



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 341 348**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05747239 .1**

96 Fecha de presentación : **11.05.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1797022**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.06.2007**

54 Título: **Procedimiento para la purificación de productos radiomarcados usando un eliminador de soporte sólido.**

30 Prioridad: **11.05.2004 GB 0410448**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.06.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.06.2010

73 Titular/es: **Hammersmith Imanet, Ltd.**
Cyclotron Building
Hammersmith Hospital Ducane Road
London W12 0NN, GB
GE Healthcare Limited y
GE HEALTHCARE AS.

72 Inventor/es: **Luthra, Sajinder K.;**
Brady, Frank;
Jeffery, Nicholas, Toby;
Arstad, Erik;
Gibson, Alexander, Mark;
Wynn, Duncan;
Cuthbertston, Alan y
Solbakken, Magne

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 341 348 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

Procedimiento para la purificación de productos radiomarcados usando un eliminador de soporte sólido.

5 La presente invención se refiere a nuevos procedimientos para la purificación de indicadores radiomarcados, en particular para la purificación de compuestos marcados con ¹⁸F y ¹¹C que pueden ser adecuados para su uso como radiomarcados en Tomografía de Emisión de Positrones (PET) o para compuestos radiomarcados que pueden ser adecuados para su uso en la formación de imágenes mediante PET o SPECT en radioterapia. También se reivindican un aparato de radiosíntesis automatizada, y cintas desechables o retirables del mismo, adaptado para realizar los procedimientos de purificación.

10 La radiosíntesis de compuestos de interés clínico emplea habitualmente precursores orgánicos no radiactivos en cantidades que están en un gran exceso con respecto a la cantidad del agente de radiomarcado usado. Los precursores en exceso deben retirarse de la mezcla de reacción antes de que el compuesto radiomarcado pueda usarse clínicamente, y esto se realiza convenientemente por un procedimiento cromatográfico tal como cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Dada la semi-vida limitada de la mayor parte de los radioisótopos clínicamente útiles, es deseable completar la radiosíntesis y la purificación tan rápidamente como sea posible. Por ejemplo, ¹⁸F tiene una semi-vida de 110 minutos y, por lo tanto, los indicadores marcados con ¹⁸F para PET se sintetizan y purifican dentro de una hora de uso clínico. Por lo tanto, existe una necesidad de técnicas de purificación que sean rápidas y eficaces.

20 El documento US2003/143570 describe procedimientos para inmovilizar un ligando tal como un ácido nucleico sobre un soporte sólido por medio de un grupo tiol, y kits que comprenden dicho soportes sólidos.

25 La presente invención proporciona procedimientos para separar compuestos radiomarcados de sus precursores de forma rápida y quimioselectiva.

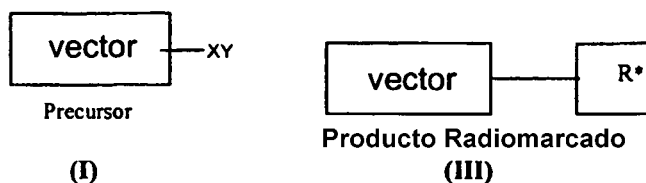
30 El documento WO99/18053 desvela un procedimiento para preparar compuestos haloaromáticos radiomarcados haciendo reaccionar un radiohalógeno con un compuesto polimérico insoluble que tiene un grupo estaño unido covalentemente en presencia de un disolvente y un oxidante. Esto conduce a la formación del compuesto haloaromático radiomarcado y un producto secundario insoluble. El compuesto radiomarcado puede separarse del sustrato y del producto secundario por filtración.

35 De acuerdo con un aspecto general de la invención, se proporciona un procedimiento para purificar un producto radiomarcado que comprende el uso de un grupo eliminador unido a soporte sólido de fórmula (IV):



45 en la que Z es un grupo eliminador de isocianato, isotiocianato, tiol, hidrazina, hidrazida, aminooxi, 1,3-dipolo, aldehído o cetona y SP es un soporte sólido. En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento que comprende las etapas de:

50 (a) poner en contacto una mezcla en fase de solución de un producto radiomarcado de fórmula (III) y un precursor en exceso de fórmula (I):



60 en las que XY es un grupo funcional y R* es un radioisótopo o una porción radiomarcada; con un compuesto de fórmula (IV):



ES 2 341 348 T3

en la que Z es un grupo eliminador de isocianato, isotiocianato, tiol, hidrazina, hidrazida, aminooxi, 1,3-dipolo, aldehído o cetona;

de tal forma que los compuestos de fórmulas (IV) y (I) pueden formar un enlace covalente entre sí;

(b) separar del producto radiomarcado purificado de fórmula (III) en la fase de solución.

Adecuadamente, el producto radiomarcado de fórmula (III) contiene una marca ^{18}F y es, por ejemplo, 2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (^{18}F -FDG), 6-fluoro-L-DOPA (^{18}F -FDOPA), 3'-desoxi-3'-fluorotimidina (^{18}F -FLT), ^{18}F fluorotirosina, 5- ^{18}F fluorouracilo, 5- ^{18}F fluorocitosina, 2-(1,1-dicianopropen-2-il)-6-(2-fluoroetil)-metilamino-naftaleno (^{18}F -FDDNP), 2-, 5- y 6-fluoro-(2(S)-azetilmtoxipiridinas, 4- ^{18}F fluorobenzoato de N-succinimidilo (^{18}F -SFB), un aminoácido marcado con ^{18}F tal como ácido ^{18}F -1-amino-3-fluorociclobutano-1-carboxílico (^{18}F -FACBC), un benzotiazol marcado con ^{18}F , tales como los que se describen en la solicitud de patente internacional WO 02/16333, un ^{18}F fluorotropano tal como 2 β -carbometoxi-3 β -(4- ^{18}F fluorofenil)tropano (^{18}F CFT) o N- ^{18}F fluoropropil-2 β -carbometoxi-3 β -(4-yodofenil)nortropano (^{18}F FP-CIT), ^{18}F FETNIM, ^{18}F dopamina, un péptido marcado con ^{18}F , por ejemplo, análogos de somatostatina, tales como octreótido, bombesina, péptido vasoactivo intestinal, análogos peptídicos quimiotácticos, hormona estimuladora de α -melanocitos, neurotensina, péptido Arg-Gly-Asp y sus análogos, péptido de conexión pro-insulina humano, endotelina, angiotensina y formil-norleucil-leucil-fenilalanil-norleucil-tirosil-lisina, más adecuadamente péptido Arg-Gly-Asp y sus análogos, tales como los que se describen en las solicitudes de patente internacional WO 01/77415 y WO 03/006491, o un derivado protegido de cualquiera de los mismos.

Como alternativa, el producto radiomarcado de fórmula (III) contiene una marca ^{11}C y es, por ejemplo, ^{11}C racloprida, ^{11}C -carboxil]L-DOPA, ^{11}C -carboxil]5-hidroxitriptófano, ^{11}C -WAY-100635, ^{11}C -deprenilo, ^{11}C fenilefrina, ^{11}C FLB457, ^{11}C SCH23390, ^{11}C SCH39166, ^{11}C -NNC112, ^{11}C NNC756, ^{11}C MDL100907, ^{11}C DSAB, ^{11}C PK11195, ^{11}C GR205171, ^{11}C RTI-32, ^{11}C CIT, ^{11}C CFT, ^{11}C flumazenilo, ^{11}C -diprenorfina, ^{11}C -metomidato, ^{11}C SCH442416, ^{11}C carfentanilo o un benzotiazol marcado con ^{11}C tal como los que se describen en la solicitud de patente internacional WO 02/16333, o un derivado protegido de cualquiera de los mismos.

