



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 334 345**

51 Int. Cl.:
A61K 51/04 (2006.01)
C07B 59/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03782655 .9**
96 Fecha de presentación : **19.12.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1572248**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.09.2005**

54 Título: **Fluoración en fase sólida de benzotiazoles.**

30 Prioridad: **20.12.2002 GB 0229686**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.03.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.03.2010

73 Titular/es: **GE Healthcare Limited**
Amersham Place
Little Chalfont, Buckinghamshire HP7 9NA, GB
Hammersmith Imanet Limited

72 Inventor/es: **Brady, Frank;**
Luthra, Sajinder Kaur y
Gibson, Alexander Mark

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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

Fluoración en fase sólida de benzotiazoles.

La presente invención se refiere a procedimientos en fase sólida novedosos para la producción de trazadores radio-marcados, en particular para la producción de compuestos de benzotiazol marcados con ^{18}F que pueden ser adecuados para usar como radiomarcadores de Tomografía de Emisión de Positrones (PET). La invención también comprende kits radiofarmacéuticos que usan estos procedimientos novedosos.

El radioisótopo favorecido por PET, ^{18}F , tiene una semivida relativamente corta de 110 minutos. Los trazadores marcados con ^{18}F para PET tienen por lo tanto que sintetizarse y purificarse tan rápidamente como sea posible, e idealmente dentro de una hora de uso clínico. Los procedimientos sintéticos estándar para introducir flúor-18 son relativamente lentos y requieren purificación tras reacción (por ejemplo, por HPLC) lo que significa que es difícil obtener el trazador marcado con ^{18}F para uso clínico en rendimiento radioquímico bueno. Hay también una necesidad de automatización para proteger al operador de exposición a radiación. Muchas radiofluoraciones son procedimientos complicados y es necesario simplificarlas para facilitar automatización.

La presente invención proporciona procedimientos en fase sólida para producir trazadores marcados con ^{18}F rápidamente y con actividad específica alta permitiendo aún etapas de purificación que consumen tiempo, de tal forma que el trazador marcado con ^{18}F resultante sea adecuado para usar en PET. Los procedimientos en fase sólida también se prestan ellos mismos a automatización con ventajas e facilidad de producción y rendimiento más grande. La invención también comprende kits radiofarmacéuticos que usan tales procedimientos y proporcionan así al radiofarmacéutico o trabajador clínico con un medio conveniente de preparar un trazador marcado con ^{18}F .

Diversos compuestos de benzotiazol sustituidos, que tienen utilidad para formación de imágenes *in vivo* de enfermedad de Alzheimer se han descrito en el documento WO02/16333. Los procedimientos de fluoración nucleofílicos en fase sólida se describen en la Solicitud de Patente Internacional en trámite junto con el presente documento PCT/GB02/02505.

El documento WO 02/070020 describe precursores poliméricos de compuestos radiomarcados y procedimientos de fabricar y usar el mismo.

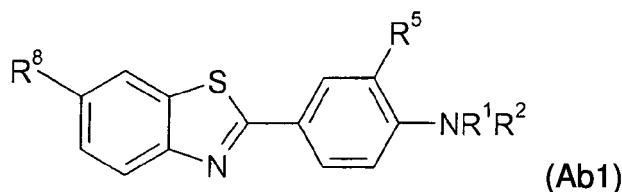
El documento WO 01/14354 describe compuestos de benzazol sustituidos y su uso como agentes antitumorales, se describe un ejemplo de radiofluoración electrófila en fase de solución de dicho compuesto.

El documento WO 03/068269 describe ciertos benzotiazoles radiomarcados para formación de imágenes *in vivo* de placas amiloides.

