

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 229**

51 Int. Cl.:

**C07D 475/04** (2006.01)

**A61K 51/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.04.2008 E 08736119 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2012 EP 2144912**

54 Título: **Folatos marcados con F-18**

30 Prioridad:

**11.04.2007 EP 07105984**

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

**05.03.2013**

73 Titular/es:

**MERCK & CIE (100.0%)  
IM LATERNENACKER 5  
8200 SCHAFFHAUSEN, CH**

72 Inventor/es:

**AMETAMEY, SIMON MENSAH;  
MOSER, RUDOLF;  
ROSS, TOBIAS LUDWIG;  
MINDT, THOMAS LEIGHTON y  
GROEHN, VIOLA**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 397 229 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Folatos marcados con F-18

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a nuevos productos radiofarmacéuticos de <sup>18</sup>F-folato, en los que está unido flúor-18 de manera covalente por un ligador de triazol o tetrazol a un folato o derivado del mismo, un método para su preparación, así como su uso en el diagnóstico y control del cáncer y enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias y tratamiento de los mismos.

**Antecedentes**

10 Fijar como objetivo células específicas para el suministro de restos efectores tales como agentes de diagnóstico o terapéuticos es un campo ampliamente investigado y ha conducido al desarrollo de aplicaciones médicas de diagnóstico y/o terapéuticas no invasivas. En particular, en el campo de los procedimientos y los tratamientos de la medicina nuclear, que emplean materiales radiactivos que emiten radiaciones electromagnéticas como rayos- $\gamma$  o fotones o partícula emisora de radiación, se requiere la localización selectiva de estos materiales radiactivos en células o tejidos diana para conseguir o alta intensidad de la señal para la visualización de tejidos específicos, evaluando una enfermedad y/o controlando los efectos de tratamientos terapéuticos o alta dosis de radiación, para suministrar dosis adecuadas de radiación ionizante a un sitio enfermo especificado, sin el riesgo de lesión por radiación en, por ejemplo, otros tejidos sanos. Es, así, de crucial interés determinar y evaluar estructuras específicas de células y, en particular, estructuras que están presentes en el caso de tumores (es decir, cáncer) o enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias, tales como receptores, antígenos, haptenos y similares, que pueden ser fijados como objetivo específicamente por los respectivos vehículos biológicos.

15 El receptor de folato (RF) se ha identificado como una de estas estructuras. El RF es una proteína asociada a la membrana ( $K_D < 10^{-9}$  M) de alta afinidad. En tejidos y órganos normales, la expresión del RF está altamente restringida a sólo unos órganos (por ejemplo, riñón, pulmones, plexo coroideo y placenta), donde tiene lugar en gran parte en la superficie luminal de células epiteliales y, por lo tanto, no se suministra con folato en la circulación. El RF-alfa con frecuencia se sobreexpresa en una amplia variedad de tipos de células específicos, tales como tumores epiteliales (por ejemplo, ovárico, cervical, endometrial, de mama, colorectal, de riñón, de pulmón, nasofaríngeo), mientras el RF-beta con frecuencia se sobreexpresa en células de leucemia (aprox. 70% de leucemia mielógena aguda (LMA) son positivos a RF-beta). Ambos se pueden usar, por lo tanto, como un marcador tumoral valioso para fijar como objetivo tumores selectivos (Elnakat y Ratnam, Adv. Drug Deliv. Rev. 2.004; 56: 1.067-84). Además se ha descubierto recientemente que los macrófagos sinoviales activados (pero no en reposo) en pacientes a los que se ha diagnosticado artritis reumatoide poseen un RF-beta funcionalmente activo (Nakashima-Matsushita et al, Arthritis & Rheumatism, 1.999, 42 (8): 1.609-16). Por lo tanto, los macrófagos activados se pueden fijar como objetivo de manera selectiva con conjugados de folato en articulaciones artríticas, una capacidad que abre posibilidades para el diagnóstico y el tratamiento de la artritis reumatoide (Paulos et al, Adv. Drug Deliv. Rev. 2.004; 56: 1.205-17).

20 El ácido fólico, que está basado en una cadena principal de pteridina que está conjugada por un resto benzoilamino a un glutamato y sus derivados se han estudiado, así, profundamente durante los últimos 15 años como agentes diana para el suministro de agentes terapéuticos y/o de diagnóstico a poblaciones de células que soportan receptores de folato para conseguir una concentración selectiva de agentes terapéuticos y/o de diagnóstico en tales células en relación con células normales. Se conocen y se han evaluado de manera (pre)clínica diversos derivados y conjugados de ácido fólico, incluyendo productos radiofarmacéuticos de folato (Leamon and Low, Drug Discov. Today 2.001; 6: 44-51; patente de EE.UU. 4.276.280), antineoplásicos de folato fluorados (patente de EE.UU. 4.628.090), conjugados de folato con agentes antineoplásicos (Leamon and Reddy, Adv. Drug Deliv. Rev. 2.004; 56: 1.127-41; Leamon et al, Bioconjugate Chem. 2.005; 16: 803-11), con proteínas y toxinas proteicas (Ward et al., J. Drug Target. 2.000; 8: 119-23; Leamon et al, J. Biol. Chem. 1.993; 268: 24.847-54; Leamon and Low, J. Drug Target. 1.994; 2: 101-12), con oligonucleótidos antisentido (Li et al, Pharm. Res. 1.998; 15: 1.540-45; Zhao and Lee, Adv. Drug Deliv. Rev. 2.004; 56: 1.193-204), con liposomas (Lee and Low, Biochim. Biophys. Acta-Biomembr. 1.995; 1.233: 134-44; Gabizon et al, Adv. Drug Deliv. Rev. 2.004; 56: 1.177-92), con moléculas de hapteno (Paulos et al, Adv. Drug Deliv. Rev. 2.004; 56: 1.205-17), con agentes de contraste en MRI (Konda et al, Magn. Reson. Mat. Phys. Biol. Med. 2.001; 12: 104-13), etc. Típicamente, todos estos derivados y conjugados han sido modificados en la porción del glutamato de ácido fólico que conduce a metodología de acoplamiento de ácido carboxílico conocida.

25 Los productos radiofarmacéuticos de folato pueden ser muy útiles en particular para un diagnóstico y evaluación mejorados de la eficacia del tratamiento del cáncer y enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias. Esto puede incluir la evaluación y/o el pronóstico de una respuesta al tratamiento y mejora por consiguiente de la dosimetría de las radiaciones. Las técnicas de visualización típicas, adecuadas para formación de radioimagen son conocidas en la técnica e incluyen formación de imágenes por tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés), tomografía computerizada por emisión plana o de un solo fotón (SPECT, por sus siglas en inglés), cámaras gamma, centelleo y similares.

30 Tanto PET como SPECT usan radiotrazadores para actividades de formación de imágenes, mapeo y medición de

sitios diana de elección. Incluso aunque PET usa núclidos que emiten positrones que requieren un ciclotrón cerca, SPECT usa núclidos que emiten un solo fotón que están disponibles mediante sistemas generadores, que pueden hacer su uso más conveniente. Sin embargo, SPECT proporciona menos sensibilidad que PET y además algunas propuestas carecen de métodos de cuantificación. En el caso de PET, la destrucción de positrones da como resultado dos rayos gamma de 511 keV que proporcionan la base para métodos de cuantificación muy desarrollados. Así, PET es una de las tecnologías de formación de imágenes funcionales más sofisticadas para evaluar la absorción regional y la afinidad de ligandos o sustratos metabólicos en el cerebro y otros órganos y así proporciona mediciones de formación de imágenes basadas en actividad metabólica. Esto se consigue, por ejemplo, por administración de un isótopo emisor de positrones a un individuo y como experimenta descomposición radiactiva los rayos gamma que resultan de la destrucción de los positrones/electrones son detectados por el escáner de PET.

Los factores que se requiere que se consideren en la selección de un isótopo adecuado útil para PET incluyen suficiente periodo de semidesintegración del isótopo emisor de positrones para permitir la preparación de una composición de diagnóstico opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable previamente a la administración al paciente y suficiente periodo de semidesintegración restante para proporcionar suficiente actividad para permitir la medición extra-corpórea mediante un barrido de PET. Además, un isótopo adecuado debería tener un periodo de semidesintegración suficientemente corto para limitar la exposición del paciente a radiación innecesariamente. Típicamente, un producto radiofarmacéutico adecuado para PET puede estar basado en un isótopo de metal, tal como galio o cobre. Estos dos requieren, sin embargo, un quelato para inclusión del metal, que puede tener un efecto sobre las propiedades estéricas y químicas. Alternativamente, un producto radiofarmacéutico se puede basar en un isótopo ligado mediante enlaces covalentes que proporcione una alteración estructural mínima. Los radionúclidos usados para unión covalente y adecuados para barridos de PET son típicamente isótopos con bajos periodos de semidesintegración tales como  $^{11}\text{C}$  (ca. 20 min),  $^{13}\text{N}$  (ca. 10 min),  $^{15}\text{O}$  (ca. 2 min),  $^{18}\text{F}$  (ca. 110 min).

Ha habido un creciente interés en la síntesis de moléculas orgánicas marcadas con  $^{18}\text{F}$ . Se han explorado diferentes maneras de reacciones de fluoración con  $^{18}\text{F}$  incluyendo fluoración directa o fluoración vía grupos protésicos usando diversas químicas de acoplamiento. Más recientemente, se ha estudiado la aplicación de la "química clic" como herramienta de acoplamiento para la obtención de biomoléculas derivatizadas de  $^{18}\text{F}$ . Por ejemplo, Marik, J. y Sutcliffe, J. (Tetrahedron Letters, 47: 6.681, 2.006) indican la preparación de péptidos marcados con  $^{18}\text{F}$  haciendo reaccionar un péptido sustituido con azidoetilcarbonilo con un alquino sustituido con  $^{18}\text{F}$ . De manera similar, la patente internacional WO 2006/116629 indica la preparación de ácidos nucleicos marcados con  $^{18}\text{F}$  tales como timidina por preparación de un ácido nucleico azido-sustituido con  $^{18}\text{F}$ -propino para proporcionar un ácido nucleico derivatizado con  $^{18}\text{F}$ -metiltriazol para uso potencial en diagnóstico médico por la imagen. Aún no hay pruebas que consideren la estabilidad y aplicabilidad in vivo de tales compuestos.

Con respecto a compuestos de folato, hasta la fecha se ha sintetizado una serie de productos radiofarmacéuticos de folato a base de quelato y se han evaluado sucesivamente como agentes de diagnóstico para diagnosticar por imagen tumores positivos al receptor de folato. Los derivados más ampliamente estudiados fueron marcados con  $^{111}\text{In}$  y  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (Siegel et al., J. Nucl. Med. 2.003, 44: 700; Müller et al., J. Organomet. Chem. 2.004, 689: 4.712) para SPECT o con  $^{68}\text{Ga}$  para PET (Mathias et al., Nucl. Med. Biol. 2.003, 30 (7): 725). Sin embargo, todo lo anterior requiere un agente quelante adecuado, que está ligado típicamente a ácido fólico por su porción glutamato.

Así, un producto radiofarmacéutico de folato con un isótopo ligado mediante enlaces covalentes sería de gran interés. En particular, un producto radiofarmacéutico de folato marcado con  $^{18}\text{F}$  sería lo más adecuado para diagnóstico por imagen por PET debido a sus excelentes características de formación de imágenes que satisficerían todas las consideraciones anteriores. Comparado con otros radionúclidos adecuados ( $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ),  $^{18}\text{F}$  es muy útil debido a su alto periodo de semidesintegración de aproximadamente 110 minutos y debido a que se descompone por emisión de positrones con la energía del positrón más baja, que permite las imágenes más intensas con un PET de alta resolución. Además, el periodo de semidesintegración más alto de  $^{18}\text{F}$  también permite síntesis que son más complejas y distribución satelital para centros de PET sin instalaciones de radioquímica.

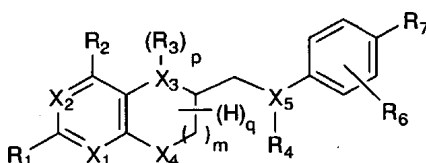
Sin embargo, la estructura de ácido fólico no conduce a radiomarcado directo con  $^{18}\text{F}$ . Así hasta la fecha, sólo ha habido muy pocos derivados de ácido fólico marcados con  $^{18}\text{F}$  indicados en la bibliografía (Bettio et al., J. Nucl. Med., 2.006, 47 (7), 1.153; patente internacional WO 2006/071754). Por otra parte, las radiosíntesis indicadas en la actualidad exigen mucho tiempo y sólo proporcionan rendimientos radioquímicos bajos menores que 5% (Bettio et al., J. Nucl. Med., 2.006, 47 (7), 1.153). Así, en la actualidad los folatos marcados con  $^{18}\text{F}$  conocidos o derivados de los mismos no pueden llenar la necesidad de productos radiofarmacéuticos específicos adecuados para formación de imagen metabólica de tumores para mejorar el diagnóstico y el tratamiento del cáncer y enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias.

Los solicitantes han encontrado ahora métodos eficaces y versátiles para producción de nuevos productos radiofarmacéuticos de folato marcados con  $^{18}\text{F}$  en los que el flúor-18 está ligado por un ligador de triazol o tetrazol a un folato o derivado del mismo, tal como, por ejemplo, a la funcionalidad glutamato de ácido fólico. Estudios *in vitro* preliminares sugirieron su conveniencia como agentes de diagnóstico poderosos para tumores positivos al RF.

**Sumario de la invención**

La presente invención se refiere en un primer aspecto a nuevos productos radiofarmacéuticos de <sup>18</sup>F-folato (de ahora en adelante también denominados compuestos de la invención), en los que flúor-18 está ligado por un ligador de triazol o tetrazol a un folato o derivado del mismo, tal como a la funcionalidad glutamato de folato o derivado.

- 5 Los nuevos productos radiofarmacéuticos de folato son compuestos de fórmula I, P-S<sub>1</sub>-Ar<sub>1</sub>-S<sub>2</sub>-<sup>18</sup>F, en los que P es un folato o derivado del mismo, S<sub>1</sub> y S<sub>2</sub> son independientemente entre sí un enlace sencillo o un espaciador y Ar<sub>1</sub> es un triazol o tetrazol, que son compuestos que tienen la fórmula II:



en la que:

- 10 X<sub>1</sub> a X<sub>5</sub> son independientemente entre sí C o N

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente entre sí: H, Hal, -OR', -NHR', alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcanóilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)carbonilo y (alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)carbonilo, en los que R' es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

- 15 R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> son independientemente entre sí: H, formilo, iminometilo, nitroso, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcanóilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcanóilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> halosustituido,

R<sub>5</sub> es: H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcanóilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)carbonilo y (alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)carbonilo,

R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> son independientemente entre sí alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal o NO<sub>2</sub> o un grupo de la fórmula III:

- 20 — S<sub>1</sub>— Ar<sub>1</sub>— S<sub>2</sub>-<sup>18</sup>F III

en la que S<sub>1</sub> y S<sub>2</sub> son independientemente entre sí un enlace sencillo o una unidad espaciadora, tal como alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal o NO<sub>2</sub> y en el que uno o más de los grupos CH<sub>2</sub> no adyacentes pueden ser reemplazados independientemente por -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -NR', -N=, -NR'-CO-, -CO-NR', -NR'-CO-O-, -O-CO-NR', -NR'-CO-NR', -CH=CH-, -C=C-, -S-, -SO<sub>3</sub>R', -PR' o un anillo aromático de cinco o seis miembros, que está no sustituido o sustituido con CN, Hal, NO<sub>2</sub>, COR' o COOR', en los que R' representa H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o una combinación de los mismos y

- 25

Ar<sub>1</sub> es un triazol o un tetrazol,

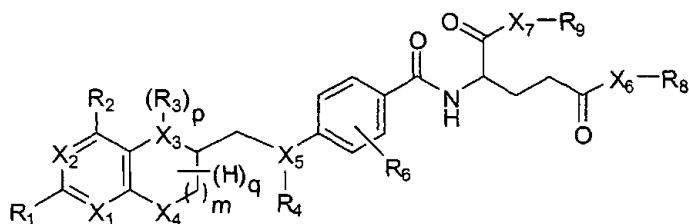
con la condición de que uno de R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> sea un grupo de fórmula III,

m es 0 ó 1,

- 30 p es 0, 1 ó 2 y

q tiene un valor de 1 a 7.

