

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 993 952**

(51) Int. Cl.:

C07F 13/00 (2006.01)

C07B 59/00 (2006.01)

C07F 5/02 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.08.2018 PCT/JP2018/030006**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **07.02.2019 WO19027059**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2018 E 18842323 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2024 EP 3663307**

(54) Título: **Método de producción de compuestos arílicos radiomarcados**

(30) Prioridad:

04.08.2017 JP 2017151632

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

15.01.2025

(73) Titular/es:

**OSAKA UNIVERSITY (100.00%)
1-1 Yamadaoka
Suita-shi, Osaka 565-0871, JP**

(72) Inventor/es:

**SHIRAKAMI, YOSHIFUMI;
IKEDA, HAYATO;
KANAI, YASUKAZU;
SHIMOSEGAWA, EKU;
HATAZAWA, JUN;
WATABE, TADASHI y
KANEDA, KAZUKO**

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 993 952 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método de producción de compuestos arílicos radiomarcados

Campo técnico

La presente invención se refiere a un método de producción de compuestos arílicos radiomarcados aplicable a la terapia interna de RI o al diagnóstico del cáncer.

Técnica anterior

La terapia interna de RI o el diagnóstico del cáncer mediante el uso de radionúclidos que emiten rayos α , rayos β , rayos γ y similares utilizan uniones específicas de fármacos marcados con radionúclidos para dirigirse a moléculas, es decir, moléculas expresadas o expresadas específicamente en exceso en células cancerosas y se ha aplicado en la práctica clínica. Por ejemplo, se ha aplicado Na^{131}I a la terapia del cáncer de tiroides y se ha aplicado $^{223}\text{RaCl}_2$ a la terapia de las metástasis óseas del cáncer de próstata.

Se espera la aplicación de ^{211}At , uno de los radionúclidos, como nueva terapia interna de RI para el cáncer (p. ej., 4- ^{211}At -L-fenilalanina (Documento No Relacionado con Patente 1), Na^{211}At , etc.). ^{211}At es un radionúclido producido por un acelerador tal como el ciclotrón y similares, y tiene una semivida corta de 7,2 horas. Por lo tanto, se debe llevar a cabo con prontitud una secuencia de procesos que contengan la producción de ^{211}At , el marcaje de un fármaco con ^{211}At , la formulación del fármaco, la administración del fármaco a un paciente con cáncer y la terapia interna de RI mediante el fármaco. En particular, dado que el marcaje y la posterior formulación deben realizarse fácilmente en poco tiempo, es deseable que la formulación se lleve a cabo inmediatamente después del marcaje. Por otra parte, dado que el fármaco marcado se va a formular en forma de inyectable para administración intravenosa, es deseable que el marcaje se lleve a cabo sin utilizar reactivos tóxicos, con ausencia de disolventes orgánicos únicamente con agua, y similares, en términos de pronta formulación después del marcaje. El ^{123}I para diagnóstico también tiene una semivida corta de 13,23 horas, por lo que el marcaje y la posterior formulación deben realizarse fácilmente en poco tiempo, como es el caso del ^{211}At .

El Documento No Relacionado con Patente 1 divulga 4- ^{211}At -L-fenilalanina se puede aplicar a la terapia interna de RI para tumores cerebrales, y se produce un precursor, N-Boc-4-tributilestannil-L-fenilalanina con un rendimiento radioquímico de 35-50%, mediante desestannilación electrófila según un método descrito en el Documento No Relacionado con Patente 2. Sin embargo, dado que el precursor es una forma N-Boc, no se puede disolver en un disolvente compuesto únicamente de agua, y el uso de un disolvente orgánico para la disolución requiere evaporación. Además, el método anterior requiere una etapa de des-Boc después de la desestannilación electrófila. Por otra parte, el Documento No Relacionado con Patente 2 no divulga métodos específicos para la etapa de des-Boc, solo divulga específicamente el marcaje de 4-yodo-L-fenilalanina con ^{211}At mediante una reacción de intercambio de halógeno en presencia de CuSO_4 , SnSO_4 y un ácido, a 120°C durante 60 minutos. El método requiere la eliminación de Cu y Sn tóxicos, y la reacción a 120°C durante 60 minutos no es un método fácil en poco tiempo. El marcaje mediante los métodos mencionados anteriormente no es deseable, y el marcaje y la posterior formulación no pueden realizarse fácilmente en poco tiempo. Por otra parte, el rendimiento radioquímico es bajo y muy insatisfactorio.

El Documento No Relacionado con Patente 3 divulga que el ácido arilborónico o un éster del mismo se marcan con Na^{123}I mediante una reacción de sustitución electrófila en presencia de 1,10-fenantrolina y un catalizador de Cu tal como Cu_2O , $\text{Cu}(\text{OCOCF}_3)_2$ y similares, a 80°C, en agua/metanol. Sin embargo, el método no es deseable en términos de uso de metanol y un catalizador de Cu, ni de reacción a alta temperatura. Además, el rendimiento radioquímico es a lo sumo de 87% e insatisfactorio. Por otra parte, el documento también divulga que el ácido arilborónico o un éster del mismo se marcan con Na^{123}I mediante una reacción de sustitución electrófila en presencia de cloramina-T, en agua/tetrahidrofurano. Sin embargo, el método no es deseable en términos de uso de tetrahidrofurano y el método no se puede aplicar a un arenó deficiente en electrones.

Los Documentos de Patente 1 a 4 divulgan que el ariltrialquilestaño está marcado con Na^{123}I , Na^{211}At y similares mediante una reacción de desestannilación electrófila. Sin embargo, ninguna de las reacciones es deseable en términos de uso de un disolvente orgánico y Sn tóxico.

Váhatalo et al. (2011, *Frontiers in Neutron Capture Therapy*, pág. 835-838) describen técnicas de radioyodación para aminoácidos aromáticos.

Samnick (2007, resumen del documento WO 2007/060012) proporciona el uso de una L-fenilalanina conjugada con un isótopo emisor de electrones alfa, beta o Auger seleccionado del grupo que consiste en bromo-76, bromo-77, bromo-82, yodo-124, yodo-125, yodo-131 y astato-211 para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de carcinoma hormonodependiente y carcinoma hormonorrefractario o metastatizado derivado de carcinoma hormonodependiente.

Karonen (1981, *Applied Biochemistry and Biotechnology*, Humana Press Inc, Nueva York, 6, 2, 119-128) se refiere al uso de lactoperoxidasa sólida en la yodación de L-tirosina y albúmina.

Shoukry Marwa et al. (2011, A Thesis Submitted For Fulfillment of the Requirements of the Degree of Doctor of Philosophy in Pharmaceutical Science (Pharmaceutics), páginas 1-155, recuperado de Internet: URL:<https://inis.iaea.org/collection/NCLCollectionStore / Public /44/079/44079141.pdf>) se refieren a la radioyodación y la evaluación biológica de algunos fármacos para la generación de imágenes de focos inflamatorios.

5 **Lista de documentos**

Documento de Patente

- Documento de Patente 1: US 4826672
- Documento de Patente 2: US 5077035
- Documento de Patente 3: JP2001-503412
- 10 Documento de Patente 4: JP2009-521469

Documento No Relacionado con Patente

- Documento No Relacionado con Patente 1: Nuklearmedizin, 2013, vol.52, pág. 212-21
- Documento No Relacionado con Patente 2: Applied Radiation and Isotopes, 2010, vol. 68, pág.1060-1065
- Documento No Relacionado con Patente 3: Chem. Commun., 2016, vol. 52, pág. 13277-13280

15 **Compendio de la invención**

Problemas a resolver por la invención

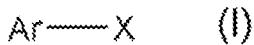
La presente invención tiene como objetivo producir un compuesto arílico radiomarcado mediante un método que permita un marcaje fácil con un alto rendimiento radioquímico en poco tiempo, y que permita la formulación inmediatamente después del marcaje.

20 **Medios para resolver los problemas**

Los autores de la presente invención han llevado a cabo estudios intensivos en un intento de resolver los problemas mencionados anteriormente y han descubierto que, mediante el siguiente método, se puede producir fácilmente un compuesto arílico radiomarcado con un alto rendimiento radioquímico en poco tiempo, y la formulación se puede llevar a cabo inmediatamente después del marcaje, lo que dio como resultado la finalización de la presente invención.

25 Por consiguiente, la presente invención proporciona el objeto establecido en una cualquiera y todas las reivindicaciones 1 a 7 adjuntas.

