



(51) МПК  
**A61K 51/04** (2006.01)  
**A61K 47/26** (2006.01)  
**A61K 101/00** (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21)(22) Заявка: **2010101935/15, 28.08.2008**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
**28.08.2008**

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
**30.08.2007 US 60/968,904**

(43) Дата публикации заявки: **10.10.2011** Бюл. № 28

(45) Опубликовано: **20.02.2013** Бюл. № 5

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **WO 2007/064773 A2, 07.06.2007. EP 0017355 A2, 15.10.1980. WO 02/16333 A2, 28.02.2002. WO 2004/083195 A1, 30.09.2004.**

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: **30.03.2010**

(86) Заявка РСТ:  
**EP 2008/061275 (28.08.2008)**

(87) Публикация заявки РСТ:  
**WO 2009/027452 (05.03.2009)**

Адрес для переписки:  
**191036, Санкт-Петербург, а/я 24,  
 "НЕВИНПАТ", пат.пов. А.В.Поликарпову**

(72) Автор(ы):

**РОЭД Лайн (NO),  
 ПЕТЕРСОН Сара Элизабет (GB)**

(73) Патентообладатель(и):

**Джи-И Хелткер Лимитед (GB)**

**(54) РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ**

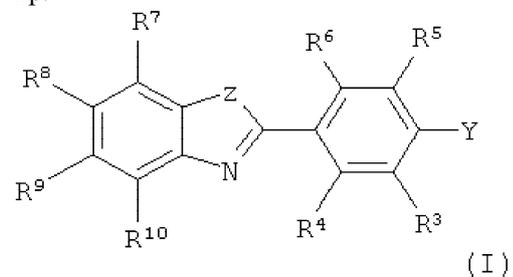
(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к радиофармацевтической композиции для определения присутствия, локализации и/или количества одного или более амилоидных отложений в органе или области тела субъекта. Заявленная композиция содержит соединение формулы I, в которой Z представляет собой S, NR', O или C(R')<sub>2</sub>, где каждый R' независимо представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил, Y представляет собой водород, галогено, OR' или SR', (R'=H или C<sub>1-6</sub>алкил), или Y представляет собой -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>; и каждый R<sup>1-10</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила,

C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>4-6</sub>циклоалкила, гидроксила, C<sub>1-6</sub>гидроксиалкила, C<sub>2-6</sub>гидроксиалкенила, C<sub>2-6</sub>гидроксиалкинила, тиола, C<sub>1-6</sub>тиоалкила, C<sub>2-6</sub>тиоалкенила, C<sub>2-6</sub>тиоалкинила, C<sub>1-6</sub>тиоалкокси, галогено, C<sub>1-6</sub>галогеноалкила, C<sub>2-6</sub>галогеноалкенила, C<sub>2-6</sub>галогеноалкинила, C<sub>1-6</sub>галогеноалкокси, amino, C<sub>1-6</sub>аминоалкила, C<sub>2-6</sub>аминоалкенила, C<sub>2-6</sub>аминоалкинила, C<sub>1-6</sub>аминоалкокси, циано, C<sub>1-6</sub>цианоалкила, C<sub>2-6</sub>цианоалкенила, C<sub>2-6</sub>цианоалкинила и C<sub>1-6</sub>цианоалкокси; нитро, C<sub>1-6</sub>нитроалкила, C<sub>2-6</sub>нитроалкенила, C<sub>2-6</sub>нитроалкинила и C<sub>1-6</sub>нитроалкокси. Композиция также содержит биосовместимую среду-носитель и 0,05-5,0% масс./об.

полисорбата при рН от 4,0 до 10,5. Один атом указанного соединения формулы I представляет собой радиоактивный изотоп, подходящий для визуализации *in vivo*. Заявлен также способ получения указанной радиофармацевтической композиции. Изобретение обеспечивает уменьшение потери производных соединений тиофлавина и высокую радиоактивность. 3 н. и 19 з.п. ф-лы, 5

пр.



R U 2 4 7 5 2 6 7 C 2

R U 2 4 7 5 2 6 7 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
**A61K 51/04** (2006.01)  
**A61K 47/26** (2006.01)  
**A61K 101/00** (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2010101935/15, 28.08.2008**(24) Effective date for property rights:  
**28.08.2008**

Priority:

(30) Convention priority:  
**30.08.2007 US 60/968,904**(43) Application published: **10.10.2011 Bull. 28**(45) Date of publication: **20.02.2013 Bull. 5**(85) Commencement of national phase: **30.03.2010**(86) PCT application:  
**EP 2008/061275 (28.08.2008)**(87) PCT publication:  
**WO 2009/027452 (05.03.2009)**

Mail address:

**191036, Sankt-Peterburg, a/ja 24, "NEVINPAT",  
pat.pov. A.V.Polikarpovu**

(72) Inventor(s):

**ROEhD Lajn (NO),  
PETERSON Sara Ehlizabet (GB)**

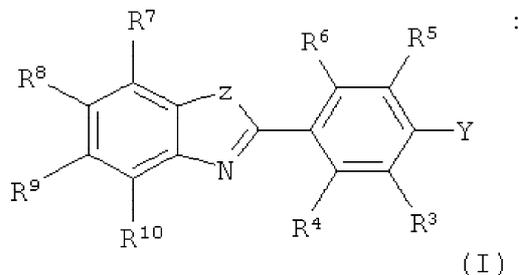
(73) Proprietor(s):

**Dzhi-I Kheltker Limited (GB)**(54) **RADIOPHARMACEUTICAL COMPOSITION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: claimed invention relates to radiopharmaceutical composition for determination of presence, localisation and/or quantity of one or more amyloid deposits on an organ or area of subject's body. Claimed composition contains compound of formula

Z represents S, NR', O or C(R')<sub>2</sub>, where each R' independently represents H or C<sub>1-6</sub>alkyl, Y represents hydrogen, halogeno, OR' or SR', (R<sup>1</sup> = Hor C<sub>1-6</sub>alkyl), or Y represents -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>; and each R<sup>1-10</sup> is independently selected from group, consisting of hydrogen, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>2-6</sub>alkenyl, C<sub>2-6</sub>alkinyl, C<sub>1-6</sub>alcoxy, C<sub>4-6</sub>cycloalkyl, hydroxyl, C<sub>1-6</sub>hydroxyalkyl, C<sub>2-6</sub>hydroxyalkenyl, C<sub>2-6</sub>hydroxyalkinyl, thiol, C<sub>1-6</sub>thioalkyl, C<sub>2-6</sub>thioalkenyl, C<sub>2-6</sub>thioalkinyl, C<sub>1-6</sub>thioalkoxy, halogeno, C<sub>1-6</sub>halogenoalkyl, C<sub>2-6</sub>halogenoalkenyl, C<sub>2-6</sub>halogenoalkinyl, C<sub>1-6</sub>halogenoalkoxy, amino, C<sub>1-6</sub>aminoalkyl, C<sub>2-6</sub>aminoalkenyl, C<sub>2-6</sub>aminoalkinyl, C<sub>1-6</sub>aminoalkoxy, cyano, C<sub>1-6</sub>cyanoalkyl, C<sub>2-6</sub>cyanoalkenyl, C<sub>2-6</sub>cyanoalkinyl and C<sub>1-6</sub>cyanoalkoxy; nitro, C<sub>1-6</sub>nitroalkyl, C<sub>2-6</sub>nitroalkenyl, C<sub>2-6</sub>nitroalkinyl and C<sub>1-6</sub>nitroalkoxy. Composition also contains biocompatible carrier-medium and 0.05-5.0% wt/vol of polysorbate at pH from 4.0 to 10.5. One atom of said formula I compound represents radioactive isotope, suitable for visualisation in vivo. Also claimed is method of obtaining said

radiopharmaceutical composition.

EFFECT: invention ensures reduced loss of derivatives of thioflavin derivatives and high

radioactivity.

22 cl, 5 ex

R U 2 4 7 5 2 6 7 C 2

R U 2 4 7 5 2 6 7 C 2

Техническая область изобретения

Настоящее изобретение относится к радиофармацевтической композиции, содержащей амилоид-связывающее соединение, и способам ее получения.

Радиофармацевтическая композиция находит применение, в том числе, в диагностике

5 болезненных состояний, в которые вовлечено аномальное отложение амилоида. Радиофармацевтическая композиция может быть полезна в качестве агента визуализации *in vivo* при применении в позитронно-эмиссионной томографии (PET) или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (SPECT).