En una realización específica más, la presente invención considera un compuesto de fórmula IV:

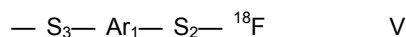


## IV

en la que:

$X_6, X_7$  son independientemente entre sí C, N u O,

- 5  $R_8, R_9$  son independientemente entre sí H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal o NO<sub>2</sub> y en el que uno o más de los grupos CH<sub>2</sub> no adyacentes, embebidos, pueden ser reemplazados independientemente por -O-, -CO-, -CO-O-, -CO-NR', -CH=CH-, -C≡C- o un grupo de la fórmula V:



- 10 en la que  $S_2, S_3$  son independientemente entre sí un enlace sencillo o una unidad espaciadora, tal como alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal o NO<sub>2</sub> y en el que uno o más de los grupos CH<sub>2</sub> no adyacentes pueden ser reemplazados independientemente por -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -NR', -N=, -NR'-CO-, -CO-NR', -NR'-CO-O-, -O-CO-NR', -NR'-CO-NR', -CH=CH-, -C≡C-, -S-, -SO<sub>3</sub>R', -PR' o un anillo aromático de cinco o seis miembros, que está no sustituido o sustituido con CN, Hal, NO<sub>2</sub>, COR' o COOR', en los que R' representa H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, con la condición de que no haya dos heteroátomos adyacentes entre sí,

15  $Ar_1$  es un triazol o un tetrazol y

$X_1$  a  $X_5, R_1$  a  $R_6, m, p$  y  $q$ , son como se definió anteriormente en la presente memoria,

con la condición de que  $R_6$  sea un grupo de fórmula III o uno de  $R_8$  y  $R_9$  sea un grupo de fórmula V.

- 20 En un aspecto más, la presente invención se refiere a un método para su preparación. Más específicamente, los compuestos de la invención se pueden obtener usando una cicloadición 1,3-dipolar de azidas con alquinos o sustitutos de alquino, tales como nitrilos con altos rendimientos.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención.

En otro aspecto más, la presente invención se refiere al uso en diagnóstico y control del tratamiento de cáncer y enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias in vitro o in vivo.

- 25 En una realización, la presente invención se refiere a usos de los compuestos de la invención para formación de imágenes para diagnóstico de una célula o población de células que expresa un receptor de folato.

- 30 Más específicamente, la presente invención incluye métodos para formación de imágenes para diagnóstico de una célula o población de células que expresa un receptor de folato, que incluye por ejemplo métodos para detección in vitro de una célula que expresa el receptor de folato, por ejemplo una célula tumoral o un macrófago activado, en una muestra de tejido. Dichos métodos también se pueden realizar in vivo.

- 35 Así, en una realización más la presente invención se refiere a usos de los compuestos de la invención para administración conveniente y eficaz a un individuo con necesidad de formación de imágenes para diagnóstico y/o control de tratamiento de cáncer y enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias. El objeto de los métodos de la presente invención es preferiblemente un mamífero, tal como un animal o un ser humano, preferiblemente un ser humano.

Dichos métodos de la invención se pueden realizar junto con cualquier otro método de diagnóstico o tratamiento de cáncer y enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias incluyendo métodos usando otros agentes de diagnóstico y/o terapéuticos ya desarrollados y utilizando tomografía computerizada de rayos-x (CT), imágenes de resonancia magnética (MRI), imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI), tomografía computerizada por emisión de un

fotón único (SPECT), imágenes ópticas y ultrasonidos.

Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de la misma y de las reivindicaciones.

### Breve descripción de las figuras

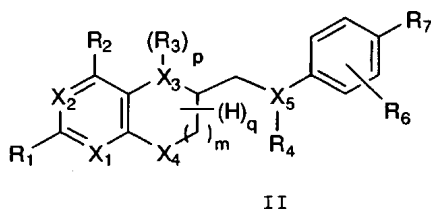
- 5 Figura 1. Síntesis de  $^{18}\text{F}$ -Folato clic amida del ácido ( $\gamma$ -(4(4-(4- $^{18}\text{F}$ )fluorobutil)-1,2,3- triazol-1-il)butil)folico.
- Figura 2. Síntesis de la amida del ácido  $\gamma$ -(4-azido-butionil)-fólico.
- Figura 3. Absorción específica en tejidos positivos al receptor de folato como se muestra por estudios de biodistribución ex vivo usando  $^{18}\text{F}$ -folato clic.
- Figura 4. Imágenes PET usando  $^{18}\text{F}$ -folato clic en comparación con imágenes PET usando FDG [ $^{18}\text{F}$ ].

### 10 Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere en un primer aspecto a nuevos productos radiofarmacéuticos de  $^{18}\text{F}$ -folato (de ahora en adelante también denominados compuestos de la invención), en los que flúor-18 está ligado por un ligador de triazol o un tetrazol a un folato o derivado del mismo, tal como a la funcionalidad glutamato de ácido fólico.

15 El término "folato" como se usa en la presente memoria, comprende compuestos basados en un heterociclo de pirimidina condensado, que está ligado a un resto aminobenzoilo que soporta en posición para un grupo  $\text{S}_1$  como se define de ahora en adelante. Como se usa en la presente memoria, un "heterociclo de pirimidina condensado" incluye una pirimidina condensada con un heterociclo de 5 ó 6 miembros más, tal como un bíciclo de pteridina o una pirrolopirimidina. Ejemplos representativos de folato preferidos como se usa en la presente memoria se basan en una cadena principal de folato, es decir ácido pteroil-glutámico o ácido N-[4(pteridin-6-ilmetilamino)benzoil]-glutámico) y derivados de los mismos e incluyen opcionalmente ácido fólico sustituido, ácido folínico, ácido pteropoliglutámico y pteridinas que se unen a receptor de folato tal como: tetrahidropterinas, dihidrofolatos, tetrahidrofolatos y sus análogos deaza y dideaza. Ácido fólico es la estructura básica preferida usada para los compuestos de esta invención. Los términos análogos "deaza" y "dideaza" se refieren a los análogos reconocidos en la técnica con un átomo de carbono en lugar de uno o dos átomos de nitrógeno en la estructura del ácido fólico que se encuentra en la naturaleza. Por ejemplo, los análogos deaza incluyen los análogos: 1-deaza, 3-deaza, 5-deaza, 8-deaza y 10-deaza. Los análogos dideaza incluyen, por ejemplo, análogos 1,5-dideaza, 5,10-dideaza, 8,10-dideaza y 5,8-dideaza. Los compuestos análogos deaza preferidos incluyen ácido N-[4-[2-[(6R)-2-amino-1,4,5,6,7,8-hexahidro-4-oxopirido[2,3-d]pirimidin-6-il]etil]benzoil]-L-glutámico (Lometrexol) y ácido N-[4-[1-[(2,4-diamino-6-pteridinil)metil]propil]benzoil]-L-glutámico (Edatrexato).

30 Más específicamente, los nuevos productos radiofarmacéuticos de folato son compuestos de fórmula I, P- $\text{S}_1$ - $\text{Ar}_1$ - $\text{S}_2$ - $^{18}\text{F}$ , en los que P es un folato o derivado del mismo,  $\text{S}_1$  y  $\text{S}_2$  son independientemente entre sí un enlace sencillo o un espaciador y  $\text{Ar}_1$  es un triazol o tetrazol, que son compuestos de fórmula II:



en la que:

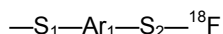
35  $\text{X}_1$  a  $\text{X}_5$  son independientemente entre sí C o N,

$\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  son independientemente entre sí: H, Hal,  $-\text{OR}'$ ,  $-\text{NHR}'$ , alquilo C1-C12, alcoxi C1-C12, alcanóilo C1-C12, alquenilo C2-C12, alquinilo C2-C12, (alcoxi C1-C12)carbonilo y (alquilamino C1-C12)carbonilo, en los que  $\text{R}'$  es H o alquilo C1-C6,

40  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  son independientemente entre sí: H, formilo, iminometilo, nitroso, alquilo C1-C12, alcoxi C1-C12, alcanóilo C1-C12, alcanóilo C1-C12 halosustituido,

$\text{R}_5$  es H, alquilo C1-C12, alcoxi C1-C12, alcanóilo C1-C12, alquenilo C2-C12, alquinilo C2-C12, (alcoxi C1-C12)carbonilo y (alquilamino C1-C12)carbonilo,

$\text{R}_6$ ,  $\text{R}_7$  son independientemente entre sí alquilo C1-C12 de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal o  $\text{NO}_2$  o un grupo de la fórmula III:



III

en la que  $S_1$  y  $S_2$  son independientemente entre sí un enlace sencillo o una unidad espaciadora, tal como alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal o NO<sub>2</sub> y en el que uno o más de los grupos CH<sub>2</sub> no adyacentes puede ser reemplazado independientemente por -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -NR', -N=, -NR'-CO-, -CO-NR', -NR'-CO-O-, -O-CO-NR', -NR'-CO-NR', -CH=CH-, -C≡C-, -S-, -SO<sub>3</sub>R', -PR' o un anillo aromático de cinco o seis miembros, que está no sustituido o sustituido con CN, Hal, NO<sub>2</sub>, COR' o COOR', en los que R' representa H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o una combinación de los mismos y

$Ar_1$  es un triazol o un tetrazol,

con la condición de que uno de  $R_6$  y  $R_7$  sea un grupo de fórmula III,

m es 0 ó 1,

p es 0, 1 ó 2 y

q tiene un valor de 1 a 7.

En una realización preferida,  $R_6$  es CN, Hal, NO<sub>2</sub> o un grupo  $R_5$  y  $R_7$  es un grupo de fórmula III.

En otra realización preferida,  $R_7$  es CN, Hal, NO<sub>2</sub> o un grupo  $R_5$  y  $R_6$  es un grupo de fórmula III.

Se entiende que las abreviaturas "N" y "C" son representativas para todos los grados posibles de saturación, es decir N incluye uniones -NH- y -N= y C incluye uniones -CH<sub>2</sub>- y -CH=.

Se entiende además, que (H)<sub>q</sub> representa todos los sustituyentes H en el anillo indicado (es decir en X<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub> y X<sub>4</sub>). Por ejemplo, q = 5 para un análogo no sustituido completamente saturado (X<sub>3</sub> = X<sub>4</sub> = N, p = 0) o q = 7 para un análogo 5,8-dideaza no sustituido completamente saturado (X<sub>3</sub> = X<sub>4</sub> = C, p = 0) y q = 1 para un análogo completamente no saturado con X<sub>3</sub> = X<sub>4</sub> = N, p = 0.

$S_1$  es preferiblemente un enlace sencillo o una unidad espaciadora, tal como alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal o NO<sub>2</sub> y en el que uno o más de los grupos CH<sub>2</sub> no adyacentes pueden estar reemplazados independientemente por -O-, -CO-, -CO-O-, -NR', -NR'-CO-, -CO-NR', -CH=CH-, -C≡C- o un anillo aromático de cinco o seis miembros, que está no sustituido o sustituido con CN, Hal, NO<sub>2</sub>, COR' o COOR', en los que R' representa H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o una combinación de los mismos, más preferiblemente un enlace sencillo o una unidad espaciadora, tal como alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal o NO<sub>2</sub> y en el que uno o más de los grupos CH<sub>2</sub> no adyacentes pueden ser reemplazados independientemente por -O-, -CO-, -CO-O-, -NR', -NR'-CO-, -CO-NR', -CH=CH-, -C≡C- o un anillo aromático de cinco o seis miembros no sustituido.

En una realización preferida,  $S_1$  es un enlace sencillo o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificado, en el que uno o más de los grupos CH<sub>2</sub> no adyacentes pueden ser reemplazados independientemente por -O-, -CO-, -CO-O-, -NR', -NR'-CO-, -CO-NR', -CH=CH-, -C≡C-.

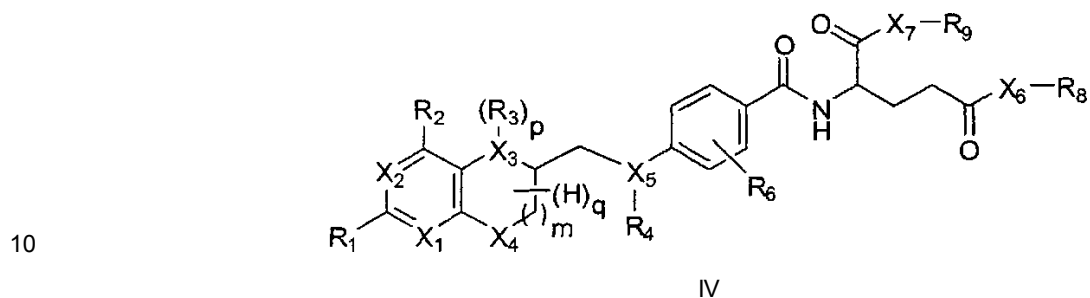
En otra realización preferida,  $S_1$  puede representar un aminoácido, es decir un compuesto con tanto un grupo amino (por ejemplo, NH<sub>2</sub> o NH<sub>3</sub><sup>+</sup>) como un grupo ácido carboxílico (por ejemplo, COOH o COO<sup>-</sup>). En una realización específica, el aminoácido puede ser un α-aminoácido, un β-aminoácido, un D-aminoácido o un L-aminoácido. El aminoácido puede ser un aminoácido que se encuentre en la naturaleza (por ejemplo, alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, triptófano, metionina, glicina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, ácido aspártico, ácido glutámico, lisina, arginina o histidina, etc.) o puede ser un derivado de los mismos. Ejemplos de derivados incluyen opcionalmente aminoácidos sustituidos, por ejemplo con uno o más sustituyentes seleccionados de CN, Hal y/o NO<sub>2</sub>. El aminoácido también puede incluir cualquier otro aminoácido que no se encuentre en la naturaleza, tal como por ejemplo norleucina, norvalina, L- o D- naftalanina, ornitina, homoarginina y otros conocidos en la técnica de los péptidos (véase por ejemplo en M. Bodanzsky, "Principles of Peptide Synthesis," 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup> ed. revisada, Springer-Verlag, Nueva York, NY, 1.984 y 1.993 y Stewart y Young, "Solid Phase Peptide Synthesis," 2<sup>a</sup> ed., Pierce Chemical Co., Rockford, IL, 1.984, ambas incorporadas en la presente memoria por referencia). Los aminoácidos y análogos/derivados de aminoácidos se pueden adquirir comercialmente (Sigma Chemical Co.; Advanced Chemtech) o sintetizar usando métodos conocidos en la técnica. En otra realización específica, el aminoácido también puede ser parte de un poliaminoácido (también denominado polipéptido), en el que una pluralidad de los mismos o diferentes aminoácidos como se definió anteriormente en la presente memoria están unidos mediante enlaces covalentes, es decir ligados por péptido convencional u otros enlaces. Los aminoácidos preferidos incluyen, por ejemplo, ácido glutámico, ácido aspártico, glutamina, aspartina, lisina, arginina, cisteína y derivados de los mismos y los poliaminoácidos preferidos incluyen homopolímeros los respectivos homopolímeros de los mismos (es decir, poli(ácido glutámico), poli(ácido aspártico), etc). Los más preferidos son opcionalmente ácido aspártico y glutámico sustituidos.

$S_2$  es preferiblemente un enlace sencillo o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o

sustituido por al menos un CN, Hal o NO<sub>2</sub> o un anillo aromático de cinco o seis miembros, que está no sustituido o sustituido con CN, Hal, NO<sub>2</sub>, COR' o COOR', en los que R' representa H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o una combinación de los mismos, más preferiblemente un enlace sencillo o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal o NO<sub>2</sub>.

- 5 Lo más preferiblemente, S<sub>2</sub> es un enlace sencillo o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificado.

