



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 170 027**

⑫ Número de solicitud: 200002964

⑬ Int. Cl.⁷: C07F 13/00

A61K 51/04

A61P 43/00

⑭

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑮ Fecha de presentación: **01.12.2000**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **16.07.2002**

⑰ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
16.07.2002

⑱ Solicitante/s: **UNIVERSITAT AUTONOMA
DE BARCELONA**
08193 Bellaterra, Barcelona, ES

⑲ Inventor/es: **Suades Ortuño, Joan;**
Martín Vila, David y
Piera Peña, Carlos

⑳ Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

㉑ Título: **Compuestos de tecnecio y renio con mesna para aplicaciones radiofarmacéuticas.**

㉒ Resumen:

Compuestos de tecnecio y renio con mesna para aplicaciones radiofarmacéuticas.

Se refiere a una familia de complejos metálicos de tecnecio y renio, preparados a partir de ligandos que contienen grupos tiol y sulfonato, los cuales son susceptibles de ser utilizados para la preparación de nuevos radiofármacos.

ES 2 170 027 A1

DESCRIPCION

Compuestos de tecnecio y renio con mesna para aplicaciones radiofarmacéuticas.

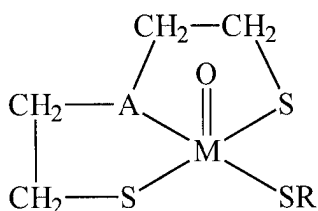
Campo de la invención

La presente invención se refiere a una familia de complejos metálicos de tecnecio y renio, preparados a partir de ligandos que contienen grupos tiol y sulfonato, los cuales son susceptibles de ser utilizados para la preparación de nuevos radiofármacos.

Antecedentes de la invención

La facilidad de acceso al núcleo ^{99m}Tc mediante los generadores $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$, conjuntamente con sus propiedades físicas (γ emisor con una vida media de 6h y energía de 141 keV), han propiciado que este elemento sea el más utilizado actualmente en medicina nuclear para diagnóstico. Puesto que no existen isótopos no radioactivos de este elemento, es habitual caracterizar químicamente los compuestos homólogos de renio, ya que los dos elementos son muy semejantes en términos de algunas sus características físicas como el tamaño. No obstante, en los últimos años ha aumentado el interés por las aplicaciones radiofarmacéuticas de los compuestos de renio debido a las características físicas de los núcleos de renio ^{186}Re (β emisor con una vida media de 90 h y energía de 1.07 MeV) y ^{188}Re (β emisor con una vida media de 17 h y energía de 2.1 MeV). Estas propiedades β emisoras hacen que estos núcleos sean interesantes para usos terapéuticos.

Como consecuencia de las aplicaciones en radiofarmacia de los compuestos de tecnecio y renio, se ha desarrollado un campo interdisciplinar de la Química Inorgánica dedicado a la búsqueda y estudio de nuevos complejos de estos elementos para dichos fines. En este contexto, durante los últimos años se ha difundido un método para la obtención de complejos metálicos de estas características, basado en el uso de ligandos tridentados y monodentados, el cual es conocido como "3+1". Los compuestos obtenidos por esta vía presentan una estructura del tipo de la descrita en el siguiente esquema, donde M = Tc, Re; A = S, O, NR'.



Existen numerosas publicaciones científicas correspondientes a estudios con compuestos de estas características, los más recientes se enumeran a continuación:

Assessment of the in vitro and in vivo properties of a ^{99m}Tc -labeled inhibitor of the multidrug resistant gene product P-glycoprotein Bergmann, R.; Brust, P.; Scheunemann, M.; Pietzsch, H.-J.; Seifert, S.; Roux, F.; Johannsen, B. *Nucl. Med. Biol.* (2000), 27(2), 135-141

'3+1' Mixed-Ligand Oxotechnetium(V) Complexes with Affinity for Melanoma: Synthesis and Evaluation in Vitro and in Vivo Friebe, Matthias; Mahmood, Ashfaq; Spies, Hartmut; Berger, Ralf; Johannsen, Bernd; Mohammed, Ashour; Eisenhut, Michael; Bolzati, Cristina; Davison, Alan; Jones, Alan G.