Como alternativa, el producto radiomarcado de fórmula (III) contiene una marca de radioyodo tal como ^{131}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{122}I o ^{125}I , y es, por ejemplo, 2-beta-carbometoxi-3-beta-(4-yodofenil)-8-(3-fluoropropil)-nortropano o un derivado protegido del mismo.

El producto radiomarcado de fórmula (III) comprende una porción de vector que es un fragmento molecular que tiene una afinidad para una diana biológica dada (tal como un farmacóforo o péptido farmacológico modificado) o un radioisótopo o porción radiomarcada representada por R*.

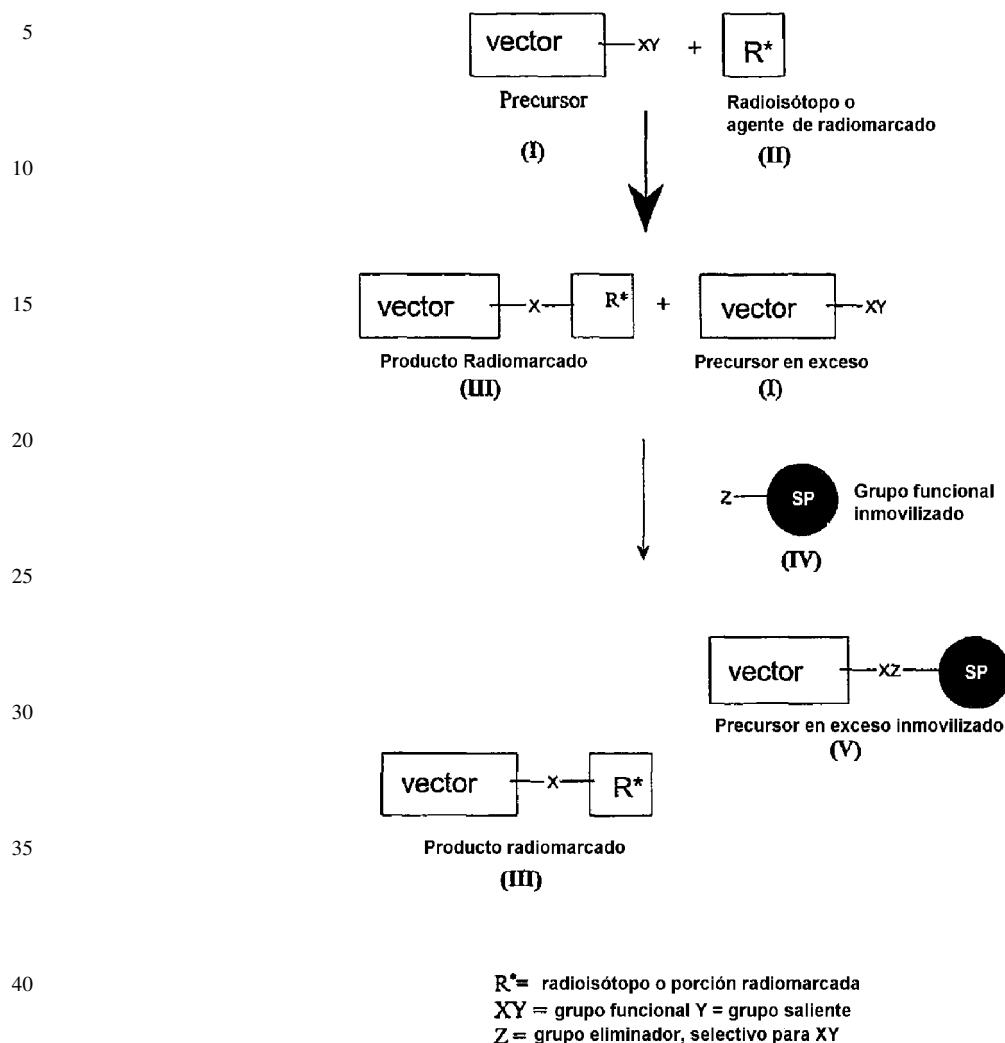
El precursor de fórmula (I) comprende la misma porción de vector que el producto radiomarcado de fórmula (III) pero tiene un grupo funcional-XY como se describe a continuación.

Muchas radiosíntesis implican radioalquilación tal como ^{11}C alquilación, o radiohalogenación, tal como ^{18}F fluoración o ^{18}F fluoroalquilación, de precursores de fórmula (I). El tratamiento del precursor con un radioisótopo o agente de radiomarcado de fórmula (II) da lugar a una mezcla que contiene el producto radiomarcado deseado de fórmula (III) y un exceso del precursor sin reaccionar de fórmula (I). Por lo tanto, el precursor de fórmula (I) contiene un grupo funcional-XY que es capaz de reaccionar con el radioisótopo o agente de radiomarcado de fórmula (II) mostrado en el esquema I. El grupo funcional -XY es adecuadamente un grupo saliente tal como un éster de sulfonato, preferentemente el mesilo, tosilo o nosilo, o es una sal trimetilamonio o es un grupo funcional que puede reaccionar de forma específica para un sitio con un resto sobre el agente de radiomarcado de fórmula (II) para formar un enlace covalente estable y preferentemente se selecciona entre los grupos aldehídos, cetonas, aminooxi, hidrazidas, hidrazinas, alfa-haloacetilo y tiol.

En el compuesto de fórmula (IV) y a lo largo de esta memoria descriptiva, el grupo eliminador Z es un isocianato, isotiocianato, tiol, hidrazina, hidrazida, aminooxi, 1,3-dipolo, aldehído o cetona, tal como los que se describen a continuación en los aspectos más específicos de la invención.

ES 2 341 348 T3

Esquema 1



45 En los compuestos de fórmula (IV) y en los siguientes aspectos más específicos de la invención, el soporte sólido representado por SP puede ser cualquier soporte en fase sólida adecuado que sea soluble en cualquier disolvente a usar en los procedimientos pero al que el Enlazador y/o el grupo eliminador Z pueden unirse covalentemente. Los ejemplos del Soporte Sólido adecuado incluyen polímeros tales como poliestireno (que puede estar injertado en bloque, por ejemplo, con polietilenglicol), poliácridamida, polímero de polimerización con metatesis de apertura de anillo (ROMP), o recubierto de polipropileno, vidrio o silicio con dicho polímero. El soporte sólido también puede estar modificado a base de sefarosa con grupos funcionales adecuados u obtenidos a partir de otros medios cromatográficos poliméricos conocidos incluyendo resinas de intercambio iónico o medios de fase inversa C18. El soporte sólido puede estar en forma de pequeñas partículas discretas tales como perlas o gránulos, o en forma de un recubrimiento sobre la superficie interna de un cartucho o sobre un recipiente microconformado.

50 En los compuestos de fórmulas (IV) y en los siguientes aspectos más específicos de la invención, el "Enlazador" puede ser cualquier grupo orgánico adecuado que sirva para separar el grupo eliminador Z lo suficiente de la estructura de soporte sólido para maximizar la reactividad. Adecuadamente, el Enlazador comprende de cero a cuatro grupos arilo (adecuadamente fenilo) y/o un alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆ (adecuadamente fluoroalquilo C₁₋₆), y opcionalmente de uno a cuatro grupos funcionales adicionales tales como una amida o grupos sulfonamida. En una realización preferida, el enlazador es un resto que contiene polietilenglicol.

