorometilo preparado se extraerán espontáneamente por destilación del recipiente de reacción debido a la reacción exotérmica y dado que estos son con diferencia los compuestos más volátiles en la mezcla cloruro de  $^{18}\text{F}$ -fluorometilo se autopurifica así en el proceso. El haluro de  $^{18}\text{F}$ -fluoroalquilo (I) preparado se obtendrá por lo tanto en un disolvente inerte, diclorometano, que se origina a partir del material de partida. El producto de haluro de  $^{18}\text{F}$ -fluoroalquilo (I), en el disolvente, puede usarse directamente como un reactivo para llevar a cabo por ejemplo O-, N- y S- $^{18}\text{F}$ fluoroalquilaciones de un precursor apropiado para la preparación de un compuesto  $^{18}\text{F}$ -marcado para usar en química de PET. En el caso donde X es yoduro o bromuro el haluro de  $^{18}\text{F}$ -fluoroalquilo sería aún muy volátil pero necesitaría

añadirse un disolvente de punto de ebullición bajo tal como diclorometano o un éter para ayudar a destilar el producto. En una producción a pequeña escala en la que se usan pequeñas cantidades de haluro de acilo la energía liberada en el proceso puede no ser suficiente para autodestillación y se requerirá calentamiento externo.

Un beneficio del procedimiento de preparación de acuerdo con el esquema 3, a partir de procedimientos convencionales, es que algo del reactivo de partida haluro de haloacilo se convierte en un disolvente adecuado y que los otros reactivos son no volátiles, haciendo fácil la separación de cualesquiera reactivos y subproductos. El procedimiento de preparación proporciona así un procedimiento de preparar haluros de [<sup>18</sup>F]fluoroalquilo de alta pureza en un proceso sin complicaciones.

Si cloruro de acil-cloro (X es cloruro) se usa como material de partida en la reacción anterior (esquema 3) el producto será un cloruro de [<sup>18</sup>F]fluoroalquilo, tal como cloruro de [<sup>18</sup>F]-fluorometilo. El producto se destilará aparte junto con diclorometano, que sigue siendo inerte en la mayoría de las condiciones y servirá como un codisolvente. El producto se puede transformar adicionalmente a por ejemplo el bromuro o triflato correspondiente que son reactivos más reactivos para usar en [<sup>18</sup>F]-fluoroalquilaciones.

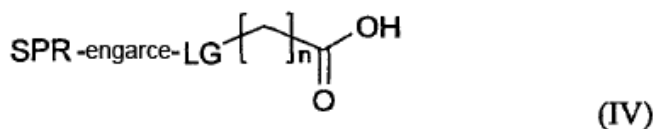
Sin embargo, podría ser ventajoso con formación directa de un reactivo más reactivo que el cloruro de [<sup>18</sup>F]-fluoroalquilo. Una forma de lograr esto es usar cloruro de cloroacilo como el material de partida y añadir un nucleófilo que es mejor que cloruro a la mezcla de reacción, en cualquiera de las etapas, haciendo seguro que ello esté presente sometido a la reacción de decarbonilación, tal como añadiendo un nucleófilo, por ejemplo bromuro de litio (LiBr). Dado que el bromuro es un nucleófilo mucho mejor que el cloruro, el grupo fluoroalquilo se escindiría del catalizador por bromuro en vez de cloruro, preparando bromuro de [<sup>18</sup>F]-fluoroalquilo. Otra posibilidad es comenzar con un bromuro de bromoacilo (X es bromuro), un inconveniente de esta aproximación es sin embargo la reactividad de este reactivo frente a humedad.

Si X en fórmula (III) es yoduro se formará un yoduro de [<sup>18</sup>F]-fluoroalquilo. Como alternativa se puede preparar yoduro de [<sup>18</sup>F]-fluoroalquilo usando cloruro de cloroacilo como el material de partida y añadir un nucleófilo de yoduro, tal como por ejemplo yoduro de litio (Li) a la mezcla de reacción. Dado que el yoduro es un mejor nucleófilo que el cloruro, el grupo de fluoroalquilo se escindiría del catalizador por yoduro en vez de cloruro, preparando yoduro de [<sup>18</sup>F]-fluoroalquilo.