J. Med. Chem. (2000), 43(14), 2745-2752

Synthesis and autoradiographic evaluation of a novel high-affinity Tc-99m ligand for the 5-HT_{2A} receptor Pietzsch, H.-J.; Scheunemann, M.; Kretschmar, M.; Elz, S.; Pertz, H. H.; Seifert, S.; Brust, P.; Spies, H.; Syhre, R.; Johannsen, B. *Nucl. Med. Biol.* (1999), 26(8), 865-875

Synthesis and Characterization of Six-Coordinate "3 + 2" Mixed-Ligand Oxorhenium Complexes with the o-Diphenylphosphinophenolato Ligand and Tridentate Coligands of Different N and S Donor Atom Combinations Nock, Berthold; Maina, Theodosia; Tisato, Francesco; Papadopoulos, Minas; Raptopoulou, Catherine P.; Terzis, Aris; Chiotellis, Efstratios *Inorg. Chem.* (2000), 39(10), 2178-2184

Oxorhenium and oxotechnetium [SNS/S] mixed ligand complexes having a pendant diisopropylaminoethyl group. Synthesis, characterization and biodistribution studies Rey, A.; Papadopoulos, M.; Mallo, L.; Pirmettis, I.; Leon, E.; Raptopoulou, C.; Manta, E.; Chiotellis, E.; Leon, A. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* (2000), 43(4), 347-358

La mayoría de estos trabajos están dirigidos a la preparación de compuestos de tecnecio y renio neutros, altamente lipofílicos. Ésto es una consecuencia del interés existente en desarrollar nuevos productos para diagnóstico de dolencias cerebrales, lo que obliga a que estos compuestos deban ser altamente lipofílicos para poder atravesar la barrera hematoencefálica. Consecuentemente, en las siguientes patentes relacionadas con el uso de compuestos de tecnecio y renio para aplicaciones en radiofarmacia, se reivindica el uso de compuestos "3+1" neutros para diagnóstico y terapia en el cerebro o en tumores: WO 9717092 A1 19970515; WO 9714445 A1 19970424; WO 9630054 A1 19961003; DE 4128183 C1 19930114; DD 279023 A1 19900523.

En la mayoría de los estudios y patentes anteriores, los complejos metálicos se obtienen mediante el uso de un ligando tridentado como $\text{S}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH})_2$, $\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH})_2$ o $\text{R}'\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH})_2$ y un ligando monodentado RSH. El espectro de ligandos tridentados utilizados es muy limitado en comparación con los ligandos monodentados, puesto que las características propias de cada compuesto se modulan modificando el grupo R unido al ligando monodentado. Como en la mayoría de trabajos previos se buscan compuestos lipofílicos, el grupo R habitualmente es neutro. Una excepción a esta tendencia general son los siguientes trabajos, donde se describen compuestos catódicos debido a que el grupo R contiene un grupo amina protonado.

Expansion of the '3+1' concept of oxorhenium-

thiolate chemistry to cationic and binuclear complexes Maresca, Kevin P.; Femia, Frank J.; Babich, John W.; Zubieta, Jon
Inorg. Chem. Commun. (1998), 1(6), 209-212

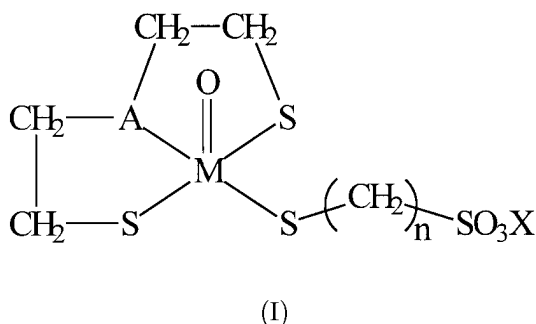
Cationic complexes of the '3+1' oxorhenium-thiolate family Maresca, K. P.; Femia, F. J.; Bonavia, G. H.; Babich, J. W.; Zubieta, J.
Inorg. Chim. Acta (2000), 297(1-2), 98-105

