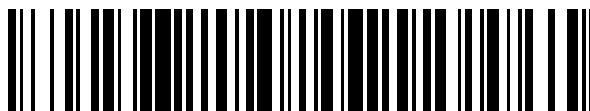


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 687 196**

51 Int. Cl.:

C07B 59/00 (2006.01)

B01J 19/24 (2006.01)

C07C 303/22 (2006.01)

C07C 303/30 (2006.01)

C07C 303/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.08.2014** **PCT/US2014/052002**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.02.2015** **WO15027012**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.08.2014** **E 14758263 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.08.2018** **EP 3036209**

54 Título: **Una síntesis mejorada del tosilato de [¹⁸F]-fluoroalquilo**

30 Prioridad:

22.08.2013 US 201361868766 P

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

24.10.2018

73 Titular/es:

**GE HEALTHCARE LIMITED (100.0%)
Amersham Place Little Chalfont
Buckinghamshire HP7 9NA , GB**

72 Inventor/es:

**LUTHRA, SAJINDER;
GLASER, MATTHIAS EBERHARD;
NAIRNE, JAMES y
BROWN, JANE**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 687 196 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

Una síntesis mejorada del tosilato de [^{18}F]-fluoroalquilo

Antecedentes

- 5 El reactivo de etiquetado tosilato de [^{18}F]-2-fluoroetilo es un cimientado ampliamente utilizado para la radiosíntesis de una cantidad de pequeñas moléculas (Musachio, J. L., Shah, J. & Pike, V. W. Radiosyntheses and reactivities of novel [^{18}F]-2-fluoroethyl arylsulfonates. *label. Comp. Radiopharm.* **48**, 735-747 (2005)). Esta estrategia se aplica generalmente en los casos donde fracasa un enfoque de una sola etapa (es decir, el uso de un grupo saliente en el sustrato). Para una etapa de alquilación exitosa, es importante obtener tosilato de [^{18}F]-2-fluoroetilo en radioactividad específica elevada y/o pureza química. Actualmente, la purificación del producto se puede ver como un desafío en la radiosíntesis del tosilato de [^{18}F]-2-fluoroetilo. Los métodos de la bibliografía preferidos se basan en HPLC preparativa o SPE de hexano/éter dietílico (Wadsak, W. *et al.* F-18 fluoroethylations: different strategies for the rapid translation of C-11 methylated radiotracers. *Nucl. Med. Biol.* **34**, 1019-1028 (2007)). La presente invención que se describe a continuación proporciona un método para purificar tosilatos de [^{18}F]-2-fluoroalquilo.

Breve descripción de las figuras

- 15 **Figura 1A** Análisis HPLC de producto bruto.
- Figura 1B** Análisis HPLC de cartucho de tC2 SepPak eluyendo con MeCN al 0-100 % en 15 min., 3mL/min, en la separación de **2** del precursor de ditosilato **1**.
- Figura 1C** Análisis HPLC de cartucho de tC18 SepPak eluyendo con MeCN al 0-100 % en 15 min., 3mL/min, en la separación de **2** del precursor de ditosilato **1**.
- 20 **Figura 1D** Análisis HPLC de cartucho de C30 eluyendo con MeCN al 0-100 % en 15 min., 3mL/min, en la separación de **2** del precursor de ditosilato **1**.
- Figura 2A** Análisis HPLC de cartucho de tC18 luego de la carga con **2** bruto seguida por la elución isocrática de MeCN al 30 % (3 mL/min). El precursor **1** se eluyó con MeCN al 100 % luego de 11 min.
- 25 **Figura 2B** Análisis HPLC de cartucho de tC18 luego de la carga con **2** bruto seguida por la elución isocrática de MeCN al 40 % (3 mL/min). El precursor **1** se eluyó con MeCN al 100 % luego de 11 min.
- Figura 3** Comparación del rendimiento de un cartucho de tC18 luego de la carga con un volumen de reacción FASTlab completo que contiene el bruto **2** seguida por elución manual.
- Figura 4A** Diseño de casete FASTlab.
- 30 **Figura 4B** Análisis HPLC del producto purificado de tC18. Se eluyó el cartucho con MeCN/H₂O al 35 % (3 fracciones de 6,6 mL)

Compendio de la invención

La presente invención proporciona un método para purificar tosilato de [^{18}F]-2-fluoroetilo mediante el uso de un aparato de radiosíntesis automática.

