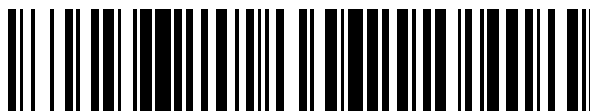


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 496**

51 Int. Cl.:

**C07C 309/65** (2006.01)

**A61K 49/00** (2006.01)

**C07B 59/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.11.2006 PCT/JP2006/323659**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.06.2007 WO07063824**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.11.2006 E 06833463 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.03.2018 EP 1978015**

54 Título: **Compuesto precursor de compuesto orgánico marcado con halógeno radiactivo**

30 Prioridad:

**29.11.2005 JP 2005343653**

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

**13.04.2018**

73 Titular/es:

**NIHON MEDI-PHYSICS CO., LTD. (100.0%)  
3-4-10, SHINSUNA KOTO-KU  
TOKYO 136-0075, JP**

72 Inventor/es:

**ITO, OSAMU;  
HAYASHI, AKIO;  
KUROSAKI, FUMIE;  
TOYAMA, MASAHIRO;  
SHINMURA, TOSHIYUKI y  
HARANO, ARINORI**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 663 496 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

Compuesto precursor de compuesto orgánico marcado con halógeno radiactivo

## Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un compuesto precursor que se puede usar adecuadamente para la producción de compuestos orgánicos marcados con halógeno radiactivo o ingredientes activos para agentes de diagnóstico usados en tomografía de emisión positrónica y tomografía digital de emisión monofotónica.

## Técnica anterior

10 El examen por medicina nuclear representado por la tomografía de emisión positrónica (en lo sucesivo en la presente mencionada como PET) y la tomografía digital de emisión monofotónica (denominada en lo sucesivo en la presente SPECT) es eficaz para diagnosticar una variedad de enfermedades incluyendo cardiopatías y cáncer. Estas técnicas implican administrar un agente marcado con un radioisótopo específico (denominada en lo sucesivo en la presente producto radiofarmacéutico) a un paciente, seguido por detectar rayos  $\gamma$  emitidos directamente o indirectamente desde el agente. El examen por medicina nuclear es característico por que tiene no solo altas especificidad y sensibilidad hacia enfermedades, sino que también tiene la ventaja de proporcionar información sobre la funcionalidad de las lesiones, en comparación con otras técnicas de examen.

15 Por ejemplo, la [ $^{18}\text{F}$ ]2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (denominada en lo sucesivo en la presente " $^{18}\text{F}$ -FDG"), uno de los productos radiofarmacéuticos usados para el examen por PET, tiende a concentrarse en una zona en la que el metabolismo de la glucosa está potenciado, haciendo posible de ese modo detectar específicamente tumores en los que el metabolismo de la glucosa está potenciado.

20 El examen por medicina nuclear se realiza al rastrear una distribución de un producto radiofarmacéutico administrado, y los datos obtenidos del mismo varían dependiendo de la naturaleza del producto radiofarmacéutico. Así, se han desarrollado diferentes productos radiofarmacéuticos para diferentes enfermedades, y algunos de ellos se han empleado en el uso clínico. Por ejemplo, se han desarrollado diversos agentes de diagnóstico de tumores, agentes de diagnóstico de la corriente sanguínea y agentes de cartografiado de receptores.

25 En los últimos años, una serie de compuestos de aminoácido marcados con halógeno radiactivo incluyendo ácido [ $^{18}\text{F}$ ]1-amino-3-fluorociclobutanocarboxílico (denominado en lo sucesivo en la presente [ $^{18}\text{F}$ ]FACBC) se han llamado nuevos productos radiofarmacéuticos, y su aplicación clínica está bajo examen (Documento de Patente 1 y Documentos No Relacionados con las Patentes 1 y 2). Se considera que el [ $^{18}\text{F}$ ]FACBC es eficaz como un agente de diagnóstico para tumores altamente proliferativos, debido a que tiene la propiedad de ser recogido específicamente por un transportador de aminoácidos.

30 Como procedimiento para producir [ $^{18}\text{F}$ ]FACBC, se han divulgado procedimientos que incluyen: proporcionar éster metílico de ácido 1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-ciclobutano-1-carboxílico como un precursor del marcaje, sustituir el grupo triflato en la posición 3 del precursor por flúor radiactivo y llevar a cabo la desprotección al someter al compuesto resultante a una condición ácida (Documento de Patente 1 y Documentos No Relacionados con las Patentes 1 y 2).