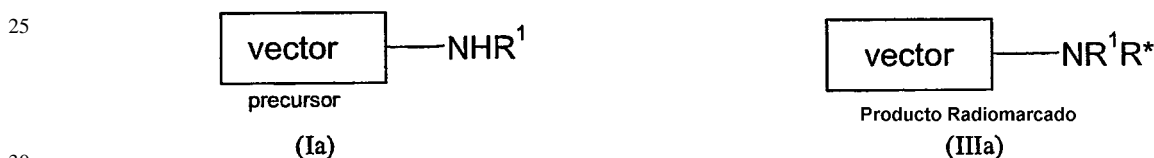
65 Los compuestos de fórmula (IV) puede prepararse por procedimientos conocidos por el experto en la materia (para una revisión de estos procedimientos, véase Stabile-Harris y Ciampoli; Laboratory Automation in the Chemical Industries, 111-32 (2002)) o están disponibles en el mercado, por ejemplo en Novabiochem (Merck Biosciences Ltd, Nottingham, Reino Unido) o en Argonaut (Mid Glamorgan, Reino Unido).

ES 2 341 348 T3

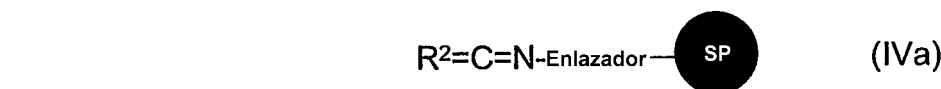
La purificación puede realizarse mezclando el grupo eliminador unido a soporte sólido de fórmula (IV) con una mezcla en fase de solución que comprende un producto radiomarcado de fórmula (III) en un recipiente y después separando la fase sólida resultante por filtración. Como alternativa, y de forma particularmente adecuada cuando el grupo eliminador unido a soporte sólido de fórmula (IV) se usa dentro de un aparato de síntesis automatizada, el grupo eliminador unido a soporte sólido de fórmula (IV) puede estar contenido en un recipiente a través del cual se pasa la mezcla en fase sólida que comprende un producto radiomarcado de fórmula (III). La mezcla en fase de solución que comprende un producto radiomarcado de fórmula (III) puede pasarse a través del grupo eliminador unido a soporte sólido de fórmula (IV) en forma de un flujo continuo, por ejemplo a un caudal de 0,1 ml/min a 100 ml/min, o de forma discontinua, para permitir un tiempo de residencia suficiente sobre la fase sólida para que se produzca la purificación. Como se entenderá por la persona experta en la materia, el grupo eliminador unido a soporte sólido de fórmula (IV) puede mantenerse en cualquier recipiente adecuado tal como una columna o cartucho de plástico o metal o un cuerpo de jeringa. La purificación se realiza convenientemente a temperatura ambiente, pero el uso de una temperatura elevada no extrema (por ejemplo hasta 120°C, pero preferentemente hasta aproximadamente 80°C) puede aumentar la eficacia de la extracción. Si la temperatura es demasiado elevada, puede verse comprometida la estabilidad del grupo eliminador unido a soporte sólido de fórmula (IV) y/o el producto radiomarcado de fórmula (III).

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento para purificar un producto radiomarcado que comprende el uso de un grupo eliminador de isocianato o isotiocianato unido a soporte sólido. Este procedimiento comprende las etapas de:

(a) poner en contacto una mezcla en fase de solución de un producto radiomarcado de fórmula (IIIa) y un precursor en exceso de fórmula (Ia):



en las que R¹ es alquilo C₁₋₆ y R* es [¹¹C]alquilo C₁₋₆, tal como -¹¹CH₃ o [¹⁸F]fluoroalquilo C₁₋₆ o [¹⁸F]fluoroarilo C₆₋₁₂; con un compuesto de fórmula (IVa):

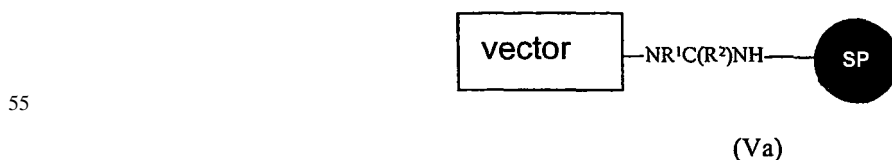


en la que R² es oxígeno o azufre

de tal forma que los compuestos de fórmulas (IVa) y (Ia) pueden formar un enlace covalente entre sí;

(b) separar el producto radiomarcado purificado de fórmula (IIIa) en la fase de solución.

Los compuestos de fórmula (IVa) y (Ia) reaccionan para formar la urea o tiourea correspondiente de fórmula (Va):



en la que R¹ y R² son como se definen para los compuestos de fórmulas (Ia) y (IVa) respectivamente.

El procedimiento de purificación que usa un compuesto de fórmula (IVa) puede realizarse a una temperatura no extrema tal como de 10 a 120°C, adecuadamente de la temperatura ambiente a 80°C y usando un disolvente inerte tal como xileno, N,N-dimetilformamida (DMF) o cloroformo.

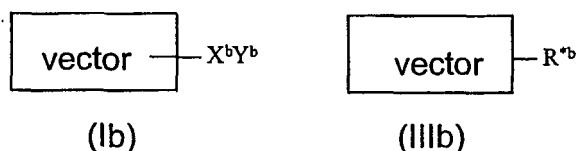
En este aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (IIIa) es adecuadamente una amina terciaria marcada con ¹¹C tal como (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido [¹¹C-CH₃]-2-piridin-4-il-quinolin-8-carboxílico, [N-¹¹C-metil]

ES 2 341 348 T3

dimetilfenetilamina o [¹¹C]DASB, y el precursor de fórmula (Ia) es la amina secundaria correspondiente tal como (2-metilamino-etil)-amida del ácido 2-piridin-4-il-quinolin-8-carboxílico.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento para purificar un producto radiomarcado que comprende el uso de un grupo eliminador de tiol unido a soporte sólido. Este procedimiento comprende las etapas de:

(a) poner en contacto la mezcla en fase de solución de un producto radiomarcado de fórmula (IIIb) y un precursor en exceso de fórmula (Ib):



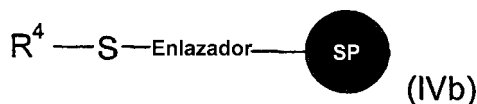
en las que

(i) el grupo funcional X^bY^b del compuesto de fórmula (Ib) es OSO_2R^3 en el que R^3 es alquilo C_{1-15} o alquil C_{1-10} -arilo y R^3 está opcionalmente sustituido con halo (preferentemente flúor), por ejemplo R^3 es metilo, para-tolueno, trifluorometilo, y R^{*b} en el compuesto de fórmula (IIIb) es un radiohalógeno tal como radioflúor (por ejemplo ¹⁸F) o radioyodo (tal como ¹²³I, ¹²⁴I o ¹²⁵I) o radiobromo (tal como ⁷⁶Br); o

(ii) el grupo funcional $-X^bY^b$ del compuesto de fórmula (Ib) es $C(O)CH_2Cl$ y R^{*b} en el compuesto de fórmula (IIIb) es $-S-L^{b,n}F$ en el que L^b es un grupo enlazador de hidrocarbilo C_{1-30} que incluye opcionalmente de 1 a 10 heteroátomos; y

ⁿF es un radioisótopo de flúor tal como ¹⁸F;

con un compuesto de fórmula (IVb):

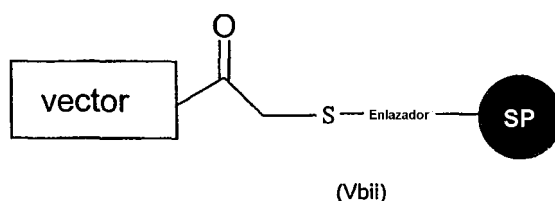
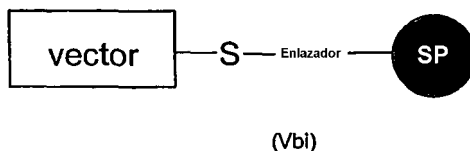


en la que R^4 es hidrógeno;

de tal forma que los compuestos de fórmulas (IVb) y (Ib) pueden formar un enlace covalente entre sí;

(b) separar el producto radiomarcado purificado de fórmula (IIIb) en la fase de solución.

