

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 610 574**

51 Int. Cl.:

C07C 269/06 (2006.01)

C07B 59/00 (2006.01)

C07C 271/24 (2006.01)

C07B 61/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.12.2008 PCT/JP2008/072827**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2009 WO09078396**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2008 E 08863261 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.10.2016 EP 2230229**

54 Título: **Procedimiento para producir un compuesto orgánico marcado con flúor radiactivo**

30 Prioridad:

19.12.2007 JP 2007327444

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

28.04.2017

73 Titular/es:

**NIHON MEDI-PHYSICS CO., LTD. (100.0%)
3-4-10 Shinsuna Koto-ku
Tokyo 136-0075, JP**

72 Inventor/es:

**KUROSAKI, FUMIE;
TOYAMA, MASAHITO y
HAYASHI, AKIO**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 610 574 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 producir un compuesto orgánico marcado con flúor radiactivo

CAMPO TÉCNICO

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para producir un compuesto marcado con flúor radiactivo que se puede utilizar adecuadamente para la tomografía por emisión de positrones y la tomografía computarizada de emisión de fotones individuales.

ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

10 El examen de medicina nuclear representado por tomografía por emisión de positrones (en lo sucesivo denominada PET) y la tomografía computarizada por emisión monofotónica (a la que se alude en esta memoria en lo que sigue como SPECT), es eficaz en el diagnóstico de una diversidad de enfermedades, incluyendo enfermedades del corazón y el cáncer. Estas técnicas implican la administración de un agente marcado con un radioisótopo específico (al que se alude en esta memoria en lo que sigue como producto radiofarmacéutico), seguido de la detección de rayos y emitidos directamente o indirectamente del agente. El examen de medicina nuclear es característico, debido al hecho de que no sólo tiene este tipo de comportamientos superiores como una alta especificidad y sensibilidad a las enfermedades, sino también una ventaja de proporcionar información sobre la funcionalidad de las lesiones, en comparación con otras técnicas de examen.

15 Por ejemplo, [¹⁸F]2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (en lo sucesivo, "¹⁸F-FDG"), uno de los radiofármacos utilizado para el examen por PET, tiende a concentrarse en el área donde está potenciado el metabolismo de la glucosa, haciendo así posible detectar específicamente tumores en los que se potencia el metabolismo de la glucosa.

20 El examen de medicina nuclear se lleva a cabo mediante el trazado de una distribución de un producto radiofarmacéutico administrado, y los datos obtenidos de los mismos variarán dependiendo de la naturaleza del producto radiofarmacéutico. Por lo tanto, se han desarrollado diversos radiofármacos para diferentes enfermedades, y algunos de ellos se ponen en uso clínico. Se han desarrollado, por ejemplo, diversos agentes de diagnóstico de tumores, agentes de diagnóstico del torrente sanguíneo y agentes de mapeo del receptor.

25 En los últimos años, se ha diseñado una serie de compuestos de aminoácidos marcados con halógeno radiactivos, incluyendo ácido [¹⁸F] 1-amino-3-fluorociclobutanocarboxílico (al que se alude en esta memoria en lo que sigue como [¹⁸F]FACBC) como nuevos radiofármacos, y su aplicación clínica está bajo examen (Documento de Patente 1, y Documentos no de Patente 1 y 2). Se considera que [¹⁸F]FACBC es eficaz como un agente de diagnóstico para tumores altamente proliferativos, debido a que tiene una propiedad de ser tomado específicamente por un transportador de aminoácidos.

30 Como procedimientos para producir [¹⁸F]FACBC, existen procedimientos descritos que incluyen proporcionar éster de ácido 1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-(((trifluorometil)-sulfonil)oxi)-ciclobutano-1-carboxílico en forma de un precursor de marcaje, sustituyendo el grupo triflato en la posición 3 del precursor con flúor radiactivo, y llevando a cabo la desprotección sometiendo el compuesto resultante a una condición de carácter ácido (Documento de Patente 1, y Documentos no de Patente 1 y 2).

Documento de Patente 1: Patente Japonesa abierta a inspección pública N° 2000-500442.

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

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

45 En el Journal of Labelled compounds and radiopharmaceuticals, 42, 215-222 (1999) se describe un procedimiento similar. Se diferencia en que la concentración del catalizador y la cantidad del compuesto de ciclobutano son diferentes.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

PROBLEMAS A RESOLVER POR LA INVENCION

5 Sin embargo, el rendimiento de la producción ha sido de 12-24% en el procedimiento para la producción de [¹⁸F]-FACBC descrito hasta ahora (J. McConathy et al., Applied Radiation and Isotopes, 2003, 58, págs.657-666). Se desea que se utilice una condición que pueda proporcionar de manera estable un mayor rendimiento con el fin de producir [¹⁸F]-FACBC industrialmente.

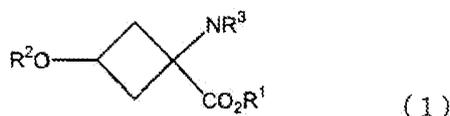
10 La producción de [¹⁸F]-FACBC comprende, como etapas principales, una etapa de fluoración radiactiva de añadir un átomo de flúor radiactivo a un precursor de marcaje y una etapa de desprotección de llevar a cabo la desprotección del compuesto intermedio producido por la etapa de fluoración radiactiva. De acuerdo con el procedimiento convencional, la etapa de fluoración radiactiva muestra un rendimiento de 12-42% (Patente japonesa abierta a inspección pública N° 2000-500442, y Timothy M. et al., J. Nuc. Med., 1999, 40, págs. 331-338), y el bajo rendimiento en esta etapa es una de las causas que reducen el rendimiento de síntesis de [¹⁸F]-FACBC. Por lo tanto, con el fin de mejorar el rendimiento de síntesis de [¹⁸F]-FACBC, el rendimiento en la etapa de fluoración radiactiva debe mejorarse primero.

15 La presente invención se ha realizado a la vista de las circunstancias anteriormente descritas, y tiene como objetivo proporcionar un procedimiento de producción que pueda proporcionar de forma estable un aminoácido marcado con flúor radiactivo, tal como éster de ácido [¹⁸F]1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-fluorociclobutano-1-carboxílico (al que se alude en esta memoria en lo que sigue como [¹⁸F] Boc-FACBC) como un compuesto intermedio de [¹⁸F] FACBC.

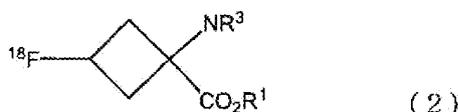
MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

20 Como resultado de la investigación, los autores de esta invención han encontrado que un aminoácido marcado con flúor radioactivo tal como [¹⁸F] Boc-FACBC se puede obtener de forma estable con un alto rendimiento mediante el establecimiento de una temperatura de reacción a 40-90°C y una concentración del catalizador de transferencia de fase en la disolución de reacción a no menos que una cantidad específica durante la reacción de fluoración radiactiva y, así, se ha completado la presente invención.

25 Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, se proporciona un procedimiento para producir un compuesto orgánico marcado con flúor radiactivo, que comprende someter un compuesto representado por la siguiente fórmula (1):



a una etapa de calentamiento en un disolvente orgánico inerte en presencia de un catalizador de transferencia de fase, iones ¹⁸F e iones potasio, con el fin de obtener un compuesto representado por la siguiente fórmula (2):



30 en el que la etapa de calentamiento se realiza a una temperatura de calentamiento de 40-90°C, y el catalizador de transferencia de fase está contenido en el disolvente orgánico inerte a una concentración de no menos de 70 mmol/L.

