

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 643 500**

51 Int. Cl.:

C07C 227/40 (2006.01)
C07C 309/65 (2006.01)
C07B 59/00 (2006.01)
C07C 229/48 (2006.01)
C07C 269/08 (2006.01)
C07C 271/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.11.2011** **PCT/EP2011/071145**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.06.2012** **WO12072567**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.11.2011** **E 11801996 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.08.2017** **EP 2646411**

54 Título: **Preparación de precursor de PET**

30 Prioridad:

29.11.2010 US 417490 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.11.2017

73 Titular/es:

BLUE EARTH DIAGNOSTICS LIMITED (100.0%)
The Oxford Science Park, Magdalen Centre,
Robert Robinson Avenue
Oxford OX4 4GA, GB

72 Inventor/es:

BERG, TOM, CHRISTIAN y
NILSEN, ANNE

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 643 500 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

Preparación de precursor de PET

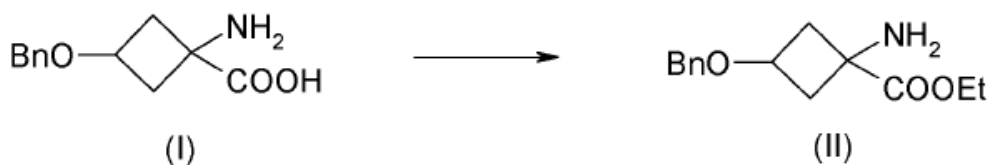
La invención se refiere a un proceso de preparación de precursores radiofarmacéuticos y, en particular, derivados de aminoácidos protegidos que se usan como precursores para la producción de aminoácidos radiomarcados para su uso en procedimientos de formación de imágenes *in vivo* tales como la tomografía por emisión de positrones (PET). En particular, la invención se refiere a un proceso de preparación de un precursor del agente de PET ácido [^{18}F]-1-amino-3-fluorociclobutanocarboxílico ([^{18}F]-FACBC) y, en concreto, al tratamiento de este precursor.

El PET es eficaz en el diagnóstico de una variedad de enfermedades incluyendo las enfermedades del corazón y el cáncer. Los métodos de formación de imágenes de medicina nuclear implican la administración de un agente marcado con un radioisótopo adecuado (un "producto radiofarmacéutico") a un paciente, seguida de la detección de rayos γ emitidos directa o indirectamente desde el agente. Estos métodos de formación de imágenes son ventajosos frente a otros métodos de formación de imágenes *in vivo* porque, además de ser muy específicos y sensibles a las enfermedades, proporcionan también información sobre la funcionalidad de las lesiones. Por ejemplo, el producto radiofarmacéutico de PET [^{18}F]-2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa ([^{18}F]-FDG) se concentra en zonas de metabolismo de la glucosa, lo que permite detectar específicamente tumores en los que el metabolismo de la glucosa se ve potenciado. El examen de medicina nuclear se realiza trazando una distribución de un producto radiofarmacéutico administrado, y los datos obtenidos a partir de la misma varían dependiendo de la naturaleza del producto radiofarmacéutico. Por lo tanto, se han desarrollado diferentes productos radiofarmacéuticos para una variedad de aplicaciones, p. ej., agentes de diagnóstico de tumores, agentes de diagnóstico del torrente sanguíneo y agentes de cartografía de receptores.

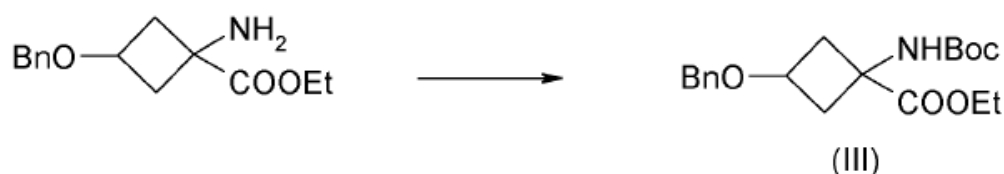
En los últimos años, se han diseñado como nuevos productos radiofarmacéuticos una serie de compuestos de aminoácidos marcados con halógeno radiactivo que incluyen el ácido [^{18}F]-1-amino-3-fluorociclobutanocarboxílico ([^{18}F]-FACBC). El [^{18}F]-FACBC se considera eficaz como agente de diagnóstico para tumores altamente proliferativos, porque tiene la propiedad de ser absorbido específicamente por transportadores de aminoácidos.

