

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 643 510**

51 Int. Cl.:

**C07C 21/18** (2006.01)

**C07C 17/093** (2006.01)

**G01N 33/50** (2006.01)

**C07B 59/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.12.2012 PCT/KR2012/011273**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.08.2013 WO13115483**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2012 E 12867630 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.06.2017 EP 2810926**

54 Título: **Método para la preparación de eluyente de flúor-18 con pH ajustado, y método para el marcaje de flúor-18 usando el mismo**

30 Prioridad:

**30.01.2012 KR 20120009009**

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

**23.11.2017**

73 Titular/es:

**THE ASAN FOUNDATION (100.0%)  
388-1, Pungnap 2-Dong, Songpa-Gu  
Seoul, 138-736, KR**

72 Inventor/es:

**LEE, SANG JU;  
OH, SEUNG JUN;  
MOON, DAE HYUK;  
RYU, JIN SOOK;  
KIM, JAE SEUNG y  
LEE, JONG JIN**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 2 643 510 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

Método para la preparación de eluyente de flúor-18 con pH ajustado, y método para el marcaje de flúor-18 usando el mismo

5

**[Campo técnico]**

La presente invención se refiere a un método para el marcaje con flúor-18 que puede reflejar con precisión la concentración de una base necesaria para una reacción usando un eluyente de fluoruro [<sup>18</sup>F] que contiene una sal metálica o una sal de amonio cuaternario con un pH ajustado sin la adición de una base.

10

**[Técnica anterior]**

Con el desarrollo de la civilización moderna, la calidad de vida ha mejorado y con el desarrollo médico, la esperanza de vida humana ha aumentado. Sin embargo, la aparición de diversas enfermedades, tales como las enfermedades cerebrales, incluyendo la enfermedad de Parkinson, la depresión, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, etc.; las enfermedades cardíacas debido al estrés y a cambios en la dieta; y diversos tipos de cáncer debido a la exposición de los seres humanos a sustancias tóxicas, está aumentando gradualmente. En consecuencia, existe una necesidad de desarrollar un método de diagnóstico por imagen que pueda diagnosticar estas enfermedades en una etapa temprana.

15

20

Aunque se han comercializado diversos métodos de diagnóstico por imagen, la tomografía por emisión de positrones (PET) puede aplicarse fácilmente a la práctica clínica. La tomografía por emisión de positrones se usa para formar imágenes de la distribución de radiofármacos in vivo y sus cambios bioquímicos mediante la inyección por vía intravenosa de un compuesto orgánico marcado con un radioisótopo emisor de positrones. Por tanto, es posible medir cuantitativamente cambios bioquímicos in vivo en un sitio de lesión a través de la tomografía por emisión de positrones, lo que hace posible medir la progresión de la enfermedad y predecir el grado de tratamiento [A. Agoor, R. H. Slart, K. K. Thorp, A. W. Glaudemans, D. C. Cobben, L. B. Been, F. R. Burlage, P. H. Elsinga, R. A. Dierckx, E. Vellenga, J. L. Holter, *Nucl. Med. Commun.* 2011, 32, 14; N. Aide, K. Kinross, C. Cullinane, P. Roselt, K. Waldeck, O. Neels, D. Dorow, G. McArthur, R. J. Hicks, *J. Nucl. Med.* 2011, 51, 1559.; A. Debucquoy, E. Devos, P. Vermaelen, W. Landuyt, S. De Weer, F. Van Den Heuvel, K. Haustermans, *Int. J. Radiat. Biol.* 2009, 85, 763].

25

30

Los radioisótopos utilizados en la tomografía de emisión de positrones incluyen fluoruro ([<sup>18</sup>F]F), carbono ([<sup>15</sup>C]C), nitrógeno ([<sup>13</sup>N]N), oxígeno ([<sup>15</sup>O]O), galio ([<sup>68</sup>Ga]Ga), etc. y se notifica que el [<sup>18</sup>F]fluoruro es de tamaño similar al hidrógeno, forma un enlace estable con un átomo de carbono de un compuesto orgánico, es fácil de producir y tiene una semivida apropiada (110 minutos) y por tanto es muy adecuado para la tomografía por emisión de positrones [Lasne, M. C.; Perrio, C.; Rouden, J.; Barre, L.; Roeda, D.; Dolle, F.; Cruzel, C. *Contrast Agents II, Topics in Current Chemistry*, Springer-Verlag, Berlín, 2002, 222, 201-258.; Bolton, R. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* 2002, 45 485-528].

35

40

En general, un organofluoro-18 compuesto se produce haciendo reaccionar un haluro de alquilo o sulfonato de alquilo con una sal de flúor, seguido de la sustitución de un fluoruro y el [<sup>18</sup>F]fluoruro se usa principalmente como la sal de flúor.

45

En el haluro de alquilo o el sulfonato de alquilo anteriores, el haluro se selecciona entre el grupo que consiste en Cl, Br y I, distinto de F, el sulfonato es -SO<sub>3</sub>R<sup>12</sup> y R<sup>12</sup> es un grupo alquilo o un grupo arilo. Más específicamente, el grupo alquilo es preferentemente un grupo sulfonato de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> o halo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, y los ejemplos de los mismos incluyen metanosulfonato, etanosulfonato, isopropanosulfonato, clorometanosulfonato, trifluorometanosulfonato y cloroetanosulfonato. Además, el grupo arilo se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en un grupo fenilo, un grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> fenilo un grupo halo fenilo, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> fenilo y un grupo nitrofenilo, y los ejemplos preferidos de los mismos incluyen metilfenilsulfonato, etilfenilsulfonato, clorofenilsulfonato, bromofenilsulfonato, metoxifenilsulfonato y nitrofenilsulfonato.

50

En general, el [<sup>18</sup>F]fluoruro puede producirse mediante la irradiación de [<sup>18</sup>O]H<sub>2</sub>O con protones usando un ciclotrón que es un acelerador circular [M. R. Kilbourn, J. T. Hood, M. J. Welch, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 1984, 35, 599.; G. K. Mulholland, R. D. Hichwa, M. R. Kilbourn, J. Moskwa, *J. Label. Compd. Radiopharm.* 1989, 26, 140]. Además, el [<sup>18</sup>F]fluoruro se produce generalmente a una concentración muy baja en solución de [<sup>18</sup>O]H<sub>2</sub>O y la solución de [<sup>18</sup>O]H<sub>2</sub>O es muy costosa en términos de precio y, por tanto, se recicla [K.-I. Nishijima, Y. Kuge, E. Tsukamoto, K.-I. Seki, K. Ohkura, Y. Magata, A. Tanaka, K. Nagatsu, N. Tamaki. *Appl. Radiat. Isot.* 2002, 57, 43; D. Schoeller, *Obes. Res.* 1999, 7, 519; SNM Newslines, *J. Nucl. Med.* 1991, 32, 15N].

55

60

Con el fin de retirar una pequeña cantidad de impurezas metálicas producidas durante el reciclaje de la solución de [<sup>18</sup>O]H<sub>2</sub>O y durante la producción de [<sup>18</sup>F]fluoruro y para usar solamente la producción de [<sup>18</sup>F]fluoruro en una reacción de marcaje, generalmente se usa un método de intercambio de aniones usando un cartucho de polímero soportado por sal de amonio cuaternario (Chromafix o QMA) se utiliza generalmente [D. J. Schlyer, M. Bastos, A. P. Wolf, *J. Nucl. Med.* 1987, 28, 764.; S. A. Toorongian, G. K. Mulholland, D. M. Jewett, M. A. Bachelor, M. R. Kilbourn,

65

*Nucl. Med. Biol.* 1990, 17, 273.; D. M. Jewett, S. A. Toorongian, G. K. Mulholland, G. L. Watkins, M. R. Kilbourn, *Appl. Radiat. Isot.* 1988, 39, 1109.; G. K. Mulholland, R. D. T. J. Mangner, D. M. Jewett, M. R. Kilbourn, *J. Label. Compd. Radiopharm.* 1989, 26, 378; K. Ohsaki, Y. Endo, S. Yamazaki, M. Tomoi, R. Iwata, *Appl. Radiat. Isot.* 1998, 49, 373-378].

