



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2534136 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 237/14 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.02.19
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.09.06
(86)	European Application Nr.	11740546.4
(86)	European Filing Date	2011.02.08
(87)	The European Application's Publication Date	2012.12.19
(30)	Priority	2010.02.08, US, 302477 P 2010.03.18, US, 315376 P 2010.05.11, US, 333693 P
(84)	Designated Contracting States:	AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(73)	Proprietor	Lantheus Medical Imaging, Inc., 331 Treble Cove Road, North Billerica, MA 01862, US-USA
(72)	Inventor	CESATI, Richard, R., 63 Nashua Road, Pepperell, MA 01463, US-USA CHEESMAN, Edward, H., 55 Turkey Hill Road, Lunenburg, MA 01462, US-USA LAZEWATSKY, Joel, 32 Woodland Road, Auburndale, MA 02166, US-USA RADEKE, Heike, S., 15 Seaver Farm Lane, South Grafton, MA 01560, US-USA CASTNER, James, F., 101 Castle Drive, Groton, MA 01450, US-USA MONGEAU, Enrico, 5 Carroll Street, Nashua, NH 03063, US-USA ZDANKIEWICZ, Dianne, D., 7 Thornton Road, Londonderry, NH 03053, US-USA SIEGLER, Robert, Wilburn, 52 Moore Street, Chelmsford, MA 01824, US-USA DEVINE, Marybeth, 16 Sunset Hill, Greenville, OH 43023-1162, US-USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Postboks 7007 M, 0306 OSLO, Norge

(54)	Title	METHODS FOR SYNTHESIZING IMAGING AGENTS, AND INTERMEDIATES THEREOF
(56)	References Cited:	WO-A1-2005/082425, WO-A2-2005/079391, WO-A2-2009/108376, TIAN TIAN MOU ET AL.: 'Preparation and biodistribution of [18F]FP20P as myocardial perfusion imaging agent for positron emission tomography' BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY vol. 18, no. 3, 01 February 2010, ISSN 0968-0896 pages 1312 - 1320, US-A1- 2007 036 716, AJAY PUROHIT ET AL.: 'Synthesis and Biological Evaluation of Pyridazinone Analogues as Potential Cardiac Positron Emission Tomography Tracers' JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY vol. 51, no. 10, 2008, ISSN 0022-2970 pages 2954 - 2970, WO-A2-2009/110984

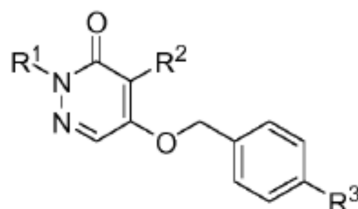
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

1. Fremgangsmåte for syntetisering av et avbildningsmiddel omfattende:

(A) å omsette en forbindelse med et ^{18}F -element ved nærvær av et bikarbonatsalt for å danne et avbildningsmiddel hvor forbindelsen omfatter

5 formelen:



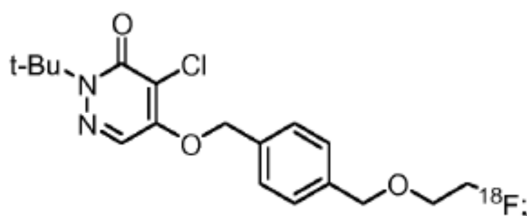
hvor:

R^1 er alkyl;

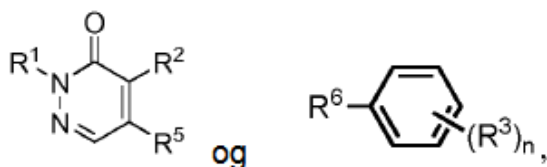
R^2 er hydrogen eller halogen; og

10 R^3 er alkyl substituert med en sulfonat-inneholdende gruppe, alkoksy substituert med en sulfonat-inneholdende gruppe eller alkoksyalkyl substituert med en sulfonat-inneholdende gruppe,

eventuelt hvor avbildningsmiddelet omfatter formelen:



15 (B) å omsette prekursorforbindelser omfattende formlene:



hvor:

n er 1, 2, 3, 4 eller 5;

R^1 er alkyl som eventuelt er substituert;

20 R^2 er hydrogen eller halid;

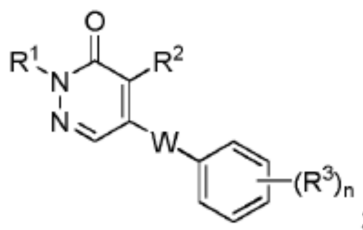
R^3 kan være like eller forskjellige og er alkyl, heteroalkyl eller en karbonyl-

inneholdende gruppe, hvor hver eventuelt er substituert, eventuelt hvor minst én R^3 omfatter en karbonyl-inneholdende gruppe, eventuelt en ester;

