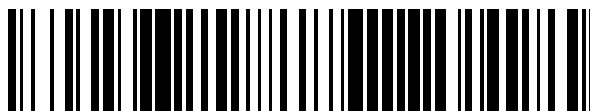


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 703 107**

51 Int. Cl.:

A61K 51/04 (2006.01)

G01N 33/60 (2006.01)

C07B 59/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.08.2012 PCT/EP2012/066236**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.02.2013 WO13026842**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.08.2012 E 12748492 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2018 EP 2776382**

54 Título: **18F-Sacárido folatos**

30 Prioridad:

22.08.2011 EP 11178260

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

07.03.2019

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;
FISCHER, CINDY RAMONA y
GROEHN, VIOLA**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 703 107 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

18F-Sacárido folatos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos radiofármacos ¹⁸F-folato, donde el isótopo ¹⁸F está unido a través de un grupo prostético, más específicamente a través de un grupo prostético que contiene un grupo sacárido, como mono y oligosacáridos cíclicos, que está covalentemente unido a la porción glutamato de un folato o un derivado del mismo, un método para su preparación, así como su uso en el diagnóstico y seguimiento del cáncer y enfermedades inflamatorias y autoinmunes y su tratamiento.

Antecedentes

10 El reconocimiento específico de células para la administración de restos efectores como agentes diagnósticos o terapéuticos es un campo en el que se ha investigado ampliamente, lo que ha llevado al desarrollo de aplicaciones médicas diagnósticas y/o terapéuticas no invasivas. En especial, en el campo de los procedimientos y tratamientos de medicina nuclear, en los que se emplean materiales radiactivos que emiten radiaciones electromagnéticas como rayos γ o fotones o radiación de emisión de partículas, es necesaria la localización selectiva de estos materiales
15 radiactivos en células o tejidos diana para conseguir una alta intensidad de señal para la visualización de tejidos específicos, evaluar una enfermedad y/o controlar los efectos de los tratamientos, o bien una dosis de radiación elevada, para administrar dosis adecuadas de radiación ionizante a una localización de la enfermedad específico, sin el riesgo de lesiones por radiación en otros tejidos, por ejemplo tejidos sanos. Por tanto, es de crucial interés determinar y evaluar las estructuras específicas de células y, en particular, las estructuras que están presentes en
20 caso de tumores (es decir, cáncer) o enfermedades inflamatorias y autoinmunes, como receptores, antígenos, haptenos y similares que pueden ser dianas específicas de los respectivos vehículos biológicos.

El receptor de folato (FR) se ha identificado como una de estas estructuras. El FR es una proteína asociada a membrana de alta afinidad ($K_D < 10^{-9}$ M). En tejidos y órganos normales, la expresión del FR está muy limitada exclusivamente a unos pocos órganos (p. ej., riñón, pulmones, plexo coroideo y placenta), donde se encuentra
25 principalmente en la superficie luminal de las células epiteliales y, por tanto, no se abastece del folato de la circulación. El FR-alfa se sobreexpresa con frecuencia en una amplia variedad de tipos celulares específicos, como tumores epiteliales (p. ej., ovárico, cuello uterino, endometrio, mama, colorrectal, riñón, pulmón, nasofaríngeo), mientras que el FR-beta se sobreexpresa con frecuencia en células de leucemia (aproximadamente el 70 % de las leucemias mieloides agudas (LMA) son positivas para el FR-beta). Por tanto, ambos pueden utilizarse como
30 marcadores tumorales valiosos para el reconocimiento selectivo de tumores (Elnakat y Ratnam, Adv. Drug Deliv. Rev. 2004; 56:1067-84). Además, se ha encontrado la isoforma FR-beta en macrófagos activados (pero no en reposo). Los macrófagos activados están implicados en patologías inflamatorias, como por ejemplo, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, aterosclerosis, diabetes, osteoartritis, glomerulonefritis, infecciones, etc.

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

45 El ácido fólico, que se basa en un esqueleto de pteridina conjugado a través de un resto benzoilamino a un glutamato, y sus derivados se han estudiado intensivamente durante los últimos 15 años como agentes dirigidos a diana para la administración de agentes terapéuticos y/o diagnósticos a poblaciones celulares portadoras de receptores de folato para conseguir una concentración selectiva de agentes terapéuticos y/o diagnósticos en dichas células con respecto a las células normales.

50 Se conocen diversos derivados y conjugados de ácido fólico que se han evaluados a nivel (pre)clínico, incluidos radiofármacos de folato (Leamon y Low, Drug Discov. Today 2001; 6:44-51; documento US 4 276 280), agentes quimioterapéuticos de folato fluorado (documento US 4 628 090), conjugados de folato con agentes quimioterapéuticos (Leamon y Reddy, Adv. Drug Deliv. Rev. 2004; 56:1127-41; Leamon y cols., Bioconjugate Chem. 2005; 16:803-11), con proteínas y toxinas proteicas (Ward y cols., J. Drug Target. 2000; 8:119-23; Leamon y cols., J. Biol. Chem. 1993; 268:24847-54; Leamon y Low, J. Drug Target. 1994; 2:101-12), con oligonucleótidos

complementarios (Li y cols., *Pharm. Res.* 1998; 15:1540-45; 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 y cols., *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2004; 56:1177-92), con moléculas de hapteno (Paulos y cols., *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2004; 56:1205-17), con agentes de contraste para RMN (Konda y cols., *Magn. Reson. Mat. Phys. Biol. Med.* 2001; 12:104-13) etc.

5 Los radiofármacos de folato pueden ser especialmente muy útiles para mejorar el diagnóstico y la evaluación de la eficacia del tratamiento del cáncer y las enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Esto puede incluir la evaluación y/o predicción de una respuesta al tratamiento y, por consiguiente, la mejora de la dosimetría de radiación. Las técnicas de visualización típicas adecuadas para estudios de radioimagen son conocidas en la técnica e incluyen tomografía por emisión de positrones (PET), adquisición de imágenes mediante tomografía computarizada por
10 emisión de fotón único o planar (SPECT), cámaras gamma, centelleo y similares.

Tanto PET como SPECT utilizan radiotrazadores para actividades de obtención de imágenes, mapeo y medida de los puntos diana de elección. Sin embargo, mientras que la PET utiliza nucleidos emisores de positrones que requieren un ciclotrón cercano, la SPECT utiliza nucleidos emisores de fotones únicos disponibles a partir de sistemas generadores, lo que puede hacer que su uso sea más conveniente. No obstante, la SPECT proporciona
15 menos sensibilidad que la PET y además de algunas estrategias, faltan métodos de cuantificación. En el caso de la PET, la aniquilación de positrones da lugar a dos rayos gamma de 511 keV que proporcionan la base para métodos de cuantificación bien desarrollados. Por tanto, la PET es una de las tecnologías de estudio por imagen funcional más sofisticadas para evaluar la captación regional y la afinidad de ligandos o sustratos metabólicos en el cerebro y en otros órganos y, por tanto, proporciona medidas de estudio por imagen basadas en la actividad metabólica. Esto se consigue, por ejemplo, administrando un isótopo que emite positrones a un sujeto, y cuando se produce la desintegración radioactiva, los rayos gamma resultantes de la aniquilación de positrones/electrones se detectan mediante el escáner de PET.

Entre los factores que es necesario considerar en la selección de un isótopo adecuado útil para la PET se incluye una semivida suficiente del isótopo emisor de positrones que permita la preparación de una composición diagnóstica opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable antes de la administración al paciente, y suficiente vida media restante para producir suficiente actividad que permita la medición extracorpórea mediante un escáner de PET. Adicionalmente, un isótopo adecuado deberá tener una semivida suficientemente corta que limite la exposición del paciente a una radiación innecesaria. Típicamente, un radiofármaco adecuado para PET puede estar basado en un isótopo metálico, como galio o cobre. No obstante, estos dos requieren un quelante para atrapar el metal, lo que puede tener efecto sobre las propiedades estéricas y químicas. Alternativamente, un radiofármaco puede basarse en un isótopo unido covalentemente, lo que proporciona una alteración estructural mínima. Los radionucleidos utilizados para la unión covalente y que podrían ser adecuados para la exploración mediante PET típicamente son isótopos con semividas cortas como ^{11}C (aprox. 20 min), ^{13}N (aprox. 10 min), ^{15}O (aprox. 2 min), ^{18}F (aprox. 110 min).

35 Hasta la fecha, se han sintetizado varios radiofármacos de folato basados en quelato y se han evaluado con éxito como agentes diagnósticos para el diagnóstico por imagen de tumores positivos para el receptor de folato (p. ej., con ^{111}In , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ y ^{67}Ga (Leamon y cols., *Bioconjug Chem* 2002, 13 (6):1200; Siegel y cols., *J. Nucl. Med.* 2003, 44:700; Müller y cols., *J. Organomet. Chem.* 2004, 689:4712; Müller y cols. *Bioconjug Chem* 2008, 17(3):797; Müller y cols. *Nucl Med Biol* 2011, 38 (5): 715) para SPECT o con ^{68}Ga para PET (Mathias y cols., *Nucl. Med. Biol.* 2003, 30(7):725; Fani y cols., *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011, 38 (1):108).

Además, existe un interés creciente por los radiofármacos de folato con un isótopo unido covalentemente, en especial un radiofármaco de folato marcado con ^{18}F debido a sus excelentes características para el estudio por imagen, la larga semivida de ^{18}F (aproximadamente 110 minutos) y a que la desintegración de ^{18}F se produce mediante emisión de positrones con la energía de positrón más baja, lo que permite imágenes más definidas con una PET de alta resolución. Adicionalmente, la semivida más larga de ^{18}F (en comparación con otros isótopos como ^{68}Ga) también permite síntesis que son más complejas y la distribución satélite a centros de PET sin instalaciones radioquímicas.

Hasta la fecha, las publicaciones en la literatura incluyen derivados de ácido fólico marcados con ^{18}F con el isótopo ^{18}F unido directamente a la molécula de folato o a través de un grupo prostético (documentos WO 2006/071754, WO 2008/098112, WO 2008/125613, WO 2008/125615, WO 2008/125617, Bettio y cols., *J. Nucl. Med.*, 2006, 47(7), 1153; Ross y cols., *Bioconjugate Chem.*, 2008, 19, 2402, Ross y cols., *J. Nucl. Med.*, 2010, 51(11), 1756).

Sin embargo, muchas metodologías siguen presentando inconvenientes, como radiosíntesis laboriosas que producen bajos rendimientos radioquímicos, o una farmacocinética desfavorable para fines de estudio molecular por imagen, y similares.

Por tanto, sigue existiendo la necesidad de radiofármacos específicos adecuados para el estudio metabólico por imagen de tumores para mejorar el diagnóstico y el tratamiento del cáncer y las enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

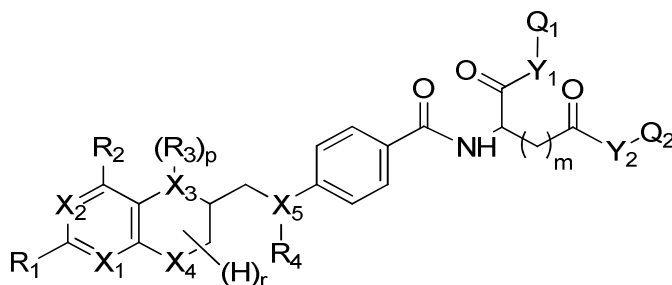
5 Los solicitantes han encontrado ahora métodos eficaces y versátiles para la producción de nuevos radiofármacos de folato marcados con ^{18}F donde el isótopo ^{18}F se introduce a través de un grupo prostético, más específicamente a través de un grupo prostético con un grupo sacárido, como un mono u oligosacárido cíclico, que se basa preferiblemente en un piranosido o furanosido. Un miembro destacado de este grupo es, por ejemplo, 2- ^{18}F fluoro-2-deoxi-D-glucosa (^{18}F -FDG), que es uno de los trazadores de PET más ampliamente utilizados en el mundo para evaluaciones *in vivo* de las tasas metabólicas regionales de la glucosa en humanos. Entre los usos diagnósticos autorizados con PET se incluyen su uso para la determinación de la viabilidad miocárdica y la detección de cáncer, epilepsia y enfermedad de Alzheimer. No obstante, hay solo escasos ejemplos en los que se utiliza ^{18}F -FDG como componente esencial o grupo prostético para la radiosíntesis de compuestos marcados con ^{18}F .

15 Los solicitantes han encontrado que los nuevos compuestos de la invención son capaces de superar los inconvenientes de conjugados conocidos y cumplen con las necesidades actuales mostrando varias ventajas (debido, por ejemplo, a sus características químicas y/o físicas, específicamente su carácter hidrófilo, etc.), como la mejora de la eficacia de marcaje a baja concentración de ligando, mejor biodistribución, aumento de la captación del tejido diana y mejor aclaramiento de los tejidos y órganos no diana.

20 Además, los nuevos compuestos de la invención pueden obtenerse con buenos rendimientos para cumplir las expectativas de aplicación clínica en humanos. Asimismo, la nueva radiosíntesis es aplicable en un módulo de síntesis automatizado que permite un procedimiento de marcaje rápido y conveniente que cumple los requisitos de las normas de BPF. Los estudios preliminares *in vitro* e *in vivo* sugerían su idoneidad como potentes agentes diagnósticos para tumores positivos para el FR.

Resumen de la invención

25 La presente invención se refiere en un primer aspecto a nuevos conjugados de ^{18}F -folato que comprenden un folato, y un grupo sacárido sustituido con ^{18}F , que está unido al grupo ácido α -carboxílico o al grupo ácido γ -carboxílico o a ambos grupos ácido α - y γ -carboxílico del folato, más específicamente hacia compuestos de fórmula II



II

30 donde

X_1 a X_5 son independientemente entre sí C, N u O,

R_1 , R_2 son independientemente entre sí H, halógeno, alquilo C(1-12), alquenilo C(2-12), alquinilo C(2-12), -OR₅, -COR₅, -COOR₅, -NHR₅, -CONHR₅, -CONHR₅, donde R₅ representa H, halo, alquilo C(1-12), alquenilo C(2-12), alquinilo C(2-12), -OR', -COR', -COOR' o -NHR', donde R' es H o alquilo C(1-8),

35 R_3 , R_4 son independientemente entre sí H, nitroso, alquilo C(1-12), -OR', -COR' o -COR' halosustituido, donde R' representa H o alquilo C(1-8),

Y_1 , Y_2 son independientemente entre sí O, N o S,

m es 1, 2 o 3,

r tiene un valor de 1 a 7,

p es 0 o 1,

Q₁, Q₂ son independientemente entre sí H, o un grupo protector, donde el grupo protector se selecciona entre t-butoxicarbonilo, benciloxycarbonilo, aliloxycarbonilo, metoxi o etoxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, 2,4,6-trimetoxibencilo, ftalolilo, tritilo, tosilo, p-metoxifenilo, 3,4-dimetoxibencilo, bencilo, O-nitrobencilo, di-(p-metoxifenil)metilo, trifenilmetilo, (p-metoxifenil)difenilmetilo, difenil-4-piridilmetilo, m-2-(picolil)-N'-óxido, 5-dibenzosuberilo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo, metilo, t-butilo, metoximetilo, tiometilo, 2,2,2-tricloroetilo, p-metoxibencilo, p-nitrobencilo, difenilmetilo, éteres de metilo, MOM (éter de metoximetilo), MTM (éter de metiltiometilo), BOM (éter de benciloximetilo), PMBM o MPM (éter de p-metoxibenciloximetilo), TMS (éter de trimetilsililo), TES (éter de trietilsililo), TIPS (éter de triisopropilsililo), TBDMS (éter terc-butildimetilsililo), éter de tribencilsililo y TBDPS (éter de terc-butildifenilsililo) o un grupo de fórmula -L-A-L'-¹⁸F, donde

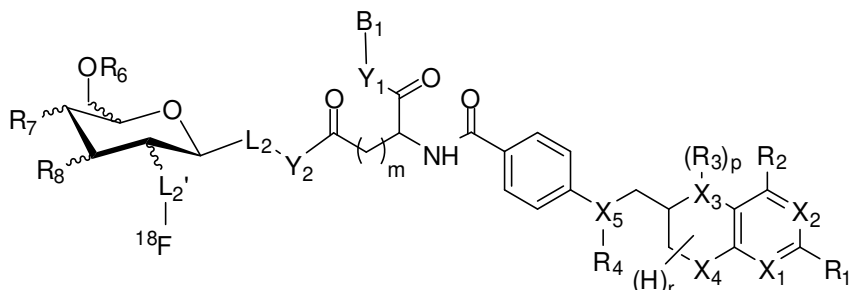
L, L' son independientemente entre sí un grupo enlazador, como un enlace covalente o un alquilo C(1-50) de cadena lineal o ramificada, que no está sustituido o está sustituido por al menos un CN, Hal, OH, NH₂, CO₂H, NO₂, y donde uno o más de los grupos CH₂ no adyacentes pueden estar independientemente sustituidos por un grupo seleccionado entre -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -NR-, -NR-CO-, -CO-NR-, -NR-CO-O-, -O-CO-NR-, -NR-CO-NR-, -CH=CH-, -C≡C-, -O-CO-O-, -S-R', -SO₃R' o un heterociclo de cinco o seis átomos, donde R representa H o alquilo C(1-8), y

A es un grupo sacárido,

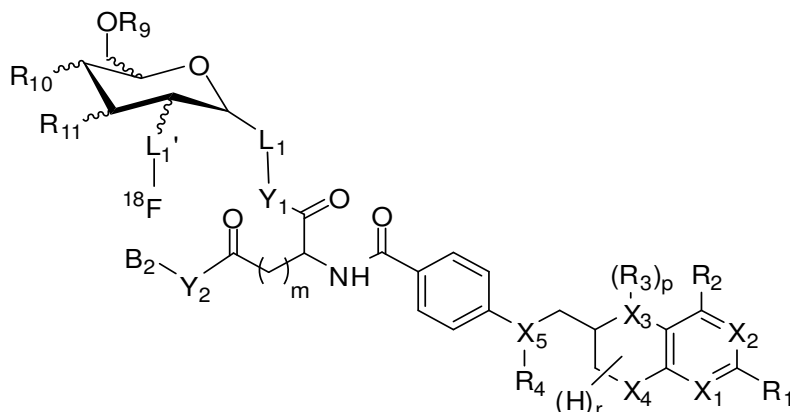
a condición de que al menos uno de Q₁ y Q₂ sea un grupo de fórmula -L-A-L'-¹⁸F.

En realizaciones específicas, el grupo sacárido es un monosacárido cíclico o un oligosacárido cíclico basado en un piranósido, seleccionado preferiblemente entre alosa, altrosa, glucosa, manosa, gulosa, idosa, galactosa y talosa, o un furanósido, seleccionado preferiblemente entre ribosa, arabinosa, xilosa y lixosa, preferiblemente glucosa y galactosa.

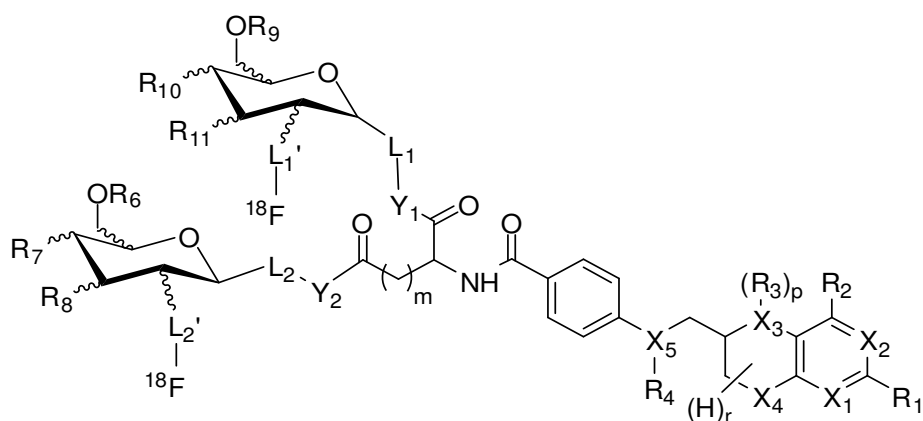
Por tanto, en realizaciones específicas la presente invención se refiere a compuestos de fórmulas IIIa, IIIb, IIIc,



IIIa



IIIb



IIIc

donde

X₁ a X₅ son independientemente entre sí C, N u O,

5 R₁, R₂ son independientemente entre sí H, halógeno, alquilo C(1-12), alqueno C(2-12), alquino C(2-12), -OR₅, -COR₅, -COOR₅, -NHR₅, -CONHR₅, -CONHR₅, donde R₅ representa H, halo, alquilo C(1-12), alqueno C(2-12), alquino C(2-12), -OR', -COR', -COOR' o -NHR', donde R' es H o alquilo C(1-8),

R₃, R₄ son independientemente entre sí H, nitroso, alquilo C(1-12), -OR', -COR' o -COR' halosustituido, donde R' representa H o alquilo C(1-8),

10 Y₁, Y₂ son independientemente entre sí O, N o S,

m es 1, 2 o 3,

r tiene un valor de 1 a 7,

p es 0 o 1,

15 L₁, L₁', L₂, L₂' son independientemente entre sí un grupo enlazador, como un enlace covalente o un alquilo C(1-8) de cadena lineal o ramificada, que no está sustituido o está sustituido por al menos un CN, Hal, OH, NH₂, CO₂H, NO₂, y donde uno o más de los grupos CH₂ no adyacentes pueden estar independientemente sustituidos por un grupo seleccionado entre -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -NR-, -NR-CO-, -CO-NR-, -NR-CO-O-, -O-CO-NR-, -NR-CO-NR-, -CH=CH-, -C≡C-, -O-CO-O-, -S-R', -SO₃R', o un heterociclo de cinco o seis átomos, donde R representa H o alquilo C(1-8),

20 B₁, B₂ son independientemente entre sí H, o un grupo protector seleccionado entre t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, metoxi o etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, 2,4,6-trimetoxibencilo, ftalolilo, tritilo, tosilo, p-metoxifenilo, 3,4-dimetoxibencilo, bencilo, O-nitrobencilo, di-(p-metoxifenil)metilo, trifenilmetilo, (p-metoxifenil)difenilmetilo, difenil-4-piridilmetilo, m-2-(picolil)-N'-óxido, 5-dibenzosuberilo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo, metilo, t-butilo, metoximetilo, tiometilo, 2,2,2-tricloroetilo, p-metoxibencilo, p-nitrobencilo, difenilmetilo, éteres de metilo, MOM (éter de metoximetilo), MTM (éter de metiltiometilo), BOM (éter de benciloximetilo), PMBM o MPM (éter de p-metoxibenciloximetilo), TMS (éter de trimetilsililo), TES (éter de trietilsililo), TIPS (éter de triisopropilsililo), TBDMS (éter de terc-butildimetilsililo), éter de tribencilsililo y TBDPS (éter de terc-butildifenilsililo),

R₆, R₉ son H o alquilo C(1-8), y

30 R₇, R₈, R₁₀, R₁₁ son independientemente entre sí H, -OH u -O-alquilo C(1-8).

En realizaciones específicas, los compuestos de la invención están en forma regioisoméricamente pura. Por tanto, en algunas realizaciones los compuestos de la invención comprenden un grupo sacárido sustituido con ¹⁸F, que está unido solo al grupo ácido α-carboxílico, en otras realizaciones los compuestos de la invención comprenden un grupo sacárido sustituido con ¹⁸F, que está unido solo al grupo γ-carboxílico del folato.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona métodos para sintetizar un compuesto de la invención (en forma regioisoméricamente pura o como mezcla de regioisómeros).

Se describen los usos de los compuestos y/o composiciones farmacéuticas de la presente invención para su administración conveniente y eficaz a un sujeto que necesita un diagnóstico por imagen o el seguimiento de la radioterapia. El sujeto de los métodos de la presente invención es preferiblemente un mamífero, como un animal o un humano, preferiblemente un humano.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un kit de vial único o multivial que contiene todos los componentes necesarios para preparar los compuestos de esta invención, distintos al ion radionucleido en sí.

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

Breve descripción de las figuras

Figura 1: (A) Esquema de síntesis del precursor alquino γ -folato; (B) Esquema de síntesis del precursor alquino α -folato.

Figura 2: (A) Esquema de síntesis del regioisómero γ del compuesto [^{18}F]- o [^{19}F]-glucosa folato; (B) Esquema de síntesis del regioisómero α del compuesto [^{18}F]- o [^{19}F]-glucosa folato.

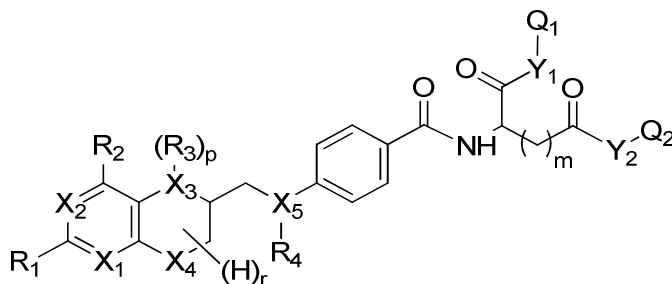
Figura 3: Curvas de desplazamiento de los dos regioisómeros de α -glucosa folato y γ -glucosa folato y ácido fólico (los cuadrados representan γ -[^{18}F]-glucosa folato, los rombos representan α -[^{18}F]-glucosa folato, los triángulos representan ácido fólico).

Figura 4: (A) Comparación de los datos de biodistribución entre α -[^{18}F]-glucosa folato y γ -[^{18}F]-glucosa folato 60 min p.i.; (B) Comparación de los datos de biodistribución entre α -[^{18}F]-glucosa folato y γ -[^{18}F]-glucosa folato 90 min p.i.

Figura 5: Imágenes de PET de intensidad máxima de α -[^{18}F]-glucosa folato y γ -[^{18}F]-glucosa folato en el punto temporal de 75-105 min p.i con (a): tumor, (b): hígado, (c): vesícula biliar (d): riñones, (e): intestino/heces.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere en un primer aspecto a nuevos conjugados de ^{18}F -folato que comprenden un pterato o folato (o derivado del mismo), y un grupo sacárido sustituido con ^{18}F (también denominados a partir de ahora compuestos de la invención), donde el grupo sacárido sustituido con ^{18}F está unido al grupo ácido α -carboxílico o al grupo ácido γ -carboxílico o a ambos grupos ácido α - y γ -carboxílico del folato, más específicamente a compuestos de fórmula II



II

donde

X_1 a X_5 son independientemente entre sí C, N u O,

R_1 , R_2 son independientemente entre sí H, halógeno, alquilo C(1-12), alquenilo C(2-12), alquinilo C(2-12), -OR₅, -COR₅, -COOR₅, -NHR₅, -CONHR₅, -CONHR₅, donde R₅ representa H, halo, alquilo C(1-12), alquenilo C(2-12), alquinilo C(2-12), -OR', -COR', -COOR' o -NHR', donde R' es H o alquilo C(1-8),

R₃, R₄ son independientemente entre sí H, nitroso, alquilo C(1-12), -OR', -COR' o -COR' halosustituido, donde R' representa H o alquilo C(1-8),

Y₁, Y₂ son independientemente entre sí O, N o S,

m es 1, 2 o 3,

5 r tiene un valor de 1 a 7,

p es 0 o 1,

10 Q₁, Q₂ son independientemente entre sí H, o un grupo protector, donde el grupo protector se selecciona entre t-butoxicarbonilo, benciloxycarbonilo, aliloxycarbonilo, metoxi o etoxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, 2,4,6-trimetoxibencilo, ftalolilo, tritilo, tosilo, p-metoxifenilo, 3,4-dimetoxibencilo, bencilo, O-nitrobencilo, di-(p-metoxifenil)metilo, trifenilmetilo, (p-metoxifenil)difenilmetilo, difenil-4-piridilmetilo, m-2-(picolil)-N'-óxido, 5-dibenzosuberilo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo, metilo, t-butilo, metoximetilo, tiometilo, 2,2,2-tricloroetil, p-metoxibencilo, p-nitrobencilo, difenilmetilo, éteres de metilo, MOM (éter de metoximetilo), MTM (éter de metiltiometilo), BOM (éter de benciloximetilo), PMBM o MPM (éter de p-metoxibenciloximetilo), TMS (éter de trimetilsililo), TES (éter de trietilsililo), TIPS (éter de triisopropilsililo), TBDMS (éter terc-butildimetilsililo), éter de tribencilsililo y TBDPS (éter de terc-butildifenilsililo) o un grupo de fórmula -L-A-L'-¹⁸F, donde

20 L, L' son independientemente entre sí un grupo enlazador, como un enlace covalente o un alquilo C(1-50) de cadena lineal o ramificada, que no está sustituido o está sustituido por al menos un CN, Hal, OH, NH₂, CO₂H, NO₂, y donde uno o más de los grupos CH₂ no adyacentes pueden estar independientemente sustituidos por un grupo seleccionado entre -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -NR-, -NR-CO-, -CO-NR-, -NR-CO-O-, -O-CO-NR-, -NR-CO-NR-, -CH=CH-, -C≡C-, -O-CO-O-, -S-R', -SO₃R' o un heterociclo de cinco o seis átomos, donde R representa H o alquilo C(1-8), y

A es un grupo sacárido,

a condición de que al menos uno de Q₁ y Q₂ sea un grupo de fórmula -L-A-L'-¹⁸F.

