

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 431 592**

51 Int. Cl.:

**A61K 51/04** (2006.01)

**C07B 59/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.07.2007 E 07872250 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2013 EP 2046396**

64 Título: **Métodos y agentes para preparar agentes de fluoración radiomarcados con <sup>18</sup>F**

30 Prioridad:

**18.07.2006 US 831460 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**27.11.2013**

73 Titular/es:

**THE BOARD OF REGENTS OF THE UNIVERSITY  
OF NEBRASKA (100.0%)  
3835 HOLDREGE STREET  
LINCOLN, NE 68503, US**

72 Inventor/es:

**DIMAGNO, STEPHEN G. y  
SUN, HAORAN**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

**ES 2 431 592 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

Métodos y agentes para preparar agentes de fluoración radiomarcados con  $^{18}\text{F}$

5 **Antecedentes de la invención**

La presente invención se refiere a agentes de fluoración radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  y métodos para su producción y uso.

10 La medicina nuclear usa una diversidad de radionúclidos incorporados en compuestos específicos para la formación de imágenes de diagnóstico y aplicaciones terapéuticas como tomografía de emisión de positrones y tratamiento del cáncer. La tomografía de emisión de positrones (PET) es una técnica de formación de imágenes no invasiva, funcional y metabólica mediante la cual la disminución de un fármaco radioactivo, por ejemplo, un producto radiofarmacéutico o radiotrazador, permite que se formen imágenes de tejidos corporales en seres humanos y animales. Para realizar una exploración de PE, se administra un isotopo trazador radioactivo de vida corta que ha sido incorporado en una molécula metabólicamente activa a un paciente o sujeto. A continuación de un período de espera en el que el radiotrazador resulta concentrado en el (o los) tejido(s) de interés, el paciente o sujeto es colocado en un escáner de formación de imágenes. La disminución del radio trazador es verificada detectando la emisión de rayos gamma que resultan de un acontecimiento de aniquilación en el que un positrón colisiona con un electrón dando lugar a dos fotones. Como son producidos dos rayos gamma a partir de cada acontecimiento de disminución, y como estos rayos son emitidos a ángulos de casi  $180^\circ$  uno respecto a otro, la colocación de la molécula de fármaco radiotrazador debe ser determinada y puede ser reconstruida la imagen tridimensional de la distribución del tejido de la molécula del fármaco radiotrazador. Las aplicaciones terapéuticas usan productos radiofarmacéuticos que suministran un isotopo radioactivo a un tejido diana. A medida que disminuye el isotopo radioactivo, se destruye el tejido.

25 La síntesis del radionúclido es un componente crítico en la fabricación del radiotrazador o producto radiofarmacéutico acabado. Un radioisótopo comúnmente usado para PET es un radioisótopo de flúor,  $^{18}\text{F}$ . El radioisótopo  $^{18}\text{F}$  de flúor disminuye con una semivida de aproximadamente 110 minutos. Un método para generar  $^{18}\text{F}$  es mediante bombardeo de una diana de agua marcada con  $^{18}\text{O}$  con un haz de protones a partir de un ciclotrón usando una reacción (p, n) en el  $^{18}\text{O}$  para producir  $^{18}\text{F}$  en forma de un ácido fluorhídrico (HF) marcado. El ión de fluoruro radioactivo ( $^{18}\text{F}$ ) debe ser seguidamente incorporado rápidamente en una molécula de fármaco mediante una serie de reacciones químicas y seguidamente purificado y administrado a un paciente o sujeto. La velocidad y la eficacia son esenciales para preparar productos radiofarmacéuticos y radiotrazadores porque dictan la cantidad de isotopo radioactivo disponible en el producto radiofarmacéutico o radiotrazador y, consecuentemente, la calidad de la formación de imágenes y la dosis de radiotrazador. Actualmente, los productos radiofarmacéuticos o radiotrazadores fluorados se preparan lo más a menudo a partir de sales de  $^{18}\text{F}$ , como fluoruro de potasio, que son producidas generalmente en un estado hidratado después de la reacción nuclear. La sales de fluoruros hidratados, sin embargo, son tan solo débilmente reactivas. Debido a la débil reactividad de las sales de fluoruros hidratados, se emplean condiciones de reacción relativamente enérgicas (por ejemplo, temperaturas elevadas, disolventes de puntos de ebullición elevados) y agentes secuestrantes de cationes relativamente caros para incorporar  $^{18}\text{F}$  en un intermedio de fármaco radiofarmacéutico o radiotrazador. Adicionalmente, estas sales a menudo son "activadas" mediante la adición de criptandos, como Kryptofix 222, para complejar el catión y elevar la nucleofilicidad del fluoruro. Incluso usando estas condiciones enérgicas y agentes caros, algunas clases de fármacos deseables no pueden ser preparados usando  $^{18}\text{F}$  en el marco de tiempo extremadamente corto requerido para que estos fármacos sean útiles. Consecuentemente, hay una necesidad de preparar productos radiofarmacéuticos y radiotrazadores marcados con  $^{18}\text{F}$  de forma más eficaz y rápida de lo que permiten las técnicas actuales.

50 Jae Min Jeong et al en "Synthesis of No-Carrier-Added [ $^{18}\text{F}$ ]Fluoroacetate", Journal of labelled compounds and radiopharmaceuticals, Vol 39, n.º. 5, 1 de enero de 1997, páginas 395-300, describen la preparación de [ $^{18}\text{F}$ ]fluoruro de tetrabutylamino.

La solicitud de patente de EE.UU. n.º 2006/0089514 describe un método nuevo para producir sales y reactivos de fluoruros orgánicos anhídros y nuevas sales y reactivos de fluoruros orgánicos anhídros. Previamente, había una creencia entre los expertos en la técnica de que era improbable de que las sales de fluoruro de tetraalquilamonio anhidro puro se hubieran producido alguna vez en el caso de iones amonios susceptibles a eliminaciones E2. El método de la solicitud de patente de EE.UU. serie 2006/0089514 implica una reacción de una etapa llevada a cabo a bajas temperaturas ( $-35^\circ\text{C}$ ) hasta temperatura ambiente y usa un compuesto fluorado con un gran número de átomos de flúor por peso unitario, por ejemplo, hexafluorobenceno, octafluoronaftaleno, pentafluorobenzonitrilo, pentafluoropiridina y decafluorobifenilo, para sintetizar una sal de fluoruro anhidro. El objeto del método y las sales y reactivos de fluoruros orgánicos descritos en la solicitud de patente de EE.UU. serie 2006/0089514, por lo tanto son los de producir sales de fluoruros orgánicos verdaderamente anhídros.

**Breve resumen de la invención**

65 Por lo tanto, brevemente, la presente invención se dirige a un método según la reivindicación 1.

La presente invención se dirige adicionalmente a un método para preparar un agente de fluoración radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  haciendo reaccionar una fuente de iones fluoruros marcados con  $^{18}\text{F}$  hidratados con un compuesto portador insaturado en una reacción nucleofílica, en la que al menos un ion de fluoruro radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  de la fuente de iones fluoruros radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  hidratados sustituye al menos un grupo lábil del compuesto portador insaturado para producir un compuesto portador radiomarcado con  $^{18}\text{F}$ ; tratar el compuesto portador radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  para producir una mezcla no acuosa del compuesto portador radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  en un disolvente y hacer reaccionar el compuesto portador radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  con una composición nucleofílica en una segunda reacción nucleofílica, en la que al menos un ion fluoruro radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  del compuesto portador radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  es sustituido por al menos un nucleófilo de la composición nucleofílica para producir el agente de fluoración radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  anhidro.

