

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 414**

51 Int. Cl.:

A61K 51/04 (2006.01)

C07B 59/00 (2006.01)

C07D 213/63 (2006.01)

C07D 213/64 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.05.2011 PCT/EP2011/058786**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.12.2011 WO11151273**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.05.2011 E 11723186 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2017 EP 2590683**

54 Título: **Procedimiento para la producción de ligandos de amiloide beta marcados con F-18**

30 Prioridad:

04.06.2010 EP 10164950

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

20.02.2018

73 Titular/es:

**PIRAMAL IMAGING SA (100.0%)
Route de l'Ecole 13
1753 Matran, CH**

72 Inventor/es:

**BERNDT, MATHIAS;
FRIEBE, MATTHIAS;
HULTSCH, CHRISTINA;
SAMSON, FABRICE;
PATT, MARIANNE;
SCHILDAN, ANDREAS y
SMUDA, CHRISTOPH**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 655 414 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 producción de ligandos de amiloide beta marcados con F-18.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a procedimientos que proporcionan acceso a derivados (aril/heteroaril vinil)-fenil-metil-amina [F-18]fluoropegilados.

10 **Antecedentes**

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo progresivo marcado por la pérdida de memoria, cognición y estabilidad conductual. La EA se define patológicamente por placas seniles extracelulares que comprenden depósitos fibrilares de péptido beta-amiloide (A β) y ovillos neurofibrilares que comprenden filamentos helicoidales emparejados de tau hiperfosforilada. Los péptidos A β que comprenden 39 a 43 aminoácidos se derivan de la proteína precursora del amiloide (PPA), de mayor tamaño. En la ruta amiloidogénica, los péptidos A β son escindidos de PPA mediante la proteólisis secuencial por beta- y gamma-secretasas. Los péptidos A β son liberados en forma de proteínas solubles y se detectan a nivel bajo en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en el cerebro en envejecimiento normal. Durante el proceso de la EA, los péptidos A β se agregan y forman depósitos de amiloide en el parénquima y vasculatura del cerebro, que pueden detectarse post-mórtem en forma de placas difusas y seniles y amiloides vasculares durante el examen histológico (para una revisión reciente ver Blennow et al., Lancet 368(9533):387-403, 29 de julio de 2006).

La enfermedad de Alzheimer (EA) se está convirtiendo en un gran problema sanitario y socioeconómico en todo el mundo. Se están realizando grandes esfuerzos para desarrollar técnicas y procedimientos destinados a la detección temprana y el tratamiento eficaz de la enfermedad. Actualmente el diagnóstico de la EA en un contexto clínico de trastornos de la memoria académico es exacto en aproximadamente 85% a 90% de los casos (Petrella J.R. et al., Radiology 226:315-36, 2003). Se basa en la exclusión de una diversidad de enfermedades que causan síntomas similares y en el examen neurológico y psiquiátrico cuidadoso, así como en el ensayo neuropsicológico.

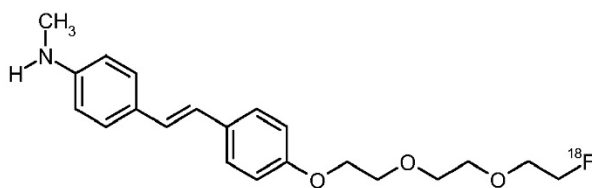
La obtención de imágenes moleculares presenta el potencial de detectar la progresión de la enfermedad o la eficacia terapéutica antes que la mayoría de procedimientos convencionales en los campos de la neurología, oncología y cardiología. De entre varias prometedoras tecnologías de obtención de imágenes moleculares, tales como las imágenes ópticas, IRM, SPECT y PET, PET resulta de particular interés para el desarrollo de fármacos debido a su elevada sensibilidad y capacidad para proporcionar datos cuantitativos y cinéticos.

Por ejemplo, entre los isótopos emisores de positrones se incluyen, por ejemplo, carbono, yodo, nitrógeno y oxígeno. Estos isótopos pueden sustituir a sus contrapartidas no radioactivas en los compuestos diana para producir trazadores de PET que presentan propiedades biológicas similares. De entre estos isótopos, F-18 es un isótopo de marcaje preferente debido a su semivida de 110 min, que permite la preparación de trazadores diagnósticos y el posterior estudio de procesos bioquímicos. Además, su baja energía de β^+ (634 keV) también resulta ventajosa.

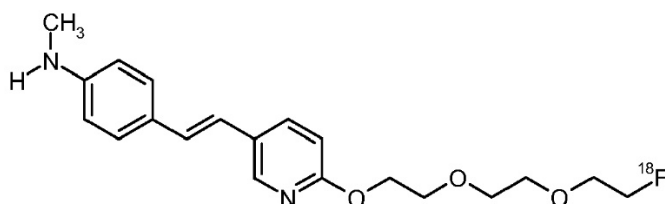
El examen histológico post-mórtem del cerebro todavía es el único diagnóstico definitivo de la enfermedad de Alzheimer. De esta manera, la detección in vivo de una característica patológica de la enfermedad (el depósito de agregados de amiloide en el cerebro) se cree que presenta un fuerte impacto sobre la detección temprana de la EA y la diferencia de otras formas de demencia. Además, la mayoría de las terapias modificadoras de la enfermedad que están en desarrollo están destinadas a reducir la carga amiloide en el cerebro. De esta manera, la obtención de imágenes de la carga de amiloide en el cerebro podría proporcionar una herramienta esencial para la estratificación de los pacientes y el seguimiento del tratamiento (para una revisión reciente ver Nordberg, Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 35(supl. 1):S46-50, marzo de 2008).

Además, también es conocido que los depósitos de amiloide desempeñan un papel en las amiloidosis, en los que las proteínas amiloides (por ejemplo tau) se depositan anormalmente en diferentes órganos y/o tejidos, causando enfermedad. Para una revisión reciente, ver Chiti et al., Annu. Rev. Biochem. 75:333-66, 2006.

Las (aril/heteroaril vinil)-fenil-metil-aminas fluoropegiladas, tales como 4-[(E)-2-(4-{2-[2-(2-fluoroetoxi)etoxi]etoxi}fenil)vinil]-N-metilanilina y 4-[(E)-2-(6-{2-[2-(2-fluoroetoxi)etoxi]etoxi}piridín-3-il)vinil]-N-metilanilina han sido marcadas con flúor F-18 y están cubiertas por las solicitudes de patente n° WO2006/066104, n° WO2007/126733 y son miembros de las familias de patentes correspondientes.



4-[(E)-2-(4-{2-[2-(2-[F-18]fluoroetoxi)etoxi]etoxi}fenil)vinil]-N-metilanilina



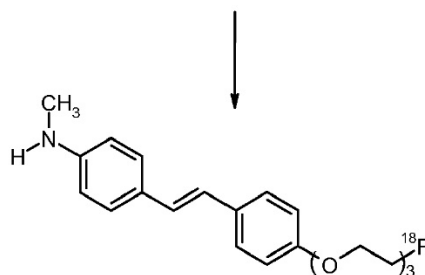
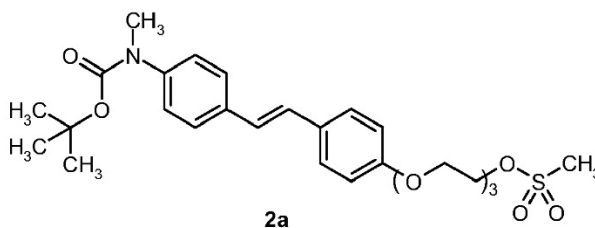
4-[(E)-2-(6-{2-[2-(2-[F-18]fluoroetoxi)etoxi]etoxi}piridín-3-il)vinil]-N-metilanilina

- 5 Se ha informado en la literatura de la utilidad de dichos radiotrazadores para la detección de placas A β (W. Zhang et al., Nuclear Medicine and Biology 32:799-809, 2005; C. Rowe et al., Lancet Neurology 7:1-7, 2008; S.R. Choi et al., The Journal of Nuclear Medicine 50:1887-1894, 2009).

10 Para que la utilización de dichos diagnósticos con marcaje de F-18 no se encuentre limitada, se requieren procedimientos que permitan una fabricación robusta y segura de los trazadores con marcaje F-18. Además, dichos procedimientos deberían proporcionar un rendimiento elevado de la síntesis global a fin de permitir la producción de cantidades del diagnóstico para suministrar el radiotrazador, a pesar de la semivida de 110 min, a instalaciones sin ciclotrón o a instalaciones de producción de radiofarmacéuticos.

- 15 Se ha descrito anteriormente la síntesis de (aril/heteroaril vinil)-fenil-metil-aminas fluoropegiladas marcadas con F-18 que parten de los precursores mesilato y tosilato utilizados comúnmente:

4-[(E)-2-(4-{2-[2-(2-[F-18]fluoroetoxi)etoxi]etoxi}fenil)vinil]-N-metilanilina



4-[(E)-2-(4-{2-[2-(2-[F-18]fluoroetoxi)etoxi]etoxi}fenil)vinil]-N-metilanilina

20

a) W. Zhang et al., Nuclear Medicine and Biology 32:799-809, 2005.

25 Se hicieron reaccionar 4 mg de precursor **2a** (metanosulfonato de 2-[2-(2-{4-[(E)-2-{4-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]-fenil]vinil]fenoxy}etoxi)etoxi]etilo) en 0,2 ml de DMSO con complejo de flúor [F-

18]/kryptofix/carbonato de potasio. El intermediario se desprotegió con HCl y se neutralizó con NaOH. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se secó y se evaporó. El residuo se disolvió en acetonitrilo y se purificó mediante HPLC semipreparativa. Se obtuvo 20% (corregido para descomposición), 11% (no corregido para descomposición), de 4-[(E)-2-(4-{2-[2-(2-[F-18]fluoroetoxi)etoxi]etoxi}fenil)vinil]-N-metilnilina en 90 min.

5

b) Documento nº WO2006/066104

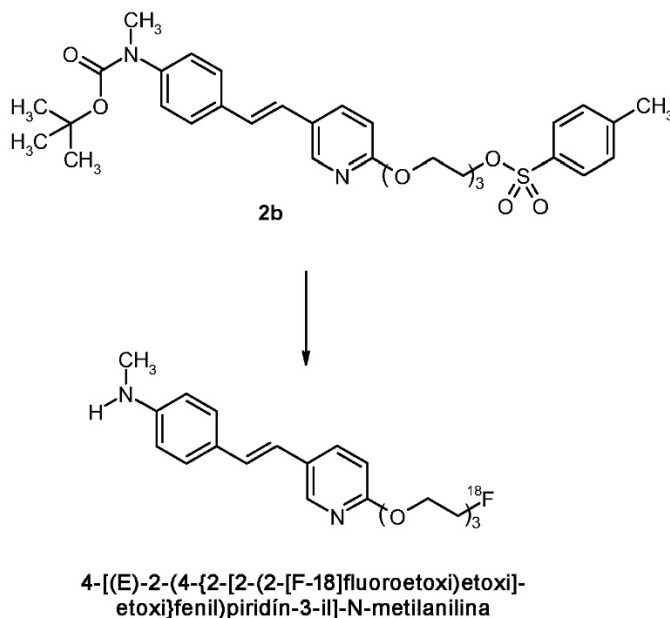
Se hicieron reaccionar 4 mg de precursor **2a** (metanosulfonato de 2-[2-(2-{4-[(E)-2-{4-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]fenil]vinil]fenoxi}etoxi)etoxi]etilo) en 0,2 ml de DMSO con complejo de flúor [F-18]/kryptofix/carbonato de potasio. El intermediario se desprotegió con HCl y se neutralizó con NaOH. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se secó y se evaporó, el residuo se disolvió en acetonitrilo y se purificó mediante HPLC semipreparativa. Se obtuvo 30% (corregido para descomposición), 17% (no corregido para descomposición), de 4-[(E)-2-(4-{2-[2-(2-[F-18]fluoroetoxi)etoxi]etoxi}fenil)vinil]-N-metilnilina en 90 min.

10

15 c) Documento nº US2010/0113763

Se hizo reaccionar **2a** (metanosulfonato de 2-[2-(2-{4-[(E)-2-{4-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]fenil]vinil]fenoxi}etoxi)etoxi]etilo) con reactivo de flúor [F-18] en una mezcla de 500 µl de alcohol terciario y 100 µl de acetonitrilo. Tras la fluoración, se evaporó el disolvente y se añadió una mezcla de HCl y acetonitrilo. Tras la desprotección (calentamiento a una temperatura de entre 100°C y 120°C), la mezcla de producto en bruto se purificó mediante HPLC (C18, 60% de acetonitrilo, 40% de formato amónico 0,1 M).

20



25 a) S.R. Choi et al., The Journal of Nuclear Medicine 50:1887-1894, 2009.

Se hizo reaccionar 1 mg de precursor **2b** (4-metilbencenosulfonato de 2-{2-[2-({5-[(E)-2-{4-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]fenil]vinil]piridín-2-il}oxi)etoxi]etoxi]etilo) en 1 ml de DMSO con complejo de flúor [F-18]/kryptofix/carbonato de potasio. El intermediario se desprotegió con HCl y se neutralizó con NaOH. Se separaron el DMSO y los componentes inorgánicos mediante extracción en fase sólida en cartuchos SepPak light C18 (Waters). El producto en bruto se purificó mediante HPLC semipreparativa. La fracción de producto se diluyó con agua y se pasó por un cartucho SepPak light C18. El radiotrazador se eluyó con etanol. El rendimiento de 4-[(E)-2-(6-{2-[2-(2-[F-18]fluoroetoxi)etoxi]etoxi}piridín-3-il)vinil]-N-metilnilina fue de 10% a 30% (corregido para descomposición).

30

35

El documento nº WO2010/000409 da a conocer un precursor perfluorado no estándar de 4-[(E)-2-(4-{2-[2-(2-[F-18]fluoroetoxi)etoxi]etoxi}fenil)vinil]-N-metilnilina. Se demostró que, después del radiomarcaje con 1,3 GBq de flúor [F-18] puede separarse un exceso de 4,4 µmoles de precursor mediante extracción en fase sólida en una fase estacionaria perfluorada. Sin embargo, el rendimiento del intermediario radiomarcado es de sólo 24% y la desprotección, así como la purificación final para obtener una composición adecuada para la inyección en el paciente no se da a conocer. Además, sigue sin estar claro si el procedimiento descrito resulta adecuado para la ampliación a mayor escala del mismo a los niveles más elevados de radioactividad necesarios para la producción comercial (por ejemplo >50 GBq). Por lo tanto, el foco de la presente invención es un procedimiento en el que pueden utilizarse precursores estándares, tales como mesilatos y tosilatos, se obtienen rendimientos más altos y la ampliación a una escala mayor resulta factible.

40

45

Recientemente, se han descrito procedimientos adicionales para las síntesis de (aril/heteroaril-vinil)fenil-metilaminas fluoropegiladas marcadas con F-18 partiendo de precursores mesilato y tosilato utilizados comúnmente:

5 a) H. Wang et al., Nuclear Medicine and Biology 38:121-127.

Se hicieron reaccionar 5 mg de precursor 2a (metanosulfonato de 2-[2-(2-{4-[(E)-2-{4-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]fenil}vinil]fenoxi)etoxi]etoxi]etilo) en 0,5 ml de DMSO con complejo de flúor [F-18]/kryptofix/carbonato de potasio. El intermediario se desprotegió con HCl y se neutralizó con NaOH. El producto en bruto se diluyó con acetonitrilo/formato amónico 0,1 M (6/4) y se purificó mediante HPLC semipreparativa. Se recogió la fracción de producto, se diluyó con agua, se pasó por un cartucho C18 y se eluyó con etanol, rindiendo 17% (no corregido para descomposición) de 4-[(E)-2-(4-{2-[2-(2-[F-18]fluoroetoxi)etoxi]etoxi]fenil}vinil)-N-metilaniлина en 50 min. En dicho artículo, se describe la conversión de un precursor mesilato no protegido:

15 Se hicieron reaccionar 5 mg de precursor mesilato no protegido (4-metanosulfonato de 2-{2-[2-(4-{(E)-2-[4-(metilamino)fenil}vinil]fenoxi)etoxi]-etoxi]etilo) en 0,5 ml de DMSO con complejo de flúor [F-18]/kryptofix/carbonato de potasio. El producto en bruto se diluyó con acetonitrilo/formato amónico 0,1 M (6/4) y se purificó mediante HPLC semipreparativa. El producto de producto se recogió, se diluyó con agua, se pasó por un cartucho C18 y se eluyó con etanol, rindiendo 23% (no corregido para descomposición) de 4-[(E)-2-(4-{2-[2-(2-[F-18]fluoroetoxi)etoxi]etoxi]fenil}vinil)-N-metilaniлина en 30 min.

20 b) Documento nº WO2010/078370

25 Se hicieron reaccionar 1,5 mg de precursor 2b (4-metilbencenosulfonato de 2-{2-[2-({5-[(E)-2-{4-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]-fenil}vinil]piridín-2-il}oxi)etoxi]etoxi]etilo) en 2 ml de DMSO con complejo de flúor [F-18]/kryptofix/carbonato de potasio. El intermediario se desprotegió con HCl y se diluyó con solución de NaOH al 1% para la neutralización. La mezcla se cargó en un cartucho de fase inversa. El cartucho se lavó con agua (que contenía ascorbato sódico al 5% p/v). El producto en bruto se eluyó con acetonitrilo en un reservorio que contenía agua + ascorbato sódico al 5% p/v y disolvente de HPLC. Tras la purificación mediante HPLC semipreparativa, la fracción de producto se recogió en un reservorio que contenía agua + ascorbato sódico al 0,5% p/v. La solución se pasó por un cartucho C18; el cartucho se lavó con agua (que contenía ascorbato sódico al 0,5% p/v) y el producto final se eluyó con etanol en un vial que contenía solución de cloruro sódico al 0,9% con ascorbato sódico al 0,5% p/v.

35 c) Y. Liu et al., Nuclear Medicine and Biology 37:917-925, 2010

40 Se hizo reaccionar 1 mg de precursor 2b (4-metilbencenosulfonato de 2-{2-[2-({5-[(E)-2-{4-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]-fenil}vinil]piridín-2-il}oxi)etoxi]etoxi]etilo) en 1 ml de DMSO con complejo de flúor [F-18]/kryptofix/carbonato de potasio (se encontró que la síntesis utilizando fluoruro [F-18] de tetrabutilamonio en acetonitrilo era inferior). El intermediario se desprotegió con HCl y se diluyó con solución de NaOH al 1%. La mezcla se cargó en un cartucho Oasis HLB. El cartucho se lavó con agua, se secó bajo un flujo de argón y el producto se eluyó con etanol en un vial que contenía una solución salina. Aunque se eliminaron las impurezas radioquímicas mediante este procedimiento, los productos secundarios no radioactivos derivados de la hidrólisis del exceso de precursor se mantuvieron en la solución de producto final.

