

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 252**

51 Int. Cl.:

A61K 51/04 (2006.01)

C07B 59/00 (2006.01)

A61K 101/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2011** **E 11802052 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.10.2014** **EP 2651457**

54 Título: **Ácidos grasos radioyodados**

30 Prioridad:

16.12.2010 GB 201021369

16.12.2010 US 423639 P

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

21.01.2015

73 Titular/es:

GE HEALTHCARE UK LIMITED (100.0%)
Amersham Place Little Chalfont
Buckinghamshire HP7 9NA, GB

72 Inventor/es:

AVORY, MICHELLE E;
WADSWORTH, HARRY JOHN y
NAIRNE, ROBERT JAMES DOMETT

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 527 252 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

Ácidos grasos radioyodados

Campo de la invención

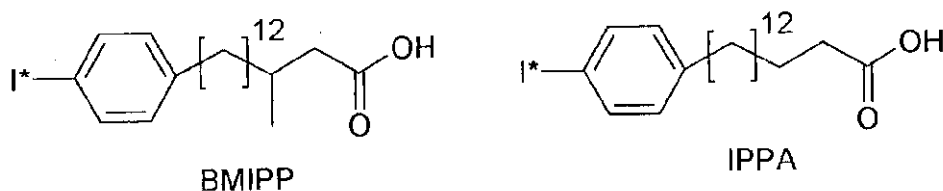
La presente invención proporciona nuevos ácidos grasos radioyodados. También se proporcionan métodos de preparación de dichos ácidos grasos radioyodados a partir de precursores no radiactivos, así como composiciones radiofarmacéuticas que comprenden tales ácidos grasos radioyodados. La invención proporciona también métodos de generación de imágenes in vivo usando los ácidos grasos radioyodados.

Antecedentes de la invención

En condiciones normales, el corazón humano obtiene más del 60% de su energía del metabolismo oxidativo de ácidos grasos de cadena larga. En el miocardio isquémico, sin embargo, se suprime el metabolismo oxidativo de ácidos grasos libres, y predomina el metabolismo anaeróbico de la glucosa. La generación de imágenes metabólicas puede proporcionar por lo tanto información útil en el diagnóstico y monitorización de varias formas de enfermedad del corazón.

Se han marcado radiactivamente ácidos grasos con ^{11}C y ^{18}F para la generación de imágenes por PET, y con ^{123}I y $^{99\text{m}}\text{Tc}$ para la generación de imágenes radiofarmacéuticas por SPECT [Eckelman et al., J. Nucl. Cardiol., 14, S100-S109 (2007)]. Eckelman et al. enfatizan que marcar radiactivamente con un isótopo distinto de ^{11}C es de hecho marcar un análogo de ácido graso, y que se necesita tener cuidado de que el sustituyente no afecte a la capacidad del análogo para rastrear etapas importantes del camino metabólico.

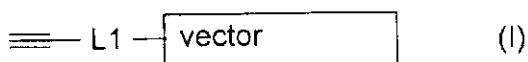
Taki et al [Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 34, S34-S48 (2007)] señalan que se encontró que los análogos de ácido graso radioyodado previos basados en sustituyentes de yodo-alquilo sufrían una significativa desionización metabólica in vivo. Los análogos de ácido graso radioyodado que incorporan restos yodo-fenilo tales como ^{123}I -BMIPP y ^{123}I -IPPA se han establecido, sin embargo, como agentes para tal generación de imágenes metabólicas (Taki et al., citada anteriormente):



en la que $\text{I}^* = ^{123}\text{I}$.

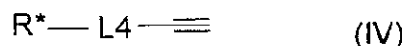
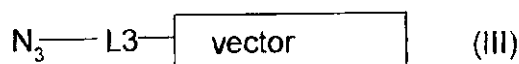
Las aplicaciones de la "química click" en investigación biomédica, incluyendo radioquímica, han sido revisadas por Nwe et al. [Cancer Biother. Radiopharm., 24(3), 289-302 (2009)]. Como se mencionó aquí, el principal interés ha sido en el radioisótopo ^{18}F (y en menor medida ^{11}C) para PET, más los enfoques "click para el quelato" para radiometales apropiados para la generación de imágenes por SPECT tales como $^{99\text{m}}\text{Tc}$ o ^{111}In . El marcado click con ^{18}F de péptidos diana, que da productos que incorporan un triazol sustituido con ^{18}F -fluoroalquilo ha sido publicado por Li et al. [Bioconj. Chem., 18(6), 1987-1994 (2007)], y Hausner et al. [J. Med. Chem., 51(19), 5901-5904 (2008)].

El documento WO 2006/067376 describe un método para marcar una reacción que comprende un vector de un compuesto de fórmula (I) con un compuesto de fórmula (II):

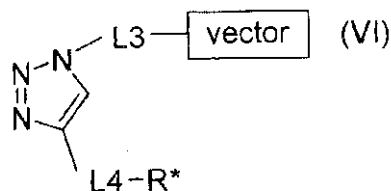
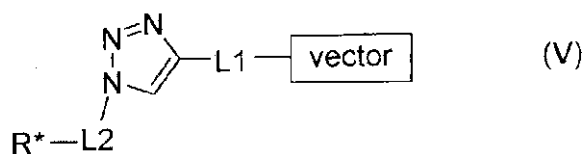


o,

un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV)



en presencia de un catalizador de Cu(I), para dar un conjugado de fórmula (V) o (VI) respectivamente:

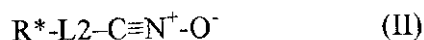
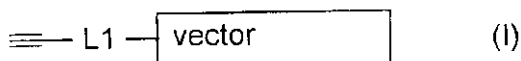


en la que L1, L2, L3, y L4 son cada uno grupos conectores;

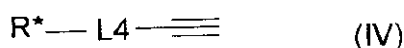
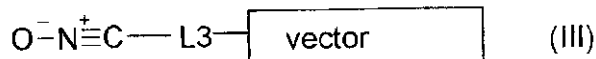
- 5 R* es un resto reportero que comprende un radionúclido.

R* del documento WO 2006/067376 es un resto reportero que comprende un radionúclido por ejemplo un radionúclido que emite positrones. Se dice que los radionúclidos que emiten positrones apropiados para este propósito incluyen ^{11}C , ^{18}F , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{124}I , ^{82}Rb , ^{68}Ga , ^{64}Cu y ^{62}Cu , de los cuales son preferidos ^{11}C y ^{18}F . Se dice que otros radionúclidos útiles incluyen ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{211}At , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, e ^{111}In .

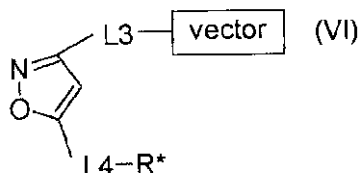
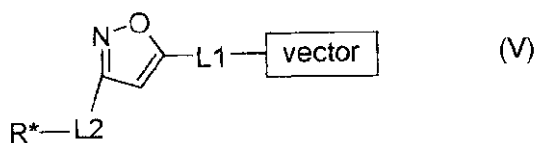
- 10 El documento WO 2007/148089 describe un método para radiomarcarse una reacción que comprende un vector de un compuesto de fórmula (I) con un compuesto de fórmula (II)



o un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV):



- 15 en presencia de un catalizador de Cu(I) para dar un conjugado de fórmula (V) o (VI), respectivamente:



en la que:

L1, L2, L3, y L4 son cada uno grupos conectores;

R* es un resto reportero que comprende un radionúclido.

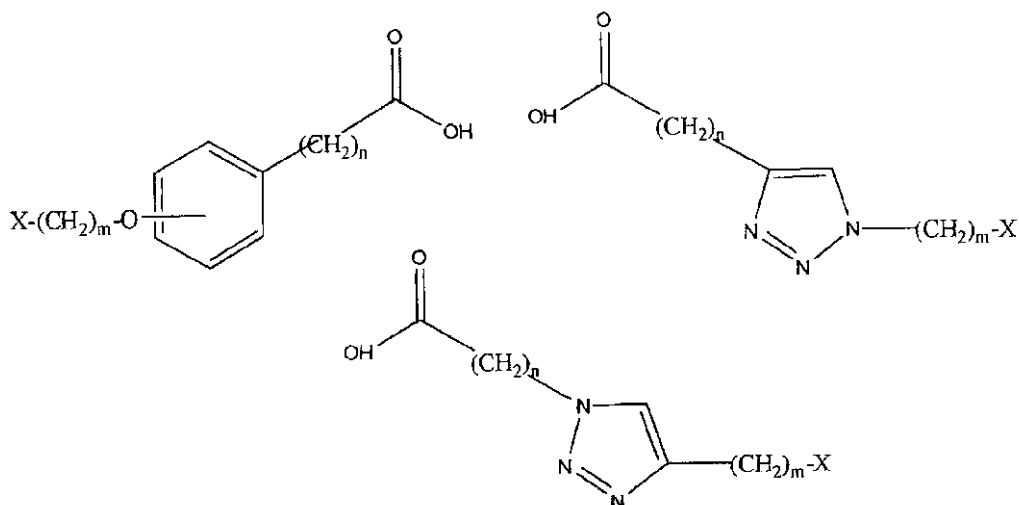
- 5 Tanto en el documento WO 2006/067376 como en el WO 2007/148089, se dice que los radionúclidos metálicos se incorporan apropiadamente a un agente quelante, por ejemplo, por incorporación directa por métodos conocidos por un experto en la técnica.