La presente invención se dirige también a un agente de fluoración marcado con  $^{18}\text{F}$  anhidro que tiene la fórmula  $[\text{Q}_n\text{M}]^x + (^{18}\text{F})_x$ , en la que M es un resto capaz de soportar una carga formal positiva, los grupos Q son independientemente restos orgánicos variados, N es un número entero de forma que el  $[\text{Q}_n\text{M}]$  porta al menos una carga positiva y x es un número entero que define el número de carga(s) positiva(s) formal(es), +, portada(s) por el  $[\text{Q}_n\text{M}]$ .

La presente invención puede ser usada en un método para la formación de imágenes en un sujeto mediante tomografía de electrón-positrón usando un radiotrazador fluorado radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  preparando un radiotrazador fluorado radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  preparado mediante una reacción nucleofílica de una fuente de iones fluoruros radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  hidratados con un compuesto portador insaturado, en que al menos un ion fluoruro radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  de la fuente de iones fluoruros radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  hidratados sustituye al menos a un grupo lábil del compuesto portador insaturado para producir un compuesto portador radiomarcado con  $^{18}\text{F}$ ; tratar el compuesto portador radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  para producir una mezcla no acuosa del compuesto portador radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  en un disolvente y hacer reaccionar el compuesto portador radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  con una composición nucleofílica en una segunda reacción nucleofílica, en la que al menos un ión fluoruro radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  del compuesto portador radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  es sustituido con al menos un nucleófilo de la composición nucleofílica para producir un agente de fluoración radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  anhidro; hacer reaccionar el agente de fluoración radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  anhidro con un intermedio de fármaco para producir un radiotrazador fluorado con  $^{18}\text{F}$ ; administrar el radiotrazador fluorado marcado con  $^{18}\text{F}$  a un sujeto y formar imágenes en el sujeto mediante tomografía electrónica de positrones.

La presente invención puede ser usada en un método para tratar una enfermedad usando un producto radiofarmacéutico fluorado marcado con  $^{18}\text{F}$  preparando un producto radiofarmacéutico fluorado radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  mediante una reacción nucleofílica de una fuente de iones fluoruros radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  hidratados con un compuesto portador insaturado, en que al menos un ión fluoruro radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  de la fuente de iones fluoruros radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  hidratados sustituye al menos a un grupo lábil del compuesto portador insaturado para producir un compuesto portador radiomarcado con  $^{18}\text{F}$ ; tratar el compuesto portador radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  para producir una mezcla no acuosa del compuesto portador radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  en un disolvente y hacer reaccionar el compuesto portador radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  con una composición nucleofílica en una segunda reacción nucleofílica, en que al menos un ión fluoruro radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  del compuesto portador radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  es sustituido por al menos un nucleófilo de la composición nucleofílica para producir un agente de fluoración radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  anhidro; hacer reaccionar el agente de fluoración radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  anhidro con un intermedio de fármaco para producir un producto radiofarmacéutico fluorado radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  y administrar el producto farmacéutico fluorado radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  a un sujeto.

### Breve descripción de la figuras

La figura 1 es un esquema que expone la preparación de un agente de fluoración marcado con  $^{18}\text{F}$  anhidro mediante el método reivindicado.

La figura 2 es un esquema que expone la preparación de un producto radiofarmacéutico fluorado radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  o un radiotrazador fluorado radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  mediante el método reivindicado.

### Descripción detallada de la invención

De acuerdo con la presente invención, se ha descubierto que pueden ser preparados agentes de fluoración marcados con  $^{18}\text{F}$  anhidros llevando a cabo una reacción nucleofílica de una fuente que contiene iones fluoruros marcados con  $^{18}\text{F}$  hidratados con un compuesto portador insaturado para producir un compuesto portador radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  seguido de una reacción nucleofílica del compuesto marcador radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  con una composición nucleofílica. Los agentes de fluoración marcados con  $^{18}\text{F}$  anhidros así producidos son adecuados para una diversidad de aplicaciones como sintetizar productos farmacéuticos fluorados marcados con  $^{18}\text{F}$  o radiotrazadores fluorados marcados con  $^{18}\text{F}$ . Ventajosamente, la presente invención proporciona un método rápido y simple para la síntesis de productos radiofarmacéuticos y radiotrazadores porque se puede llevar a cabo en volúmenes pequeños, no requiere llevar a cabo la reacción a temperaturas bajas o elevadas y se puede llevar a cabo en un período de tiempo corto. De forma importante, la reacción se puede realizar a temperaturas y escalas de

tiempo compatibles con las demandas restringidas de las síntesis de productos radiofarmacéuticos y radiotrazadores con lo que el radiomarcador de  $^{18}\text{F}$  está constantemente disminuyendo y es preferido obtener una radioactividad específica elevada. Por tanto, los productos radiofarmacéuticos o radiotrazadores pueden ser obtenidos con una actividad específica elevada. Además, como los agentes de fluoración radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  anhidros son altamente reactivos, proporcionan una alternativa ventajosa a las dificultades encontradas cuando se trabaja con las sales de fluoruros hidratados débilmente reactivos que se usan normalmente para sintetizar productos radiofarmacéuticos fluorados radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  y radiotrazadores fluorados radiomarcados con  $^{18}\text{F}$ , pero requieren condiciones de reacción enérgicas, como temperaturas elevadas y disolventes de punto de ebullición elevado y agentes secuestrantes de cationes relativamente caros. Una ventaja adicional es que los agentes de fluoración radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  anhidros pueden proporcionar una selectividad mejorada en sustratos que son propensos a hidrólisis.

Un aspecto de la preparación de agentes de fluoración radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  según la presente invención es una reacción nucleofílica de una fuente que contiene iones fluoruros radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  hidratados con un compuesto portador insaturado. Según esta reacción, un ion fluoruro radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  inicialmente formado a partir de la reacción nuclear en un ciclotrón es rápidamente transformado desde un compuesto que contiene iones fluoruros radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  hidratados débilmente reactivos en un compuesto portador de fluoruro radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  fácilmente deshidratado. Por tanto, en la reacción nucleofílica, al menos un ion fluoruro radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  de una fuente de iones fluoruros radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  hidratados sustituye al menos a un grupo lábil del compuesto portador insaturado para producir el compuesto portador radiomarcado con  $^{18}\text{F}$ . La figura 1 muestra un ejemplo que ilustra el método de la presente invención. La etapa de la figura 1 representa un reacción nucleofílica de un compuesto que contiene iones fluoruros radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  hidratados,  $\text{K } ^{18}\text{F}$ , con un compuesto portador insaturado para producir un compuesto portador de fluoruro radiomarcado con  $^{18}\text{F}$ .

La fuente de iones fluoruros radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  hidratados puede ser, por ejemplo, un compuesto iónico como una sal con  $^{18}\text{F}^-$  como el anión. El catión de la fuente de iones fluoruros radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  hidratados puede ser, por ejemplo, un catión de metal alcalino como potasio, sodio, cesio o litio. Un experto en la técnica comprenderá que la fuente de iones fluoruros radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  hidratados puede ser cualquier compuesto que sea relativamente reactivo, de forma que el ion fluoruro radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  pueda ser fácilmente separado. La fuente de iones fluoruros radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  hidratados puede ser, por ejemplo, sales iónicas como, por ejemplo, fluoruro de potasio, fluoruro de sodio, fluoruro de cesio o fluoruro de litio. Los expertos en la técnica comprenderán que pueden ser empleadas sales de fluoruros de una amplia diversidad de cationes para efectuar la fluoración del compuesto portador.