R^5 er hydroksyl eller halid; og

R^6 er alkyl, heteroalkyl, eller en karbonyl-inneholdende gruppe hvor hver eventuelt er substituert,

hvor, når R^5 er hydroksyl, omfatter minst én av R^6 og R^3 en utgående gruppe eller, når R^5 er halid, omfatter minst én av R^6 eller R^3 et hydroksyl, eventuelt fulgt av reduksjon av minst én karbonyl-inneholdende gruppe av den minst ene R^3 for å gi en forbindelse omfattende formelen:



10

hvor:

W er alkyl eller heteroalkyl som eventuelt er substituert;

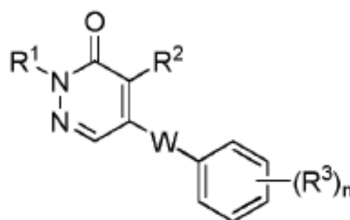
R^1 er alkyl som eventuelt er substituert;

R^2 er hydrogen eller halid;

hver R^3 kan være like eller forskjellige og er alkyl eventuelt substituert med hydroksyl eller heteroalkyl eventuelt substituert med hydroksyl; hvor minst en R^3 omfatter hydroksyl; og

n er 1, 2, 3, 4 eller 5;

omsette en forbindelse omfattende formelen:



20

hvor:

W er alkyl eller heteroalkyl som eventuelt er substituert;

R^1 er alkyl som eventuelt er substituert;

R^2 er hydrogen eller halid;

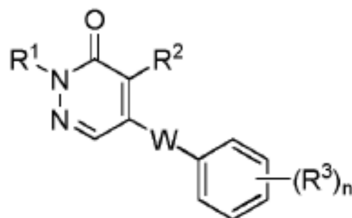
hver R^3 kan være like eller forskjellige og er alkyl eventuelt substituert med hydroksyl eller heteroalkyl eventuelt substituert med hydroksyl; hvor minst én R^3

25

omfatter hydroksyl; og

n er 1, 2, 3, 4 eller 5;

med et sulfonat-inneholdende materiale for å danne en sulfonat-inneholdende forbindelse omfattende formelen:



5

hvor:

W er alkyl eller heteroalkyl som eventuelt er substituert;

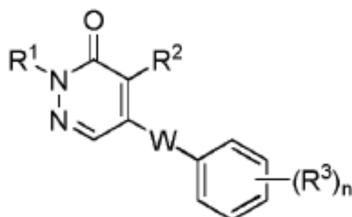
R¹ er alkyl som eventuelt er substituert;

R² er hydrogen eller halid;

10 hver R³ kan være like eller forskjellige og er alkyl eventuelt substituert med en sulfonat-inneholdende gruppe eller heteroalkyl eventuelt substituert med en sulfonat-inneholdende gruppe; hvor minst én R³ omfatter en sulfonat-inneholdende gruppe; og

n er 1, 2, 3, 4 eller 5;

15 erstatte den sulfonat-inneholdende gruppen av den sulfonat-inneholdende forbindelsen med en avbildende enhet ved nærvær av et bikarbonatsalt for å gi avbildningsmiddelet omfattende formelen:



hvor:

20 W er alkyl eller heteroalkyl som eventuelt er substituert;

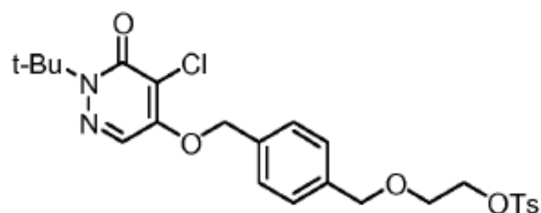
R¹ er alkyl som eventuelt er substituert;

R² er hydrogen eller halid;

hver R³ kan være like eller forskjellige og er alkyl eventuelt substituert med en avbildningsenhet; og

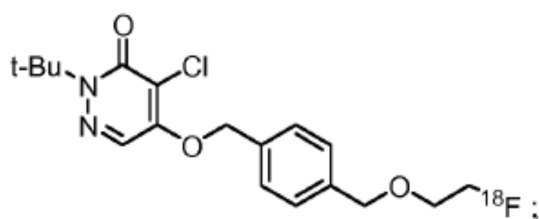
25 n er 1, 2, 3, 4 eller 5; forutsatt at minst ett fluorelement er til stede i forbindelsen;

(C) (a) å kontakte en tosylat-prekursor omfattende strukturen:



med et vannfritt fluoridmateriale assosiert med et bikarbonatsalt;

