

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 675 896**

51 Int. Cl.:

C07D 327/04 (2006.01)

C07K 5/10 (2006.01)

A61K 51/04 (2006.01)

A61K 51/08 (2006.01)

C07K 1/13 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.08.2010** **PCT/EP2010/061646**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.02.2011** **WO11018467**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.08.2010** **E 10743104 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.04.2018** **EP 2464637**

54 Título: **Derivados de compuestos a base de sultonas sustituidos por nucleófilos, en particular radionúclidos, y su uso para el marcado de macromoléculas**

30 Prioridad:

11.08.2009 FR 0955610

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

13.07.2018

73 Titular/es:

**ADVANCED ACCELERATOR APPLICATIONS
(100.0%)
20, rue Diesel
01630 Saint Genis Pouilly, FR**

72 Inventor/es:

BOUTEILLER, CÉDRIC

74 Agente/Representante:

VEIGA SERRANO, Mikel

ES 2 675 896 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

Derivados de compuestos a base de sultonas sustituidos por nucleófilos, en particular radionúclidos, y su uso para el marcado de macromoléculas

Sector de la técnica

El campo de la invención es el de compuestos químicos bioactivos complejos de alto peso molecular (macromoléculas), tales como péptidos, proteínas y oligonucleótidos, utilizables como precursores de productos (radio)farmacéuticos.

La invención se refiere particularmente a las estrategias de marcado y a los procedimientos de obtención de estas macromoléculas así como su uso, preferentemente una vez radiomarcadas, en terapéutica (medicina nuclear *i.a*) y/o en diagnóstico (imágenes nucleares *i.a*) de acuerdo con el radioelemento.

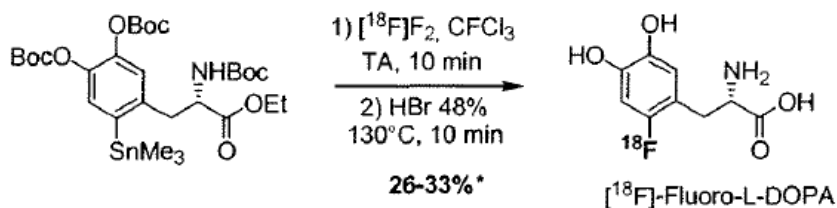
Estado de la técnica

Las macromoléculas se proponen cada vez más como compuestos (radio)farmacéuticos y sus aplicaciones parecen muy prometedoras, particularmente en medicina nuclear y oncología. Una revisión reciente¹ sobre el marcado con flúor-18 de macromoléculas cita un estudio que pronostica que los péptidos representarán por sí solos aproximadamente el 50 % de los medicamentos en estadio clínico en los próximos años. Estos péptidos también son posibles trazadores radioactivos para diagnóstico por imágenes, en particular para tomografía por emisión de positrones (TEP) o la tomografía por emisión.

En el caso particular de TEP, actualmente hay pocos ejemplos de macromoléculas marcadas con flúor-18. Hasta ahora, el marcado radiactivo de proteínas se ha llevado a cabo principalmente con metales radiactivos por complejación (^{99m}Tc, ⁶⁸Ga, ¹¹¹In). Las ventajas del flúor-18 como radioisótopo para TEP en relación con el desarrollo de instalaciones de ciclotrón en Francia y en todo el mundo, hacen que el desarrollo de métodos de marcado con flúor-18 de estas macromoléculas suscite ahora un interés innegable.

Las reacciones de radiofluoración con flúor-18 dependen del precursor marcado obtenido durante la producción del átomo radiactivo. El flúor-18 se puede obtener en su forma electrófila [¹⁸F]-F₂ (empleado en las reacciones electrófilas en esta forma o en forma de hipofluorito menos reactivo^{2,3} [¹⁸F]-AcOF) o en su forma nucleófila [¹⁸F]-F⁻ (empleado en reacciones nucleófilas).

La reacción de fluoración electrófila es difícil de implementar y tiene muchas limitaciones. Por esta vía de radiosíntesis, el rendimiento radioquímico de los productos fluorados se limita a 50 % (a partir de [¹⁸F]-F₂, solo uno de los dos átomos de flúor está marcado y se incorpora en el reactivo o el producto) y la radiactividad específica final es inferior a 20 mCi/μmol (0,74 GBq/μmol). Por lo tanto, este método de radiosíntesis no es adecuado para trazadores destinados a estudios de cuantificación y distribución de receptores. Es el método que se ha sido utilizado inicialmente para preparar el [¹⁸F]-FDG y que se sigue utilizando para preparar [¹⁸F]-fluoro-L-DOP⁴.



* Rendimiento radioquímico calculado a partir de [¹⁸F]F₂ y corregido del decaimiento

Figura 1: radiosíntesis de [¹⁸F]-L-DOPA

Ogawa y col.⁵ describieron el marcado con flúor-18 de pentapéptido cíclico ciclo(RGDfMeV) a continuación por reacción electrofílica directa con hipofluorito [¹⁸F]-AcOF del anillo de fenilo de la unidad tirosina.

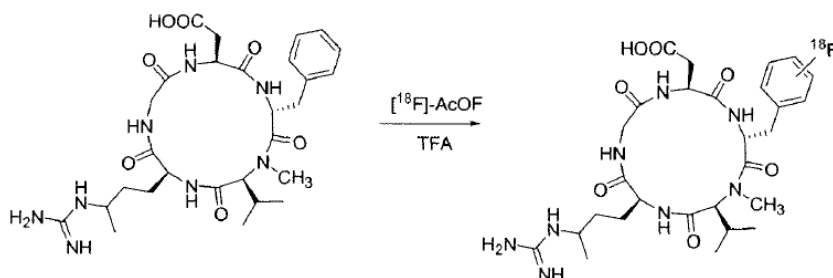
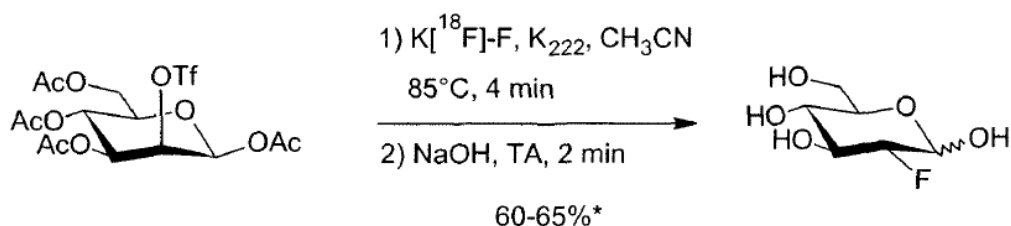


Figura 2: Marcado con flúor-18 del cíclico ciclo(RGDfMeV)

Sin embargo, además de los límites de la vía electrófila mencionados anteriormente (bajo rendimiento radioquímico, baja radiactividad específica), esta síntesis presenta el inconveniente de que conduce a una multitud de compuestos (regioisómeros, compuestos mono- o di-fluorados) que no pueden ser separados. Además, la metionina, la cisteína y el triptófano se pueden oxidar con hipofluorito, este método no es aplicable al marcado de péptidos que contienen estos aminoácidos sensibles a la oxidación. El ion $[^{18}\text{F}]\text{-F}^-$ producido por el ciclotrón se recupera en solución acuosa. Como tal, ofrece muy pocas posibilidades sintéticas⁶. Debido a su alta energía de solvatación ($> 100 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), es muy poco nucleófilo en presencia de agua. A fin de aumentar su carácter nucleófilo, se transforma en sal anhidra de gran catión (cesio, rubidio, tetraalquilamonio), o se pone en presencia de un encriptador cuando el contraión es potasio⁷ y se seca. La reacción de sustitución nucleofílica se lleva a cabo en disolventes fuertemente disociados (polares apróticos) como dimetilformaldehído (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO) o acetonitrilo. La mayoría de los compuestos radiofarmacéuticos marcados con flúor-18 se sintetizaron por sustitución nucleofílica principalmente en serie alifática y en serie *homoaromática*. El ejemplo más conocido es la radiosíntesis de $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ ⁸.



* Rendimiento radioquímico calculado a partir de $\text{K}[^{18}\text{F}]\text{F}$ y corregido del decrecimiento

Figura 3: Radiosíntesis de $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$

Los péptidos y las proteínas contienen numerosos protones lábiles (hidroxilos, amidas, aminos, tioles, ácidos) para los que una protección no siempre es posible, haciendo que el marcado directo de estas macromoléculas por sustitución nucleofílica sea por lo general impensable.

La introducción de un flúor-18 en una macromolécula de naturaleza peptídica se lleva a cabo a menudo a través de un grupo protésico que lleva el radioisótopo¹. Este enfoque implica así pues la preparación del grupo protésico funcionalizado y radiomarcado seguido de su conjugación con una función reactiva del péptido o de la proteína. Esta estrategia tiene la ventaja de permitir utilizar condiciones drásticas para la preparación de la entidad protésica radiomarcada, la conjugación de esta última en la macromolécula puede entonces ser llevada a cabo en condiciones suaves para preservar su integridad.

En la literatura se describen varios grupos protésicos marcados con flúor-18. Se pueden clasificar de acuerdo con su función reactiva y el tipo de reacción mediante la cual se acoplarán a la macromolécula (aminas, hidrazinas, oximas, ácidos, aldehídos...). La mayor parte de ellos están diseñados para ser acoplados directamente a un péptido o a una proteína a través de una función amina de un resto aminoácido (*N*-terminal $\alpha\text{-NH}_2$ o interno $\epsilon\text{-NH}_2$ de una lisina) u opcionalmente a través de un espaciador alquilamino. Se caracterizan por una función de ácido carboxílico ($[^{18}\text{F}]\text{-AFB}$) o éster activado (éster de *N*-hidrosuccinimida $[^{18}\text{F}]\text{-SFB}$ o nitrofenilo).