40 Documento de Patente 1: Patente Japonesa Abierta a Consulta por el Público N° 2000-500442. El documento WO-A-2004/056725 divulga la preparación en fase sólida de aminoácidos marcados con  $^{18}\text{F}$ .

El documento WO-A-97/17092 divulga análogos de aminoácidos para el diagnóstico por imagen de tumores.

45 Documento No Relacionado con las Patentes 1: Jonathan McConathy y cols., "Improved synthesis of anti-[ $^{18}\text{F}$ ]FACBC: improved preparation of labeling precursor and automated radiosynthesis.", Applied Radiation and Isotopes, (Países Bajos), 2003, 58, p.657-666.

50 Documento No Relacionado con las Patentes 2: Timothy M. Shoup y cols., "Synthesis and Evaluation of [ $^{18}\text{F}$ ]1-Amino-3-fluorocyclobutane-1-carboxylic Acid to Image Brain Tumors.", The Journal of Nuclear Medicine, 1999, 40, p.331-338. Lijuan J. Wang y cols., "Synthesis of New Conformationally Constrained S-[2-[1-(Iminoethyl)amino]ethyl]homocysteine Derivatives as potential Nitric Oxide Synthase Inhibitors", Heteroatom Chemistry, vol. 13, Número 1, 2002, pp 77-83 divulga la preparación de 1-(((terc-butiloxi)carbonil)amino)-3-(metanosulfoniloxi)ciclobutano-1-carboxilato de etilo.

Laurent Martarello y cols., J. Med. Chem. 2002, 45, p. 2250-2259 divulga la síntesis de ácido sin- y anti-1-amino-3- $[^{18}\text{F}]$ fluorometil-ciclobutano-1-carboxílico (FMACBC) como candidatos excelentes para el diagnóstico por imagen de tumores cerebrales.

### Divulgación de la invención

#### 5 Problemas a resolver por la invención

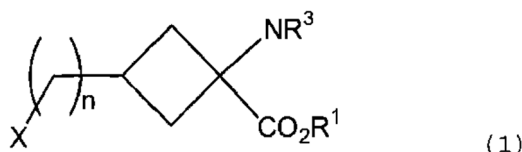
Sin embargo, las investigaciones realizadas por los presentes inventores han revelado que los procedimientos para producir  $[^{18}\text{F}]$ FACBC divulgados hasta ahora permiten que el metanol permanezca en el  $[^{18}\text{F}]$ FACBC producido como un disolvente residual. El metanol se especifica como un disolvente de clase 2 en la guía del ICH "Impurities: Guideline for Residual Solvents" y se trata como un disolvente cuyo nivel remanente en los productos farmacéuticos se debe regular.

La presente invención se ha elaborado a la luz de las circunstancias descritas anteriormente. Según esto, un objetivo de la presente invención es proporcionar un nuevo compuesto orgánico de aminoácido que se pueda usar como un compuesto precursor del marcaje para compuestos de aminoácido marcados con halógeno radiactivo que tienen un esqueleto anular de ciclobutano, incluyendo  $[^{18}\text{F}]$ FACBC, y que evite que el metanol permanezca en los compuestos de aminoácido marcados con halógeno radiactivo producidos a partir del mismo.

#### Medios para resolver los problemas

Como resultado de la investigación, los presentes inventores han encontrado que cuando el éster unido al átomo de carbono en la posición 1 del ciclobutano se forma con un alquilo con 2 átomos de carbono, es posible evitar que el metanol permanezca en el compuesto sintetizado. Así, se ha realizado la presente invención.

La presente invención proporciona un compuesto precursor para compuestos orgánicos marcados con halógeno radiactivo, que se representa mediante la siguiente fórmula (1):



En la fórmula (1) anterior, n es un número entero de 0 a 10 y  $\text{R}^1$  representa un sustituyente etilo.

X es un grupo representado por  $-\text{OR}^2$ , en donde  $\text{R}^2$  es un sustituyente ácido trifluorometanosulfónico; y

$\text{R}^3$  es un grupo t-butoxicarbonilo.