La patente europea EP1978015 (A1) proporciona precursores para el compuesto [^{18}F]-FACBC y procesos de producción del mismo a pequeña escala. El Esquema 1 muestra la síntesis, como se describe en la patente europea EP1978015, para la preparación de [^{18}F]-FACBC:

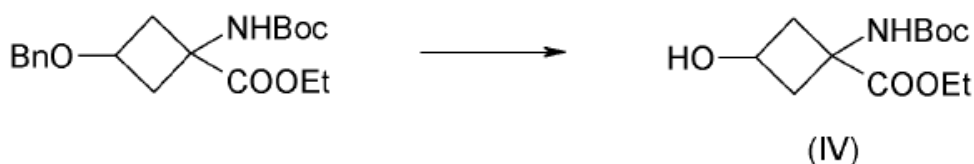
Etapa 1:



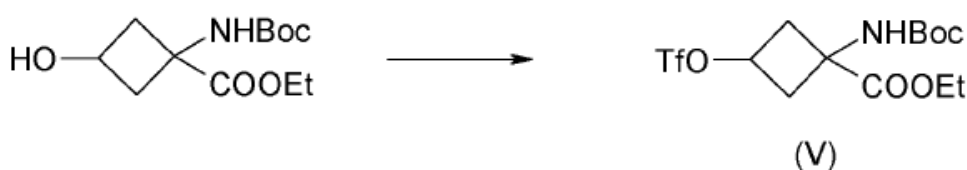
Etapa 2:



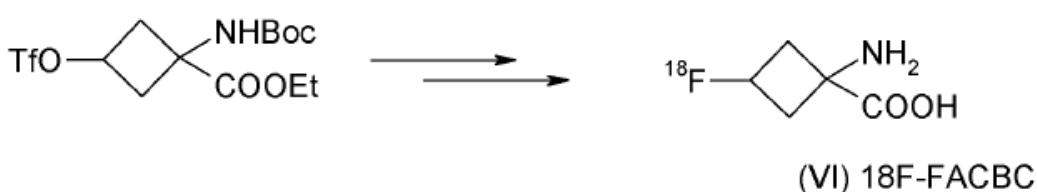
Etapa 3:



Etapa 4:



Etapa 5:

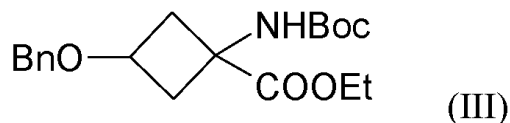


Esquema 1

En el Esquema 1 anterior, BnO denota éter bencílico, Boc denota carbamato de *tert*-butilo y OTf denota trifluorometanosulfonato.

- 5 La síntesis de [^{18}F]-FACBC en una unidad de sintetizador automatizado se basa en el desplazamiento nucleófilo de un grupo triflato por [^{18}F]-fluoruro a partir del precursor de Fórmula V. El [^{18}F]-fluoruro se puede introducir con una solución de kryptofix (K222), carbonato de potasio, agua y acetonitrilo en el recipiente de reacción. A continuación, se somete el compuesto intermedio marcado con ^{18}F a dos etapas de desprotección, donde los grupos protectores de etilo y Boc se eliminan mediante hidrólisis básica y ácida, respectivamente.

- 10 El compuesto de Fórmula III:



se denomina etiléster del ácido 1-(*N*-(*t*-butoxicarbonil)amino)-3-benciloxi-ciclobutan-1-carboxílico. Según el Esquema 1, este compuesto se prepara en una síntesis de múltiples etapas a partir del enantiómero *syn* de hidantoína. En la elaboración de este producto intermedio, se añaden acetato de etilo y ácido clorhídrico a la composición resultante antes de extraer la capa orgánica y lavarla con agua. En este proceso de preparación del compuesto de Fórmula III, se generan sales. Se generan cantidades tan grandes de sales que tienen que ser eliminadas antes de las etapas

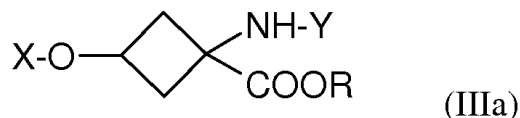
siguientes. Cuando las reacciones según las etapas 1 y 2 del Esquema 1 se realizaron a mayor escala, tal como a escala comercial, p. ej., preparando hasta 500 gramos del compuesto de Fórmula III, se observaron problemas significativos. La adición de HCl y acetato de etilo a la reacción en bruto forma una emulsión cuando se realiza a una escala mayor, y no se forma el sistema bifásico deseado. La eliminación de las sales generadas usando filtración tampoco fue posible cuando se preparó a una escala tan grande, pues el filtro se obstruyó por completo.

