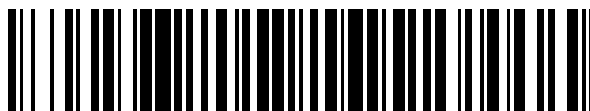


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 140**

51 Int. Cl.:

C07D 475/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.10.2009** **E 09783938 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.08.2015** **EP 2346870**

64 Título: **Folatos marcados con ¹⁸F como radiotrazadores PET**

30 Prioridad:

10.10.2008 EP 08166356

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

14.10.2015

73 Titular/es:

MERCK & CIE (100.0%)

Im Laternenacker 5

8200 Schaffhausen, CH

72 Inventor/es:

SCHIBLI, ROGER;

MOSER, RUDOLF;

MÜLLER, CRISTINA MAGDALENA;

AMETAMEY, SIMON MENSAH;

ROSS, TOBIAS LUDWIG y

GROEHN, VIOLA

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 548 140 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 ^{18}F como radiotrazadores PET

Campo de la invención

La presente invención se dirige a nuevos productos radiofarmacéuticos de ^{18}F -folato, en donde flúor-18 está enlazado de manera covalente a la porción glutamato de 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 la terapia de los mismos.

Antecedentes

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 procesos y los tratamientos de la medicina nuclear, que emplean materiales radiactivos que emiten radiaciones electromagnéticas como rayos γ 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, p. ej., 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.

El receptor de folato (FR) ha sido identificado como una de estas estructuras. El FR es una proteína asociada a la membrana ($K_D < 10^{-9}$ M) de alta afinidad. En tejidos y órganos normales, la expresión del FR está altamente restringida a sólo unos pocos órganos (p. ej., 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 FR-alfa con frecuencia se sobre-expresa en una amplia diversidad de tipos de células específicos, tales como tumores epiteliales (p. ej., ovárico, cervical, endometrial, de mama, colorrectal, de riñón, de pulmón, nasofaríngeo), mientras que el FR-beta con frecuencia se sobre-expresa en células de leucemia (aprox. 70% de leucemia mielógena aguda (AML) son FR-beta positivos). Además, la isoforma FR-beta se ha encontrado en macrófagos activados (pero no en reposo). Los macrófagos activados están implicados en patologías inflamatorias tales como, p. ej., artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, aterosclerosis, diabetes, osteoartritis, glomerulonefritis, infecciones, etc.

La bibliografía informa de varios estudios preclínicos de agentes formadores de imágenes basados en folato para la detección/localización de los sitios de inflamación, así como la terapia receptor de estas enfermedades que fija como objetivo el receptor de folato. Recientemente, se ha publicado un estudio clínico que informa sobre los resultados de los estudios de formación de imágenes en pacientes con artritis reumatoide utilizando el FolateScan (Turk et al., Arthritis and Rheumatism 2002, 45, 1947-1955; Paulos et al., Adv. Drug Deliv. Rev. 2004, 56, 1205-1217; Chen et al., Arthritis Research & Therapy 2005, 7, 310-317; Hattori et al., Biol. & Pharm. Bull. 2006, 29, 1516-1520; Chandraseka et al., J. Biomed. Mat. Res. Parte A 2007, 82, 92-103; Varghese et al., Mol. Pharmaceutics 2007, 4, 679-685; Low et al., Discovery and development of folic-acid-based receptor targeting for imaging and therapy of cancer and inflammatory diseases 2008, 41, 120-129; Matteson et al., Clinical and Experimental Rheumatology 2009, 27, 253-259).

El ácido fólico, que está basado en una cadena principal de pteridina que está conjugada a través de 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 portan 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 2001; 6: 44-51; documento US 4.276.280), agentes quimioterapéuticos de folato fluorados (documento US 4.628.090), conjugados de folato con agentes quimioterapéuticos (Leamon and Reddy, Adv. Drug Deliv. Rev. 2004; 56: 1127-41; Leamon et al., Bioconjugate Chem. 2005; 16: 803-11), con proteínas y toxinas proteicas (Ward et al., J. Drug Target. 2000; 8: 119-

23; Leamon et al, J. Biol. Chem. 1993; 268: 24847-54; Leamon and Low, J. Drug Target. 1994; 2: 101-12), con oligonucleótidos antisentido (Li et al, Pharm. Res. 1998; 15: 1.540-45; Zhao y Lee, Adv. Drug Deliv. Rev. 2004; 56: 1193-204), con liposomas (Lee y Low, Biochim. Biophys. Acta-Biomembr. 1995; 1233:134-44; Gabizon et al, Adv. Drug Deliv. Rev. 2004; 56: 1177-92), con moléculas de hapteno (Paulos et al, Adv. Drug Deliv. Rev. 2004; 56:1205-17), con agentes de contraste en MRI (Konda et al, Magn. Reson. Mat. Phys. Biol. Med. 2001; 12: 104-13), etc.

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. Técnicas de visualización típicas, adecuadas para la formación de radioimágenes son conocidas en la técnica e incluyen la formación de imágenes por tomografía por emisión de positrones (PET), tomografía computarizada por emisión plana o de un solo fotón (SPECT), cámaras gamma, centelleo y similares.

Tanto PET como SPECT utilizan radiotrazadores para actividades de formación de imágenes, mapeo y medición de sitios diana de elección. Incluso aunque PET utiliza nucleidos que emiten positrones que requieren un ciclotrón cercano, SPECT utiliza nucleidos que emiten un solo fotón y que están disponibles mediante sistemas generadores, que pueden hacer su uso más conveniente. Sin embargo, SPECT proporciona menos sensibilidad que PET y, además, algunos enfoques 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, dado que 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 semi-vida del isótopo emisor de positrones para permitir la preparación de una composición de diagnóstico opcionalmente en un soporte farmacéuticamente aceptable previamente a la administración al paciente y suficiente semi-vida restante para proporcionar suficiente actividad para permitir la medición extra-corpórea mediante un barrido de PET. Además de ello, un isótopo adecuado debería tener una semi-vida suficientemente corta para limitar la exposición del paciente a radiación innecesaria. 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 el atrapamiento del metal, lo que puede tener un efecto sobre las propiedades estéricas y químicas. Alternativamente, un producto radiofarmacéutico se puede basar en un isótopo ligado de forma covalente que proporcione una alteración estructural mínima. Los radionucleidos utilizados para la unión covalente y que podrían ser adecuados para barridos de PET son típicamente isótopos con cortas semi-vidas tales como ^{11}C (aprox. 20 min), ^{13}N (aprox. 10 min), ^{15}O (aprox. 2 min), ^{18}F (aprox. 110 min).

Hasta la fecha se ha sintetizado un cierto número de productos radiofarmacéuticos de folato a base de quelato y se han evaluado con éxito como agentes de diagnóstico para representar en imágenes tumores positivos al receptor de folato. Los derivados más ampliamente estudiados fueron marcados con ^{111}In y $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (Siegel et al., J. Nucl. Med. 2003, 44:700; Müller et al., J. Organomet. Chem. 2004, 689:4712) para SPECT o con ^{68}Ga para PET (Mathias et al., Nucl. Med. Biol. 2003, 30(7):725). Sin embargo, todo lo anterior requiere un agente quelante adecuado, que esté ligado típicamente a ácido fólico a través de su porción glutamato.

Así, un producto radiofarmacéutico de folato con un isótopo ligado de forma covalente sería de gran interés. En particular, un producto radiofarmacéutico de folato marcado con ^{18}F sería lo más adecuado para la formación de imágenes por PET debido a sus excelentes características de formación de imágenes que satisfarían todas las consideraciones anteriores. Comparado con otros radionucleidos adecuados (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O), ^{18}F es muy útil debido a su larga semi-vida 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 nítidas con un PET de alta resolución. Además, la larga semi-vida de ^{18}F también permite síntesis que son más complejas y una distribución satelital para centros de PET sin instalaciones de radioquímica.

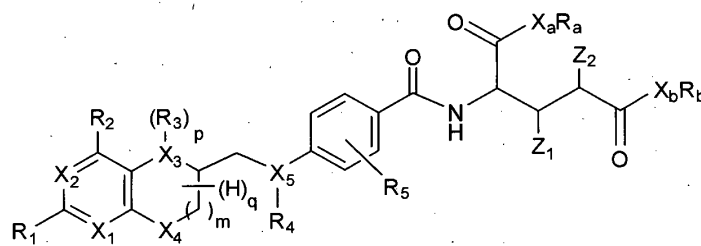
Así, hasta la fecha, sólo ha habido unos pocos derivados de ácido fólico marcados con ^{18}F indicados en la bibliografía (Bettio et al., J. Nucl. Med., 2006, 47(7), 1153; Ross et al., Bioconjugate Chem., 2008, 19, 2402; documentos WO 2006/071754; WO 2008/098112; WO 2008/125613; WO 2008/125615; WO 2008/125617), además de unos pocos informes sobre los derivados de folato marcados con isótopos que tienen semi-vidas mucho más largas tales como ^{131}I (60 días) y ^{125}I (8 días: documentos US 4.276.280, US 4.298.735) y ^{75}Se (120 días: documentos GB 1501119, 4202976). Además de ello, algunas de las metodologías adolecen de desventajas

incluyendo radiosíntesis que consumen mucho tiempo que dan solamente bajos rendimientos radioquímicos de menos de 5% (Bettio et al., J. Nucl. Med., 2006, 47(7), 1153) o la farmacocinética desfavorable con fines de formación de imágenes moleculares (Ross et al., Bioconjugate Chem., 2008, 19, 2402). Por lo tanto, sigue habiendo una necesidad de radiofármacos específicos adecuados para la formación de imágenes metabólica de tumores para mejorar el diagnóstico y el tratamiento de cáncer y enfermedades inflamatorias y autoinmunes. McGuire et al., Biochem. Pharmacol. 1996, 52, 1295-1303 describe ligandos no marcados del receptor de folato.

La solicitante ha encontrado ahora métodos eficaces y versátiles para la producción de nuevos productos radiofarmacéuticos de folato marcados con ^{18}F en los que el flúor-18 está ligado a la porción glutamato de un folato o derivado del mismo. El presente método es muy eficaz proporcionando el ^{18}F -folato con buenos rendimientos para satisfacer las expectativas de una aplicación clínica en seres humanos. Además, la nueva radiosíntesis es aplicable en un módulo de síntesis automatizada que permite un procedimiento rápido y conveniente de marcaje que cumple los requisitos de las directrices GMP. Estudios *in vitro* e *in vivo* preliminares sugirieron su idoneidad como agentes de diagnóstico poderosos para tumores FR-positivos.