10 Описание предшествующего уровня техники

Общепринятые эксципиенты, включенные в фармацевтические композиции, включают буферы, лиофилизирующие агенты, стабилизирующие агенты, солюбилизирующие агенты и бактериостатические агенты. Включение одного или

15 более дополнительных компонентов в препарат может улучшить стабильность и срок годности фармацевтического препарата, а также облегчает синтез фармацевтического препарата, осуществляемый практикующим конечным пользователем. Солюбилизирующие агенты, обычно используемые при получении фармацевтических композиций, включают этанол, глицерин, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль,

20 полиоксиэтиленсорбитан моноолеат, сорбитан моноолеат, полисорбаты, поли(оксиэтилен)-поли(оксипропилен)-поли(оксиэтилен)овые блок-сополимеры (Pluronic) и лецитин. В обзоре Powell и др. предложен исчерпывающий перечень эксципиентов, используемых в фармацевтических композициях, предназначенных для

25 парентерального введения [1998 PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology 52(5) pp.238-311]. Существует около 40 фармацевтических композиций, перечисленных в нем, которые содержат полисорбат 80, в концентрациях, варьирующихся от 0,0005 до 12% масс./об. Известная радиофармацевтическая композиция, содержащая

30 полисорбат, представляет собой раствор <sup>111</sup>In-оксихолина. Данная радиофармацевтическая композиция содержит среди прочего 100 мкг полисорбата 80 на миллилитр (что эквивалентно 0,01% масс./об.) для того, чтобы облегчить растворение в воде и предотвратить связывание комплекса в водном растворе со

35 стеклянными и пластиковыми поверхностями (EP 0017355). Для того чтобы радиофармацевтические композиции были пригодными для внутривенного введения, они должны быть стерильными, апиrogenными и растворяться в подходящей биосовместимой среде-носителе. Для получения желаемой стерильной апиrogenной радиофармацевтической композиции приготовление должно

40 осуществляться в асептических условиях производства. Альтернативно, получение может осуществляться в нестерильных условиях с последующей конечной стерилизацией с использованием, например, гамма-облучения; автоклавирования; сухого нагревания; мембранной фильтрации (иногда называемой стерильной

45 фильтрацией); или химической обработки (например, этиленоксидом). Стерильную фильтрацию можно осуществлять с использованием дозирующего набора, через который пропускают радиофармацевтическую композицию. Такой дозирующий набор должен быть стерильным и, как правило, содержит фильтр с порами 0,2 мкм

50 вместе с силиконовой трубкой, которая позволяет радиофармацевтической композиции проходить через фильтр в подходящий стерильный сосуд, такой как флакон или шприц. Не существует особых промышленных стандартов для таких дозирующих наборов и поэтому на практике в различных дозирующих наборах используют различные типы фильтров и трубок.

Радиофармацевтические средства, как правило, готовят посредством взаимодействия нерадиоактивного соединения-предшественника и подходящей радиоактивной метки с радиоактивным мечением лишь незначительной фракции соединения-предшественника для получения радиофармацевтического средства. Как следствие, удержание на поверхностях дозирующего набора может приводить к потере относительно большей части радиофармацевтического средства до такой степени, что полученная в результате радиофармацевтическая композиция не будет пригодна для использования. Известно, что радиофармацевтические композиции, содержащие производные соединения тиюфлавина, используются в диагностике пациентов, имеющих заболевания, характеризующиеся амилоидными отложениями, как описано в WO 2002/16333 и WO 2004/083195. Авторы настоящего изобретения обнаружили, что когда известные радиофармацевтические композиции, содержащие эти производные соединения тиюфлавина, пропускают через дозирующие наборы, радиофармацевтическое средство прочно удерживается на целом ряде различных фильтров с порами 0,2 мкм и силиконовых трубках. Поэтому нужно найти решение для того, чтобы уменьшить потери производных соединений тиюфлавина на компонентах дозирующего набора.

Краткое изложение сущности изобретения

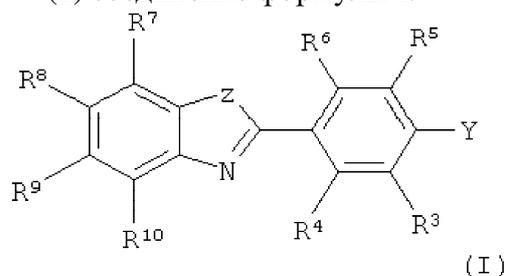
Настоящее изобретение относится к радиофармацевтическим средствам и, в частности, к радиофармацевтической композиции, содержащей производное соединение тиюфлавина с полисорбатом в качестве эксципиента.

Радиофармацевтическая композиция по изобретению преодолевает проблемы, с которыми столкнулись композиции, содержащие тот же класс соединений, из предшествующего уровня техники. В изобретении также предложен способ получения радиофармацевтической композиции по изобретению, а также конкретные применения радиофармацевтической композиции.

Подробное описание изобретения

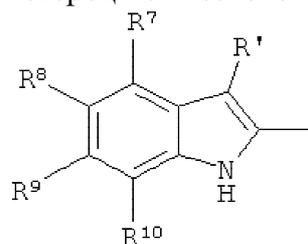
В одном аспекте настоящее изобретение относится к радиофармацевтической композиции, содержащей:

(1) соединение формулы I:



где:

Z представляет собой S, NR', O или C(R')<sub>2</sub>, где каждый R' независимо представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил, так что, когда Z представляет собой C(R')<sub>2</sub>, таутомерная форма гетероциклического кольца представляет собой индол:



Y представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил, галогено, OR' или SR', где R' представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил, или Y представляет собой -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>;

каждый R<sup>1-10</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>4-6</sub>циклоалкила, гидроксила, C<sub>1-6</sub>гидроксиалкила, C<sub>2-6</sub>гидроксиалкенила, C<sub>2-6</sub>гидроксиалкинила, тиола, C<sub>1-6</sub>тиоалкила, C<sub>2-6</sub>тиоалкенила, C<sub>2-6</sub>тиоалкинила, C<sub>1-6</sub>тиоалкокси, галогено, C<sub>1-6</sub>галогеноалкила, C<sub>2-6</sub>галогеноалкенила, C<sub>2-6</sub>галогеноалкинила, C<sub>1-6</sub>галогеноалкокси, амина, C<sub>1-6</sub>аминоалкила, C<sub>2-6</sub>аминоалкенила, C<sub>2-6</sub>аминоалкинила, C<sub>1-6</sub>аминоалкокси, циано, C<sub>1-6</sub>цианоалкила, C<sub>2-6</sub>цианоалкенила, C<sub>2-6</sub>цианоалкинила и C<sub>1-6</sub>цианоалкокси; нитро, C<sub>1-6</sub>нитроалкила, C<sub>2-6</sub>нитроалкенила, C<sub>2-6</sub>нитроалкинила и C<sub>1-6</sub>нитроалкокси; и

где по меньшей мере один атом указанного соединения формулы I представляет собой радиоактивный изотоп, подходящий для визуализации *in vivo*;

(2) биосовместимую среду-носитель; и

(3) 0,05-5,0% масс./об. полисорбата;

при pH от 4,0 до 10,5.

Если не указано иное, термин "алкил", отдельно или в комбинации, означает алкильный радикал с прямой или разветвленной цепью, содержащий предпочтительно от 1 до 10 атомов углерода, более предпочтительно от 1 до 5 атомов углерода, наиболее предпочтительно от 1 до 3 атомов углерода. Примеры таких радикалов включают, но не ограничиваются этим, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изоамил, гексил, октил.

Термин "алкенил" означает ненасыщенную алифатическую углеводородную группу с прямой или разветвленной цепью, содержащую одну двойную связь. Примерами таких групп являются винил (этилен), аллил, изопропенил, 1-пропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 2-этил-1-бутенил, 3-метил-2-бутенил, 1-пентенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 4-метил-3-пентенил, 1-гексенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил и 5-гексенил.

Термин "алкинил" означает ненасыщенную алифатическую углеводородную группу с прямой или разветвленной цепью, содержащую одну тройную связь. Примеры включают такие группы, как этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 3-бутинил, 1-пентинил, 2-пентинил, 3-пентинил, 4-пентинил, 1-гексинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 4-гексинил и 5-гексинил.

Если не указано иное, термин "алкокси", отдельно или в комбинации, означает алкилэфирный радикал, где термин алкил является таким, как определено выше. Примеры подходящих алкилэфирных радикалов включают, но не ограничиваются этим, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси.

Если не указано иное, термин "циклоалкил", отдельно или в комбинации, означает насыщенный или частично насыщенный моноциклический, бициклический или трициклический алкильный радикал, где каждая циклическая группировка содержит предпочтительно от 3 до 8 атомов углерода в кольце, более предпочтительно от 3 до 7 атомов углерода в кольце, наиболее предпочтительно от 4 до 6 атомов углерода в кольце, и который возможно представляет собой бензоконденсированную кольцевую систему, которая возможно замещена, как определено в данной заявке в отношении определения арила. Примеры таких циклоалкильных радикалов включают, но не ограничиваются этим, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил,

циклогептил, октагидронафтил, 2,3-дигидро-1H-инденил, адамантил.

Термин "гидроксил" относится к группе -ОН. Термины "гидроксиалкил", "гидроксиалкенил" и "гидроксиалкинил", используемые в данной заявке, относятся по меньшей мере к одной группе гидрокси, присоединенной к родительской молекулярной группировке соответственно через алкил, алкенил, алкинил или алкокси.

Термин "галогено" означает заместитель, выбранный из фтора, хлора, брома или йода. Термины "галогеноалкил", "галогеноалкенил", "галогеноалкинил", "галогеноалкокси", используемые в данной заявке, относятся по меньшей мере к одной группе галогено, присоединенной к родительской молекулярной группировке через алкил, алкенил, алкинил, или алкокси, соответственно. Предпочтительными заместителями галогена являются фтор и йод.

Термин "тиол" означает группу -SH. Термины "тиоалкил", "тиоалкенил", "тиоалкинил", "тиоалкокси", используемые в данной заявке, относятся к по меньшей мере одной тиольной группе, присоединенной к родительской молекулярной группировке соответственно через алкил, алкенил, алкинил или алкокси.

Термин "циано", используемый в данной заявке, относится к группе -CN. Термины "цианоалкил", "цианоалкенил", "цианоалкинил", "цианоалкокси", используемые в данной заявке, относятся по меньшей мере к одной группе циано, присоединенной к родительской молекулярной группировке соответственно через алкил, алкенил, алкинил или алкокси. Типичные примеры цианоалкила включают, но не ограничиваются этим, цианометил, 2-цианоэтил и 3-цианопропил.

Термин "нитро" означает группу -NO<sub>2</sub>. Термины "нитроалкил", "нитроалкенил", "нитроалкинил", "нитроалкокси", используемые в данной заявке, относятся по меньшей мере к одной группе нитро, присоединенной к родительской молекулярной группировке соответственно через алкил, алкенил, алкинил или алкокси.