El compuesto portador insaturado puede ser un compuesto aromático con deficiencia de electrones, un compuesto heteroaromático o un compuesto heteroaromático con deficiencia de electrones. El compuesto portador insaturado de la reacción nucleofílica de objetivo tiene un grupo lábil que es sustituido con el ión fluoruro radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  de la fuente de iones fluoruros radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  hidratados que sigue a la reacción. Más preferentemente, el compuesto portador insaturado de la reacción nucleofílica objeto de la invención puede ser un compuesto aromático con deficiencia de electrones o un compuesto heteroaromático con deficiencia de electrones. Los compuestos aromáticos con deficiencia de electrones son compuestos que portan al menos un grupo de retirada de electrones. Los grupos de retirada de electrones son los grupos que tienen  $\sigma_m$  positiva o constantes de Hammett  $\sigma_m$  positiva. Un listado parcial de grupos sustituyentes se puede encontrar en la publicación Hansch, C. et al., "A survey of Hammett substituent constants and resonance and field parameters," Chemical Reviews (Washington, D.C., United States) (1991), 91(2), 165-195. Los compuestos aromáticos con deficiencia de electrones pueden ser, pero sin limitación, por ejemplo, 2-cianoclorobenceno, 2-cianonitrobenceno, 1,4-dinitrobenceno, 1,2-dinitrobenceno, 2,6-dicianoclorobenceno, 2,6-dicianonitrobenceno. Generalmente, los compuestos de retirada de electrones colocados en orto y para respecto al grupo lábil se cree que tienen el mayor efecto sobre la velocidad de sustitución de flúor en el compuesto portador.

Pueden estar presentes también otros sustituyentes como, por ejemplo, grupos donantes de electrones en el portador aromático para mejorar la solubilidad o facilitar la separación del compuesto portador de la mezcla de reacción. Por ejemplo, los compuestos aromáticos con deficiencia de electrones pueden portar sustituyentes polímeros.

Los compuestos portadores heteroaromáticos puede que no porten necesariamente grupos de retirada de electrones además del grupo lábil porque el heteroátomo en el anillo aromático puede facilitar también la fluoración nucleofílica. El portador heteroaromático puede ser, pero sin limitación, por ejemplo, 2-nitropiridina, 4-nitropiridina, 2-cloropiridina, 4-cloropiridina, 2,6-dicloropiridina o metil-2-cloroimidazol. Los expertos en la técnica comprenderán que se puede usar un gran número de compuestos portadores heterocíclicos con el compuesto portador. Por ejemplo, en la serie de compuestos heterocíclicos que tienen solamente nitrógeno como el heteroátomo en el anillo, ejemplos pueden ser, pero sin limitación, piridina, pirimidinas, quinolinas, quinolonas, isoquinolinas, purinas, pirazinas, pirroles, imidazoles y acridinas. Pueden haber también en el anillo uno o más heteroátomos diferentes. Aunque los ejemplos anteriores remarcan grupos lábiles haluro y nitro, pueden ser empleados otros grupos lábiles, como se describió anteriormente.

- La reacción nucleofílica de la fuente de iones fluoruros radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  hidratados con el compuesto portador insaturado puede tener lugar en un disolvente orgánico volátil. Preferentemente, el disolvente orgánico volátil es un disolvente aprótico polar anhidro. El disolvente aprótico polar anhidro puede ser, por ejemplo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dimetil-sulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica, dietil-éter, dioxano, dimetoxietano, metil-terc-butil-éter, N-metilpirrolidina, benzonitrilo, nitrobenzono o butironitrilo. Los más preferentemente, el disolvente aprótico polar anhidro es acetonitrilo o dimetil-sulfóxido. Como las sales de fluoruro anhidros generalmente son bases fuertes, los disolventes apróticos polares fácilmente desprotonados como acetona, por ejemplo, son menos útiles para esta aplicación.
- La reacción nucleofílica puede tener lugar a temperatura ambiente. Un experto en la técnica comprenderá, sin embargo, que la reacción puede tener lugar a otras temperaturas dependiendo de la estabilidad del catión usado y/o para aumentar o disminuir la velocidad de la reacción. Generalmente, se prefiere una relación en moles de fuente de iones fluoruros radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  hidratados respecto a compuesto portador insaturado entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:1.000. Normalmente, las cantidades de la fuente de iones fluoruros radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  hidratados empleadas en la reacción están en el intervalo de aproximadamente 1 nanomol (nM) a aproximadamente 1 milimol (mM) y las cantidades del compuesto portador insaturado varían en el intervalo de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 3 mM. Como la escala de la preparación es pequeña y los volúmenes de disolventes totales generalmente son menores que aproximadamente 10 ml, el orden de adición generalmente se cree que no es importante y puede que no sea necesario una mezcla o agitación para que se produzca la reacción. La reacción se puede producir durante menos de aproximadamente veinte minutos. Preferentemente, la reacción se produce durante menos de aproximadamente 10 minutos. Ventajosamente, la reacción se puede producir a temperatura y escalas de tiempo compatibles con las demandas restrictivas de la síntesis de productos farmacéuticos radiomarcados y radiotrazadores.
- El compuesto portador radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  resultante puede ser tratado para producir una mezcla no acuosa del compuesto portador radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  en un disolvente. El compuesto portador radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  es tratado deshidratando y aislando el compuesto portador radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  y disolviendo el compuesto portador radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  en un disolvente no acuoso. Por ejemplo, el agua puede ser separada del compuesto portador radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  producido mediante cualquier método convencional como, por ejemplo, mediante evaporación, filtración, cromatografía, extracción o sus combinaciones. Cuando el agua es separada, se intenta la separación completa de agua. El disolvente de la reacción nucleofílica puede ser separado del compuesto portador radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  usando métodos convencionales como, por ejemplo, evaporación, filtración, cromatografía, extracción, presión reducida o sus combinaciones. Los subproductos de la reacción nucleofílica pueden ser separados del compuesto portador radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  usando métodos convencionales como, por ejemplo evaporación, filtración, cromatografía, captura en un soporte polímero, extracción o sus combinaciones. El compuesto portador radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  así producido puede ser seguidamente disuelto en un disolvente aprótico anhidro como los anteriormente descritos. Este disolvente puede ser el mismo disolvente o diferente de la reacción nucleofílica anteriormente descrita. Por lo tanto, la mezcla resultante es preferentemente una mezcla no acuosa del compuesto portador radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  en un disolvente aprótico polar anhidro.
- El compuesto portador radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  resultante se puede hacer reaccionar con una composición nucleofílica en una segunda reacción nucleofílica para producir un agente de fluoración marcado con  $^{18}\text{F}$  anhidro. Un ejemplo de la segunda reacción nucleofílica se muestra en la etapa b de la figura 1, en la que el compuesto portador radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  se hace reaccionar con una composición nucleofílica para producir un agente de fluoración radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  anhidro. Generalmente, la composición nucleofílica tiene la fórmula  $[\text{Q}_n\text{M}]^x\text{-A}^-_x$ , en la que M es un resto capaz de soportar una carga formal positiva, cada grupo Q es un (os) resto(s) orgánico(s) independientemente variado(s), n es un número entero de forma que el  $[\text{Q}_n\text{M}]$  porta al menos una carga positiva, x es un número entero que define el número de carga(s) positiva(s) formal(es), +, portada por el  $[\text{Q}_n\text{M}]$  y  $\text{A}^-$  es un nucleófilo. En esta reacción nucleofílica, el ión fluoruro radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  del compuesto portador radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  es sustituido con el nucleófilo,  $\text{A}^-$ , de la composición nucleofílica para producir un agente de fluoración radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  anhidro que tiene la fórmula  $[\text{Q}_n\text{M}]^+(\text{A}^-)_x$ .
- El resto, M, de la composición nucleofílica puede ser cualquier resto capaz de soportar una carga positiva formal como, por ejemplo, nitrógeno y fósforo. Por tanto, en una estructura de puntos de Lewis, M mostrará una carga positiva. El resto puede ser también ciertos complejos metálicos como, por ejemplo, complejos de cobalto, paladio u otros metales de transición. En este caso, el fluoruro puede estar coordinado al ion de metal de transición. Un complejo de metales de transición se forma cuando un metal de transición reacciona con una diversidad de moléculas o grupos que donan electrones a orbitales vacíos del metal.
- Cada grupo Q es un (os) resto(s) orgánico(s) independientemente variado(s). Dicho de otro modo, cada grupo Q en el M se selecciona independientemente de los otros. El (o los) grupo(s) indicado(s) como Q está(n) destinado(s) a ser más general(es) que el uso de "grupos R". Por ejemplo, la denominación "R" se considera generalmente que es un grupo alquilo. Sin embargo, Q está previsto que abarque, por ejemplo, todos los grupos sustituyentes posibles que incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, alquilos, heteroalquilos, arilos, heteroarilos, alquenilos, alquinilos o polímeros. Los expertos en la técnica comprenderán que puede ser introducida una quiralidad teniendo grupos Q diferentes o introduciendo uno o más grupos quirales en los restos orgánicos independientemente variados.

