



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3774697 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07B 59/00 (2006.01)
B01J 19/00 (2006.01)
C07D 237/16 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.01.16
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.11.23
(86)	European Application Nr.	19715067.5
(86)	European Filing Date	2019.03.29
(87)	The European Application's Publication Date	2021.02.17
(30)	Priority	2018.03.29, GB, 201805253
(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	GE Healthcare Limited, Pollards Wood Nightingales Lane, Chalfont St. Giles, Buckinghamshire HP8 4SP, Storbritannia
(72)	Inventor	ENGELL, Torgrim, GE HEALTHCARE LIMITED Amersham Place, Buckinghamshire HP7 9NA, Storbritannia JACKSON, Alexander, GE HEALTHCARE LIMITED Amersham Place, Buckinghamshire HP7 9NA, Storbritannia KHAN, Imtiaz, Ahmed, GE HEALTHCARE LIMITED Amersham Place, Buckinghamshire HP7 9NA, Storbritannia CLARKE, Alan, P, GE HEALTHCARE LIMITED Amersham Place, Buckinghamshire HP7 9NA, Storbritannia MCROBBIE, Graeme, GE HEALTHCARE LIMITED Amersham Place, Buckinghamshire HP7 9NA, Storbritannia GRIGG, Julian, GE HEALTHCARE LIMITED Amersham Place, Buckinghamshire HP7 9NA, Storbritannia
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	STABILISED RADIOLABELLING REACTION
(56)	References Cited:	WO-A2-2011/097649 WO-A1-2005/061415

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 omfattende å reagere en forløperforbindelse med ^{18}F -fluorid i nærvær av (2,2,6,6-tetrametylpiperidin-1-yl)oksyl (TEMPO) for å oppnå en ^{18}F -merket forbindelse hvor:

nevnte forløperforbindelse har formel I:



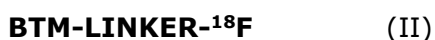
hvor:

BTM er en analog av pyridaben;

LINKER er en alkylen eller en alkoksyalkylen; og,

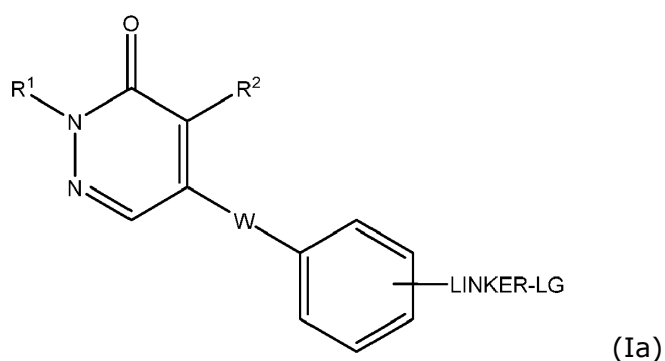
LG er en sulfonatholdig utgående gruppe; og,

nevnte ^{18}F -merket forbindelse har formel II:

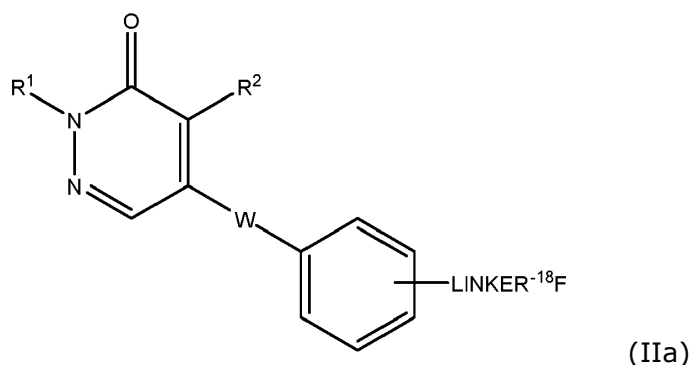


hvor BTM og LINKER er som definert for formel I

2. Fremgangsmåten som definert i krav 1, hvor forløperforbindelsen er en forbindelse med formel Ia:



og nevnte ^{18}F -merket forbindelse er en forbindelse med formel IIa:



hvor:

R^1 er en valgfritt substituert C_{1-6} alkyl;

R^2 er hydrogen eller halo;

W er et valgfritt substituert alkylen eller heteroalkylen;

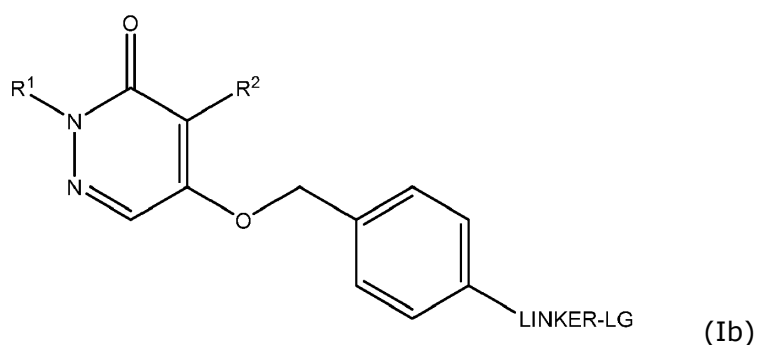
LINKER og LG er som definert i krav 1.

3. Fremgangsmåten som definert i krav 2, hvori R^1 er C_{1-6} alkyl, fortrinnsvis metyl, etyl, propyl, n-butyl, s-butyl eller t-butyl.