5 Con el fin de eluir el [<sup>18</sup>F]fluoruro atrapado del cartucho de polímero soportado por sal de amonio cuaternario, se usa una solución acuosa que contiene una sal metálica tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o una sal de amonio tal como TBAHCO<sub>3</sub>, y en este momento, se producen reacciones secundarias tales como la formación de alcohol o de alqueno debido a la alcalinidad de las sales utilizadas durante la reacción, lo que reduce la eficiencia del marcaje. Además, los productos secundarios complejos, que se producen durante el aislamiento del compuesto de organofluoro-18 por HPLC, pueden provocar una baja actividad específica [S. M. Okarvi, *Eur. J. Nucl. Med.* 2001, 28, 929.; J. C. Walsh, K. M. Akhoun, N. Satyamurthy, J. R. Barrio, M. M. Phelps, S. S. Gambhir, T. Toyokuni, *J. Label. Compds. Radiopharm.* 1999, 42, S1; L. Lang, W. C. Eckelman, *Appl. Radiat. Isot.* 1994, 45, 1155.; L. Lang, W. C. Eckelman, *Appl. Radiat. Isot.* 1997, 48, 169].

15 Como tal, durante la elución del [<sup>18</sup>F]fluoruro del cartucho de polímero, el tipo y la concentración de una sal utilizada en la reacción de marcaje del [<sup>18</sup>F]fluoruro afectan a la eficiencia de marcaje del [<sup>18</sup>F]fluoruro. En consecuencia, existe la necesidad de proporcionar un método para eluir el [<sup>18</sup>F]fluoruro usando una baja concentración de la base y, preferentemente, para controlar la concentración de la base. Convencionalmente, se ha notificado un método para producir radiofármacos mediante el control de la concentración de la base con el uso de sales inertes, pero se descubrió que no había ningún cambio significativo en el rendimiento de los radiofármacos debido a la diferencia en los fabricantes de las sales inertes utilizadas o a la diferencia en los números de fabricación del mismo fabricante, indicando que era difícil garantizar un suministro estable de radiofármacos para su uso clínico. Además, en el caso de la adición de una pequeña cantidad de sal directamente a un reactor, se descubrió que había un cambio en la concentración de la sal añadida debido a la deliquesencia de la sal, dando como resultado un cambio en el rendimiento [S. Suehiro, S. Vallabhajosula, S. J. Goldsmith, D. J. Ballon, *Appl. Radiat. Isot.* 2007, 65, 1350; B. S. Moon, J. H. Park, H. J. Lee, J. S. Kim, H. S. Kil, B. S. Lee, D. Y. Chi, B. C. Lee, Y. K. Kim, S. E. Kim, *Appl. Radiat. Isot.* 2010, 68, 2279-2284.; S. J. Lee, S. J. Oh, W. Y. Moon, M. S. Choi, J. S. Kim, D. Y. Chi, D. H. Moon, *J. S. Ryu. Nucl. Med. Biol.* 2011, 38, 593].

30 Adicionalmente, el documento WO 2011/151281 desvela derivados de estilbena marcados con F-18 que son ligandos de amiloide beta.

35 En consecuencia, los presentes inventores han hecho esfuerzos para resolver los problemas descritos anteriormente y se descubrió que era posible obtener un rendimiento de marcaje de [<sup>18</sup>F]fluoruro estable mediante evitando que la concentración de una base cambie debido a una sal inerte utilizada y también era posible obtener de manera estable un compuesto marcado con [<sup>18</sup>F]fluoruro con una alta pureza y un alto rendimiento usando un eluyente de [<sup>18</sup>F]fluoruro con un pH ajustado para evitar un cambio en el rendimiento debido a una diferencia en la concentración de la base que se añadió en una pequeña cantidad, completando de este modo la presente invención.

40 **[Divulgación]**

**[Problema técnico]**

45 Los presentes inventores han descubierto que cuando se usa un eluyente que contiene una sal de metal inerte o una sal de amonio cuaternario inerte para eluir [<sup>18</sup>F]fluoruro de un soporte de polímero de intercambio aniónico y controlar la concentración de una base necesaria para el marcaje con [<sup>18</sup>F]fluoruro, cambia la concentración de la base en un reactor y el grado del cambio depende del fabricante o del número de fabricación de la sal inerte añadida al eluyente. Como resultado, la eficiencia del marcaje con [<sup>18</sup>F]fluoruro cambia por la influencia de la sal inerte contenida en el eluyente, lo que hace difícil garantizar un suministro estable para la producción de radiofármacos. En consecuencia, un objeto de la presente invención es proporcionar un método de marcaje estable con un alto rendimiento usando un eluyente que no afecte a la concentración de una base en un reactor.

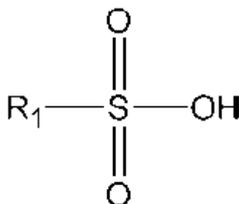
55 Se añade una base a un reactor durante el marcaje con [<sup>18</sup>F]fluoruro a través de sustitución nucleófila y, en este momento, se produce un error en la concentración de la base en el reactor debido a la higroscopicidad y la deliquesencia dependiendo del tipo de la base, que afecta a la eficiencia del marcaje. En consecuencia, otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para la preparación de un radiofármaco de forma estable con un alto rendimiento usando un eluyente con un pH ajustado sin la adición de una base a un reactor.

60 **[Solución técnica]**

65 Para conseguir los objetos anteriores, la presente invención proporciona un método de marcaje con [<sup>18</sup>F]fluoruro estable con un alto rendimiento, que usa un eluyente con un pH ajustado, que se prepara usando los compuestos representados por la Fórmula 1 y la Fórmula 2 como materias primas para sales inertes mediante un método que se muestra en el Esquema 1, evitando de este modo un cambio en la concentración de una base necesaria para la reacción de marcaje con [<sup>18</sup>F]fluoruro.

Además, para conseguir los objetos anteriores, la presente invención proporciona un método de marcaje con [<sup>18</sup>F]fluoruro que usa una base como un producto secundario, que se produce en un proceso de preparación de un eluyente con un pH ajustado usando carbonato de potasio, en la reacción de marcaje con [<sup>18</sup>F]fluoruro, permitiendo de este modo la reacción de marcaje con [<sup>18</sup>F]fluoruro solamente con el eluyente con un pH ajustado sin el uso de una base adicional.

[Fórmula 1]

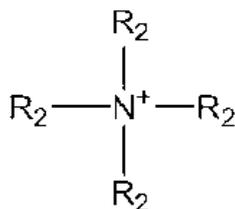


En la Fórmula 1, R<sub>1</sub> es un grupo alquilo o grupo arilo primario o secundario C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>.

[Fórmula 2] MX

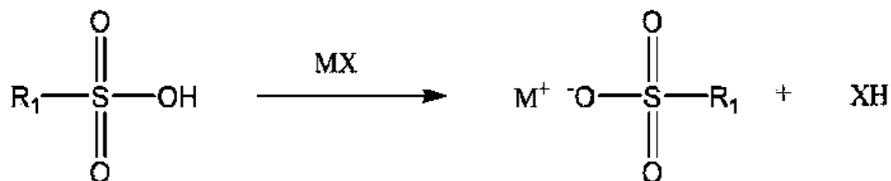
En la Fórmula 2, M es litio, sodio, potasio, cesio, rubidio o amonio, en la que el amonio es un amonio cuaternario representado por la siguiente Fórmula 3 y X es un ion hidroxilo, un ion bicarbonato, un ion fosfato, un ion trifosfato o t-butóxido.

[Fórmula 3]



En la Fórmula 3, R<sub>2</sub> es hidrógeno o un grupo alquilo primario, secundario o terciario C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>.