El nucleófilo, A, de la composición nucleofílica puede ser cualquier nucleófilo difusamente cargado sin apartarse del alcance de la presente invención. Generalmente, un nucleófilo difusamente cargado es un nucleófilo aniónico en el que la carga negativa está deslocalizada sobre más de un átomo. Generalmente, el nucleófilo es un reactivo que forma un enlace químico con su socio de reacción (el electrófilo) donando ambos electrones de unión. Todas las moléculas o iones con un par de electrones libres pueden actuar como nucleófilos, aunque los iones negativos (aniones) pueden ser generalmente más potentes que los agentes neutros. Los nucleófilos que pueden ser usados para liberar el ion fluoruro radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  del compuesto portador radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  pueden ser, por ejemplo, cianuro, tiocinato, fenóxido, arilalcóxidos, tiolatos, enolatos, isotiocinato, fosfinas, aminas y otros nucleófilos reconocidos por los expertos en la técnica. La composición nucleofílica particular escogida dependerá del uso previsto. Por ejemplo, si el uso previsto del agente de fluoración radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  anhidro final es para sintetizar un producto radiofarmacéutico radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  que va a ser administrado a un ser humano o un sujeto animal, el cianuro puede ser considerado un nucleófilo indeseable debido a consideraciones de toxicidad. La composición nucleofílica usada puede ser homogénea, dicho de otro modo, se disuelve completamente en solución o puede ser heterogénea, dicho de otro modo, multifásica. La composición nucleofílica puede estar asociada con un polímero que porte una carga positiva, por ejemplo, sales de poli(4-vinil-N,N,N-trialquilammonio).

La segunda reacción nucleofílica del compuesto portador fluorado radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  con la composición nucleofílica puede tener lugar a temperatura ambiente. Un experto en la técnica comprenderá, sin embargo, que la reacción se puede realizar a otras temperaturas dependiendo de la estabilidad del catión usado y/o para aumentar o disminuir la velocidad de reacción. Generalmente, se prefiere una relación en moles de fuente de iones fluoruros radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  hidratados respecto a compuesto portador insaturado entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:1000. Normalmente, las cantidades de fuentes de iones fluoruros radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  hidratados empleados en la reacción están en el intervalo de aproximadamente 1 nanomol (nM) a aproximadamente uno milimol (mM) y las cantidades del compuesto portador insaturado varían en el intervalo de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 3 nM. Como la escala de la preparación es pequeña y los volúmenes de disolvente generalmente son de menos de aproximadamente 10 ml, el orden de adición generalmente se cree que no es importante y puede que no sean necesarias una mezcla o agitación para que se produzca la reacción. Preferentemente, la reacción se produce durante menos de aproximadamente 10 minutos. Ventajosamente, la reacción se puede producir a temperaturas y escalas de tiempo compatibles con las demandas restringidas de la síntesis de productos farmacéuticos radiomarcados o radiotrazadores.

El agente de fluoración marcado con  $^{18}\text{F}$  anhidro resultante puede ser tratado para producir una mezcla no acuosa del agente de fluoración radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  en un disolvente. El disolvente de la segunda reacción nucleofílica puede ser separado del agente de fluoración radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  usando métodos convencionales como, por ejemplo, evaporación, filtración, cromatografía, extracción, presión reducida o sus combinaciones. Los subproductos de la segunda reacción nucleofílica pueden ser separados del agente de fluoración radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  usando métodos convencionales como, por ejemplo, evaporación, filtración, cromatografía, captura en un soporte polímero, extracción o sus combinaciones. El agente de fluoración radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  anhidro aislado así producido puede ser seguidamente disuelto en un disolvente aprótico polar anhidro como los anteriormente descritos. Este disolvente puede ser un disolvente igual o diferente del de la segunda reacción nucleofílica anteriormente descrita. Por lo tanto, la mezcla resultante es preferentemente una mezcla no acuosa del agente de fluoración radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  anhidro resultante en un disolvente aprótico polar anhidro. El rendimiento del agente de fluoración radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  anhidro producido mediante el método puede ser entre aproximadamente 65% y aproximadamente 100%.

Todavía, otro aspecto de la presente invención se dirige a un agente de fluoración radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  anhidro que tiene la fórmula  $[\text{Q}_n\text{M}]^x+(\text{F}^{18})_x$  en la que M es un resto capaz de soportar una carga formal positiva, cada grupo Q puede ser independientemente resto(s) orgánico(s) independientemente variado(s), n es un número entero de forma que el  $[\text{Q}_n\text{M}]$  porta al menos una carga positiva y x es un número entero que define el número de carga(s) positiva(s) formal(es), +, portada(s) por el  $[\text{Q}_n\text{M}]$ . El agente de fluoración radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  anhidro es adecuado para preparar un producto radiofarmacéutico radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  o un radiotrazador radiomarcado con  $^{18}\text{F}$ .

El resto, M, del agente de fluoración radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  anhidro puede ser cualquier resto capaz de soportar una carga positiva como, por ejemplo, nitrógeno o fósforo. Por tanto, en una estructura de puntos de Lewis, M mostrará una carga positiva.

Cada grupo Q es independientemente un(os) resto(s) orgánico(s) independientemente variado(s). Dicho de otro modo, cada grupo Q en el M se selecciona independientemente de los otros. El (o los) grupo(s) indicado(s) como Q está previsto que sea(n) más general(es) que el uso de "grupos R". Por ejemplo, la denominación "R" se considera generalmente que es un resto alquilo. Sin embargo, Q está previsto que abarque, por ejemplo, todos los grupos sustituyentes posibles incluidos, pero sin limitación, por ejemplo, alquilos, heteroalquilos, arilos, heteroarilos, alquénilos, alquínilos o polímeros. Los expertos en la técnica comprenderán que se puede introducir una quiralidad teniendo grupos Q diferentes o introduciendo uno o más grupos quirales en los restos orgánicos independientemente variados.

