



SPF Economie, PME, Classes
Moyennes & Energie
Office de la Propriété intellectuelle

(11) 1031675 B1

(47) Date de délivrance : 08/01/2025

(12) BREVET D'INVENTION BELGE

(47) Date de publication : 08/01/2025

(21) Numéro de demande : BE2023/5959

(22) Date de dépôt : 27/11/2023

(62) Divisé de la demande de base :

(62) Date de dépôt demande de base :

(51) Classification internationale : C07B 59/00, A61K 51/04, C07H 5/02

(30) Données de priorité :

(73) Titulaire(s) :

TRASIS S.A.
SA
4430, ANS
Belgique

(72) Inventeur(s) :

PHILIPPART Gauthier
4280 AVIN
Belgique

MORELLE Jean-Luc
4000 LIEGE
Belgique

WARNIER Corentin
4870 NESSONVAUX
Belgique

TRUMP Laura
4000 LIEGE
Belgique

GERARDY Romaric
4030 LIEGE
Belgique

CERFONTAINE Simon
1150 WOLUWE-SAINT-PIERRE
Belgique

(54) METHODE STABILISÉE POUR LE MARQUAGE AU 18F

(57) La présente invention concerne un procédé permettant de stabiliser le rendement de production de radiotraceurs marqués au $[^{18}\text{F}]$ par l'ajout d'un piègeur de radicaux dans le milieu réactionnel de l'étape de fluoration nucléophile au $[^{18}\text{F}]$.

5

METHODE STABILISÉE POUR LE MARQUAGE AU ^{18}F **Domaine de l'invention**

[0001] L'invention se rapporte au domaine de la synthèse chimique. Plus particulièrement, l'invention se rapporte à des procédés de synthèse de molécules
10 marquées au ^{18}F , et plus particulièrement à un procédé permettant de stabiliser le résultat d'un radiomarquage à activité élevée.

Contexte et art antérieur**Tomographie par émission de positons (PET) et marquage au ^{18}F**

15 [0002] L'imagerie par tomographie par émission de positons (PET) est une technique d'imagerie utile peu invasive qui peut produire des images tridimensionnelles de processus corporels. La PET mesure la fonction physiologique en observant le flux sanguin, le métabolisme, les neurotransmetteurs et les agents radiomarqués. Cette technique d'imagerie repose sur la détection indirecte des rayons gamma et des
20 rayonnements émis par un agent radioactif injecté dans l'organisme.

[0003] Parmi tous les émetteurs de positons disponibles pour la PET, le fluor 18 (^{18}F) est le plus idéal en raison de son schéma de décomposition favorable. La demi-vie de ce radionucléide (110 min) permet une réaction de radiomarquage en plusieurs étapes et la livraison de traceurs marqués au ^{18}F vers des sites utilisateurs distants. De
25 plus, la courte plage de positrons (2,3 mm) dans les tissus et le processus de décomposition idéal (97 % d'émission de positons) contribuent à offrir des images haute résolution. En conséquence, la grande majorité des traceurs PET utilisés en clinique sont des molécules marquées au ^{18}F , comme le glucose marqué par un isotope ^{18}F , le ^{18}F 2-Fluoro-2-Deoxy-D-glucose (ci-après ^{18}F -FDG), largement utilisé dans le monde
30 entier en médecine nucléaire pour les études diagnostiques utilisant la technique de PET-scan corporel.

[0004] Le [^{18}F]-fluorure est produit par irradiation d'eau « enrichie », contenant du H_2^{18}O , avec des protons conduisant à la réaction $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$. Seule une fraction mineure du [^{18}O] est convertie. L'isotope [^{18}F] est ensuite séparé de l'eau et traité pour la production d'un agent radiopharmaceutique.

5 **[0005]** Dans la pratique actuelle, la récupération du fluorure est basée sur l'utilisation d'une résine échangeuse d'anions. La récupération s'effectue en deux étapes, extraction et élution : dans un premier temps, les anions (pas seulement le fluorure) sont séparés de l'eau enrichie en [^{18}O] et piégés sur ladite résine. Les anions, dont le [^{18}F]-fluorure, sont ensuite élués dans un mélange contenant de l'eau, des
10 solvants organiques, un agent de transfert de phase ou activateur ou catalyseur de transfert de phase, comme par exemple le complexe carbonate de potassium-Kryptofix 222 ($\text{K}_2\text{CO}_3\text{-K}_{222}$) ou un sel de tétrabutylammonium. Le rendement de récupération radiochimique du fluorure [^{18}F] est très efficace, dépassant généralement 99 %.

[0006] La méthode de marquage la plus courante, connue sous le nom de
15 *substitution nucléophile*, nécessite des solutions anhydres ou à très faible teneur en eau. Ainsi, une étape d'évaporation (ou étape de séchage) est généralement nécessaire après récupération pour éliminer l'excès d'eau. Il s'agit généralement de multiples évaporations azéotropiques d'acétonitrile ou de solvant organique à basse température d'ébullition. De telles évaporations nécessitent plusieurs minutes et ces étapes
20 aboutissent à la création de fluorure [^{18}F] « nu », hautement nucléophile.

[0007] L'étape de fluoration [^{18}F] suivante peut être classée comme une substitution nucléophile aliphatique ou aromatique. Une condition préalable aux substitutions [^{18}F] est la présence d'un bon groupe partant sur le précurseur à marquer. Dans cette optique, les halogénures Cl, Br et I ou les différents types de sulfonates – tosylates, nosylate,
25 mésylate et triflate – sont le plus souvent utilisés dans les réactions de radiofluoration. Après évaporation, le précurseur dissous dans un solvant polaire aprotique est ajouté aux anions nus [^{18}F]-fluorure dans le réacteur et la substitution nucléophile se produit. Habituellement, le radiomarquage nécessite que le réacteur soit chauffé. Alternativement, la substitution nucléophile peut être réalisée sur une cartouche à
30 support solide, en chargeant la solution précurseur sur une cartouche qui a préalablement piégé les anions fluorure [^{18}F]. La cartouche peut être chauffée par un dispositif chauffant pour améliorer la réaction de substitution nucléophile. Dans tous les cas, le résultat de l'étape de radiomarquage, par ex. la substitution nucléophile, est crucial pour le résultat de la synthèse du radiotraceur.