[Esquema 1]



En el Esquema 1, R<sub>1</sub>, M y X son como se han definido en las Fórmulas 1 y 2.

### [Efectos ventajosos]

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, el método para el marcaje con flúor-18 usa un eluyente con un pH ajustado con el fin de evitar un cambio en la concentración de una base en un reactor, estableciendo de ese modo un método estable para la preparación de un radiofármaco.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método de marcaje con [<sup>18</sup>F]fluoruro con un alto rendimiento, que puede reducir significativamente la generación de productos secundarios sin el uso de una base adicional, para que sea posible preparar un radiofármaco con una alta actividad específica con un alto rendimiento usando una pequeña cantidad de precursor.

**[Descripción de los Dibujos]**

La FIG. 1 es una vista conceptual que muestra un método de marcaje con [<sup>18</sup>F]fluoruro de acuerdo con una técnica anterior;

5 La FIG. 2 es una vista conceptual que muestra un método de marcaje con [<sup>18</sup>F]fluoruro de acuerdo con una realización de la presente invención; y

La FIG. 3 es una vista conceptual que muestra un método de marcaje con [<sup>18</sup>F]fluoruro de acuerdo con otra realización de la presente invención.

**10 [Modo de la invención]**

Para conseguir los objetos anteriores, la presente invención proporciona un método para preparar un eluyente de flúor-18 con un pH ajustado.

15 Además, se determina si se va a usar una base adicional en un reactor basándose en la concentración del eluyente preparado mediante el método anterior y, en este momento, la presente invención proporciona un método para el marcaje con flúor-18 haciendo reaccionar el [<sup>18</sup>F]fluoruro eluido con un haluro de alquilo o sulfonato de alquilo en presencia de un disolvente de reacción.

20 En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá en detalle.

La primera etapa es preparar un eluyente de flúor-18 con un pH ajustado.

25 En el método para la preparación de un eluyente de acuerdo con la presente invención, en el ácido sulfónico representado por la Fórmula 1, R<sub>1</sub> es un grupo alquilo o grupo arilo. Más específicamente, el grupo alquilo es preferentemente un grupo ácido alquil C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> sulfónico o halo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, y los ejemplos de los mismos incluyen ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido isopropanosulfónico, ácido clorometanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico y ácido cloroetanosulfónico. Además, el grupo arilo se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en un grupo fenilo, un grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> fenilo un grupo halo fenilo, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> fenilo y un grupo nitrofenilo, y los ejemplos preferidos de los mismos incluyen ácido metilfenilsulfónico, ácido etilfenilsulfónico, ácido clorofenilsulfónico, ácido bromofenilsulfónico, ácido metoxifenilsulfónico y ácido nitrofenilsulfónico.

35 En el método para la preparación de un eluyente de acuerdo con la presente invención, en la base representada por la Fórmula 2, M es un metal o amonio cuaternario, preferentemente litio, sodio, potasio, cesio, rubidio o amonio, y X es una base, preferentemente un ion hidroxilo, un ion carbonato, un ion bicarbonato, un ion fosfato, un ion difosfato, un ion trifosfato o t-butóxido, más preferentemente hidróxido de potasio (KOH) o hidróxido de tetrabutilamonio (TBAOH), que se mezcla con el compuesto de Fórmula 1 para preparar un eluyente que tiene un pH de 6,0 a 8,0. Cuando el pH del eluyente es inferior a 6,0, aumenta la cantidad de una base adicionalmente necesaria, y cuando el pH es superior a 8,0, el precursor es descompuesto por el propio eluyente, lo que es problemático en la eficiencia del marcaje con [<sup>18</sup>F]fluoruro.

45 En el método para la preparación de un eluyente de acuerdo con la presente invención, el disolvente utilizado para la elución es acetonitrilo o alcohol que contiene agua, y el alcohol puede seleccionarse entre el grupo que consiste en un alcohol primario tal como metanol, etanol, *n*-propanol, *n*-butanol, alcohol amílico, alcohol *n*-hexílico, *n*-heptanol, *n*-octanol, etc.; un alcohol secundario tal como isopropanol, isobutanol, alcohol isoamílico, 3-pentanol, etc.; y un alcohol terciario tal como *t*-butanol, alcohol *t*-amílico, 2,3-dimetil-2-butanol, 2-(trifluorometil)-2-propanol, 3-metil-3-pentanol, 3-etil-3-pentanol, 2-metil-2-pentanol, 2,3-dimetil-3-pentanol, 2,4-dimetil-2-pentanol, 2-metil-2-hexanol, 2-ciclopropil-2-propanol, 2-ciclopropil-2-butanol, 2-ciclopropil-3-metil-2-butanol, 1-metilciclopentanol, 1-etilciclopentanol, 1-propilciclopentanol, 1-metilciclohexanol, 1-etilciclohexanol, 1-metilcicloheptanol, etc., pero preferentemente puede seleccionarse entre alcoholes primarios tales como metanol y etanol.

55 En el método para el marcaje con flúor-18 de acuerdo con la presente invención, el eluyente preparado mediante el método anterior se usa para eluir el [<sup>18</sup>F]fluoruro atrapado en un soporte de polímero de intercambio aniónico para un reactor, y se añade una base necesaria para la reacción de marcaje con [<sup>18</sup>F]fluoruro gota a gota al reactor. Haciendo referencia a las siguientes Tablas 1 y 2, puede observarse que el uso de un eluyente convencional afecta a la concentración de la base en el reactor, lo que cambia la eficiencia del marcaje con [<sup>18</sup>F]fluoruro; sin embargo, el uso del eluyente preparado mediante el método anterior permite el marcaje con [<sup>18</sup>F]fluoruro estable con un alto rendimiento.

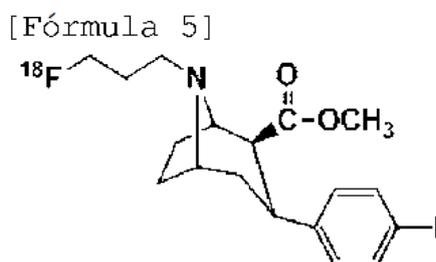
60 En este caso, la base añadida al reactor es la base de Fórmula 2 y preferentemente puede seleccionarse entre el grupo que consiste en carbonato de potasio (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), hidrógeno carbonato de potasio (KHCO<sub>3</sub>), hidróxido de potasio (KOH), hidrógeno carbonato de tetrabutilamonio (TBAHCO<sub>3</sub>) e hidróxido de tetrabutilamonio (TBAOH).

65 Cuando el pH del eluyente está en el intervalo de 7,0 a 8,0, la reacción de marcaje con [<sup>18</sup>F]fluoruro es posible incluso sin la adición de una base a la reacción y puede observarse a partir de la siguiente Tabla 3 que la eficiencia

del marcaje varía dependiendo del pH del eluyente, e incluso cuando se reduce la cantidad del precursor, se mantiene una alta eficiencia de marcaje a un pH óptimo.

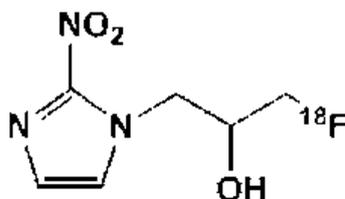
5 En el método para el marcaje con organofluor-18, el disolvente de reacción es un disolvente aprótico o un disolvente prótico. El disolvente aprótico puede ser preferentemente acetonitrilo, dimetilformamida y dimetilsulfóxido, y el disolvente prótico puede ser preferentemente alcohol, más preferentemente un alcohol terciario seleccionado entre el grupo que consiste en *t*-butanol, alcohol *t*-amílico, 2,3-dimetil-2-butanol, 2-(trifluorometil)-2-propanol, 3-metil-3-pentanol, 3-etil-3-pentanol, 2-metil-2-pentanol, 2,3-dimetil-3-pentanol, 2,4-dimetil-2-pentanol, 2-metil-2-hexanol, 2-ciclopropil-2-propanol, 2-ciclopropil-2-butanol, 2-ciclopropil-3-metil-2-butanol, 1-metilciclopentanol, 1-etilciclopentanol, 10 1-propilciclopentanol, 1-metilciclohexanol, 1-etilciclohexanol y 1-metilcicloheptanol, y mucho más preferentemente un alcohol terciario seleccionado entre el grupo que consiste en *t*-butanol, alcohol *t*-amílico y 2,3-dimetil-2-butanol.