35 Adicionalmente, en el procedimiento de producción de la presente invención, los iones potasio sometidos a la etapa de calentamiento están contenidos en el disolvente orgánico inerte a una concentración de no menos de 27 mmol/L, y el catalizador de transferencia de fase se utiliza en una relación molar de no menos de 0,7 con respecto al compuesto representado por la fórmula (1).

40 Además, en el procedimiento para la producción de la presente invención, el compuesto representado por la fórmula (1) está contenido en el disolvente orgánico inerte a una concentración de no menos de 50 mmol/L.

De acuerdo con una realización preferible de la presente invención, el procedimiento de producir el compuesto orgánico marcado con flúor radiactivo de acuerdo con la presente invención comprende;
 una etapa de obtener una mezcla de un catalizador de transferencia de fase, iones ^{18}F e iones potasio; y
 una etapa de fluoración radiactiva de añadir un compuesto representado por la fórmula (1) y un disolvente orgánico inerte a la mezcla anterior, y mantener la disolución de reacción resultante a una temperatura de 40-90°C bajo agitación con el fin de obtener un compuesto representado por la fórmula (2).

En las fórmulas anteriores (1) y (2), R^1 es una cadena de alquilo lineal o ramificada con 1-10 átomos de carbono o un sustituyente aromático, y preferiblemente puede ser un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en grupo metilo, grupo etilo, grupo t-butilo y grupo fenilo.

R^2 se selecciona del grupo que consiste en un sustituyente de ácido haloalquilsulfónico con 1-10 átomos de carbono, lineal o ramificado, un sustituyente de ácido alquilsulfónico con 1-10 átomos de carbono, lineal o ramificado, un sustituyente de ácido fluorosulfónico y un sustituyente de ácido sulfónico aromático, y preferiblemente puede ser un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido nitrobenenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido fluorosulfónico y ácido perfluoroalquilsulfónico.

R^3 es un grupo protector, y no está particularmente limitado con tal que pueda prevenir la reacción entre un átomo de flúor radiactivo y un grupo amino. Concretamente, se selecciona del grupo que consiste en diversos sustituyentes de carbamato, diversos sustituyentes de amida, diversos sustituyentes de imida y diversos sustituyentes de amina, y preferiblemente un sustituyente de alquinoxicarbonilo con 2-7 átomos de carbono, lineal o ramificado, un sustituyente de alqueniloxicarbonilo con 3-7 átomos de carbono, lineal o ramificado, un sustituyente de benciloxicarbonilo con 7-12 átomos de carbono que puede tener un sustituyente, un sustituyente de alquilditio-oxicarbonilo con 2-7 átomos de carbono, lineal o ramificado, un sustituyente de alquilamida con 1-6 átomos de carbono, lineal o ramificado, un sustituyente de alquilamida con 2-6 átomos de carbono, lineal o ramificado, un sustituyente de benzamida con 6-11 átomos de carbono que puede tener un sustituyente, un sustituyente de imida cíclica con 4-10 átomos de carbono, un sustituyente de imina aromática con 6-11 átomos de carbono que puede tener un sustituyente, un sustituyente de alquilamina con 1-6 átomos de carbono, lineal o ramificado, un sustituyente de alquilamina con 2-6 átomos de carbono, lineal o ramificado, y un sustituyente de bencilamina con 6-11 átomos de carbono que puede tener un sustituyente. Más preferiblemente, R^3 es uno seleccionado del grupo que consiste en grupo t-butoxicarbonilo, grupo aliloxicarbonilo, grupo ftalimida y sustituyente N-bencilidenamina, y lo más preferiblemente, el grupo t-butoxicarbonilo o el grupo ftalimida.

En el procedimiento de producción de una serie de aminoácidos marcados con flúor radiactivo tales como [^{18}F]-FACBC descrito hasta ahora, la reacción de marcaje con flúor radioactivo se llevó a cabo utilizando un catalizador de transferencia de fase a una concentración baja, es decir, en una relación molar de aproximadamente 0,3 con relación a un precursor de marcaje (Patente japonesa. abierta a inspección pública N° 2000-500442, Timothy M. et al., J. Nuc. Med., 1999, 40, págs. 331-338, y J. McConathy et al., Applied Radiation and Isotopes, 2003, 58, págs. 657-666). A diferencia de un procedimiento de este tipo descrito convencionalmente, los autores de esta invención han encontrado que la concentración del catalizador de transferencia de fase en el disolvente orgánico inerte se fija en no menos de 70 mmol/L, y el catalizador de transferencia de fase se utiliza en una relación molar no menor que 0,7 con relación al precursor de marcaje, con lo que el rendimiento de fluoración esta notablemente mejorado, y un compuesto orgánico marcado con flúor radiactivo tal como [^{18}F]-FACBC se puede producir de forma estable con un alto rendimiento. La cantidad del catalizador de transferencia de fase es preferiblemente equimolar o más en términos de relación molar con respecto al precursor de marcaje.

Además, los autores de esta invención han encontrado que el rendimiento de fluoración radiactivo en la etapa de fluoración radiactiva se puede mejorar mediante el aumento de una concentración de un precursor de marcaje en la disolución de reacción. Basándose en este hallazgo, han encontrado que un aminoácido marcado con flúor radioactivo tal como [^{18}F]-FACBC se puede producir en un alto rendimiento mediante el establecimiento de una concentración del precursor de marcaje en el disolvente orgánico inerte a no menos de una determinada concentración.

Es decir, un procedimiento de acuerdo con otra realización preferible de la presente invención comprende mantener la concentración del precursor de marcaje en el disolvente orgánico inerte a no menos de una determinada concentración en el procedimiento descrito anteriormente para producir un compuesto orgánico marcado con flúor radiactivo. Más concretamente, la concentración del precursor en el disolvente orgánico inerte es preferiblemente no menor que 50 mmol/L, más preferiblemente no menor que 60 mmol/L, y en particular preferiblemente no menor que 70 mmol/L.

Mientras tanto, cuanto mayor sea la concentración del precursor de marcaje en el disolvente orgánico inerte tanto mayor será el rendimiento de la etapa de fluoración radiactiva; sin embargo, ya que un aumento de la concentración del precursor, siendo constante la cantidad del precursor, conduce a una disminución del volumen total de la disolución, la concentración debería ser una que pueda asegurar una cantidad suficiente de líquido para llevar a cabo la reacción de fluoración radiactiva. El límite superior de una concentración de este tipo se determina por una cantidad de un precursor de marcaje a utilizar, un volumen del recipiente de reacción, y así sucesivamente. Por ejemplo, cuando la producción se lleva a cabo utilizando un dispositivo de síntesis automático, el límite superior de la concentración de la disolución de reacción es de 350 mmol/L si el límite inferior del volumen de líquido que puede ser tratado en un recipiente de reacción es 0,4 mL y una cantidad de un precursor de marcaje a utilizar para la reacción es 0,1 mol. De manera similar, el límite superior de la concentración de la disolución de reacción es de 160 mmol/L si el límite inferior del volumen de líquido que puede ser tratado en un recipiente de reacción es de 0,5 mL y una cantidad de un precursor de marcaje a utilizar para la reacción es 0,08 mmol.