45 El rendimiento de 4-[(E)-2-(6-{2-[2-(2-[F-18]fluoroetoxi)etoxi]etoxi]piridín-3-il}vinil)-N-metilaniлина era de 34% (no corregido para descomposición) en 50 min a un nivel radioactivo de entre 10 y 100 mCi (370 a 3.700 MBq).

50 Se da a conocer un procedimiento de fabricación "conforme a las BPF (Buenas Prácticas de Fabricación)" para la 4-[(E)-2-(6-{2-[2-(2-[F-18]fluoroetoxi)etoxi]-etoxi]piridín-3-il}vinil)-N-metilaniлина en el documento nº WO2010/078370 y C.-H. Yao et al., Applied Radiation and Isotopes 68:2293-2297, 2020. El radiomarcaje se llevó a cabo en DMSO y para evitar la descomposición de la 4-[(E)-2-(6-{2-[2-(2-[F-18]fluoroetoxi)etoxi]-etoxi]piridín-3-il}vinil)-N-metilaniлина, se añadió ascorbato sódico al disolvente de HPLC (45% de acetonitrilo, 55% de acetato amónico 20 mM que contenía ascorbato sódico al 0,5% (p/v)) y la Formulación final (ascorbato sódico al 0,5% (p/v)). El procedimiento proporcionó 18,5 GBq (25,4 ± 7,7%, corregido para descomposición) de 4-[(E)-2-(6-{2-[2-(2-[F-18]fluoroetoxi)etoxi]-etoxi]piridín-3-il}vinil)-N-metilaniлина. La pureza radioquímica era de 95,3 ± 2,2%.

60 Hasta el momento los radiomarcajes de las (aril/heteroaril-vinil)-fenil-metilaminas fluoropegiladas han sido llevados a cabo en DMSO como disolvente de radiofluoración. Es conocido que el DMSO con frecuencia presenta ventajas, especialmente con respecto a la solubilidad de los ligandos de Aβ lipofílicos en comparación con el acetonitrilo (K. Serdons et al., Journal of Medicinal Chemistry 52:1428-1437, 2009).

65 Por otra parte, es bien conocido que el DMSO reduce la resolución de la RP-HPLC. En los ejemplos descritos de la literatura, la mezcla de producto en bruto se extrajo con acetato de etilo (W. Zhang et al., documento nº

WO2006/066104) o se pasó por un cartucho adicional de extracción en fase sólida (por ejemplo, S.R. Choi et al., documento nº WO2010/078370) para eliminar el DMSO antes de la HPLC.

Otra desventaja del DMSO es la compatibilidad limitada con diversos plásticos. Por lo tanto, el DMSO no puede ser utilizado en todos los sintetizadores automáticos. En el sintetizador "de tipo casete" más utilizado comúnmente, el Tracerlab MX (GE, anteriormente Coincidence), se utilizan "casetes" constituidos de colectores con llaves de paso moldeados estándares. Por una parte este concepto ofrece el máximo de seguridad y fiabilidad ya que todas las partes que participan directamente en la fabricación del radiofarmacéutica se proporcionan listas para utilizar. No resulta necesaria ninguna operación de lavado del aparato antes de la síntesis siguiente. Por otra parte, el material del casete no es resistente a disolventes tales como DMSO (R. Krasikova, Synthesis Modules and Automation in F-18 Labeling, 2006, en: Schubiger P.A., Friebe M., Lehmann L. (editores), PET- Chemistry - The Driving Force in Molecular Imaging. Springer, Berlin Heidelberg, páginas 289 a 316).

La utilización de alcoholes terciarios tal como se da a conocer en el documento nº US2010/0113763 presenta la desventaja de que resulta necesario eliminar el disolvente (mediante evaporación) antes de la purificación mediante HPLC. Sin embargo, la concentración/secado del derivado radiomarcado (que es conocido que es sensible a la radiolisis) incluye el riesgo de descomposición. Ello limita la ampliación a escalas mayores del procedimiento descrito.

El problema que debe resolver la presente invención es proporcionar un procedimiento robusto y fiable para la fabricación de derivados (aril/heteroaril-vinil)-fenilo fluoropegilados marcados con F-18, que:

- proporciona un rendimiento elevado del radiotrazador,
- permite la purificación del radiotrazador a partir de los productos secundarios radioactivos y no radioactivos,
- puede utilizarse en módulos de tipo no casete (tales como Eckert & Ziegler Modular-Lab, GE Tracerlab FX, Raytest SynChrom),
- puede utilizarse en módulos de tipo casete (tales como GE Tracerlab MX, GE Fastlab, IBA Synthera, Eckert & Ziegler Modular-Lab PharmTracer),
- es compatible con plásticos, válvulas y tubos de casetes desechables, los cuales son utilizados para módulos tales como GE Tracerlab MX, IBA Synthera,
- proporciona un rendimiento elevado del radiotrazador en un amplio intervalo de radioactividades,
- no requiere etapas adicionales de fabricación, tales como la extracción o la extracción en fase sólida antes de la purificación mediante HPLC.

A pesar de los informes de la literatura, que indican que la síntesis de derivados (aril/heteroaril-vinil)-fenilo fluoropegilados marcados con F-18 debería llevarse a cabo en DMSO, los procedimientos con acetonitrilo, tal como se describen en la presente invención, se ha encontrado que resuelven los problemas indicados anteriormente. Se obtienen rendimientos radioquímicos excelentes, superiores a los resultados de la literatura y se demuestra una separación mejorada del trazador F-18 de los productos secundarios. Además, los procedimientos descritos en la presente memoria pueden utilizarse en módulos estándares de tipo no casete, así como de tipo casete (por ejemplo, Tracerlab MX) utilizando colectores con llaves de paso moldeados estándares.

El procedimiento dado a conocer en la presente memoria es más simple que los procedimientos descritos con anterioridad, no se requiere antes de la purificación (por ejemplo mediante HPLC) ni una extracción líquido-líquido (W. Zhang et al., documento nº WO2006/066104), ni una extracción en fase sólida (por ejemplo, S.R. Choi et al., documento nº WO2010/078370) ni una evaporación. Este procedimiento simplificado reduce el riesgo de pérdidas (durante la extracción o la extracción en fase sólida) o de descomposición mediante radiolisis durante la concentración (durante la extracción en fase sólida o la evaporación). Además, menos etapas de procedimiento también contribuyen a un tiempo de fabricación global más corto.

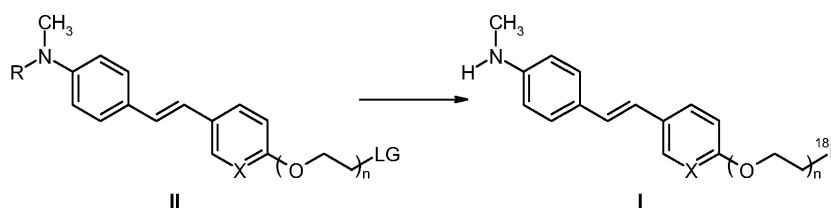
Además, el procedimiento de la presente invención proporciona al trazador F-18 rendimientos fiablemente elevados en un amplio intervalo de radioactividades, en contraste con los procedimientos descritos con anterioridad (por ejemplo, Zhang et al., documento nº WO2006/06614; Choi et al., documento nº WO2010/078370) en los que la ampliación a mayor escala se encuentra limitada, proporcionando rendimientos más bajos, especialmente a niveles más altos de actividad (Ejemplo 8, figura 9). El procedimiento de la presente invención proporciona además resultados con rendimientos más altos y una menor desviación de los resultados en comparación con el procedimiento recientemente descrito del documento nº US2010/0113763 (Ejemplo 9, figura 10).

Sumario de la invención

5 La presente invención proporciona un procedimiento para la producción de un compuesto radiomarcado de fórmula I y sales adecuadas de un ácido inorgánico u orgánico del mismo e hidratos del mismo y opcionalmente un portador, diluyente, adyuvante o excipiente farmacéuticamente aceptable.

El procedimiento comprende las etapas de:

- 10
- radiofluoración del compuesto de fórmula II.
 - Opcionalmente, la escisión de un grupo protector.
 - Purificación y formulación de un compuesto de fórmula I.



15 En la presente memoria se dan a conocer además:

composiciones que comprenden un compuesto radiomarcado de fórmula I o sales adecuadas de un ácido inorgánico u orgánico del mismo e hidratos de los mismos y un portador, diluyente, adyuvante o excipiente farmacéuticamente aceptable.

20

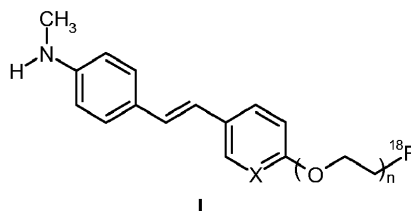
La presente invención proporciona además un kit para la preparación de una preparación radiofarmacéutica mediante el procedimiento descrito en la presente memoria, comprendiendo dicho kit un vial sellado que contiene una cantidad predeterminadas del compuesto de fórmula II.

25

Descripción de la invención

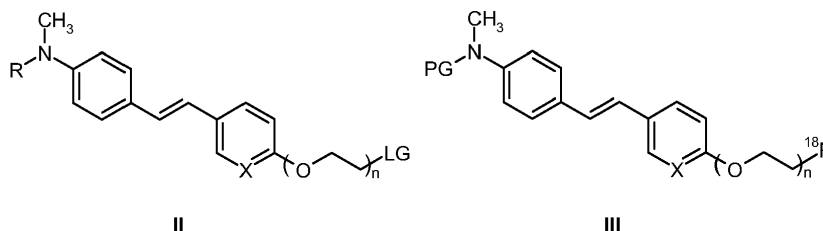
En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para producir un compuesto de fórmula I:

30



que comprende las etapas de:

35 Etapa 1: compuesto de radiomarcaje de fórmula II con un agente fluorante F-18, con el fin de obtener un compuesto de fórmula I, en el caso de que R=H o con el fin de obtener el compuesto de fórmula III, en el caso de que R=PG.



40 Etapa 2: opcionalmente, en el caso de que R=PG, la escisión del grupo protector PG con el fin de obtener el compuesto de fórmula I.

Etapa 3: purificación y formulación del compuesto de fórmula I,

45 en la que:

n=1 a 6, preferentemente 2 a 4, más preferentemente 3.

X se selecciona de entre el grupo que comprende:

- 5 a) CH,
b) N.

En una forma de realización preferente, X=CH.

- 10 En otra forma de realización preferente, X=N.

R se selecciona de entre el grupo que comprende:

- 15 a) H,
b) PG.

PG es un "grupo protector de amina".

En una forma de realización preferida, el PG se selecciona de entre el grupo que comprende:

- 20 a) Boc,
b) tritilo y
c) 4-metoxitritilo.

- 25 En una forma de realización más preferida, R es H.

En otra forma de realización más preferida, R es Boc.

LG es un grupo saliente.

- 30 En una forma de realización preferida, el LG se selecciona de entre el grupo que comprende:

- 35 a) halógeno y
b) sulfoniloxi.

El halógeno es cloro, bromo o yodo. Preferentemente, el halógeno es bromo o cloro.

En una forma de realización preferida, el LG contiene 0 a 3 átomos de flúor.

- 40 En una forma de realización preferida, sulfoniloxi se selecciona de entre el grupo que consiste en metanosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi, trifluorometilsulfoniloxi, 4-cianofenilsulfoniloxi, 4-bromofenilsulfoniloxi, 4-nitrofenilsulfoniloxi, 2-nitrofenilsulfoniloxi, 4-isopropil-fenilsulfoniloxi, 2,4,6-triisopropilfenilsulfoniloxi, 2,4,6-trimetilfenilsulfoniloxi, 4-terc-butil-fenilsulfoniloxi, 4-adamantilfenilsulfoniloxi y 4-metoxifenilsulfoniloxi.

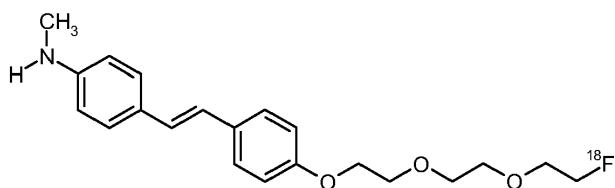
- 45 En una forma de realización más preferida, sulfoniloxi se selecciona de entre el grupo que comprende:

- 50 a) metanosulfoniloxi,
b) p-toluenosulfoniloxi,
c) (4-nitrofenil)sulfoniloxi,
d) (4-bromofenil)sulfoniloxi.

En una forma de realización todavía más preferida, el LG es metanosulfoniloxi.

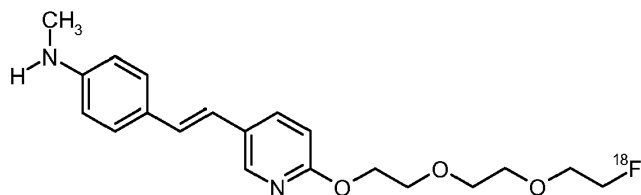
En otra forma de realización todavía más preferida, el LG es p-toluenosulfoniloxi.

- 55 Un compuesto preferido de fórmula I es:



- 60 4-[(E)-2-(4-{2-[2-(2-[F-18]fluoroetoxi)etoxi]etoxi}fenil)vinil]-N-metilanilina.

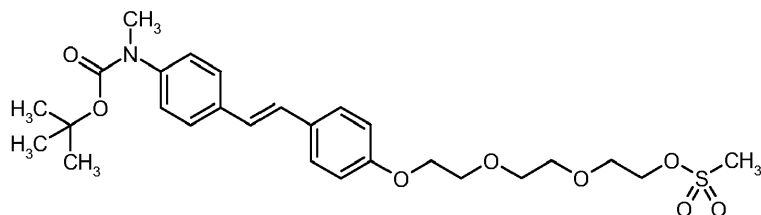
Otro compuesto preferido de fórmula I es:



5

4-[(E)-2-(6-{2-[2-(2-[F-18]fluoroetoxi)etoxi]etoxi}piridín-3-il)vinil]-N-metilaniлина.

Un compuesto preferido de fórmula II es:

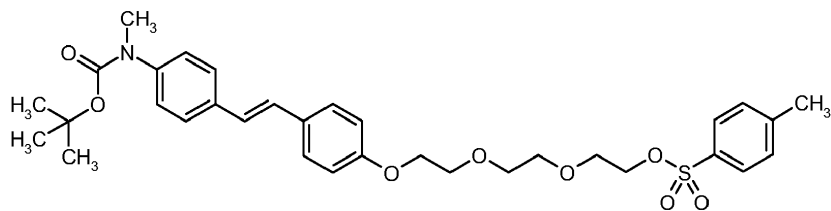


10

Metanosulfonato de 2-[2-(2-{4-[(E)-2-{4-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]fenil}vinil]fenoxi}-etoxi)etoxi]etilo

Otro compuesto preferido de fórmula II es:

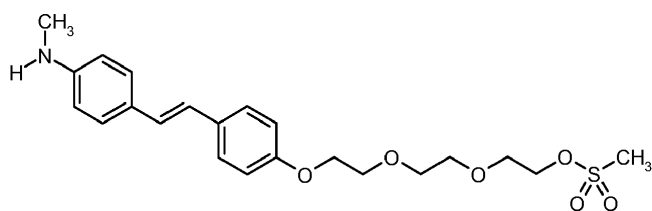
15



4-metilbencenosulfonato de 2-[2-(2-{4-[(E)-2-{4-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]fenil}vinil]fenoxi}-etoxi)etoxi]etilo

20

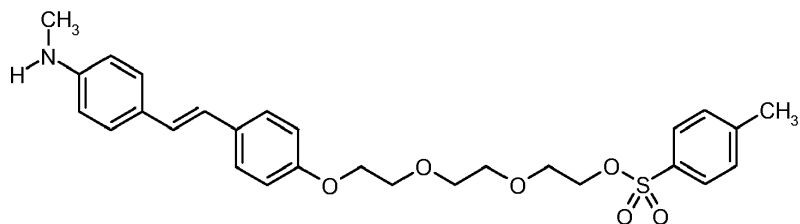
Otro compuesto preferido de fórmula II es:



25

4-metilbencenosulfonato de 2-[2-[2-(4-[(E)-2-[4-(metilamino)fenil]vinil]fenoxi)etoxi]etoxi]etilo

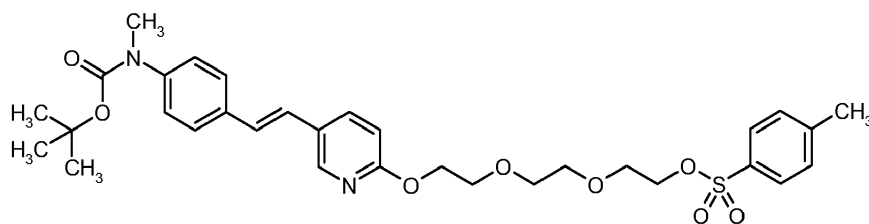
Otro compuesto preferido de fórmula II es:



30

4-metilbencenosulfonato de 2-[2-[2-(4-[(E)-2-[4-(metilamino)fenil]vinil]fenoxi)etoxi]etoxi]etilo

Otro compuesto preferido de fórmula II es:



4-metilbencenosulfonato de 2-{2-[2-({5-[(E)-2-{4-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]fenil}vinil]piridin-2-il}oxi)etoxi]etoxi}etil

5

La etapa 1 comprende una reacción simple de marcaje con flúor [F-18] a partir de compuestos de fórmula II para la obtención de compuesto de fórmula I (en el caso de que R=H) o un compuesto de fórmula III (en el caso de que R=PG).

10 El procedimiento de radiomarcaje comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con un agente fluorante F-18 para la obtención de un compuesto de fórmula III. En una forma de realización preferida, el derivado de flúor [F-18] es 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]-hexacosano K[F-18]F (sal éter de corona de K[F-18]F), K[F-18]F, H[F-18]F, KH[F-18]F₂, Cs[F-18]F, Na[F-18]F o sal tetraalquil-amonio de [F-18]F (por ejemplo, fluoruro de [F-18]tetrabutil-amonio). Más preferentemente, el agente de fluoración es K[F-18]F, H[F-18]F, fluoruro de [F-18]tetrabutil-amonio, Cs[F-18]F o KH[F-18]F₂, más preferentemente K[F-18], Cs[F-18]F o fluoruro de [F-18]tetrabutil-amonio. Un agente fluorante F-18 todavía más preferente es kryptofix/fluoruro de potasio[F-18], preferentemente generados a partir de flúor [F-18], kryptofix y carbonato de potasio.

15

20 Las reacciones de radiofluoración se llevan a cabo en acetonitrilo o en una mezcla de acetonitrilo y un codisolvente, en las que el porcentaje de acetonitrilo es de por lo menos 50%, que son bien conocidas por el experto en la materia.