Todos estos agrupamientos protésicos radiomarcados difieren por su accesibilidad en radiosíntesis (naturaleza y facilidad de síntesis del precursor de radiomarcado, eficiencia de la etapa de fluoración, número total de etapas de la

radiosíntesis, rendimiento radioquímico global, purificación), su efectividad en la reacción de conjugación y su estabilidad *in vivo*.

Además de las limitaciones en la química del flúor-18, los fabricantes de estos compuestos radiomarcados se enfrentan a las limitaciones relacionadas con la automatización del conjunto de la síntesis de estos compuestos. De hecho, las normas farmacéuticas (GMP) así como la radioprotección hacen imposible la realización de estas síntesis sin autómatas. Todo esto aboga a favor de limitar el número de etapas y las facilidades de purificación en este tipo de síntesis.

Además, Brown *et al* (*J. Agric. Food Chem.*, 1978, Vol 26, págs. 1418-1422) describieron el uso de compuestos sulfoalquilados marcados con ^{14}C y sus usos en estudios de absorción intestinal. La patente US4.331.760 describe agentes de diagnóstico derivados de sulfonftaleína y comprenden un radical que puede ser un aminoácido o un péptido que tiene un grupo protector de nitrógeno (véase la reivindicación 1). La patente US4.064.167 describe oligómeros de dihidrochalconas útiles como edulcorante no nutritivo en productos alimenticios.

Objeto de la invención

En vista de esta técnica anterior, la presente invención tiene como objetivo remediar los inconvenientes de la técnica anterior y cumplir con al menos uno de los siguientes objetivos esenciales:

→ Proporcionar nuevos grupos protésicos de síntesis simple, fácil y automatizable que pueden constituir precursores de marcado de macromoléculas para el desarrollo de productos (radio)farmacéuticos económicos y eficientes.

→ Proporcionar nuevos grupos protésicos de síntesis simple, fácil y automatizable que pueden constituir precursores universales de marcado de macromoléculas para el desarrollo de productos (radio)farmacéuticos de acuerdo con una misma vía sintética.

→ Proporcionar nuevos grupos protésicos de síntesis simple, fácil y automatizable que pueden constituir nuevos precursores de marcado de macromoléculas para el desarrollo de productos (radio)farmacéuticos y esto independientemente del radionúclido correspondiente, p. ej., yodo, cloro o flúor.

→ Proporcionar un nuevo procedimiento de marcado de macromoléculas a través del acoplamiento con un grupo protésico de una nueva familia para el desarrollo de productos (radio)farmacéuticos, simple, fácil y automatizable, el procedimiento ofrece al menos una de las siguientes ventajas:

- una reducción de las etapas de síntesis (por ejemplo, 2 vs 3-5 para los otros métodos de marcado a través de otros grupos, especialmente protésicos),
- un aumento en los rendimientos de productos (radio)químicos a temperaturas muy bajas y en tiempos muy cortos,
- facilidades en términos de separación de compuestos intermedios y finales,
- no hay producción de productos secundarios,
- adaptación al marcado de numerosas macromoléculas,
- posibilidad de realizar el acoplamiento de (los) radionúclido(s) con la macromolécula en el agua.

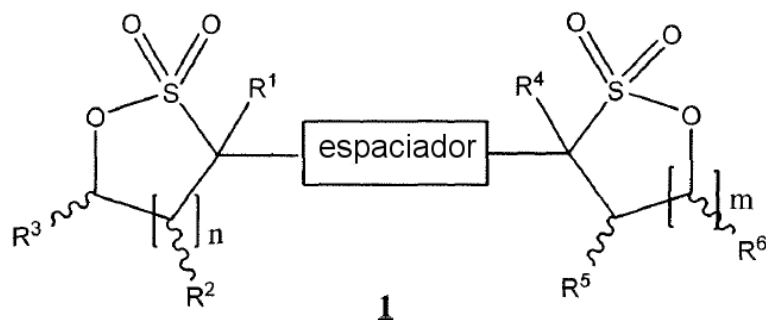
→ Proporcionar nuevos medicamentos y/o trazadores radiactivos con buen rendimiento y económicos, a partir de este nuevo método de marcado de macromoléculas.

→ Proporcionar un nuevo uso de los derivados de sultonas para el marcado de macromoléculas con un radionúclido nucleofílico.

→ Proporcionar un nuevo uso de sultonas como una entidad de conexión entre dos nucleófilos o estructuras que llevan un nucleófilo, por apertura de los miembros sultona.

Breve descripción de la invención

Estos objetivos, entre otros, son cumplidos por la invención que se refiere en un primer aspecto al uso de compuestos derivados de precursores de tipo di-sultonas, preferentemente polisultonas para el marcado de macromoléculas con un radionúclido nucleofílico. Estos compuestos se caracterizan por que son cada uno obtenidos por sustitución de un precursor que comprende al menos dos sultonas conectadas entre sí por al menos un espaciador y cuya fórmula (1) es la siguiente:

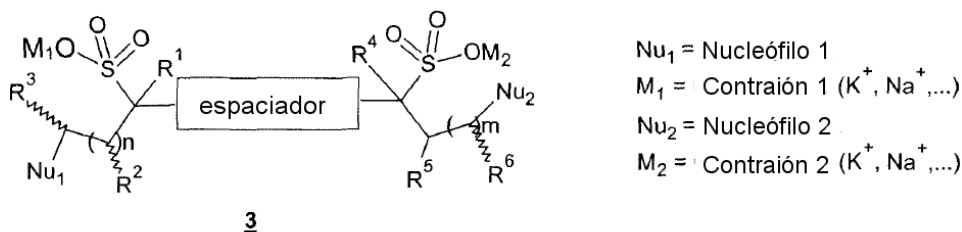
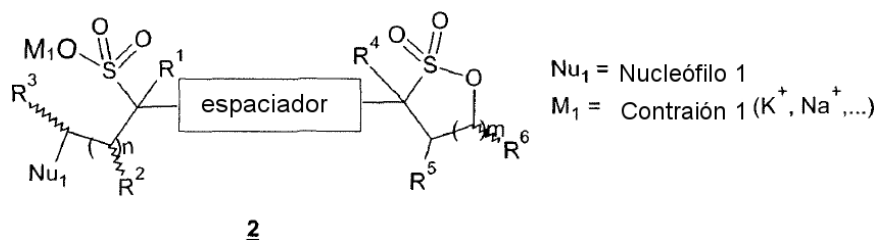


en la que

- 5 - los grupos R^1 a R^6 , idénticos o diferentes, corresponden a hidrógeno o un alquilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, acilo, cicloalquilo; R^3 a R^6 corresponden preferentemente a hidrógeno;
- n, m es un número entero, preferentemente comprendido entre 0 y 2;
- el espaciador es una estructura divalente, seleccionada preferentemente entre aquellas que constan de uno o más grupos aromáticos, alquilo, alqueno o alquino, opcionalmente combinados entre sí;

10 por apertura de al menos uno de los miembros sultonas con al menos un radical nucleofílico, y preferentemente con al menos un (preferentemente uno) radical nucleofílico R^1 en cada uno de los miembros de sultonas abiertos.

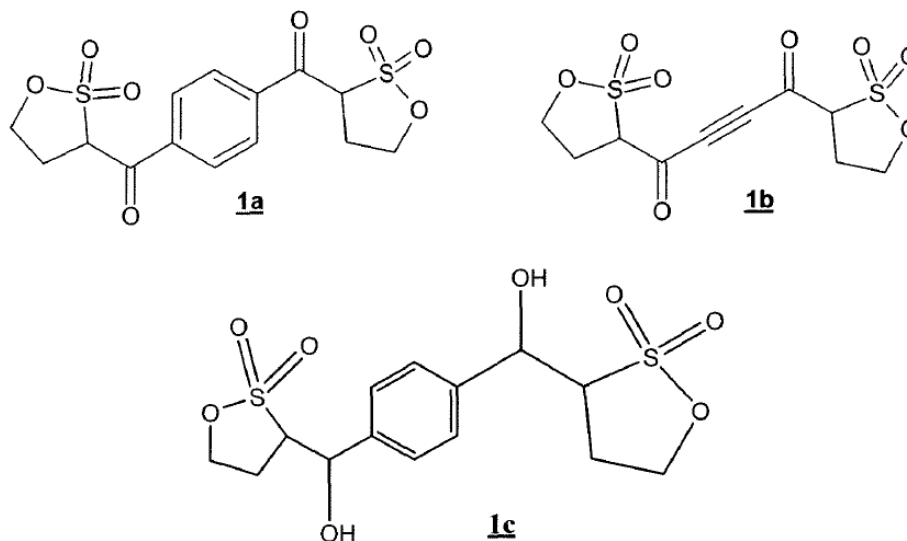
Preferentemente, los compuestos son compuestos de fórmula general **2** o **3**:



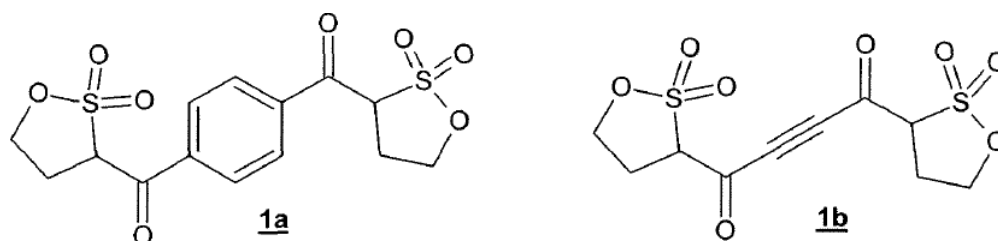
fórmulas en las que:

- 20 • Nu₁, Nu₂ de nucleófilos idénticos o diferentes entre sí;
- M₁, M₂ son contra-aniones idénticos o diferentes entre sí y seleccionados entre cationes, preferentemente entre el grupo de cationes monovalentes, por ejemplo K⁺, Na⁺.