Los compuestos de fórmula (IVb) y (Ib) reaccionan para formar el compuesto correspondiente de fórmula (Vbi o Vbii):

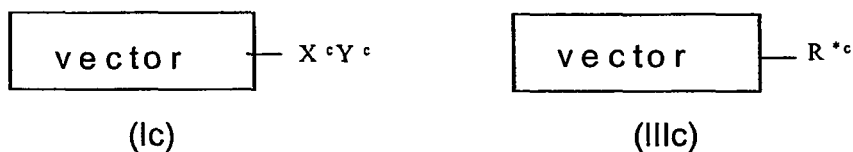


ES 2 341 348 T3

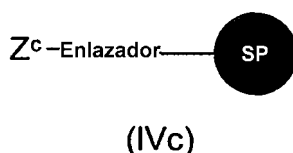
El procedimiento de purificación que usa un compuesto de fórmula (IVb) puede realizarse a una temperatura no extrema tal como de 10 a 120°C, adecuadamente de la temperatura ambiente a 80°C y usando un disolvente inerte tal como xileno, N,N-dimetilformamida (DMF), DMSO, acetonitrilo o cloroformo. Preferentemente, el disolvente es un tampón acuoso o una mezcla de de acetonitrilo y agua, o alcohol y agua.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento para purificar un producto radiomarcado que comprende el uso de un grupo eliminador de amino unido a soporte sólido. Este procedimiento comprende las etapas de:

(a) poner en contacto una mezcla en fase de solución de un producto radiomarcado de fórmula (IIIc) y un precursor en exceso de fórmula (Ic):



en las que el grupo funcional X^cY^c del compuesto de fórmula (Ic) es un aldehído o cetona y R^{*c} en el compuesto de fórmula (IIIc) es =N-W-Enlazador-F en el que W es alquilo C₁₋₁₅ o arilo C₇₋₁₅, con un compuesto de fórmula (IVc):

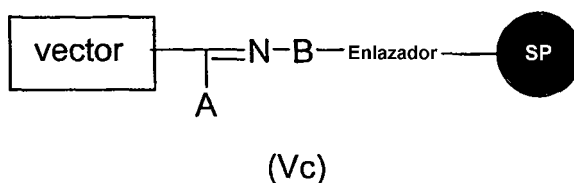


en la que Z^c se selecciona entre NH₂, hidrazina, hidrazida, aminooxi, fenilhidrazinas, semicarbazida o tiosemicarbazida;

de tal forma que los compuestos de fórmula (IVc) y (Ic) pueden formar un enlace covalente entre sí; y

(b) separar el producto radiomarcado purificado de fórmula (IIIc) en la fase de solución.

Los compuestos de fórmula (IVc) y (Ic) reaccionan para formar el compuesto correspondiente de fórmula (Vc):



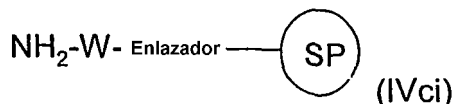
en la que A es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o arilo (tal como fenilo) y B es -CO-NH-, -NH-, -O-, -NHCONH- o -NHCSNH-.

En este aspecto de la invención, los compuestos de la fórmula (Ic) tienen la fórmula NH₂-W-Enlazador-F en la que W es como ha descrito previamente y F es preferentemente ¹⁸F y el compuesto de fórmula (IIIc) es adecuadamente un compuesto marcado con ¹⁸F tal como un péptido o sustancia farmacológica y el precursor de fórmula (Ic) es el aldehído o cetona correspondiente.

El procedimiento de purificación que usa un compuesto de fórmula (IVc) puede realizarse a una temperatura no extrema tal como de 10 a 120°C, adecuadamente de la temperatura ambiente a 80°C y usando un disolvente inerte tal como xileno, N,N-dimetilformamida (DMF), DMSO, acetonitrilo o cloroformo. Preferentemente, el disolvente es un tampón acuoso o una mezcla de acetonitrilo:agua o alcohol y agua.

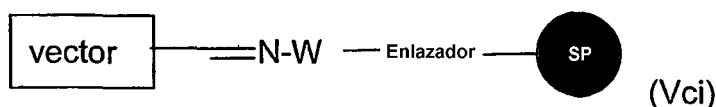
ES 2 341 348 T3

En una realización adicional de este aspecto de la invención, el grupo funcional X^cY^c del compuesto de fórmula (Ic) es $-\text{OSO}_2\text{R}^3$ en el que R^3 es alquilo C_{1-15} o aquir C_{1-10} -arilo y R^3 está opcionalmente sustituido con halo (preferentemente flúor), por ejemplo, R^3 es metilo, paratolueno, trifluorometilo; y la purificación se realiza usando un compuesto de fórmula (IVci):



en la que W se selecciona entre alquilo C_{1-15} o arilo C_{7-15} , $-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-$ u $-\text{O}-$ y el enlazador es como se ha descrito previamente de tal forma que los compuestos de fórmula (Ic) y (IVci) forman un enlace covalente entre sí.

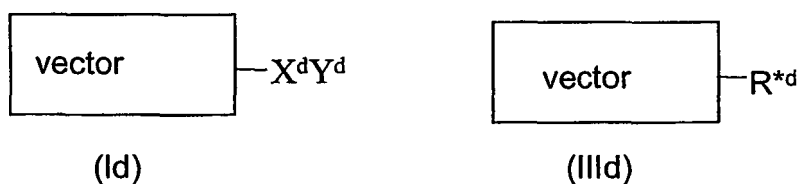
Los compuestos de fórmula (IVci) y (Ic) reaccionan para formar el compuesto correspondiente de fórmula (Vci):



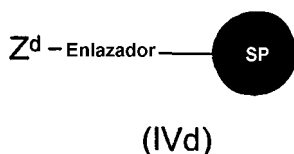
en la que W es como se ha definido para el compuesto de fórmula (IVci).

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento para purificar un producto radiomarcado que comprende el uso de un grupo eliminador de aldehído o cetona unido a soporte sólido. Este procedimiento comprende las etapas de:

(a) poner en contacto una mezcla en fase de solución de un producto radiomarcado de fórmula (IIIId) y un precursor en exceso de fórmula (Id):



en las que el grupo funcional X^dY^d del compuesto de fórmula (Id) es una amina, hidrazina, hidrazida, aminooxi, fenilhidrazina, o un grupo semicarbazida o tiosemicarbazida y R^{*d} en el compuesto de fórmula (IIIId) es $=\text{CH}-\text{Enlazador}-\text{F}$ donde el enlazador comprende un componente alquilo, arilo o polietilenglicol; con un compuesto de fórmula (IVd):



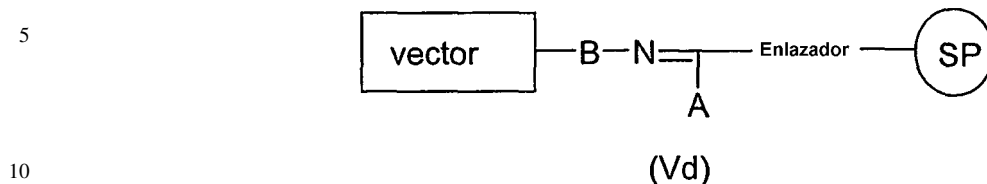
en la que Z^d es un resto aldehído o cetona;

de tal forma que los compuestos de fórmulas (IVd) y (Id) pueden formar un enlace covalente entre sí; y

(b) separar el producto radiomarcado de fórmula (IIIId) en la fase de solución.