Sumario de la invención

La presente invención se dirige a nuevos productos radiofarmacéuticos de ^{18}F -folato (de ahora en adelante también denominados compuestos de la invención), en los que flúor-18 está enlazado a la porción glutamato de un folato o derivado del mismo. Más específicamente, la presente invención está dirigida, en un primer aspecto, a nuevos productos radiofarmacéuticos de folato, que son compuestos de fórmula II



II

en donde

X_1 a X_5 son independientemente entre sí C o N,

R_1 y R_2 son independientemente entre sí H, Hal, $-\text{OR}'$, $-\text{NR}''\text{R}'''$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, alcanóilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_{12}$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_{12}$, (alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_{12}$)carbonilo y (alquil $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -amino)carbonilo, en donde R' es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, y en donde

R'' y R''' se seleccionan, independientemente entre sí, de H, formilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o está sustituido con al menos un CN, Hal o NO_2 , y en donde uno o más grupos CH_2 no adyacentes, embebidos, pueden estar reemplazados independientemente por $-\text{O}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{O}-$, $-\text{CO}-\text{NR}'-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, en donde R' es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$,

R_3 , R_4 son, independientemente entre sí, H, formilo, trifluoroacetilo, iminometilo, nitroso, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ de cadena lineal o ramificado, que no está sustituido o está sustituido con al menos un CN, Hal o NO_2 , y en donde uno o más grupos CH_2 embebidos, no adyacentes, pueden estar reemplazados independientemente por $-\text{O}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{O}-$, $-\text{CO}-\text{NR}'-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, en donde R' es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, o R_3 y R_4 forman juntos un puente C_1 o C_2 entre X_3 y X_5 ,

R_5 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, alcanóilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_{12}$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_{12}$, (alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_{12}$)carbonilo y (alquil $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -amino)carbonilo,

m es 0 ó 1,

p es 0, 1 ó 2,

q tiene un valor de 1 a 7,

X_a , X_b son independientemente entre sí C, N, O, S,

R_a , R_b son independientemente entre sí H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ de cadena lineal o ramificado, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, arilo $\text{C}_5\text{-C}_{14}$ o heteroarilo $\text{C}_5\text{-C}_{14}$ que, independientemente entre sí, está no sustituido o está sustituido con al menos un CN, Hal o NO_2 y en el que uno o más de los grupos CH_2 embebidos, no adyacentes, pueden estar reemplazados independientemente por $-\text{O}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{O}-$, $-\text{CO}-\text{NR}'-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, en donde R' es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; Z_1 , Z_2 son, independientemente entre sí, H o ^{18}F , con la condición de que uno de Z_1 y Z_2 sea ^{18}F .

En un aspecto adicional, la presente invención está dirigida a un método de su preparación.

En otro aspecto, la presente invención está dirigida a composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención.

Todavía en otro aspecto, la presente invención está dirigida al uso de los compuestos de la invención en diagnóstico y control de la terapia de cáncer y enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias in vitro o in vivo.

- 5 En otra realización, la presente invención está dirigida a métodos para la 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.

En una realización adicional, la presente invención está dirigida los compuestos de la invención para uso en una administración conveniente y eficaz a un sujeto con necesidad de formación de imágenes para diagnóstico y/o control de tratamiento de cáncer y enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias. El sujeto de los métodos de la presente invención es preferiblemente un mamífero tal como un animal o un ser humano, preferiblemente un ser humano.

10 Dichos métodos de la invención se pueden realizar en combinación con cualquier otro método de diagnóstico o terapia del cáncer y enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias, incluyendo métodos que utilizan otros agentes de diagnóstico y/o terapéuticos ya desarrollados y utilizando tomografía computarizada de rayos-x (CT), formación de imágenes por resonancia magnética (MRI), formación de imágenes por resonancia magnética funcional (fMRI), tomografía computarizada por emisión de un fotón único (SPECT), formación de imágenes ópticas y ultrasonidos. Otras características y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de la misma y de las reivindicaciones.

Breve Descripción de las Figuras

20 **Figura 1:** Vía de síntesis de compuestos de γ -[^{18}F].

Figura 2: Absorción específica del ácido γ -[^{18}F]fluoro-fólico en tejidos receptor de folato-positivos.

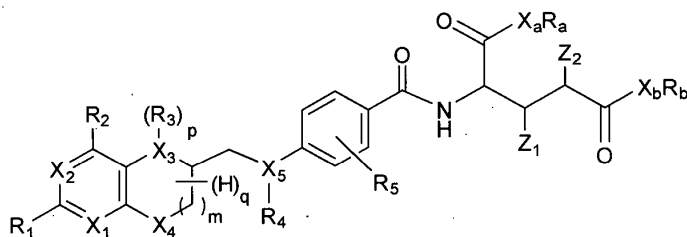
Figura 3: Serie representativa de rebanadas horizontales normalizadas de barridos de PET de cuerpo entero utilizando ácido γ -[^{18}F]fluoro-fólico en condiciones de control y bloqueo.

Descripción Detallada de la Invención

- 25 La presente invención está dirigida a nuevos productos radiofarmacéuticos de ^{18}F -folato (de ahora en adelante también denominados compuestos de la invención), en donde flúor-18 está enlazado a la porción glutamato de un folato o derivado del mismo.

El término "folato", tal como se utiliza en esta memoria, comprende compuestos basados en un grupo pteróilo. El término "pteróilo", tal como se utiliza en esta memoria, representa un heterociclo de pirimidina condensado, que está enlazado a un resto aminobenzoílo. Tal como se utiliza en esta memoria, un "heterociclo de pirimidina condensado" incluye una pirimidina fusionada con un heterociclo de 5 ó 6 miembros adicional, que resulta en una pteridina (es decir, un heterociclo 6-6 fusionado) o un biciclo de pirrolopirimidina (es decir, un heterociclo 6-5 fusionado). Derivados de un heterociclo de pirimidina condensado incluyen derivados carbocíclicos tales como indoles, isoindoles, quinolinas e isoquinolinas, y similares. Tal como se utiliza en esta memoria un "heterociclo de pirimidina condensado, que está enlazado a un resto aminobenzoílo" también incluye tres sistemas de anillos condensados, es decir, en donde el grupo amino del resto aminobenzoílo forma un anillo fusionado adicional con el heterociclo de pirimidina condensado, lo que resulta en un heterociclo 6-6-6, 6-6-5, 6-5-6 ó 6-5-5 fusionado. Representantes preferidos de folatos tal como se utiliza en esta memoria se basan en una cadena principal de folato, es decir, ácido pteroil-glutámico, respectivamente ácido N-[4-[(2-amino-1,4-dihidro-4-oxo-6-pteridinil)metil]amino]benzoil]-L- (o D-)glutámico, y derivados de los mismos, e incluye ácido fólico, ácido folínico, ácido pteropoliglutámico, 5,10-metenil-5,6,7,8-tetrahidrofolato opcionalmente sustituidos y pteridinas de unión al receptor de folato tales como tetrahydropterinas, dihidrofolatos, tetrahidrofolatos y sus análogos deaza y dideaza. Ácido fólico, ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico y ácido 5-formil-(6S)-tetrahidrofólico son las estructuras básicas preferidas utilizadas para los compuestos de esta invención. Las expresiones análogas de "deaza" y "dideaza" se refieren a los análogos reconocidos en la técnica que tienen un átomo de carbono sustituido con uno o dos átomos de nitrógeno en la estructura del ácido fólico que se produce de forma natural. Por ejemplo, los análogos de deaza incluyen los análogos de 1-deaza, 3-deaza, 5-deaza, 8-deaza y 10-deaza. Los análogos de dideaza incluyen, por ejemplo, los análogos de 1,5-dideaza, 5,10-dideaza, 8,10-dideaza y 5,8-dideaza. Compuestos análogos de 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).

Más específicamente, los nuevos productos radiofarmacéuticos de folato son compuestos de fórmula II



II

en donde

X_1 a X_5 son independientemente entre sí C o N,

R_1 y R_2 son independientemente entre sí H, Hal, $-OR'$, $-NR''R'''$, alquilo C_1-C_{12} , alcoxi C_1-C_{12} , alcanoilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , alquinilo C_2-C_{12} , (alcoxi C_1-C_{12})carbonilo y (alquil C_1-C_{12} -amino)carbonilo, en donde R' es H o alquilo C_1-C_6 , y en donde

R'' y R''' se seleccionan, independientemente entre sí, de H, formilo, alquilo C_1-C_{12} de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o está sustituido con al menos un CN, Hal o NO_2 , y en donde uno o más grupos CH_2 no adyacentes, embebidos, pueden estar reemplazados independientemente por $-O-$, $-CO-$, $-CO-O-$, $-CO-NR'-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, en donde R' es H o alquilo C_1-C_6 ,

R_3 , R_4 son, independientemente entre sí, H, formilo, trifluoroacetilo, iminometilo, nitroso, alquilo C_1-C_{12} de cadena lineal o ramificado, que no está sustituido o está sustituido con al menos un CN, Hal o NO_2 , y en donde uno o más grupos CH_2 no adyacentes, embebidos, pueden estar reemplazados independientemente por $-O-$, $-CO-$, $-CO-O-$, $-CO-NR'-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, en donde R' es H o alquilo C_1-C_6 , o R_3 y R_4 forman juntos un puente C_1 o C_2 entre X_3 y X_5 ,

R_5 es H, alquilo C_1-C_{12} , alcoxi C_1-C_{12} , alcanoilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , alquinilo C_2-C_{12} , (alcoxi C_1-C_{12})carbonilo y (alquil C_1-C_{12} -amino)carbonilo,

m es 0 ó 1,

p es 0, 1 ó 2,

q tiene un valor de 1 a 7,

X_a , X_b son independientemente entre sí C, N, O, S,

R_a , R_b son independientemente entre sí H o alquilo C_1-C_{12} de cadena lineal o ramificado, cicloalquilo C_3-C_6 , arilo C_5-C_{14} o heteroarilo C_5-C_{14} que, independientemente entre sí, está no sustituido o está sustituido con al menos un CN, Hal o NO_2 y en el que uno o más de los grupos CH_2 no adyacentes, embebidos, pueden estar reemplazados independientemente por $-O-$, $-CO-$, $-CO-O-$, $-CO-NR'-$, $-SO_2-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, en donde R' es H o alquilo C_1-C_6 ;

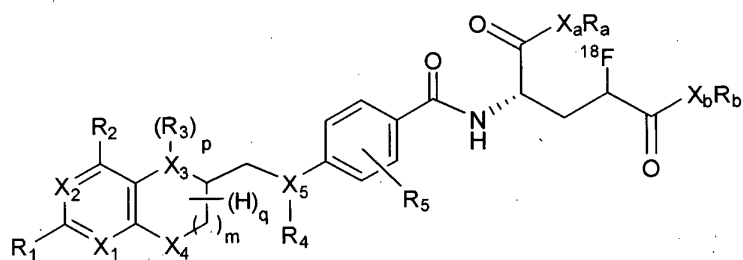
Z_1 , Z_2 son, independientemente entre sí, H o ^{18}F , con la condición de que uno de Z_1 y Z_2 sea ^{18}F .

Se entiende, que las abreviaturas "N" y "C" son representativas para todos los posibles grados de saturación, es decir, N incluye enlaces $-NH-$ y $-N=$ y C incluye enlaces $-CH_2-$ y $-CH=$.

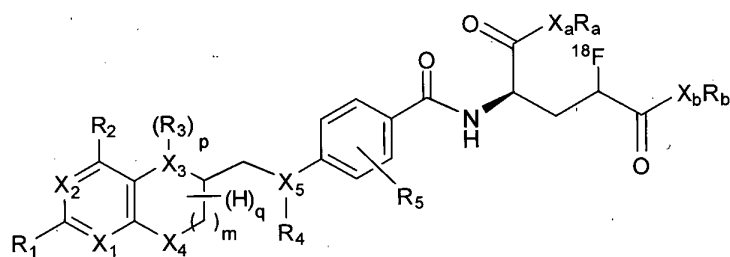
Se entiende, además, que (H) q representa todos los sustituyentes H en el anillo indicado (es decir, en X_3 , C6, C7 y X_4). Por ejemplo $q = 5$ para un análogo no sustituido totalmente saturado ($X_3 = X_4 = N$, $p = 0$) o $q = 7$ para un análogo de 5,8-dideaza no sustituido totalmente saturado ($X_3 = X_4 = C$, $p = 0$) y $q = 1$ para un análogo totalmente insaturado con $X_3 = X_4 = N$, $p = 0$.