Por lo tanto, existe la necesidad de un proceso de elaboración para preparar el compuesto de Fórmula III a gran escala que supere estos problemas.

Ahora se ha encontrado sorprendentemente que el problema se evita si se añade al compuesto en bruto de Fórmula III acetato de etilo para formar una suspensión que comprenda la mayoría de sales inorgánicas además del compuesto de Fórmula III. Además, la adición de agua a la suspensión forma un sistema bifásico que mantendrá el producto en la fase orgánica y las sales residuales en la fase acuosa. La separación de las dos fases da lugar a la retención del compuesto de Fórmula III en la fase orgánica, mientras que las sales inorgánicas se desechan con la fase acuosa.

El compuesto de Fórmula III tiene una solubilidad muy baja en la fase acuosa debido a su carácter lipófilo, por lo que no se observa una pérdida significativa del compuesto cuando se usa el proceso de la invención para purificar este compuesto.

Por lo tanto, en un primer aspecto, la invención proporciona un proceso de elaboración para preparar un compuesto de Fórmula IIIa:



en donde:

R denota un grupo alquilo con de 1 a 5 átomos de carbono seleccionado de metilo, etilo, 1-propilo o isopropilo;

X denota un grupo protector para un alcohol seleccionado de bencilo (Bn), metoximetilo (MOM), 2-metoxietoximetilo (MEM), metiltiommetilo (MTM), tetrahidropirano (THP), benciloximetilo (BOM), *p*-metoxifenilo, *p*-metoxibencilo (MPM), *p*-metoxibenciloximetilo (PMBM), triisopropilsililo (TIPS), *tert*-butildimetilsililo (TBDMS), 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM) y (fenildimetilsilil)metoximetilo (SMOM);

Y denota un grupo protector para una amina seleccionado de carbamato de *tert*-butilo (Boc), carbamato de 9-fluoroenilmetilo (Fmoc), carbamato de metilo, carbamato de etilo, carbamato de 2-cloro-3-indenilmetilo (Climoc), carbamato de benc[*f*]inden-3-ilmetilo (Bimoc), carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbamato de 2-cloroetilo, carbamato de 1,1-dimetil-2,2-dibromoetilo (DB-t-BOC), carbamato de 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo (TCBOC), carbamato de bencilo (Cbz) y carbamato de difenilmetilo, y en donde el proceso comprende un proceso de elaboración que comprende las etapas de:

- i) proporcionar un producto de reacción en bruto que comprende dicho compuesto de Fórmula IIIa;
- ii) añadir acetato de etilo al producto de reacción en bruto de la etapa i) para preparar una suspensión;
- iii) añadir agua a la suspensión de la etapa ii) para formar un sistema bifásico que comprende una fase acuosa y una fase orgánica, y desechar la fase acuosa;
- iv) añadir un ácido a la fase orgánica de la etapa iii) para formar un sistema bifásico que comprende una fase acuosa ácida y una fase orgánica, y desechar la fase acuosa ácida;
- v) lavar la fase orgánica de la etapa iv) con agua.

Las etapas se realizan preferiblemente en el orden indicado anteriormente.

La expresión "proceso de elaboración" adopta su significado habitual en la técnica, y se refiere a una serie de manipulaciones necesarias para aislar y purificar el producto de una reacción química. En el caso de la presente invención, el producto de la reacción química es el compuesto de Fórmula IIIa como se define en la presente memoria.

El término "alquilo", solo o en combinación, significa un radical alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene la fórmula general C_nH_{2n+1} . Los ejemplos de dichos radicales incluyen metilo, etilo e isopropilo.

La expresión "grupo protector" es bien conocida por los expertos en la técnica. Se introduce un grupo protector en una molécula mediante la modificación química de un grupo funcional con el fin de obtener quimioselectividad en una reacción química subsiguiente. El uso de grupos protectores se describe en "Protective Groups in Organic

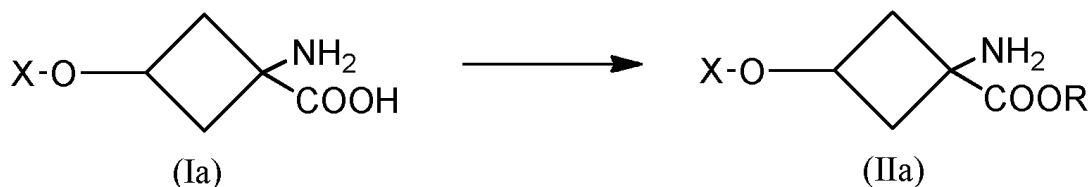
Synthesis", Theodor W. Greene y Peter G. M. Wuts, (cuarta edición, John Wiley & Sons, 2007).