[1] Un método para producir un compuesto arílico radiomarcado representado por la fórmula (I):



en donde

30 Ar es un grupo arilo C6-C14 que tiene opcionalmente uno o varios sustituyentes, y

X es ^{211}At o ^{210}At ,

o una sal del mismo (en lo sucesivo, a veces denominado compuesto arílico radiomarcado (I)), que comprende hacer reaccionar un compuesto de ácido arilborónico representado por la fórmula (II):



35 en donde

Ar se define como antes, e

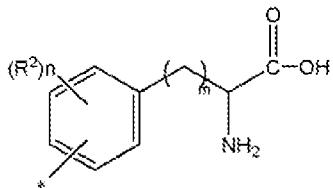
Y es un grupo borono (-B(OH)₂) o un grupo éster del mismo, o una sal del mismo (en lo sucesivo, a veces denominado compuesto arílico radiomarcado (II)), con un radionúclido ^{211}At o ^{210}At en presencia de un agente oxidante seleccionado entre un yoduro de metal alcalino, un bromuro de metal alcalino, N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida y peróxido de hidrógeno, en agua, en un sistema libre de disolventes orgánicos.

[2] El método según el apartado [1] mencionado anteriormente, en donde la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente.

[3] El método según cualquiera de los apartados [1] o [2], en donde el agente oxidante se selecciona entre yoduro de sodio, bromuro de sodio, N-bromosuccinimida y N-clorosuccinimida.

5 [4] El método según cualquiera de los apartados [1] a [3] anteriormente mencionados, en donde Y es un grupo borono (-B(OH)2).

[5] El método según cualquiera de los apartados [1] a [4] anteriormente mencionados, en donde Ar es un grupo representado por la fórmula:



10 en donde

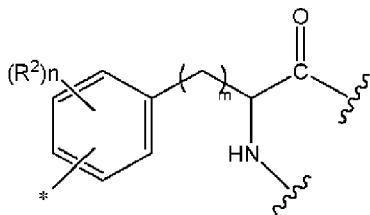
R² es un átomo de halógeno,

m es 0 o 1,

n es 0 o un número entero de 1 a 4, y

* es un sitio de unión a X o Y, o

15 un grupo derivado de un péptido que tiene una estructura parcial representado por la fórmula:



en donde

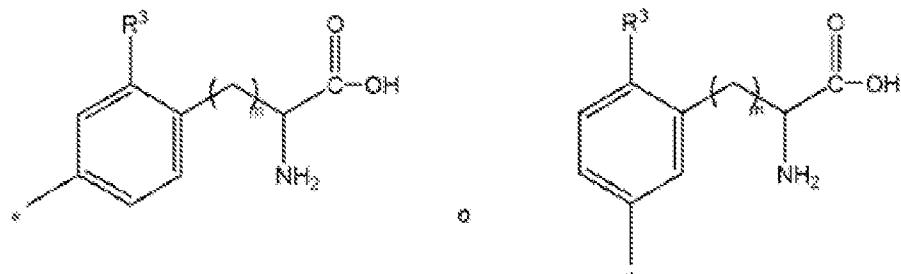
R² es un átomo de halógeno,

20 m es 0 o 1,

n es 0 o un número entero de 1 a 4, y

* es un sitio de unión a X o Y.

[6] El método según cualquiera de los apartados [1] a [4] anteriormente mencionados, en donde Ar es un grupo representado por la fórmula:

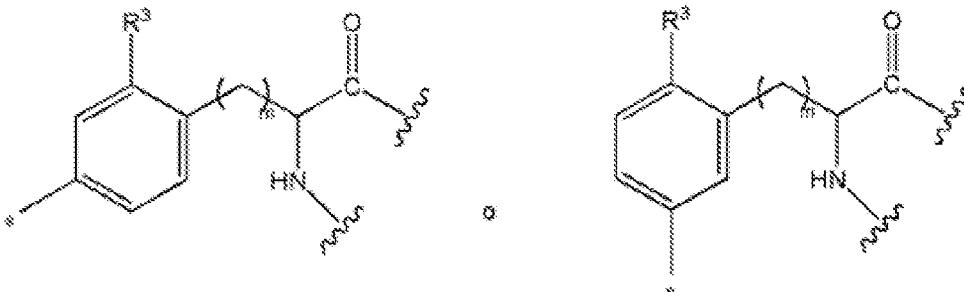


en donde

R³ es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

m es 0 o 1, y

* es un sitio de unión a X o Y, o un grupo derivado de un péptido que tiene una estructura parcial representado por la fórmula:



en donde

R³ es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

m es 0 o 1, y

* es un sitio de unión a X o Y.

[7] El método según cualquiera de los apartados [1] a [4] anteriormente mencionados, en donde el compuesto de ácido arilborónico representado por la fórmula (II) es 4-boronofenilalanina, 4-borono-2-fluorofenilalanina o 3-boronofenilalanina, y el compuesto arílico radiomarcado representado por la fórmula (I) es 4-astato(²¹¹At)fenilalanina, 4-astato(²¹¹At)-2-fluorofenilalanina o 3-astato(²¹¹At)fenilalanina.

15 Efecto de la invención

Según el método de producción de la presente invención, el compuesto arílico radiomarcado (I) puede ser fácilmente producido con un alto rendimiento radioquímico en poco tiempo, y la formulación se puede realizar inmediatamente después del marcaje. Por lo tanto, el marcaje y la formulación se pueden llevar fácilmente en poco tiempo, y se puede realizar rápidamente una secuencia de procesos desde la preparación de un radionúclido para la terapia interna de RI o el diagnóstico de cáncer.

Breve descripción de los dibujos

- [Figura 1] La Figura 1 muestra una cromatografía en capa fina (TLC) de la solución acuosa de ²¹¹At preparada en el Ejemplo de Referencia 1.
- [Figura 2] La Figura 2 muestra una cromatografía en capa fina (TLC) de la solución de reacción del Ejemplo 1.
- 25 [Figura 3] La Figura 3 muestra una cromatografía en capa fina (TLC) de la solución de reacción del Ejemplo 2.
- [Figura 4] La Figura 4 muestra una cromatografía en capa fina (TLC) de la solución de reacción del Ejemplo 3.
- [Figura 5] La Figura 5 muestra una cromatografía en capa fina (TLC) de la solución de reacción del Ejemplo 4.
- 30 [Figura 6] La Figura 6a muestra una cromatografía en capa fina (TLC) de la solución acuosa de Na¹²³I, y la Figura 6b muestra una cromatografía en capa fina (TLC) de la solución de reacción del Ejemplo 5.
- [Figura 7] La Figura 7 muestra una electroforesis en membrana de acetato de celulosa de la solución de reacción del Ejemplo 6.
- 35 [Figura 8] La Figura 8 muestra una cromatografía en capa fina (TLC) de la solución de reacción del Ejemplo 7.
- [Figura 9] La Figura 9 muestra una comparación de la cantidad de 4-²¹¹At-Phe o 3-²¹¹At-Phe absorbida por el glioma C6 derivado de rata en el Ejemplo 10.
- [Figura 10] La Figura 10 muestra imágenes SPECT de ratas transplantadas con glioma C6 mediante 4-²¹¹At-Phe en el Ejemplo 11 (30 minutos y 3 horas después de la administración).

Descripción de realizaciones

La presente invención se explica en detalle a continuación.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo arilo C₆-C₁₄" incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antrilo, 2-antrilo y 9-antrilo.

- 5 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "átomo de halógeno" incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquilo C₁-C₆" incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo y 2-etilbutilo.

- 10 Cada símbolo en las fórmulas (I) y (II) se explica a continuación.

En las fórmulas (I) y (II), Ar es un grupo arilo C₆-C₁₄ que tiene opcionalmente uno o varios sustituyentes.

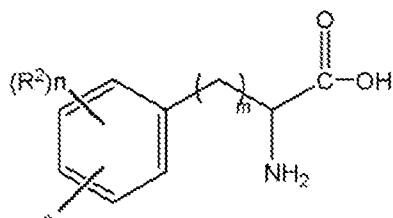
El "grupo arilo C₆-C₁₄" del "grupo arilo C₆-C₁₄ que tiene opcionalmente uno o varios sustituyentes" representado por Ar es preferiblemente fenilo. Los ejemplos del "sustituyente" del "grupo arilo C₆-C₁₄ que tienen opcionalmente uno o varios sustituyentes" representados por Ar incluyen grupos capaces de unirse específicamente a una molécula diana.

- 15 Los ejemplos de la molécula diana incluyen antígenos, transportadores, receptores, enzimas, genes y similares, que se expresan o expresan en exceso específicamente en células cancerosas. Los ejemplos específicos de tal "sustituyente" incluyen grupos alquilo C₁-C₆ (preferiblemente metilo, etilo) sustituidos con un grupo carboxi y un grupo amino; un grupo carboxi; un grupo amino; un grupo guanidino; grupos que tienen un esqueleto de tropano; restos de ácidos grasos; grupos obtenidos eliminando cualquier átomo de hidrógeno de ácidos grasos; restos de sustancias biológicamente relacionadas tales como péptidos, proteínas, anticuerpos, ácidos nucleicos y similares (grupos obtenidos eliminando cualquier átomo de hidrógeno de sustancias biológicamente relacionadas); y similares.