25 Siempre que no se especifique lo contrario, todas las definiciones proporcionadas a partir de aquí en este documento se aplican a todo el texto (incluidas todas las fórmulas estructurales).

El término «folato» según se usa en este documento se refiere a compuestos basados en un grupo pterato, que se acopla a través de un enlace peptídico a un ácido glutámico (o un derivado del mismo). Por tanto, el término «pterato» según se usan en este documento representa un heterociclo de pirimidina condensado que está unido a un resto aminobenzoílo. Según se usa en este documento, un «heterociclo de pirimidina condensado» incluye una pirimidina fusionada con un heterociclo de 5 o 6 átomos, que tiene como resultado una pteridina (es decir, un heterociclo 6-6 fusionado) o un biciclo pirrolopirimidina (es decir, un heterociclo 6-5 fusionado). Entre los derivados de un heterociclo de pirimidina condensado se incluyen derivados carbocíclicos como indoles, e isoindoles, quinolinas e isoquinolinas, y similares. Según se usa en este documento un «heterociclo de pirimidina condensado, que está unido a un resto aminobenzoílo» también incluye tres sistemas de anillo fusionados, es decir, donde el grupo amino del resto aminobenzoílo forma un anillo fusionado adicional con el heterociclo de pirimidina condensado, que tiene como resultado un heterociclo 6-6-6, 6-6-5, 6-5-6 o 6-5-5 fusionado. Los representantes de folatos preferidos según se usa en este documento se basan en un esqueleto de folato, es decir, ácido pteroil-glutámico resp. ácido N-[4-[(2-amino-1,4-dihidro-4-oxo-6-pteridinil)metil]amino]benzoil]-L-(o D-)glutámico y sus derivados. Por tanto, puesto que las estructuras de pterato son precursoras de las estructuras de folato, los representantes de pteratos preferidos incluyen derivados análogos como aquellos que se conocen típicamente para estructuras de folato, que incluyen opcionalmente ácido fólico sustituido, ácido folínico, ácido pteropoliglutámico, 5,10-metenil-5,6,7,8-tetrahidrofolato y pteridinas que se unen al receptor de folato como tetrahidropterinas, dihidrofolatos, tetrahidrofolatos y sus análogos deaza y dideaza. El ácido fólico, el ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico y el ácido 5-formil-(6S)-tetrahidrofólico son las estructuras básicas preferidas utilizadas para los compuestos de esta invención. Los términos análogos «deaza» y «dideaza» se refieren a los análogos conocidos en la técnica que tienen un átomo de carbono sustituido por uno o dos átomos de nitrógeno en la estructura de ácido fólico de origen natural. Por ejemplo, los análogos deaza incluyen los análogos 1-deaza, 3-deaza, 5-deaza, 8-deaza y 10-deaza. Los análogos dideaza incluyen, por ejemplo, análogos 1,5-dideaza, 5,10-dideaza, 8,10-dideaza y 5,8-dideaza. Entre los compuestos análogos deaza preferidos se 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).

El término «grupo sacárido» abarca tanto monosacáridos cíclicos como oligosacáridos cíclicos basados en unidades de sacárido cíclico. El término «unidad de sacárido» según se usa en este documento se refiere a unidades de sacáridos cíclicos que hacen referencia a formas hemiacetales o hemicetales cíclicas intracelulares de un (mono/oligo) sacárido lineal. Un monosacárido comprende una unidad de sacárido, mientras que un oligosacárido se refiere a una cadena de unidades de sacárido y comprende preferiblemente de 2 a 20 unidades de sacárido, preferiblemente de 2 a 10 unidades de sacárido, más preferiblemente mono, di y trisacáridos. Un oligosacárido puede ser lineal o estar ramificado y las unidades de sacárido dentro del oligosacárido se unen entre sí mediante enlaces alfa o beta (1-2), (1-4) o (1-6). Preferiblemente el oligosacárido de elección es lineal, y más preferiblemente el oligosacárido es lineal y las unidades de sacárido dentro del oligosacárido están unidas mediante enlaces alfa o beta (1-4). En la realización más preferida, el oligosacárido es lineal y las unidades de sacárido dentro del oligosacárido están unidas mediante enlaces alfa (1-4).

Por tanto, en una realización específica, A (o A₁ y A₂) comprende de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 6, más preferiblemente 1, 2 o 3 unidades de sacárido.

Preferiblemente, una unidad de sacárido es un piranosido o un furanosido y derivados naturales y sintéticos de los mismos, preferiblemente, un piranosido seleccionado entre alosa, altrosa, glucosa, manosa, gulosa, idosa, galactosa, talosa y fucosa, o un furanosido seleccionado entre ribosa, arabinosa, xilosa y lixosa. El término derivado se refiere a cualquier unidad de monosacárido química o enzimáticamente modificada, incluidas aquellas obtenidas por oxidación, desoxigenación, sustitución de uno o más grupos hidroxilo por preferiblemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo amino o grupo tiol, etc., así como alquilación, acilación, sulfatación o fosforilación de grupos hidroxilo o grupos amino. Las unidades de sacárido preferidas de la presente invención incluyen, por ejemplo, glucosa y galactosa.

Por tanto, en una realización específica, el grupo sacárido A (o A₁, A₂) es un monosacárido seleccionado entre ribosa, arabinosa, xilosa, lixosa, alosa, altrosa, glucosa, manosa, gulosa, idosa, galactosa, talosa, fucosa, preferiblemente glucosa y galactosa.

En otra realización específica, el grupo sacárido A (o A₁, A₂) es un oligosacárido que comprende al menos dos, preferiblemente de 2 a 20 unidades de sacárido que son idénticos o diferentes y seleccionado cada uno entre el grupo compuesto por ribosa, arabinosa, xilosa, lixosa, alosa, altrosa, glucosa, manosa, gulosa, idosa, galactosa, talosa, fucosa, preferiblemente glucosa y galactosa.

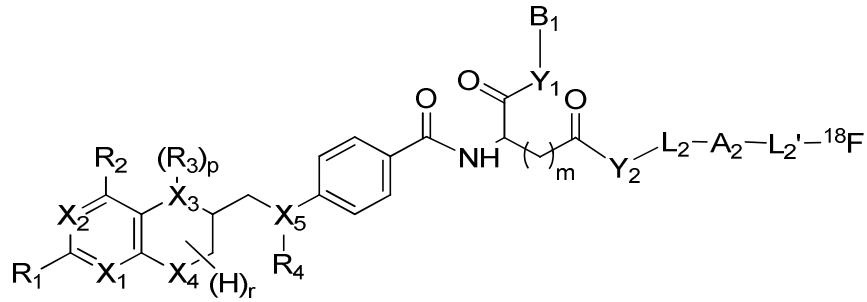
En realizaciones más específicas, un oligosacárido puede ser (a) un disacárido, por ejemplo, lactosa, maltosa, isomaltosa, celobiosa, gentiobiosa, melibiosa, primeverosa, rutinosa; (b) un homólogo de disacárido, por ejemplo, maltotriosa, isomaltotriosa, maltotetraosa, isomaltotetraosa, maltopentosa, maltohexosa, maltoheptosa, lactotriosa, lactotetraosa; (c) un ácido úrico, por ejemplo, ácido glucurónico, ácido galacturónico; (d) un oligosacárido ramificado, por ejemplo, panosa, isopanosa; (e) un aminomonosacárido, por ejemplo, galactosamina, glucosamina, manosamina, fucosamina, quinovosamina, ácido neuramínico, ácido murámico, lactosadiamina, acosamina, bacilosamina, daunosamina, desosamina, forosamina, garosamina, kanosamina, kansosamina, micamina, micosamina, perosamina, neumosamina, purpurosamina, rodosamina; (f) un sacárido modificado, por ejemplo, abecucosa, amicitosa, arcanosa, ascarilosa, bovinosa, cacotriosa, calcosa, cladinoso, colitosa, cimarosa, 2-desoxirribosa, 2-desoxiglucosa, diginosa, digitalosa, digitoxosa, evalosa, evernitrosa, hamamelosa, maninotriosa, melibiosa, micarosa, micinosa, nigerosa, noviosa, oleandrosa, paratosa, rodinosa, rutinosa, sarmentosa, sedoheptulosa, solatriosa, soforosa, estreptosa, turanosa, nivelosa.

En una realización más preferida, el grupo sacárido A (o A₁, A₂) es un monosacárido o un oligosacárido, que comprende por tanto una o más de las unidades de sacárido (iguales o diferentes) que se seleccionan entre el grupo compuesto por glucosa, galactosa, glucosamina, galactosamina, ácido glucurónico, ácido glucónico, ácido galacturónico, lactosa, lactotetraosa, maltosa, maltotriosa, maltotetraosa, isomaltosa, isomaltotriosa, isomaltotetraosa y ácido neuramínico.

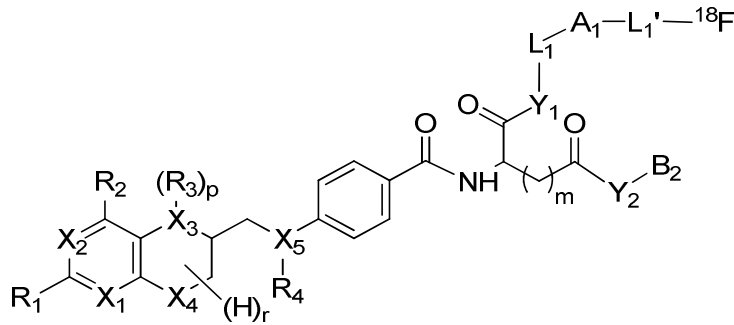
El grupo sacárido A, o A₁ y A₂, está sustituido con al menos un átomo ¹⁸F, que puede estar unido directamente a través de un enlace covalente o a través de un enlazador L' (o L₁' y L₂') como se define en este documento, a al menos una unidad de sacárido. En el caso de oligosacáridos, el átomo ¹⁸F puede estar unido a cualquiera de las unidades de sacárido del oligosacárido, preferiblemente a la unidad de sacárido terminal en A, o A₁ y A₂. Una unidad de sacárido terminal se refiere a la unidad de sacárido que está unida a ninguna (en caso de un monosacárido) o solo a una unidad de sacárido vecina (en caso de un oligosacárido). Se entiende que todos los isómeros, incluidos enantiómeros, diastereoisómeros, rotómeros, tautómeros, regioisómeros y racematos de los compuestos de la invención se contemplan como parte de esta invención. La invención incluye estereoisómeros en forma ópticamente pura y en mezclas, incluyendo mezclas racémicas. Los isómeros pueden prepararse usando técnicas convencionales, haciendo reaccionar materiales de partida ópticamente puros u ópticamente enriquecidos o bien separando los isómeros de un compuesto de fórmula I. Esto se aplica específicamente al grupo A (o A₁, A₂) que se refiere a un grupo sacárido, o a los grupos aminoácidos presentes en un compuesto de fórmula I (y fórmulas posteriores), que pueden presentarse en la forma L natural o D no natural, es decir, la porción del ácido glutámico

(o derivados del mismo). La invención también incluye regioisómeros en forma pura, es decir, compuestos de la invención con la misma fórmula empírica, pero con una unión diferente de grupos Q1 y Q2, más específicamente donde el grupo sacárido sustituido con ^{18}F está unido al único grupo de ácido α -carboxílico (es decir, el regioisómero α), o solo al grupo de ácido γ -carboxílico del folato (es decir el regioisómero γ). Aunque en ocasiones, hay una preferencia por un sitio de unión específico (α o γ) solo, produciendo de este modo dos regioisómeros en forma pura, la presente invención también incluye mezclas de ambos regioisómeros, así como de compuestos de la invención en los que ambos sitios están sustituidos con un sacárido sustituido con ^{18}F .

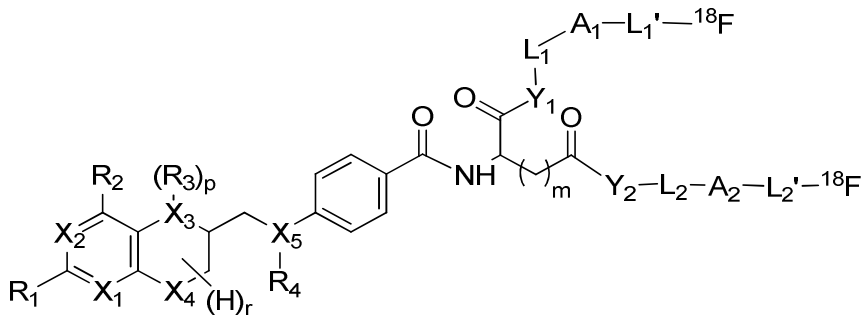
Como se describió anteriormente, los compuestos de fórmula II pueden representarse por compuestos que tienen fórmulas IIa, IIb, IIc



IIa



IIb



IIc

donde

X_1 a X_5 son independientemente entre sí C, N u O,

R₁, R₂ son independientemente entre sí H, halógeno, alquilo C(1-12), alqueno C(2-12), alquino C(2-12), -OR₅, -COR₅, -COOR₅, -NHR₅, -CONHR₅, -CONHR₅, donde R₅ representa H, halo, alquilo C(1-12), alqueno C(2-12), alquino C(2-12), -OR', -COR', -COOR' o -NHR', donde R' es H o alquilo C(1-8),

5 R₃, R₄ son independientemente entre sí H, nitroso, alquilo C(1-12), -OR', -COR' o -COR' halosustituido, donde R' representa H o alquilo C(1-8),

Y₁, Y₂ son independientemente entre sí O, N o S,

m es 1, 2 o 3,

r tiene un valor de 1 a 7,

p es 0 o 1,

10 L₁, L₁', L₂, L₂' son independientemente entre sí un grupo enlazador, como un enlace covalente o un alquilo C(1-50) de cadena lineal o ramificada, que no está sustituido o está sustituido por al menos un CN, Hal, OH, NHR', COOR', NO₂, y donde uno o más de los grupos CH₂ no adyacentes pueden estar independientemente sustituidos por un grupo seleccionado entre -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -NR-, -NR-CO-, -CO-NR-, -NR-CO-O-, -O-CO-NR-, -NR-CO-NR-, -CH=CH-, -C≡C-, -O-CO-O-, -S-R', -SO₃R'- o un heterociclo de cinco o seis átomos, donde R representa H o alquilo C(1-8),

A₁, A₂ son independientemente entre sí un grupo sacárido, y

B₁, B₂ son independientemente entre sí H, o un grupo protector.

Se entiende que las abreviaturas «N» y «C» son representativas de todos los grados de saturación posibles, es decir, N incluye enlaces -NH- y -N= y C incluye enlaces -CH₂- y -CH=.

20 También se entiende que (H)_q representa todos los sustituyentes de hidrógeno en el anillo indicado (es decir, en X₃, C₆, C₇ y X₄).

Por ejemplo q = 7 para un análogo 5,8-dideaza completamente saturado (X₃ = X₄ = C) y q = 1 para un análogo insaturado con X₃ = X₄ = N.

25 El término «alquilo», cuando se utiliza solo o en combinación, se refiere a grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que contienen el número indicado de átomos de carbono. Por tanto, el término «alquilo C(1-12)» se refiere a un radical hidrocarburo cuya cadena de carbonos es una cadena lineal o ramificada y comprende de 1 a 12 átomos de carbono. Entre los grupos alquilo preferidos se incluyen grupos alquilo C(1-8) (como para el grupo Sp) que se refieren a un radical hidrocarburo cuya cadena de carbono es una cadena lineal o ramificada y comprende de 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2,3-dimetilbutano, neohexilo, heptilo, octilo. Los grupos alquilo más preferidos son grupos alquilo C(1-6) que contienen de uno a seis átomos de carbono, más preferiblemente de uno a cuatro átomos de carbono.

35 El término «alqueno», cuando se utiliza solo o en combinación con otros grupos, se refiere a grupos alquilo de cadena lineal o ramificada según se define a continuación en este documento que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Por tanto, el término «alqueno C(2-12)» se refiere a un radical hidrocarburo cuya cadena de carbonos es una cadena lineal o ramificada y comprende de 1 a 12 átomos de carbono y uno o más enlaces dobles carbono-carbono. Entre los grupos alqueno preferidos se incluyen grupos alqueno C(2-8), como metileno, etileno, propileno, isopropileno, butileno, t-butileno, sec-butileno, isobutileno, amileno, isoamileno, pentileno, isopentileno, hexileno y similares. Los grupos alqueno preferidos contienen de dos a seis, más preferiblemente de dos a cuatro átomos de carbono.

40 El término «alquino» según se usa en este documento se refiere a grupos alquilo de cadena lineal o ramificada según se define anteriormente en este documento que tienen uno o más triples enlaces carbono-carbono. Los grupos alquino preferidos contienen de dos a seis, más preferiblemente de dos a cuatro átomos de carbono.

45 El término «halógeno» según se usa en este documento se refiere a cualquier elemento del grupo 7 e incluye fluoro, cloro, bromo y yodo.

El término «halosustituido» según se usa en este documento se refiere a grupos alquilo que tienen restos halógeno en lugar de al menos un hidrógeno.

En realizaciones preferidas, R_1 y R_2 pueden ser independientemente entre sí H, alquilo C(1-12), $-OR_5$, $-NHR_5$, más preferiblemente $-OR_5$, $-NHR_5$, donde R_5 es H, halo, alquilo C(1-12), alqueno C(2-12), alquino C(2-12), $-OR'$, $-COR'$, $-COOR'$ o $-NHR'$, donde R' es H o alquilo C(1-8); y/o R_3 es H, alquilo C(1-12), o alquilo $-CO-C(1-8)$; y/o R_4 es H, nitroso, $-CO$ -alquilo C(1-8), o $-CO$ -alquilo C(1-8).

5 Pueden utilizarse compuestos químicos de acoplamiento conocidos y descritos en la técnica para la conjugación del isótopo ^{18}F al grupo sacárido del compuesto folato a través de grupos de unión L (o L_1 , L_2) y L' (o L_1' , L_2') de los compuestos de la invención. Estos procedimientos están dentro de las habilidades promedio de un experto y requieren solo experimentación rutinaria y optimización de estrategias de síntesis estándar disponibles en la técnica previa. Entre las estrategias de acoplamiento típicas se incluyen reacciones entre grupos funcionales amina, alcohol
10 o tiol con grupos funcionales aldehído, ácido carboxílico o ácido carboxílico activado o reacciones de cicloadición como la reacción clic. Un experto sabrá qué grupo funcional deseado tiene que estar presente como grupos terminales de los enlazadores L (o L_1 , L_2) y L' (o L_1' , L_2') de elección.

Entre las estrategias de acoplamiento preferidas se incluyen, por ejemplo, compuestos químicos de acoplamiento de péptidos convencionales, en los que una amina se hace reaccionar con un grupo carboxílico utilizando por
15 ejemplo EDC, DCC, pyBOP u otros agentes de activación de carboxilato para formar un enlace amida, o reacciones de cicloadición, por ejemplo, agentes de conjugación basados en la química clic, donde un grupo azida se hace reaccionar con un alquilo para formar un azaheterociclo.

Los grupos L_1 , L_1' , L_2 y L_2' son independientemente entre sí un enlace covalente o un alquilo C(1-50) de cadena lineal o ramificada, que no está sustituido o está sustituido por al menos un grupo seleccionado entre Hal, OH, NHR' , CO_2R' , y donde uno o más de los grupos CH_2 no adyacentes pueden estar independientemente sustituidos por un grupo seleccionado entre $-O-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-NR-$, $-NR-CO-$, $-CO-NR$ o un heterociclo de cinco o seis átomos, donde R' representa H o alquilo C(1-8). La expresión «un alquilo C(1-50) de cadena lineal o ramificada, que no está sustituido o está sustituido por al menos uno grupo seleccionado entre Hal, OH, NHR' , CO_2R' , y donde uno o más de los grupos CH_2 no adyacentes pueden estar independientemente sustituidos por un grupo seleccionado
25 entre $-O-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-NR-$, $-NR-CO-$, $-CO-NR$ » también incluye grupos de unión como grupos oligo/polimérico hidrófilo, como oligo/poliéteres, oligo/polipéptidos, oligo/poliamidas, oligo/poliaminas, oligo/poliésteres, oligo/polisacáridos, polioles, especies de carga múltiple y cualquier otra combinación de los mismos.

En una realización, dicho grupo oligo/polimérico hidrófilo incluye un oligo/poliéter como oligo/polialquilenóxido, más específicamente polietilenglicol (PEG) y homopolímeros relacionados, como polimetiltilenglicol, polihidroxipolietilenglicol, polipropilenglicol, polimetilpropilenglicol y polihidroxipropilenoóxido, o heteropolímeros de monómeros alcoxi pequeños, como un polietileno/polipropilenglicol, que típicamente tiene de 2 a 25, preferiblemente de 2 a 10 grupos oxialquilenos.
30

En otra realización dicho grupo oligo/polimérico hidrófilo incluye un oligo/polipéptido como una secuencia peptídica hidrófila o poliaminoácidos y derivados de los mismos, por ejemplo, ácidos poliglutámicos, polilisinas, ácidos poliaspárticos, poliaspartamidas, donde cada secuencia peptídica o poliaminoácido típicamente tiene de 2 a 12, preferiblemente de 2 a 6 restos de aminoácidos.
35

Preferiblemente, L_1 y L_2 son C(1-24) de cadena lineal o ramificada, más preferiblemente C(1-12), lo más preferiblemente alquilo C(1-6), que no está sustituido o está sustituido por al menos un grupo seleccionado entre OH, NHR' , CO_2R' , y donde uno o más de los grupos CH_2 no adyacentes pueden estar independientemente sustituidos por un heterociclo de cinco o seis átomos, preferiblemente un azaheterociclo de cinco átomos, como un triazol o un tetrazol, donde R' representa H o alquilo C(1-8), o un grupo oligo/polimérico hidrófilo como se define anteriormente.
40

Los grupos L_1' y L_2' son preferiblemente un enlace covalente o un alquilo C(1-24) de cadena lineal o ramificada, más preferiblemente alquilo C(1-12), lo más preferiblemente alquilo C(1-6), que no está sustituido o está sustituido por al menos uno grupo seleccionado entre Hal, OH, NHR' , CO_2R' , y donde uno o más grupos CH_2 no adyacentes pueden estar independientemente sustituidos por un grupo seleccionado entre $-O-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-NR-$, $-NR-CO-$, $-CO-NR$, donde R' representa H o alquilo C(1-8).
45

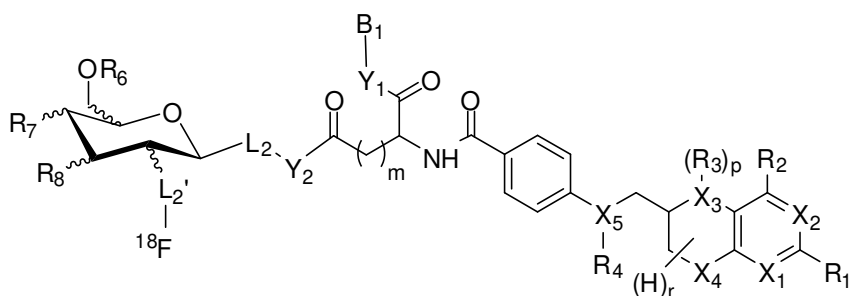
Más preferiblemente, L_1' y L_2' son un enlace covalente o un alquilo C(1-12) de cadena lineal o ramificada, más preferiblemente alquilo C(1-6), donde uno o más de los grupos CH_2 no adyacentes pueden estar independientemente sustituidos por un grupo seleccionado entre $-O-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-NR-$, $-NR-CO-$, $-CO-NR$, donde R' representa H o alquilo C(1-8).
50

El grupo m es 1, 2 o 3, preferiblemente 2.

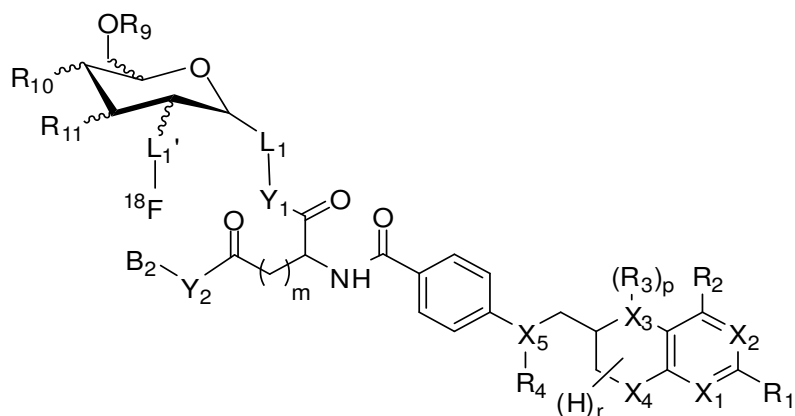
En realizaciones específicas, Y_1 y/o Y_2 son preferiblemente N y, por tanto, B_2 es un grupo protector de carboxamida.

El término «grupo protector» (o grupos terminales) según se usa en este documento se refiere a un grupo protector adecuado para Y_1 y/o Y_2 . Estos grupos protectores dependen de la naturaleza del grupo funcional (típicamente una función amino o carboxamida, carboxilo o tiocarbonilo) y, por tanto, son variables. Los grupos protectores adecuados para las funciones amino incluyen, por ejemplo, el t-butoxicarbonilo, el benciloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, metoxi o etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, acetilo o trifluoroacetilo, bencilo o 2,4,6-trimetoxibencilo, el grupo ftalililo y el grupo protector tritilo o tosilo. Los grupos protectores adecuados para una función amida incluyen, por ejemplo, p-metoxifenilo, 3,4-dimetoxibencilo, bencilo, O-nitrobencilo, di-(p-metoxifenil)metilo, trifenilmetilo, (p-metoxifenil)difenilmetilo, difenil-4-piridilmetilo, m-2-(picolil)-N'-óxido, 5-dibenzosuberilo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo y similares. Los grupos protectores adecuados para la función carboxilo incluyen, por ejemplo, grupos sililo y ésteres de alquilo, arilo o arilalquilo, más específicamente ésteres de alquilo como metilo y t-butilo; alcoxilalquilo como metoximetilo; ésteres de alquiltioalquilo como metilo, tiometilo; ésteres de haloalquilo como ésteres de 2,2,2-tricloroetilo y aralquilo, como bencilo, p-metoxibencilo, p-nitrobencilo, difenilmetilo. Los grupos protectores adecuados para la función hidroxilo incluyen, por ejemplo, ésteres de alquilo, grupos t-butilo, bencilo o tritilo, incluyendo éteres de metilo, éteres de metilo sustituidos (p. ej., MOM [éter de metoximetilo], MTM [éter de metiltiometilo], BOM [éter de benciloximetilo], PMBM o MPM [éter de p-metoxibenciloximetilo]), éteres de etilo sustituidos, éteres de bencilo sustituidos, éteres de sililo (p. ej., TMS [éter de trimetilsililo], TES [éter de trietilsililo], TIPS [éter de triisopropilsililo], TBDMS [éter de terc-butildimetilsililo], éter de tribencilsililo, TBDPS [éter de terc-butildifenilsililo]. No se pretende que la presente invención se limite a estos grupos protectores; más bien, en la presente invención se pueden identificar y utilizar con facilidad una serie de grupos protectores equivalentes adicionales. Los grupos protectores anteriores y adicionales, así como las técnicas para su introducción y retirada se describen en «Protective Groups in Organic Synthesis» Tercera Ed. Greene, T. W. y Wuts, P. G., Eds., John Wiley & Sons, New York: 1999.

