

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 620 402**

51 Int. Cl.:

**A61K 51/04** (2006.01)

**A61M 36/14** (2006.01)

**C07D 213/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.12.2009 PCT/US2009/069741**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.07.2010 WO2010078370**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.12.2009 E 09837135 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.01.2017 EP 2381967**

54 Título: **Síntesis de estirilpiridinas radiomarcadas con 18F a partir de precursores de tosilato y composiciones farmacéuticas estables de las mismas**

30 Prioridad:

**31.12.2008 US 141885 P**

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

**28.06.2017**

73 Titular/es:

**AVID RADIOPHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)  
3711 Market Street, 7th Floor  
Philadelphia, PA 19104 , US**

72 Inventor/es:

**BENEDUM, TYLER;  
GOLDING, GEOFF;  
LIM, NATHANIEL y  
ZHANG, WEI**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 620 402 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

Síntesis de estilpiridinas radiomarcadas con  $^{18}\text{F}$  a partir de precursores de tosilato y composiciones farmacéuticas estables de las mismas

### Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere en general a procedimientos de síntesis de agentes de formación de imágenes del cerebro radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  y más específicamente a procedimientos de síntesis de estilpiridina radiomarcada con  $^{18}\text{F}$  y su precursor tosilato y a composiciones farmacéuticas estables que comprenden agentes de formación de imágenes del cerebro radiomarcados con  $^{18}\text{F}$ .

### Descripción de la técnica relacionada

- 10 La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo progresivo caracterizado por un deterioro cognitivo, pérdida de memoria irreversible, desorientación y deterioro del lenguaje. La EA afecta al 10 % de la población de más de 65 años y al menos al 50 % de la población de más de 85 años. La EA se ha presentado en pacientes de sólo 40-50 años de edad, pero debido a que la presencia de la enfermedad es difícil de detectar sin un examen histopatológico del tejido cerebral, se desconoce el momento de inicio en sujetos vivos.

- 15 Actualmente, el único medio para diagnosticar definitivamente EA es mediante examen del tejido cerebral, típicamente realizado en autopsia post mortem. Durante la autopsia, examinadores médicos comprueban que no existe en el tejido cerebral un exceso de placas neuríticas (PN) compuestas por depósitos del péptido  $\beta$ -amiloides y ovillos neurofibrilares (ONF) formados por filamentos de proteínas tau altamente fosforiladas, ya que estas características distinguen la patogénesis de EA. Los depósitos amiloides se forman mediante la agregación de péptidos amiloides, seguido de una  
20 combinación adicional con otros agregados y/o péptidos amiloides. Los agregados fibrilares de péptidos amiloides,  $\text{A}\beta$ 1-40 y  $\text{A}\beta$ 1-42, son los principales metabolitos peptídicos derivados de proteína precursora amiloide que se encuentran en PN y en depósitos amiloides cerebrovasculares en pacientes con EA.

- La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva caracterizada por temblores en  
25 reposo, bradicinesia, rigidez muscular e inestabilidad postural. La EP se desarrolla típicamente después de los 60 años, aunque el 15 % de los pacientes diagnosticados tienen menos de 50 años. Los antecedentes familiares de EP son un factor etiológico para el 5-10 % de los pacientes diagnosticados con la enfermedad, aunque se ha demostrado que solo el 1 % de casos es claramente familiar. Se estima que 1,5 millones de americanos vive actualmente con EP.

- La demencia con cuerpos de Lewy (DCL) es una enfermedad cerebral progresiva que tiene síntomas que fluctúan  
30 entre varios grados de manifestación. Estos síntomas incluyen demencia progresiva, dificultades de movimiento parkinsonianas, alucinaciones y aumento de sensibilidad a fármacos neurolépticos. Como sucede con la EA, se considera que la edad avanzada es el mayor factor de riesgo para la DCL, con una edad media de aparición generalmente de entre los 50-85. Además, el 20 % de todos los casos de demencia son causados por DCL y más del 50 % de los pacientes con EP desarrollan "demencia asociada a la enfermedad de Parkinson" (DEP), un tipo de DCL. Es posible que la DCL ocurra sola, o conjuntamente con otras anomalías cerebrales, incluyendo las implicadas en EA  
35 y EP, como se mencionó anteriormente. Actualmente, un diagnóstico concluyente de DCL sólo es posible tras la autopsia post-mortem.

- EP y DCL comparten una etiología de deficiencia de dopamina que se correlaciona con la muerte de neuronas  
40 dopaminérgicas en la sustancia negra. La causa de la muerte neuronal dopaminérgica en EP es incierta, aunque parece que los agregados de  $\alpha$ -sinucleína en el cerebro pueden estar asociados con pérdidas neuronales dopaminérgicas en el estriado. También se reconoce que en DCL, depósitos anormales de proteína que contienen  $\alpha$ -sinucleína, denominados "cuerpos de Lewy", son la causa de la muerte de neuronas dopaminérgicas. Los cuerpos de Lewy ocurren en la sustancia negra y secciones del locus cerúleo del tronco cerebral, y también en las regiones subcortical y cortical del cerebro. Debido a esta localización particular en el cerebro, los cuerpos de Lewy pueden interferir con la producción de acetilcolina, causando interrupción de percepción y proceso mental y comportamiento  
45 impactante. Se considera que los cuerpos de Lewy son un tipo de placa neurítica (PN) porque comprenden agregados de depósitos de proteína  $\alpha$ -sinucleína.

- La etiología de neurodegeneración también puede implicar una mezcla de patologías que incluyen un componente de  
50 déficits microvasculares, o de perfusión, en el cerebro. Por ejemplo, un trastorno comúnmente denominado "demencia mixta" a menudo comprende tanto los déficits de perfusión como la patología de placa amiloide. El término "demencia mixta" posee varios significados, pero el término se usa comúnmente para referirse a la coexistencia de EA y demencia vascular (DVa), en particular cuando la DVa está causada por varios micro-trombos en el sistema vascular del cerebro. Aunque actualmente poco se conoce sobre la verdadera prevalencia de la demencia mixta, esta forma de neurodegeneración es clínicamente importante puesto que la combinación de EA y DVa puede tener un mayor impacto sobre el cerebro que cualquier afección independientemente. La demencia mixta es tradicionalmente muy difícil de  
55 diagnosticar. Los síntomas son similares a los de la EA o DVa o a una combinación de las dos.

La aparición de depósitos amiloides en el cerebro puede ser característica de otras muchas afecciones que incluyen, pero no se limitan a, fiebre mediterránea, síndrome de Muckle-Wells, mieloma idiopático, polineuropatía amiloide,

cardiomiopatía amiloide, amiloidosis neurítica sistémica, polineuropatía amiloide, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, síndrome de Down, scrapie, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, kuru, síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker, carcinoma medular de tiroides, amiloide auricular aislada, amiloide de microglobulina- $\beta_2$  en pacientes en diálisis, miositis por cuerpos de inclusión, depósitos  $\beta_2$ -amiloides en la enfermedad de atrofia muscular e insulinooma de islotes de Langerhans de la diabetes de tipo II.

Debido al cometido de la presencia de placas neuríticas (PNs) en el diagnóstico de la enfermedad neurodegenerativa, ha habido interés en desarrollar ligandos radiomarcados a los que unirse y permitir la formación de imágenes de tales anomalías usando metodologías actuales. Algunos agentes de formación de imágenes comunes incluyen ( $^{11}\text{C}$ ]P1B, [ $^{11}\text{C}$ ] 4-N-metilamino-4'-hidroxi-estilbeno (EB-13), [ $^{18}\text{F}$ ]FDDNP y [ $^{123}\text{I}$ ]IMPY.