25

30

Además, el agua y/o los alcoholes pueden participar en dichas reacciones como codisolvente. Las reacciones de radiofluoración se llevan a cabo durante menos de 60 minutos. Los tiempos de reacción preferentes son inferiores a 30 minutos. Los tiempos de reacción preferentes adicionales son inferiores a 15 min. Estas condiciones y otras para dicha radiofluoración son conocidas por el experto (Coenen, Fluorine-18 Labeling Methods: Features and Possibilities of Basic Reactions, (2006), in: Schubiger P.A., Friebe M., Lehmann L., (editores), PET-Chemistry - The Driving Force in Molecular Imaging. Springer, Berlin Heidelberg, páginas 15 a 50). La radiofluoración del compuesto de fórmula II se lleva a cabo en acetonitrilo o en una mezcla de acetonitrilo y codisolventes, en la que el porcentaje de acetonitrilo es de por lo menos 50%, más preferentemente de 70%, preferentemente de 90%. La radiofluoración de compuesto de fórmula II se lleva a cabo en acetonitrilo o en una mezcla de acetonitrilo y codisolventes, en la que el porcentaje de acetonitrilo es de por lo menos 50%, más preferentemente de por lo menos 70%, todavía más preferentemente de por lo menos 90%.

35

Preferentemente, el radiomarcaje se lleva a cabo con una solución de compuesto de fórmula II en acetonitrilo o en una mezcla de acetonitrilo/cosolvente, en el que el volumen de dicha solución es de 100 a 5.000 µl, preferentemente de 250 a 3.000 µl, más preferentemente de 500 a 2.000 µl.

40

En una forma de realización, en la etapa 1 se utilizan 7,5 a 75 µmoles, preferentemente 10 a 50 µmoles, más preferentemente 10 a 30 µmoles y todavía más preferentemente 12 a 25 µmoles y todavía más preferentemente 13 a 25 µmoles de compuesto de fórmula II.

45

En otra forma de realización, en la etapa 1 se utilizan más de 7,5 µmoles, preferentemente más de 10 µmoles y más preferentemente más de 12 µmoles, y todavía más preferentemente más de 13 µmoles de compuesto de fórmula II.

50

En otra forma de realización, en la etapa 1 se utilizan más de 5 mg, preferentemente más de 6 mg y más preferentemente más de 7 mg de compuesto de fórmula II.

En otra forma de realización, en la etapa 1 se utilizan 7 mg de compuesto de fórmula II.

55

En otra forma de realización, en la etapa 1 se utilizan 1,5 a 50 µmoles/ml, preferentemente 5 a 25 µmoles/ml, más preferentemente 7 a 20 µmoles/mol de una solución de compuesto de fórmula II en acetonitrilo o en una mezcla de acetonitrilo/cosolvente.

Opcionalmente, en el caso de que R=PG, la etapa 2 comprende la desprotección del compuesto de fórmula III para obtener un compuesto de fórmula I. Las condiciones de reacción son conocidas o evidentes para el experto

- 5 en la materia, que se seleccionan de entre las descritas en el libro de texto de Greene y Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, tercera edición, páginas 494 a 653. Las condiciones de reacción preferidas son la adición de un ácido y la agitación a una temperatura de entre 0°C y 180°C; la adición de una base y el calentamiento a una temperatura de entre 0°C y 180°C, o una combinación de los mismos. Preferentemente, las etapas 1 y 2 se llevan a cabo en el mismo recipiente de reacción.
- La etapa 3 comprende la purificación y la formulación de compuesto de fórmula 2 y comprende una purificación mediante HPLC.
- 10 Los procedimientos para la purificación de radiotrazadores son bien conocidos por el experto en la materia e incluyen procedimientos de HPLC, así como procedimientos de extracción en fase sólida.
- En una forma de realización, la mezcla de producto en bruto se purifica mediante HPLC y la fracción de producto recogida se pasa además por un cartucho de fase sólida para eliminar el disolvente de HPLC (tal como acetonitrilo) y para proporcionar el compuesto de fórmula I en una formulación inyectable.
- 15 En otra forma de realización, la mezcla de producto en bruto se purifica mediante HPLC, en la que la mezcla de disolventes de HPLC (por ejemplo, mezclas de etanol y tampones acuosos) puede ser parte de la formulación inyectable de compuesto de fórmula I. La fracción de producto recogida puede diluirse o mezclarse con otras partes de la formulación.
- 20 En una forma de realización preferida, el procedimiento de fabricación de compuesto de fórmula I se lleva a cabo mediante la utilización de un módulo (revisión: Krasikowa, Synthesis Modules and Automation in F-18 labeling, 2006, en: Schubiger P.A., Friebe M., Lehmann L. (editores), PET-Chemistry - The Driving Force in Molecular Imaging. Springer, Berlin Heidelberg, páginas 289 a 316) que permite una síntesis automatizada. Más preferentemente, el procedimiento se lleva a cabo mediante la utilización de un módulo de un solo reactor. Todavía más preferentemente, el procedimiento se lleva a cabo en módulos de tipo no casete utilizados comúnmente (por ejemplo, Modular-Lab de Eckert & Ziegler, GE Tracerlab FX, Raytest SynChrom) y módulos de tipo casete (por ejemplo, GE Tracerlab MX, GE Fastlab, IBA Synthera, Eckert & Ziegler Modular-Lab PharmTracer), opcionalmente se unen a dichos módulos equipos adicionales, tales como HPLC o dispositivos de dispensación.
- 25 En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento totalmente automatizado y/o controlado remotamente para la producción de compuesto de fórmula I, en la que los compuestos de fórmula I, II y III y las etapas 1, 2 y 3 se han indicado anteriormente.
- 35 En una forma de realización preferida, dicho procedimiento es un procedimiento totalmente automatizado, conforme a las directrices de BPF, que proporciona una formulación de fórmula I para la utilización de la administración (inyección) en el ser humano.
- 40 En un tercer aspecto, la presente invención se refiere a un kit para la producción de una composición farmacéutica de compuesto de fórmula I.
- 45 El kit comprende un vial sellado que contiene una cantidad predeterminada del compuesto de fórmula II y acetonitrilo o acetoneitrilo y un codisolvente, en el que el porcentaje de acetonitrilo es de por lo menos 50%, para la disolución del compuesto de fórmula II.
- 50 El compuesto de fórmula II se disuelve en acetonitrilo o en una mezcla de acetonitrilo y codisolventes, en el que el porcentaje de acetonitrilo era de por lo menos 50%, más preferentemente de 70% y todavía más preferentemente de 90%. Preferentemente, el kit contiene 1,5 a 75 μ moles, preferentemente 7,5 a 50 μ moles, más preferentemente 10 a 30 μ moles y todavía más preferentemente 12 a 25 μ moles y todavía más preferentemente 13 a 25 μ moles de compuesto de fórmula II.
- 55 En otra forma de realización, el kit contiene más de 7,5 μ moles, preferentemente más de 10 μ moles y más preferentemente más de 12 μ moles y todavía más preferentemente más de 13 μ moles de compuesto de fórmula II.
- 60 En otra forma de realización, el kit contiene más de 5 mg, preferentemente más de 6 mg y más preferentemente más de 7 mg de compuesto de fórmula II.
- En otra forma de realización, el kit contiene 7 mg de compuesto de fórmula II.
- En otra forma de realización, el kit contiene 8 mg de compuesto de fórmula II.
- 65 Opcionalmente, el kit proporciona compuesto de fórmula II en solución de acetonitrilo o en acetonitrilo y un codisolvente. En una forma de realización preferente, se disuelve compuesto de fórmula II en acetonitrilo o en

una mezcla de acetonitrilo y codisolventes, en el que el porcentaje de acetonitrilo es de por lo menos 50%, más preferentemente de 70% y todavía más preferentemente de 90%.

5 Opcionalmente, el kit proporciona compuesto de fórmula II en solución de acetonitrilo o en acetonitrilo y un codisolvente. En una forma de realización preferente, se disuelve el compuesto de fórmula II en acetonitrilo o en una mezcla de acetonitrilo y codisolventes, en el que el porcentaje de acetonitrilo es de por lo menos 50%, más preferentemente de por lo menos 70% y todavía más preferentemente de por lo menos 90%.

10 Opcionalmente, el kit contiene componentes adicionales para preparar un compuesto de fórmula I, tal como cartuchos de extracción en fase sólida, reactivo de fluoración (tal como se ha indicado anteriormente), reactivo para el corte de grupos de protección, disolvente o mezclas de disolventes para la purificación, disolventes y excipiente para la formulación.

15 En una forma de realización, el kit contiene una plataforma (por ejemplo un casete) para un "módulo de tipo casete" (tal como Tracerlab MX o IBA Synthera).

Definiciones

20 En el contexto de la presente invención, las sales preferidas son sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos según la invención. La invención comprende además sales que, por su parte, no resultan adecuadas para aplicaciones farmacéuticas pero que pueden utilizarse para, por ejemplo, aislar o purificar los compuestos según la invención.

25 Entre las sales farmacéuticamente adecuadas de los compuestos según la invención se incluyen sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftaleno-disulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

30 Entre las sales farmacéuticamente adecuadas de los compuestos según la invención se incluyen además sales de bases habituales, tales como, a título de ejemplo y preferentemente, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales sódicas y sales potásicas), sales de metales alcalino-térreos (por ejemplo, sales de calcio y sales de magnesio) y sales amónicas, derivadas de amonio o de aminas orgánicas, que presentan 1 a 16 átomos de carbono, tales como, a título de ejemplo y preferentemente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitlohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y N-metilpiperidina.

40 El término halógeno o halo se refiere a Cl, Br, F o I.

45 La expresión "grupo protector de amina" tal como se utiliza en la presente memoria por sí mismo o como parte de otro grupo es conocido o resulta evidente para el experto en la materia, que se selecciona de entre una clase de grupos protectores, es decir, carbamatos, amidas, imidas, N-alkil-aminas, N-aril-aminas, iminas, enaminas, boranos, grupos protectores de N-P, N-sulfenilo, N-sulfonilo y N-sililo, y que se selecciona de entre los indicados en el libro de texto Greene y Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, tercera edición, páginas 494 a 653.

50 El grupo protector de amina preferentemente es carbobenciloxi (Cbz), p-metoxibencilcarbonilo (Moz o MeOZ), terc-butiloxicarbonilo (BOC), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), bencilo (Bn), p-metoxibencilo (PMB), 3,4-dimetoxibencilo (DMPM), p-metoxifenilo (PMP) o el grupo amino protegido es un 1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo (ftalimido) o un grupo azido.

55 La expresión "grupo saliente" tal como se utiliza en la presente memoria por sí misma o como parte de otro grupo es conocida o resultará evidente para el experto en la materia y se refiere a que un átomo o grupo de átomos puede desprenderse de una sustancia química utilizando un agente nucleófilo. Se proporcionan ejemplos en, por ejemplo, Synthesis (1982), páginas 85 a 125, tabla 2 (página 86 (la última entrada de esta tabla necesita corregirse: "n-C₄F₉S(O)₂-O-nonaflat" en lugar de "n-C₄H₉S(O)₂-O-nonaflat"); Carey y Sundberg, Organische Synthese, páginas 279 a 281, tabla 5.8, 1995, o Netscher, Recent Res. Dev. Org. Chem. 7:71-83, 2003, esquemas 1, 2, 10 y 15 y otros) (Coenen, Fluorine-18 Labeling Methods: Features and Possibilities of Basic Reactions, 2006, en: Schubiger P.A., Friebe M., Lehmann L. (editores), PET Chemistry - The Driving Force in Molecular Imaging, Springer, Berlin Heidelberg, páginas 15 a 50, explícitamente: esquema 4, página 25; esquema 5, página 28; Tabla 4, página 30, fig. 7, página 33).

60 El término sulfonilo se refiere a -S(O)₂-Q, en el que Q es arilo sustituido opcionalmente o alquilo sustituido opcionalmente.

65 El término "alquilo" tal como se utiliza en la presente memoria por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere

a un grupo alquilo C₁-C₁₀ de cadena lineal o ramificada, tal como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, heptilo, hexilo, decilo o adamantilo. Preferentemente, alquilo es alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada o alquilo C₇-C₁₀ de cadena lineal o ramificada. Alquilo inferior es un alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada.

5 El término "arilo" tal como se utiliza en la presente memoria por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a grupos aromáticos monocíclicos o bicíclicos que contienen entre 6 y 10 carbonos en la parte de anillo, tales como fenilo, naftilo o tetrahidronaftilo.

10 La utilización del término "sustituido" pretende indicar que uno o más hidrógenos en el átomo indicado en la expresión que utiliza "sustituido" han sido sustituidos por una o más fracciones de entre el grupo que comprende halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo y O-alquilo, con la condición de que no se exceda la valencia regular del átomo respectivo y de que la sustitución resulte en un compuesto químicamente estable, es decir, un compuesto que sea suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento respecto de una mezcla de reacción en un grado útil de pureza.

15 A menos que se indique lo contrario, en referencia a los compuestos de Fórmula, la presente invención *per se*, así como a cualquier composición farmacéutica de los mismos, la presente invención incluye la totalidad de los hidratos, sales y complejos.

20 El término "F-18" se refiere al isótopo del flúor ¹⁸F. El término "F-19" se refiere al isótopo del flúor ¹⁹F.

Ejemplos

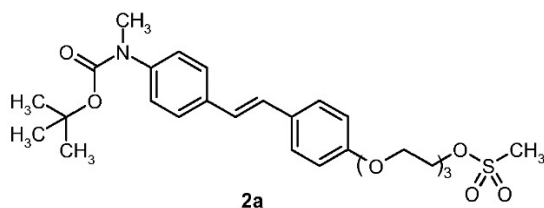
25 Determinación de la pureza radioquímica y de la pureza química

Se determinaron las purezas radioquímica y química de 4-[(E)-2-(4-{2-[2-(2-[F-18]fluoroetoxi)etoxi]etoxi}fenil)vinil]-N-metilanilina y 4-[(E)-2-(4-{2-[2-(2-[F-18]fluoroetoxi)etoxi]etoxi}fenil)vinil]-N-metilanilina mediante HPLC analítica (columna: Atlantis T3, 150x4,6 mm, 3 μm, Waters; disolvente A: K₂HPO₄ 5 Mm, pH 2,2; disolvente B: acetonitrilo; caudal: 2 ml/min, gradiente: 0:00 min, 40% de B, 0:00-05:50 min, 40% a 90% de B, 05:50-05:60 min, 90% a 40% de B, 05:60-09:00, 40% de B).

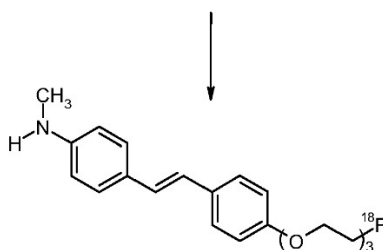
35 - Tiempo de retención de 4-[(E)-2-(4-{2-[2-(2-[F-18]fluoroetoxi)etoxi]etoxi}fenil)-vinil]-N-metilanilina: 3,50 a 3,95 min dependiendo del sistema de HPLC utilizado para el control de calidad. Debido a los diferentes equipos (por ejemplo el conjunto de tubos), se observó una diferencia en los tiempos de retención observados en los diferentes sistemas de HPLC. La identidad de 4-[(E)-2-(4-{2-[2-(2-[F-18]fluoroetoxi)etoxi]etoxi}fenil)vinil]-N-metilanilina se corroboró mediante coinyección con la referencia no radioactiva 4-[(E)-2-(4-{2-[2-(2-[F-19]fluoroetoxi)etoxi]etoxi}fenil)vinil]-N-metilanilina.

40 - Tiempo de retención de 4-[(E)-2-(6-{2-[2-(2-[F-18]fluoroetoxi)etoxi]etoxi}piridín-3-il)vinil]-N-metilanilina: 3,47 min. La identidad de 4-[(E)-2-(6-{2-[2-(2-[F-18]fluoroetoxi)etoxi]etoxi}piridín-3-il)vinil]-N-metilanilina se corroboró mediante coelución con la referencia no radioactiva 4-[(E)-2-(6-{2-[2-(2-[F-19]fluoroetoxi)etoxi]etoxi}piridín-3-il)vinil]-N-metilanilina.

Ejemplo 1: comparación entre las radiosíntesis de 4-[(E)-2-(4-{2-[2-(2-[F-18]fluoroetoxi)etoxi]etoxi}fenil)vinil]-N-metilnilina en GE Tracerlab FX_N utilizando acetonitrilo y utilizando DMSO como disolvente para la radiofluoración



2a



4-[(E)-2-(4-{2-[2-(2-[F-18]fluoroetoxi)etoxi]etoxi}fenil)vinil]-N-metilnilina

5

La síntesis de 4-[(E)-2-(4-{2-[2-(2-fluoroetoxi)etoxi]etoxi}fenil)vinil]-N-metilnilina se llevó a cabo en un sintetizador Tracerlab FX_N (figura 1) utilizando acetonitrilo o DMSO como disolvente para la fluoración. La configuración del sintetizador y los resultados se resumen en la Tabla 1.

10

Se atrapó el flúor [F-18] en un cartucho QMA (C1, figura 1). La actividad se eluyó con una mezcla de carbonato de potasio/kryptofix (procedente de "V1") en el reactor.

15

Se eliminó el disolvente calentando simultáneamente bajo un flujo suave de nitrógeno y vacío. Se repitió el vacío tras la adición de acetonitrilo (procedente de "V2"). Se añadió la solución de 2a (procedente de "V3") al residuo seco y la mezcla se calentó durante 8 min a 120°C. Tras enfriar a 60°C, se añadió mezcla de HCl/acetonitrilo (procedente de "V4") y se calentó la solución durante 4 min a 110°C.

20

Para eliminar el DMSO antes de la HPLC semipreparativa, el producto en bruto del marcaje en DMSO se diluyó con agua del "Vial mezcla" y posteriormente se pasó por un cartucho C18 light (C2, figura 1). El cartucho se lavó con agua procedente de "V5" hacia el interior del "Vial mezcla" y posteriormente se transfirió a la botella de lavado mediante la válvula de inyección. El producto en bruto se eluyó con acetonitrilo procedente de "V6" hacia el interior del "Vial mezcla" y se diluyó con solución de formato amónico procedente de "V7". La mezcla se purificó mediante HPLC semipreparativa. Se recolectó la fracción de producto en el "Matraz", que contenía 30 ml de agua. Se pasó la solución por un cartucho tC18 plus (C3). El cartucho se lavó con etanol al 20% en agua procedente de "V9" y se eluyó 4-[(E)-2-(4-{2-[2-(2-fluoroetoxi)etoxi]etoxi}fenil)vinil]-N-metilnilina con 1,5 ml de etanol hacia el vial de producto que contenía 8,5 ml de base de formulación (consistente en amortiguador fosfato, PEG400 y ácido ascórbico).

30

En contraste, se encontró que no resultaba necesario ningún cartucho C18 (C2, figura 1) en el caso de que se utilizase acetonitrilo como disolvente para la fluoración. No se utilizaron disolventes/reactivos para rellenar "V5" y "V7". La mezcla de producto en bruto se diluyó con 1 ml de NaOH 1 M y 2 ml de formato amónico (0,1 M) procedente de "V6" y después se transfirió directamente a la HPLC mediante el ("Vial mezcla").