[0008] Généralement, la réaction de fluoration nucléophile est réalisée dans un solvant aprotique polaire, tel que l'acétonitrile (ACN), le N,N-diméthylformamide (DMF) ou le diméthylsulfoxyde (DMSO), pour augmenter la solubilité du sel de fluor et la réactivité du fluorure. On sait que les solvants protiques, tels que l'eau ou l'alcool, ne conviennent pas à la réaction de fluoration nucléophile, car les solvants protiques réduisent le caractère nucléophile du fluorure [^{18}F] par des liaisons hydrogène étendues et une interaction avec la charge positive partielle de ces solvants. Par conséquent, les solvants aprotiques polaires, tels que l'ACN, DMF et DMSO susmentionnés, ont été largement utilisés comme solvant pour ces réactions de radiomarquage au [^{18}F]. La nucléophilie du fluorure [^{18}F] dans les solvants polaires aprotiques est généralement renforcée par la solvation sélective de ses contre-cations par l'extrémité négative du dipôle du solvant polaire aprotique et le manque de proton pour la liaison hydrogène, ce qui laisse le fluorure [^{18}F] libre ou nu. Cependant, dans un effort pour optimiser les rendements de marquage, une méthode de fluoration nucléophile aliphatique très efficace et de [^{18}F]-radiofluoruration avec des fluorures de métaux alcalins ou du [^{18}F]-fluorure utilisant des alcools tertiaires protiques non polaires comme solvant réactionnel a été rapportée (Kim D.W., Ahn D.S., Oh Y.H., Lee S., Kil H.S., Oh S.J. *A new class of SN2 reactions catalyzed by protic solvents: facile fluorination for isotopic labeling of diagnostic molecules*, J Am Chem Soc (2006) 128 : 16393–16397 ; demande de brevet WO 2006/065038A1). Dans cette méthode, les milieux alcool tertio, tels que l'alcool tert-butyle et l'alcool tert-amyle, améliorent considérablement la réactivité des fluorures de métaux alcalins. En particulier, l'utilisation d'alcools tertiaires pourrait réduire considérablement la formation de sous-produits typiques (à savoir des alcènes, des alcools ou des éthers) dans la fluoration nucléophile de composés sensibles aux bases, tels que le 1-(2-mésylethyl)naphtalène et le N- 5-bromopentanoyle-3,4-diméthoxyaniline comparée à l'utilisation de solvants aprotiques polaires conventionnels (Kim D.W., Ahn D.S., Oh Y.H., Lee S., Kil H.S., Oh S.J. *A new class of SN2 reactions catalyzed by protic solvents: facile fluorination for isotopic labeling of diagnostic molecules*, J Am Chem Soc (2006) 128 : 16393–16397 ; Kim D.W., Jeong H.J., Lim S.T., Sohn M.H., Katzenellenbogen J.A., Chi D.Y., *Facile nucleophilic fluorination reaction using tert-alcohols as a reaction medium: significantly enhanced reactivity of alkali metal fluorides and improved selectivity*, J Org Chem (2008) 73 : 957–962 ; Kim D.W., Jeong H.J., Lim S.T., Sohn M.H., Chi D.Y., *Facile nucleophilic fluorination by synergistic effect between polymersupported ionic liquid catalyst and tert-alcohol*, Tetrahedron (2008) 64 : 4209-4214). Au contraire, les résultats montrent que l'utilisation d'alcools primaires ou secondaires, qui sont des solvants polaires protiques, comme l'éthanol, conduisent à la

production de sous-produits du fait de leur caractère polaire, abaissant ainsi fortement le rendement de marquage.

[0009] Parce que cette découverte contrastait nettement avec les attentes de la voie conventionnelle de $[^{18}\text{F}]$ -radiofluoruration, le mécanisme réactionnel de fluoruration nucléophile dans un solvant d'alcool tertiaire protique non polaire a été rapporté (Kim D.W., Jeong H.J., Lim S.T., Sohn M.H., *Recent Trends in the Nucleophilic $[^{18}\text{F}]$ -radiolabeling Method with No-carrier-added $[^{18}\text{F}]$ fluoride*, Nucl Med Mol Imaging (2010) 44:25–32). Les auteurs ont suggéré le mécanisme : une solvation limitée du $[^{18}\text{F}]$ -fluorure coordonné avec des alcools tertiaires volumineux (appelés fluorure « flexible ») pourrait faire du fluorure un nucléophile particulièrement efficace dans ce milieu ; la réactivité du groupe partant pourrait être améliorée par une liaison hydrogène entre le solvant alcool tertiaire avec des atomes d'oxygène d'un groupe partant sulfonate ; les réactions secondaires, telles que les éliminations, hydroxylations et alkylations intramoléculaires, pourraient être supprimées par l'environnement protique, en particulier en cas d'utilisation de précurseurs sensibles aux bases (Kim D.W., Jeong H.J., Lim S.T., Sohn M.H., Katzenellenbogen J.A., Chi D.Y., *Facile nucleophilic fluorination reaction using tert-alcohols as a reaction medium: significantly enhanced reactivity of alkali metal fluorides and improved selectivity* ; J Org Chem (2008) 73 : 957–962 ; Kim D.W., Jeong H.J., Lim S.T., Sohn M.H., Chi D.Y., *Facile nucleophilic fluorination by synergistic effect between polymersupported ionic liquid catalyst and tert-alcohol*, Tetrahedron (2008) 64 : 4209–4214). Dans un article plus récent, il a été prouvé que du fluorure « flexible » pouvait être formé lors du traitement de fluoruration des milieux d'alcool tertiaire à la suite de la préparation de fluorure coordonné de tétrabutylammonium tétra t-butanol, TBAF(t-BuOH)₄, à partir de TBAF dans le t-BuOH disponible dans le commerce. Ce TBAF(t-BuOH)₄ a également montré de bonnes performances dans la fluoruration nucléophile en raison de ses propriétés favorables idéales en tant que source de fluorure, telles que l'état déshydraté pour des conditions réactionnelles anhydres, une faible hygroscopicité, une bonne solubilité dans les solvants organiques et une bonne nucléophilie avec faible basicité (Kim D.W., Jeong H.J., Lim S.T., Sohn M.H., *Tetrabutylammonium tetra(tert-butyl alcohol)-coordinated fluoride as a facile fluoride source* ; Angew Chem Int Ed Engl (2008) 47 : 8404–8406). Pour obtenir un fluorure aussi « flexible », l'alcool tertiaire doit être principalement présent dans les milieux réactionnels, par ex. comme solvant lui-même et non ajouté comme adjuvant ou catalyseur. Évidemment, un tel fluorure « flexible » n'est pas accessible avec l'utilisation de solvants protiques polaires tels que l'alcool primaire ou secondaire, principalement en raison de leur polarité intrinsèque élevée.