El rendimiento radioquímico del procedimiento de la primera realización es más del 50 %, preferentemente más del 60 % y lo más preferentemente más del 70 %.

Como una segunda realización, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de haluros de [<sup>18</sup>F]-fluoroalquilo de fórmula (I) usando una aproximación de fase sólida. El procedimiento comprende la generación de un haluro de [<sup>18</sup>F]-fluoroacilo de fórmula (II) por una vía alternativa a la vía de la primera realización, para reacción adicional con catalizador de Wilkinson para preparar un haluro de [<sup>18</sup>F]-fluoroalquilo.

En esta realización, un procedimiento para la preparación de haluro de [<sup>18</sup>F]-fluoroacilo de fórmula (II) comprende una primera etapa de hacer reaccionar [<sup>18</sup>F]-fluoruro con una resina en fase sólida funcionalizada con un grupo de ácido alquílico de Fórmula (IV),



en la que

SPR representa una resina de fase sólida,

LG representa un grupo saliente; y

N representa un número entero de 1 a 6.

El grupo de ácido alquílico está unido a la resina sólida por medio de un grupo saliente entre la resina y el grupo de ácido alquílico. El grupo saliente se selecciona adecuadamente del grupo de mesilato (OMe), tosilato (OTs), triflato (OTf) y nosilato (ONs) y es preferentemente tosilato. n es un número entero desde 1 hasta 6 y es preferentemente 1 ó 2.

El engarce o adaptador puede ser cualquier grupo orgánico adecuado que sirva para separar la resina del sitio de reacción tal como para maximizar la reactividad. Alternativamente, el engarce es simplemente un enlace covalente. Adecuadamente, el engarce comprende cero a cuatro grupos arilo (adecuadamente fenilo) y/o alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, normalmente fluoroalquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> normalmente fluoroalcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y opcionalmente uno a cuatro grupos funcionales adicionales tales como grupos amida o sulfonamida. Los ejemplos de tales engarces se conocen bien por aquellos expertos en la técnica de química en fase sólida.

Al hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (IV) con [<sup>18</sup>F]-fluoruro se forma un ácido [<sup>18</sup>F]-fluoroalquílico.

Como una segunda etapa de reacción en la preparación de un haluro de [<sup>18</sup>F]-fluoroacilo un nucleófilo que contiene haluro y trifetilfosfina (PPh<sub>3</sub>) se añade al ácido [<sup>18</sup>F]-fluoroalquílico generado en la primera etapa. Los nucleófilos que contienen haluros adecuados son por ejemplo tetrabromuro de carbono (CBr<sub>4</sub>), bromo (Br<sub>2</sub>), tetracloruro de carbono (CCl<sub>4</sub>), cloruro (Cl<sub>2</sub>), tetrayoduro de carbono (CI<sub>4</sub>) o yodo (I<sub>2</sub>).

La reacción se revela en el esquema 4 en el que

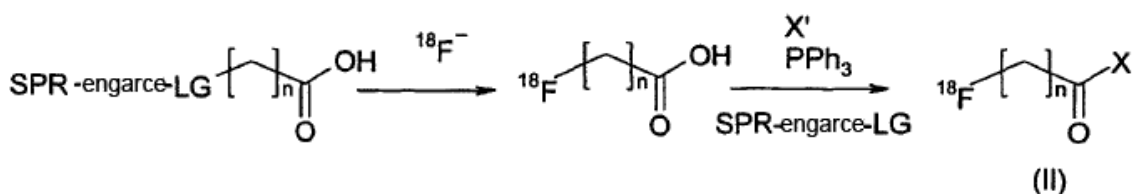
SPR representa una resina de fase sólida,

LG representa un grupo saliente,

n representa un número entero desde 1 hasta 6; y

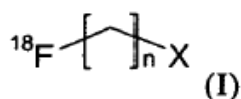
X' representa un nucleófilo que contiene haluro.