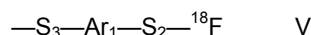
Como se indicó anteriormente en la presente memoria, representativos preferidos de folatos como se usa en la presente memoria se basan en una cadena principal de folato en la que S<sub>1</sub> es un resto de ácido glutámico y derivados de los mismos. Así, en otra realización específica, los nuevos productos radiofarmacéuticos de folato son compuestos de fórmula IV:



en la que:

X<sub>6</sub>, X<sub>7</sub> son independientemente entre sí C, N u O,

- 15 R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> son independientemente entre sí H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal o NO<sub>2</sub> y en el que uno o más de los grupos CH<sub>2</sub> no adyacentes, embebidos, pueden ser reemplazados independientemente por -O-, -CO-, -CO-O-, -CO-NR'-, -CH=CH-, -C≡C- o un grupo de la fórmula V:



- 20 en la que S<sub>2</sub>, S<sub>3</sub> son independientemente entre sí un enlace sencillo o una unidad espaciadora, tal como alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal o NO<sub>2</sub> y en el que uno o más de los grupos CH<sub>2</sub> no adyacentes pueden ser reemplazados independientemente por -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -NR'-, -N=, -NR'-CO-, -CO-NR'-, -NR'-CO-O-, -O-CO-NR'-, -NR'-CO-NR'-, -CH=CH-, -C≡C-, -S-, -SO<sub>3</sub>R'-, -PR'- o un anillo aromático de cinco o seis miembros, que está no sustituido o sustituido con CN, Hal, NO<sub>2</sub>, COR' o COOR', en los que R' representa H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o una combinación de los mismos,

- 25 Ar<sub>1</sub> es un triazol o un tetrazol

y

X<sub>1</sub> a X<sub>5</sub>, R<sub>1</sub> a R<sub>6</sub>, m, p y q, son como se definió según el compuesto de fórmula II y realizaciones preferidas como se define de ahora en adelante,

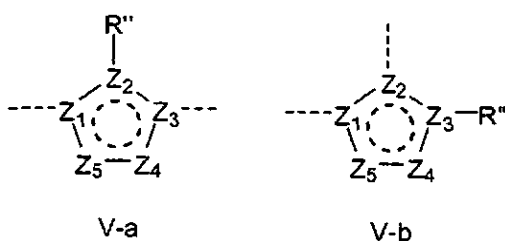
con la condición de que o R<sub>6</sub> es un grupo de fórmula III o uno de R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> es un grupo de fórmula V.

- 30 S<sub>2</sub> y S<sub>3</sub> son preferiblemente independientemente entre sí un enlace sencillo o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal o NO<sub>2</sub> o un anillo aromático de cinco o seis miembros, que está no sustituido o sustituido con CN, Hal, NO<sub>2</sub>, COR' o COOR', en los que R' representa H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o una combinación de los mismos, más preferiblemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal o NO<sub>2</sub>.

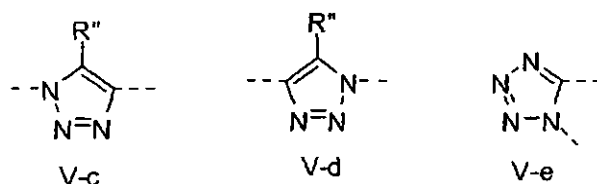
- 35 Lo más preferiblemente, S<sub>2</sub> y S<sub>3</sub> son independientemente entre sí un enlace sencillo o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificado.

Ar<sub>1</sub> es un triazol o tetrazol de fórmula V-a y V-b:





en las que las líneas de puntos representan sitios de unión a los grupos espaciadores y Z<sub>1</sub> a Z<sub>5</sub> son independientemente entre sí C o N, tal que la suma de todos los N es 3 ó 4, y preferiblemente se selecciona de las fórmulas V-c, V-d y V-e:



5

en las que las líneas de puntos representan sitios de unión a los grupos espaciadores y R'' es H, Hal, NH-COR', NH-SO<sub>2</sub>R', CO<sub>2</sub>R', COR' o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal, OH, NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, SH, CO<sub>2</sub>H o NO<sub>2</sub> o un anillo aromático de cinco o seis miembros, que está no sustituido o sustituido con CN, Hal, NO<sub>2</sub>, COR' o COOR', en los que R' representa H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

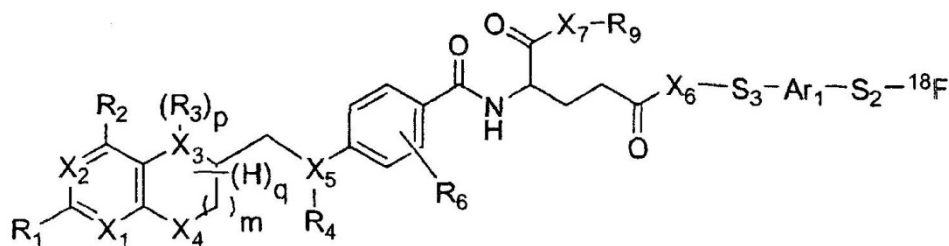
10 En una realización específica, R<sub>6</sub> es CN, Hal, NO<sub>2</sub> o un grupo R<sub>5</sub> y uno de R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> es un grupo de fórmula V.

En otra realización específica, R<sub>6</sub> es CN, Hal, NO<sub>2</sub> o un grupo R<sub>5</sub>, H o es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal o NO<sub>2</sub> y R<sub>9</sub> es un grupo de fórmula V.

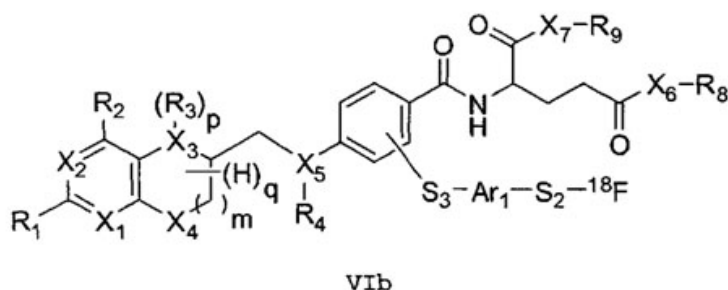
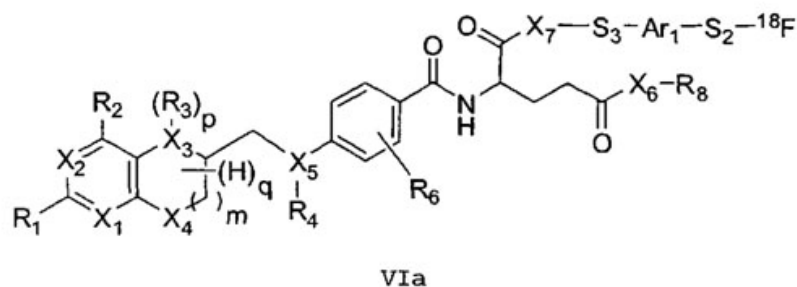
15 En una realización específica más, R<sub>6</sub> es CN, Hal, NO<sub>2</sub> o un grupo R<sub>5</sub>, R<sub>9</sub> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal o NO<sub>2</sub> y en el que uno o más de los grupos CH<sub>2</sub> no adyacentes, embebidos, pueden ser reemplazados independientemente por -O-, -CO-, -CO-O-, -CO-NR', -CH=CH-, -C≡C-, y R<sub>8</sub> es un grupo de fórmula V.

20 En una realización específica más, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son independientemente entre sí H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal o NO<sub>2</sub> y en el que uno o más de los grupos CH<sub>2</sub> no adyacentes, embebidos, pueden ser reemplazados independientemente por -O-, -CO-, -CO-O-, -CO-NR', -CH=CH-, -C≡C- y R<sub>6</sub> es un grupo de fórmula V.

Así, en otra realización específica, los nuevos productos radiofarmacéuticos de folato son compuestos de las fórmulas VI, VIa o VIb,



VI



en las que:

X<sub>1</sub> a X<sub>5</sub> son independientemente entre sí C o N,

X<sub>6</sub>, X<sub>7</sub> son independientemente entre sí C, N u O,

- 5 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente entre sí: H, Hal, -OR', -NHR', alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)carbonilo y (alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)carbonilo, en los que R' es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> son independientemente entre sí: H, formilo, iminometilo, nitroso, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> halosustituido,

- 10 R<sub>6</sub> es H, CN, Hal, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) carbonilo o (alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) carbonilo,

R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> son independientemente entre sí H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal o NO<sub>2</sub> y en el que uno o más de los grupos CH<sub>2</sub> no adyacentes, embebidos, pueden ser reemplazados independientemente por -O-, -CO-, -CO-O-, -CO-NR'-, -CH=CH-, -C≡C-,

- 15 S<sub>2</sub>, S<sub>3</sub> son independientemente entre sí un enlace sencillo o una unidad espaciadora, tal como alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal o NO<sub>2</sub> y en el que uno o más de los grupos CH<sub>2</sub> no adyacentes pueden ser reemplazados independientemente por -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -NR'-, -N=, -NR'-CO-, -CO-NR'-, -NR'-CO-O-, -O-CO-NR'-, -NR'-CO-NR'-, -CH=CH-, -C≡C-, -S-, -SO<sub>3</sub>R'-, -PR'- o un anillo aromático de cinco o seis miembros, que está no sustituido o sustituido con CN, Hal, NO<sub>2</sub>, COR' o COOR', en los que R' representa H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o una combinación de los mismos,

20

Ar<sub>1</sub> es un triazol o un tetrazol,

m es 0 ó 1,

p es 0, 1 ó 2 y

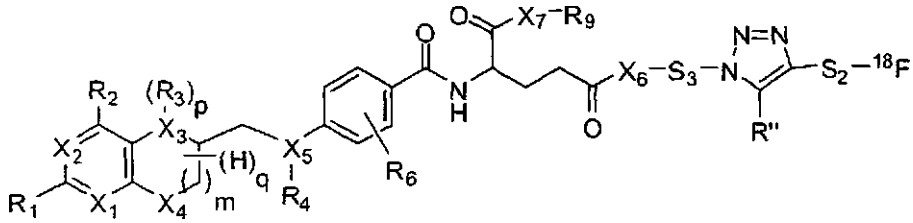
q tiene un valor de 1 a 7.

- 25 S<sub>2</sub> y S<sub>3</sub> son preferiblemente independientemente entre sí un enlace sencillo o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal o NO<sub>2</sub> o un anillo aromático de cinco o seis miembros, que está no sustituido o sustituido con CN, Hal, NO<sub>2</sub>, COR' o COOR', en los que R' representa H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o una combinación de los mismos, más preferiblemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal o NO<sub>2</sub>.

- 30 Lo más preferiblemente, S<sub>2</sub> y S<sub>3</sub> son independientemente entre sí un enlace sencillo o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> de cadena

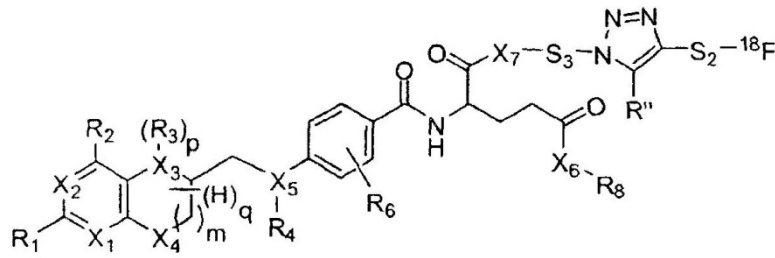
lineal o ramificado.

En una realización específica más, los nuevos productos radiofarmacéuticos de folato son compuestos de las fórmulas VIIa a VIIf u VIIIa a VIIIf,

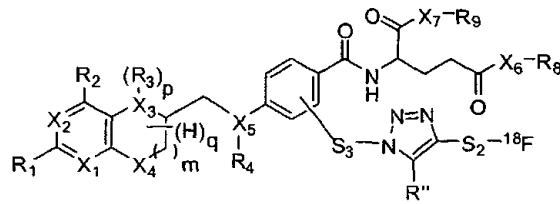


5

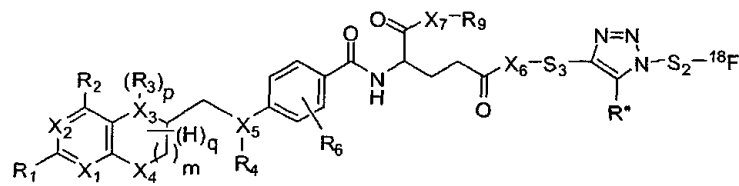
VIIa



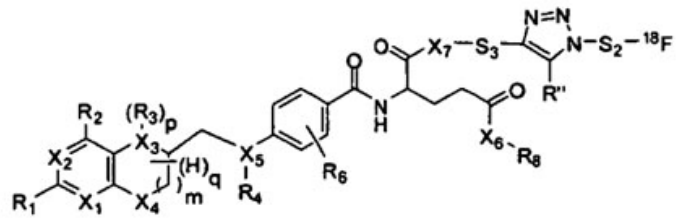
VIIb



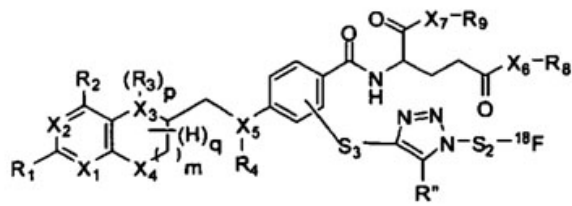
VIIc



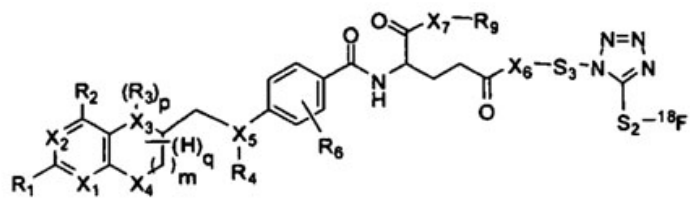
VIId



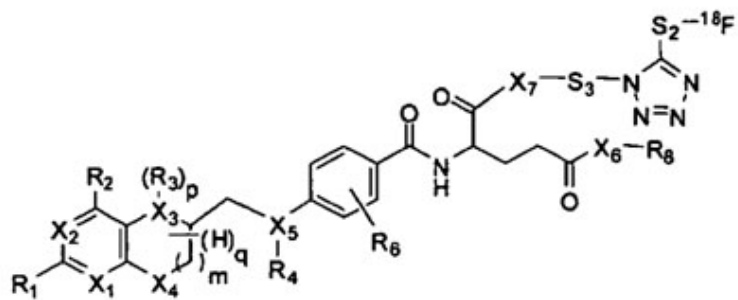
VIIe



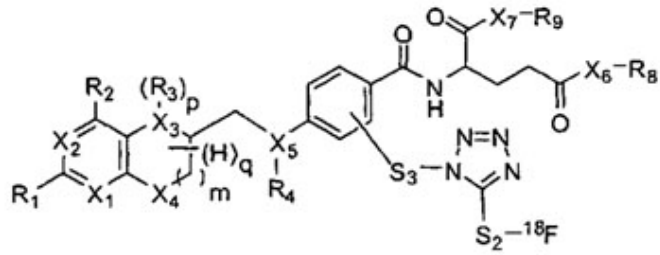
VIIIf



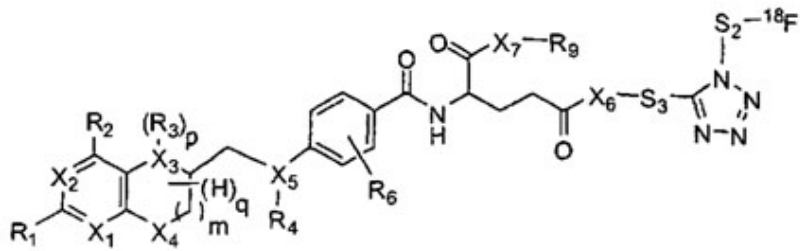
VIIIa



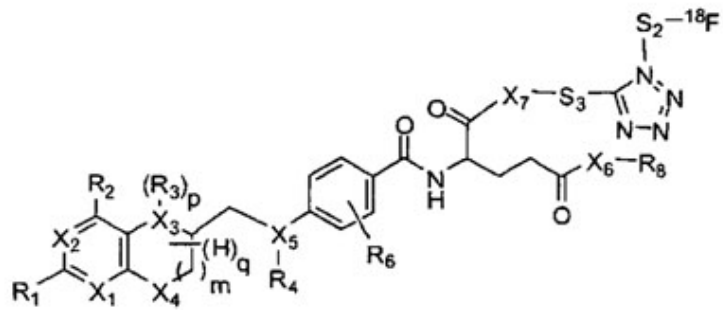
VIIIb



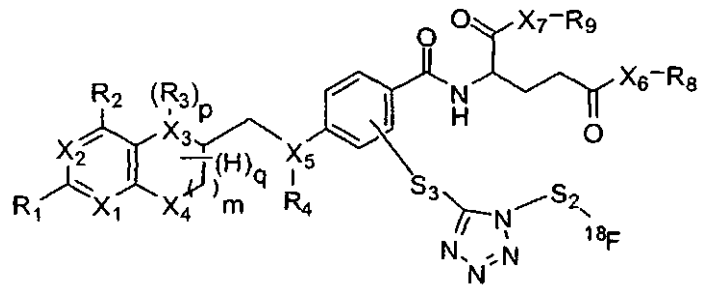
VIIIc



VIIIId



VIIIe



VIIIIf

en las que:

X<sub>1</sub> a X<sub>5</sub> son independientemente entre sí C o N,

X<sub>6</sub>, X<sub>7</sub> son independientemente entre sí C, N u O,

5 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente entre sí: H, Hal, -OR', -NHR', alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcanoílo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alqueniilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alquiniilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) carbonilo y (alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)carbonilo, en los que R' es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> son independientemente entre sí: H, formilo, iminometilo, nitroso, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcanoílo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcanoílo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> halosustituido,

R<sub>6</sub> es H, CN, Hal, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcanoílo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alqueniilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alquiniilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)carbonilo o (alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)carbonilo,

10 R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> son independientemente entre sí H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal o NO<sub>2</sub> y en el que uno o más de los grupos CH<sub>2</sub> no adyacentes, embebidos, pueden ser reemplazados independientemente por -O-, -CO-, -CO-O-, -CO-NR'-, -CH=CH-, -C≡C-,

15 S<sub>2</sub>, S<sub>3</sub> son independientemente entre sí un enlace sencillo o una unidad espaciadora, tal como alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal o NO<sub>2</sub> y en el que uno o más de los grupos CH<sub>2</sub> no adyacentes pueden ser reemplazados independientemente por -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -NR'-, -N=, -NR'-CO-, -CO-NR'-, -NR'-CO-O-, -O-CO-NR'-, -NR'-CO-NR'-, -CH=CH-, -C=C-, -S-, -SO<sub>3</sub>R'-, -PR'- o un anillo aromático de cinco o seis miembros, que está no sustituido o sustituido con CN, Hal, NO<sub>2</sub>, COR' o COOR', en los que R' representa H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o una combinación de los mismos,

20 R'' es H, Hal, NH-COR', NH-SO<sub>2</sub>R', CO<sub>2</sub>R', COR' o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal, OH, NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, SH, CO<sub>2</sub>H o NO<sub>2</sub> o un anillo aromático de cinco o seis miembros, que está no sustituido o sustituido con CN, Hal, NO<sub>2</sub>, COR' o COOR', en los que R' representa H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

m es 0 ó 1,

p es 0, 1 ó 2 y

25 q tiene un valor de 1 a 7.