[0010] Des groupes protecteurs sont souvent nécessaires pour éliminer les protons acides dans la molécule qui diminueraient le caractère nucléophile du [¹⁸F]-fluorure. Si des groupes protecteurs ont été utilisés, ils doivent être retirés après l'étape de radiomarquage. Enfin, le produit doit être purifié par extraction en phase solide (EPS) ou chromatographie liquide haute performance (CLHP) préparative et formulé pour injection.

Radiolyse

[0011] En raison de la courte demi-vie susmentionnée de l'isotope [¹⁸F], les radiotraceurs marqués au [¹⁸F] doivent être produits en activités relativement importantes pour prévoir la décomposition pendant la livraison au patient au départ d'un site de production. Il est bien connu que le problème majeur de stabilité des produits radiopharmaceutiques est la radiolyse qui peut être soit une auto-radiolyse, c'est-à-dire une autodestruction par ses propres rayonnements, et/ou une attaque par les radicaux libres formés par les rayonnements sur les espèces environnementales. La radiolyse, ou plus spécifiquement l'auto-radiolyse, du [¹⁸F]-FDG a été largement étudiée et donne principalement des ions [¹⁸F]-fluorure libres (Jószai I., Svidró M., Pótári N., *Recommendations for selection of additives for stabilisation of [¹⁸F]-FDG* ; Appl Radiat Isot. (2019) 146:78-83) et des radicaux libres en raison de la réaction des rayonnements ionisants avec l'eau (Buriova E., Macasek F., Kropacek M., Prochazka L., *Autoradiolysis of 2-désoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucose radiopharmaceutical* ; J Radioanal Nucl Chem. (2005) 3:595–602).

[0012] Il existe plusieurs stratégies pour réduire la radiolyse : une stratégie courante et bien documentée consiste à stabiliser le produit final avec des radio-stabilisants. Le radio-stabilisant le plus connu et le plus fréquemment utilisé pour le [¹⁸F]-FDG est l'éthanol. L'ajout d'éthanol à la formulation du produit final à une concentration de 0,1 à 0,4 % s'est avéré efficace pour stabiliser le [¹⁸F]-FDG avec une activité allant jusqu'à 25 GBq/ml pendant 16 heures (Dantas N.M., Nascimento J.E., Santos- Magalhães N.S., Oliveira M.L., *Radiolysis of 2-[¹⁸F]fluoro-2 deoxy-D-glucose ([¹⁸F]FDG) and the role of ethanol, radioactive concentration and temperature of storage* ; Appl Radiat Isot. (2013) 72 : 158– 62 ; Fawdry R.M., *Radiolysis of 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) and the role of reductant stabilisers*; Appl Radiat Isot. (2007) 65 : 1193–201 ; Jacobson M.S., Dankwart H.R., Mahoney D.W., *Radiolysis of 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose([¹⁸F]FDG) and the role of ethanol and radioactive concentration*; Appl Radiat Isot. (2009) 67:990-5 ; Walters L.R., Martin K.J., Jacobson M.S., Hung J.C., Mosman E.A., *Stability evaluation of ¹⁸F-FDG at high radioactive concentrations*. J Nucl Med.

- (2011) 52(supplément 1):2413 ; demande de brevet US7018614B2 ; Mosdzianowski C., Lemaire C., Simoens F., Aerts J., Morelle J.-L., Luxen A., *Epimerization study on [¹⁸F]-FDG produced by an alkaline hydrolysis on solid support under stringent conditions* ; Application Radiat Isot. (2002) 56 : 871-5 ; Józai I., Svidró M., Pótári N.,
 5 *Recommandations for selection of additives for stabilization of [¹⁸F]FDG*. Application Radiat Isot. (2019) 146 : 78-83 ; Holler J.G., Renmælmo B., Fjellaksel R., *Stability evaluation of [¹⁸F]FDG : literature study, stability studies from two different PET and future recommendations*. EJNMMI Radiopharmacie et Chimie (2022) 7:2-20).

- [0013]** Le facteur de dilution du produit comme stabilisant doit également être pris
 10 en compte, mais la dilution a des limites du fait du volume maximum à injecter, et en plus un radio-stabilisant peut être envisagé (Jiménez Romero I.R., Roca Engronyat M., Campos Añón F., Cordero Ramajo J., Liarte Trías I., Benítez Segura A., Bajén Lázaro M., Ferrán Sureda N., Puchal Añé R., Gámez Cenzano C., *Influence of radioactive concentration and storage time of radiochemical purity of ¹⁸F-FDG*. Rev Esp Med Nucl.
 15 (2006) 45:20–5 ; Hjelstuen O.K., Svadberg A., Olberg D.E., Rosser M., *Standardization of fluorine -18 manufacturing processes : new scientific challenges for PET*. Eur J Pharm Biopharm. (2011) 78 : 307-13.

- Le document WO 2006/065038 A1 divulgue un procédé de préparation de composés organofluorés contenant l'isotope radioactif fluor-18. Plus particulièrement, ce document
 20 concerne un procédé de préparation d'un composé organofluoré par réaction d'un sel de fluor contenant un isotope radioactif fluor-18 avec un halogénure d'alkyle ou un sulfonate d'alkyle en présence d'un alcool comme solvant pour obtenir un rendement élevé de composé organofluoré. La réaction de synthèse selon cette invention peut être réalisée dans des conditions douces pour donner un rendement élevé des composés
 25 organofluorés et le temps de réaction est réduit, et la réaction est ainsi adaptée à la production en masse des composés organofluorés.

Problème à résoudre

- [0014]** Bien que les études de l'état de la technique précitées n'apportent que des solutions pour améliorer la stabilité du produit final radiomarké, il est intéressant
 30 d'aborder la radiolyse en amont, principalement lors de l'étape de marquage. Il est primordial de maximiser l'incorporation du [¹⁸F]-fluorure lors de l'étape de radiomarquage pour augmenter significativement le rendement de production, le nombre de doses injectables par production, et par conséquent pour réduire le coût des doses à administrer.

[0015] De plus, comme l'imagerie PET repose sur la détection de positrons émis par la décomposition de radiotraceurs marqués au [^{18}F], une incorporation plus élevée de [^{18}F] dans la molécule précurseur entraîne une activité spécifique plus élevée du radiotraceur. Les radiotraceurs à activité spécifique élevée offrent une meilleure sensibilité et précision dans la détection du processus biologique ou de la molécule cible dans le corps. De plus, une incorporation plus élevée permet la synthèse de radiotraceurs avec une masse plus faible de composant froid (non radioactif). Ceci est important car même une petite masse de la molécule porteuse peut interférer avec les processus biologiques étudiés, conduisant potentiellement à des images biaisées ou à des effets secondaires indésirables. Enfin, les radiotraceurs à forte activité spécifique fournissent des images PET plus nettes. Cette résolution améliorée permet une meilleure localisation et quantification de la cible biologique, contribuant ainsi à un diagnostic et à un suivi du traitement précis.