Tal como se mencionó anteriormente, la temperatura de reacción en la reacción de marcaje es 40-90°C. La temperatura de reacción disminuye el rendimiento de la reacción cuando es demasiado elevada o demasiado baja. Un intervalo más preferible de la temperatura de reacción es 50-80°C, y más preferiblemente 60-70°C.

En la presente invención, diversos disolventes que no tienen reactividad con el ion fluoruro [^{18}F], la transferencia de fase, el ion potasio y el compuesto precursor de marcaje se pueden utilizar como el disolvente orgánico inerte. Ejemplos concretos del disolvente orgánico inerte incluyen disolventes orgánicos que comprenden al menos uno seleccionado del grupo que consiste en tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetona, 2-butanona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y acetonitrilo, y preferiblemente acetonitrilo.

EFFECTOS DE LA INVENCION

De acuerdo con el procedimiento de producción de la presente invención, la temperatura de reacción se fija en 40-90°C y una concentración del catalizador de transferencia de fase se mantiene en no menos de 70 mmol/L en la fluoración radiactiva, preferiblemente con la concentración de iones potasio y/o un precursor de marcaje en el disolvente orgánico inerte se mantiene a una concentración específica o más y una relación molar del catalizador de transferencia de fase con relación al precursor de marcaje se mantiene en una cantidad específica o más y, así, se puede mejorar el rendimiento de producción del aminoácido marcado con flúor radioactivo tal como [^{18}F]Boc-FACBC.

MEJOR MODO DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

En lo que sigue en esta memoria, se describirá en detalle un procedimiento para producir un compuesto orgánico marcado con flúor radioactivo de acuerdo con la presente invención tomando como ejemplo la síntesis de éster etílico del ácido 1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-(((trifluorometil)-sulfonil)oxi]-ciclobutano-1-carboxílico como un precursor de marcaje.

De acuerdo con una realización preferible, el procedimiento de producción de la presente invención comprende (1) una etapa de obtener una mezcla que contiene un catalizador de transferencia de fase, iones ^{18}F e iones potasio, y (2) una etapa de obtener un compuesto orgánico marcado con flúor radioactivo por reacción de un precursor de marcaje con la mezcla anterior con el fin de efectuar un marcaje con flúor radioactivo (etapa de fluoración radiactiva).

En la anterior etapa (1), flúor radioactivo se puede obtener por un método conocido, por ejemplo, un método en el que se utiliza agua enriquecida con H_2^{18}O como una diana y se expone a bombardeo de protones. En este caso, existe flúor radioactivo en el agua enriquecida con H_2^{18}O utilizado como una diana. El agua enriquecida con H_2^{18}O que contiene flúor radioactivo se la deja pasar a través de una columna de intercambio de aniones, de modo que el flúor radioactivo se adsorbe y se recoge en la columna, con lo cual se separa del agua enriquecida con H_2^{18}O . Después de ello, se permite que una disolución de carbonato de potasio pase a través de la columna para eluir el flúor radioactivo, y el material eluido se complementa con un catalizador de transferencia de fase y se evapora a sequedad, obteniendo con ello una mezcla que contiene un catalizador de transferencia de fase, iones ^{18}F e iones potasio.

La cantidad de carbonato de potasio a utilizar aquí se ajusta preferiblemente a 27 mmol/L o más en términos de concentración de iones potasio en el disolvente orgánico inerte utilizado para la disolución de reacción. Como es evidente a partir de los Ejemplos Comparativos y los Ejemplos mencionados más adelante, a una concentración de iones potasio en el disolvente orgánico inerte de menos de 27 mol/L, el rendimiento de fluoración [^{18}F] en la etapa de fluoración radiactiva aumenta junto con la concentración del ion potasio, y a 27 mmol/L o más, se convierte en casi constante. Por lo tanto, el uso de la condición bajo la cual la concentración de iones potasio en el compuesto

orgánico inerte es 27 mmol/L o más hace que sea posible realizar de forma más estable la etapa de fluoración radiactiva un con alto rendimiento.

5 Por otra parte, hay que señalar que cuando la cantidad de carbonato de potasio es excesiva, puede descomponerse un producto de reacción debido a la influencia de los iones carbonato. En una realización preferible, una cantidad de carbonato de potasio en términos de iones potasio puede ser aproximadamente equivalente a la de un catalizador de transferencia de fase, y es más preferible que la concentración y la cantidad de la disolución de carbonato de potasio se ajusten de modo que la cantidad de catalizador de transferencia de fase sea de aproximadamente 1,3 en relación molar con respecto a los iones potasio.

10 Diversos compuestos que tienen una propiedad de formar un clatrato con iones ^{18}F se pueden utilizar como un catalizador de transferencia de fase. Específicamente, se pueden utilizar diversos compuestos utilizados para la producción de compuestos orgánicos marcados con flúor radiactivo; se pueden utilizar 18-corona-6 y otros diversos aminopoliéteres. En la realización más preferible se puede utilizar KRYPTOFIX 222 (nombre comercial, fabricado por Merck & Co., Inc.).

15 En la presente invención, la cantidad del catalizador de transferencia de fase se ajusta con el fin de proporcionar una concentración de no menos de 70 mmol/L en el disolvente orgánico inerte que se añade más tarde. Como se desprende de los Ejemplos Comparativos y los Ejemplos que se describen más adelante, la etapa de fluoración radiactiva se puede realizar de forma estable con un alto rendimiento por ajuste de la cantidad de catalizador de transferencia de fase a no menos de 70 mmol/L en el disolvente orgánico inerte. La cantidad del catalizador de transferencia de fase es preferentemente no inferior a 0,7 en términos de relación molar con respecto al precursor de marcaje que se utiliza más adelante en la etapa de fluoración radiactiva. En una realización preferible adicional, la cantidad del catalizador de transferencia de fase es equimolar o más con respecto al precursor de marcaje. En este caso, cuanto mayor sea la cantidad del catalizador de transferencia de fase tanto mayor será el rendimiento, pero no se prefiere una cantidad excesiva del mismo, debido a que es a menudo difícil de separar suficientemente el catalizador de transferencia de fase añadido en exceso. En una realización preferible, la cantidad total del catalizador de transferencia de fase puede ser 0,2 mmol o menos, por ejemplo, cuando la cantidad del precursor de marcaje a utilizar es 80 μmol , la relación molar del catalizador de transferencia de fase al precursor de marcaje es 2,5 o menos. Esta cantidad de catalizador de transferencia de fase se puede separar fácilmente por purificación utilizando una columna de fase sólida o similar en una etapa posterior.

30 Después de obtener la mezcla que contiene el catalizador de transferencia de fase, iones ^{18}F e iones potasio en la forma anterior, el aminoácido marcado con flúor radiactivo se sintetiza realizando la etapa (2) anterior. En esta etapa, el precursor de marcaje éster de ácido 1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-(((trifluorometil)-sulfonil)oxi)-ciclobutano-1-carboxílico se añade primero a la mezcla que contiene el catalizador de transferencia de fase, iones ^{18}F e iones potasio. En la realización más preferible, el precursor de marcaje se disuelve previamente en un disolvente orgánico inerte, y después se añade a la mezcla. En este caso, se prefiere que la cantidad del disolvente orgánico inerte a utilizar se ajuste para que la concentración del precursor de marcaje en la disolución de reacción bajo la fluoración radiactiva se convierta en no menos de 50 mmol/L, debido a que el rendimiento en la fluoración radiactiva se mejora significativamente.