El nucleófilo que contiene haluro, X', comprende el mismo haluro, X, como el haluro de [<sup>18</sup>F]-fluoroacilo generado.

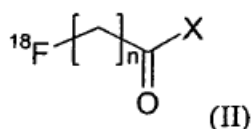


Esquema 4.

De forma conveniente, esta realización proporciona un procedimiento para la preparación de un haluro de [<sup>18</sup>F]-fluoroalquilo de fórmula (I),



que comprende las etapas de preparar un haluro de [<sup>18</sup>F]-fluoroacilo de fórmula (II)



en la que X representa un haluro y n representa un número entero de 1 a 6,

a) hacer reaccionar [<sup>18</sup>F]fluoruro con una resina en fase sólida funcionalizada con un grupo de ácido alquílico, preparando un ácido [<sup>18</sup>F]-fluoroalquílico, seguido por

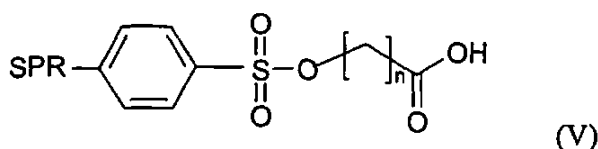
b) hacer reaccionar el ácido [ $^{18}\text{F}$ ]-fluoroalquílico de la etapa (a), con un nucleófilo que contiene haluro seguido por tratar el haluro de [ $^{18}\text{F}$ ]-fluoroacilo con catalizador de Wilkinson para preparar el haluro de [ $^{18}\text{F}$ ]-fluoroalquilo de fórmula (I).

La resina en fase sólida puede ser cualquier resina en fase sólida que esté o pueda estar funcionalizada con un grupo de ácido alquílico. La resina experimentaría preferentemente una hinchazón razonable en el disolvente de elección. Ejemplos de resinas adecuadas incluyen polímeros tales como poliestireno, poliamida, poliácridamida, polipropileno, un polímero de metátesis de apertura de anillo (gel de ROMP), o vidrio o silicio revestidos con un polímero. En un aspecto preferido la resina en fase sólida está basada en poliestireno o en gel de ROMP.

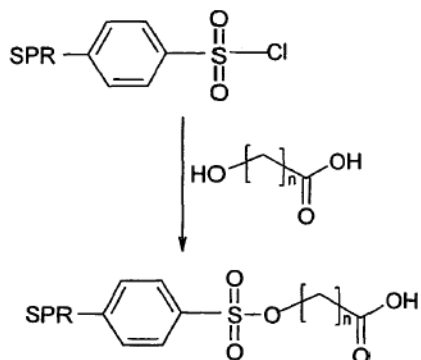
La trifenilfosfina se añade preferentemente en forma de una resina. Así, hay preferentemente preferentemente una resina para el material de partida y otra para el reactivo de  $\text{PPh}_3$ . El reactivo de  $\text{PPh}_3$  se añadió preferentemente en forma de trifenilfosfina unida a una resina de poliestireno o de gel de ROMP. Tales resinas están comercialmente disponibles.

Las resinas de fase sólida puede estar en forma de pequeñas partículas discretas tales como perlas o clavijas, o como un revestimiento sobre la superficie interior de un cartucho o en un recipiente microfabricado.

La resina funcionalizada comprende preferentemente un grupo ácido alquílico engarzado a una resina en fase sólida por medio de un grupo toluenosulfonilo (tosilato). Un grupo tal se describe en la Fórmula (V), en la que SPR representa una resina en fase sólida y n representa un número entero desde 1 hasta 6.