Термин "соединение формулы I". используемый в данной заявке, означает свободное соединение или, альтернативно, фармацевтически приемлемую соль, пролекарство (такое как сложный эфир) или его сольват. Подходящие соли, пролекарства и сольваты описаны в WO 2004/083195 и WO 02/16333.

Предпочтительно для формулы I:

Z представляет собой S, NR' или O; и

Y представляет собой -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>; и

каждый R<sup>1-10</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>1-6</sub>алкокси, гидроксила, C<sub>1-6</sub>гидроксиалкила, галогено, C<sub>1-6</sub>галогеноалкила и C<sub>1-6</sub>галогеноалкокси.

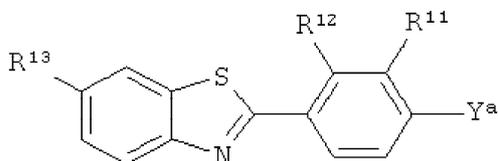
Наиболее предпочтительно для формулы I:

Z представляет собой S;

Y представляет собой -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>; и

каждый R<sup>1-10</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-3</sub>алкила, C<sub>2-4</sub>алкенила, C<sub>2-4</sub>алкинила, C<sub>1-3</sub>алкокси, гидроксила, C<sub>1-3</sub>гидроксиалкила, галогено, C<sub>1-3</sub>галогеноалкила и C<sub>1-3</sub>галогеноалкокси.

В конкретном предпочтительном воплощении указанное соединение формулы I представляет собой соединение формулы Ia:



(Ia)

где:

$R^{11}$  и  $R^{12}$  независимо выбраны из водорода,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-2}$ алкокси, нитро, амина,  $C_{1-6}$ аминоалкила, галогено или  $C_{1-6}$ галогеноалкила;

$R^{13}$  представляет собой водород, гидроксид, нитро, циано,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{1-6}$ алкокси, галогено,  $C_{1-6}$ галогеноалкил,  $C_{1-6}$ галогеноалкенил,  $-COOR'$ ,  $-OCH_2OR'$ , где  $R'$  является таким, как определено для формулы I; и

$Y^a$  представляет собой водород, гидроксил,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкокси или галогено, или представляет собой  $-NR^1R^2$ , как определено выше для формулы I.

Предпочтительно, для соединения формулы Ia:

$R^{11}$  и  $R^{12}$  независимо выбраны из водорода,  $C_{1-6}$ алкила или галогено;

$R^{13}$  представляет собой гидроксид,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{1-6}$ алкокси или галогено;

$Y^a$  представляет собой галогено или  $-NR^1R^2$ , как определено выше для формулы I.

Наиболее предпочтительно, для соединения формулы Ia;

$R^{11}$  и  $R^{12}$  независимо выбраны из водорода или галогено;

$R^{13}$  представляет собой гидроксид или  $C_{1-6}$ алкокси;

$Y^a$  представляет собой  $-NR^1R^2$ , где  $R^1$  представляет собой водород, и  $R^2$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ галогеноалкил.

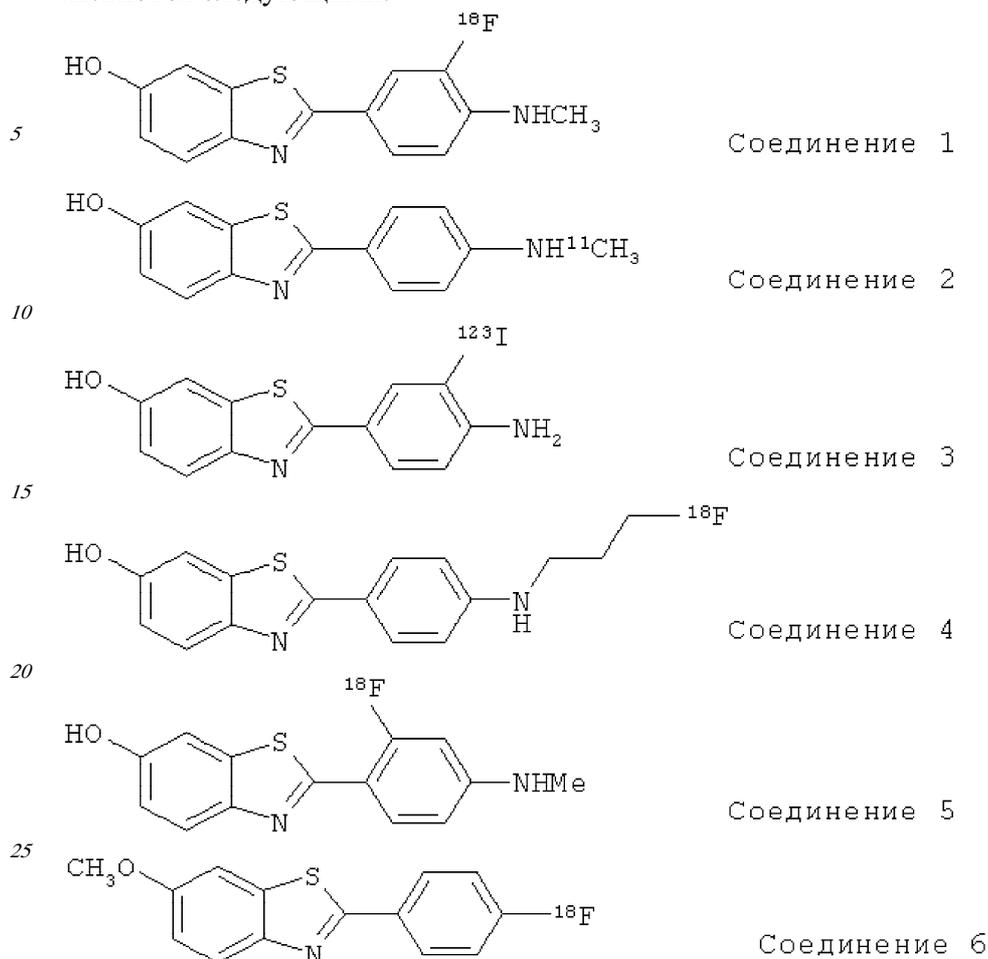
"Радиоактивный изотоп, подходящий для визуализации in vivo" представляет собой радиоактивный изотоп, который может быть обнаружен снаружи неинвазивным способом после введения in vivo. Примеры таких радиоактивных изотопов включают гамма-излучающие радиоактивные галогены и позитрон-излучающие неметаллы, в частности такие, которые подходят для визуализации с использованием однофотонной эмиссионной томографии (СПЕКТ) или позитрон эмиссионной томографии (ПЕТ).

Предпочтительно, когда радиоактивный изотоп выбран из  $^{11}C$ ,  $^{123}I$ ,  $^{124}I$ ,  $^{125}I$ ,  $^{131}I$ ,  $^{75}Br$ ,  $^{76}Br$ ,  $^{77}Br$  и  $^{18}F$ , наиболее предпочтительно из  $^{11}C$ ,  $^{123}I$  и  $^{18}F$ .

В особенно предпочтительном воплощении радиофармацевтическая композиция по изобретению представляет собой соединение формулы Ia, где один из  $R^{11}$ - $R^{13}$  или  $Y^a$  представляет собой или содержит радиоактивный углерод или радиоактивный галоген. Предпочтительно, когда указанный радиоактивный углерод представляет собой  $^{11}C$ , и указанный радиоактивный галоген предпочтительно выбран из  $^{123}I$ ,  $^{124}I$ ,  $^{125}I$ ,  $^{131}I$ ,  $^{75}Br$ ,  $^{76}Br$ ,  $^{77}Br$ ,  $^{17}F$  и  $^{18}F$ . Наиболее предпочтительно, когда указанный радиоактивный галоген представляет собой  $^{123}I$  или  $^{18}F$ . В случае, если формула Ia содержит радиоактивный углерод, то он предпочтительно представляет собой атом в  $Y^a$ , наиболее предпочтительно, когда  $Y^a$  представляет собой  $-NR^1R^2$ . В случае, если формула Ia содержит радиоактивный галоген, то он предпочтительно представляет собой один из  $R^{11}$  или  $Y^a$ , или атом в  $Y^a$ , когда  $Y^a$  представляет собой  $-NR^1R^2$ , где  $R^1$  представляет собой водород и  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$ галогеноалкил или  $C_{2-6}$ галогеноалкенил.

Неограничивающие примеры особенно предпочтительных соединений формулы Ia

являются следующими:



30 "Биосовместимая среда-носитель" представляет собой жидкость, главным образом жидкость, в которой радиофармацевтическое средство суспендируется или растворяется с образованием радиофармацевтической композиции, которая является физиологически приемлемой, т.е. может быть введена в организм млекопитающего без токсичности или излишнего дискомфорта. Типичные биосовместимые среды-носители

35 представляют собой, например, апиrogenную воду для инъекций, изотонический физиологический раствор и водный раствор этанола. Для радиофармацевтической композиции по настоящему изобретению водный раствор этанола является предпочтительным с концентрацией 5-10% (об./об.) этанола, которая является особенно подходящей для композиции по настоящему изобретению.

40 Предпочтительно, биосовместимая среда-носитель представляет собой водный раствор этанола, содержащий 6-8% (об./об.) этанола, наиболее предпочтительно 6,5-7,5% (об./об.) этанола, особенно предпочтительно 7% (об./об.).

45 Радиофармацевтическая композиция возможно также может содержать дополнительные компоненты, такие как рН-регулирующий агент, фармацевтически приемлемые стабилизаторы или антиоксиданты (такие как аскорбиновая кислота, гентизиновая кислота или парааминобензойная кислота), антимикробный консервант или наполнитель.