40 Después de haberse completado la adición del precursor de marcaje y el disolvente orgánico inerte, la disolución de reacción anterior se somete a fluoración radiactiva por calentamiento con agitación para obtener un compuesto orgánico marcado con flúor radiactivo tal como un compuesto diana de la presente invención. La temperatura de reacción es 40-90°C, preferiblemente 50-80°C, y de manera particularmente preferible de 60-70°C. El tiempo de reacción depende de la temperatura de reacción, y cuando la temperatura de reacción es de 40-90°C, el tiempo de reacción es habitualmente de 3 minutos o más, preferiblemente de 3-15 minutos, y más preferiblemente de 3-7 minutos. Cuanto más largo sea el tiempo de reacción, se espera que prosiga durante más tiempo la reacción de marcaje con el flúor radiactivo, pero hay que señalar que la decadencia del flúor radiactivo prosigue al mismo tiempo.

50 Después de la compleción de la reacción, la purificación se lleva a cabo con el fin de separar las materias primas que no han reaccionado y los catalizadores de transferencia de fase. En la realización más preferible la purificación se lleva a cabo de acuerdo con los siguientes procedimientos. En primer lugar, se prepara una disolución mediante la adición de dietil-éter a la disolución de reacción que se ha completado la reacción. Esta disolución se hace pasar a través de la columna sólida a base de gel de sílice (por ejemplo, Sep-Pak (marca registrada), Silica (nombre comercial, fabricado por Japan Waters) con el fin de obtener ^{18}F Boc-FACBC en una forma de una disolución de dietil-éter.

EJEMPLO

En lo que sigue, la presente invención se describe con más detalle por medio de Ejemplos y Ejemplos Comparativos que no restringen la presente invención.

5 Mientras tanto, en los Ejemplos y Ejemplos Comparativos, la pureza radioquímica se determinó llevando a cabo análisis de TLC en las siguientes condiciones y utilizando la siguiente ecuación (1).

Condiciones del análisis por TLC:

10 Fase móvil: Dietil-éter/hexano = 3/2
 Placa de TLC: Gel de sílice 60 F₂₅₄ (nombre comercial, espesor de membrana: 0,25 mm, fabricada por Merck & Co., Inc.)
 Longitud móvil: 10 cm
 Escáner TLC: Rita Star (fabricado por Raytest)

$$\text{Pureza radioquímica (\%)} = \frac{\text{radiactividad del pico de } [^{18}\text{F}]\text{BocFACBC-OEt}}{\text{radiactividad total en la placa de TLC}} \times 100 \quad (1)$$

Además, un rendimiento de fluoración de [¹⁸F] se determinó mediante la siguiente ecuación (2).

$$\text{Rendimiento de fluoración de } [^{18}\text{F}] \text{ (\%)} = \frac{B}{A} \times \text{pureza radioquímica} \quad (2)$$

15 A: radiactividad de una mezcla que contiene un catalizador de transferencia de fase, iones [¹⁸F] e iones potasio (MBq) B: radioactividad de un [¹⁸F]Boc-FACBC (MBq) sintetizado

Ejemplo de Referencia 1

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

20 Hidrólisis de sin-hidantoína (FIG. 1, Etapa 1)

25 250 mL de una disolución saturada de hidróxido de bario se añadieron a 6,15 g (correspondientes a 25 mmol) de sin-5-(3-benciloxiciclobutano)hidantoína y se sometió a reflujo con calentamiento en un baño de aceite a 114°C durante 24 horas o más. Entonces, se realizó el análisis de TLC utilizando, como disolventes móviles, dos tipos de sistemas: cloroformo/metanol = 5/1 (valor R_f de sin-hidantoína = alrededor de 0,6) y cloroformo/metanol = 95/1 (valor R_f de sin-hidantoína = alrededor de 0,3), y se confirmó la finalización de la reacción (por coloración con UV y ácido fosfomolibdico).

30 Después de que se confirmó la compleción de la reacción, la disolución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y aproximadamente se añadieron 24 ml de 1 mol/mL de ácido sulfúrico para neutralizar la disolución de reacción. Después de la neutralización, la disolución de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 5 minutos, y el precipitado formado se separó por filtración. El filtrado se concentró para proporcionar 5,67 g de ácido sin-1-amino-3-benciloxiciclobutano-1-carboxílico en forma de cristales blancos.

Esterificación de etilo (FIG. 1, Etapa 2)

35 5,67 g de ácido sin-1-amino-3-benciloxiciclobutano-1-carboxílico, que había sido secado completamente para separar el agua, se disolvieron en 200 mL de etanol. A esta disolución se añadieron 9,5 mL (correspondientes a 75 mmol) de trietilamina y se enfrió a -78°C durante 20 minutos y, a continuación, se añadieron 4,6 mL (correspondientes a 62,5 mmol) de cloruro de tionilo. La disolución de reacción se agitó seguido durante 1 hora a

temperatura ambiente durante 1 hora, seguido de calentamiento a reflujo en un baño de aceite a 95°C durante la noche. La compleción de la reacción se confirmó mediante análisis por TLC utilizando un disolvente móvil de cloroformo metanol = 95/1 (valor Rf del compuesto diana = alrededor de 0,6) (confirmado por coloración con UV y ácido fosfomolibdico). Después de confirmar la compleción de la reacción, la disolución de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar 7,64 g de éster etílico del ácido sin-1-amino-3-benciloxiciclobutano-1-carboxílico en forma de cristales blancos.

Adición de Boc (FIG. 1, Etapa 3)

7,64 g de éster etílico del ácido sin-1-amino-3-benciloxiciclobutano-1-carboxílico se disolvieron en 250 mL de una disolución fija de etanol/trietilamina = 9/1. Después, la disolución se enfrió en un baño de hielo durante 15 minutos, se añadieron 8,6 mL (correspondientes a 37,5 mmol) de dicarbonato de di-t-butilo a la disolución y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La compleción de la reacción se confirmó, mediante análisis por TLC utilizando un disolvente móvil de hexano/acetato de etilo = 1:1 (valor Rf del compuesto diana = alrededor de 0,6) (confirmado por coloración con UV y ácido molibdico). Después de que se confirmó la compleción de la reacción, la disolución de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar cristales de color blanco como un residuo. Al residuo se añadieron 150 mL de 0,5 mol/L de acetato de etilo enfriado y 150 mL de 0,5 mol/L de ácido clorhídrico enfriado, se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y se dejó reposar hasta que se produjo la separación. La capa orgánica se extrajo y se lavó con 150 mL de agua dos veces y con 150 mL de una disolución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, con 150 mL de agua dos veces y con 150 mL de una disolución salina saturada dos veces, en este orden, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar una materia oleosa de color amarillo. Por separado, la capa de agua se extrajo y se lavó con 150 mL de acetato de etilo dos veces, con 150 mL de agua dos veces y con 150 mL de una disolución salina saturada, en este orden, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para recuperar una pequeña cantidad de materia oleosa de color amarillo. Mediante estas operaciones, se obtuvieron 8,82 g de materia oleosa de color amarillo claro. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1) para proporcionar 8,04 g (correspondientes a 23 mmol) de éster etílico del ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-benciloxi-ciclobutano-1-carboxílico en forma de cristales blancos.