El documento WO 2006/116629 (Siemens Medical Solutions USA, Inc.) describe un método de preparación de un ligando o sustrato radiomarcado que tiene afinidad por una biomacromolécula diana, comprendiendo el método:

- 10 (a) hacer reaccionar un primer compuesto que comprende
- (i) una primera estructura molecular;
 - (ii) un grupo saliente;
 - (iii) un primer grupo funcional capaz de participar en una reacción de química click; y opcionalmente,
 - (iv) un conector entre el primer grupo funcional y la estructura molecular, con un reactivo radioactivo en condiciones
- 15 suficientes para desplazar el grupo saliente con un componente radiactivo del reactivo radioactivo para formar un primer compuesto radiactivo;
- (b) proporcionar un segundo compuesto que comprende
- (i) una segunda estructura molecular;
 - (ii) un segundo grupo funcional complementario capaz de participar en una reacción de química click con el primer
- 20 grupo funcional, en el que el segundo compuesto opcionalmente comprende un conector entre el segundo compuesto y el segundo grupo funcional;
- (c) hacer reaccionar el primer grupo funcional del primer compuesto radiactivo con el grupo funcional complementario del segundo compuesto vía una reacción de química click para formar el ligando o sustrato radiactivo; y
- 25 (d) aislar el ligando o sustrato radiactivo.

- El documento WO 2006/116629 enseña que el presente método es apropiado para uso con los radioisótopos ^{124}I , ^{18}F , ^{11}C , ^{13}N , y ^{15}O , siendo los radioisótopos preferidos: ^{18}F , ^{11}C , ^{123}I , ^{124}I , ^{127}I , ^{131}I , ^{76}Br , ^{64}Cu , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{90}Y , ^{67}Ga , ^{51}Cr , ^{192}Ir , ^{99}Mo , ^{153}Sm , y ^{201}Tl . El documento WO 2006/116629 enseña que otros radioisótopos que se pueden emplear incluyen ^{72}As , ^{74}As , ^{75}Br , ^{55}Co , ^{61}Cu , ^{67}Cu , ^{68}Ga , ^{68}Ge , ^{125}I , ^{132}I , ^{111}In , ^{52}Mn , ^{203}Pb y ^{97}Ru . El documento WO 2006/116629, sin embargo, no proporciona ninguna enseñanza específica de cómo aplicar el método a la radioionización de moléculas biológicas.
- 30

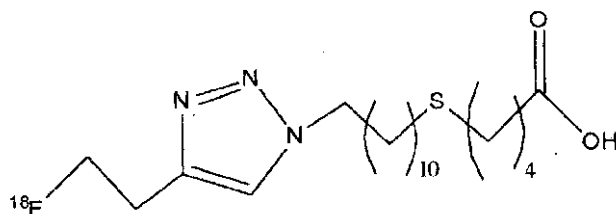
El documento WO 2010/129572 describe radiomarcadores para PET para generar imágenes del metabolismo y almacenamiento de ácidos grasos que tienen una de las siguientes fórmulas:



en la que n es 10-24, m es 1-10 y X es un halógeno.

El documento WO 2010/129572 enseña que por lo menos un átomo de las anteriores estructuras químicas puede ser un radionúclido, preferentemente un radioisótopo que emite positrones. El ^{18}F es el principal radioisótopo descrito. No se esperaría que las estructuras mostradas fuesen apropiadas para marcar con radioyodo, dado que si X fuera a ser yodo que requiere un grupo yodoalquilo, y se sabe que tales grupos son inestables con respecto a la desyodación in vivo.

Kim et al. [Bioconj. Chem., 20(6), 1139-1145 (2009)] describen análogos de ácido graso marcado con ^{18}F para generación de imágenes por PET de metabolismo miocárdico:



Los ^{18}F -ácidos grasos se prepararon vía cicloadición click, en la que un ^{18}F -alquino se copuló a un azido-ácido graso, para generar un anillo triazol.

La generación de imágenes por PET con ^{18}F típicamente requiere la disponibilidad de una instalación de ciclotrón en el mismo sitio que el hospital, dado que el ^{18}F tiene un corto periodo de semidesintegración (110 minutos) y el radiomarcador necesita ser sintetizado. La disponibilidad de cámaras apropiadas para la generación de imágenes por PET está consecuentemente mucho menos extendida que las cámaras para SPECT. Por lo tanto aún se necesitan ácidos grasos radioyodados alternativos apropiados para la generación de imágenes clínicas de rutina, especialmente que usan generación de imágenes radiofarmacéuticas por SPECT.

El mayor periodo de semidesintegración del ^{123}I comparado con el ^{18}F permite que el ciclotrón para su producción esté a más de un día de tiempo de transporte del usuario final. Esto hace posible que un único ciclotrón sea capaz de suministrar a un continente en lugar de a una ciudad, como es el caso con la producción de flúor ^{18}F .

La presente invención

La presente invención proporciona análogos de ácido graso radioyodado que comprenden anillos de triazol o isoxazol. Los anillos de triazol e isoxazol no se hidrolizan y son muy estables a la oxidación y reducción, lo que significa que el ácido graso marcado tiene mucha estabilidad in vivo. El anillo de triazol también es comparable a una amida en tamaño y polaridad. Los anillos de triazol e isoxazol de los ácidos grasos de Fórmula (I) de la presente invención no se espera que sean reconocidos por las enzimas de desyodación del tiroides que se sabe que metabolizan yodo-tirosina más rápidamente que yodobenceno, y de este modo se espera que sean suficientemente estables in vivo para la generación de imágenes radiofarmacéuticas y/o radioterapia.

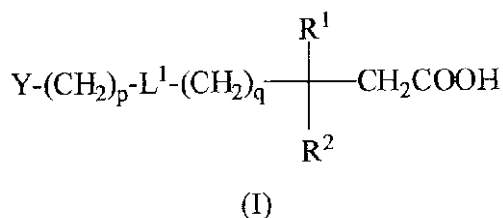
Cuando el isótopo de yodo es ^{123}I o ^{131}I , los ácidos grasos de la presente invención tienen la ventaja de que son apropiados para la generación de imágenes por SPECT, y por consiguiente tienen un más amplio potencial clínico

que los agentes de PET, debido a la mayor disponibilidad de cámaras gamma. Los análogos de ácido graso radioyodado se pueden sintetizar fácilmente usando química click, o precursores organometálicos. Se requieren condiciones de reacción suaves para la síntesis del enlace carbono-yodo y este permite que se radioyoden moléculas sensibles. En general la radiofluoración requiere condiciones mucho más forzadas convirtiéndola en

5

Descripción detallada de la invención

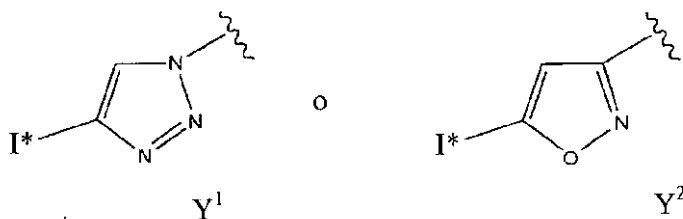
En un primer aspecto, la presente invención proporciona un ácido graso radioyodado de Fórmula (I):



en la que:

10 R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo de C_{1-2} ;

Y es grupo Y^1 o Y^2 :



p y q son cada uno independientemente números enteros de valor de 0 a 10 que se escogen de tal modo que $[p+q]$ está en el intervalo de 10 a 16;

15 L^1 es un grupo conector de fórmula $-(\text{A})_n-$ en la que n es un número entero de valor de 0 a 3, y cada grupo A se escoge independientemente de $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, y $-\text{C}_6\text{H}_4-$ con la condición de que L^1 no comprenda uniones $-\text{O}-\text{O}-$, $-\text{S}-\text{S}-$ o $-\text{O}-\text{S}-$;

I^* es un radioisótopo de yodo.

20 El término "radioyodado" tiene su significado convencional, es decir, un compuesto radiomarcado en el que el radioisótopo usado para el radiomarcaje es un radioisótopo de yodo. La expresión "radioisótopo de yodo" tiene su significado convencional, es decir, un isótopo del elemento yodo que es radiactivo. Tales radioisótopos radiactivos incluyen ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I y ^{131}I .

La expresión "ácido graso" tiene su significado convencional, es decir un ácido carboxílico alifático monobásico, que tiene típicamente por lo menos una cadena de 10 carbonos.

25 Aspectos preferidos

Los radioisótopos preferidos de yodo para su uso en la presente invención son aquellos apropiados para la generación de imágenes médicas in vivo usando PET o SPECT, preferentemente ^{123}I , ^{124}I , o ^{131}I , más preferentemente ^{123}I o ^{124}I , lo más preferentemente ^{123}I .

30 Un ácido graso radioyodado preferido del primer aspecto es cuando Y es Y^1 , es decir, el isótopo de radioyodo está unido a un anillo de triazol.

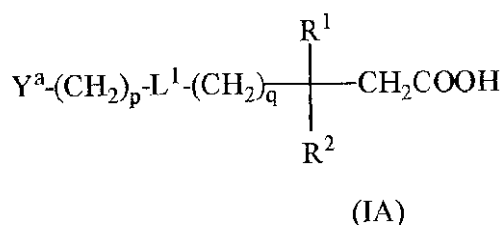
En la Fórmula (I), preferentemente por lo menos uno de R^1 y R^2 es un alquilo de C_{1-2} , más preferentemente metilo. Los más preferentemente, R^1 es CH_3 y R^2 es H.