La resina funcionalizada, tal como el compuesto de Fórmula (V), se puede preparar a partir de resinas comercialmente disponibles, tales como resinas que comprenden grupos salientes, por ejemplo, resinas de poliestireno funcionalizadas con tosilato. Las resinas disponibles se pueden modificar a resinas funcionalizadas con un ácido alquílico por reacción con por ejemplo  $\text{Y}-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$  en las que X se selecciona de por ejemplo hidroxilo o el oxocarboxilato desprotonado (es decir, tratamiento con 2 equivalentes de base). Este reactivo puede hacerse reaccionar después con los cloruros correspondiente (haluros) del grupo saliente de la resina, por ejemplo con un cloruro de tosilo como se muestra a continuación. Una tercera opción es hacer que el grupo saliente se una al ácido alquílico primero y unir éste a un polímero más tarde. Se conocen bien procedimientos para preparar tales resinas en fase sólida funcionalizadas por aquellos expertos en la técnica de química en fase sólida. Un ejemplo alternativo de preparación de compuestos de acuerdo con la Fórmula (V) se muestra en el esquema 5.



Esquema 5.



De acuerdo con el procedimiento de esta realización, usando un grupo ácido de ácido alquímico unido a resina en fase sólida por medio de un grupo saliente como el grupo saliente, la adición de  $^{18}\text{F}$ -fluoruro liberará los grupos acilo que contienen  $^{18}\text{F}$ , mientras que el material de partida que queda permanecerá sobre la resina. Cuando un ácido  $^{18}\text{F}$ -fluoroalquílico se ha formado, la adición de un nucleófilo que contiene haluro, tal como por ejemplo  $\text{CBr}_4$ , conducirá a la formación del haluro de  $^{18}\text{F}$ fluoroacilo de fórmula (II). La reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia de trifenilfosfina, bien añadida por separado o bien según se une a una resina en fase sólida.

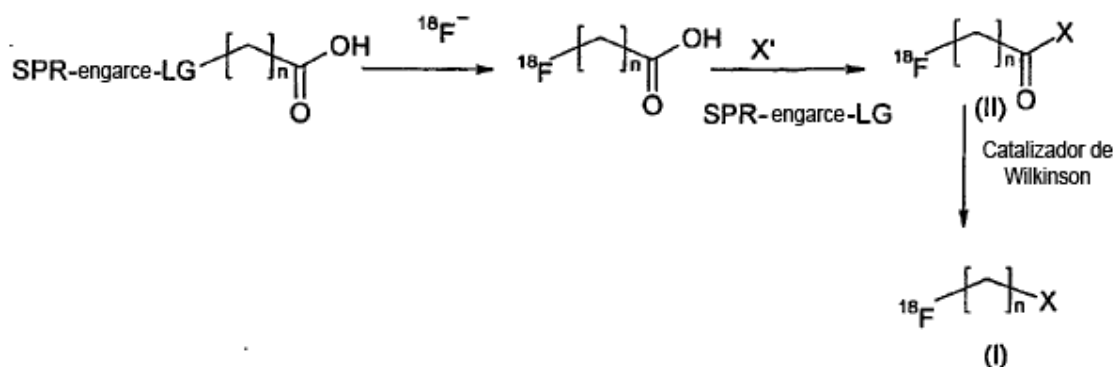
Convenientemente, esta realización comprende adicionalmente la etapa de decarbonilar el haluro de  $^{18}\text{F}$ -fluoroacilo de fórmula (II) generado en la aproximación de fase sólida con catalizador de Wilkinson de acuerdo con la primera realización de la invención. El catalizador de Wilkinson está opcionalmente unido a una resina en fase sólida. En esta realización sin embargo, no se necesita ninguna adición de azida difenilfosfónica. El procedimiento completo para la preparación de un haluro de  $^{18}\text{F}$ -fluoroalquilo de fórmula (I) de acuerdo con esta realización se revela en el esquema 6 en el que

SPR representa una resina en fase sólida,

LG representa un grupo saliente,

N representa un número entero desde 1 hasta 6; y

X' representa un nucleófilo que contiene haluro.



