

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 743 412**

51 Int. Cl.:

A61K 49/00 (2006.01)

A61K 51/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.09.2009 PCT/US2009/058379**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.04.2010 WO10039609**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.09.2009 E 09736724 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2019 EP 2341944**

54 Título: **Productos conjugados de hexosa y compuestos de coordinación de metales para la generación de imágenes**

30 Prioridad:

30.09.2008 US 194782 P

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

19.02.2020

73 Titular/es:

**CURIUM US LLC (100.0%)
111 Westport Plaza, Suite 800
St. Louis, MO 63146, US**

72 Inventor/es:

MOORE, DENNIS, A.

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 743 412 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

Productos conjugados de hexosa y compuestos de coordinación de metales para la generación de imágenes

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere generalmente a un quelato metálico conectado a un portador de hexosa que se puede utilizar como un agente de diagnóstico o terapéutico metalo-farmacéutico.

10 **Antecedentes de la invención**

Se sabe que la tasa de metabolismo de la glucosa por una célula viva es un indicador útil de una variedad de estados fisiológicos anormales, particularmente en pacientes humanos. Entre estos estados se incluyen varias formas de cáncer, enfermedad de las arterias coronarias, tumores cerebrales y epilepsia. El diagnóstico y la determinación de la localización de estos estados ha sido posible gracias a técnicas sofisticadas de generación de imágenes que identifican células que demuestran tasas anormalmente altas o bajas de ingesta de glucosa.

Hasta ahora, se había realizado la generación de imágenes mediante glucosa por tomografía por emisión de positrones (PET) con análogos de glucosa tales como glucosa marcada en el carbono 11 y 2-desoxi-2-fluoro-D-glucosa marcada con ^{18}F y su isómero 3-desoxi-3-fluoro-D-glucosa marcada con ^{18}F (en conjunto denominadas "FDG"). La FDG, tras la administración al paciente antes del procedimiento de generación de imágenes, ingresa a la célula de la misma manera que la glucosa. Por ejemplo, se cree, sin limitarse a ninguna teoría en particular, que la FDG y la glucosa son transportadas a través de la membrana celular por los transportadores de glucosa Glut 1 y Glut 3. Posteriormente, tanto la FDG como la glucosa son fosforiladas en la posición 6 por la hexoquinasa, formando así D-glucosa-6-fosfato y 2-desoxi-2- ^{18}F fluoro-D-glucosa, respectivamente. Sin embargo, cuando la D-glucosa-6-fosfato es un sustrato para la etapa de fosfohexosa isomerasa en la vía metabólica, la 2-desoxi-2- ^{18}F fluoro-D-glucosa no completa el ciclo metabólico dentro de las células y, por lo tanto, se acumula y permanece en las células el tiempo suficiente para que se produzca la generación de imágenes. La acumulación y la distribución resultante de FDG en todo el organismo detectada por el procedimiento de generación de imágenes mediante PET es un indicador del estadio y el lugar de la anomalía. La PET es la técnica de generación de imágenes elegida debido a que es lo suficientemente sensible como para detectar de manera útil los fotones de aniquilación emitidos por la FDG. Otras técnicas de generación de imágenes, como la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), no tienen la sensibilidad necesaria para detectar la FDG.

Desafortunadamente, la PET es uno de los procedimientos de generación de imágenes más costosos. Como resultado, el escaneo de medicina nuclear basado en anomalías en el transporte de glucosa ha disfrutado de un uso limitado, y es factible solo en lugares donde hay equipos PET disponibles. Esto ha obstaculizado el desarrollo del transporte de glucosa como herramienta de investigación y como método de diagnóstico.

Como alternativa a la FDG, sería un avance significativo en la técnica desarrollar un derivado de glucosa biodisponible que esté marcado con un metal que sea detectable por métodos de generación de imágenes sin PET.