En un segundo aspecto, la invención tiene por objeto el uso de precursores **1** que comprende cada uno al menos dos sultonas conectadas entre sí por al menos un espaciador caracterizados por que corresponden a una de las siguientes fórmulas:



Un subgrupo particular de precursores **1** comprende:



5

En un tercer aspecto, la invención tiene por objeto un procedimiento de síntesis de precursores **1** que comprende cada uno al menos dos sultonas conectadas entre sí con al menos un espaciador, caracterizado por que consiste esencialmente en hacer reaccionar sultonas, ventajosamente butanos sultonas, propanos sultonas y/o etanos sultonas y un poliéster, preferentemente de acuerdo con un mecanismo de litación de cada sultona alfa de azufre seguido de una reacción con el poliéster electrófilo que se añade para este fin en el medio de reacción.

10

En un cuarto aspecto, la invención tiene por objeto un procedimiento de síntesis de compuestos derivados de precursores **1** polisultonas caracterizado por que comprende las siguientes etapas:

15

a. Implementación o síntesis de una polisultona, preferentemente una doble sultona, que comprende cada una al menos dos sultonas conectadas entre sí por al menos un espaciador;

20

b. Apertura de una de las sultonas con un primer nucleófilo que conduce a la formación de un sulfonato;

c. Separación de la polisultona (preferentemente la doble sultona) precursor del sulfonato formado por diferencia de polaridad;

25

d. Recogida del sulfonato formado;

e. Acoplamiento del sulfonato formado con al menos un segundo (preferentemente un) nucleófilo por apertura de una (preferentemente de la) segunda sultona;

30

f. Recogida de polisulfonato (preferentemente disulfonato) obtenido en la etapa e.

En un quinto aspecto, la invención tiene por objeto un medicamento o un producto de diagnóstico (trazador) que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la invención u obtenido por uno de los procedimientos de acuerdo con la invención.

35

En un sexto aspecto, la invención se refiere al uso de los compuestos de acuerdo con la invención u obtenidos por el procedimiento de acuerdo con la invención para el marcado de macromoléculas con radionúclidos nucleofílicos, o como una entidad de conexión entre dos nucleófilos o estructuras que llevan un nucleófilo, por apertura de miembros sultona.

Las principales ventajas de la invención son las siguientes:

- Uso del mismo enfoque para marcar cualquier radionúclido;
- Reducción del número de etapas de síntesis;
- 5 - Obtención de rendimientos radioquímicos muy elevados a temperaturas muy bajas y en tiempos muy cortos;
- Posibilidad de separación del precursor de partida (muy apolar) del producto formado (muy polar);
- No hay producción de productos secundarios;
- Posibilidad de automatización;
- Adaptación al marcado de numerosas macromoléculas;
- 10 - Acoplamiento con la macromolécula posible en agua;
- Simplicidad
- Economía;
- Acceso a nuevos compuestos que ofrecen múltiples desarrollos en terapéutica y diagnóstico.

15 Descripción detallada de la invención

En las fórmulas generales de los nuevos compuestos 1, 2, 3, se hace referencia a las siguientes definiciones:

20 "*alquilo*" corresponde, por ejemplo, a un grupo alquilo monovalente saturado, o lineal ramificado, C1-C30, preferentemente C1-C20, y aún más preferentemente C1-C10. Los ejemplos de grupos alquilo son particularmente metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, terc-butilo, isobutilo, n-butilo, n-pentilo, isoamilo y 1,1-dimetilpropilo.

25 "*arilo*" corresponde, por ejemplo a uno o más grupos monovalentes aromáticos condensados o no, que tiene de 6 a 18 átomos de carbono, monocíclico o policíclico y preferentemente monocíclico o bicíclico. Se debe entender que, en el contexto de la invención, por radical aromático policíclico, se entiende un radical que presenta dos o más anillos aromáticos, condensados (ortocondensados u orto y pericondensados) entre sí, es decir que presentan, de dos en dos, al menos dos carbonos en común. A modo de ejemplo de arilo, se pueden citar los radicales fenilo, naftilo, antrilo y fenantrilo.

30 "*arilalquilo*" corresponde, por ejemplo, a un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente, sustituido con uno o más grupos arilo en su cadena hidrocarbonada, el grupo arilo es como se ha definido anteriormente. Los ejemplos son bencilo y trifenilmetilo.

35 "*alquilarilo*" corresponde, por ejemplo, a alquilo monovalente sustituido o conectado a uno o más grupos aromáticos monovalentes, opcionalmente sustituidos.

40 Por "*acilo*" se entiende un grupo R₀-CO- en el que R₀ representa alquilo tal como se ha definido anteriormente; o un grupo Ar-CO- en el que Ar representa un grupo arilo tal como se ha definido anteriormente, o arilalquilo en el que arilo y alquilo son como se han definido anteriormente y en el que la parte arilo está opcionalmente sustituida, p. ej., con alquilo.

45 Por "*cicloalquilo*", se entiende un radical hidrocarbonado saturado mono- o policíclico, preferentemente mono- o bicíclico, que presenta preferentemente de 3 a 10 átomos de carbono, más preferentemente de 3 a 8. Por radical hidrocarbonado saturado policíclico, se entiende un radical que presenta dos o más anillos cíclicos vinculados entre sí por enlaces σ o π condensados de dos en dos. Los ejemplos de grupos cicloalquilo policíclicos son adamantano y norbornano. Los ejemplos de grupos cicloalquilo monocíclicos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

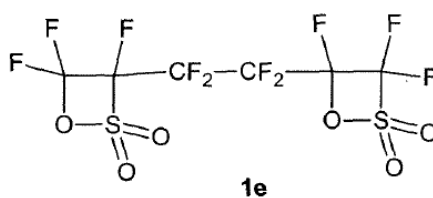
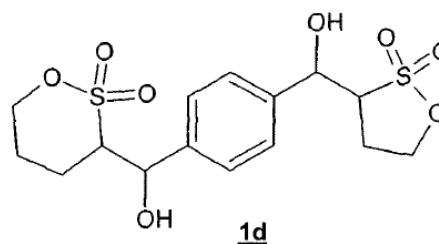
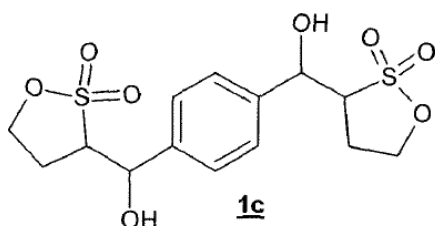
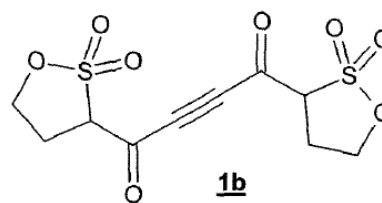
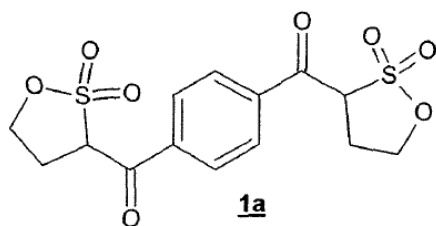
50 Por "*alqueno*" o "*alquenilo*" se entiende, p. ej., una cadena hidrocarbonada insaturada, lineal o ramificada, que presenta al menos un doble enlace olefínico, y más preferentemente un doble enlace sencillo. Preferentemente, el grupo alquenilo presenta de 2 a 8 átomos de carbono, más preferentemente de 2 a 6. Los ejemplos preferidos de grupos alquenilo son los grupos alilo y homoalilo.

55 Por "*alquino*" "*alquinilo*" se entiende, p. ej., de acuerdo con la invención, una cadena hidrocarbonada insaturada, lineal o ramificada, que presenta al menos un triple enlace acetilénico, y más preferentemente un triple enlace sencillo. Preferentemente, el grupo alquinilo presenta de 2 a 8 átomos de carbono, más preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono. A modo de ejemplo, se puede hacer mención al grupo acetilenilo así como al grupo propargilo.

60 El espaciador puede tener, por ejemplo, una estructura aromática (funcionalizada o no), una estructura alquina o cualquier otra estructura. En los casos más simples, los grupos R¹-R⁶ serán protones (en particular en las posiciones de ataque de los nucleófilos R⁶ y R³) pero también pueden tener cualquier otra agrupación.

Los precursores 1 de acuerdo con la invención pueden ser disultonas de las siguientes fórmulas:

65



La estructura **1a** corresponde al caso en el que el espaciador es un miembro aromático unido a dos sultonas por dos funciones cetona en posición para, en el que los grupos R^1 - R^6 son todos hidrógenos y en el que $n = m = 1$.