**Esquema 6.**

Una ventaja de los reactivos con soporte sólido es que los reactivos que normalmente van a reaccionar entre sí se pueden mantener juntos en un recipiente de reacción cuando todos tienen soporte sólido, dado que no hay ninguna manera por la que los reactivos se encuentren realmente.

Con respecto a los reactivos relevantes para esta invención, la trifenilfosfina está adecuadamente dotada de soporte sólido tanto en poliestireno como en gel de ROMP y el catalizador de Wilkinson está adecuadamente dotado de soporte en gel de ROMP.

Convenientemente, en esta realización la secuencia de reacción que prepara haluro de  $^{18}\text{F}$ -fluoroalquilo de acuerdo con el esquema 6 se preparó en una formación de un recipiente, en el que todos los reactivos, incluyendo las resinas en fase sólida y el catalizador, se guardan conjuntamente en un recipiente de reacción. El producto final del haluro de  $^{18}\text{F}$ fluoroalquilo se puede obtener después por filtración simple. Un lecho corto de sílice puede usarse opcionalmente para eliminar cualesquiera catalizadores de transferencia de fase, usados opcionalmente durante la fluoración. Podría o no podría requerirse sustituir el contraión de cloruro en el catalizador de Wilkinson con un anión no nucleófilo, por ejemplo metilsulfonato, para evitar reacciones de competición entre flúor y cloro en la secuencia de reacción.

Como se ha descrito anteriormente, las ventajas de estos procedimientos en fase sólida para la preparación de haluros de  $^{18}\text{F}$ fluoroalquilo incluyen la velocidad relativa del proceso, procedimientos de purificación simplificados y facilidad de automatización, todo ello significa que los procedimientos son adecuados para la

preparación de haluros de [ $^{18}\text{F}$ ]-fluoroalquilo que pueden usarse después para preparar sondas marcadas con  $^{18}\text{F}$  para usar en PET.

Los haluros de [ $^{18}\text{F}$ ]-fluoroalquilo preparados por los procedimientos de la presente invención se pueden usar en la preparación de reactivos de [ $^{18}\text{F}$ ]-fluoroalquilo adicionales en los que el haluro está sustituido con otros grupos salientes. El haluro puede estar sustituido de acuerdo a procedimientos de la bibliografía estándar, tales como por ejemplo cambiar de haluro a triflato calentando el haluro de [ $^{18}\text{F}$ ]-fluoroalquilo en  $\text{AgOTf}$ .

Convenientemente, el precursor unido a resina en fase sólida de fórmula (IV) podría proporcionarse como parte de un kit para una radiofarmacia, centro de PET, o departamento de medicina nuclear. El kit puede contener un cartucho que puede acoplarse en un sintetizador automatizado adecuadamente adaptado. El cartucho puede contener, aparte de un recipiente para la preparación de un haluro de [ $^{18}\text{F}$ ]-fluoroalquilo de acuerdo con la invención, una columna para eliminar el ion fluoruro indeseado y un recipiente apropiado que comprende un compuesto precursor para fluoroalquilarse con el haluro de [ $^{18}\text{F}$ ]-fluoroalquilo generado, conectado a fin de que el producto se formule como se requiera. Los reactivos, disolventes y resinas de fase sólida y otros bienes consumibles requeridos para la síntesis se pueden incluir también conjuntamente con un disco compacto que lleva el software que pertenece al sintetizador para operarse en un modo tal como para cumplir los requisitos del cliente para concentración radioactiva, volúmenes, tiempo de entrega etc.

Convenientemente, todos los componentes del kit están disponibles para minimizar las posibilidades de contaminación entre funcionamientos y pueden estar estériles y pueden ser de calidad asegurada.