35

Un rendimiento radioquímico superior a 50% (no corregido para descomposición) utilizando 7 mg de 2a en 1 ml de acetonitrilo en comparación con el procedimiento en que se utilizan 7 mg de 2a en 1 ml de DMSO que proporcionó 38% (no corregido para descomposición) de 4-[(E)-2-(4-{2-[2-(2-[F-18]fluoroetoxi)etoxi]etoxi}fenil)vinil]-N-metilnilina.

40

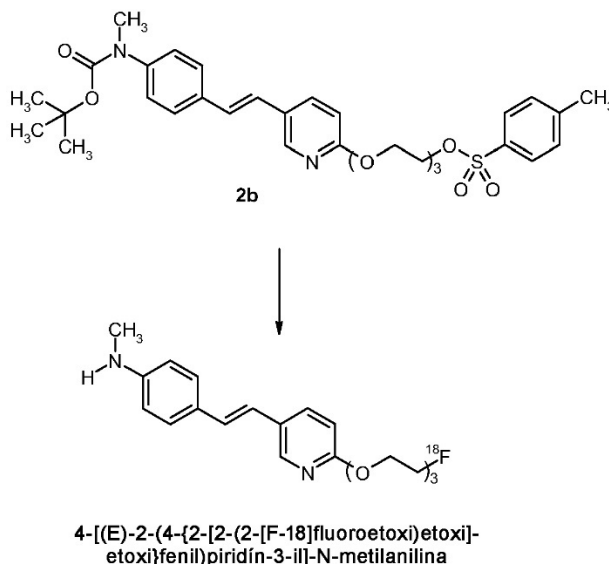
Tabla 1: configuración de Tracerlab para la síntesis de 4-[(E)-2-(4-{2-[2-(2-[F-18]fluoroetoxi)etoxi]etoxi}fenil)vinil]-N-metilnilina

	Radiomarcaje en DMSO	Radiomarcaje en acetonitrilo
Vial V1	1,5 mg de carbonato de potasio, 5 mg de kryptofix en 0,075 ml de agua y 1,425 ml de acetonitrilo	
Vial V2	1 ml de acetonitrilo para el secado	

Vial V3	7 mg de precursor 2a en 1 ml de DMSO	7 mg de precursor 2a en 1 ml de acetonitrilo
Vial V4	0,5 ml de HCl 2 M y 0,5 ml de acetonitrilo	
Vial V5	5 ml de agua	-
Vial V6	3 ml de acetonitrilo	1 ml de NaOH 1 M y 2 ml de formato amónico (0,1 M)
Vial V7	2 ml de formato amónico (0,1 M)	-
Vial V8	1,5 ml de etanol	
Vial V9	5 ml (etanol al 20% en agua)	
Cartucho C1	QMA light (Waters)	
Cartucho C2	C18 light (Waters)	-
Cartucho C3	tC18 plus (Waters)	
Vial mezcla	7 ml de agua	-
Matraz	30 ml de agua	
Columna de HPLC	Zorbax Bonus RP, 9,4*250 mm; 5 µm; (Agilent)	
Disolvente de HPLC	55% de acetonitrilo, 45% de formato amónico (0,1 M)	
Caudal de HPLC	4 ml/min	
Actividad inicial de flúor [F-18]	2.300 MBq	3.800 MBq
Actividad de producto	870 MBq	1.900 MBq
Rendimiento radioquímico	38% (no corregido para descomposición)	50% (no corregido para descomposición)

Una ventaja adicional del procedimiento en el que se utiliza acetonitrilo en lugar de DMSO es el patrón de la HPLC semipreparativa. A pesar del cartucho C18 adicional, el DMSO residual conduce a un pico de producto ancho (figura 2), mientras que el procedimiento en el que se utiliza acetonitrilo conduce a un pico estrecho con una separación mejorada de los productos secundarios no secundarios en la misma columna de HPLC semipreparativa (figura 3).

Ejemplo 2: comparación entre las síntesis de 4-[(E)-2-(6-{2-[2-(2-[F-18]fluoroetoxi)etoxi]-etoxi}piridín-3-il)vinil]-N-metilanilina en GE Tracerlab FX_N utilizando acetonitrilo y utilizando DMSO como disolvente para la radiofluoración



La síntesis de 4-[(E)-2-(6-{2-[2-(2-[F-18]fluoroetoxi)etoxi]-etoxi}piridín-3-il)vinil]-N-metilanilina se llevó a cabo en un sintetizador Tracerlab FX_N (figura 1) utilizando acetonitrilo o DMSO como disolvente para la fluoración. La configuración del sintetizador y los resultados se resumen en la Tabla 2.

Se atrapó el flúor [F-18] en un cartucho QMA (C1, figura 1). Se eluyó la actividad con mezcla de carbonato de potasio/kryptofix (procedente de "V1") hacia el interior del reactor.

Se eliminó el disolvente calentando simultáneamente bajo un flujo suave de nitrógeno y vacío. Se repitió el secado tras la adición de acetonitrilo (procedente de "V2"). Se añadió la solución de 2b (procedente de "V3") al residuo seco y la mezcla se calentó durante 8 min a 120°C. Tras enfriar a 60°C, se añadió la mezcla de HCl/acetonitrilo (procedente de "V4") y la solución se calentó durante 4 min a 110°C.

Para eliminar el DMSO antes de la HPLC semipreparativa, se diluyó el producto en bruto del marcaje en DMSO con agua procedente del "Vial mezcla" y posteriormente se pasó por un cartucho C18 light (C2, figura 1). El cartucho se lavó con agua procedente de "V5" hacia el interior del "Vial mezcla" y posteriormente se transfirió al interior de la botella de lavado mediante la válvula de inyección. Se eluyó el producto en bruto con acetonitrilo procedente de "V6" hacia el interior del "Vial mezcla" y se diluyó con solución de formato amónico procedente de "V7". La mezcla se purificó mediante HPLC semipreparativa. La fracción de producto se recogió en el "Matraz", que contenía 30 ml de agua. La solución se pasó por un cartucho tC18 plus (C3). El cartucho se lavó con etanol al 20% en agua procedente de "V9" y se eluyó 4-[(E)-2-(4-{2-[2-(2-[F-18]fluoroetoxi)etoxi]fenil)vinil]-N-metilanilina con 1,5 ml de etanol hacia el interior del vial de producto que contenía 8,5 ml de base de formulación (consistente en amortiguador fosfato, PEG400 y ácido ascórbico).

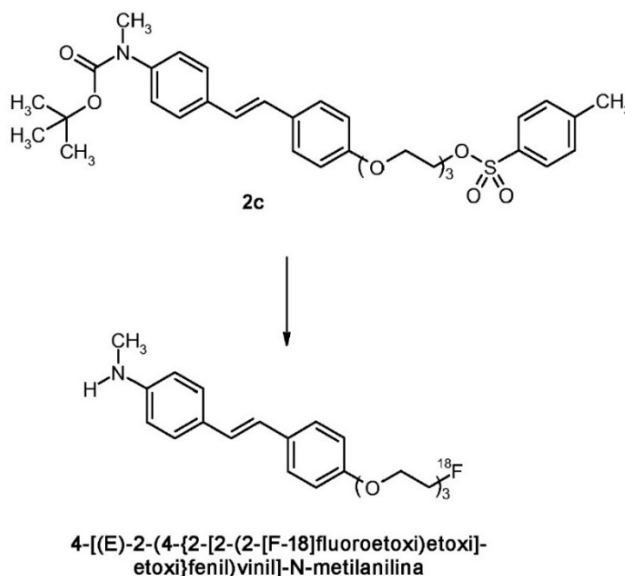
En contraste, se encontró que no resultaba necesario ningún cartucho C18 (C2, figura 1) en el caso de que se utilizase acetonitrilo como disolvente para la fluoración. No se utilizaron disolventes/reactivos para rellenar "V5" y "V7". La mezcla de producto en bruto se diluyó con 1 ml de NaOH 1 M y 2 ml de formato amónico (0,1 M) procedente de "V6" y después se transfirió directamente a la HPLC mediante el ("Vial mezcla").

Se obtuvo un rendimiento radioquímico superior al 44% (no corregido para descomposición) utilizando 7 mg de 2b en 1 ml de acetonitrilo en comparación con el procedimiento en el que se utilizan 7 mg de 2b en 1 ml de DMSO, que proporcionó 34% (no corregido para descomposición) de 4-[(E)-2-(6-{2-[2-(2-[F-18]fluoroetoxi)etoxi]etoxi}piridín-3-il)vinil]-N-metilanilina.

Tabla 2: configuración de Tracerlab FX_N para la síntesis de 4-[(E)-2-(6-{2-[2-(2-[F-18]fluoroetoxi)etoxi]etoxi}piridín-3-il)vinil]-N-metilanilina

	Radiomarcaje en DMSO	Radiomarcaje en acetonitrilo
Vial V1	Mezcla de carbonato de potasio / kryptofix	
Vial V2	1 ml de acetonitrilo para el secado	
Vial V3	8 mg de precursor 2b en 1 ml de DMSO	8 mg de precursor 2b en 1 ml de acetonitrilo
Vial V4	0,5 ml de HCl 2 M y 0,5 ml de acetonitrilo	
Vial V5	5 ml de agua	v
Vial V6	3 ml de acetonitrilo	1 ml de NaOH 1 M y 2 ml de formato amónico (0,1 M)
Vial V7	2 ml de formato amónico (0,1 M)	-
Vial V8	1,5 ml de etanol	
Vial V9	5 ml (etanol al 20% en agua)	
Cartucho C1	QMA light (Waters)	
Cartucho C2	C18 light (Waters)	-
Cartucho C3	tC18 plus (Waters)	
Vial mezcla	7 ml de agua	-
Matraz	30 ml de agua	
Columna de HPLC	Zorbax Bonus RP, 9,4*250 mm; 5 µm; (Agilent)	
Disolvente de HPLC	55% de acetonitrilo, 45% de formato amónico (0,1 M)	
Actividad inicial de flúor [F-18]	1800 MBq	3700 MBq
Actividad de producto	610 MBq	1600 MBq
Rendimiento radioquímico	34% (no corregido para descomposición)	44% (no corregido para descomposición)

Una ventaja adicional del procedimiento en el que se utiliza acetonitrilo en lugar de DMSO es el patrón de la HPLC semipreparativa. A pesar del cartucho C18 adicional, el DMSO residual conduce a un pico de producto ancho (figura 4), mientras que el procedimiento en que se utiliza acetonitrilo conduce a un pico estrecho con una separación mejorada respecto de los productos secundarios no radioactivos en la misma columna de HPLC semipreparativa (figura 5).

Ejemplo 3: síntesis y purificación de 4-[(E)-2-(4-{2-[2-(2-[F-18]fluoroetoxi)etoxi]-etoxi}-fenil)vinil]-N-metilanilina en GE Tracerlab MX

5 Para la síntesis y purificación de 4-[(E)-2-(4-{2-[2-(2-[F-18]fluoroetoxi)etoxi]-etoxi}-fenil)vinil]-N-metilanilina en el Tracerlab MX, se reunió un kit (Tabla 3).

10 Tabla 3: composición del kit para la preparación de 4-[(E)-2-(4-{2-[2-(2-[F-18]fluoroetoxi)etoxi]-etoxi}-fenil)vinil]-N-metilanilina en Tracerlab MX

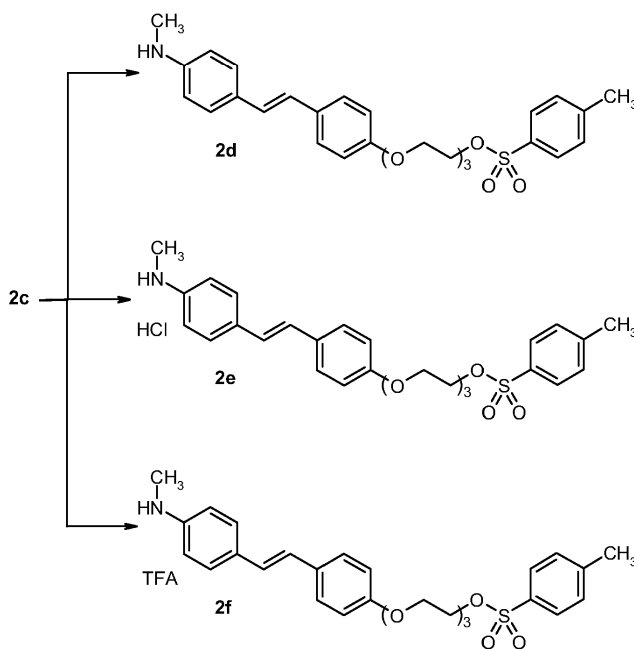
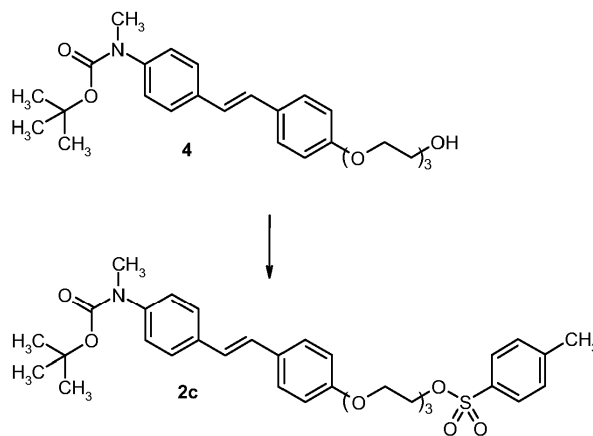
Vial de eluyente	22 mg de kryptofix, 7 mg de carbonato de potasio en 300 µl de agua + 300 µl de acetonitrilo
Vial con tapa azul	8 ml de acetonitrilo
Vial con tapa roja	8 mg de precursor 2c
Vial con tapa verde	2 ml de HCl 1,5 M
Jeringa de 2 ml	1,5 ml de NaOH 2 M + 0,3 ml de amortiguador fosfato
Bolsa de disolvente 1	EtOH al 40% en amortiguador fosfato (pH 7,4)
Bolsa de disolvente 2	EtOH al 50% en amortiguador fosfato (pH 7,4)
Cartucho de intercambio aniónico	QMA light, Waters (pre-acondicionado)
Cartucho de purificación	Chromabond Flash RS 4 Nucleodur 100-30 C18ec, Macherey-Nagel
Vial de producto	Vial de 50 ml
Base de formulación 1	100 mg de ácido ascórbico
Base de formulación 2	122 mg de Na ₂ HP ₄ ·H ₂ O, 8,9 ml de PEG 400, 26,1 ml de agua

La configuración del casete en el módulo MX se ilustra en la figura 6.

15 Se disolvió precursor 2c en el "vial de tapa roja" durante la secuencia de síntesis utilizando aproximadamente 1,8 ml de acetonitrilo del "vial de tapa azul". Se transfirió el fluor (2,4 GBq) al módulo MX y se atrapó en el cartucho QMA. Se eluyó la actividad hacia el interior del reactor con mezcla de carbonato de potasio/kryptofix del "vial de eluyente". Tras el secado azeotrópico (calentamiento, vacío, flujo de nitrógeno y adición de acetonitrilo del "vial de tapa azul"), la solución de 2c en acetonitrilo se transfirió del "vial de tapa roja" al reactor. La mezcla resultante se calentó durante 10 min a 120°C. Se transfirió el HCl mediante las jeringas del "vial de tapa verde" al interior del reactor. La mezcla se calentó durante 5 min a 110°C. Durante la desprotección, la mezcla de disolvente 1 de la "bolsa de disolvente 1" se enjuagó a través del "cartucho de purificación" mediante la jeringa izquierda. La mezcla de producto en bruto se mezcló con mezcla de hidróxido sódico/tampón de la "jeringa de 2 ml" y se diluyó con el disolvente 1 de la "bolsa de disolvente 1". La mezcla de producto en bruto diluida se pasó por el "cartucho de purificación". Para separar los productos secundarios no radioactivos, el disolvente 1 procedente de la "bolsa de disolvente 1" se utilizó para llenar la jeringa izquierda y se enjuagó a través del "cartucho de purificación" hacia el interior de la botella de desecho. Se repitió este procedimiento seis veces. El disolvente 2 procedente de la "bolsa de disolvente 2" se utilizó para llenar jeringa derecha y se transfirió a la jeringa izquierda. Se enjuagó con disolvente 2 mediante la jeringa izquierda a través del "cartucho de purificación". Se dejó que la primera reacción se transfiriese a la botella de desecho pero se recolectó automáticamente una fracción de 7,5 ml en la jeringa derecha. Finalmente, se transfirió la fracción de producto al vial de producto (que se encontraba prerrelleno con base de formulación 1 y base de formulación 2). Se obtuvieron 770 MBq (32% no corregido para

descomposición) de 4-[(E)-2-(4-{2-[2-(2-[F-18]fluoroetoxi)etoxi]fenil}vinil)-N-metilamino]fenil]fenil]metilcarbamato de terc-butilo en 58 min de tiempo total de preparación. La purificación basada en cartuchos proporcionó un producto radioquímica y químicamente puro, de pureza similar a la obtenida mediante HPLC semipreparativa (figuras 7 y 8).

5 **Ejemplo 4: radiomarcaje de 4-metilbencenosulfonato de 2-[2-(2-{4-[(E)-2-{(metil)amino]fenil}vinil]fenoxi}etoxi)etoxi]etilo**



10 Síntesis de 4-metilbencenosulfonato de 2-[2-(2-{4-[(E)-2-{4-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]fenil}vinil]fenoxi}etoxi)etoxi]etilo (2c)

Se añadieron 4-dimetilaminopiridina (26,7 mg) y trietilamina (225 μ l) a una solución de 1,0 g de {4-[(E)-2-(4-{2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]fenil}vinil)fenil]metilcarbamato de terc-butilo (4) en diclorometano (12 ml) a 0°C. Se añadió una solución de cloruro de p-toluenosulfonilo (417 mg) en diclorometano (13,5 ml) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (sílice, acetato de etilo al 0-80% en hexano). Se obtuvieron 850 mg de 2c en forma de sólido incoloro.

20 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,46 (s, 9 H), 2,43 (s, 3 H), 3,27 (s, 3 H), 3,59-3,73 (m, 6 H), 3,80- 3,86 (m, 2 H), 4,05-4,19 (m, 2 H), 6,88-7,05 (m, 4 H), 7,21 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,32 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,39-7,47 (m, 4 H), 7,80 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H).

EM (IEP pos.): $m/z = 612$ (M+H) $^+$.