20 Ar es preferiblemente un grupo arilo C₆-C₁₄ que tiene uno o varios sustituyentes, más preferiblemente un grupo fenilo que tiene uno o varios sustituyentes, aún más preferiblemente un resto derivado de un aminoácido que tiene uno o varios grupos fenilo, o un resto derivado de un péptido que tiene uno o varios grupos fenilo.

- 25 Como se emplea en el presente documento, el "resto derivado de un aminoácido que tiene uno o varios grupos fenilo" mencionado anteriormente significa un grupo obtenido eliminando, de un aminoácido que tiene uno o varios grupos fenilo (p. ej., fenilalanina o fenilglicina opcionalmente sustituidas con uno o varios átomos de halógeno, etc.), cualquier átomo de hidrógeno en el anillo de fenilo.

Un ejemplo preferible es un grupo representado por la fórmula:



30

en donde

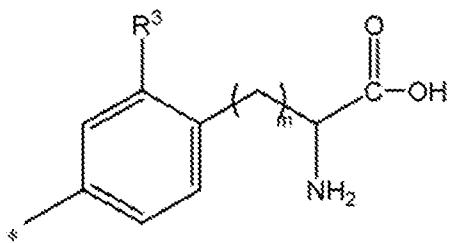
R² es un átomo de halógeno,

m es 0 o 1,

n es 0 o un número entero de 1 a 4, y

- 35 * es un sitio de unión a X o Y.

Un ejemplo más preferible es un grupo representado por la fórmula:



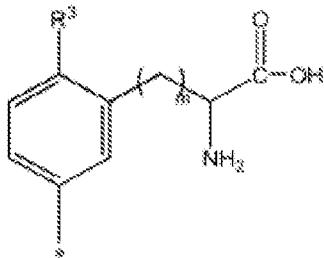
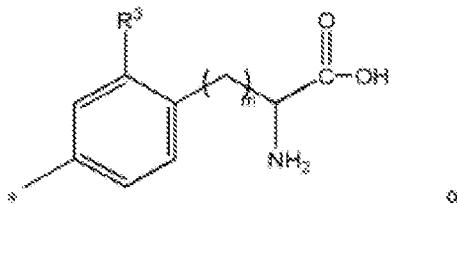
en donde

R³ es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

m es 0 o 1, y

- 5 * es un sitio de unión a X o Y.

En otra realización, un ejemplo más preferible es un grupo representado por la fórmula:



en donde

R³ es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

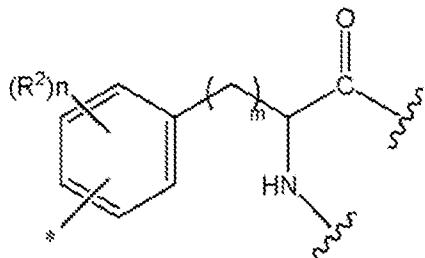
- 10 m es 0 o 1, y

* es un sitio de unión a X o Y.

El "resto derivado de un péptido que tiene uno o varios grupos fenilo" mencionado anteriormente significa un grupo obtenido eliminando de un péptido que tiene uno o varios grupos fenilo (p. ej., un péptido que contiene fenilalanina o fenilglicina opcionalmente sustituidas con uno o varios átomos de halógeno, etc.), cualquier átomo de hidrógeno en el anillo de fenilo.

15

Un ejemplo preferible es un grupo derivado de un péptido que tiene una estructura parcial representada por la fórmula:



en donde

R² es un átomo de halógeno,

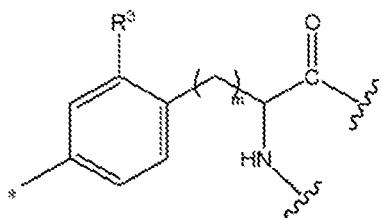
- 20 m es 0 o 1,

n es 0 o un número entero de 1 a 4, y

* es un sitio de unión a X o Y.

Un ejemplo más preferible es un grupo derivado de un péptido que tiene una estructura parcial representada por la

fórmula:



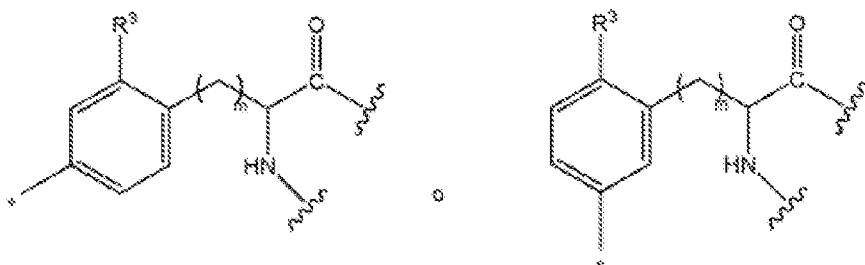
en donde

R³ es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

5 m es 0 o 1, y

* es un sitio de unión a X o Y.

En otra realización, un ejemplo más preferible es un grupo derivado de un péptido que tiene una estructura parcial representada por la fórmula:



10 en donde

R³ es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

m es 0 o 1, y

* es un sitio de unión a X o Y.

El "átomo de halógeno" representado por R² o R³ es preferiblemente un átomo de flúor.

15 R² es preferiblemente un átomo de flúor.

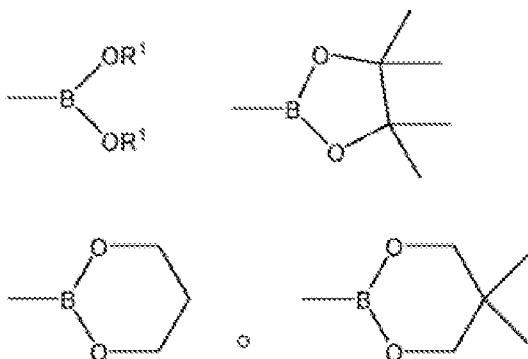
n es preferiblemente 0 o 1.

R³ es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

m es preferiblemente 1.

En la fórmula (II), Y es un grupo borono (-B(OH)₂) o un grupo éster del mismo.

20 Los ejemplos del "grupo éster del grupo borono" representado por Y incluyen los siguientes grupos éster.



en donde R¹ es un grupo alquilo C₁-C₆,

Y es preferiblemente un grupo borono (-B(OH)₂).

En la fórmula (I), X es un radionúclido ²¹¹At, ²¹⁰At, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I o ¹³¹I.

Cuando el compuesto arílico radiomarcado (I) o el compuesto de ácido arilborónico (II) están en forma de una sal, los ejemplos de tales sales incluyen sales metálicas (p. ej., sales de metales alcalinos tales como sal de sodio, sal de potasio, etc.; sales de metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario, etc.), una sal de amonio, sales con una base orgánica (p. ej., trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina), sales con un ácido inorgánico (p. ej., ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico), sales con un ácido orgánico (p. ej., ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico), y similares.

En la presente invención, el compuesto arílico radiomarcado (I) se produce haciendo reaccionar el compuesto de ácido arilborónico (II) con un radionúclido ²¹¹At o ²¹⁰At en presencia de un agente oxidante seleccionado entre un yoduro de metal alcalino, un bromuro de metal alcalino, N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida y peróxido de hidrógeno, en agua, en un sistema libre de disolventes orgánicos.

El compuesto de ácido arilborónico (II) es preferiblemente un aminoácido que tiene un uno o varios grupos fenilo sustituidos con borono, o un péptido que contiene el aminoácido, más preferiblemente un aminoácido que tiene un uno o varios grupos fenilo sustituidos con borono. El grupo fenilo sustituido con borono tiene opcionalmente uno o varios sustituyentes adicionales tales como un halógeno y similares.

El compuesto de ácido arilborónico (II) es más preferiblemente 4-boronofenilalanina, 4-borono-2-fluorofenilalanina, 4-boronofenilglicina o 4-borono-2-fluorofenilglicina, de manera particularmente preferida 4-boronofenilalanina o 4-borono-2-fluorofenilalanina.

En otra realización, el compuesto de ácido arilborónico (II) es más preferiblemente 4-boronofenilalanina, 4-borono-2-fluorofenilalanina, 4-boronofenilglicina, 4-borono-2-fluorofenilglicina, 3-boronofenilalanina o 3-boronofenilglicina, de manera particularmente preferida 4-boronofenilalanina, 4-borono-2-fluorofenilalanina o 3-boronofenilalanina.