La estructura **1b** corresponde al caso en el que el espaciador es un alquino unido a dos sultonas por dos funciones cetona, en el que los grupos R^1 - R^6 son todos hidrógenos y en el que $n = m = 1$.

La estructura **1c** corresponde al caso en el que el espaciador es un miembro aromático unido a dos sultonas por dos funciones alcohol, en el que los grupos R^1 - R^6 son todos hidrógenos y en el que $n = m = 1$.

La estructura **1d** corresponde al caso en el que el espaciador es un miembro aromático unido a dos sultonas por dos funciones alcohol en posición para, en el que los grupos R^1 - R^6 son todos hidrógeno y en el que $n = 2$ y $m = 1$.

La estructura **1e** corresponde al caso en el que el espaciador es una unidad de tetrafluoroetano que une las dos sultonas directamente, en el que los grupos R^1 - R^6 son todos fluoros y en el que $n = m = 0$.

Síntesis de polisultonas

Estos compuestos son sintetizables a partir de productos comerciales.

Así, el procedimiento de síntesis del compuesto de acuerdo con la invención consiste esencialmente en hacer reaccionar sultonas, ventajosamente butanos sultonas, propanos sultonas y/o etanos sultonas, y por ejemplo un poliéster, preferentemente de acuerdo con un mecanismo de litación de cada sultona alfa del azufre seguido de una reacción con el poliéster electrófilo que se añade al medio de reacción.

Por ejemplo, dos equivalentes de sultona correspondiente y de un equivalente de un diéster correspondiente al espaciador a través de una reacción de litación de sultona en alfa de azufre seguido de reacción con el diéster como electrófilo.

Esta síntesis se basa en la química de las sultonas, compuestos cíclicos análogos que contienen azufre de lactonas con 4, 5 o 6 elementos (figura 4).

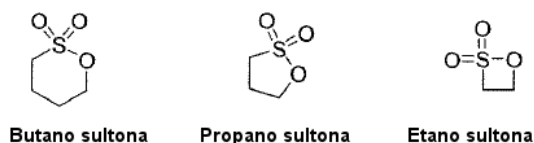


Figura 4: Estructura de las sultonas

Las sultononas son bien conocidas por su reactividad con los nucleófilos^{11,12}. Una patente registrada en 2004 ya ha sido objeto de este tipo de reactividad¹³. La reacción forma un enlace carbono-nucleófilo por ataque nucleofílico de carbono alfa de oxígeno y da como resultado la formación de una función sulfonato. La reactividad de las sultononas con nucleófilos tales como cianuros, fosfinas^{14,15}, aminas^{16,17,18}, alcoólatos^{16,19}, tiolatos²⁰, yodo, cloro y bromo,^{19,21,22} es bien conocida.

El esquema de síntesis del compuesto **1a** se representa a continuación en la figura 5. La litación en alfa de azulre de dos equivalentes de propano sultona a -78 °C en THF durante 30 minutos seguido de la adición de 1 equivalente del diéster metílico (o paranitrofenílico) conduce a la disultona correspondiente **1a**. Los siguientes ejemplos ilustran esta síntesis.

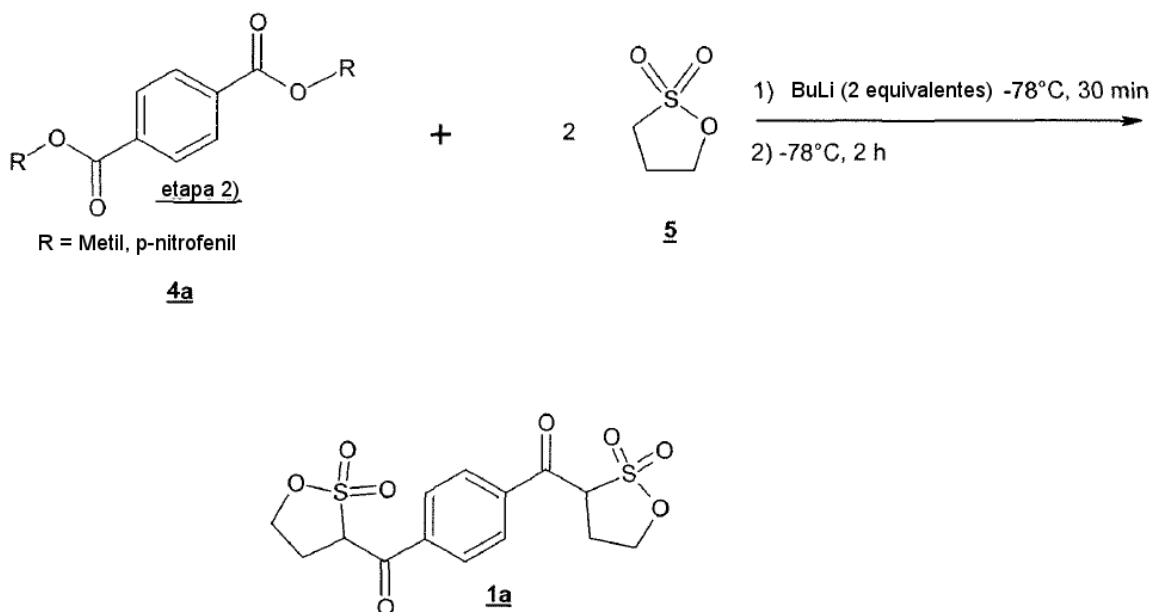


Figura 5: Ejemplo de la síntesis de la doble sultona 1a

El esquema de la síntesis del compuesto **1b** se representa a continuación en la figura 6. La litiación en alfa de azufre de dos equivalentes de propano sultona a -78 °C en THF durante 30 minutos seguido de la adición de 1 equivalente de diéster metílico comercial de ácido butinodioico. Los siguientes ejemplos ilustran esta síntesis.

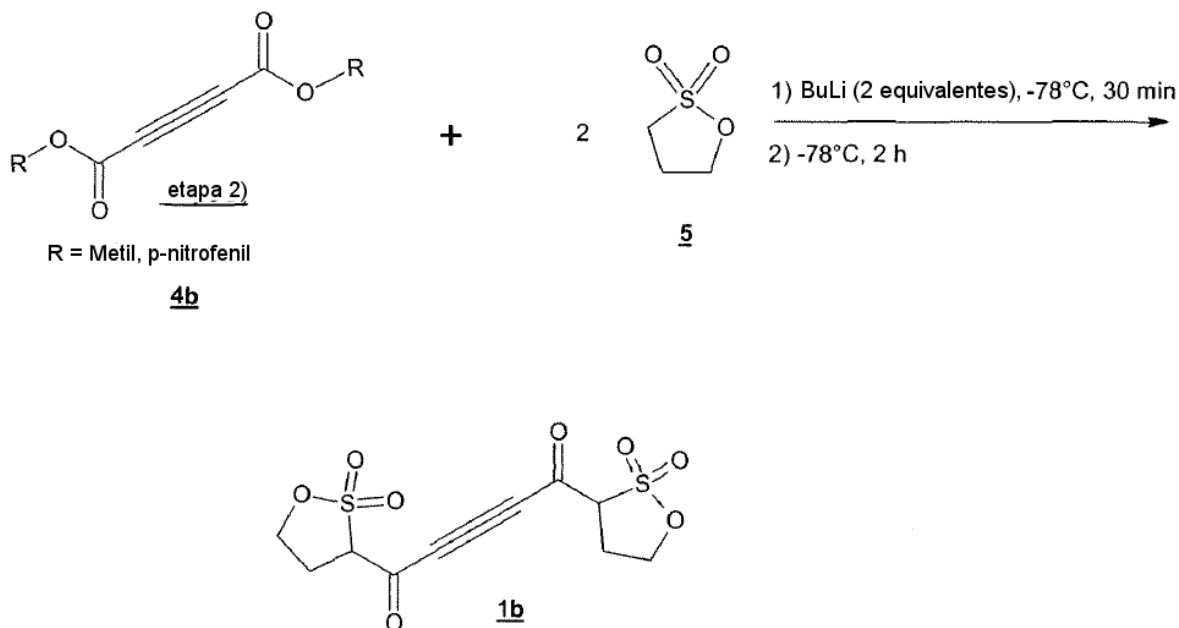


Figura 6: Ejemplo de la síntesis de la doble sultona 1b

Estas polisultonas, y, en particular, las dobles sultonas 1a y 1b pueden utilizarse, por ejemplo:

- como un "enlazador", entidad de conexión, entre dos nucleófilos o estructuras que llevan un nucleófilo por apertura de los miembros de sultona,

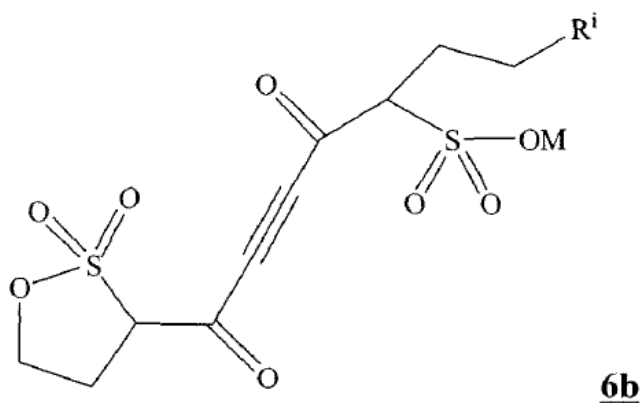
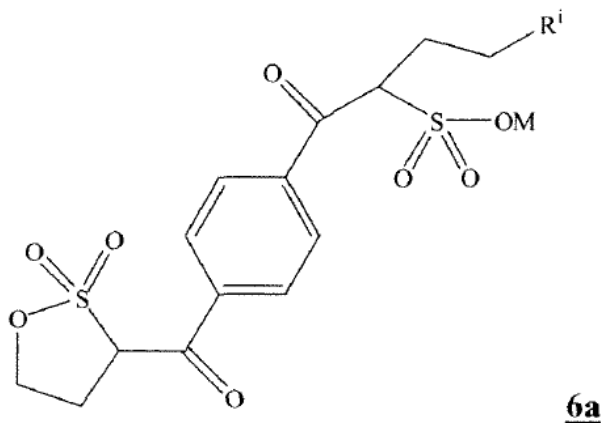
o de acuerdo con una modalidad preferida pero no limitativa de la invención:

- para marcar macromoléculas (que llevan el nucleófilo que abre la segunda sultona) con un radionúclido nucleofílico (que abre la primera sultona) tales como, por ejemplo, flúor-18, bromo-76, yodo-123, yodo-131 u otros radionúclidos nucleofílicos así como todas las combinaciones de radionúclidos nucleofílicos.