En realizaciones más específicas, la presente invención se refiere a compuestos de fórmulas IIIa, IIIb, IIIc

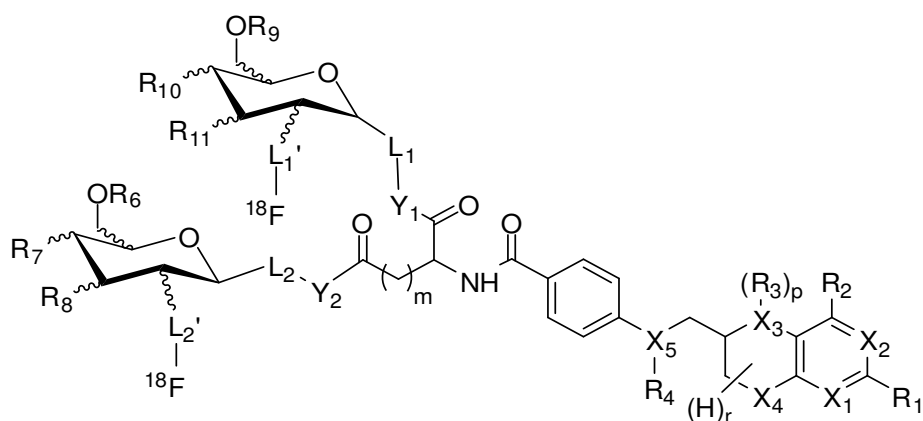


IIIa



IIIb

25



IIIc

donde

X_1 a X_5 son independientemente entre sí C, N u O,

5 R_1 , R_2 son independientemente entre sí H, halógeno, alquilo C(1-12), alqueno C(2-12), alquino C(2-12), -OR₅, -COR₅, -COOR₅, -NHR₅, -CONHR₅, -CONHR₅, donde R_5 representa H, halo, alquilo C(1-12), alqueno C(2-12), alquino C(2-12), -OR', -COR', -COOR' o -NHR', donde R' es H o alquilo C(1-8),

R_3 , R_4 son independientemente entre sí H, nitroso, alquilo C(1-12), -OR', -COR' o -COR' halosustituido, donde R' representa H o alquilo C(1-8),

10 Y_1 , Y_2 son independientemente entre sí O, N o S,

m es 1, 2 o 3,

r tiene un valor de 1 a 7,

p es 0 o 1,

15 L_1 , L_1' , L_2 , L_2' son independientemente entre sí un grupo enlazador, como un enlace covalente o un alquilo C(1-8) de cadena lineal o ramificada, que no está sustituido o está sustituido por al menos un CN, Hal, OH, NHR', COOR', NO₂, y donde uno o más de los grupos CH₂ no adyacentes pueden estar independientemente sustituidos por un grupo seleccionado entre -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -NR-, -NR-CO-, -CO-NR-, -NR-CO-O-, -O-CO-NR-, -NR-CO-NR-, -CH=CH-, -C≡C-, -O-CO-O-, -S-R', -SO₃R' o un heterociclo de cinco o seis átomos, donde R representa H o alquilo C(1-8),

20 B_1 , B_2 son independientemente entre sí H, o un grupo protector seleccionado entre t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, metoxi o etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, 2,4,6-trimetoxibencilo, ftalolilo, tritilo, tosilo, p-metoxifenilo, 3,4-dimetoxibencilo, bencilo, O-nitrobencilo, di-(p-metoxifenil)metilo, trifenilmetilo, (p-metoxifenil)difenilmetilo, difenil-4-piridilmetilo, m-2-(picolil)-N'-óxido, 5-dibenzosuberilo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo, metilo, t-butilo, metoximetilo, tiometilo, 2,2,2-tricloroetilo, p-metoxibencilo, p-nitrobencilo, difenilmetilo, éteres de metilo, MOM (éter de metoximetilo), MTM (éter de metiltiometilo), BOM (éter de benciloximetilo), PMBM o MPM (éter de p-metoxibenciloximetilo), TMS (éter de trimetilsililo), TES (éter de trietilsililo), TIPS (éter de triisopropilsililo), TBDMS (éter de terc-butildimetilsililo), éter de tribencilsililo y TBDPS (éter de terc-butildifenilsililo),

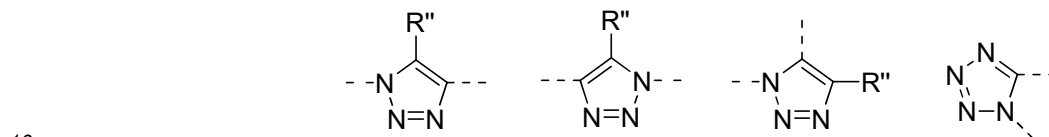
R_6 , R_9 son H o alquilo C(1-8), y

30 R_7 , R_8 , R_{10} , R_{11} son independientemente entre sí H, -OH u -O-alquilo C(1-8).

El término «heterociclo» (o «anillo heterocíclico»), según se usa en este documento, significa cualquier anillo heterocíclico de 4 a 7 átomos que está saturado, insaturado o es aromático, y que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los heterociclos pueden incluir, pero sin limitaciones, morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo,

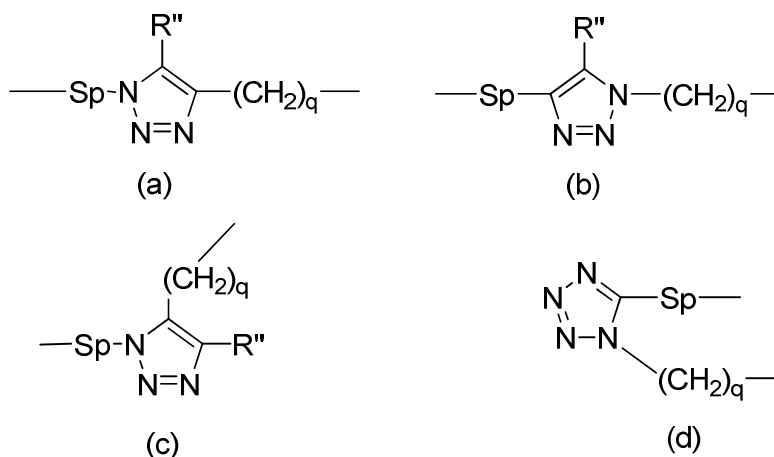
35

5 piperidinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropirranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidroimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopirranilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopirranilo y similares. Los heterociclos preferidos para su uso en la presente invención son azaheterociclos que contienen de 1 a 3 átomos de nitrógeno, preferiblemente azaheterociclos con cinco átomos. El término «azaheterociclo» según se usa en conexión con L₁, L₁' y L₂, L₂' y preferiblemente en conexión con L₁ y L₂ se refiere a un grupo heterocíclico que incluye al menos un átomo de nitrógeno en un anillo y puede estar sustituido o no sustituido. El grupo azaheterocíclico puede también estar sustituido según se reconoce en la técnica, por ejemplo, con un alquilo C(1-6). Para su uso en los presentes compuestos, se prefiere un grupo azaheterocíclico de cinco átomos, como un grupo triazolilo o tetrazolilo, más preferiblemente un grupo de las estructuras siguientes



donde las líneas discontinuas representan sitios de unión a los grupos adyacentes y R'' es H o un alquilo C(1-8) de cadena lineal o ramificada, que no está sustituido o está sustituido por al menos un CN, Hal o NO₂.

Por tanto, en realizaciones preferidas, L₁, L₁', L₂ y L₂' y preferiblemente L₁ y L₂ son independientemente entre sí un grupo de fórmula (a), (b), (c) o (d)



donde

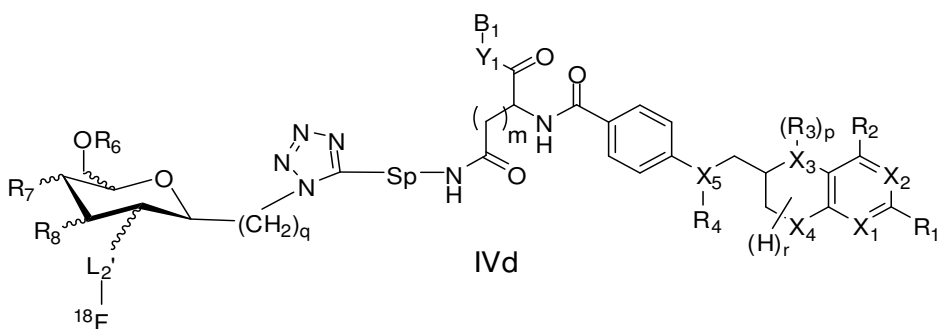
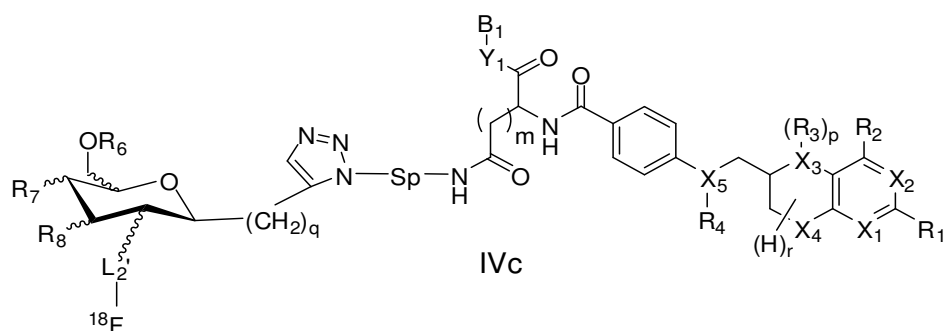
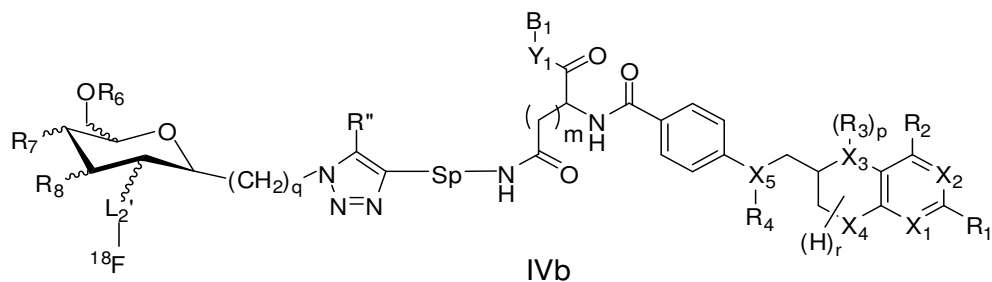
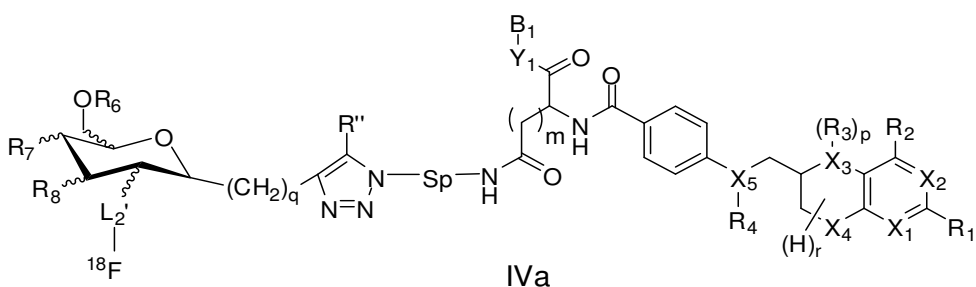
R'' es H o un alquilo C(1-8) de cadena lineal o ramificada, que no está sustituido o está sustituido por al menos un CN, Hal o NO₂,

20 Sp es un espaciador (unido a Y₁ y/o Y₂), tal como un alquilo C(1-8) de cadena lineal o ramificada, que no está sustituido o donde al menos uno de los grupos -CH₂ está sustituido con -OH, -NHR' o -COOR', donde R' representa H o alquilo C(1-8) y,

q es 0, 1, 2, 3 o 4.

25 En realizaciones preferidas, Sp es un alquilo C(1-6) de cadena lineal o ramificada, que no está sustituido o donde al menos uno de los grupos -CH₂ está sustituido con -OH, -NHR' o -COOR', donde R' es como se define anteriormente.

Por tanto en algunas realizaciones la presente invención proporciona compuestos de fórmula I que tienen fórmulas IVa, IVb, IVc, IVd



donde

X₁ a X₅ son independientemente entre sí C, N u O,

5 R₁, R₂ son independientemente entre sí H, halógeno, alquilo C(1-12), alqueno C(2-12), alquino C(2-12), -OR₅, -COR₅, -COOR₅, -NHR₅, -CONHR₅, donde R₅ representa H, halo, alquilo C(1-12), alqueno C(2-12), alquino C(2-12), -OR', -COR', -COOR' o -NHR', donde R' es H o alquilo C(1-8),

R₃, R₄ son independientemente entre sí H, nitroso, alquilo C(1-12), -OR', -COR' o -COR' halosustituido, donde R' representa H o alquilo C(1-8),

m es 1, 2 o 3,

10 r tiene un valor de 1 a 7,

p es 0 o 1,

Y₁ es O, N o S,

5 B₁ es H, o un grupo protector seleccionado entre t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, metoxi o etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, 2,4,6-trimetoxibencilo, ftalolilo, tritilo, tosilo, p-metoxifenilo, 3,4-dimetoxibencilo, bencilo, O-nitrobencilo, di-(p-metoxifenil)metilo, trifenilmetilo, (p-metoxifenil)difenilmetilo, difenil-4-piridilmetilo, m-2-(picolil)-N'-óxido, 5-dibenzosuberilo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo, metilo, t-butilo, metoximetilo, tiometilo, 2,2,2-tricloroetilo, p-metoxibencilo, p-nitrobencilo, difenilmetilo, éteres de metilo, MOM (éter de metoximetilo), MTM (éter de metiltiometilo), BOM (éter de benciloximetilo), PMBM o MPM (éter de p-metoxibenciloximetilo), TMS (éter de trimetilsililo), TES (éter de trietilsililo), TIPS (éter de triisopropilsililo), TBDMS (éter de terc-butildimetilsililo), éter de tribencilsililo y TBDPS (éter de terc-butildifenilsililo),

10 R'' es H o un alquilo C(1-8) de cadena lineal o ramificada, que no está sustituido o está sustituido por al menos un CN, Hal o NO₂,

15 Sp es un espaciador tal como un alquilo C(1-8) de cadena lineal o ramificada, que no está sustituido o donde al menos uno de los grupos -CH₂ está sustituido con -OH, -NHR' o -COOR', donde R' representa H o alquilo C(1-8),

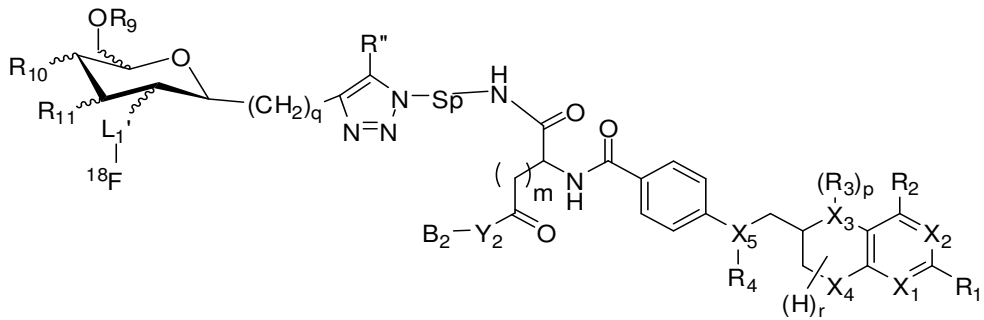
L₂' es un enlace covalente o un alquilo C(1-6) de cadena lineal o ramificada, donde uno o más de los grupos CH₂ no adyacentes pueden estar independientemente sustituidos por un grupo seleccionado entre -O-, -CO-O-, -O-CO-, -NR', -NR'-CO-, -CO-NR', donde R' representa H o alquilo C(1-8),

20 q es 0, 1, 2, 3 o 4,

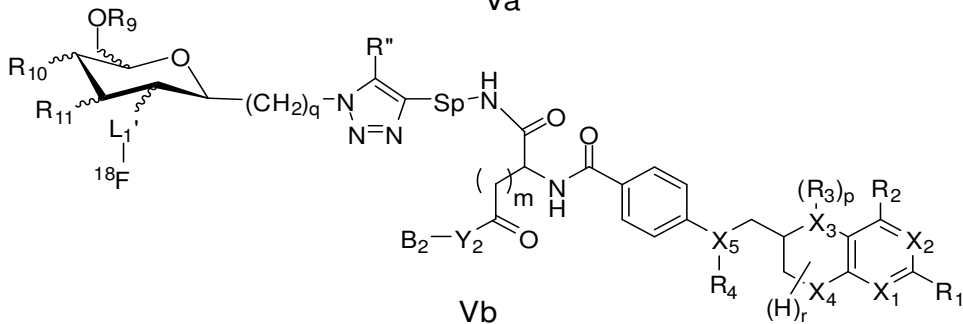
R₆ es H o alquilo C(1-8), y

R₇, R₈ son independientemente entre sí H, -OH u -O-alquilo C(1-8).

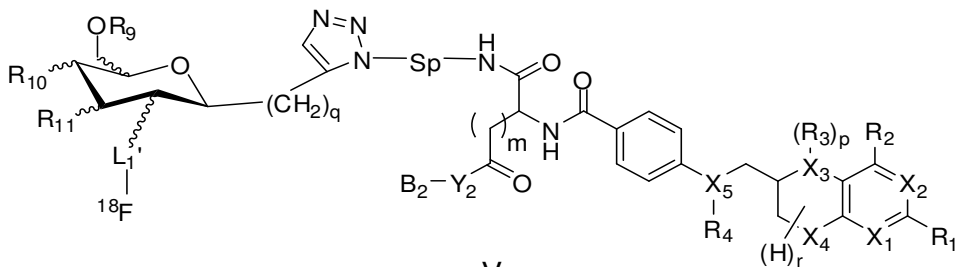
En otras realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I que tienen fórmulas Va, Vb, Vc, Vd



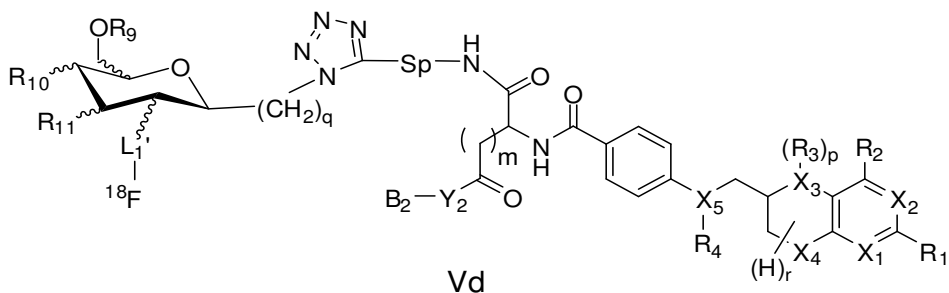
Va



Vb



Vc



Vd

donde

X₁ a X₅ son independientemente entre sí C, N u O,

R₁, R₂ son independientemente entre sí H, halógeno, alquilo C(1-12), alqueno C(2-12), alquino C(2-12), -OR₅, -COR₅, -COOR₅, -NHR₅, -CONHR₅, donde R₅ representa H, halo, alquilo C(1-12), alqueno C(2-12), alquino C(2-12), -OR', -COR', -COOR' o -NHR', donde R' es H o alquilo C(1-8),

R₃, R₄ son independientemente entre sí H, nitroso, alquilo C(1-12), -OR', -COR' o -COR' halosustituido, donde R' representa H o alquilo C(1-8),

m es 1, 2 o 3,

r tiene un valor de 1 a 7,

5 p es 0 o 1,

Y₂ es O, N o S,

10 B₂ es H, o un grupo protector seleccionado entre t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, metoxi o etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, 2,4,6-trimetoxibencilo, ftalolilo, tritilo, tosilo, p-metoxifenilo, 3,4-dimetoxibencilo, bencilo, O-nitrobencilo, di-(p-metoxifenil)metilo, trifenilmetilo, (p-metoxifenil)difenilmetilo, difenil-4-piridilmetilo, m-2-(picolil)-N'-óxido, 5-dibenzosuberilo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo, metilo, t-butilo, metoximetilo, tiometilo, 2,2,2-tricloroetilo, p-metoxibencilo, p-nitrobencilo, difenilmetilo, éteres de metilo, MOM (éter de metoximetilo), MTM (éter de metiltiometilo), BOM (éter de benciloximetilo), PMBM o MPM (éter de p-metoxibenciloximetilo), TMS (éter de trimetilsililo), TES (éter de trietilsililo), TIPS (éter de trisopropilsililo), TBDMS (éter de terc-butildimetilsililo), éter de tribencilsililo y TBDPS (éter de terc-butildifenilsililo),

15

R'' es H o un alquilo C(1-8) de cadena lineal o ramificada, que no está sustituido o está sustituido por al menos un CN, Hal o NO₂,

20 Sp es un espaciador tal como un alquilo C(1-8) de cadena lineal o ramificada, que no está sustituido o donde al menos uno de los grupos -CH₂ está sustituido con -OH, -NHR' o -COOR', donde R' representa H o alquilo C(1-8),

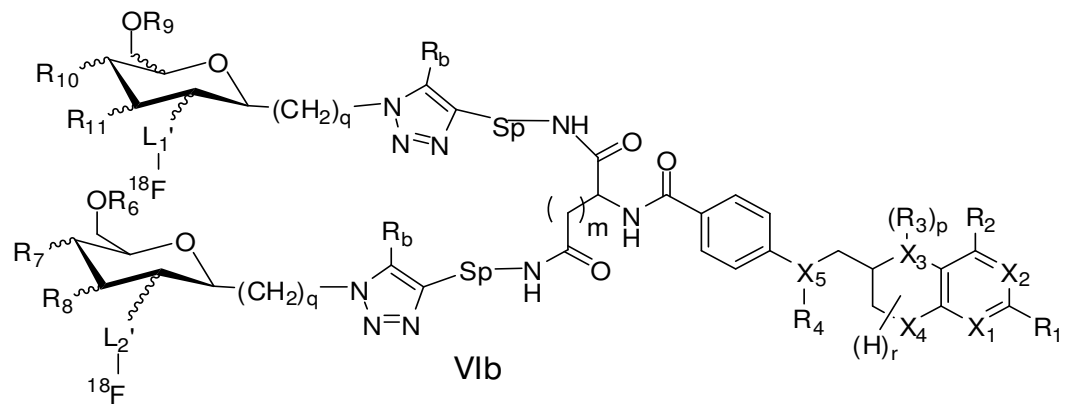
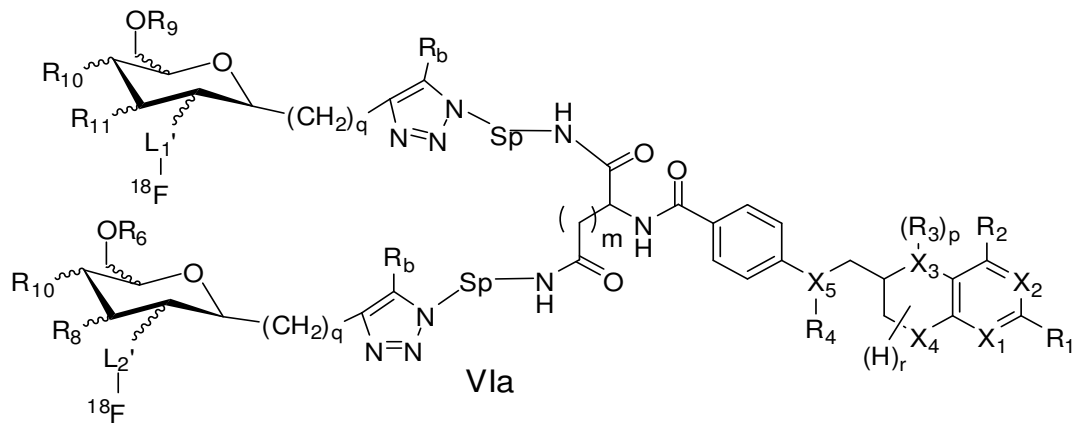
L₁' es un enlace covalente o un alquilo C(1-6) de cadena lineal o ramificada, donde uno o más de los grupos CH₂ no adyacentes pueden estar independientemente sustituidos por un grupo seleccionado entre -O-, -CO-O-, -O-CO-, -NR-, -NR-CO-, -CO-NR, donde R' representa H o alquilo C(1-8),

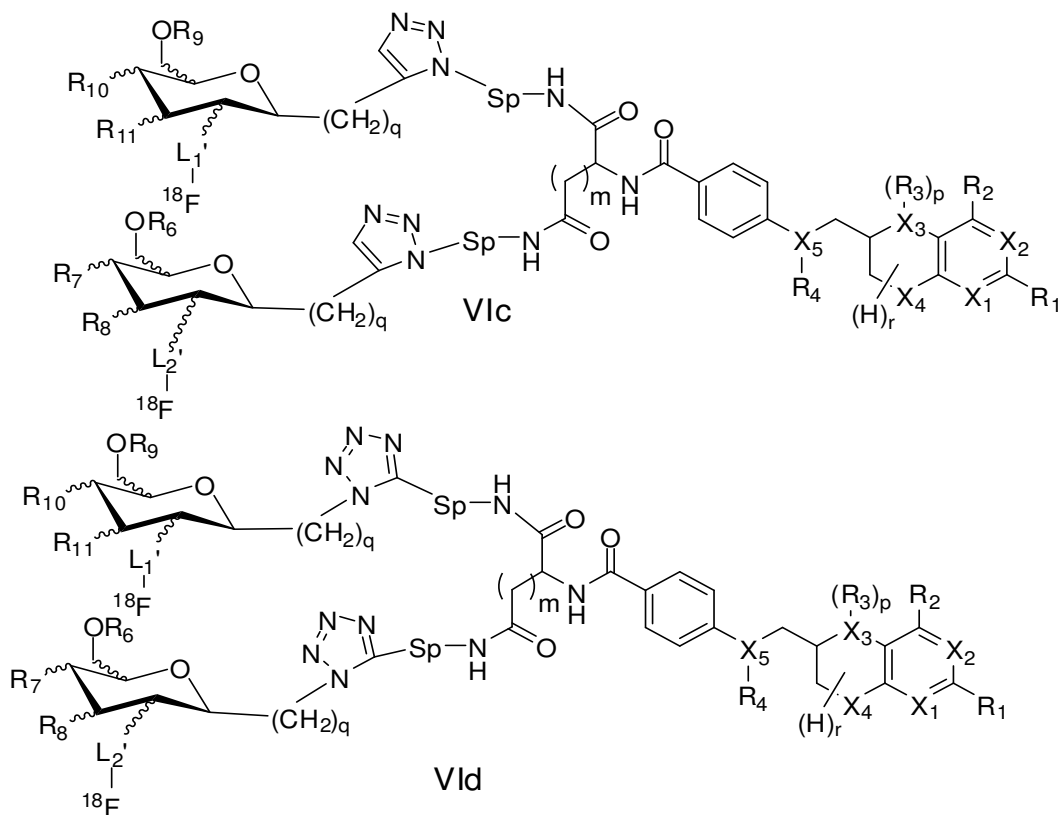
q es 0, 1, 2, 3 o 4,

25 R₉ es H o alquilo C(1-8), y

R₁₀, R₁₁ son independientemente entre sí H, -OH u -O-alquilo C(1-8).

Aún en otras realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I que tienen fórmulas VIa, VIb, VIc, VI d





donde

X₁ a X₅ son independientemente entre sí C, N o O,

R₁, R₂ son independientemente entre sí H, halógeno, alquilo C(1-12), alqueno C(2-12), alquino C(2-12), -OR₅, -COR₅, -COOR₅, -NHR₅, -CONHR₅, donde R₅ representa H, halo, alquilo C(1-12), alqueno C(2-12), alquino C(2-12), -OR', -COR', -COOR' o -NHR', donde R' es H o alquilo C(1-8),

R₃, R₄ son independientemente entre sí H, nitroso, alquilo C(1-12), -OR', -COR' o -COR' halosustituido, donde R' representa H o alquilo C(1-8),

m es 1, 2 o 3,

r tiene un valor de 1 a 7,

p es 0 o 1,

R' es H o un alquilo C(1-8) de cadena lineal o ramificada, que no está sustituido o está sustituido por al menos un CN, Hal o NO₂,

Sp es un espaciador tal como un alquilo C(1-8) de cadena lineal o ramificada, que no está sustituido o donde al menos uno de los grupos -CH₂ está sustituido con -OH, -NHR' o -COOR', donde R' representa H o alquilo C(1-8),

L₁', L₂' son independientemente entre sí un enlace covalente o un alquilo C(1-6) de cadena lineal o ramificada, donde uno o más de los grupos CH₂ no adyacentes pueden estar independientemente sustituidos por un grupo seleccionado entre -O-, -CO-O-, -O-CO-, -NR-, -NR-CO-, -CO-NR', donde R' representa H o alquilo C(1-8),

q es 0, 1, 2, 3 o 4,

R₆, R₉ son H o alquilo C(1-8), y

R₇, R₈, R₁₀, R₁₁ son independientemente entre sí H, -OH u -O-alquilo C(1-8).

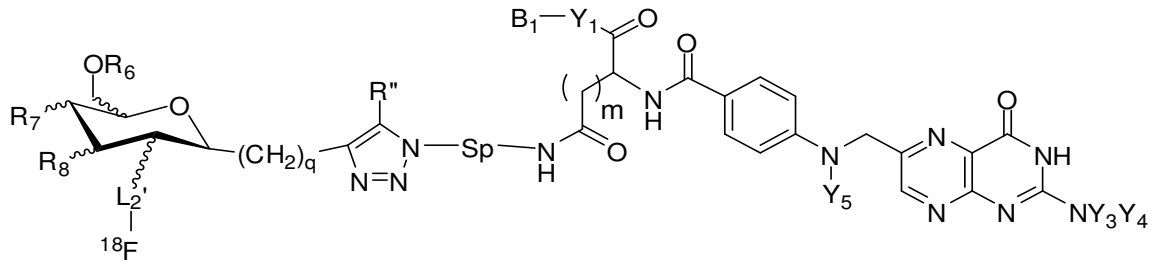
Una realización específica de los compuestos de la invención incluye por ejemplo compuestos donde

(a) X₁ a X₅ son N, R₁ es NY₃Y₄, R₂ es O, R₄ es Y₅, p es 0 o 1 y q es 1 o 3, o

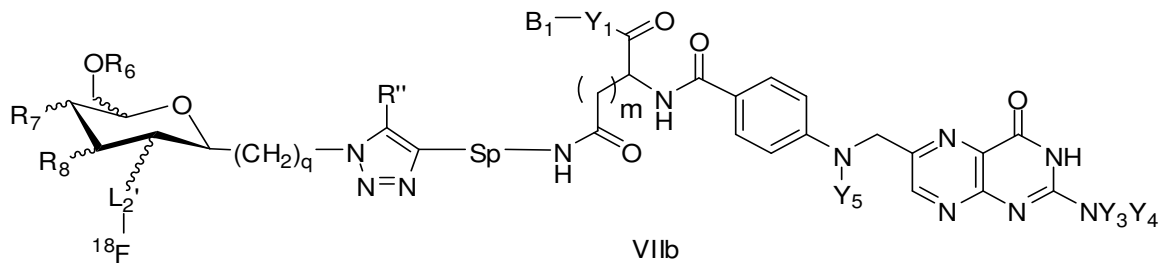
5

(b) X₁ a X₅ son N, R₁ es NY₃Y₄, R₂ es NH₂, R₄ es Y₅, p es 0 y q es 1.