[ $^{18}\text{F}$ ]AV-45 (" $^{18}\text{F}$ -AV-45"), ((E)-4-(2-(6-(2-(2-(2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoroetoxi)etoxi)etoxi)piridin-3-il)vinil)-N-metil-bencenamina, es un producto radiofarmacéutico para la tomografía por emisión de positrones (TEP) formándose imágenes de agregados amiloides en el cerebro (véase, por ejemplo, Choi, SR, y col., *JNuclMed*, 50(11), 1887- 1894, 2009).  $^{18}\text{F}$ -AV-45 contiene el radioisótopo F- 18, el cual, debido a su semivida de desintegración radioactiva de 110 minutos, puede fabricarse en un lugar centralizado y enviarse dentro de un radio de 4 a 8 horas a centros de formación de imágenes que realizan la formación de imágenes del cerebro por TEP. Este esquema de producción y distribución para el  $^{18}\text{F}$ -AV-45, y para otros compuestos de formación de imágenes radiomarcados por F-18, requiere que el producto radiofarmacéutico sea producido en el mismo día en el que se realiza el escáner para TEP debido a la desintegración radioactiva del isótopo F-18. Por lo tanto, resultan varios requisitos: primero, el radioactivo  $^{18}\text{F}$ -AV-45 debe producirse en un corto período de tiempo a partir de un compuesto intermedio estable (denominado el "precursor"); segundo, el producto radiofarmacéutico  $^{18}\text{F}$ -AV-45 debe producirse con un rendimiento radioquímico razonable (por ejemplo, >10%) partiendo del precursor que reacciona con el ión fluoruro F-18; y tercero, el  $^{18}\text{F}$ -AV-45 debe estar en un medio de solución que proporcione la solubilidad adecuada tanto del producto radiofarmacéutico como del equivalente no radiactivo ( $^{19}\text{F}$ -AV-45, que está siempre presente a un nivel bajo debido a un F-19 estable en el entorno de fabricación), así como propiedades de estabilización para inhibir la descomposición radiolítica del compuesto.

El documento US 2008/038195 también desvela el producto radiofarmacéutico  $^{18}\text{F}$ -AV-45.

El etanol es generalmente reconocido como un adyuvante adecuado para la solubilización de fármacos lipófilos, incluyendo fármacos radiofarmacéuticos (véase, por ejemplo, Lemaire C. y col., *J Label Compd and Radiopharm*, 42, 63-75, 1999). Las sales de ácido ascórbico o ascorbato se han usado previamente como adyuvantes en la inhibición de la radiólisis de productos farmacéuticos (véase, por ejemplo, Tofe AJ, y col., *J. Nucl Med*, 17, 820-825, 1976; Knapp FF, y col., *Anticancer Res* 17, 1783-1795, 1997; Liu S, y col., *Bioconj Chem*, 14, 1052-1056, 2003), incluyendo productos radiofarmacéuticos con F-18, véase, por ejemplo, Firnau G, y col., *J Nucl Med*, 25, 1228-1233, 1984). Sin embargo, el uso de sales de ascorbato en una solución acuosa de etanol como un medio preferente tanto para la solubilización como para la estabilización de un producto radiofarmacéutico de formación de imágenes cerebrales con F-18, tal como  $^{18}\text{F}$ -AV-45, es nuevo.

El uso de un precursor que contiene un grupo tosiloato para su reacción con fluoruro F-18 en la producción de productos radiofarmacéuticos que contienen F-18 ha sido previamente descrito (véase, por ejemplo, Zhang W, y col., *Nucl Med Biol* 34, 89-97, 2007). Sin embargo, no se ha descrito previamente un procedimiento sintético eficiente para producir cantidades mayores (es decir, >10g) del precursor tosiloato (denominado "AV-105" en el presente documento).

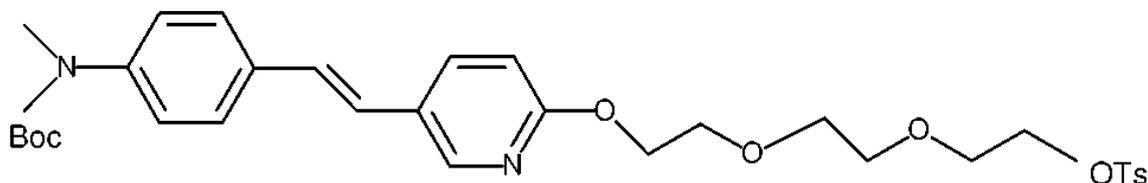
### **Sumario de la invención**

La presente invención se refiere a un procedimiento para producir una composición radiofarmacéutica para la formación de imágenes por tomografía por emisión de positrones (TEP) de enfermedades neurodegenerativas del cerebro que comprende:

una cantidad eficaz de ((E)-4-(2-(6-(2-(2-(2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoroetoxi)etoxi)etoxi)piridin-3-il)vinil)-N-metilbencenamina); 10,0 % (v/v) de alcohol etílico; y 0,5 % (p/v) de ascorbato sódico, en 0,9 % (p/v) de cloruro sódico acuoso, en la que el procedimiento comprende las etapas de: preparación de un compuesto de vinilnilina protegida con mono Boc; convertir el compuesto de vinilnilina en un derivado de carbamato de metilo, t-butilo; hacer reaccionar 2-halo 5-yodopiridina con trietilenglicol; hacer reaccionar el derivado de carbamato de, metilo, t-butilo con el compuesto resultante de la etapa de reacción de 2-halo 5-yodopiridina con trietilenglicol para producir (E)-terc-butil 4-(2-(6-(2-(2-(2-hidroxi)etoxi)etoxi)etoxi)piridin-3-il)vinil)fenil(metil)carbamato; y hacer reaccionar el (E)-terc-butil 4-(2-(6-(2-(2-(2-hidroxi)etoxi)etoxi)etoxi)piridin-3-il)vinil)fenil(metil)carbamato con cloruro de tosilo para formar (E)-2-(2-(2-(5-(4-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)estiril)piridin-2-iloxi)etoxi)etoxi)etil 4-metilbenceno sulfonato; hacer reaccionar (E)-2-(2-(2-(5-(4-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)estiril)piridin-2-iloxi)etoxi)etoxi)etil 4-metilbenceno sulfonato y un ión fluoruro [ $^{18}\text{F}$ ] en solución de dimetilsulfóxido (DMSO) o disolvente aprótico de alto punto de ebullición para producir (E)-4-(2-(6-(2-(2-(2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoroetoxi)etoxi)etoxi)piridin-3-il)vinil)-N-metilbencenamina); aislar la (E)-4-(2-(6-(2-(2-(2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoroetoxi)etoxi)etoxi)piridin-3-il)vinil)-N-metil-bencenamina); purificar la (E)-4-(2-(6-(2-(2-(2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoroetoxi)etoxi)etoxi)piridin-3-il)vinil)-N-metil-bencenamina); y formular la (E)-4-(2-(6-(2-(2-(2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoroetoxi)etoxi)etoxi)piridin-3-il)vinil)-N-metil-bencenamina en una solución acuosa de cloruro sódico-alcohol etílico al 0,9 % que comprende alcohol etílico al 10,0 % (v/v) de la composición total y

ascorbato sódico al 0,5 % (p/v) de la composición total.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula



La composición radiofarmacéutica producida conforme al procedimiento de la invención puede usarse en el diagnóstico de enfermedad neurodegenerativa tal como, por ejemplo, demencia, deterioro cognitivo, enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EP), demencia con cuerpos de Lewy (DCL), demencia vascular (DVa) y combinaciones de las mismas. El procedimiento conforme a la invención es adecuado para producir una composición radiomarcada con  $^{18}\text{F}$  capaz de unirse a  $\beta$ -amiloide y comprende las etapas de sintetizar un precursor tosilato; realizar fluoración nucleofílica con  $^{18}\text{F}$  del precursor tosilato en una solución de dimetilsulfóxido (DMSO) para proporcionar un producto radiofarmacéutico con  $^{18}\text{F}$ ; y formular el producto radiofarmacéutico con  $^{18}\text{F}$  en una solución acuosa de alcohol etílico que contiene ácido ascórbico o una sal del mismo; en el que el alcohol etílico está presente a una concentración del 10 % (v/v) y la concentración de ácido ascórbico o sal del mismo es 5 % (p/v) en la composición farmacéutica final radiomarcada con  $^{18}\text{F}$ .