Más realizaciones preferidas como se definió anteriormente en la presente memoria también se aplican a compuestos de las fórmulas VI a VIII.

Preferiblemente, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> pueden independientemente entre sí: H, alquilo, -OR<sub>5</sub>, -NHR', más preferiblemente -OR', -NHR', en los que R' representa H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

30 Preferiblemente, R<sub>3</sub> es H, formilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> o alcanoílo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>.

Preferiblemente, R<sub>4</sub> es H, nitroso, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> o alcanoílo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>.

Preferiblemente, R<sub>5</sub> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcanoílo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) carbonilo o (alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)carbonilo, más preferiblemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

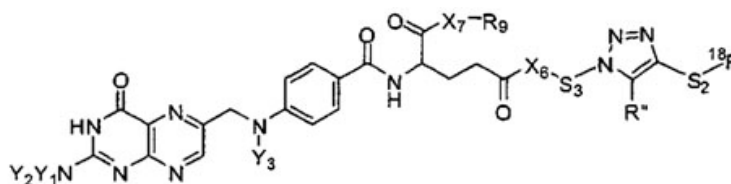
35 Preferiblemente, R<sub>6</sub> es H, CN, Hal, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcanoílo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> o (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)carbonilo, más preferiblemente H, CN, Hal, NO<sub>2</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>.

Una realización específica de los compuestos de la invención incluye, por ejemplo, compuestos en los que:

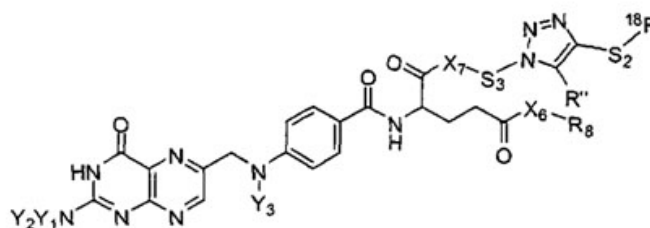
(a) X<sub>1</sub> a X<sub>5</sub> son N, R<sub>1</sub> es NY<sub>1</sub>Y<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> es O, R<sub>4</sub> es Y<sub>3</sub>, m es 1, p es 0 ó 1 y q es 1 ó 3 o

(b) X<sub>1</sub> a X<sub>5</sub> son N, R<sub>1</sub> es NY<sub>1</sub>Y<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> es NH<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> es Y<sub>3</sub>, m es 1, p es 0 y q es 1.

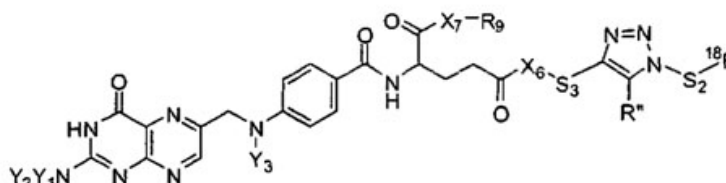
40 Así, en una realización específica más la presente invención se refiere, por ejemplo, a compuestos de las fórmulas IX, IXa, X o Xa,



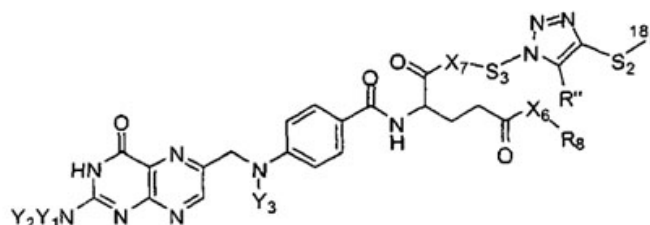
IX



IXa



X



Xa

en las que:

- 5  $X_6$ ,  $X_7$  son independientemente entre sí C, N u O,

$Y_1$ ,  $Y_2$  se seleccionan independientemente entre sí de: H, formilo, alquilo  $C_1$ - $C_{12}$  de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal o  $NO_2$  y en el que uno o más de los grupos  $CH_2$  no adyacentes, embebidos, pueden ser reemplazados independientemente por -O-, -CO-, -CO-O-, -CO-NR'-, -CH=CH-, -C≡C-,

- 10  $Y_3$  se selecciona de: H, formilo, nitroso, alquilo  $C_1$ - $C_{12}$  de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal o  $NO_2$ , y en el que uno o más los grupos  $CH_2$  no adyacentes, embebidos, pueden ser reemplazados independientemente por -O-, -CO-, -CO-O-, -CO-NR'-, -CH=CH-, -C≡C-,

$R_8$ ,  $R_9$  son independientemente entre sí H o alquilo  $C_1$ - $C_{12}$  de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal o  $NO_2$  y en el que uno o más de los grupos  $CH_2$  no adyacentes, embebidos, pueden ser reemplazados independientemente por -O-, -CO-, -CO-O-, -CO-NR'-, -CH=CH-, -C≡C-,

- 15  $R''$  es H, Hal, NH-COR', NH-SO<sub>2</sub>R', CO<sub>2</sub>R', COR' o alquilo  $C_1$ - $C_{12}$  de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal, OH, NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, SH, CO<sub>2</sub>H o  $NO_2$  o un anillo aromático de cinco o seis miembros, que está no sustituido o sustituido con CN, Hal,  $NO_2$ , COR' o COOR', en los que R' representa H o

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y

S<sub>2</sub>, S<sub>3</sub> son independientemente entre sí un enlace sencillo o una unidad espaciadora, tal como alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal o NO<sub>2</sub> y en el que uno o más de los grupos CH<sub>2</sub> no adyacentes pueden ser reemplazados independientemente por -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -NR'-, -N=, -NR'-CO-, -CO-NR'-, -NR'-CO-O-, -O-CO-NR'-, -NR'-CO-NR'-, -CH=CH-, -C≡C-, -S-, -SO<sub>3</sub>R'-, -PR'- o un anillo aromático de cinco o seis miembros, que está no sustituido o sustituido con CN, Hal, NO<sub>2</sub>, COR' o COOR', en los que R' representa H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o una combinación de los mismos.

Preferiblemente, R" es H, Hal, NH-COR', NH-SO<sub>2</sub>R', CO<sub>2</sub>R', COR' o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal, OH, NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, SH, CO<sub>2</sub>H o NO<sub>2</sub>.

El término "alquilo", cuando se usa por separado o en combinación, se refiere preferiblemente a grupos alquilo de cadena lineal o ramificados que contienen 1 a 12 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo y similares. Grupos alquilo más preferidos contienen 1 a 8, más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono.

Como se usa en la presente memoria, el término "alquenilo", por separado o junto con otros grupos, se refiere a grupos alquilo de cadena lineal o ramificados que contienen 2 a 12 átomos de carbono, tales como metileno, etileno, propileno, isopropileno, butileno, t-butileno, sec-butileno, isobutileno, amileno, isoamileno, pentileno, isopentileno, hexileno y similares. Los grupos alquenilo preferidos contienen 2 a 6 átomos de carbono.

El término "alquinilo" como se usa en la presente memoria se refiere a una cadena lineal o ramificada de átomos de carbono con uno o más triples enlaces carbono-carbono. Los grupos alquinilo preferidos contienen 2 a 12, más preferiblemente 2 a 6 átomos de carbono.

El término "alcoxi" como se usa en la presente memoria se refiere a alquilo, como se definió anteriormente, sustituido con oxígeno, tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, terc-butoxi y similares.

El término "alcanoílo," como se usa en la presente memoria se refiere a formilo o alquilo, como se definió anteriormente, sustituido de manera terminal con un carbonilo tal como acetilo, propanoílo, butanoílo, pentanoílo y similares.

El término "alquilamino" como se usa en la presente memoria se refiere a alquilo, como se definió anteriormente, sustituido con nitrógeno, incluyendo tanto monoalquilamino tal como metilamino, etilamino, propilamino, terc-butilamino y similares y dialquilamino tal como dimetilamino, dietilamino, metilpropilamino y similares.

El término "halo" como se usa en la presente memoria se refiere a cualquier elemento del Grupo 17 e incluye flúor, cloro, bromo, yodo y astato(o).

En un aspecto más, la presente invención proporciona un método para sintetizar un compuesto de la invención. Los solicitantes han encontrado que los compuestos de la invención se pueden obtener de una manera eficaz por un procedimiento que comprende una cicloadición de una azida con un alquino o sustituto de alquino en condiciones térmicas o en presencia de un catalizador. Estas reacciones se conocen como cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen (condiciones térmicas) y Reacción-Clic (condiciones catalíticas) y se han descrito en la técnica (Kolb y Sharpless, Drug Discovery Today 2.003, 8, 1.128; Kolb et al. Angew. Chem. Int. Ed. 2.001, 40, 2.004; Rostovtsev, V. V. et al. Angew. Chem. Int. Ed. 2.002, 41, 2.596; patente de EE.UU. 2005/02222427; patente internacional WO 06/116629). Más específicamente los compuestos de fórmula I en los que Ar<sup>1</sup> es un triazol son obtenidos por cicloadición de una azida R<sub>a</sub>-N<sub>3</sub> con un alquino R<sub>b</sub>-C≡C-R<sub>c</sub> y los compuestos de fórmula I en los que Ar<sup>1</sup> es un tetrazol son obtenidos por cicloadición de una azida R<sub>a</sub>-N<sub>3</sub> con una cianida R<sub>b</sub>-C≡N. Se consideran todas las combinaciones posibles en la presente memoria, es decir, siendo R<sub>a</sub> el derivado de folato y siendo R<sub>b</sub> el grupo marcado con <sup>18</sup>F así como siendo R<sub>b</sub> el derivado de folato y siendo R<sub>a</sub> el grupo marcado con <sup>18</sup>F. Así, la naturaleza modular y versátil de la reacción permite emplear una amplia variedad de ligadores para acoplar el radioisótopo a ácido fólico.

En una realización específica, la cicloadición se realiza en condiciones térmicas, es decir a temperaturas que oscilan de 10 a 200°C, preferiblemente de 10 a 100°C.

En otra realización, la cicloadición se realiza en presencia de un catalizador, tal como un complejo de metal de transición, tal como Ru y Cu (I). Son catalizadores preferidos las sales de Cu (I), tales como cloruro, bromuro, yoduro de Cu (I). Alternativamente se puede obtener Cu (I) por reducción in situ de una sal de Cu (II). Esta reacción se puede realizar en una variedad de disolventes próticos o apróticos, tales como por ejemplo metanol, etanol, 2-propanol, butanol terciario, n-butanol y/o agua o disoluciones tamponadas de los mismos, en un amplio intervalo de temperaturas (tal como entre 10 y 100°C, preferiblemente temperatura ambiente) y pH variable (tal como de 4 a 12), en condiciones oxidativas o reductoras y en presencia de otros grupos funcionales sin necesidad de grupos protectores.

Será obvio para un experto seleccionar las condiciones apropiadas (véase también la patente de EE.UU. 2005/0222427 que se incorpora en la presente memoria por referencia así como referencias citadas en la misma).



El material de partida marcado con  $^{18}\text{F}$ , es decir el alquino, sustituto de alquino o azida, marcados con  $^{18}\text{F}$ , para la reacción de cicloadición se obtiene en una reacción de desplazamiento con el respectivo alquino, sustituto de alquino o azida con un grupo saliente adecuado. El grupo saliente en el alquino puede ser cualquier grupo saliente común conocido en la técnica e incluye por ejemplo halógeno, nitro, sales de diazonio, ésteres de sulfonato, incluyendo mesilato, tosilato, pentafluorbenzoato y similares. Típicamente, la reacción de desplazamiento se realiza en un disolvente aprótico polar seleccionado de: acetonitrilo, acetona, 1, 4-dioxano, tetrahidrofurano (THF), N-metilpirrolidinona (NMP), dimetoxietano (DME), dimetilacetamida (DMA), N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO) y hexametilfosforamida (HMPA) y mezclas de los mismos.

Así, en una reacción ejemplar, se marcó un alquino o sustituto de alquino de elección, provisto de un grupo saliente adecuado, con un fluoruro [ $^{18}\text{F}$ ] activado por catalizadores de transferencia de fase tales como carbonato de tetrabutilamonio o aminopoliéteres (por ejemplo Kryptofix<sup>®</sup> 2.2.2) junto con carbonato u oxalato de potasio en una reacción de desplazamiento en condiciones estándar (por ejemplo acetonitrilo, 100°C, 10-15 min). El alquino marcado con [ $^{18}\text{F}$ ] obtenido se co-distiló con un disolvente adecuado para un catalizador de elección (por ejemplo Cu(I)). A esta mezcla se añadió el ácido azido-fólico o derivado de elección en condiciones estándar (por ejemplo ascorbato de Na en DMF, H<sub>2</sub>O y DIPEA a 80°C) para proporcionar el producto marcado final con un RCY (por sus siglas en inglés) de 25 - 35%.

Alternativamente, se marcó una azida de elección, provista de un grupo saliente adecuado, con un fluoruro [ $^{18}\text{F}$ ] activado por catalizadores de transferencia de fase tales como carbonato de tetrabutilamonio o aminopoliéteres (por ejemplo, Kryptofix<sup>®</sup> 2.2.2) junto con carbonato u oxalato de potasio para proporcionar la azida marcada con [ $^{18}\text{F}$ ], que se acopló con posterioridad al ácido fólico sustituido con alquino o derivado de elección en una cicloadición 1,3-dipolar catalizada en condiciones estándar.

En un aspecto más, la presente invención proporciona usos de productos radiofarmacéuticos de folato de la invención para la administración conveniente y eficaz a un individuo con necesidad de formación de imágenes para diagnóstico.

Así, la presente invención proporciona un método para formación de imágenes para diagnóstico de una célula o población de células que expresa un receptor de folato, comprendiendo dicho método las etapas de administrar al menos un producto radiofarmacéutico de folato de la invención en una cantidad de imagen para diagnóstico y obtener una imagen para diagnóstico de dicha célula o población de células.

Tal formación de imágenes se puede realizar sobre una célula o población de células que exprese un receptor de folato in vitro o in vivo.

Así, la presente invención proporciona un método para la detección in vitro de una célula que expresa el receptor de folato en una muestra de tejido que incluye poner en contacto dicha muestra de tejido con al menos un producto radiofarmacéutico de folato de la invención en cantidades eficaces y durante suficiente tiempo y condiciones para permitir que tenga lugar la unión y detectar tal unión por formación de imágenes por PET.

En un aspecto más, la presente invención proporciona usos de productos radiofarmacéuticos de folato de la presente invención para la administración conveniente y eficaz a un individuo con necesidad de formación de imágenes para diagnóstico o control de tratamiento del cáncer y enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para diagnóstico y tratamiento simultáneo, que comprende las etapas de administrar a un individuo con necesidad del mismo al menos un producto radiofarmacéutico de folato de la presente invención en una cantidad diagnósticamente eficaz junto con un principio terapéuticamente activo y obtener una imagen para diagnóstico de dichos tejidos para seguir el transcurso del tratamiento.