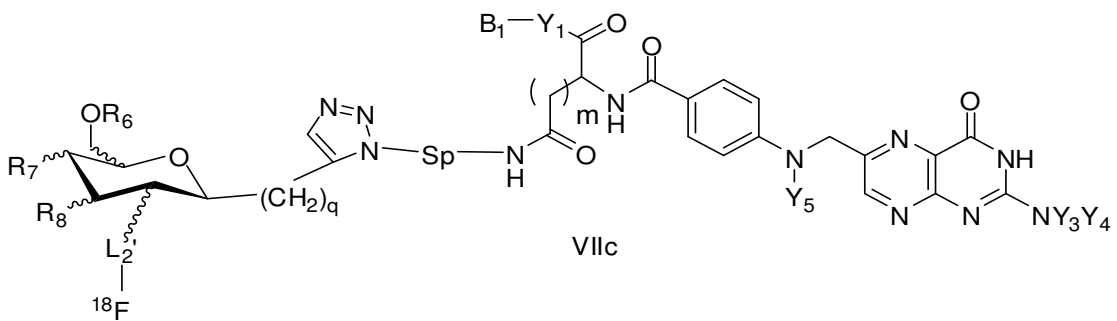
Por tanto, en realizaciones específicas, los compuestos de la presente invención incluyen compuestos de fórmulas VIIa, VIIb, VIIc, VIId



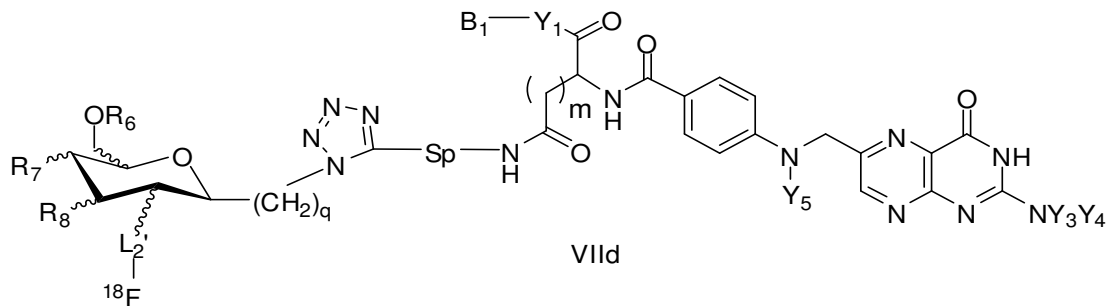
VIIa



VIIb



VIIc



VIId

donde

Y₃, Y₄ se seleccionan independientemente entre sí a partir de H, halo, alquilo C(1-12), alqueno C(2-12), alquino C(2-12), -OR', -COR', -COOR' y -NHR', donde R' es H o alquilo C(1-8),

5 Y₅ se selecciona entre H, nitroso, alquilo C(1-12), -OR', -COR' y -COR' halosustituido, donde R' es H o alquilo C(1-12),

m es 1, 2 o 3,

Y₁ es O, N o S,

10 B₁ es H, o un grupo protector seleccionado entre t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, metoxi o etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, 2,4,6-trimetoxibencilo, ftalolilo, tritilo, tosilo, p-metoxifenilo, 3,4-dimetoxibencilo, bencilo, O-nitrobencilo, di-(p-metoxifenil)metilo, trifenilmetilo, (p-metoxifenil)difenilmetilo, difenil-4-piridilmetilo, m-2-(picolil)-N'-óxido, 5-dibenzosuberilo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo, metilo, t-butilo, metoximetilo, tiometilo, 2,2,2-tricloroetilo, p-metoxibencilo, p-nitrobencilo, difenilmetilo, éteres de metilo, MOM (éter de metoximetilo), MTM (éter de metiltiometilo), BOM (éter de benciloximetilo), PMBM o MPM (éter de p-metoxibenciloximetilo), TMS (éter de trimetilsililo), TES (éter de trietilsililo), TIPS (éter de triisopropilsililo), TBDMS (éter de terc-butildimetilsililo), éter de tribencilsililo y TBDPS (éter de terc-butildifenilsililo),

15

Sp es un espaciador tal como un alquilo C(1-8) de cadena lineal o ramificada, que no está sustituido o donde al menos uno de los grupos -CH₂ está sustituido con -OH, -NHR' o -COOR', donde R' representa H o alquilo C(1-8) y,

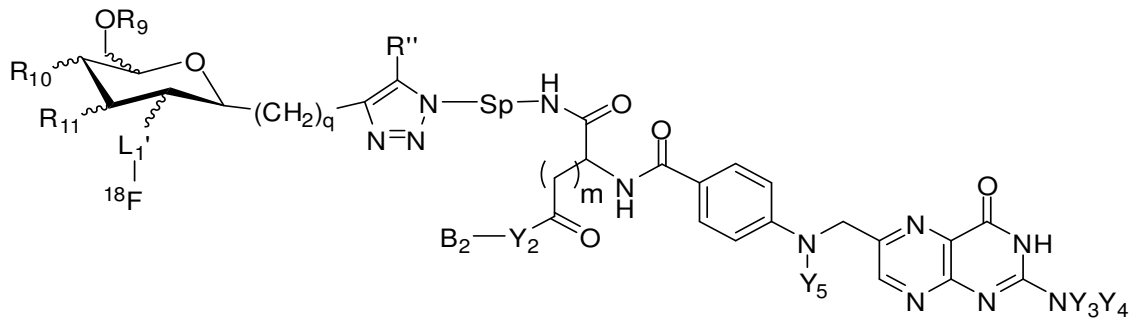
20 L₂' es un enlace covalente o un alquilo C(1-6) de cadena lineal o ramificada, donde uno o más de los grupos CH₂ no adyacentes pueden estar independientemente sustituidos por un grupo seleccionado entre -O-, -CO-O-, -O-CO-, -NR-, -NR-CO-, -CO-NR', donde R' representa H o alquilo C(1-8),

q es 0, 1, 2, 3 o 4,

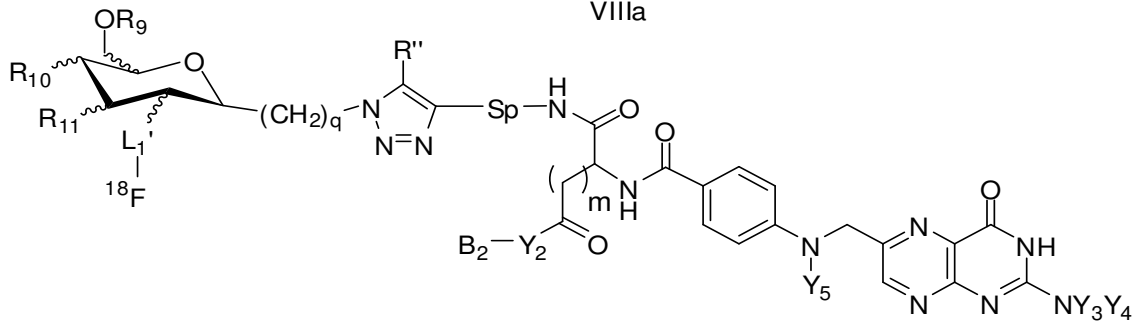
R₆ es H o alquilo C(1-8), y

25 R₇, R₈ son independientemente entre sí H, -OH u -O-alquilo C(1-8).

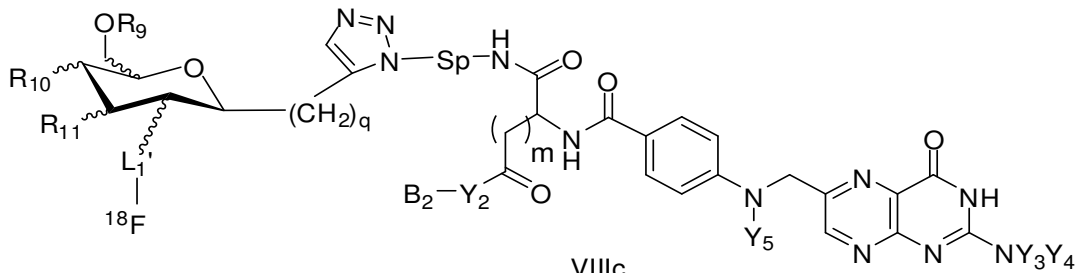
En otras realizaciones específicas, los compuestos de la presente invención incluyen compuestos de fórmulas VIIIa, VIIIb, VIIIc, VIII d



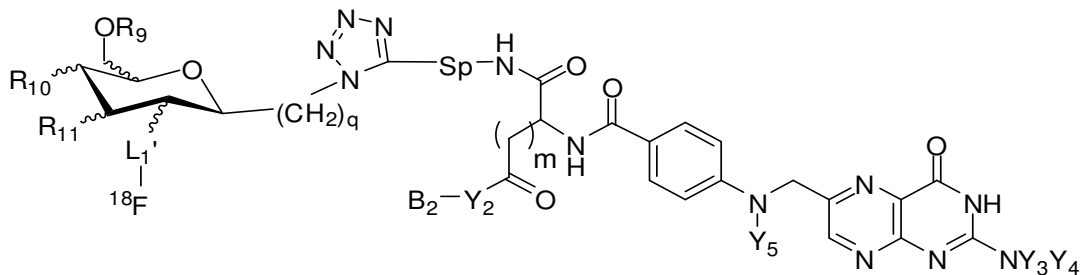
VIIIa



VIIIb



VIIIc



VIId

donde

Y_3, Y_4 se seleccionan independientemente entre sí a partir de H, halo, alquilo C(1-12), alquenilo C(2-12), alquinilo C(2-12), -OR', -COR', -COOR' y -NHR', donde R' es H o alquilo C(1-8),

5 Y_5 se selecciona entre H, nitroso, alquilo C(1-12), -OR', -COR' y -COR' halosustituido, donde R' es H o alquilo C(1-12),

m es 1, 2 o 3,

Y_2 es O, N o S,

5 B₂ es H, o un grupo protector seleccionado entre t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, metoxi o etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, 2,4,6-trimetoxibencilo, ftalililo, tritilo, tosililo, p-metoxifenilo, 3,4-dimetoxibencilo, bencilo, O-nitrobencilo, di-(p-metoxifenil)metilo, trifenilmetilo, (p-metoxifenil)difenilmetilo, difenil-4-piridilmetilo, m-2-(picolil)-N'-óxido, 5-dibenzosuberilo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo, metilo, t-butilo, metoximetilo, tiometilo, 2,2,2-tricloroetilo, p-metoxibencilo, p-nitrobencilo, difenilmetilo, éteres de metilo, MOM (éter de metoximetilo), MTM (éter de metiltiometilo), BOM (éter de benciloximetilo), PMBM o MPM (éter de p-metoxibenciloximetilo), TMS (éter de trimetilsililo), TES (éter de trietilsililo), TIPS (éter de trisopropilsililo), TBDMS (éter de terc-butildimetilsililo), éter de tribencilsililo y TBDPS (éter de terc-butildifenilsililo),

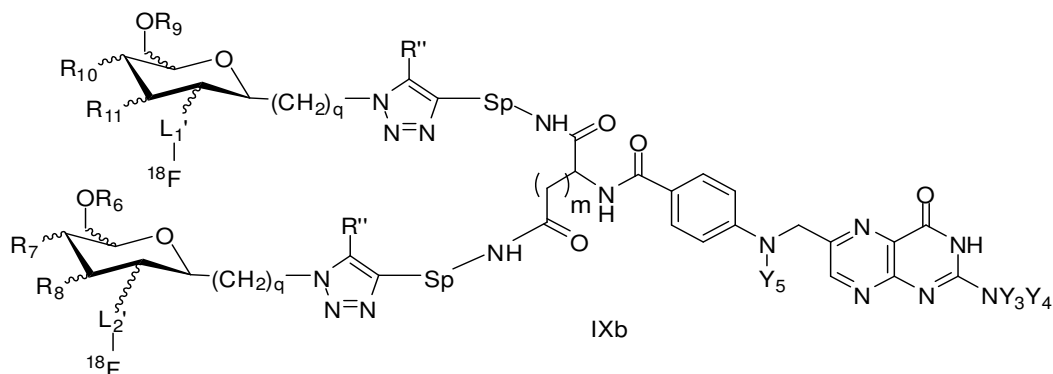
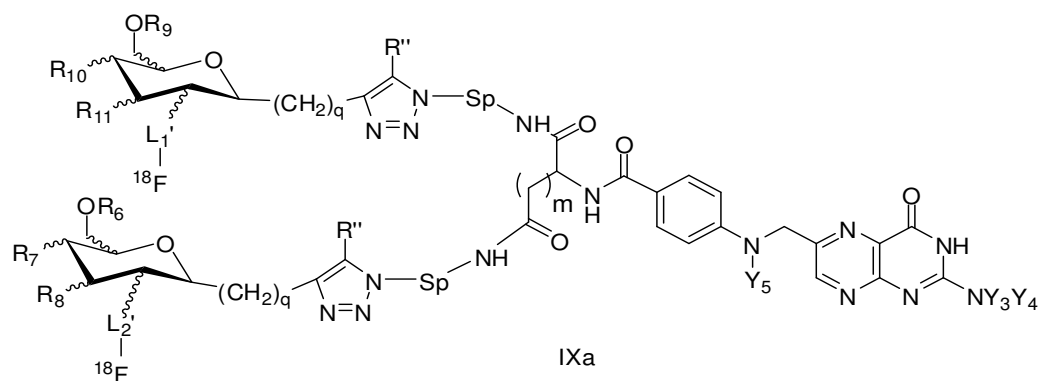
10 Sp es un espaciador tal como un alquilo C(1-8) de cadena lineal o ramificada, que no está sustituido o donde al menos uno de los grupos -CH₂ está sustituido con -OH, -NHR' o -COOR', donde R' representa H o alquilo C(1-8) y,

15 L₂' es un enlace covalente o un alquilo C(1-6) de cadena lineal o ramificada, donde uno o más de los grupos CH₂ no adyacentes pueden estar independientemente sustituidos por un grupo seleccionado entre -O-, -CO-O-, -O-CO-, -NR-, -NR-CO-, -CO-NR', donde R' representa H o alquilo C(1-8),

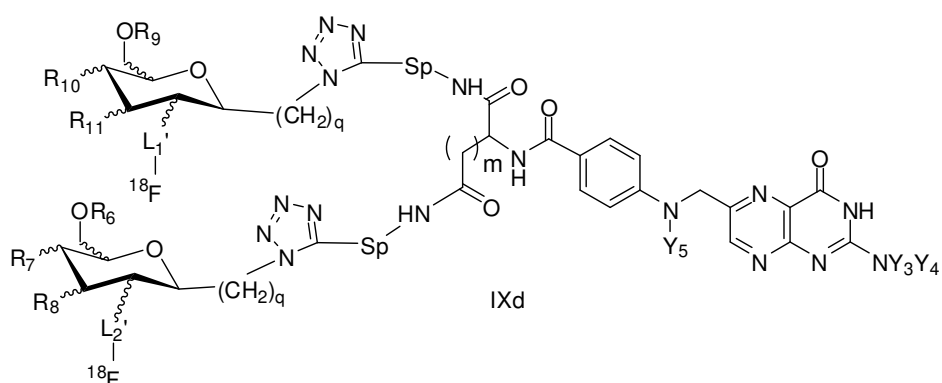
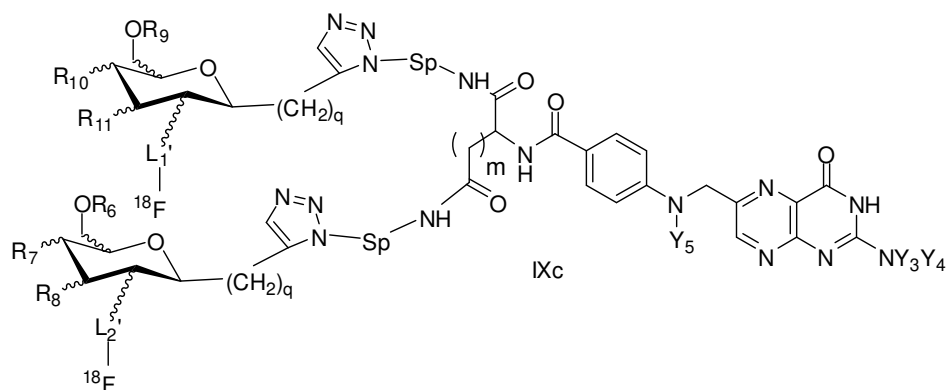
q es 0, 1, 2, 3 o 4,

R₉ es H o alquilo C(1-8), y

R₁₀, R₁₁ son independientemente entre sí H, -OH u -O-alquilo C(1-8) En otras realizaciones específicas, los compuestos de la presente invención incluyen compuestos de fórmulas IXa, IXb, IXc, IXd



20



donde

Y₃, Y₄ se seleccionan independientemente entre sí a partir de H, halo, alquilo C(1-12), alqueno C(2-12), alquino C(2-12), -OR', -COR', -COOR' y -NHR', donde R' es H o alquilo C(1-8),

5 Y₅ se selecciona entre H, nitroso, alquilo C(1-12), -OR', -COR' y -COR' halosustituido, donde R' es H o alquilo C(1-12),

m es 1, 2 o 3,

10 Sp son independientemente entre sí un espaciador tal como un alquilo C(1-8) de cadena lineal o ramificada, que no está sustituido o donde al menos uno de los grupos -CH₂ está sustituido con -OH, -NHR' o -COOR', donde R' representa H o alquilo C(1-8),

L₁', L₂' son independientemente entre sí un enlace covalente o un alquilo C(1-6) de cadena lineal o ramificada, donde uno o más de los grupos CH₂ no adyacentes pueden estar independientemente sustituidos por un grupo seleccionado entre -O-, -CO-O-, -O-CO-, -NR-, -NR-CO-, -CO-NR, donde R' representa H o alquilo C(1-8),

15 q es 0, 1, 2, 3 o 4,

R₆, R₉ son independientemente entre sí H o alquilo C(1-8) y R₇, R₈, R₁₀, R₁₁ son independientemente entre sí H, -OH u -O-alquilo C(1-8).

20 En un aspecto adicional de la presente invención también se proporcionan métodos de síntesis de un compuesto de la invención. La síntesis se basa preferiblemente en una estrategia modular (usando funcionalidades adecuadamente derivatizadas, es decir, grupo folato, grupo sacárido, etc.) y también se basa en diversos compuestos químicos de acoplamiento convencionales conocidos en la técnica, que incluyen esterificación, amidación y la reacción de clic (véase también anteriormente en este documento). Se ha comprobado que esta última reacción es especialmente útil y se basa en el acoplamiento de una azida con un grupo alquino en una cicloadición en condiciones térmicas o en presencia de un catalizador para obtener el compuesto final de elección

25 (Kolb y Sharpless, Drug Discovery Today 2003, 8, 1128; Kolb y cols. Angew. Chem. Int. Ed. 2001, 40, 2004;

Rostovtsev, V. V. y cols. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 2596; documentos US 2005/02222427 y WO 06/116629). Estas reacciones se conocen como cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen (condiciones térmicas) y reacción de clic (condiciones catalíticas) y se han descrito en la técnica (Kolb y Sharpless, *Drug Discovery Today* 2003, 8, 1128; Kolb y cols. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 2004; Rostovtsev y cols. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 2596; documentos US 2005/02222427 y WO 06/116629).

Más específicamente, los compuestos de la presente invención, donde el heterociclo de cinco átomos es un triazol, pueden obtenerse mediante cicloadición de una azida R_a-N_3 con un alquino $R_b-C\equiv C-R_c$ y los compuestos de fórmula I, donde el heterociclo de cinco átomos es un tetrazol, se obtienen mediante cicloadición de una azida R_a-N_3 con un cianuro $R_b-C\equiv N$. En este documento se contemplan todas las posibles combinaciones, es decir que R_a sea el derivado folato y R_b sea un grupo sacárido (o precursor del mismo), así como que R_b sea el derivado folato y R_a sea un grupo sacárido (o precursor del mismo). Por tanto, la naturaleza modular y versátil de la reacción permite emplear una amplia gama de enlazadores para conjugar el radioisótopo al ácido fólico.

También se entiende que el grupo sacárido puede estar sustituido con el isótopo ^{18}F antes de su acoplamiento al grupo folato o después del acoplamiento al grupo folato.

También se entenderá que uno de los dos grupos de acoplamiento (es decir, el grupo alquino o azida) puede estar de manera específica unido directamente o a través de un enlazador al ácido α -carboxílico del folato (con la protección adecuada del ácido γ -carboxílico) para obtener el regioisómero α en forma pura. Alternativamente, uno de los dos grupos de acoplamiento (es decir, el grupo alquino o azida) puede estar de manera específica unido directamente o a través de un enlazador al ácido γ -carboxílico del folato (con la protección adecuada del ácido α -carboxílico) para obtener el regioisómero γ en forma pura.

Será obvio para un experto en la materia la selección de las condiciones adecuadas para los diversos pasos de acoplamiento y la elección de los grupos protectores GP adecuados (consultar, p. ej., Greene & Wuts, Eds., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª Ed., 1991, John Wiley & Sons, NY.) y grupos salientes GS (p. ej., un grupo halógeno, tosilato, mesilato, triflato, carbonato) para obtener el regioisómero α o γ deseado.

En un aspecto adicional la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad para diagnóstico por imagen o una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable para ello. Según se usa en este documento, un vehículo farmacéuticamente aceptable, que está presente en una dosis adecuada, incluye solventes, medios de dispersión, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y similares que son fisiológicamente aceptables. El uso de dichos medios y agentes es bien conocido en la técnica. Se describen los usos de los radiofármacos de folato de la invención (que incluyen los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención) para su administración conveniente y eficaz a un sujeto que precisa de diagnóstico por imagen.

Por tanto, la presente invención proporciona compuestos para su uso en el diagnóstico por imagen de una célula o población de células que expresan un receptor de folato, comprendiendo dicho método los pasos de administrar al menos un radiofármaco de folato de la invención en una cantidad para diagnóstico por imagen, y obtener una imagen diagnóstica de dicha célula o población de células.

Dicho estudio por imagen puede realizarse en una célula o población de células que expresan un receptor de folato *in vitro* o *in vivo*.

Por tanto, 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 radiofármaco de folato de la invención en cantidades eficaces y durante tiempo suficiente y condiciones que permitan que se produzca la unión y detectar dicha unión mediante estudio por imagen con PET.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona compuestos para el uso de radiofármacos de folato de la presente invención para su administración conveniente y eficaz a un sujeto que necesita un diagnóstico por imagen y/o control del tratamiento del cáncer y enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

Por tanto, la presente invención proporciona compuestos para su uso en el diagnóstico y tratamiento simultáneos, que comprende los pasos de administrar a un sujeto que lo necesita al menos un radiofármaco de folato de la presente invención en una cantidad eficaz para el diagnóstico en combinación con una cantidad eficaz de un compuesto terapéuticamente activo de elección, y obtener una imagen diagnóstica de dichos tejidos para seguir la evolución del tratamiento.

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

La dosis, es decir, la cantidad diagnósticamente eficaz de al menos un radiofármaco de folato de la invención depende de la naturaleza del efecto deseado, tal como la forma de diagnóstico, de la instrumentación diagnóstica, de la forma de aplicación de la preparación, y de la edad, peso, nutrición y estado del receptor, tipo de tratamiento concomitante, si lo hubiera.

- 5 No obstante, la dosis más preferida puede adaptarse al sujeto individual, según entiende y determine un experto en la materia, sin necesidad de experimentación. Normalmente, esto supone el ajuste de una dosis estándar, por ejemplo, reducción de la dosis si el paciente tiene bajo peso corporal.

10 El procedimiento de estudio por imagen en el escáner PET se produce en cuestión de minutos hasta 2-4 horas tras la administración del radiotrazador. La programación depende de la diana del estudio por imagen y de la cinética del radiotrazador, así como de la información deseada.

La vía preferida de administración del radiofármaco de folato de la presente invención es mediante inyección intravenosa.

15 Entre las formas adecuadas para la inyección se incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles de los radiofármacos de folato de la presente invención mencionados anteriormente. Típicamente, el radiofármaco se formulará en soluciones tampón fisiológicas.

Los radiofármacos de folato pueden someterse a esterilización por cualquier técnica conocida en la materia, incluyendo pero sin limitaciones, la adición de agentes antibacterianos o antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. Preferiblemente, se someten a filtración estéril antes de la administración, eliminando la necesidad de agentes de esterilización adicionales.

20 En el caso de una solución inyectable, la dosis unitaria preferida es de aproximadamente 0,01 ml a aproximadamente 10 ml. Tras la administración intravenosa, el estudio por imagen del órgano o tumor *in vivo* puede realizarse, si se desea, desde unos minutos a 2-4 horas después de la administración del reactivo radiomarcado a un sujeto para permitir que una cantidad suficiente de la dosis administrada se acumule en el área diana de elección.

25 Los radiofármacos de folato de la invención pueden también utilizarse para la detección *in vitro* de una célula que expresa el receptor de folato en una biopsia de tejido obtenido de un sujeto. Por tanto, en una realización adicional, la presente invención proporciona un método para la detección *in vitro* de una célula que expresa el receptor de folato, por ejemplo, una célula tumoral, en una muestra de tejido que incluye poner en contacto dicha muestra de tejido con un radiofármaco de folato de la presente invención en cantidades eficaces y durante tiempo suficiente y
30 condiciones que permitan que se produzca la unión y detectar dicha unión mediante técnicas de estudio por imagen.

Las muestras pueden recogerse mediante procedimientos conocidos por un experto, por ejemplo, realizando una biopsia de tejido, recogiendo un líquido corporal o aspirando muestras de tráquea o pulmonares y similares.

35 Las muestras de tejido que se pueden analizar incluyen cualquier tejido arterial y vascular, como la placa aterosclerótica, que se sospecha contiene una célula individual o grupos de células, o cultivos celulares de un tejido o líquido corporal (por ejemplo, células sanguíneas) que expresan un receptor de folato, como células tumorales, células epiteliales, renales, gastrointestinales o del sistema hepatobiliar, y demás.

40 El tejido puede estar dentro de un sujeto, o haber sido biopsiado o extraído de un sujeto. El tejido también puede ser el total o cualquier porción de un órgano del cuerpo. El tejido puede ser «fresco» cuando se ha obtenido recientemente de un sujeto sin pasos de conservación entre la escisión y los métodos de la presente invención. El tejido (muestras) puede también haber sido conservado mediante dichas técnicas estándar de preparación de tejidos, que incluyen, pero sin limitaciones, congelación, congelación rápida, inclusión en parafina y fijación del tejido, antes de la aplicación de los métodos de la presente invención. Las muestras pueden cortarse, por ejemplo, con un microtomo, para facilitar su exploración microscópica y observación. Las muestras también pueden fijarse
45 con un medio de fijación adecuado antes o después de la incubación con uno de los radiofármacos de folato de la presente invención para mejorar la calidad histológica de los tejidos de la muestra.

50 El tiempo y condiciones suficientes para la unión del radiofármaco de folato de la presente invención a un receptor de folato en la célula incluyen condiciones de cultivo tisular estándar, es decir, las muestras pueden cultivarse *in vitro* e incubarse con uno de los compuestos o composiciones de la presente invención en medio fisiológico. Estas condiciones son bien conocidas por el experto. Alternativamente, las muestras pueden fijarse y, a continuación, incubarse con un radiofármaco 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 el lugar, o cerca, del sitio donde se van a utilizar.

5 Todos los compuestos y/o métodos descritos y reivindicados en este documento pueden hacerse y ejecutarse sin necesidad de experimentación a la luz de la presente memoria descriptiva. Los ejemplos proporcionados en este documento pretenden ser ilustrativos y no exhaustivos; por tanto, los ejemplos mostrados no deben considerarse una limitación de la invención en ningún sentido.

Ejemplos

Materiales y métodos

10 Los espectros de infrarrojos se registraron en un espectrómetro ATR-IR Jasco FR/IR-6200. Los espectros de resonancia magnética nuclear se registraron con un espectrómetro Bruker de 400 MHz o 500 MHz con las correspondientes señales del solvente como patrón interno. Los desplazamientos químicos se notifican en partes por millón (ppm) en relación con tetrametilsilano (0,00 ppm). Los valores de la constante de acoplamiento, J, se proporcionan en hercios (Hz); las abreviaturas siguientes se utilizan en la sección experimental para la descripción de los espectros de RMN ¹H: singlete (s), doblete (d), triplete (t), multiplete (m), doblete de dobletes (dd). Los
15 desplazamientos químicos de los multipletes complejos se proporcionan según el rango de su aparición. Los espectros de masa de baja resolución (EM-BR) se registraron con un espectrómetro Micromass Quattro micro™ API LC-ESI y los espectros de masas de alta resolución (EM-AR) con un espectrómetro Bruker FTMS 4.7 T BioAPEXII (ESI).