[0016] Maximiser l'incorporation du [^{18}F] dans une molécule précurseur est donc crucial pour produire des radiotraceurs de haute qualité avec une sensibilité, une précision et une résolution d'imagerie optimales, mais également pour un résultat plus efficace pour le patient car cela entraînera une amélioration des résultats de production de radiotraceurs. Cependant, atteindre des taux d'incorporation élevés, en particulier à des niveaux d'activité élevés, est difficile en raison de la probabilité accrue de radiolyse (où un rayonnement à haute énergie brise les liaisons chimiques dans la molécule précurseur), de la complexité de la réaction et des temps de réaction plus courts. Surmonter ces défis nécessite une optimisation minutieuse des conditions de réaction.

Buts de l'invention

[0017] La présente invention vise à éviter les réactions de décomposition, c'est-à-dire la radiolyse résultant de concentrations élevées de radioactivité, d'intermédiaires radiosynthétiques utilisés dans la synthèse de radiotraceurs marqués au [^{18}F] par l'utilisation de piègeurs de radicaux pendant l'étape de fluoration nucléophile au [^{18}F]. En d'autres termes, l'invention vise à stabiliser les rendements radiochimiques de synthèse radiochimique de radiotraceurs marqués au [^{18}F] obtenus par substitution nucléophile aliphatique ou aromatique quel que soit le niveau de radioactivité de départ utilisé.

Divulcation de l'invention

[0018] La présente invention concerne la stabilisation en vue de la radiolyse d'intermédiaires radiosynthétiques, y compris des intermédiaires froids tels que le précurseur à radiomarquer, par l'utilisation de piègeurs de radicaux pendant l'étape de fluoration nucléophile du [^{18}F] d'une synthèse radiochimique d'un [^{18}F] -radiotraceur marqué.

[0019] En fonction du précurseur à marquer, l'étape de fluoration nucléophile au [^{18}F] peut être classée comme aliphatique ou aromatique. La première est rencontrée dans la synthèse du [^{18}F]-FDG. La synthèse habituelle du [^{18}F]-FDG est un processus en deux étapes consistant en deux réactions chimiques : une [^{18}F]- fluoration nucléophile d'un précurseur du triflate de mannose (1,3,4,6-tétra-O-acétyl-2-O-trifluorométhanesulfonyl- β -D-mannopyranose) suivie d'une étape d'hydrolyse de certains groupes protecteurs. La réaction de substitution s'effectue dans des solvants polaires aprotiques, tels que l'acétonitrile, après quelques étapes de séchage. À forte activité, la réaction de substitution peut conduire à de nombreux sous-produits, dus à la radiolyse, impactant négativement le rendement de production (exemples 1 à 12). L'invention vise à stabiliser le résultat de production de radiotraceurs marqués au [^{18}F] en stabilisant le rendement de marquage quelle que soit l'activité de départ, grâce à l'ajout d'un piègeur de radicaux dans le récipient de réaction.

[0020] La fabrication d'une molécule marquée au [^{18}F] par une étape de fluoration nucléophile au [^{18}F] commence par la production de fluorure de [^{18}F] dans un cyclotron. Deux caractéristiques importantes des cyclotrons liés à la production de [^{18}F]-fluorure sont l'énergie du faisceau de protons et le courant du faisceau utilisé. Ces deux facteurs, ainsi que le volume cible, détermineront la quantité de fluorure de [^{18}F], c'est-à-dire l'activité, qui peut être produite dans un laps de temps donné. Dans une certaine mesure, plus l'énergie et le courant du faisceau sont élevés, plus la production de fluorure est importante. Tous les cyclotrons actuellement disponibles dans le commerce sont capables de générer un faisceau avec un courant d'au moins 50 μA . Les cibles liquides utilisées pour la production de [^{18}F] ne dépassent généralement pas 100 μA en raison de la limitation imposée par la dissipation de la chaleur générée lors de l'irradiation. Généralement, une cible donnée avec une pression de fonctionnement donnée a un courant optimal, auquel le taux de production est le plus élevé. Il n'est pas nécessaire que ce soit le courant le plus élevé possible. La plupart des cyclotrons puissants et efficaces d'aujourd'hui peuvent produire jusqu'à 1480 GBq de fluorure [^{18}F]. Sachant que la radiolyse peut déjà se produire à des activités aussi faibles que $\sim 3,5$ GBq, il est crucial de trouver des solutions contre la radiolyse à de tels niveaux d'activité pour stabiliser le

rendement du marquage et donc le résultat de la production de radiotraceurs marqués au [^{18}F] quelle que soit l'activité de départ.

[0021] Dans un effort visant à stabiliser les rendements mentionnés ci-dessus, les inventeurs ont découvert de manière surprenante que le type de piègeur de radicaux peut être l'éthanol, s'il est ajouté à des concentrations spécifiques, c'est-à-dire de 5000 à 20000 ppm (exemples 13 à 22 et 25-27).

[0023] Dans certains modes de réalisation, lesdits radiotraceurs marqués au [^{18}F] sont choisis parmi, sans toutefois s'y limiter, les dérivés [^{18}F]-NaF, [^{18}F]-FDG, [^{18}F]-FMISO, [^{18}F]-FLT, [^{18}F]-FAZA, [^{18}F]-FCH, [^{18}F]-FDOPA, [^{18}F]-FES, [^{18}F]-FET, [^{18}F]-FAPI.

[0027] La synthèse de molécules marquées au [^{18}F] en utilisant le procédé selon la présente divulgation peut être effectuée manuellement, ou en utilisant un radiosynthétiseur automatisé. Les radiosynthétiseurs automatisés faits maison ou disponibles dans le commerce sont conçus pour être utilisés dans une cellule chaude appropriée qui fournit une protection contre les rayonnements appropriée de manière à protéger l'opérateur d'une dose de rayonnement potentielle. Lors de l'utilisation d'une cassette, le radiosynthétiseur automatisé peut produire une variété de produits radiopharmaceutiques différents avec un risque minimal de contamination croisée en changeant simplement la cassette. Cette approche présente également l'avantage de simplifier la configuration, réduisant ainsi le risque d'erreur de l'opérateur, de changer rapidement la cassette entre les cycles et d'améliorer la conformité aux réglementations BPF, ce qui est l'objectif de la présente invention.