Se entiende, además, que todos los enantiómeros, diastereoisómeros, rotámeros, tautómeros y racematos de los compuestos de fórmula II se contemplan como parte de esta invención. La invención incluye los estereoisómeros en forma ópticamente pura y en mezcla, incluyendo mezclas racémicas. Los isómeros pueden prepararse utilizando técnicas convencionales, ya sea haciendo reaccionar materiales de partida ópticamente puros u ópticamente enriquecidos o separando isómeros de un compuesto de fórmula II. Esto se aplica específicamente a cualquier grupo aminoácido presente en un compuesto de fórmula II (y fórmulas subsiguientes), que pueda estar presente en la forma L natural o la forma D no natural. En una realización específica, a menos que se especifique lo contrario, la expresión "ácido glutámico" o "porción de glutamato" se refiere siempre tanto al isómero L natural como al isómero D no natural.

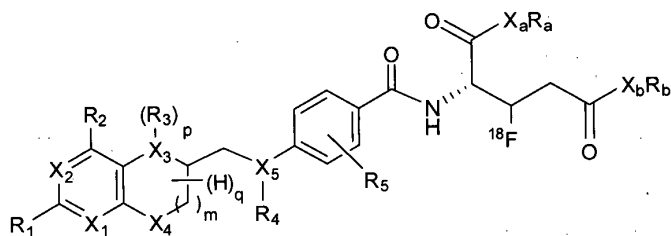
En otra realización específica, los nuevos productos radiofarmacéuticos de folato son compuestos de fórmulas IIIa, IIIb, IVa o IVb,



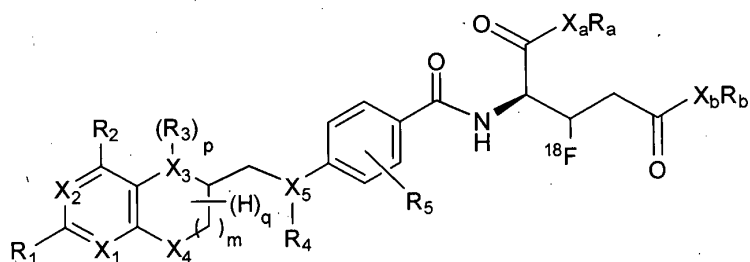
IIIa



IIIb



IVa



IVb

en donde

X₁ a X₅ son independientemente entre sí C o N,

R₁ y R₂ son independientemente entre sí H, Hal, -OR', -NR''R''', alquilo C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, alcanóilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂, (alcoxi C₁-C₁₂)carbonilo y (alquil C₁-C₁₂-amino)carbonilo, en donde R' es H o alquilo C₁-C₆, y en donde

R'' y R''' se seleccionan, independientemente entre sí, de H, formilo, alquilo C₁-C₁₂ de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o está sustituido con al menos un CN, Hal o NO₂, y en donde uno o más grupos CH₂ no adyacentes, embebidos, pueden estar reemplazados independientemente por -O-, -CO-, -CO-O-, -CO-NR'-, -CH=CH-, -C≡C-, en donde R' es H o alquilo C₁-C₆,

R₃, R₄ son, independientemente entre sí, H, formilo, trifluoroacetilo, iminometilo, nitroso, alquilo C₁-C₁₂ de cadena lineal o ramificado, que no está sustituido o está sustituido con al menos un CN, Hal o NO₂, y en donde uno o más grupos CH₂ no adyacentes, embebidos, pueden estar reemplazados independientemente por -O-, -CO-, -CO-O-, -CO-NR'-, -CH=CH-, -C≡C-, en donde R' es H o alquilo C₁-C₆, o R₃ y R₄ forman juntos un puente C₁ o C₂ entre X₃ y X₅,

R₅ es H, CN, Hal, alquilo C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, alcanóilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂, (alcoxi C₁-C₁₂)carbonilo o (alquil C₁-C₁₂-amino)carbonilo,

m es 0 ó 1,

p es 0, 1 ó 2,

q tiene un valor de 1 a 7,

X_a, X_b son independientemente entre sí C, N, O, S, y

R_a, R_b son independientemente entre sí H o alquilo C₁-C₁₂ de cadena lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₅-C₁₄ o heteroarilo C₅-C₁₄ que, independientemente entre sí, está no sustituido o está sustituido con al menos un CN, Hal o NO₂ y en el que uno o más de los grupos CH₂ no adyacentes, embebidos, pueden estar reemplazados independientemente por -O-, -CO-, -CO-O-, -CO-NR'-, -SO₂-, -CH=CH-, -C≡C-, en donde R' es H o alquilo C₁-C₆.

Preferiblemente, R₁ y R₂ pueden ser independientemente entre sí H, alquilo, -OR₅, NR''R''', más preferiblemente -OR', -NR''R''', en donde R' representa H o alquilo C₁-C₆, y en donde R'' y R''' independientemente entre sí se seleccionan de H, formilo, alquilo C₁-C₁₂ de cadena lineal o ramificado, que no está sustituido o está sustituido con al menos un CN, Hal o NO₂, y en donde uno o más grupos CH₂ no adyacentes, embebidos, puede estar reemplazado independientemente por -O-, -CO-, -CO-O-, -CO-NR'-, -CH=CH-, -C≡C-, en donde R' es H o alquilo C₁-C₆.

Preferiblemente, R₃ es H, formilo, alquilo C₁-C₁₂ o alcanóilo C₁-C₁₂.

Preferiblemente, R₄ es H, formilo, nitroso, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o alcanóilo C₁-C₆.

Preferiblemente, R₃ y R₄ forman juntos un puente C₁ o C₂ entre X₃ y X₅.

Preferiblemente, R₅ es H, CN, Hal, NO₂, alquilo C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, alcanóilo C₁-C₁₂ o (alcoxi C₁-C₁₂)carbonilo, más preferiblemente H, CN, Hal, NO₂ o alquilo C₁-C₈.

Preferiblemente, X_a y X_b son C, N, O, lo más preferiblemente O.

Preferiblemente, R_a y R_b son H o alquilo C₁-C₁₂ o arilo C₅-C₁₄ de cadena lineal o ramificado, que independientemente entre sí está no sustituido o está sustituido con al menos un Hal, y en donde uno o más grupos CH₂ no adyacentes, embebidos, independientemente pueden estar reemplazados por -O-, -CO-, -CO-O-, -SO₂-, -CH=CH-. En una realización específica, R_a y R_b pueden representar independientemente un aminoácido natural o no natural.

La expresión "aminoácido natural" indica uno de los L-aminoácidos naturales que se encuentran en las proteínas naturales (Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Ser, Thr, Lys, Arg, Asp, Asn, Glu, Gln, Cys, Met, Phe, Tyr, Pro, Trp y His), así como formas poliméricas de los mismos. Aminoácidos naturales preferidos incluyen ácido glutámico y formas poliméricas de los mismos tales como poliglutamato. La expresión "aminoácido no natural" se refiere tanto a los isómeros ópticos de α-aminoácidos naturales tales como ácido D-glutámico, así como α-aminoácidos naturales modificados tales como derivados químicos o formas poliméricas de los mismos. Ejemplos de modificaciones de este tipo incluyen, pero no se limitan a: (i) transformación de grupos funcionales provocada por la introducción de un grupo funcional (tal como alquilación, esterificación, halogenación o aminación), oxidación, reducción, adición o disociación, (ii) introducción de un compuesto de azúcar (monosacárido, disacárido, oligosacárido o polisacárido) o un compuesto lipídico, (iii) fosforilación, (iv) biotilación, y similares. Ejemplos específicos incluyen, p. ej., hidroxiprolina, α-carboxiglutamato, sulfóxido de metionina, metionina metil-sulfonio y O-fosfoserina; N-alquil, preferiblemente N-metil-aminoácidos, p. ej., N-metil-valina, N-metil-isoleucina, N-metil-leucina, N-metil-alanina; compuestos en los que un residuo metileno se añadió a la cadena principal de aminoácidos, p. ej., homoserina, homoleucina, homoisoleucina, homolisina, o en los que un residuo metileno se eliminó de la cadena principal de aminoácidos, p. ej., norvalina (Nva), norleucina (Nle); ornitina (ácido 2,5-diaminopentanoico), citrulina (ácido 2-amino-5-(carbamoilamino)pentanoico), ácido diaminobutírico (DAB), 2-metil-alanina.

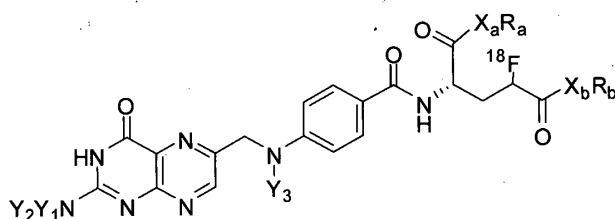
Los expertos en la técnica reconocerán que en el contexto de la presente invención se pueden sintetizar y utilizar otros numerosos aminoácidos no naturales.

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

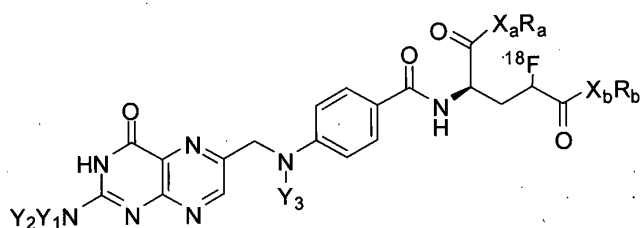
(a) X_1 a X_5 son N, R_1 es NY_1Y_2 , R_2 es O, R_4 es Y_3 , m es 1, p es 0 ó 1 y q es 1 ó 3, o

5 (b) X_1 a X_5 son N, R_1 es NY_1Y_2 , R_2 es NH_2 , R_4 es Y_3 , m es 1, p es 0 y q es 1.

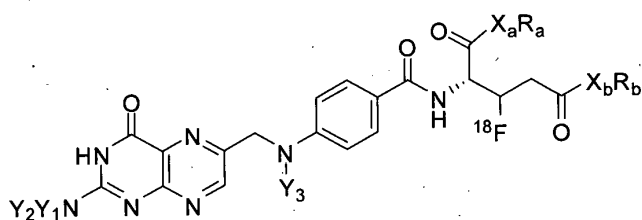
Por lo tanto, en una realización específica, la presente invención está dirigida, por ejemplo, a compuestos de fórmulas Va, Vb, VIa o VIb,



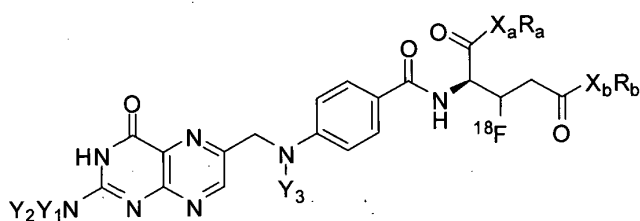
Va



Vb



VIa



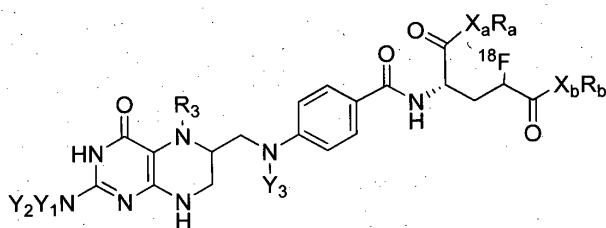
VIb

en donde,

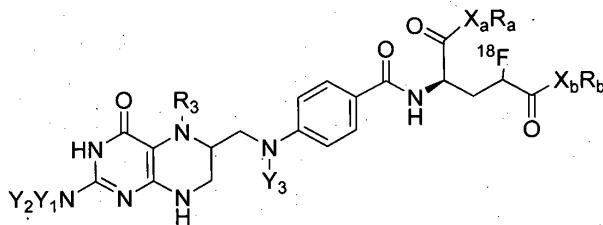
X_a, X_b son independientemente entre sí, C, N, O, S,
 R_a, R_b son independientemente entre sí H o alquilo C_1-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo C_5-C_{14} o heteroarilo C_5-C_{14} de cadena lineal o ramificado, que independientemente entre sí está no sustituido o está sustituido con al menos un CN, Hal o NO_2 , y en donde uno o más grupos CH_2 no adyacentes, embebidos pueden estar reemplazados independientemente por -O-, -CO-, -CO-O-, -CO-NR', -SO₂-, -CH=CH-, -C≡C-, en donde R' es H o alquilo C_1-C_6 ;
 Y_1, Y_2 , independientemente entre sí, se seleccionan de H, formilo, alquilo C_1-C_{12} de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o está sustituido con al menos un CN, Hal o NO_2 , y en donde uno o más grupos CH_2 no adyacentes, embebidos pueden estar reemplazados independientemente por -O-, -CO-, -CO-O-, -CO-NR', -CH=CH-, -C≡C-, en donde R' es H o alquilo C_1-C_6 , e
 Y_3 se selecciona de H, formilo, trifluoroacetilo, nitroso, alquilo C_1-C_{12} de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o está sustituido con al menos un CN, Hal o NO_2 , y en donde uno o más grupos CH_2 no adyacentes, embebidos pueden estar reemplazados independientemente por -O-, -CO-, -CO-O-, -CO-NR', -CH=CH-, -C≡C-, en donde R' es H o alquilo C_1-C_6 .