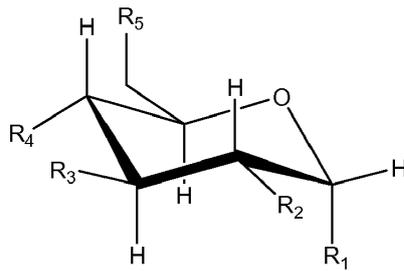
Schibli, et al., Describen la preparación de glucosa unida en los sitios C-2, C-3, C-4 o C-6 con un enlace éter (es decir, -O-) a un complejo que consiste en $^{99\text{m}}$ tecnecio o renio y un radical de coordinación de metales seleccionado entre ácido etileniminodiacético, ácido propileniminodiacético, ácido octileniminodiacético, ácido etilencililamino monoacético, etilenhistidilo y etilendisimidazolil amino metano. No se observó una absorción apreciable de los compuestos de glucosa. Véase Schibli, et al., "Synthesis and in Vitro Characterization of Organometallic Rhenium and Technetium Glucose Complexes against Glut 1 and Hexokinase", *Bioconjugate Chem.* 2005, 16, 105-112.

El documento WO-2006/026855 se refiere a la síntesis de complejos de azúcar y metal radiomarcados. El documento US-2007/0248537 se refiere al uso de composiciones para imágenes celulares y terapia. Liu *et al* han informado sobre la síntesis de agentes de generación de imágenes marcados con $^{99\text{m}}$ Tecnecio (*Bioorg. Med. Chem Lett.*, 2006, 5503-5506).

Existe la necesidad de compuestos de generación de imágenes con glucosa que exhiban captación celular, no se metabolicen significativamente en la célula, y que se puedan detectar y cuantificar mediante técnicas de generación de imágenes distintas de PET.

60 **Compendio de la invención**

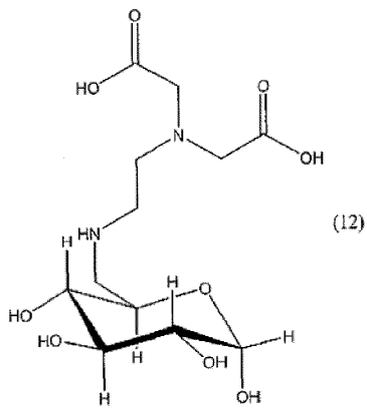
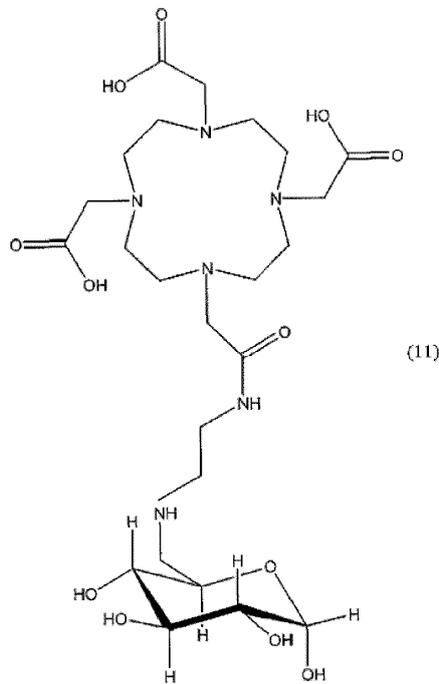
Según un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto derivado de hexosa metalo-farmacéutico de la fórmula

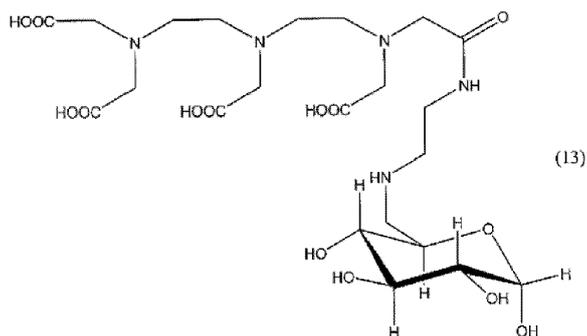


en donde

- 5 R_5 es uno representado por la fórmula $-R_6-R_7R_8$, en donde R_8 comprende uno o más iones metálicos seleccionados del grupo que consiste en ^{177}Lu Lutecio, ^{86}Y Itrio, ^{90}Y Itrio, ^{111}In Indio, $^{113\text{m}}\text{In}$ Indio, ^{98}Tc Tecnecio, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Tecnecio, ^{186}Re Renio y ^{188}Re Renio; y la fórmula estructural anterior junto con R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 y R_7 están representados por una de las siguientes fórmulas (11), (12) y (13):