50 Термин "рН-регулирующий агент" означает соединение или смесь соединений, полезных для обеспечения того, чтобы рН радиофармацевтической композиции поддерживался в допустимых пределах для введения млекопитающим (приблизительно рН от 4,0 до 10,5). Такие подходящие рН-регулирующие агенты

включают фармацевтически приемлемые буферы, такие как трицин, фосфат или ТРИС [т.е. трис(гидроксиметил)аминометан], и фармацевтически приемлемые основания, такие как карбонат натрия, бикарбонат натрия или их смеси.

Предпочтительно, рН поддерживается в диапазоне от 6,0 до 8,5, предпочтительно от 6,0 до 8,0 и наиболее предпочтительно в диапазоне от 5,8 до 7,2, где рН в диапазоне от 7,0 до 7,2 является особенно предпочтительным. Предпочтительным буфером для радиофармацевтических композиций по изобретению является фосфатный буфер, предпочтительно 0,005-0,1 М, наиболее предпочтительно 0,01 М - 0,1 М, и еще более предпочтительно 0,01-0,05 М и особенно предпочтительно 0,01-0,02 М.

Под термином "антимикробный консервант" подразумевают агент, который подавляет рост потенциально вредных микроорганизмов, таких как бактерии, дрожжи или грибы. Антимикробный консервант также может проявлять некоторые бактерицидные свойства в зависимости от дозы. Основная роль антимикробного(ых) консерванта(ов) по настоящему изобретению заключается в подавлении роста любого такого микроорганизма в радиофармацевтической композиции. Подходящие антимикробные консерванты включают: парбены, т.е. метил-, этил-, пропил- или бутилпарабен или их смеси; бензиловый спирт; фенол; крезол; цетримид и тиомерсал. Предпочтительными антимикробными консервантами являются парабены.

Под термином "наполнитель" подразумевают фармацевтически приемлемый объемобразующий агент, который может облегчать обработку материала во время производства продукта. Подходящие наполнители включают неорганические соли, такие как хлорид натрия, и водорастворимые сахара или сахарные спирты, такие как сахароза, мальтоза, маннит или трегалоза.

Основным правилом для радиофармацевтических композиций является стремление к наименьшим количествам возможных эксципиентов, которые обеспечивают получение фармацевтически эффективной, а также физиологически приемлемой композиции.

Радиофармацевтическую композицию по изобретению соответственно доставляют для использования в контейнере, снабженном уплотнительной прокладкой, которая подходит для однократного или многократного прокалывания иглой для подкожных инъекций (например обжимная герметичная крышка с мембраной) при сохранении стерильной целостности. Такие контейнеры могут содержать одну или несколько доз для пациентов. Типичные дозовые контейнеры содержат объемный флакон (соответственно с объемом от 5 до 50 см<sup>3</sup>, например от 10 до 30 см<sup>3</sup>), который содержит одну или несколько доз для пациентов, причем доза или дозы для пациентов могут быть извлечены в шприцы для клинического применения в различные промежутки времени в течение срока действия препарата в соответствии с клинической ситуацией. Предварительно заполненные шприцы предназначены для содержания одной дозы для пациента и поэтому представляют собой предпочтительно одноразовые или другие шприцы, подходящие для клинического применения.

Предварительно заполненные шприцы могут быть снабжены защитным кожухом для шприцев с радиофармацевтическим препаратом для защиты оператора от радиоактивной дозы. Такие подходящие защитные кожухи для шприцев с радиофармацевтическим препаратом известны в данной области техники и предпочтительно содержат либо свинец, либо вольфрам. Обычно радиофармацевтическая композиция по изобретению имеет концентрацию радиоактивности от 50 до 100 МБк/мл, предпочтительно от 70 до 85 МБк/мл, более предпочтительно 80 МБк/мл. Одна доза для субъекта обычно будет содержать от 50

до 400 МБк, более типично от 80 до 370 МБк во время введения и будет иметь объем от 1 до 10 мл, предпочтительно около 5 мл.

"Полисорбат" представляет собой полиоксиэтиленсорбитановый сложный эфир. Исчерпывающее описание полисорбатов можно найти в "Nonionic Surfactants",  
5 M.J.Schick, Ed. (Dekker, New York, 1967) pp.247-299. Примеры полисорбатов включают полисорбат 20, полисорбат 40, полисорбат 60 и полисорбат 80, которые имеются в продаже под торговым названием Tween® в виде Tween 20, Tween 40, Tween 60 и Tween 80, соответственно от Sigma-Aldrich. Число, соответствующее "полисорбату",  
10 относится к типу жирной кислоты, связанной с полиоксиэтиленсорбитановой частью молекулы. Монолаурат указан числом 20, монопальмитат указан числом 40, моностеарат - 60 и моноолеат - 80. Концентрация полисорбата соответственно является достаточной для устранения по существу всего связывания соединения формулы I с различными типами фильтров. Предпочтительно, чтобы потеря  
15 соединения формулы I на фильтре во время распределения составляла 0-10%, более предпочтительно 0-5,0%, наиболее предпочтительно 0-1,0%, и особенно предпочтительно 0%. В предпочтительном воплощении полисорбат указанного радиофармацевтического препарата выбран из полисорбата 20 или полисорбата 80,  
20 где полисорбат 80 является особенно предпочтительным. Предпочтительно, концентрация полисорбата, присутствующего в радиофармацевтическом препарате, находится в диапазоне от 0,25 до 2,5% масс./об., наиболее предпочтительно от 0,5 до 1,0% масс./об. и особенно предпочтительно составляет 0,5% масс./об.

Соединения формулы I могут быть получены из коммерчески доступных исходных материалов или с использованием исходных материалов, как описано в WO 2002/16333,  
25 WO 2004/083195 и WO 2007/020400, или стандартными способами органической химии.

Соединения формулы I, содержащие радиоактивную метку, такую как радиоактивный углерод или радиоактивный галоген, обычно могут быть получены  
30 посредством взаимодействия соединения-предшественника с подходящим источником радиоактивного углерода или радиоактивного галогена.

"Соединение-предшественник" содержит производное радиоактивно меченого соединения формулы I, разработанное таким образом, чтобы химическое  
35 взаимодействие с подходящей химической формой радиоактивной метки происходило в определенном месте, могло быть проведено посредством минимального числа стадий (в идеале в одну стадию) и без необходимости значительной очистки (в идеале без дополнительной очистки) с получением желаемого радиоактивно меченого соединения формулы I. Такие соединения-предшественники являются синтетическими  
40 и обычно могут быть получены с хорошей химической чистотой. Соединение-предшественник соответственно может включать защитную группу для определенных функциональных групп соединения-предшественника.

Под термином "защитная группа" подразумевают группу, которая ингибирует или подавляет нежелательные химические взаимодействия, но которая сконструирована  
45 таким образом, чтобы быть достаточно реакционноспособной для того, чтобы ее можно было отщепить от рассматриваемой функциональной группы в довольно мягких условиях, которые не изменяют остальную молекулу. После снятия защитной группы получают желаемое радиоактивно меченое соединение формулы I. Защитные  
50 группы хорошо известны специалистам в данной области и соответственно выбраны для защиты аминогрупп из: Вос (где Вос представляет собой трет-бутилоксикарбонил), Fмос (где Fмос представляет собой флуоренилметоксикарбонил), трифторацетил, аллилоксикарбонил, Dde [т.е. 1-(4,4-диметил-2,6-

диоксоциклогексиден)этил] или Npys (т.е. 3-нитро-2-пиридинсульфенил); и для карбоксильных групп: метиловый эфир, трет-бутиловый эфир или бензиловый эфир. Для гидроксильных групп подходящими защитными группами являются метил, этил или трет-бутил; алкоксиметил или алкоксиэтил; бензил; ацетил; бензоил; тритил (ТП) или триалкилсилил, такой как тетрабутилдиметилсилил. Для тиоловых групп подходящими защитными группами являются тритил и 4-метоксибензил. Применение дополнительных защитных групп описано в 'Protective Groups in Organic Synthesis', Theodor W. Greene and Peter G.M. Wuts, (Third Edition, John Wiley & Sons, 1999).

Соединения формулы I, которые мечены радиоактивным галогеном или радиоактивным углеродом, являются предпочтительными в радиофармацевтической композиции по изобретению. Способы получения радиойодированных, радиофторированных и радиокарбонилированных соединений формулы I через подходящие соединения-предшественники описаны в данной заявке.

#### Радиойодирование

Если соединение формулы I метят радиоактивным йодом, то подходящими соединениями-предшественниками являются соединения, которые включают производное, которое подвергается либо электрофильному, либо нуклеофильному йодированию, или подвергается конденсации с меченым альдегидом или кетоном. Примерами первой категории являются:

(а) металлорганические производные, такие как триалкилстаннан (например, триметилстаннил или трибутилстаннил) или триалкилсилан (например, триметилсилил) или борорганическое соединение (например, боронатные сложные эфиры или органотрифторбораты);

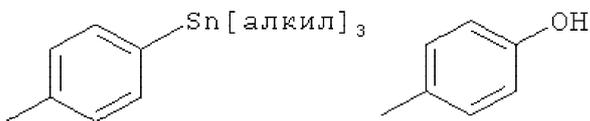
(б) нерадиоактивный алкилбромид для обмена с галогеном или алкилтозилат, - мезилат или -трифлат для нуклеофильного йодирования;

(в) ароматические кольца, активированные для электрофильного йодирования (например фенолы, анилины) и ароматические кольца, активированные для нуклеофильного йодирования (например арилиодониевая арилдиазониевая соль, арилтриалкиламмониевые соли или нитроарильные производные).