En un primer aspecto, la invención proporciona un procedimiento para la producción de un trazador marcado con ^{18}F que comprende tratamiento de un precursor unido a soporte sólido de fórmula (Ib)



en la que Y^- es un anión, el SOPORTE SÓLIDO y el ENGARCE son según se definen más adelante y el TRAZADOR es de fórmula (Ab1)



en la que:

R^1 y R^2 están seleccionados independientemente de hidrógeno, un grupo protector (seleccionado de alcóxicarbonilo (tal como t-butoxicarbonilo), trifluoroacetamida, fluorofenilmetoxicarbonilo y formamida), alquilo C_{1-6} , hidroalquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ;

R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o un enlace para el grupo SOPORTE SÓLIDO-ENGARCE- I^+ - en fórmula (Ib);

R^8 es hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , o un enlace para el grupo SOPORTE SÓLIDO-ENGARCE- I^+ - en fórmula (Ib);

con la condición de que sólo uno de R^5 y R^8 sea un enlace para el grupo SOPORTE SÓLIDO-ENGARCE- I^+ - en fórmula (Ib);

con $^{18}F^-$ para producir el trazador marcado de fórmula (IIb);

^{18}F -TRAZADOR (IIb)

en la que el TRAZADOR es según se define para el compuesto de fórmula (Ib) salvo porque uno de R^5 y R^8 es un enlace al ^{18}F en vez de un enlace al grupo SOPORTE SÓLIDO-ENGARCE- I^+ - en fórmula (Ib); opcionalmente seguido por:

(i) eliminación del $^{18}F^-$ en exceso, por ejemplo por cromatografía de intercambio iónico; y/o

(ii) eliminación de cualesquiera grupos protectores; y/o

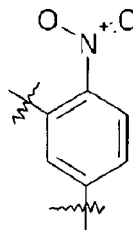
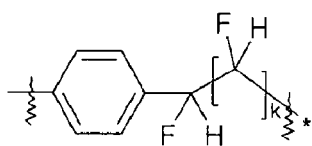
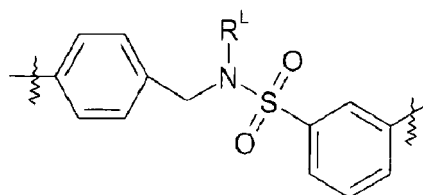
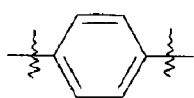
(iii) eliminación de disolvente orgánico; y/o

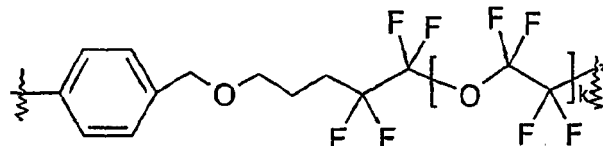
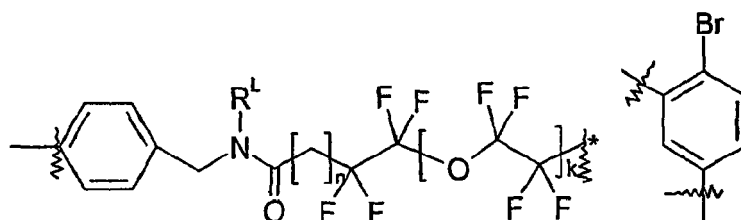
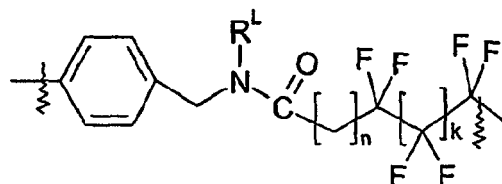
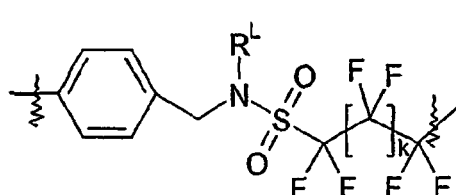
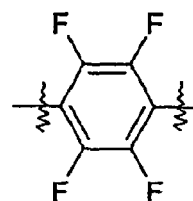
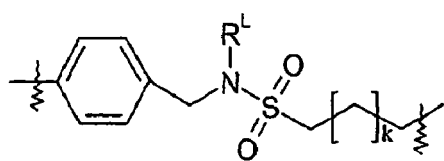
(iv) formulación del compuesto resultante de fórmula (IIb) como una solución acuosa.