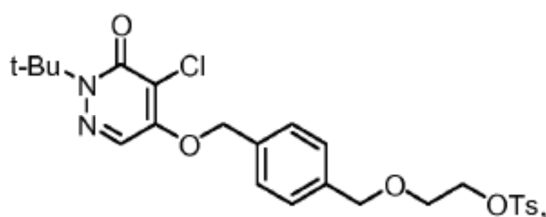
- (b) varme opp blandingen fra (a);
- 5 (c) avkjøle den oppvarmede blandingen;
- (d) tilsette H₂O til den avkjølte blandingen;
- (e) rense blandingen fra den hydrerte blandingen fra (d) ved å bruke HPLC med et H₂O/MeCN elueringsmiddel; og
- (f) fortenne elueringsmiddelet med en oppløsning av askorbinsyre eller
- 10 et salt derav, hvor avbildningsmiddelet omfatter formelen:



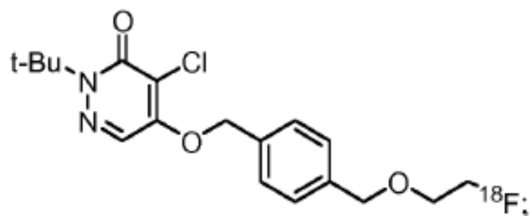
eller

- (D) å omsette, ved nærvær av et bikarbonatsalt, (i) en prekursor for avbildningsmiddelet omfattende et -(C₁₆-alkyl)-O-(C₁₆-alkyl)- substituert med tosylat, med (ii) et salt omfattende et fluoridmateriale og svakt koordinerende kation for å danne avbildningsmiddelet omfattende ¹⁸F; eller
- 15

- (E) å omsette, ved nærvær av et bikarbonatsalt, (i) en prekursor for avbildningsmiddelet omfattende formelen

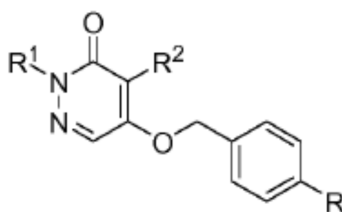


med (ii) et salt omfattende et fluoridmateriale og svakt koordinerende kation for å danne avbildningsmiddelet omfattende ^{18}F hvor avbildningsmiddelet omfatter formelen



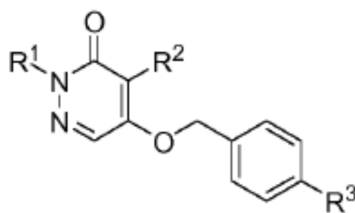
5 eller

(F) å omsette en forbindelse med ^{18}F ved nærvær av et tetraalkylammonium-bikarbonatsalt, hvor forbindelsen omfatter formelen:



10 hvor R er -(lavere alkyl)-sulfonat eller -(lavere heteroalkyl)-sulfonat, R^1 er et C_1 - C_{10} alkyl, og R^2 er H eller halogen, eventuelt hvor -(lavere alkyl)-sulfonat er $-(\text{CH}_2)\text{O}(\text{CH}_2)_n$ -sulfonat, hvor n er et heltall fra 1 til 5, for å danne et avbildningsmiddel omfattende ^{18}F .

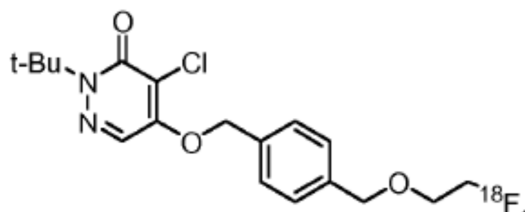
2. Fremgangsmåte for syntetisering av et avbildningsmiddel ifølge krav 1, omfattende å omsette en forbindelse med et ^{18}F -materiale ved nærvær av et
15 bikarbonatsalt for å danne avbildningsmiddelet, hvor forbindelsen omfatter formelen:



hvor:

R^1 er alkyl;

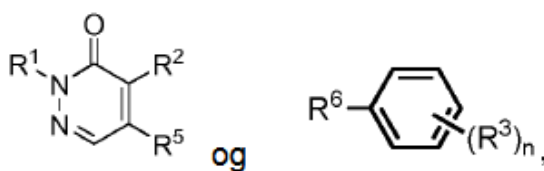
R^2 er hydrogen eller halogen; og
 R^3 er etyl substituert med en sulfonat-inneholdende gruppe, eller
 alkoksyalkyl substituert med en sulfonat-inneholdende gruppe,
 eventuelt hvor avbildningsmiddelet omfatter formelen:



5

3. Fremgangsmåte for syntetisering av et avbildningsmiddel ifølge krav 1, hvor fremgangsmåten omfatter trinnene:

å omsette prekursorforbindelser omfattende formelen:



10

hvor:

n er 1, 2, 3, 4 eller 5;

R^1 er alkyl som eventuelt er substituert;

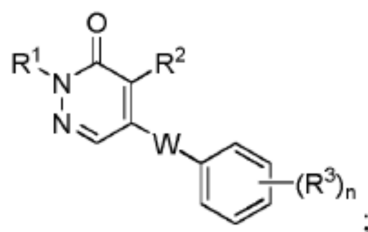
R^2 er hydrogen eller halid;

R^3 kan være like eller forskjellige og er alkyl, heteroalkyl eller en karbonyl-inneholdende gruppe hvor hver eventuelt er substituert, eventuelt hvor minst én R^3 omfatter en karbonylinneholdende gruppe, eventuelt en ester;

R^5 er hydroksyl eller halid; og

R^6 er alkyl, heteroalkyl eller en karbonylinneholdende gruppe hvor hver eventuelt er substituert;

hvor, når R^5 er hydroksyl, omfatter minst én av R^6 og R^3 en utgående gruppe eller hvor R^5 er halid omfatter minst én av R^6 eller R^3 et hydroksyl, eventuelt fulgt av reduksjon av minst én karbonylinneholdende gruppe av minst én R^3 , for å danne en forbindelse omfattende formelen:



hvor

W er alkyl eller heteroalkyl som eventuelt er substituert;

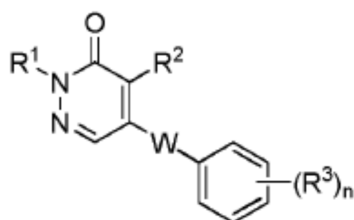
R¹ er alkyl som eventuelt er substituert;

5 R² er hydrogen eller halid;

hver R³ kan være like eller forskjellige og er alkyl eventuelt substituert med hydroksy eller heteroalkyl eventuelt substituert med hydroksyl; hvor minst én R³ omfatter hydroksyl; og

n er 1, 2, 3, 4 eller 5;

10 å omsette en forbindelse omfattende formelen:



hvor:

W er alkyl eller heteroalkyl som eventuelt er substituert;

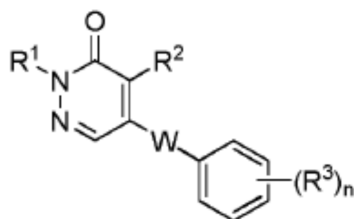
R¹ er alkyl som eventuelt er substituert;

15 R² er hydrogen eller halid;

hver R³ kan være like eller forskjellige og er alkyl som eventuelt er substituert med hydroksyl eller heteroalkyl som eventuelt er substituert med hydroksyl, hvor minst en R³ omfatter hydroksyl og

n er 1, 2, 3, 4 eller 5;

20 med et sulfonat-inneholdende materiale for å danne en sulfonat-inneholdende forbindelse omfattende formelen:



hvor:

W er alkyl eller heteroalkyl som eventuelt er substituert;

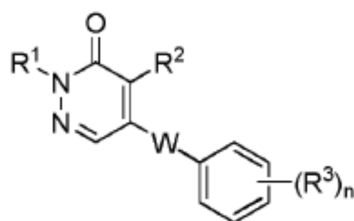
R^1 er alkyl som eventuelt er substituert;

R^2 er hydrogen eller halid;

5 hver R^3 kan være like eller forskjellige og er alkyl som eventuelt er substituert med en sulfonat-inneholdende gruppe eller heteroalkyl som eventuelt er substituert med en sulfonat-inneholdende gruppe, hvor minst en R^3 omfatter en sulfonat-inneholdende gruppe og

n er 1, 2, 3, 4 eller 5;

10 erstatte den sulfonat-inneholdende gruppe av den sulfonat-inneholdende forbindelse med en avbildningsenhet ved nærvær av et bikarbonatsalt for å gi avbildningsmiddelet omfattende formelen:



hvor

15 W er alkyl eller heteroalkyl som eventuelt er substituert;

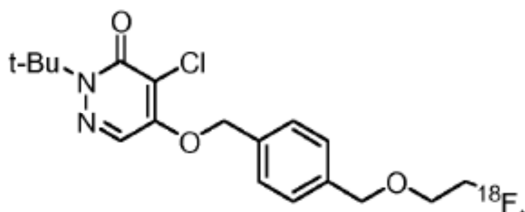
R^1 er alkyl som eventuelt er substituert;