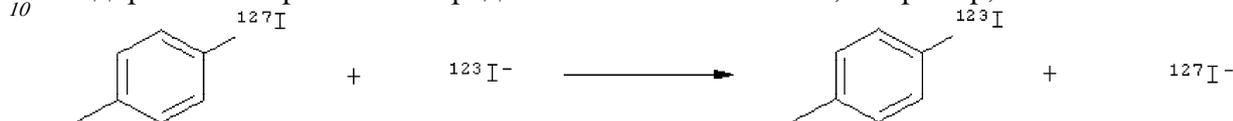
Соединение-предшественник для радиойодирования предпочтительно включает: нерадиоактивный атом галогена, такой как арилйодид или бромид (для обеспечения обмена радиоактивного йода); активированное арильное кольцо (например фенол или фениламин); металлорганический заместитель (например триалкилолово, триалкилсилил или борорганическое соединение); или органический заместитель, такой как триазены, или подходящая уходящая группа для нуклеофильного замещения, такая как иодониевая соль. Предпочтительно для радиойодирования соединение-предшественник содержит активированное арильное кольцо или металлорганический заместитель, где триалкилолово является наиболее предпочтительным указанным металлорганическим заместителем.

Соединения-предшественники и способы введения радиоактивного йода в органические молекулы описаны Bolton [J. Lab. Comp. Radiopharm., 45, 485-528 (2002)]. Подходящий боронатный сложный эфир борорганических соединений и их получение описаны Kabalaka et al. [Nucl. Med. Biol., 29, 841-843 (2002) и 30, 369-373 (2003)]. Подходящие органотрифторбораты и их получение описаны Kabalaka et al. [Nucl. Med. Biol., 31, 935-938 (2004)].

Примеры арильных групп, к которым может быть присоединен радиоактивный йод, приведены ниже:



5 где алкил в этом случае предпочтительно представляет собой метил или бутил. Эти группы содержат заместители, которые обеспечивают легкое замещение радиоактивного йода на ароматическом кольце. Альтернативные заместители, содержащие радиоактивный йод, могут быть синтезированы путем непосредственного



15 Атом радиоактивного йода предпочтительно присоединяется через прямую ковалентную связь к ароматическому кольцу, такому как бензольное кольцо, или винильной группе, поскольку известно, что атомы йода, связанные с насыщенными алифатическими системами, склонны к метаболизму *in vivo* и, следовательно, к потере радиоактивного йода.

20 Источник радиоактивного йода выбирают из иона йодида или иона иодония (I<sup>+</sup>). Наиболее предпочтительно, химическая форма представляет собой ион йодида, который, как правило, превращается окислителем в электрофильные формы во время радиосинтеза.

25 Более детальное описание некоторых способов радиойодирования соединений формулы I приведено в WO 2002/16333 и WO 2004/083195.

#### Радиофторирование

30 Когда соединение формулы I метят радиоактивным изотопом фтора, атом радиоактивного фтора может стать частью фторалкильной или фторалкоксигруппы, поскольку алкилфториды устойчивы к метаболизму *in vivo*. Фторалкилирование может осуществляться путем взаимодействия соединения-предшественника, содержащего реакционноспособную группу, такую как фенол, тиол и амид, с фторалкильной группой.

35 Альтернативно, атом радиоактивного фтора может быть присоединен через прямую ковалентную связь к ароматическому кольцу, такому как бензольное кольцо. Для таких арильных систем нуклеофильное замещение <sup>18</sup>F-фторида из арилдиазониевой соли, арилнитросоединения или четвертичной аммониевой соли арила представляет собой подходящие пути для получения арил-<sup>18</sup>F производных.

40 Радиофторирование может осуществляться посредством прямого мечения с использованием взаимодействия <sup>18</sup>F-фторида с подходящей химической группой соединения-предшественника, имеющего подходящую уходящую группу, такую как алкилбромид, алкилмезилат или алкилтозилат.

45 Поскольку период полураспада <sup>18</sup>F составляет лишь 109,8 минут, важно, чтобы промежуточные <sup>18</sup>F-группировки обладали высокой удельной активностью и, соответственно, производились с использованием быстрого, насколько это возможно, реакционного процесса.

50 Более детальное описание некоторых способов радиофторирования соединений формулы I приведено в WO 2002/16333, WO 2004/083195 и WO 2007/020400.

Дополнительные детали путей синтеза <sup>18</sup>F-меченых производных описаны в Bolton, J. Lab. Contr. Radiopharm., 45, 485-528 (2002).

## Радиокарбонилирование

Когда соединение формулы I метят  $^{11}\text{C}$ , один подход к мечению состоит во взаимодействии соединения-предшественника, которое представляет собой деметилованный вариант метилированного соединения формулы I, с  $[^{11}\text{C}]$  метилйодидом.  $^{11}\text{C}$  можно включить также путем взаимодействия реактива Гриньяра с определенной углеводородной цепью желаемого меченого соединения формулы I с  $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ .  $^{11}\text{C}$  также может быть введен в ароматическое кольцо в виде метильной группы, в этом случае соединение-предшественник будет включать группу триалкилолово или группу  $\text{B}(\text{OH})_2$ .

Поскольку период полураспада  $^{11}\text{C}$  составляет лишь 20,4 минуты, важно, чтобы промежуточные  $^{11}\text{C}$ -группировки обладали высокой удельной активностью и, соответственно, производились с использованием быстрого, насколько это возможно, реакционного процесса.

Более детальное описание некоторых способов радиокарбонилирования соединений формулы I приведено в WO 2002/16333 и WO 2004/083195.

Подробный обзор таких способов  $^{11}\text{C}$ -мечения можно найти в Antoni et al. "Aspects on the Synthesis of  $^{11}\text{C}$ -Labelled Compounds" in Handbook of Radiopharmaceuticals, Ed. M.J. Welch and C.S. Redvanly (2003, John Wiley and Sons).

Когда соединение формулы I является радиоактивно меченым, соединение-предшественник может быть, для удобства, представлено как часть набора, например, для применения в радиофармакологии. Такой набор может содержать картридж, который вставлен в адаптированный соответствующим образом автоматизированный синтезатор. Картридж может содержать, помимо предшественника, колонку для удаления нежелательного радиоактивного иона и соответствующий сосуд, соединенный таким образом, чтобы дать возможность реакционной смеси испаряться и получать продукт по мере необходимости. Реагенты, растворители и другие расходные материалы, необходимые для синтеза, также могут быть включены вместе с компакт-диск, содержащим программное обеспечение, которое позволяет синтезатору работать таким образом, чтобы удовлетворять требованиям заказчика в отношении концентрации радиоактивности, объемов, времени доставки и т.д. Обычно все компоненты наборов являются одноразовыми для минимизации возможности загрязнения между прогонами и могут быть стерильными и иметь гарантированное качество.

После синтеза соединение формулы I может нуждаться в очистке, которая может быть осуществлена с использованием стандартных способов, например с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), ионообменной хроматографии и/или пропускания через картридж обмена растворителей.

Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) является широко используемым методом при получении радиофармацевтических средств и может быть использована для удаления любых химических примесей, присутствующих в неочищенной реакционной смеси после синтеза соединения формулы I. Для каждого конкретного соединения метод ВЭЖХ нуждается в оптимизации. Колонка с нормальной фазой или обращенной фазой может быть использована с одним из множества органических растворителей, например метанолом, ацетонитрилом, этанолом, 2-пропанолом при нейтральном, кислом или основном pH. Предпочтительно, колонку с обращенной фазой используют в условиях нейтрального pH для достижения наиболее благоприятного разделения соединения формулы I.

Очистка с использованием картриджа для замены растворителя включает нанесение соединения формулы I на колонку с последующей элюцией колонки подходящим растворителем, для соединений формулы I предпочтительными растворителями являются этанол и водный этанол. Подходящие картриджи для замены растворителя включают картриджи SEP-Pak™ (Waters), такие как C8, C18 или C30.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения радиофармацевтической композиции по изобретению, включающему следующие стадии:

(1) смешивание соединения формулы I, биосовместимой среды-носителя и 0,05-5,0% масс./об. полисорбата;

(2) при необходимости, доведение pH полученной смеси до 4,0-10,5.

После стадии (2) композицию можно стерилизовать. Стерилизация может быть осуществлена стандартными способами в данной области техники, например гамма-облучением; автоклавированием, сухим нагреванием; мембранной фильтрацией (иногда называемой стерильной фильтрацией); или химической обработкой (например, этиленоксидом). Стерильная фильтрация может быть осуществлена с использованием дозирующего набора, через который пропускают радиофармацевтическую композицию. Такой дозирующий набор должен быть стерильным и обычно включает фильтр с порами 0,2 мкм вместе с силиконовой трубкой, которая позволяет радиофармацевтической композиции проходить через фильтр в подходящий стерильный сосуд, такой как флакон или шприц.

Соответственно, дополнительно предложен способ получения радиофармацевтической композиции по изобретению, как описано выше, который дополнительно включает стадию:

(3) стерилизации композиции, полученной на стадии (2), предпочтительно посредством стерильной фильтрации.

Стадию (1) обычно можно осуществлять путем нанесения соединения формулы I на картридж для замены растворителя, как описано выше, и затем элюции растворителем или смесью растворителей, содержащихся в биосовместимой среде-носителе (например, воде и этаноле). Элюат может быть собран в накопительный контейнер, такой как флакон, предварительно заполненный полисорбатом и любыми другими эксципиентами, такими как наполнитель (например хлорид натрия) и pH-регулирующий агент (например фармацевтически приемлемый буфер, такой как фосфатный буфер). В одном предпочтительном воплощении накопительный контейнер предварительно заполняют, как описано, и затем хранят при пониженной температуре от -30°C до -10°C, предпочтительно от -25°C до -15°C, более предпочтительно при -20°C, и затем доводят до температуры окружающей среды непосредственно перед использованием. Обнаружили, что хранение полисорбата таким способом увеличивает длительность его хранения и позволяет получать радиофармацевтическую композицию, имеющую более высокую концентрацию радиоактивности (РАС).