10





Otro aspecto de la invención se dirige a un método de generación de imágenes y cuantificación del compuesto derivado de hexosa metalofarmacéutico en donde la generación de imágenes y la cuantificación se realizan usando tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT), tomografía asistida por computadora (CAT), espectroscopía de resonancia magnética (MRS), resonancia magnética (MRI), tomografía por emisión de positrones (PET), generación de imágenes mediante fluorescencia (FI) o rayos x (XR).

Otro aspecto más de la invención se refiere a una formulación farmacéutica que comprende el compuesto derivado de hexosa metalofarmacéutico en donde la formulación es adecuada para la administración como un agente potenciador de la generación de imágenes y el compuesto está presente en una cantidad suficiente para mejorar una tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT), una generación de imágenes de tomografía asistida por computadora (CAT), una generación de imágenes de espectroscopía de resonancia magnética (MRS), una generación de imágenes de resonancia magnética (MRI), una generación de imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET), una generación de imágenes mediante fluorescencia (FI) aplicables o una generación de imágenes de rayos x (XR).

Otro aspecto más de la invención se refiere a un método para la generación de imágenes in situ o in vivo de una célula, un tejido, un órgano o un organismo completo que comprende administrar la formulación del compuesto farmacéutico en una cantidad suficiente para mejorar la generación de imágenes, en donde la formulación farmacéutica comprende un compuesto como se describe anteriormente, y en donde la generación de imágenes se genera por tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT), tomografía asistida por computadora (CAT), espectroscopía de resonancia magnética (MRS), resonancia magnética (MRI), tomografía por emisión de positrones (PET), generación de imágenes mediante fluorescencia (FI) o rayos x (XR).

Otro aspecto más de la presente invención se refiere a un método para la generación de imágenes in situ o in vivo de una célula, un tejido, un órgano o un organismo completo que comprende proporcionar la formulación farmacéutica, proporcionando un dispositivo de generación de imágenes de tomografía computarizada de emisión de fotón único, tomografía asistida por computadora (CAT), un dispositivo de espectroscopía de resonancia magnética (MRS), un dispositivo de generación de imágenes de resonancia magnética (MRI), un dispositivo de tomografía por emisión de positrones (PET), un dispositivo de generación de imágenes mediante fluorescencia (FI) o un dispositivo de generación de imágenes de rayos x (XR), administrando la formulación farmacéutica en una cantidad suficiente para generar la imagen de la célula, el tejido, el órgano u organismo, y generando las imágenes de la distribución de la formulación farmacéutica con el dispositivo de generación de imágenes, obteniendo así la generación de imágenes de la célula, el tejido, el órgano o el organismo.

Otros objetos y características serán en parte evidentes y en parte señalados a continuación.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona compuestos metalo-farmacéuticos que tienen un portador de hexosa útil para el tratamiento y/o el diagnóstico de enfermedades. Los compuestos exhiben una absorción celular comparable a la glucosa, y se acumulan y permanecen en las células el tiempo suficiente para obtener imágenes por tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT), tomografía asistida por computadora (CAT), espectroscopía de resonancia magnética (MRS), generación de imágenes de resonancia magnética (MRI), tomografía por emisión de positrones (PET), generación de imágenes mediante fluorescencia (FI) o rayos X (XR).

Los compuestos se definen como en las reivindicaciones.