El compuesto de ácido arilborónico (II) no se limita a los compuestos ilustrados anteriormente, y el método de radiomarcaje del compuesto arílico de la presente invención también se puede aplicar a diversos compuestos de ácido arilborónico, por ejemplo, borohidroxibenceno y boronocarboxibenceno (ácido carboxifenilborónico).

Cuando el compuesto de ácido arilborónico (II) es el aminoácido mencionado anteriormente que tiene uno o varios grupos fenilo sustituidos con borono, este se utiliza generalmente en forma de una solución acuosa, preferiblemente en forma de una solución disuelta en una solución alcalina acuosa tal como una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y similares.

Los ejemplos del yoduro de metal alcalino incluyen yoduro de sodio, yoduro de potasio y similares. Entre ellos, el preferido es el yoduro de sodio.

Los ejemplos del bromuro de metal alcalino incluyen bromuro de sodio, bromuro de potasio y similares. Entre ellos, el preferido es el bromuro de sodio.

La combinación del radionúclido y el agente oxidante es una combinación del radionúclido de ²¹¹At o ²¹⁰At y el agente oxidante seleccionado entre yoduro de sodio, bromuro de sodio, N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida y peróxido de hidrógeno. En una realización no según la invención reivindicada, la combinación del radionúclido y el agente oxidante es una combinación del radionúclido de ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I o ¹³¹I y el agente oxidante seleccionado entre N-bromosuccinimida y N-clorosuccinimida. El agente oxidante se puede utilizar solo o combinado con dos o más clases del mismo. El agente oxidante se utiliza generalmente en forma de solución acuosa.

El agente oxidante se utiliza en una cantidad suficiente para oxidar el radionúclido, generalmente en una gran cantidad en exceso con relación al radionúclido. Se utiliza preferiblemente a una concentración de 0,0001 a 0,2 moles/L, más preferiblemente a una concentración de 0,001 a 0,1 moles/L, en términos de eficiencia de reacción y eficiencia económica.

El radionúclido se utiliza en la reacción generalmente en forma de una solución acuosa, preferiblemente en forma de una solución preparada disolviéndola en una solución alcalina acuosa tal como una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y similares, en términos de estabilidad.

En los casos en los que el radionúclido es ²¹¹At, primero se irradia bismuto con partículas de helio aceleradas a 28 MeV mediante un ciclotrón, y se genera ²¹¹At mediante la reacción nuclear resultante de ²⁰⁹Bi(α,2n)²¹¹At. Después, al calentar, la sustancia objetivo ²⁰⁹Bi se funde, pero ²¹¹At se vaporiza y a continuación, ²¹¹At vaporizado se atrapa en nitrógeno líquido y se disuelve en agua para preparar una solución de ²¹¹At sin diluir. Después, con el fin de estabilizar el ²¹¹At, se añade una solución alcalina acuosa, tal como una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y similares a la solución sin diluir para preparar una solución acuosa alcalina de ²¹¹At.

En los casos en los que el radionúclido es ^{210}At , primero, el bismuto se irradia con partículas de helio aceleradas a 29 MeV o más mediante un ciclotrón, y el ^{210}At se genera mediante la reacción nuclear resultante de $^{209}\text{Bi}(\alpha,3n)^{210}\text{At}$. A continuación, mediante el mismo procedimiento mencionado anteriormente, se prepara una solución acuosa de ^{210}At .

5 En los casos no según la invención reivindicada donde el radionúclido es ^{123}I , este está disponible como una solución acuosa de Na^{123}I .

En los casos no según la invención reivindicada donde el radionúclido es ^{124}I , primero, el teluro se irradia con partículas de protones aceleradas por un ciclotrón, y se genera ^{124}I mediante la reacción nuclear resultante de $^{124}\text{Te}(\text{p},\text{n})^{124}\text{I}$. A continuación, se funde la sustancia objetivo ^{124}Te y el ^{124}I restante se disuelve en una solución acuosa de hidróxido de sodio para preparar una solución acuosa de hidróxido de sodio con ^{124}I .

10 En los casos no según la invención reivindicada donde el radionúclido es ^{125}I , este está disponible como una solución acuosa de Na^{125}I .

En los casos no según la invención reivindicada donde el radionúclido es ^{131}I , este está disponible como una solución acuosa de Na^{131}I .

15 Dado que ^{211}At tiene una semivida corta de 7,2 horas y ^{210}At tiene una semivida corta de 8,3 horas, estos radionúclidos deberían utilizarse en la reacción posterior inmediatamente después de la preparación. En una realización no según la invención reivindicada, dado que ^{131}I tiene una semivida corta de 13,2 horas, este radionúclido debería utilizarse en la reacción posterior inmediatamente después de la preparación. En realizaciones no según la invención reivindicada, mientras que ^{124}I tiene una semivida relativamente larga de 4,2 días, ^{125}I tiene una semivida relativamente larga de 59,4 días y ^{131}I tiene una semivida relativamente larga de 8,04 días, estos radionúclidos también se utilizan preferiblemente en la reacción posterior inmediatamente después de la preparación.

20 El compuesto de ácido arilborónico (II) se utiliza generalmente en una gran cantidad en exceso con respecto al radionúclido, preferiblemente a una concentración de 0,0001 moles/l a 0,5 moles/l, más preferiblemente a una concentración de 0,001 moles/l a 0,2 moles/l. 1, por 1 Bq a 1.000 GBq del radionúclido, en términos de eficiencia de reacción y eficiencia económica.

25 La reacción mencionada anteriormente se lleva a cabo mezclando el compuesto de ácido arilborónico (II), un agente oxidante y un radionúclido, y el orden de mezcla no está particularmente limitado. La reacción se lleva a cabo preferiblemente añadiendo una solución acuosa alcalina de radionúclido y una solución acuosa de agente oxidante, en este orden, a una solución acuosa (preferiblemente una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio) del compuesto de ácido arilborónico (II), o añadiendo un solución acuosa de agente oxidante y una solución acuosa alcalina de radionúclido, en este orden, a una solución acuosa (preferiblemente una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio) del compuesto de ácido arilborónico (II), más preferiblemente añadiendo una solución acuosa alcalina de radionúclido y una solución acuosa de agente oxidante, en este orden, a una solución acuosa (preferiblemente una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio) del compuesto de ácido arilborónico (II).

La reacción antes mencionada se lleva a cabo en agua, es decir, en un sistema libre de disolventes orgánicos.

35 La reacción mencionada anteriormente se lleva a cabo a temperatura ambiente, específicamente a 0°C - 40°C, preferiblemente 10°C - 35°C. En el método de producción de la presente invención, la reacción transcurre rápidamente en poco tiempo, incluso a temperatura ambiente. Por ejemplo, la reacción se completa durante 1 minuto a 3 horas, particularmente 1 minuto a 30 minutos.

40 La finalización de la reacción se confirma mediante análisis de cromatografía en capa fina (TLC), basándose en la desaparición de un radionúclido libre.

En el método de producción de la presente invención, el compuesto arílico radiomarcado (I) se puede obtener con un alto rendimiento radioquímico de 75% o más, particularmente de 80% o más, especialmente de 90% o más.

45 Dado que la solución de reacción no contiene ni un disolvente orgánico ni un reactivo tóxico, la solución de reacción se puede formular en un inyectable y similares inmediatamente después de completarse la reacción, sin aislar el compuesto arílico radiomarcado (I).

Como se explicó anteriormente, en el método de producción de la presente invención, el marcaje se puede llevar a cabo fácilmente con un alto rendimiento radioquímico en poco tiempo, sin el uso de un disolvente orgánico ni un reactivo tóxico. Por lo tanto, se puede llevar a cabo rápidamente una secuencia de procedimientos desde la preparación de un radionúclido hasta la terapia interna de RI o el diagnóstico del cáncer.

50 El compuesto arílico radiomarcado (I) producido mediante tal método según la invención reivindicada es preferiblemente

4-astato(^{211}At)fenilalanina.

3-astato(^{211}At)fenilalanina,

4-astato(²¹¹At)-2-fluorofenilalanina,
 4-astato(²¹⁰At)fenilalanina,
 3-astato(²¹⁰At)fenilalanina,
 4-astato(²¹⁰At)-2-fluorofenilalanina,
 5 4-astato(²¹¹At)fenilglicina,
 3-astato(²¹¹At)fenilglicina,
 4-astato(²¹¹At)-2-fluorofenilglicina,
 4-astato(²¹⁰At)fenilglicina,
 3-astato(²¹⁰At)fenilglicina,
 10 4-astato(²¹⁰At)-2-fluorofenilglicina,
 más preferiblemente
 4-astato(²¹¹At)fenilalanina,
 3-astato(²¹¹At)fenilalanina,
 4-astato(²¹¹At)-2-fluorofenilalanina,
 15 4-astato(²¹⁰At)fenilalanina,
 3-astato(²¹⁰At)fenilalanina,
 4-astato(²¹⁰At)-2-fluorofenilalanina,
 de manera particularmente preferida
 4-astato(²¹¹At)fenilalanina,
 20 3-astato(²¹¹At)fenilalanina,o
 4-astato(²¹¹At)-2-fluorofenilalanina.