15 En un método para la preparación de un organofluoro-18 compuesto de acuerdo con la presente invención, el organofluoro-18 compuesto preparado mediante el método anterior puede ser [<sup>18</sup>F]fluoropropil-carbometoxitropano representado por la siguiente Fórmula 5:



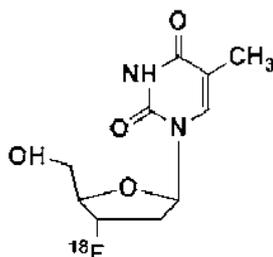
20 En el método para la preparación de un organofluoro-18 compuesto de acuerdo con la presente invención, el organofluoro-18 compuesto preparado mediante el método anterior puede ser [<sup>18</sup>F]fluoromisonidazol representado por la siguiente Fórmula 8:

[Fórmula 8]



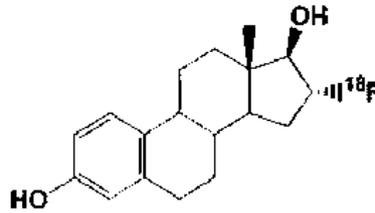
25 En el método para la preparación de un organofluoro-18 compuesto de acuerdo con la presente invención, el organofluoro-18 compuesto preparado mediante el método anterior puede ser [<sup>18</sup>F]fluorotimidina representada por la siguiente Fórmula 11:

[Fórmula 11]



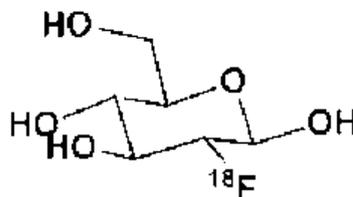
30 En el método para la preparación de un organofluoro-18 compuesto de acuerdo con la presente invención, el organofluoro-18 compuesto preparado mediante el método anterior puede ser [<sup>18</sup>F]fluoroestradiol representado por la siguiente Fórmula 12:

[Fórmula 12]



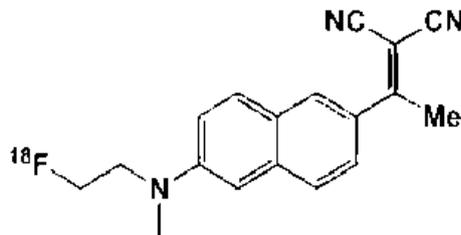
- 5 En el método para la preparación de un organofluoro-18 compuesto de acuerdo con la presente invención, el organofluoro-18 compuesto preparado mediante el método anterior puede ser [<sup>18</sup>F]fluorodesoxiglucosa representada por la siguiente Fórmula 13:

[Fórmula 13]



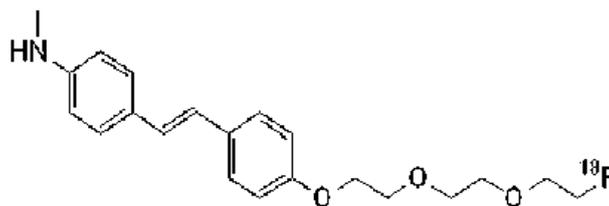
- 10 En el método para la preparación de un organofluoro-18 compuesto de acuerdo con la presente invención, el organofluoro-18 compuesto preparado mediante el método anterior puede ser [<sup>18</sup>F]fluoroDDNP representado por la siguiente Fórmula 14:

[Fórmula 14]



- 15 En el método para la preparación de un organofluoro-18 compuesto de acuerdo con la presente invención, el organofluoro-18 compuesto preparado mediante el método anterior puede ser [<sup>18</sup>F]fluorobetabeno representado por la siguiente Fórmula 17:

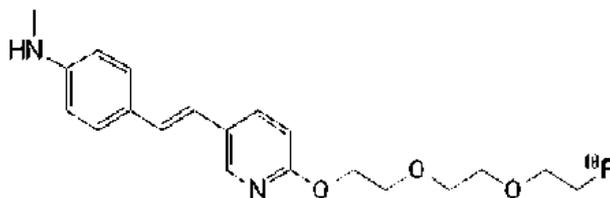
[Fórmula 17]



- 20 En el método para la preparación de un organofluoro-18 compuesto de acuerdo con la presente invención, el organofluoro-18 compuesto preparado mediante el método anterior puede ser [<sup>18</sup>F]fluorobetapir representado por la siguiente Fórmula 20:

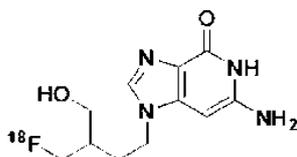
25

[Fórmula 20]

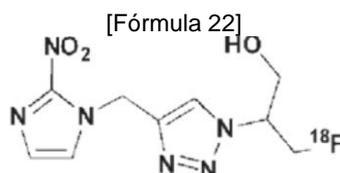


En el método para la preparación de un organofluoro-18 compuesto de acuerdo con la presente invención, el organofluoro-18 compuesto preparado mediante el método anterior puede ser [ $^{18}\text{F}$ ]FHBG representado por la siguiente Fórmula 21:

[Fórmula 21]



En el método para la preparación de un organofluoro-18 compuesto de acuerdo con la presente invención, el organofluoro-18 compuesto preparado mediante el método anterior puede ser [ $^{18}\text{F}$ ]HX4 representado por la siguiente Fórmula 22:



A continuación, la presente invención se describirá en más detalle con referencia a la FIG. 1.

La FIG. 1 es una vista conceptual que muestra un método de marcaje con [ $^{18}\text{F}$ ]fluoruro de acuerdo con una técnica anterior;

Específicamente, el [ $^{18}\text{F}$ ]fluoruro atrapado en un soporte de polímero de intercambio aniónico se eluye en un reactor usando un eluyente que contiene una sal inerte. El reactor contiene una base necesaria para la reacción de marcaje con [ $^{18}\text{F}$ ]fluoruro. En este momento, la concentración de la base presente en el reactor puede ser cambiada por el eluyente. Como resultado, la base necesaria para la reacción de marcaje con [ $^{18}\text{F}$ ]fluoruro puede perderse, lo que reduce la eficiencia del marcaje con [ $^{18}\text{F}$ ]fluoruro y hace difícil predecir el cambio en la concentración de la base presente en el reactor, lo que es más problemático.

La FIG. 2 es una vista conceptual que muestra un método de marcaje con [ $^{18}\text{F}$ ]fluoruro de acuerdo con una realización de la presente invención.

Específicamente, el [ $^{18}\text{F}$ ]fluoruro atrapado en un soporte de polímero de intercambio aniónico se eluye en un reactor usando un eluyente con un pH ajustado de 6,0 a 8,0, preparado usando el ácido sulfónico de Fórmula 1 y la base de Fórmula 2. En este momento, el reactor contiene una base necesaria para la reacción de marcaje con [ $^{18}\text{F}$ ]fluoruro. De acuerdo con el método anterior, la concentración de la base presente en el reactor no es cambiada por el eluyente utilizado para la elución y por tanto la eficiencia del marcaje con [ $^{18}\text{F}$ ]fluoruro con un alto rendimiento puede mantenerse estable.

La FIG. 3 es una vista conceptual que muestra un método de marcaje con [ $^{18}\text{F}$ ]fluoruro de acuerdo con otra realización de la presente invención.