Según se elimina de la fase sólida el trazador ^{18}F de la fórmula (IIb) dentro de solución, todo el precursor no reaccionado permanece unido a la resina y puede separarse por filtración simple, obviando así la necesidad de purificación complicada, por ejemplo por HPLC. El trazador marcado con ^{18}F de fórmula (IIb) puede limpiarse por eliminación de F^- en exceso, por ejemplo por cromatografía de intercambio iónico y/o por eliminación de cualquier disolvente orgánico. El trazador marcado con ^{18}F resultante de fórmula (IIb) puede después prepararse adicionalmente dentro de una formulación acuosa para uso clínico.

En los compuestos de fórmula (Ib) y en los siguientes aspectos de la invención, el "SOPORTE SÓLIDO" es insoluble en cualesquiera disolventes a usarse en el procedimiento salvo a los que pueden estar unidos covalentemente el ENGARCE y/o el TRAZADOR. El SOPORTE SÓLIDO es un polímero seleccionado de poliestireno (que puede injertarse en bloque, por ejemplo con polietilenglicol), poliacrilamida, o polipropileno o vidrio o sílice revestidos con dicho polímero. El soporte sólido puede estar en forma de partículas discretas pequeñas como perlas o clavijas, o como un revestimiento en la superficie interna de un cartucho o sobre un recipiente microfabricado.

En los compuestos de fórmula (Ib) y en los siguientes aspectos de la invención, el "ENGARCE" sirve para separar el sitio reactivo suficientemente desde la estructura de soporte sólido tal como para maximizar reactividad. El ENGARCE está seleccionado de:





en las que en cada aparición, k es un número entero de 0 a 3, n es un número entero de 1 a 16 y R^L es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

Como será patente para una persona experta en la técnica, puede ser necesario proteger grupos funcionales en el TRAZADOR para evitar reacciones indeseadas durante el procedimiento de radiomarcado. Se puede lograr tal protección usando procedimientos estándar de química de grupos protectores. Después de que el radiomarcado está completo, cualesquiera grupos protectores pueden eliminarse por procedimientos simples que son también estándar en la técnica. Se pueden encontrar metodologías de protección y desprotección adecuadas, por ejemplo, en *Protection Groups in Organic Síntesis*, Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts, publicado por John Wiley & Sons Inc. Los grupos protectores de aminas preferidos incluyen alcóxicarbonilo (tal como t-butoxicarbonilo), trifluoroacetamida, fluorenilmetoxycarbonilo y formamida. Los grupos protectores hidroxí preferidos incluyen grupos éteres de alquilo o de bencilo, grupos éteres de alcóximetilo, grupos alcóxicarbonilos (tales como t-butilcarbonilo) y grupos sililo. Tales grupos protectores pueden eliminarse convenientemente por hidrólisis, por ejemplo en presencia de ácido o base. Tal desprotección se puede llevar a cabo usando catalizador de ácido o base provisto de soporte sólido que vuelva innecesaria la necesidad de neutralización tras desprotección.