El compuesto arílico radiomarcado (I) producido mediante tal método no según la invención reivindicada es preferiblemente

4-yodo(¹²³I)fenilalanina,
 25 3-yodo(¹²³I)fenilalanina,
 4-yodo(¹²³I)-2-fluorofenilalanina,
 4-yodo(¹²⁴I)fenilalanina,
 3-yodo(¹²⁴I)fenilalanina,
 4-yodo(¹²⁴I)-2-fluorofenilalanina,
 30 4-yodo(¹²⁵I)fenilalanina,
 3-yodo(¹²⁵I)fenilalanina,
 4-yodo(¹²⁵I)-2-fluorofenilalanina,
 4-yodo(¹³¹I)fenilalanina,
 3-yodo(¹³¹I)fenilalanina,
 35 4-yodo(¹³¹I)-2-fluorofenilalanina,
 4-yodo(¹²³I)fenilglicina,
 3-yodo(¹²³I)fenilglicina,

4-yodo(¹²³I)-2-fluorofenilglicina,
 4-yodo(¹²⁴I)fenilglicina,
 3-yodo(¹²⁴I)fenilglicina,
 4-yodo(¹²⁴I)-2-fluorofenilglicina,
 5 4-yodo(¹²⁵I)fenilglicina,
 3-yodo(¹²⁵I)fenilglicina,
 4-yodo(¹²⁵I)-2-fluorofenilglicina,
 4-yodo(¹³¹I)fenilglicina,
 3-yodo(¹³¹I)fenilglicina,o
 10 4-yodo(¹³¹I)-2-fluorofenilglicina,
 más preferiblemente
 4-yodo(¹²³I)fenilalanina,
 3-yodo(¹²³I)fenilalanina,
 4-yodo(¹²³I)-2-fluorofenilalanina,
 15 4-yodo(¹²⁴I)fenilalanina,
 3-yodo(¹²⁴I)fenilalanina,
 4-yodo(¹²⁴I)-2-fluorofenilalanina,
 4-yodo(¹²⁵I)fenilalanina,
 3-yodo(¹²⁵I)fenilalanina,
 20 4-yodo(¹²⁵I)-2-fluorofenilalanina,
 4-yodo(¹³¹I)fenilalanina,
 3-yodo(¹³¹I)fenilalanina,o
 4-yodo(¹³¹I)-2-fluorofenilalanina.

25 Entre el compuesto arílico radiomarcado (I) pero fuera del objeto reivindicado, la 3-astato(²¹¹At)fenilalanina es un nuevo compuesto. El compuesto es absorbido en grandes cantidades por las células cancerosas y, por lo tanto, se espera que se aplique particularmente a la terapia interna de RI para el cáncer.

Ejemplos

La presente invención se explica en detalle haciendo referencia a los siguientes Ejemplos, que no se deben considerar limitantes, y la invención se puede modificar dentro del alcance de la presente invención.

30 En los siguientes Ejemplos y Ejemplos de Referencia, el rendimiento radioquímico se calcula mediante la siguiente fórmula. Rendimiento radioquímico (%) = (radiactividad del compuesto deseado en placa de capa fina o membrana electroforética/radiactividad total en placa de capa fina o membrana electroforética) x 100.

35 La placa de capa fina y la membrana electroforética se expusieron en una placa de generación de imágenes BAS (GE Healthcare) y la placa de generación de imágenes BAS se analizó mediante un analizador de imágenes (Typhoon FLA7000, GE Healthcare). El procesamiento de datos se realizó utilizando ImageQuantTL (GE Healthcare).

Ejemplo de Referencia 1 Preparación de una solución acuosa de ²¹¹At

40 ²¹¹At fue generado mediante una reacción nuclear con ²⁰⁹Bi(α,2n)²¹¹At, irradiando bismuto con partículas de helio aceleradas (28 MeV) mediante un ciclotrón. Después de la irradiación, mediante calentamiento, la sustancia objetivo ²⁰⁹Bi se fundió, pero el ²¹¹At se vaporizó y después el ²¹¹At vaporizado quedó atrapado en nitrógeno líquido y se disolvió en una pequeña cantidad de agua para proporcionar una solución no diluida de ²¹¹At. A la solución no diluida de ²¹¹At obtenida se le añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 7% para preparar una solución acuosa

de ^{211}At que tenía una concentración radiactiva de aproximadamente 5 MBq/ml (inmediatamente después de la producción). La cromatografía en capa fina (TLC) de la solución acuosa de ^{211}At se muestra en la Figura 1 (placa de capa fina: G60 (Merck), disolvente de desarrollo: ACN:agua:TFA (66:33:1)). Las manchas de ^{211}At se detectaron a $R_f=1,0$ (80%) y 0,89 (8%).

5 Ejemplo 1 Síntesis de $4\text{-}{}^{211}\text{At-L-fenilalanina}$ (agente oxidante: NCS)

Se disolvió 4-borono-L-fenilalanina (Bpa) en una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 7% para preparar una solución de 10 mg/ml. La solución (0,2 ml) se puso en un pequeño vial de vidrio y se le añadió la solución acuosa de ^{211}At (5 MBq/ml, 0,2 ml) preparada en el Ejemplo de Referencia 1, y después se añadió gota a gota lentamente a temperatura ambiente una solución acuosa de N-clorosuccinimida (NCS) (4 mg/ml, 0,04 ml). Después de 30 minutos, la solución de reacción se analizó mediante cromatografía en capa fina (TLC) (placa de capa fina: G60 (Merck), disolvente de desarrollo ACN:agua:TFA (66:33:1)) (Figura 2). El rendimiento radioquímico de $4\text{-}{}^{211}\text{At-L-fenilalanina}$ ($R_f=0,73$) fue de 95%.

10 Ejemplo 2 Síntesis de $4\text{-}{}^{211}\text{At-L-fenilalanina}$ (agente oxidante: NBS)

15 Se disolvió 4-borono-L-fenilalanina (Bpa) en una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 7% para preparar una solución de 10 mg/ml. La solución (0,2 ml) se puso en un pequeño vial de vidrio y se le añadió la solución acuosa de ^{211}At (5 MBq/ml, 0,2 ml) preparada en el Ejemplo de Referencia 1, y después se añadió gota a gota lentamente a temperatura ambiente una solución acuosa de N-bromosuccinimida (NBS) (4 mg/ml, 0,04 ml). Después de 30 minutos, la solución de reacción se analizó mediante cromatografía en capa fina (TLC) (placa de capa fina: G60 (Merck), disolvente de desarrollo ACN:agua:TFA (66:33:1)) (Figura 3). El rendimiento radioquímico de $4\text{-}{}^{211}\text{At-L-fenilalanina}$ ($R_f=0,68$) fue de 75,3%.

20 Ejemplo 3 Síntesis de $4\text{-}{}^{211}\text{At-L-fenilalanina}$ (agente oxidante: NaI)

25 Se disolvió 4-borono-L-fenilalanina (Bpa) en una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 7% para preparar una solución de 10 mg/ml. La solución (0,2 ml) se puso en un pequeño vial de vidrio y se le añadió la solución acuosa de ^{211}At (5 MBq/ml, 0,2 ml) preparada en el Ejemplo de Referencia 1, y después se añadió gota a gota lentamente a temperatura ambiente una solución acuosa de yoduro de sodio (NaI) (10 mg/ml, 0,1 ml). Después de 30 minutos, la solución de reacción se analizó mediante cromatografía en capa fina (TLC) (placa de capa fina: G60 (Merck), disolvente en desarrollo ACN:agua:TFA (66:33:1)) (Figura 4). El rendimiento radioquímico de $4\text{-}{}^{211}\text{At-L-fenilalanina}$ ($R_f=0,79$) fue de 90%.

30 Ejemplo 4 Síntesis de $4\text{-}{}^{211}\text{At-L-fenilalanina}$ (agente oxidante: NaBr)

35 Se disolvió 4-borono-L-fenilalanina (Bpa) en una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 7% para preparar una solución de 10 mg/ml. La solución (0,2 ml) se puso en un pequeño vial de vidrio y se le añadió la solución acuosa de ^{211}At (5 MBq/ml, 0,2 ml) preparada en el Ejemplo de Referencia 1, y después se añadió gota a gota lentamente a temperatura ambiente una solución acuosa de bromuro de sodio (NaBr) (10 mg/ml, 0,1 ml). Después de 30 minutos, la solución de reacción se analizó mediante cromatografía en capa fina (TLC) (placa de capa fina: G60 (Merck), disolvente en desarrollo: ACN:agua:TFA (66:33:1)) (Figura 5). El rendimiento radioquímico de $4\text{-}{}^{211}\text{At-L-fenilalanina}$ ($R_f=0,63$) fue de 84,7%.