20 Las reacciones se controlaron mediante cromatografía en capa fina (TLC, realizada en placas sobre vidrio precubiertas de gel de sílice 60 F-254 EM Science de 0,25 mm de espesor) o HPLC. La HPLC se realizó en un sistema Merck-Hitachi L-7000 equipado con un detector de absorción ajustable L-7400. La HPLC analítica se realizó con una columna Gemini (C18, 5 μm, 4,6 x 250 mm, Phenomenex) usando el siguiente sistema de solvente (1 ml/min): solución de NH₄HCO₃ 50 mM (solvente A), acetonitrilo (solvente B); 0-4 min, 100 % A; 4-5 min 100→93 % A; 5-15 min 93 % A; 15-25 min 93→30 % A; 25-30 min 30 % A; la HPLC semipreparativa se realizó con una columna Gemini (C18, 5 μm, 10 x 250 mm, Phenomenex), 3 ml/min; con el siguiente sistema de solvente y
25 gradiente: solución NH₄HCO₃ 50 mM (solvente A) metanol (solvente B); 0-3 min 100 % A; 3-28 min 100→40 % A; 28-30 min 40→30 % A; 30-35 min 30 % A.

30 La radio-HPLC analítica se realizó en un sistema Merck-Hitachi L-2130 equipado con un detector de red de diodos L-2450 y un radiodetector Berthold usando la columna y el gradiente mencionados anteriormente para la HPLC analítica.

Para los estudios de estabilidad *in vitro*, se usó un sistema de cromatografía líquida de ultra-alta resolución (UPLC™) de Waters con una columna Waters Acquity UPLC BEH C18 (2,1 x 50 mm, 1,7 μm) y un detector de coincidencia Berthold conectado (FlowStar LB513) con el siguiente sistema de gradiente: solución NH₄HCO₃ 50 mM (solvente A), acetonitrilo (solvente B), 0,5 ml/min; 0-0,5 min 100 % A; 0,5-3,5 min 100→30 %; 3,5-3,9 min 30 % A.

35 La purificación mediante radio-HPLC semipreparativa del ácido fólico [¹⁸F]glucosa se llevó a cabo con un sistema de HPLC equipado con una bomba inteligente Merck-Hitachi L-6200A, un detector ultravioleta Knauer de longitud de onda variable y un radiodetector Eberline RM-14 usando una columna Gemini (C18, 5 μm, 250 x 10 mm, Phenomenex) y un sistema de solvente isocrático de solución tampón NaH₂PO₄/Na₂HPO₄ 50 mM, ajustada a pH 7,0 y etanol al 5 % a un caudal de 3 ml/min.

40 Todos los compuestos químicos se utilizaron según se suministraron excepto si se indicaba lo contrario.

45 *Producción de [¹⁸F]fluoruro s.v.a.* El [¹⁸F]fluoruro sin vehículo añadido (s.v.a) se obtuvo mediante la reacción nuclear de ¹⁸O(p,n)¹⁸F en un ciclotrón Cyclone 18/9 (IBA) mediante irradiación de agua enriquecida con [¹⁸O]. El [¹⁸F]fluoruro se inmovilizó en un cartucho de intercambio aniónico (QMA Light; Waters; preacondicionado con una solución de K₂CO₃ 0,5 M y H₂O) y se eluyó con una solución de Kryptofix K₂₂₂ (5 mg) y K₂CO₃ (1 mg) en acetonitrilo (1,4 ml) y agua (0,6 ml) en un vaso de reacción de 10 ml sellado. El fluoruro se secó mediante destilación azeotrópica del acetonitrilo a 110 °C al vacío con una corriente de nitrógeno. El proceso de secado azeotrópico se repitió 3 veces con 1 ml de acetonitrilo cada vez.

Ejemplo 1: Síntesis del precursor γ-folato alquino (según la figura 1A)

(a) Síntesis de (S)-metil 2-((S)-4-((*terc*-butoxicarbonil)-amino)-5-metoxi-5-oxopentanamido)pent-4-inoato (paso a)

Se disolvió BocGluOMe (402 mg; 1,54 mmol) disponible en el mercado en DMF seca (4 ml) y se añadió Et₃N (428 µl, 2 eq.). Se añadió HBTU (700 mg; 1,85 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante media hora. La solución del ácido activado se transfirió a una solución de H-Pra-OMe·HCl (205 mg; 1,62 mmol) en DMF seco (4 ml) que contenía Et₃N (856 µl, 4 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C, se atemperó hasta TA y se agitó durante toda la noche. El producto se extrajo con ácido cítrico (1 M) y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. La purificación se realizó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con CH₂Cl₂/MeOH (50:1) proporcionando el producto como un sólido de color blanco (467 mg, 82 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ/ppm 8,40 (d, 1H, *J* = 7,3 Hz), 7,27 (d, 1H, *J* = 7,7 Hz), 4,45 (c, 1H, *J* = 7,3 Hz), 4,00 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,92 (t, 1H, *J* = 2,5 Hz), 2,62 (m, 2H), 2,26 (t, 2H, *J* = 7,6 Hz), 2,04-1,71 (m, 2H), 1,42 (s, 9H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ/ppm 173,8, 172,4, 171,8, 156,4, 80,9, 79,1, 74,1, 53,9, 53,0, 52,6, 51,9, 32,2, 29,1, 27,5, 21,9; EM-AR (ES⁺) calculado para C₁₇H₂₇N₂O₇: 371,1813; encontrado: 371,1816

(b) Síntesis de (S)-metil 2-((S)-4-amino-5-metoxi-5-oxopentanamido)pent-4-inoato (paso b)

Se disolvió (S)-metil 2-((S)-4-((*tert*-butoxicarbonil)-amino)-5-metoxi-5-oxopentanamido)pent-4-inoato (460 mg; 1,24 mmol) en CH₂Cl₂ (4,5 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (TFA; 0,5 ml). La mezcla se dejó a TA durante 5 h y, a continuación, se concentró a presión reducida para obtener la sal de TFA de la amina como un aceite de color amarillo (332 mg, cuantitativo). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ/ppm 8,56 (d, 1H, *J* = 7,3 Hz), 8,48 (sa, 1H), 4,46 (c, 1H, *J* = 7,3 Hz), 4,10 (sa, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,95 (t, 1H, *J* = 2,6 Hz), 2,64 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,04 (m, 2H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ/ppm 171,9, 171,7, 170,6, 81,0, 74,3, 53,8, 53,0, 52,5, 52,0, 31,1, 26,8, 21,9; EM-AR (ES⁺) calculado para C₁₂H₁₉N₂O₅: 271,1288; encontrado: 271,1298

(c) Síntesis de alquino γ-folato (pasos c y d)

Se resuspendió ácido *N*²-*N,N*-dimetilaminometilen-10-formilpteórico (246 mg; 0,62 mmol) en DMF seca (2 ml) y se añadió Et₃N (165 µl, 2 eq.). Se añadió HBTU (314 mg; 0,83 mmol) a 0 °C y la suspensión se agitó durante 5 minutos hasta que apareció una solución de color naranja claro. La solución resultante se añadió a 0 °C a una solución de (S)-metil 2-((S)-4-amino-5-metoxi-5-oxopentanamido)pent-4-inoato (sal de TFA; 160 mg; 0,59 mmol) en DMF seca (3 ml) que contenía Et₃N (165 µl, 2 eq.). La solución de color amarillo claro se agitó a 0 °C durante 4 h y, a continuación, se dejó atemperar hasta TA y se agitó durante 2 h. La eliminación de los componentes volátiles a presión reducida y la purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con CH₂Cl₂/MeOH (10:1) proporcionó alquino γ-folato protegido como un sólido de color amarillo (238 mg, 62 %). EM-BR (ES⁺) calculado para C₃₀H₃₃N₃O₈: 647,25; encontrado: 647,83

Los estudios por RMN y HPLC indicaron una desprotección parcial del producto, por lo que el compuesto se desprotegió directamente para obtener el precursor alquino γ-folato (véase a continuación).

El alquino γ-folato protegido (203 mg; 0,35 mmol) se disolvió en NaOH 1 M (6 ml) y se agitó a TA durante toda la noche. La solución acuosa se extrajo con pequeñas cantidades de acetato de etilo (3 x 1 ml) y a continuación el pH se ajustó a 8 con HCl 2 M. La solución se dividió en dos porciones y la purificación se realizó mediante dos cartuchos de fase inversa (Sep-Pak C18, 12 cc, 2 g; Waters; preacondicionado con MeOH y H₂O). Los cartuchos se lavaron en primer lugar con 3 ml de H₂O y, a continuación, el producto se eluyó con 12 ml de H₂O. Tras la combinación de ambas fracciones de producto y la liofilización se obtuvo el alquino γ-folato como un polvo de color amarillo (121 mg, 63 %, pureza según HPLC >95 %). RMN ¹H (D₂O/NaOD) δ/ppm 8,62 (s, 1H), 7,69 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 6,86 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 4,63 (s, 2H), 4,37 (c, 1H, *J* = 4,5 Hz), 4,24 (t, 1H, *J* = 5,7 Hz), 2,56 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 2,07 (m, 1H); EM-HR (ES⁺) calculado para C₂₄H₂₅N₃O₇: 537,1841; encontrado: 537,1834

Ejemplo 2: Síntesis de γ-[¹⁹F]-glucosa folato de referencia (según la figura 2A)

La síntesis de 2-deoxi-2-fluoroglucopiranosil azida se preparó según el procedimiento de la literatura (p. ej. Maschauer y Prante, Carbohydr. Res. 2009).

Se disolvió alquino γ-folato (10 mg, 19 µmol) en *tert*-BuOH/H₂O (1:1, 1 ml) en un tubo Eppendorf y se añadieron 2-deoxi-2-fluoroglucopiranosil azida (11,6 mg; 56 µmol), solución de Cu(OAc)₂ 0,1 M (0,1 eq., 19 µl) y solución de ascorbato sódico 0,1 M (0,2 eq., 38 µl). La solución se agitó a TA y a 500 rpm durante 1 h hasta su conversión completa (análisis mediante HPLC). Para aislar el producto, la mezcla se sometió a una HPLC semipreparativa. La fracción deseada se recogió y liofilizó para obtener el producto como un polvo de color amarillo (7,2 mg; 52 %, pureza según HPLC >98 %). RMN ¹H (D₂O/NaOD) δ/ppm 8,74 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,61 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 6,76 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 5,89 (dd, 1H, *J*₁ = 2,6 Hz, *J*₂ = 9,0 Hz), 4,91 (t, 1H, *J* = 9,0 Hz), 4,61 (s, 2H), 4,44 (c, 1H, *J* = 4,7 Hz), 4,35 (c, 1H, *J* = 4,3 Hz), 4,02-3,86 (m, 2H), 3,79-3,62 (m, 2H), 3,20 (dd, 1H, *J*₁ = 4,7 Hz, *J*₂ = 14,8 Hz), 3,04 (dd, 1H, *J*₁ = 8,4 Hz, *J*₂ = 14,8 Hz), 2,37 (m, 2H), 2,17 (m, 1H), 2,01 (m, 1H); EM-AR (ES⁺) calculado para C₃₀H₃₅FN₃O₁₁: 744,2496; encontrado: 744,2508

Ejemplo 3: Síntesis de γ -[^{18}F]-glucosa folato (según la figura 2A)

El precursor 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-*O*-trifluorometanosulfonil- β -D-manopiranosil azida utilizado para el acoplamiento de la glucosa sustituida con ^{18}F mediante reacción de clic al folato, se obtuvo según los procedimientos de la literatura (p. ej. Maschauer y Prante, Carbohydr. Res. 2009, 753; Takatani y cols. Carbohydr. Res. 2003, 1073).

5 (b) Radiosíntesis de 2-[^{18}F]fluoroglucopiranosil azida

Al complejo ^{18}F -fluoruro-criptato seco se añadió el precursor, 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-*O*-trifluorometanosulfonil- β -D-manopiranosil azida (3,0 mg; 6,5 μmol), en 0,30 ml de acetonitrilo anhidro. La mezcla se agitó durante 5 minutos a 80 °C para permitir una incorporación de ^{18}F de un máximo del 75 % según el análisis mediante radio-UPLC. Después de 5 min de enfriamiento y la adición de 8 ml de agua, la mezcla se pasó a través de un cartucho de fase inversa (Sep-Pak C18 Plus; Waters; preacondicionada con MeOH y H₂O). El cartucho se lavó con 5 ml de agua. El compuesto intermedio marcado con ^{18}F protegido, 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-deoxi-2-[^{18}F]fluoroglucopiranosil azida, se eluyó con 2,0 ml de acetonitrilo en otro vaso de reacción sellado de 10 ml y se secó a presión reducida y con una corriente de nitrógeno a 80 °C. Para la hidrólisis, se añadieron 0,25 ml de solución de hidróxido sódico 60 mM y la mezcla se calentó a 65 °C durante 5 min para completar la deacetilación. Tras el enfriamiento, la mezcla se neutralizó con 0,25 ml de solución de cloruro de hidrógeno 60 mM y se utilizó directamente para la reacción de clic sin purificación adicional.

(c) Conjugación con el precursor de alquino γ -folato

Las 2-deoxi-2-[^{18}F]fluoroglucopiranosil azida desprotegida obtenida en el paso (b) se transfirió a otro recipiente de reacción que contenía el alquino γ -folato, seguido de la adición de 0,3 ml de etanol, 10 μl de solución Cu(OAc)₂ 0,1 M y 20 μl de solución de ascorbato sódico 0,1 M. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 15 minutos. Tras la adición de 3 ml de tampón fosfato 0,15 M la mezcla se sometió al sistema de radio-HPLC semipreparativa. La fracción de producto γ -[^{18}F]-glucosa folato se pasó a través de un filtro estéril y se recogió en un vial estéril apirógeno sin formulación adicional. El rendimiento general corregido por desintegración del producto aislado alcanzó el 25 % tras un tiempo total de síntesis de 3 h con una pureza radioquímica siempre superior al 95 %. La actividad específica del γ -[^{18}F]-glucosa folato era de hasta 120 GBq/ μmol .

Ejemplo 4: Síntesis del precursor alquino α -folato (según la figura 1B)

(a) Síntesis de (S)-metil 2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)-amino)-5-metoxi-5-oxopentanamido)pent-4-inoato

El alquino se preparó de forma análoga al ejemplo 1 usando BocGluOMe-OH-DCH como material de partida. El producto del paso a se presentaba como un aceite transparente (326 mg, 80 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ /ppm 8,34 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 6,97 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 4,46 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 2,94 (t, 1H, $J = 2,6$ Hz), 2,66 (dd, 2H, $J_1 = 2,6$ Hz, $J_2 = 6,8$ Hz), 2,38 (m, 2H), 2,00-1,71 (m, 2H), 1,42 (s, 9H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ /ppm 173,8, 172,7, 171,6, 156,1, 80,7, 79,1, 74,4, 54,1, 53,1, 52,3, 51,8, 30,7, 29,1, 28,2, 21,8; EM-AR (ES⁺) calculado para C₁₇H₂₆N₂NaO₇: 393,1632; encontrado: 393,1641

(b) Síntesis de (S)-metil 2-((S)-2-amino-5-metoxi-5-oxopentanamido)pent-4-inoato (paso b)

Se disolvió (S)-metil 2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)-amino)-5-metoxi-5-oxopentanamido)pent-4-inoato (270 mg; 0,73 mmol) en CH₂Cl₂ (4,5 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (TFA; 0,5 ml). La mezcla se dejó a TA durante 5 h y, a continuación, se concentró a presión reducida para obtener la sal de TFA de la amina como un aceite de color amarillo (198 mg, cuantitativo). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ /ppm 9,12 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz), 8,28 (sa, 2H), 4,54 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,04 (t, 1H, $J = 2,7$ Hz), 2,72 (m, 2H), 2,49 (m, 2H), 2,05 (m, 2H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ /ppm 173,2, 171,1, 169,4, 80,5, 74,8, 53,3, 52,5, 52,2, 52,1, 29,4, 27,2, 21,6; EM-AR (ES⁺) calculado para C₁₂H₁₉N₂O₅: 271,1288; encontrado: 271,1291

(c) Síntesis de alquino α -folato

Se resuspendió ácido *N*²,*N*,*N*-dimetilaminometilen-10-formilpteórico (246 mg; 0,62 mmol) en DMF seca (2 ml) y se añadió Et₃N (165 μl , 2 eq.). Se añadió HBTU (314 mg; 0,83 mmol) a 0 °C y la suspensión se agitó durante 5 minutos hasta que apareció una solución de color naranja claro. La solución resultante se añadió a 0 °C a una solución de (S)-metil 2-((S)-2-amino-5-metoxi-5-oxopentanamido)pent-4-inoato (sal de TFA; 160 mg; 0,59 mmol) obtenido según el ejemplo 1(b) en DMF seca (3 ml) que contenía Et₃N (165 μl , 2 eq.).

La solución de color amarillo claro se agitó a 0 °C durante 4 h y, a continuación, se dejó atemperar hasta TA y se agitó durante toda la noche. La eliminación de los compuestos volátiles a presión reducida y la purificación del resto

mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con CH₂Cl₂/MeOH (10:1) proporcionó el alquino α-folato protegido como un sólido de color amarillo. EM-BR [M+H]⁺: 648,12.

Los estudios por RMN y HPLC indicaron una desprotección parcial del producto, por lo que el compuesto se desprotegió directamente para obtener el precursor alquino α-folato usando el procedimiento que se describe a continuación.

El alquino α-folato protegido se disolvió en NaOH 1 M (6 ml) y se agitó a TA durante toda la noche. La solución acuosa se extrajo con pequeñas cantidades de acetato de etilo (3 x 1 ml) y a continuación el pH se ajustó a 8 con HCl 2 M (30 µl). La solución se diluyó con una solución de NH₄HCO₃ 50 mM (5 ml) y se sometió a HPLC preparativa. La fracción deseada se recogió y liofilizó para obtener el producto alquino α-folato como un polvo de color amarillo (84 mg, 26 % para los 2 pasos, pureza según HPLC >98 %). RMN ¹H (D₂O/NaOD) δ/ppm 8,58 (s, 1H), 7,67 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 6,81 (d, 2H, *J* = 9,8 Hz), 4,58 (s, 2H), 4,46 (c, 1H, *J* = 4,8 Hz), 4,31 (t, 1H, *J* = 5,9 Hz), 2,68 (m, 2H), 2,33 (t, 2H, *J* = 7,7 Hz), 2,16 (m, 1H), 2,05 (m, 1H); EM-AR (ES⁺) calculado para C₂₄H₂₄N₈NaO₇: 559,1660; encontrado: 559,1659.

Ejemplo 5: Síntesis de α-[¹⁹F]-glucosa folato de referencia (según la figura 2B)

La síntesis de 2-deoxi-2-fluoroglucopiranosil azida se preparó según el procedimiento de la literatura (p. ej. Maschauer y Prante, Carbohydr. Res. 2009). Se disolvió alquino α-folato (10 mg, 19 µmol) en *tert*-BuOH/H₂O (1:1, 1 ml) en un tubo Eppendorf y se añadieron 2-deoxi-2-fluoroglucopiranosil azida (11,6 mg; 56 µmol), solución de Cu(OAc)₂ 0,1 M (0,1 eq., 19 µl) y solución de ascorbato sódico 0,1 M (0,2 eq., 38 µl). La solución se agitó a TA y a 500 rpm durante 1 h hasta su conversión completa (análisis mediante HPLC). Para aislar el producto, la mezcla se sometió a una HPLC semipreparativa. La fracción deseada se recogió y liofilizó para obtener el producto como un polvo de color amarillo (7,2 mg, 52 %, pureza según HPLC >98 %). RMN ¹H (D₂O/NaOD) δ/ppm 8,74 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,61 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 6,76 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 5,89 (dd, 1H, *J*₁ = 2,6 Hz, *J*₂ = 9,0 Hz), 4,91 (t, 1H, *J* = 9,0 Hz), 4,61 (s, 2H), 4,44 (c, 1H, *J* = 4,7 Hz), 4,35 (c, 1H, *J* = 4,3 Hz), 4,02-3,86 (m, 2H), 3,79-3,62 (m, 2H), 3,20 (dd, 1H, *J*₁ = 4,7 Hz, *J*₂ = 14,8 Hz), 3,04 (dd, 1H, *J*₁ = 8,4 Hz, *J*₂ = 14,8 Hz), 2,37 (m, 2H), 2,17 (m, 1H), 2,01 (m, 1H); EM-AR (ES⁺) calculado para C₃₀H₃₅FN₁₁O₁₁: 744,2496; encontrado: 744,2508

Ejemplo 6: Síntesis de α-[¹⁸F]-glucosa folato (según la figura 2B)

La radiosíntesis de α-[¹⁸F]-glucosa folato se realizó de la misma forma que la radiosíntesis del regioisómero gamma.

El rendimiento general corregido por desintegración del producto aislado fue de 3-10 % tras un tiempo total de síntesis de 3 h con una pureza radioquímica siempre superior al 95 %. La actividad específica [¹⁸F]-glucosa del alfa-folato era de hasta 110 ± 30 GBq/µmol.

Ejemplo 7: Ensayos de afinidad de unión *in vitro*

Los ensayos de afinidad de unión se realizaron con células KB derivadas de carcinoma de cuello uterino humano, donde se sobreexpresa el receptor de folato. Las células se cultivaron como monocapas en frascos de 75 cm² a 37 °C en atmósfera humidificada (CO₂ al 7,5 %). Las células se mantuvieron en un medio RPMI 1640 especial deficiente en folato (FFRPMI 1640; Cell Culture Technologies) suplementado con suero fetal de ternera inactivado por calor (10 %), L-glutamina (100 U/ml) y estreptomycin (100 mg/ml). El suero fetal de ternera era la única fuente de folato en el medio, que según se indica proporciona una concentración final de folato de aproximadamente 3 nmol/ml, valor que se encuentra en el extremo inferior de la concentración sérica fisiológica en humanos.

Se añadió una suspensión de células en medio FFRPMI 1640 puro (sin aditivos, enfriado en hielo) en viales de 1,5 ml (7000 células en 240 µl). Las células se incubaron por triplicado con ácido ³H-fólico (0,82 nM) y concentraciones crecientes del compuesto de referencia no radiactivo glucosa folato 3 (5,0 x 10⁻⁷ a 5,0 x 10⁻¹² M) y 4 °C durante 30 min. La unión inespecífica se determinó en presencia de un exceso de ácido fólico (10⁻³ M). Tras la incubación, la suspensión se centrifugó a 3500 rpm a 4 °C durante 5 minutos y se eliminó el sobrenadante. Mediante la adición de 0,5 ml de NaOH 1 N, los sedimentos celulares se resuspendieron y lisaron a la vez. Las células lisadas se mezclaron en un vórtex y se transfirieron a tubos de centelleo que contenían 4 ml de líquido de centelleo (Ultima Gold; Perkin Elmer). La radioactividad se midió usando un contador β (LS6500; Beckman), y las concentraciones inhibitorias del 50 % de la actividad se determinaron a partir de curvas de desplazamiento usando el software Graph Pad Prism 4.0.

La media de la concentración inhibitoria del 50 % de la actividad (valor de IC₅₀) para glucosa folato se obtuvo a partir de tres experimentos independientes y se encontró que era de 1,6 ± 0,1 nM (K_i = 0,8 ± 0,1 nM) para el regioisómero γ y 1,4 ± 0,2 nM (K_i = 0,7 ± 0,2 nM) para el regioisómero α en comparación con ácido fólico, que

mostraba un valor de $0,8 \pm 0,2$ nM ($K_i = 0,4 \pm 0,1$ nM). Las curvas de desplazamiento de un experimento se esquematizan en la figura 3 (los cuadrados indican γ -glucosa folato, los rombos indican α -glucosa folato, los triángulos indican ácido fólico).

Ejemplo 8: Estudios de estabilidad *in vitro*

5 La estabilidad de γ -[¹⁸F]-glucosa folato se estudió en plasma humano a diversos tiempos de incubación (0-120 min) a 37 °C. Tras la incubación, las proteínas plasmáticas se precipitaron con metanol en hielo y se centrifugaron durante 10 min a 13 500 rpm y 20 °C. El control de PBS se diluyó con el mismo volumen de metanol. Los sobrenadantes y el control de PBS se analizaron mediante radio-UPLC analítica. Ninguno de los regioisómeros de [¹⁸F]-glucosa folato mostró productos de degradación en plasma humana durante un máximo de 120 minutos.

10 **Ejemplo 9: Determinación del coeficiente de distribución**

El coeficiente de distribución (log D_{7.4}) se determinó mediante el método de agitación de matraz. Brevemente, se disolvió γ -[¹⁸F]-glucosa folato en una mezcla de tampón fosfato (500 μ l, pH 7,4) y *n*-octanol (500 ml) a 20 °C. La muestra se equilibró durante 15 min en un agitador calefactado. Las dos fases se separaron mediante centrifugación (3 min, 5000 rpm), se tomaron alícuotas de 50 μ l de cada capa y se contó la radiactividad en un contador γ . El coeficiente de partición se expresa como la relación de radioactividad (cpm) en la fase de octanol con respecto a la fase de PBS que se representa como la media \pm desviación estándar de ocho medidas.

Se encontró que los valores de log D_{7.4} de ambos regioisómeros de [¹⁸F]-glucosa folato eran de $-4,21 \pm 0,14$ para el regioisómero γ y $-4,20 \pm 0,06$ para el regioisómero α (lo que indica un aumento de la hidrofiliidad del compuesto).

Ejemplo 10: Estudios de biodistribución

20 Se obtuvieron ratones desnudos CD-1 hembras de Charles River (Alemania) y se mantuvieron con una dieta para roedores deficiente en folato para reducir su concentración de folato en suero a un nivel comparable a los niveles en el suero humano. Tras un periodo de aclimatación de 3-4 días, se inocularon a cada ratón 0,1 ml de una suspensión de células tumorales KB (5×10^6 células) por vía subcutánea en ambas axilar. Los experimentos con animales se realizaron 12 días después de la inoculación. Los animales se inyectaron con ~ 5 MBq, (volumen máx. 25 100 μ l por inyección) de γ -[¹⁸F]-glucosa folato a través de la vena lateral de la cola. Los estudios de bloqueo ($n = 2$) se realizaron con exceso de ácido fólico disuelto en PBS (100 μ g/100 μ l) que se inyectó por vía intravenosa 10 min antes del radiotrazador. Los animales se sacrificaron en tres puntos temporales diferentes (30 min, 60 min, 90 min) tras la inyección del radiotrazador. Los órganos y tejidos se diseccionaron y midieron en el contador γ (Wizard, Perkin Elmer). La radioactividad incorporada se expresaba como porcentaje de dosis inyectada (%DI) por gramo de tejido. Los datos de biodistribución obtenidos en diversos puntos temporales se resumen en la tabla 1 para el regioisómero γ y en la tabla 2 del regioisómero α de [¹⁸F]-glucosa folato. En el grupo de bloqueo (última columna de la tabla) cada animal recibió 100 μ g/100 μ l de ácido fólico en PBS 10 min antes de la inyección del radiotrazador. En la figura 4A se muestra la comparación en la biodistribución entre los regioisómeros γ y α a los 60 min p.i. para diferentes tejidos (columna rayada: regioisómero γ , columna en blanco: grupo de regioisómero γ bloqueado, columna rellena: regioisómero α , columna punteada: grupo de regioisómero α bloqueado). En la figura 4B se muestra la comparación de la biodistribución entre los regioisómeros γ y α a los 90 min p.i. para diferentes tejidos (columna con puntos grises: regioisómero γ , columna con relleno negro: regioisómero α).