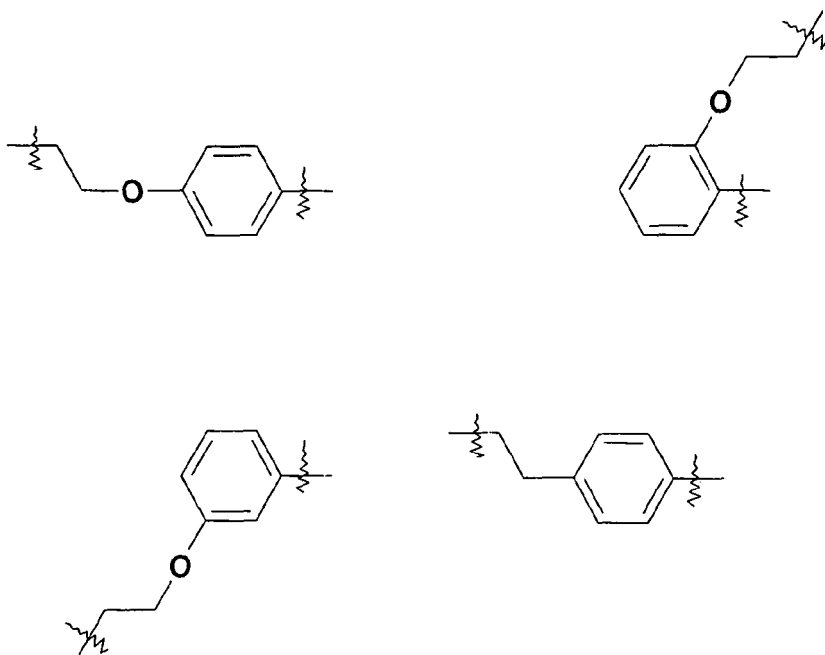
El tratamiento del compuesto de fórmula (Ib) con $^{18}F^-$ se puede llevar a cabo por tratamiento con cualquier fuente adecuada de $^{18}F^-$, tal como $Na^{18}F$, $K^{18}F$, $Cs^{18}F$, fluoruro ^{18}F de tetraalquilamonio, o fluoruro ^{18}F de tetraalquilfosfonio. Para incrementar la reactividad del flúor, se puede añadir un catalizador de transferencia de fase tal como 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8,8,8]hexacosano y la reacción se lleva a cabo en un disolvente no prótico. Estas condiciones dan iones fluoruro reactivos. El tratamiento con $^{18}F^-$ se lleva a cabo adecuadamente en presencia de un disolvente orgánico adecuado tal como acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, sulfolano, N-metilpirrolidinona, a una temperatura no extrema, por ejemplo, $15^{\circ}C$ a $180^{\circ}C$, preferentemente a temperatura elevada. En la finalización de la reacción, el trazador marcado con ^{18}F de fórmula (I) disuelto en el disolvente se separa convenientemente de la fase sólida por filtración. Las mismas técnicas de fluoración se pueden usar también en los siguientes aspectos de la invención.

Cualquier $^{18}\text{F}^-$ en exceso puede retirarse de la solución de ^{18}F -trazador por cualquier medio adecuado, por ejemplo por cromatografía de intercambio iónico o por absorbentes en fase sólida. Las resinas de intercambio iónico adecuadas incluyen BIO-RAD AG-1-X8 o Waters QMA y absorbentes de fase sólida adecuados que incluyen alúmina. El $^{18}\text{F}^-$ en exceso se puede eliminar usando tales fases sólidas a temperatura ambiente en disolventes apróticos.

Cualquier disolvente orgánico se puede eliminar por cualquier procedimiento estándar tal como por evaporación a temperatura elevada a vacío o haciendo pasar una corriente de gas inerte tal como nitrógeno o argón por toda la solución.

Antes de usar el trazador marcado con ^{18}F , puede ser apropiado formularlo, por ejemplo como una solución acuosa disolviendo el trazador marcado con ^{18}F en medio salino isotónico estéril que puede contener hasta el 10% de un disolvente orgánico adecuado tal como etanol, o una solución tamponada adecuada tal como tampón fosfato. Se pueden añadir otros aditivos tales como ácido ascórbico para reducir radiólisis. El compuesto de fórmula (Ib) puede prepararse convenientemente a partir de una resina disponible comercialmente funcionalizada tal como Resina de Merrifield o Resina de Wang. Adecuadamente, se trata un hidroxiodoarilo (tal como un yodofenol) que contiene grupo ENGARCE con una base inorgánica, tal como carbonato de cesio y después se añade a resina, se pre-hincha con un disolvente inerte, tal como N,N-dimetilformamida y se deja reaccionar a temperatura elevada, por ejemplo 30 a 90°C. Los reactivos en exceso se pueden eliminar lavando la resina con disolvente inerte adicional. La resina funcionalizada de yodofenol resultante se puede tratar después con una fuente de aniones acetato (tales como ácido acético, anhídrido acético, o cloruro de acetilo) en presencia de un agente oxidante, tal como peróxido de hidrógeno para proporcionar la resina funcionalizada de diacetoxiyodofenilo correspondiente. La resina funcionalizada de diacetoxiyodofenilo puede agitarse después en un disolvente inerte, tal como diclorometano, en presencia de ácido tal como ácido clorhídrico, ácido triclorometanosulfónico, o ácido acético a temperatura baja, adecuadamente -40°C a 10°C antes de adición del trazador, funcionalizado adecuadamente como un ácido bórico o como un derivado de trialquilestaño que se puede acoplar a la resina a temperatura no extrema. Como en etapas anteriores, el compuesto deseado de fórmula (Ib) puede separarse por filtración y lavarse con un disolvente inerte.