El compuesto 2-mercaptoetanosulfonato de sodio $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$, también conocido como "mesna" y coenzima M, es un fármaco ampliamente utilizado para reducir la toxicidad urotelial producida por el tratamiento con agentes alquilantes antineoplásicos como la ifosfamida o la ciclofosfamida (I. C. Shaw, M. I. Graham, *Cancer Treat. Rev.* 14 (1987) 67-81; L.L. Siu, M. J. Moore, *Support Care Cancer*, 6 (1998) 144-154; O. Etlik, A. Tomur, S. Deveci, I. Piskin, M. Pekcan, *J. Urol.* 158 (1998) 2296-2299). Se ha estudiado también su uso como agente mucolítico (J. Derelle, E. Bertolo-Houriez, F. Marchal, M. Weber, J. M. Virion, M. Vidailhet, *Arch. Pediatr.* 5 (1998) 371-373), pero no se ha encontrado en la bibliografía ningún trabajo en el que se utilice este compuesto para la preparación de nuevos radiofármacos.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere al empleo de las sales del ácido 2-mercaptoetanosulfónico y compuestos relacionados para la preparación de nuevos radiofármacos de tecnecio y renio. La sal sódica de este ácido es un fármaco utilizado habitualmente como uroprotector en tratamientos contra el cáncer, por lo que su toxicidad es muy baja.

Los compuestos con aplicaciones radiofarmacéuticas de la invención tienen la siguiente fórmula general I:



En la cual:

n puede tener un valor entre 1 y 20

A puede ser azufre (S), oxígeno (O) o N-R^1 , donde R^1 es un grupo $\text{C}_y\text{H}_{2y+1}$ estando el valor de y comprendido entre 0 y 20.

M puede ser tecnecio o renio en cualquiera de sus isótopos. Dichos isótopos seleccionados entre aquellos con aplicaciones en radiofarmacia.

X puede ser Li, Na, K o $[\text{NR}^2\text{R}^3\text{R}^4\text{R}^5]$, donde R^2 , R^3 , R^4 y R^5 pueden ser grupos $\text{C}_z\text{H}_{2z+1}$ con un valor de z comprendido entre 0 y 20.

Dichos compuestos pueden formar parte de una composición farmacéutica, junto con exci-

pientes farmacéuticamente aceptables, para utilizar en la diagnosis de enfermedades.

El bajo peso molecular de las moléculas con $n=2$ y $\text{A} = \text{S}, \text{O}, \text{NH}, \text{N}(\text{CH}_3)$ o $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, conjuntamente con su carácter aniónico, hace que estos compuestos con $\text{M} = {}^{99\text{m}}\text{Tc}$ sean potenciales radiofármacos para diagnosis de riñón.

Otra característica de la invención es que es posible modular las propiedades de los compuestos modificando el valor de n y la longitud de la cadena R^1 mediante el valor de y. Esto permite modular las características hidrofóbicas del radiofármaco en dos puntos diferentes de la molécula: situando el átomo metálico cerca del grupo sulfonato (modificando el valor de y, mientras se mantiene $n=2$) o separando el grupo sulfonato del átomo metálico (modificando el valor de y para valores elevados de n). Estas posibilidades pueden permitir modificar la interacción del compuesto con los diferentes tejidos, lo que puede traducirse en cambios en las imágenes obtenidas en las gamma-cámaras.

Asimismo, la invención permite modificar las propiedades del contraión X. Aumentando la longitud de las cadenas hidrocarbonadas R^2 , R^3 , R^4 y R^5 es posible favorecer la formación de pares iónicos. Esto es más probable cuando el anión contiene también largas cadenas hidrofóbicas como resultado de valores elevados de n o de y.

Ejemplos

Los ejemplos que siguen son ilustrativos y no limitantes de la invención.