R^2 er hydrogen eller halid;

hver R^3 kan være like eller forskjellige og er alkyl eventuelt substituert med en avbildningsenhet eller heteroalkyl som eventuelt er substituert med en
20 avbildningsenhet; og

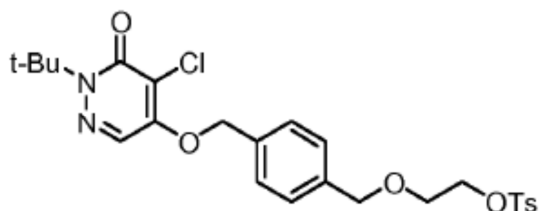
n er 1, 2, 3, 4 eller 5; forutsatt at minst ett fluormateriale er til stede i forbindelsen.

4. Fremgangsmåte for syntetisering av et avbildningsmiddel ifølge krav 3, hvor fremgangsmåten omfatter:



5. Fremgangsmåte for syntetisering av et avbildningsmiddel ifølge krav 1, hvor fremgangsmåten omfatter:

- (a) å kontakte en tosylat-prekursor omfattende strukturen:

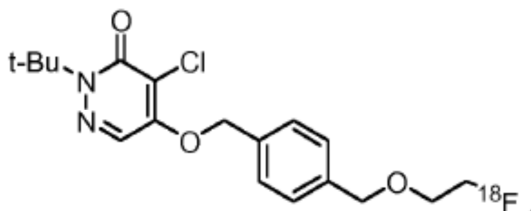


5 med et vannfritt fluoridmateriale assosiert med et bikarbonatsalt;

- (b) varme opp blandingen fra (a);
 (c) avkjøle den varmede blandingen;
 (d) tilsette H₂O til den avkjølte blandingen;
 (e) rense blandingen fra den hydrerte blandingen fra (d) ved å bruke

10 HPLC med et H₂O/MeCN elueringsmiddel; og

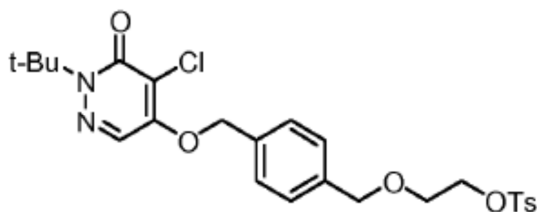
(f) fortynne elueringsmiddelet med en oppløsning av askorbinsyre eller et salt derav, hvor avbildningsmiddelet omfatter formelen:



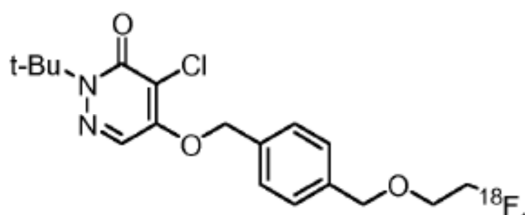
6. Fremgangsmåte for syntetisering av et avbildningsmiddel ifølge krav 1, omfattende å omsette, ved nærvær av et bikarbonatsalt, (i) en prekursor for avbildningsmiddelet omfattende et -(C₁₋₆-alkyl)-O-(C₁₋₆-alkyl)- substituert med tosylat, med (ii) et salt omfattende et fluoridmateriale og svakt koordinerende kation, for å danne avbildningsmiddelet omfattende ¹⁸F.

7. Fremgangsmåte for syntetisering av et avbildningsmiddel ifølge krav 1, omfattende:

20 å omsette, ved nærvær av et bikarbonatsalt, (i) en prekursor for avbildningsmiddelet omfattende formelen

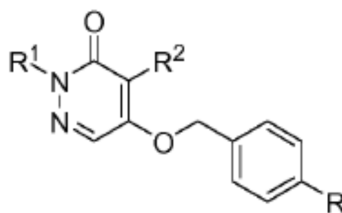


med (ii) et salt omfattende et fluoridmateriale og svakt koordinerende kation, for å danne avbildningsmiddelet omfattende ^{18}F hvor avbildningsmiddelet omfatter formelen



5

8. Fremgangsmåte for syntetisering av et avbildningsmiddel ifølge krav 1, omfattende å omsette en forbindelse med ^{18}F ved nærvær av et tetraalkylammonium bikarbonatsalt, hvor forbindelsen omfatter formelen:



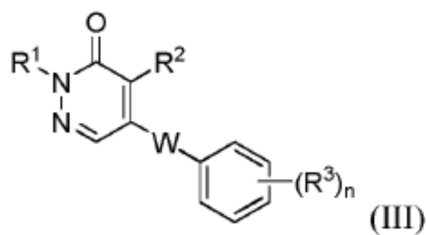
10 hvor R er -(lavere alkyl)-sulfonat eller -(lavere heteroalkyl)-sulfonat, R^1 er et C_1 - C_{10} alkyl og R^2 er H eller et halogen,

eventuelt hvor -(lavere heteroalkyl)-sulfonat er $-(\text{CH}_2)\text{O}(\text{CH}_2)_n$ -sulfonat, hvor n er et heltall fra 1 til 5, for å danne et avbildningsmiddel omfattende ^{18}F .