En el compuesto de fórmula (Ib), el ENGARCE puede seleccionarse adicionalmente de:



en las que cada anillo fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados de alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , pero está adecuadamente insustituido.

En el compuesto de fórmula (Ib), Y^- es un anión, preferentemente anión trifluorometilsulfonato (triflato) o anión tetrafenilborato.

Los compuestos de fórmula (Ib) son novedosos y forman así un aspecto adicional de la presente invención.

Como se describe anteriormente, las ventajas de tales procedimientos en fase sólida para preparación de trazadores marcados con ^{18}F incluyen la velocidad relativa del procedimiento, los procedimientos de purificación simplificados y

la facilidad de automatización -todo lo cual quiere decir que los procedimientos son adecuados para preparación de trazadores marcados con ^{18}F para usar en PET. De acuerdo con ello, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un trazador marcado con ^{18}F de fórmula (Iib) para usar en PET.

Convenientemente, el precursor unido a soporte sólido de fórmula (Ib) podría proporcionarse como parte de un kit de una radiofarmacia. El kit puede contener un cartucho que puede estar enchufado en un sintetizador automatizado adaptado adecuadamente. El cartucho puede contener, aparte del precursor unido a soporte sólido, una columna para eliminar ión fluoruro indeseado y un recipiente apropiado conectado tal como para permitir a la mezcla de reacción evaporarse y permitir al producto formularse según se requiera. Los reactivos y disolventes y otros consumibles requeridos para la síntesis pueden incluirse también conjuntamente con un disco compacto que lleve el software que permite que el sintetizador se opere en una manera tal como para cumplir con los requerimientos de los clientes para concentración radiactiva, volúmenes, tiempo de administración, etc.

Convenientemente, todos los componentes del kit están disponibles para minimizar las posibilidades de contaminación entre funcionamientos y pueden ser estériles y estar asegurados en calidad.

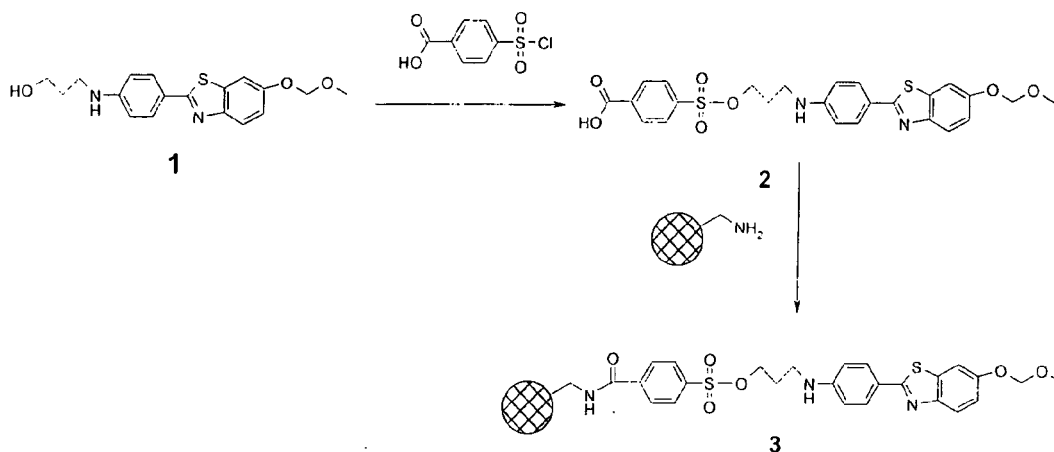
La invención proporciona adicionalmente un kit radiofarmacéutico para la preparación de un trazador marcado con ^{18}F para usar en PET, que comprende:

- (i) un recipiente que contiene un compuesto de fórmula (Ib) según se define anteriormente; y
- (ii) medios para eluir el recipiente con una fuente de $^{18}\text{F}^-$;
- (iii) un cartucho de intercambio iónico para eliminación de $^{18}\text{F}^-$ en exceso; y opcionalmente
- (iv) un cartucho para desprotección en fase sólida del producto resultante de fórmula (Iib) según se define anteriormente.