[0028] Le terme « cassette » désigne une unité d'équipement construite de telle sorte que l'unité entière s'adapte de manière amovible et interchangeable sur un dispositif de synthétiseur automatique (tel que défini ci-dessus) de telle manière que le mouvement mécanique des pièces mobiles du synthétiseur contrôle le fonctionnement de la cassette depuis l'extérieur de la cassette. Les cassettes appropriées sont constituées d'un réseau linéaire de vannes, chacune connectée à un port auquel des réactifs ou des flacons peuvent être connectés, soit par insertion d'une aiguille dans un flacon scellé avec un septum inversé, soit par des connecteurs étanches aux gaz. La cassette est polyvalente car elle comporte généralement plusieurs positions auxquelles les réactifs peuvent être fixés, ainsi que plusieurs positions adaptées à la fixation de seringues ou de cartouches de chromatographie (par exemple pour l'extraction en phase solide ou EPS). La cassette comprend toujours au moins un récipient de réaction.

[0029] La présente invention ne dépend pas des détails des exemples ci-dessus et peut s'appliquer à tout procédé qui utilise une étape de fluoration [^{18}F] nucléophile.

EXEMPLES

Exemples 1 à 12 : synthèse de [^{18}F]-FDG à haute activité sans présence d'un piègeur de radicaux pendant l'étape de marquage

5 *Procédure générale*

[0030] La synthèse automatisée du [^{18}F]-FDG a été réalisée sur le synthétiseur AllinOne® (Trasis SA, Belgique). En bref, le fluorure de [^{18}F] obtenu à partir du bombardement d'eau enrichie en [^{18}O] a été piégé sur une cartouche lumineuse QMA Plus carbonatée (130 mg de sorbant, la QMA a été utilisée telle que reçue). Une aliquote de l'éluant contenant du $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{K}_{222}$ (300 μL) a été utilisée pour éluier le [^{18}F]-fluorure piégé dans le récipient de réaction. Après évaporation de l'eau par séchage azéotropique, une aliquote du précurseur a été ajoutée au réacteur et le marquage a été effectué à 115°C pendant 1,5 min. Le [^{18}F]-FTAG intermédiaire a ensuite été piégé et déprotégé sur la cartouche tC18, en faisant passer une aliquote d'une solution d'hydroxyde de sodium à travers la cartouche. Une aliquote d'eau a été utilisée pour éluier le [^{18}F]-FDG brut résultant de la réaction, qui a ensuite été neutralisé avec une aliquote de solution citrate tampon. Le [^{18}F]-FDG a finalement été purifié à travers deux cartouches de purification et envoyé dans le flacon de produit final. Pour être commercialement viable, un rendement non corrigé pour la désintégration (NCD) d'au moins 65 % en [^{18}F]-FDG est obligatoire.

Résultats

Ex.#	Identification du cycle	Activité ^{18}F de départ (GBq)	Teneur en EtOH (ppm)	Rendement non corrigé pour la désintégration (%)
1	FDGQ-230626-A1-RGE	89,7	0	74,2
2	FDGD-230629-A1-SCE	101,5	0	77,1
3	FDGD-230629-A2-SCE	105,0	0	74,1
4	FDGD-230714-A2-SCE	248,8	0	73,7
5	FDGD-230714-A1-SCE	355,2	0	72,4
6	FDGQ-230807-A1-SCE	383,5	0	70,3
7	FDGQ-230724-A1-SCE	452,3	0	72,9
8	FDGQ-230710-A1-SCE	621,6	0	60,0
9	FDGD-230720-A1-SCE	634,0	0	57,6
10	FDGQ-230727-A1-SCE	680,3	0	68,6
11	FDGD-230703-A1-SCE	725,9	0	58,6
12	FDGQ-230608-A1-RGE	795,0	0	60,3

Conclusions

Les résultats montrent que le rendement diminue de manière quasi linéaire avec l'activité de démarrage, jusqu'à 600 GBq. Au-delà de ce point, le rendement chute considérablement et, de toute façon, n'est plus du tout stable. Toutes ces variations sont dues à des effets radiolytiques qui diminuent le rendement du marquage. Ces exemples démontrent un besoin critique de stabiliser les rendements de fluoration, quelle que soit l'activité de départ.

10

Exemples 13-24 : Synthèse du [^{18}F]-FDG en présence d'éthanol pendant l'étape de marquage à faible activité

Procédure générale

[0031] Des exemples illustratifs de la présente invention sont la synthèse automatisée de [^{18}F]-FDG sur le synthétiseur AllinOne® (Trasis SA, Belgique). En bref, le fluorure de [^{18}F] obtenu à partir du bombardement d'eau enrichie en [^{18}O] a été piégé sur une cartouche lumineuse QMA Plus carbonatée (46 mg de sorbant, la QMA a été utilisée telle que reçue). Une aliquote de l'éluant contenant du $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{K}_{222}$ (300 μL) a été utilisée pour éluer le [^{18}F]-fluorure piégé dans le récipient de réaction. Après évaporation

15

de l'eau par séchage azéotropique, une aliquote du précurseur a été ajoutée dans le réacteur, ainsi que différentes quantités d'éthanol, et le marquage a été effectué à 115°C pendant 1,5 min. Le [^{18}F]-FTAG intermédiaire a ensuite été piégé et déprotégé sur la cartouche tC18, en faisant passer une aliquote d'une solution d'hydroxyde de sodium à travers la cartouche. Une aliquote d'eau a été utilisée pour éluer le [^{18}F]-FDG brut résultant de la réaction, qui a ensuite été neutralisé avec une aliquote de solution citrate tampon. Le [^{18}F]-FDG a finalement été purifié à travers deux cartouches de purification et envoyé dans le flacon de produit final. Pour être commercialement viable, un rendement non corrigé pour la désintégration (NCD) d'au moins 65 % en [^{18}F]-FDG est obligatoire.