El término "alcohol" en la presente memoria se refiere a un sustituyente que comprende el grupo-OH.

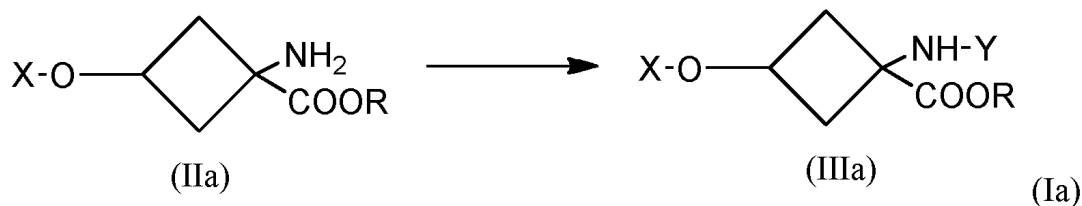
El término "amina" en la presente memoria se refiere al grupo -NR'R", en donde R' y R" son independientemente hidrógeno o un alquilo, y preferiblemente ambos son hidrógeno.

- 5 La expresión "producto de reacción en bruto", en la presente memoria, se refiere al producto de una reacción química antes de llevarse a cabo cualquier etapa de un proceso de elaboración, en donde la expresión proceso de elaboración es como se definió anteriormente. En concreto, en el contexto de la presente invención, el producto de reacción en bruto se refiere al producto de las reacciones químicas (análogas a las etapas 1 y 2 del Esquema 1 anterior) llevadas a cabo para añadir Y y R a un compuesto de Fórmula Ia. Estas etapas se ilustran a continuación como las etapas 1a y 2a:

Etapa 1a:



Etapa 2a:



- 15 en donde, en cada caso, X, R e Y son como se define en la presente memoria para la Fórmula IIIa.

La etapa (i) de "proporcionar" dicho producto de reacción en bruto comprende la etapa 2a como se ilustró anteriormente, y esta etapa se describe para el compuesto específico de Fórmula IIIa en Ejemplo 1. Esta etapa comprende la reacción del compuesto de Fórmula IIa con un agente protector para la amina. El producto de reacción en bruto que comprende un compuesto de Fórmula IIIa comprende sales.

- 20 El término "sal" es bien conocido por el experto en la técnica, y se refiere a compuestos iónicos procedentes de la neutralización de un ácido y de una base. Cuando se prepara el compuesto de Fórmula IIIa, tal como el compuesto de Fórmula (III), se generan sales a partir de los reactivos y productos intermedios del proceso. Es probable que dichas sales incluyan diferentes sales que contienen cloruro, tales como cloruro de tionilo, pero esto depende de qué reactivos específicos y grupos protectores se usen.

- 25 El término "suspensión" adopta su significado habitual en la técnica de la Química, que es un fluido heterogéneo que contiene partículas sólidas suficientemente grandes para sedimentarse. Las partículas sólidas de la suspensión de la presente invención se crean mediante la adición del acetato de etilo en la etapa ii), que actúa haciendo precipitar las sales.

- 30 La expresión "sistema bifásico" usada en las etapas (iii) e (iv) se refiere a un sistema bifásico que comprende una fase acuosa y una fase orgánica. La expresión "fase acuosa" usada en la etapa (iii) se refiere a una fase que comprende agua como disolvente y los componentes hidrosolubles del sistema bifásico. La "fase orgánica" usada en las etapas (iii) e (iv) se refiere a la fase que comprende acetato de etilo y los componentes del sistema bifásico solubles en el mismo. La expresión "fase acuosa ácida" usada en la etapa (iv) se refiere a la fase del sistema bifásico que comprende el ácido y los componentes del sistema bifásico de la etapa iv que son solubles en el mismo.

- 35 El "ácido" de la etapa (iv) es un ácido inorgánico, y debe seleccionarse de manera que no afecte a los grupos protectores X e Y. El ácido es preferiblemente ácido clorhídrico (HCl) u otro ácido inorgánico que proporcione el mismo pKa.