Síntesis de 4-metilbencenosulfonatos de 2-[2-[2-(4-{(E)-2-[4-(metilamino)fenil]vinil}fenoxi)etoxi]-etoxi]etiloa) 4-metilbencenosulfonato de 2-[2-[2-(4-{(E)-2-[4-(metilamino)fenil]vinil}fenoxi)etoxi]-etoxi]etilo (2d)

Se disolvieron 200 mg de 4-metilbencenosulfonato de 2-[2-(2-[4-[(E)-2-[4-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]fenil]-vinil]fenoxi)etoxi]etoxi]etilo (2c) en 2,5 ml de diclorometano. Se añadieron 250 µl de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El producto en bruto se disolvió en diclorometano (5 ml) y se lavó con solución de carbonato sódico (al 10%, 2x2 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico; se eliminó el disolvente bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (sílice, acetato de etilo al 12-100% en hexano). Se obtuvieron 84 mg de 2d en forma de sólido rojo pálido.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,42 (s, 3 H), 2,87 (s, 3 H), 3,61-3,64 (m, 2 H), 3,65-3,68 (m, 2 H), 3,69-3,72 (m, 2 H), 3,81-3,84 (m, 2 H), 4,10-4,13 (m, 2 H), 4,15-4,17 (m, 2 H), 6,63 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,84-6,91 (m, 4H), 7,32 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 2H).
EM (IEP pos.): m/z = 512 (M+H)⁺.

b) Hidrocloruro de 4-metilbencenosulfonato de 2-[2-[2-(4-{(E)-2-[4-(metilamino)fenil]vinil}fenoxi)etoxi]-etoxi]etilo (2e)

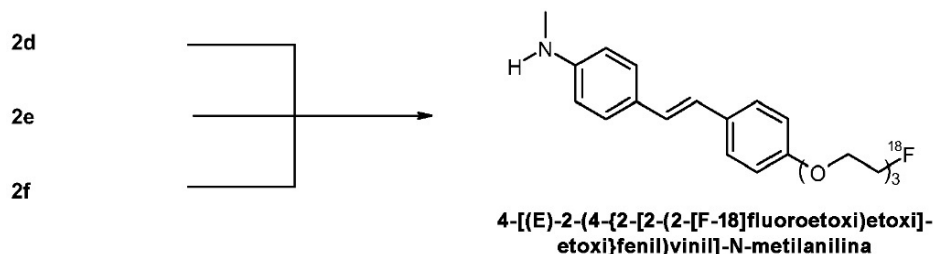
Se disolvieron 200 mg de 4-metilbencenosulfonato de 2-[2-(2-[4-[(E)-2-[4-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]fenil]-vinil]fenoxi)etoxi]etoxi]etilo (2c) en una solución 2 M de HCl en éter dietílico. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida. Se añadió éter dietílico y se recolectó el precipitado, se lavó con éter dietílico y se secó bajo presión reducida. Se obtuvieron 160 mg de 2e en forma de sólido amarillo pálido.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,43 (s, 3 H), 3,03 (s, 3 H), 3,62-3,64 (m, 2 H), 3,66-3,68 (m, 2 H), 3,69-3,72 (m, 2 H), 3,82-3,85 (m, 2 H), 4,12-4,14 (m, 2 H), 4,16-4,18 (m, 2 H), 6,88-6,94 (m, 3H), 7,04 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,49-7,56 (m, 4H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 2H).
EM (IEP pos.): m/z = 512 (M+H)⁺.

c) Trifluoroacetato de 4-metilbencenosulfonato de 2-[2-[2-(4-{(E)-2-[4-(metilamino)fenil]vinil}fenoxi)etoxi]-etoxi]etilo (2f)

Se disolvieron 200 mg de 4-metilbencenosulfonato de 2-[2-(2-[4-[(E)-2-[4-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]fenil]-vinil]fenoxi)etoxi]etoxi]etilo (2c) en 2,5 ml de diclorometano. Se añadieron 252 µl de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El producto en bruto se lavó con hexano y éter dietílico y se secó bajo presión reducida. Se obtuvieron 84 mg de 2f en forma de sólido marrón pálido.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO d₆) δ ppm 2,40 (s, 3 H), 2,72 (s, 3 H), 3,46-3,50 (m, 2 H), 3,51-3,55 (m, 2 H), 3,57-3,61 (m, 2 H), 3,69-3,73 (m, 2 H), 4,10-4,09 (m, 2 H), 4,10-4,13 (m, 2 H), , 6,59-6,66 (m, 2H), 6,85-6,97 (m, 4H), 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 2H).
EM (IEP pos.): m/z = 512 (M+H)⁺.

Radiomarcaje de 4-metilbencenosulfonatos de 2-[2-[2-(4-{(E)-2-[4-(metilamino)fenil]vinil}fenoxi)etoxi]-etoxi]etilo (2d, 2e, 2f)

Se llevaron a cabo radiomarcajes utilizando carbonato de potasio/kryptofix, hidróxido de tetrabutil-amonio o bicarbonato de tetrabutil-amonio como reactivo.

a) Radiomarcaje con carbonato de potasio/kryptofix

Se atrapó flúor [F-18] en un cartucho QMA. Se eluyó la actividad utilizando una solución de 7,5 mg de kryptofix, 1 mg de carbonato de potasio en 1.425 µl de acetonitrilo y 75 µl de agua. La mezcla se secó bajo un flujo suave de

nitrógeno a 120°C. Se repitió el secado tras la adición de 1 ml de acetonitrilo.

Se añadió el precursor (5,0 mg de 2d o 5,36 mg de 2e o 6,11 mg de 2f) en 1 mg de acetonitrilo y la mezcla se calentó a 120°C durante 15 min. Se midió la incorporación de flúor mediante radio-CCF (sílice, acetato de etilo); se resumen los resultados en la Tabla 4.

b) Radiomarcage con hidróxido de tetrabutil-amonio

Se atrapó flúor [F-18] en un cartucho QMA. Se eluyó la actividad utilizando una mezcla de 300 µl de n-Bu₄OH al 4% aprox. y 600 µl de acetonitrilo. La mezcla se secó bajo un flujo suave de nitrógeno a 120°C. Se repitió el secado tras la adición de 1 ml de acetonitrilo.

Se añadió el precursor (5,0 mg de 2d o 5,36 mg de 2e o 6,11 mg de 2f) en 1 mg de acetonitrilo y la mezcla se calentó a 120°C durante 15 min. Se midió la incorporación de flúor mediante radio-CCF (sílice, acetato de etilo); se resumen los resultados en la Tabla 4.

c) Radiomarcage con bicarbonato de tetrabutil-amonio

Se atrapó flúor [F-18] en un cartucho QMA. Se eluyó la actividad utilizando una mezcla de 300 µl de n-Bu₄OH al 4% aprox. (una solución acuosa de n-Bu₄OH al 4% saturada con dióxido de carbono) y 600 µl de acetonitrilo. La mezcla se secó bajo un flujo suave de nitrógeno a 120°C. Se repitió el secado tras la adición de 1 ml de acetonitrilo. Se repitió el secado tras la adición de 1 ml de acetonitrilo.

Se añadió el precursor (5,0 mg de 2d o 5,36 mg de 2e o 6,11 mg de 2f) en 1 mg de acetonitrilo y la mezcla se calentó a 120°C durante 15 min. Se midió la incorporación de flúor mediante radio-CCF (sílice, acetato de etilo); se resumen los resultados en la Tabla 4.

Tabla 4: radiomarcage de 2d, 2e y 2f

Precursor	Reactivo	Incorporación de F-18
5,0 mg de 2d	Carbonato de potasio / kryptofix	91%
	<i>n</i> -Bu ₄ NOH	26%
	<i>n</i> -Bu ₄ NHCO ₃	39%
5,36 mg de 2e	Carbonato de potasio / kryptofix	45%
	<i>n</i> -Bu ₄ NOH	18%
	<i>n</i> -Bu ₄ NHCO ₃	75%
6,11 mg de 2f	Carbonato de potasio / kryptofix	77%
	<i>n</i> -Bu ₄ NOH	21%
	<i>n</i> -Bu ₄ NHCO ₃	78%

Ejemplo 5: comparación entre las radiosíntesis de 4-[(E)-2-(4-{2-[2-(2-[F-18]fluoroetoxi)etoxi]etoxi}fenil)vinil]-N-metilanilina en GE Tracerlab FX_N utilizando 3,5 mg y utilizando 7 mg de precursor mesilato 2a

La síntesis de 4-[(E)-2-(4-{2-[2-(2-[F-18]fluoroetoxi)etoxi]etoxi}fenil)vinil]-N-metilanilina se llevó a cabo en un sintetizador Tracerlab FX_N (figura 1).

La configuración del sintetizador y los resultados se resumen en la Tabla 5. Se atrapó flúor [F-18] en un cartucho QMA (C1, figura 1). Se eluyó la actividad con mezcla de carbonato de potasio/kryptofix (procedente de "V1") hacia el interior del reactor.

Se eliminó el disolvente calentando simultáneamente bajo un flujo suave de nitrógeno y vacío. Se repitió el secado tras la adición de acetonitrilo (procedente de "V2"). Se añadió la solución de 2a (procedente de "V3") al residuo seco y la mezcla se calentó durante 8 min a 120°C. Tras enfriar a 60°C, se añadió mezcla de HCl/acetonitrilo (procedente de "V4") y la solución se calentó durante 4 min a 110°C.

El producto en bruto se transfirió al "vial mezcla" y se diluyó con mezcla de hidróxido sódico/formato amónico procedente de "V6". El producto en bruto se purificó mediante HPLC semipreparativa. La fracción de producto se recolectó en el "matraz", que contenía 30 ml de agua. La solución se pasó por un cartucho tC18 plus (C3). El cartucho se lavó con etanol al 20% en agua procedente de "V9" y se eluyó 4-[(E)-2-(4-{2-[2-(2-fluoroetoxi)etoxi]etoxi}fenil)vinil]-N-metilanilina con 1,5 ml de etanol hacia el interior del vial de producto, que contenía 8,5 ml de base de formulación (consistente en amortiguador fosfato, PEG400 y ácido ascórbico).

Tabla 5: configuración de Tracerlab FX_N para la síntesis de 4-[(E)-2-(4-{2-[2-(2-[F-18]fluoroetoxi)etoxi]-etoxi}fenil)vinil]-N-metilnilina

	3,5 mg de precursor	7,0 mg de precursor
Vial V1	1,5 mg de carbonato de potasio, 5 mg de kryptofix en 0,075 ml de agua y y 1,425 ml de acetonitrilo	
Vial V2	1 ml de acetonitrilo para el secado	
Vial V3	3,5 mg de precursor 2a en 1 ml de acetonitrilo	7 mg de precursor 2a en 1 ml de acetonitrilo
Vial V4	0,5 ml de HCl 2 M y 0,5 ml de acetonitrilo	
Vial V6	1 ml de NaOH 1 M y 2 ml de formato amónico (0,1 M)	
Vial V8	1,5 ml de etanol	
Vial V9	5 ml (etanol al 20% en agua) + 10 mg de ácido ascórbico	
Cartucho C1	QMA light (Waters)	
Cartucho C3	tC18 plus (Waters)	
Matraz	30 ml de agua + 60 mg de ácido ascórbico	
Columna de HPLC	Zorbax Bonus RP, 9,4*250mm; 5 µm; (Agilent)	
Disolvente de HPLC	55% de acetonitrilo, 45% de formato amónico (0,1 M)	
Caudal de HPLC	4 ml/min	
Actividad inicial de flúor [F-18]	54.000 MBq	36.600 MBq
Actividad de producto	12.600 MBq	18.000 MBq
Rendimiento radioquímico	23% (no corregido para descomposición)	49% (no corregido para descomposición)

- 5 Se observó un incremento significativo del rendimiento radioquímico de 4-[(E)-2-(4-{2-[2-(2-[F-18]fluoroetoxi)etoxi]-etoxi}fenil)vinil]-N-metilnilina tras incrementar la cantidad de precursor de 3,5 mg a 7,0 mg.

10 **Ejemplo 6: comparación entre las radiosíntesis de 4-[(E)-2-(4-{2-[2-(2-[F-18]fluoroetoxi)etoxi]-etoxi}fenil)vinil]-N-metilnilina en ModularLab de Eckert & Ziegler utilizando acetonitrilo y utilizando alcohol terc-amílico como disolvente para la radiofluoración**

15 La síntesis de 4-[(E)-2-(4-{2-[2-(2-fluoroetoxi)etoxi]-etoxi}fenil)vinil]-N-metilnilina se llevó a cabo en un sintetizador ModularLab de Eckert & Ziegler utilizando acetonitrilo o alcohol terc-amílico como disolvente para la fluoración. La configuración del sintetizador y los resultados se resumen en la Tabla, posteriormente.

20 Se atrapó flúor [F-18] en un cartucho QMA (C1). Se eluyó la actividad con una mezcla de kryptofix (procedente de "V1") hacia el interior del reactor. Se eliminó el disolvente calentando simultáneamente bajo un flujo suave de nitrógeno y vacío. Se repitió el secado tras la adición de acetonitrilo (procedente de "V2"). Se añadió la solución de precursor 2a (procedente de "V3") al residuo seco y se calentó la mezcla durante 12 min a 120°C. Se eliminó el disolvente de fluoración bajo vacío durante 6 min a 120°C. Tras enfriar a 40°C, se añadió mezcla de HCl/acetonitrilo (procedente de "V4") y se calentó la solución durante 10 min a 120°C.

25 Se diluyó la mezcla de producto en bruto con 1,5 ml de NaOH 2 M y 0,3 ml de formato amónico (1M) procedente de "V5" y después se transfirió directamente al vial de HPLC ("Vial mezcla"). Para evitar la precipitación y la separación de fases de la mezcla debido al alcohol terc-amílico, el "Vial mezcla" contenía previamente 1 ml de acetonitrilo y 1 ml de etanol. En contraste, se encontró que no eran necesarios disolventes orgánicos adicionales en el "Vial mezcla" en el caso de que se utilizase acetonitrilo como disolvente para la fluoración.

30 La mezcla se purificó mediante HPLC semipreparativa. Se recolectó la fracción de producto en el "Matraz", que contenía 16 ml de agua. Se pasó la solución por un cartucho ambiental tC18 (C2). El cartucho se lavó con etanol al 20% en agua procedente de "V6" y se eluyó 4-[(E)-2-(4-{2-[2-(2-fluoroetoxi)etoxi]-etoxi}fenil)vinil]-N-metilnilina con 1,5 ml de etanol procedente de "V7" hacia el interior del vial de producto, que contenía 8,5 ml de base de formulación (consistente en amortiguador fosfato, PEG400 y ácido ascórbico).

35 Se obtuvo un rendimiento radioquímico superior al 48% (no corregido para descomposición) utilizando 8 mg de precursor en 1,8 ml de acetonitrilo en comparación con el procedimiento utilizando 7,4 mg de precursor en 1 ml de alcohol terc-amílico, que proporcionó 38% (no corregido para descomposición) de 4-[(E)-2-(4-{2-[2-(2-[F-18]fluoroetoxi)etoxi]-etoxi}fenil)vinil]-N-metilnilina.

	Radiomarcaje en alcohol terc-amílico	Radiomarcaje en acetonitrilo
Vial V1	22 mg de kryptofix 700 µl de metanol 10 µl de carbonato de terc-butil- amonio al 40% 100 µl de mesilato de potasio 0,2 M	22 mg de kryptofix 7 mg de carbonato de potasio 300 µl de acetonitrilo 300 µl de agua
Vial V2	100 µl de acetonitrilo para el secado	
Vial V3	7,4 mg de precursor 2a en 140 µl de acetonitrilo y 1,0 ml de alcohol terc- amílico	8,0 mg de precursor 2a en 1,8 ml de acetonitrilo
Vial V4	2 ml de HCl 1,5 M 1 ml de acetonitrilo 30 mg de ascorbato sódico	
Vial V5	1,5 ml de NaOH 2,0 M 300 µl de formato amónico 1 M 500 µl de etanol	
Vial V6	8 ml de etanol al 20% 80 mg de ascorbato sódico	
Vial V7	1,5 ml de etanol	
Cartucho C1	QMA light (Waters) acondicionado con mesilato de potasio 0,2 M	QMA light (Waters) acondicionado con carbonato de potasio 0,5 M
Cartucho C2	tC18 ambiental (Waters)	
Vial mezcla	1 ml de acetonitrilo 1 ml de etanol	-
Matraz	16 ml de agua 160 mg de ascorbato sódico	
Columna de HPLC	Gemini C18, 10*250 mm, 5 µm, Phenomenex	
Disolvente de HPLC	60% de acetonitrilo, 40% de amortiguador fosfato 50 mM, pH 4	70% de acetonitrilo, 30% de amortiguador formato amónico 0,1 M con 5 mg/ml de ascorbato sódico
Caudal de HPLC	3 ml/min	
Actividad inicial de flúor [F-18]	30,4 GBq	33,8 GBq
Actividad de producto	11,6 GBq	16,2 GBq
Tiempo del procedimiento	72 min	71 min
Pureza del producto (PRQ)	99,0%	99,3%
Rendimiento radioquímico	38% (no corregido para descomposición)	48% (no corregido para descomposición)

Ejemplo 7: comparación entre las radiosíntesis de 4-[(E)-2-84-{2-[2-(2-[F-18]fluoroetoxi)etoxi]-etoxi}fenil)vinil]-N-metilnilina en GE Tracerlab MX utilizando acetonitrilo y utilizando alcohol terc-amílico como disolvente para la radiofluoración

5

La síntesis de 4-[(E)-2-(4-{2-[2-(2-fluoroetoxi)etoxi]-etoxi}fenil)vinil]-N-metilnilina se llevó a cabo en un sintetizador GE TracerLab MX utilizando acetonitrilo o alcohol terc-amílico como disolvente para la fluoración. La configuración del sintetizador y los resultados se resumen en la Tabla, posteriormente.

10 Se atrapó el flúor [F-18] en un cartucho QMA (C1). Se eluyó la actividad con una mezcla de kryptofix (procedente de "V1") hacia el interior del reactor. Se eliminó el disolvente calentando simultáneamente bajo un flujo suave de nitrógeno y vacío. Se repitió el secado tras la adición de acetonitrilo (procedente de "V2"). Se añadió la solución de precursor 2a (procedente de "V3") al residuo seco y la mezcla se calentó durante 10 min a 120°C. Se eliminó el disolvente de fluoración bajo vacío durante 6 min a 120°C en el caso de que se hubiese utilizado alcohol terc-amílico como disolvente para la fluoración. No resultó necesaria ninguna etapa de evaporación en el caso de que se utilizase acetonitrilo como disolvente para la fluoración. Tras enfriar a 40°C, se añadió mezcla de HCl/acetonitrilo (procedente de "V4") y se calentó la solución durante 7 min a 100°C en el caso de que se utilizase alcohol terc-amílico como disolvente para la fluoración y durante 5 min a 110°C en el caso de que se utilizase acetonitrilo como disolvente para la fluoración.

20

La mezcla de producto en bruto se diluyó con 1,8 ml de NaOH 2 M y 0,3 ml de formato amónico (1 M) procedente de "V5" y después se transfirió directamente al vial de producto, que contenía 0,5 ml de etanol.