На стадии (1) соединение формулы I, биосовместимая среда-носитель и полисорбат для предпочтительных воплощений являются такими, как определено выше. Как описано выше, предпочтительной биосовместимой средой-носителем является водный этанол.

Стадия (2) способа получения может быть осуществлена во время стадии (1) или после. Например, как описано выше, pH-регулирующий агент может находиться в

предварительно заполненном накопительном контейнере во время стадии (1) или может быть добавлен туда во время или после осуществления стадии (1).

В предпочтительном воплощении способа получения одна или более стадий автоматизированы, как описано выше.

5 Примеры 1-4 демонстрируют преимущества композиций и способов по изобретению в отношении снижения удерживания соединения I на различных компонентах дозирующего набора во время стерильной фильтрации.

10 В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к радиофармацевтической композиции по изобретению для применения в определении присутствия, локализации и/или количества одного или более амилоидных отложений в органе или области тела субъекта. Предпочтительно, амилоидные отложения представляют собой отложения амилоида  $\beta$ , и органом или областью тела субъекта является головной мозг.

15 Радиофармацевтическую композицию по изобретению используют для визуализации *in vivo* одного или более амилоидных отложений у субъекта, у которого подозревают присутствие амилоидного состояния. "Амилоидное состояние" представляет собой расстройство или состояние, характеризующееся отложением амилоида, такое как болезнь Альцгеймера (БА), семейная БА, синдром Дауна, амилоидоз, сахарный диабет II типа и гомозиготы по аллели аполипротеина E4.

20 Предпочтительно, способ по изобретению используют для визуализации *in vivo* БА. Термин "визуализация *in vivo*" относится к любому способу, который позволяет обнаружить соединение формулы I после введения субъекту радиофармацевтической композиции по изобретению. Предпочтительными способами визуализации *in vivo* являются позитронно-эмиссионная томография (PET) и однофотонная эмиссионная томография (SPECT), причем PET является особенно предпочтительной. "Субъект" представляет собой млекопитающее, предпочтительно человека. В альтернативном  
30 воплощении способ по изобретению может быть осуществлен в двух или более различных временных точках в качестве способа мониторинга за развитием или ремиссией амилоидного состояния, как правило, в ответ на лечение, специфическое в отношении амилоидного состояния.

Соответственно, предложен способ определения присутствия, локализации и/или количества одного или более амилоидных отложений в органе или области тела субъекта, включающий стадии:

35 (1) введения субъекту обнаружимого количества радиофармацевтической композиции по изобретению;

40 (2) обеспечения возможности для соединения формулы I связываться с любыми амилоидными отложениями у указанного субъекта; и

(3) определения посредством визуализации *in vivo* присутствия, локализации и/или количества одного или более амилоидных отложений у указанного субъекта.

45 Стадии (2) и (3), указанные выше, также могут рассматриваться как отдельное применение радиофармацевтической композиции по изобретению для определения присутствия, местоположения и/или количества одного или более амилоидных отложений у субъекта, которому предварительно вводили указанную радиофармацевтическую композицию.

50 "Обнаружимое количество" означает, что количество введенной радиофармацевтической композиции является достаточным для обнаружения у субъекта связывания соединения формулы I с амилоидом. Инъецированные активности обычно составляют от 50 до 400 мБк, более предпочтительно от 80 до 370 мБк, и имеют объем от 1 до 10 мл, предпочтительно около 5 мл.

Этот аспект изобретения также охватывает применение соединения формулы I в изготовлении радиофармацевтической композиции по изобретению для применения в определении присутствия, локализации и/или количества одного или более амилоидных отложений в органе или области тела субъекта.

Краткое описание примеров

В Примере 1 описаны эксперименты, проведенные для сравнения препаратов [<sup>19</sup>F]Соединения 1, имеющих PEG 400, пропиленгликоль или полисорбат 20.

В Примере 2 описаны эксперименты, проведенные для сравнения препаратов [<sup>19</sup>F]Соединения 1, имеющих полисорбат 20 или полисорбат 80.

В Примере 3 описаны эксперименты, проведенные для сравнения прилипания препаратов [<sup>19</sup>F]Соединения 1, имеющих полисорбат 80, к двум различным типам фильтров.

В Примере 4 описаны эксперименты, проведенные для сравнения прилипания препаратов [<sup>19</sup>F]Соединения 1, имеющих полисорбат 80, к трем различным типам силиконовых трубок.

В Примере 5 описан автоматизированный синтез [<sup>18</sup>F]Соединения 1 и его препарата в композицию по изобретению.

Примеры

Пример 1: Стерильное распределение препаратов Соединения 1 с PEG 400 и пропиленгликолем

Готовили растворы, содержащие 7% об./об. этанола в 0,01 М натрий-фосфатном буфере при pH 7,4, 75 мкг Соединения 1 и либо (1) 12% об./об. пропиленгликоля (PG), либо (2) 10% об./об. полиэтиленгликоля 400 (PEG 400). Процент потери Соединения 1 на различных компонентах дозирующего набора оценивали посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в следующих экспериментах.

Образец	Композиция образца		Обработка	Время обработки	Обраб. объем (мл)	% потери
	PG (% об./об.)	PEG 400 (% об./об.)				
1	12	0	шприц	1 мин 4 с	9,5	0
2	12	0	силиконовая трубка	2 мин 23 с	~1-1,5	30
3	12	0	жесткая трубка	5 мин 2 с	~2-2,5	3
4	12	0	фильтр	10 с	9,5	87
5	0	10	шприц	1 мин 1 с	9,5	1
6	0	10	силиконовая трубка	2 мин 2 с	~1-1,5	8
7	0	10	жесткая трубка	5 мин 4 с	~2-2,5	4
8	0	10	фильтр	11 с	9,5	51

Для обоих эксципиентов количество, потерянное в шприце и жесткой трубке, было небольшим. Основная потеря наблюдалась на фильтре и для пропиленгликоля также на силиконовой трубке. Эти результаты демонстрируют, что даже в присутствии 12% PG или 10% PEG 400 наблюдалась значительная потеря Соединения 1 на поверхностях дозирующего набора, наиболее значительно на фильтре.

Пример 2: Сравнение стерильной фильтрации композиций Соединения 1 с Полисорбатом 20 и Полисорбатом 80

Готовили растворы, содержащие 7% об./об. этанола в 0,01 М натрий-фосфатном буфере при pH 7,4, 75 мкг Соединения 1 и выбранные количества об./об.% полисорбата 20 и полисорбата 80. 4 эксперимента с фильтрацией осуществляли следующим образом.

Эксперимент	Полисорбат 20 об./об.%	Полисорбат 80 об./об.%
1	0,1	0
2	5,0	0
3	0	0,1
4	0	5,0

Каждый раствор помещали в 10 мл шприц, выпускаемый объем составлял приблизительно 9,5 мл. Объем в шприце выравняли до 9 мл; остаток использовали в качестве образца для анализа до фильтрации (необработанный контроль).

Фильтрацию осуществляли через фильтр-полоску Pall S-200 DLL 25 Repel™, с диаметром 25 мм, гидрофильную полиэфирсульфоновую мембрану Supor® и гидрофобную полосу-мембрану Repel, поры 0,20 мкм и 2,80 см (фильтр Pall). 1 мл раствора пропускали под давлением через фильтр на фракцию. Из первой фракции, составляющей 1 мл, прошло лишь приблизительно 0,4 мл (мертвый объем приблизительно 0,6 мл). Остальные фракции составляли 1 мл, за исключением последней фракции, которая составляла приблизительно 1,9 мл, несмотря на то, что воздух также пропускали под давлением, чтобы собрать весь объем раствора. Объем фракций измеряли с помощью автоматической пипетки.

Растворы, содержащие Tween, немного пенились, поэтому эти растворы нужно пропускать через фильтр осторожно (среднее время для фильтрации 9 мл составляло приблизительно 1 мин и 20 с).

Выход после фильтрации был следующий.

Фракция	Полисорбат 20		Полисорбат 80	
	0,1%	5,0%	0,1%	5,0%
1	6	99	0	98
2	86	89	59	102
3	88	105	97	101
4	98	103	101	101
5	99	104	102	102
6	100	104	99	101
7	97	104	101	103
8	97	103	105	102
9	102	105	105	101

Общий выход после фильтрации составлял 92% для 0,1% полисорбата 20 и 80, и 100% для 5,0% полисорбата 20 и 80. Эти результаты демонстрируют, что даже при низких концентрациях присутствие полисорбата 20 или полисорбата 80 в препарате Соединения I приводило к существенному уменьшению потери Соединения I на фильтре.

Пример 3: Сравнение стерильной фильтрации композиций Соединения 1 на различных типах фильтров

Готовили растворы, содержащие 7% об./об. этанола в 0,01 М натрий-фосфатном буфере при pH 7,4, 75 мкг Соединения 1 и выбранные количества об./об.% полисорбата 80. 10 экспериментов с фильтрацией осуществляли с использованием Pall фильтра, а также фильтровальной установки Millipore Millex® GV 33 мм 0,22 мкм с мембраной Durapore® (Millex filter) и различными количествами об./об.% полисорбата 80 следующим образом.

Эксперимент	Фильтр	Полисорбат 80 (об./об.%)
1	Pall	0,03

2	Pall	0,1
3	Pall	0,3
4	Pall	1,0
5	Pall	5,0
6	Millex	0,03
7	Millex	0,1
8	Millex	0,3
9	Millex	1,0
10	Millex	5,0

Каждый раствор помещали в 10 мл шприц, выпускаемый объем составлял приблизительно 9,5 мл. Объем в шприце выравнивали до 9 мл; остаток использовали в качестве образца для анализа до фильтрации (необработанный контроль).