Los precursores 1 polisultonas definidos anteriormente proporcionan acceso a nuevos compuestos sustituidos cada uno con al menos un radical nucleofílico por apertura de al menos uno de los miembros sultonas, preferentemente con al menos un (preferentemente uno) radical nucleofílico R^1 en cada uno de los miembros sultonas abiertos. Ventajosamente, el(los) radical(es) nucleofílico(s) R^1 es(son) un radionúclido(s) R^* , preferentemente seleccionado(s) entre el grupo que comprende flúor-18, bromo-76, yodo-123, yodo-131 o cualquier otro radionúclido nucleofílico.

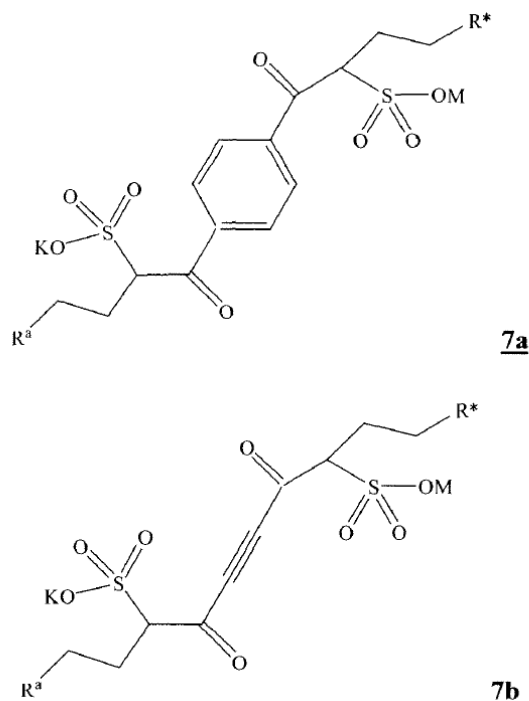
Preferentemente, el(los) radical(es) nucleofílico(s) R^i es(son) radical(es) activo(s) R^a seleccionado(s) entre el grupo que comprende péptidos, proteínas, oligonucleótidos, polinucleótidos o cualquier otra macromolécula.

Más preferentemente aún, a modo de ejemplo a partir de 1a y 1b, estos compuestos corresponden a las siguientes fórmulas 6a o 6b:



Los compuestos particularmente más preferidos de acuerdo con la invención son compuestos que presentan al menos una sustitución con un grupo radiactivo y al menos una sustitución con un grupo activo de tipo macromolécula (por ejemplo en terapéutica o en diagnóstico). Cada uno de estos compuestos se caracteriza por que está sustituido con un radionúclido(s), preferentemente seleccionado(s) entre el grupo que comprende flúor-18, bromo-76, yodo-123, yodo-131 o cualquier otro radionúclido nucleofílico, por apertura de uno de los miembros sultonas y por que está sustituido con un radical nucleofílico seleccionado entre el grupo que consiste en péptidos, proteínas, oligonucleótidos, polinucleótidos, o cualquier otra macromolécula por apertura del otro miembro sultona posiblemente por el ataque de una amina libre.

Más específicamente, a modo de ejemplo a partir de **1a** y **1b**, estos compuestos preferidos, corresponden p. ej., respectivamente, a las siguientes fórmulas **7a** o **7b**:



Obtención de compuestos de acuerdo con la invención

- 5 Según la invención, el procedimiento de obtención de un nuevo compuesto resultante de un precursor poli(p. ej., doble)sultona se caracteriza por que comprende las siguientes etapas:
- 10 a. Implementación o síntesis de una polisultona, preferentemente una doble sultona, por el procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10;
- b. Apertura de una de las sultonas con un primer nucleófilo que conduce a la formación de un sulfonato;
- 15 c. Separación de la polisultona (preferentemente doble sultona) precursor y sulfonato formado por diferencia de polaridad;
- d. Recogida del sulfonato formado;
- 20 e. Acoplamiento del sulfonato formado con al menos un segundo nucleófilo por apertura de una (preferentemente de la) segunda sultona;
- f. Recogida de polisulfonato (preferentemente disulfonato) obtenido en la etapa e.

25 A modo de ejemplo, el marcado de las macromoléculas con flúor-18 se representa en la figura 7 a continuación. El producto **1a** se radiofluora en condiciones convencionales de radiofluoración y el fluorosulfonato (muy polar) resultante **8** se separa fácilmente de la disultona (apolar) precursor **1a** a través de un cartucho C18 gracias a sus diferencias de polaridad. La parte experimental de la síntesis de referencia no radioactiva [¹⁹F]-**8** y la radiosíntesis del producto [¹⁸F]-**8** se describe en los siguientes ejemplos.

30 El fluorosulfonato obtenido **8** se acopla a continuación en agua (solubilidad de fluorosulfonato en medios acuosos) con un péptido por la apertura de la segunda sultona con una amina libre llevada por el péptido que conduce al péptido radiofluorado **9**.

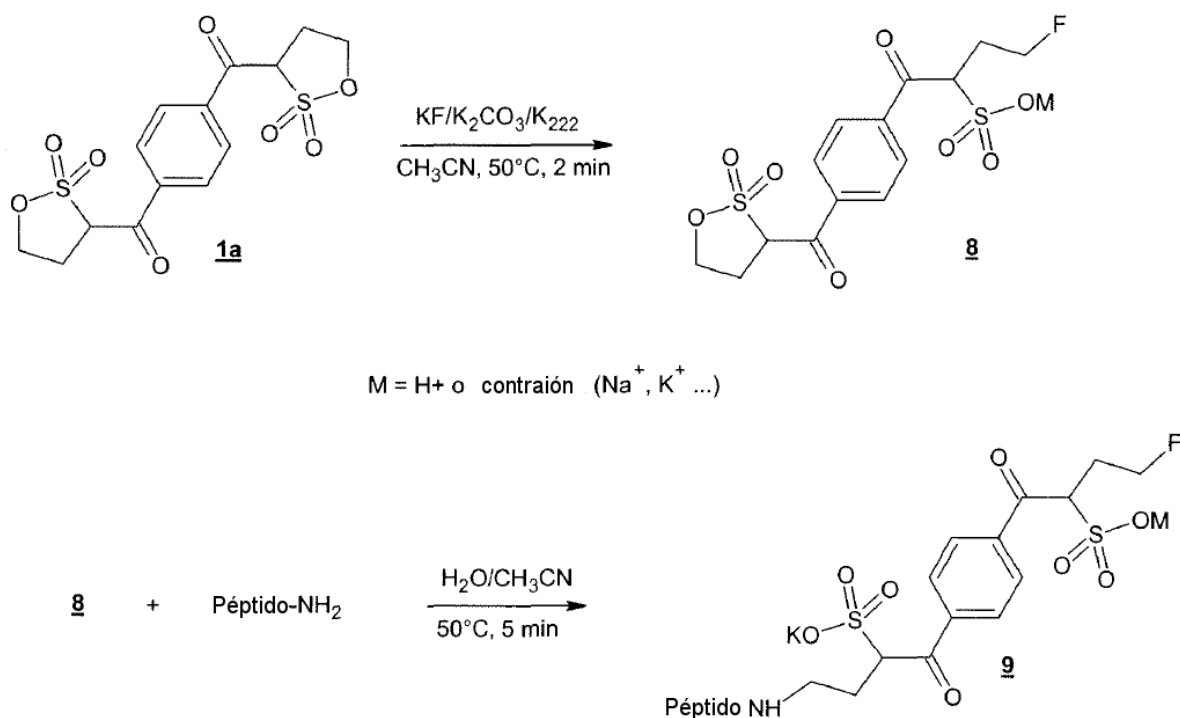


Figura 7: Fluoración de la sulfona **1a, purificación y acoplamiento con un péptido**

A modo de ejemplo, el uso de Boc-lisina- NH_2 **10** permite obtener la Boc lisina radiofluorada **11**: Figura 7. El modus operandi de la síntesis de ^{19}F -**11** y la radiosíntesis de ^{18}F -**11** se describe en los siguientes ejemplos.