Ventajosamente, los agentes de fluoración radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  anhidros pueden ser preparados a una

temperatura y una escala de tiempo compatibles con las demandas restringidas de la síntesis de productos farmacéuticos radiomarcados y trazadores. Una ventaja adicional es que los agentes de fluoración radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  anhidros son especialmente nucleofílicos, permitiendo su uso en la introducción de fluoruro radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  en intermedios de fármacos apropiados para formar productos radiofarmacéuticos fluorados radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  o radiotrazadores fluorados radiomarcados con  $^{18}\text{F}$ . Además, como los agentes de fluoración radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  anhidros son altamente reactivos, proporcionan una alternativa ventajosa a las dificultades que se encuentran al trabajar con las sales de fluoruros hidratados débilmente reactivas que se usan normalmente para sintetizar productos radiofarmacéuticos fluorados radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  y radiotrazadores fluorados radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  y requieren condiciones enérgicas, como temperaturas elevadas y disolventes de punto de ebullición elevado, y agentes secuestrantes de cationes relativamente caros. La expresión “débilmente reactivo” está previsto generalmente que signifique que tienen una constante de velocidad para una sustitución nucleofílica inferior a la de Kryptofix KF. Por tanto, las sales de fluoruros radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  hidratados débilmente reactivos normalmente usadas para sintetizar productos radiofarmacéuticos fluorados radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  y radiotrazadores fluorados radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  tienen constantes de velocidad para una sustitución nucleofílica inferiores a la de Kryptofix KF. Los agentes de fluoración radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  anhidros según la presente invención se considera que son más reactivos porque el fluoruro forma uno de los enlaces de hidrógeno más fuertes conocidos (por ejemplo, las entalpías de disociación de enlaces de H-F son de aproximadamente 136 kcal/mol y la de H-F<sub>2</sub> es de aproximadamente 45 kJ/mol. Por tanto, cuando está presente agua, forma una interacción fuerte con el fluoruro, provocando una mayor barrera de activación para cualquier posterior. Además de ser reactivos, otra ventaja es que los agentes de fluoración radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  anhidros pueden proporcionar una selectividad mejorada en sustratos que son propensos a hidrólisis.

Un aspecto adicional de la presente invención se dirige a las aplicaciones de uso final de estos agentes de fluoración radiomarcados con  $^{18}\text{F}$ . Por ejemplo, la presente invención se dirige a productos farmacéuticos fluorados radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  o radiomarcadores fluorados radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  que usan el agente de fluoración radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  anhidro. Un ejemplo del método para preparar un producto radiofarmacéutico fluorado radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  o un radiotrazador fluorado radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  se muestra en la figura 2. Como se muestra en la figura 2, un producto radiofarmacéutico fluorado radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  o un radiotrazador fluorado radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  se prepara llevando a cabo una reacción nucleofílica de una fuente de iones fluoruros radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  hidratados con un compuesto portador insaturado. Al menos un ion fluoruro radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  de la fuente de iones fluoruros radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  hidratados sustituye a un grupo lábil del compuesto portador insaturado para producir un compuesto portador de fluoruro radiomarcado con  $^{18}\text{F}$ . El compuesto portador de fluoruro radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  es tratado para producir una mezcla no acuosa del compuesto portador de fluoruro radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  en un disolvente. Por ejemplo, puede ser separada agua del compuesto portador de fluoruro radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  producido mediante la reacción nucleofílica. El agua puede ser separada usando cualquier método convencional como, por ejemplo, evaporación, filtración, cromatografía, extracción o sus combinaciones. El disolvente puede ser separado del compuesto portador radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  usando métodos convencionales como, por ejemplo, evaporación, filtración, cromatografía, extracción, presión reducida o sus combinaciones. Los subproductos producidos en la reacción nucleofílica pueden ser separados del compuesto portador radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  usando cualesquiera métodos convencionales como, por ejemplo, evaporación, filtración, cromatografía, captura en un soporte polímero extracción o sus combinaciones. El compuesto portador radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  aislado puede ser disuelto en un disolvente aprótico polar anhidro como los anteriormente descritos. Como se muestra en la etapa b de la figura 2, el agente de fluoración radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  es producido haciendo reaccionar el compuesto portador radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  con una composición nucleofílica llevando a cabo una reacción nucleofílica, en la que al menos un ion fluoruro radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  del compuesto portador radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  es sustituido por al menos un nucleófilo de la composición nucleofílica. Como se muestra en la etapa c de la figura 2, un producto radiofarmacéutico fluorado radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  o un radiotrazador fluorado radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  es producido haciendo reaccionar el agente de fluoración marcado con  $^{18}\text{F}$  con un intermedio de fármaco (indicado como “fármaco-X” en la etapa c de la figura 2). El producto radiofarmacéutico fluorado radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  o radiotrazador fluorado radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  puede ser usado para aplicaciones terapéuticas como tratamiento del cáncer o para la formación de imágenes como en tomografía de emisión de positrones.

Un producto radiofarmacéutico usa la radiación inherente en el compuesto para tratar una enfermedad suministrando el isótopo radioactivo al tejido diana y destruyendo el tejido mediante una disminución radioactiva. Un radiotrazador es un compuesto que es generalmente administrado en cantidades residuales y es usado en aplicaciones como, por ejemplo, formación de imágenes. Como los agentes de fluoración radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  anhidros pueden ser rápidamente preparados y son altamente reactivos, son especialmente nucleofílicos, permitiendo su uso en la introducción de ion fluoruro radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  en intermedios de fármacos para formar productos radiofarmacéuticos fluorados radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  o radiotrazadores fluorados radiomarcados con  $^{18}\text{F}$ . Un intermedio de fármaco puede ser cualquier producto radiofarmacéutico o trazador no reactivo al que se une el radiomarcador de  $^{18}\text{F}$  para sintetizar productos radiofarmacéuticos fluorados radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  o radiotrazadores fluorados radiomarcados con  $^{18}\text{F}$ . Además, como los agentes de fluoración radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  anhidros de la presente invención y, consecuentemente, los productos farmacéuticos fluorados radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  o radiotrazadores fluorados radiomarcados con  $^{18}\text{F}$ , pueden ser preparados en un marco de tiempo extremadamente corto, la presente invención proporciona una ventaja añadida para la formación de imágenes de diagnóstico mejoradas y aplicaciones terapéuticas como tomografía de emisión de positrones y tratamiento del

cáncer.

La presente invención puede ser usada en un método para la formación de imágenes en un sujeto mediante tomografía de electrón-positrón usando un radiotrazador fluorado radiomarcado con  $^{18}\text{F}$ . El radiotrazador fluorado radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  se prepara llevando a cabo una reacción nucleofílica de una fuente de iones fluoruros radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  hidratados con un compuesto portador insaturado. Al menos un ion fluoruro radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  de la fuente de iones fluoruros radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  hidratados sustituye al grupo lábil del compuesto portador insaturado para producir un compuesto portador de fluoruro radiomarcado con  $^{18}\text{F}$ . El compuesto portador de fluoruro radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  es tratado para producir una mezcla no acuosa del compuesto portador de fluoruro radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  en un disolvente. Por ejemplo, puede ser separada agua del compuesto portador fluoruro radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  producida mediante la reacción nucleofílica. El agua puede ser separada usando cualquier método convencional como, por ejemplo, evaporación, filtración, cromatografía, extracción o sus combinaciones. El disolvente puede ser separado del compuesto portador radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  usando métodos convencionales como, por ejemplo, evaporación, filtración, cromatografía, extracción, presión reducida o sus combinaciones. Los subproductos producidos en la reacción nucleofílica pueden ser separados del compuesto portador radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  usando cualesquiera métodos convencionales como, por ejemplo, evaporación, filtración, cromatografía, captura en un soporte polímero, extracción o sus combinaciones. El compuesto portador radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  aislado puede ser disuelto en un disolvente aprótico polar anhidro como los anteriormente descritos. Un agente de fluoración radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  es producido haciendo reaccionar el compuesto portador radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  con una composición nucleofílica llevando a cabo una segunda reacción nucleofílica, en la que al menos un ion fluoruro radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  del compuesto portador radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  es sustituido con al menos un nucleófilo de la composición nucleofílica. Un radiotrazador fluorado radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  es producido haciendo reaccionar el agente de fluoración radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  con un intermedio de fármaco. El intermedio de fármaco puede ser cualquier trazador no reactivo al que se une el radiomarcador  $^{18}\text{F}$  para sintetizar el radiotrazador fluorado radiomarcado con  $^{18}\text{F}$ . El radiotrazador fluorado radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  es administrado a un sujeto, por ejemplo, mediante inyección. El sujeto puede ser un sujeto humano o un sujeto animal. A continuación de un período de tiempo en el que el radiotrazador fluorado radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  resulta concentrado en el (o los) tejido (s) de interés, el sujeto es sometido a formación de imágenes mediante tomografía de electrón-positrón.