La invención proporciona adicionalmente un cartucho para un kit radiofarmacéutico para la preparación de un trazador marcado con ^{18}F para usar en PET que comprende:

- (i) un recipiente que contiene un compuesto de fórmula (Ib); y
- (ii) medios para eluir el recipiente con una fuente de F^{18-} .

Ejemplo comparativo 1



Se disuelve 6-metoximetoxi-2-(fenil-4'-aminopropanol)-benzotiazol 1 en piridina/DCM (1:1) en presencia de ácido 4-(clorosulfonil)benzoico (1 eq.). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de un estímulo acuoso, el compuesto 2 se purifica en gel de sílice.

En un tubo de reacción de Radleys secado en horno se sitúa un gramo de resina de poliestireno (1 g, 1,30 mmol-g $^{-1}$, Novabiochem 01-64-0143, malla del 100 al 200) y 16 ml de DCM seco (Aldrich). A esto se añade secuencialmente compuesto 2 (1,1 equivalentes), base de Hunig (2,0 equivalentes) y DPPC (1,1 equivalentes). Después de 5 horas la resina se filtra aparte y se lava cuidadosamente con DCM y metanol. El sólido se seca a presión reducida.

ES 2 334 345 T3

Ejemplo comparativo 2

Radiofluoración para preparar trazador de [^{18}F]-benzotiazol

- 5 Se añade a una parte de la resina (preparada como se describe en el compuesto 3 del Ejemplo 1) mantenida en un cartucho una solución en acetonitrilo seco de kryptofix, carbonato de potasio y [^{18}F]-fluoruro. La suspensión se calienta a 85°C durante 10 minutos y después la solución se filtra aparte. La solución se diluye con agua, se hace pasar sobre un cartucho de extracción de fase sólida C_{18} y se lava con agua eliminando acetonitrilo, kryptofix, carbonato de potasio y [^{18}F]-fluoruro no reaccionado. El producto radiofluorado se eluye desde el cartucho con disolvente orgánico y los grupos protectores se eliminan calentando en una solución ácida antes de neutralización y análisis.
- 10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la producción de un trazador marcado con ^{18}F que comprende el tratamiento de un precursor unido a un soporte sólido de fórmula (Ib)

SOPORTE SÓLIDO-ENGARCE- I^+ -TRAZADOR

(Ib)

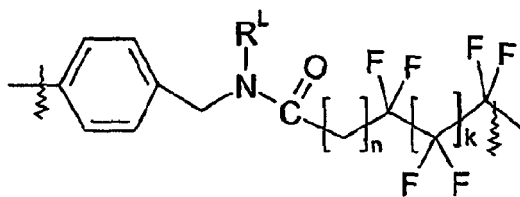
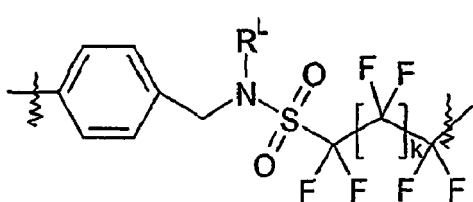
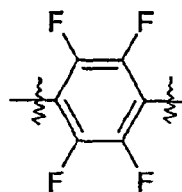
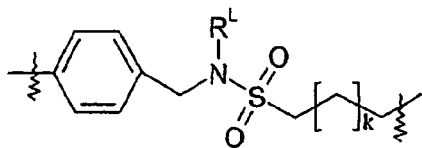
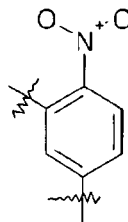
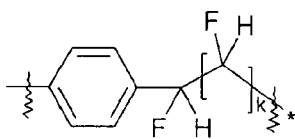
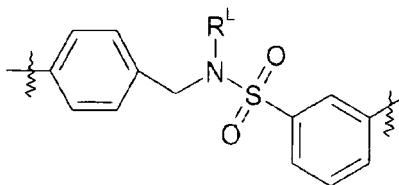
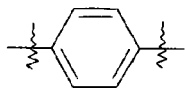
Y^-