Preferiblemente, Y_3 es H, formilo, nitroso, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , o alcanóilo C_1-C_6 .

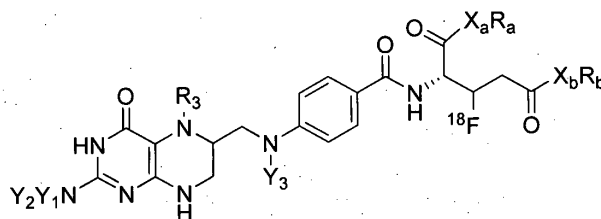
En otra realización específica, la presente invención se dirige a un compuesto de acuerdo con la fórmula 1, que tiene las fórmulas VIIa, VIIb, VIIa o VIIb,



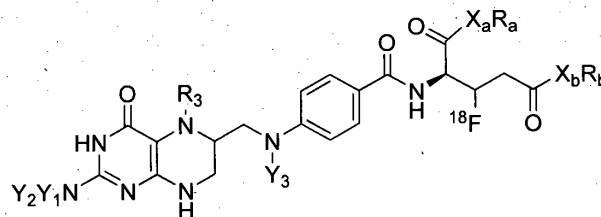
VIIa



VIIb



VIIIa



VIIIb

en donde

X_a, X_b

R_a, R_b

son independientemente entre sí, C, N, O, S,

son independientemente entre sí H o alquilo C_1-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo C_5-C_{14} o heteroarilo C_5-C_{14} de cadena lineal o ramificado, que independientemente entre sí está no sustituido o está sustituido con al menos un CN, Hal o NO_2 , y en donde uno o más grupos CH_2 no adyacentes, embebidos pueden estar reemplazados independientemente por $-O-$, $-CO-$, $-CO-O-$, $-CO-NR'-$, $-SO_2-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, en donde R' es H o alquilo C_1-C_6 ;

Y_1, Y_2 ,

independientemente entre sí, se seleccionan de H, formilo, alquilo C_1-C_{12} de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o está sustituido con al menos un CN, Hal o NO_2 , y en donde uno o más grupos CH_2 no adyacentes, embebidos pueden estar reemplazados independientemente por $-O-$, $-CO-$, $-CO-O-$, $-CO-NR'-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, en donde R' es H o alquilo C_1-C_6 ,

R_3

es H, formilo, iminometilo, nitroso, alquilo C_1-C_{12} , alcoxi C_1-C_{12} , alcanóilo C_1-C_{12} , alcanóilo C_1-C_{12} halo-sustituido, e

Y_3

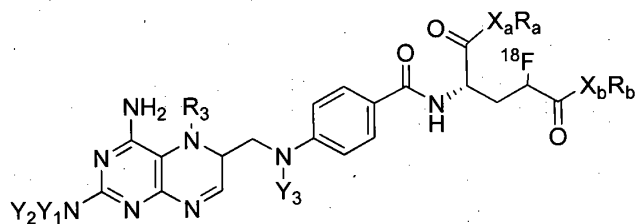
se selecciona de H, formilo, trifluoroacetilo, nitroso, alquilo C_1-C_{12} de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o está sustituido con al menos un CN, Hal o NO_2 , y en donde uno o más grupos CH_2 no adyacentes, embebidos pueden estar reemplazados independientemente por $-O-$, $-CO-$, $-CO-O-$, $-CO-NR'-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, en donde R' es H o alquilo C_1-C_6 .

R_3 e Y_3

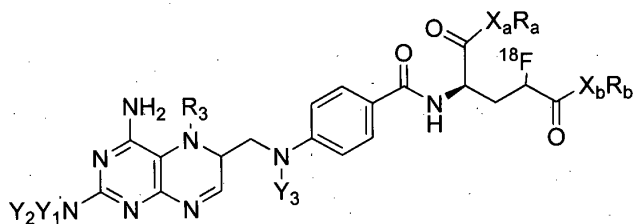
forman juntos un puente C_1 o C_2 entre los dos átomos de N a los que están unidos.

Preferiblemente, Y_3 es H, formilo, nitroso, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o alcanóilo C_1-C_6 .

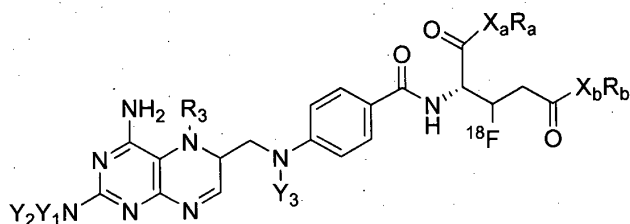
En otra realización específica, la presente invención está dirigida a un compuesto de acuerdo con la fórmula 1, que tiene las fórmulas IXa, IXb, Xa o Xb,



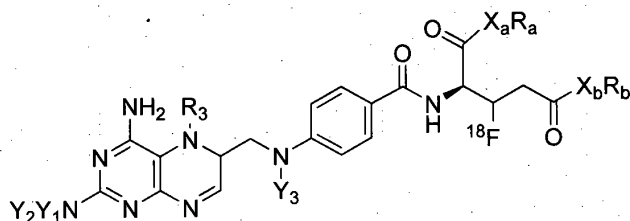
IXa



IXb



Xa



Xb

en donde

X_a, X_b

5 R_a, R_b

10 $Y_1, Y_2,$

15 R_3

son independientemente entre sí, C, N, O, S,

son independientemente entre sí H o alquilo C_1-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo C_5-C_{14} o heteroarilo C_5-C_{14} de cadena lineal o ramificado, que independientemente entre sí está no sustituido o está sustituido con al menos un CN, Hal o NO_2 , y en donde uno o más grupos CH_2 no adyacentes, embebidos pueden estar reemplazados independientemente por $-O-$, $-CO-$, $-CO-O-$, $-CO-NR'-$, $-SO_2-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, en donde R' es H o alquilo C_1-C_6 ;

independientemente entre sí, se seleccionan de H, formilo, alquilo C_1-C_{12} de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o está sustituido con al menos un CN, Hal o NO_2 , y en donde uno o más grupos CH_2 no adyacentes, embebidos pueden estar reemplazados independientemente por $-O-$, $-CO-$, $-CO-O-$, $-CO-NR'-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, en donde R' es H o alquilo C_1-C_6 ,

es H, formilo, iminometilo, nitroso, alquilo C_1-C_{12} , alcoxi C_1-C_{12} , alcanofilo C_1-C_{12} , alcanofilo C_1-C_{12} halo-sustituido, e

- Y₃ se selecciona de H, formilo, trifluoroacetilo, nitroso, alquilo C₁-C₁₂ de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o está sustituido con al menos un CN, Hal o NO₂, y en donde uno o más grupos CH₂ no adyacentes, embebidos pueden estar reemplazados independientemente por -O-, -CO-, -CO-O-, -CO-NR'-, -CH=CH-, -C≡C-, en donde R' es H o alquilo C₁-C₆.
- 5 R₃ e Y₃ forman juntos un puente C₁ o C₂ entre los dos átomos de N a los que están unidos.
- Preferiblemente, Y₃ es H, formilo, nitroso, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o alcanóilo C₁-C₆.
- El término "alquilo", cuando se utiliza 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.
- 10 Tal como se utiliza en esta memoria, el término "alquenilo", por separado o en combinación 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.
- 15 El término "alquinilo", tal como se utiliza en esta 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", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a alquilo, tal como se define arriba, sustituido con oxígeno tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, terc-butoxi y similares.
- 20 El término "alcanoílo", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a formilo o alquilo, tal como se define arriba, sustituido en posición terminal con un carbonilo tal como acetilo, propanoílo, butanoílo, pentanoílo y similares.
- El término "alquilamino", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a alquilo, tal como se define arriba, sustituido con nitrógeno, incluyendo tanto monoalquilamino tal como metilamino, etilamino, propilamino, terc.-butilamino y similares, y dialquilamino tal como dimetilamino, dietilamino, metilpropilamino y similares.
- 25 El término "halo", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a cualquier elemento del Grupo 17 e incluye flúor, cloro, bromo, yodo y astatina(o).
- El término "cicloalquilo (C₃-C₆)", tal como se utiliza en esta memoria, solo o en combinación con otros grupos incluye grupos hidrocarbonados cíclicos, saturados o parcialmente insaturados, que tienen 1 anillo de un total de 3 a 6 átomos de carbono tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo.
- 30 El término "arilo (C₅-C₁₄)", tal como se utiliza en esta memoria, solo o en combinación con otros grupos, se refiere a grupos aromáticos monocíclicos y bicíclicos tales como fenilo, naftilo, antracenilo.
- El término "heteroarilo (C₅-C₁₄)", tal como se utiliza en esta memoria, solo o en combinación con otros grupos, significa un radical monocíclico o bicíclico que tiene al menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O y S, siendo los átomos del anillo restantes C tales como piridilo, furilo, imidazolilo, bencimidazolilo, pirimidinilo, tienilo, quinolinilo, indolilo, tiazolilo.
- 35 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona también un método para sintetizar un compuesto de la invención. Claramente, la introducción de un resto ¹⁸F debe ocurrir lo más tarde posible en la síntesis debido a su naturaleza de descomposición. Por lo tanto, la solicitante ha encontrado que los compuestos de la invención se pueden obtener de una manera eficaz mediante un proceso que comprende (i) activar la posición a ser marcado en la porción de ácido glutámico adecuadamente protegida, (ii) acoplar el ácido glutámico activado con ácido pteróico o un derivado del mismo y (iii) finalmente, sustituir el grupo de activación con ¹⁸F. Si se desea, se pueden invertir las etapas (i) y (ii).
- 40 Una ruta sintética utilizando residuos de glutamato fluorados como material de partida y subsiguiente acoplamiento con un grupo pteróico puede utilizarse para obtener compuestos marcados con ¹⁹F como compuestos de referencia, mientras que una síntesis análoga utilizando un ácido glutámico marcado con ¹⁸F (véase, p. ej., el documento WO 2008/052788) y el acoplamiento subsiguiente con un grupo pteróico es desventajoso con respecto a la semivida de isótopo ¹⁸F debido a las etapas de reacción que consumen tiempo (p. ej., procesos laboriosos de tratamiento y purificación).
- 45

La activación de la porción de ácido glutámico se puede lograr mediante la introducción de cualquier grupo de activación A conocido que es susceptible de desplazamiento nucleófilo en la posición γ . Estos incluyen, pero no se limitan a tosilato, mesilato, brosilato, fluorosulfonato, triflato, nonaflato, alcoxi con 1 a 10 átomos de carbono, ariloxi que tiene 6 a 12 átomos de carbono, trifluoroacetato, nitro, bromo, cloro, yodo, y similares, preferiblemente mesilato, tosilato, nosilato y otros sulfonatos, sales de sulfonio y sales de yodonio.