Un kit radiofarmacéutico para la preparación de un compuesto marcado con  $^{18}\text{F}$  para usar en química de PET, comprende adecuadamente

- i) un primer recipiente para la preparación de un haluro de [ $^{18}\text{F}$ ]-fluoroalquilo de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de los procedimientos de la invención;
- ii) un segundo recipiente que contiene un compuesto precursor para fluoroalquilación con el haluro de [ $^{18}\text{F}$ ]-fluoroalquilo; y opcionalmente
- iii) un tubo para conducir el haluro de [ $^{18}\text{F}$ ]-fluoroalquilo generado desde el primer recipiente dentro del segundo recipiente;
- iv) un cartucho de intercambio iónico para la retirada de  $^{18}\text{F}$  en exceso;

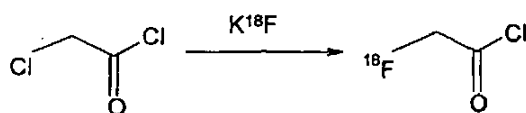
El primer recipiente comprende preferentemente medios para eluir con una fuente de  $^{18}\text{F}$ .

La invención se ilustra por medio de los siguientes ejemplos no limitantes.

### Ejemplos

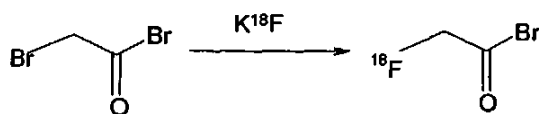
#### Ejemplo 1. Síntesis de cloruro de [ $^{18}\text{F}$ ]-fluoroacetilo

Un recipiente de reacción se carga con cloruro de cloroacetilo (1 equivalente) con o sin un disolvente, por ejemplo acetonitrilo o dimetilsulfóxido y una mezcla de  $^{18}\text{F}$ -fluoruro de potasio, Kryptofix y carbonato de potasio. La mezcla de reacción se calienta a una temperatura entre 80-150 °C en un sistema sellado. La materia prima se enfría y se usa directamente en la etapa subsiguiente.



#### Ejemplo 2. Síntesis de cloruro de [ $^{18}\text{F}$ ]-fluoroacetilo

Un recipiente de reacción se carga con bromuro de bromoacetilo (1 equivalente) con o sin un disolvente, por ejemplo acetonitrilo o dimetilsulfóxido y una mezcla de  $^{18}\text{F}$ -fluoruro de potasio, Kryptofix y carbonato de potasio. La mezcla de reacción se calienta a una temperatura entre 80-150 °C en un sistema sellado. La materia prima se enfría y se usa directamente en la etapa subsiguiente.



### Ejemplo 3. Síntesis de haluros de [<sup>18</sup>F]-fluorometilo

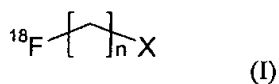
Los haluros de fluoroacetilo generados en el ejemplo 1 y 2 se transforman en cloruro de [<sup>18</sup>F]-fluorometilo y bromuro de [<sup>18</sup>F]-fluorometilo, respectivamente, sometidos a activación de cantidades catalíticas (2-20 %) de catalizador de Wilkinson (Rh (PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl) en presencia de exceso molar de azida difenilfosfónica. Esto da como resultado una reacción exotérmica que convierte el haluro de alfa-fluoroacetilo a haluros de fluorometilo correspondientes y cualquier haluro de alfa-haloacetilo se convertirá al dihalometano correspondiente. La destilación espontánea o forzada proporcionará el haluro de [<sup>18</sup>F]-fluorometilo puro en la mezcla disolvente de la reacción inicial.

### Ejemplo 4. Síntesis de yoduro de [<sup>18</sup>F]-fluorometilo por aproximación de fase sólida

A alfa-tosil-acetato de potasio dotado de soporte de poliestireno, trifenilfosfina dotada de soporte de poliestireno y catalizador de Wilkinson dotado de soporte de poliestireno se añade una solución de <sup>18</sup>F-fluoruro de potasio y Kryptofix en un disolvente adecuado (diclorometano, tetrahidrofurano o acetonitrilo) y la mezcla se calienta en un vial sellado a 40-120 °C durante 5-30 minutos. Cuando la formación de alfa-[<sup>18</sup>F]fluoroacetato de potasio ha ido hasta el final se añade tetrayodometano y la reacción se calienta a 40-120 °C durante 5-30 minutos produciendo yoduro de alfa-[<sup>18</sup>F]fluoroacetilo, que en contacto con el catalizador de Wilkinson se convertirá en yoduro de <sup>18</sup>F-fluorometilo. La mezcla de la filtración, con o sin filtración a través de un lecho corto de sílice, proporciona el yoduro de <sup>18</sup>F-fluorometilo en el disolvente de reacción dado desprovisto de cualesquiera reactivos que interfieran con cualquier alquilación nucleofílica adicional.