Ejemplo I

Compuesto de Renio con mesna

Este compuesto de renio se ha preparado por dos vías diferentes:

a) Vía 1 (a partir de gluconato de renio)

Operando en atmósfera inerte, se añaden 1.11 g (6.8 mmol) de 2-mercaptoetanosulfonato de sodio (mesna) disueltos en un mililitro de agua, a 25 mL de una solución 0.068 M de gluconato de renio, preparada según el trabajo de Noll et al (*Isot. Environ. Health Stud.* (1996), 32(1), 21-29). La solución resultante se agita durante tres horas a temperatura ambiente. Seguidamente, se añade lentamente durante un periodo de una hora 1.53 mmol de $\text{S}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH})_2$ disuelto en 20 mililitros de acetona. La mezcla resultante se deja agitar durante 12 horas y posteriormente se enfría en una nevera a 6°C . El producto cristaliza en forma de agujas de color marrón que se lavan con agua fría y se secan al vacío. Peso obtenido: 0.607 g (74%).

b) Vía 2 (a partir de $\text{Re}(\text{O})(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S})\text{Cl}$)

Operando en atmósfera inerte, se añaden 0.070 g de 2-mercaptoetanosulfonato de sodio (mesna) disueltos en 0.5 mL de agua a una suspensión de 0.142 g (0.364 mmol) de $\text{Re}(\text{O})(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S})\text{Cl}$, preparado según Fietz et al (*Inorg. Chim. Acta* (1995), 231(1-2), 233-6), en 5 mL de agua. La mezcla resultante se deja agitar durante 12 horas, seguidamente se filtra y la solución resultante se enfría en una nevera a 6°C .

El producto cristaliza en forma de agujas de color marrón que se lavan con agua fría y se secan al vacío. Peso obtenido: 0.119 g (59%).

Los productos obtenidos por ambos procedimientos han sido caracterizados mediante análisis elemental, métodos de resonancia magnética nuclear, espectroscopía de masas-electrospray y determinación estructural por medio de difracción de rayos X.

Ejemplo II

Compuesto de Tecnecio con mesna

Se prepara una solución de gluconato de tecnecio, añadiendo 25 μL de una solución 0.0052 M en SnCl_2 y 0.05 M en HCl a un mililitro de una solución salina fisiológica de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (≈ 20 mCi) y dejando agitar la mezcla resultante durante 10 minutos.

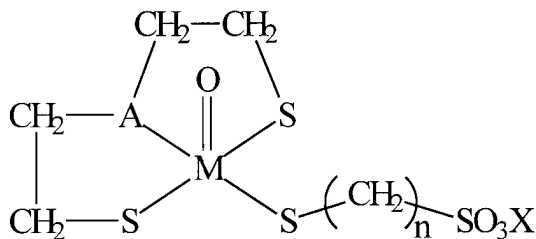
A la solución anterior se le añaden 0.5 mL de una solución acuosa de 2-mercaptoetanosulfonato de sodio (mesna) 0.04 M y la solución resultante se deja agitar durante 30 minutos. En este punto, se realiza un control de la reacción mediante cromatografía TLC sobre sílica y colum-

nas Sep-Pack[®] C-18. Eluyendo con diclorometano/acetona (65:35), la cromatografía TLC muestra un pico mayoritario en el origen y el tratamiento en columnas Sep-Pack[®] C-18, eluyendo en primer lugar con agua y después con metanol, muestra que la actividad se encuentra mayoritariamente en la fase acuosa.

A la solución anterior se le añaden 0.5 mL de una solución 0.04 M de $\text{S}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH})_2$ en acetona y la solución resultante se deja agitar durante 30 minutos. Se realiza un control de la reacción mediante cromatografía TLC sobre sílica y columnas Sep-Pack[®] C-18. Eluyendo con diclorometano/acetona (65:35), la cromatografía TLC muestra ahora una señal a un valor de $R_f = 0.75$ y el tratamiento en columnas Sep-Pack[®] C-18 muestra que ahora la actividad se encuentra mayoritariamente en la fase metanólica. El producto se caracteriza por comparación entre el valor de R_f observado y el obtenido con el compuesto de renio ($R_f = 0.70$), eluyendo con la misma relación diclorometano/acetona.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de tecnecio y renio con 2-mercaptoetanosulfonato de sodio (mesna) y productos afines que tienen la fórmula general I:



(I)

En la cual:

n puede tener un valor entre 1 y 20

A puede ser azufre (S), oxígeno (O) o $N-R^1$, donde R^1 es un grupo C_yH_{2y+1} estando el valor de y comprendido entre 0 y 20.