- 35 Bent Schoultz et al.: "A fully automated radiosynthesis of [^{18}F]-Fluoroethyl-Diprenorphine on a Single module by use of SPE cartridge for preparation of high quality 2-[^{18}F]-Fluoroethyl Tosylate" describe un método de radiosíntesis automática en el cual se precipita el exceso de precursor. Luego se filtra la mezcla del primer recipiente de reacción y se carga en dos cartuchos de SPE. Luego se eluye con metanol al 35 % hacia un tercer cartucho de SPE (tipo barril, no compatible con FASTlab). Finalmente el producto se eluye con DMF hacia un segundo recipiente de reacción.

- 40 La presente invención proporciona un método para purificar tosilato de [^{18}F]-2-fluoroetilo mediante el uso de un aparato de radiosíntesis automática.

El presente método proporciona un método para purificar tosilato de [^{18}F]-2-fluoroetilo mediante el uso de un módulo FASTlab que incluye un sistema de purificación de extracción de fase sólida (SPE).

- 45 Según la presente invención, el tosilato de [^{18}F]-2-fluoroalquilo puede ser [^{18}F]-2-fluoroetilo, (véase, p. ej., Pascali, G., Mazzone, G., Saccomanni, G., Manera, C. & Salvadori, P. A. Microfluidic approach for fast labeling optimization and dose-on-demand implementation. *Nucl. Med. Biol.* **37**, 547-555 (2010)).

En una modalidad, el tosilato de [^{18}F]-2-fluoroalquilo es tosilato de [^{18}F]-2-fluoroetilo.

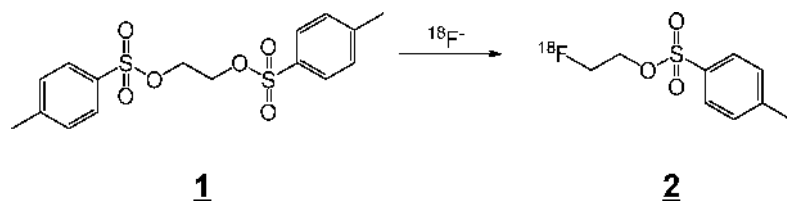
Según la presente invención, el sistema de purificación de SPE puede ser cualquier sistema de purificación de SPE

conocido en la técnica. Los ejemplos de sistemas de SPE incluyen, pero no se limitan a, columnas de C30, tC18 y tC2, incluidas las columnas de C30, tC18 grande y tC2 grande, mediante el uso de diversos eluyentes tales como, pero sin limitarse a, acetonitrilo y etanol. Según la invención, se puede lograr el monitoreo del flujo y el producto mediante un sistema de radio HPLC adaptado.

- 5 Un tosilato de [^{18}F]-fluoroalquilo, como se describe en la presente, se puede preparar mediante el uso de métodos conocidos en la técnica. Se puede encontrar una descripción más detallada de técnicas conocidas de etiquetado de ^{18}F en el Capítulo 6 del "Handbook of Radiopharmaceuticals" (2003; John Wiley and Sons: M.J. Welch and C.S. Redvanly, Eds.).

10 En una realización, el tosilato de [^{18}F]-2-fluoroetilo se puede preparar de ditosilato **1** según el Esquema 1 a continuación:

ESQUEMA 1



15 El radioisótopo ion [^{18}F]-fluoruro se puede preparar utilizando medios conocidos en la técnica. A modo de ejemplo, el radioisótopo ion [^{18}F]-fluoruro ($^{18}\text{F}^-$) se obtiene normalmente como una solución acuosa de la reacción nuclear $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ se hace reactivo mediante la adición de un contraión catiónico y la posterior remoción de agua. Los contraiones catiónicos adecuados deben tener solubilidad suficiente dentro del solvente de reacción anhidro para mantener la solubilidad de $^{18}\text{F}^-$. Por lo tanto, los contraiones que se han utilizado incluyen iones de metal grandes pero blandos tales como rubidio o cesio, potasio que forma complejos con un criptando tal como KryptofixTM o sales de tetraalquilamonio. Un contraión preferido es el potasio que forma complejos con un criptando tal como KryptofixTM debido a su buena solubilidad en solventes anhidros y reactividad de $^{18}\text{F}^-$ mejorada.