5

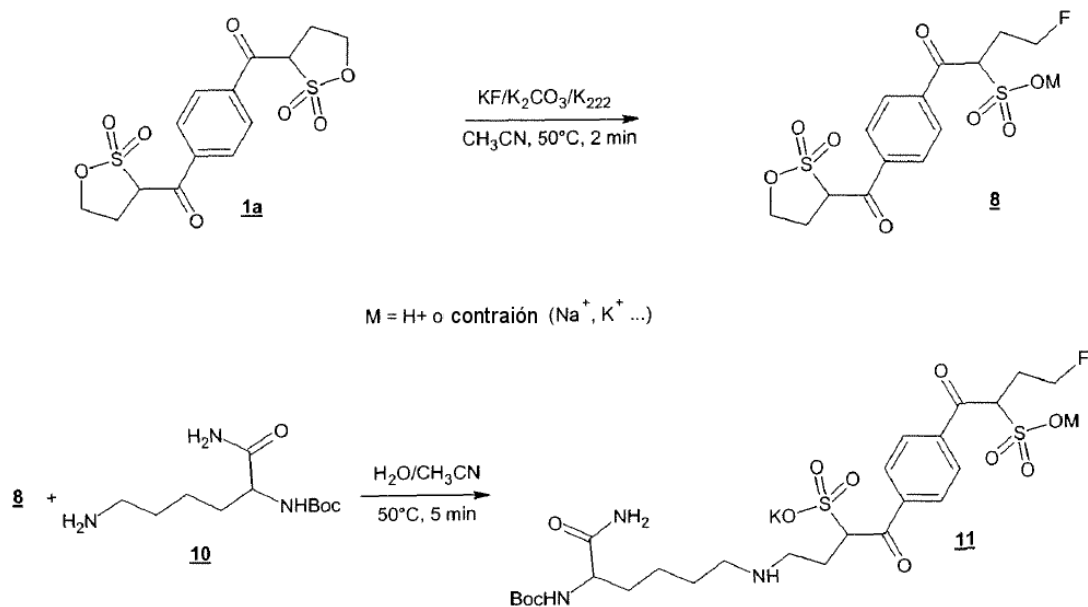


Figura 8: marcado con flúor-18 de la Boc-lisina- NH_2 **10 a través del método de las dobles sulfonas**

LO



10



14

de la disultona **1a**. El modus operandi de la síntesis de **13** en química no radioactiva se describe en el anexo en la parte experimental.

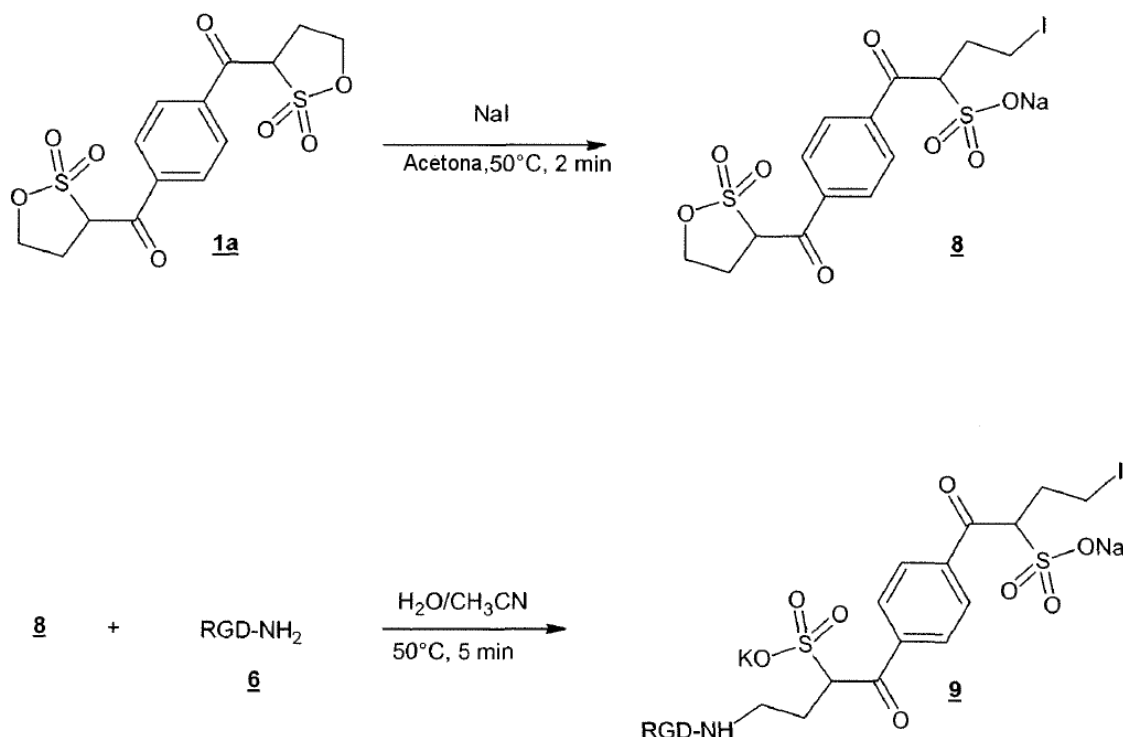


Figura 10: marcado con yodo-123 del péptido RGD

- 5 Esta estrategia de marcado permitirá disponer así pues de un solo y mismo método para marcar, por ejemplo, un péptido con yodo-123 (para utilizar en TEMP) o con flúor-18 (para utilizar en TEP).

Ejemplos

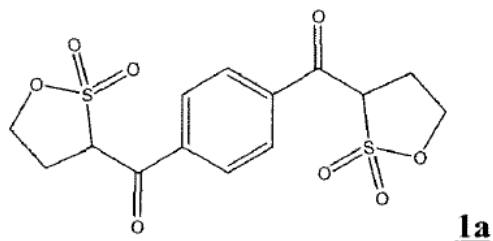
10 Métodos HPLC

Sistema A: HPLC analítica (columna Hypersil oro C₁₈, 5 µm, 4,6 x 100 mm) utilizando como eluyentes CH₃CN y 0,1 % de ácido trifluoroacético en agua (0,1 %, v/v, pH 2,0) [100 % de TFA (5 min), gradiente lineal de 0 % a 80 % (40 min) en CH₃CN] a un caudal de 1 ml/min. Las detecciones UV se llevan a cabo a 265 y 254 nm.

Sistema B: HPLC semi-preparativa (columna Hypersil oro C₁₈, 5 µm, 21,2 x 250 mm) utilizando como eluyentes CH₃CN y 0,1 % de ácido trifluoroacético en agua (0,1 %, v/v, pH 2,0) [100 % de TFA (5 min), gradiente lineal de 0 % a 5 % (2 min), gradiente lineal de 5 % a 70 % en CH₃CN] a un caudal de 1 ml/min. Las detecciones UV se llevan a cabo a 265 y 254 nm.

Sistema C: HPLC analítica (columna Hypersil oro C₁₈, 5 µm, 4,6 x 100 mm) utilizando como eluyentes CH₃CN y acetato de trietilamonio 25 mM en agua (TEAA, 25 mM, pH 7,0) [100 % TEAA (10 min), gradiente lineal de 0 % a 80 % (40 min) en CH₃CN] a un caudal de 1 ml/min. Las detecciones UV se realizan con el modo máximo de trazado (cada pico se detecta en su máximo de absorción).

Sistema D: HPLC semi-preparativa (columna Hypersil oro C₁₈, 5 µm, 10 x 250 mm) utilizando como eluyentes CH₃CN y bicarbonato de trimetilamonio acuoso 50 mM (TEAB, 50 mM, pH 7,5) [100 % TEAB (10 min), gradiente lineal de 0 % a 5 % (2 min) en CH₃CN, gradiente lineal de 5 % a 18 % en CH₃CN (13 min), gradiente lineal de 18 % a 25 % (14min) en CH₃CN, gradiente lineal de 25 % a 31 % (6 min) en CH₃CN, gradiente lineal de 31 % a 61 % (15 min) en CH₃CN] a un caudal de 1 ml/min. La detección UV se realiza a 254 y 220 nm.

Ejemplo 1: síntesis de sultona 1a:

A una solución de 1,3-propano sultona (447 mg, 3,66 mmol, 2 eq) en THF (5 ml) bajo una atmósfera de argón a -78 °C, se añade gota a gota una solución de nBuLi 1,3 M en hexano (2,82 ml, 3,67 mmol, 1,99 eq). Después de 1 h a -78 °C, la solución de dimetil tereftalato (358 mg, 1,84 mmol, 1 eq) en 10 ml de THF se añadió gota a gota a la mezcla anterior agitada vigorosamente. La mezcla se agitó entonces a -78 °C durante 2 h 30 min y, a continuación siempre a -78 °C, la reacción se enfrió con 1 ml de ácido acético glacial en 3 ml de THF (pH ~6).