Específicamente, el [ $^{18}\text{F}$ ]fluoruro atrapado en un soporte de polímero de intercambio aniónico se eluye en un reactor usando un eluyente con pH ajustados de 7,0 a 8,0, preparado usando el ácido sulfónico de Fórmula 1 y la base de Fórmula 2. En este momento, el reactor no contiene ninguna base necesaria para la reacción de marcaje con [ $^{18}\text{F}$ ]fluoruro en el reactor. De acuerdo con el método anterior, la reacción de marcaje con [ $^{18}\text{F}$ ]fluoruro se realiza usando solamente el eluyente utilizado para la elución, lo que hace posible evitar una variación en la eficiencia del marcaje provocada por un error en la concentración de la base, lo que se produce tras la adición adicional de la base y, por tanto, la eficiencia del marcaje con [ $^{18}\text{F}$ ]fluoruro con un alto rendimiento puede mantenerse estable.

En este aspecto, la presente invención puede aplicarse eficazmente a la preparación de un radiofármaco marcado con [<sup>18</sup>F]fluoruro, un radioisótopo y en particular puede aplicarse fácilmente a cualquier tipo de aparato de síntesis automatizada. La presente invención tiene aplicaciones en la síntesis de radiofármacos marcados con [<sup>18</sup>F]fluoruro, un radioisótopo.

5

### [Mejor modo de realizar la invención]

A continuación, la presente invención se describirá en más detalle con referencia a los siguientes Ejemplos. Sin embargo, estos ejemplos son meramente ilustrativos de la presente invención.

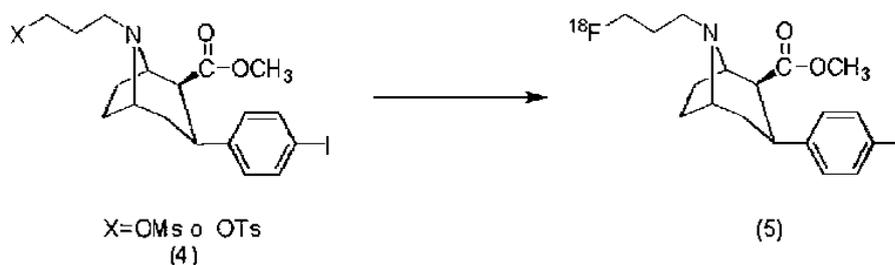
10

### Ejemplo 1: Preparación 1 de Organofluoro-18 Compuesto

#### Síntesis de [<sup>18</sup>F]fluoropropil-carbometoxitropano

15 El proceso de síntesis de [<sup>18</sup>F]fluoropropil-carbometoxitropano se muestra en el Esquema 2. Se hizo pasar [<sup>18</sup>F]fluoruro a través de un soporte de amonio cuaternario (Chromafix o QMA) para que se adsorbiera sobre el mismo mediante el intercambio de aniones, y el [<sup>18</sup>F]fluoruro adsorbido sobre el soporte de amonio cuaternario se eluyó en un reactor que contenía una base (TBAOH: 2 mg) usando un eluyente con un pH ajustado, preparado usando ácido metanosulfónico e hidróxido de potasio y 100 µl de solución de acetonitrilo que contenía Kryptofix (K222). Después de la elución, el eluyente se retiró completamente mediante destilación azeotrópica mientras se introducía gas nitrógeno a 100 °C. Se colocaron en el reactor 0,1 ml de acetonitrilo, en el que se habían disuelto 20 4 mg de (3-metansulfoniloxipropil)-2β-carbometoxi-3-β-(4-yodofenil)tropano o (3-toluenosulfoniloxipropil)-2β-carbometoxi-3-β-(4-yodofenil)tropano, y 1,0 ml de alcohol *t*-amílico y se hicieron reaccionar a 120 °C durante 20 minutos para sintetizar el compuesto 5 y la eficiencia del marcaje se analizó mediante una radiocromatografía en 25 capa fina.

[Esquema 2]



### Ejemplos Comparativos 1-8: Preparación 2 de Organofluoro-18 Compuesto

30

#### Síntesis de [<sup>18</sup>F]fluoropropil-carbometoxitropano

Con el fin de examinar el efecto de un eluyente convencional usando una sal metálica inerte sobre la eficiencia del marcaje, la eficiencia del marcaje se midió usando sales inertes que tenían diferentes números de fabricación y fabricadas por el mismo fabricante.

35

El compuesto 5 se sintetizó mediante el mismo método que en el Ejemplo 1, excepto por que el [<sup>18</sup>F]fluoruro adsorbido sobre el soporte de amonio cuaternario (Chromafix o QMA) se eluyó con un eluyente utilizado convencionalmente, es decir, un eluyente que usa una sal metálica inerte KOMs y se usaron diversas 40 concentraciones de base (TBAOH de 2 a 8 mg) para la reacción de marcaje con [<sup>18</sup>F]fluoruro.

[Tabla 1]

Ejemplos	Número de fabricación de KOMs	Número de fabricación del eluyente	pH del eluyente	Cantidad de base en el reactor (mg)	Rendimiento por CCF (%)
Ejemplo 1	Eluyente de la invención	-	7,00	2	74,19 ± 4,2
Ejemplo comparativo 1	BCBC4256	KOMs-1	7,01	2	0
Ejemplo comparativo 2	BCBC4256	KOMs-1	7,01	4	47,13
Ejemplo comparativo3	BCBC4256	KOMs-2	5,97	5	0

Ejemplos	Número de fabricación de KOMs	Número de fabricación del eluyente	pH del eluyente	Cantidad de base en el reactor (mg)	Rendimiento por CCF (%)
Ejemplo comparativo 4	BCBC4256	KOMs-2	5,97	7	55,35
Ejemplo comparativo 5	BCBC4256	KOMs-3	5,21	7	65,58
Ejemplo comparativo 6	BCBC4256V	KOMs-4	6,57	5	20,67
Ejemplo comparativo 7	BCBC4256V	KOMs-4	6,57	6	37,22
Ejemplo comparativo 8	BCBC4256V	KOMs-4	6,57	8	73,40

Como se muestra en la Tabla 1, se descubrió que el eluyente de la invención mostró un rendimiento estable del  $74,19 \pm 4,2$  % con el uso de 2 mg de base, mientras que en el caso de los Ejemplos comparativos 1-5, incluso el uso de KOMs que tenían el mismo número de fabricación mostró diversos pH durante la preparación, dando como resultado un cambio significativo en el rendimiento por CCF. Incluso el uso de KOMs que tenían diferentes números de fabricación dio como resultado una diferencia en el rendimiento de más del 20 % a la misma concentración de la base (Ejemplos Comparativos 3 y 6).

#### Ejemplo experimental 1: Preparación 3 de Organofluoro-18 Compuesto

##### Síntesis de [<sup>18</sup>F]fluoropropil-carbometoxitropano

Con el fin de examinar si la concentración de la base presente en el reactor se vio afectada por el uso de la sal metálica inerte convencional KOMs, el compuesto 5 se sintetizó mediante el mismo método que en el Ejemplo 1, excepto por que se colocó solución de [<sup>18</sup>O]H<sub>2</sub>O que contenía [<sup>18</sup>O]fluoruro en un reactor que contenía una base (TBAOH: 2 mg) sin el uso de un soporte de amonio cuaternario (Chromafix o QMA) y, después, el eluyente se retiró completamente por destilación azeotrópica mientras se introducía gas nitrógeno a 100 °C.

#### Ejemplos Experimentales 2-5: Preparación 4 de Organofluoro-18 Compuesto

##### Síntesis de [18F]fluoropropil-carbometoxitropano

Se sintetizó Compuesto 5 mediante el mismo método que en el Ejemplo 1, excepto por que se colocaron previamente en el reactor sales metálicas de inserto KOMs y diversas concentraciones de base (TBAOH de 2 a 5 mg).