Aparato de radiosíntesis automática

Existen varios ejemplos de tales aparatos de plataformas disponibles en el mercado, que incluyen TRACERlabTM (p. ej., TRACERlabTM MX) y FASTlabTM (ambos de GE Healthcare Ltd.). Tales aparatos comúnmente comprenden un "casete", a menudo desechable, en el cual se lleva a cabo la radioquímica, que se ajusta al aparato con el fin de realizar una radiosíntesis. El casete normalmente incluye vías de fluidos, un recipiente de reacción y puertos para recibir viales de reactivo, así como cualquier cartucho de extracción de fase sólida utilizado en etapas de limpieza posradiosintética. De forma opcional, en una realización adicional de la invención, el aparato de radiosíntesis automática puede unirse con una cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC).

La presente invención por lo tanto proporciona un casete para la síntesis automática de tosilato de [^{18}F]-2-fluoroetilo que comprende:

- (i) Un recipiente que contiene un producto de reacción bruto que comprende tosilato de [^{18}F]-2-fluoroetilo; y
- (ii) un cartucho de SPE.

Según la presente invención, un casete de la presente invención puede, de forma opcional, comprender además uno o más de los siguientes:

- (iv) un cartucho de QMA;
- (v) un eluyente de QMA; y/o
- (ix) una línea dirigida a un sistema HPLC.

En una realización, un casete de la presente invención se ilustra en la **Figura 4**.

Ejemplo 1

Métodos: se produjo una mezcla en bruto de tosilato de [^{18}F]-2-fluoroetilo mediante un módulo FASTlab. Se llevó a cabo la purificación del tosilato de [^{18}F]-2-fluoroetilo mediante el uso de sistemas de SPE alternativos (tC2 grande, tC18 grande y C30) empleando eluyentes de acetonitrilo y etanol. Se logró el monitoreo del flujo y el producto

mediante un sistema de radio HPLC adaptado.

5 **Resultados:** no hubo diferencias significativas en la eficiencia de separación del producto/precursor entre los cartuchos de tC2 y tC18. El cartucho de C30 solamente mostró una resolución de pico moderada. Se obtuvo la elución isocrática óptima del cartucho tC18 de una mezcla de reacción de FASTlab completa para un eluyente que consiste en agua/MeCN al 35 % (v/v) lo que proporciona una recuperación del producto del 61 % (corregido para desintegración) y una pureza radioquímica de > 99 %.

Conclusión: un cartucho de tC18 SepPak grande puede utilizarse para un protocolo FASTlab para sintetizar y purificar el tosilato de [^{18}F]2-fluoroetilo.

REIVINDICACIONES

1. Un método que comprende las etapas de:
 - (a) reacción de distosilato con una fuente de ^{18}F - para formar tosionato de ^{18}F 2-fluoroetilo bruto;
y
 - 5 (b) purificar tal tosionato de ^{18}F 2-fluoroetilo bruto con un sistema de SPE; en donde dicha etapa de purificación se realiza en un aparato de radiosíntesis de FASTlab automático.
2. Un casete para uso en un aparato de radiosíntesis de FASTlab automático que comprende:
 - (i) un recipiente que contiene una mezcla de reacción de producto bruto que comprende tosionato de ^{18}F 2-fluoroetilo;
y
 - 10 (ii) un cartucho de SPE.