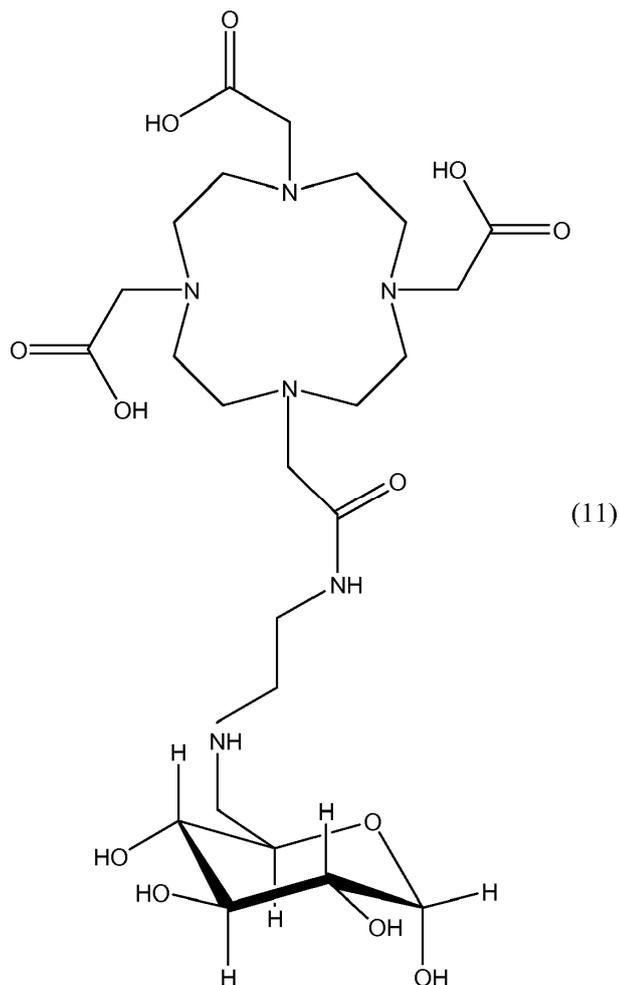
El mecanismo de transporte para la captación celular de los compuestos de la presente invención no se comprende completamente. Sin embargo, se cree que el transporte está mediado por la familia de transportadores de glucosa (GLUT) que, en seres humanos, contienen al menos 14 miembros (SLC1A1-14, GLUT1-14). Se ha demostrado que

varios transportadores GLUT transportan una variedad de azúcares (glucosa, 2-desoxiglucosa, galactosa, fructosa, inositol) y análogos de azúcares (deshidroascorbato, glucosamina y fluorodesoxiglucosa). El transporte es bidireccional, lo que permite el transporte dentro o fuera de la célula según los gradientes del sustrato.

5 Se cree que la captación y descarga celular de los compuestos de la presente invención es realizada por la familia de transportadores GLUT. Los presentes compuestos son absorbidos por las células cancerosas hiper-metabólicas en mayor cantidad que las células normales. Se ha descubierto que un conector que es tanto un donador de hidrógeno como un aceptor de hidrógeno permite la absorción de los compuestos de la presente invención en las células. Se ha descubierto adicionalmente que los compuestos de la presente invención que contienen dicho conector no se metabolizan significativamente dentro de las células y, por lo tanto, se acumulan y permanecen en las células el tiempo suficiente para que se produzca la generación de imágenes. Tales compuestos no depositan metales en las células y se excretan eficientemente del organismo. También se ha descubierto adicionalmente que (a) los conectores que no son tanto un donador de hidrógeno como un aceptor de hidrógeno, tales como el oxígeno, y (b) radicales de coordinación de metales que están conectados por una cetona a un conector de amina, formando así un enlace amida (-NC(O)-) no son adecuados para la práctica de la presente invención. Se cree que la presencia de tales conectores y/o enlaces inhibe la absorción celular y/o da como resultado el metabolismo del compuesto en la célula, causando la escisión del complejo conector-metal del portador de hexosa y la acumulación y retención del complejo conector-metal escindido en la célula.