ES 2 341 348 T3

Los compuestos de fórmula (Id) y (IVd) reaccionan para dar compuestos de fórmula (Vd):

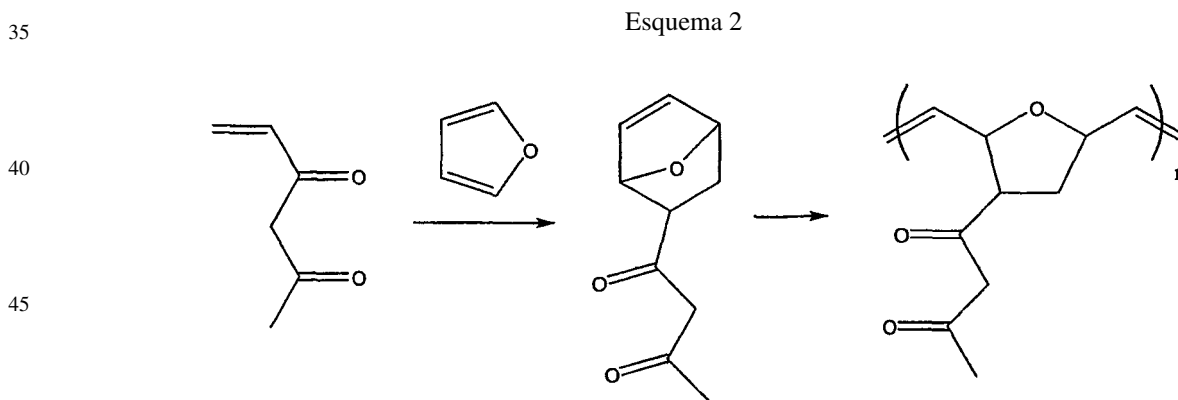


15 en las que A es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o arilo (tal como fenilo) y B es -CO-NH-, -NH-, -O-, -NHCONH- o -NHCSNH-.

20 El procedimiento de purificación que usa un compuesto de fórmula (IVd) puede realizarse a una temperatura no extrema tal como de 10 a 120°C, adecuadamente de la temperatura ambiente a 80°C y usando un disolvente inerte tal como xileno, N,N-dimetilformamida (DMF), DMSO, acetonitrilo o cloroformo. Preferentemente, el disolvente es un tampón acuoso o una mezcla de acetonitrilo y agua o alcohol y agua.

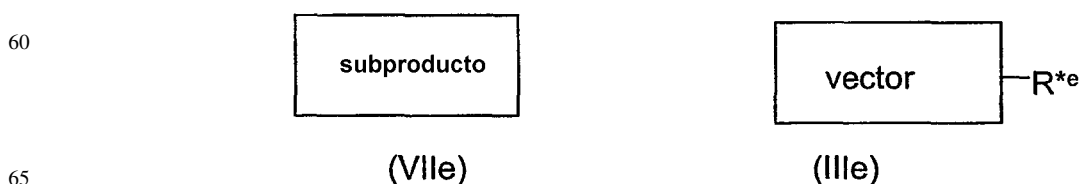
25 En este aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (IIIe) es adecuadamente un compuesto marcado con ¹⁸F tal como un péptido o fármaco y el precursor de fórmula (Id) es adecuadamente un péptido o fármaco modificado que tiene un resto aminooxi (NH₂-O-), hidrazida o hidrazina.

30 Un compuesto particular de fórmula (IVd) que puede ser útil en este aspecto de la invención, y que tiene una carga elevada de grupo eliminador de cetona, puede estar basado en una estructura de polímero de polimerización con metatesis de apertura de anillo (ROMP). Una de las ventajas principales de los polímeros ROMP es que en principio toda unidad monomérica tiene un grupo funcional y debe dar una carga mucho mayor que algunos otros polímeros. ROMP es conocido para la producción de polímeros funcionalizados para síntesis orgánica (Barrett y col. Chemical Reviews 2002 102 pp 3301-24). Los polímeros basados en ROMP adecuados de fórmula (IVd) pueden prepararse por condensación de cetona alqueno disponible en el mercado con furano seguido de polimerización, como se muestra en el esquema 2:



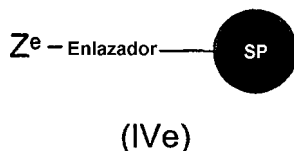
55 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento para purificar un producto radiomarcado que comprende el uso de un grupo eliminador dipolar unido a soporte sólido. Este procedimiento comprende las etapas de:

(a) poner en contacto una mezcla en fase de solución de un producto radiomarcado de fórmula (IIIe) y un subproducto (VIIe):



ES 2 341 348 T3

en las que el subproducto (VIIe) contiene un doble enlace indeseado, formado por una reacción secundaria de eliminación, y R^{e} en el compuesto de fórmula (IIIe) es radiohalo, particularmente [^{18}F]flúor; con un compuesto de fórmula (IVe):



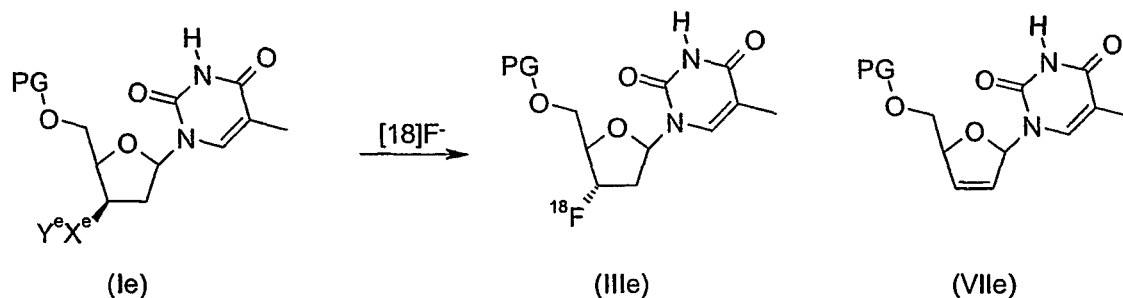
en la que Z^e es un 1,3-dipolo tal como $-\text{N}=\text{N}^+=\text{N}^-$ o $-\text{C}\equiv\text{N}^+-\text{O}^-$

de tal forma que los compuestos de fórmula (IVe) y (VIIe) pueden formar un enlace covalente entre sí; y

(b) separar el producto radiomarcado purificado de fórmula (IIIe) en la fase de solución.

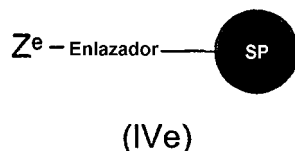
Este aspecto de la invención tiene particular relevancia para la síntesis de 3'-desoxi-3'-fluorotimidina ([^{18}F]-FLT) (IIIe) en la que se forma un subproducto común (VIIe) por eliminación de [^{18}F]HF del anillo de azúcar como se muestra en el esquema 2:

Esquema 2



en el que cada PG es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo (adecuadamente *tert*-butoxicarbonilo, bencilo, trifenilmetilo o dimetoxitriphenilmetilo) y $-\text{X}^e\text{Y}^e$ es un grupo saliente adecuado tal como un éster de alquil- o aril-sulfonato (por ejemplo trifluorometano sulfonato, metano sulfonato o tolueno-*para*-sulfonato) o halo (tal como yodo o bromo).