En una realización, la reacción de desplazamiento del grupo de activación por parte de flúor-18 y subsiguiente desprotección puede llevarse a cabo en disolución en un procedimiento de un solo recipiente.

En otra realización, el precursor activado se une directamente o mediante un enlazador a un soporte sólido y la reacción con flúor-18 producirá el compuesto marcado en disolución.

Un soporte sólido adecuado puede ser cualquier soporte en fase sólida adecuado que sea insoluble en cualquier disolvente a utilizar en el proceso, pero a la que el enlazador y/o precursor activado puede ser unido covalentemente. Ejemplos de un soporte sólido adecuado incluyen polímeros tales como poliestireno (que puede ser injertado por bloques, por ejemplo con polietilenglicol), poliacrilamida o polipropileno o vidrio o silicio revestido con un polímero de este tipo. El soporte sólido puede estar en forma de pequeñas partículas discretas tales como perlas o alfileres, o como un revestimiento sobre la superficie interna de un cartucho o sobre un recipiente microfabricado. Si es necesario, se utiliza un enlazador que puede ser cualquier grupo orgánico adecuado que sirva para espaciar el sitio reactivo lo suficiente de la estructura de soporte sólida con el fin de maximizar la reactividad. De manera adecuada, un enlazador comprende hasta cuatro grupos arilo (de manera adecuada fenilo) y/o un alquilo C(1-16) (preferiblemente alquilo C(1-6)) o haloalquilo C(1-16) (preferiblemente haloalquilo C(1-6)), típicamente fluoroalquilo C(1-16) (preferiblemente fluoroalquilo C(1-6)) o alcoxi C(1-16) o haloalcoxi C(1-16) (preferiblemente alcoxi C(1-6) o haloalcoxi C(1-6)) típicamente fluoroalcoxi C(1-16) (preferiblemente fluoroalcoxi C(1-6)), y opcionalmente uno a cuatro grupos funcionales adicionales tales como grupos amida o sulfonamida.

El tratamiento del precursor activado unido al soporte con flúor 18 se puede efectuar mediante tratamiento con cualquier fuente adecuada de ^{18}F , tal como Na^{18}F , K^{18}F , Cs^{18}F , fluoruro de tetraalquilamonio ^{18}F , fluoruro de tetraalquilfosfonio ^{18}F o fluoruro ^{18}F unido electroquímicamente. Para aumentar la reactividad del fluoruro, puede añadirse un catalizador de transferencia de fases tal como 4,7,13,16,21,24 hexaoxa-1,10- diazabicyclo[8,8,8] hexacosano y la reacción se realiza en un disolvente no prótico o en una combinación de un disolvente no prótico y alcoholes estéricamente impedidos tales como *tert*-butanol, alcohol *tert*-amílico y similares. El tratamiento con flúor-18 se efectúa adecuadamente en presencia de un disolvente orgánico adecuado tal como acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, sulfolano, N-metilpirrolidinona, a una temperatura de 15°C a 180°C, preferiblemente a temperatura elevada. Al completarse la reacción, el compuesto marcado con ^{18}F disuelto en el disolvente se separa convenientemente de la fase sólida mediante filtración.

En un aspecto adicional, 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 formación de imágenes para diagnóstico y obtener una imagen para diagnóstico de dicha célula o población de células.

En particular, 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 un tiempo suficiente y bajo condiciones para permitir que tenga lugar la unión y detectar esta unión por formación de imágenes por PET.

En un aspecto adicional, 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 la terapia del cáncer y enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias.

En otro aspecto, la presente invención proporciona los productos radiofarmacéuticos de folato de la presente invención para uso para diagnóstico y terapia simultáneos, que comprende las etapas de administrar a un sujeto 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 sujeto de los métodos de la presente invención es preferiblemente un mamífero, tal como un animal o un ser humano, preferiblemente un ser humano.

5 La dosificación depende de la naturaleza del efecto deseado, tal como la forma de diagnóstico o terapia, 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 receptor, la clase de tratamiento concurrente, si hay.

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

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

El proceso 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 formación de imágenes y de la cinética del radiotrazador así como de la información deseada.

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

Formas adecuadas para inyección incluyen disoluciones o dispersiones acuosas estériles de los productos radiofarmacéuticos de folato arriba mencionados de la presente invención. Típicamente el producto radiofarmacéutico se formulará en disoluciones también fisiológicas.

20 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, parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. Preferiblemente, experimentan una filtración estéril antes de la administración, eliminando la necesidad de agentes de esterilización adicionales.

25 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 el espacio de minutos a 2-4 horas después de que se haya administrado el reactivo radiomarcado a un sujeto para permitir que se acumule una cantidad suficiente de la dosis administrada en la zona fijada como diana de elección.

30 Los productos radiofarmacéuticos de folato de la invención también se pueden utilizar para la detección in vitro de una célula que expresa el receptor de folato en una biopsia de tejido tomada de un sujeto. Así en una realización adicional, la presente invención proporciona un método para la detección in vitro de una célula que expresa el receptor de folato, p. ej., 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 bajo condiciones para permitir que tenga lugar la unión y detectar tal unión por técnicas de formación de imágenes.

35 Se pueden recoger muestras por procesos conocidos para la persona experta, p. ej., recogiendo una biopsia de tejido o un fluido corporal, por aspiración de muestras de la tráquea o pulmonares y similares.

40 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 gastrointestinal o el hepatobiliar y otros. Las muestras se pueden seccionar, p. ej. con un micrótopo, para facilitar el examen y la observación microscópicos. 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.

45 El tiempo y las condiciones suficientes para la unión de un producto radiofarmacéutico de folato de la presente invención a un receptor de folato a 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 bien conocidas para la persona experta. Alternativamente, se pueden fijar muestras e incubar después con un producto radiofarmacéutico de folato de la presente invención en un tampón isotónico o fisiológico.

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

- 5 Todos los compuestos y/o los métodos descritos y reivindicados en esta memoria se pueden hacer y ejecutar sin una experimentación excesiva a la vista 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 esta 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

- 10 Se registraron espectros de resonancia magnética nuclear con un espectrómetro Varian Mercury Plus 200 (200 MHz). Los desplazamientos químicos se indican en partes por millón (ppm) en relación con tetrametilsilano (0,00 ppm). Se utilizan las siguientes abreviaturas en la sección experimental para la descripción de espectros de ^1H -RMN: 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 HR-ESI-MS con un
15 espectrómetro Bruker FTMS 4.7 T BioAPEXII (ESI).

- Se realizaron reacciones sensibles al agua bajo 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 pre-revestidas con gel de sílice 60, de 0,25 mm de espesor, EM Science) o HPLC. Se realizó una HPLC en un sistema Merck-Hitachi L-7000 equipado con un detector de absorción sintonizable L-7400. Se realizó una HPLC analítica con
20 una columna Nucleosil (C18, 5 μm , 4 x 250 mm, Macherey Nagel) utilizando el siguiente sistema disolvente (1 mL/min): Disolvente A: NaH_2PO_4 ac. 0,005 M, ajustado a pH 7,0 con NaOH al 32%, Disolvente B: 800 ml de MeOH/200 ml de NaH_2PO_4 0,05 M, 1 mL/min; 0 min, 100% de A; 0-30 min, 100 $\rightarrow$ 0% de A. Detección UV a 230 nm. 20 mg de la muestra se disolvieron en un tampón que consistía en 20 g de NaHCO_3 y 20 g de KHCO_3 en 1000 ml de agua. Todos los productos químicos se utilizaron tal como se suministraron, a menos que se indique lo contrario.
- 25 La purificación por HPLC semi-preparativa del ácido γ - ^{18}F fluoro-fólico se llevó a cabo en una columna RP 18, Gemini 5 μ C18, 250 x 10 mm, utilizando un gradiente como sigue. Disolvente A = disolución tampón fosfato 0,05 (5% de metanol), B = metanol, 0 - 35 min: A: 100% $\rightarrow$ 40%, 35 - 40 min: A: 40% $\rightarrow$ 20%, 50 - 60 min : A: 20% $\rightarrow$ 100%. Caudal: 4 mL/min.

- 30 *Producción de fluoruro ^{18}F n.c.a.* Fluoruro ^{18}F n.c.a. se produjo a través de la reacción nuclear de $^{18}\text{O}(\text{p}, \text{n})^{18}\text{F}$ en un ciclotrón Cyclone 18/9 (IBA, Bélgica). Se irradió agua ^{18}O enriquecida de manera isotópica al 97% mediante un haz de protones de 16 MeV utilizando una diana líquida de 2,1 ml. La disolución de fluoruro ^{18}F /agua ^{18}O se transfirió de la diana a un manipulador equipado con celdas calientes de síntesis utilizando una corriente de helio.

- Se atrapó fluoruro ^{18}F en un cartucho de intercambio aniónico, se eluyó directamente en un recipiente de reacción sellado de 10 ml utilizando una disolución de hidróxido de tetrabutilamonio en metanol (0,7 ml). Se retiraron los
35 disolventes a 85 - 90°C por vacío y una corriente de nitrógeno. Subsiguientemente, se añadieron 0,8 - 1,0 ml de acetonitrilo seco tres veces y se evaporó a sequedad.

- Un patrón de referencia de ácido γ -fluoro-fólico se puede sintetizar, p. ej., de acuerdo con B. Hart et al, J. Med. Chem., 39, **1996**, 56-65. Un patrón de referencia de ácido β -fluoro-fólico se puede sintetizar en analogía con la misma bibliografía utilizando el ácido β -fluoro-glutámico análogo que puede sintetizarse de acuerdo, p. ej., con A. Vidal-Cros et al, en J. Org. Chem., 54, 498, 1989.

Parte Experimental:

Síntesis de ácido γ - ^{18}F fluoro-fólico (de acuerdo con la Figura 1)

Ejemplo 1: Síntesis de éster 1-*terc.*-butílico-éster-2-metilico del ácido 4-metanosulfoniloxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (etapa a)

- 45 A 10,0 g de éster 1-*terc.*-butílico-éster-2-metilico del ácido 4-hidroxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (adquirido de Bachem) en 200 ml de diclorometano seco se añadieron 4 ml de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadieron 17 ml de trietilamina. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 2 horas se añadieron 500 ml de diclorometano. La mezcla se lavó con 500 ml de HCl 1 M frío y dos veces con 500 ml de agua fría. La capa orgánica se evaporó a sequedad para dar un aceite, que se cristalizó a 4°C mediante la adición de 100
50 ml de metil-*terc.*-butil éter. Los cristales se absorbieron, se lavaron dos veces con 25 ml de metil-*terc.*-butil-éter y se

secó a 35°C bajo vacío para dar 9,27 g de éster 1-*terc.*-butílico-éster-2-metilico del ácido 4-metanosulfoniloxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico. ¹H-RMN (CDCl₃, TMS como patrón interno, 200 MHz): δ = 5,27 (m, 1H, C(γ)-H), 4,44 (m, 1H, C(α)-H), 3,78 (m, 2H, C(δ)-H₂), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 3,05 (s, 3H, SO₂CH₃), 2,62 (m, 1H, C(β)-H), 2,19-2,33 (m, 1H, C(β)-H'), 1,46, 1,42 (dos s, 9H, OtBu). ¹³C-RMN (CDCl₃, TMS como patrón interno, 200 MHz): δ = 172,7, 153,3, 80,9, 77,9, 57,4, 52,5, 52,2, 38,7, 37,5, 28,2. HR-MS: m/z [M + Na]⁺ calculado para C₁₂H₂₁NNaO₇S: 346,0931; encontrado: 346,0933.