El resto R es una cadena alquilo lineal o ramificada, y es preferiblemente un grupo alquilo seleccionado entre metilo, etilo, 1-propilo o isopropilo, y más preferiblemente es etilo.

- 40 El resto X es un grupo protector para un alcohol seleccionado de bencilo (Bn), metoximetilo (MOM), 2-metoxietoximetilo (MEM), metiltiommetilo (MTM), tetrahidropiraniilo (THP), benciloximetilo (BOM), *p*-Metoxifenilo, *p*-metoxibencilo (MPM), *p*-metoxibenciloximetilo (PMBM), triisopropilsililo (TIPS), *tert*-butildimetilsililo (TBDMS), 2-

(trimetilsilil)etoximetilo (SEM) y (fenildimetilsilil)metoximetilo (SMOM). Se prefiere un grupo que se pueda eliminar por hidrogenación y, en una realización preferida, X es bencilo.

El resto Y es un grupo protector para una amina seleccionado de carbamato de *terc-butilo* (Boc), carbamato de 9-fluoroenilmetilo (Fmoc), carbamato de metilo, carbamato de etilo, carbamato de 2-cloro-3-indenilmetilo (Climoc), carbamato de benc[*f*]inden-3-ilmetilo (Bimoc), carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbamato de 2-cloroetilo, carbamato de 1,1-dimetil-2,2-dibromoetilo (DB-t-BOC), carbamato de 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo (TCBOC), carbamato de bencilo (Cbz) y carbamato de difenilmetilo. Lo más preferiblemente, Y es carbamato de *terc-butilo* para proporcionar *N-terc-butoxicarbonilo*.

En una realización particularmente preferida, R es un grupo etilo, X es bencilo e Y es Boc de manera que el compuesto de Fórmula IIIa es un compuesto de Fórmula III.

En la etapa (ii) del proceso, se añade acetato de etilo a la composición que comprende el compuesto en bruto de Fórmula IIIa. La cantidad de acetato de etilo añadida en comparación con la cantidad del material de partida para la reacción para preparar el compuesto en bruto de Fórmula IIIa es p. ej., de entre 15:1 y 25:1, más preferiblemente de entre 18:1 y 21:1, en % en volumen/peso. En una realización preferida, el material de partida se define como una composición que comprende el compuesto de Fórmula IIa. Dicha composición también incluiría sales. Cuando se añade acetato de etilo, se forma una suspensión. No se añade ácido en esta etapa. Si se añadiera ácido en esta etapa como se describe en la patente europea EP 1978015, se formaría una emulsión al llevarse a cabo a mayor escala.

En la etapa (iii), se añade agua a la suspensión de la etapa (ii) para eliminar las sales. Se evitan los problemas asociados con la generación de sales si se añade agua al compuesto en bruto de Fórmula IIIa para garantizar que la mayoría de las sales inorgánicas se disuelven en la fase acuosa y que las sales se transfieren a la fase acuosa, que se desecha. El compuesto de Fórmula IIIa permanecerá en la fase orgánica, sin las sales presentes, y esta fase continuará en el proceso de elaboración. La cantidad de agua añadida en la etapa (iii) en comparación con la cantidad de material de partida para la reacción para preparar el compuesto en bruto de Fórmula IIIa es p. ej., de entre 5:1 y 15:1, más preferiblemente de entre 9:1 y 10:1, en % en volumen/peso. Lo más preferiblemente, la cantidad de agua añadida en la etapa (iii) es aproximadamente la mitad de la cantidad de acetato de etilo añadida en la etapa (ii).

En la etapa (iv), se añade un ácido a la fase orgánica de la etapa (iii). Cuando se añade ácido, se produce otra separación de fases, y se forma un sistema bifásico que comprende una fase orgánica y una fase acuosa ácida. La fase acuosa se desecha, mientras que la fase orgánica continúa en el proceso de elaboración. La función del ácido es protonar el compuesto diano de Fórmula IIIa para evitar que este compuesto exista como un tipo de anión del compuesto que se extraería en la fase acuosa. La cantidad de ácido es preferiblemente aproximadamente la misma cantidad que la cantidad de acetato de etilo añadida en la etapa (ii), y la concentración es, p. ej., de 0,2 a 0,8 molar, y lo más preferiblemente 0,5 molar.