Tabla 1: Estudios de biodistribución *ex vivo* con γ -[¹⁸F]-glucosa folato en ratones desnudos portadores de xenoinjertos de tumores KB en diversos puntos temporales

Órgano o tejido	30 min p.i. ($n = 4$)	60 min p.i. ($n = 4$)	90 min p.i. ($n = 4$)	60 min p.i. bloqueado ($n = 2$)
%DI/g en:				
Bazo	$0,61 \pm 0,13$	$0,73 \pm 0,21$	$0,60 \pm 0,22$	$0,23 \pm 0,05$

ES 2 703 107 T3

Hígado	10,82 ± 1,68	9,49 ± 1,13	8,37 ± 1,19	10,00 ± 3,53
Riñones	32,44 ± 1,84	42,94 ± 2,04	27,08 ± 1,53	3,48 ± 0,14
Pulmones	1,18 ± 0,14	0,92 ± 0,07	0,71 ± 0,12	0,46 ± 0,06
Hueso	0,90 ± 0,13	0,87 ± 0,05	0,72 ± 0,04	0,29 ± 0,01
Corazón	1,04 ± 0,14	1,15 ± 0,13	0,81 ± 0,01	1,66 ± 2,05
Cerebro	0,38 ± 0,06	0,59 ± 0,08	0,45 ± 0,07	0,04 ± 0,02
Vesícula biliar	9,53 ± 6,01	17,59 ± 7,22	27,42 ± 7,57	22,49 ± 12,25
Tumor	9,61 ± 1,73	10,03 ± 1,12	9,05 ± 2,12	1,19 ± 1,04
Sangre	0,94 ± 0,31	0,44 ± 0,09	0,25 ± 0,08	1,37 ± 1,80
Orina	531,51 ± 240,19	169,96 ± 151,53	134,12 ± 77,15	973,44 ± 1097,77
Estómago	1,27 ± 0,20	1,42 ± 0,53	1,03 ± 0,01	0,33 ± 0,08
Intestino	1,48 ± 0,46	3,45 ± 1,61	3,69 ± 0,04	4,56 ± 2,05
Heces	6,56 ± 4,41	10,95 ± 4,33	18,40 ± 6,83	20,48 ± 0,21
Músculo	0,89 ± 0,15	0,69 ± 0,05	0,57 ± 0,12	0,26 ± 0,04
Glándulas salivares	4,61 ± 0,44	5,93 ± 0,77	4,90 ± 0,01	0,30 ± 0,01
Relación del tumor con:				
Hígado	0,89 ± 0,14	1,06 ± 0,02	1,28 ± 0,22	0,15 ± 0,16
Riñones	0,29 ± 0,04	0,23 ± 0,04	0,34 ± 0,07	0,33 ± 0,28
Sangre	10,57 ± 1,65	24,10 ± 7,44	36,09 ± 15,37	10,61 ± 14,77

ES 2 703 107 T3

Tabla 2: Estudios de biodistribución *ex vivo* con α -[¹⁸F]-glucosa folato en ratones desnudos portadores de xenoinjertos de tumores KB en diversos puntos temporales

Órgano o tejido	30 min p.i. (n = 4)	60 min p.i. (n = 4)	90 min p.i. (n = 4)	120 min p.i. (n = 4)	60 min p.i. bloqueado (n = 2)
%DI/g en:					
Bazo	0,94 ± 0,15	0,69 ± 0,08	0,70 ± 0,17	0,66 ± 0,11	0,46 ± 0,19
Hígado	7,84 ± 1,05	3,55 ± 0,74	3,01 ± 0,48	2,55 ± 0,20	2,75 ± 1,01
Riñones	85,77 ± 8,06	63,12 ± 5,14	52,91 ± 4,20	43,82 ± 3,12	13,88 ± 13,78
Pulmones	1,88 ± 0,14	1,17 ± 0,04	1,17 ± 0,23	0,95 ± 0,12	1,28 ± 0,59
Hueso	1,54 ± 0,09	1,15 ± 0,05	1,05 ± 0,33	0,90 ± 0,15	0,72 ± 0,38
Corazón	1,75 ± 0,15	1,33 ± 0,08	1,26 ± 0,15	1,17 ± 0,11	0,74 ± 0,36
Cerebro	0,74 ± 0,18	0,76 ± 0,08	0,80 ± 0,16	0,99 ± 0,31	0,08 ± 0,04
Vesícula biliar	7,70 ± 2,12	9,09 ± 7,28	7,45 ± 2,65	9,59 ± 6,90	13,07 ± 13,66
Tumor	9,22 ± 0,30	9,55 ± 1,14	10,88 ± 0,52	11,17 ± 0,58	1,69 ± 0,59
Sangre	0,92 ± 0,12	0,52 ± 0,07	0,41 ± 0,02	0,33 ± 0,08	1,66 ± 0,72
Estómago	2,11 ± 0.	1,53 ± 0,29	1,56 ± 0,29	1,54 ± 0,18	0,66 ± 0,35
Intestino	1,45 ± 0,24	1,10 ± 0,29	0,86 ± 0,25	1,50 ± 1,18	2,53 ± 2,25
Heces	3,48 ± 1,03	5,44 ± 3,48	2,58 ± 0,34	5,04 ± 2,56	10,91 ± 7,80
Músculo	1,79 ± 0,75	0,89 ± 0,18	1,15 ± 0,25	1,11 ± 0,36	0,55 ± 0,24
Glándulas salivares	10,14 ± 2,13	7,19 ± 1,27	7,12 ± 1,75	6,11 ± 1,18	0,61 ± 0,28

Relación del tumor con:					
Hígado	1,19 ± 0,19	2,73 ± 0,30	3,73 ± 0,88	4,38 ± 0,15	0,62 ± 0,08
Riñones	0,11 ± 0,01	0,15 ± 0,02	0,21 ± 0,03	0,26 ± 0,01	0,19 ± 0,11
Sangre	10,23 ± 1,72	18,86 ± 4,55	26,49 ± 1,85	35,36 ± 7,30	1,06 ± 0,14

Ejemplo 11: Estudios por imagen con PET

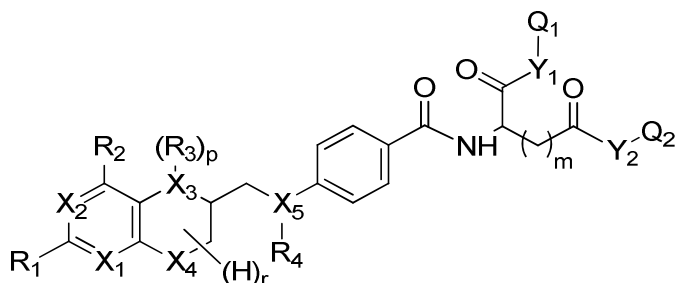
Los experimentos de PET se realizaron con un tomógrafo Explore VISTA PET/CT (GE), que proporciona una resolución ultraelevada de menos de 0,9 mm.

- 5 Los animales se inmovilizaron ligeramente y se les inyectaron 10-14 MBq de γ - ^{18}F -glucosa folato (100-150 μl por inyección) a través de la vena lateral de la cola. Para los estudios de bloqueo, el animal recibió un exceso de ácido fólico disuelto en PBS (100 $\mu\text{g}/100 \mu\text{l}$) mediante inyección intravenosa 10 minutos antes de la inyección de radiotrazador. Los animales se anestesiaron con isoflurano en una mezcla de aire/oxígeno. Las exploraciones mediante PET se realizaron 75-105 minutos después de la inyección (p.i.). Los conjuntos de datos combinados de PET y TAC se analizaron con el software de postprocesamiento Amira (versión 4).
- 10

- Los estudios PET usando los regioisómeros γ y α ^{18}F -glucosa folato proporcionaron imágenes excelentes de los xenoinjertos de tumores KB en ambos hombros. Adicionalmente, la captación es altamente específica y se bloquea por el ácido fólico natural. En las figuras 5A,B se muestran imágenes de PET de ambos isómeros en el punto temporal de 75-105 minutos p.i. En la figura 5B se muestran imágenes de PET del grupo bloqueado. Los símbolos indican los siguientes órganos/tejidos: (a): tumor, (b): hígado, (c): vesícula biliar, (d): riñones, (e): intestino/heces.
- 15

REIVINDICACIONES

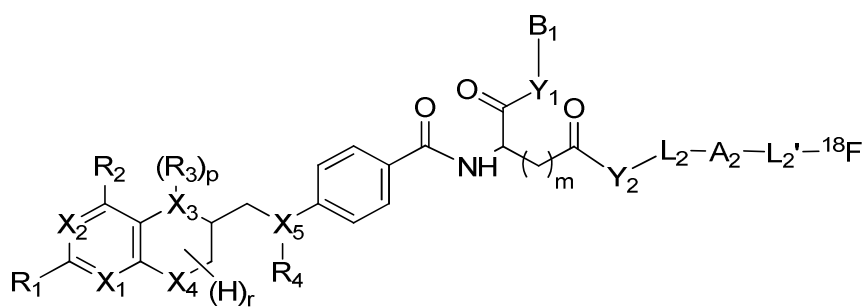
1. Compuesto que tiene la fórmula II



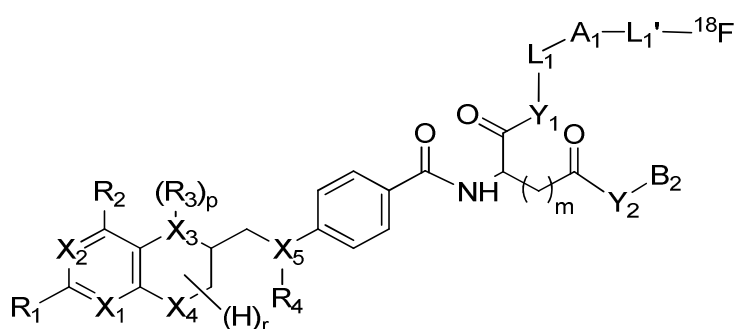
donde

- 5 X₁ a X₅ son independientemente entre sí C, N u O,
- R₁, R₂ son independientemente entre sí H, halógeno, alquilo C(1-12), alquenilo C(2-12), alquinilo C(2-12), -OR₅, -COR₅, -COOR₅, -NHR₅, -CONHR₅, donde R₅ representa H, halo, alquilo C(1-12), alquenilo C(2-12), alquinilo C(2-12), -OR', -COR', -COOR' o -NHR', donde R' representa H o alquilo C(1-8),
- 10 R₃, R₄ son independientemente entre sí H, nitroso, alquilo C(1-12), -OR', -COR' o -COR' halosustituido, donde R' representa H o alquilo C(1-8),
- Y₁, Y₂ son independientemente entre sí O, N o S,
- m es 1, 2 o 3,
- r tiene un valor de 1 a 7,
- p es 0 o 1,
- 15 Q₁, Q₂ son independientemente entre sí H, o un grupo protector, donde el grupo protector se selecciona entre t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, metoxi o etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, 2,4,6-trimetoxibencilo, ftalolilo, tritilo, tosilo, p-metoxifenilo, 3,4-dimetoxibencilo, bencilo, O-nitrobencilo, di-(p-metoxifenil)metilo, trifenilmetilo, (p-metoxifenil)difenilmetilo, difenil-4-piridilmetilo, m-2-(picolil)-N'-óxido, 5-dibenzosuberilo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo, metilo, t-butilo, metoximetilo, tiometilo, 2,2,2-tricloroetilo, p-metoxibencilo, p-nitrobencilo, difenilmetilo, éteres de metilo, MOM (éter de metoximetilo), MTM (éter de metiltiometilo), BOM (éter de benciloximetilo), PMBM o MPM (éter de p-metoxibenciloximetilo), TMS (éter de trimetilsililo), TES (éter de trietilsililo), TIPS (éter de triisopropilsililo), TBDMS (éter de terc-butildimetilsililo), éter de tribencilsililo y TBDPS (éter de terc-butildifenilsililo), o un grupo de fórmula
- 25 $-L-A-L'-^{18}F$,
- donde
- L, L' son independientemente entre sí un grupo enlazador, como un enlace covalente o un alquilo C(1-50) de cadena lineal o ramificada, que no está sustituido o está sustituido por al menos un CN, Hal, OH, NH₂, CO₂H, NO₂, y donde uno o más de los grupos CH₂ no adyacentes pueden estar independientemente
- 30 sustituidos por un grupo seleccionado entre -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -NR-, -NR-CO-, -CO-NR-, -NR-CO-O-, -O-CO-NR-, -NR-CO-NR-, -CH=CH-, -C≡C-, -O-CO-O-, -S-R', -SO₃R' o un heterociclo de cinco o seis átomos, donde R representa H o alquilo C(1-8), y
- A es un grupo sacárido,
- a condición de que al menos uno de Q₁ y Q₂ sea un grupo de fórmula $-L-A-L'-^{18}F$.

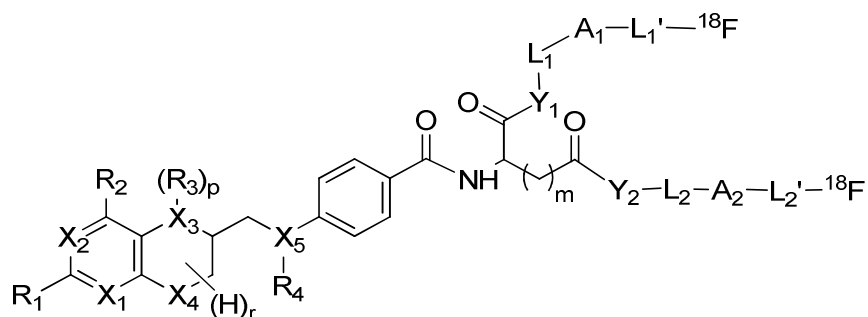
- 35 2. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene las fórmulas IIa, IIb, IIc



IIa



IIb



IIc

donde

X_1 a X_5 son independientemente entre sí C, N u O,

10 R_1 , R_2 son independientemente entre sí H, halógeno, alquilo C(1-12), alqueno C(2-12), alquino C(2-12), -OR₅, -COR₅, -COOR₅, -NHR₅, -CONHR₅, donde R₅ representa H, halo, alquilo C(1-12), alqueno C(2-12), alquino C(2-12), -OR', -COR', -COOR' o -NHR', donde R' es H o alquilo C(1-8),

R_3 , R_4 son independientemente entre sí H, nitroso, alquilo C(1-12), -OR', -COR' o -COR' halosustituido, donde R' representa H o alquilo C(1-8),

Y_1 , Y_2 son independientemente entre sí O, N o S,

15 m es 1, 2 o 3,

r tiene un valor de 1 a 7,

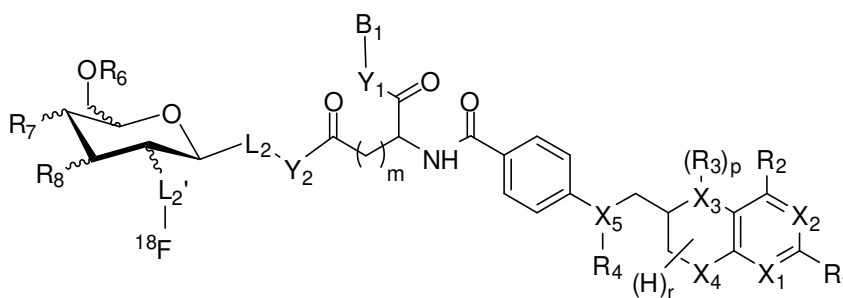
p es 0 o 1,

L_1 , L_1' , L_2 , L_2' son independientemente entre sí un grupo enlazador, como un enlace covalente o un alquilo C(1-50) de cadena lineal o ramificado, que no está sustituido o está sustituido por al menos un CN, Hal, OH, NH_2 , CO_2H , NO_2 y donde uno o más de los grupos CH_2 no adyacentes pueden estar independientemente sustituidos por un grupo seleccionado entre -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -NR-, -NR'-CO-, -CO-NR'-, -NR'-CO-O-, -O-CO-NR'-, -NR'-CO-NR'-, -CH=CH-, -C≡C-, -O-CO-O-, -S-R', -SO₃R'- o un heterociclo de cinco o seis átomos, donde R representa H o alquilo C(1-8),

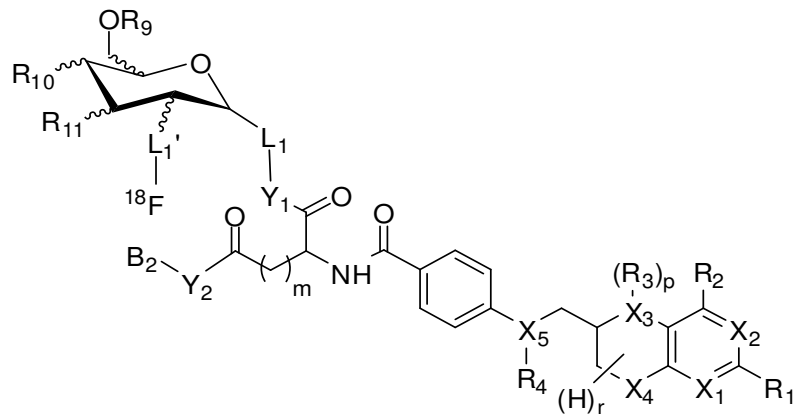
A_1 , A_2 son independientemente entre sí un grupo sacárido, y

B_1 , B_2 son independientemente entre sí H, o un grupo protector seleccionado entre t-butoxicarbonilo, benciloxycarbonilo, aliloxycarbonilo, metoxi o etoxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, 2,4,6-trimetoxibencilo, ftalolilo, tritilo, tosilo, p-metoxifenilo, 3,4-dimetoxibencilo, bencilo, O-nitrobencilo, di-(p-metoxifenil)metilo, trifenilmetilo, (p-metoxifenil)difenilmetilo, difenil-4-piridilmetilo, m-2-(picolil)-N'-óxido, 5-dibenzosuberilo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo, metilo, t-butilo, metoximetilo, tiometilo, 2,2,2-tricloroetilo, p-metoxibencilo, p-nitrobencilo, difenilmetilo, éteres de metilo, MOM (éter de metoximetilo), MTM (éter de metiltiometilo), BOM (éter de benciloximetilo), PMBM o MPM (éter de p-metoxibenciloximetilo), TMS (éter de trimetilsililo), TES (éter de trietilsililo), TIPS (éter de triisopropilsililo), TBDMS (éter de terc-butildimetilsililo), éter de tribencilsililo y TBDPS (éter de terc-butildifenilsililo).

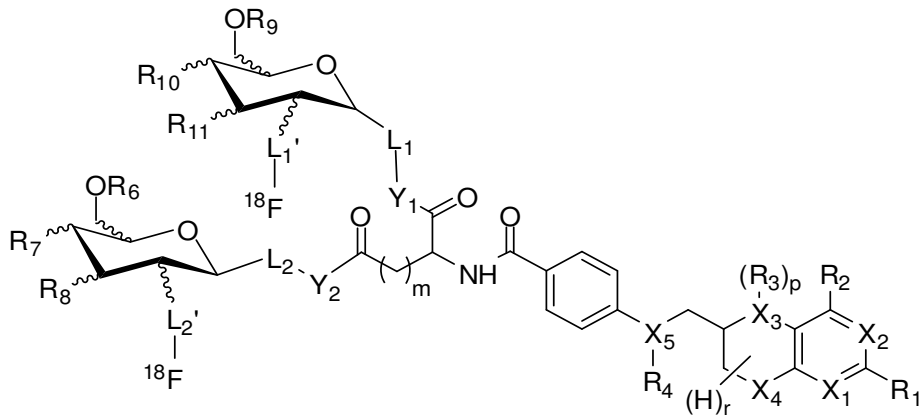
3. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el grupo sacárido es un monosacárido cíclico o un oligosacárido cíclico basado en un piranósido o en un furanósido.
4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el grupo sacárido es un oligosacárido cíclico basado en un piranósido seleccionado entre alosa, altrosa, glucosa, manosa, gulosa, idosa, galactosa y talosa.
5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el grupo sacárido es un furanósido seleccionado entre ribosa, arabinosa, xilosa y lixosa.
6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el grupo sacárido es un monosacárido cíclico seleccionado entre glucosa y galactosa.
7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes que tiene las fórmulas IIIa, IIIb, IIIc,



IIIa



IIIb



IIIc

5

donde

X₁ a X₅ son independientemente entre sí C, N u O,

R₁, R₂ son independientemente entre sí H, halógeno, alquilo C(1-12), alqueno C(2-12), alquino C(2-12),
 10 -OR₅, -COR₅, -COOR₅, -NHR₅, -CONHR₅, donde R₅ representa H, halo, alquilo C(1-12), alqueno C(2-12), alquino C(2-12), -OR', -COR', -COOR' o -NHR', donde R' representa H o alquilo C(1-8),

R₃, R₄ son independientemente entre sí H, nitroso, alquilo C(1-12), -OR', -COR' o -COR' halosustituido,
 donde R' representa H o alquilo C(1-8),

Y₁, Y₂ son independientemente entre sí O, N o S,

m es 1, 2 o 3,

15 r tiene un valor de 1 a 7,

p es 0 o 1,

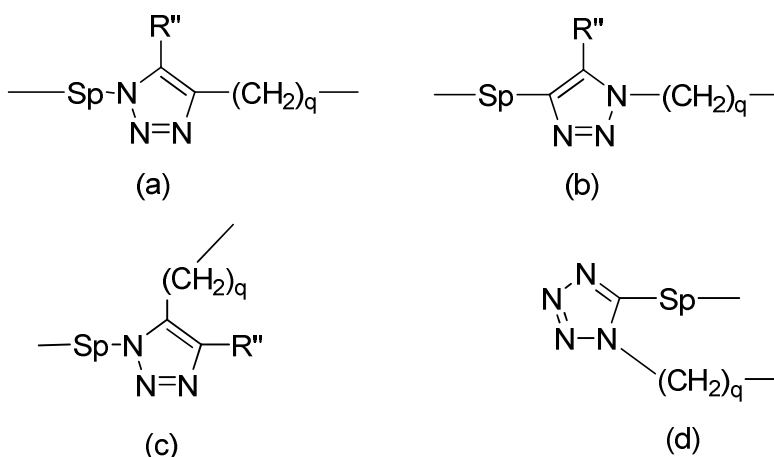
L₁, L₁', L₂, L₂' son independientemente entre sí un grupo enlazador, como un enlace covalente o un
 alquilo C(1-8) de cadena lineal o ramificada, que no está sustituido o está sustituido por al menos un CN,
 Hal, OH, NH₂, CO₂H, NO₂, y donde uno o más de los grupos CH₂ no adyacentes pueden estar
 20 independientemente sustituidos por un grupo seleccionado entre -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -NR-, -NR-
 CO-, -CO-NR-, -NR-CO-O-, -O-CO-NR-, -NR-CO-NR-, -CH=CH-, -C≡C-, -O-CO-O-, -S-R', -SO₃R', o
 un heterociclo de cinco o seis átomos, donde R' representa H o alquilo C(1-8),

B₁, B₂ son independientemente entre sí H, o un grupo protector seleccionado entre t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, metoxi o etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, 2,4,6-trimetoxibencilo, ftalolilo, tritilo, tosilo, p-metoxifenilo, 3,4-dimetoxibencilo, bencilo, O-nitrobencilo, di-(p-metoxifenil)metilo, trifenilmetilo, (p-metoxifenil)difenilmetilo, difenil-4-piridilmetilo, m-2-(picolil)-N'-óxido, 5-dibenzosuberilo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo, metilo, t-butilo, metoximetilo, tiometilo, 2,2,2-tricloroetilo, p-metoxibencilo, p-nitrobencilo, difenilmetilo, éteres de metilo, MOM (éter de metoximetilo), MTM (éter de metiltiometilo), BOM (éter de benciloximetilo), PMBM o MPM (éter de p-metoxibenciloximetilo), TMS (éter de trimetilsililo), TES (éter de trietilsililo), TIPS (éter de triisopropilsililo), TBDMS (éter de terc-butildimetilsililo), éter de tribencilsililo y TBDPS (éter de terc-butildifenilsililo),

R₆, R₉ son H o alquilo C(1-8), y

R₇, R₈, R₁₀, R₁₁ son independientemente entre sí H, -OH u -O-alquilo C(1-8).

8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, donde L₁ y L₂ son independientemente entre sí un alquilo C(1-24) de cadena lineal o ramificada, que no está sustituido o está sustituido por al menos un grupo seleccionado entre Hal, OH, NHR', CO₂R', y donde uno o más de los grupos CH₂ no adyacentes pueden estar independientemente sustituidos por un grupo seleccionado entre -O-, -CO-O-, -O-CO-, -NR-, -NR-CO-, -CO-NR o un heterociclo de cinco o seis átomos, donde R' representa H o alquilo C(1-8).
9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, donde L₁ y L₂ son independientemente entre sí un grupo de fórmulas (a), (b), (c) o (d)



donde

R'' es H o un alquilo C(1-8) de cadena lineal o ramificada, que no está sustituido o está sustituido por al menos un CN, Hal o NO₂,

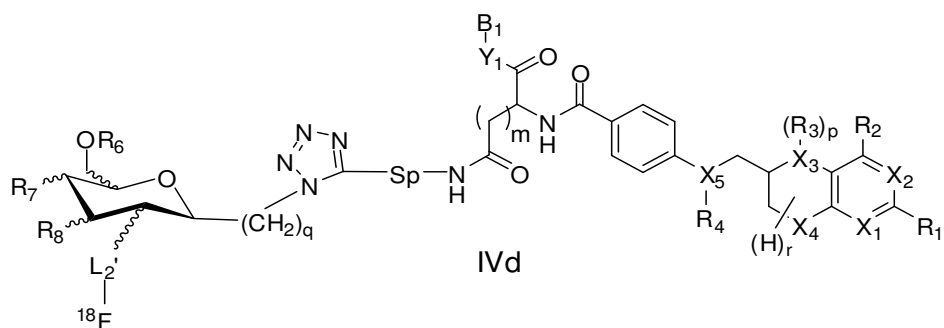
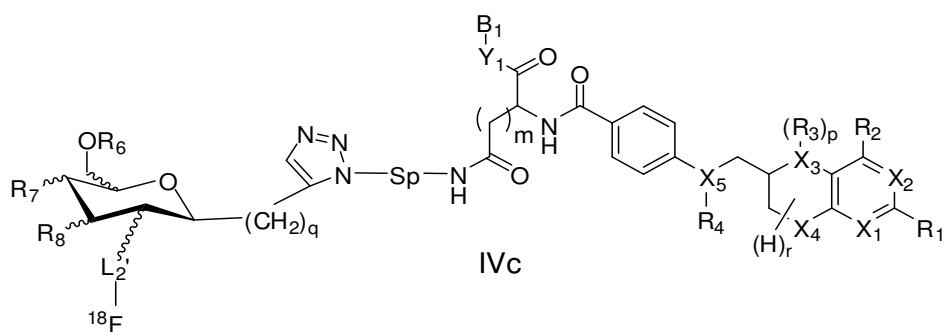
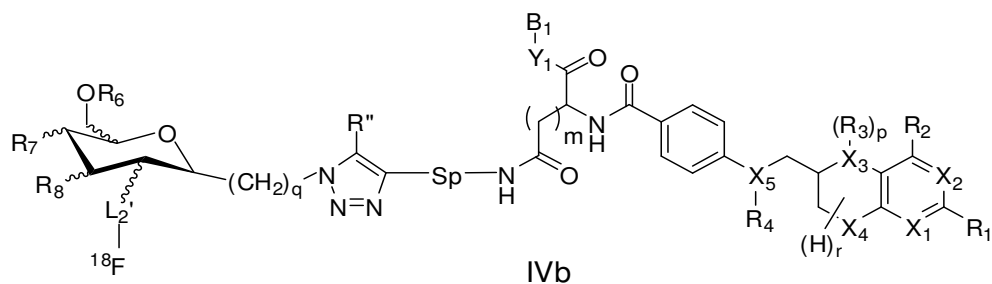
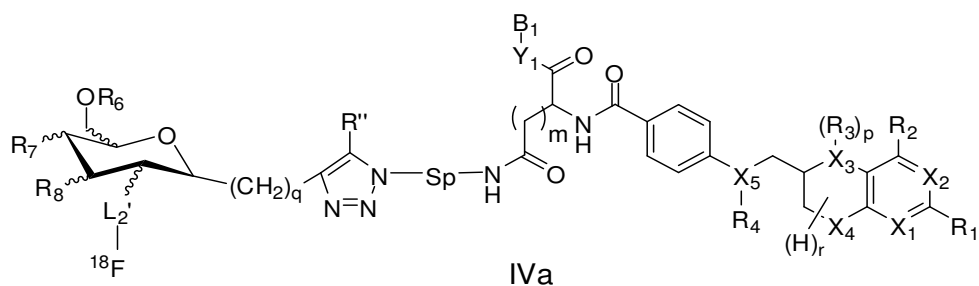
Sp es un espaciador (unido a Y₁ y/o Y₂), tal como un alquilo C(1-8) de cadena lineal o ramificada, que no está sustituido o donde al menos uno de los grupos -CH₂ está sustituido con -OH, -NHR' o -COOR', donde R' representa H o alquilo C(1-8) y,

q es 0, 1, 2, 3, 4.

10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9, donde L₁' y L₂' son un enlace covalente o un alquilo C(1-24) de cadena lineal o ramificada, que no está sustituido o está sustituido por al menos un grupo seleccionado entre Hal, OH, NHR', CO₂R', y donde uno o más de los grupos CH₂ no adyacentes pueden estar independientemente sustituidos por un grupo seleccionado entre -O-, -CO-O-, -O-CO-, -NR-, -NR-CO-, -CO-NR, donde R' representa H o alquilo C(1-8).
11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde Y₁ y/o Y₂ son N y B₂ es un grupo protector de carboxamida seleccionado entre t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, metoxi o etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, 2,4,6-trimetoxibencilo, ftalolilo, tritilo, tosilo, p-metoxifenilo, 3,4-dimetoxibencilo, bencilo, O-nitrobencilo, di-(p-metoxifenil)metilo, trifenilmetilo, (p-

5 metoxifenil)difenilmetilo, difenil-4-piridilmetilo, m-2-(picolil)-N'-óxido, 5-dibenzosuberilo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo, metilo, t-butilo, metoximetilo, tiometilo, 2,2,2-tricloroetilo, p-metoxibencilo, p-nitrobencilo, difenilmetilo, éteres de metilo, MOM (éter de metoximetilo), MTM (éter de metiltiometilo), BOM (éter de bencloximetilo), PMBM o MPM (éter de p-metoxibencloximetilo), TMS (éter de trimetilsililo), TES (éter de trietilsililo), TIPS (éter de triisopropilsililo), TBDMS (éter de terc-butildimetilsililo), éter de tribencilsililo y TBDPS (éter de terc-butildifenilsililo).

12. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes que tiene fórmulas IVa, IVb, IVc, IVd



10 donde

X₁ a X₅ son independientemente entre sí C, N u O,

R₁, R₂ son independientemente entre sí H, halógeno, alquilo C(1-12), alqueno C(2-12), alquino C(2-12), -OR₅, -COR₅, -COOR₅, -NHR₅, -CONHR₅, donde R₅ representa H, halo, alquilo C(1-12), alqueno C(2-12), alquino C(2-12), -OR', -COR', -COOR' o -NHR', donde R' representa H o alquilo C(1-8),

5 R₃, R₄ son independientemente entre sí H, nitroso, alquilo C(1-12), -OR', -COR' o -COR' halosustituido, donde R' representa H o alquilo C(1-8),

m es 1, 2 o 3,

r tiene un valor de 1 a 7,

p es 0 o 1,

Y₁ es O, N o S,

10 B₁ es H, o un grupo protector seleccionado entre t-butoxicarbonilo, benciloxycarbonilo, aliloxycarbonilo, metoxi o etoxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, 2,4,6-trimetoxibencilo, ftalolilo, tritilo, tosilo, p-metoxifenilo, 3,4-dimetoxibencilo, bencilo, O-nitrobencilo, di-(p-metoxifenil)metilo, trifenilmetilo, (p-metoxifenil)difenilmetilo, difenil-4-piridilmetilo, m-2-(picolil)-N'-óxido, 5-dibenzosuberilo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo, metilo, t-butilo, metoximetilo, tiometilo, 2,2,2-tricloroetilo, p-metoxibencilo, 15 p-nitrobencilo, difenilmetilo, éteres de metilo, MOM (éter de metoximetilo), MTM (éter de metiltiometilo), BOM (éter de benciloximetilo), PMBM o MPM (éter de p-metoxibenciloximetilo), TMS (éter de trimetilsililo), TES (éter de trietilsililo), TIPS (éter de triisopropilsililo), TBDMS (éter de terc-butildimetilsililo), éter de tribencilsililo y TBDPS (éter de terc-butildifenilsililo),

20 R'' es H o un alquilo C(1-8) de cadena lineal o ramificada, que no está sustituido o está sustituido por al menos un CN, Hal o NO₂,

L₂' es un enlace covalente o un alquilo C(1-6) de cadena lineal o ramificada, donde uno o más de los grupos CH₂ no adyacentes pueden estar independientemente sustituidos por un grupo seleccionado entre -O-, -CO-O-, -O-CO-, -NR-, -NR-CO-, -CO-NR, donde R' representa H o alquilo C(1-8),

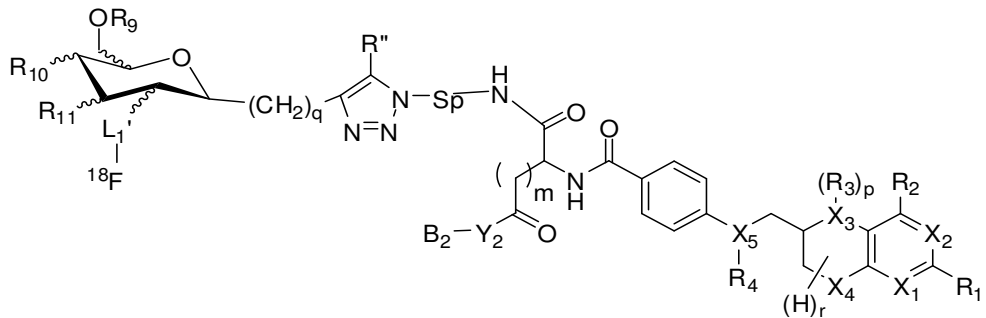
25 Sp es un espaciador tal como un alquilo C(1-8) de cadena lineal o ramificada, que no está sustituido o donde al menos uno de los grupos -CH₂ está sustituido con -OH, -NHR' o -COOR', donde R' representa H o alquilo C(1-8),

q es 0, 1, 2, 3, 4,

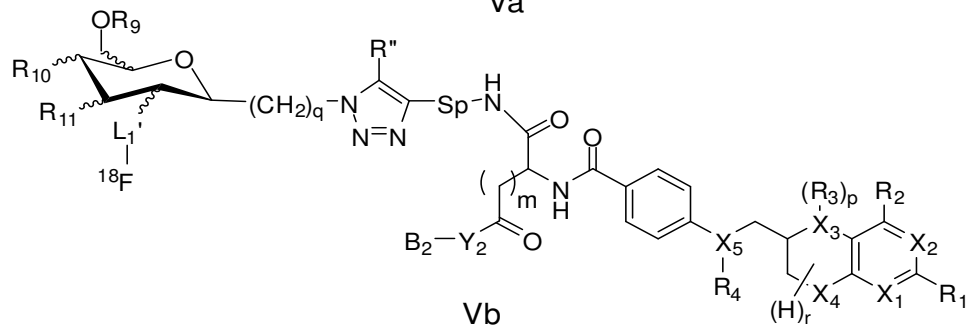
R₆ es H o alquilo C(1-8), y

R₇, R₈ son independientemente entre sí H, -OH u -O-alquilo C(1-8).

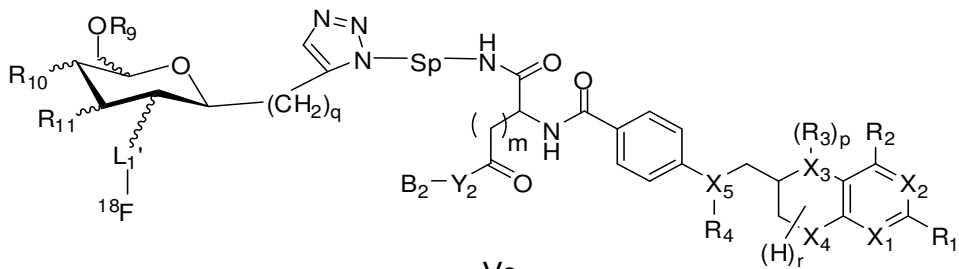
30 13. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes que tiene las fórmulas Va, Vb, Vc, Vd



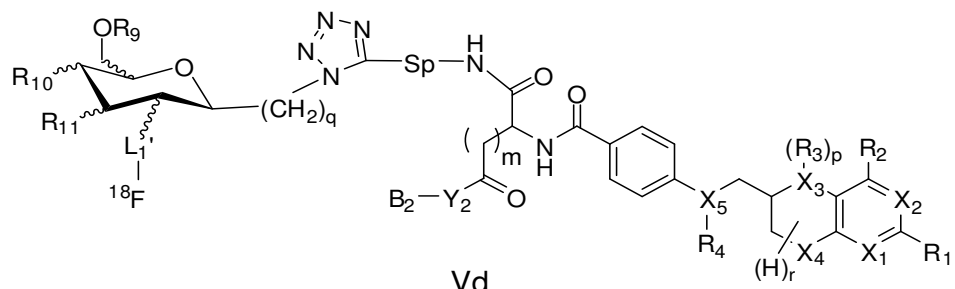
Va



Vb



Vc



Vd

donde

X₁ a X₅ son independientemente entre sí C, N u O,

R₁, R₂ son independientemente entre sí H, halógeno, alquilo C(1-12), alqueno C(2-12), alquino C(2-12), -OR₅, -COR₅, -COOR₅, -NHR₅, -CONHR₅, donde R₅ representa H, halo, alquilo C(1-12), alqueno C(2-12), alquino C(2-12), -OR', -COR', -COOR' o -NHR', donde R' representa H o alquilo C(1-8),

R₃, R₄ son independientemente entre sí H, nitroso, alquilo C(1-12), -OR', -COR' o -COR' halosustituido, donde R' representa H o alquilo C(1-8),

m es 1, 2 o 3,

r tiene un valor de 1 a 7,

5 p es 0 o 1,

Y₂ es O, N o S,

10 B₂ es H, o un grupo protector seleccionado entre t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, metoxi o etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, 2,4,6-trimetoxibencilo, ftalolilo, tritilo, tosilo, p-metoxifenilo, 3,4-dimetoxibencilo, bencilo, O-nitrobencilo, di-(p-metoxifenil)metilo, trifenilmetilo, (p-metoxifenil)difenilmetilo, difenil-4-piridilmetilo, m-2-(picolil)-N'-óxido, 5-dibenzosuberilo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo, metilo, t-butilo, metoximetilo, tiometilo, 2,2,2-tricloroetilo, p-metoxibencilo, p-nitrobencilo, difenilmetilo, éteres de metilo, MOM (éter de metoximetilo), MTM (éter de metiltiometilo), BOM (éter de benciloximetilo), PMBM o MPM (éter de p-metoxibenciloximetilo), TMS (éter de trimetilsililo), TES (éter de trietilsililo), TIPS (éter de triisopropilsililo), TBDMS (éter de terc-butildimetilsililo), éter de tribencilsililo y TBDPS (éter de terc-butildifenilsililo),

15 R'' es H o un alquilo C(1-8) de cadena lineal o ramificada, que no está sustituido o está sustituido por al menos un CN, Hal o NO₂,

20 Sp es un espaciador tal como un alquilo C(1-8) de cadena lineal o ramificada, que no está sustituido o donde al menos uno de los grupos -CH₂ está sustituido con -OH, -NHR' o -COOR', donde R' representa H o alquilo C(1-8) y,

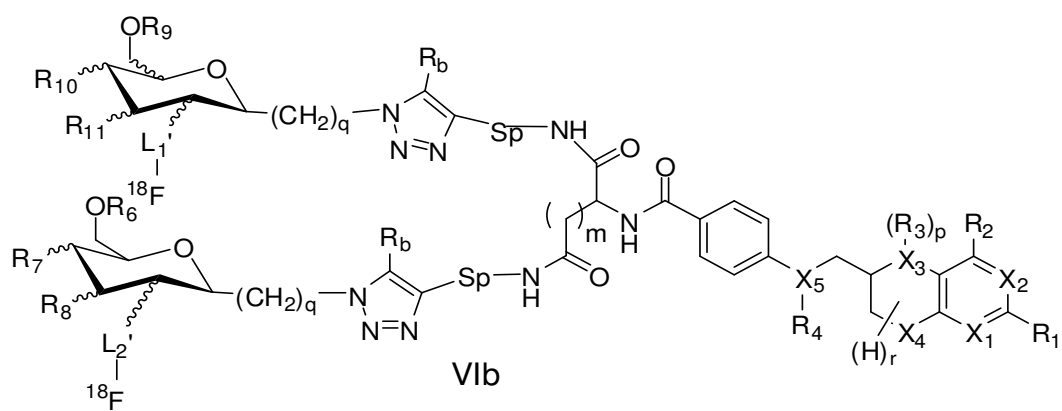
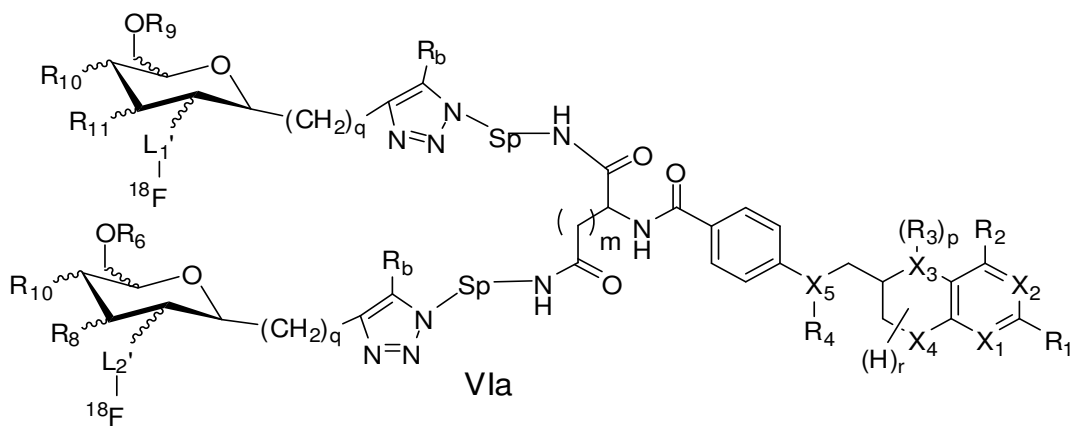
L₁' es un enlace covalente o un alquilo C(1-6) de cadena lineal o ramificada, donde uno o más de los grupos CH₂ no adyacentes pueden estar independientemente sustituidos por un grupo seleccionado entre -O-, -CO-O-, -O-CO-, -NR-, -NR-CO-, -CO-NR, donde R' representa H o alquilo C(1-8),

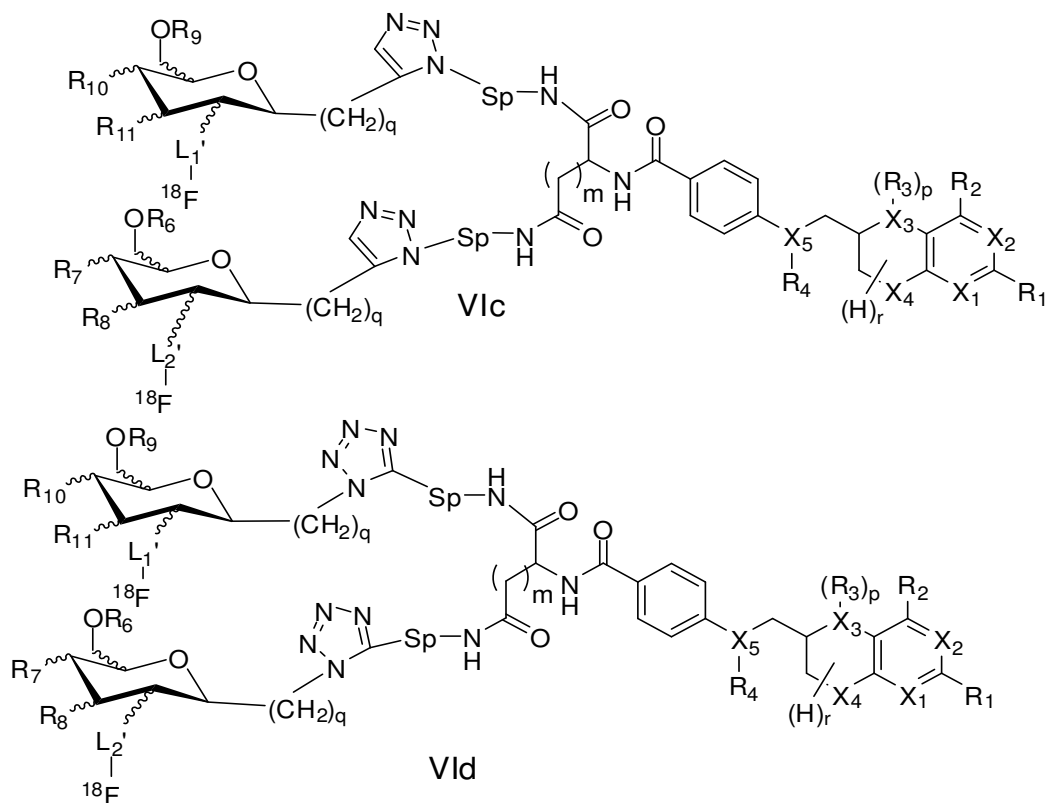
q es 0, 1, 2, 3, 4,

25 R₉ es H o alquilo C(1-8), y

R₁₀, R₁₁ son independientemente entre sí H, -OH u -O-alquilo C(1-8).

14. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes que tiene las fórmulas VIa, VIb, VIc, VI d





donde

X_1 a X_5 son independientemente entre sí C, N u O,

R_1 , R_2 son independientemente entre sí H, halógeno, alquilo C(1-12), alquenilo C(2-12), alquinilo C(2-12), $-OR_5$, $-COR_5$, $-COOR_5$, $-NHR_5$, $-CONHR_5$, donde R_5 representa H, halo, alquilo C(1-12), alquenilo C(2-12), alquinilo C(2-12), $-OR'$, $-COR'$, $-COOR'$ o $-NHR'$, donde R' representa H o alquilo C(1-8),

R_3 , R_4 son independientemente entre sí H, nitroso, alquilo C(1-12), $-OR'$, $-COR'$ o $-COR'$ halosustituido, donde R' representa H o alquilo C(1-8),

m es 1, 2 o 3,

r tiene un valor de 1 a 7,

p es 0 o 1,

R'' es H o un alquilo C(1-8) de cadena lineal o ramificada, que no está sustituido o está sustituido por al menos un CN, Hal o NO_2 ,

Sp es un espaciador tal como un alquilo C(1-8) de cadena lineal o ramificada, que no está sustituido o donde al menos uno de los grupos $-CH_2$ está sustituido con $-OH$, $-NHR'$ o $-COOR'$, donde R' representa H o alquilo C(1-8),

L_1 , L_2 son independientemente entre sí un enlace covalente o un alquilo C(1-6) de cadena lineal o ramificada, donde uno o más de los grupos CH_2 no adyacentes pueden estar independientemente sustituidos por un grupo seleccionado entre $-O-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-NR-$, $-NR-CO-$, $-CO-NR$, donde R' representa H o alquilo C(1-8),

q es 0, 1, 2, 3, 4

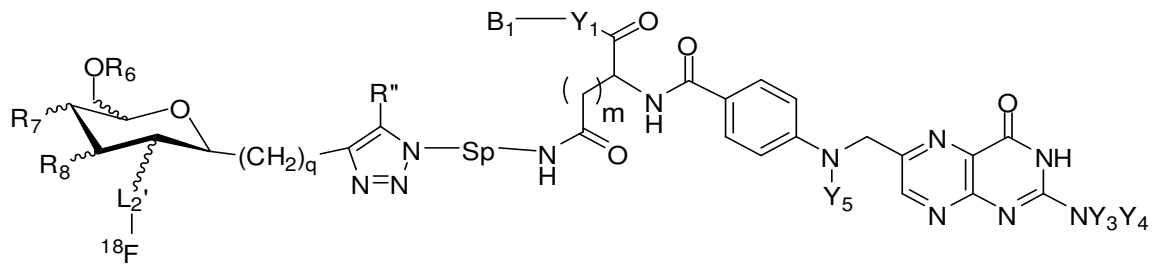
R₆, R₉ son H o alquilo C(1-8), y

R₇, R₈, R₁₀, R₁₁ son independientemente entre sí H, -OH u -O-alquilo C(1-8).

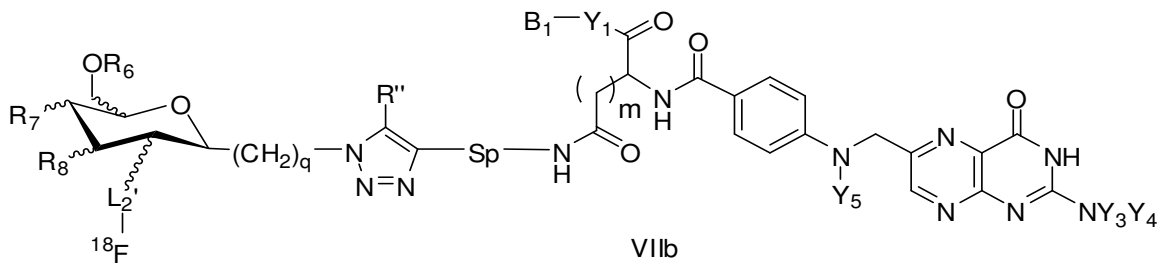
15. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde m es 2.

16. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 15, donde q es 0.

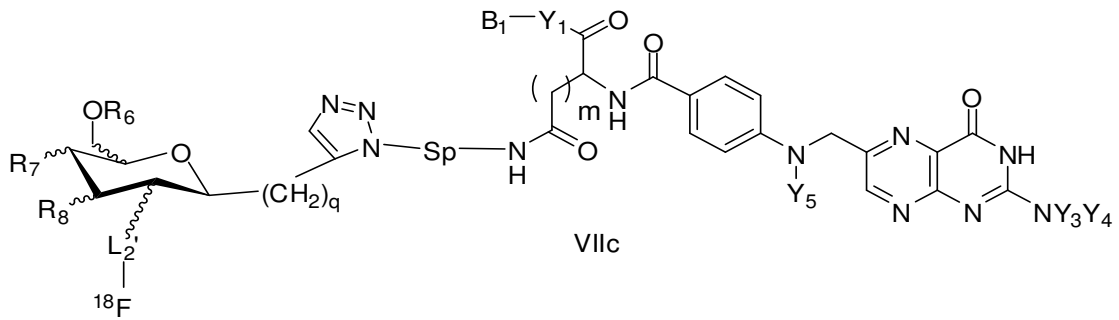
5 17. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes que tiene las fórmulas VIIa, VIIb, VIIc, VIId



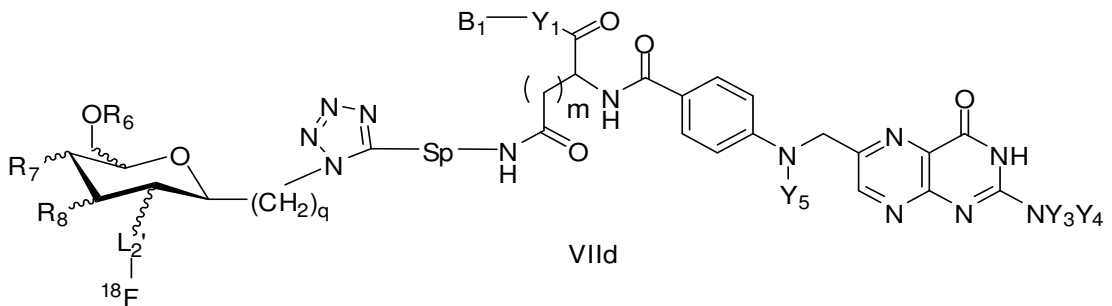
VIIa



VIIb



VIIc



VIIId

donde

Y₃, Y₄ se seleccionan independientemente entre sí a partir de H, halo, alquilo C(1-12), alqueno C(2-12), alquinilo C(2-12), -OR', -COR', -COOR' y -NHR', donde R' es H o alquilo C(1-8),

Y₅ se selecciona entre H, nitroso, alquilo C(1-12), -OR', -COR' y -COR' halosustituido, donde R' es H o alquilo C(1-12),

5 m es 1, 2 o 3,

Y₁ es O, N o S,

10 B₁ es H, o un grupo protector seleccionado entre t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, metoxi o etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, 2,4,6-trimetoxibencilo, ftalolilo, tritilo, tosilo, p-metoxifenilo, 3,4-dimetoxibencilo, bencilo, O-nitrobencilo, di-(p-metoxifenil)metilo, trifenilmetilo, (p-metoxifenil)difenilmetilo, difenil-4-piridilmetilo, m-2-(picolil)-N'-óxido, 5-dibenzosuberilo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo, metilo, t-butilo, metoximetilo, tiometilo, 2,2,2-tricloroetilo, p-metoxibencilo, p-nitrobencilo, difenilmetilo, éteres de metilo, MOM (éter de metoximetilo), MTM (éter de metiltiometilo), BOM (éter de benciloximetilo), PMBM o MPM (éter de p-metoxibenciloximetilo), TMS (éter de trimetilsililo), TES (éter de trietilsililo), TIPS (éter de triisopropilsililo), TBDMS (éter de terc-butildimetilsililo), éter de 15 tribencilsililo y TBDPS (éter de terc-butildifenilsililo),

Sp es un espaciador tal como un alquilo C(1-8) de cadena lineal o ramificada, que no está sustituido o donde al menos uno de los grupos -CH₂ está sustituido con -OH, -NHR' o -COOR', donde R' representa H o alquilo C(1-8),

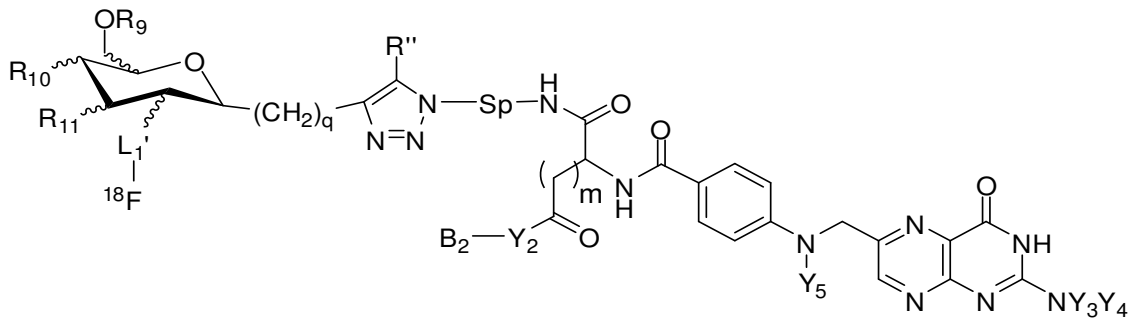
20 L₂' es un enlace covalente o un alquilo C(1-6) de cadena lineal o ramificada, donde uno o más de los grupos CH₂ no adyacentes pueden estar independientemente sustituidos por un grupo seleccionado entre -O-, -CO-O-, -O-CO-, -NR-, -NR-CO-, -CO-NR, donde R' representa H o alquilo C(1-8),

q es 0, 1, 2, 3, 4,

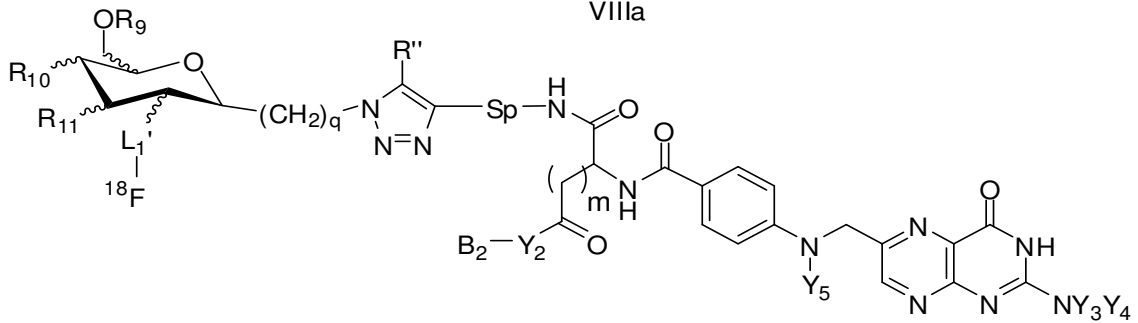
R₆ es H o alquilo C(1-8), y

R₇, R₈ son independientemente entre sí H, -OH u -O-alquilo C(1-8).