FIG. 1A

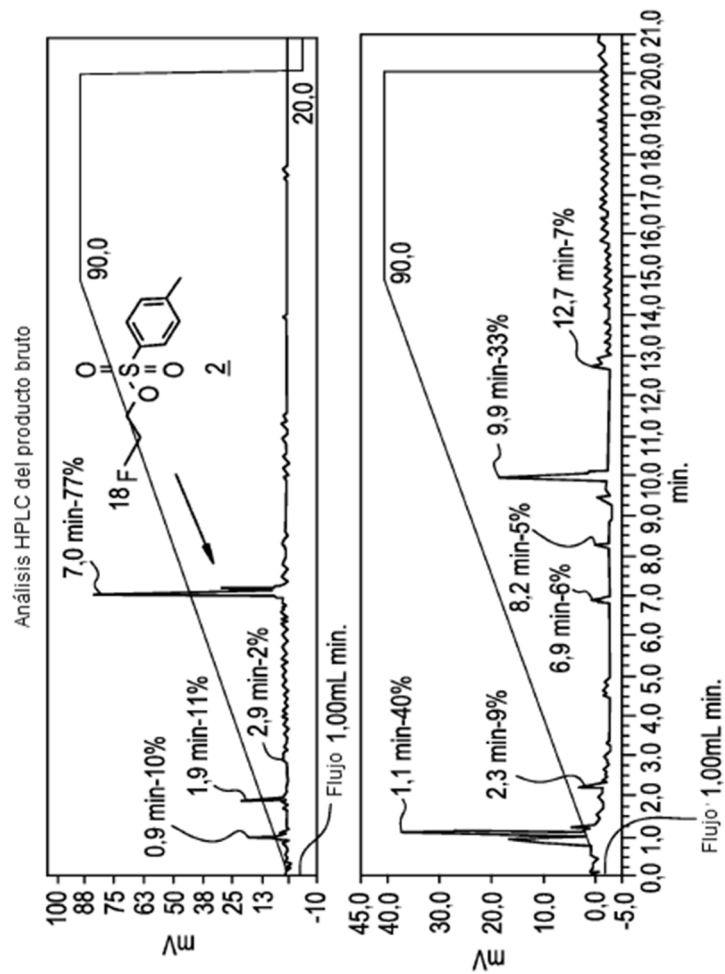


FIG. 1B

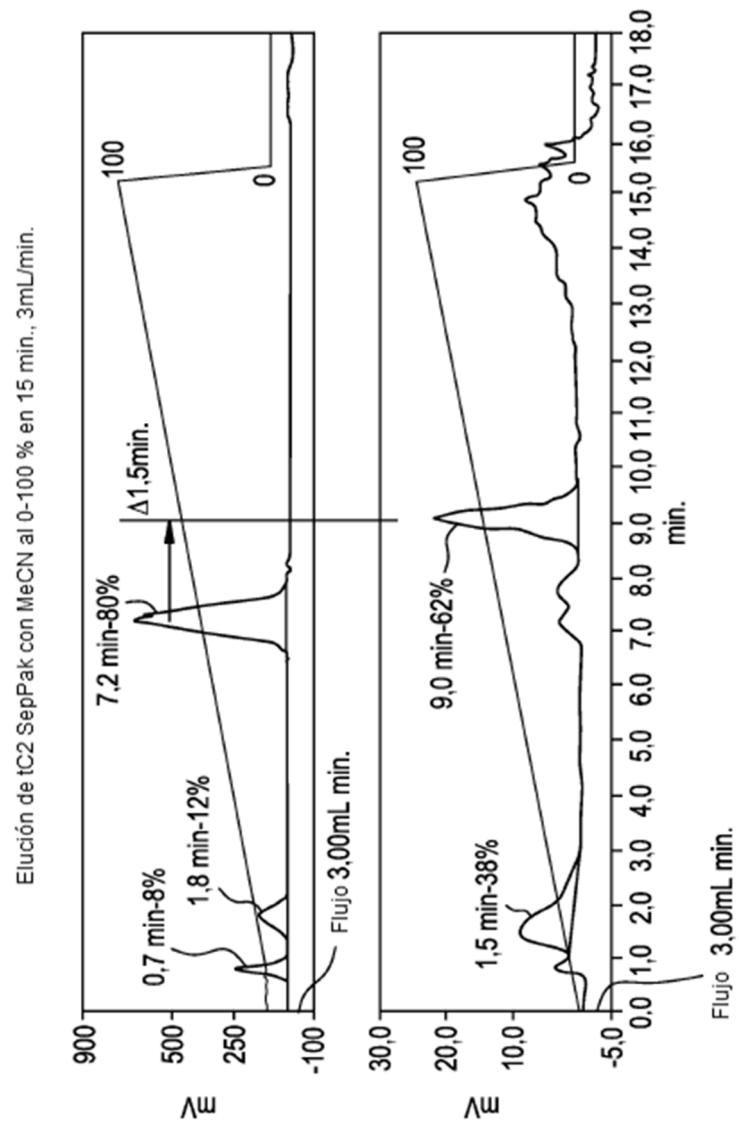


FIG. 1C

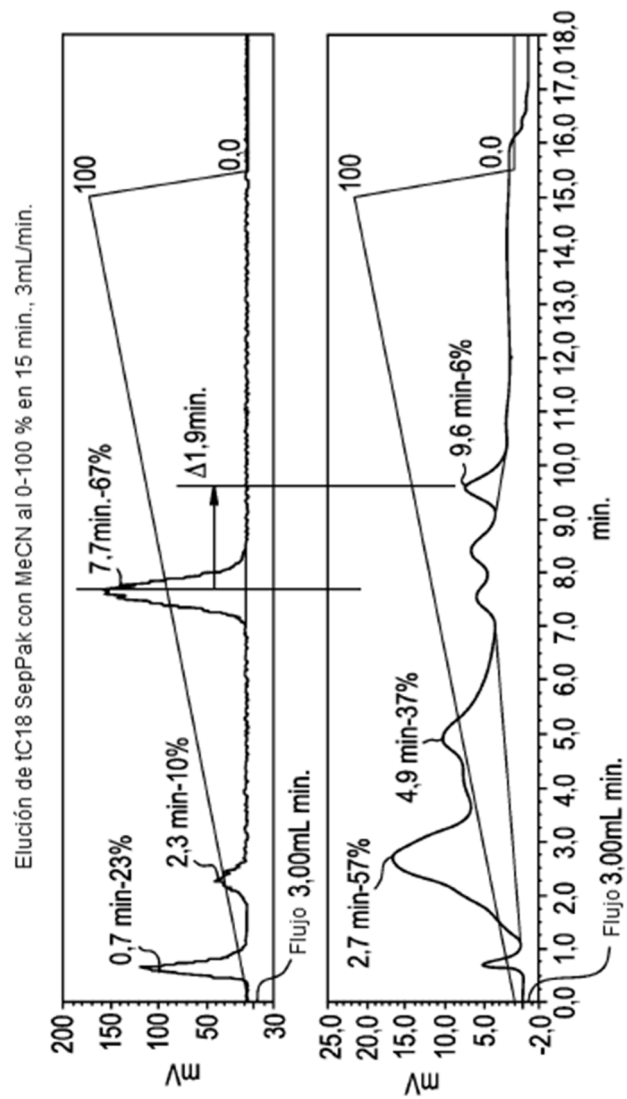


FIG. 1D