En la Fórmula (I), L^1 se escoge preferentemente de $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$ y $-\text{S}-$. En la Fórmula (I), n es preferentemente 0. En la Fórmula (I), $[p+q]$ está preferentemente en el intervalo de 10 a 14. Cuando $n=0$, $[p+q]$ está preferentemente en el

35

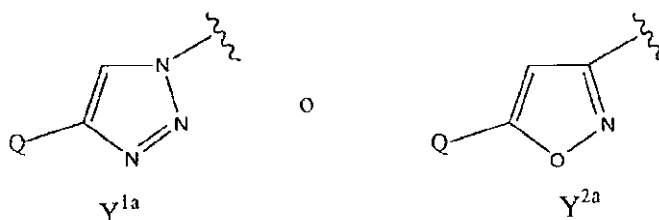
Los ácidos grasos radioyodados de Fórmula (I) se pueden obtener como se describe en el segundo y tercer aspecto (a continuación). El método de preparación del segundo aspecto (vía Precursor IA) es preferido, dado que comprende solo una sola etapa en la que están implicadas manipulaciones radiactivas (una reacción de yodometalación de una sola etapa) – minimizando de este modo la dosis de radiación al operador.

- 5 Dentro del alcance del primer aspecto está incluido un agente de generación de imágenes que comprende el ácido graso radioyodado de Fórmula (I). Por la expresión “agente de generación de imágenes” se entiende un compuesto apropiado para generar imágenes del cuerpo de un mamífero. Preferentemente, el mamífero es un cuerpo de mamífero intacto in vivo, y es más preferentemente un sujeto humano. Preferentemente, el agente de generación de imágenes se puede administrar al cuerpo del mamífero de una manera mínimamente invasiva, es decir, sin riesgo
- 10 substancial para la salud de sujeto mamífero cuando se lleva a cabo por un experto médico profesional. Tal administración mínimamente invasiva es preferentemente administración intravenosa en una vena periférica de dicho sujeto, sin necesidad de anestesia local o general. Los agentes de generación de imágenes del primer aspecto se usan preferentemente en forma de composiciones radiofarmacéuticas, como se describe en el cuarto aspecto (a continuación).
- 15 En un segundo aspecto, la presente invención un método de preparación del ácido graso radioyodado de Fórmula (I) del primer aspecto, en el que dicho método comprende:
- (i) la provisión de un precursor de Fórmula (IA)



en la que:

- 20 R^1 , R^2 , L^1 , p y q son como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6;
- Y^a es un grupo Y^{1a} o Y^{2a} :



en la que Q es $\text{R}_3\text{Sn}-$ o $\text{KF}_3\text{B}-$, en la que cada R^a es independientemente alquilo de C_{1-4} ;

- 25 (ii) la reacción de dicho precursor con ion yoduro radiactivo en presencia de un agente oxidante para dar el ácido graso radioyodado de Fórmula (I).

Las realizaciones preferidas de R^1 , R^2 , L^1 , p y q e I^* en el segundo aspecto son como se define en el primer aspecto.

En Y^a , cuando Q es $\text{KF}_3\text{B}-$, que corresponde a un derivado de trifluoroborato de potasio como se describe a continuación.

- 30 Por la expresión “agente oxidante” se entiende un oxidante capaz de oxidar el ion yodo para formar especies electrófilas (HOI , H_2OI), en las que el agente yodante activo es I^+ . Los agentes oxidantes apropiados se describen por Bolton [J. Lab. Comp. Radiopharm., 45, 485-528 (2002)], y Eersels et al. [J. Lab. Comp. Radiopharm., 48 241-257 (2005)] e incluyen ácido peracético y N-cloro-compuestos, tales como cloramina-T, iodogen, tubos de iodogen y succinimidas. Los agentes oxidantes preferidos son ácido peracético (que está comercialmente disponible) a pH ca. 4, y peróxido de hidrógeno/HCl acuoso a pH ca. 1. Los tubos de iodogen están comercialmente disponibles de
- 35 Thermo Scientific Pierce Protein Research Products.

Por la expresión “ion yoduro radiactivo” se entiende un radioisótopo de yodo (como se define anteriormente), en la forma química de ion yoduro (I^-).

Cuando Q es R^a_3Sn- , el método de radioyodación del tercer aspecto se lleva a cabo como se describe por Bolton [J. Lab. Comp. Radiopharm., 45, 485-528 (2002)] y Eersels et al. [J. Lab. Comp. Radiopharm., 48, 241-257 (2005)]. Los precursores de organotina se preparan como se describe por Ali et al. [Synthesis, 423-445 (1996)].

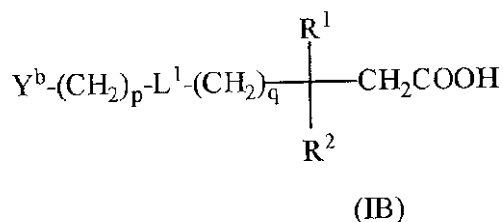
5 Cuando Q es KF_3B- , el método de reacción de radioyodación del tercer aspecto se puede llevar a cabo como se describe por Kabalka et al. [J. Lab. Comp. Radiopharm., 48, 359-362 (2005)], que usa ácido peracético como agente oxidante. Los precursores en los que Q es KF_3B- se pueden obtener del alquino correspondiente como se describe por Kabalka et al. [J. Lab. Comp. Radiopharm., 48, 359-362 (2005) y, J. Lab. Comp. Radiopharm., 49, 11-15 (2006)]. Se afirma que los precursores de trifluoroborato de potasio son sólidos cristalinos, que son estables tanto en el aire como en agua.

10 La reacción de radioyodación del segundo aspecto se puede efectuar en un disolvente apropiado, por ejemplo, acetonitrilo, un alcohol alquílico de C_{1-4} , dimetilformamida, tetrahidrofurano (THF), o dimetilsulfóxido, o sus mezclas, o sus mezclas acuosas, o en agua. También se pueden usar tampones acuosos. El pH dependerá del oxidante usado, y típicamente será un pH de 0 a 1 cuando, por ejemplo, se usa peróxido de hidrógeno/ácido acuoso o en el intervalo de pH 6-8 cuando se usa iodogen o tubos de iodogen. La temperatura de la reacción de radioyodación es
15 preferentemente de 10 y 60°C, más preferentemente de 15 a 50°C, lo más preferentemente a temperatura ambiente (típicamente 15-37°C). Se pueden usar convenientemente disolventes orgánicos tales como acetonitrilo o THF y/o el uso de temperaturas más elevadas para solubilizar cualquier precursor de Fórmula (IB) que es poco soluble en agua.

20 El precursor de Fórmula (IA) es apropiadamente no radiactivo, de modo que se puede preparar y purificar por medios convencionales sin la necesidad de precauciones de seguridad de manejo de la radiación.

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un método para la preparación del ácido graso radioyodado de Fórmula (I) como se define en el primer aspecto, en el que dicho método comprende:

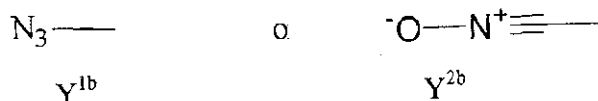
(i) la provisión de un precursor de Fórmula (IB)



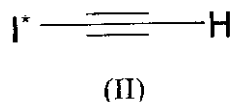
25 en la que:

R^1 , R^2 , L^1 , p y q son como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6;

Y^b es un grupo Y^{1b} o Y^{2b} :



(ii) la reacción de dicho precursor con un compuesto de Fórmula (II):



30 en presencia de un catalizador de cicloadición click, para dar el ácido graso radioyodado de Fórmula (I) vía cicloadición click,

en la que I^* es un radioisótopo de yodo, como se define en la reivindicación 1 o la reivindicación 2.

En la Fórmula (IB), Y puede ser un sustituyente de azida ($Y=Y^{1a}$), o un sustituyente de óxido de isonitrilo ($Y=Y^{2a}$).

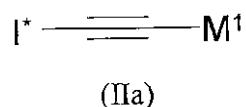
35 Las realizaciones preferidas de R^1 , R^2 , L^1 , p y q e I^* en el tercer aspecto son como se define en el primer aspecto.

Por la expresión "catalizador de cicloadición click" se entiende un catalizador que se sabe que cataliza la reacción de

cicloadición click (alquino más azida) o click (alquino más óxido de isonitrilo). Tales catalizadores apropiados son conocidos en la técnica para su uso en reacciones de cicloadición click. Tales catalizadores preferidos incluyen Cu(I), y se describen a continuación. Se describen detalles adicionales de catalizadores apropiados por Wu and Fokin [Aldrichim. Acta, 40(1), 7-17 (2007)] y Meldal and Tornøe [Chem. Rev., 108, 2952-3015 (2008)]. Las aplicaciones de la "química click" en investigación biomédica, incluyendo radioquímica, han sido revisadas por Nwe et al. [Cancer Biother. Radiopharm., 24(3), 289-302 (2009)].