Desbencilación (FIG. 2, Etapa 4)

A 8,04 g (correspondientes a 23 mmol) de éster etílico del ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-benciloxi-ciclobutano-1-carboxílico se añadieron 150 mL de etanol y luego 960 mg de paladio sobre carbono activado (10% de paladio) para realizar la sustitución con hidrógeno bajo agitación a temperatura ambiente durante la noche. Después de la reacción, el paladio sobre carbono activado se separó mediante filtración utilizando Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 5,74 g de cristales de color blanco en forma de un residuo. La reacción se rastreó mediante análisis por TLC utilizando un disolvente móvil de hexano/acetato de etilo = 1/1 (valor Rf del compuesto diana de la reacción = alrededor de 0,2) (confirmado por coloración con UV y ninhidrina) para confirmar la compleción de la reacción. Después, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1, hexano/acetato de etilo = 4/1) para proporcionar 5,36 g (correspondientes a 20,7 mmol) de éster etílico del ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-benciloxi-ciclobutano-1-carboxílico en forma de cristales blancos.

Triflación (FIG. 3, Etapa 5)

2,07 g (8 mmol) de éster etílico del ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-ciclobutano-1-carboxílico se disolvieron en 26 mL de piridina y se agitaron en un baño de hielo durante 20 minutos. A continuación, se añadieron 2,0 mL (correspondientes a 12 mmol) de anhídrido trifluorometanosulfónico y se agitó durante 30 minutos. La reacción se rastreó mediante análisis por TLC utilizando un disolvente móvil de hexano/dietil-éter = 1:1 (valor Rf del compuesto diana de la reacción = alrededor de 0,6) (confirmado por coloración con ninhidrina) para confirmar la compleción de la reacción. Después de confirmar la compleción de la reacción, se añadieron 100 mL de agua y 100 mL de éter se añadieron a la disolución de reacción, y la extracción y el lavado se realizaron con 100 mL de 1 mol/L de ácido clorhídrico dos veces, con 100 mL de agua dos veces y con 100 mL de una disolución salina saturada dos veces en este orden. Después de secar con sulfato de sodio anhidro, se realizó la concentración a presión reducida para dar 2,78 g de cristales de color amarillo claro. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/dietil-éter = 3/1) para proporcionar cristales de color blanco, y los cristales blancos resultantes se recrystalizaron de nuevo utilizando pentano/dietil-éter para producir 1,84 g (correspondiente a 4,7 mmol) de éster etílico del ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-[(trifluorometil)sulfonyl]oxi]-ciclobutano-1-carboxílico.

Ejemplos Comparativos 1-5, Ejemplos 1-8

- 5 H₂¹⁸O que contiene iones [¹⁸F]fluoruro se dejó pasar a través de una columna de intercambio de aniones para adsorber y recoger iones [¹⁸F] fluoruro en la columna. A continuación, 0,3 mL de una disolución de carbonato de potasio, a una concentración mostrada en la Tabla 1, se hicieron pasar a través para eluir los iones [¹⁸F]fluoruro, 0,3 mL de agua se hicieron pasar adicionalmente a través, y se combinaron con el material eluido. A esta disolución, se añadieron 1,5 mL de disolución de acetonitrilo de Kryptofix 222 (bajo el nombre comercial, fabricado por Merck & Co., Inc.) en una cantidad mostrada en la Tabla 1, y se midió la radiactividad de la mezcla resultante (A: radiactividad medida en la Tabla 2).
- 10 Después, la mezcla se calentó a 110°C para evaporar el agua y acetonitrilo, y se sometió a destilación azeotrópica con adición de acetonitrilo (0,5 mL x 2), seguido de evaporación a sequedad. A la mezcla se añadió una disolución de éster etílico del ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-[[trifluorometil)sulfonyl]oxi]-ciclobutano-1-carboxílico (al que se alude en lo que sigue en esta memoria como Boc-TfACBC) en una cantidad mostrada en la Tabla 1 en acetonitrilo en una cantidad mostrada en la Tabla 1, y se calentó a 83°C durante 3 minutos bajo agitación. Después,
- 15 la disolución se dejó enfriar durante 5 minutos a temperatura ambiente, se añadieron 4 ml de dietil-éter a la disolución, y la mezcla se dejó pasar a través de Sep-Pak Silica (bajo el nombre comercial, fabricado por Japan Waters) para producir una disolución de acetonitrilo/dietil-éter de [¹⁸F]Boc-FACBC como un compuesto marcado con [¹⁸F] flúor. Se midió la radiactividad, y la radiactividad B resultante (se refiere a la Tabla 2) se utilizó para el cálculo del rendimiento de fluoración [¹⁸F]. Además, se llevó a cabo un análisis por TLC del [¹⁸F]Boc-FACBC resultante para determinar una pureza radioquímica utilizando la ecuación anterior (1).
- 20 Mientras tanto, el experimento en cada una de las condiciones se llevó a cabo una vez en los Ejemplos Comparativos 1 y 3 y en el Ejemplo 3, dos veces en los Ejemplos comparativos 2 y 4 y el Ejemplo 8, cuatro veces en el Ejemplo 4, y tres veces en otros.

Tabla 1: Condiciones del experimento en cada uno de los Ejemplos y Ejemplos Comparativos (Cantidad de cada una de los materiales brutos que se utilizan)

25

	Concentración de carbonato de potasio (mmol/L)	Cantidad de Kryptofix 222 a utilizar (μmol)	Cantidad de Boc-TfACBC (μmol)	Relación de Kryptofix 222/Boc-TfACBC	Cantidad añadida de acetonitrilo (mL)
Ejemplo Comparativo 1	22	13	40	0,33	1
Ejemplo Comparativo 2	40	24	80	0,33	1
Ejemplo comparativo 3	66,7	53	80	0,66	1
Ejemplo Comparativo 4	100	60	80	0,75	1
Ejemplo comparativo 5	66,7	53	40	1,3	1
Ejemplo 1	100	79,5	60	1,3	1
Ejemplo 2	133	80	80	1,0	1
Ejemplo 3	133	93	80	1,2	1
Ejemplo 4	133	106	80	1,3	1
Ejemplo 5	133	106	80	1,3	1,5
Ejemplo 6	133	120	80	1,5	1
Ejemplo 7	167	133	100	1,3	1
Ejemplo 8	133	160	80	2,0	1

Tabla 2: Valores medidos de radiactividad en cada uno de los Ejemplos y Ejemplos Comparativos (valores corregidos de nuevo al inicio de la síntesis)

	A (MBq)	B (MBq)
Ejemplo Comparativo 1	59,80	24,38
Ejemplo Comparativo 2	1: 159,84, 2: 149,13	1: 88,73, 2: 69,59
Ejemplo comparativo 3	320,11	203,06
Ejemplo Comparativo 4	1: 421,71, 2: 347,29	1: 308,17, 2: 216,28
Ejemplo comparativo 5	1: 211,91, 2: 187,64, 3: 371,63	1: 122,40, 2: 119,11, 3: 245,90
Ejemplo 1	1: 278,90, 2: 175,47, 3: 356,11	1: 193,63, 2: 117,86, 3: 252,20
Ejemplo 2	1: 500,23, 2: 273,51, 3: 355,39	1: 293,15, 2: 184,08, 3: 239,33
Ejemplo 3	461,47	326,44
Ejemplo 4	1: 112,29, 2: 445,79, 3: 149,01, 4: 126,74	1: 86,33, 2: 332,52, 3: 113,81, 4: 97,44
Ejemplo 5	1: 242,47, 2: 153,66, 3: 135,65	1: 165,59, 2: 101,35, 3: 93,59
Ejemplo 6	1: 123,95, 2: 433,30, 3: 330,94	1: 86,20, 2: 297,44, 3: 245,92
Ejemplo 7	1: 128,58, 2: 123,51, 3: 301,16	1: 98,64, 2: 86,89, 3: 218,30
Ejemplo 8	1: 123,10, 2: 112,36	1: 93,45, 2: 84,60

Los resultados se muestran en la Tabla 3 y las Figs. 4-6.