El objeto de los métodos de la presente invención es preferiblemente un mamífero, tal como un animal o un ser humano, preferiblemente un ser humano.

La dosificación depende de la naturaleza del efecto deseado, tal como la forma de diagnóstico o tratamiento, la clase y la frecuencia del tratamiento, la instrumentación para diagnóstico, la forma de aplicación de la preparación y la edad, peso, nutrición y estado del individuo, la clase de tratamiento concurrente, si hay.

Sin embargo, la dosificación más preferida se puede adaptar al objeto individual, como se entiende y se puede determinar por un experto en la materia, sin experimentación excesiva. Esto implica típicamente el ajuste de una dosis estándar, por ejemplo, la reducción de la dosis si el paciente presenta un peso corporal bajo.

El tratamiento puede comenzar con una cantidad menor, por debajo de la cantidad óptima, que se puede aumentar para conseguir el efecto óptimo.

El procedimiento de formación de imágenes en el escáner de PET tiene lugar en minutos a 2-4 horas después de la administración del radiotrazador. El plan depende de la diana de las imágenes y la cinética del radiotrazador así como la información deseada.

La vía de administración preferida de los productos radiofarmacéuticos de folato de la presente invención es por inyección intravenosa.

5 Las formas adecuadas para inyección incluyen disoluciones o dispersiones acuosas estériles de los productos radiofarmacéuticos de folato ya mencionados de la presente invención. Típicamente el producto radiofarmacéutico se formulará en disoluciones tampón fisiológicas.

Los productos radiofarmacéuticos de folato pueden experimentar esterilización por cualquier técnica reconocida en la técnica, incluyendo pero no limitándose a, la adición de agentes antibacterianos o antifúngicos, por ejemplo, parabén, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, tiomersal y similares. Preferiblemente experimentan una filtración estéril antes de la administración eliminando la necesidad de agentes de esterilización adicionales.

10 Para una disolución que se tiene que inyectar una dosis unitaria preferida es de aproximadamente 0,01 ml a aproximadamente 10 ml. Después de administración intravenosa, puede tener lugar la formación de imágenes del órgano o tumor in vivo, si se desea, en minutos a 2-4 horas después de que se haya administrado el reactivo radiomarcado a un individuo para permitir que se acumule una cantidad suficiente de la dosis administrada en el área fijada como diana de elección.

15 Los productos radiofarmacéuticos de folato de la invención también se pueden usar para detección in vitro de una célula que expresa el receptor de folato en una biopsia de tejido tomada de un individuo. Así en una realización más, la presente invención proporciona un método para detección in vitro de una célula que expresa el receptor de folato, por ejemplo una célula tumoral, en una muestra de tejido que incluye poner en contacto dicha muestra de tejido con un producto radiofarmacéutico de folato de la presente invención en cantidades eficaces y durante suficiente tiempo y condiciones para permitir que tenga lugar la unión y detectar tal unión por técnicas de formación de imágenes.

20 Se pueden recoger muestras por procedimientos conocidos para el experto, por ejemplo, recogiendo una biopsia de tejido o un fluido corporal, por aspiración de muestras de la tráquea o pulmonares y similares.

25 Las muestras de tejido que se tienen que ensayar incluyen cualquier tejido que se sospeche que contenga una célula que exprese un receptor de folato, tales como células tumorales, células epiteliales, riñones, sistema digestivo o el hepatobiliar y otros. Las muestras se pueden seccionar, por ejemplo con un micrótopo, para facilitar el examen microscópico y la observación. Las muestras también se pueden fijar con un fijador apropiado o antes o después de incubación con uno de los productos radiofarmacéuticos de folato de la presente invención para mejorar la calidad histológica de tejidos de la muestra.

30 El tiempo y las condiciones suficientes para la unión de un producto radiofarmacéutico de folato de la presente invención a un receptor de folato sobre la célula incluyen condiciones de cultivo de tejidos estándar, es decir las muestras se pueden cultivar in vitro e incubar con uno de los complejos o composiciones de la presente invención en medio fisiológico. Tales condiciones son conocidas para el experto. Alternativamente, se pueden fijar muestras e incubar después con un producto radiofarmacéutico de folato de la presente invención en un tampón isotónico o fisiológico.

35 Para todas las aplicaciones es conveniente preparar los compuestos de la presente invención en, o cerca de, el sitio donde se tienen que usar.

40 Todos los compuestos y/o los métodos desvelados y reivindicados en la presente memoria se pueden hacer y ejecutar sin experimentación excesiva a la luz de la presente descripción. Será evidente para los expertos en la materia que se pueden aplicar variaciones a la presente invención sin apartarse del alcance de la invención. Se pretende que los ejemplos proporcionados en la presente memoria sean ilustrativos y no sean exhaustivos; por lo tanto los Ejemplos ilustrados no se deberían ver como limitantes de la invención de ningún modo.

## Ejemplos

### Materiales y Métodos

45 Se registraron espectros infrarrojos en un ATR-IR FT/IR-6200 Jasco. Se registraron espectros de resonancia magnética nuclear con un espectrómetro de 400 MHz o 500 MHz de Bruker con las correspondientes señales del disolvente como patrón interno. Los desplazamientos químicos se indican en partes por millón (ppm) en relación con tetrametilsilano (0,00 ppm). Los valores de la constante de acoplamiento, J, se proporcionan en Hertzio (Hz); se usan las siguientes abreviaturas en la sección experimental para la descripción de espectros de RMN de <sup>1</sup>H: singlete (s), doblete (d), triplete (t), multiplete (m), doblete de dobletes (dd). Los desplazamientos químicos de multipletes complejos se proporcionan como el intervalo de su presencia. Se registraron espectros de masas de baja resolución (LR-MS) con un API LC-ESI Micromass Quattro micro™.

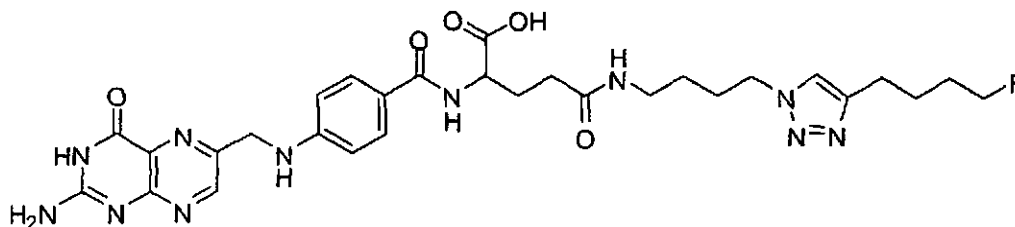
55 Se realizaron reacciones sensibles al agua en argón en un recipiente de vidrio secado a la llama. Se controlaron las reacciones por cromatografía de capa fina (TLC, realizada en placas soportadas sobre vidrio F-254 recubiertas previamente con gel de sílice 60, de 0,25 mm de espesor, EM Science) o HPLC. Se realizó HPLC en un sistema Merck-Hitachi L-7000 provisto de un detector de absorción sintonizable L-7400. Se realizó HPLC analítica con una

columna XBridge® (C18,5 µm, 4,6 x 150 mm, Waters) usando el siguiente sistema disolvente (1 ml/min): 0,1% de TFA<sub>ac</sub> (disolvente A), acetonitrilo (disolvente B), 1 ml/min; 0-1 min, 95% de A; 1-15 min, 95→5% de A; 15-20 min, 5% de A; 20→22 min, 5→95% de A; 22→25 min, 95% de A. Se realizó HPLC semi-prep con columna semiprep XBridge® (C18,5 µm, 10 x 150 mm, Waters), 3 ml/min, NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> isocrático (10 mM, 88%) / CH<sub>3</sub>CN (12%). Todos los productos químicos se usaron como se suministraron a menos que se indique de otro modo.

La producción de fluoruro [<sup>18</sup>F] n.c.a fluoruro [<sup>18</sup>F] N.c.a. se produjo vía la reacción nuclear de <sup>18</sup>O(p, n)<sup>18</sup>F a un ciclotrón Cyclone 18/9 (IBA, Bélgica). Se irradió agua [<sup>18</sup>O] enriquecida de manera isotópica al 97% mediante un haz de protones de 16 MeV usando una diana líquida de 2,1 ml. La disolución de fluoruro [<sup>18</sup>F]/agua [<sup>18</sup>O] se transfirió de la diana a un manipulador equipado con celda caliente de síntesis usando una corriente de helio.

Se atrapó fluoruro [<sup>18</sup>F] (-20 - 30 GBq) en un cartucho de intercambio aniónico (Sep-Pak® Light Accell Plus QMA, Waters AG), preacondicionado con 5 ml de disolución de carbonato de potasio 0,5 M y 5 ml de agua, mientras se recogió el agua [<sup>18</sup>O] para reciclado. Se eluyó directamente el fluoruro [<sup>18</sup>F] en un recipiente de reacción sellado de 10 ml usando una disolución de carbonato de potasio (2 mg) y Kryptofix® 2.2.2 (10 mg) en 1,5 ml de acetonitrilo/agua (4:1). Se retiraron los disolventes a 85 - 90°C por vacío y una corriente de nitrógeno. Con posterioridad, se añadió 1 ml de acetonitrilo seco tres veces y se evaporó a sequedad.

#### Ejemplo 1: Síntesis de <sup>19</sup>F - folato clic estándar



#### (a) Síntesis de 6- [<sup>19</sup>F]fluoro-1-hexino

Se agitaron a reflujo p-tosilato de 5-hexin-1-ilo (330 mg, 1,3 mmol) (preparado por tosilación de 5-hexin-1-ol según el procedimiento descrito por van Hest et al. J. Am. Chem. Soc. 2.000, 122, 1.282), Kryptofix® 2.2.2 (620 mg, 1,6 mmol) y KF (97 mg, 1,6 mmol) en THF seco (12 ml) durante 20 horas. La destilación fraccionada de los componentes volátiles a presión atmosférica proporcionó 6- [<sup>19</sup>F]fluoro-1-hexino como una disolución al 42% en THF (200 mg, 62%): p.e: 65-70°C / 1 atm.; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 4,51 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 4,40 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 2,23 (dt, 2H, J = 7,6 y 2,8 Hz), 1,95 (t, 1H, J = 2,8 Hz), 1,80-1,73 (m, 2H), 1,65-1,61 (m, 2H) ppm.

#### (b) Síntesis de la amida del ácido γ-(4-azido-butionil)-fólico. Véanse los números de las referencias en la Figura 2.

Se preparó N-BOC-amino-butano-azida (2) de mono-BOC-diaminobutano (1) según el procedimiento descrito por Link et al. (J. Am. Chem. Soc. 2.004, 126, 10.598). La desprotección del compuesto intermedio 2 en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TFA (20%) a temperatura ambiente durante la noche proporcionó, después de secado *in-vacuo*, la sal de TFA de 4-azido-butano-amina (3) como un aceite incoloro (0,44 g, 94%): RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 4,54 (s a, 1H), 3,27 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 3,25-3,10 (m, 2H), 1,63-1,50 (m, 4H), 1,14 (s, 9H) ppm; LR-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 215,21 (calc. para C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 214,26).

En un matraz secado a la llama en argón se disolvió BocGluOMe (4, 261 mg, 1,0 mmol) en DMF seco (5 ml sobre tamices moleculares 4 Å) y se añadió Et<sub>3</sub>N (210 µl, 1,5 equiv). Se añadió HBTU (380 mg, 1,0 mmol) a 0°C y se agitó la mezcla durante media hora. La disolución del ácido activado se transfirió vía cánula a una disolución de sal 3 de amino TFA (228 mg, 1,0 mmol) en DMF seco (5 ml) que contenía Et<sub>3</sub>N (210 µl, 1,5 equiv) a 0°C. Después de 2 h, la mezcla se calentó a ta y se agitó durante la noche. La eliminación de componentes volátiles a presión reducida y la purificación del residuo por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (60:1 a 30:1) proporcionó el producto 5 como un aceite incoloro (330 mg, 92%). Se desprotegió compuesto intermedio 5 en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TFA (20%) a temperatura ambiente durante la noche proporcionando, después de secado a vacío, la sal de TFA de Glu(4-azido-butilamida)OMe (6) como un aceite amarillo pálido (740 mg, cuantitativo): RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,15-8,60 (s a, 3H), 6,74 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 4,14 (dd, 1H, J = 7,7 y 3,7 Hz), 3,80 (s, 3H), 3,31-3,26 (m, 2H), 3,25-3,18 (m, 2H), 2,59-2,45 (m, 2H), 2,38-2,27 (m, 1H), 2,24-2,13 (m, 1H), 1,63-1,50 (m, 4H) ppm; LR-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 258,23 (calc. para C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 257,29).

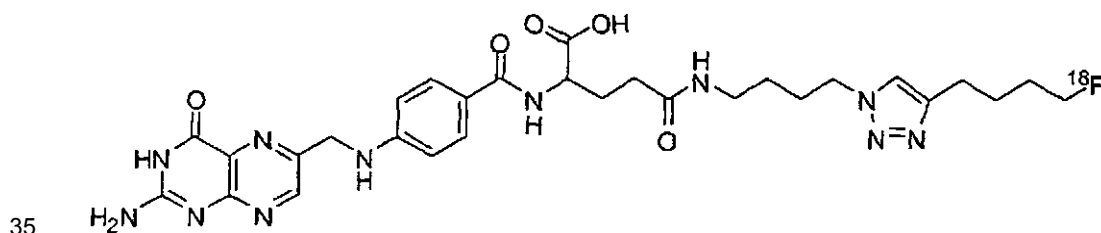
En un matraz secado a la llama en argón se suspendió ácido N2-N,N-dimetilaminometileno-10-formil-pterico 7 (198 mg, 0,5 mmol) en DMF seco (10 ml, sobre tamices moleculares 4 Å) y se añadió Et<sub>3</sub>N (104 µl, 0,75 mmol). Se añadió HBTU (380 mg, 0,5 mmol) a 0°C y se agitó la mezcla durante una hora. A la disolución naranja resultante se añadió a 0°C una disolución de sal 6 de amino TFA (186 mg, 0,5 mmol) en DMF seco (9 ml) que contenía Et<sub>3</sub>N (210 µl, 1,5 mmol). Se agitó la disolución amarilla clara resultante a 0°C durante una hora y después se dejó calentar a ta. La eliminación de componentes volátiles a presión reducida y la purificación del residuo por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH (17:1 a 10:1) proporcionó producto 8 como un sólido amarillo (290 mg,

92%). Se disolvió azido folato 8 (63 mg, 0,1 mmol) en NaOH 1 M (3 ml) y se agitó a ta durante la noche. La disolución turbia resultante se aclaró por filtración por Celite™. El pH de la disolución amarilla se ajustó a pH ~2 por adición de HCl (primero HCl al 37%, después HCl 1 M) que dio como resultado la precipitación del producto. Se centrifugó la suspensión (10 min a 366 rad/s (3.500 rpm)), se decantó el sobrenadante amarillo pálido y se secó el producto sólido a presión reducida para proporcionar la sal pentahidrocloruro de la amida 9 del ácido  $\gamma$ -(4-azido-butionil)-fólico como un polvo amarillo (75 mg, cuantitativo): pf > 200°C; RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO-d6)  $\delta$  12,21-11,95 (s a, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,85 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 7,65 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,00-6,82 (s a, 2H), 6,93 (t, 1H, J = 6,2 Hz), 6,64 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 4,49 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 4,32- 4,22 (m, 1H), 3,29 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 3,03 (c, 2H, J = 6,5 Hz), 3,09-2,96 (m, 2H), 2,12-1,83 (m, 2H), 1,55-1,45 (m, 2H), 1,45-1,35 (m, 2H) (un NH no observado) ppm; RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO-d6)  $\delta$  173,8; 171,5; 166,3; 160,8; 156,6; 153,8; 150,8; 148,7; 148,5; 128,9; 127,9; 121,3; 111,2; 52,2; 50,3; 45,9; 37,9; 32,0; 26,6; 26,3; 25,7 ppm; HR-MS:  $[\text{M}]^+ = 537,2127$  (calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_{11}\text{O}_5$ : 537,2197); análisis elemental (valores en % calculados para  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_{11}\text{O}_5(\text{HCl})_5$  entre paréntesis) C 39,16 (38,38), H 4,09 (4,48), N 21,43 (21,40), O (11,11), Cl (24,63).