Un catalizador de cicloadición click preferido comprende Cu(I). El catalizador de Cu(I) está presente en una cantidad suficiente para que progrese la reacción, típicamente en una cantidad catalítica o en exceso, tal como de 0,02 a 1,5 equivalentes molares con relación al compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib). Los catalizadores de Cu(I) incluyen sales de Cu(I) tales como CuI o $[\text{Cu}(\text{NCCH}_3)_4][\text{PF}_6]$, pero ventajosamente se pueden usar sales de Cu(II) tales como sulfato de cobre (II) en presencia de un agente reductor para generar Cu(I) in situ. Los agentes reductores apropiados incluyen, ácido ascórbico o una de sus sales, por ejemplo, ascorbato de sodio, hidroquinona, cobre metálico, glutatión, cisteína, Fe^{2+} , o Co^{2+} . El Cu(I) está también intrínsecamente presente sobre la superficie de partículas de cobre elemental, de este modo se puede usar también como catalizador cobre elemental, por ejemplo, en la forma de polvo o gránulos. El cobre elemental, con un tamaño de partícula controlado es una fuente preferida de catalizador de Cu(I). Uno de tales catalizadores más preferido es cobre elemental en forma de polvo de cobre, que tiene un tamaño de partícula en el intervalo de 0,001 a 1 mm, preferentemente de 0,1 mm a 0,7 mm, más preferentemente alrededor de 0,4 mm. Alternativamente, se puede usar alambre de cobre enrollado con un diámetro en el intervalo de 0,01 a 1,0 mm, preferentemente de 0,05 a 0,5 mm, y más preferentemente con un diámetro de 0,1 mm. El catalizador de Cu(I) se puede usar opcionalmente en presencia de batofenantrolina, que se usa para estabilizar Cu(I) en química click.

En el método del tercer aspecto, el compuesto de Fórmula (II) se puede generar opcionalmente in situ por desprotección de un compuesto de Fórmula (IIa):



en la que M^1 es un grupo protector de alquino, e I^* es como se define para la Fórmula (II).

Los aspectos preferidos de I^* en la Fórmula (IIa), son como se describe para la Fórmula (II).

Por la expresión "grupo protector" se entiende un grupo que inhibe o suprime reacciones químicas indeseables, pero que está diseñado para ser suficientemente reactivo que se pueda escindir del grupo funcional en cuestión en condiciones suficientemente suaves que no modifican el resto de la molécula. Después de la desprotección se obtiene el producto deseado. Los grupos protectores de alquino apropiados se describen en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, Capítulo 8, páginas 927-933, 4th edición (John Wiley & Sons, 2007), e incluye: un grupo trialkilsililo en el que cada grupo alquilo es independientemente alquilo de C_{1-4} ; un grupo arildialkilsililo en el que el grupo arilo es preferentemente bencilo o bifenilo y los grupos alquilo son cada uno independientemente alquilo de C_{1-4} , hidroximetilo o 2-(2-hidroxipropilo). Uno preferido de tal grupo protector es trimetilsililo. Los yodoalquinos protegidos de Fórmula (IIa) tienen las ventajas de que la volatilidad del yodoalquino radioactivo se puede controlar, y de que el deseado alquino de Fórmula (II) se puede generar de una manera controlada in situ de modo que se maximiza la eficiencia de la reacción con el precursor de Fórmula (IA).

El método de cicloadición click del segundo aspecto se puede efectuar en un disolvente apropiado, por ejemplo, acetonitrilo, un alcohol alquílico de C_{1-4} , dimetilformamida, tetrahidrofurano, o dimetilsulfóxido, o mezclas acuosas de cualquiera de ellos, o en agua. Se pueden usar tampones acuosos en el intervalo de pH 4-8, más preferentemente 5-7. La temperatura de reacción es preferentemente de 5 y 100°C, más preferentemente de 75 a 85°C, lo más preferentemente a temperatura ambiente (típicamente 15-37°C). La cicloadición click se puede llevar a cabo opcionalmente en presencia de una base orgánica, como se describe por Meldal and Tornøe [Chem. Rev. 108, 2952, Tabla 1 (2008)].

Un precursor preferido de Fórmula (IB) tiene $\text{Y}^b = \text{Y}^{1b}$. Una razón es que los óxidos de isonitrilo son típicamente menos estables que las azidas. Consecuentemente, mientras que la azida de Fórmula (IB, $\text{Y}^b = \text{Y}^{1b}$) se puede aislar y purificar, el óxido de isonitrilo de Fórmula (IB, $\text{Y}^b = \text{Y}^{2b}$) necesitará típicamente ser generado in situ.

El compuesto precursor no radiactivo de Fórmula (IB), en la que Y^b es Y^{1b} (derivados azido) se puede preparar por:

(i) reacción del correspondiente bromo-ácido graso con azida de sodio;

(ii) conversión del correspondiente hidroxi-ácido graso a un derivado de tosilato o mesilato, y subsecuente reacción con azida de sodio.

Se proporcionan detalles adicionales por Kim et al. [Bioconj. Chem., 20(6), 1139-1145 (2009)], y Kostiuk et al. [Meth.

Enzymol., 457, 149-165 (2009)]. Muchos ácidos grasos funcionalizados están comercialmente disponibles.

El compuesto precursor no radiactivo de Fórmula (IB), en la que Y^b es Y^{2b} (derivados de óxido de isonitrilo) se puede preparar por los métodos descritos por Ku et al. [Org. Lett., 3(26), 4185-4187 (2001)], y las referencias presentes. De este modo, se generan típicamente in situ por tratamiento de una alfa-haloaldoxima con una base orgánica tal como trietilamina. Un método preferido de generación, así como las condiciones para la subsecuente ciclación click al isoxazol deseado se describe por Hansen et al. [J. Org. Chem., 70(19), 7761-7764 (2005)]. Hansen et al. generan la deseada alfa-haloaldoxima in situ por reacción de la correspondiente aldoxima con cloramina-T trihidrato, y a continuación desclorando esta con hidróxido de sodio. La aldoxima correspondiente se prepara haciendo reaccionar el correspondiente aldehído con hidrocloreuro de hidroxilamina a pH 9-10. Véase también K.B.G. Torsell Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis [VCH, New York (1988)]. Los ácidos grasos funcionalizados con Ω -aldehído son fácilmente accesibles por la oxidación del correspondiente alcohol en una oxidación de Swern. Los alcoholes generalmente están comercialmente disponibles pero también están accesibles por oxidación con ozono al ozónido del ácido graso insaturado correspondiente seguida de reducción con borohidruro al alcohol. Una muy amplia gama de ácidos grasos insaturados está disponible de fuentes de productos naturales.

Incluida dentro del alcance de este tercer aspecto está la opción de usar un precursor de aldoxima, en el que en lugar de Y^{2b} , Y^b se escoge que sea $(HO)N=CH-$, de modo que el óxido de isonitrilo ($Y^b=Y^{2b}$) se genera in situ. Las etapas implicadas se pueden llevar a cabo secuencialmente sin preparación. El óxido de nitrilo resultante no es particularmente estable y lo mejor es usarlo inmediatamente, preferentemente in situ sin preparación.

Los métodos de preparación del segundo y tercer aspecto se llevan a cabo preferentemente de una manera aséptica, tal que el producto de Fórmula (I) se obtiene en forma de composición radiofarmacéutica. De este modo, el método se lleva a cabo en condiciones de fabricación aséptica para dar el producto radiofarmacéutico no pirógeno estéril. Se prefiere, por lo tanto, que los componentes clave, especialmente cualquier parte del aparato que está en contacto con el producto de Fórmula (I) (por ejemplo, viales y tubos de transferencia) sean estériles. Los componentes y reactivos se pueden esterilizar por métodos conocidos en la técnica, que incluyen: filtración estéril, esterilización terminal usando, por ejemplo, irradiación gamma, tratamiento en autoclave, calor seco o tratamiento químico (por ejemplo, con óxido de etileno). Se prefiere esterilizar los componentes no radiactivos anteriormente, de modo que se necesite llevar a cabo el mínimo número de manipulaciones del producto radiofarmacéutico radioyodado. Como precaución, sin embargo, se prefiere incluir por lo menos una etapa final de filtración estéril.

Los precursores de Fórmula (IA) o (IB), y otros reactantes, reactivos y disolventes se suministran cada uno en viales o recipientes apropiados que comprenden un recipiente sellado que permite el mantenimiento de la integridad estéril y/o seguridad radiactiva, más opcionalmente un gas de espacio en cabeza inerte (por ejemplo, nitrógeno o argón), permitiendo la adición y retirada de disoluciones con jeringuilla o cánula. Uno de tales recipientes preferidos es un vial sellado con septo, en el que el cierre impermeable al gas se engasta con una cápsula (típicamente de aluminio). El cierre es apropiado para una única o múltiple perforación con una aguja hipodérmica (por ejemplo, un cierre de sello de septo engastado) manteniendo la integridad estéril. Tales recipientes tienen la ventaja adicional de que el cierre puede soportar el vacío si se desea (por ejemplo, para cambiar el gas del espacio en cabeza o desgasificar las disoluciones), y soportar los cambios de presión tales como reducciones de presión sin permitir el ingreso de gases atmosféricos externos, tales como oxígeno o vapor de agua. El recipiente de reacción se escoge apropiadamente de tales recipientes, y sus realizaciones preferidas. El recipiente de reacción está hecho preferentemente de un plástico biocompatible (por ejemplo, PEEK).

Cuando el ácido graso radioyodado se usa como composición farmacéutica, el método del segundo y tercer aspecto se lleva a cabo preferentemente usando un aparato sintetizador automatizado. Por la expresión "sintetizador automatizado" se entiende un módulo automatizado basado en el principio de operaciones unitarias como se describe por Satyamurthy et al. [Clin. Positr. Imag., 2(5), 233-253 (1999)]. La expresión "operaciones unitarias" quiere decir que los procedimientos complejos se reducen a una serie de operaciones o reacciones simples, que se pueden aplicar a una gama de materiales. Tales sintetizadores automatizados se prefieren para el método de la presente invención especialmente cuando se desea un producto radiofarmacéutico. Están comercialmente disponibles de varios suministradores [Satyamurthy et al., anteriormente], que incluyen: GE Healthcare; CTI Inc; Ion Beam Applications S.A. (Chemin du Cyclotron 3, B-1348 Louvain-La-Neuve, Belgium); Raytest (Germany) y Bioscan (USA).