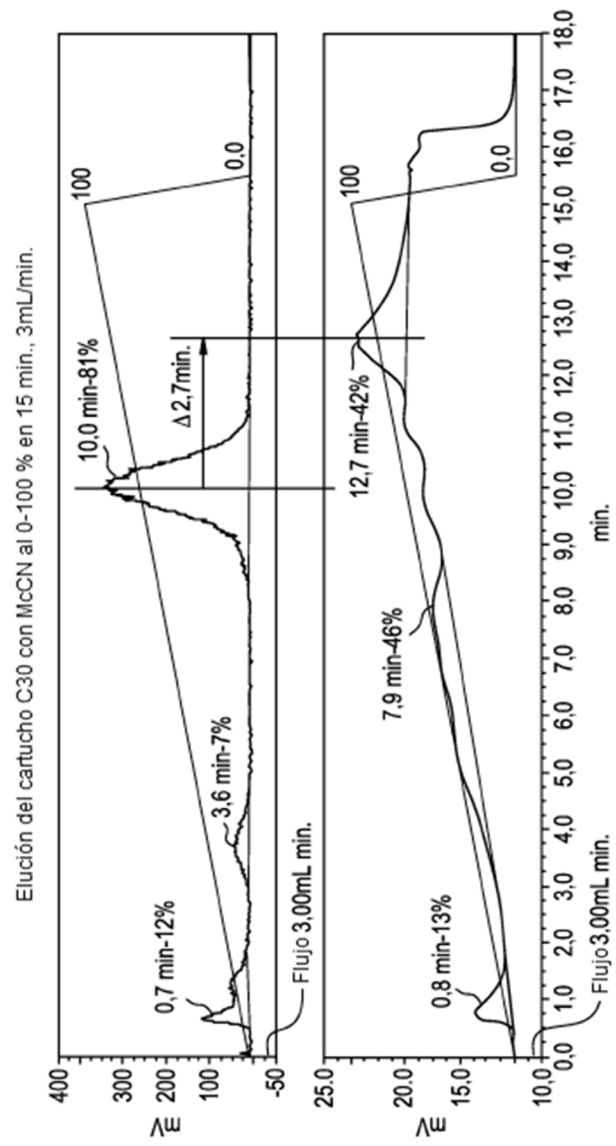


FIG. 2A

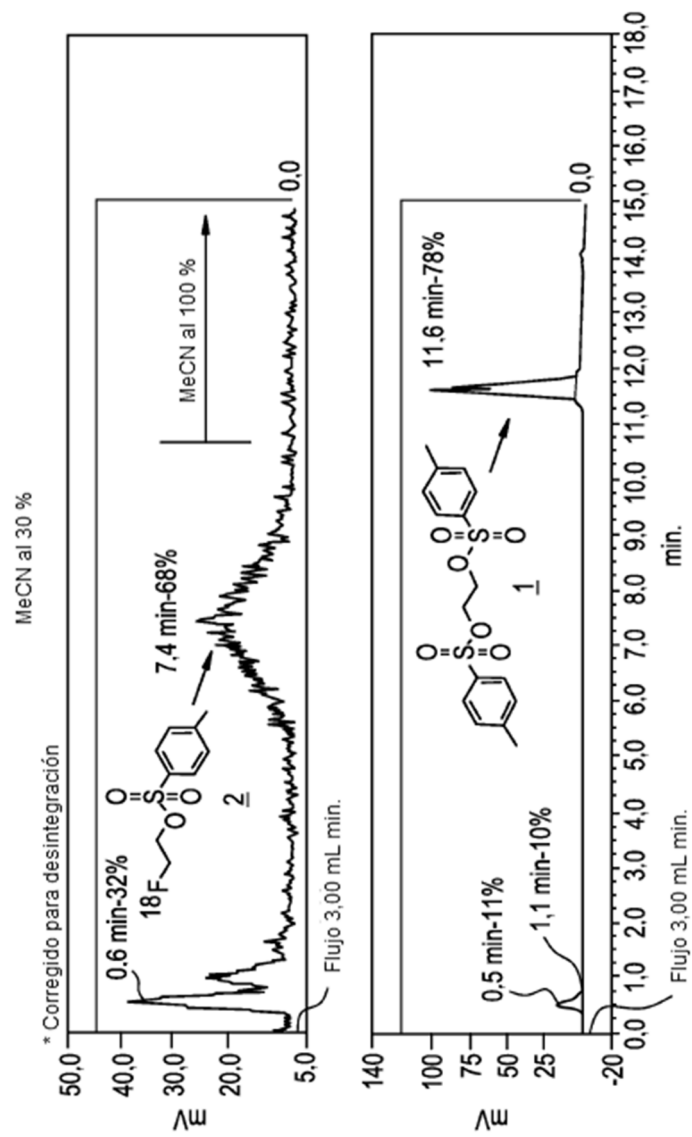


FIG. 2B

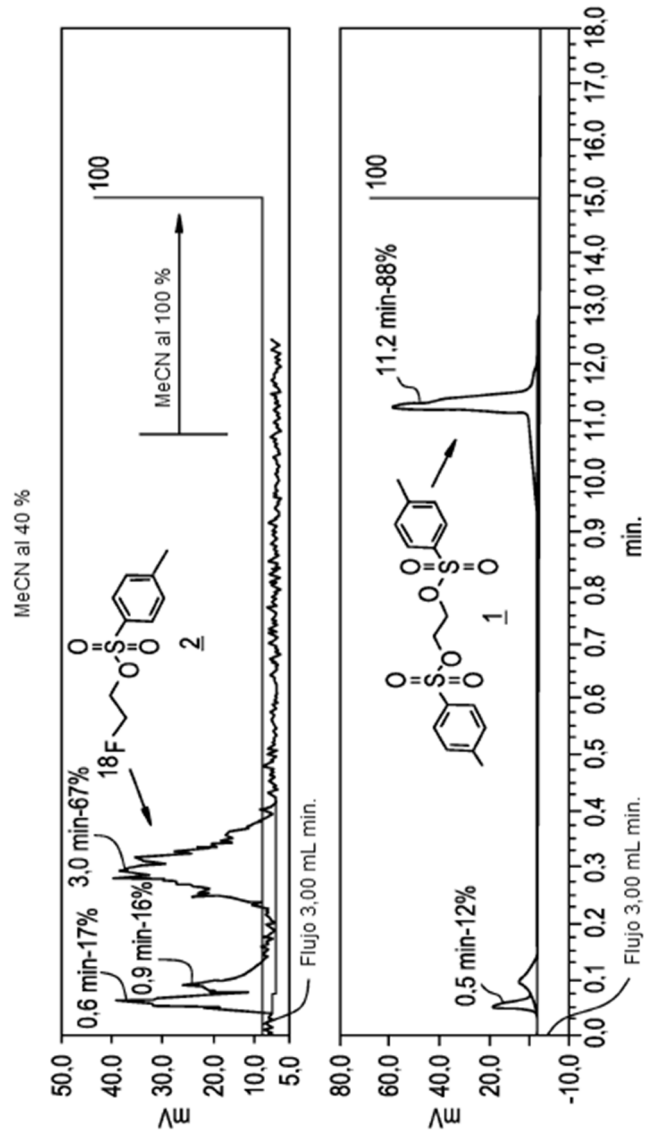
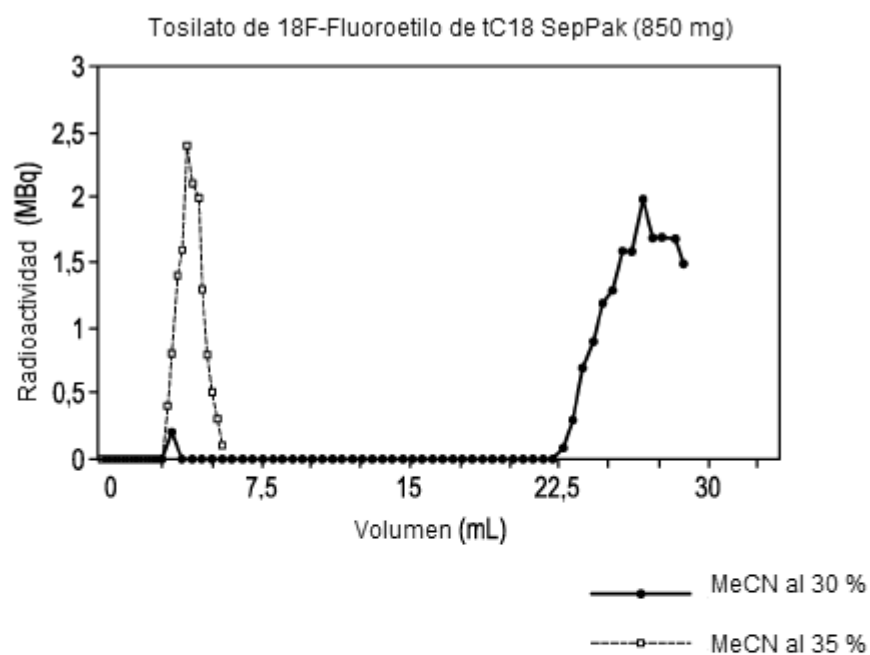


FIG. 3