Résultats

Ex.#	Identification du cycle	Activité ^{18}F de départ (MBq)	Teneur en EtOH (ppm)	Rendement non corrigé pour la désintégration (%)
13	FDGD-230913-A1-SBN	240	5000	72
14	FDGD-230913-A2-SBN	196	5000	71
15	FDGD-230913-B1-SBN	165	10000	69
16	FDGD-230913-B2-SBN	200	10000	65
17	FDGD-230914-A1-SBN	528	20000	72
18	FDGD-230914-A2-SBN	489	20000	69
19	FDGQ-230928-A1-ACC	181	20000	73
20	FDGQ-230928-A2-ACC	180	20000	67
21	FDGQ-230928-A3-ACC	173	20000	70
22	FDGQ-230928-A4-ACC	211	20000	69
23	FDGD-230919-B1-SBN	161	30000	16
24	FDGD-230919-A1-SBN	227	40000	36

Conclusion

15 **[0032]** Ces exemples prouvent qu'il est possible d'effectuer une fluoration nucléophile de [^{18}F] en présence d'un solvant protique polaire, par ex. l'éthanol, à condition que sa concentration reste inférieure à 30 000 ppm. Ce résultat était inattendu et est innovant par rapport à l'état de l'art. En dessous de 30 000 ppm, les anions [^{18}F]-fluorure restent pleinement réactifs.

Exemples 25-27 : Synthèse du [^{18}F]-FDG en présence d'éthanol pendant l'étape de marquage à haute activité

Procédure générale

- 5 **[0033]** La synthèse automatisée du [^{18}F]-FDG a été réalisée sur le synthétiseur AllinOne® (Trasis SA, Belgique). En bref, le fluorure de [^{18}F] obtenu à partir du bombardement d'eau enrichie en [^{18}O] a été piégé sur une cartouche lumineuse QMA Plus carbonatée (46 mg de sorbant, la QMA a été utilisée telle que reçue). Une aliquote de l'éluant contenant du $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{K}_{222}$ (300 μL) a été utilisée pour éluer le [^{18}F]-fluorure
- 10 piégé dans le récipient de réaction. Après évaporation de l'eau par séchage azéotropique, une aliquote du précurseur a été ajoutée dans le réacteur, ainsi que différentes quantités d'éthanol, et le marquage a été effectué à 115°C pendant 1,5 min. Le [^{18}F]-FTAG intermédiaire a ensuite été piégé et déprotégé sur la cartouche tC18, en faisant passer une aliquote d'une solution d'hydroxyde de sodium à travers la cartouche.
- 15 Une aliquote d'eau a été utilisée pour éluer le [^{18}F]FDG brut résultant de la réaction, qui a ensuite été neutralisé avec une aliquote de solution citrate tampon. Le [^{18}F]FDG a finalement été purifié à travers deux cartouches de purification et envoyé dans le flacon de produit final. Pour être commercialement viable, un rendement non corrigé pour la désintégration (NCD) d'au moins 65 % en [^{18}F]-FDG est obligatoire.

20

Résultats

Ex.#	Identification du cycle	Activité ^{18}F de départ (GBq)	Teneur en EtOH (ppm)	Rendement non corrigé pour la désintégration (%)
25	FDGD-231009-A1	684,4	20000	69,0
26	FDGD-231009-A2	737,0	20000	65,4
27	FDGD-231019-A1	822,9	20000	65,3

Conclusion

- 25 **[0034]** Ces exemples prouvent que l'éthanol peut être utilisé pour stabiliser les rendements de fluoration nucléophile du [^{18}F] à haute activité. Lors de ces démarrages d'activités, un rendement de production stabilisé et augmenté de 10 points de pourcentage se traduit par des dizaines de doses patient supplémentaires, pour chaque production.

REVENDICATIONS

1. Procédé pour stabiliser le rendement de production de radiotraceurs marqués au [^{18}F] par l'ajout d'un piègeur de radicaux dans le milieu réactionnel de l'étape de fluoration nucléophile au [^{18}F], caractérisé en ce que le piègeur de radicaux est
5 l'éthanol à une concentration comprise entre 5000 et 20000 ppm.
2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel ledit radiotraceur marqué au [^{18}F] est choisi dans le groupe constitué des dérivés [^{18}F]-NaF, [^{18}F]-FDG, [^{18}F]-FMISO, [^{18}F]-FLT, [^{18}F]-FAZA, [^{18}F]-FCH, [^{18}F]-FDOPA, [^{18}F]-FES, [^{18}F]-FET et [^{18}F]-FAPI.

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

RAPPORT DE RECHERCHE DE TYPE INTERNATIONAL ÉTABLI EN VERTU DE L'ARTICLE XI.23., §10 DU CODE DE DROIT ÉCONOMIQUE BELGE

IDENTIFICATION DE LA DEMANDE INTERNATIONALE	REFERENCE DU DEPOSANT OU DU MANDATAIRE
	LPTRAS0022BE00
Demande nationale belge n°	Date du dépôt
202305959	27-11-2023
	Date de priorité revendiquée
Déposant (Nom)	
TRASIS S.A.	
Date de la requête d'une recherche de type international	Numéro attribué par l'administration chargée de la recherche internationale à la requête d'une recherche de type international
17-02-2024	SN85746
I. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE (en cas de plusieurs symboles de la classification, les indiquer tous)	
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB	
Voir rapport de recherche	
II. DOMAINES RECHERCHES	
Documentation minimale consultée	
Système de classification	Symboles de la classification
IPC	Voir rapport de recherche
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents font partie des domaines consultés	
III. ☐	IL A ÉTÉ ESTIMÉ QUE CERTAINES REVENDECTIONS NE POUVAIENT FAIRE L'OBJET D'UNE RECHERCHE (Observations sur la feuille supplémentaire)
IV. ☐	ABSENCE D'UNITÉ DE L'INVENTION ET/OU CONSTATATION RELATIVE À L'ÉTENDUE DE LA RECHERCHE (Observations sur la feuille supplémentaire)

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. C07B59/00 A61K51/04 C07H5/02 ADD.		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) C07B A61K C07H		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) EPO- Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie °	Documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X,D	WO 2006/065038 A1 (FUTURECHEM CO LTD [KR] ; MOON DAE HYUK [KR] ET AL.) 22 juin 2006 (2006-06-22) cité dans la demande * Procédé de préparation de composés organofluorés par réaction d'un sel de fluor avec un halogénure d'alkyle ou un sulfonate d'alkyle en présence d'alcool (voir première revendication) * * la liste des alcools comme solvants comprend les alcools primaires comme MeOH ou EtOH : voir cinquième revendication) * * L'effet technique du solvant alcoolique consiste à augmenter la réactivité de substitution nucléophile du sel de fluor en affaiblissant les liaisons ioniques du fluorure entre les cations métalliques et les anions du fluor par l'intermédiaire de liaisons hydrogène avec les sels - / - -	1 - 10
☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents	☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe	
° Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche de type international a été effectivement achevée 12 juin 2024	Date d'expédition du rapport de recherche de type international	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé Lange, Tim	