El procedimiento de la invención incluye etapas para producir el precursor tosilato de  $^{18}\text{F}$ -AV-45, (E)-2-(2-(2-(5-(4-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)estiril)piridin-2-iloxi)etoxi)etoxi)etilo 4-metilbencenosulfonato ("AV-105"). Estas etapas incluyen (i) preparar un compuesto de vinilnilina protegida con mono Boc; (ii) convertir el compuesto de vinilnilina en un derivado de carbamato de metilo, t-butilo; (iii) hacer reaccionar 2-halo 5-yodopiridina con trietilenglicol; (iv) hacer reaccionar el derivado de carbamato de metilo, t-butilo de la etapa (ii) con el compuesto resultante de la etapa (iii) para producir (E)-terc-butil 4-(2-(6-(2-(2-(2-hidroxi)etoxi)etoxi)etoxi)piridin-3-il)vinil)fenil(metil)carbamato; y (v) hacer reaccionar el (E)-terc-butil 4-(2-(6-(2-(2-(2-hidroxi)etoxi)etoxi)etoxi)piridin-3-il)vinil)fenil(metil)carbamato con cloruro de tosilato para formar AV-105.

El procedimiento de la invención también incluye etapas para producir una composición radiofarmacéutica que incluye hacer reaccionar el precursor tosilato de AV-105 con un ión fluoruro  $^{18}\text{F}$  en solución de dimetilsulfóxido o disolvente aprótico de alto punto de ebullición para producir ((E)-4-(2-(6-(2-(2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoroetoxi)etoxi)etoxi)piridin-3-il)vinil)-N-metilbencenamina) ( $^{18}\text{F}$ -AV-45); aislar el  $^{18}\text{F}$ -AV-45; y purificar el  $^{18}\text{F}$ -AV-45. El procedimiento de la invención además incluye las etapas de formular el  $^{18}\text{F}$ -AV-45 en una solución acuosa de cloruro sódico-alcohol etílico al 0,9 % (p/v) que comprende alcohol etílico al 10 % (v/v) de la composición total y ascorbato sódico al 5 % (p/v) de la composición total.

### **Breve descripción de las figuras**

Para una mejor comprensión de la divulgación, debería hacerse referencia a las siguientes figuras, en las que:

la FIG. 1 muestra un esquema de la síntesis del precursor tosilato AV-105 y la síntesis de  $^{18}\text{F}$ -AV-45 no radiactivo a partir de p-toluenosulfonato;

la FIG. 2 muestra un procedimiento de síntesis alternativo para el precursor tosilato AV-105 conforme a la invención; y

la FIG. 3 representa un procedimiento de radiosíntesis de un aspecto de la invención usando un precursor de tosilato para producir producto radiofarmacéutico  $^{18}\text{F}$ -AV-45 que se une al  $\beta$ -amiloide.

### **Descripción de realizaciones ilustrativas**

Tal como se usa en el presente documento, las formas singulares "un", "uno" y "el" incluyen referencia en plural a menos que el contexto dicte claramente otra cosa.

Tal como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" significa más o menos el 10 % del valor numérico del número a menos que se describa de otro modo.

"Administrar" cuando se usa conjuntamente con un agente de diagnóstico, tal como, por ejemplo, un producto radiofarmacéutico, significa administrar directamente en o sobre una diana o administrar el producto radiofarmacéutico por vía sistémica a un paciente a través del cual el agente de diagnóstico es usado para representar el tejido o una patología asociada con el tejido al cual es dirigido. "Administrar" una composición puede realizarse por inyección, infusión, o por cualquier procedimiento en combinación con otras técnicas conocidas.

Los términos "comprende", "contiene", "tiene" e "incluye" y sus conjugados, tal como se usan en el presente documento, significan "incluyendo, pero sin limitarse necesariamente a."

5 Una "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se usan en el presente documento, se refiere a la cantidad de producto radiofarmacéutico emisor de positrones que genera una señal de radiación gamma suficiente para representar adecuadamente la diana biológica de interés en el cerebro de un individuo con sospecha de enfermedad neurodegenerativa.

La expresión "final de síntesis" o "FDS", tal como se usan en el presente documento, significa fin de radiosíntesis. Este es el momento en el que se completa el proceso de radiosíntesis, incluyendo cualquiera de las etapas de purificación requeridas, para aislar el producto radiofarmacéutico.

10 El término "disolvente aprótico de alto punto de ebullición, tal como se usa en el presente documento, se define como un disolvente aprótico que tiene un punto de ebullición de al menos aproximadamente 140 °C a una (1) atm.

Los términos "patología" o "patológico, tal como se usan en el presente documento, se refieren a un proceso biológico alterado que puede estar, por ejemplo, asociado con la producción aberrante de proteínas, péptidos, ARN, y otras sustancias asociadas con un proceso de enfermedad.

15 Tal como se usa en el presente documento, los términos "paciente" y "sujeto" se refieren a cualquier organismo vivo al que se administran los compuestos descritos en el presente documento y cuya actividad cerebral se debe medir conjuntamente con la realización de los procedimientos de análisis de la invención. Pacientes y/o sujetos pueden incluir, pero sin limitarse a, cualquier mamífero no humano, primate o humano. Tales pacientes y/o sujetos pueden o no presentar signos, síntomas o patología de uno o más estados enfermos particulares.

20 El término "diana" cuando se usa conjuntamente con un agente de diagnóstico, tal como el producto radiofarmacéutico de la presente invención, se refiere a tejido u otro material asociado con patología al que se desea la localización del agente radiofarmacéutico o de diagnóstico. Objetivos pueden incluir, pero sin limitarse a, células enfermas, patógenos, material infeccioso u otro material indeseable en un paciente, tales como proteínas anormales, péptidos, ARN o ADN o receptores normalmente expresados que se alteran en un proceso de enfermedad.

25 En general, tal como se usa en el presente documento, el término "tejido" se refiere a cualquier agregación de células similarmente especializadas que se unen en el desempeño de una función particular.

Diversas realizaciones de la invención proporcionan un procedimiento para la síntesis de un agente de formación de imágenes radiomarcado con <sup>18</sup>F a partir de un precursor tosiloato y una composición farmacéutica de un medicamento estable que comprende dicho agente de formación de imágenes radiomarcado con <sup>18</sup>F.

30 Se desvela una composición radiofarmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto radiomarcado con <sup>18</sup>F, tal como una estirilpiridina radiomarcada con <sup>18</sup>F o un derivado de dihidrotetrabenazina (DTBZ) radiomarcada con <sup>18</sup>F, en una solución que contiene 10 % (v/v) de alcohol etílico, y 5 % (p/v) de ascorbato sódico. Se ha desvelado también una composición radiofarmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto radiomarcado con <sup>18</sup>F en una solución para inyección intravenosa que contiene 10 % (v/v) de alcohol etílico, y al menos 0,5 % (p / v) de ascorbato sódico con un pH entre aproximadamente 4,5 y 8,0. Esta composición radiofarmacéutica es una solución nítida, sin materia insoluble, que es estable durante al menos 6 horas después de la producción a concentraciones de hasta 100 mCi/ml (37 a 3700 MBq/ml) o más del producto radiofarmacéutico F-18.

35 Las composiciones radiofarmacéuticas parenterales pueden contener un compuesto radiomarcado con F-18 que es capaz de unirse a un objetivo patológico en un cerebro de un paciente tal como, por ejemplo, una concentración anormal de una proteína nativa o patológicamente alterada, péptido u oligonucleótido, β-amiloide, α-sinucleína, o a un objetivo endógeno normalmente expresado que es deteriorado en presencia de una clase de trastornos degenerativos tales como el transportador de monoamina vesicular (TMAV2) en la enfermedad de Parkinson (EP), demencia con cuerpos de Lewy (DCL), o diabetes.

40 Se desvelan también composiciones radiofarmacéuticas que tienen características que incluyen: una alta afinidad y selectividad para el objetivo, peso molecular bajo (<400 g/mol), lipofilia media (log P en el intervalo de 1-3) para asegurar alta captación inicial del cerebro con aclaramiento rápido, grupos funcionales en la molécula para la introducción de radionúclidos emisores de positrones tales como, por ejemplo, <sup>11</sup>C o <sup>18</sup>F, alta estabilidad en el cerebro así como la no captación cerebral de los metabolitos generados periféricamente del compuesto indicador, y alta disponibilidad del compuesto indicador para centros clínicos.