9. Fremgangsmåte for syntetisering av et avbildningsmiddel ifølge krav 8, hvor 15 R er $-(\text{CH}_2)\text{O}(\text{CH}_2)_n$ -sulfonat hvor n er et heltall fra 1 til 5.

10. Fremgangsmåte for syntetisering av et avbildningsmiddel ifølge krav 1, hvor fremgangsmåten omfatter:

å omsette en forbindelse omfattende formel (III):



hvor:

W er alkyl eller heteroalkyl som eventuelt er substituert;

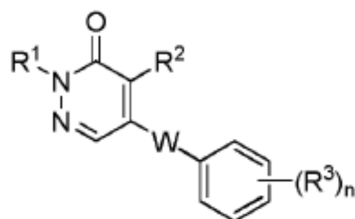
R¹ er alkyl som eventuelt er substituert;

5 R² er hydrogen eller halid;

hver R³ kan være like eller forskjellige og er alkyl som eventuelt er substituert med en utgående gruppe eller heteroalkyl som eventuelt er substituert med en utgående gruppe; og

n er 1, 2, 3, 4 eller 5;

10 forutsatt at minst én R³ er substituert med en utgående gruppe; med en nukleofil, hvor nukleofilen erstatter minst én utgående gruppe, for å danne en forbindelse omfattende strukturen:



hvor:

15 W er alkyl eller heteroalkyl som eventuelt er substituert;

R¹ er alkyl som eventuelt er substituert;

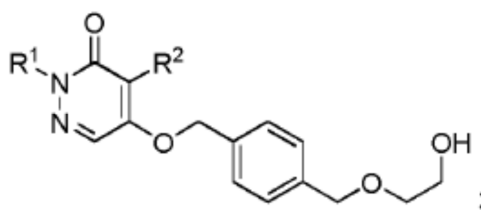
R² er hydrogen eller halid;

hver R³ kan være like eller forskjellige og er alkyl eventuelt substituert med hydroksyl eller heteroalkyl som eventuelt er substituert med hydroksyl, hvor minst

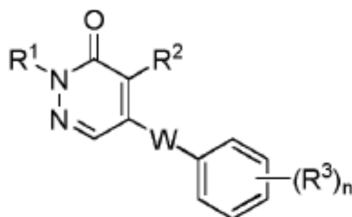
20 én R³ omfatter hydroksyl; og

n er 1, 2, 3, 4, eller 5;

eventuelt hvor forbindelsen omfatter strukturen:



ved å omsette nevnte forbindelse med et sulfonat-inneholdende materiale for å danne en sulfonat-inneholdende forbindelse omfattende formelen:



hvor:

5 W er alkyl eller heteroalkyl som eventuelt er substituert;

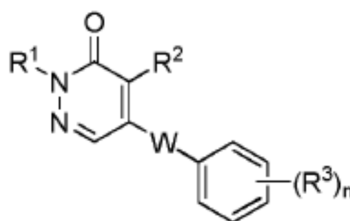
R¹ er alkyl som eventuelt er substituert;

R² er hydrogen eller halid;

hver R³ kan være like eller forskjellige og er alkyl eventuelt substituert med en sulfonat-inneholdende gruppe eller heteroalkyl eventuelt substituert med en sulfonat-inneholdende gruppe hvor minst én R³ omfatter en sulfonat-inneholdende gruppe; og

n er 1, 2, 3, 4 eller 5;

erstatte den sulfonat-inneholdende gruppe av den sulfonat-inneholdende forbindelse med en avbildende enhet ved nærvær av et bikarbonatsalt for å gi et avbildningsmiddel omfattende formelen:



hvor:

W er alkyl eller heteroalkyl som eventuelt er substituert;

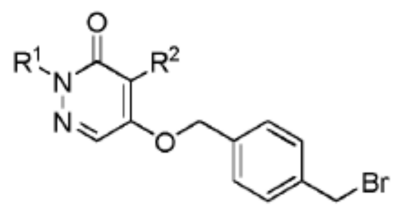
R¹ er alkyl som eventuelt er substituert;