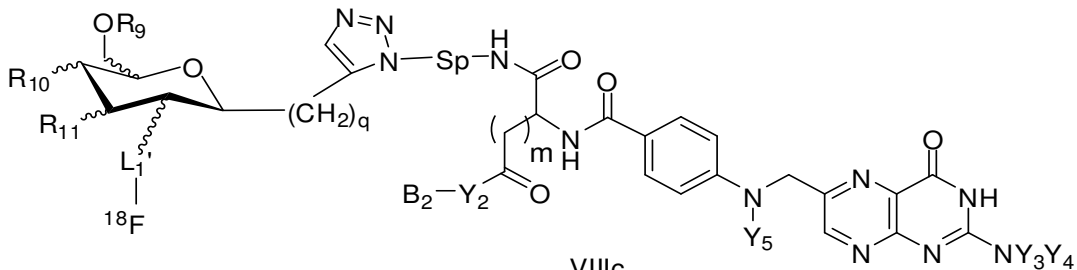
25 **18.** Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes que tiene las fórmulas VIIIa, VIIIb, VIIIc, VIIIId



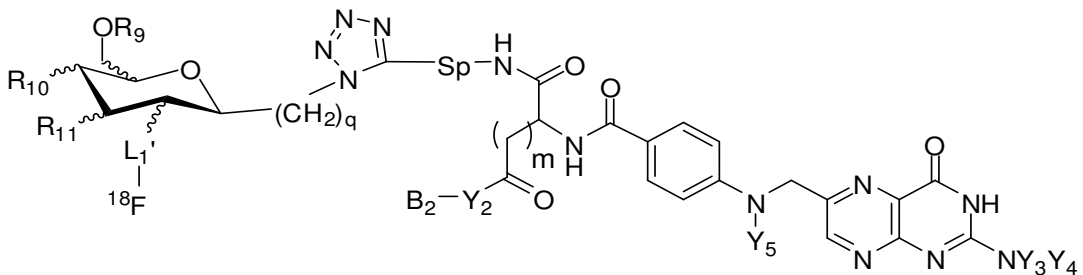
VIIIa



VIIIb



VIIIc



VIId

donde

Y_3, Y_4 se seleccionan independientemente entre sí a partir de H, halo, alquilo C(1-12), alqueno C(2-12), alquino C(2-12), -OR', -COR', -COOR' y -NHR', donde R' es H o alquilo C(1-8),

5 Y_5 se selecciona entre H, nitroso, alquilo C(1-12), -OR', -COR' y -COR' halosustituido, donde R' es H o alquilo C(1-12),

m es 1, 2 o 3,

Y_2 es O, N o S,

B₂ es H, o un grupo protector seleccionado entre t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, metoxi o etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, 2,4,6-trimetoxibencilo, ftalolilo, tritilo, tosilo, p-metoxifenilo, 3,4-dimetoxibencilo, bencilo, O-nitrobencilo, di-(p-metoxifenil)metilo, trifenilmetilo, (p-metoxifenil)difenilmetilo, difenil-4-piridilmetilo, m-2-(picolil)-N'-óxido, 5-dibenzosuberilo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo, metilo, t-butilo, metoximetilo, tiometilo, 2,2,2-tricloroetilo, p-metoxibencilo, p-nitrobencilo, difenilmetilo, éteres de metilo, MOM (éter de metoximetilo), MTM (éter de metiltiometilo), BOM (éter de benciloximetilo), PMBM o MPM (éter de p-metoxibenciloximetilo), TMS (éter de trimetilsililo), TES (éter de trietilsililo), TIPS (éter de triisopropilsililo), TBDMS (éter de terc-butildimetilsililo), éter de tribencilsililo y TBDPS (éter de terc-butildifenilsililo),

Sp es un espaciador tal como un alquilo C(1-8) de cadena lineal o ramificada, que no está sustituido o donde al menos uno de los grupos -CH₂ está sustituido con -OH, -NHR' o -COOR', donde R' representa H o alquilo C(1-8),

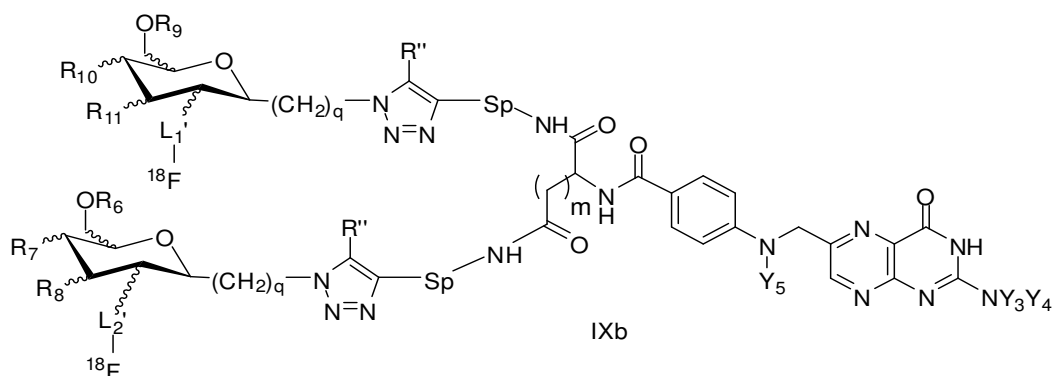
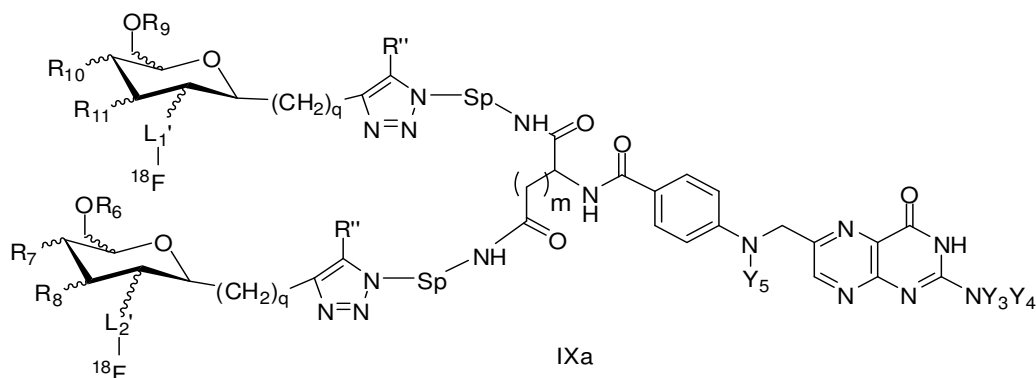
L₁' es un enlace covalente o un alquilo C(1-6) de cadena lineal o ramificada, donde uno o más de los grupos CH₂ no adyacentes pueden estar independientemente sustituidos por un grupo seleccionado entre -O-, -CO-O-, -O-CO-, -NR-, -NR-CO-, -CO-NR', donde R' representa H o alquilo C(1-8),

q es 0, 1, 2, 3, 4,

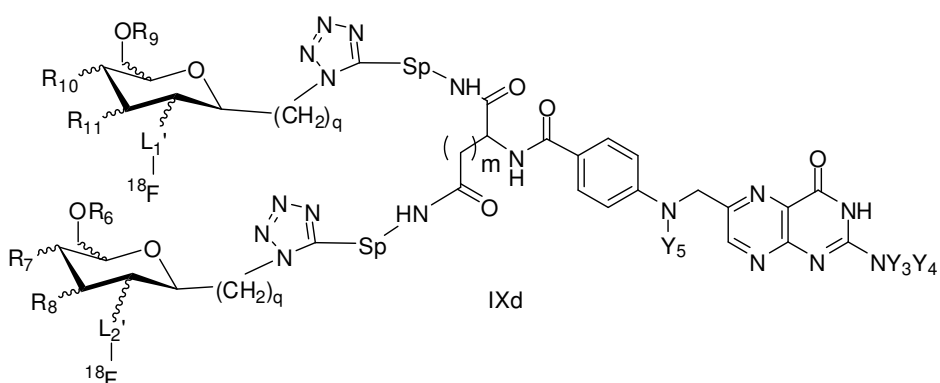
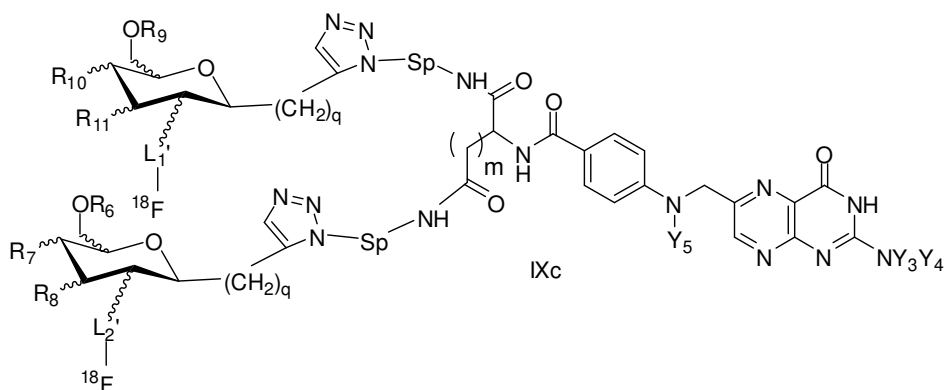
R₉ es H o alquilo C(1-8), y

R₁₀, R₁₁ son independientemente entre sí H, -OH u -O-alquilo C(1-8).

19. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes que tiene las fórmulas IXa, IXb, IXc, IXd



20



donde

Y_3, Y_4 se seleccionan independientemente entre sí a partir de H, halo, alquilo C(1-12), alqueno C(2-12), alquino C(2-12), -OR', -COR', -COOR' y -NHR', donde R' es H o alquilo C(1-8),

5 Y_5 se selecciona entre H, nitroso, alquilo C(1-12), -OR', -COR' y -COR' halosustituido, donde R' es H o alquilo C(1-12),

m es 1, 2 o 3,

10 Sp son independientemente entre sí un espaciador tal como un alquilo C(1-8) de cadena lineal o ramificada, que no está sustituido o donde al menos uno de los grupos -CH₂ está sustituido con -OH, -NHR' o -COOR', donde R' representa H o alquilo C(1-8) y,

L₁', L₂' son independientemente entre sí un enlace covalente o un alquilo C(1-6) de cadena lineal o ramificada, donde uno o más de los grupos CH₂ no adyacentes pueden estar independientemente sustituidos por un grupo seleccionado entre -O-, -CO-O-, -O-CO-, -NR-, -NR-CO-, -CO-NR', donde R' representa H o alquilo C(1-8),

15 q es 0, 1, 2, 3, 4,

R₆, R₉ son independientemente entre sí H o alquilo C(1-8), y

R₇, R₈, R₁₀, R₁₁ son independientemente entre sí H, -OH u -O-alquilo C(1-8)

20. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

20 21. Compuesto según las reivindicaciones 1 a 19 para su uso en diagnóstico por imagen de una célula o población de células que expresan un receptor de folato *in vitro* o *in vivo*.

22. Compuesto según las reivindicaciones 1 a 19 para su uso en la administración conveniente y eficaz a un sujeto que necesita un diagnóstico por imagen.
- 5 23. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para su uso en un método para el diagnóstico por imagen de una célula o población de células que expresan un receptor de folato, comprendiendo dicho método los pasos de administrar al menos un compuesto según las reivindicaciones 1 a 19 en una cantidad para diagnóstico por imagen, y obtener una imagen diagnóstica de dicha célula o población de células.
24. Compuesto para su uso según la reivindicación 23, en el que se realiza el diagnóstico por imagen de una célula o población de células que expresan un receptor de folato *in vitro* o *in vivo*.
- 10 25. 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 según las reivindicaciones 1 a 19 en cantidades eficaces y durante tiempo suficiente y condiciones que permitan que se produzca la unión y detectar dicha unión mediante diagnóstico por imagen mediante PET.
- 15 26. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para su uso en un método de diagnóstico por imagen y/o seguimiento de un sujeto que comprende los pasos de (i) administrar al menos un compuesto según las reivindicaciones 1 a 19 en una cantidad para diagnóstico por imagen y (ii) realizar un diagnóstico por imagen usando PET mediante la detección de una señal de dicho al menos un compuesto.
- 20 27. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para su uso en un método de seguimiento del tratamiento del cáncer en un sujeto que comprende los pasos de (i) administrar a un sujeto que lo necesita al menos un compuesto según las reivindicaciones 1 a 19 en una cantidad para diagnóstico por imagen en combinación con un compuesto terapéuticamente activo de elección, y (ii) realizar un diagnóstico por imagen usando PET mediante la detección de una señal de dicho al menos un compuesto para seguir la evolución del tratamiento del cáncer.
- 25 28. Compuesto para el uso de las reivindicaciones 26 o 27 utilizado en combinación con cualquier otro método de diagnóstico o tratamiento del cáncer.

Figura 1A

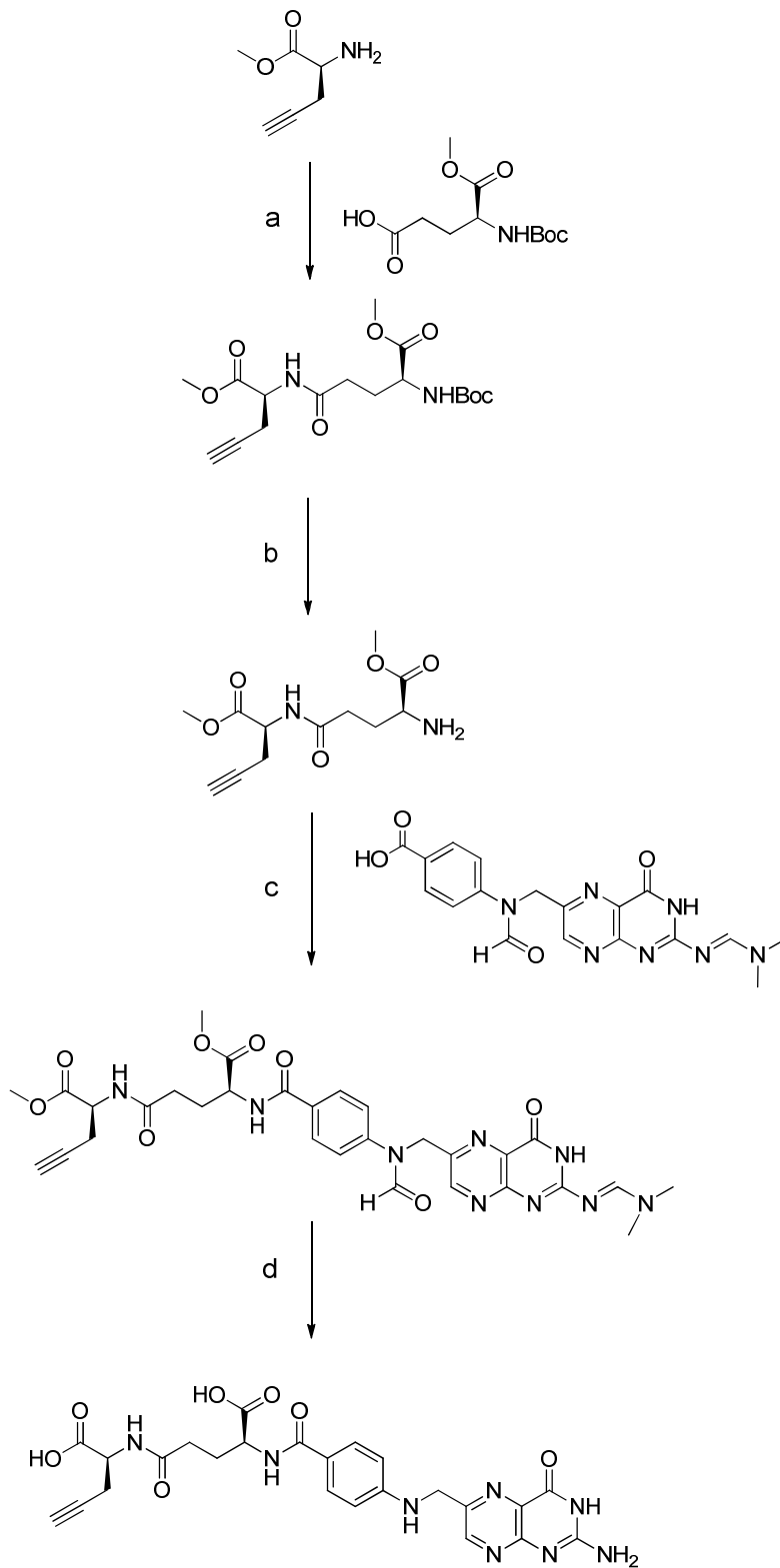


Figura 1B

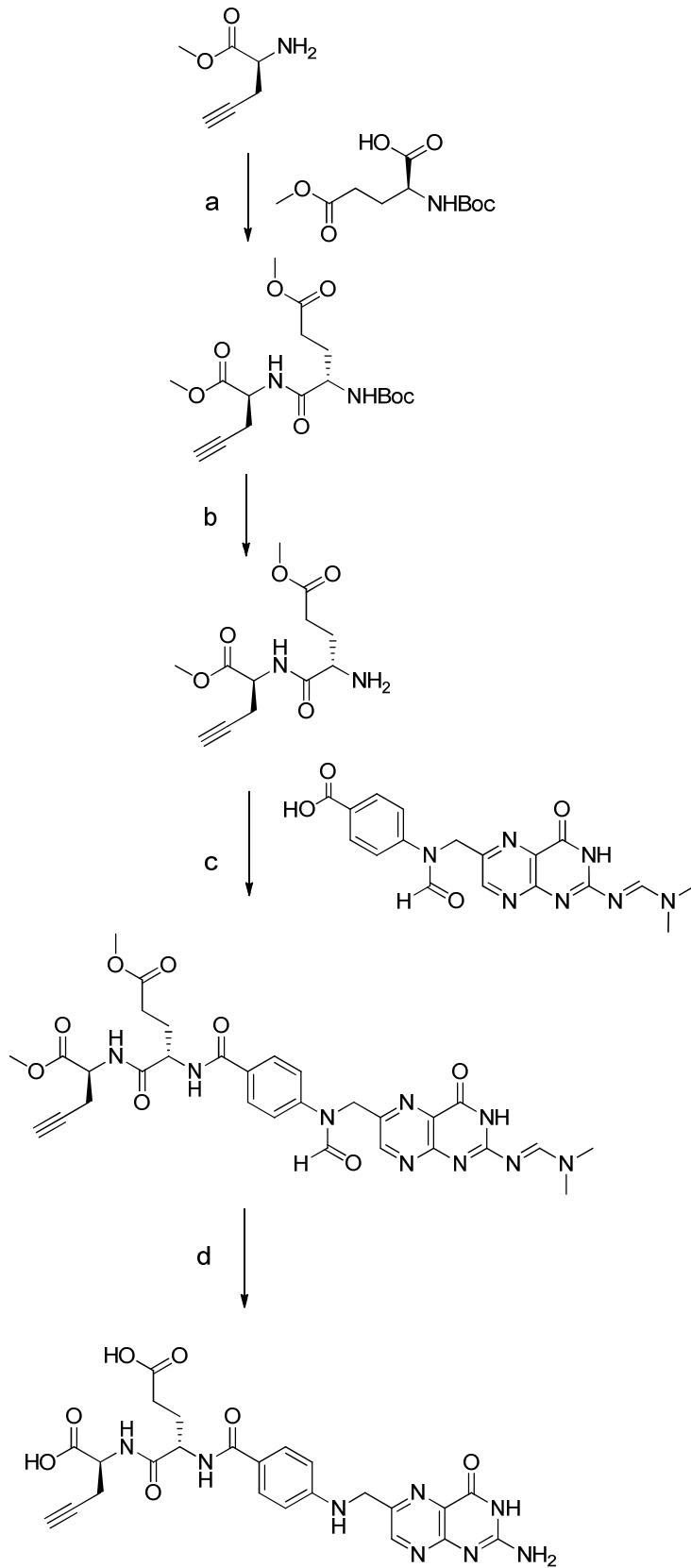


Figura 2A

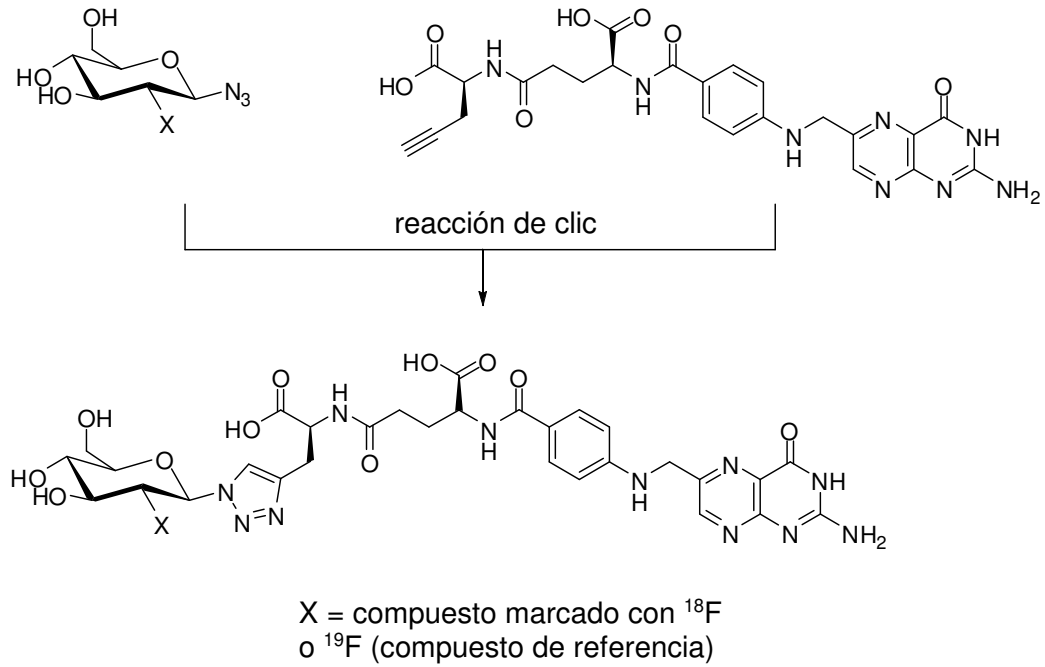


Figura 2B

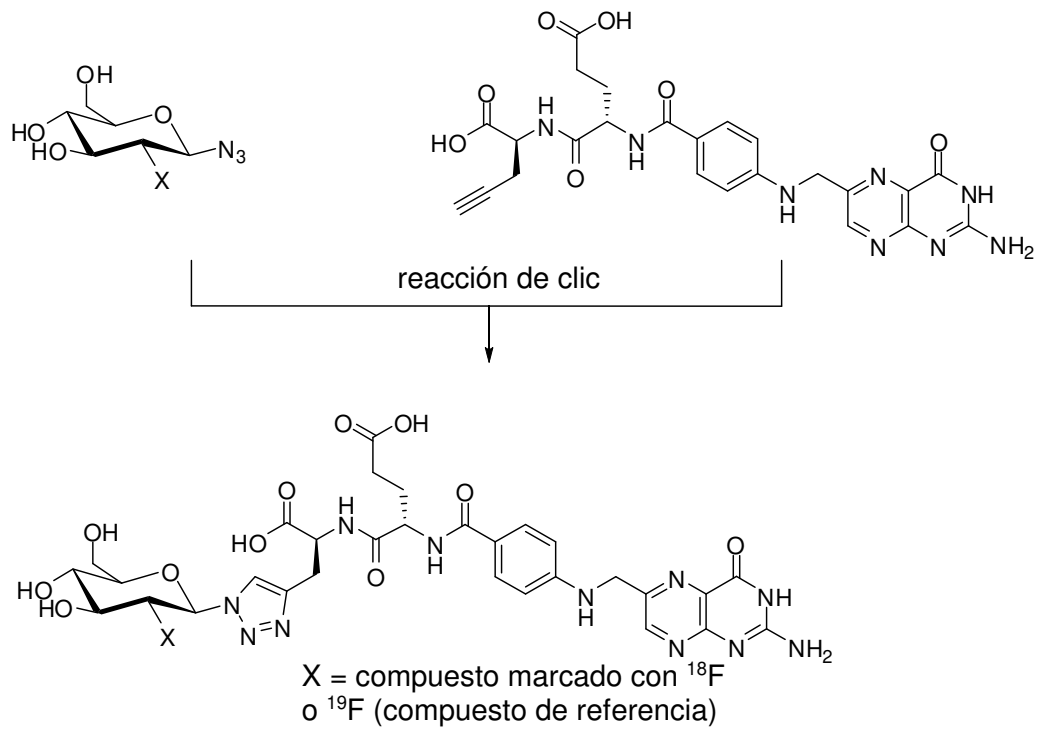


Figura 3

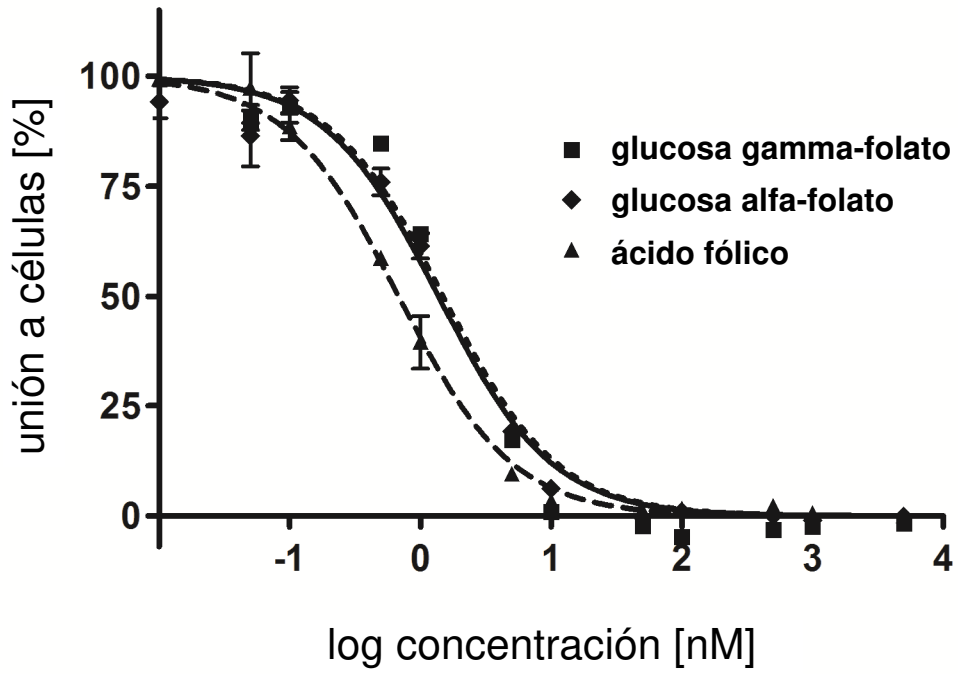


Figura 4A

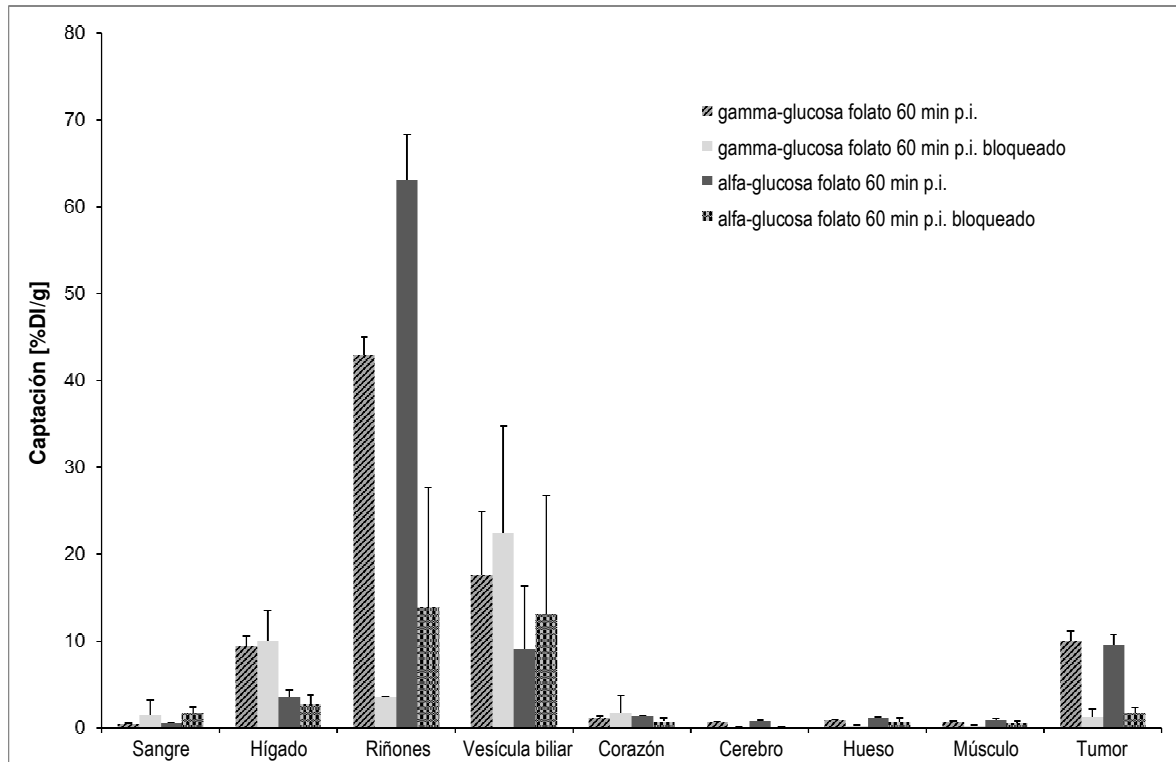


Figura 4B

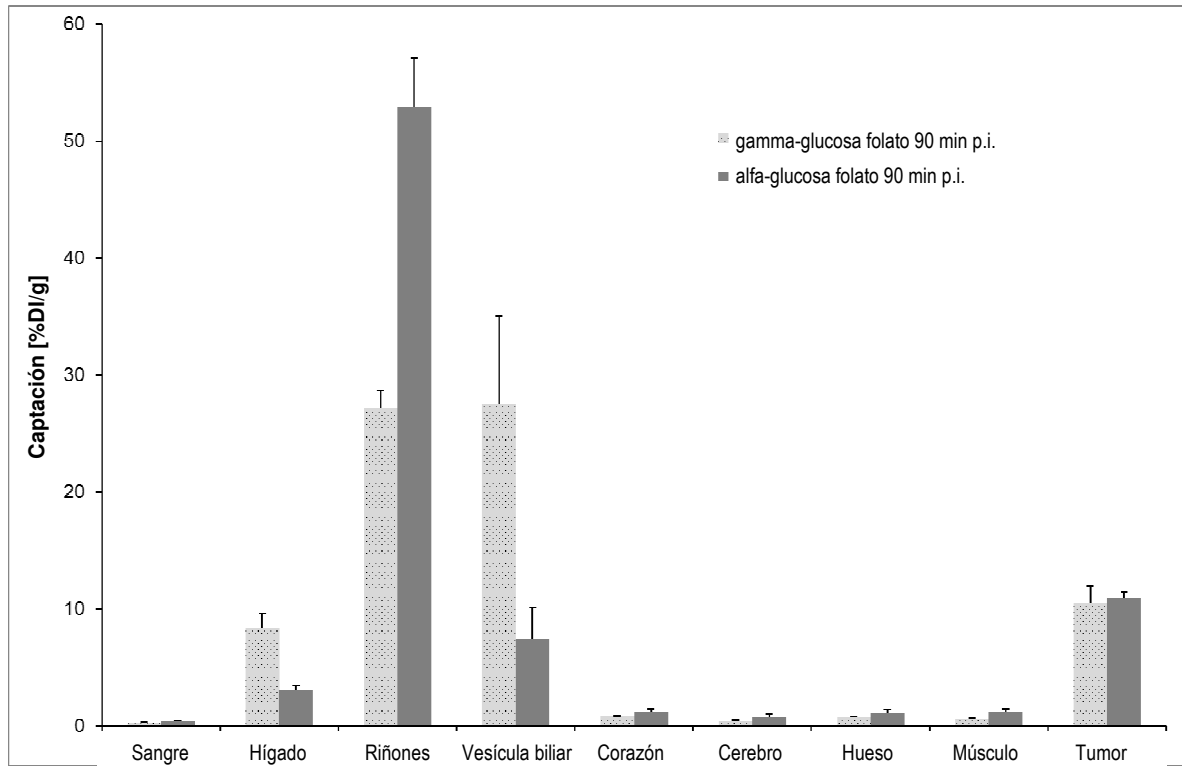


Figura 5