Se obtuvo un rendimiento radioquímico superior al 73% (no corregido para descomposición) utilizando 8 mg de

precursor en 1,8 ml de acetonitrilo en comparación con el procedimiento utilizando 8 mg de precursor en 1,7 ml de alcohol terc-amílico y 0,4 ml de acetonitrilo, proporcionando 66% (no corregido para descomposición) para 4-[(E)-2-(4-{2-[2-(2-[F-18]fluoroetoxi)etoxi]-etoxi}fenil)vinil]-N-metilnilina no purificado.

	Radiomarcaje en alcohol terc-amílico	Radiomarcaje en acetonitrilo
Vial V1	22 mg de kryptofix 700 µl de metanol 10 µl de carbonato de terc-butil-amonio al 40% 100 µl de mesilato de potasio 0,2 M	22 mg de kryptofix 7 mg de carbonato de potasio 300 µl de acetonitrilo 300 µl de agua
Vial V2	8 ml de acetonitrilo	
Vial V3	8 mg de precursor 2a en 400 µl acetonitrilo y 1,7 ml de alcohol terc-amílico	8 mg de precursor 2a en 1,8 ml de acetonitrilo
Vial V4	2,2 ml de HCl 1,5 M 1,1 ml de acetonitrilo 30 mg de ascorbato sódico	
Vial V5	1,8 ml de NaOH 2,0 M 300 µl de formato amónico 1 M	
Vial de producto	500 µl de etanol	
Cartucho C1	QMA light (Waters) acondicionado con mesilato de potasio 0,2 M	QMA light (Waters) acondicionado con carbonato de potasio 0,5 M
Actividad inicial de flúor [F-18]	94,7 GBq	173,1 GBq

5

Actividad de producto	75,1 GBq	148,0 GBq
Tiempo del procedimiento	46 min	30 min
Recuperación de lote bruto	79% (no corregido para descomposición)	85% (no corregido para descomposición)
Pureza lote bruto (CCF)	77%	100%
Rendimiento radioquímico	61 % (no corregido para descomposición)	85% (no corregido para descomposición)

Una ventaja adicional del procedimiento en el que se utiliza acetonitrilo en lugar de alcohol terc-amílico es el patrón de pureza radioquímica del lote bruto.

10 El tiempo de radiomarcaje resulta más corto al utilizar acetonitrilo como disolvente para la fluoración, ya que no resulta necesaria la evaporación del disolvente después del radiomarcaje, mientras que sí se requiere al utilizar alcohol terc-amílico como disolvente. Además, se observó una reducción significativa de las pérdidas de radioactividad al utilizar acetonitrilo como disolvente de fluoración debido a la ausencia de actividad residual en la línea de vacío durante la etapa de evaporación del procedimiento con alcohol terc-amílico.

15

Ejemplo 8: comparación entre el procedimiento en DMSO y el nuevo procedimiento en acetonitrilo

Se llevó a cabo una serie de síntesis de 4-[(E)-2-(4-{2-[2-(2-[F-18]fluoroetoxi)etoxi]-etoxi}fenil)vinil]-N-metilnilina en tres sintetizadores diferentes (Eckert & Ziegler modular lab, GE Tracerlab FX y GE Tracerlab MX), tal como se indica de manera general en el documento n° WO2006/066104, Zhang et al., Ejemplos 1, 6 y 7. Las mezclas de producto en bruto se purificaron mediante HPLC, procedimiento A o B.

20

Método A):

25 la mezcla de producto en bruto obtenida tras la desprotección se neutralizó con una mezcla de NaOH 2 M y formato amónico 0,1 M (para los marcajes en DMSO, la mezcla en bruto se prepurificó adicionalmente mediante extracción en fase sólida en un cartucho C18 light, antes de la carga en la HPLC) y se inyectó en una HPLC semipreparativa (por ejemplo columna: Gemini C18, 10x250 mm, 5 µm, Phenomenex; disolvente: 70% de acetonitrilo, 30% de amortiguador de formato amónico 0,1 M con 5 mg/ml de ascorbato sódico, caudal: 3 ml/min).

30 Se recolectó la fracción de producto en un matraz que contenía aprox. 160 ml de agua con 10 mg/ml de ascorbato sódico. La mezcla se pasó por un cartucho C18 (tC18 SepPak ambiental, Waters). El cartucho se lavó con 8 a 10 ml aprox. de EtOH al 20% en agua (que contenía 10 mg/ml de ascorbato sódico). Finalmente, el producto se eluyó con 1,5 o 3 ml de etanol hacia el interior de un vial que contenía 8,5 o 17 ml de "Base de formulación (que comprendía PEG400, amortiguador fosfato y ácido ascórbico).

35

Método B):

(no utilizado para los radiomarcajes en DMSO). La mezcla de producto en bruto obtenida tras la desprotección se neutralizó con una mezcla de NaOH 2 M y formato amónico 0,1 M y se inyectó en una HPLC semipreparativa (columna: por ejemplo Gemini C18, 10x250 mm, 5 µm, Phenomenex o Synergi Hydro-RP, 250x10 mm, 10 µm 80 Å, Phenomenex o Synergi Hydro-RP, 250x10 mm, 4 µm 80 Å, Phenomenex; disolvente: 60% a 70% de etanol, 40% a 30% de amortiguador ascorbato ≈5 mg/ml de ascorbato; caudal: 3 ml/min o 4 ml/min o 6 ml/min). La fracción de producto se recolectó directamente en un vial que contenía "Base de formulación" (que comprendía PEG400, amortiguador de fosfato y ácido ascórbico), proporcionando 10 a 24 ml de la formulación final. Se ajustó el tiempo de corte del pico en el software con el fin de obtener una formulación que comprendía 15% de EtOH.

Cada cuadrado blanco (resultante cada uno de una síntesis utilizando DMSO, 8 experimentos) y cada punto (resultante cada uno de una síntesis utilizando acetonitrilo, 108 experimentos) en la figura 9 representa un experimento individual de preparación de 4-[(E)-2-(4-{2-[2-(2-[F-18]fluoroetoxi)etoxi]etoxi}fenil)vinil]-N-metilanilina. La tendencia de actividad del producto en la correlación con la actividad inicial de flúor [F-18] se ilustra mediante las líneas de tendencia.

Se demostró una correlación prácticamente lineal entre la actividad de producto y la actividad inicial con el nuevo procedimiento según la presente invención utilizando acetonitrilo. En contraste, se obtuvieron rendimientos inferiores mediante la utilización de DMSO como disolvente de reacción, especialmente a niveles más altos de radioactividad.

Ejemplo 9: comparación del procedimiento en alcohol terciario y el nuevo procedimiento en acetonitrilo

Se llevó a cabo una serie de síntesis de 4-[(E)-2-(4-{2-[2-(2-[F-18]fluoroetoxi)etoxi]etoxi}fenil)vinil]-N-metilanilina en dos sintetizadores diferentes (Eckert & Ziegler modular lab y GE Tracerlab MX) tal como se indica de manera general en el documento nº US2010/0113763, Ejemplos 6 y 7. Las mezclas de producto en bruto se purificaron mediante HPLC, procedimiento A o B.

Método A):

La mezcla de producto en bruto obtenida tras la desprotección se neutralizó con una mezcla de NaOH 2 M y formato amónico 0,1 M y se inyectó en una HPLC semipreparativa (por ejemplo la columna Gemini C18, 10x250 mm, 5 µm, Phenomenex; disolvente: 70% de acetonitrilo, 30% de amortiguador de formato amónico 0,1 M con 5 mg/ml de ascorbato sódico, caudal: 3 ml/min). La fracción de producto se recolectó en un matraz que contenía aprox. 160 ml de agua con 10 mg/ml de ascorbato sódico. La mezcla se pasó por un cartucho C18 (tC18 SepPak ambiental, Waters). El cartucho se lavó con aprox. 8 a 10 ml de EtOH al 20% en agua (que contenía 10 mg/ml de ascorbato sódico). Finalmente, el producto se eluyó con 1,5 o 3 ml de etanol hacia el interior de un vial que contenía 8,5 o 17 ml de "Base de formulación" (que comprendía PEG400, amortiguador fosfato y ácido ascórbico).

Método B):

La mezcla de producto en bruto obtenida tras la desprotección se neutralizó con una mezcla de NaOH 2 M y formato amónico 0,1 M y se inyectó en una HPLC semipreparativa (columna: por ejemplo Gemini C18, 10x250 mm, 5 µm, Phenomenex o Synergi Hydro-RP, 250x10 mm, 10 µm 80 Å, Phenomenex o Synergi Hydro-RP, 250x10 mm, 4 µm 80 Å, Phenomenex; disolvente: 60% a 70% de etanol, 40% a 30% de amortiguador ascorbato ≈5 mg/ml de ascorbato; caudal: 3 ml/min o 4 ml/min o 6 ml/min). La fracción de producto se recolectó directamente en un vial que contenía "Base de formulación" (que comprendía PEG400, amortiguador fosfato y ácido ascórbico), proporcionando 10 a 24 ml de formulación final. Se ajustó el tiempo de corte del pico en el software para obtener una formulación que comprendía EtOH al 15%.

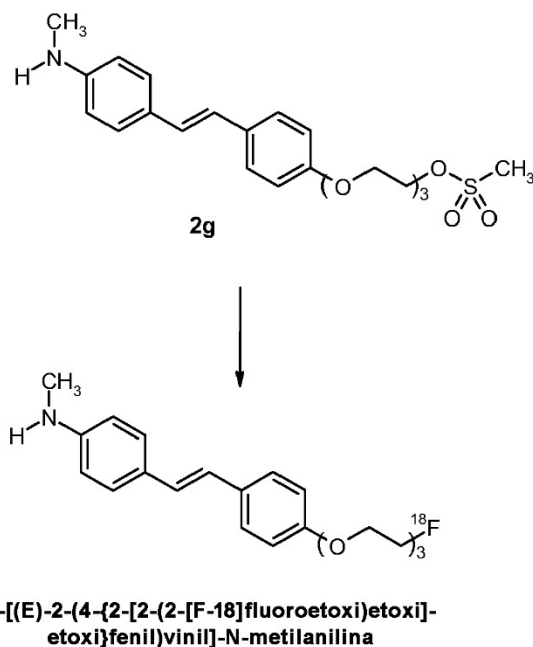
Cada cruz (resultante cada una de una síntesis que comprendía la utilización de alcohol terc-amílico, 103 experimentos) y cada punto (resultante cada uno de una síntesis utilizando acetonitrilo, 108 experimentos) en la figura 10 representa un experimento individual de preparación de 4-[(E)-2-(4-{2-[2-(2-[F-18]fluoroetoxi)etoxi]etoxi}fenil)vinil]-N-metilanilina. La tendencia de la actividad de producto en la correlación con la actividad inicial de flúor [F-18] se ilustra mediante las líneas de tendencia.

Se encontró una correlación prácticamente lineal para los resultados del nuevo procedimiento de la presente invención, que utiliza acetonitrilo. En contraste, se obtuvo una variación más elevada de los resultados y rendimientos inferiores (especialmente a niveles más elevados de radioactividad) mediante la utilización de alcohol terc-amílico como disolvente de reacción.

Ejemplo 10: síntesis de 4-[(E)-2-(6-{2-[2-(2-[F-18]fluoroetoxi)etoxi]etoxi}piridín-3-il)vinil]-N-metilanilina en Tracerlab FX_N

La síntesis se llevó a cabo en un sintetizador Tracerlab FX_N. Se atrapó flúor [F-18] (10 GBq) en un cartucho QMA. La actividad se eluyó con una mezcla de carbonato de potasio/kryptofix/acetronitrilo/agua en el reactor. El disolvente se eliminó calentando simultáneamente bajo un flujo suave de nitrógeno y vacío. Se repitió el secado tras la adición de acetronitrilo. Se añadió una solución de 8 mg de 2b en 1,5 ml de acetronitrilo al residuo seco y la mezcla se calentó durante 10 min a 120°C. Tras enfriar a 60°C, se añadió 1 ml de HCl 1,5 M y el reactor se calentó a 110°C durante 5 min. El producto en bruto se neutralizó (1 ml de NaOH 1 M/formato amónico), se diluyó (con 0,5 ml de EtOH y 1,5 ml de MeCN) y se transfirió a una columna de HPLC semipreparativa (Synergy Hydro-RP, 250x10 mm, Phenomenex). Se enjuagó una mezcla de 60% de etanol y 40% de amortiguador ascorbato (5 g/l de ascorbato sódico y 50 mg/l de ácido ascórbico, pH 7,0) por la columna a un caudal de 3 ml/min. La fracción de producto en ≈10 min se recolectó directamente durante 100 s y se mezcló con 15 ml de Base de formulación (tampón fosfato, ácido ascórbico y PEG400). Se obtuvieron 4,2 GBq (42%, no corregido para descomposición) en un tiempo total de síntesis de 61 min. Se determinó que la pureza radioquímica (determinada mediante HPLC, t_R=3,42 min) era >99%.

Ejemplo 11: síntesis de 4-[(E)-2-(4-{2-[2-(2-[F-18]fluoroetoxi)etoxi]-etoxi}fenil)vinil]-N-metilnilina en Tracerlab FX_N



La síntesis se llevó a cabo en un sintetizador Tracerlab FX_N. Se atrapó el flúor [F-18] (6,85 GBq) en un cartucho QMA. Se eluyó la actividad con mezcla de carbonato de potasio/kryptofix/acetronitrilo/agua hacia el interior del reactor. Se eliminó el disolvente calentando simultáneamente bajo un flujo suave de nitrógeno y vacío. Se repitió el secado tras la adición de acetronitrilo. Se añadió una solución de 8 mg de 2g en 1,5 ml de acetronitrilo al residuo seco y la mezcla se calentó durante 10 min a 120°C. Tras enfriar a 60°C, se diluyó el producto en bruto con 4 ml de eluyente de HPLC y se transfirió a una columna de HPLC semipreparativa (Synergy Hydro-RP, 250x10 mm, Phenomenex). Una mezcla de 60% de etanol y 40% de amortiguador ascorbato (5 g/l de ascorbato sódico y 50 mg/l de ácido ascórbico, pH 7,0) se hizo pasar por la columna a un caudal de 3 ml/min. Se recolectó directamente la fracción de producto en ≈12 min durante 100 s y se mezcló con 15 ml de Base de formulación (tampón fosfato, ácido ascórbico y PEG400).

Se obtuvieron 2,54 GBq (37%, no corregido para descomposición) en un tiempo total de síntesis de 53 min. Se determinó que la pureza radioquímica (determinada mediante HPLC, t_R=3,78 min) era >99%.

35 Descripción de las figuras

Figura 1 Configuración de Tracerlab FX_N (adoptada del software de Tracerlab)

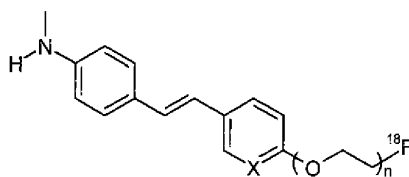
Figura 2 Cromatograma de HPLC preparativa de síntesis en DMSO (parte superior: radioactividad, parte inferior: UV 254 nm).

Figura 3 Cromatograma de HPLC preparativa de síntesis en acetronitrilo (parte superior: radioactividad, parte inferior: UV 254 nm).

- Figura 4 Cromatograma de HPLC preparativa de síntesis en DMSO (parte superior: radioactividad, parte inferior: UV 254 nm).
- 5 Figura 5 Cromatograma de HPLC preparativa de síntesis en acetonitrilo (parte superior: radioactividad, parte inferior: UV 254 nm).
- Figura 6 Configuración de Tracerlab MX para la síntesis de 4-[(E)-2-(4-{2-[2-(2-[F-18]fluoroetoxi)etoxi]-etoxi}fenil)vinil]-N-metilanilina (adoptada del software FDG de coincidencia).
- 10 Figura 7 HPLC analítica de producto en bruto de síntesis en MX antes del paso por el "Cartucho de purificación" (muestra extraída del reactor); a: radioactividad; b: señal de UV 320 nm.
- Figura 8 HPLC analítica de 4-[(E)-2-(4-{2-[2-(2-[F-18]fluoroetoxi)etoxi]-etoxi}fenil)vinil]-N-metilanilina tras la síntesis en MX y la purificación basada en cartuchos; a: radioactividad; b: señal de UV 320 nm.
- 15 Figura 9 Comparación de los resultados del nuevo procedimiento (MeCN) con el procedimiento 1 descrito anteriormente (DMSO).
- 20 Figura 10 Comparación de los resultados del nuevo procedimiento (MeCN) con el procedimiento 2 descrito anteriormente (alcohol terc-amílico).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para producir un compuesto de fórmula I:



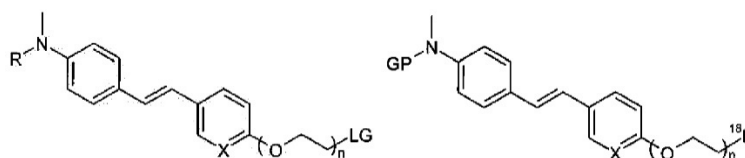
5

I

que comprende las etapas de:

10

Etapa 1: radiomarcarse un compuesto de fórmula II con un agente fluorante F-18, para obtener un compuesto de fórmula I, si R = H o para obtener un compuesto de fórmula III, si R = PG



II

III

15

Etapa 2: si R = PG, escindir el grupo protector PG para obtener un compuesto de fórmula I,

Etapa 3: purificar y formular un compuesto de fórmula I en el que la etapa 3 comprende una purificación mediante HPLC,

20

en el que:

n = 1 a 6,
X se selecciona de entre el grupo que consiste en

25

- a) CH,
- b) N,

R se selecciona de entre el grupo que consiste en

30

- a) H,
- b) PG,

PG es un "grupo protector de amina",
LG es un grupo saliente,
en el que LG contiene 0 a 3 átomos de flúor,

35

en el que la reacción de radiofluoración se lleva a cabo en acetonitrilo, o en el que la reacción de radiofluoración se lleva a cabo en una mezcla de acetonitrilo y codisolventes, en el que el porcentaje de acetonitrilo es de por lo menos 50%.

40

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el PG se selecciona de entre el grupo que consiste en:

- a) Boc,
- b) tritilo y
- c) 4-metoxitritilo.

45

3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en el que el LG se selecciona de entre el grupo que consiste en:

- a) halógeno y
- b) sulfoniloxi,

50

en el que el halógeno es cloro, bromo o yodo.