45 El uso de los agentes de formación de imágenes marcados con <sup>18</sup>F proporciona muchas ventajas logísticas debido a la semivida relativamente extensa de <sup>18</sup>F (t<sub>1/2</sub>= 110 min) en comparación con otros radioisótopos tales como, por ejemplo, <sup>11</sup>C (t<sub>1/2</sub> = 20 min). La semivida relativamente mayor de <sup>18</sup>F es ventajosa en cuanto a que se mantiene más tiempo de aclaramiento del indicador no unido específicamente con menor pérdida de intensidad de la señal debido a la desintegración radiactiva.

55

El compuesto radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  en la composición radiofarmacéutica comprende un compuesto radiomarcado con  $^{18}\text{F}$ , que es capaz de unirse a los agregados de amiloide para su uso en formación de imágenes del cerebro por tomografía por emisión de positrones (TEP). En varios aspectos, el compuesto radiomarcado con  $^{18}\text{F}$  es ((E)-4-(2-(6-(2-(2-( $^{18}\text{F}$ )fluoroetoxi)etoxi)etoxi)piridin-3-il)vinil)-N-metilbencenamina) ( $^{18}\text{F}$ -AV-45"). En algunas realizaciones, el  $^{18}\text{F}$  A V-45 se produce a partir de un precursor de tosilato.

Se desvela una composición radiofarmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto radiomarcado con  $^{18}\text{F}$ , 10 % (v/v) de alcohol etílico, y 0,5 % (p/v) de sal de ascorbato (por ejemplo, ascorbato sódico), en la que la composición radiofarmacéutica retiene una pureza radioquímica del producto radiofarmacéutico deseado de > 90 % durante un período de al menos 4 horas después de la radiosíntesis, y más preferentemente durante un período de hasta 8 horas después de la radiosíntesis.

El pH de la composición puede oscilar desde aproximadamente 4,5 hasta aproximadamente 8,0. En algunas realizaciones, la pureza del producto radiofarmacéutico es al menos 90 % cuando se mide al menos aproximadamente 2 horas después del final de la síntesis (FDS). En realizaciones preferentes, la pureza de la composición radiofarmacéutica es al menos 90 % cuando se mide al menos aproximadamente 4 horas después de FDS.

El procedimiento conforme a la invención es adecuado para producir una composición radiomarcada con  $^{18}\text{F}$  capaz de unirse a  $\beta$ -amiloide e incluye sintetizar un precursor de tosilato; realizar la fluoración nucleofílica con  $^{18}\text{F}$  del precursor de tosilato; formular el precursor tosilato fluorado con  $^{18}\text{F}$  en una solución acuosa; añadir alcohol etílico para conseguir una concentración de aproximadamente 10 % (v/v) en la composición final de estirilpiridina radiomarcada con  $^{18}\text{F}$ ; y añadir ascorbato sódico para conseguir una concentración de 0,5 % (v/v) en la composición final de estirilpiridina radiomarcada con  $^{18}\text{F}$ .

Se proporciona el procedimiento conforme a la invención que comprende etapas para producir el precursor tosilato de  $^{18}\text{F}$ -AV-45, (E)-2-(2-(2-(5-(4-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)estiril)piridin-2-iloxi)etoxi)etoxi)etil 4-metilbencenosulfonato ("AV-105"). Estas etapas incluyen (i) preparar un compuesto de vinilánilina protegida con mono Boc; (ii) convertir el compuesto de vinilánilina de (i) en un derivado de carbamato de N-metilo, t-butilo (es decir, N-metilo, N-Boc); (iii) hacer reaccionar 2-halo 5-yodopiridina (en algunas realizaciones halo = cloro o bromo); con trietilenglicol (iv) hacer reaccionar el derivado de carbamato de N-metilo, N-Boc de la etapa (ii) con el compuesto resultante de la etapa (iii) para producir (E)-terc-butil 4-(2-(6-(2-(2-(2-hidroxi)etoxi)etoxi)etoxi)piridin-3-il)vinil)fenil(metil)carbamato; y (v) hacer reaccionar (E)-terc-butil 4-(2-(6-(2-(2-(2-hidroxi)etoxi)etoxi)etoxi)piridin-3-il)vinil)fenil(metil)carbamato con cloruro de tosilo para formar AV-105.

El procedimiento conforme a la invención también incluye etapas para producir una composición radiofarmacéutica que incluye hacer reaccionar el precursor tosilato de AV-105 con un ión fluoruro de  $^{18}\text{F}$  en DMSO u otro disolvente aprótico de alto punto de ebullición para producir ((E)-4-(2-(6-(2-(2-( $^{18}\text{F}$ )fluoroetoxi)etoxi)etoxi)piridin-3-il)vinil)-N-metilbencenamina) ( $^{18}\text{F}$ -AV45"); aislar el  $^{18}\text{F}$ -AV-45; y purificar el  $^{18}\text{F}$ -AV-45. El procedimiento de producir la composición radiofarmacéutica incluye además la etapa de formular el  $^{18}\text{F}$ -AV-45 en una solución acuosa de 0,9 % (p/v) de alcohol etílico-cloruro sódico que comprende alcohol etílico al 10 % (v/v) de la composición total y ascorbato sódico al 5 % (p/v) de la composición total.

Se desvela una composición radiofarmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto radiomarcado con  $^{18}\text{F}$ , al menos aproximadamente 1,0 % (v/v) de alcohol etílico, y al menos aproximadamente 0,1% (p/v) de ascorbato sódico, en la que la composición radiofarmacéutica se descompone a una velocidad medida in vitro que corresponde sustancialmente a lo siguiente: (a) de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 % de la descomposición total después de aproximadamente 2 horas de medición; (b) de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 % de la descomposición total después de aproximadamente 10 horas de medición; (c) de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 % de la descomposición total después de aproximadamente 15 horas de medición; y (d) de no más de aproximadamente 25 % de la descomposición total después de aproximadamente 24 horas de medición.

La invención implica procedimientos de síntesis de un precursor tosilato de la estirilpiridina radiomarcada con  $^{18}\text{F}$ , AV-105 (mostrada en la Fig. 1). El procedimiento de síntesis de AV-105 utiliza un tosilato primario en lugar de un mesilato primario como grupo saliente activo. El uso del precursor tosilato para radiofluoración es beneficioso, al menos por la razón de que el tosilato generado durante la reacción de radiofluoración se elimina fácilmente por medios cromatográficos del producto de formación de imágenes radiomarcado con  $^{18}\text{F}$ . La FIG. 1 representa una síntesis inicial de AV-105 y una síntesis de AV-45 frío. El uso de p-toluenosulfonato (tosilato) como grupo principal activo elimina la necesidad de metanosulfonato (mesilato), que no es preferente debido a propiedades genotóxicas del ácido metanosulfónico, un producto secundario formado cuando se utiliza mesilato. Además, el ácido p-toluenosulfónico se detecta más fácilmente que el ácido metanosulfónico y, por tanto, puede purificarse más fácilmente mediante cromatografía líquida con detección UV. Como se muestra adicionalmente en la Fig. 1, se incluye 4-dimetilaminopiridina (DMAP) en la etapa de protección de Boc (6-7) y la etapa de tosilación (8) para producir AV-105. La inclusión de DMAP en la etapa de tosilación da como resultado una reducción en la cantidad de tiempo requerida para la conversión completa del material de partida. La presencia de DMAP también inhibe la descomposición en tiempos de reacción prolongados. Este material sintético es capaz de producir cantidades pequeñas (por ejemplo, un gramo) de AV-105, sin embargo, no era fácilmente escalable para la producción de 50 gramos o cantidades mayores

de AV-105.