La presente invención puede ser usada en un método para tratar una enfermedad usando un producto radiofarmacéutico fluorado radiomarcado con  $^{18}\text{F}$ . El producto radiofarmacéutico fluorado radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  se prepara llevando a cabo una reacción nucleofílica de una fuente de iones fluoruros radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  hidratados con un compuesto portador insaturado. Al menos un ion fluoruro radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  de la fuente de iones fluoruros radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  hidratados sustituye a un grupo lábil del compuesto portador insaturado para producir un compuesto portador de fluoruro radiomarcado con  $^{18}\text{F}$ . El compuesto portador de fluoruro radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  es tratado para producir una mezcla no acuosa del compuesto portador de fluoruro radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  en un disolvente. Por ejemplo, puede ser separada agua del compuesto portador de fluoruro radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  producido mediante la reacción nucleofílica. El agua puede ser separada usando cualquier método convencional como, por ejemplo, evaporación, filtración, cromatografía, extracción o sus combinaciones. El disolvente puede ser separado del compuesto portador radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  usando métodos convencionales como, por ejemplo, evaporación, filtración, cromatografía, extracción, presión reducida o sus combinaciones. Los subproductos producidos en la reacción nucleofílica pueden ser separados del compuesto portador radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  usando cualesquiera métodos convencionales como, por ejemplo, evaporación, filtración, cromatografía, captura en un soporte polímero, extracción o sus combinaciones. El compuesto portador radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  aislado puede ser disuelto en un disolvente aprótico polar anhidro como los anteriormente descritos. Un agente de fluoración radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  es producido haciendo reaccionar el compuesto portador radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  con una composición nucleofílica llevando a cabo una segunda reacción nucleofílica, en la que al menos un ion fluoruro radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  del compuesto portador radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  es sustituido con al menos un nucleófilo de la composición nucleofílica. Un producto radiofarmacéutico fluorado radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  es producido haciendo reaccionar el agente de fluoración marcado con  $^{18}\text{F}$  con un intermedio de fármaco. El intermedio de fármaco puede ser cualquier producto farmacéutico no reactivo al que se une el radiomarcador de  $^{18}\text{F}$  para sintetizar el producto radiofarmacéutico fluorado radiomarcado con  $^{18}\text{F}$ . El producto radiofarmacéutico fluorado radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  es administrado a un sujeto, por ejemplo, mediante inyección. El sujeto puede ser un sujeto humano o un sujeto animal. El producto radiofarmacéutico fluorado radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  suministra el radioisótopo de  $^{18}\text{F}$  al tejido diana y el tejido diana es destruido por la disminución radioactiva.

Los siguientes ejemplos describen realizaciones preferidas de la invención. Otras realizaciones dentro del alcance de las reivindicaciones de la presente memoria descriptiva serán evidentes para un experto en la técnica teniendo en consideración la memoria descriptiva o la práctica de la invención como se describe en el presente documento. Está previsto que la memoria descriptiva, junto con los ejemplos, puede ser considerada, solamente como ejemplo, estando indicado el alcance y las características generales de la invención por las reivindicaciones que siguen a los ejemplos.

## Ejemplos

Ejemplo 1: preparación exenta de cianuro de un agente de fluoración radiomarcado con  $^{18}\text{F}$

Bajo una atmósfera de nitrógeno seco, se disolvió ( $^{18}\text{F}$ ) KF (100  $\mu\text{g}$  en dimetil-formamida anhidra (1 ml), a la que se añadió 2-yodoisofaltonitrilo (5 mg). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 minutos y el disolvente se separó a vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo anhidro (2 ml) y se hizo pasar hacia abajo en una columna (3 x 10 mm) de gel de sílice activado. La columna se eluyó con acetato de etilo anhidro adicional (2 ml). El disolvente resultante del [ $^{18}\text{F}$ ]-2-fluoroisofaltonitrilo y 2-yodoisofaltonitrilo se separó por evaporación y los compuestos aromáticos se disolvieron en acetonitrilo anhidro (1 ml). Esta solución se trató con una solución de fenóxido de trineopentilmetilamonio anhidro (TNPMA) y se calentó a reflujo durante 5 minutos para formar fluoruro de [ $^{18}\text{F}$ ] TNPMA anhidro.

#### Ejemplo 2: Preparación de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) anhidro

Se hizo reaccionar fluoruro de potasio (1,16 g, 20 mmol) con tetracloroisofaltonitrilo (1,43 g, 5 mmol) en dimetil-formamida anhidra (15 ml) durante 10 minutos a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con HCl 1 M (60 ml) y el precipitado gris resultante se recogió, se lavó con agua desionizada y se secó para producir 5-cloro-2,4,6-trifluoroisofaltonitrilo (0,92 g, 85%). En experimentos a escala más pequeña, el 5-cloro-2,4,6-trifluoroisofaltonitrilo precipitado se disolvió en acetato de etilo-hexano y se hizo pasar a través de un gel de sílice. En una reacción de sustitución aromática nucleofílica, se añadió 5-cloro-2,4,6-trifluoroisofaltonitrilo (21,6 mg, 0,1 mmol) en dimetil-sulfóxido (0,1 ml) a una solución de dimetilsulfóxido en cianuro de tetrabutilaminio (TBACN, 104 mg, 0,4 mmol, 0,4 ml) a temperatura ambiente. Se formó TBAF anhidro inmediatamente tras la adición.

#### Ejemplo 3: Fluoración de sustratos heterocíclicos usando TBAF anhidro

El TBAF anhidro preparado como en el ejemplo 2 se usó para fluorar sustratos heterocíclicos. Se mezcló TBAF anhidro con el precursor de antibiótico de naftiridina 1-(2,4-difluorofenil)-6-fluoro-7-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxilato de etilo usando una relación en moles 1:1 en DMSO- $d_6$  (0,5 ml) a temperatura ambiente. La reacción se produjo durante 10 minutos. El rendimiento del producto determinado mediante la integración de espectros de  $^1\text{HRMN}$  usando las señales del catión de TBA como patrón interno fue de aproximadamente 77%.

El TBAF anhidro preparado como en el ejemplo 2 se mezcló con 5-cloro-1-metil-4-nitroimidazol usando una relación en moles 1:1 en DMSO- $d_6$  (0,5 ml) a temperatura ambiente. La reacción se produjo durante 5 minutos. El rendimiento de 5-fluoro-1-metil-4-nitroimidazol determinado mediante integración de espectros de  $^1\text{HRMN}$  usando las señales del catión de TBA como patrón interno fue de 80%.

#### Ejemplo 4: fluoración de sustratos heterocíclicos usando TBAF frente a Kryptofix 222 KF

El TBAF anhidro preparado como en el ejemplo 2 y Kryptofix 222 KF se usaron para fluorar 2,6-dicloronicotinato de metilo. Se mezcló TBAF anhidro con 2,6-dicloronicotinato de metilo en DMSO. La reacción se produjo a temperatura ambiente durante 10 minutos. Alternativamente se mezcló Kryptofix 222 KF con 2,6-dicloronicotinato de metilo en DMSO. La reacción se calentó a reflujo durante 10 minutos. El rendimiento del producto usando TBAF fue > 95% en comparación con el rendimiento de aproximadamente 5% para el producto usando Kryptofix 222 KF.