En la etapa (v), la fase orgánica de la etapa (iv) que incluye el compuesto de Fórmula IIIa se lava con agua, preferiblemente varias veces. Esta etapa de lavado puede incluir el lavado con agua pura, con soluciones acuosas de bicarbonato de sodio y con salmuera. Preferiblemente, esta etapa incluye las etapas de lavado con agua dos veces, seguidas del lavado con una solución acuosa de bicarbonato sódico, seguido del lavado con agua de nuevo, antes de lavar con salmuera. Cada lavado con agua se realiza preferiblemente dos veces. En una realización preferida, esta etapa de lavado (v) incluye varias etapas de lavado, cada vez con una cantidad acuosa dada, preferiblemente con agua dos veces, con una solución acuosa de bicarbonato sódico, con agua de nuevo y luego con salmuera. La cantidad acuosa dada es preferiblemente la misma para todas estas etapas, y la cantidad acuosa es preferiblemente la misma cantidad que la cantidad de agua añadida en la etapa (iii).

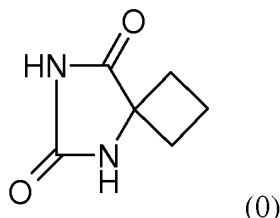
En el proceso de elaboración de la invención, cada separación de una fase orgánica y una fase acuosa se realiza por extracción.

Tras la etapa (v), las etapas adicionales opcionales incluyen concentrar la composición de la etapa (v) tal como a presión reducida, secarla, tal como con un agente de secado adecuado, y purificar, p. ej., mediante cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice. En una realización preferida, el compuesto de Fórmula III se prepara según este proceso.

El proceso de la invención es particularmente útil cuando se prepara a gran escala, tal como cuando se preparan 100 gramos o más, tal como 300 gramos o hasta 500 gramos o más, del compuesto de Fórmula IIIa. A menores escalas, las sales generadas se pueden eliminar por filtración, pero cuando se aumenta la escala, se experimentó que fue imposible eliminar las sales por filtración debido a la obstrucción de los filtros. El proceso de la invención, incluyendo el lavado de las sales, se ha encontrado mucho más sencillo, y más eficaz y rentable. Al aumentar la escala, se encontró además que el proceso requiere mucho menos tiempo que un proceso que incluye la separación por filtración de las sales generadas. Se espera un ahorro de 2 a 4 días cuando se use el proceso de la invención a gran escala, en comparación con el uso de un proceso que incluya la separación por filtración de sales, si es posible. Si se intentara usar un proceso que incluyera la separación por filtración de las sales, a gran escala, se necesitarían

equipos costosos para la filtración a gran escala.

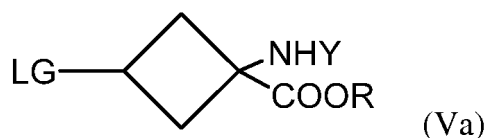
En una realización preferida, la composición de partida para el proceso de elaboración de la invención, es decir, la composición que comprende el compuesto en bruto IIIa, incluye una mezcla del enantiómero *syn* y *anti* del compuesto IIIa y, más concretamente, un compuesto de Fórmula III. Por lo tanto, en una realización preferida, el reactivo de partida para el proceso del Esquema 1 es una mezcla del enantiómero *syn* y *anti* de la hidantoína de Fórmula 0:



que es 5-(3-benciloxiciclobutano)hidantoína.

Cuando se usa el proceso de la invención, se ha encontrado que no hay necesidad de separar activamente los enantiómeros en ninguna etapa del proceso de preparación del precursor para el ^{18}F -FACBC denominado compuesto V en el Esquema 1.

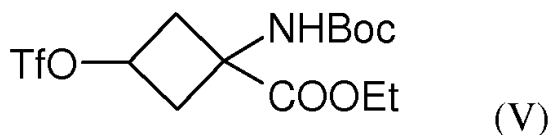
En un aspecto adicional, la invención proporciona un proceso de preparación de un compuesto de Fórmula Va:



en donde Y y R son como se definen adecuada y preferiblemente en la presente memoria para la Fórmula IIIa, y LG es un grupo saliente; en donde dicho proceso comprende preparar el compuesto de Fórmula IIIa según el proceso definido adecuada y preferiblemente en la presente memoria, seguido de la eliminación de X de la Fórmula IIIa y luego la adición de LG.