Ejemplo 2: Síntesis de éster 1-*terc.*-butílico-éster-2-metilico del ácido 4-metanosulfoniloxi-5-oxo-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (etapa b)

A 99,8 g de éster 1-*terc.*-butílico-éster-2-metilico del ácido 4-metanosulfoniloxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico en 4000 ml de acetato de etilo se añadieron 264 de peryodato de sodio y 3,2 g de cloruro de rutenio (III) en 4000 ml de agua. La mezcla se agitó vigorosamente durante 96 horas a temperatura ambiente. Después de la filtración, la capa acuosa se separó y se extrajo dos veces con 1400 ml de acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo se combinaron y se añadieron 863 ml de iso-propanol. Después de agitar durante 30 min, se añadió sulfato de magnesio, se separó mediante filtración y el residuo se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución instantánea utilizando 1 kg de gel de sílice 60 y acetato de etilo / n-hexano 4,5:5,5. Se obtuvieron 32,8 g de cristales incoloros que se trataron con 100 ml de éster metil-*terc.*-butílico a TA. Después de enfriar a 4°C los cristales se absorbieron, se lavaron con éster metil-*terc.*-butílico y se secaron durante la noche a 40°C en vacío para dar 28,9 g de éster 1-*terc.*-butílico-éster-2-metilico del ácido 4-metanosulfoniloxi-5-oxo-pirrolidina-1,2-dicarboxílico. ¹H-RMN (CDCl₃, TMS como patrón interno, 200 MHz): δ = 5,28-5,38 (m, 1H, C(γ)-H), 4,65-4,70 (m, 1H, C(α)-H), 3,82 (s, 3H, OCH₃), 3,30 (s, 3H, SO₂CH₃), 2,38-2,70 (m, 2H, C(β)-H₂), 1,52 (s, 9H, OtBu). ¹³C-RMN (CDCl₃, TMS como patrón interno, 200 MHz): δ = 170,7, 167,6, 148,8, 85,1, 75,2, 55,3, 53,2, 40,0, 29,3, 27,9. HR-MS: m/z [M+Na]⁺ calculado para C₁₂H₁₉NNaO₈S: 360,0724; encontrado: 360,0728.

Ejemplo 3: Síntesis de éster dimetilico del ácido 2-*terc.*-butoxicarbonilamino-4- metanosulfoniloxi-pentanodicarboxílico (etapa c)

A 28,3 g de éster 1-*terc.*-butílico-éster-2-metilico del ácido 4-metanosulfoniloxi-5-oxo-pirrolidina-1,2-dicarboxílico en 354 ml de diclorometano se añadieron 71 ml de metanol y 0,58 g de carbonato de potasio. La mezcla se agitó durante tres horas a temperatura ambiente. Después de la filtración, el filtrado se evaporó en vacío y el residuo oleoso se purificó mediante cromatografía (90 g de gel de sílice 60, disolvente CH₂Cl₂:MeOH, 99:1 a 95:5) para dar 9,8 g de éster dimetilico del ácido 2-*terc.*-butoxicarbonilamino-4- metanosulfoniloxi-pentanodicarboxílico en forma de un aceite incoloro. ¹H-RMN (CDCl₃, TMS como patrón interno, 200 MHz): δ = 5,3 (s, 1H, NH), 5,14-5,20 (m, 1H, C(γ)-H), 4,50 (m, 1H, C(α)-H), 3,81 (s, 3H, OCH₃), 3,78 (s, 3H, OCH₃), 3,15 (s, 3H, SO₂CH₃), 2,32-2,64 (m, 2H, C(β)-H₂), 1,45 (s, 9H, OtBu). ¹³C-RMN (CDCl₃, TMS como patrón interno, 200 MHz): δ = 171,5, 169,1, 74,4, 74,1, 52,9, 52,7, 50,0, 39,2, 34,2, 28,5. HR-MS: m/z [M+Na]⁺ calculado para C₁₃H₂₃NNaO₉S: 392,0986; encontrado: 392,0981.

Ejemplo 4: Desprotección de éster dimetilico del ácido 2-*terc.*-butoxicarbonilamino-4-metanosulfoniloxi-pentanodicarboxílico (etapa d)

A una disolución de 1 g de éster dimetilico del ácido 2-*terc.*-butoxicarbonilamino-4-metanosulfoniloxi-pentanodicarboxílico en 10 ml de diclorometano se añadieron 10 ml de ácido trifluoroacético y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó a sequedad, el residuo se secó en vacío para dar 1,8 g de un residuo oleoso que se utilizó directamente para la síntesis de éster dimetilico del ácido N²-N,N-dimetilaminometilen-10-formil-γ-metanosulfoniloxi-fólico en el ejemplo 5 sin purificación adicional. DC (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1, ninhidrina), R_f = 0,29.

Ejemplo 5: Síntesis de éster dimetilico del ácido N²-N,N-dimetilaminometilen-10-formil-γ-metanosulfoniloxi-fólico (etapa e)

A 1,07 g de ácido N²-N,N-dimetilaminometilen-10-formil-ptericoico en 100 ml de N,N-dimetilformamida se añadieron 1,03 g de hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (= HBTU) y 0,93 ml de N,N-diisopropiletilamina. Después de 5 min se añadió una disolución de 1,8 g de trifluoroacetato de éster dimetilico de ácido 2-amino-4-metanosulfoniloxi-pentanodicarboxílico (producto bruto del ejemplo 4) en 10 ml de N,N-dimetilformamida absoluta. La mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad en vacío. El residuo se disolvió en 50 ml de diclorometano y se lavó tres veces con 10 ml de disolución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio, tres veces con 10 ml de ácido cítrico al 5% y tres veces con 10 ml de agua. Después de secar la capa de diclorometano sobre sulfato de magnesio, ésta se evaporó a sequedad para dar 1,2 g de una espuma de color amarillo claro que se purificó mediante cromatografía (120 g de gel de sílice 60, eluyente diclorometano/metanol 95:5) para dar 0,3 g de un residuo amarillo que se purificó adicionalmente mediante cromatografía (30 g de gel de sílice 60, eluyente diclorometano/metanol 95:5) para dar 0,16 g de éster dimetilico del ácido N²-N,N-dimetilaminometilen-10-formil-γ-metanosulfoniloxi-fólico (Ms = SO₂CHT3). HPLC: 94,1% de área

(detección UV a 230 nm); DC (diclorometano/metanol 85:15) R_f = 0,49. ^1H -RMN (DMSO-d_6 , TMS como patrón interno, 200 MHz): δ = 11,99 (s ancho, 1H, $\text{N}^3\text{-H}$), 8,82, 8,78 8,71 (tres s, 3H, CHNMe_2 , CHO, C(7)-H), 7,86 (d, 2H, C(1', 5'), Pte), 7,60 (d, 2 H, C(2', 4'), Pte), 5,24-5,33 (m, s, 3H, C(6)- H_2 , C(γ)-H), 4,53-4,67 (m, 1H, C(α)-H), 3,64 (s, 3H, OMe), 3,60 (s, 3H, OMe), 3,24 (s, 3H, NCH_3), 3,21 (s, 3H, NCH_3), 3,08 (s, 3H, SO_2CH_3), 2,58-2,29 (m, 2H, C(β)- H_2). HR-MS: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{NaO}_{10}\text{S}$: 669,1698; encontrado: 669,1706.

Ejemplo 6: Síntesis de ácido γ - ^{18}F fluoro-fólico mediante fluoración con ^{18}F de éster dimetilico del ácido $\text{N}^2,\text{N},\text{N}$ -dimetilaminometilen-10-formil- γ -metanosulfonilo-fólico y subsiguiente desprotección (etapas f y g)

Al ^{18}F fluoruro de tetrabutilamonio se añadieron el éster dimetilico del ácido $\text{N}^2,\text{N},\text{N}$ -dimetilaminometilen-10-formil- γ -metanosulfonilo-fólico precursor (5,2 mg) en 0,25 ml de acetonitrilo. La mezcla se calentó a 80-85°C durante 35 min. Después de enfriar, se añadieron 9 ml de agua y la mezcla se hizo pasar a través de un cartucho de fase inversa (Sep-Pak® C18 plus, Waters AG). El cartucho se lavó tres veces con 10 ml de agua y se secó durante 2 min mediante una corriente de nitrógeno. El compuesto marcado con ^{18}F protegido se eluyó con 2,5 ml de acetonitrilo en otro recipiente de reacción de 10 ml sellado. El volumen de acetonitrilo se redujo a 0,1 ml bajo presión reducida, corriente de nitrógeno y ligero calentamiento de 80-90°C.

Para la hidrólisis (etapa g) se añadieron 0,5 ml de disolución de NaOH 1M y la mezcla se calentó a 50°C durante 20 min. Después de enfriar, la mezcla se neutralizó mediante 0,5 ml de disolución de HCl 1M. Se añadieron 2,0 ml de disolvente A de HPLC para dar el volumen final de inyección para la purificación por HPLC semi-preparativa. El disolvente de HPLC de la fracción de producto se evaporó a presión reducida y una corriente de nitrógeno a 90°C. Para la formulación, agua para inyección y disolución de tampón fosfato 0,15 M se añadieron al producto seco y la mezcla se hizo pasar a través de un filtro estéril en un vial estéril y apirógeno.

Ejemplo 7: Estudios *in vivo* y *ex vivo* utilizando ácido γ - ^{18}F fluoro-fólico.

Ácido γ - ^{18}F fluoro-fólico se aplicó en estudios de biodistribución *ex vivo* utilizando ratones NMRI nu/nu machos que portan xenoinjertos de tumores KB. ~ 2 MBq del radiotrazador se inyectaron en cada uno de los animales. En un grupo de bloqueo, se inyectaron 200 μg de ácido fólico natural, 10 min antes del radiotrazador. Los animales fueron sacrificados 105 min después de la inyección. Los tumores KB receptor de folato-positivos muestran una alta absorción específica del radiotrazador con una relación de bloqueo específico de 90,0%. Además, también se encontró una alta absorción específica de bloqueo de 86,0% en los riñones, que se sabe que expresan el receptor de folato.

La Figura 2 muestra la alta absorción específica del ácido γ - ^{18}F fluoro-fólico en los tejidos receptor de folato-positivos tales como tumor y el riñón (se muestran dos barras para cada uno de los tejidos, en donde la barra de la izquierda representa la absorción del grupo de control y la barra de la derecha representa la absorción del grupo de bloqueo).

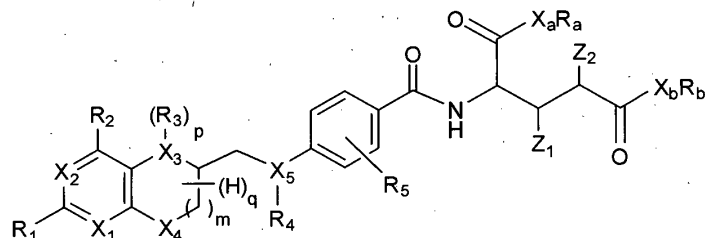
Se realizó una formación de imágenes de PET *in vivo* utilizando el ácido γ - ^{18}F fluoro-fólico ratones NMRI nu/nu machos portadores de xenoinjertos de tumor KB. Aprox. 10 MBq del radiotrazador se inyectaron en cada uno de los animales. En el grupo de bloqueo, se inyectaron 200 μg de ácido fólico natural, 10 min antes del radiotrazador. Las exploraciones de PET fueron adquiridas 75 min a 105 min post-inyección.