Каждый раствор пропускали под давлением через фильтр, указанный выше, за один раз, что требовало приблизительно 16 секунд. Выход (%) после фильтрации, рассчитанный на основании области Соединения 1, был следующий.

Полисорбат 80 об./об. %	Pall	Millex
0,03	72	101
0,1	92	100
0,3	95	101
1,0	95	104
5,0	100	101

Эти результаты ясно демонстрируют, что присутствие полисорбата 80 в концентрациях по меньшей мере 0,3% об./об. является достаточным для уменьшения потери Соединения 1 даже на фильтрах, где ранее наблюдалась явная потеря.

Пример 4: Сравнение адсорбции Соединения 1 к различным силиконовым трубкам. Готовили растворы, содержащие 7% об./об. этанола в 0,01 М натрий-фосфатном буфере при pH 7,4, 75 мкг Соединения 1 и выбранные количества об./об. % полисорбата 80. Различные типы силиконовых трубок тестировали следующим образом.

Эксперимент	Силиконовая трубка	Полисорбат 80 об./об. %
1	0,8×4,0 Pt-отв.*	0
2	1,6×4,8 Pt-отв.**	0
3	1,6×4,8 Perox-обр.***	0
4	0,8×4,0 Pt-отв.*	1
5	1,6×4,8 Pt-отв.**	1
6	1,6×4,8 Perox-обр.***	1
7	0,8×4,0 Pt-отв.*	5
8	1,6×4,8 Pt-отв.**	5
9	1,6×4,8 Perox-обр.***	5

\* Силиконовые трубки AdvantaPure®, отвержденные платиной, с внутренним диаметром 0,8 мм  
 \*\* Силиконовые трубки AdvantaPure®, отвержденные платиной, с внутренним диаметром 1,6 мм  
 \*\*\* Силиконовые трубки Mediline (Angleur, Бельгия), обработанные перекисью водорода, с внутренним диаметром 1,6 мм

Процент потери Соединения 1 на трубках подсчитывали в каждом эксперименте. Фтор анализировали до и после прохождения через трубки, и результаты были следующими.

Эксперимент	Время обработки	Обработанный объем (мкл)	% потери Соединения 1
1	2 мин 0 с	350	63
2	2 мин 7 с	1400	41

3	2 мин 6 с	1400	45
4	2 мин 3 с	350	0
5	2 мин 10 с	1400	1
6	2 мин 4 с	1400	0
7	2 мин 2 с	350	0
8	2 мин 4 с	1400	1
9	2 мин 1 с	1400	1

Эти результаты демонстрируют, что значительная потеря Соединения 1 на каждом типе трубок была уменьшена или даже устранена при включении в препарат по меньшей мере 1,0% об./об. полисорбата.

Пример 5: Автоматизированный синтез 2-[3-[<sup>18</sup>F]фтор-4-(метиламино)фенил]-6-гидроксибензотиазола (Соединения 1) Одноразовую жидкостную кассету для автоматизированной синтезирующей установки FASTlab™ (GE Healthcare) заряжали следующими реагентами и устанавливали на платформу FASTlab:

I. 150 мМ тетрабутиламмония бикарбоната в смеси ацетонитрил:вода 80:20 (0,8 мл)

II. Конечный промежуточный раствор: 75 мМ 2-[3-нитро-4(метилформиламино)фенил]-6-этоксиметокси-бензотиазола в диметилсульфоксиде (1,37 мл)

III. 4 М соляная кислота (4 мл)

IV. Этанол (2×4 мл)

V. Вода (100 мл)

В дополнение к этому, сосуд для сбор продукта, содержащий следующие эксципиенты, размещали рядом с FASTlab платформой:

0,67% (масс./об.) полисорбата 80, 1,21% (масс./об.) хлорида натрия, 18,82 мМ фосфатный буфер, pH 7 (общий объем 37,2 мл).

Когда раствор [<sup>18</sup>F]фторида в [<sup>18</sup>O] - обогащенной воде помещали в исходное положение синтезатора, оператор запускал программу, которая вызывала осуществление следующей цепи событий.

Раствор фторида пропускали через картридж QMA (четвертичный метиламмоний), захватывающий фторид и отправляющий обогащенную воду в отходы.

Картридж QMA затем элюировали 350 мкл 150 мМ раствора тетрабутиламмония бикарбоната для извлечения фторида, и полученный раствор отправляли в реакторный сосуд.

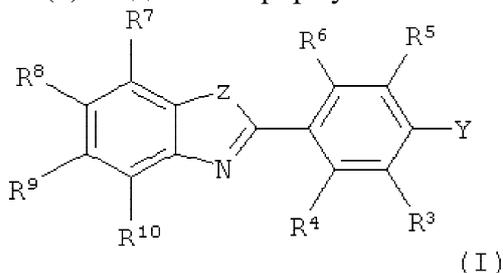
Реакторный сосуд нагревали до 120°C и держали под вакуумом в течение 5 минут, пока поток азота проходил над раствором. Поток азота затем пропускали непосредственно через оставшийся раствор в течение 4 минут при тех же условиях нагревания и вакуума для того, чтобы высушить содержимое реактора. Конечный промежуточный раствор (1 мл) добавляли в реакторный сосуд, и температуру увеличивали до 130°C в течение 15 минут. Эта стадия позволяет включить [<sup>18</sup>F]фторид в конечное промежуточное соединение. Раствор охлаждали до 95°C, затем добавляли 0,25 мл соляной кислоты. Смесь нагревали до 125°C в течение 5 минут для снятия защитных групп с производных бензотиазола с образованием неочищенного раствора 2-[3-[<sup>18</sup>F]фтор-4-(метиламино)фенил]-6-гидроксибензотиазола. Содержимое реакторного сосуда разбавляли 1 мл смеси этанол:вода (1:1 по объему) и наносили на колонку C30 HPLC (250×10 мм, 5 мкм), расположенную рядом с FASTlab. Колонку элюировали смесью 0,8% триэтиламин:ацетонитрил (53:47 по объему) со скоростью 5 мл/мин. Желаемый продукт идентифицировали посредством радиодетекции и перенаправляли на FASTlab. Полученный раствор очищенного 2-[3-[<sup>18</sup>F]фтор-4-

(метиламино)фенил]-6-гидроксibenзотиазола пропускали непосредственно через два картриджа С30 для твердофазной экстракции (предварительно обработанный 1 мл этанола и 15 мл воды) так, чтобы продукт удерживался на картриджах. Картриджи промывали водой для удаления остаточных растворителей для элюции в ВЭЖХ в отходы. Затем продукт элюировали с картриджем С30 в предварительно заполненный сосуд для сбора продукта с помощью 3,5 мл этанола, затем 9,3 мл воды с получением конечного объема продукта 50 мл (0,5% (масс./об.) полисорбата 80, 7% (об./об.) этанола, 0,9% (масс./об.) хлорида натрия, 14 мМ фосфатного буфера, рН 7).

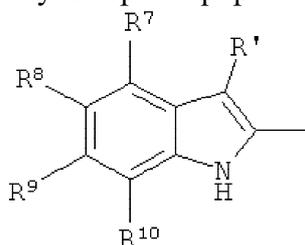
### Формула изобретения

1. Радиофармацевтическая композиция для определения присутствия, локализации и/или количества одного или более амилоидных отложений в органе или области тела субъекта, содержащая:

(1) соединение формулы I



где Z представляет собой S, NR', O или C(R')<sub>2</sub>, где каждый R' независимо представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил, так что, когда Z представляет собой C(R')<sub>2</sub>, таутомерная форма гетероциклического кольца представляет собой индол



и когда Z представляет собой S, тогда

Y представляет собой водород, галогено, OR' или SR', где R' представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил, или Y представляет собой -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>;

каждый R<sup>1-10</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>4-6</sub>циклоалкила, гидроксила, C<sub>1-6</sub>гидроксиалкила, C<sub>2-6</sub>гидроксиалкенила, C<sub>2-6</sub>гидроксиалкинила, тиола, C<sub>1-6</sub>тиоалкила, C<sub>2-6</sub>тиоалкенила, C<sub>2-6</sub>тиоалкинила, C<sub>1-6</sub>тиоалкокси, галогено, C<sub>1-6</sub>галогеноалкила, C<sub>2-6</sub>галогеноалкенила, C<sub>2-6</sub>галогеноалкинила, C<sub>1-6</sub>галогеноалкокси, amino, C<sub>1-6</sub>аминоалкила, C<sub>2-6</sub>аминоалкенила, C<sub>2-6</sub>аминоалкинила, C<sub>1-6</sub>аминоалкокси, циано, C<sub>1-6</sub>цианоалкила, C<sub>2-6</sub>цианоалкенила, C<sub>2-6</sub>цианоалкинила и C<sub>1-6</sub>цианоалкокси; нитро, C<sub>1-6</sub>нитроалкила, C<sub>2-6</sub>нитроалкенила, C<sub>2-6</sub>нитроалкинила и C<sub>1-6</sub>нитроалкокси;

когда Z представляет собой S, NR', O или C(R')<sub>2</sub>, тогда

Y представляет собой OR' или SR', где R' представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил, или Y представляет собой -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>;

каждый R<sup>1-10</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила,

C<sub>1-6</sub>алкокси, гидроксила, C<sub>1-6</sub>гидроксиалкила, тиола, C<sub>1-6</sub>тиоалкила, C<sub>1-6</sub>тиоалкокси, галогено, C<sub>1-6</sub>галогеноалкила, C<sub>1-6</sub>галогеноалкокси, amino, C<sub>1-6</sub>аминоалкила, C<sub>1-6</sub>аминоалкокси, циано, C<sub>1-6</sub>цианоалкила, и C<sub>1-6</sub>цианоалкокси; нитро;

5

и  
где по меньшей мере один атом указанного соединения формулы I представляет собой радиоактивный изотоп, подходящий для визуализации *in vivo*;

(2) биосовместимую среду-носитель; и

(3) 0,05-5,0% мас./об. полисорбата;

10

при рН от 4,0 до 10,5.