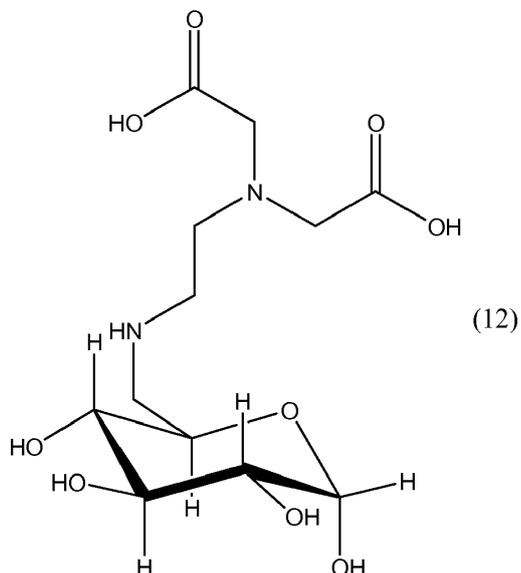
20 El metal se selecciona del grupo que consiste en ¹⁷⁷Lutecio ⁸⁶Itrio, ⁹⁰Itrio, ¹¹¹Indio ^{113m}Indio ⁹⁸Tecnecio, ^{99m}Tecnecio, ¹⁸⁶Renio y ¹⁸⁸Renio.

25 Un ejemplo de un compuesto metalo-farmacéutico de la presente invención (no se muestra el metal quelado) se dirige a un radical de coordinación de metales DOTA conectado a un portador de glucosa en la posición C-6 por un conector de amina secundario como se representa en la fórmula (11):

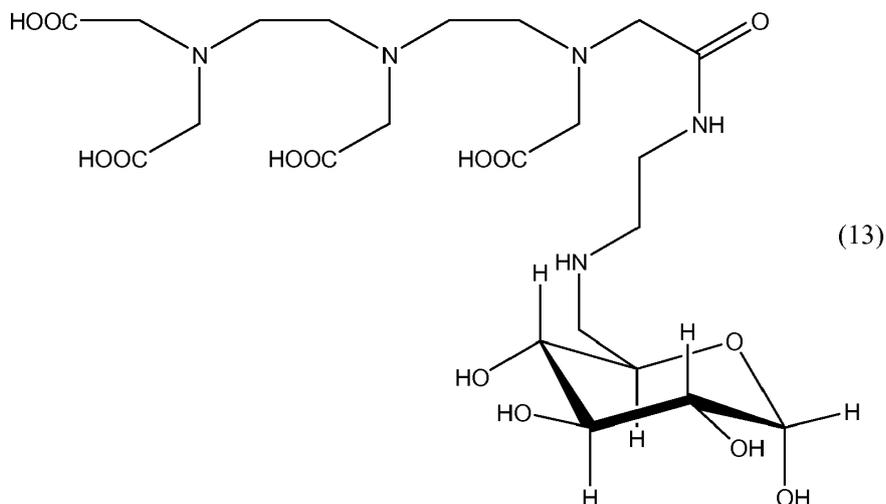


Otro ejemplo de un compuesto metalo-farmacéutico de la presente invención (no se muestra el metal quelado) se

dirige a un radical de coordinación de metales IDA conectado a un portador de glucosa en la posición C-6 por un conector de amina secundaria como se representa por la fórmula (12):



5 Otro ejemplo de un compuesto metalo-farmacéutico de la presente invención (no se muestra el metal quelado) se dirige a un radical de coordinación de metales DTPA conectado a un portador de glucosa en la posición C-6 por un conector de amina secundaria como se representa por la fórmula (13):



10 Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar de diversas maneras, mediante la referencia a los siguientes esquemas representativos.