Estudios de PET utilizando ácido γ - ^{18}F fluoro-fólico proporcionaron excelentes imágenes de xenoinjertos de tumores KB. Además, la absorción es altamente específica y es bloqueada por el ácido fólico natural. Una alta absorción específica del radiotrazador también se encontró en la corteza del riñón, mientras que no se encontró absorción en la médula renal. Este patrón es consistente con la distribución fisiológica del receptor de folato y señala la alta especificidad de ácido γ - ^{18}F fluoro-fólico. Además de la absorción específica del tumor y el riñón, el ácido γ - ^{18}F fluoro-fólico también muestra una acumulación de radiactividad en las células del hígado.

La figura 3 muestra una serie representativa de rebanadas horizontales normalizadas de barridos de PET de todo el cuerpo utilizando ácido γ - ^{18}F fluoro-fólico en condiciones de control y bloqueo. Las flechas con círculos indican el sitio del tumor y las flechas con cuadrados indican los riñones.

REIVINDICACIONES

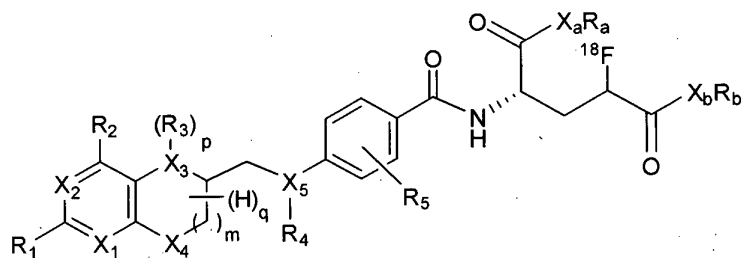
1. Un compuesto de fórmula II



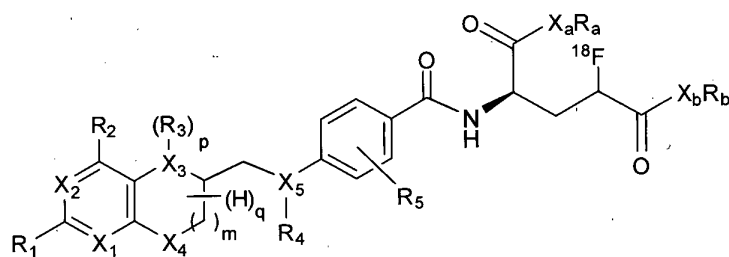
II

en donde

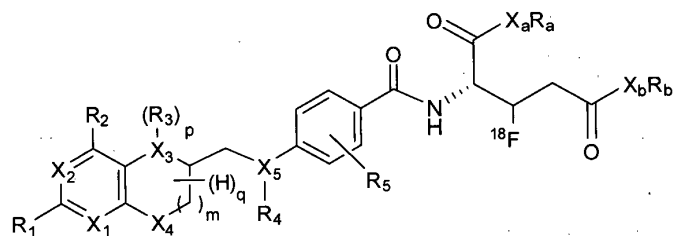
- 5 X_1 a X_5 son independientemente entre sí C o N,
 R_1 y R_2 son independientemente entre sí H, Hal, $-OR'$, $-NR''R'''$, alquilo C_1-C_{12} , alcoxi C_1-C_{12} , alcanóilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , alquinilo C_2-C_{12} , (alcoxi C_1-C_{12})carbonilo y (alquil C_1-C_{12} -amino)carbonilo, en donde R' es H o alquilo C_1-C_6 , y en donde R'' y R''' se seleccionan, independientemente entre sí, de H, formilo, alquilo C_1-C_{12} de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o está sustituido con al menos un CN, Hal o NO_2 , y en donde uno o más grupos CH_2 embebidos, no adyacentes, pueden estar reemplazados independientemente por $-O-$, $-CO-$, $-CO-O-$, $-CO-NR'-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, en donde R' es H o alquilo C_1-C_6 ,
- 10 R_3 , R_4 son, independientemente entre sí, H, formilo, trifluoroacetilo, iminometilo, nitroso, alquilo C_1-C_{12} de cadena lineal o ramificado, que no está sustituido o está sustituido con al menos un CN, Hal o NO_2 , y en donde uno o más grupos CH_2 no adyacentes, embebidos, pueden estar reemplazados independientemente por $-O-$, $-CO-$, $-CO-O-$, $-CO-NR'-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, en donde R' es H o alquilo C_1-C_6 , o R_3 y R_4 forman juntos un puente C_1 o C_2 entre X_3 y X_5 ,
- 15 R_5 es H, alquilo C_1-C_{12} , alcoxi C_1-C_{12} , alcanóilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , alquinilo C_2-C_{12} , (alcoxi C_1-C_{12})carbonilo y (alquil C_1-C_{12} -amino)carbonilo,
- 20 m es 0 ó 1,
 p es 0, 1 ó 2,
 q tiene un valor de 1 a 7,
 X_a , X_b son independientemente entre sí C, N, O, S,
 R_a , R_b son independientemente entre sí H o alquilo C_1-C_{12} de cadena lineal o ramificado, cicloalquilo C_3-C_6 , arilo C_5-C_{14} o heteroarilo C_5-C_{14} que, independientemente entre sí, está no sustituido o está sustituido con al menos un CN, Hal o NO_2 y en el que uno o más de los grupos CH_2 no adyacentes, embebidos, pueden estar reemplazados independientemente por $-O-$, $-CO-$, $-CO-O-$, $-CO-NR'-$, $-SO_2-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, en donde R' es H o alquilo C_1-C_6 ;
- 25 Z_1 , Z_2 son, independientemente entre sí, H o ^{18}F , con la condición de que uno de Z_1 y Z_2 sea ^{18}F .
- 30 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, con las fórmulas IIIa, IIIb, IVa o IVb,



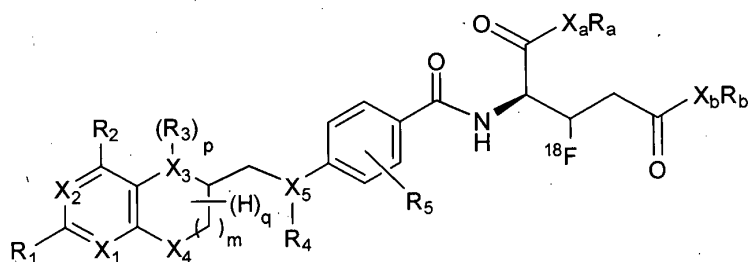
IIIa



IIIb



IVa



IVb

en donde

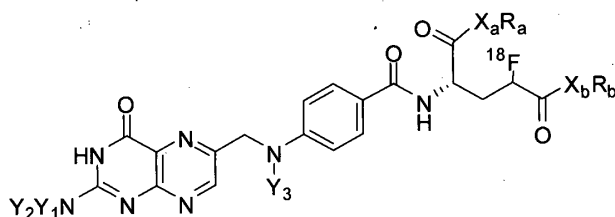
X₁ a X₅

R₁ y R₂

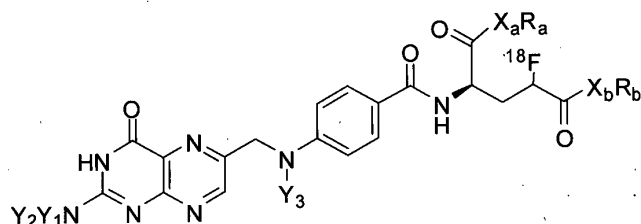
son independientemente entre sí C o N,

son independientemente entre sí H, Hal, -OR', -NR''R''', alquilo C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, alcanoílo C₁-C₁₂, alquénilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂, (alcoxi C₁-C₁₂)carbonilo y (alquil C₁-C₁₂-amino)carbonilo, en

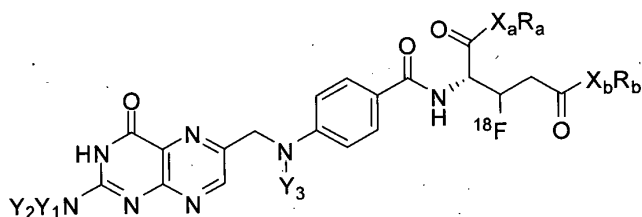
- 5 R_3, R_4 donde R' es H o alquilo C_1-C_6 , y en donde R'' y R''' se seleccionan, independientemente entre sí, de H, formilo, alquilo C_1-C_{12} de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o está sustituido con al menos un CN, Hal o NO_2 , y en donde uno o más grupos CH_2 no adyacentes, embebidos, pueden estar reemplazados independientemente por $-O-$, $-CO-$, $-CO-O-$, $-CO-NR'-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, en donde R' es H o alquilo C_1-C_6 , son, independientemente entre sí, H, formilo, trifluoroacetilo, iminometilo, nitroso, alquilo C_1-C_{12} de cadena lineal o ramificado, que no está sustituido o está sustituido con al menos un CN, Hal o NO_2 , y en donde uno o más grupos CH_2 no adyacentes, embebidos, pueden estar reemplazados independientemente por $-O-$, $-CO-$, $-CO-O-$, $-CO-NR'-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, en donde R' es H o alquilo C_1-C_6 , o R_3 y R_4 forman juntos un puente C_1 o C_2 entre X_3 y X_5 ,
- 10 R_5 es H, alquilo C_1-C_{12} , alcoxi C_1-C_{12} , alcanóilo C_1-C_{12} , alquenoilo C_2-C_{12} , alquinoilo C_2-C_{12} , (alcoxi C_1-C_{12})carbonilo o (alquil C_1-C_{12} -amino)carbonilo, es 0 ó 1,
- m es 0, 1 ó 2,
- p tiene un valor de 1 a 7,
- 15 q son independientemente entre sí C, N, O, S,
- X_a, X_b son independientemente entre sí H o alquilo C_1-C_{12} de cadena lineal o ramificado, cicloalquilo C_3-C_6 , arilo C_5-C_{14} o heteroarilo C_5-C_{14} que, independientemente entre sí, está no sustituido o está sustituido con al menos un CN, Hal o NO_2 y en el que uno o más de los grupos CH_2 no adyacentes, embebidos, pueden estar reemplazados independientemente por $-O-$, $-CO-$, $-CO-O-$, $-CO-NR'-$, $-SO_2-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, en donde R' es H o alquilo C_1-C_6 .
- 20 R_a, R_b
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde R_1 y R_2 son independientemente entre sí son H, alquilo, $-OR'$, $-NHR'$, en donde R' representa H o alquilo C_1-C_6 .
- 25 4. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde R_3 es H, formilo, alquilo C_1-C_{12} o alcanóilo C_1-C_{12} .
5. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde R_3 es H, formilo o metilo.
6. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde R_4 es H, formilo, nitroso, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o alcanóilo C_1-C_6 .
7. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde R_4 es H, formilo o metilo.
- 30 8. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde R_5 es H, alquilo C_1-C_{12} , alcoxi C_1-C_{12} , alcanóilo C_1-C_{12} , (alcoxi C_1-C_{12})carbonilo o (alquil C_1-C_{12} -amino)carbonilo.
9. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde R_5 es H.
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, con las fórmulas Va, Vb, VIa o VIb,



