



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2978456 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 51/04 (2006.01)
C07B 59/00 (2006.01)
C07C 227/20 (2006.01)
C07C 269/06 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.06.14
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.03.17
(86)	European Application Nr.	14713479.5
(86)	European Filing Date	2014.03.28
(87)	The European Application's Publication Date	2016.02.03
(30)	Priority	2013.03.28, GB, 201305687
(84)	Designated Contracting States:	AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(73)	Proprietor	GE Healthcare Limited, Pollards Wood Nightingales Lane, Chalfont St. Giles, Buckinghamshire HP8 4SP, Storbritannia
(72)	Inventor	WICKSTROM, Torild, GE Healthcare ASNycoveien4220 Nydalen, N-0401 Oslo, Norge
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **RADIOLABELLING PROCESS**

(56) References

Cited:

EP-A1- 1 889 834
WO-A1-97/17092
WO-A1-2012/089594
WO-A2-2007/001958
WO-A2-2011/044410

YU W ET AL: "Synthesis and biological evaluation of anti-1-amino-2-¹⁸F-fluoro-cyclobutyl-1-carboxylic acid (anti-2-¹⁸F)FACBC) in rat 9L gliosarcoma", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 20, no. 7, 1 April 2010 (2010-04-01), pages 2140-2143, XP026971030, ISSN: 0960-894X [retrieved on 2010-02-14]

J. A. NYE ET AL: "Biodistribution and Radiation Dosimetry of the Synthetic Nonmetabolized Amino Acid Analogue Anti-¹⁸F-FACBC in Humans", THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE, vol. 48, no. 6, 1 June 2007 (2007-06-01), pages 1017-1020, XP055123227, ISSN: 0161-5505, DOI: 10.2967/jnumed.107.040097

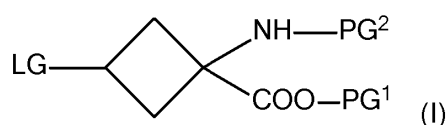
ANDERS SVADBERG ET AL: "Degradation of acetonitrile in eluent solutions for [18F]fluoride PET chemistry: impact on radiosynthesis of [18F]FACBC and [18F]FDG", JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS AND RADIOPHARMACEUTICALS, vol. 55, no. 3, 5 March 2012 (2012-03-05), pages 97-102, XP055079899, ISSN: 0362-4803, DOI: 10.1002/jlcr.1956

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

1. Fremgangsmåte for å tilveiebringe en sammensetning omfattende 1-amino-3- ^{18}F -fluorsyklobutankarboksytsyre (^{18}F -FACBC) hvor nevnte sammensetning omfatter acetonitril (MeCN) i en konsentrasjon på ikke større enn 50 $\mu\text{g/ml}$ og hvor nevnte sammensetning har en radioaktiv konsentrasjon (RAC) på mellom 500-5000 MBq/ml hvor nevnte fremgangsmåte omfatter:

(i) å reagere ^{18}F -fluor med en forløperforbindelse ifølge formel I i et reaksjonskar:



10 hvor:

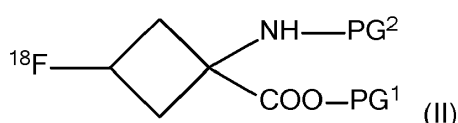
LG er en forlatende gruppe;

PG^1 er en karboksybeskyttende gruppe; og,

PG^2 er en aminbeskyttende gruppe;

hvor nevnte reaksjonstrinn utføres i acetonitril;

15 for å tilveiebringe en reaksjonsblanding omfattende en forbindelse ifølge formel II:

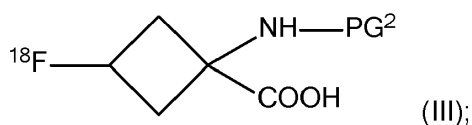


hvor:

PG^1 og PG^2 er som definert for formel I;

20 (ii) å overføre nevnte forbindelse ifølge formel II ut av nevnte reaksjonskar til en fastfaseekstraksjonskolonne (SPE);

(iii) å utføre fjerning av PG^1 på SPE-kolonnen for å derved tilveiebringe en forbindelse ifølge formel III mens samtidig tilførsel av varme til den tomme reaksjonsbeholderen:



25

hvor PG^2 er som definert for formel I; og,

(iv) å overføre nevnte forbindelse ifølge formel III tilbake til nevnte varmebehandlede reaksjonskar for å utføre fjerning av PG^2 og derved tilveiebringe ^{18}F -FACBC.