Se calculó una relación de Kryptofix 222 utilizado como un catalizador de transferencia de fase a un precursor Boc-TfACBC (al que se alude en lo que sigue en esta memoria, como una relación de catalizador de transferencia de fase/precursor), y se investigó una relación con un rendimiento de fluoración [^{18}F]. Los resultados se muestran en la Fig.4. Como es claro a partir de esta figura, bajo la condición en la que la relación de transferencia de catalizador de transferencia de fase/precursor es menor que 0,1, el rendimiento de fluoración [^{18}F] de [^{13}F]Boc-FACBC se mejoró notablemente con el aumento de la relación de catalizador de transferencia de fase/precursor. Bajo la condición en la que la relación de catalizador de transferencia de fase/precursor no es menor que 0,7, los datos indicaron un rendimiento sustancialmente constante, aunque hubo datos que mostraban un bajo rendimiento de fluoración [^{18}F] (en el Ejemplo Comparativo 5), y el rendimiento de fluoración [^{18}F] en estas condiciones era aproximadamente 30-50% más alto que el procedimiento convencional (Ejemplo Comparativo 1).

Una relación entre la concentración de iones potasio en acetonitrilo de la disolución de reacción y el rendimiento de la fluoración [^{18}F] se muestra en la Fig. 5. Como resulta claro de la Fig. 5, Bajo la condición en la que la concentración de iones potasio es de menos de 27 mmol/L, el rendimiento de fluoración [^{18}F] se mejora notablemente con el aumento de la concentración de iones potasio, y a una concentración mayor que ésta, el rendimiento era casi constante. Una relación entre la concentración de Kryptofix en acetonitrilo de la disolución de reacción y el rendimiento de fluoración [^{18}F] se muestra en la Fig. 6. Como resulta claro de la Fig. 6, bajo la condición en la que la concentración de Kryptofix en acetonitrilo de la disolución de reacción (indicada como concentración de catalizador de transferencia de fase en la Fig. 6) es menor que 70 mmol/L, el rendimiento de la fluoración [^{18}F] de [^{18}F] Boc-FACBC se aumentó notablemente con el aumento de la concentración de Kryptofix, y a una concentración mayor que ésta, el rendimiento fue casi constante. Por lo tanto, se ha revelado que [^{18}F] Boc-FACBC se puede preparar con un alto rendimiento de fluoración [^{18}F] en las condiciones en las que la concentración de iones potasio no es menor que 27 mmol/L, y la concentración del catalizador de transferencia de fase no es menor que 70 mmol/L. También, se ha indicado que mediante el establecimiento de estas condiciones, además de la condición descrita anteriormente, en donde la relación de catalizador de transferencia de fase/precursor no es menor que 0,7, la condición (Ejemplo Comparativo 5) que muestra un bajo rendimiento en las condiciones en las que la relación de catalizador de transferencia de fase/precursor es no menor que 0,7 se puede eliminar y, por lo tanto, se puede lograr de manera más estable un alto rendimiento de fluoración [^{18}F].

De los resultados anteriores, se ha indicado que [^{18}F]Boc-FACBC puede obtenerse establemente con un alto rendimiento mediante la combinación de la condición en la que la relación de catalizador de transferencia de fase/precursor no es menor que 0,7, la condición en la que la concentración de iones potasio no es menor que 27 mmol/L, y la condición en la que la concentración de catalizador de transferencia de fase no es menor que 70 mmol/L, en la fluoración [^{18}F].

Tabla 3: Rendimiento de la fluoración [^{18}F] y la pureza radioquímica de los compuestos obtenidos en cada uno de los Ejemplos y Ejemplos Comparativos

	Rendimiento de fluoración [¹⁸ F] %	Pureza radioquímica%
Ejemplo Comparativo 1	24,16	59,27
Ejemplo Comparativo 2	38,13	74,77
Ejemplo comparativo 3	54,75	86,32
Ejemplo Comparativo 4	59,80	88,24
Ejemplo comparativo 5	56,66	90,65
Ejemplo 1	65,95	95,33
Ejemplo 2	61,39	95,36
Ejemplo 3	64,87	91,70
Ejemplo 4	73,53	96,52
Ejemplo 5	65,33	96,43
Ejemplo 6	67,98	95,92
Ejemplo 7	68,38	93,37
Ejemplo 8	70,73	93,57

Ejemplos 9-43

A una temperatura de reacción de 40-100°C, se llevaron a cabo los siguientes experimentos con el fin de confirmar que [¹⁸F] Boc-FACBC se puede producir con un buen rendimiento de acuerdo con el procedimiento de producción de la presente invención.

5 H₂¹⁸O que contiene iones [¹⁸F]fluoruro se dejó pasar a través de una columna de intercambio de aniones para adsorber y recoger iones [¹⁸F]fluoruro en la columna. A continuación, 0,3 mL de una disolución de carbonato de potasio, a una concentración de 133 mmol/L, se hicieron pasar a través de la columna para eluir los iones [¹⁸F]fluoruro, 0,3 mL de agua se hicieron pasar adicionalmente a través, y se combinaron con el material eluido. A esta disolución, se añadieron 106 μmol de Kryptofix 222 (nombre comercial, fabricado por Merck & Co., Inc.) en 1,5 mL de acetonitrilo.

15 Después, la mezcla se calentó a 110°C para evaporar el agua, y se sometió a destilación azeotrópica con adición de acetonitrilo (0,5 mL x 2), seguido de evaporación a sequedad. A esta mezcla, una disolución u 80 μmol de iones Boc-TfACBC se añadió a 1 mL de acetonitrilo, y la disolución de reacción se agitó durante un período de tiempo mostrado en las Tablas 4a-4d a una temperatura mostrada en las Tablas 4a-4e, y se dejó que prosiguiera la fluoración radiactiva. La disolución de reacción resultante se sometió a análisis por TLC, y un % de área de [¹⁸F]Boc-FACBC se determinó y se utilizó como un índice para el rendimiento de la fluoración [¹⁸F].

Mientras tanto, la radiactividad usada en cada uno de los experimento fue de 414-759 MBq.