2. Радиофармацевтическая композиция по п.1, где в соединении формулы I Z представляет собой S, NR' или O и

каждый R<sup>1-10</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила,

15

C<sub>1-6</sub>алкокси, гидроксила, C<sub>1-6</sub>гидроксиалкила, галогено, C<sub>1-6</sub>галогеноалкила и C<sub>1-6</sub>галогеноалкокси.

3. Радиофармацевтическая композиция по п.1, где в соединении формулы I Z представляет собой S;

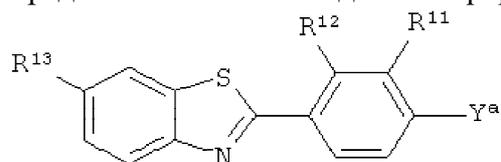
Y представляет собой -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> и

20

каждый R<sup>1-10</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-3</sub>алкила, C<sub>2-4</sub>алкенила, C<sub>2-4</sub>алкинила, C<sub>1-3</sub>алкокси, гидроксила, C<sub>1-3</sub>гидроксиалкила, галогено, C<sub>1-3</sub>галогеноалкила и C<sub>1-3</sub>галогеноалкокси.

25

4. Радиофармацевтическая композиция по п.1, где указанное соединение формулы I представляет собой соединение формулы Ia



30

(Ia),

где R<sup>11</sup> и R<sup>12</sup> независимо выбраны из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, нитро, amino, C<sub>1-6</sub>аминоалкила, галогено и C<sub>1-6</sub>галогеноалкила;

35

R<sup>13</sup> представляет собой водород, гидрокси, нитро, циано, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>1-6</sub>алкокси, галогено, C<sub>1-6</sub>галогеноалкил, C<sub>1-6</sub>галогеноалкенил и

Y<sup>a</sup> представляет собой водород, гидроксил, C<sub>1-6</sub>алкокси, галогено или -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, где R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> являются такими, как определено в п.2.

40

5. Радиофармацевтическая композиция по п.4, где в соединении формулы Ia

R<sup>11</sup> и R<sup>12</sup> независимо выбраны из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила или галогено;

R<sup>13</sup> представляет собой гидрокси, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>1-6</sub>алкокси или галогено;

45

Y<sup>a</sup> представляет собой галогено или -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, где R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> являются такими, как определено в п.2.

6. Радиофармацевтическая композиция по п.5, где

R<sup>11</sup> и R<sup>12</sup> независимо выбраны из водорода или галогено;

R<sup>13</sup> представляет собой гидрокси или C<sub>1-6</sub>алкокси;

50

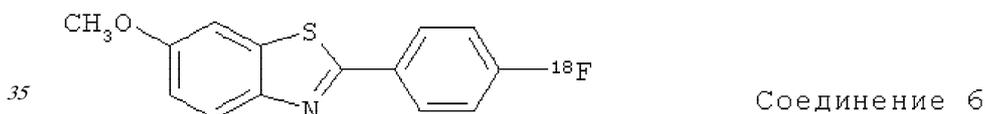
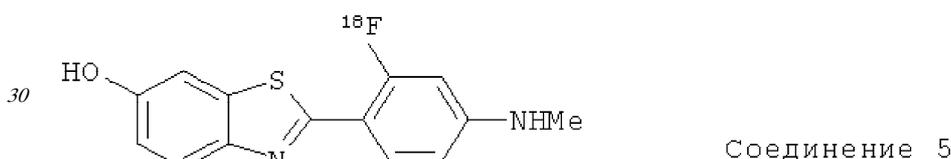
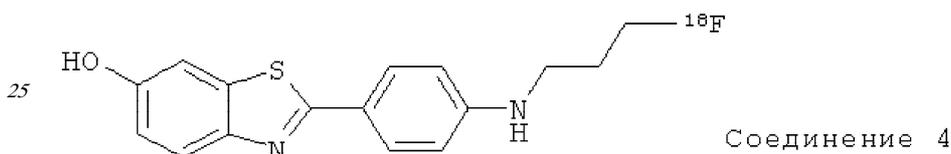
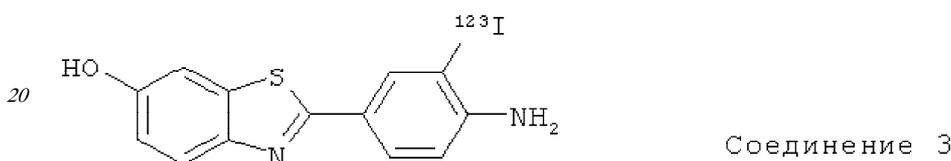
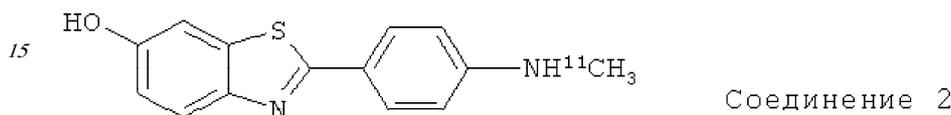
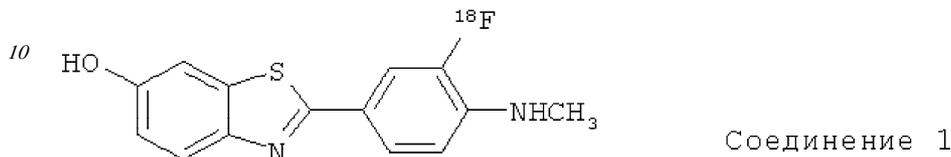
Y<sup>a</sup> представляет собой -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, где R<sup>1</sup> представляет собой водород и R<sup>2</sup> представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>1-6</sub>галогеналкил.

7. Радиофармацевтическая композиция по п.1, где радиоактивный изотоп,

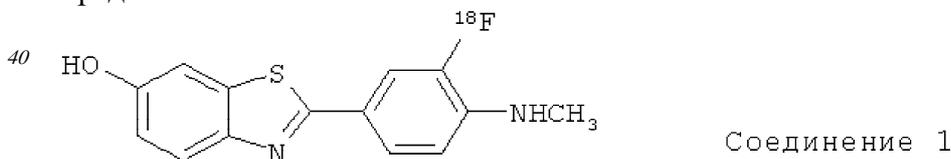
подходящий для визуализации *in vivo*, в соединении формулы I или Ia выбран из  $^{11}\text{C}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$  и  $^{18}\text{F}$ .

8. Радиофармацевтическая композиция по п.7, где радиоактивный изотоп, подходящий для визуализации *in vivo*, в соединении формулы I или Ia представляет собой  $^{18}\text{F}$ .

9. Радиофармацевтическая композиция по п.1, где соединение формулы I или Ia выбрано из:



10. Радиофармацевтическая композиция по п.1, где соединение формулы I или Ia представляет собой



11. Радиофармацевтическая композиция по п.1, содержащая 0,25-2,5% мас./об. полисорбата.

12. Радиофармацевтическая композиция по п.11, содержащая 0,5-1,0% мас./об. полисорбата.

13. Радиофармацевтическая композиция по п.1, где указанный полисорбат представляет собой полисорбат 80.

14. Радиофармацевтическая композиция по любому из пп.1-13, где биосовместимая среда-носитель представляет собой водный этанол, предпочтительно 5-10% (об./об.) этанола, более предпочтительно 6-8% (об./об.) этанола, наиболее предпочтительно 6,5-

7,5% (об./об.) этанола, особенно предпочтительно 7% (об./об.) этанола.

15. Способ получения радиофармацевтической композиции по любому из пп.1-14, включающий следующие стадии:

5 (1) смешивание соединения формулы I, биосовместимой среды-носителя и 0,05-5,0% мас./об. полисорбата, где указанное соединение формулы I, биосовместимая среда-носитель и полисорбат являются такими, как определено в любом из пп.1-14;

(2) при необходимости, доведение рН полученной смеси до 4,0-10,5.

16. Способ по п.15, дополнительно включающий стадию:

10 (3) стерилизации композиции, полученной на стадии (2).

17. Способ по п.16, где стерилизацию осуществляют посредством стерильной фильтрации.

15 18. Применение соединения формулы I, как оно определено в любом из пп.1-14, и 0,05-5,0% мас./об. полисорбата в изготовлении радиофармацевтической композиции для определения присутствия, локализации и/или количества одного или более амилоидных отложений в органе или области тела субъекта.

20 19. Применение по п.18, где определение присутствия, локализации и/или количества одного или более амилоидных отложений в органе или области тела субъекта включает режим визуализации, включающий следующие стадии:

(1) введение субъекту определяемого количества радиофармацевтической композиции;

(2) обеспечение возможности для соединения формулы I связываться с амилоидными отложениями у указанного субъекта и

25 (3) определение посредством визуализации *in vivo* присутствия, локализации и/или количества одного или более амилоидных отложений у указанного субъекта.

20. Применение по п.18, где амилоидные отложения представляют собой отложения амилоида- $\beta$  и орган или область тела субъекта представляет собой головной мозг.

30 21. Применение по п.18, где указанную визуализацию *in vivo* осуществляют посредством PET (позитронно-эмиссионная томография) или SPECT (однофотонная эмиссионная компьютерная томография).

35 22. Применение по любому из пп.18-21, осуществляемое в двух или более различных временных точках в качестве средства мониторинга за развитием или ремиссией амилоидного состояния в ответ на лечение, специфическое в отношении амилоидного состояния.

40

45

50