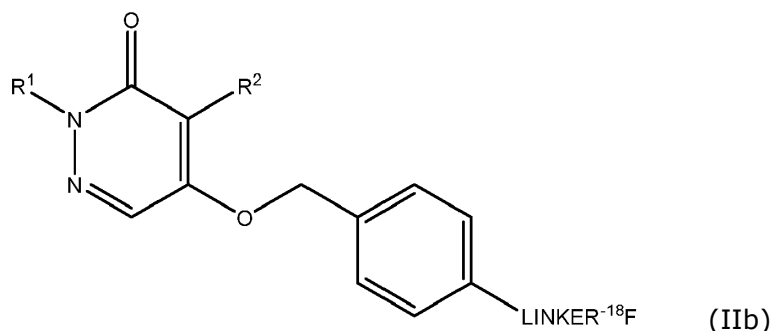
4. Fremgangsmåten som definert i hvilket som helst av kravene 2-3, hvori R^2 er halo, fortrinnsvis klor.

5. Fremgangsmåten som definert i hvilket som helst av kravene 2-4, hvori W er heteroalkylen, fortrinnsvis alkoksyalkylen.

6. Fremgangsmåten som definert i hvilket som helst av kravene 1-5, hvori forbindelsen med formel I er en forbindelse med formel Ib:

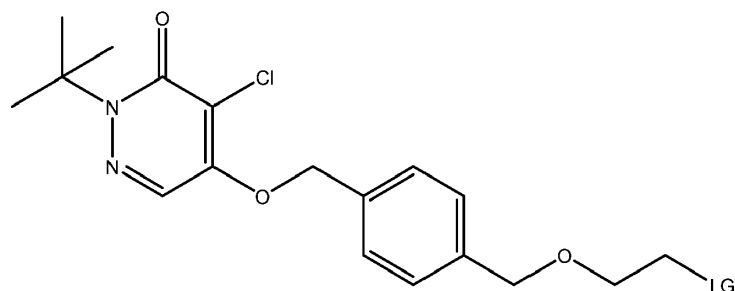


og nevnte forbindelse med formel II er en forbindelse med formel IIb:

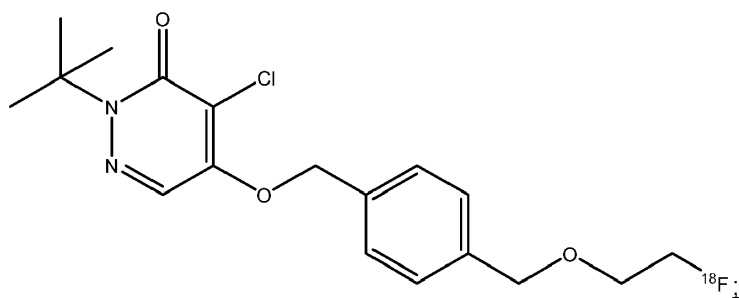


hvor R^1 er som definert i kravene 2-3, R^2 er som definert i krav 2 og 4, og LINKER og LG er som definert i krav 1.

7. Fremgangsmåten som definert i hvilket som helst av kravene 1-6, hvori forbindelsen med formel I er:



hvor LG er som definert i krav 1;
og nevnte forbindelse med formel II er:



hvor LG fortrinnsvis er valgt fra mesylat, tosylat, triflat, nosylat eller 1,2-syklisk sulfat, og er mest foretrukket tosylat.

8. Fremgangsmåten som definert i hvilket som helst av kravene 1-7, hvori nevnte TEMPO er tilstede i et molart forhold til forløperforbindelsen på mellom 0,01:1 og 5:1, fortrinnsvis mellom 0,1:1 og 2:1, mest foretrukket mellom 0,4:1 og 0,6:1, spesielt foretrukket rundt 0,5:1.

9. Fremgangsmåten som definert i hvilket som helst av kravene 1-8, hvori startradioaktiviteten er minst 100 GBq, fortrinnsvis 100-1000 GBq, mest foretrukket 100-750 GBq.

10. Fremgangsmåten som definert i hvilket som helst av kravene 1-9, videre omfattende rensing av nevnte ^{18}F -merket forbindelse ved hjelp av fastfaseekstraksjon (SPE).

11. Fremgangsmåte som definert i krav 10, hvori et hydrolyserende reagens tilsettes under rensingen, hvori hydrolysereagenset fortrinnsvis er surt eller alkalisk.

12. Fremgangsmåte som definert i krav 11, hvori det sure hydrolysereagenset er HCl.

13. Fremgangsmåten som definert i krav 11, hvori det alkaliske hydrolysereagenset er valgt fra NaOH, NH_4OH , NaOMe.

14. Kasset for å utføre fremgangsmåten som definert i krav 1, omfattende:

- i) en beholder inneholdende forløperforbindelsen som definert i krav 1;
- ii) en beholder som inneholder vann;
- iii) en eller flere SPE-kassetter;
- iv) en beholder inneholdende en løsning omfattende et organisk løsningsmiddel;
- v) en beholder inneholdende en løsning omfattende etanol;
- vi) en beholder inneholdende et hydrolyserende reagens;
- vii) TEMPO inneholdt i en beholder eller inneholdt i nevnte beholder inneholdende forløperforbindelsen;
- viii) en reaksjonsbeholder;
- ix) midler for å eluere beholderen i (i) med en passende kilde til ^{18}F ;
- x) midler for å overføre forløperforbindelsen og egnet kilde til ^{18}F til reaksjonsbeholderen;
- xi) midler for å overføre den ubehandlede reaksjonsblandingen som definert i krav 1 til den ene eller flere SPE-kassetter;
- xii) midler for å selektivt overføre nevnte vann, nevnte løsning omfatter et organisk løsningsmiddel og nevnte løsning omfatter etanol til nevnte en eller flere SPE-kassetter; og,
- xiii) midler for å overføre den rensede forbindelsen med formel II som definert i krav 1 til et produkttoppsamlingsglass.

15. Kassetten som definert i krav 14, hvori den videre omfatter et medisinglass inneholdende et hydrolyserende reagens som definert i hvilket som helst av kravene 11-13.