#### Ejemplo 5: Ejemplo de predicción para preparar [ $^{18}\text{F}$ ]fluorfenil-metil-sulfona

Se sometió [ $^{18}\text{O}$ ]H $_2$ O diana tratada con resina a un bombardeo de protones y se transfiere una parte alícuota que contiene 42,2 mCi (1,56 GBq) de [ $^{18}\text{F}$ ]fluoruro a un Vacutainer previamente tratado con hidróxido de tetrabutilamonio (2  $\mu\text{l}$ ). El [ $^{18}\text{O}$ ] H $_2$ O se separa mediante destilación azeotrópica con acetonitrilo (3 x 0,75 ml), N $_2$  y calor. Se añade 2-bromoisofaltonitrilo (2,1 mg) en CH $_3$ CN anhidro (0,5 ml) y la mezcla se calienta mediante irradiación con microondas (3 x 20 segundos). La mezcla en bruto se hace pasar a través de una columna de pipeta de sílice (50 mg) con CH $_3$ CN (3 ml) y los componentes orgánicos volátiles se separan seguidamente usando presión reducida. Se añade fenóxido de tetrabutilamonio anhidro (3,3 mg) en dimetil-sulfóxido (0,5 ml) al [ $^{18}\text{F}$ ]-2-fluoroisofaltonitrilo resultante y la mezcla se calienta mediante irradiación con microondas durante 20 segundos. Se añade triflato de 4-metanosulfónil-fenil-N,N,N-trimetilamonio (1,1 mg, 3,0  $\mu\text{mol}$ ) al recipiente y se disuelve en dimetil-sulfóxido (400  $\mu\text{l}$ ). La mezcla resultante se calienta mediante irradiación con microondas (3 x 20 segundos). La mezcla en bruto se hace pasar sobre una columna de pipeta de sílice (50 mg) con CH $_3$ CN (3 ml) y los componentes orgánicos volátiles se separan seguidamente usando presión reducida. La mezcla en bruto de [ $^{18}\text{F}$ ] fluorofenil-metil-sulfona se disuelve en CH $_3$ CN (500 ml) y se inyecta a través de un filtro de teflón a una columna de HPLC de fase inversa (40% de CH $_3$ CN/60% de H $_2$ O, 3,5 ml/min) para obtener ( $^{18}\text{F}$ ) fluorofenil-metil-sulfona pura.

En conclusión, el método para preparar los agentes de fluoración radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  de la presente invención transfieren rápidamente el ion fluoruro radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  de la fuente de iones fluoruros radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  hidratados inicialmente formados a partir de la reacción nuclear a un agente de fluoración radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  anhidro mucho más reactivo usando un compuesto portador insaturado. Además, el agente de fluoración radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  anhidro resultante de la presente invención puede ser seguidamente usado para introducir marcador de  $^{18}\text{F}$  en intermedios de fármacos apropiados para producir productos radiofarmacéuticos fluorados radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  o radiotrazadores fluorados marcados con  $^{18}\text{F}$  para la formación de imágenes de diagnóstico

y aplicaciones terapéuticas como tomografía de emisión de positrones y tratamiento del cáncer. El método completo permite la preparación de una amplia gama de agentes de fluoración radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  anhidros en una escala de tiempo compatible con las demandas restringidas de la síntesis de productos radiofarmacéuticos y radiotrazadores. Adicionalmente, Los agentes de fluoración radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  anhidros resultantes de la presente invención son especialmente nucleofílicos, permitiendo así que se realicen reacciones de sustitución nucleofílica sobre sustratos relativamente inactivados. Además de la velocidad a la que se puede preparar el agente de fluoración radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  anhidro de la presente invención, la elevada reactividad del agente de fluoración radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  anhidro proporciona la ventaja añadida de no requerir las condiciones relativamente enérgicas y los agentes secuestrantes de cationes caros necesarios cuando se usan sales de fluoruros hidratados débilmente reactivos usados lo más a menudo para producir productos radiofarmacéuticos y radiotrazadores. Las ventajas posibles para la producción de productos radiofarmacéuticos fluorados y radiotrazadores fluorados usando el método de preparar un agente de fluoración radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  y los agentes de fluoración radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  anhidros se esperan que hagan que el método y los agentes de fluoración radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  anhidros sean preferibles sobre las sales de fluoruros radiomarcadas con  $^{18}\text{F}$  que están actualmente disponibles y se usan lo más a menudo para sintetizar radiofarmacéuticos fluorados radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  y radiotrazadores fluorados radiomarcados con  $^{18}\text{F}$ .

Debe entenderse que la descripción anterior está previsto que sea ilustrativa y no restrictiva. Muchas realizaciones serán evidentes para los expertos en la técnica tras la lectura de la descripción anterior. El alcance de la invención por lo tanto debe estar determinado no con referencia a la descripción anterior solamente, sino que debe ser determinado con referencia a las reivindicaciones.

Cuando se introducen elementos de la presente invención o una realización de la misma, los artículos “uno”, “una”, “el”, “la”, “dicho”, “dicha” está previsto que signifiquen que hay uno o más de los elementos. Las expresiones “que comprende”, “que incluye” y “que tiene” está previsto que sean inclusivas y significan que puede haber elementos adicionales distintos de los elementos listados. Adicionalmente, debe entenderse que una realización que “consiste esencialmente en” o “consiste en” constituyentes específicos puede contener también productos de reacción de dichos constituyentes.

Teniendo en cuenta lo que antecede, se observará que se consiguen las diversas ventajas de la invención y otros resultados ventajosos alcanzados.

Como se pueden hacer diversos cambios en los métodos y composiciones anteriores sin apartarse del alcance de la invención, está previsto que toda la materia contenida en la descripción que antecede y mostrada en los dibujos que se acompañan debe ser interpretada como ilustrativa y no limitativa en un sentido limitante.

## REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un agente de fluoración radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  anhidro, que tiene la fórmula  $[\text{Q}_n\text{M}]^{\text{x}+}(\text{}^{18}\text{F}^-)_\text{x}$ , en la cual:
- 5 cada Q es independientemente un resto orgánico que comprende un alquilo, un heteroalquilo, un arilo, un heteroarilo, un alquenilo, un alquinilo o un polímero,
- 10 n es un número entero de forma que  $[\text{Q}_n\text{M}]$  porta al menos una carga formal positiva,
- M es un resto capaz de soportar una carga positiva, y
- x es un número entero que representa la(s) carga(s) formal(es) positiva(s), +, portada(s) por el  $[\text{Q}_n\text{M}]$ ;
- 15 comprendiendo el método:
- una reacción nucleofílica de una sal de fluoruro radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  hidratado con un compuesto portador insaturado en un disolvente aprótico polar anhidro, en que el compuesto portador insaturado es un compuesto aromático con deficiencia de electrones, un compuesto heteroaromático o un compuesto heteroaromático con deficiencia de electrones; para producir un compuesto portador radiomarcado con  $^{18}\text{F}$ ; y hacer reaccionar el compuesto portador radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  con una composición nucleofílica que tiene la fórmula  $[\text{Q}_n\text{M}]^{\text{x}+}\text{A}_\text{x}$  en la que A es un nucleófilo, en una segunda reacción nucleofílica para producir el agente de fluoración radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  anhidro.
- 20
2. Un método como se expone en la reivindicación 1, en el que M es nitrógeno, fósforo, cobalto, paladio, yodo, arsénico, antimonio o un complejo de metales de transición.
- 25
3. Un método como se expone en la reivindicación 1, en el que el disolvente aprótico polar anhidro es acetonitrilo, tetrahidrofurano, dimetil-sulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica, dietil-éter, dioxano, dimetoxietano, metil-terc-butil-éter, N-metilpirrolidinona, benzonitrilo, nitrobenzono, clorobenceno o butironitrilo.
- 30
4. Un método como se expone en la reivindicación 1, en el que al menos un ion fluoruro radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  de la fuente de iones fluoruros radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  hidratados sustituye al menos a un grupo lábil del compuesto portador insaturado mediante una reacción de sustitución aromática nucleofílica.
- 35
5. Un método como se expone en la reivindicación 4, en el que cada uno de al menos un grupo lábil de un compuesto portador insaturado es un sulfonato, un sulfato, un haluro, un carboxilato, un nitrato, un nitrito, un cianato, un isocianato, una azida, un tiocianato, un éter, una amina, una fosfina o una molécula con nitrógeno.
- 40
6. Un método como se expone en la reivindicación 1, en el que al menos un nucleófilo de la composición nucleofílica es un cianuro, un tiocianato, un fenóxido, un arilalcóxido, un tiolato, un enolato, un anión de imida, anión imida, un isotiocianato, una fosfina o una amina.
- 45
7. Un agente de fluoración radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  anhidro que tiene la fórmula  $[\text{Q}_n\text{M}]^{\text{x}+}(\text{}^{18}\text{F}^-)_\text{x}$ , en la que M es un resto capaz de soportar una carga positiva, cada Q es independientemente un resto orgánico que comprende un alquilo, un heteroalquilo, un arilo, un heteroarilo, un alquenilo, un alquinilo o un polímero, n es un número entero de forma que  $[\text{Q}_n\text{M}]$  porta al menos una carga formal positiva y x es un número entero que representa el número de carga(s) formal(es) positiva(s), +, portada(s) por el  $[\text{Q}_n\text{M}]$ .
- 50
8. Un método para preparar un compuesto radiofarmacéutico fluorado radiomarcado con  $^{18}\text{F}$ , comprendiendo dicho método preparar un agente de fluoración radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  anhidro que tiene la fórmula  $[\text{Q}_n\text{M}]^{\text{x}+}(\text{}^{18}\text{F}^-)_\text{x}$ , de acuerdo con el método de la reivindicación 1 y hacer reaccionar el agente de fluoración radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  anhidro con un intermedio de fármaco para producir un compuesto radiofarmacéutico fluorado radiomarcado con  $^{18}\text{F}$ .
- 55
9. Un método para preparar un radiotrazador fluorado radiomarcado con  $^{18}\text{F}$ , comprendiendo dicho método preparar un agente de fluoración radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  anhidro que tiene la fórmula  $[\text{Q}_n\text{M}]^{\text{x}+}(\text{}^{18}\text{F}^-)_\text{x}$ , de acuerdo con el método de la reivindicación 1 y hacer reaccionar el agente de fluoración radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  anhidro con un intermedio de fármaco para producir un radiotrazador fluorado radiomarcado con  $^{18}\text{F}$ .