20 R² er hydrogen eller halid;

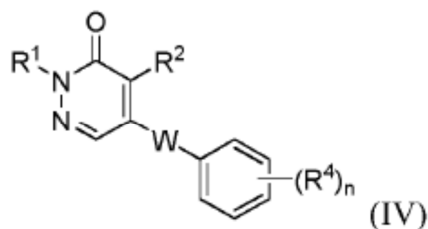
hver R³ kan være like eller forskjellige og er alkyl som eventuelt er substituert med en avbildende enhet eller heteroalkyl som eventuelt er substituert med en avbildende enhet; og

n er 1, 2, 3, 4, eller 5, forutsatt at minst ett fluormateriale er til stede i forbindelsen;

eventuelt hvor forbindelsen omfattende formel (III) omfatter strukturen:



11. Fremgangsmåte ifølge krav 10, ytterligere omfattende;
å omsette en forbindelse omfattende formel (IV):



5 hvor:

R^1 er alkyl som eventuelt er substituert;

R^2 er hydrogen eller halid;

W er alkyl som eventuelt er substituert;

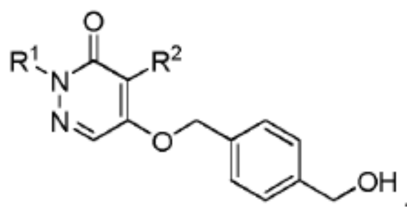
10 hver R^4 kan være like eller forskjellige og er alkyl som eventuelt er
substituert med hydroksyl eller heteroalkyl som eventuelt er substituert med
hydroksyl; og

n er 1, 2, 3, 4, eller 5;

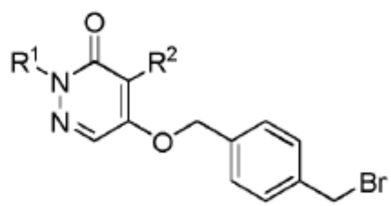
forutsatt at minst én R^4 er substituert med hydroksyl;

med en reaktant omfattende en utgående gruppe for å danne en forbindelse
15 omfattende formel (III), hvor minst ett hydroksyl er erstattet med en utgående
gruppe,

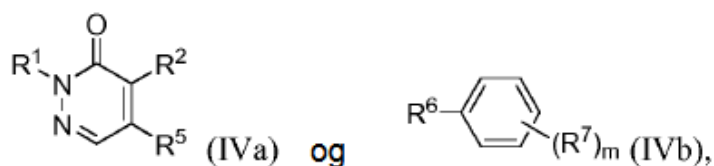
eventuelt hvor forbindelsen omfattende formel (IV) omfatter strukturen:



eventuelt hvor forbindelsen omfattende formel (III) omfatter strukturen:



12. Fremgangsmåte ifølge krav 11, hvor forbindelsen omfattende formel (IV) blir dannet ved en reaksjon av prekursorforbindelser omfattende formel (IVa) og (IVb):



5 hvor:

m er 1, 2, 3, 4 eller 5,

R¹ er alkyl som eventuelt er substituert;

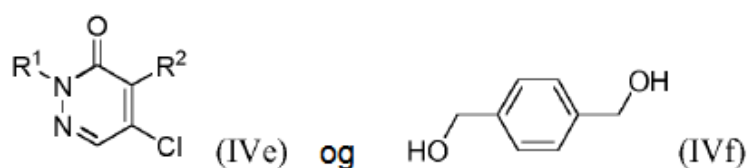
R² er hydrogen eller halid;

R⁵ er hydroksyl eller halid;

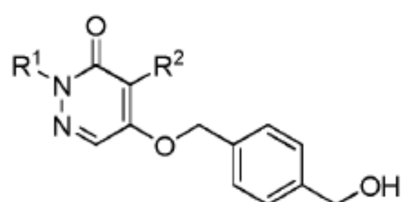
10 R⁶ og R⁷ kan være like eller forskjellige og er alkyl, heteroalkyl eller en karbonyl-inneholdende gruppe, hvor hver eventuelt er substituert,

hvor, når R⁵ er hydroksyl, minst én av R⁶ og R⁷ omfatter en utgående gruppe eller en gruppe som kan bli erstattet med en utgående gruppe eller, når R⁵ er halid, omfatter minst én av R⁶ og R⁷ et hydroksyl,

15 eventuelt hvor forbindelsen omfattende formel (IV) blir syntetisert ved omsetning av prekursorforbindelser omfattende formlene:

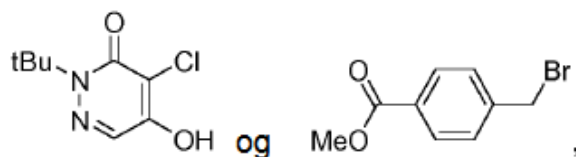


for å danne et produkt av formel:

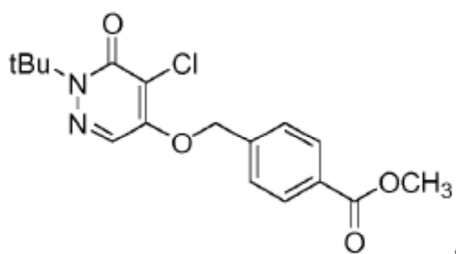


hvor R^1 er alkyl som eventuelt er substituert og
 R^2 er hydrogen eller halid eller
 eventuelt hvor forbindelsen omfattende formel (IV) blir syntetisert ved
 reaksjon av forbindelsene omfattende formlene:

5



for å danne et produkt omfattende formelen:

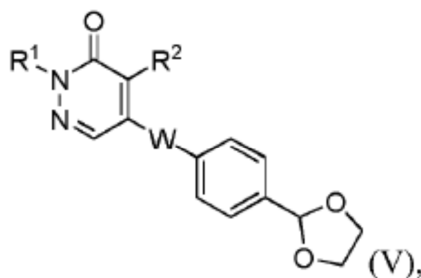


10

og eventuelt hvor fremgangsmåten ytterligere omfatter handlingen å
 eksponere produktet for et reduksjonsmiddel for å omdanne estergruppen til en
 alkohol.

13. Fremgangsmåte for syntetisering av et avbildningsmiddel ifølge krav 1, hvor
 nevnte fremgangsmåte omfatter:

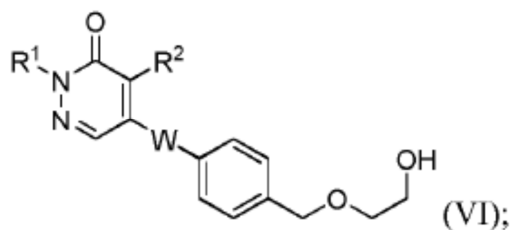
å omsette en forbindelse omfattende formelen (V):



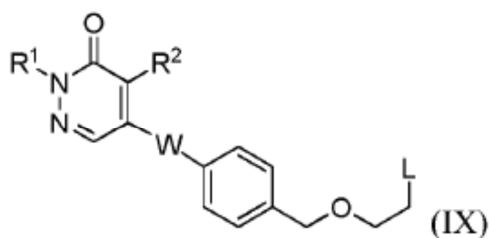
15 hvor:

W er alkyl eller heteroalkyl som eventuelt er substituert;
 R^1 er alkyl som eventuelt er substituert; og
 R^2 er hydrogen eller halid,

med en nukleofil eller et radikalmateriale for å danne en forbindelse omfattende formelen (VI):



- 5 å eksponere forbindelsen av formel (VI) til en reagens omfattende en utgående gruppe for å danne en forbindelse omfattende formel (IX):



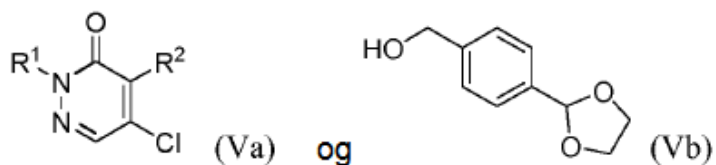
hvor W er alkyl eller heteroalkyl som eventuelt er substituert;

R^1 er alkyl som eventuelt er substituert;

R^2 er hydrogen eller halid; og

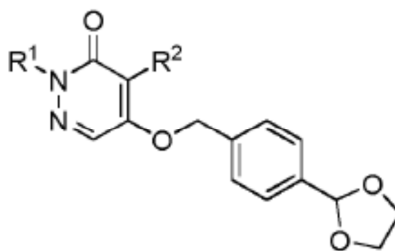
- 10 L er en sulfonat-inneholdende gruppe;

ved å omsette en forbindelse av formel (IX) med ^{18}F ved nærvær av et bikarbonat ved nærvær av et bikarbonatsalt for å danne avbildningsmiddelet, eventuelt hvor forbindelsen omfattende form (V), hvor W er $-\text{O}(\text{CH}_2)-$ syntetiseres ved reaksjon av prekursorforbindelser omfattende formel (Va) og (Vb):



15

for å danne et produkt omfattende formel:



hvor R^1 er alkyl som eventuelt er substituert; og
 R^2 er hydrogen eller halid.

14. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor
 5 bikarbonatsaltet er et tetraalkylammonium bikarbonatsalt.

15. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor
 molarforholdet mellom bikarbonat og avbildningsmiddel er mindre enn omkring
 1,5:1.