C.(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie °	Documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X,D	métalliques du fluor. Un autre effet technique est la suppression des réactions secondaires, car la basicité de l'anion fluorure est réduite par les liaisons hydrogène fournies par le solvant alcoolique à l'anion fluorure: voir paragraphe [22], figure 1 * ----- DONG WOOK KIM ET AL: "A New Class of SN2 Reactions Catalyzed by Protic Solvents: Facile Fluorination for Isotopic Labeling of Diagnostic Molecules", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 128, no. 50, 1 janvier 2006 (2006-01-01), pages 16394-16397, XP055033268, ISSN: 0002-7863, DOI: 10.1021/ja0646895 cité dans la demande * Procédé de production de radiotraceurs marqués au [18F] par l'ajout d'un piègeur de radicaux (BuOH étant piègeur) dans le milieu réactionnel de l'étape de fluoration nucléophile au [18F]: voir synthèse [18F]-FDG, [18F]-FLT, [18F]-CIT en [18F]-FMISO en page 16396 et tableau 3, page 16397; * * Le solvant protique non polaire améliore considérablement la réactivité des fluorures de métaux alcalins, ce qui facilite la synthèse de composés organofluorés en permettant une substitution Sn2 efficace et à haut rendement, rapide et s'effectuant dans des conditions relativement douces. Ces caractéristiques sont particulièrement importantes dans le marquage des produits radiopharmaceutiques TEP avec du fluorure [18F], où la courte demi-vie du radionucléide (T1/2 = 110 min) et sa disponibilité à une activité spécifique élevée uniquement au niveau du traceur accordent une importance particulière à la vitesse de réaction et l'efficacité (citation du paragraphe "conclusions") * -/-	1-10

C.(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie °	Documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
	& Kim Dong Wook ET AL: "Supplementary Information: A New Class of SN2 Reactions Catalyzed by Protic Solvents: Facile Fluorination for Isotopic Labeling of Diagnostic Molecules", Journal of the American Chemical Society, 1 janvier 2006 (2006-01-01), pages S1-S3, XP093173836, Extrait de l'Internet: URL:https://ndownloader.figstatic.com/files/4743982 * les solvants utilisés sont le tBuOH et le tAmylOH: voir procédures de préparation, pages S1-S3 * -----	

RAPPORT DE RECHERCHE DE TYPE INTERNATIONAL

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande de recherche n

BE 202305959

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2006065038	A1	22-06-2006	
		AU 2005317370 B2	22-06-2006
		CA 2590014 A1	22-06-2006
		CN 101094824 A	26-12-2007
		EP 1824805 A1	29-08-2007
		HK 1108683 A1	16-05-2008
		IL 183548 A	28-04-2011
		JP 4981683 B2	25-07-2012
		JP 2008524205 A	10-07-2008
		KR 20060067808 A	20-06-2006
		NO 345018 B1	24-08-2020
		NZ 555538 A	29-10-2010
		RU 2357947 C2	10-06-2009
		UA 83324 C2	25-06-2008
		US 2008171863 A1	17-07-2008
		US 2010113763 A1	06-05-2010
		WO 2006065038 A1	22-06-2006



OPINION ÉCRITE

Dossier N° SN85746	Date du dépôt(jour/mois/année) 27.11.2023	Date de priorité (jour/mois/année)	Demande n° BE202305959
Classification internationale des brevets (CIB) INV. C07B59/00 A61K51/04 C07H5/02			
Déposant TRASIS S.A.			

La présente opinion contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :

- ☒ Cadre n° I Base de l'opinion
- ☐ Cadre n° II Priorité
- ☐ Cadre n° III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- ☐ Cadre n° IV Absence d'unité de l'invention
- ☒ Cadre n° V Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- ☐ Cadre n° VI Certains documents cités
- ☐ Cadre n° VII Irrégularités dans la demande
- ☐ Cadre n° VIII Observations relatives à la demande

Formulaire BE237A (feuille de couverture) (Juillet 2022)	Examineur Lange, Tim
--	-------------------------

OPINION ÉCRITE

Demande n°
BE202305959

Cadre n° I Base de l'opinion

1. Cette opinion a été établie sur la base des revendications déposées avant le commencement de la recherche.
2. En ce qui concerne **la ou les séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande, la présente opinion a été effectuée sur la base d'un listage des séquences
 - a. ☐ faisant partie de la demande telle que déposée.
 - b. ☐ remis postérieurement à la date du dépôt aux fins de la recherche,
☐ accompagné d'une déclaration selon laquelle le listage des séquences ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée.
3. ☐ En ce qui concerne la ou les séquences de nucléotides ou d'acides aminés divulguées dans la demande, la présente opinion a été effectuée dans la mesure où une opinion valable pouvait être formulée en l'absence d'un listage des séquences conforme à la norme ST.26 de l'OMPI.
4. Commentaires complémentaires :

Cadre n° V Opinion motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui :	Revendications	7-10
	Non :	Revendications	1-6
Activité inventive	Oui :	Revendications	
	Non :	Revendications	1-10
Possibilité d'application industrielle	Oui :	Revendications	1-10
	Non :	Revendications	

2. Citations et explications

voir feuille séparée

1 **Référence** est fait aux documents suivants :

- D1 WO 2006/065038 A1 (FUTURECHEM CO LTD [KR]; MOON DAE HYUK [KR] ET AL.) 22 juin 2006 (2006-06-22)
- D2 DONG WOOK KIM ET AL: "A New Class of SN2 Reactions Catalyzed by Protic Solvents: Facile Fluorination for Isotopic Labeling of Diagnostic Molecules",
JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY,
vol. 128, no. 50, 1 janvier 2006 (2006-01-01), pages 16394-16397,
XP055033268,
ISSN: 0002-7863, DOI: 10.1021/ja0646895 ; & Kim Dong Wook ET AL:
"Supplementary Information: A New Class of SN2 Reactions Catalyzed by Protic Solvents: Facile Fluorination for Isotopic Labeling of Diagnostic Molecules",
Journal of the American Chemical Society,
1 janvier 2006 (2006-01-01), pages S1-S3, XP093173836,
Extrait de l'Internet:
URL:<https://ndownloader.figstatic.com/files/4743982>

Box No. V:

Opinion motivée quant à la nouveauté et l'activité inventive.