Un procedimiento de síntesis alternativo para AV-105 se ilustra en la Fig. 2. Este procedimiento de síntesis convergente usa cloruro de p-toluenosulfonil en vez del típico cloruro de metanosulfonilo para generar un pseudo-haluro. El uso de la reacción de Heck como se muestra en la Fig. 2 aumenta la convergencia de síntesis, haciendo de ese modo la síntesis más eficiente y conduciendo a rendimientos mayores. Sin embargo, los rendimientos presentados en las Figs. 1 y 2 son sólo para fines ilustrativos y no representan los rendimientos máximos obtenibles. Como puede apreciarse por un experto en la técnica, los procedimientos sintéticos para producir AV-105 descritos en el presente documento pueden optimizarse aún más mediante el uso de técnicas de purificación aplicadas a los reactivos intermedios o el AV 105 en sí. Dichas técnicas pueden incluir, por ejemplo, recristalización, extracción disolvente-disolvente o procedimientos de separación cromatográfica de columna capaces de eliminar pequeñas cantidades de impurezas de reactivos o productos secundarios de reacción. Sin embargo, los procedimientos descritos en el presente documento son capaces de producir AV -105 en un 40 % o un mayor rendimiento total con una pureza de más de aproximadamente 95 %.

La radiosíntesis conforme a la invención que usa un tosilato de alquilo primario para producir el producto radiofarmacéutico  $^{18}\text{F}$ -AV-45 que se une a  $\beta$ -amiloide se muestra en la Fig. 3. Después del procedimiento de radiomarcaje de aspectos de la invención,  $^{18}\text{F}$ - AV-45 (marcado como Fórmula II en la Fig. 3) se formula en una solución salina. La solución salina comprende 10 % (v/v) de alcohol etílico y 0,5 % (p/v) de ascorbato de sodio y tiene un pH entre 4,5 y 8,0. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, la presencia de ascorbato de sodio minimiza la radiolisis durante la purificación del  $^{18}\text{F}$ -A V-45 bruto y en el diluyente del producto final para aumentar la estabilidad y período de validez. En una realización de la invención, la concentración nominal de ascorbato de sodio es 0,5% (p/v).

Se desvela también un procedimiento para la detección de una enfermedad neurodegenerativa en un paciente que incluye administración de una composición radiofarmacéutica capaz de unirse a una diana asociada con una enfermedad neurodegenerativa que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de formación de imágenes de amiloide radiomarcado con  $^{18}\text{F}$ , tal como  $^{18}\text{F}$ -AV-45, o un producto radiofarmacéutico alternativo de unión al amiloide marcado con F-18, con 10 % (v/v) de alcohol etílico, y 0,5 % (p/v) de ascorbato sódico al paciente; formación de imágenes de una parte del paciente, que comprende una región del paciente en el que se espera que el objetivo se posicione; y detección de la diana. La región del paciente puede incluir al menos una parte del cerebro.

La composición radiofarmacéutica puede usarse en el diagnóstico de enfermedad neurodegenerativa tal como, por ejemplo, demencia, deterioro cognitivo, enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EP), demencia con cuerpos de Lewy (DCL), demencia vascular (DVA), y combinaciones de los mismos.

La composición farmacéutica radiomarcada por  $^{18}\text{F}$  se puede administrar por cualquier procedimiento conocido en la técnica. Por ejemplo, en un aspecto particular, la composición radiofarmacéutica puede administrarse por inyección. En particular, procedimientos de administración pueden incluir, pero sin limitarse a, inyección intravascular, inyección intravenosa, inyección intraperitoneal, inyección subcutánea, e inyección intramuscular. La composición farmacéutica radiomarcada con  $^{18}\text{F}$  también se puede administrar en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como una administración intravenosa. En algunas realizaciones, la composición radiofarmacéutica se puede preparar en una jeringa de dosis unitaria que contiene una cantidad apropiada del producto radiofarmacéutico.

Se puede obtener formación de imágenes de los productos farmacéuticos radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  usando cualquier técnica adecuada conocida en la materia incluyendo la tomografía por emisión de positrones (TEP), tomografía computarizada por emisión de fotón único (TCEFU), TEP con la formación de imágenes simultáneas por tomografía computarizada (TEP/TC), TEP con formación de imágenes simultáneas por resonancia magnética (TEP/RM) o una combinación de las mismas.

Las composiciones radiofarmacéuticas con  $^{18}\text{F}$  poseen tanto alta pureza radioquímica como alto rendimiento radiosintético. Los períodos de validez de los productos farmacéuticos radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  pueden variar y pueden depender de diversos aspectos del procedimiento. En general, los períodos de validez de los productos farmacéuticos radiomarcados con  $^{18}\text{F}$  son superiores a 8 horas después de la producción cuando se formulan en las composiciones descritas en el presente documento. Se ha desvelado también una formulación del compuesto marcado con  $^{18}\text{F}$  que es segura para la administración a seres humanos y estable a la radiolisis u otra degradación química durante el período de tiempo (por ejemplo, de hasta 8 a 10 horas) de envío a los hospitales u otros centros de formación de imágenes. Por ejemplo, en una realización, una composición radiofarmacéutica  $^{18}\text{F}$ -AV- 45 que comprende alcohol etílico y ascorbato de sodio mantiene la estabilidad (más de 90 % PCR) hasta 20 horas post-producción.

### Ejemplos

Con el fin de que la invención desvelada en el presente documento pueda entenderse de manera más eficiente, se proporcionan los siguientes ejemplos. Estos ejemplos son para fines ilustrativos.

#### Ejemplo 1.0. Síntesis del precursor de tosilato AV-105 a $^{18}\text{F}$ -AV-45.

La vía de síntesis para la síntesis amplificada del precursor tosilato (E)-2-(2-(2-(5-(4-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)estiril)piridin-2-iloxi)etoxi)etoxi)etil 4-metilbencenosulfonato

("AV-105") de ((E)-4-(2-(6-(2-(2-[<sup>18</sup>F] fluoroetoxi)etoxi)etoxi)piridin-3-il)vinil)-N-metilbencenamina) (<sup>18</sup>F-AV-45") de acuerdo con una realización de la invención se muestra en la Fig. 2. Se preparó vinilnilina protegida **10** con mono Boc agitando vigorosamente vinilnilina con dicarbonato de di-*tert*-butilo en agua a temperatura ambiente durante 2 horas. Se precipitó vinilnilina protegida **10** con mono Boc y se filtró para proporcionar un rendimiento del 98 %, que se usó sin purificación adicional. La metilación del intermedio usando hidruro de sodio y yoduro de metilo en dimetilformamida (DMF) proporcionó un producto bruto *tert*-Butil metil (4-vinilfenil)carbamato **11** (rendimiento de 88 %), que también se usó sin purificación adicional. Se alquiló 2-Bromo-5-yodopiridina con trietilenglicol usando *tert*-butóxido de potasio. Se usaron al menos 4 equiv de trietilenglicol por yodopiridina para asegurar que el producto monoalquilado 2-(2-(2-(5-yodopiridin-2-iloxi)etoxi)etoxi) etanol **13** era el producto principal. El producto mono-alquilado **13** (rendimiento de 88 %) no se purificó y se usó directamente en la etapa de reacción d. Se llevó a cabo una reacción de Heck entre el producto bruto **11** y el producto monoalquilado **13** usando acetato de paladio, bromuro de tetrabutilamonio y carbonato de potasio en DMF para dar la estirilpiridina **14**, que se purificó por cromatografía instantánea de media presión Biotage (55 % de rendimiento). Se realizó tosilación de la estirilpiridina **14** con cloruro de tosilato, trietilamina, y DMAP en DCM para obtener AV-105, que se purificó por cromatografía instantánea a presión media Biotage. El rendimiento global partiendo de 2-bromo-5-yodopiridina fue 40 % (3 etapas).

#### Ejemplo 1.1. *tert*-butil 4-vinilfenilcarbamato.

Se agitaron vinilnilina (3,75 g, 31,4 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (7,55 g, 34,6 mmol) vigorosamente en agua (23 ml) a temperatura ambiente durante dos horas. Los precipitados se filtraron, y la torta resultante del filtrado se disolvió nuevamente en acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para obtener vinilnilina bruta **5** protegida con monoBoc (6,75 g, 98 %) como un sólido rosado, que puede usarse en la siguiente etapa sin purificación adicional.