40 Ejemplo 5 no según la invención reivindicada Síntesis de $4\text{-}{}^{123}\text{I-L-fenilalanina}$ (agente oxidante: NBS)

45 Se disolvió 4-borono-L-fenilalanina (Bpa) en una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 7% para preparar una solución de 10 mg/ml. La solución (0,2 ml) se puso en un pequeño vial de vidrio y se le añadió una solución acuosa de Na^{123}I (74 MBq/ml, solución acuosa de NaOH de 5 mmoles/l, 0,2 ml) y después se añadió gota a gota lentamente a temperatura ambiente una solución acuosa de N-bromosuccinimida (NBS) (4 mg/ml, 0,04 ml). Después de 30 minutos, la solución de reacción se analizó mediante cromatografía en capa fina (TLC) (placa de capa fina: G60 (Merck), disolvente en desarrollo ACN:agua:TFA a (66:33:1)) (Figura 6b). El rendimiento radioquímico de $4\text{-}{}^{123}\text{I-L-fenilalanina}$ ($R_f=0,70$) fue de 93%. La cromatografía en capa fina (TLC) (placa de capa fina: G60 (Merck), disolvente de desarrollo: ACN:agua:TFA (66:33:1)) de la solución acuosa de Na^{123}I se muestra en la Figura 6a.

50 Ejemplo de Referencia 2 Síntesis de 4-yodo-L-fenilalanina utilizando yodo no radiactivo

55 Se disolvió 4-borono-L-fenilalanina (Bpa) en una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 7% para preparar una solución de 10 mg/ml. La solución (0,3 ml) se puso en un pequeño vial de vidrio y se le añadió una solución acuosa de NaI (10 mg/ml, 0,3 ml) y después se añadió gota a gota lentamente a temperatura ambiente una solución acuosa de N-bromosuccinimida (NBS) (10 mg/ml, 0,3 ml). Después de 30 minutos, la solución de reacción se analizó mediante cromatografía en capa fina (TLC) (placa de capa fina: G60 (Merck), disolvente de desarrollo: ACN:agua:TFA (66:33:1)), y se detectó la mancha única a $R_f=0,7$ (radiación ultravioleta y coloración en baño de yodo). A continuación, la solución de reacción se diluyó 1000 veces con agua y se analizó mediante LC-MS para el análisis de aminoácidos, en comparación con la 4-yodo-L-fenilalanina disponible comercialmente como muestra de control. El producto se detectó al mismo tiempo de retención que en la muestra de control de 4-yodo-L-fenilalanina, y la masa de extracción también fue la misma que la de la muestra de control (masa teórica = 290,9756, masa de extracción = 291,9835). La pureza del producto fue de

98,9%. La impureza era L-fenilalanina (1,1%) sola, y no se detectaron 4-bromo-L-fenilalanina y similares.

Ejemplo 6 Síntesis de 4-²¹¹At-2-fluoro-L-fenilalanina (agente oxidante: NBS)

Se disolvió 4-borono-2-fluoro-L-fenilalanina (FBpa) en una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 7% para preparar una solución de 5 mg/ml. La solución (0,2 ml) se puso en un pequeño vial de vidrio, y se le añadió la solución acuosa de ²¹¹At (5 MBq/ml, 0,1 ml) preparada en el Ejemplo de Referencia 1, y después se añadió gota a gota lentamente a temperatura ambiente una solución acuosa de N-bromosuccinimida (NBS) (4 mg/ml, 0,04 ml). Después de 15 minutos, la solución de reacción se analizó mediante el método de electroforesis en membrana de acetato de celulosa (Figura 7). El rendimiento radioquímico de 4-²¹¹At-2-fluoro-L-fenilalanina ($R_f=0,68$) fue de 92,2%.

Ejemplo 7 Síntesis de 3-²¹¹At-2-D,L-fenilalanina

Se disolvió 3-borono-D,L-fenilalanina (3-Bpa) en una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 1,4% para preparar una solución de 10 mg/ml. La solución (0,2 ml) se puso en un pequeño vial de vidrio y se le añadió la solución acuosa de ²¹¹At (5 MBq/ml, 0,2 ml) preparada en el Ejemplo de Referencia 1, y después se añadió gota a gota lentamente a temperatura ambiente una solución acuosa de N-bromosuccinimida (NBS) (4 mg/ml, 0,04 ml). Después de 30 minutos, la solución de reacción se analizó mediante cromatografía en capa fina (TLC) (placa de capa fina: gel de sílice G60 (Merck), disolvente de desarrollo: ACN:agua:TFA (66:33:1)) (Figura 8). El rendimiento radioquímico de la fenilalanina producida ($R_f=0,76$) fue de 93,3%.

Ejemplo 8 1-²¹¹At-2-hidroxibenceno

El 2-boronohidroxibenceno se disolvió en una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 7% para preparar una solución acuosa que tiene una concentración de 5 mg/ml. La solución acuosa se puso en un pequeño vial de vidrio y se le añadió la solución acuosa de ²¹¹At (5 MBq/ml, 0,2 ml) preparada en el Ejemplo de Referencia 1, y después se añadió lentamente gota a gota a temperatura ambiente una solución acuosa de N-bromosuccinimida (NBS) (4 mg/ml, 0,04 ml). Después de 30 minutos, se añadió a la solución de reacción una solución acuosa de ácido ascórbico (3 mg/ml, 0,03 ml) para sofocar la reacción. La solución de reacción se analizó mediante cromatografía en capa fina (TLC) (placa de capa fina: gel de sílice G60 (Merck), disolvente de desarrollo: ACN:agua:TFA (66:33:1)). El rendimiento radioquímico del 1-²¹¹At-2-hidroxibenceno producido ($R_f=0,91$) fue de 98,1%. Este resultado demuestra que el método de radiomarcaje de un compuesto arílico de la presente invención se puede aplicar no sólo a la boronofenilalanina sino también al boronohidroxibenceno.

Ejemplo 9 1-²¹¹At-4-carboxibenceno

Se disolvió ácido 4-carboxifenilborónico en una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 7% para preparar una solución acuosa que tenía una concentración de 16 mg/ml. La solución acuosa se puso en un pequeño vial de vidrio y se le añadió la solución acuosa de ²¹¹At (5 MBq/ml, 0,2 ml) preparada en el Ejemplo de Referencia 1, y después se añadió gota a gota lentamente a temperatura ambiente una solución acuosa de N-bromosuccinimida (NBS) (4 mg/ml, 0,04 ml). Después de 30 minutos, se añadió a la solución de reacción una solución acuosa de ácido ascórbico (3 mg/ml, 0,03 ml) para sofocar la reacción. La solución de reacción se analizó mediante cromatografía en capa fina (TLC) (placa de capa fina: gel de sílice G60 (Merck), disolvente de desarrollo: ACN:agua:TFA (66:33:1)). El rendimiento radioquímico del 1-²¹¹At-4-carboxibenceno producido ($R_f=0,81$) fue de 87,5%. Este resultado demuestra que el método de radiomarcaje de un compuesto arílico de la presente invención se puede aplicar no sólo a la boronofenilalanina sino también al boronocarboxibenceno (ácido carboxifenilborónico).