#### Efectos de la invención

El compuesto según la presente invención se puede usar como un compuesto precursor del marcaje para compuestos de aminoácido marcados con halógeno radiactivo que tienen un esqueleto anular de ciclobutano. Mediante el uso del compuesto según la presente invención como un precursor del marcaje, se ha hecho posible evitar que el metanol permanezca en los compuestos de aminoácido marcados con halógeno radiactivo producidos.

#### Mejor modo para llevar a cabo la invención

A continuación, se describirá un procedimiento para producir un compuesto de la presente invención tomando, como un ejemplo, la síntesis de éster etílico de ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-[(trifluorometil)sulfonyl]oxi]-ciclobutano-1-carboxílico mostrada en las FIGS. 1 a 3.

En primer lugar, una solución de sin-5-(3-benciloxiciclobutano)hidantoína en una solución saturada de hidróxido de bario se somete a reflujo y se añade ácido sulfúrico a la solución a reflujo para ajustar el pH de la misma hasta aproximadamente 7. A continuación, la solución se filtra y el filtrado se concentra para permitir que el ácido sin-1-amino-3-benciloxiciclobutano-1-carboxílico precipite como cristales blancos. El ácido usado para el ajuste del pH puede ser un ácido distinto al ácido sulfúrico, pero necesita ser un ácido que forme una sal inorgánica insoluble en agua con bario (FIG. 1, Etapa 1).

El ácido sin-1-amino-3-benciloxiciclobutano-1-carboxílico se seca completamente para retirar el agua y a continuación se disuelve en etanol. A continuación, se añade a la solución de etanol una base y cloruro de tionilo en

este orden, se agita a temperatura ambiente y a continuación se calienta bajo reflujo a aproximadamente 95°C. Después de que la reacción haya avanzado completamente, la solución se concentra bajo presión reducida para dar éster etílico de ácido sin-1-amino-3-benciloxiciclobutano-1-carboxílico como cristales blancos (FIG. 1, Etapa 2).

5 La base añadida a la solución de reacción en la etapa anterior puede ser cualquier base, con la condición de que pueda atrapar el ácido clorhídrico producido durante la reacción. Preferiblemente, se puede usar trietilamina. La cantidad de la base que se va a usar es la misma o mayor que la de cloruro de tionilo.

10 La cantidad de cloruro de tionilo necesita ser igual o mayor que la de la materia prima de reacción, a saber, ácido sin-1-amino-3-benciloxiciclobutano-1-carboxílico. Si la cantidad de cloruro de tionilo es demasiado pequeña, ocurre desfavorablemente que la esterificación no avanza suficientemente. Si la cantidad de cloruro de tionilo es demasiado grande, se produce cloruro de tionilo en exceso, y así se requiere desfavorablemente una mayor cantidad de base. En realizaciones preferidas, la cantidad de cloruro de tionilo es igual o menor que 5 equivalentes de ácido sin-1-amino-3-benciloxiciclobutano-1-carboxílico.

15 A continuación, se añade éster etílico de ácido sin-1-amino-3-benciloxiciclobutano-1-carboxílico a una solución de una pequeña cantidad de base en un disolvente alcohólico tal como etanol. La suspensión resultante se agita bajo enfriamiento, y se añade dicarbonato de t-butilo a la suspensión para permitirlos reaccionar a temperatura ambiente (FIG. 1, Etapa 3). Como el disolvente alcohólico, preferiblemente se usa etanol, aunque se pueden usar diversos tipos de alcohol. Se requiere que la cantidad de la base sea suficientemente pequeña con relación a la del alcohol, pero si la cantidad es demasiado pequeña, el avance de la reacción se hace desfavorablemente lento. En realizaciones preferidas, se usa una solución en la que la relación de alcohol a base es 9:1. La cantidad de dicarbonato de t-butilo necesita ser un equivalente o más de ácido sin-1-amino-3-benciloxiciclobutano-1-carboxílico y preferiblemente es 1,5 equivalentes de ácido sin-1-amino-3-benciloxiciclobutano-1-carboxílico.

20 Esta operación hace posible dar éster etílico de ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-benciloxi-ciclobutano-1-carboxílico.