Condiciones del análisis de TLC:

20 Placa de TLC: gel de sílice 60 F₂₅₄ (nombre comercial, fabricado por Merck & Co., Inc.)
 Fase móvil: dietil-éter/hexano = 1/1
 Detector: Rita Star (nombre comercial; fabricado por raytest)

Tabla 4a: Temperatura de reacción y tiempo de reacción en cada uno de los Ejemplos

	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 11	Ejemplo 12	Ejemplo 13	Ejemplo 14	Ejemplo 15
Temperatura de reacción C °	40	50	60	70	80	90	100
Tiempo de reacción min	3	3	3	3	3	3	3

Tabla 4b: Temperatura de reacción y tiempo de reacción en cada uno de los Ejemplos

25

	Ejemplo 16	Ejemplo 17	Ejemplo 18	Ejemplo 19	Ejemplo 20	Ejemplo 21	Ejemplo 22
Temperatura de reacción C °	40	50	60	70	80	90	100
Tiempo de reacción min	5	5	5	5	5	5	5

Tabla 4c: Temperatura de reacción y tiempo de reacción en cada uno de los Ejemplos

	Ejemplo 23	Ejemplo 24	Ejemplo 25	Ejemplo 26	Ejemplo 27	Ejemplo 28	Ejemplo 29
Temperatura de reacción C °	40	50	60	70	80	90	100
Tiempo de reacción min	7	7	7	7	7	7	7

Tabla 4d: Temperatura de reacción y tiempo de reacción en cada uno de los Ejemplos

	Ejemplo 30	Ejemplo 31	Muestra 32	Ejemplo 33	Ejemplo 34	Ejemplo 35	Ejemplo 36
Temperatura de reacción C °	40	50	60	70	80	90	100
Tiempo de reacción min	10	10	10	10	10	10	10

Tabla 4e: Temperatura de reacción y tiempo de reacción en cada uno de los Ejemplos

Ejemplo	Ejemplo 37	Ejemplo 38	Ejemplo 39	Ejemplo 40	Ejemplo 41	Ejemplo 42	Ejemplo 43
Temperatura de reacción ° C	40	50	60	70	80	90	100
Tiempo de reacción min	15	15	15	15	15	15	15

5 Los resultados se muestran en las Tablas 5a-5e. Como resulta claro a partir de estos resultados, en las condiciones en las que el tiempo de reacción es de 3-15 minutos, el rendimiento de fluoración [¹⁸F] mostró un buen valor de no menos del 62% a todas las temperaturas de reacción. Además, no se observó cambio significativo alguno en el rendimiento de fluoración [¹⁸F] en la temperatura de reacción de no menos de 90°C y, por lo tanto, se ha sugerido que un buen rendimiento de fluoración [¹⁸F] se puede obtener a una temperatura de reacción de 40-90°C.

10 Además, en las condiciones bajo las que la temperatura de reacción era 50-80°C, el rendimiento de fluoración [¹⁸F] no alcanzó menos del 70% en todo el tiempo de reacción, y en las condiciones en las que la temperatura de reacción era de 60-70°C, el rendimiento de fluoración [¹⁸F] alcanzó no menos de 80% en todo el tiempo de reacción.

Por otro lado, con referencia al tiempo de reacción, un rendimiento particularmente bueno de fluoración [¹⁸F] se obtuvo cuando el tiempo de reacción fue de 3-7 min.

15 Por lo tanto, se ha indicado que en el tiempo de reacción de 3-15 min, se puede lograr un buen rendimiento de fluoración [¹⁸F] bajo una condición en la que la temperatura de reacción es de 40-90°C o más, un mejor rendimiento de fluoración [¹⁸F] se puede obtener bajo una condición de 50-80°C, y particularmente un rendimiento particularmente bueno de fluoración [¹⁸F] se puede lograr bajo una condición de 60-70°C.

Además, se ha indicado que el tiempo de reacción de no menos de 3 minutos es suficiente, y el tiempo de reacción de 3-7 min es más preferible.

20 Tabla 5a: Rendimiento de fluoración [¹⁸F] en cada uno de los Ejemplos

	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 11	Ejemplo 12	Ejemplo 13	Ejemplo 14	Ejemplo 15
Temperatura de reacción C °	40	50	60	70	80	90	100
Tiempo de reacción min	3	3	3	3	3	3	3
Rendimiento de fluoración [¹⁸ F] %	62	74	82	86	79	74	74

Tabla 5b: Rendimiento de fluoración [¹⁸F] en cada uno de los Ejemplos

	Ejemplo 16	Ejemplo 17	Ejemplo 18	Ejemplo 19	Ejemplo 20	Ejemplo 21	Ejemplo 22
Temperatura de reacción C °	40	50	60	70	80	90	100
Tiempo de reacción min	5	5	5	5	5	5	5
Rendimiento de fluoración [¹⁸ F] %	70	80	83	84	78	70	69

Tabla 5c: Rendimiento de fluoración [¹⁸F] en cada uno de los Ejemplos

	Ejemplo 23	Ejemplo 24	Ejemplo 25	Ejemplo 26	Ejemplo 27	Ejemplo 28	Ejemplo 29
Temperatura de reacción C °	40	50	60	70	80	90	100
Tiempo de reacción min	7	7	7	7	7	7	7
Rendimiento de fluoración [¹⁸ F] %	74	81	81	83	76	72	73

Tabla 5d: Rendimiento de fluoración [¹⁸F] en cada uno de los Ejemplos

	Ejemplo 30	Ejemplo 31	Ejemplo 32	Ejemplo 33	Ejemplo 34	Ejemplo 35	Ejemplo 36
Temperatura de reacción C °	40	50	60	70	80	90	100
Tiempo de reacción min	10	10	10	10	10	10	10
Rendimiento de fluoración [¹⁸ F] %	76	83	83	81	76	67	70

Tabla 5e: Rendimiento de fluoración [¹⁸F] en cada uno de los Ejemplos

	Ejemplo 37	Ejemplo 38	Ejemplo 39	Ejemplo 40	Ejemplo 41	Ejemplo 42	Ejemplo 43
Temperatura de reacción C °	40	50	60	70	80	90	100
Tiempo de reacción min	15	15	15	15	15	15	15
Rendimiento de fluoración [¹⁸ F] %	78	83	81	82	74	69	68

5 APLICABILIDAD INDUSTRIAL

El procedimiento para producir un compuesto orgánico marcado con flúor radiactivo de acuerdo con la presente invención se puede utilizar adecuadamente para la producción de un compuesto orgánico marcado con flúor radiactivo incluyendo [¹⁸F] Boc-FACBC que se utiliza para la producción de nuevos agentes de diagnóstico.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Fig. 1 muestra un esquema de la síntesis de éster etílico del ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-benciloxi-ciclobutano-1-carboxílico.

La Fig. 2 muestra un esquema de la síntesis de éster etílico del ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-ciclobutano-1-carboxílico.

5 La Fig. 3 muestra un esquema de la síntesis de éster del ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-[(trifluorometil)sulfonyl]oxi]-ciclobutano-1-carboxílico.

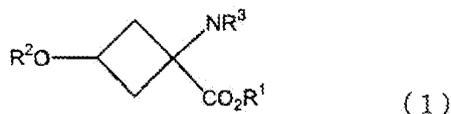
La Fig. 4 es un gráfico que muestra una relación entre una relación de catalizador de transferencia de fase/precursor de marcaje y un rendimiento de fluoración (triángulo: Ejemplos, cuadrado: Ejemplos Comparativos).

10 La Fig. 5 es un gráfico que muestra una relación entre una concentración de iones potasio y un rendimiento de fluoración (triángulo: Ejemplos, cuadrado: Ejemplos Comparativos).

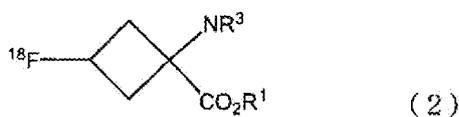
La Fig. 6 es un gráfico que muestra una relación entre una concentración de catalizador de transferencia de fase y un rendimiento de fluoración (triángulo: Ejemplos, cuadrado: Ejemplos Comparativos).