4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que sulfoniloxi se selecciona de entre el grupo que consiste en:
- a) metanosulfoniloxi,
 - b) p-toluenosulfoniloxi,
 - c) (4-nitrofenil)sulfoniloxi,
 - d) (4-bromofenil)sulfoniloxi.
5. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que $n = 3$ y $X = CH$.
6. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que $n = 3$, $X = CH$, $R = Boc$ y $LG = metanosulfoniloxi$.
7. Procedimiento según la reivindicación 1 a 6, en el que la reacción de radiofluoración se lleva a cabo en una mezcla de acetonitrilo y codisolventes, en el que el porcentaje de acetonitrilo es de por lo menos 70%.
8. Procedimiento según la reivindicación 1 a 6, en el que la reacción de radiofluoración se lleva a cabo en una mezcla de acetonitrilo y codisolventes, en el que el porcentaje de acetonitrilo es de por lo menos 90%.
9. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 8, en el que se utilizan 1,5 a 75 μ moles, preferentemente 10 a 30 μ moles y todavía más preferentemente 12 a 25 μ moles de compuesto de fórmula II en la etapa 1.
10. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 9, en el que el procedimiento se lleva a cabo como un procedimiento completamente automatizado.
11. Kit para producir un compuesto de fórmula I según el procedimiento en la reivindicación 1, que comprende un vial sellado que comprende una cantidad predeterminada de un compuesto de fórmula II y un vial sellado que comprende acetonitrilo o acetonitrilo y un codisolvente, en el que el porcentaje de acetonitrilo es de por lo menos 50%.
12. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que el disolvente de HPLC utilizado en la etapa 3 es una mezcla de etanol y un amortiguador acuoso.
13. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que el amortiguador acuoso comprende ácido ascórbico o una sal del mismo.