25 El éster etílico de ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-benciloxi-ciclobutano-1-carboxílico sintetizado como anteriormente se disuelve en un disolvente alcohólico tal como etanol o un disolvente de éster de acetato tal como éster de acetato de etilo, y se añade a la solución paladio sobre carbono activado (cantidad: 10% p/p o más con relación al sustrato) en una atmósfera de hidrógeno para permitirlos reaccionar bajo agitación a temperatura ambiente. A continuación, la solución de reacción se filtra a través de Celite y el filtrado se concentra y se purifica para dar éster etílico de ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-ciclobutano-1-carboxílico (FIG. 2, Etapa 4).

30 El éster etílico de ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-ciclobutano-1-carboxílico resultante se disuelve en una base tal como piridina, seguido por la adición de anhídrido trifluorometanosulfónico. Un compuesto buscado, éster etílico de ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-ciclobutano-1-carboxílico, se obtiene al añadir a la solución resultante agua, un disolvente orgánico tal como éter, y un ácido y purificar la capa orgánica (FIG. 3, Etapa 5).

35 Posteriormente, como un ejemplo de uso de los nuevos compuestos orgánicos de aminoácido según la presente invención, se describirá un método en el que se sintetiza anti-[<sup>18</sup>F]FACBC usando el éster etílico de ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-ciclobutano-1-carboxílico sintetizado anteriormente.

40 La síntesis de anti-[<sup>18</sup>F]FACBC se lleva a cabo en dos etapas: una etapa de adición de flúor radiactivo al precursor; y una etapa de desprotección del compuesto al que se ha añadido fluoruro radiactivo.

45 El flúor radiactivo se puede obtener mediante un método conocido, por ejemplo, un método en el que se usa agua enriquecida en H<sub>2</sub><sup>18</sup>O como un objetivo y se expone a bombardeo protónico. En este caso, existe flúor radiactivo en el agua enriquecida en H<sub>2</sub><sup>18</sup>O usada como un objetivo. El agua enriquecida en H<sub>2</sub><sup>18</sup>O que contiene flúor radiactivo se deja pasar, por ejemplo, a través de una columna de intercambio aniónico de modo que el flúor radiactivo sea adsorbido y recogido en la columna, separándose de ese modo del agua enriquecida en H<sub>2</sub><sup>18</sup>O. Después de eso, una solución de carbonato potásico se deja pasar a través de la columna para eluir el flúor radiactivo, y el eluato se complementa con un catalizador de transferencia de fase y se evapora hasta sequedad, activando de ese modo el flúor radiactivo.

50 A continuación, el flúor radiactivo secado se disuelve en acetonitrilo y el éster etílico de ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-ciclobutano-1-carboxílico, como un precursor, se añade a la solución de acetonitrilo para permitirlos reaccionar bajo calentamiento. Como resultado, se añade flúor radiactivo al precursor, con lo que se sintetiza éster etílico de ácido anti-[<sup>18</sup>F]1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-fluorociclobutano-1-carboxílico.

55 El éster etílico de ácido anti-[<sup>18</sup>F]1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-fluorociclobutano-1-carboxílico resultante se desprotege para dar anti-[<sup>18</sup>F]FACBC como un compuesto buscado. La desprotección se puede realizar, por ejemplo, al proporcionar una condición ácida. La condición ácida puede ser proporcionada mediante diversos

métodos, por ejemplo, un método en el que se añade un ácido a una solución que contiene éster etílico de ácido anti-[<sup>18</sup>F]1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-fluorociclobutano-1-carboxílico. La cantidad de ácido que se va a añadir no necesita restringirse con tal de que la cantidad pueda proporcionar una condición suficiente para la desprotección.

### Ejemplos

- 5 La presente invención se describirá ahora con más detalle con referencia a Ejemplos; sin embargo, se debe entender que los detalles de los Ejemplos no pretenden limitar la presente invención.

Las condiciones analíticas bajo las que se llevaba a cabo la cromatografía de gases en cada Ejemplo y Ejemplo comparativo eran como sigue.