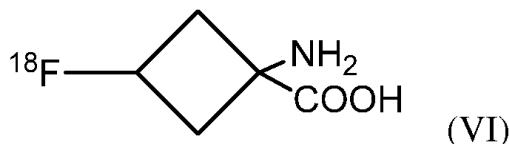
El grupo saliente LG es preferiblemente un sustituyente de halógeno o un grupo representado por $-\text{OR}^2$, en donde R^2 bien es un sustituyente de ácido fluorosulfónico o un sustituyente de ácido sulfónico aromático. Lo más preferiblemente, el grupo saliente se selecciona de un sustituyente de ácido toluenosulfónico, un sustituyente de ácido nitrobenenosulfónico, un sustituyente de ácido bencenosulfónico, un sustituyente de ácido trifluorometanosulfónico, un sustituyente de ácido fluorosulfónico o un sustituyente de ácido perfluoroalquilsulfónico.

El compuesto de Fórmula Va es preferiblemente un compuesto de Fórmula V:



que es un compuesto precursor de marcaje directo para ^{18}F -FACBC. OTf denota trifluorometanosulfonato. Y en la Fórmula IIa es entonces Boc y R es etilo.

En un aspecto adicional más, la presente invención proporciona un proceso de preparación de un compuesto de Fórmula VI:



en donde dicho proceso comprende preparar el compuesto de Fórmula Va según el proceso definido adecuada y preferiblemente en la presente memoria, seguido del desplazamiento nucleófilo de LG de Fórmula Va por $[^{18}\text{F}]$ fluoruro.

La invención se ilustra mediante el siguiente ejemplo.

Ejemplo 1: Síntesis y purificación de etiléster de ácido 1-(*N*-(*t*-butoxicarbonil)amino)-3-benciloxi-ciclobutano-1-carboxílico (compuesto de Fórmula (III))

Síntesis:

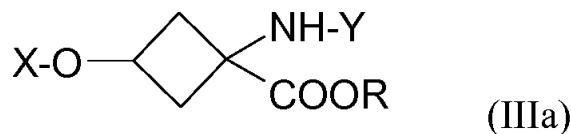
5 Se agitó etiléster de ácido 1-amino-3-benciloxiciclobutano-1-carboxílico (compuesto de Fórmula II) (630 g, incluidos los residuos de sal de la etapa anterior) en etanol (18.500 ml) y trietilamina (2.000 ml) en una atmósfera de N₂, y se enfrió hasta < 5°C. A la solución enfriada, se añadió dicarbonato de *terc*-butilo (602 g), y se dejó que la mezcla resultante llegara a la temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas mientras se controlaba el progreso de la reacción mediante análisis de TLC. Una vez completada la reacción, se evaporó la mezcla al vacío hasta sequedad a 35°C.

10 Purificación:

15 Se añadió al producto en bruto de la síntesis anterior, incluyendo el compuesto de Fórmula III y las sales, acetato de etilo (12.000 ml), proporcionando una suspensión, y se añadió agua (6.000 ml) a la suspensión, formándose un sistema bifásico. Se separaron las fases y se desechó la fase acuosa. Se lavó la fase orgánica con HCl (12.000 ml, 0,5 M) y se desechó la fase acuosa ácida. Se lavó la fase orgánica con agua (6.000 ml x 2), seguido de una solución de bicarbonato de sodio (6.000 ml), agua (6.000 ml) y salmuera (6.000 ml x 2), y se secó la fase orgánica sobre anhídrido de sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando el compuesto del título.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso de preparación de un compuesto de Fórmula IIIa:



en donde:

5 R denota un grupo alquilo con de 1 a 5 átomos de carbono seleccionado de metilo, etilo, 1-propilo o isopropilo;

X denota un grupo protector para un alcohol seleccionado de bencilo (Bn), metoximetilo (MOM), 2-metoxietoximetilo (MEM), metiltiomietilo (MTM), tetrahidropiraniolo (THP), benciloximetilo (BOM), *p*-metoxifenilo, *p*-metoxibencilo (MPM), *p*-metoxibenciloximetilo (PMBM), triisopropilsililo (TIPS), *tert*-butildimetilsililo (TBDMS), 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM) y (fenildimetilsilil)metoximetilo (SMOM);