15 En un esquema, se puede formar un producto conjugado de un radical de coordinación de metales y un conector que posteriormente se acopla a una molécula de hexosa. Por ejemplo, los análogos tris(terc-butil)éster de los radicales coordinadores de metales DOTA (DO3A-tris(terc-butil)éster) o TETA (TE3A-tris(terc-butil)éster) se pueden alquilar con una amina tal como 2-(2-bromoacetamido)etilcarbamoato de bencilo en acetonitrilo y carbonato de sodio seguido de hidrogenolisis en presencia de un catalizador, tal como paladio sobre carbono, para producir el producto
 20 conjugado de radical de coordinación de metales de amina libre-conector. La amina libre se puede alquilar con una hexosa tosilada, protegida, tal como 6-tosil-2,3,4,5-tetra-O-acetilglucosa y desproteger, por ejemplo, mediante saponificación con una base (p. ej., hidróxido de sodio) y metanol acuoso, seguido de tratamiento con ácido trifluoroacético, para formar el compuesto conjugado de glucosa.

25 En otro esquema, se puede formar un producto conjugado de la hexosa y el conector que se acopla posteriormente al radical de coordinación de metales. Por ejemplo, una amina tal como mono(carbobenoxil)etilendiamina puede ser monoalquilada con una hexosa protegida tal como 6-tosil-2,3,4,5-tetra-O-acetil glucosa y una base orgánica tal como

trietilamina. El producto conjugado de amina primaria hexosa-conector se puede preparar a continuación mediante hidrogenolisis en presencia de un catalizador, tal como paladio sobre carbono. El conector de hexosa se puede acetilar a continuación con un anhídrido tal como DTPA-bis(anhídrido) para producir un intermedio mono-acilato protegido que se puede purificar por medios adecuados, tal como por cromatografía de fase inversa. Se puede preparar un compuesto conjugado de glucosa de la presente invención a partir del intermedio por saponificación con una base (p. ej., hidróxido de sodio) y metanol acuoso.

En otro esquema más, un compuesto que sirve para las funciones tanto de conector como de coordinación de metal está acoplado a la hexosa. Por ejemplo, una amina como el 2,2'-(2-aminoetilazanodil)diacetato de terc-butilo se puede tratar con una hexosa protegida tal como 6-tosil-2,3,4,5-tetra-O-acetil glucosa y una base orgánica tal como trietilamina para generar un intermedio que se puede purificar por medios adecuados, tal como por cromatografía de fase inversa. Se puede preparar un compuesto conjugado de glucosa de la presente invención a partir del intermedio mediante saponificación con una base (p. ej., hidróxido de sodio) y metanol acuoso, seguido de tratamiento con ácido trifluoroacético.

Para la administración al organismo, los compuestos metalofarmacéuticos de la presente invención se dispersan en un portador farmacéuticamente aceptable. El portador farmacéuticamente aceptable, también conocido en la técnica como excipiente, vehículo, agente auxiliar, coadyuvante o diluyente, es típicamente una sustancia que es farmacéuticamente inerte, confiere una consistencia o forma adecuada a la composición, y no disminuye la eficacia terapéutica o de diagnóstico del producto conjugado. El portador generalmente se considera "farmacéuticamente o farmacológicamente aceptable" si no produce una reacción inaceptablemente adversa, alérgica u otra reacción adversa cuando se administra a un mamífero, especialmente a un ser humano.

La selección de un portador farmacéuticamente aceptable también estará, en parte, en función de la vía de administración. En general, las composiciones metalofarmacéuticas de la invención se pueden formular para cualquier vía de administración siempre que el tejido diana esté disponible a través de esa vía. Por ejemplo, las vías de administración adecuadas incluyen, pero no se limitan a, oral, parenteral (p. ej., intravenosa, intraarterial, subcutánea, rectal, subcutánea, intramuscular, intraorbital, intracapsular, intraespinal, intraperitoneal o intraesternal), tópica (nasal, transdérmica, intraocular), intravesical, intratecal, enteral, pulmonar, intralinfática, intracavitaria, vaginal, transuretral, intradérmica, auditiva, intramamaria, bucal, ortotópica, intratraqueal, intralesional, percutánea, endoscópica, transmucosa, sublingual e intestinal.