- 10           Aparato: GC-1700AF/aoc (fabricado por Shimadzu Corporation)
- Columna: SPB-1 (fabricada por SUPELCO, 30 m × 0,53 mm D. I., tamaño de partícula del relleno: 3 µm)
- Temperatura de la columna: 40°C (3,3 minutos) → 90°C (0,5 minutos) (velocidad de incremento de temperatura: 20°C/min)
- Temperatura de entrada: 250°C
- 15           Temperatura del detector: 220°C
- Gas portador: helio
- Relación de separación: 1:10
- Velocidad lineal: 30 cm/s

### Ejemplo 1

- 20 Síntesis de éster etílico de ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-ciclobutano-1-carboxílico
- Hidrólisis de sin-hidantoína (FIG. 1, Etapa 1)
- Se sintetizó sin-5-(3-benciloxiciclobutano)hidantoína según el método descrito en la bibliografía (Jonathan McConathy y cols., Applied Radiation and Isotopes, 2003, 58, p.657-666).
- 25           Una solución de 72,8 g (correspondientes a 0,418 mol) de 3-benciloxiciclobutan-1-ona en 2,86 l de etanol se añadió gota a gota a una solución preparada al disolver 397 g (correspondientes a 4,13 mol) de carbonato amónico y 88,4 g (correspondientes a 1,65 mol) de cloruro amónico en 2,86 l de agua, y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se añadieron a la mezcla 121,0 g (correspondientes a 1,86 moles) de cianuro potásico y se agitó a 60°C durante la noche. La solución de reacción se concentró y el sólido amarillo resultante se lavó con 1,06 l de agua para retirar sales. El sólido se sometió a destilación azeotrópica con 927 ml de metanol y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: diclorometano/metanol = 98/2) para dar 55,3 g de sin-5-(3-benciloxiciclobutano)hidantoína.
- 30           Se añadieron 250 ml de solución saturada de hidróxido de bario a 6,15 g (correspondientes a 25 mmol) de sin-5-(3-benciloxiciclobutano)hidantoína y se sometieron a reflujo bajo calentamiento en un baño de aceite a 114°C durante 24 horas o más. A continuación, se realizó análisis por TLC usando, como disolventes móviles, dos tipos de sistemas: cloroformo/metanol = 5/1 (valor de R<sub>f</sub> de sin-hidantoína = alrededor de 0,6) y cloroformo/metanol = 95/1 (valor de R<sub>f</sub> de sin-hidantoína = alrededor de 0,3), y se confirmó la finalización de la reacción (mediante coloración con UV y ácido fosfomolibdico).
- 35           Después de que se confirmara la finalización de la reacción, la solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron aproximadamente 24 ml de 1 mol/ml de ácido sulfúrico para neutralizar la solución de reacción. Después de la neutralización, la solución de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 5 minutos, y el precipitado formado se retiró mediante filtración. El filtrado se concentró para dar 5,67 g de ácido sin-1-amino-3-benciloxiciclobutano-1-carboxílico como cristales blancos.
- 45

## Esterificación con etilo (FIG. 1, Etapa 2)

Se disolvieron 5,67 g de ácido sin-1-amino-3-benciloxiciclobutano-1-carboxílico, que se había secado completamente para retirar el agua, en 200 ml de etanol. Se añadieron a esta solución 9,5 ml (correspondientes a 75 mmol) de trietilamina y se enfriaron a -78°C durante 20 minutos, y a continuación se añadieron 4,6 ml (correspondientes a 62,5 mmol) de cloruro de tionilo. La solución de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 1 hora, seguido por calentamiento bajo reflujo en un baño de aceite a 95°C durante la noche. La finalización de la reacción se confirmó mediante análisis por TLC usando un disolvente móvil de cloroformo/metanol = 95/1 (valor de Rf del compuesto buscado = alrededor de 0,6) (confirmado mediante coloración con UV y ácido fosfomolibdico). Después de que se confirmara la finalización de la reacción, la solución de reacción se concentró bajo presión reducida para dar 7,64 g de éster etílico de ácido sin-1-amino-3-benciloxiciclobutano-1-carboxílico como cristales blancos.