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para producir un compuesto orgánico marcado con flúor radiactivo, que comprende someter un compuesto representado por la siguiente fórmula (1):



5 (en donde R¹ es una cadena de alquilo lineal o ramificada con 1-10 átomos de carbono o un sustituyente aromático, R² es un sustituyente de ácido haloalquilsulfónico con 1-10 átomos de carbono lineal o ramificado, un sustituyente de ácido alquilsulfónico con 1-10 átomos de carbono, lineal o ramificado, un sustituyente de ácido fluorosulfónico o un sustituyente de ácido sulfónico aromático, y R³ es un grupo protector) a una etapa de calentamiento en un disolvente orgánico inerte en presencia de un catalizador de transferencia de fase, iones ¹⁸F e iones potasio, con el fin de
10 obtener un compuesto representado por la siguiente fórmula (2):



15 en donde R¹ es una cadena de alquilo lineal o ramificada con 1-10 átomos de carbono o un sustituyente aromático y R³ es un grupo protector, en el que la etapa de calentamiento se realiza a una temperatura de calentamiento de 40-90°C, el catalizador de transferencia de fase está contenido en el disolvente orgánico inerte a una concentración de no menos de 70 mmol/L, iones potasio están contenidos en el disolvente orgánico inerte a una concentración de no menos de 27 mmol/L, y el catalizador de transferencia de fase se utiliza en una relación molar de no menos de 0,7 con respecto al compuesto representado por la fórmula (1).

2. El procedimiento de producción de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto representado por la fórmula (1) está contenido en el disolvente orgánico inerte a una concentración de no menos de 50 mmol/L.

20 3. El procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, que comprende:
una etapa de obtener una mezcla de un catalizador de transferencia de fase, iones ¹⁸F e iones potasio; y
una etapa de fluoración radiactiva de añadir un compuesto representado por dicha fórmula (1) y un disolvente orgánico inerte a la mezcla anterior, y mantener la disolución de reacción resultante a una temperatura de 40-90°C
25 bajo agitación con el fin de obtener un compuesto representado por dicha fórmula (2).

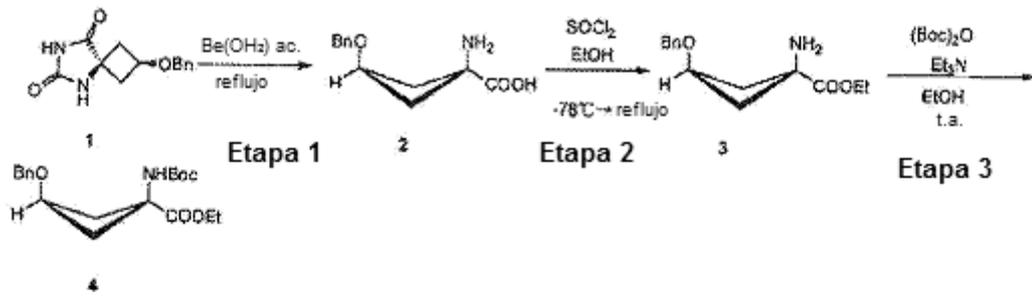


Fig. 1

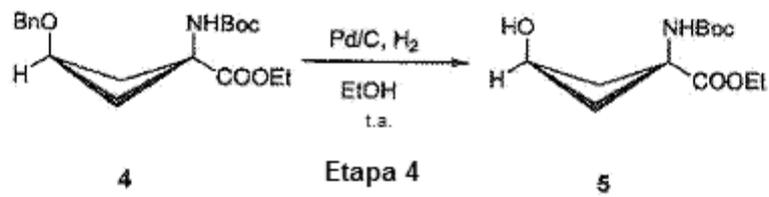


Fig. 2

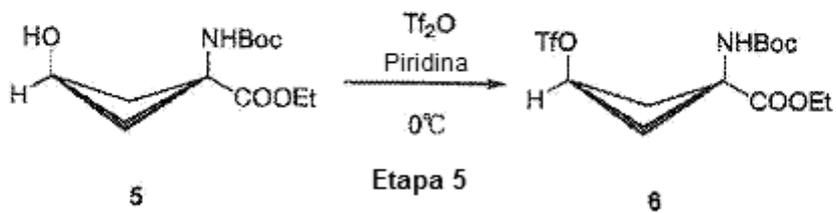


Fig. 3

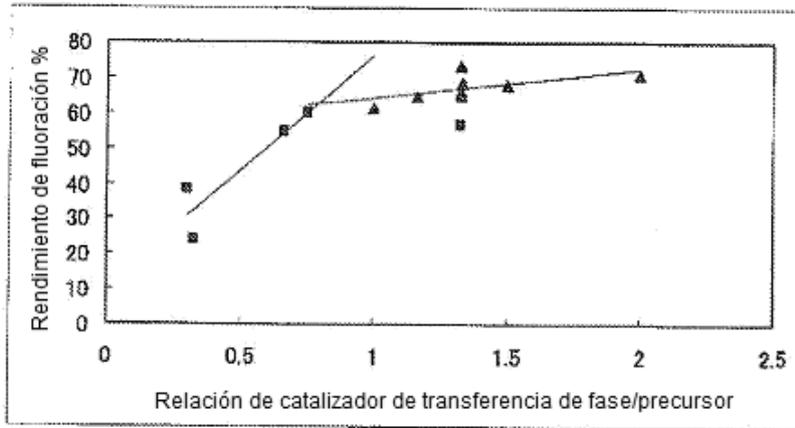


Fig. 4

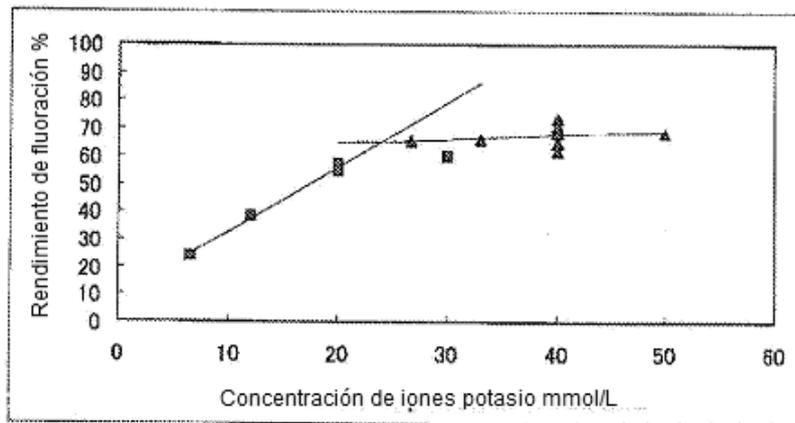


Fig. 5

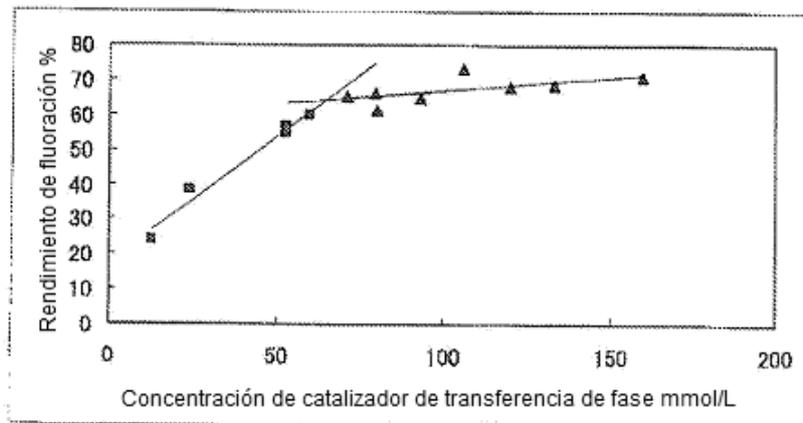


Fig. 6