Los sintetizadores automatizados comerciales también proporcionan recipientes apropiados para el residuo líquido radiactivo generado como resultado de la preparación radiofarmacéutica. Los sintetizadores automatizados no están típicamente provistos de escudo de radiación, dado que están diseñados para ser empleados en una celda de trabajo radiactiva apropiadamente configurada. La celda de trabajo radiactiva proporciona un escudo de radiación apropiado para proteger al operador de la dosis de radiación potencial, así como ventilación para retirar vapores químicos y/o radiactivos. El sintetizador automatizado preferentemente comprende un casete.

Por el término "casete" se entiende una pieza del aparato diseñada para encajar retirable e intercambiabilmente en un aparato sintetizador automatizado (como se define a continuación), de un modo tal que el movimiento mecánico de las partes móviles del sintetizador controla el funcionamiento del casete desde fuera del casete, es decir, externamente. Los casetes apropiados comprenden un conjunto lineal de válvulas, cada una unida a un puerto en el

que se pueden unir reactivos o viales, por perforación con aguja de un vial sellado con septo invertido, o por juntas unidas herméticamente. Cada válvula tiene una unión macho-hembra que se conecta con un brazo móvil correspondiente del sintetizador automatizado. La rotación externa del brazo de este modo controla la abertura o cierre de la válvula cuando el casete se une al sintetizador automatizado. Las partes móviles adicionales del sintetizador automatizado están diseñadas para golpear en las puntas del émbolo de la jeringuilla, y de este modo elevar o hundir los barriles de las jeringuillas.

El casete es versátil, teniendo típicamente varias posiciones en las que se pueden unir los reactivos, y varias apropiadas para la unión de viales de jeringuilla de reactivos o cartuchos cromatográficos (por ejemplo, extracción de fase sólida, SPE). El casete siempre comprende un recipiente de reacción. Tales recipientes de reacción son preferentemente de 1 a 10 cm³, lo más preferentemente de 2 a 5 cm³ de volumen y están configurados de tal modo que 3 o más puertos del casete están conectados a ellos, para permitir la transferencia de reactivos o disolventes de varios puertos en el casete. Preferentemente el casete tiene de 15 a 40 válvulas en un conjunto lineal, lo más preferentemente de 20 a 30, siendo 25 especialmente preferido. Las válvulas del casete son preferentemente cada una idéntica, y lo más preferentemente son válvulas de 3 vías. Los casetes de la presente invención están diseñados para que sean apropiados para la fabricación radiofarmacéutica y se fabrican por lo tanto de materiales que son de grado farmacéutico e idealmente también son resistentes a la radiolisis.

Los sintetizadores automatizados preferidos de la presente invención son aquellos que comprenden un casete desechable o de un solo uso que comprende todos los reactivos, recipientes de reacción y aparatos necesarios para llevar a cabo la preparación de un lote dado de producto radiofarmacéutico radioyodado. El casete quiere decir que el sintetizador automatizado tiene la flexibilidad para ser capaz de preparar varios productos radiofarmacéuticos marcados con radioyodo diferentes con mínimo riesgo de contaminación cruzada, cambiando simplemente el casete. El planteamiento del casete tiene también la ventaja de: disposición simplificada, por consiguiente, riesgo reducido de error del operador; cumplimiento mejorado de la GMP (buena práctica de fabricación); capacidad de multi-rastreador; rápido cambio entre fases de producción; chequeo de diagnóstico automatizado pre-fase del casete y reactivos; chequeo cruzado de código de barras automatizado de reactivos químicos vs la síntesis que se va a llevar a cabo; trazabilidad del reactivo; único uso y por consiguiente sin riesgo de contaminación cruzada, resistencia a la manipulación y abuso.

En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona una composición radiofarmacéutica que comprende una cantidad efectiva del ácido graso radioyodado de Fórmula (I) como se define en el primer aspecto, junto con un medio portador biocompatible.

Las realizaciones preferidas del ácido graso radioyodado de Fórmula (I) en el cuarto aspecto son como se define en el primer aspecto.

El "medio portador biocompatible" comprende uno o más adyuvantes, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Es preferentemente un fluido, especialmente un líquido, en el que el ácido graso radioyodado de Fórmula (I) está suspendido o disuelto, de tal modo que la composición es fisiológicamente tolerable, es decir, se puede administrar al cuerpo de mamífero sin toxicidad o molestias injustificadas. El medio portador biocompatible es apropiadamente un líquido portador inyectable tal como agua para inyección libre de pirógenos estéril; una disolución acuosa tal como disolución salina (que se puede equilibrar ventajosamente de modo que el producto final para inyección es isotónico o no hipotónico); una disolución acuosa de una o más sustancias de ajuste de la tonicidad (por ejemplo, sales de cationes de plasma con contraiones biocompatibles), azúcares (por ejemplo, glucosa o sacarosa), alcoholes de azúcar (por ejemplo, sorbitol o manitol), glicoles (por ejemplo, glicerol), u otros materiales de polialcohol no iónico (por ejemplo, polietilenglicoles, propilenglicoles y similares). El medio portador biocompatible puede comprender también disolventes orgánicos biocompatibles tales como etanol. Tales disolventes orgánicos son útiles para solubilizar más compuestos lipófilos o formulaciones. Preferentemente el medio portador biocompatible es agua para inyección libre de pirógenos, disolución salina isotónica o una disolución acuosa de etanol. El pH del medio portador biocompatible para inyección intravenosa está apropiadamente en el intervalo de 4,0 a 10,5.

En un quinto aspecto, la presente invención proporciona el uso del precursor de Fórmula (IA) como se define en el segundo aspecto, o del precursor de Fórmula (IB) como se define en el tercer aspecto en fabricación del ácido graso radioyodado de Fórmula (I) como se define en el primer aspecto, o para la fabricación de la composición radiofarmacéutica del cuarto aspecto.

Las realizaciones preferidas del ácido graso radioyodado de Fórmula (I), precursor de Fórmula (IA) o de Fórmula (IB) en el uso del quinto aspecto, son como se define en el primer, segundo y tercer aspecto, respectivamente.

En un sexto aspecto, la presente invención proporciona el uso de un aparato sintetizador automatizado para llevar a cabo el método de preparación del segundo y tercer aspecto.

Las realizaciones preferidas de los precursores, métodos y sintetizador automatizado en el uso del sexto aspecto son como se describe en el segundo y tercer aspecto.

En un séptimo aspecto, la presente invención proporciona un método para generar una imagen de un cuerpo humano o de un animal que comprende administrar el ácido graso radioyodado de Fórmula (I) del primer aspecto, o la composición radiofarmacéutica del cuarto aspecto, y generar una imagen de por lo menos una parte de dicho cuerpo a la que se ha distribuido dicho compuesto o composición usando PET o SPECT.

- 5 Los aspectos preferidos del ácido graso radioyodado y la composición radiofarmacéutica en el séptimo aspecto son como se describe en el primer y cuarto aspecto, respectivamente.

Los ácidos grasos radioyodados de la invención son útiles para generar imágenes del metabolismo del miocardio, en particular para pacientes con enfermedad arterial coronaria. Tal generación de imágenes incluye la generación de imágenes de: infarto de miocardio agudo; angina inestable; evaluación de la viabilidad del miocardio y predicción de la recuperación de la función en enfermedades arteriales coronarias crónicas; estratificación y pronóstico del riesgo. El agente puede ser útil también, junto con la evaluación de la perfusión de miocardio para pacientes con cardiomiopatía. Se proporcionan detalles adicionales por Taki et al. [Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 34, S34-S48 (2007)]

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el ácido graso radioyodado de Fórmula (I) como se define en el primer aspecto, o la composición radiofarmacéutica del cuarto aspecto para uso en un método de monitorización del efecto del tratamiento de un cuerpo humano o de un animal con un fármaco, comprendiendo dicho método administrar a dicho cuerpo dicho ácido graso radioyodado o dicha composición radiofarmacéutica, y detectar la captación de dicho ácido graso o composición en por lo menos una parte de dicho cuerpo al que se ha distribuido dicho ácido graso o composición usando PET o SPECT, siendo efectuada dicha administración y detección opcionalmente pero preferentemente antes, durante y después del tratamiento con dicho fármaco.

La administración y detección de este aspecto final se efectúan preferentemente antes y después del tratamiento con dicho fármaco, de modo que se puede determinar el efecto del tratamiento con fármaco del paciente humano o animal. Cuando el tratamiento con fármaco implica un ciclo terapéutico, la generación de imágenes se puede llevar a cabo también durante el tratamiento. Las enfermedades o estados que se están tratando en el cuarto aspecto son como se describe en el séptimo aspecto (anteriormente).

La invención se ilustra por los siguientes Ejemplos. El Ejemplo 1 proporciona la síntesis de ^{123}I -yodoacetileno. El Ejemplo 2 proporciona la cicloadición click de ^{123}I -yodoacetileno a un derivado de azida, para formar un anillo de triazol radioyodado. El Ejemplo 3 proporciona la cicloadición click de ^{123}I -yodoacetileno a un derivado de óxido de isonitrilo, para formar un anillo de isoxazol radioyodado. El Ejemplo 4 proporciona una cicloadición click de un tributilestaño-alquino a un derivado de azida, para formar un precursor de radioyodación de triazol que tiene un enlace triazol-tributilestaño. El Ejemplo 5 proporciona las condiciones para convertir el precursor del Ejemplo 4, en el producto radioyodado. El Ejemplo 6 proporciona una síntesis de un precursor de radioyodación de isoxazol que tiene un enlace isoxazol-tributilestaño vía cicloadición click de un derivado de óxido de isonitrilo. El Ejemplo 7 proporciona la radioyodación del precursor del Ejemplo 6. El Ejemplo 8 proporciona la síntesis de un ácido graso substituido con yodotriazol. El Ejemplo 9 proporciona la síntesis de un ácido graso substituido con yodoisoxazol.