Eluyente	A (MeCN al 35 %)	B (MeCN al 30 %)
Actividad total en bruto	22,4 MBq	37,1 MBq
Pérdida de carga*	15 %	16 %
Pérdida de elución de agua (10 mL)*	10 %	11 %
Producto eluido*	61 %	44 %
Volumen de elución	6 mL	13 mL
Actividad residual del cartucho*	2 %	22 %

* Corregido para desintegración

FIG. 4A

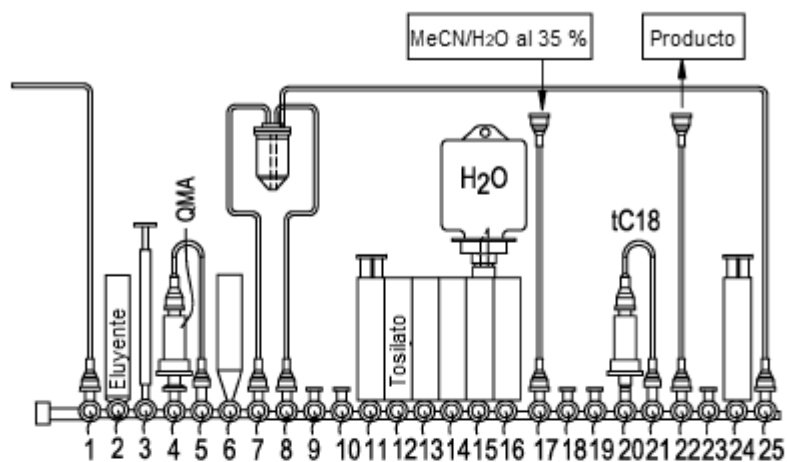


FIG. 4B