La purificación usando un compuesto de fórmula (IVe):

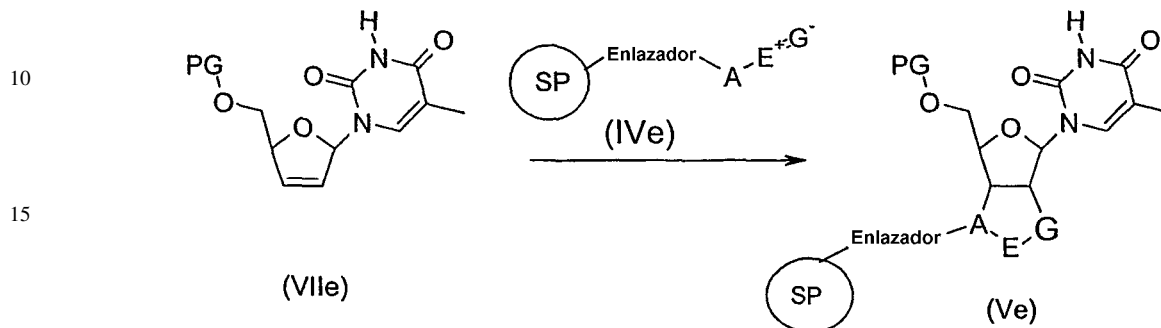


ES 2 341 348 T3

en la que Z° es un 1,3-dipolo $-A-E^{+}-G^{-}$, tal como $-N=N^{+}=N^{-}$ o $-C\equiv N^{+}-O^{-}$, da un compuesto de fórmula (Ve) como se muestra en el esquema 3:

5

Esquema 3



25

En un aspecto adicional de la invención, también puede usarse una resina eliminadora tal como un compuesto de fórmula (IV) para que reaccione de forma covalente con cualquier agente de radiomarcado que no ha reaccionado de fórmula (II) como se muestra en el esquema 4 para dar compuestos de fórmula (VI). Este procedimiento de purificación puede usarse en lugar de, o además de, procedimientos descritos en el presente documento para la retirada del precursor en exceso.

30

Esquema 4

35

40

45

50

55

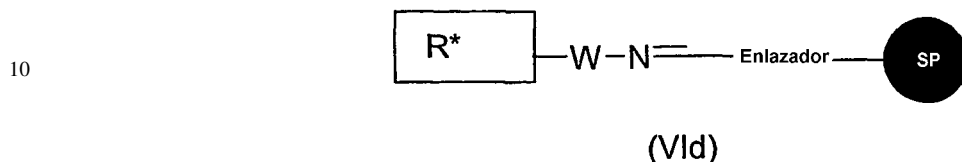
60

65

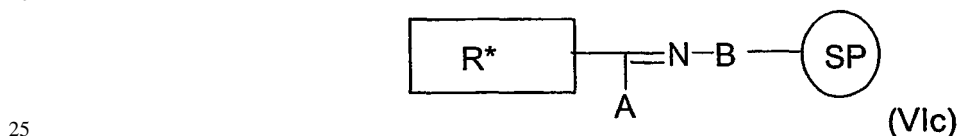
R^* = radioisótopo o agente de radiomarcado
 XY = grupo funcional Y = grupo saliente
 Z = grupo eliminador, selectivo para XY

Por lo tanto, por ejemplo:

(i) Un grupo eliminador de aldehído o cetona unido a soporte sólido, tal como un compuesto de fórmula (IVd), puede facilitar la retirada del agente de radiomarcado funcionalizado con amino que no ha reaccionado, tal como un compuesto de fórmula (IIc) a partir de una mezcla de reacción, dando como resultado un compuesto de fórmula (VI d):

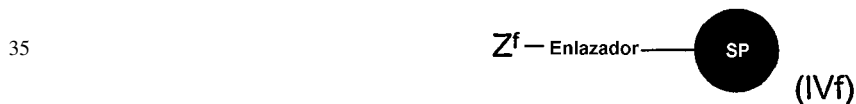


15 (ii) Un grupo eliminador de amino unido a soporte sólido, tal como un compuesto de fórmula (IVc), puede facilitar la retirada del agente de radiomarcado que no ha reaccionado que tiene una funcionalidad aldehído o cetona, dando como resultado un compuesto de fórmula (VIc).

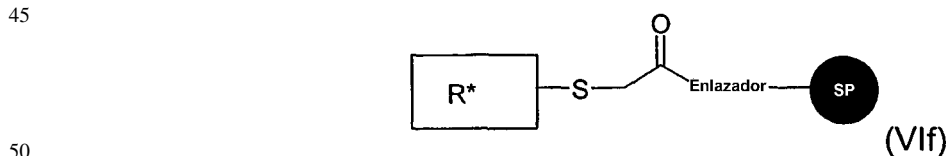


en la que A y B son como se ha definido para el compuesto de fórmula (Vc).

30 (iii) Puede usarse un grupo eliminador de haloacetilo unido a soporte sólido, tal como un compuesto de fórmula (IVf)



40 en la que Z^f es Cl-CH₂-CO- u otro resto que contiene haloacetilo para la retirada del agente de radiomarcado que no ha reaccionado que contiene un resto tiol de fórmula (II) a partir de una mezcla de reacción, dando como resultado un compuesto de fórmula (VI f)



55 Actualmente, los radioindicadores, tales como [¹⁸F]FDG, se preparan normalmente en un aparato de radiosíntesis automatizada usando química de radiofluoración nucleófila con ¹⁸F, basándose en el reactivo Kryptofix™ 2.2.2. Hay varios ejemplos de este aparato disponibles en el mercado, incluyendo Tracerlab MX (Coincidence Technologies SA) y Tracerlab FX (Nuclear Interface GmbH). Estos aparatos comprenden habitualmente una cinta, normalmente desechable, en la que se realiza la radioquímica, que está equipada en el aparato con el fin de realizar una radiosíntesis. La cinta normalmente incluye rutas de fluido, un recipiente de reacción y tomas para la recepción de viales de reactivos así como cualquier cartucho de extracción de fase sólida (típicamente C₁₈ o alúmina) usado en etapas de limpieza post-
60 radiosintéticas. Los procedimientos de la presente invención pueden ofrecer ventajas particulares en el campo de la radiosíntesis automatizada.

Los procedimientos de la invención pueden realizarse en un aparato de radiosíntesis automatizada que comprende un recipiente, tal como un cartucho, que contiene un grupo eliminador unido a soporte sólido de fórmula (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe) o (IVf).

65 El recipiente, tal como un cartucho, que contiene un grupo eliminador unido a soporte sólido de fórmula (IV), puede colocarse en una cinta desechable o retirable diseñada para su uso con el aparato de radiosíntesis automatizada.