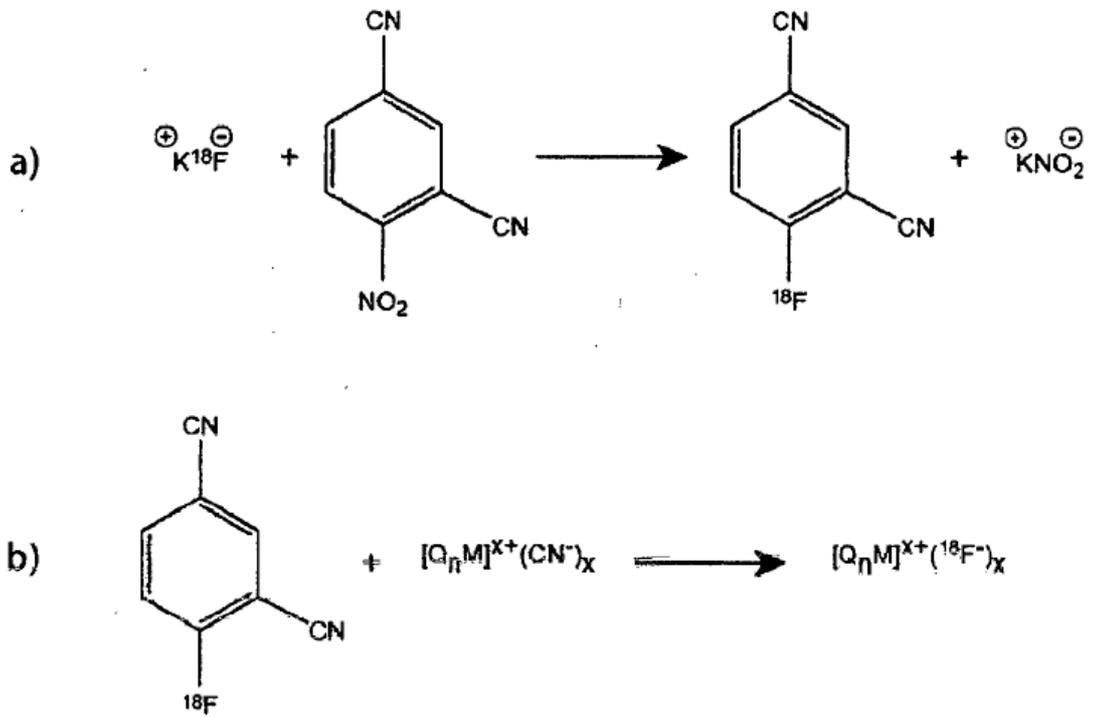


Fig. 1

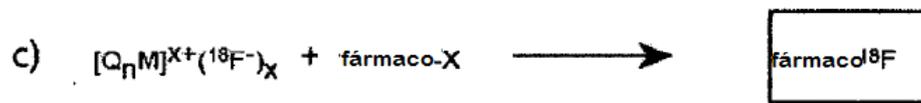
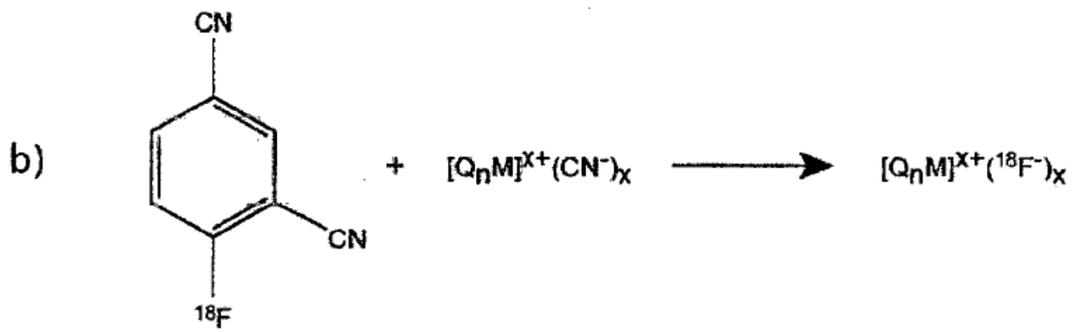
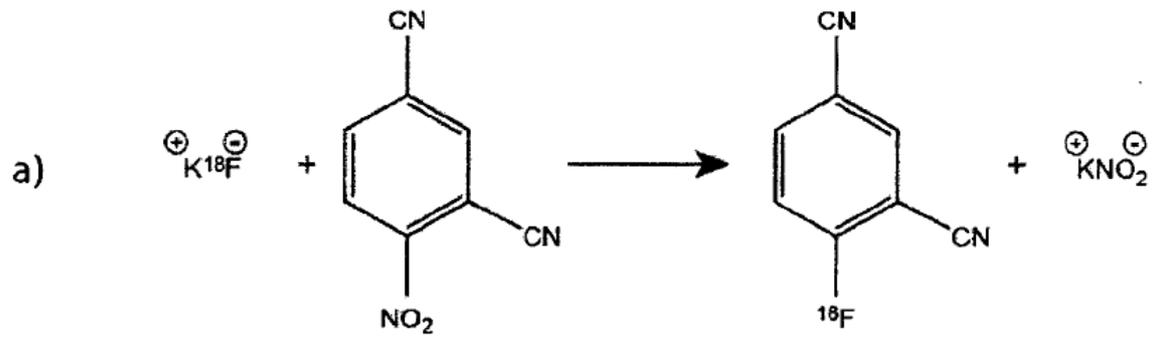


Fig. 2