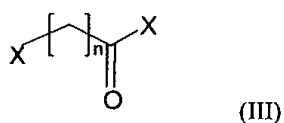
## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un haluro de [ $^{18}\text{F}$ ]-fluoroalquilo de fórmula (I)

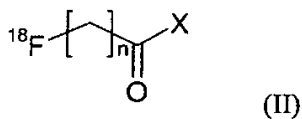


que comprende las etapas de

- i) tratar un haluro de haloacilo de fórmula (III)



con  $^{18}\text{F}$ -fluoruro para generar un haluro de [ $^{18}\text{F}$ ]-fluoroacilo de fórmula (II),

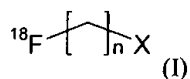


seguido de

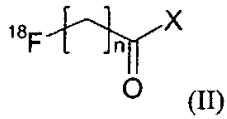
- ii) tratar el haluro de [ $^{18}\text{F}$ ]-fluoroacilo de etapa (i) con un catalizador de Wilkinson,

en el que X representa un haluro y n representa un número entero de 1 a 6.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1 en el que la etapa (ii) comprende la adición de azida difenilfosfónica a la reacción.
3. Un procedimiento según la reivindicación 1 ó 2 en el que n es 1 ó 2.
4. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que el producto en bruto de la etapa (i) que comprende el haluro de [ $^{18}\text{F}$ ]-fluoroacilo se usa directamente en la etapa (ii) sin purificación alguna.
5. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que el haluro de [ $^{18}\text{F}$ ]-fluoroalquilo preparado se purifica extrayéndose espontáneamente por destilación de la mezcla de reacción.
6. Un procedimiento para la preparación de un haluro de [ $^{18}\text{F}$ ]-fluoroalquilo de fórmula (I)



que comprende la etapa de preparar un haluro de [ $^{18}\text{F}$ ]-fluoroacilo de fórmula (II)

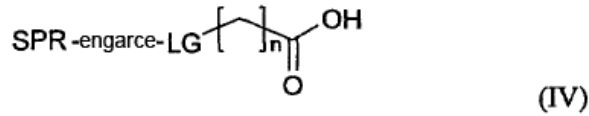


en la que X representa un haluro y n representa un número entero de 1 a 6,

a) hacer reaccionar [<sup>18</sup>F]-fluoruro con una resina en fase sólida funcionalizada con un grupo de ácido alquílico, preparando un ácido [<sup>18</sup>F]-fluoroalquílico, seguido de

b) hacer reaccionar el ácido [<sup>18</sup>F]-fluoroalquílico de la etapa (a), con un nucleófilo que contiene haluro seguido del tratamiento del haluro de [<sup>18</sup>F]-fluoroacilo con catalizador de Wilkinson para preparar el haluro de [<sup>18</sup>F]-fluoroalquilo de fórmula (I).

7. Un procedimiento según la reivindicación 6 en el que la resina en fase sólida funcionalizada es de fórmula (IV),



en la que

SPR representa una resina de fase sólida,

LG representa un grupo saliente; y

n representa un número entero desde 1 hasta 6.

8. Un procedimiento según la reivindicación 6 ó 7 en el que la etapa (b) comprende adicionalmente la adición de trifenilfosfina a la reacción.

9. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8 comprendiendo una formación en un recipiente de haluro de [<sup>18</sup>F]-fluoroalquilo de fórmula (I) en la que todos los reactivos se mantienen conjuntamente en un recipiente de reacción.