Ejemplo 10 Experimento de absorción por células de glioma

Las concentraciones de la solución de 4-²¹¹At-L-fenilalanina (4-²¹¹At-Phe) preparada en el Ejemplo 2 y la solución de 3-²¹¹At-D,L-fenilalanina (3-²¹¹At-Phe) preparada en el Ejemplo 7 se ajustaron cada una a 5 MBq/2mg·ml. Se sembraron células de glioma C6 obtenidas de rata en cada pocillo de una placa de 24 pocillos con 5×10^5 células/pocillo, y las células se utilizaron en el experimento del día siguiente (número de células: aproximadamente 1×10^6 células/pocillo). Antes del experimento, el medio se reemplazó por un medio HBSS libre de aminoácidos (0,5 ml/pocillo). Se añadió 4-²¹¹At-Phe o 3-²¹¹At-Phe a cada pocillo de la placa en 10 µl, y los pocillos se dividieron en tres grupos: grupo libre de inhibidor, grupo de adición de Phe al 1% (inhibidor competitivo) y grupo de adición de BCH 100 mM (inhibidor LAT1), y se incubaron a 37°C durante 30 minutos o 60 minutos. Después de la incubación, se eliminó la solución de cultivo y las células se lavaron con PBS y se lisaron, y se midió la cantidad de la radioactividad absorbida intracelularmente. Los resultados se muestran en la Figura 9. 4-²¹¹At-Phe y 3-²¹¹At-Phe fueron absorbidos ambos por la célula, y la absorción celular de 3-²¹¹At-Phe fue ligeramente mayor que la de 4-²¹¹At-Phe. Por otra parte, la absorción celular después de 60 minutos se redujo, en comparación con la de después de 30 minutos. El inhibidor competitivo (Phe) redujo la absorción celular de 4-²¹¹At-Phe y 3-²¹¹At-Phe a 1/2 a 1/3, y el inhibidor LAT1 (BCH) redujo la absorción celular de 4-²¹¹At-Phe y 3-²¹¹At-Phe de 1/4 a 1/8. Es decir, los resultados demostraron que 4-²¹¹At-Phe y 3-²¹¹At-Phe fueron absorbidos específicamente por las células a través de LAT1 y, por lo tanto, se puede esperar que se apliquen 4-²¹¹At-Phe y 3-²¹¹At-Phe a la terapia interna de RI para el cáncer. Especialmente, la absorción celular de 3-²¹¹At-Phe fue mayor que la de 4-²¹¹At-Phe y, por lo tanto, se puede esperar más 3-²¹¹At-Phe para la aplicación mencionada anteriormente.

Ejemplo 11 Generación de imágenes SPECT de rata trasplantada de glioma C6 mediante 4-²¹¹At-L-fenilalanina

La 4-²¹¹At -L-fenilalanina (4-²¹¹At-Phe) (1 MBq) preparada en el Ejemplo 2 se administró a la vena de la cola de la rata trasplantada d glioma, y se tomaron imágenes de la rata con una cámara SPECT (E-cam, Siemens). Las imágenes SPECT 30 minutos y 3 horas después de la administración se muestran en la Figura 10. En ambas imágenes, se observó acumulación de 4-²¹¹At-Phe en el tumor (ambos flancos, indicados por flechas en la figura). Por lo tanto, se puede esperar que 4-²¹¹At-Phe se aplique a la terapia interna de RI o al diagnóstico del cáncer.

Aplicabilidad industrial

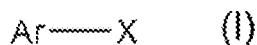
Según el método de producción de la presente invención, el compuesto arílico radiomarcado (I) se puede producir fácilmente con un alto rendimiento radioquímico en poco tiempo, y la formulación se puede llevar a cabo inmediatamente después del marcaje. Por lo tanto, el marcaje y la formulación se pueden llevar a cabo fácilmente en poco tiempo, y se puede llevar a cabo rápidamente una secuencia de procesos desde la preparación de un radionúclido hasta la terapia interna de RI o el diagnóstico del cáncer.

5

10

REIVINDICACIONES

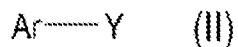
1. Un método para producir un compuesto arílico radiomarcado representado por la fórmula (I):



en donde

- 5 Ar es un grupo arilo C₆-C₁₄ que tiene opcionalmente uno o varios sustituyentes, y
X es ²¹¹At o ²¹⁰At,

o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de ácido arilborónico representado por la fórmula (II):

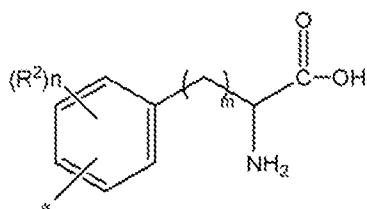


10 en donde

Ar se define como antes, e

Y es un grupo borono (-B(OH)₂) o un grupo éster del mismo, o una sal del mismo, con un radionúclido ²¹¹At o ²¹⁰At, en presencia de un agente oxidante seleccionado entre un yoduro de metal alcalino, un bromuro de metal alcalino, N- bromosuccinimida, N-clorosuccinimida y peróxido de hidrógeno, en agua, en un sistema libre de disolventes orgánicos.

- 15 2. El método según la reivindicación 1, en donde la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente.
3. El método según la reivindicación 1 o 2, en donde el agente oxidante se selecciona entre yoduro de sodio, bromuro de sodio, N-bromosuccinimida y N-clorosuccinimida.
4. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde Y es un grupo borono (-B(OH)₂).
20 5. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde Ar es un grupo representado por la fórmula:



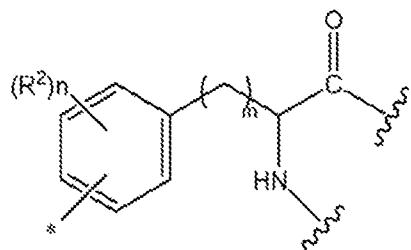
en donde

R² es un átomo de halógeno,

m es 0 o 1,

- 25 n es 0 o un número entero de 1 a 4, y
* es un sitio de unión a X o Y, o

un grupo derivado de un péptido que tiene una estructura parcial representada por la fórmula:



en donde

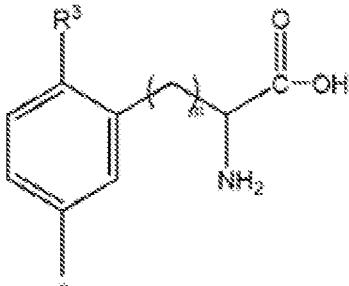
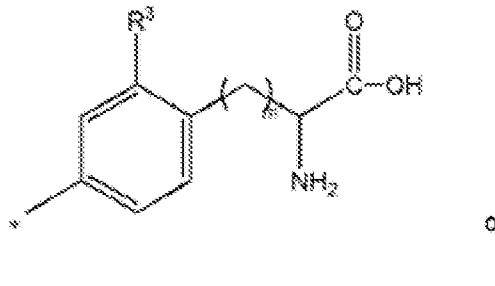
R² es un átomo de halógeno,

m es 0 o 1,

n es 0 o un número entero de 1 a 4, y

5 * es un sitio de unión a X o Y.

6. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde Ar es un grupo representado por la fórmula:



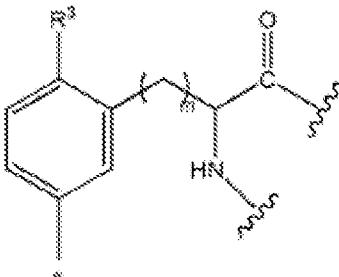
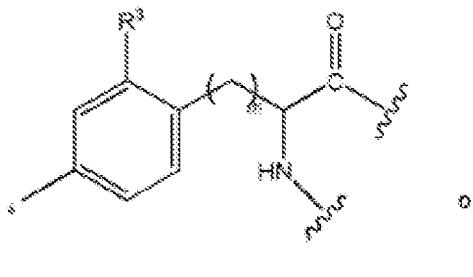
en donde

R³ es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

10 m es 0 o 1, y

* es un sitio de unión a X o Y, o

un grupo derivado de un péptido que tiene una estructura parcial representada por la fórmula:



en donde

15 R³ es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

m es 0 o 1, y

* es un sitio de unión a X o Y.

7. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el compuesto de ácido arilborónico representado por la fórmula (II) es 4-boronofenilalanina, 4-borono-2-fluorofenilalanina o 3-boronofenilalanina, y el compuesto arílico radiomarcado representado por la fórmula (I) es 4-astato(²¹¹At)fenilalanina, 4-astato(²¹¹At)-2-fluorofenilalanina o 3-astato(²¹¹At)fenilalanina.

Figura 1

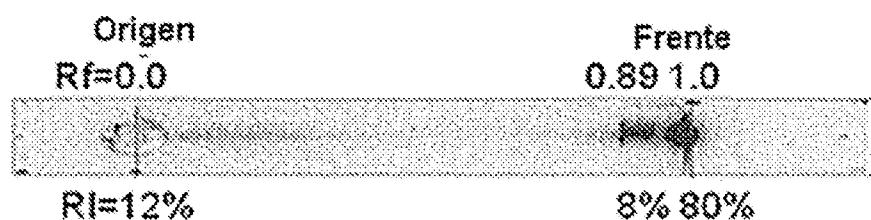


Figura 1 TLC de solución acuosa de ^{211}At

Figura 2

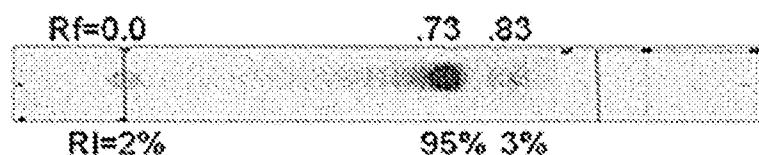


Figura 2 TLC de solución de reacción (agente oxidante: NCS)