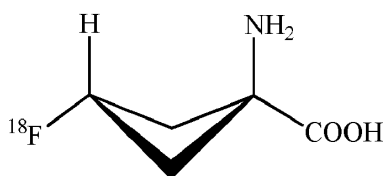
30

2. Fremgangsmåte som definert i krav 1, hvor nevnte konsentrasjon av MeCN i nevnte sammensetning ikke er større enn 20 µg/ml.

3. Fremgangsmåte som definert i krav 1 eller krav 2, hvor nevnte sammensetning har en RAC på mellom 1000-5000 MBq/ml.

4. Fremgangsmåte som definert i et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor nevnte sammensetning har en radiokjemisk renhet (RCP) på minst 99%.

5. Fremgangsmåte som definert i et hvilket som helst av kravene 1-4, hvor nevnte [¹⁸F]-FACBC er trans-1-amino-3-[¹⁸F]-fluorsyklobutankarboksylsyre (*anti*-[¹⁸F]-FACBC):



6. Fremgangsmåte som definert i et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor LG er en lineær eller forgrenet C₁₋₁₀ haloalkylsulfonsyresubstituent, en lineær eller forgrenet C₁₋₁₀ alkylsulfonsyresubstituent, en fluorsulfonsyresubstituent, eller en aromatisk sulfonsyresubstituent.

7. Fremgangsmåte som definert i krav 6, hvor LG er metansulfonsyre, toluensulfonsyre, nitrobenzensulfonsyre, benzensulfonsyre, trifluormetansulfonsyre, fluorsulfonsyre, og perfluoralkylsulfonsyre.

8. Fremgangsmåte som definert i krav 6 eller krav 7, hvor LG er trifluormetansulfonsyre.

9. Fremgangsmåte som definert i et hvilket som helst av kravene 1-8, hvor PG¹ er en lineær eller forgrenet C₁₋₁₀ alkylkjede eller en arylsubstituent.

10. Fremgangsmåte som definert i krav 9, hvor PG¹ er metyl, etyl, t-butyl og fenyl.

11. Fremgangsmåte som definert i krav 10, hvor PG¹ er metyl eller etyl.

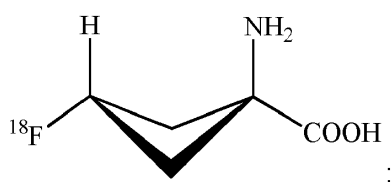
12. Fremgangsmåte som definert i krav 11 hvor PG¹ er etyl.

13. Fremgangsmåte som definert i et hvilket som helst av kravene 1-12, hvor PG^2 er en karbamatsubstituent, en amidsubstituent, en imidsubstituent eller en aminsusstituent.

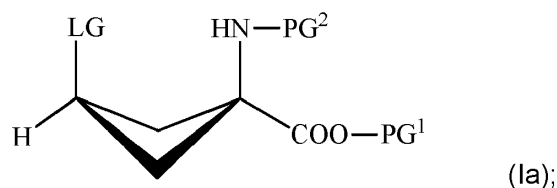
14. Fremgangsmåte som definert i krav 13 hvor PG^2 er t-butoksykarbonyl, allyloksykarbonyl, ftalimid, eller N-benzylidenamin.

15. Fremgangsmåte som definert i krav 14, hvor PG^2 er t-butoksykarbonyl.

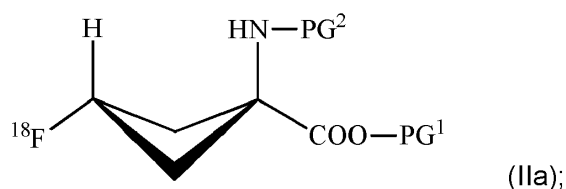
16. Fremgangsmåte som definert i et hvilket som helst av kravene 1-15 hvor nevnte $[^{18}F]$ -FACBC er trans-1-amino-3- $[^{18}F]$ -fluorsyklobutankarboksytsyre (*anti*- $[^{18}F]$ -FACBC):



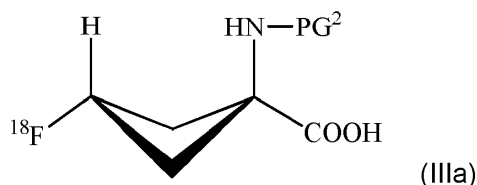
nevnte forbindelse ifølge formel I er en forbindelse ifølge formel Ia:



nevnte forbindelse ifølge formel II er en forbindelse ifølge formel IIa:



nevnte forbindelse ifølge formel III er en forbindelse ifølge formel IIIa:



hvor LG er som definert i et hvilket som helst av kravene 1 og 6-8, PG^1 er som definert i et hvilket som helst av kravene 1 og 10-13, og PG^2 er som definert i et hvilket som helst av kravene 1 og 13-15.

17. Fremgangsmåte som definert i et hvilket som helst av kravene 1-16 som er automatisert.