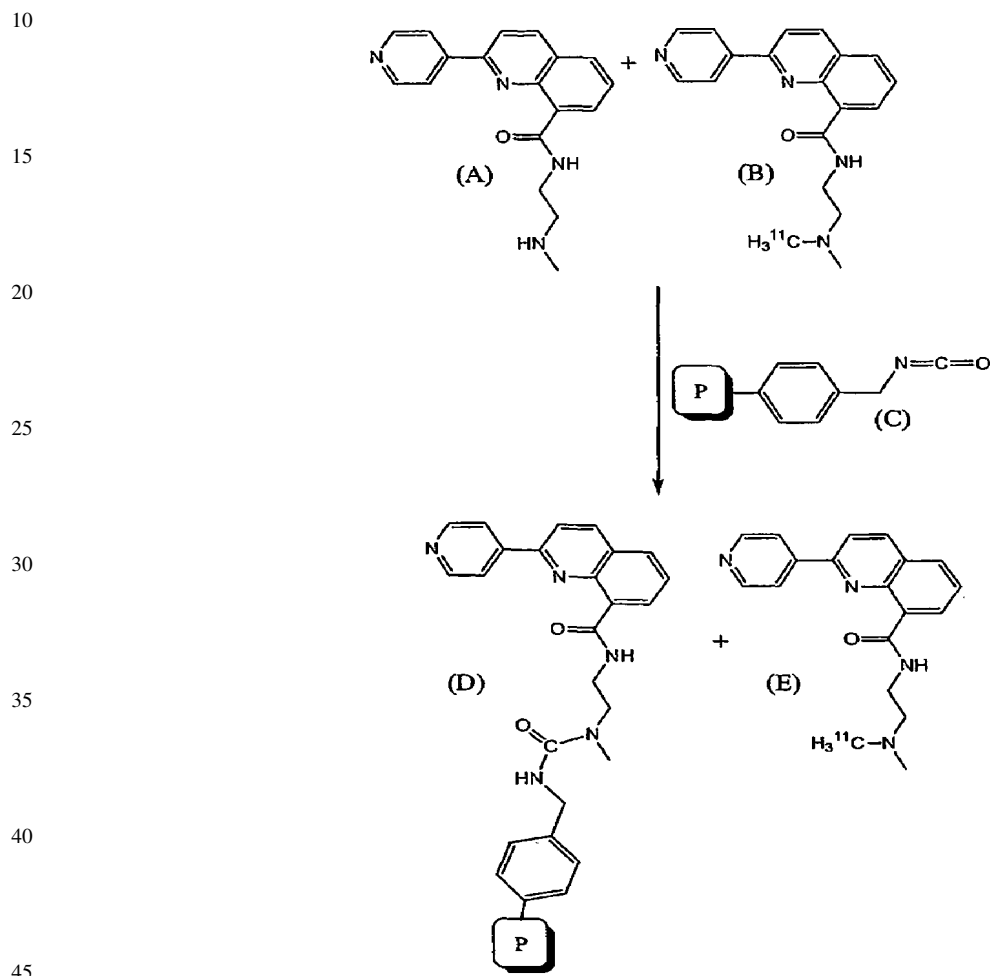
ES 2 341 348 T3

La invención se ilustrará ahora por medio de los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

5 Ejemplo 1

Uso de una resina de isocianato para la purificación de un indicador de ^{11}C



50 En ambos casos se acondicionó la resina de isocianato, usando el mismo disolvente a partir del cual iba a extraerse el precursor. La eficacia de la extracción se determinó por HPLC. Para los estudios que usan soluciones patrón no radiactivas, se usó xileno como control de tal forma que pudieron realizarse ajustes para la extracción no específica y la pérdida de disolvente.

55 Ejemplo 1(a)

Acondicionamiento de resina in situ y extracción en fase sólida (SPE) a temperaturas elevadas

60 Un cartucho (volumen interno de 0,067 ml) hecho de tubo de acero de 3,2 mm (1/8") de d.o. y fritas circulares se cargó con 25 mg de resina de poliestireno funcionalizada con isocianato seco (Novabiochem). Después, se pasaron aproximadamente 5 ml de disolvente (diclorometano (DCM), N,N-dimetilformamida (DMF) o dimetilsulfóxido (DMSO)) a través de cartucho y el exceso de disolvente se retiró con aire comprimido. Para los estudios a temperatura elevada, se equiparon un bloque calentador de dos piezas, termopar y calentador de banda alrededor del cartucho y todo el conjunto se dejó durante aprox. 10 min para realizar que se equilibrara térmicamente. Después, se pasaron 65 500 μl de solución que contenía 0,5 mg de precursor (2-metilamino-etil)-amida del ácido 2-piridin-4-il-quinolin-8-carboxílico (A) y 1,3 mg de Xileno a través del cartucho usando un accionador de jeringa. Usando este procedimiento, la eficacia de SPE era dependiente del disolvente usado, disminuyendo la eficacia de la extracción en el orden DCM (67%), DMF (36%) y DMSO (<5%) a temperatura ambiente.

ES 2 341 348 T3

Ejemplo 1(b)

SPE con acondicionamiento de resina externa

5 Para el acondicionamiento externo, se suspendieron 300 mg de resina de isocianato (Novabiochem) en un exceso de disolvente de aprox. 9 ml durante aprox. 5 min. Después, la suspensión de resina acondicionada se cargó sobre un cartucho con un volumen de 0.8 ml hecho de tubo de acero de 6 mm (2/8"). El exceso de disolvente se retiró con aire comprimido. Se pasaron 300 μl de soluciones de precursor o 300 μl de mezcla de reacción de preparaciones automatizadas a través de un cartucho usando un accionador de jeringa. Una jeringa de 1 ml dio caudales 0,4 ml min^{-1} ,
10 igualando a un tiempo de contacto de aprox. 2 min.

Ejemplo 1(c)

15 *Purificación SPE de mezclas de reacción de (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido [^{11}C -CH $_3$] 2-piridin-4-il-quinolin-8-carboxílico*

Después del radiomarcado con [^{11}C], Se extrajeron 300 μl de la mezcla de reacción resultante (A+B) del vial de reacción y se dispensaron (usando un accionador de jeringa) a un caudal de 444 $\mu\text{l min}^{-1}$ a través de uno de los cartuchos de resina de isocianato acondicionada detallados en los Ejemplos 1(a) y 1(b). Después, el cartucho se lavó abundantemente con 500 μl de cloroformo y las soluciones combinadas se analizaron por HPLC. Después, el
20 cartucho se lavó abundantemente con 3 alícuotas adicionales de 500 μl de cloroformo. La recuperación acumulativa del producto después de la SPE usando el procedimiento de acondicionamiento externo del Ejemplo 1(b) fue del 90% con niveles de precursor de aprox. el 4% de los niveles encontrados en la mezcla de reacción no purificada.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

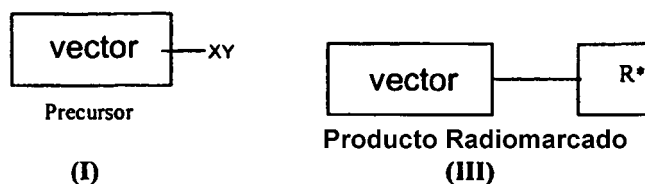
1. Un procedimiento para purificar un producto radiomarcado que comprende el uso de un grupo eliminador unido a soporte sólido de fórmula (IV):



en la que Z es un grupo eliminador de isocianato, isotiocianato, tiol, hidrazina, hidrazida, aminooxi, 1,3-dipolo, aldehído o cetona, y SP es un soporte sólido.

2. Un procedimiento que comprende las etapas de:

a) poner en contacto una mezcla en fase de solución de un producto radiomarcado de fórmula (III) y un precursor en exceso de fórmula (I):



en las que XY es un grupo funcional y R* es un radioisótopo o porción radiomarcada; con un compuesto de fórmula (IV):



en la que Z es un grupo eliminador de isocianato, isotiocianato, tiol, hidrazina, hidrazida, aminooxi, 1,3-dipolo, aldehído o cetona;

de tal forma que los compuestos de fórmulas (IV) y (I) pueden formar un enlace covalente entre sí;

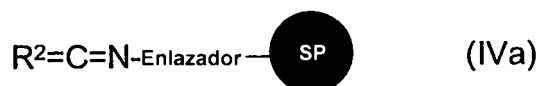
(b) separar el producto radiomarcado purificado de fórmula (III) en la fase de solución.