## Adición de Boc (FIG. 1, Etapa 3)

Se disolvieron 7,64 g de éster etílico de ácido sin-1-amino-3-benciloxiciclobutano-1-carboxílico en 250 ml de una solución mixta de etanol/trietilamina = 9/1. Después de que la solución se enfriara en un baño de hielo durante 15 minutos, se añadieron a la solución 8,6 ml (correspondientes a 37,5 mmol) de dicarbonato de t-butilo y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La finalización de la reacción se confirmó mediante análisis por TLC usando un disolvente móvil de hexano/acetato de etilo = 1:1 (valor de Rf del compuesto buscado = alrededor de 0,6) (confirmado mediante coloración con UV y ácido molibdico). Después de que se confirmara la finalización de la reacción, la solución de reacción se concentró bajo presión reducida para dar cristales blancos como un residuo. Se añadieron al residuo 150 ml de acetato de etilo enfriado y 150 ml de 0,5 mol/l de ácido clorhídrico enfriado, se agitaron en un baño de hielo durante 5 minutos y se dejaron reposar hasta que se producía la separación. La capa orgánica se extrajo y se lavó con 150 ml de agua dos veces, con 150 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, con 150 ml de agua dos veces y con 150 ml de solución salina saturada dos veces en este orden, se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar una materia oleosa amarilla. Separadamente, la capa acuosa 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 solución salina saturada en este orden, se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida para recuperar una pequeña cantidad de materia oleosa amarilla. Mediante estas operaciones, se obtuvieron 8,82 g de materia oleosa amarilla. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar 8,04 g (correspondientes a 23 mmol) de éster etílico de ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-benciloxi-ciclobutano-1-carboxílico como cristales blancos.

## Desbencilación (FIG. 2, Etapa 4)

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

## Triflación (FIG. 3, Etapa 5)

Se disolvieron 2,07 g (8 mmol) de éster etílico de ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-ciclobutano-1-carboxílico 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 agitaron durante 30 minutos. La reacción se rastreó mediante análisis por TLC usando un disolvente móvil de hexano/éter dietílico = 1:1 (valor de Rf del compuesto de reacción buscado = alrededor de 0,6) (confirmado mediante coloración con ninhidrina) para confirmar la finalización de la reacción. Después de confirmar la finalización de la reacción, se añadieron a la solución de reacción 100 ml de agua y 100 ml de éter, y la extracción y el lavado se realizó con 100 ml de 1 mol/l de ácido clorhídrico dos veces, con 100 ml de agua dos veces y con 100 ml de solución salina saturada dos veces en este orden. Después de secar con sulfato sódico anhidro, se realizó la concentración bajo presión reducida para dar 2,78 g de cristales amarillos claros. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/éter dietílico = 3/1) para dar cristales blancos, y los cristales blancos resultantes se recrystalizaron de nuevo usando pentano/éter dietílico para dar 1,84 g (correspondientes a 4,7 mmol) de éster etílico de ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-[(trifluorometil)sulfonil]oxi]-ciclobutano-1-carboxílico.

Los resultados de las medidas de NMR (patrón interno: tetrametilsilano) del éster etílico de ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-ciclobutano-1-carboxílico obtenido eran como sigue.

Aparato de NMR usado: JNM-ECP-500 (fabricado por JEOL, Ltd.)

5  $^1\text{H-NMR}$  (disolvente:  $\text{CDCl}_3$ , frecuencia de resonancia: 500 MHz):  $\delta$ 5,41-5,35 (m, 1H), 5,32 (b, 1H), 4,26 (q, 2H,  $J=7$  Hz), 3,10-3,02 (m, b, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,31 (t, 3H,  $J=7,0$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$  (disolvente:  $\text{CDCl}_3$ , frecuencia de resonancia: 125 MHz):  $\delta$ 172,60, 154,46, 118,48, 75,88, 51,97, 40,87, 28,29, 14,11

#### Ejemplo comparativo 1

10 Se sintetizó anti- $^{18}\text{F}$ FACBC usando éster metílico de ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-ciclobutano-1-carboxílico como un precursor del marcaje y se realizó la medida del disolvente residual en el anti- $^{18}\text{F}$ FACBC sintetizado.

15 Se sintetizó éster metílico de ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-ciclobutano-1-carboxílico según un método descrito en la bibliografía (Jonathan McConathy y cols., Applied Radiation and Isotopes, 2003, 58, p.657-666).

20 Se dejó que  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  que contenía ion fluoruro  $^{18}\text{F}$  (radiactividad: 3,27 GBq, un valor corregido en el momento de empezar la síntesis) pasara a través de una columna de intercambio aniónico para adsorber y recoger ion fluoruro  $^{18}\text{F}$  en la columna. A continuación, una mezcla de una solución acuosa de carbonato potásico (133 mmol/l, 0,3 ml) y una solución de 40 mg de Kryptfix 222 (bajo nombre comercial, fabricado por Merck & Co., Inc.) en 1,5 ml de acetonitrilo se dejó pasar a través de la misma columna para eluir ion fluoruro  $^{18}\text{F}$ .