Abreviaturas usadas en los Ejemplos

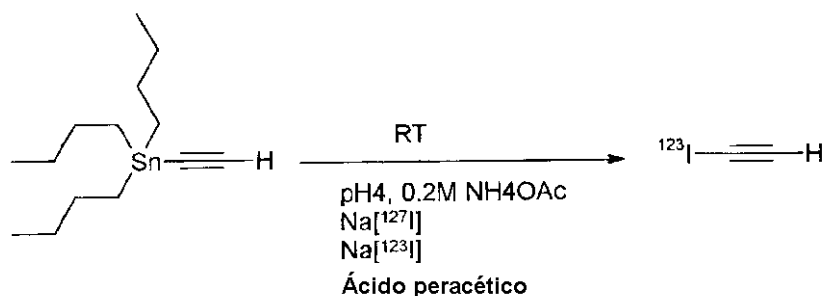
HPLC: cromatografía de líquidos de alto rendimiento,

PAA: ácido peracético,

RCP: pureza radioquímica,

40 THF: tetrahidrofurano.

Ejemplo 1. Preparación y destilación de ^{123}I -yodoacetileno usando ácido peracético como oxidante



A un vial Wheaton en hielo se añadieron, tampón de acetato de amonio (100 μl , 0,2 M, pH 4), yoduro ^{127}I de sodio (10 μl , disolución 10 mM en hidróxido de sodio 0,01 M, 1×10^{-7} moles), yoduro ^{123}I de sodio (20 μl , 53 MBq), ácido

peracético (10 µl, disolución 10 mM, 1×10^{-7} moles) y una disolución de etiniltribulestannano en THF (Sigma-Aldrich; 38 µl, 1 mg/ml, $1,2 \times 10^{-7}$ moles). Finalmente, se añadieron 460 µl de THF, se selló el vial Wheaton y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente previamente al análisis de HPLC en fase inversa que mostró [123 I]-yodoacetileno con una pureza radioquímica (RCP) de 75% (t_R 12,3 minutos, Sistema A).

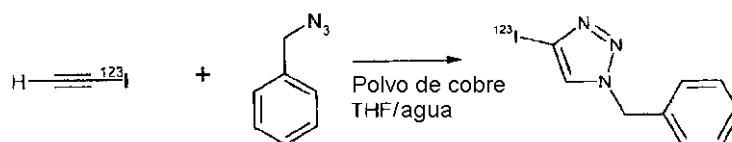
- 5 La mezcla de reacción se calentó a 80-100°C durante 30 minutos, tiempo durante el cual, se destilaron el [123 I]-yodoacetileno y THF a través de un corto tubo a un vial de recogida en hielo. Después de este tiempo, se pasó un bajo flujo de nitrógeno a través de septo del vial calentado para retirar del tubo cualquier líquido residual. Se recogió [123 I]-yodoacetileno con un rendimiento de 38,6% (desintegración no corregida) con una RPC de 94% (t_R 12,3 minutos, Sistema A).

- 10 HPLC. Sistema A (A=agua; B=acetonitrilo)

Columna Luna C18 (2) de Phenomenex, 150 x 4,6 mm, 5 micrómetros.

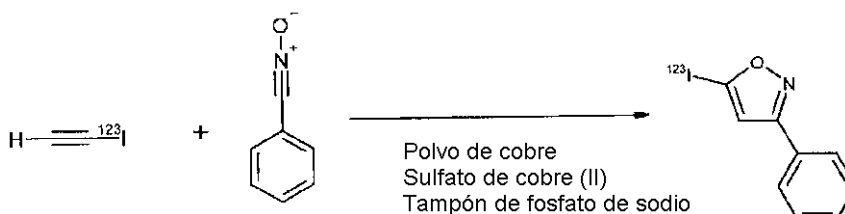
Gradiente	Tiempo (min)	0	1	20	25	25,5	30
	%B	5	5	95	95	5	5

Ejemplo 2. Preparación de 1-benceno-4-[123 I]-yodo-1H-1,2,3-triazol (Ejemplo profético)



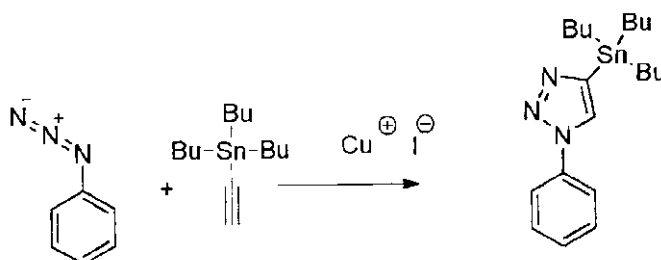
- 15 A un vial Wheaton cargado con polvo de cobre (200 mg, malla 40), tampón de fosfato de sodio (200 µl, pH 6, 50 mM) y colocado en hielo se añadieron [123 I]-yodoacetileno y bencilazida (1 mg, $7,5 \times 10^{-6}$ moles). Después de la adición de reactivo, se retira el baño de hielo y se incuba la reacción a temperatura ambiente con calentamiento aplicado según se requiera. El 1-benceno-4-[123 I]-yodo-1H-1,2,3-triazol se purifica por HPLC de fase inversa.

Ejemplo 3. Preparación de 5-[123 I]-yodo-3-fenil-isoxazol (Ejemplo profético)



- 20 A un vial Wheaton cargado con polvo de cobre (50 mg, malla 40), sulfato de cobre (II) (3,8 µg, $1,53 \times 10^{-8}$ moles, 0,5 mg/ml de disolución en agua), tampón de fosfato de sodio (100 µl, 50 mM, pH 6)) y colocado en hielo se añadieron [123 I]-yodoacetileno y N-óxido de benzonitrilo (1 mg, $8,4 \times 10^{-6}$ moles). Después de la adición de reactivo, se retira el baño de hielo y se incuba la reacción a temperatura ambiente con calentamiento aplicado según se requiera. El 5-[123 I]-yodo-3-fenil-isoxazol se purifica por HPLC de fase inversa.

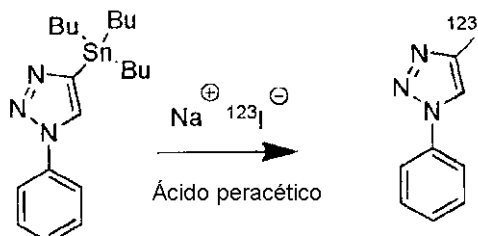
Ejemplo 4: Preparación de 1-fenil-4-(tributylestannil)-1H-[1,2,3]triazol (Ejemplo profético)



La fenilazida se puede obtener de Sigma-Aldrich o se puede sintetizar por el método descrito en J. Biochem., 179,

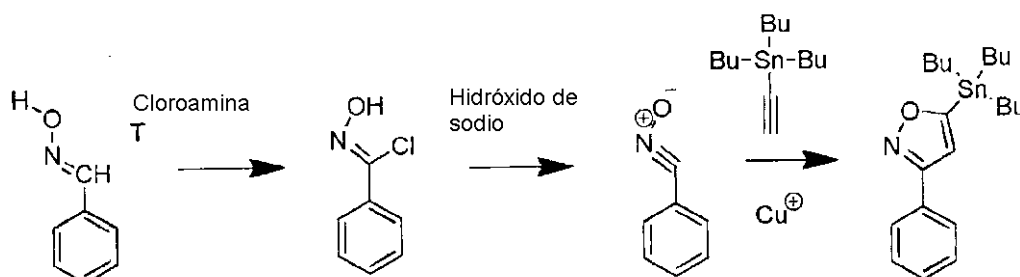
397-405 (1979). Una disolución de tributilestannano (Sigma Aldrich; 400 mg, 1,27 mmol) en THF (4 ml) se trata con fenilazida (169 mg, 1,27 mmol), yoduro de cobre (I) (90 mg, 0,47 mmol), y trietilamina (256 mg, 2,54 mmol) a temperatura ambiente durante 48 h. La reacción a continuación se filtra a través de celite para retirar yoduro de cobre (I) y se cromatografía en sílice con un gradiente de 5-20% de acetato de etilo en gasolina. La segunda fracción se recoge y se concentra a vacío para dar el 1-fenil-4-(tributilestannil)-1H[1,2,3]triazol en forma de un aceite incoloro.

Ejemplo 5: Preparación de [123 I]-1-fenil-4-yodo-1H[1,2,3]triazol usando ácido peracético como oxidante (Ejemplo profético)



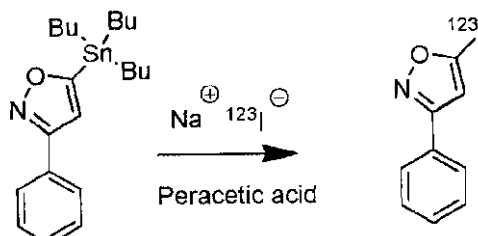
A yoduro [123 I] de sodio, recibido en 5-20 μl de hidróxido de sodio 0,05M se añade tampón de acetato de amonio (100 μl , pH 4,0, 0,2 M), yoduro [127 I] de sodio (10 μl de disolución 1 mM en hidróxido de sodio 0,01 M, 1×10^{-8} moles), disolución de ácido peracético (PAA) (10 μl de disolución 1 mM, 1×10^{-8} moles) y finalmente, 1-fenil-4-tributilestannil-1H[1,2,3]triazol (Ejemplo 4; 43 μg , 1×10^{-7} moles) disuelto en acetonitrilo. La mezcla de reacción se incuba a temperatura ambiente durante 15 minutos previamente a la purificación por HPLC.