La mezcla luego se reblandece lentamente a TA y luego se diluye en 20 ml de NaCl saturado en agua y 50 ml de acetato de etilo. Se observa un sólido entre la fase orgánica y la fase acuosa y se filtra. La fase acuosa se lava con 30 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran al vacío. El producto bruto obtenido se purifica después por cromatografía ultrarrápida en una columna de sílice utilizando como fase móvil, una mezcla de acetona-ciclohexano (2:3, v/v). La bis-sultona obtenida se aísla en forma de un sólido beige (270 mg, 40 % de rendimiento). R_f 0,42 (acetona-ciclohexano, 2:3, v/v);

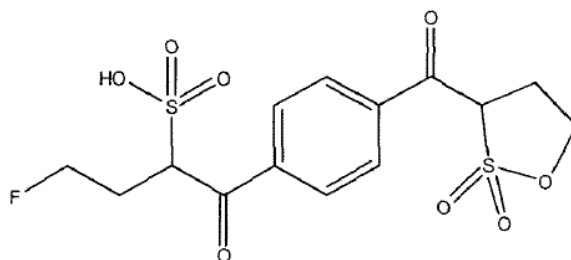
¹H RMN (300 MHz, acetona-d₆): δ 8,20 (s, 4H), 5,63-5,57 (m, 2H), 4,59-4,49 (m, 4H), 3,17-3,8 (m, 2H), 2,80-2,71 (m, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆): δ 195,4, 140,8, 128,4, 63,3, 58,8, 32,2

HPLC (sistema A): t_R = 26,7 min (pureza 96,6 %);

UV (registrado durante el análisis por HPLC): λ_{máx} 265 nm;

MS (ESI, modo negativo): m/z 373,27 [M + H]⁻ C₁₄H₁₄O₈S₂ 374,01

Ejemplo 2: síntesis de bis-sultona monofluorada 8:

En un balón se introducen 200 µl de una solución de fluoruro de potasio en agua mQ (62,2 mg/ml, 12,44 mg, 0,214 mmol, 1 eq), kryptofix (95 mg, 0,252 mmol, 1,18 eq) y 1 ml de acetonitrilo. Luego se añade bis-sultona **1a** (80 mg, 0,214 mmol, 1 eq) en solución en 5,5 ml de acetonitrilo. La mezcla se agita a TA y el progreso se controla por HPLC (Sistema A).

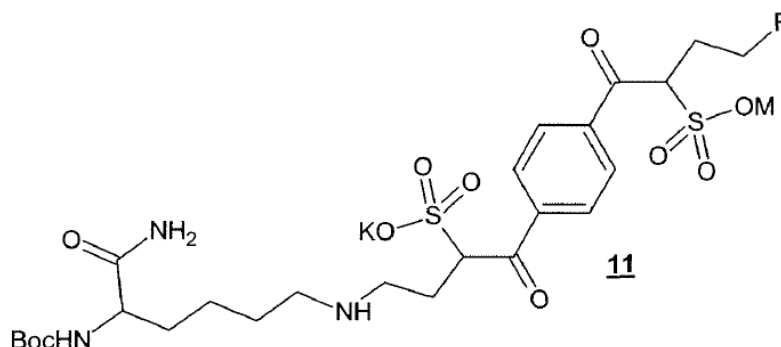
El bruto de reacción se purifica por HPLC semi-preparativa. Después de la identificación por espectrometría de masas, la fracción que contiene el producto se liofiliza. El producto se obtiene en forma de un sólido beige (27,4 mg, 32,5 %).

¹H RMN (300 MHz, MeOD-d₃): δ 8,16-8,09 (m, 4H), 5,56-5,50 (ddd, J = 2,46, 6,6, 8,67 Hz, 1H), 5,07-5,02 (ddd, J = 0,96, 3,96, 9,42 Hz, 1H), 4,61-4,46 (m, 2H), 4,45-4,37 (m, 1H), 4,29 -4,21 (m, 1H), 3,15-3,4 (m, 1H), 2,71-2,58 (m, 1H), 2,55-2,33 (m, 2H).

HPLC (sistema A): t_R = 18,8 (dia1)-19 (dia2) min (pureza 85 %);

UV (registrado durante el análisis por HPLC): λ_{máx} 265 nm;

MS (ESI, modo negativo): m/z 393,13 [M-H]⁻ C₁₄FH₁₅O₈S₂ 394,02

Ejemplo 3: síntesis de boc-lisina fluorada 11:

En una solución de la sultona fluorada **8** (31,5 mg, 0,08 mmol, 1 eq) en DMF (1,8 ml) a temperatura ambiente, se añade Boc-Lys-NH₂ (21,5 mg, 0,088 mmol, 1,1 eq) en DMF (0,8 ml). La reacción se controla por HPLC (Sistema A). Una vez que la doble sultona se consumió completamente, el bruto se purifica por HPLC semi-preparativa (Sistema B). Los análisis de masas realizados permitieron aislar las buenas fracciones. A continuación se requiere un tratamiento en una resina Dowex (Dowex® 50WX8-400) para reprotonar las funciones sulfonatos. Una última purificación en una columna semi-preparativa es entonces necesaria para separar el producto de escisión del grupo boc debido al tratamiento ácido a través de la resina. El producto final se obtiene en forma de un sólido blanco (2,8 mg, 7,3 %).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ 8,20-8,17 (dd, 2H), 7,82-7,77 (t, J = Hz, 2H), 4,93-4,91 (m, 1H), 4,51-4,42 (m, 1H), 4,24 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 3,77 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,67-2,60 (m, 2H), 1,77-1,74 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,31-1,24 (m, 2H).

HPLC (sistema C): t_R = 15,8 (dial)-6 (dia2) min (pureza 97,3 %);

UV (registrado durante el análisis por HPLC): λ_{máx} 265 nm;

MS (ESI, modo negativo): m/z 638,07 [M-H]⁻; 620,07 [M-H + H₂O]⁻; C₂₅FH₃₈N₃O₁₁S₂ 639,19

Literatura

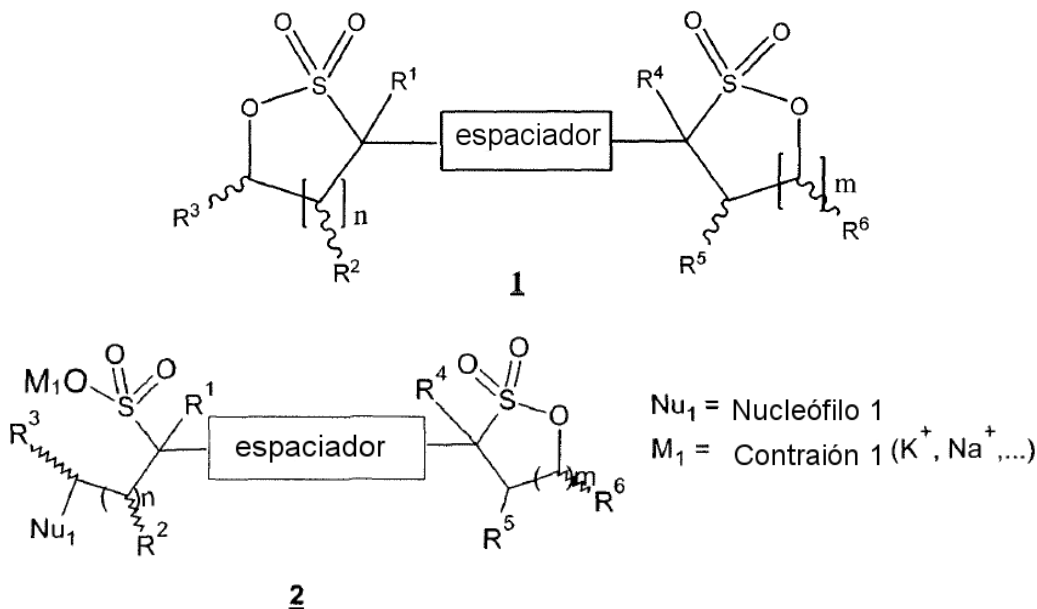
- 1 Wester H. J. et Schottelius M. Ernst.Schering.Res.Found.Workshop 2007, 79-111.
- 2 Lasne M. C., Perrio C., Rouden J., Barre L., Roeda D., Dolle F., et Crouzel C. *Top.Curr.Chem.* 2002, 222,201-258.
- 3 welsch, M. J., Redvanly, C. S., et Editors. *Handbook of Radiopharmaceuticals: Radiochemistry andApplications* 2003, 848.
- 4 Heiss, W.-D. et Hilker, R. *Eur.J.Neurol.* 2004, 11, 5-12.
- 5 Ogawa, M., Hatano, K., Oishi, S., Kawasumi, Y., Fujii, N., Kawaguchi, M., Doi, R., Imamura, M., Yamamoto, M., Ajito, K., Mukai, T., Saji, H., et Ito, K. *Nucl. Med. Biol.* 2003, 30, 1-9.
- 6 Clark, J. H. *Chem.Rev.* 1980, 80, 429-452.
- 7 Hamacher, K., Coenen, H. H., et Stoecklin, G. *J.Nucl.Med.* 1986, 27, 235-238.
- 8 Kim H. W., Jeong J. M., Lee Y. S., Chi D. Y., Chung K. H., Lee D. S., Chung J. K., et Lee M. C. *Appl.Radiat.Isot.* 2004, 61, 1241-1246.
- 9 DuBois, Grant E.; Crosby, Guy A. *Dihydrochalcones oligomers*. US (1977), US 4064167 19771220
- 10 Kim, H.-K. et al., *Proton conducting inorganic material, polymer nano-composite membrane including the same, and fuel cell adopting the polymer nano-composite membrane*, US 2006/0269816 A1
- 11 Deacon, T., Farrar, C. R., Sikkil, B. J., et Williams, A. *J.Am.Chem.Soc.* 1978, 100, 2525-2534.
- 12 Roberts D. W. et Williams D. L. *Tetrahedron* 1987, 43, 1027-62.
- 13 Documento WO2004113391A2
- 14 Cole A. C., Jensen J. L., Ntai I., Tran K. L., Weaver K. J., Forbes D. C., et Davis J. H., Jr. *J. Am. Chem.Soc.* 2002, 124, 5962-5963.
- 15 Paetzold, E., Kinting, A., et Oehme, G. *J.Prakt.Chem.* 1987, 329, 725-731.
- 16 Suga, K., Miyashige, T., Takada, K., Watanabe, S., et Moriyama, M. *Aust.J.Chem.* 1968, 21, 2333-2339.
- 17 Erman, W. et Kretschmar, H. C. *J.Org.Chem.* 1961, 26, 4841-4850.
- 18 Zeid, I. et Ismail, I. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* 1974, 667-670.
- 19 Helberger, J. H., Manecke, G., et Heyden, R. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* 1949, 565, 23-35.
- 20 King, J. F., Skonieczny, S., et Poole, G. A. *Can.J.Chem.* 1983, 61, 235-243.
- 21 Preston A. J., Gallucci J. C., et Paquette L. A. *J.Org.Chem.* 2006, 71, 6573-6578.
- 22 King, J. F. et Khemani, K. C. *Can.J.Chem.* 1989, 67, 2162-2172.