[Tabla 2]

Ejemplos	Solución 0,2 M de KOMs (μl)	Cantidad de base en el reactor (mg)	Rendimiento por CCF (%)
Ejemplo Experimental 1	-	2	37,62
Ejemplo Experimental 2	100	2	0
Ejemplo Experimental 3	100	3	1,16
Ejemplo Experimental 4	100	4	47,13
Ejemplo Experimental 5	100	5	17,29

Como se muestra en la Tabla 2, se descubrió que la adición de la solución de KOMs dio como resultado una disminución en el rendimiento por CCF del 37,62 % al 0 %, incluso durante la reacción usando la misma base y el aumento de la cantidad de base de 2 mg a 4 mg da como resultado un rendimiento por CCF del 47,13 %. Por tanto, se confirmó indirectamente que aproximadamente 2 mg de sal necesaria para la reacción se perdió por KOMs.

#### Ejemplo 2: Preparación 5 de Organofluoro-18 Compuesto

##### Síntesis de [<sup>18</sup>F]fluoropropil-carbometoxitropano

El Compuesto 5 se sintetizó mediante el mismo método que en el Ejemplo 1, excepto por que el [<sup>18</sup>F]fluoruro adsorbido sobre el soporte de amonio cuaternario (Chromafix o QMA) se eluyó usando eluyentes con diversos pH de 7,0 a 7,8, preparados usando ácido metanosulfónico y diversas bases, sin la adición de una base al reactor.

[Tabla 3]

Eluyentes	Tipos de bases utilizadas para la preparación del eluyente	pH del eluyente	Rendimiento por CCF(%)
1	KOH	7,2	12,31
2	KOH	7,4	6,37
3	t-BuOK	7,2	9,22
4	t-BuOK	7,4	4,35
5	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	7,2	60,15
6	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	7,4	70,55

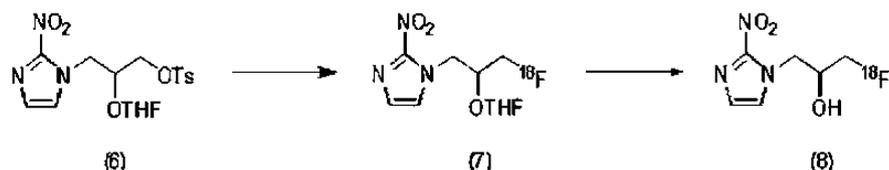
Como se muestra en la Tabla 3, se descubrió que el uso de diversos tipos de bases para la preparación de los eluyentes al mismo pH dio como resultado una diferencia en el rendimiento por CCF de hasta el 66 % y el uso de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dio como resultado una eficiencia del marcaje de hasta el 70,55 %. Por tanto, puede observarse que la reacción de marcaje con [<sup>18</sup>F]fluoruro puede realizarse de forma estable mediante el ajuste del pH del eluyente sin la adición de una pequeña cantidad de base al rector.

### Ejemplo 3: Preparación 6 de Organofluoro-18 Compuesto

#### Síntesis de [<sup>18</sup>F]fluoromisonidazol

El proceso de síntesis de [<sup>18</sup>F]fluoromisonidazol se muestra en el Esquema 3. El [<sup>18</sup>F]fluoruro se marcó mediante el mismo método que en el Ejemplo 1, excepto por que el [<sup>18</sup>F]fluoruro se eluyó de un soporte de amonio cuaternario usando eluyentes con diversos pH de 7,0 a 7,8, preparados usando ácido metanosulfónico y carbonato de potasio (KHCO<sub>3</sub>), y se disolvieron de 1 a 5 mg de 3-(2-nitroimidazol-1-il)-2-O-tetrahidropiraniil-1-O-toluenosulfonyl propanodiol en 1 ml de acetonitrilo y se hicieron reaccionar a 100 °C. La eficiencia del marcaje con [<sup>18</sup>F]fluoruro se analizó mediante un escáner de radiocromatografía en capa fina (escáner de radio CCF) y después el compuesto 8 se sintetizó mediante la adición de 0,5 ml de ácido clorhídrico 1 M, seguido de hidrólisis a 100 °C durante 5 minutos. Posteriormente, se añadieron 250 ml de hidróxido de sodio 2 M para la neutralización, y después se añadieron 250 ml de tampón de citrato y se purificó por HPLC.

[Esquema 3]



[Tabla 4]

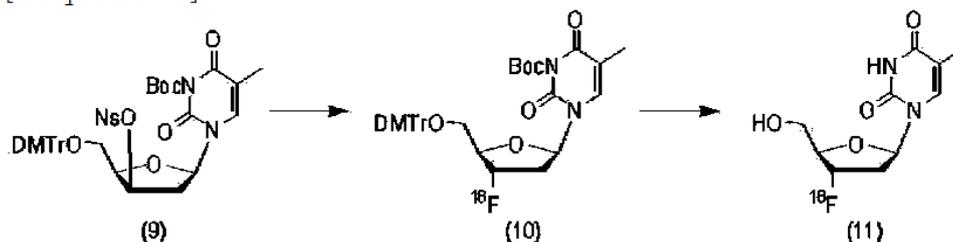
Eluyentes	Cantidad de precursor (mg)	pH del eluyente	Rendimiento por CCF (%)
1	5	7,4	98,76
2	1	7,4	68,30
3	1	7,6	93,60
4	1	7,8	92,41

### Ejemplo 4: Preparación 7 de Organofluoro-18 Compuesto

#### Síntesis de [<sup>18</sup>F]fluorotimidina

El proceso de síntesis de [<sup>18</sup>F]fluorotimidina se muestra en el Esquema 4. El [<sup>18</sup>F]fluoruro se marcó mediante el mismo método que en el Ejemplo 1, excepto por que el [<sup>18</sup>F]fluoruro se eluyó de un soporte de amonio cuaternario usando un eluyente con un pH de 7,4, preparado usando ácido metanosulfónico y carbonato de potasio (KHCO<sub>3</sub>), y se disolvieron 5 mg de (5'-O-DMTr-2'-desoxi-3'-O-nosil-β-D-treo-pentofuranosil)-3-N-BOC-timina en 1 ml de acetonitrilo y se hicieron reaccionar a 100 °C. La eficiencia del marcaje con [<sup>18</sup>F]fluoruro se analizó mediante un escáner de radiocromatografía de capa fina (escáner de radio CCF) y se midió que la eficiencia de marcaje era del 75,67 %. Después de la reacción de marcaje, el compuesto 11 se sintetizó mediante la adición de 0,5 ml de ácido clorhídrico 1 M, seguido de hidrólisis a 100 °C durante 5 minutos. Posteriormente, se añadieron 250 ml de hidróxido de sodio 2 M para la neutralización y después se añadieron 250 ml de tampón de citrato y se purificaron por HPLC.

[Esquema 4]

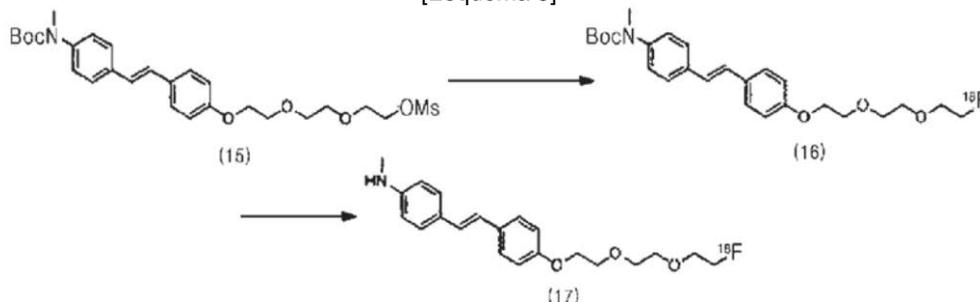


**Ejemplo 5: Preparación 8 de Organofluoro-18 Compuesto**

5 Síntesis de [<sup>18</sup>F]fluorobetabeno

El proceso de síntesis de [<sup>18</sup>F]fluorobetabeno se muestra en el Esquema 5. El [<sup>18</sup>F]fluoruro se marcó mediante el mismo método que en el Ejemplo 1, excepto por que el [<sup>18</sup>F]fluoruro se eluyó de un apoyo de amonio cuaternario usando un eluyente con un pH de 7,4, preparado usando ácido metanosulfónico y carbonato de potasio (KHCO<sub>3</sub>), y se disolvieron 4 mg de metanosulfonato de (E)-2-(2-(2-(4-(4-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)estiril)fenoxi)etoxi)etoxi)etilo en 1 ml de acetonitrilo y se hicieron reaccionar a 120 °C. La eficiencia de marcaje con [<sup>18</sup>F]fluoruro se analizó mediante un escáner de radiocromatografía de capa fina (escáner de radio CCF) y se midió que la eficiencia de marcaje era del 75,67 %. Después de la reacción de marcaje, el compuesto 17 se sintetizó mediante la adición de 0,5 ml de ácido clorhídrico 1 M, seguido de hidrólisis a 100 °C durante 5 minutos. Posteriormente, se añadieron 250 ml de hidróxido de sodio 2 M para la neutralización y después se purificó por HPLC.