M puede ser tecnecio o renio en cualquiera de sus isótopos.

X puede ser Li, Na, K o $[NR^2R^3R^4R^5]$, donde R^2 , R^3 , R^4 y R^5 pueden ser grupos C_zH_{2z+1} con un valor de z comprendido entre 0 y 20.

2. Compuesto según la reivindicación 1 para utilizar como radiofármaco.

3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, donde $M = {}^{99m}Tc$ para utilizar en la diagnosis de enfermedades.

4. Compuesto según la reivindicación 2, siendo M un isótopo de renio, seleccionado entre ${}^{186}Re$ y ${}^{188}Re$, para utilizar en la diagnosis de enfermedades.

5. Composición farmacéutica que comprende el compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y excipientes farmacéuticamente aceptables.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

- ⑪ ES 2 170 027
⑫ N.º solicitud: 200002964
⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 01.12.2000
⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑮ Int. Cl.⁷: C07F 13/00, A61K 51/04, A61P 43/00

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	MARESCA, K.P. y col. Synthesis and characterization of oxorhenium-'3 + 1' mixed-thiolate complexes. Crystal and molecular structures of [ReO(ü3-(SCH2CH2)2S)(C6H4X-4-CH2S)] (X= F, Cl, Br, OMe) and of the pendant thiolate compounds [ReO(ü3-(SCH2CH2)2S)(ü1-SCH2CH2SCH2CH2SH)] and [ReO(ü3-(SCH2CH2)2S)(ü1-SCH2CH(OH)CH(OH)CH2SH)]. Inorganica Chimica Acta. 1999, Vol. 284, N° 2, páginas 252-257 (resumen) HCPLUS [en línea] [recuperado el 2002.06.13] Recuperado de STN International, Columbus, Ohio, (EE.UU) N° de acceso 1999:58319. Compuesto con RN 220666-32-0.	1,2,4,5
A	PIETZSCH, H.J. y col. Lipophilic technetium complexes IV. Neutral oxotechnetium(V) complexes with monothiole/tridentate dithiole coordination. Inorg. Chim. Acta. 1999, Vol. 165, N° 2, páginas 163-166 (resumen) HCPLUS [en línea] [recuperado el 2002.06.13] Recuperado de STN International, Columbus, Ohio, (EE.UU) N° de acceso 1990:190670. Compuesto con RN 126600-65-5 y 126600-66-6.	1,2,3,5
A	BERGER, R. y col. Miscellaneous results of determining the partition coefficients and ionization constants for rhenium and technetium coordination compounds by using HPLC. Wissenschaftlich-Technische Berichte-Forschungszentrum Rossendorf. 1999, FZR-270, páginas 202-209 (resumen) HCPLUS [en línea] [recuperado el 2002.06.13] Recuperado de STN International, Columbus, Ohio, (EE.UU) N° de acceso 2000:64365. Compuestos con RN 177980-62-0, 205698-55-1, 261908-50-3, 261908-51-4, 261908-52-5, 261908-53-6, 261908-54-7, 269108-56-9.	1-5

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones n°:

Fecha de realización del informe

14.06.2002

Examinador

E. Albarrán Gómez

Página

1/2



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

- ⑪ ES 2 170 027
⑫ N.º solicitud: 200002964
⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 01.12.2000
⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑮ Int. Cl.⁷: C07F 13/00, A61K 51/04, A61P 43/00

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 9630054 A (MALLINCKRODT MEDICAL, INC.) 03.10.1996, todo el documento.	1,2,3,5
A	DE 4128183 C (FORSCHUNGSZENTRUM JÜLICH GmbH) 14.01.1993, todo el documento.	1,2,3,5

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones n.º:

Fecha de realización del informe

14.06.2002

Examinador

E. Albarrán Gómez

Página

2/2