(c) Síntesis de  $^{19}\text{F}$  - folato clic estándar

Se suspendió amida del ácido  $\gamma$ -(4-azidobutil)-fólico (sal de pentahidrocloruro, 14 mg, 0,02 mmol) en  $^t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$  (1:1, 2 ml) y se añadieron 6- $^{19}\text{F}$ fluoro-1-hexino (48 mg, 0,2 mmol),  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (0,8 mg, 20% en moles) y ascorbato de sodio (1,5 mg, 40% en moles). Se agitó la mezcla a 75°C durante 30 min después de lo cual la HPLC indicó la conversión completada del material de partida de azida. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se disolvió la suspensión resultante por adición de unas gotas de NaOH 1 M. La adición de HCl (1 M) a un pH final de 2 dio como resultado la precipitación del producto. Se centrifugó la mezcla (10 min a 366 rad/s (3.500 rpm)) y se decantó el sobrenadante amarillo pálido. El secado del sólido proporcionó un polvo pardo (20 mg). El producto bruto se disolvió en NaOH 0,1 M (0,4 ml) y se purificó por HPLC semi-prep. Las fracciones recogidas que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se disolvió el residuo en NaOH (1 M, 1 ml). La adición de HCl (1 M) a un pH final de 2 dio como resultado la precipitación del producto. La centrifugación (10 min a 366 rad/s (3.500 rpm)), la decantación del sobrenadante amarillo pálido y el secado del sólido proporcionó la sal de pentahidrocloruro del producto final como un polvo amarillo (9 mg, 53%): RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO-d6)  $\delta$  12,02-11,85 (s a, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,86-7,80 (m, 2H), 7,65 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,35-6,95 (m ancho, 2H), 6,65 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 4,53-4,47 (m, 3H), 4,40 (t, 1H, J = 5,8 Hz), 4,32-4,23 (m, 3H), 3,54-3,32 (s a, 1H), 3,08-2,97 (m, 2H), 2,62 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 2,22-2,13 (m, 2H), 2,09-2,00 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,79-1,60 (m, 6H), 1,36-1,26 (m, 2H) ppm; RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO-d6)  $\delta$  173,8; 171,5; 166,3; 160,7; 155,0; 153,5; 150,7; 149,1; 148,5; 146,5; 129,0; 128,0; 121,7; 121,4; 111,2; 84,2; 83,0; 52,2; 48,8; 45,9; 37,7; 32,0; 29,3; 27,2; 26,5; 26,1; 24,8; 24,5 ppm; LR-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 638,24$  (calc. para  $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{FN}_{11}\text{O}_5$ : 637,67); análisis elemental (valores en % calculados para  $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_{11}\text{O}_5(\text{HCl})_5$  entre paréntesis) C 42,72 (42,48); H 5,18 (5,04); N 18,17 (18,79), O (9,76); F (2,32); Cl (21,62).

Ejemplo 2: Síntesis de  $^{18}\text{F}$ - folato clic



Al complejo de  $^{18}\text{F}$ fluoruro-criptato seco obtenido se añadió p-tosilato de 5-hexino-1-ilo (25  $\mu\text{l}$ ) en 1,2 ml de acetonitrilo. El recipiente de reacción se conectó vía un tubo de PTFE con un segundo recipiente de reacción que contenía yoduro de cobre (I) (2,5 mg) y se puso en un baño de refrigeración de hielo seco/isopropanol. La mezcla de reacción en el recipiente de reacción uno se calentó a 95 - 100°C mientras el producto marcado con  $^{18}\text{F}$  6- $^{18}\text{F}$ fluoro-1-hexino se co-distiló con acetonitrilo al segundo recipiente de reacción (pe (6- $^{18}\text{F}$ fluoro-1-hexino) = 106°C). Se proporcionó 6- $^{18}\text{F}$ fluoro-1-hexino con un rendimiento radioquímico de 70 - 85% y una pureza radioquímica de 90 - 98%. Después de 12 min se desconectó el segundo recipiente de reacción que contenía 6- $^{18}\text{F}$ fluoro-1-hexino en ca. 0,8 - 1,0 ml de acetonitrilo y se dejó que se calentara a temperatura ambiente. A esta mezcla se añadieron sucesivamente 0,3 ml de agua, 25  $\mu\text{l}$  de DIEA, 25 mg de ascorbato de sodio en 0,15 ml de agua y amida del ácido  $\gamma$ -(4-azido-butionil)-fólico (véase el Ejemplo 1(b)) en 0,2 ml de DMF. La mezcla se calentó a 80°C y se dejó que se enfriara a 60°C en 20 min. El contenido en  $^{18}\text{F}$  - folato clic de la mezcla bruta fue 55 - 65%.

Para la purificación por HPLC semi-preparativa, la mezcla se diluyó con 2 ml de disolvente de HPLC. Se realizó la separación sobre una columna RP 18 (Phenomenex© Gemini 5 $\mu$  C18, 250 x 10 mm) usando un gradiente como sigue. Disolvente A = disolución de bicarbonato de amonio 10 mM, B = metanol, 0 - 30 min: A: 90%  $\rightarrow$  40%, 30 - 40 min: A: 40%, , 40 - 45 min: A: 40% $\rightarrow$ 90%.

El disolvente de HPLC del  $^{18}\text{F}$  - folato clic aislado se retiró a presión reducida y una corriente de nitrógeno a 100°C. El producto se formuló en disolución fisiológica de tampón de fosfato.

Ejemplo 3: Estudios in vitro, in vivo y ex vivo usando  $^{18}\text{F}$ - folato clic

Se empleó  $^{18}\text{F}$  - folato clic en estudios de estabilidad en plasma in vitro y en estudios de metabolitos usando microsomas hepáticos.

5 Se incubó  $^{18}\text{F}$  - folato clic con plasma tanto humano como murino a  $37^\circ\text{C}$  en un baño de agua con agitación. Se tomaron alícuotas en diferentes instantes de tiempo y se analizaron por HPLC. El trazador mostró una alta estabilidad. No se detectó desfluoración ni otros productos de la degradación radiactiva durante un periodo de 0 - 120 min.

10 Se realizaron estudios de metabolitos usando microsomas hepáticos humanos y murinos a  $37^\circ\text{C}$  durante un intervalo de tiempo de 0 - 30 min. Se tomaron alícuotas a 0, 5, 15 y 30 min. Los estudios no mostraron metabolitos radiactivos o degradación del  $^{18}\text{F}$ - folato clic durante 30 min.

15 Se aplicó  $^{18}\text{F}$ - folato clic en estudios de biodistribución *ex vivo* usando ocho ratones desnudos soportando tumores de xenoinjerto KB. Se inyectaron  $\sim 2$  MBq del radiotrazador a cada animal. En un grupo de bloqueo (4 animales) se inyectaron  $200\ \mu\text{g}$  de ácido fólico natural 10 min antes del radiotrazador. Se escarificaron los animales 45 min post inyección. Los tumores KB positivos a los receptores de folato mostraron una absorción específica alta del radiotrazador con una relación de 94% de bloqueo específico. Además también se encontró una absorción específica con 78% de bloqueo específico en los riñones, que se sabe que expresan el receptor de folato. Se encontró alta absorción no específica en la vesícula biliar, intestino y heces, que apunta a una fuerte eliminación hepatobiliar del radiotrazador.

La Figura 3 muestra la alta absorción específica del  $^{18}\text{F}$ - folato clic en tejidos positivos a los receptores de folato.

20 Se realizó formación de imágenes por PET *in vivo* usando el  $^{18}\text{F}$ - folato clic en ratones desnudos que soportaban tumores de xenoinjerto KB. Se inyectaron  $\sim 11$  MBq del radiotrazador a cada animal. En el grupo de bloqueo se inyectaron  $200\ \mu\text{g}$  de ácido fólico natural 10 min antes del radiotrazador. Los barridos por PET se adquirieron de 15 min a 45 min post inyección.

25 Los tumores KB se pudieron diagnosticar por la imagen por PET usando  $^{18}\text{F}$ - folato clic. Debido a una baja relación tumor-a-fondo, los tumores KB son sólo visualizados moderadamente. Una alta acumulación de radiactividad en la región abdominal (vesícula biliar, intestinos) apunta a una fuerte eliminación hepatobiliar del radiotrazador.

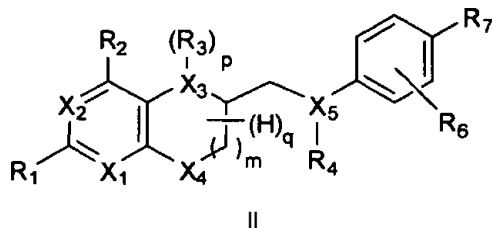
30 Se realizó diagnóstico por la imagen por PET usando FDG [ $^{18}\text{F}$ ] con los mismos animales cuatro días después de los estudios de  $^{18}\text{F}$ - folato clic. Se inyectaron  $\sim 9$  MBq de FDG [ $^{18}\text{F}$ ] a cada animal. Los barridos de PET se adquirieron de 30 min a 60 min post inyección. Los barridos de FDG [ $^{18}\text{F}$ ] no pudieron diagnosticar por la imagen los tumores KB positivos a los receptores de folato. Aunque FDG [ $^{18}\text{F}$ ] es el radiotrazador más comúnmente usado en el diagnóstico por la imagen de tumores por PET, se sabe que FDG [ $^{18}\text{F}$ ] no es adecuado para el diagnóstico por la imagen de tumores de xenoinjerto KB (Bettio et al, J. Nucl. Med. 1.998; 47: 1.153-60).

La Figura 4 muestra las imágenes de PET usando  $^{18}\text{F}$ - folato clic (a la izquierda) en comparación con imágenes por PET usando FDG [ $^{18}\text{F}$ ] (a la derecha), las flechas indican la posición de los tumores de xenoinjerto KB.

35

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto con la fórmula II:



5

en la que:

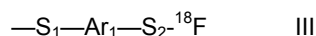
X<sub>1</sub> a X<sub>5</sub> son independientemente entre sí C o N,

10 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente entre sí: H, Hal, -OR', -NHR', alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)carbonilo y (alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)carbonilo, en los que R' es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> son independientemente entre sí: H, formilo, iminometilo, nitroso, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> halosustituido,

R<sub>5</sub> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)carbonilo y (alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)carbonilo,

15 R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> son independientemente entre sí alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal o NO<sub>2</sub> o un grupo de la fórmula III:



20 en la que S<sub>1</sub> y S<sub>2</sub> son independientemente entre sí un enlace sencillo o una unidad espaciadora, tal como alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal o NO<sub>2</sub> y en el que uno o más de los grupos CH<sub>2</sub> no adyacentes puede ser reemplazado independientemente por -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -NR'-, -N=, -NR'-CO-, -CO-NR'-, -NR'-CO-O-, -O-CO-NR'-, -NR'-CO-NR'-, -CH=CH-, -C=C-, -S-, -SO<sub>3</sub>R', -PR' o un anillo aromático de cinco o seis miembros, que está no sustituido o sustituido con CN, Hal, NO<sub>2</sub>, COR' o COOR', en los que R' representa H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o una combinación de los mismos y

Ar<sub>1</sub> es un triazol o un tetrazol,

25 con la condición de que uno de R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> sea un grupo de fórmula III,

m es 0 ó 1,

p es 0, 1 ó 2 y

q tiene un valor de 1 a 7.

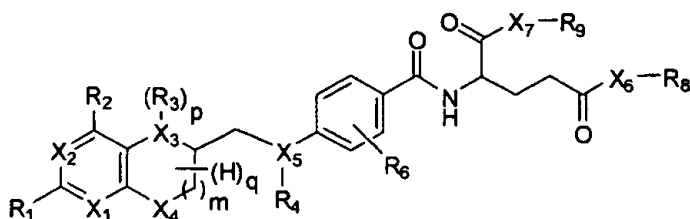
30 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sub>6</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal o NO<sub>2</sub> y R<sub>7</sub> es un grupo de fórmula III.

3. Un compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que R<sub>7</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal o NO<sub>2</sub> y R<sub>6</sub> es un grupo de fórmula III.

35 4. Un compuesto según cualquier reivindicación precedente, en el que S<sub>1</sub> es un enlace sencillo o una unidad espaciadora, tal como alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal o NO<sub>2</sub> y en el que uno o más de los grupos CH<sub>2</sub> no adyacentes pueden ser reemplazados independientemente por -O-, -CO-, -CO-O-, -NR'-, -NR'-CO-, -CO-NR'-, -CH=CH-, -C≡C- o un anillo aromático de cinco o seis miembros, que está no sustituido o sustituido con CN, Hal, NO<sub>2</sub>, COR' o COOR', en los que R' representa H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o una combinación de los mismos.

40 5. Un compuesto según cualquier reivindicación precedente, en el que S<sub>2</sub> es un enlace sencillo o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal o NO<sub>2</sub> o un anillo aromático de cinco o seis miembros, que está no sustituido o sustituido con CN, Hal, NO<sub>2</sub>, COR' o COOR', en los que R' representa H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o una combinación de los mismos, más preferiblemente un enlace sencillo o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal o NO<sub>2</sub>.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, con la fórmula IV:

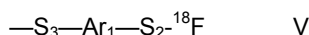


IV

en la que:

X<sub>6</sub>, X<sub>7</sub> son independientemente entre sí C, N u O

- 5 R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> son independientemente entre sí H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal o NO<sub>2</sub> y en el que uno o más de los grupos CH<sub>2</sub> no adyacentes, embebidos, pueden ser reemplazados independientemente por -O-, -CO-, -CO-O-, -CO-NR', -CH=CH-, -C≡C- o un grupo de la fórmula V:

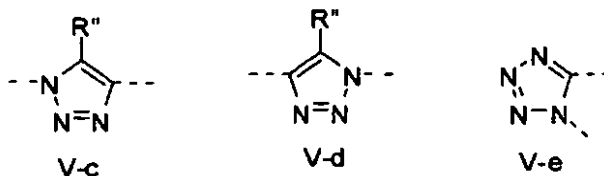


- 10 en la que S<sub>2</sub>, S<sub>3</sub> son independientemente entre sí un enlace sencillo o una unidad espaciadora, tal como alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal o NO<sub>2</sub> y en el que uno o más de los grupos CH<sub>2</sub> no adyacentes pueden ser reemplazados independientemente por -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -NR', -N=, -NR'-CO-, -CO-NR'--NR'-CO-O-, -O-CO-NR', -NR'-CO-NR', -CH=CH-, -C≡C-, -S-, -SO<sub>3</sub>R', -PR' o un anillo aromático de cinco o seis miembros, que está no sustituido o sustituido con CN, Hal, NO<sub>2</sub>, COR' o COOR', en los que R' representa H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o una combinación de los mismos, Ar<sub>1</sub> es un triazol o un tetrazol y X<sub>1</sub> a X<sub>5</sub>, R<sub>1</sub> a R<sub>6</sub>, p y q, son como se define en la reivindicación 3,

con la condición de que o R<sub>6</sub> es un grupo de fórmula III o al menos uno de R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> es un grupo de fórmula V.

7. Un compuesto según la reivindicación 6, en el que S<sub>2</sub> y S<sub>3</sub> son independientemente entre sí un enlace sencillo o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal o NO<sub>2</sub> o un anillo aromático de cinco o seis miembros, que está no sustituido o sustituido con CN, Hal, NO<sub>2</sub>, COR' o COOR', en los que R' representa H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o una combinación de los mismos, más preferiblemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal o NO<sub>2</sub>.

8. Un compuesto según cualquier reivindicación precedente, en el que Ar<sub>1</sub> se selecciona de las fórmulas V-c, V-d y V-e:



- 25 en las que las líneas de puntos representan sitios de unión a los grupos espaciadores y R'' es H, Hal, NH-COR', NH-SO<sub>2</sub>R', CO<sub>2</sub>R', COR', en los que R' representa H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal, OH, NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, SH, CO<sub>2</sub>H o NO<sub>2</sub> o un anillo aromático de cinco o seis miembros, que está no sustituido o sustituido con CN, Hal, NO<sub>2</sub>, COR' o COOR', en los que R' representa H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o una combinación de los mismos.

9. Un compuesto según la reivindicación 6, en el que R<sub>6</sub> es CN, Hal, NO<sub>2</sub> o un grupo R<sub>5</sub> y al menos uno de R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> es un grupo de fórmula V.