#### Ejemplo 1.2. *tert*-Butil metil(4-vinilfenil)carbamato.

Bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió hidruro de sodio (1,11 g 46,2 mmol) en DMF anhidro (80 ml), y la suspensión se enfrió a 0° C usando un baño de hielo. La vinilnilina protegida **10** con monoBoc (6,75 g, 30,8 mmol) disuelta en DMF anhidro (30 ml) se añadió en 30 minutos a través de un embudo adicional. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente, y se añadió yoduro de metilo (8,75 g, 61,6 mmol) en 30 minutos usando una jeringa. Después de agitar a temperatura ambiente durante otras 1,5 horas, la mezcla se vertió sobre hielo (200 g) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se separó de la capa acuosa, se lavó con agua (100 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para obtener producto bruto **11** (6,3 g, 88 %) como un aceite rojizo.

#### Ejemplo 1.3. 2-(2-(2-(5-[yodopiridin-2-iloxi)etoxi)etoxi)etanol.

Se añadió *tert*-butóxido de potasio (869 mg, 7,7 mmol) en porciones a una solución de 2-bromo-5-yodopiridina (2 g, 7,04 mmol) y metilenglicol (4,23g, 28,1 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (40 ml). La mezcla de reacción se calentó después a reflujo durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente THF. El concentrado se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y después con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentraron a presión reducida para obtener el producto mono-alquilado 2-(2-(2-(5-yodopiridin-2-iloxi)etoxi)etoxi)etanol **13** (2,2 g, 88 %) como un aceite amarillento claro que solidificó después de asentarse durante una noche a temperatura ambiente.

#### Ejemplo 1.4. (E)-*tert*-butil 4-(2-(6-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)piridin-3-il)vinil)fenil(metil)carbamato.

Las parejas de acoplamiento *tert*-butil metil(4-vinilfenil)carbamato **11** (1,29 g, 5,55 mmol) y 2-(2-(2-(5-yodopiridin-2-iloxi)etoxi)etoxi)etanol **13** (1,96 g, 5,55 mmol), junto con acetato de paladio (62,3 mg, 0,278 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (5,53 g, 16,65 mmol), y carbonato potásico (3,83 g, 27,75 mmol) se añadieron a DMF anhidro (80 ml). La mezcla de reacción se degasificó con N<sub>2</sub> durante 5 minutos y se calentó a 100 °C durante una noche. El volumen de reacción se redujo 50 % bajo vacío, y la mezcla se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (400 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo adicional (150 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea a presión media Biotage (45 % de acetato de etilo en hexanos; 65 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar (E)-*tert*-butil 4-(2-(6-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)piridin-3-il)vinil)fenil(metil)carbamato **14** (1,4 g, 55 %).

#### Ejemplo 1.5. (E)-2-(2-(2-(5-(4-(*tert*-butoxicarbonil(raetil)amino)estiril)piridin-2-iloxi)etoxi)etoxi)etil 4-metilbencenosulfonato (AV 105).

El (E)-*tert*-butil 4-(2-(6-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)piridin-3-il)vinil)fenil(metil)carbamato **14** (1,3 g, 2,83 mmol) se disolvió en DCM (50 ml) seguido de la adición de cloruro de toluensulfonilo (1,08 g, 5,68 mmol), trietilamina (0,86 g, 8,49 mmol), y DMAP (24 mg, 0,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió agua (50 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró a presión reducida, y se purificó por cromatografía en columna instantánea a presión media Biotage (se comienza en acetato de etilo 30 % en hexano y se asciende hasta acetato de etilo 40 % en hexano) para obtener el compuesto

AV-105 (1,5 g, 86 %) como un aceite de color amarillo, claro, que con el tiempo se solidificó después de unos días al vacío.

**Ejemplo 2.0. Radiosíntesis del <sup>18</sup>F-AV-45 a partir del AV-105.**

5 La actividad fluoruro [<sup>18</sup>F] se retuvo en un cartucho de intercambio aniónico y se eluyó al vaso de reacción usando solución acuosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (carbonato de potasio y Kryptofix) y CH<sub>3</sub>CN. La actividad eluída se secó al vacío. El fluoruro [<sup>18</sup>F] se secó adicionalmente mediante la adición de CH<sub>3</sub>CN al vaso de reacción, y el azeótropo agua-CH<sub>3</sub>CN se evaporó con calentamiento. Se añadió AV-105 (1,5 mg en 2,0 ml de DMSO) al vaso de reacción. La mezcla del vaso se calentó a 110-120 °C para la reacción de radiomarcado con <sup>18</sup>F. Se añadió una solución de HCl 3M al vaso, y la mezcla resultante se calentó a 120 °C durante 5 minutos para eliminar el grupo N-Boc. Después de enfriar, se añadió 10 una solución de NaOH 1M para neutralización. La solución se cargó en un cartucho de fase inversa. El <sup>18</sup>F-AV-45 bruto aislado en el cartucho se lavó con aproximadamente 4 ml de agua para inyección (API) que contiene 5 % p/v de ascorbato de sodio. A continuación, el <sup>18</sup>F-AV-45 se eluyó usando 1,5 ml de CH<sub>3</sub>CN en un depósito que contiene 2 ml de API que contiene 5% p/v de ascorbato de sodio y 1 ml de disolvente para cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). A continuación, el <sup>18</sup>F-AV-45 se cargó en una columna semi-preparativa para HPLC y se sometió a 15 purificación. La fracción de HPLC que contiene el <sup>18</sup>F-AV-45 purificado se recogió en un depósito que contiene 20 ml de API que contiene 0,5 % p/v de ascorbato de sodio. La solución diluida se pasó por un cartucho SEP-PAK® C-18 y el <sup>18</sup>F-AV-45 retenido se lavó con 15 ml de API que contiene 0,5 % p/v de ascorbato de sodio. El <sup>18</sup>F-AV-45 se eluyó del cartucho SEP-PAK® Light C-18 usando 1 ml de EtOH (USP) en 9 ml de 0,9 % para inyección de cloruro de sodio (estéril, USP) que contiene 0,5 % p/v de ascorbato de sodio (USP). Esta solución se administró a continuación a través de un filtro de esterilización de 0,22 µm en un recipiente estéril pre-ondulado sellado con tabique de 10 o 30 ml. El medicamento <sup>18</sup>F-AV-45 puede diluirse con inyección de cloruro sódico (0,9 %, USP, estéril) que contiene NMT, 10 % 20 v/v de EtOH (USP) y 0,5 % p/v de ascorbato de sodio (USP).

**Ejemplo 3.0. Formulación para la solubilización de <sup>19</sup>F-AV-45 y la estabilización de <sup>18</sup>F-AV-45.**

25 La formulación/composición radiofarmacéutica <sup>18</sup>F-AV-45 se evaluó para determinar la solubilidad de <sup>19</sup>F-AV-45 no radiactivo, que también se forma en cantidades de 1 a 5 µg/ml durante la radiosíntesis de <sup>18</sup>F-AV-45 debido a la presencia de pequeñas cantidades de fluoruro <sup>19</sup>F a partir de tubos, válvulas y otras fuentes en el sistema de radiosíntesis. En ausencia de etanol en la composición, se puede observar materia en partículas debido a la baja solubilidad de <sup>19</sup>F-AV-45. Se evaluó, por tanto, la adición de 10 % de etanol a la composición radiofarmacéutica, para 30 determinar si la solubilidad de <sup>19</sup>F-AV-45 fue suficiente para evitar la posibilidad de formación de precipitado. El límite de solubilidad de la composición del medicamento AV-45 (10 % (v/v) de EtOH y 0,5 % (p/v) de ascorbato de sodio en 0,9 % de cloruro de sodio acuoso) se determinó que era de 17 µg/ml a temperatura ambiente. Se apreció un precipitado visible en soluciones con concentraciones ≥ 22 µg/ml. Muestras preparadas a concentraciones ≤ 20 µg/ml se evaluaron mediante análisis HPLC después de la centrifugación. Muestras con ≤ 20 µg/ml también se ensayaron 35 después del almacenamiento durante una semana a temperatura ambiente. No hubo cambio en la concentración después de una semana de almacenamiento a temperatura ambiente.