Figura 1

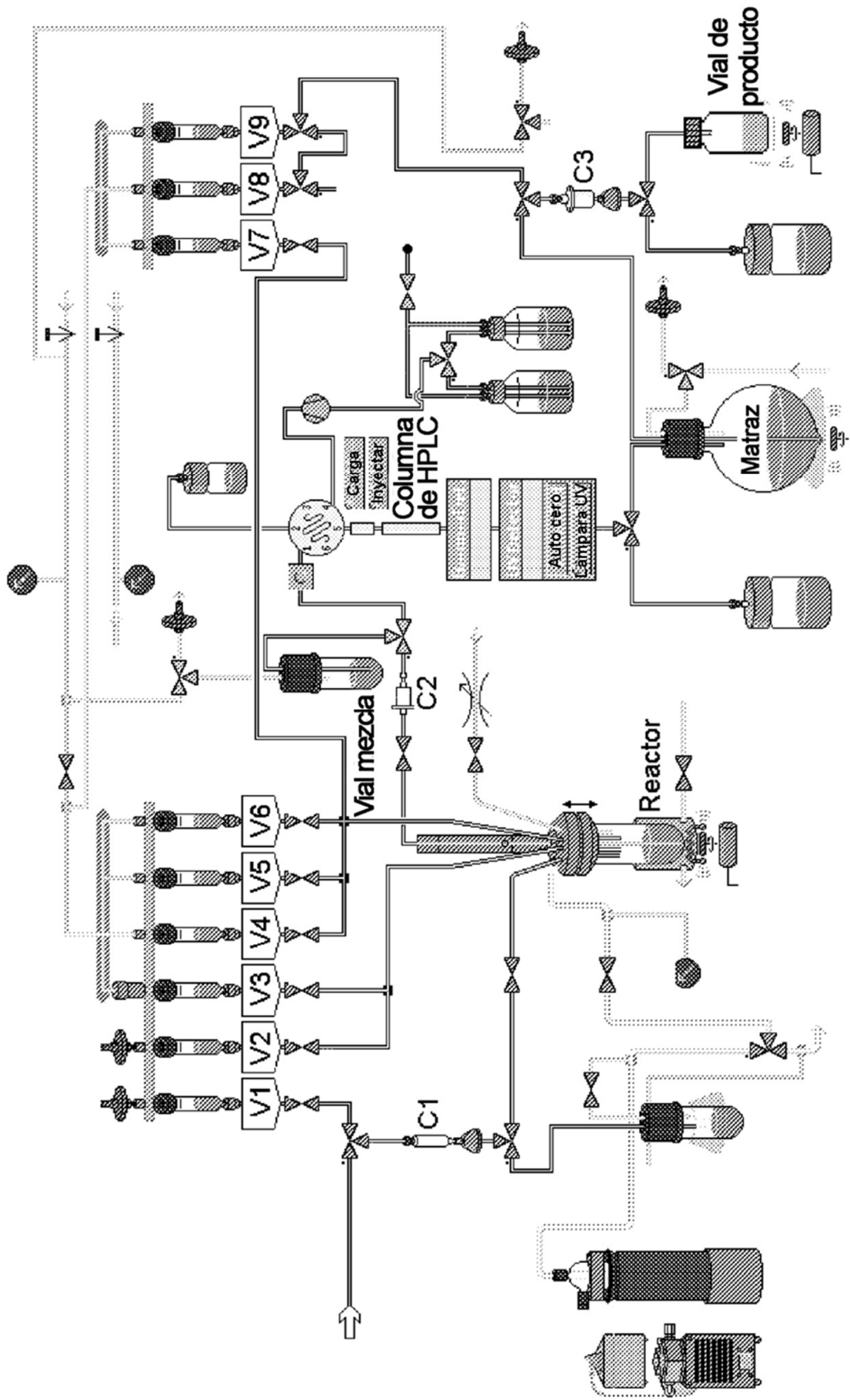


Figura 2

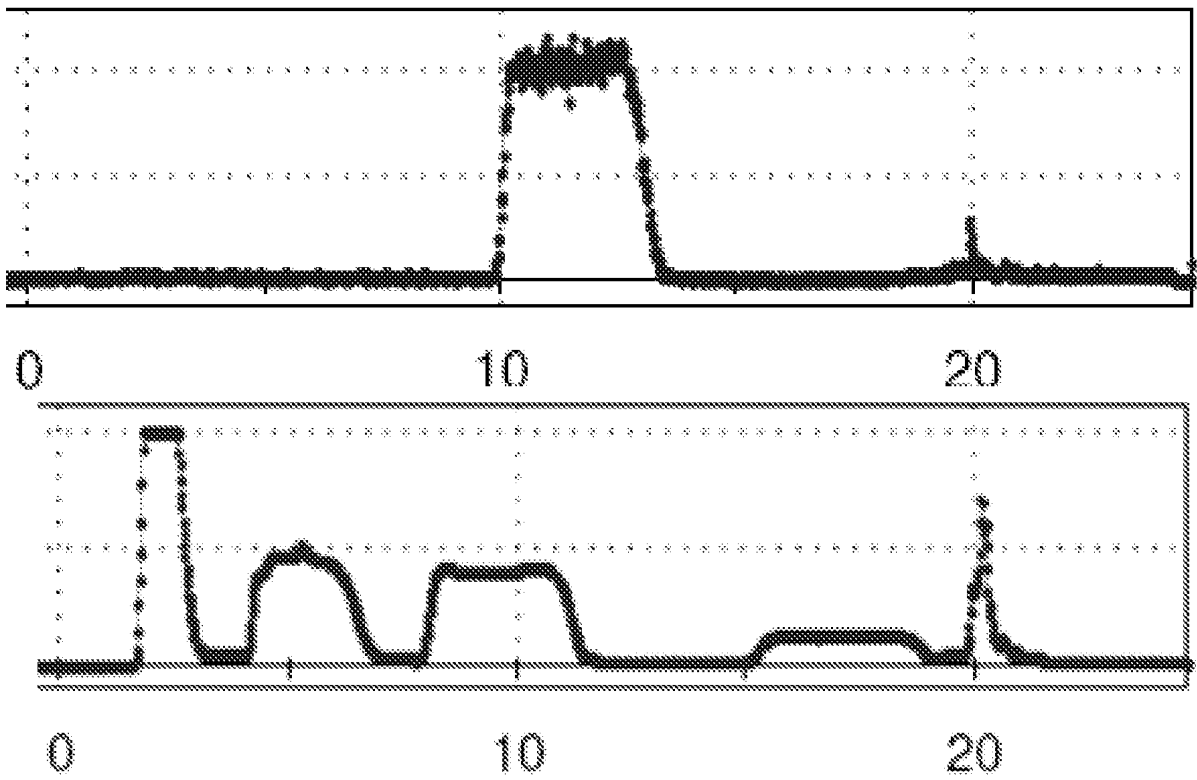


Figura 3

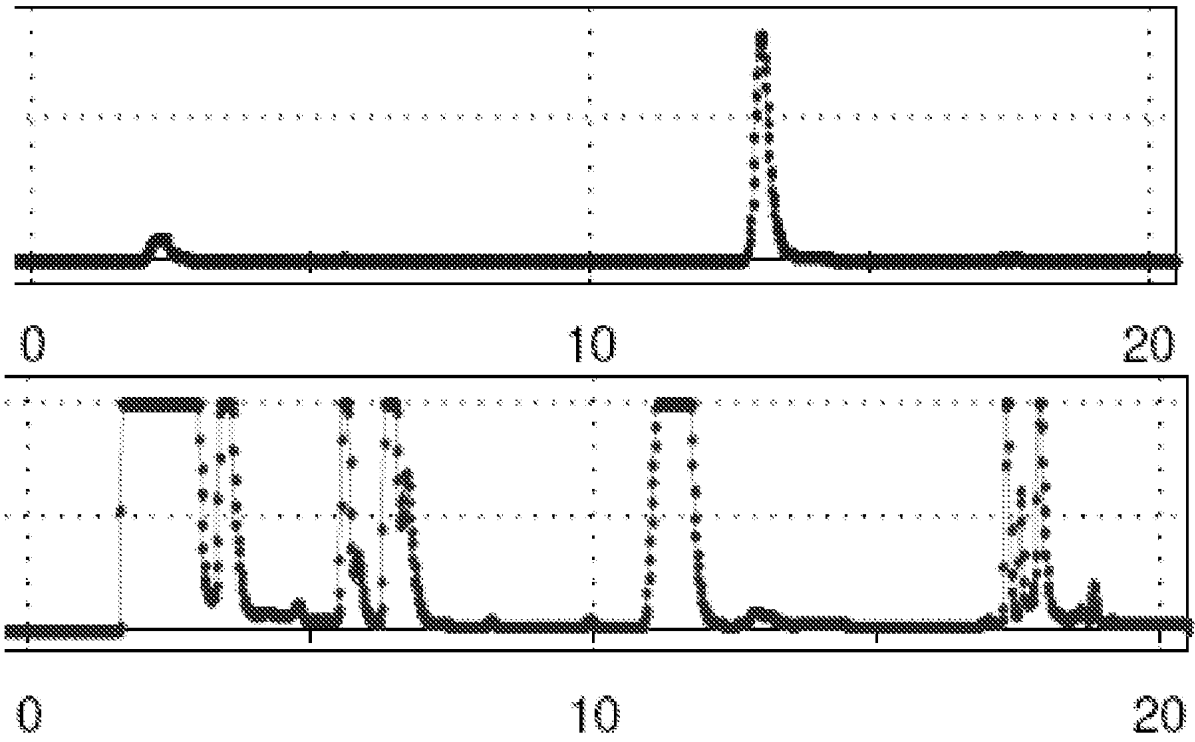


Figura 4

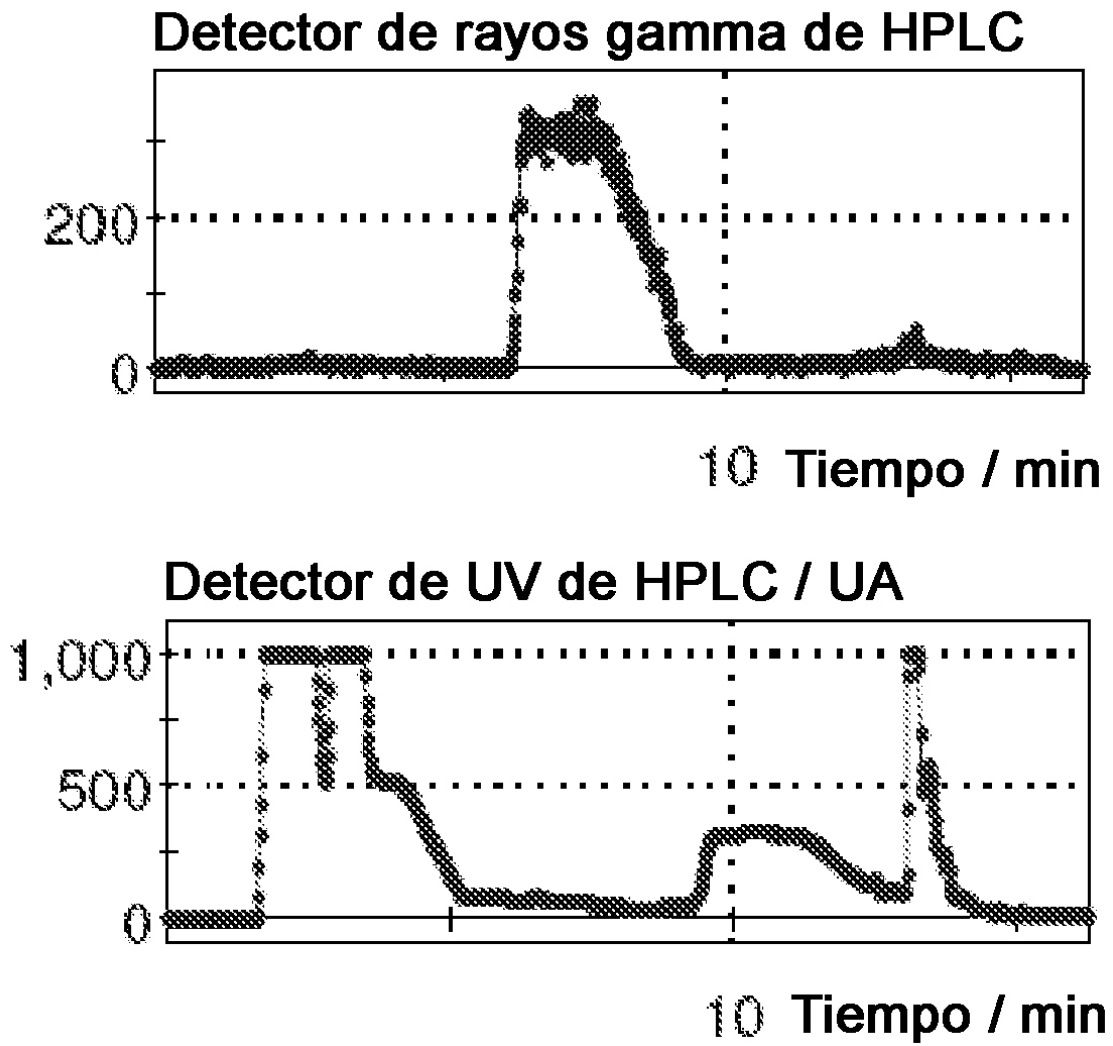


Figura 5

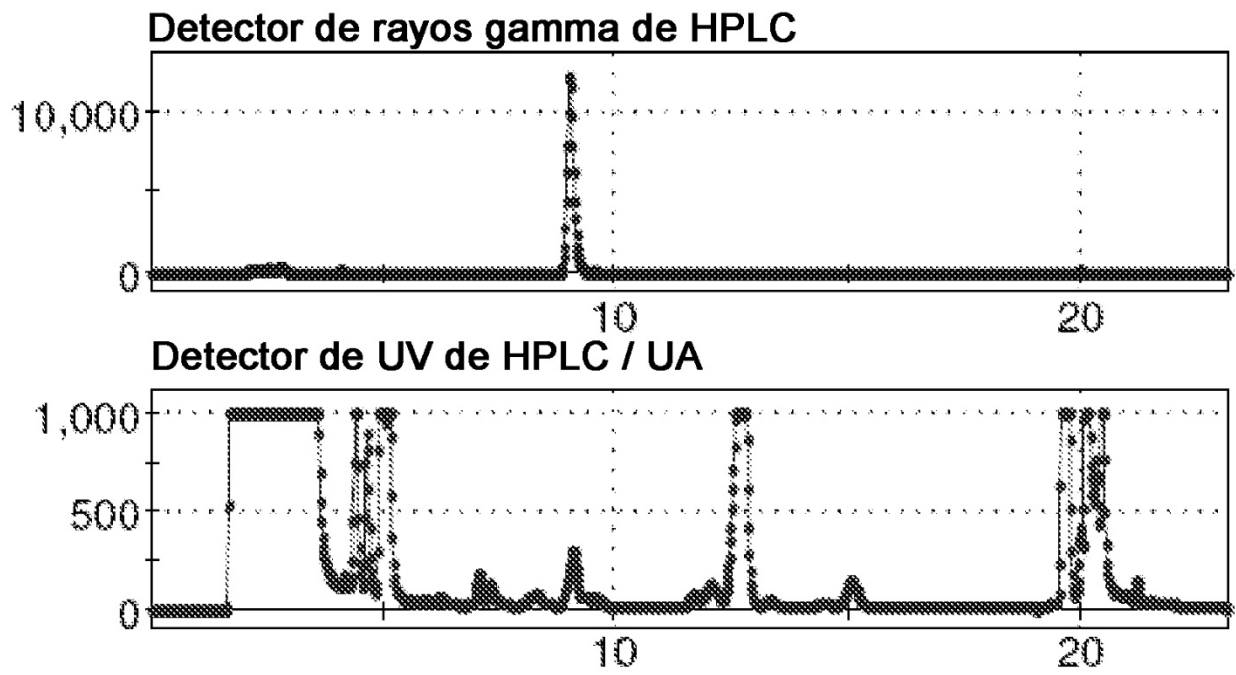


Figura 6

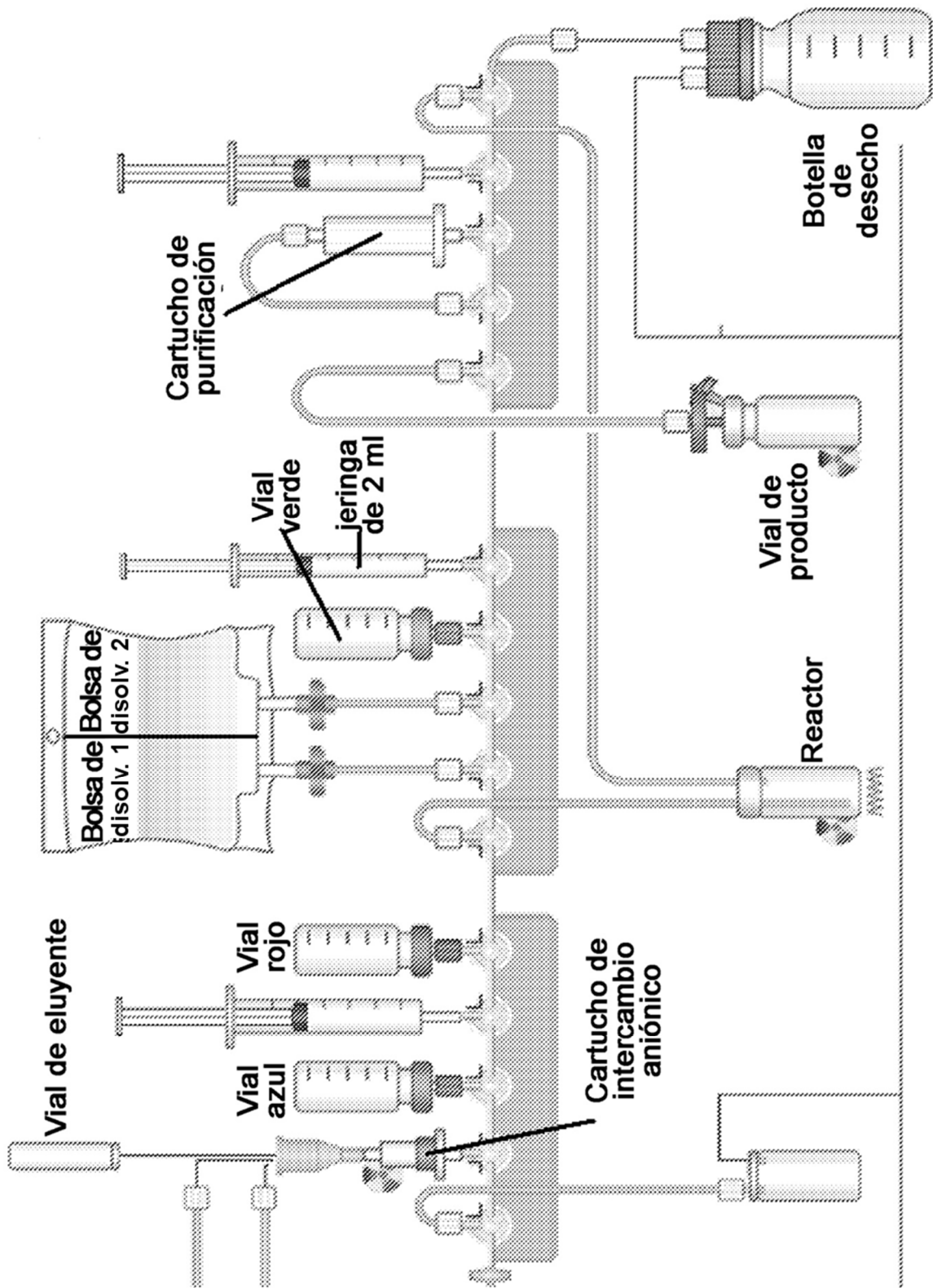
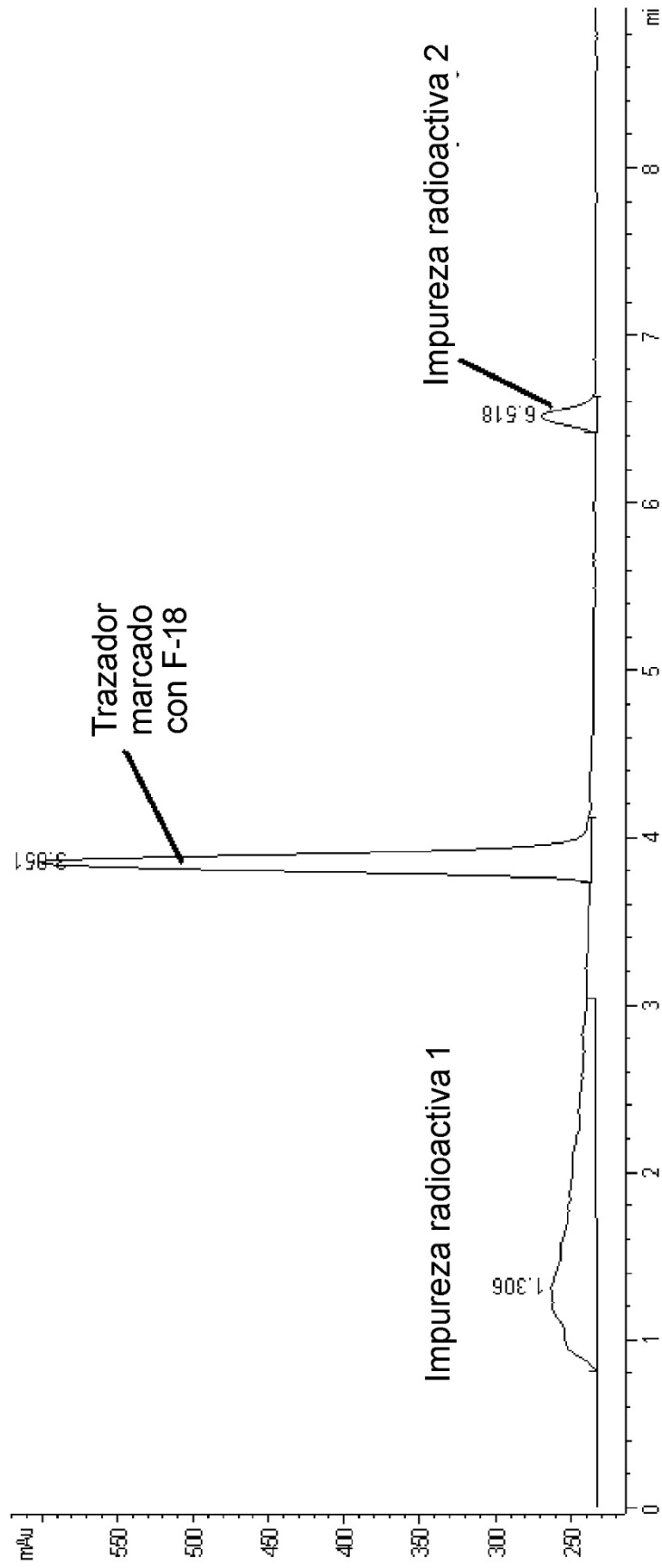


Figura 7a



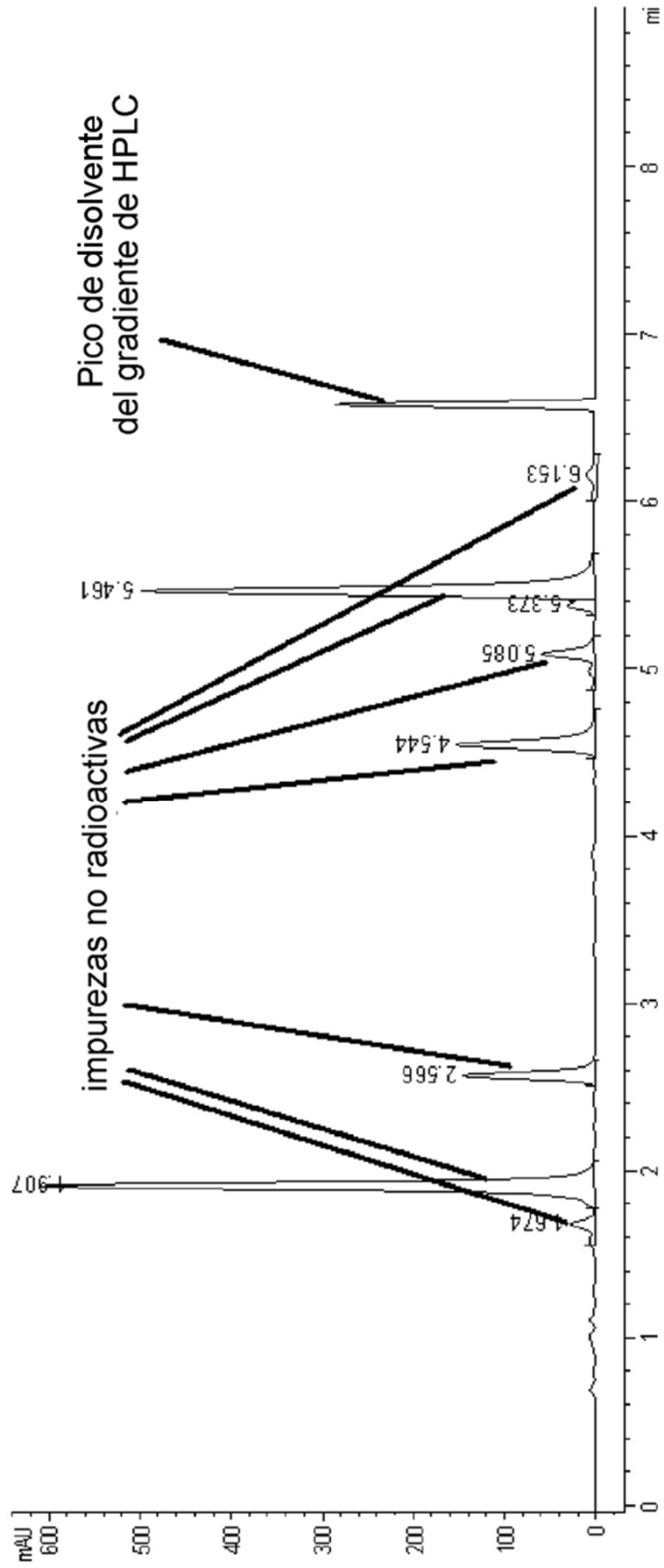
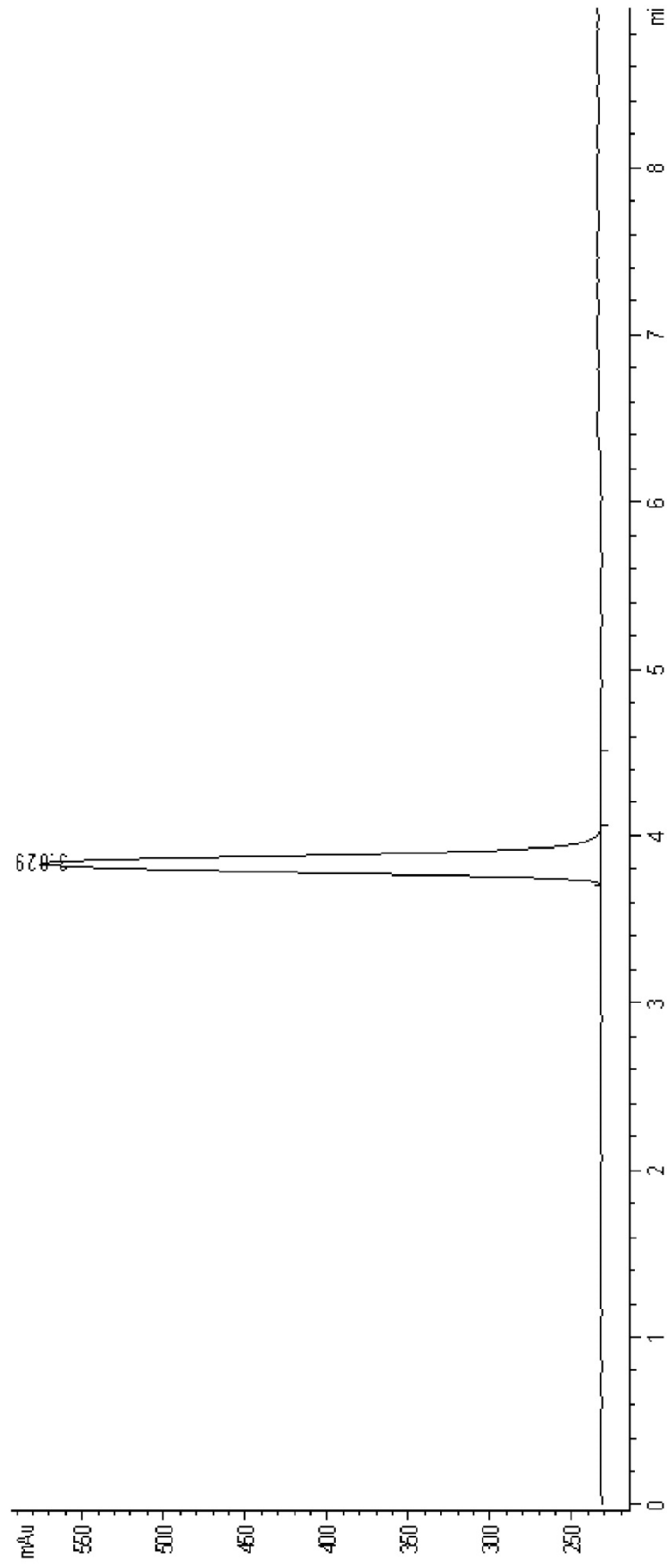


Figura 7b

Figura 8a



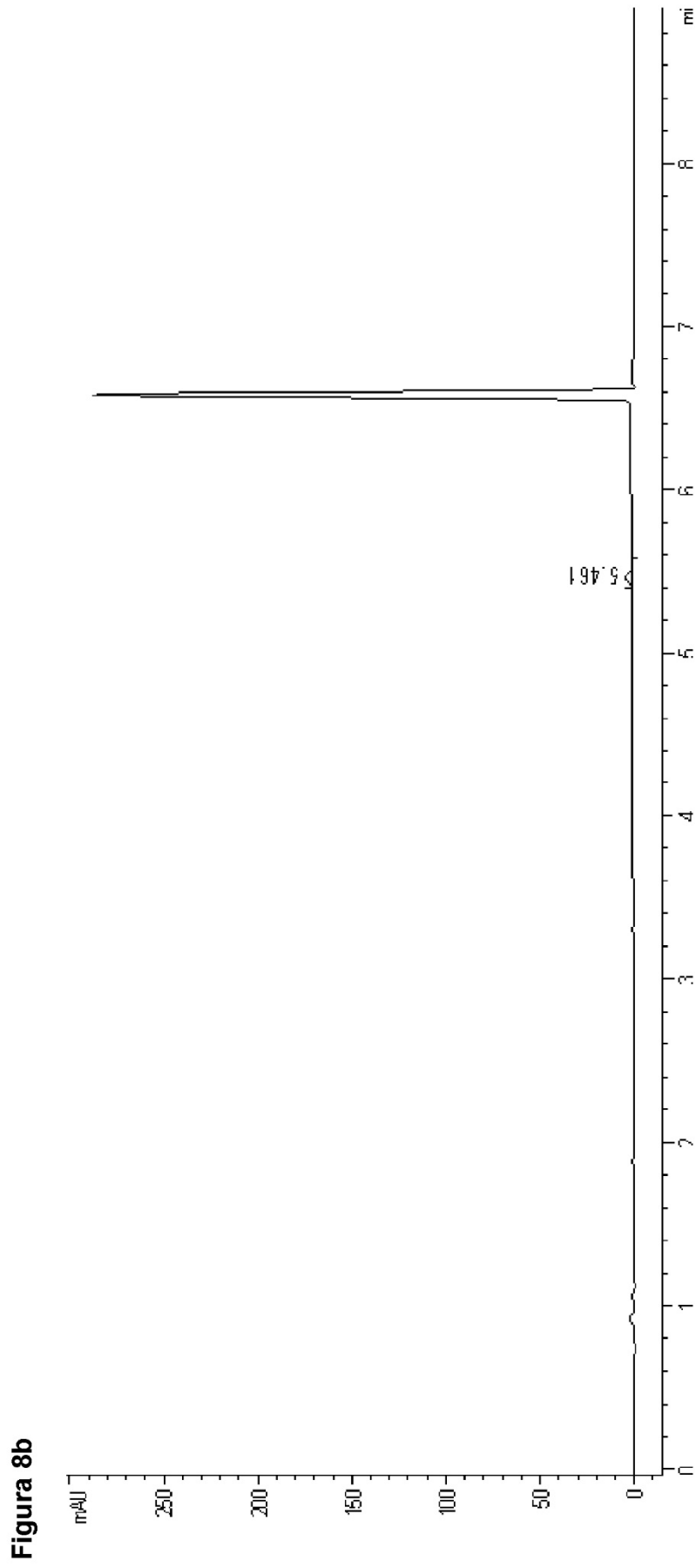


Figura 8b

Figura 9

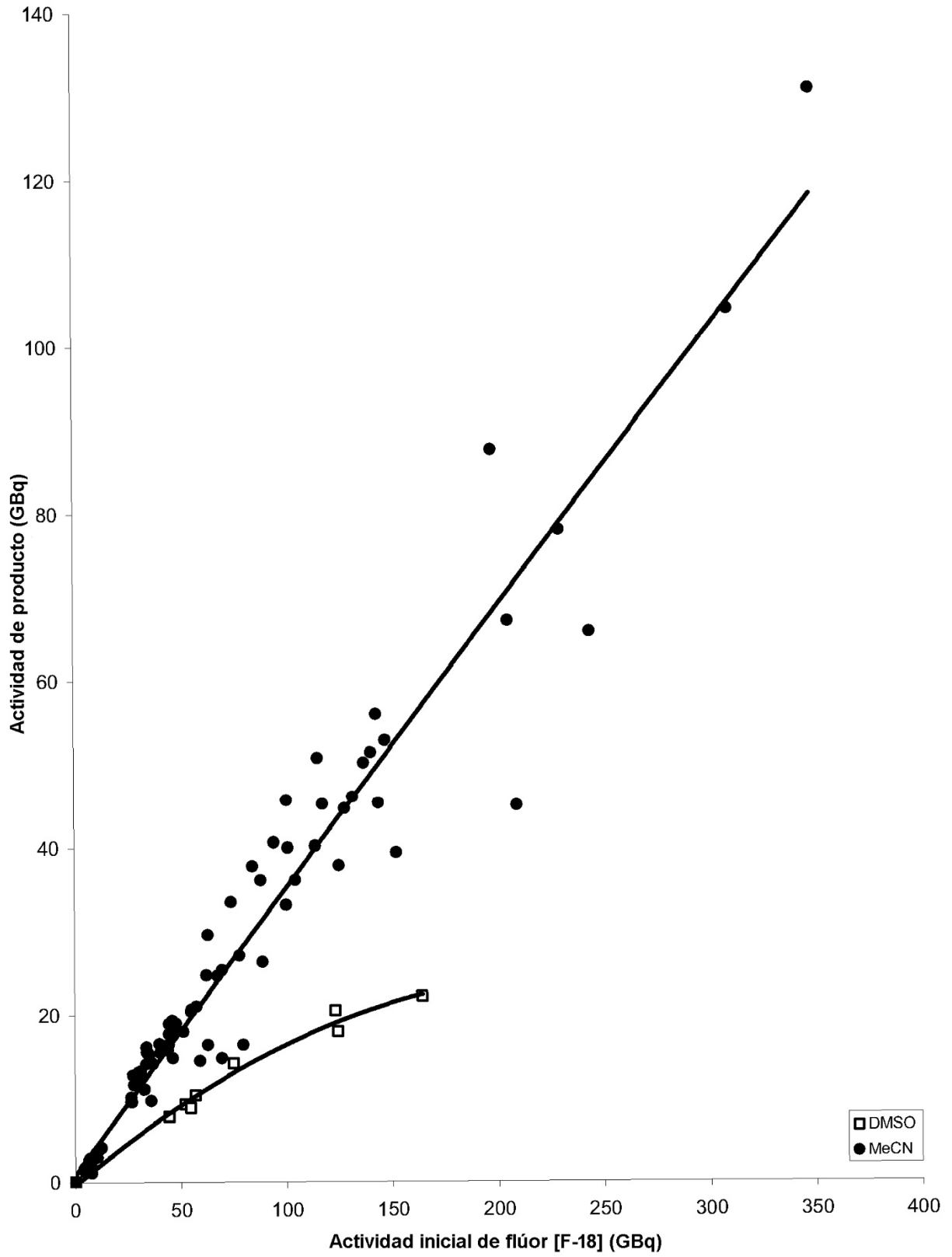


Figura 10