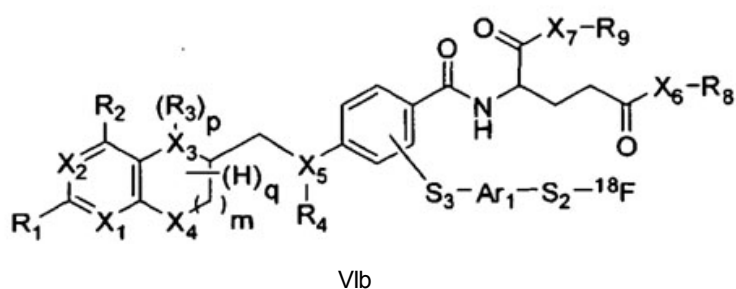
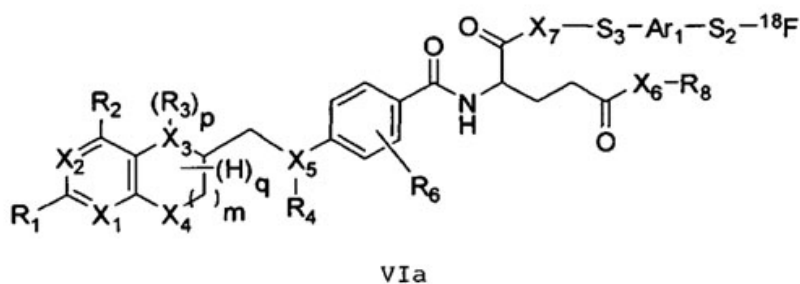
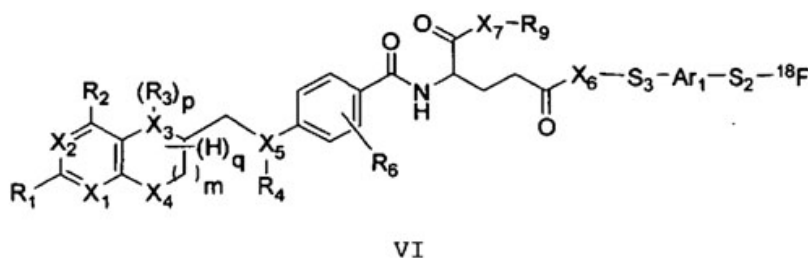
10. Un compuesto según la reivindicación 6, en el que R<sub>6</sub> es CN, Hal, NO<sub>2</sub> o un grupo R<sub>5</sub>, R<sub>8</sub> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> de

cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal o NO<sub>2</sub>, en el que uno o más de los grupos CH<sub>2</sub> no adyacentes, embebidos, pueden ser reemplazados independientemente por -O-, -CO-, -CO-O-, -CO-NR', -CH=CH-, -C≡C- y R<sub>9</sub> es un grupo de fórmula V.

5 11. Un compuesto según la reivindicación 6, en el que R<sub>6</sub> es CN, Hal, NO<sub>2</sub> o un grupo R<sub>5</sub>, R<sub>9</sub> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal o NO<sub>2</sub>, en el que uno o más de los grupos CH<sub>2</sub> no adyacentes, embebidos, pueden ser reemplazados independientemente por -O-, -CO-, -CO-O-, -CO-NR', -CH=CH-, -C≡C- y R<sub>8</sub> es un grupo de fórmula V.

10 12. Un compuesto según la reivindicación 6, en el que R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son independientemente entre sí H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal o NO<sub>2</sub>, en el que uno o más de los grupos CH<sub>2</sub> no adyacentes, embebidos, pueden ser reemplazados independientemente por -O-, -CO-, -CO-O-, -CO-NR', -CH=CH-, -C≡C- y R<sub>6</sub> es un grupo de fórmula V.

13. Un compuesto según la reivindicación 1, con las fórmulas VI, VIa o VIb,



15 en las que:

X<sub>1</sub> a X<sub>5</sub> son independientemente entre sí C o N,

X<sub>6</sub>, X<sub>7</sub> son independientemente entre sí C, N u O,

20 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente entre sí: H, Hal, -OR', -NHR', alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcanoílo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)carbonilo y (alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)carbonilo, en los que R' es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> son independientemente entre sí: H, formilo, iminometilo, nitroso, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcanoílo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcanoílo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> halosustituido,

R<sub>6</sub> es H, CN, Hal, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcanoílo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)carbonilo o (alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)carbonilo,



R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> son independientemente entre sí: H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal o NO<sub>2</sub> y en el que uno o más de los grupos CH<sub>2</sub> no adyacentes, embebidos, pueden ser reemplazados independientemente por -O-, -CO-, -CO-O-, -CO-NR'-, -CH=CH-, -C≡C-,

5 S<sub>2</sub>, S<sub>3</sub> son independientemente entre sí un enlace sencillo o una unidad espaciadora, tal como alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal o NO<sub>2</sub> y en el que uno o más de los grupos CH<sub>2</sub> no adyacentes pueden ser reemplazados independientemente por -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -NR'-, -N=, -NR'-CO-, -CO-NR'-, -NR'-CO-O-, -O-CO-NR'-, -NR'-CO-NR'-, -CH=CH-, -C≡C-, -S-, -SO<sub>3</sub>R'-, -PR'- o un anillo aromático de cinco o seis miembros, que está no sustituido o sustituido con CN, Hal, NO<sub>2</sub>, COR' o COOR', en los que R' representa H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o una combinación de los mismos,

10 Ar<sub>1</sub> es un triazol o un tetrazol,

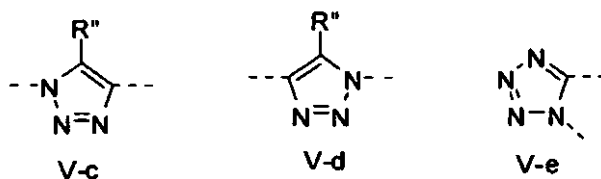
m es 0 ó 1,

p es 0, 1 ó 2 y

q tiene un valor de 1 a 7.

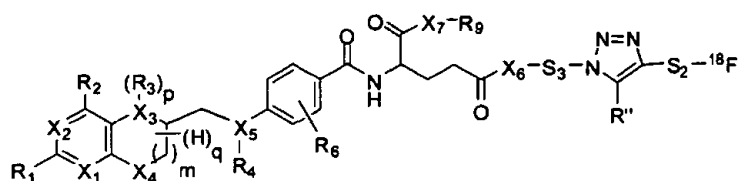
15 14. Un compuesto según la reivindicación 13, en el que S<sub>2</sub> y S<sub>3</sub> son independientemente entre sí un enlace sencillo o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal o NO<sub>2</sub> o un anillo aromático de cinco o seis miembros, que está no sustituido o sustituido con CN, Hal, NO<sub>2</sub>, COR' o COOR', en los que R' representa H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

15. Un compuesto según las reivindicaciones 13 ó 14, en el que Ar<sub>1</sub> se selecciona de las fórmulas V-c, V-d y V-e:

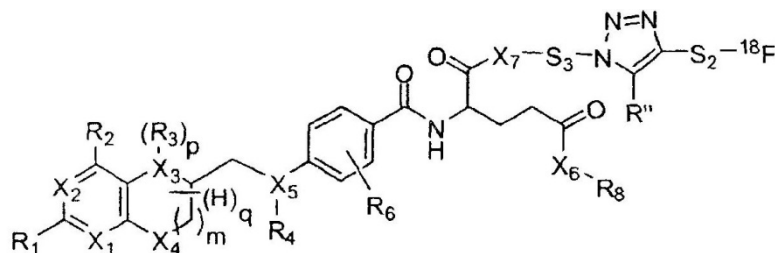


20 en las que las líneas de puntos representan sitios de unión a los grupos espaciadores y R'' es H, Hal, NH-COR', NH-SO<sub>2</sub>R', CO<sub>2</sub>R', COR', en los que R' representa H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal, OH, NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, SH, CO<sub>2</sub>H o NO<sub>2</sub> o un anillo aromático de cinco o seis miembros, que está no sustituido o sustituido con CN, Hal, NO<sub>2</sub>, COR' o COOR', en los que R' representa H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o una combinación de los mismos.

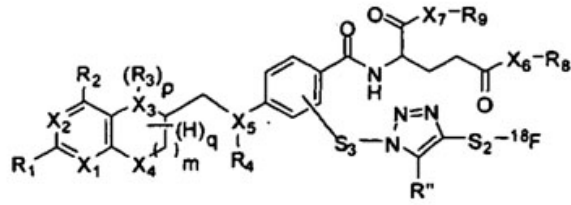
25 16. Un compuesto según cualquier reivindicación precedente, de las fórmulas VIIa a VIIf u VIIa a VIIIf,



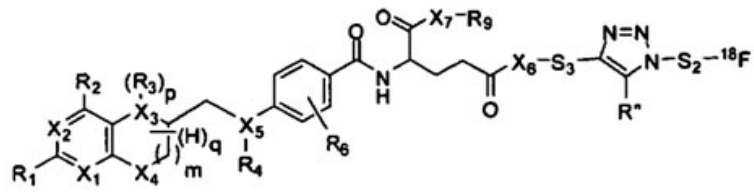
VIIa



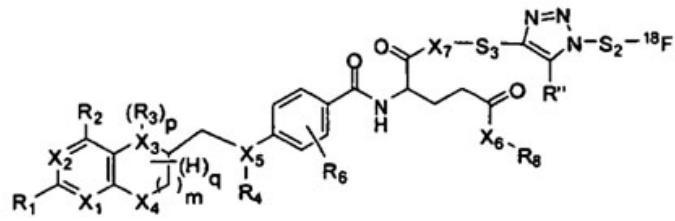
VIIb



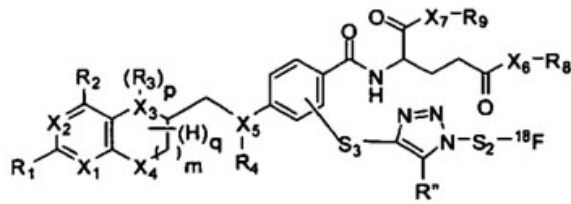
VIIc



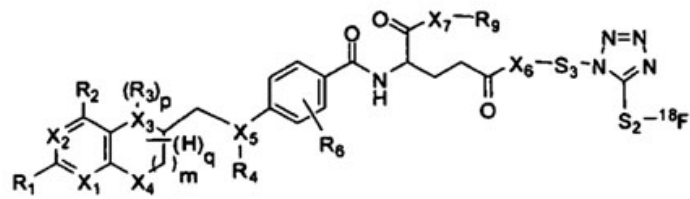
VIIId



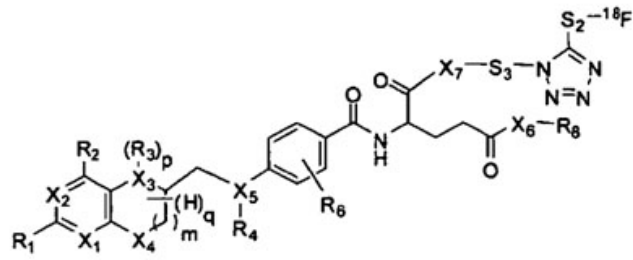
VIIe



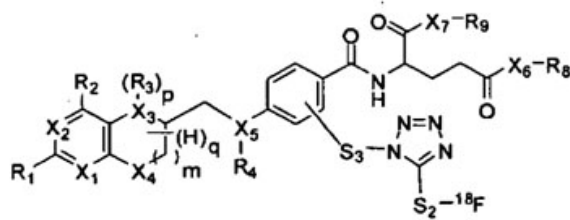
VIIIf



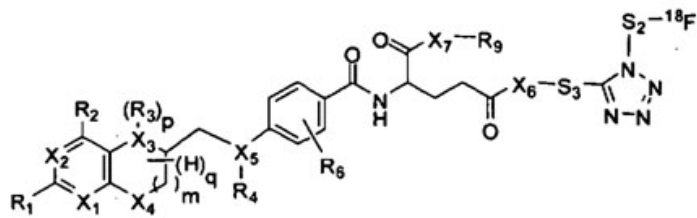
VIIIa



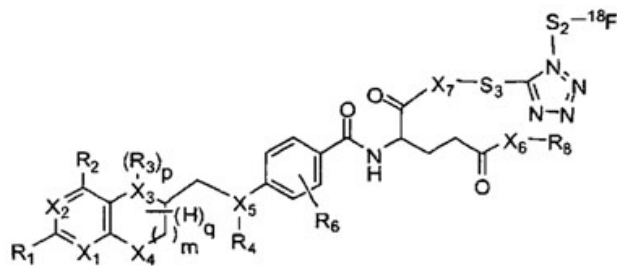
VIIIb



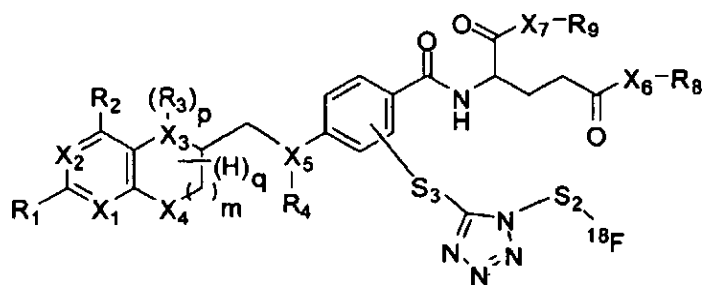
VIIIc



VIId



VIIIe



VIII f

en las que:

$X_1$  a  $X_5$  son independientemente entre sí C o N,

5  $X_6, X_7$  son independientemente entre sí C, N u O,

$R_1, R_2$  son independientemente entre sí: H, Hal,  $-OR'$ ,  $-NHR'$ , alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcanoílo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenoilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alquinoilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)carbonilo y (alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)carbonilo, en los que R' es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

10  $R_3, R_4$  son independientemente entre sí: H, formilo, iminometilo, nitroso, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcanoílo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcanoílo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> halosustituído,

$R_6$  es H, CN, Hal, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcanoílo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenoilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alquinoilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) carbonilo o (alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)carbonilo,

15  $R_8, R_9$  son independientemente entre sí H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal o NO<sub>2</sub> y en el que uno o más de los grupos CH<sub>2</sub> no adyacentes, embebidos, pueden ser reemplazados independientemente por  $-O-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO-O-$ ,  $-CO-NR'-$ ,  $-CH=CH-$ ,  $-C\equiv C-$ ,

20  $S_2, S_3$  son independientemente entre sí un enlace sencillo o una unidad espaciadora, tal como alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal o NO<sub>2</sub> y en el que uno o más de los grupos CH<sub>2</sub> no adyacentes pueden ser reemplazados independientemente por  $-O-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO-O-$ ,  $-O-CO-$ ,  $-NR'-$ ,  $-N=$ ,  $-NR'-CO-$ ,  $-CO-NR'-$ ,  $-NR'-CO-O-$ ,  $-O-CO-NR'-$ ,  $-NR'-CO-NR'-$ ,  $-CH=CH-$ ,  $-C\equiv C-$ ,  $-S-$ ,  $-SO_3R'-$ ,  $-PR'-$  o un anillo aromático de cinco o seis miembros, que está no sustituido o sustituido con CN, Hal, NO<sub>2</sub>, COR' o COOR', en los que R' representa H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o una combinación de los mismos,

25 R'' es H, Hal, NH-COR', NH-SO<sub>2</sub>R', CO<sub>2</sub>R', COR' o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal, OH, NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, SH, CO<sub>2</sub>H o NO<sub>2</sub> o un anillo aromático de cinco o seis miembros, que está no sustituido o sustituido con CN, Hal, NO<sub>2</sub>, COR' o COOR', en los que R' representa H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y

m es 0 ó 1,

p es 0, 1 ó 2 y

q tiene un valor de 1 a 7.

30 17. Un compuesto según cualquier reivindicación precedente, en el que  $R_1$  y  $R_2$  son independientemente entre sí H, alquilo,  $-OR'$ ,  $-NHR'$ , en los que R' representa H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

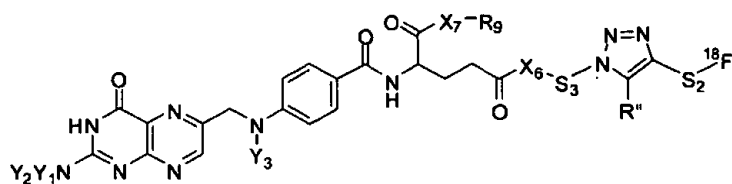
18. Un compuesto según cualquier reivindicación precedente, en el que  $R_3$  es H, formilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> o alcanoílo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>.

19. Un compuesto según cualquier reivindicación precedente, en el que  $R_4$  es H, nitroso, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> o alcanoílo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>.