Ejemplo 6: Preparación de 3-fenil-5-(tributilestannil)isoxazol (Ejemplo profético)



(E)-oxima de benzaldehído (Sigma Aldrich; 3,3 g, 20 mmol) en terc-butanol y agua (1:1), 80 ml, se trata con cloramina T trihidrato (Sigma Aldrich; 5,9 g, 21 mmol) en pequeñas porciones durante 5 minutos. La reacción se trata a continuación con sulfato de cobre pentahidrato (0,15 g, 0,6 mmol) y virutas de cobre de ~50 mg y tributilestannano (6,3 g, 20 mmol). La reacción se ajusta a continuación a pH 6 con disolución de hidróxido de sodio y se agita durante 6 h. La mezcla de reacción se trata con disolución diluida de hidróxido de amonio para retirar todas las sales de cobre. El producto se recoge por filtración, se redisuelve en acetato de etilo y se filtra a través de un tapón corto de gel de sílice. El filtrado se concentra a vacío para dar 3-fenil-5-(tributilestannil)isoxazol.

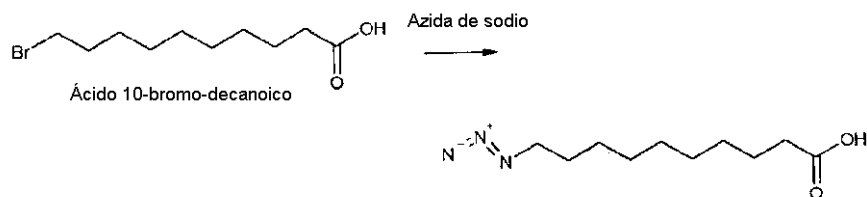
Ejemplo 7: Preparación de 5-[123 I]-yodo-3-fenil-isoxazol (Ejemplo profético)



A yoduro [123 I] de sodio, recibido en 5-20 μl de hidróxido de sodio 0,05 M se añade tampón de acetato de amonio (100 μl , pH 4,0, 0,2 M), yoduro [127 I] de sodio (10 μl de disolución 1 mM en hidróxido de sodio 0,01 M, 1×10^{-8} moles), disolución de ácido peracético (PAA) (10 μl de disolución 1mM, 1×10^{-8} moles) y finalmente, 3-fenil-5-tributilestannil-isoxazol (Ejemplo 6: 43 μg , 1×10^{-7} moles) disuelto en acetonitrilo. La mezcla de reacción se incuba a temperatura ambiente durante 15 minutos previamente a la purificación por HPLC.

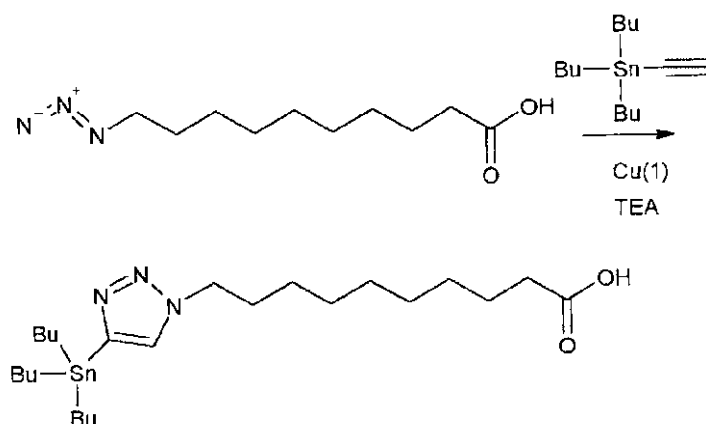
Ejemplo 8: Preparación de ácido10-(4-yodo-[1,2,3]triazol-1-il)-decanoico (Ejemplo profético)

Etapa (a): Preparación de ácido 10-(4-azido-[1,2,3]triazol-1-il)-decanoico



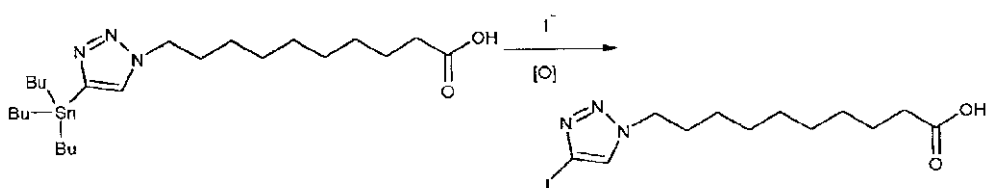
5 Ácido 10-bromodecanoico (2,51 g, 10 mmol) en acetona (50 ml) se trata con azida de sodio (0,75 g, 11 mmol) a reflujo durante 2 h. La reacción a continuación se concentra a vacío para dar una goma que se reparte entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a vacío para dar ácido 10-azidodecanoico (2,02 g, 95%).

Etapa (b): Preparación de ácido 10-(4-tributilestannil-[1,2,3]triazol-1-il)-decanoico



10 Ácido 10-azidodecanoico (2,0 g, 9,5 mmol) en THF (50 ml) se trata con tributilestannil-acetileno (2,99 g, 9,5 mmol), yoduro de cobre (I) (90 mg, 0,47 mmol) y trietilamina (256 mg, 2,54 mmol) a temperatura ambiente con agitación constante durante 24 h. La reacción a continuación se filtra a través de celite y se concentra a vacío hasta dar una goma, y a continuación se cromatografía en sílice con un gradiente de 10-40% de acetato de etilo en gasolina. La principal fracción se recoge y concentra a vacío para dar ácido 10-(4-tributilestannil-[1,2,3]triazol-1-il)-decanoico (3,22 g, 0,8 mmol).

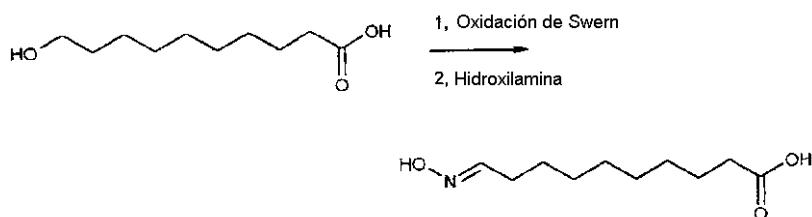
15 Etapa (c): Preparación de ácido 10-(4-yodo-[1,2,3]triazol-1-il)-decanoico



20 A yoduro [¹²³I] de sodio, recibido en 5-20 µl de hidróxido de sodio 0,05 M se añade tampón de acetato de amonio (100 µl, pH 4,0, 0,2 M), yoduro [¹²⁷I] de sodio (10 µl de disolución 1 mM en hidróxido de sodio 0,01 M, 1 x 10⁻⁸ moles), disolución de ácido peracético (PAA) (10 µl de disolución 1 mM, 1 x 10⁻⁸ moles) y finalmente disolución de ácido 10-(4-tributilestannil-[1,2,3]triazol-1-il)-decanoico en etanol o acetonitrilo (53 µg, 1 x 10⁻⁷ moles). La mezcla de reacción se deja reposar a temperatura ambiente durante 15 minutos previamente a la purificación por HPLC del producto yodado ácido 10-(4-yodo-[1,2,3]triazol-1-il)-decanoico.

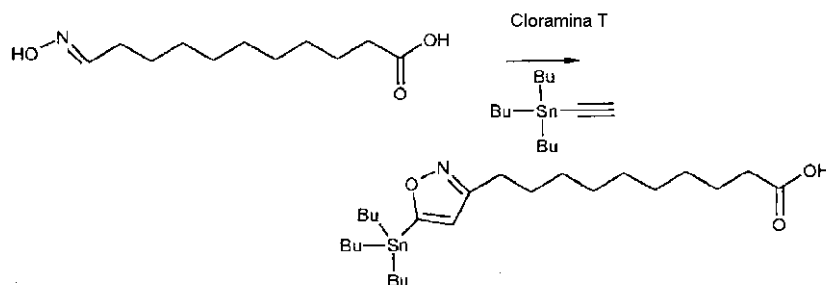
Ejemplo 9: Preparación de ácido 10-(5-yodo-isoxazol-3-il)-decanoico (Ejemplo profético)

Etapa (a): Preparación de ácido 11-(E)-hidroxiimino-decanoico



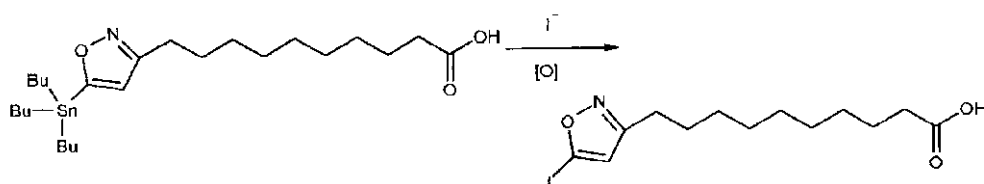
Una disolución de dimetilsulfóxido (1,17 g, 15 mmol) en diclorometano (50 ml) se enfría a -30°C y se trata con cloruro de oxalilo (1,92 g, 15 mmol). La mezcla de reacción se trata a continuación con ácido 10-hidroxidecanoico (2,06 g, 10 mmol) en diclorometano (50 ml) y se deja calentar a temperatura ambiente durante un periodo de 2 h. La reacción se lava a continuación con agua (2 x 50 ml). La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio y a continuación se trata con hidrocloreto de hidroxilamina (1,03 g, 15 mmol) e hidróxido de sodio (0,6 g en 10 ml de agua) y se agita vigorosamente durante 1 h. La fase orgánica se separa a continuación, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a vacío para dar ácido 11-(E)-hidroxiimino-decanoico (1,8 g, 9,0 mmol).