3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 que comprende las etapas de:

(a) poner en contacto una mezcla en fase de solución de un producto radiomarcado de fórmula (IIIa) y un precursor en exceso de fórmula (Ia):



en las que R¹ es alquilo C₁₋₆ y R* es [¹¹C]alquilo C₁₋₆, tal como ¹¹CH₃ o [¹⁸F]fluoroalquilo C₁₋₆ o [¹⁸F]fluoroarilo C₆₋₁₂; con un compuesto de fórmula (IVa):



en la que R² es oxígeno o azufre

ES 2 341 348 T3

de tal forma que los compuestos de fórmulas (IVa) y (Ia) pueden formar un enlace covalente entre sí;

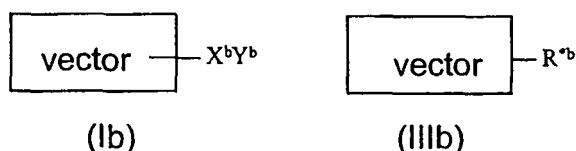
(b) separar el producto radiomarcado purificado de fórmula (IIIa) en la fase de solución.

5

4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 que comprende las etapas de:

(a) poner en contacto la mezcla en fase de solución de un producto radiomarcado de fórmula (IIIb) y un precursor en exceso de fórmula (Ib):

10



15

20

en las que

25

(i) el grupo funcional X^bY^b del compuesto de fórmula (Ib) es OSO_2R^3 en el que R^3 es alquilo C_{1-15} o alquil C_{1-10} -arilo y R^3 está opcionalmente sustituido con halo (preferentemente flúor), por ejemplo R^3 es metilo, paratolueno, trifluorometilo, y R^{*b} en el compuesto de fórmula (IIIb) es un radiohalógeno tal como radioflúor (por ejemplo ^{18}F) o radioyodo (tal como ^{123}I , ^{124}I , o ^{125}I) o radiobromo (tal como ^{76}Br); o

30

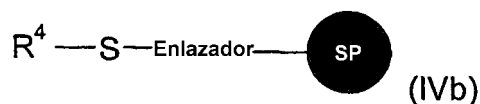
(ii) El grupo funcional $-X^bY^b$ del compuesto de fórmula (Ib) es $C(O)CH_2Cl$ y R^{*b} en el compuesto de fórmula (IIIb) es $-S-L^b-^{18}F$ en el que L^b es un grupo enlazador de hidrocarbilo C_{1-30} que incluye opcionalmente de 1 a 10 heteroátomos; y

^{18}F es un radioisótopo de flúor tal como ^{18}F ;

35

con un compuesto de fórmula (IVb):

40



45

en la que R^4 es hidrógeno;

de tal forma que los compuestos de fórmulas (IVb) y (Ib) pueden formar un enlace covalente entre sí;

50

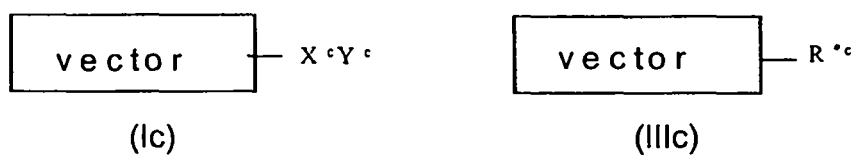
(b) separar el producto radiomarcado purificado de fórmula (IIIb) en la fase de solución.

5. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2 que comprende las etapas de:

55

(a) poner en contacto una mezcla en fase de solución de un producto radiomarcado de fórmula (IIIc) y un precursor en exceso de fórmula (Ic):

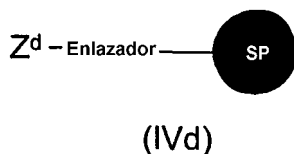
60



65

ES 2 341 348 T3

en las que el grupo funcional $X^d Y^d$ del compuesto de fórmula (Id) es una amina, hidrazina, hidrazida, aminooxi, fenilhidrazina, o un grupo semicarbazida o tiosemicarbazida y R^{*d} en el compuesto de fórmula (IIIId) es $=CH$ -Enlazador-F donde el enlazador comprende un componente alquilo, arilo o polietilenglicol; con un compuesto de fórmula (IVd):



en la que Z^d es un resto aldehído o cetona;

de tal forma que los compuestos de fórmulas (IVd) y (Id) pueden formar un enlace covalente entre sí; y

(b) separar el producto radiomarcado purificado de fórmula (IIIId) en la fase de solución.

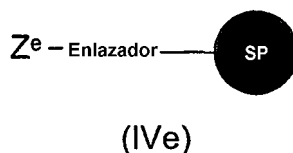
8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7 en el que el compuesto de fórmula (IVd) tiene un grupo eliminador de cetona basado en una estructura de polímero de polimerización con metatesis de apertura de anillo (ROMP).

9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 que comprende las etapas de:

(a) poner en contacto una mezcla en fase de solución de un producto radiomarcado de fórmula (IIIe) y un subproducto (VIIe):



en las que el subproducto (VIIe) contiene un doble enlace indeseado, formado por una reacción secundaria de eliminación, y R^{*e} en el compuesto de fórmula (IIIe) es radiohalo, particularmente $[^{18}F]$ flúor; con un compuesto de fórmula (IVe):



en la que Z^e es un 1,3-dipolo tal como $-N=N^+=N^-$ o $-C \equiv N^+ - O^-$

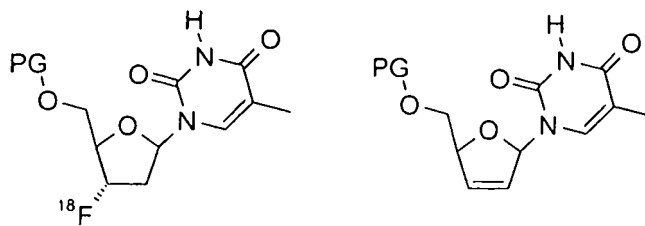
de tal forma que los compuestos de fórmula (IVe) y (VIIe) pueden formar un enlace covalente entre sí; y

(b) separar el producto radiomarcado purificado de fórmula (IIIe) en la fase de solución.

ES 2 341 348 T3

10. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9 en el que los compuestos de fórmula (IIIe) y (VIIe) son:

5



(IIIe)

(VIIe)

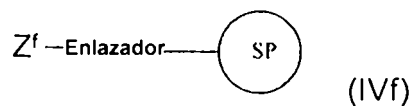
15

en las que cada PG es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo (adecuadamente *tert*-butoxicarbonilo, bencilo, trifenilmetilo o dimetoxitriphenilmetilo).

20

11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende el uso de un compuesto de fórmula (IVf):

25

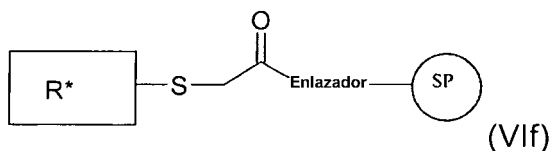


(IVf)

30

en la que Z^f es $\text{Cl-CH}_2\text{-CO-}$ u otro resto que contiene haloacetilo para la retirada de un agente de radiomarcado que no ha reaccionado que contiene un resto tiol de una mezcla de reacción, dando como resultado la formación de un compuesto de (VI f):

35



(VI f)

40

en la que R^* es un radioisótopo o una porción radiomarcada.

45

50

55

60

65