Las composiciones radiofarmacéuticas <sup>18</sup>F-AV-45 de realizaciones de la invención son notablemente estables a la radiólisis o a la degradación química. El ascorbato de sodio se usa para minimizar la radiólisis durante la purificación de <sup>18</sup>F-AV-45 y en la solución final de medicamento para aumentar la estabilidad y período de validez. El etanol al 1-10 40 % (v/v) en solución acuosa ayuda en la solubilización de <sup>18</sup>F-AV-45. Para demostrar la estabilización de <sup>18</sup>F-AV-45 en el medicamento final, las composiciones de investigación fueron fabricadas con y sin ascorbato de sodio. Las composiciones se analizaron al final de la síntesis (FDS) usando HPLC inversa, equipada tanto con un detector (UV) ultravioleta como con detector radioquímico. La pureza radioquímica de <sup>18</sup>F-AV-45 se controló mediante HPLC con detección radiométrica y la pureza de <sup>19</sup>F-AV-45 se controló mediante HPLC con detección UV en el medicamento por 45 normalización de porcentaje de área. Los valores de porcentaje de área tanto para el análisis radioquímico como para el ultravioleta se muestran en las Tablas 1 y 2.

En FDS, la pureza radioquímica de la composición de <sup>18</sup>F-AV-45 preparada sin ascorbato de sodio fue 84 % y se descompuso aún más, de tal manera que a las 2 horas la pureza fue de 80 %. La pureza de la composición del <sup>18</sup>F-AV-45 fabricado con ascorbato de sodio fue significativamente mayor. En FDS, la pureza fue 96 % con descomposición insignificante a las 2 horas post FDS (pureza del 95 %).

50 **Tabla 1.** Análisis del porcentaje de pureza radioquímica de inyección de <sup>18</sup>F-AV-45 al final de la síntesis (FDS)

Análitos radiactivos	AV4520080304		AV4520080603	
	Fabricados sin ascorbato de sodio (444 MBq/ml)		Fabricados con ascorbato de sodio (1036 MBq/ml)	
Tiempo	FDS	2 horas después de FDS	FDS	2 horas después de FDS
Pureza (%) de <sup>18</sup> F AV-45	84 %	80 %	96 %	95 %

(continuación)

Analitos radiactivos	<b>AV4520080304</b> Fabricados sin ascorbato de sodio (444 MBq/ml)		<b>AV4520080603</b> Fabricados con ascorbato de sodio (1036 MBq/ml)	
	FDS	2 horas después de FDS	FDS	2 horas después de FDS
Incógnita 1 (RRT =0,25)	ND	ND	2 %	3 %
Incógnita 2 (RRT =0,31)	2 %	4 %	ND	ND
Incógnita 3 (RRT =0,36)	ND	ND	2 %	2 %
Incógnita 4 (RRT =0,40)	14 %	16 %	ND	ND

El ascorbato de sodio tenía un efecto de estabilización similar sobre  $^{19}\text{F-AV-45}$  y minimiza la formación de impurezas no radiactivas detectadas por UV, como se muestra en la Tabla 2.

- 5 **Tabla 2.** Análisis de pureza de  $^{19}\text{F-AV-45}$  por UV en la inyección de  $^{18}\text{F-AV-45}$  por porcentaje de área al final de la síntesis (FDS) y dos horas después de FDS\*

Analitos UV A5 a 350 nm	<b>AV4520080304</b> Fabricados sin ascorbato de sodio (444 MBq/ml)		<b>AV4520080603</b> Fabricados con ascorbato de sodio (1036 MBq/ml)	
	FDS	2 horas después de FDS	FDS	2 horas después de FDS
% de $^{19}\text{F-AV-45}$ (RRT =1,00)	83 %	76 %	100 %	100 %
Incógnita 1 (RRT =0,37)	6 %	8 %	ND	ND
Incógnita 2 (RRT =0,36)	1 %	1 %	ND	ND
Incógnita 3 (RRT =0,81)	4 %	4 %	ND	ND
Incógnita 4 (RRT =0,92)		1 %	ND	ND
Incógnita 5 (RRT =0,95)	5 %	5 %	ND	ND
Incógnita 6 (RRT =1,11)	ND	2 %	ND	ND

\*Sólo se incluyen en esta tabla las impurezas mayores o iguales al 1 %

- 10 La tabla 3 muestra la estabilidad prolongada del producto radiofarmacéutico  $^{18}\text{F-AV-45}$  en aproximadamente el 10 % (v/v) de etanol en solución salina normal que contiene 0,5 % (p/v) de ascorbato de sodio. Como se ha señalado, la pureza radioquímica del compuesto con  $^{18}\text{F}$  se mantiene hasta aproximadamente 20 horas después de producción.

**Tabla 3.** Estabilidad prolongada de la inyección de  $^{18}\text{F-AV-45}$  fabricado y formulado con ascorbato de sodio al 0,5 %

Número de lote	Condiciones de almacenamiento	% de RCP al FDS	% de RCP (post FDS)
AV4520071217_1	Temperatura Ambiente	99 %	99 % (21 horas)
AV4520071220_1	Temperatura Ambiente	99 %	100 % (17 horas)
AV4520080114_1	Temperatura Ambiente	100 %	100 % (20 horas)

5 Se realizó un estudio adicional para demostrar la estabilidad del producto radiofarmacéutico  $^{18}\text{F}$ -AV-45 en 10 % (v/v) de etanol en solución salina normal que contiene 0,5 % (p/v) de ascorbato de sodio cuando se almacena en FLUROTEC®. La estabilidad del medicamento se evaluó en tres lotes de fabricación separados de  $^{18}\text{F}$ -AV-45. Los viales se almacenaron en posición vertical e invertida a temperatura ambiente y a temperaturas de 40 °C, y en posición vertical a 50 °C. El medicamento fue muestreado a intervalos específicos durante un período de prueba de 12 horas y se evaluó para determinar pureza radioquímica y resistencia. El RCP constante en 12 horas y <5 % de desviación de la resistencia del medicamento a todas las temperaturas ensayadas demuestra la estabilidad de la sustancia farmacológica en el medicamento así como la interacción mínima de la sustancia farmacológica con el tapón del vial.

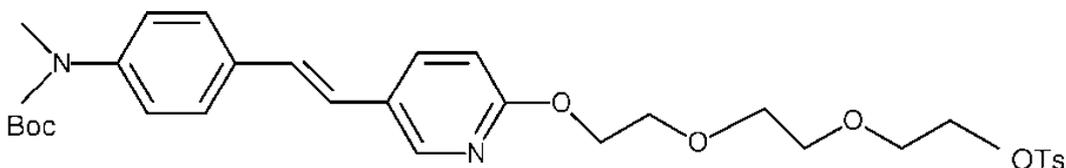
## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de producción de una composición radiofarmacéutica para formación de imágenes de enfermedades neurodegenerativas del cerebro por tomografía por emisión de positrones (TEP) que comprende:

5 una cantidad eficaz de ((E)-4-(2-(6-(2-(2-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroetoxi)etoxi)etoxi)piridin-3-il)vinil)-N-metilbencenamina);  
10,0 % (v/v) de alcohol etílico; y  
0,5 % (p/v) de ascorbato sódico,  
en 0,9 % (p/v) de cloruro sódico acuoso,  
en el que el procedimiento comprende las etapas de:

10 preparación de un compuesto de vinilnilina protegida con mono Boc;  
convertir el compuesto de vinilnilina en un derivado de carbamato de metilo, t-butilo;  
hacer reaccionar 2-halo 5-yodopiridina con trietilenglicol;  
hacer reaccionar el derivado de carbamato de metilo, t-butilo con el compuesto resultante de la etapa de  
reacción de 2-halo 5-yodopiridina con trietilenglicol para producir (E)-terc-butil  
15 4-(2-(6-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)piridin-3-il)vinil)fenil(metil)carbamato; y  
hacer reaccionar el (E)-terc-butil 4-(2-(6-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)piridin-3-il)vinil)fenil(metil)carbamato  
con cloruro de tosilo para formar sulfonato de  
(E)-2-(2-(2-(5-(4-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)estiril)piridin-2-ilo)etoxi)etoxi)etil 4-metilbenceno;  
hacer reaccionar sulfonato de  
20 (E)-2-(2-(2-(5-(4-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)estiril)piridin-2-ilo)etoxi)etoxi)etil 4-metilbenceno y un ión  
fluoruro [<sup>18</sup>F] en solución de dimetilsulfóxido (DMSO) o disolvente aprótico de alto punto de ebullición para  
producir (E)-4-(2-(6-(2-(2-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroetoxi)etoxi)etoxi)piridin-3-il)vinil)-N-metilbencenamina);  
aislar la (E)-4-(2-(6-(2-(2-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroetoxi)etoxi)etoxi)piridin-3-il)vinil)-N-metilbencenamina);  
purificar la (E)-4-(2-(6-(2-(2-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroetoxi)etoxi)etoxi)piridin-3-il)vinil)-N-metilbencenamina); y  
25 formular la (E)-4-(2-(6-(2-(2-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroetoxi)etoxi)etoxi)piridin-3-il)vinil)-N-metilbencenamina) en una  
solución acuosa de cloruro sódico-alcohol etílico al 0,9 % (p/v) que comprende alcohol etílico al 10,0 % (v/v) de  
la composición total y ascorbato sódico al 0,5 % (p/v) de la composición total.

2. Un compuesto de fórmula



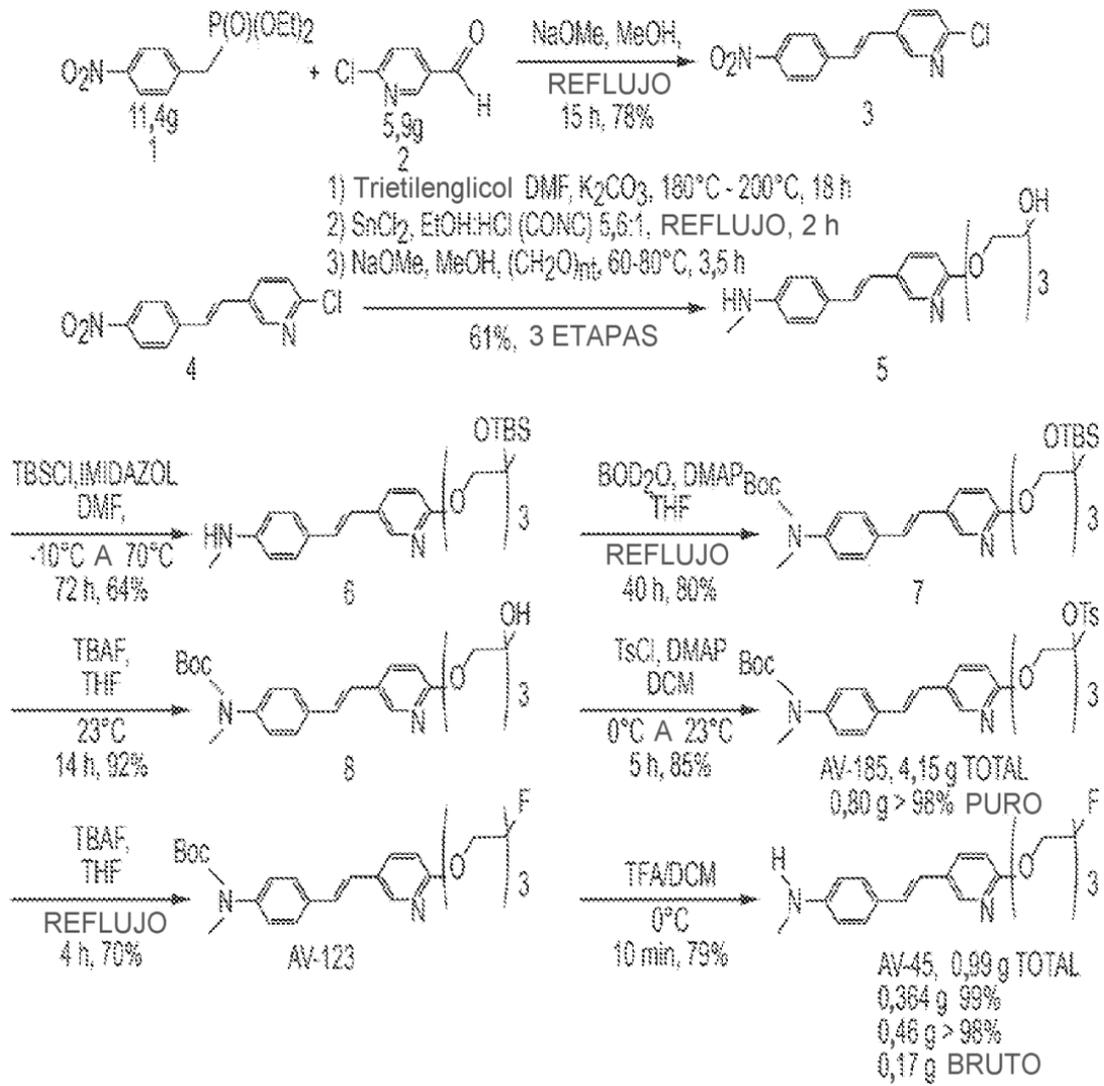
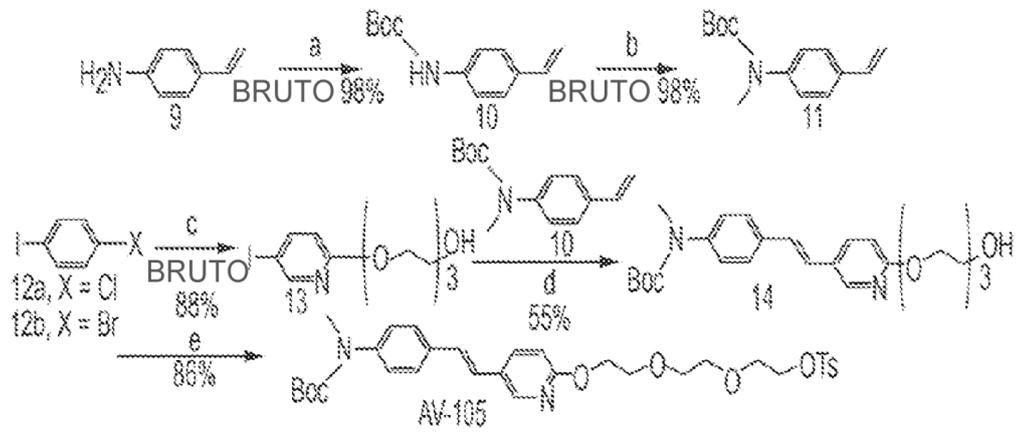


FIG. 1



a) (Boc)<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>O, t.a.; b) NaH, CH<sub>3</sub>I, DMF; c) KO<sup>t</sup>Bu, THF, trietilenglicol; d) Pd(OAc)<sub>2</sub>, TBAB, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 90 °C, 4h; e) TsCl, TEA, DCM, DMAP.

FIG. 2



1. Eluir fluoruro F-18 con K222 y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en agua.
2. Secar bajo gas inerte y vacío.
3. Añadir CH<sub>3</sub>CN, evaporar bajo gas inerte y vacío.
4. Añadir 1,5 mg de AV-105 en 2 ml de DMSO, calentar a 110-120 °C
5. Añadir HCl 3M, calentar a 120 °C
6. Añadir NaOH 1M para neutralizar
7. Retener sobre cartucho de fase inversa
8. Eluir, purificar por HPLC prep, retener sobre cartucho de fase inversa y formular en EtOH ≤ 10 % en una solución acuosa de NaCl al 0,9 % que contiene ascorbato de sodio al 0,5 %

FIG. 3