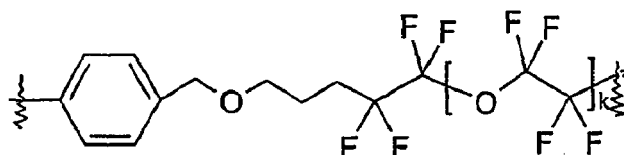
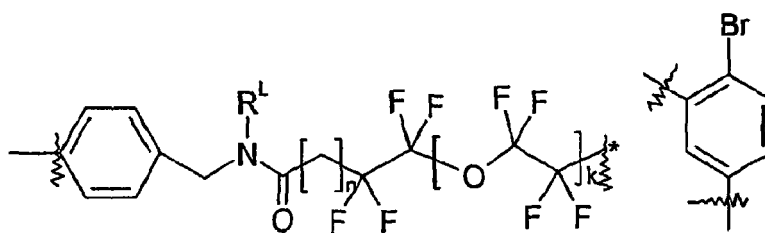
en la que:

Y^- es un anión,

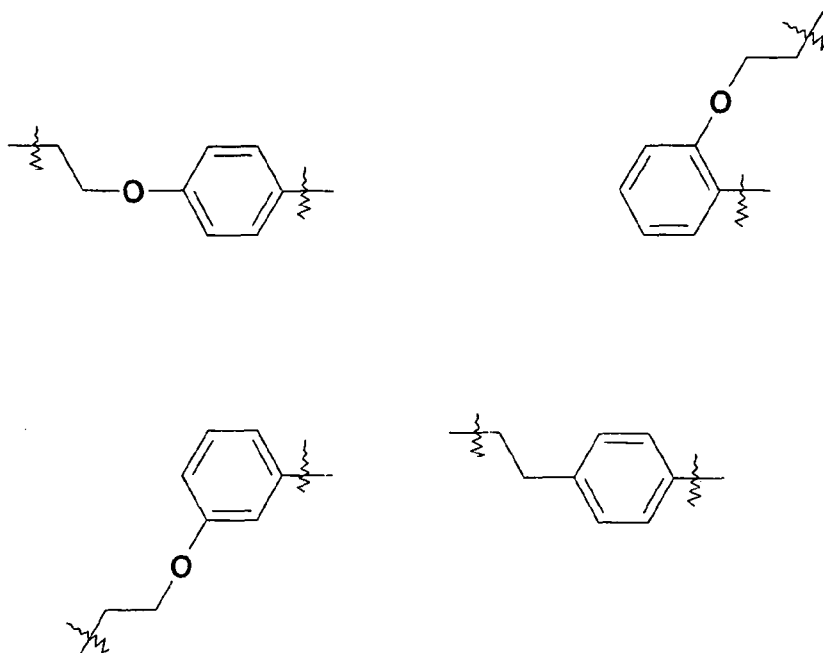
el SOPORTE SÓLIDO es un polímero seleccionado de poliestireno que está opcionalmente injertado en bloque, poliacrilamida, y polipropileno o vidrio o sílice revestidos con dicho polímero,

el ENGARCE está seleccionado de:

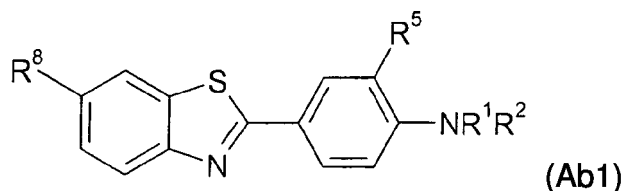




en las que en cada aparición, k es un número entero de 0 a 3, n es un número entero de 1 a 16 y R^L es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; y



en las que cada anillo fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados de alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} ; y el TRAZADOR es de fórmula (Ab1)



en la que:

R^1 y R^1 están seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} y un grupo protector seleccionado de alcoxycarbonilo (tal como t-butoxicarbonilo), trifluoroacetamida, fluorenilmetoxycarbonilo y formamida;

R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o un enlace para el grupo SOPORTE SÓLIDO-ENGARCE- I^+ en fórmula (Ib);