Figura 3

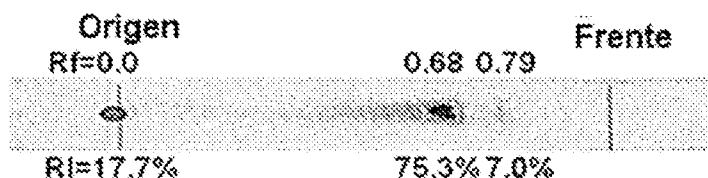


Figura 3 TLC de solución de reacción (agente oxidante: NBS)

Figura 4

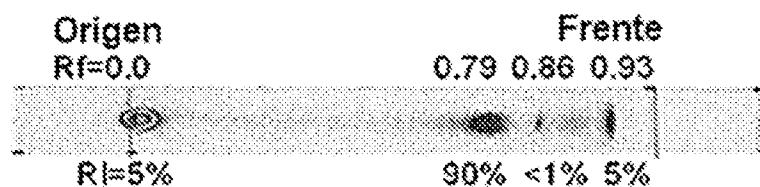


Figura 4 TLC de solución de reacción (agente oxidante: NaI)

Figura 5

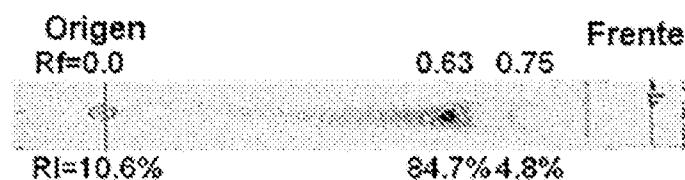


Figura 5 TLC de solución de reacción (agente oxidante: NaBr)

Figura 6

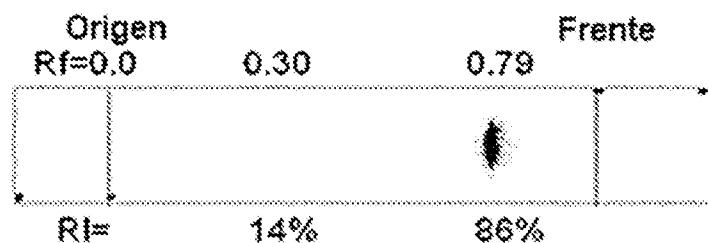


Figura 6a TLC de solución acuosa de Na^{123}I

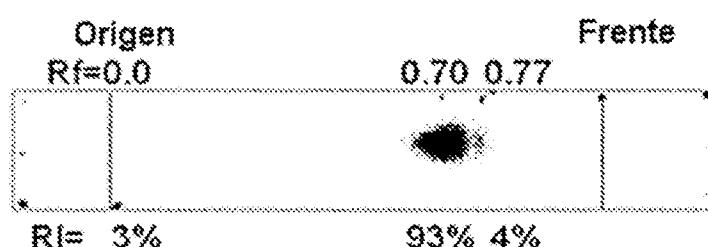


Figura 6b TLC de solución de reacción (agente oxidante: NBS)

Figura 7

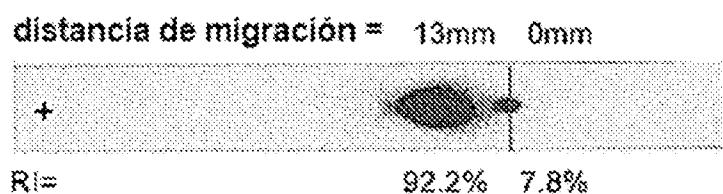


Figura 7 Electroforesis en membrana de acetato de celulosa de solución de reacción (agente oxidante: NBS)

Figura 8

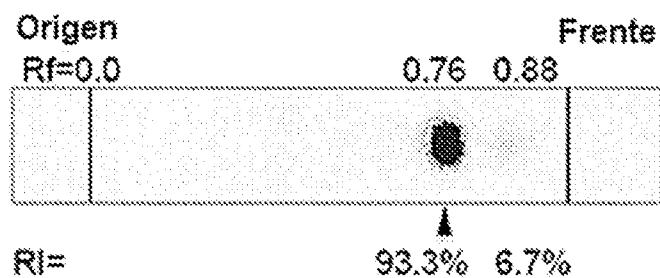


Figura 8 TLC de solución de reacción (agente oxidante: NBS) :

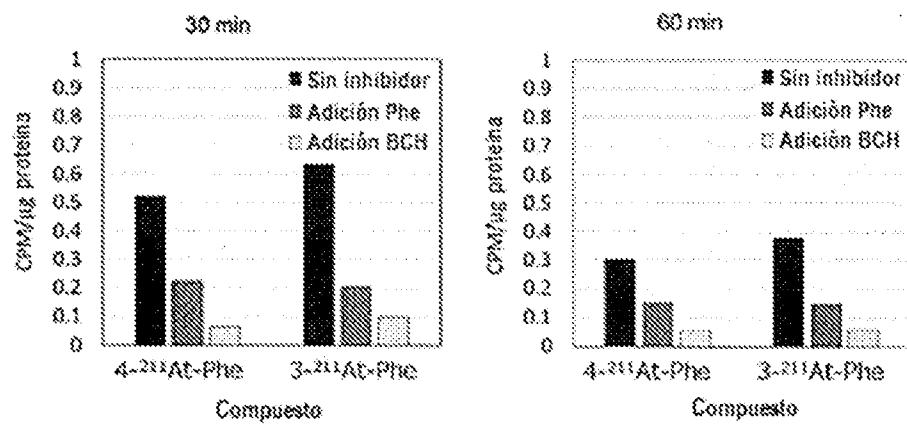
Figura 9

Figura 9 Comparación de la cantidad de 4-²¹¹At-Phe y 3-²¹¹At-Phe absorbida por glioma C6 derivado de rata

Figura 10

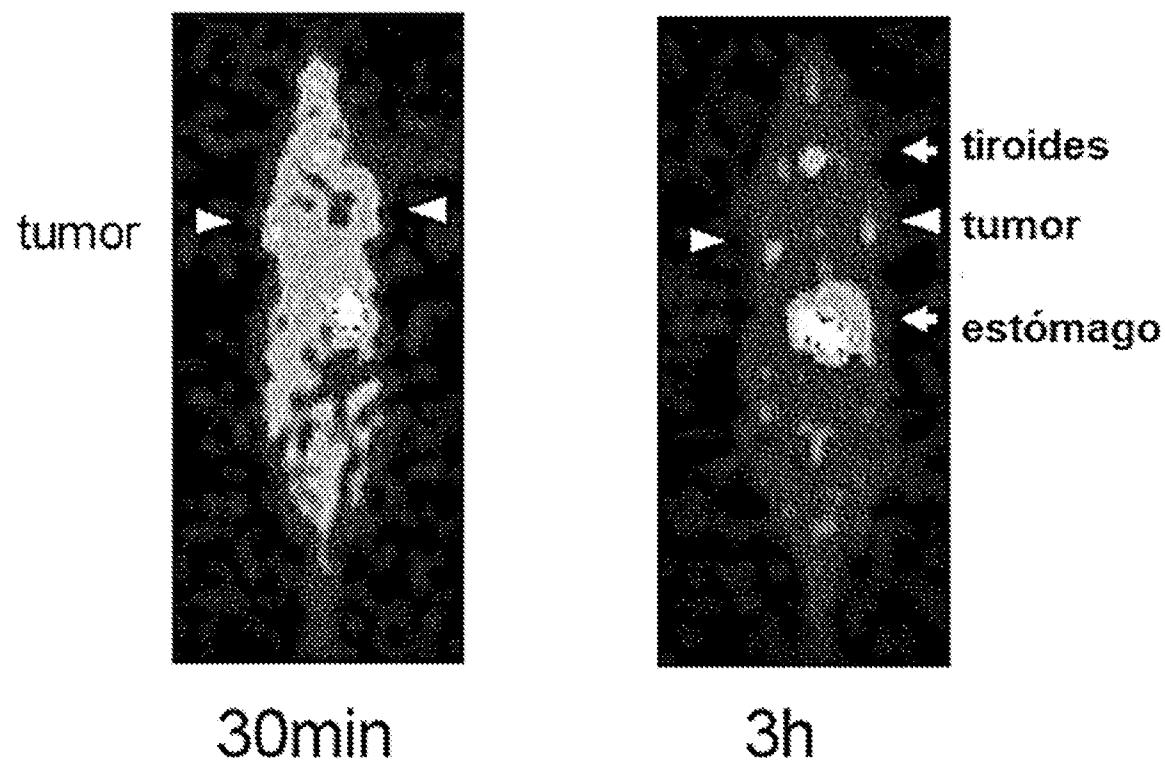


Figura 10 Obtención de imágenes SPECT de rata con glioma C6 transplantado mediante $^{4-211}\text{At-Phe}$ (30 minutos y 3 horas después de la administración)