[Esquema 5]

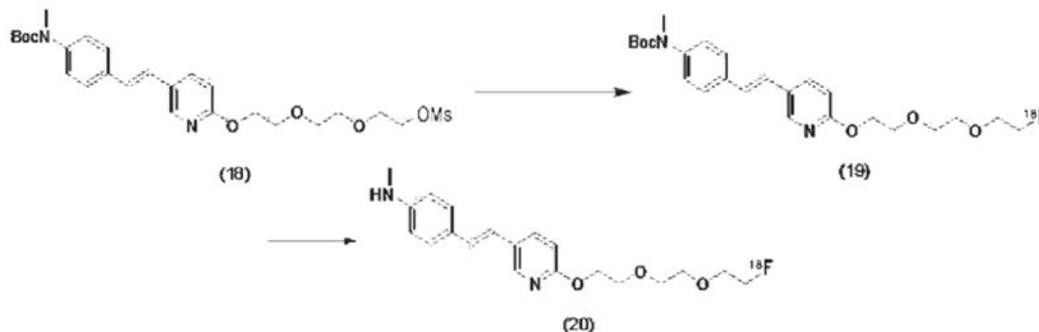


20 **Ejemplo 6: Preparación 9 de Organofluoro-18 Compuesto**

Síntesis de [<sup>18</sup>F]fluorobetapir

El proceso de síntesis de [<sup>18</sup>F]fluorobetapir se muestra en el Esquema 6. El compuesto 20 se sintetizó mediante el mismo método que en el Ejemplo 1, excepto por que el [<sup>18</sup>F]fluoruro se eluyó de un soporte de amonio cuaternario usando un eluyente con un pH de 7,4, preparado usando ácido metanosulfónico y carbonato de potasio (KHCO<sub>3</sub>), y se disolvieron 4 mg de metanosulfonato de (E)-2-(2-(2-(4-(4-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)estiril)fenoxi)etoxi)etoxi)etilo en 1 ml de acetonitrilo y se hicieron reaccionar a 120 °C. La eficiencia de marcaje con [<sup>18</sup>F]fluoruro se analizó mediante un escáner de radiocromatografía de capa fina (escáner de radio CCF) y se midió que la eficiencia de marcaje era del 80,38 %.

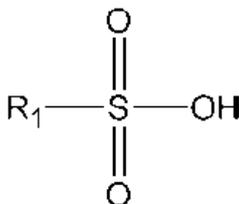
[Esquema 6]



**REIVINDICACIONES**

1. Un método para la preparación de un eluyente de [<sup>18</sup>F]fluoruro adsorbido sobre un soporte de amonio cuaternario, comprendiendo el método hacer reaccionar compuestos representados por la Fórmula 1 y la Fórmula 2 mediante un método que se muestra en el Esquema 1:

[Fórmula 1]

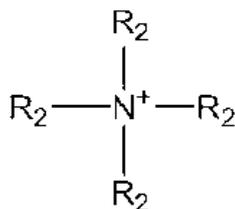


en la que R<sub>1</sub> es un grupo alquilo o grupo arilo primario o secundario C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>;

[Fórmula 2]                      MX

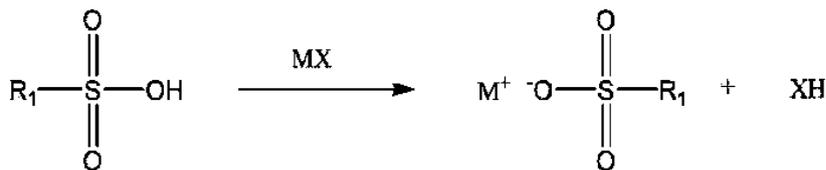
en la que M es litio, sodio, potasio, cesio, rubidio o amonio, en la que el amonio es un amonio cuaternario representado por la siguiente Fórmula 3, y X es un ion hidroxilo, un ion carbonato, un ion bicarbonato, un ion fosfato, un ion difosfato, un ion trifosfato o t-butóxido.

[Fórmula 3]



en la que R<sub>2</sub> es hidrógeno o un grupo alquilo primario o secundario C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>.

[Esquema 1]



en el que R<sub>1</sub>, M y X son como se han definido en las Fórmulas 1 y 2.

2. El método de la reivindicación 1, en el que el grupo alquilo de Fórmula 1 es uno cualquiera seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo clorometilo, un grupo trifluorometilo y un grupo cloroetilo.

3. El método de la reivindicación 1, en el que el grupo arilo de Fórmula 1 es uno cualquiera seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo metilfenilo, un grupo etilfenilo, un grupo clorofenilo, un grupo bromofenilo, un grupo metoxifenilo y un grupo nitrofenilo.

4. El método de la reivindicación 1, en el que el amonio de Fórmula 2 se selecciona entre el grupo que consiste en tetrabutilamonio, benciltrimetilamonio, trietilamonio, tributilamonio, dibutilamonio, dihexilamonio, butilamonio y hexilamonio.

5. Un eluyente de [<sup>18</sup>F]fluoruro preparado mediante el método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, teniendo el eluyente un pH de 6-8, que contiene una sal metálica o sal de amonio cuaternario y se adsorbe sobre un soporte de amonio cuaternario.
- 5 6. Un método para la preparación de un [<sup>18</sup>F]fluoro compuesto orgánico, comprendiendo el método las etapas de:
- (a) eluir un [<sup>18</sup>F]fluoruro adsorbido sobre un soporte de amonio cuaternario en un reactor usando el eluyente que contiene una sal metálica o sal de amonio cuaternario de la reivindicación 5;
- 10 (b) retirar el eluyente en el reactor después de la elución; y
- (c) hacer reaccionar un haluro de alquilo o sulfonato de alquilo con el [<sup>18</sup>F]fluoruro eluido en presencia de un disolvente de reacción.
7. El método de la reivindicación 6, en el que el disolvente de reactor es un disolvente aprótico o un disolvente prótico.
- 15 8. El método de la reivindicación 7, en el que el disolvente aprótico es uno cualquiera seleccionado entre el grupo que consiste en acetonitrilo, dimetilformamida y dimetilsulfóxido.
9. El método de la reivindicación 7, en el que el disolvente prótico es uno cualquiera seleccionado entre el grupo que consiste en un alcohol primario tal como metanol, etanol, n-propanol, n-butanol, alcohol n-amílico, alcohol n-hexílico, n-heptanol y n-octanol; un alcohol secundario tal como isopropanol, isobutanol, alcohol isoamílico, 3-pentanol; y un alcohol terciario tal como t-butanol, alcohol t-amílico, 2,3-dimetil-2-butanol, 2-(trifluorometil)-2-propanol, 3-metil-3-pentanol, 3-etil-3-pentanol, 2-metil-2-pentanol, 2,3-dimetil-3-pentanol, 2,4-dimetil-2-pentanol, 2-metil-2-hexanol, 2-ciclopropil-2-propanol, 2-ciclopropil-2-butanol, 2-ciclopropil-3-metil-2-butanol, 1-metilciclopentanol, 1-etilciclopentanol, 1-propilciclopentanol, 1-metilciclohexanol, 1-etilciclohexanol y 1-metilcicloheptanol.
- 20 25 10. Un método para la preparación de un [<sup>18</sup>F]fluoro compuesto orgánico, comprendiendo el método las etapas de:
- (a) eluir un [<sup>18</sup>F]fluoruro adsorbido sobre un soporte de amonio cuaternario en un reactor usando el eluyente que contiene una sal metálica o sal de amonio cuaternario de la reivindicación 5; y
- 30 (b) hacer reaccionar un haluro de alquilo o sulfonato de alquilo con el [<sup>18</sup>F]fluoruro eluido en presencia del eluyente en el reactor después de la elución como disolvente de reacción.
11. El método de la reivindicación 10, en el que la sal metálica es carbonato de potasio.
- 35