Etapla (b): Preparación de ácido 10-(5-tributilestannil-isoxazol-3-il)-decanoico



Ácido 11-(E)-hidroxiimino-decanoico (1,8 g, 9,0 mmol) se disuelve en acetonitrilo (30 ml) y la disolución se enfría a 0°C y a continuación se trata con una disolución de cloramina-T trihidrato (2,52 g, 9,0 mmol) en agua (10 ml). La reacción se deja calentar a temperatura ambiente durante un periodo de 25 minutos. A la disolución de óxido de nitrilo resultante se añade tributil(etinil)estannano (2,83 g, 9,0 mmol), yoduro de cobre (100 mg, 0,5 mmol) y trietilamina (50 mg, 0,5 mmol) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción se filtra a continuación a través de celite para retirar las sales de cobre y se concentra a vacío para dar una goma. La goma se cromatografía a continuación en sílice con un gradiente de 10-30% de acetato de etilo en gasolina para dar ácido 10-(5-tributilestannil-isoxazol-3-il)-decanoico.

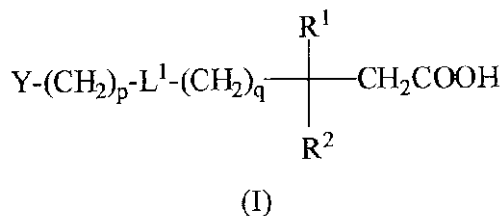
Etapla (c): Ejemplo 4: Preparación de ácido 10-(5-yodo-isoxazol-3-il)-decanoico



A yoduro ^{123}I de sodio, recibido en 5-20 μl de hidróxido de sodio 0,05 M se añade tampón de acetato de amonio (100 μl , pH 4,0, 0,2 M), yoduro ^{127}I de sodio (10 μl de disolución 1 mM en hidróxido de sodio 0,01 M, 1×10^{-8} moles), disolución de ácido peracético (PAA) (10 μl de disolución 1 mM, 1×10^{-8} moles) y finalmente disolución de ácido 10-(5-tributilestannil-[1,2,3]triazol-3-il)-decanoico en etanol o acetonitrilo (53 μg , 1×10^{-7} moles). La mezcla de reacción se deja reposar a temperatura ambiente durante 15 minutos y el producto yodado ácido 10-(4-yodo-[1,2,3]triazol-1-il)-decanoico se purifica por HPLC.

REIVINDICACIONES

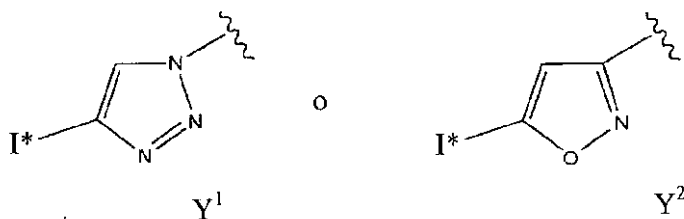
1. Un ácido graso radioyodado de Fórmula (I):



- 5 en la que:

R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo de C_{1-2} ;

Y es un grupo Y^1 o Y^2 :

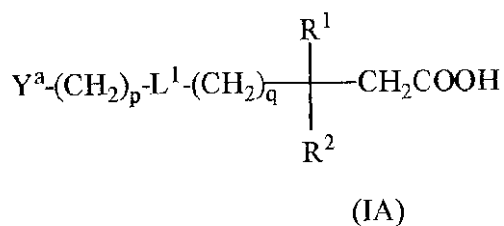


- 10 p y q son cada uno independientemente números enteros de valor de 0 a 10 que se escogen tal que $[p+q]$ está en el intervalo de 10 a 16;

L^1 es un grupo conector de fórmula $-(\text{A})_n-$ en la que n es un número entero de valor de 0 a 3, y cada grupo A se escoge independientemente de $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, y $-\text{C}_6\text{H}_4-$ con la condición de que L^1 no comprenda uniones $-\text{O}-\text{O}-$, $-\text{S}-\text{S}-$ o $-\text{O}-\text{S}-$;

I^* es un radioisótopo de yodo.

- 15 2. El ácido graso radioyodado de la reivindicación 1, en el que I^* se escoge de ^{123}I , ^{124}I , o ^{131}I .
3. El ácido graso radioyodado de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que Y es Y^1 .
4. El ácido graso radioyodado de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^1 es CH_3 y R^2 es H.
5. El ácido graso radioyodado de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que L^1 se escoge de $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$ y $-\text{S}-$.
- 20 6. El ácido graso radioyodado de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que $n=0$, y $[p+q]$ está en el intervalo de 11 a 13.
7. Un método de preparación del ácido graso radioyodado de Fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que dicho método comprende:
- (i) la provisión de un precursor de Fórmula (IA)

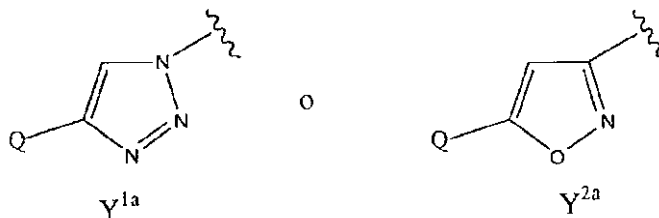


25

en la que:

R^1 , R^2 , L^1 , p y q son como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6;

Y^a es un grupo Y^{1a} o Y^{2a} :

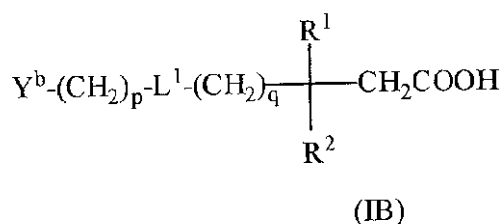


en la que Q es R^a_3Sn- o KF_3B- , en la que cada R^a es independientemente alquilo de C_{1-4} ;

- 5 (ii) la reacción de dicho precursor con ion yoduro radiactivo en presencia de un agente oxidante para dar el ácido graso radioyodado de Fórmula (I).

8. Un método de preparación del ácido graso radioyodado de Fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que dicho método comprende:

- (i) la provisión de un precursor de Fórmula (IB)

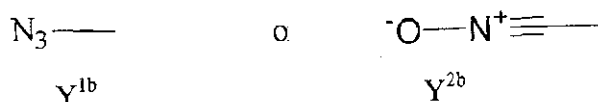


10

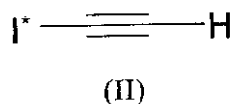
en la que:

R^1 , R^2 , L^1 , p y q son como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6;

Y^b es un grupo Y^{1b} o Y^{2b} :



- 15 (ii) la reacción de dicho precursor con un compuesto de Fórmula (II):

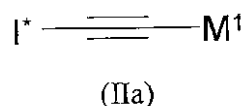


en presencia de un catalizador de cicloadición click, para dar el ácido graso radioyodado de Fórmula (I) vía cicloadición click,

en la que I^* es un radioisótopo de yodo, como se define en la reivindicación 1 o la reivindicación 2.

- 20 9. El método de la reivindicación 8, en el que el catalizador de cicloadición click comprende $Cu(I)$.

10. El método de la reivindicación 8 o la reivindicación 9, en el que el compuesto de Fórmula (II) se genera in situ por desprotección de un compuesto de Fórmula (IIa):



en la que M¹ es un grupo protector de alquino.

11. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, que se lleva a cabo de un modo aséptico, tal que el producto de ácido graso de Fórmula (I) se obtiene en forma de composición radiofarmacéutica.
- 5 12. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, que se lleva a cabo usando un aparato sintetizador automatizado.
13. Una composición radiofarmacéutica que comprende una cantidad efectiva del ácido graso radioyodado de Fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, junto con un medio portador biocompatible.
- 10 14. El uso del precursor de Fórmula (IA) como se define en la reivindicación 7, o el precursor de Fórmula (IB) como se define en la reivindicación 10 en la fabricación del ácido graso radioyodado de Fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o en la fabricación de la composición radiofarmacéutica de la reivindicación 13.
- 15 15. El uso de un aparato sintetizador apropiado para llevar a cabo el método de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11.
- 15 16. Un método para generar una imagen de un cuerpo humano o de un animal que comprende administrar el ácido graso radioyodado de Fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o la composición radiofarmacéutica de la reivindicación 13, y generar una imagen de por lo menos una parte de dicho cuerpo a la que se ha distribuido dicho compuesto o composición usando PET o SPECT.
- 20 17. El ácido graso radioyodado de Fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o la composición radiofarmacéutica de la reivindicación 13 para uso en un método de monitorizar el efecto del tratamiento de un cuerpo humano o de un animal con un fármaco, comprendiendo dicho método administrar a dicho cuerpo dicho ácido graso radioyodado o dicha composición radiofarmacéutica, y detectar la captación de dicho ácido graso o composición en por lo menos una parte de dicho cuerpo a la que se ha distribuido dicho ácido graso o composición usando PET o SPECT, siendo efectuada dicha administración y detección opcionalmente pero
25 preferentemente antes, durante y después del tratamiento con dicho fármaco.