25 El eluato se calentó hasta  $110^\circ\text{C}$  para evaporar agua y se sometió a destilación azeotrópica con adición de acetonitrilo (0,5 ml  $\times$  2), seguido por evaporación hasta sequedad. Se añadió al fluoruro  $^{18}\text{F}$  secado una solución de 30 mg de éster metílico de ácido 1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-ciclobutano-1-carboxílico en 1 ml de acetonitrilo y se calentó a  $85^\circ\text{C}$  durante 3 minutos. A continuación, se añadieron a la solución 4 ml de éter dietílico y se añadieron dos veces 3 ml adicionales del mismo, y la mezcla se dejó pasar a través de Sep-PakSilica (bajo nombre comercial, fabricado por Japan Waters) para dar una solución de un compuesto marcado con  $^{18}\text{F}$  en acetonitrilo/éter dietílico.

30 Se añadieron 1,5 ml de 4 mol/l de ácido clorhídrico a la solución obtenida del compuesto marcado con flúor  $^{18}\text{F}$  en acetonitrilo/éter dietílico y se calentaron a  $120^\circ\text{C}$  durante 15 minutos para llevar a cabo la desprotección para dar anti- $^{18}\text{F}$ FACBC. El anti- $^{18}\text{F}$ FACBC obtenido se sometió a cromatografía de gases bajo las condiciones descritas anteriormente para determinar cuantitativamente metanol y etanol. Según se muestra en la Tabla 1, el metanol se detectó en concentraciones de  $17,4 \pm 0,6$  ppm.

Tabla 1 Análisis cuantitativos de metanol y etanol

Disolvente	Contenido (ppm)	Promedio (ppm)	Desviación estándar	
Metanol	1	18,0	17,4	0,6
	2	17,1		
	3	17,0		
Etanol	1	no detectado		
	2	no detectado		
	3	no detectado		

#### Ejemplo 2

40 Se dejó que  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  que contenía ion fluoruro  $^{18}\text{F}$  (radiactividad: 36,63 GBq, un valor corregido en el momento de empezar la síntesis) pasara a través de una columna de intercambio aniónico para adsorber y recoger ion fluoruro  $^{18}\text{F}$  en la columna. A continuación, una mezcla de una solución acuosa de carbonato potásico (133 mmol/l, 0,3 ml) y una solución de 40 mg de Kryptfix 222 (bajo nombre comercial, fabricado por Merck & Co., Inc.) en 1,5 ml de acetonitrilo se dejó pasar a través de la misma columna para eluir ion fluoruro  $^{18}\text{F}$ .

5 El eluato se calentó hasta 110°C para evaporar agua y se sometió a destilación azeotrópica con adición de acetonitrilo (0,5 ml × 2), seguido por evaporación hasta sequedad. Se añadió al fluoruro [<sup>18</sup>F] secado una solución de 32 mg del éster etílico de ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-ciclobutano-1-carboxílico obtenido en el Ejemplo 1 en 1 ml de acetonitrilo y se calentó a 85°C durante 3 minutos. A continuación, se añadieron a la solución 4 ml de éter dietílico y se añadieron dos veces 3 ml adicionales del mismo, y la mezcla se dejó pasar a través de Sep-PakSilica (bajo nombre comercial, fabricado por Japan Waters) para dar una solución de un compuesto marcado con [<sup>18</sup>F] en acetonitrilo/éter dietílico.

10 Se añadieron 1,5 ml de 4 mol/l de ácido clorhídrico a la solución obtenida del compuesto marcado con flúor [<sup>18</sup>F] en acetonitrilo/éter dietílico y se calentaron a 120°C durante 15 minutos para llevar a cabo la desprotección para dar anti-[<sup>18</sup>F]FACBC. El anti-[<sup>18</sup>F]FACBC obtenido se sometió a cromatografía de gases para determinar cuantitativamente metanol y etanol. Según se muestra en la Tabla 2, no se detectó metanol, mientras que el etanol se detectó en concentraciones de 24,1 ± 0,8 ppm.

15 Los resultados confirmaban hasta ahora que el uso de un compuesto según la presente invención como un precursor del marcaje hace posible evitar que el metanol permanezca en el anti-[<sup>18</sup>F]FACBC sintetizado.