Listado de abreviaturas

	TA	Temperatura ambiente
	TFA	Ácido trifluoroacético
5	FDG	Fluorodesoxiglucosa
	AcOF	Acetilo hipofluorito (CH_3COOF)
	OTf	Triflato = OSO_2CF_3
	K_{222}	Cryptand 2.2.2.
	$\text{K}[^{18}\text{F}]\text{-F}$	$[^{18}\text{F}]$ fluoruro de potasio
10	K_2CO_3	Carbonato de potasio
	H_2O	Agua
	CH_3CN	Acetonitrilo
	RGD	Arginina glicina aspartato

REIVINDICACIONES

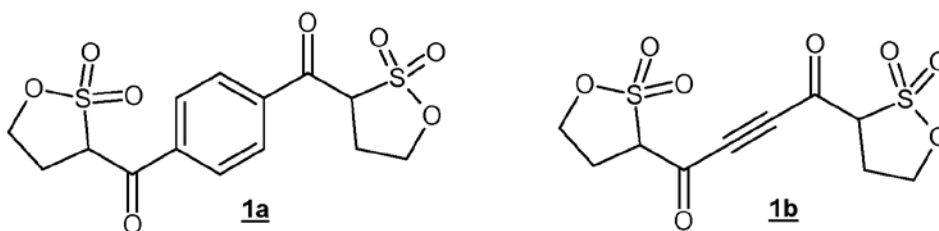
1. Uso de un compuesto para el marcado de macromoléculas con un radionúclido nucleofílico, **caracterizado por que** dicho compuesto es de fórmula general 1 o 2:



fórmulas en las que:

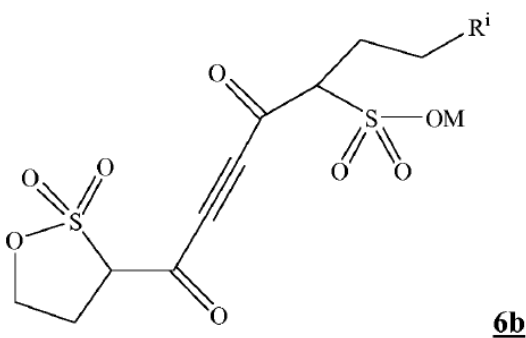
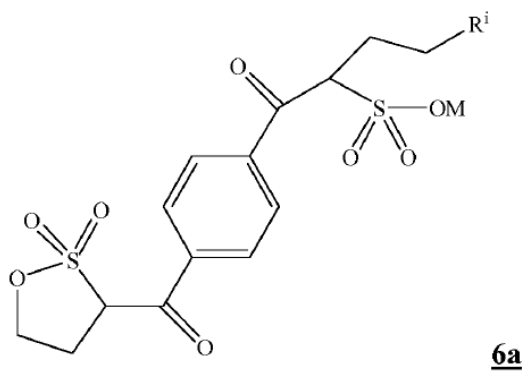
- los grupos R¹ a R⁶, idénticos o diferentes, corresponden a hidrógeno o un alquilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, acilo, cicloalquilo; R³ a R⁶ corresponden preferentemente a hidrógeno;
- n, m es un número entero, preferentemente comprendido entre 0 y 2;
- el espaciador es una estructura divalente, seleccionada preferentemente entre aquellas que constan de uno o más grupos aromáticos, alquilo, alqueno o alquino, opcionalmente combinados entre sí;
- Nu₁ es un radionúclido nucleofílico R*, preferentemente seleccionado entre el grupo que comprende flúor-18, bromo-76, yodo-123, yodo-131,
- M₁ es un contra-anión seleccionado entre los cationes, preferentemente entre el grupo de cationes monovalentes.

2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** el compuesto corresponde a la fórmula 1a o 1b.



3. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, **caracterizado por que** dicha macromolécula se selecciona entre el grupo que comprende péptidos, proteínas, oligonucleótidos, polinucleótidos.

4. Compuesto de las siguientes fórmulas 6a o 6b:

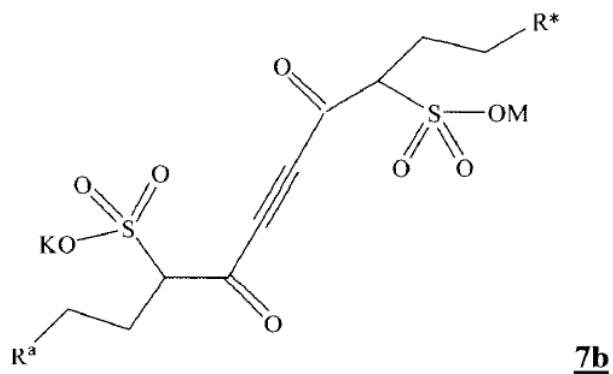
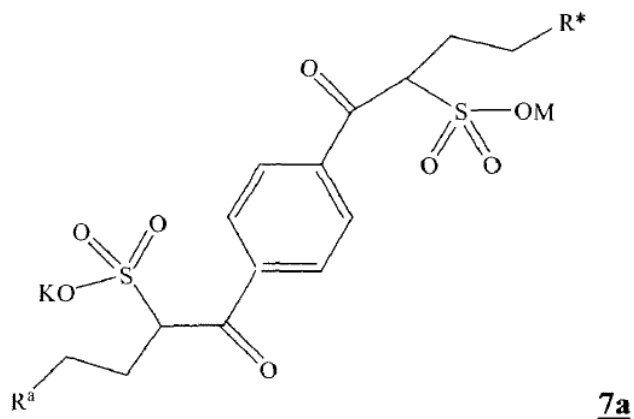


caracterizado por que

- 5 • R^i es un radionúclido nucleofílico, preferentemente seleccionado entre el grupo que comprende flúor-18, bromo-76, yodo-123, yodo-131,
 • M es un contra-anión seleccionado entre los cationes, preferentemente entre cationes monovalentes.

5. Compuesto de la siguiente fórmula **7a** o **7b**:

10



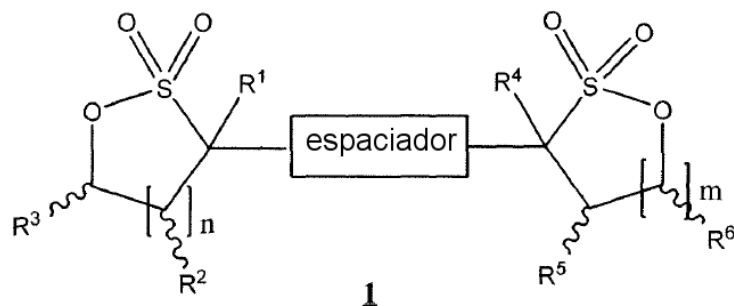
formulaciones en las que R^* es un radionúclido, R^a es una macromolécula, M es un contra-anión seleccionado entre cationes, preferentemente entre cationes monovalentes.

5 6. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R^* se selecciona entre flúor-18, bromo-76, yodo-123, yodo-131.

10 7. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, en el que R^a se selecciona entre péptidos, proteínas, oligonucleótidos, polinucleótidos.

8. Procedimiento de obtención de los compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 5 a 7, **caracterizado por que** comprende las siguientes etapas:

15 a. Implementación o síntesis de una polisulfona, que comprende al menos dos sulfonas conectadas entre sí por al menos un espaciador y cuya fórmula (1) es la siguiente:



en la que

- los grupos R^1 a R^6 , idénticos o diferentes, corresponden a hidrógeno o un alquilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, acilo, cicloalquilo; R^3 a R^6 corresponden preferentemente a hidrógeno;
- n, m es un número entero, preferentemente comprendido entre 0 y 2;

- el espaciador es una estructura divalente, seleccionada preferentemente entre aquellas que constan de uno o más grupos aromáticos, alquilos, alquenos o alquinos, opcionalmente combinados entre sí;

- 5 b. apertura de una de las sultonas con un radionúclido nucleofílico que conduce a la formación de un sulfonato;
c. separación entre la polisultona, precursor y el sulfonato formado por diferencia de polaridad;
d. recogida del sulfonato formado;
e. acoplamiento del sulfonato formado con al menos un segundo nucleófilo por apertura de una segunda sultona;
dicho segundo nucleófilo se selecciona entre las macromoléculas;
f. recogida de polisulfonato obtenido en la etapa e.
- 10 9. Medicamento o producto de diagnóstico que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 a 7 u obtenido por el procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8.