FIG. 1

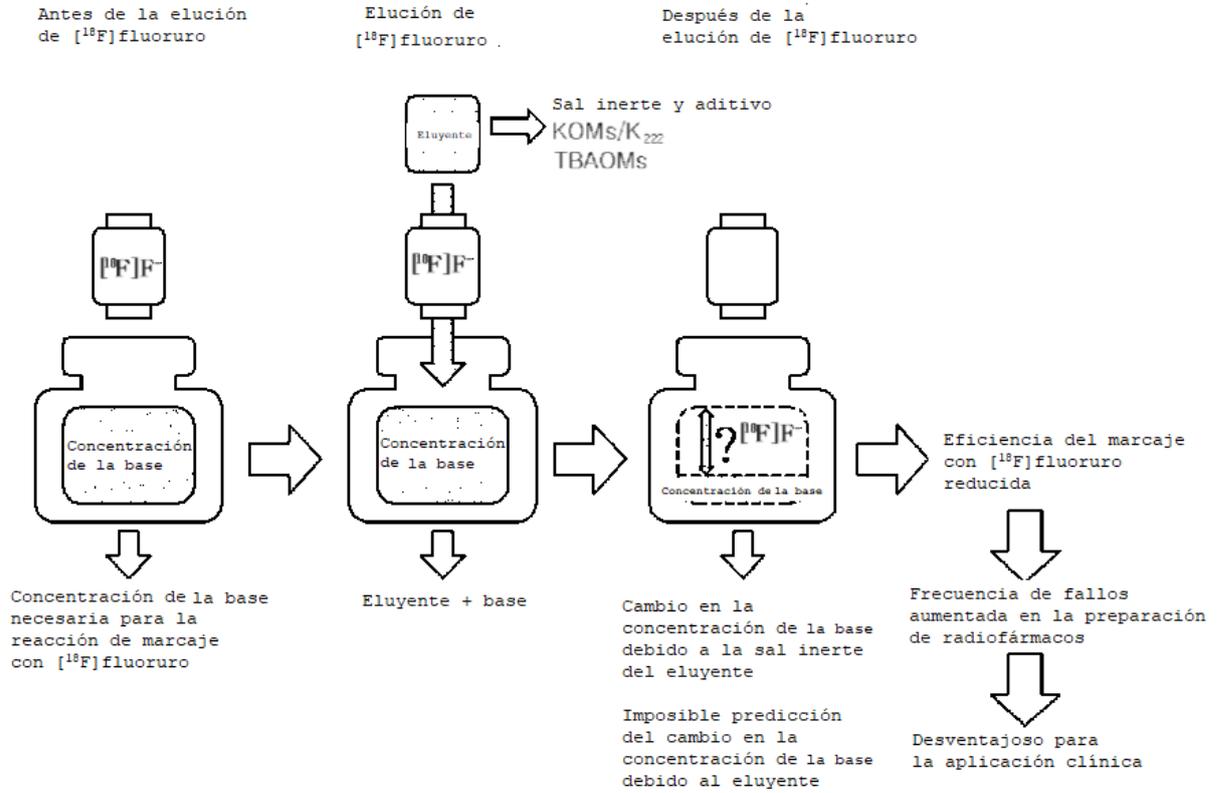


FIG. 2

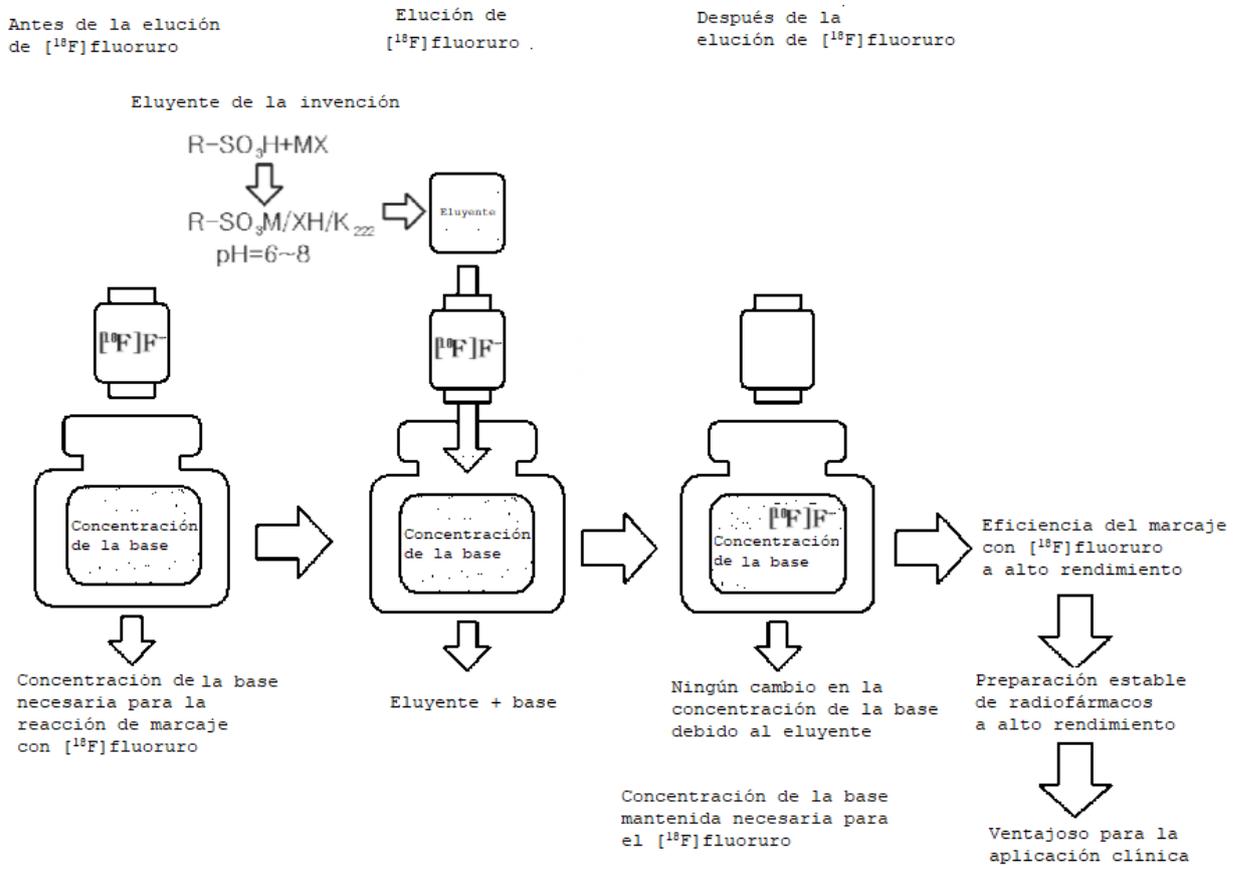


FIG. 3