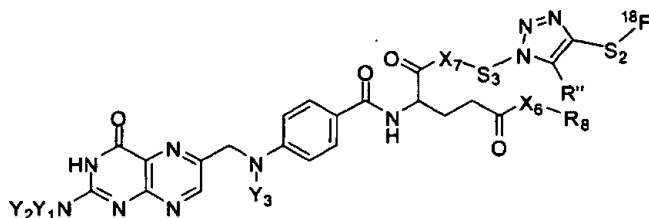
35 20. Un compuesto según cualquier reivindicación precedente, en el que  $R_5$  es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcanoílo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)carbonilo o (alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)carbonilo.

21. Un compuesto según cualquier reivindicación precedente, en el que  $R_6$  es H, CN, Hal, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcanoílo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> o (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)carbonilo.

22. Un compuesto según cualquier reivindicación precedente, con las fórmulas IX, IXa, X o Xa,

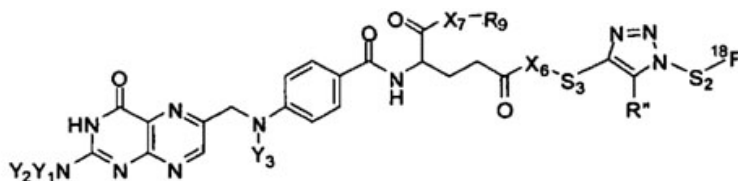


IX

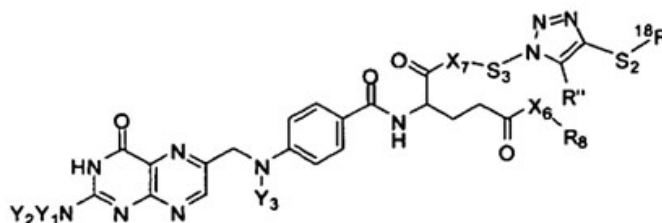


IXa

5



X



Xa

en las que:

$X_6, X_7$  son independientemente entre sí C, N u O,

10  $Y_1, Y_2$  se seleccionan independientemente entre sí de: H, formilo, alquilo  $C_1-C_{12}$  de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal o  $NO_2$  y en el que uno o más de los grupos  $CH_2$  no adyacentes, embebidos, pueden ser reemplazados independientemente por  $-O-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO-O-$ ,  $-CO-NR'$ ,  $-CH=CH-$ ,  $-C\equiv C-$ ,

15  $Y_3$  se selecciona de: H, formilo, nitroso, alquilo  $C_1-C_{12}$  de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal o  $NO_2$  y en el que uno o más de los grupos  $CH_2$  no adyacentes, embebidos, pueden ser reemplazados independientemente por  $-O-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO-O-$ ,  $-CO-NR'$ ,  $-CH=CH-$ ,  $-C\equiv C-$ ,

$R_8, R_9$  son independientemente entre sí H o alquilo  $C_1-C_{12}$  de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal o  $NO_2$  y en el que uno o más de los grupos  $CH_2$  no adyacentes, embebidos, pueden ser reemplazados independientemente por  $-O-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO-O-$ ,  $-CO-NR'$ ,  $-CH=CH-$ ,  $-C\equiv C-$ ,

20  $R''$  es H, Hal,  $NH-COR'$ ,  $NH-SO_2R'$ ,  $CO_2R'$ ,  $COR'$ , en los que  $R'$  representa H o alquilo  $C_1-C_6$  o alquilo  $C_1-C_{12}$  de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal, OH,  $NH_2$ ,  $SO_3H$ , SH,  $CO_2H$  o  $NO_2$  o un anillo aromático de cinco o seis miembros, que está no sustituido o sustituido con CN, Hal,  $NO_2$ ,  $COR'$  o  $COOR'$ , en los que  $R'$  representa H o alquilo  $C_1-C_6$  o una combinación de los mismos y

- 5  $S_2$ ,  $S_3$  son independientemente entre sí un enlace sencillo o una unidad espaciadora, tal como alquilo C1-C12 de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal o  $\text{NO}_2$  y en el que uno o más de los grupos  $\text{CH}_2$  no adyacentes pueden ser reemplazados independientemente por -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -NR'-, -NR'-CO-, -CO-NR'-, -NR'-CO-O-, -O-CO-NR'-, -NR'-CO-NR'-, -CH=CH-, -C≡C- o un anillo aromático de cinco o seis miembros, que está no sustituido o sustituido con CN, Hal,  $\text{NO}_2$ , COR' o COOR', en los que R' representa H o alquilo C1-C6 o una combinación de los mismos.
- 10 23. Un compuesto según la reivindicación 22, en el que  $S_2$  y  $S_3$  son independientemente entre sí alquilo C1-C8 de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido por al menos un CN, Hal o  $\text{NO}_2$  o un anillo aromático de cinco o seis miembros, que está no sustituido o sustituido con CN, Hal,  $\text{NO}_2$ , COR' o COOR', en los que R' representa H o alquilo C1-C6.
- 15 24. Un método para preparar un compuesto según la reivindicación 1, que comprende las etapas de (a) hacer reaccionar un ácido fólico azido-derivatizado con un alquino o sustituto de alquino marcado con  $^{18}\text{F}$  en una cicloadición 1,3 y (b) aislar el compuesto.
25. Método según la reivindicación 24, en el que el alquino o sustituto de alquino marcado con  $^{18}\text{F}$  se prepara en una reacción de desplazamiento haciendo reaccionar un alquino o sustituto de alquino provisto de un grupo saliente con fluoruro [ $^{18}\text{F}$ ] para proporcionar el alquino o sustituto de alquino marcado con  $^{18}\text{F}$ .
- 20 26. Un método para preparar un compuesto según la reivindicación 1, que comprende las etapas de (a) hacer reaccionar un ácido fólico derivatizado con un alquino o sustituto de alquino con una azida marcada con  $^{18}\text{F}$  en una cicloadición 1,3 y (b) aislar el compuesto.
27. Método según la reivindicación 26, en el que la azida marcada con  $^{18}\text{F}$  se prepara en una reacción de desplazamiento haciendo reaccionar una azida provista de un grupo saliente con fluoruro [ $^{18}\text{F}$ ] para proporcionar la azida marcada con  $^{18}\text{F}$ .
28. Método según las reivindicaciones 24 a 27, en el que la cicloadición se realiza o en condiciones térmicas o en presencia de un catalizador.
- 25 29. Método según la reivindicación 24, que comprende las etapas de (a) hacer reaccionar un alqu-1-ino (C2-C12) o sustituto del mismo, provisto de un grupo saliente adecuado, con fluoruro [ $^{18}\text{F}$ ] y (b) acoplar el producto obtenido con un ácido azido-fólico o derivado en una cicloadición 1,3-dipolar catalizada con Cu (I).
- 30 30. Método según la reivindicación 26, que comprende las etapas de (a) hacer reaccionar una azida (C1-C12), provista de un grupo saliente adecuado, con fluoruro [ $^{18}\text{F}$ ] y (b) acoplar el producto obtenido con un ácido fólico derivatizado con un alquínilo o sustituto del mismo en una cicloadición 1,3-dipolar catalizada con Cu (I).
31. Compuesto según las reivindicaciones 1 a 23, para uso en formación de imágenes para diagnóstico de una célula o población de células que expresa un receptor de folato in vitro o in vivo.
32. Compuesto según las reivindicaciones 1 a 23, para uso en la administración conveniente y eficaz a un individuo con necesidad de formación de imágenes para diagnóstico.
- 35 33. Compuesto según las reivindicaciones 1 a 23, para uso en un método para formación de imágenes para diagnóstico de una célula o población de células que expresa un receptor de folato, comprendiendo dicho método las etapas de administrar al menos un compuesto según las reivindicaciones 1 a 23 en una cantidad de imágenes para diagnóstico y obtener una imagen para diagnóstico de dicha célula o población de células.
- 40 34. Compuesto para uso según la reivindicación 33, en el que la imagen para diagnóstico se realiza de una célula o población de células que expresa un receptor de folato in vitro o in vivo.
35. Método para detección in vitro de una célula que expresa el receptor de folato en una muestra de tejido que incluye poner en contacto dicha muestra de tejido con un compuesto según las reivindicaciones 1 a 23 en cantidades eficaces y durante suficiente tiempo y condiciones para permitir que tenga lugar la unión y detectar tal unión por formación de imágenes por PET.
- 45 36. Compuesto según las reivindicaciones 1 a 23, para uso en un método de formación de imágenes para diagnóstico o control de un individuo que comprende las etapas de (i) administrar al menos un compuesto según las reivindicaciones 1 a 23 en una cantidad de imágenes para diagnóstico y (ii) realizar formación de imágenes para diagnóstico usando PET por detección de una señal de al menos dicho compuesto.
- 50 37. Compuesto según las reivindicaciones 1 a 23, para uso en un método para controlar el tratamiento del cáncer y enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias en un individuo que comprende las etapas de (i) administrar a un individuo con necesidad del mismo al menos un compuesto según las reivindicaciones 1 a 23 en una cantidad de imágenes para diagnóstico junto con un principio terapéuticamente activo y (ii) realizar formación de imágenes para diagnóstico usando PET por detección de una señal de al menos dicho compuesto para seguir el transcurso del

tratamiento de cáncer y enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias.

38. Compuesto según las reivindicaciones 36 ó 37, para uso junto con cualquier otro método de diagnóstico o tratamiento del cáncer y enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias.



Figura 1.

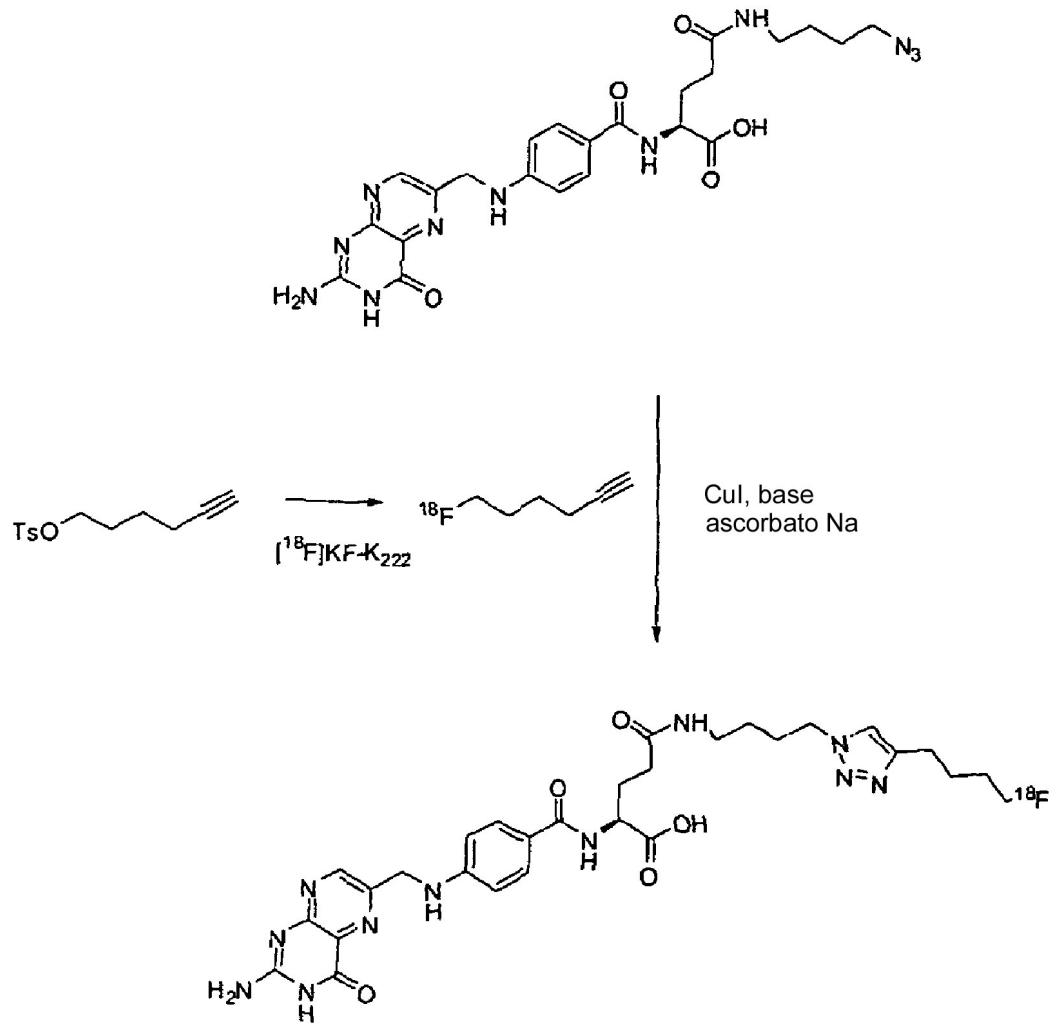


Figura 2.

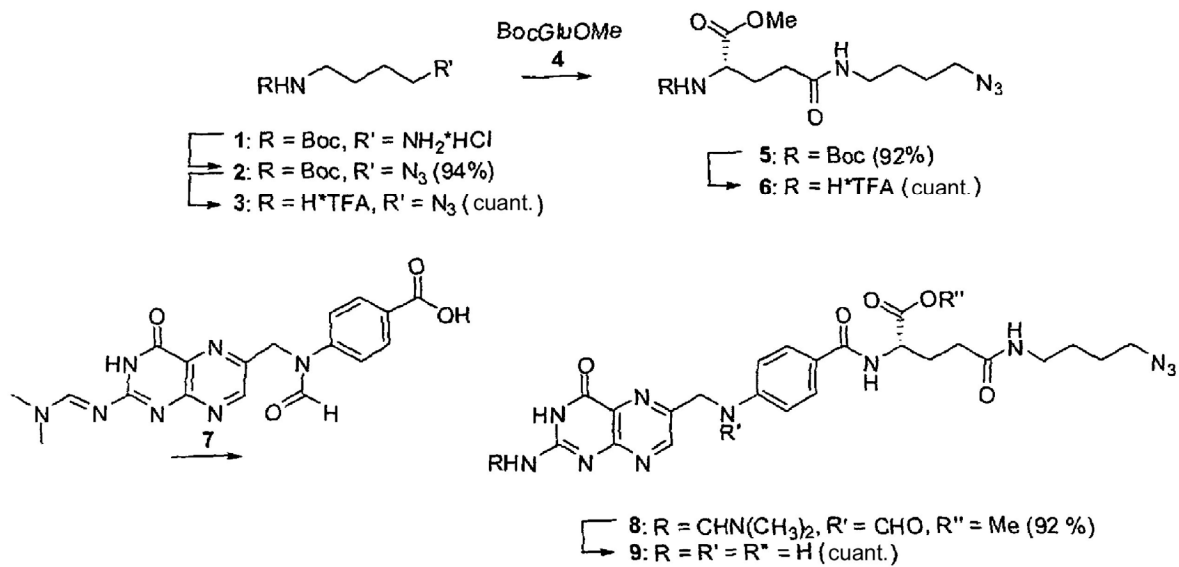


Figura 3.

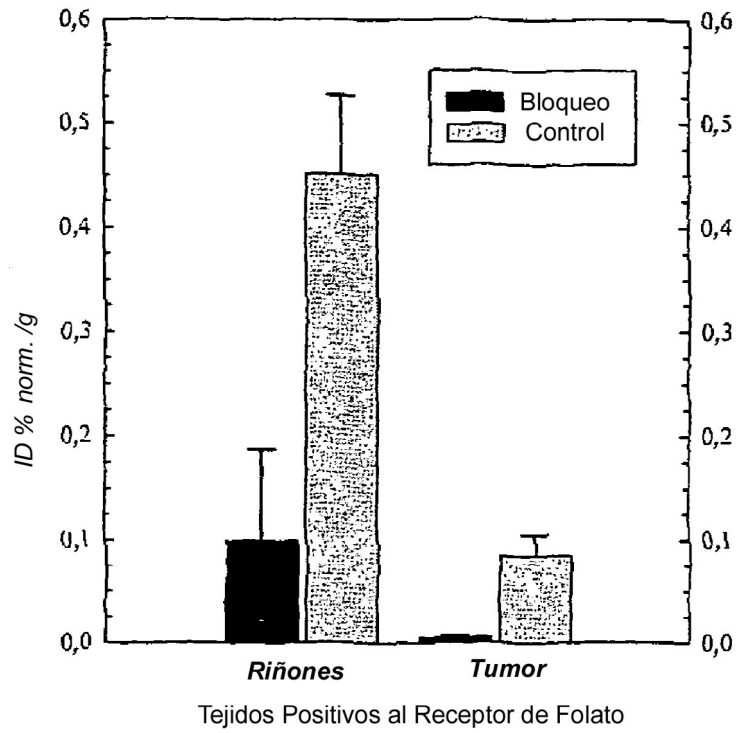


Figura 4.