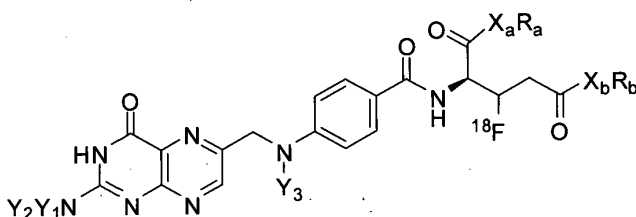
Va



Vb



VIa



VIb

en donde,

X_a, X_b
R_a, R_b

son independientemente entre sí, C, N, O, S,
son independientemente entre sí H o alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₅-C₁₄ o heteroarilo C₅-C₁₄ de cadena lineal o ramificado, que independientemente entre sí está no sustituido o está sustituido con al menos un CN, Hal o NO₂, y en donde uno o más grupos CH₂ no adyacentes, embebidos pueden estar reemplazados independientemente por -O-, -CO-, -CO-O-, -CO-NR', -SO₂-, -CH=CH-, -C≡C-, en donde R' es H o alquilo C₁-C₆;

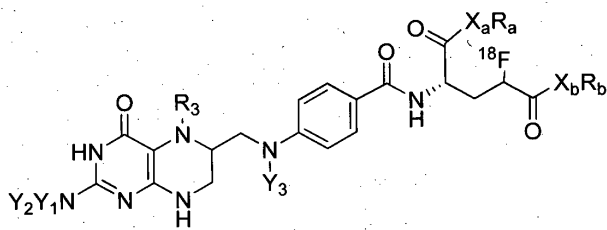
Y₁, Y₂,

independientemente entre sí, se seleccionan de H, formilo, alquilo C₁-C₁₂ de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o está sustituido con al menos un CN, Hal o NO₂, y en donde uno o más grupos CH₂ no adyacentes, embebidos pueden estar reemplazados independientemente por -O-, -CO-, -CO-O-, -CO-NR', -CH=CH-, -C≡C-, en donde R' es H o alquilo C₁-C₆,

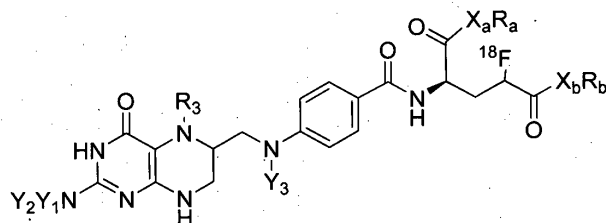
Y₃

se selecciona de H, formilo, trifluoroacetilo, nitroso, alquilo C₁-C₁₂ de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o está sustituido con al menos un CN, Hal o NO₂, y en donde uno o más grupos CH₂ no adyacentes, embebidos pueden estar reemplazados independientemente por -O-, -CO-, -CO-O-, -CO-NR', -CH=CH-, -C≡C-, en donde R' es H o alquilo C₁-C₆.

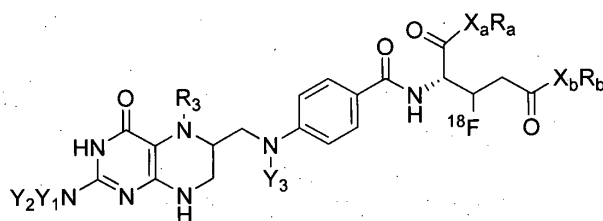
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, con las fórmulas VIIa, VIIb, VIIIa o VIIIb,



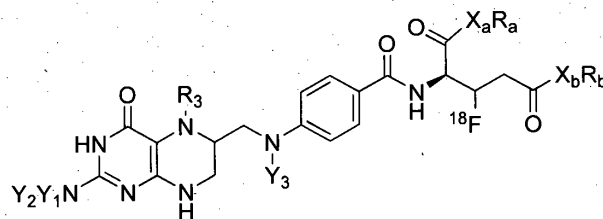
VIIa



VIIb



VIIIa



VIIIb

en donde

- 5 X_a, X_b
 R_a, R_b son independientemente entre sí, C, N, O, S,
son independientemente entre sí H o alquilo C_1-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo C_5-C_{14} o heteroarilo
 C_5-C_{14} de cadena lineal o ramificado, que independientemente entre sí está no sustituido o está
sustituido con al menos un CN, Hal o NO_2 , y en donde uno o más grupos CH_2 no adyacentes,
10 embebidos pueden estar reemplazados independientemente por $-O-$, $-CO-$, $-CO-O-$, $-CO-NR'-$, $-$
 SO_2- , $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, en donde R' es H o alquilo C_1-C_6 ;
 $Y_1, Y_2,$ independientemente entre sí, se seleccionan de H, formilo, alquilo C_1-C_{12} de cadena lineal o
ramificado, que está no sustituido o está sustituido con al menos un CN, Hal o NO_2 , y en donde
uno o más grupos CH_2 no adyacentes, embebidos pueden estar reemplazados
15 independientemente por $-O-$, $-CO-$, $-CO-O-$, $-CO-NR'-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, en donde R' es H o alquilo
 C_1-C_6 ,

- R₃ es H, formilo, iminometilo, nitroso, alquilo C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, alcanóilo C₁-C₁₂, alcanóilo C₁-C₁₂ halo-sustituido, e
- Y₃ se selecciona de H, formilo, trifluoroacetilo, nitroso, alquilo C₁-C₁₂ de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido o está sustituido con al menos un CN, Hal o NO₂, y en donde uno o más grupos CH₂ no adyacentes, embebidos pueden estar reemplazados independientemente por -O-, -CO-, -CO-O-, -CO-NR'-, -CH=CH-, -C≡C-, en donde R' es H o alquilo C₁-C₆.

R₃ e Y₃ forman juntos un puente C₁ o C₂ entre los dos átomos de N a los que están unidos.

12. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 11.
- 10 13. Compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 11, para uso en la formación de imágenes para diagnóstico de una célula o población de células que expresan un receptor de folato in vitro o in vivo.
14. Compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 11, para uso en la formación de imágenes para diagnóstico de una célula o población de células que expresan un receptor de folato, comprendiendo dicho método las etapas de administrar al menos un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 11 en una cantidad para la formación de imágenes para diagnóstico, y obtener una imagen para diagnóstico de dicha célula o población de células.
- 15 15. Compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 11, para uso en la formación de imágenes para diagnóstico o control de un sujeto, que comprende las etapas de (i) administrar al menos un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 11 en una cantidad para la formación de imágenes para diagnóstico, y (ii) realizar la formación de imágenes para diagnóstico utilizando PET al detectar una señal de dicho al menos un compuesto.
- 20 16. Compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 11, para uso en la terapia de control del cáncer y enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias en un sujeto, que comprende las etapas de (i) administrar a un sujeto en necesidad del mismo, al menos un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 11 en una cantidad para la formación de imágenes para diagnóstico en combinación con un compuesto terapéuticamente activo, y (ii) realizar la formación de imágenes para diagnóstico utilizando PET al detectar una señal de dicho al menos un compuesto para seguir el curso de la terapia del cáncer y enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias.
- 25 17. 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 un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 11 en cantidades eficaces y durante un tiempo suficiente y bajo condiciones que permitan que se produzca la unión, y detectar dicha unión mediante formación de imágenes PET.

Figura 1

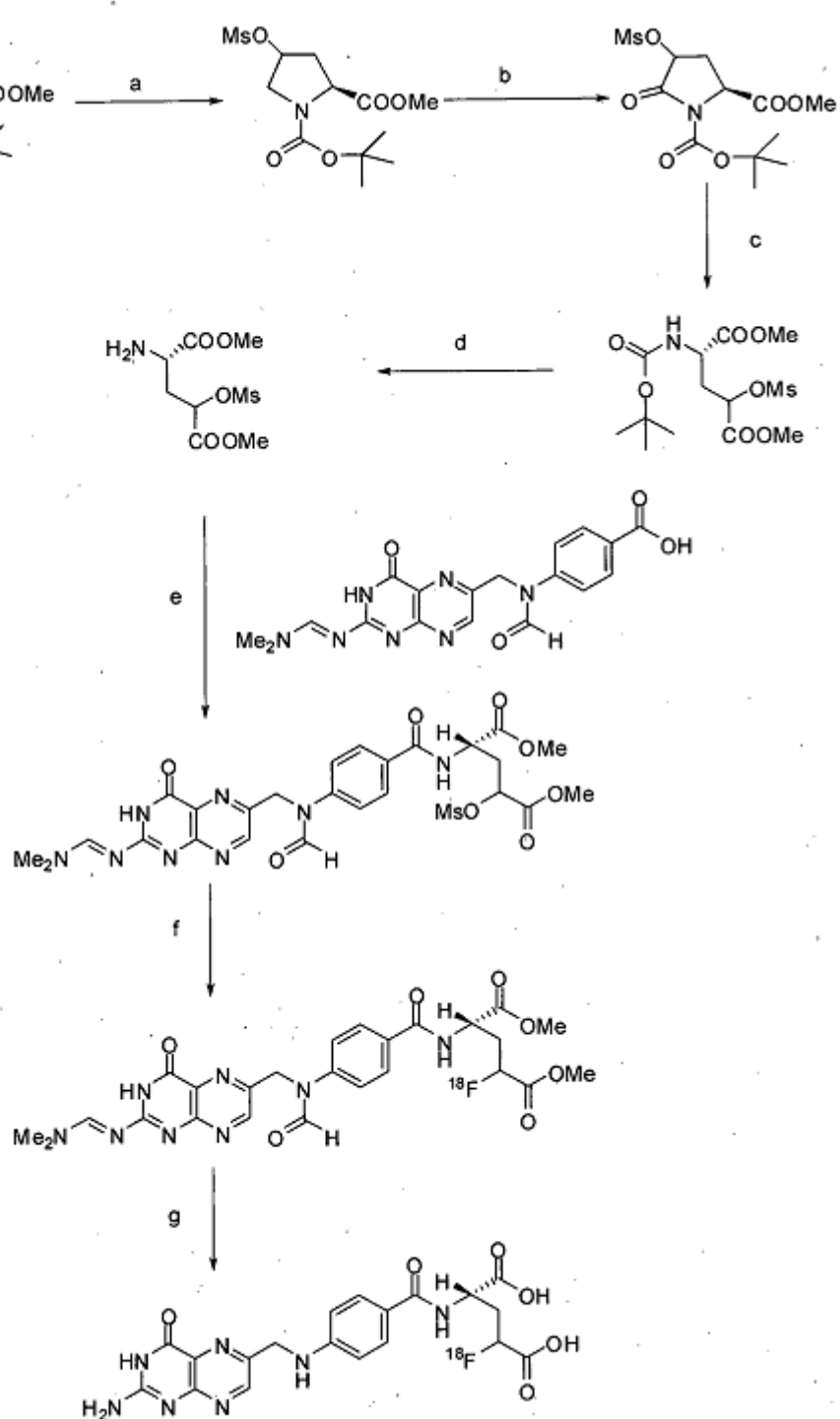


Figura 2 Tejidos de Receptor de Folato-Positivos

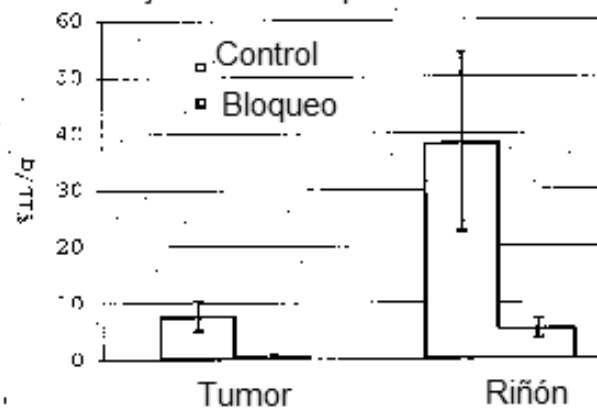


Figura 3