10 Y denota un grupo protector para una amina seleccionado de carbamato de *tert*-butilo (Boc), carbamato de 9-fluoroenilmetilo (Fmoc), carbamato de metilo, carbamato de etilo, carbamato de 2-cloro-3-indenilmetilo (Clmoc), carbamato de benc[f]inden-3-ilmetilo (Bimoc), carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbamato de 2-cloroetilo, carbamato de 1,1-dimetil-2,2-dibromoetilo (DB-*t*-BOC), carbamato de 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo (TCBOC), carbamato de bencilo (Cbz) y carbamato de difenilmetilo, y en donde el proceso comprende un proceso de elaboración que comprende las etapas de:

i) proporcionar un producto de reacción en bruto que comprende dicho compuesto de Fórmula IIIa;

ii) añadir acetato de etilo al producto de reacción en bruto de la etapa i) para preparar una suspensión;

iii) añadir agua a la suspensión de la etapa ii) para formar un sistema bifásico que comprende una fase acuosa y una fase orgánica, y desechar la fase acuosa;

20 iv) añadir un ácido a la fase orgánica de la etapa iii) para formar un sistema bifásico que comprende una fase acuosa ácida y una fase orgánica, y desechar la fase acuosa ácida;

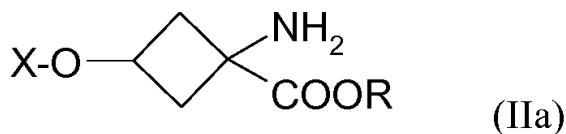
v) lavar la fase orgánica de la etapa iv) con agua.

2. Un proceso según la reivindicación 1, en donde X es bencilo.

3. Un proceso según bien la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde R es etilo.

25 4. Un proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde Y es carbamato de *tert*-butilo (Boc).

5. Un proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde, en la etapa ii), la cantidad de acetato de etilo añadida en comparación con la cantidad del material de partida que comprende un compuesto de Fórmula IIa:



en donde X y R se definen como en la reivindicación 1;

30 está entre 15:1 y 25:1 en % en volumen/peso.

6. Un proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde, en la etapa iii), la cantidad de agua añadida es aproximadamente la mitad de la cantidad de acetato de etilo añadida en la etapa ii).

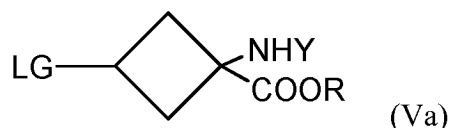
7. Un proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde, en la etapa iv), el ácido añadido es HCl.

35 8. Un proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde, en la etapa iv), el lavado incluye el lavado con agua pura, con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y con salmuera.

9. Un proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que incluye además las etapas de concentrar la composición de la etapa iv) a presión reducida, secar y purificar.

10. Un proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el producto de reacción en bruto incluye una mezcla del enantiómero *syn* y *anti* del compuesto de Fórmula IIIa.

11. Un proceso de preparación del compuesto de Fórmula Va:



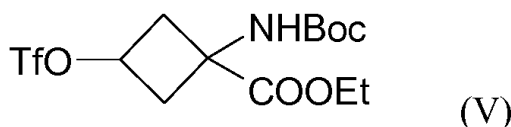
en donde Y es como se define en bien la reivindicación 1 o la reivindicación 4, y R es como se define en bien la reivindicación 1 o la reivindicación 3, y LG es un grupo saliente;

5 en donde dicho proceso comprende preparar el compuesto de Fórmula IIIa según el proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y convertir -O-X en -LG.

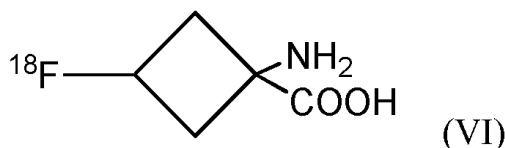
12. Un proceso como se define en la reivindicación 11, en donde dicho grupo saliente es un sustituyente de halógeno o un grupo representado por -OR², en donde R² es bien un sustituyente de ácido fluorosulfónico o un sustituyente de ácido sulfónico aromático.

10 13. Un proceso como se define en la reivindicación 12, en donde dicho grupo saliente se selecciona de un sustituyente de ácido toluenosulfónico, un sustituyente de ácido nitrobenzenosulfónico, un sustituyente de ácido benzenosulfónico, un sustituyente de ácido trifluorometanosulfónico, un sustituyente de ácido fluorosulfónico o un sustituyente de ácido perfluoroalquilsulfónico.

15 14. Un proceso como se define en bien la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en donde dicho compuesto de Fórmula Va es un compuesto de Fórmula V:



15. Un proceso de preparación de un compuesto de Fórmula VI:



20 en donde dicho proceso comprende preparar el compuesto de Fórmula Va según el proceso definido en una cualquiera de las reivindicaciones 11-14, seguido del desplazamiento nucleófilo de LG de Fórmula Va por [¹⁸F]fluoruro.