20 Tabla 2 Análisis cuantitativos de metanol y etanol

Disolvente	Contenido (ppm)	Promedio (ppm)	Desviación estándar
Metanol	1 no detectado	24,1	0,8
	2 no detectado		
	3 no detectado		
Etanol	1 24,5	24,1	0,8
	2 23,1		
	3 24,6		

### Aplicabilidad industrial

25 El compuesto de la presente invención proporciona compuestos orgánicos marcados con halógeno radiactivo que se usan como productos radiofarmacéuticos en examen por medicina nuclear usando PET o SPECT, y es útil en el campo de los productos radiofarmacéuticos.

### Breve descripción de los dibujos

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

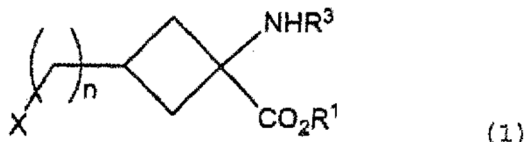
30 La FIG. 2 muestra un esquema de síntesis de éster etílico de ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-ciclobutano-1-carboxílico; y

FIG. 3 muestra un esquema de síntesis de éster de ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-ciclobutano-1-carboxílico.



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto precursor para un compuesto orgánico marcado con halógeno radiactivo, que está representado por la siguiente fórmula (1):



5 en donde el compuesto orgánico marcado con halógeno radiactivo es ácido [<sup>18</sup>F]-1-amino-3-fluorociclobutanocarboxílico;

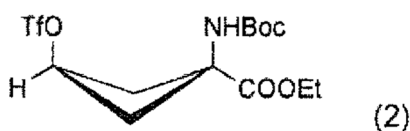
n es 0;

R<sup>1</sup> es un sustituyente etilo;

X es un grupo representado por -OR<sup>2</sup>, en donde R<sup>2</sup> es un sustituyente ácido trifluorometanosulfónico; y

10 R<sup>3</sup> es un grupo t-butoxicarbonilo.

2. Un compuesto precursor para un compuesto orgánico marcado con halógeno radiactivo, que está representado por la siguiente fórmula (2):



15 en donde el compuesto orgánico marcado con halógeno radiactivo es ácido anti-[<sup>18</sup>F]-1-amino-3-fluorociclobutanocarboxílico;

Et es un sustituyente etilo;

Tf es un sustituyente ácido trifluorometanosulfónico; y

Boc es un grupo t-butoxicarbonilo.

20 3. Un procedimiento para preparar ácido anti-[<sup>18</sup>F]-1-amino-3-fluorociclobutanocarboxílico, en donde dicho procedimiento comprende:

i) añadir flúor radiactivo al compuesto precursor de fórmula (2) según la reivindicación 2 para formar éster etílico de ácido anti-[<sup>18</sup>F]1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-fluorociclobutano-1-carboxílico; y

25 ii) desproteger dicho éster etílico de ácido anti-[<sup>18</sup>F]1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-fluorociclobutano-1-carboxílico bajo condiciones ácidas para formar ácido anti-[<sup>18</sup>F]-1-amino-3-fluorociclobutanocarboxílico.

FIGURA 1

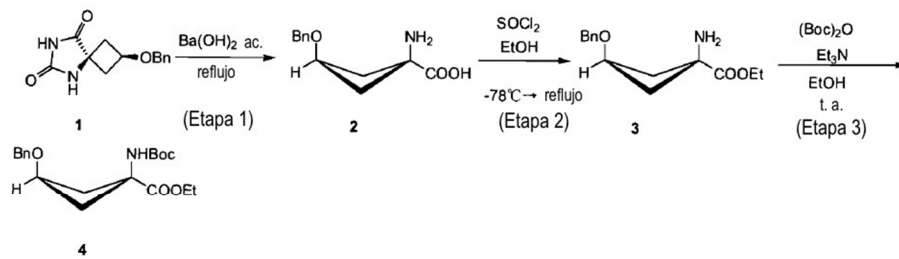


FIGURA 2

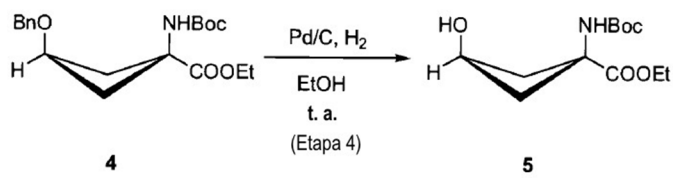


FIGURA 3