ES 2 334 345 T3

R^8 es hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , o un enlace para el grupo SOPORTE SÓLIDO-ENGARCE- I^+ en fórmula (Ib);

con la condición de que sólo uno de R^5 y R^8 sea un enlace para el grupo SOPORTE SÓLIDO-ENGARCE- I^+ en fórmula (Ib);

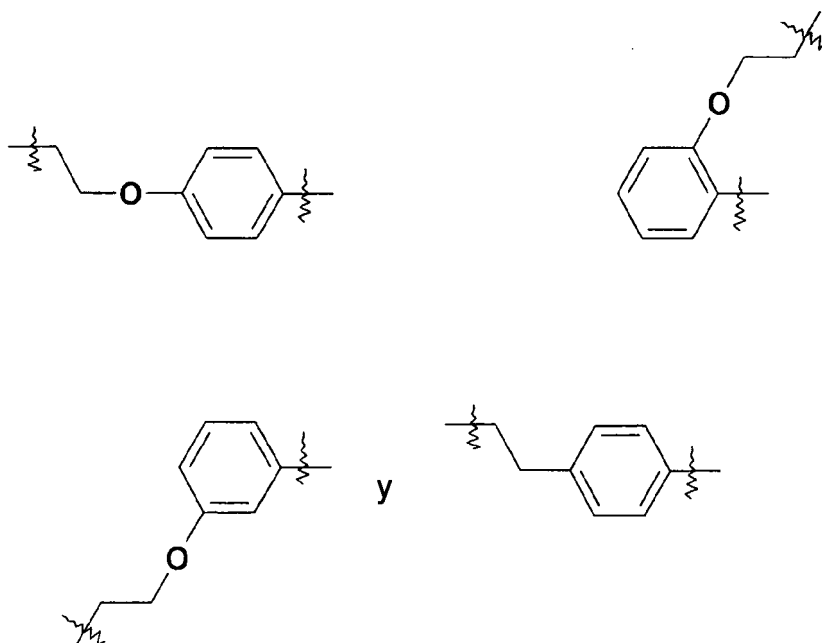
con $^{18}F^-$ para producir el trazador marcado de fórmula (IIb)

^{18}F -TRAZADOR (IIb)

en la que el TRAZADOR es según se define para el compuesto de fórmula (Ib) salvo porque uno de R^5 y R^8 es un enlace al ^{18}F en vez de un enlace al grupo SOPORTE SÓLIDO-ENGARCE- I^+ en fórmula (Ib); opcionalmente seguido por:

- (i) eliminación del $^{18}F^-$ en exceso, por ejemplo por cromatografía de intercambio iónico; y/o
- (ii) eliminación de cualesquiera grupos protectores; y/o
- (iii) eliminación de disolvente orgánico; y/o
- (iv) formulación del compuesto resultante de fórmula (IIb) como una solución acuosa.

2. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2 en el que el ENGARCE está seleccionado de:



3. Un procedimiento para la preparación de un trazador marcado con ^{18}F de fórmula (IIb) de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, para usar en PET.

4. Un compuesto de fórmula (Ib) según se define en la reivindicación 1 ó 2.

5. Un kit radiofarmacéutico para la preparación de un trazador marcado con ^{18}F para usar en PET, que comprende:

- (i) un recipiente que contiene un compuesto de fórmula (Ib) según se define en la reivindicación 1 ó 2; y
- (ii) medios para eluir el recipiente con una fuente de $^{18}F^-$;
- (iii) un cartucho de intercambio iónico para eliminación de $^{18}F^-$ en exceso; y opcionalmente
- (iv) un cartucho para desprotección en fase sólida del producto resultante de fórmula (IIb) según se define en la reivindicación 1 ó 2.

ES 2 334 345 T3

6. Un cartucho para un kit radiofarmacéutico para la preparación de un trazador marcado con ^{18}F para usar en PET, que comprende:

- (i) un recipiente que contiene un compuesto de fórmula (Ib) según se define en la reivindicación 1 ó 2; y
- (ii) medios para eluir el recipiente con una fuente de $^{18}\text{F}^-$.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65