2 **Nouveauté**

- 2.1 La présente demande ne remplit pas les conditions de nouveauté.
- 2.2 **D1** divulgue un procédé de préparation de composés organofluorés par réaction d'un sel de fluor avec un halogénure d'alkyle ou un sulfonate d'alkyle en présence d'alcool (voir première revendication); la liste des alcools comme solvants comprend les alcools primaires comme MeOH ou EtOH (voir D1, cinquième revendication). D1 divulgue que l'effet technique du solvant alcoolique consiste à augmenter la réactivité de substitution nucléophile du sel de fluor et supprimer des réactions secondaires. Les deux effets sont considéré

comme anticipant la caractéristique "*stabiliser le rendement*". D1 présente l'hypothèse suivante pour les effets: Les liaisons ioniques du fluorure entre les cations métalliques et les anions du fluor sont affaiblies grâce aux liaisons hydrogène entre l'alcool et les sels métalliques du fluor. Les liaisons hydrogène fournies par le solvant alcoolique à l'anion fluorure sont également considérées responsable pour le deuxième effet: La suppression des réactions secondaires. Les liaisons de hydrogène réduisent aussi la basicité de l'anion fluorure (voir D1, paragraphe [22], figure 1).

- 2.3 Cette divulgation est considérée comme éliminant la nouveauté des revendications 1 à 7.

Il est sans importance que D1 ne révèle pas que le solvant alcoolique est un "piègueur de radicaux". Cette application revendique les mêmes alcools comme caractéristique préférés que ceux définis dans D1 comme responsables pour arriver à l'effet de "stabilisation du rendement". Ces solvant sont donc également implicitement "piègueurs de radicaux". Dans ce cas, les revendications manquent de nouveauté en raison d'une divulgation implicite.

Si cela est contesté par le demandeur, la logique suivante s'applique: On suppose que les solvants alcooliques présenté dans D1 n'agissent pas comme des "piègueurs de radicaux". Cela signifierait que les solvants des exemples 1 à 12, 13 à 24 n'atteignent pas non plus l'effet global de "stabilisation du rendement" grâce audit effet. Cela laisserait la demande insuffisamment divulguée pour cette caractéristique fonctionnelle dans la revendication. Compte tenu de D1, la revendication 1 de cette demande propose une autre hypothèse quant au rôle du solvant dans la contribution à l'effet global de "stabilisation du rendement". Comme expliqué ci-dessus, l'hypothèse du rôle des solvants alcooliques peut être négligée comme caractéristique différenciateur.

En résumé, pour ces raisons, les revendications 1 à 6 manquent de nouveauté en raison d'une divulgation implicite dans D1.

- 2.4 Les révendications 7 à 10 sont nouvelles par rapport à D1, car l'alcool dans D1 semble être utilisé dans des proportions supérieures à 0,5 à 4 % (caractéristique des révendications 7-10).

- 2.5 D2 divulgue un procédé de production de radiotraceurs marqués au [18F] par l'ajout d'un piègeur de radicaux (t-BuOH étant piègeur) dans le milieu réactionnel de l'étape de fluoration nucléophile au [18F] (voir synthèse [18F]-FDG, [18F]-FLT, [18F]-CIT en [18F]-FMISO en page 16396 et tableau 3, page 16397; voir aussi information supplémentaire pages S1-S3).

Synthesis of 2-[¹⁸F]Fluoro-2-deoxyglucose ([¹⁸F]FDG). [¹⁸F]Fluoride (370 MBq/ 0.1 mL) was trapped on QMA (Waters, USA), and it was eluted with 12 mg of Cs₂CO₃, 22 mg of Kryptofix₂₂₂, 300 µL CH₃CN and 300 µL H₂O solution into the reactor. After addition of 20 mg of mannose triflate in 0.1 µL CH₃CN and 500 µL of t-BuOH, [¹⁸F]fluorination was carried out at 100 °C for 15 min. The [¹⁸F]fluorination yield was 96.4±1.8% by radioTLC analysis. After evaporation of the solvent, the intermediate tetraacetate was hydrolyzed with 2 N NaOH 1 mL at room temperature for 5 min. The product was neutralized and purified by chromatography with IC-H (Alltech, USA), C18 (Waters, USA) and Alumina N (Waters, USA) cartridges. The decay corrected radiochemical yield was 85.4±7.8, and synthesis time was 30.5±5.8 min. The radiochemical purity was 98.1±1.4%. (n = 10)

D2 divulgue dans le dernier paragraphe des « conclusions » que

"...le solvant protique non polaire améliore considérablement la réactivité des fluorures de métaux alcalins, ce qui facilite la synthèse de composés organofluorés en permettant une substitution S_N2 efficace et à haut rendement rapide et s'effectuant dans des conditions relativement douces (ceci équivaut à la caractéristique "stabiliser le rendement de production"). Ces caractéristiques sont particulièrement importantes dans le marquage des produits radiopharmaceutiques TEP avec du fluorure [18F], où la courte demi-vie du radionucléide (T_{1/2} = 110 min) et sa disponibilité à une activité spécifique élevée uniquement au niveau du traceur accordent une importance particulière à la vitesse de réaction. et l'efficacité".

- 2.6 D2 révèle donc le même processus, observe le même effet (stabilisation du rendement) et le même argument que celui présenté pour D1 s'applique. Les revendications 1 à 3 manquent donc également nouveauté vis-a-vis D2.

Les revendications 4 à 6 sont nouvelles par rapport à D2, car le procédé n'a pas été divulgué avec les alcools primaires.

Les revendications 7 à 10 sont nouvelles par rapport à D2 en raison d'une plage de solvants alcooliques apparemment différente divulguée.

3 Activité Inventive

3.1 La présente demande ne remplit pas les conditions pour attribuer une activité inventive aux revendications 1-10.

3.2 En ce qui concerne les revendications 1 à 6: Sans être nouvelles, ces revendications ne sont pas non plus inventives.

3.3 En ce qui concerne les revendications 7 à 10: D1 est l'art antérieur le plus proche. Ces revendications ne sont pas non plus inventives sur D1 pour deux raisons : D'une part, l'effet de "*stabilisation du rendement*" n'a pas été démontré sur l'ensemble du domaine revendiqué (voir résultat 23 à la page 12 pour le point final de la plage revendiquée: avec 30 000 ppm d'EtOH, le rendement chute déjà de façon spectaculaire; Étonnamment, avec une quantité de solvant encore plus élevée (resultat 24 à la page 12, 40.000 ppm), le rendement augmente à nouveau).

D'un autre côté, les revendications 7-10 ne comportent pas d'activité inventive, car la plage revendiquée est large, pas très éloignée par rapport à la plage de l'art antérieur et la quantité de solvant définie dans cette revendications se situe dans ce que l'homme du métier appliquerait de manière conventionnelle ou parviendrait à partir d'une variation de routine du processus tel que décrit dans l'art antérieur D1.

3.4 En conclusion, l'objet des revendications 1-10 n'est pas inventif.