Los portadores farmacéuticamente aceptables para su uso en las composiciones de la presente invención son bien conocidos por los expertos en la técnica y se seleccionan en función de una serie de factores: el producto conjugado concreto utilizado, y su concentración, estabilidad y biodisponibilidad prevista; la enfermedad, trastorno o afección que se esté tratando o diagnosticando con la composición; el sujeto, su edad, tamaño y estado general; y la vía de administración. Los disolventes polares no acuosos, farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, pero no se limitan a, alcoholes (p. ej., α -glicerol formal, β -glicerol formal, 1,3-butilenglicol, alcoholes alifáticos o aromáticos que tienen 2-30 átomos de carbono tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, t-butanol, hexanol, octanol, hidrato de amileno, alcohol bencílico, glicerina (glicerol), glicol, hexilenglicol, alcohol tetrahidrofurfurílico, alcohol laurílico, alcohol cetílico o alcohol estearílico, ésteres de ácidos grasos de grasas alcoholes tales como polialquilenglicoles (p. ej., polipropilenglicol, polietilenglicol), sorbitán, sacarosa y colesterol); amidas (p. ej., dimetilacetamida (DMA), benzoato de bencilo DMA, dimetilformamida, N-(β -hidroxietil)-lactamida, N,N-dimetilacetamida, amidas, 2-pirrolidinona, 1-metil-2-pirrolidinona o polivinilpirrolidona); ésteres (p. ej., 1-metil-2-pirrolidinona, 2-pirrolidinona, ésteres acetato tales como monoacetina, diacetina y triacetina, ésteres alifáticos o aromáticos tales como etilcaprilato u octanoato, oleato de alquilo, benzoato de bencilo, acetato de bencilo, dimetilsulfóxido (DMSO), ésteres de glicerina tales como citratos o tartratos de mono-, di- o tri-glicerilo, benzoato de etilo, acetato de etilo, carbonato de etilo, lactato de etilo, oleato de etilo, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ésteres de PEG derivados de ácidos grasos, monoestearato de glicerilo, ésteres de glicéridos tales como mono-, di- o tri-glicéridos, ésteres de ácidos grasos tales como miristato de isopropilo, ésteres de PEG derivados de ácidos grasos tales como PEG-hidroxiolateo y PEG-hidroxiestearato, N-metilpirrolidinona, plurónico 60, poliésteres oleicos de polioxietilen sorbitol tales como poli(oleato)2-4 de sorbitol poli(etoxilado)₃₀₋₆₀, monooleato de poli(oxietileno)15-20, mono 12-hidroxiestearato de poli(oxietileno)15-20 y mono ricinoleato de poli(oxietileno)15-20, ésteres de polioxietilen-sorbitán tales como monooleato de polioxietilen-sorbitán, monopalmitato de polioxietilen-sorbitán, monolaurato de polioxietilen-sorbitán, monoestearato de polioxietilen-sorbitán y Polysorbate® 20, 40, 60 u 80 de ICI Americas, Wilmington, DE, polivinilpirrolidona, ésteres de ácidos grasos modificados con alquilenoxi tales como el aceite de ricino polioxilo 40 hidrogenado y aceites de ricino polioxietilados (p. ej., solución Cremophor® EL o solución Cremophor® RH 40), ésteres de ácidos grasos y sacáridos (es decir, el producto de condensación de un monosacárido (p. ej., pentosas tales como ribosa, ribulosa, arabinosa, xilosa, lixosa y xilulosa, hexosas tales como glucosa, fructosa, galactosa, manosa y sorbosa, triosas, tetrasas, heptosas y octosas), disacárido (p. ej., sacarosa, maltosa, lactosa y trehalosa) u oligosacáridos o mezclas de los mismos con ácidos grasos C₄-C₂₂ (p. ej., ácidos grasos saturados tales como ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico y ácido esteárico, y ácidos grasos insaturados tales como ácido palmitoleico, ácido oleico, ácido eláidico, ácido erúxico y ácido linoleico)), o ésteres esteroideos); éteres de alquilo, arilo o cíclicos que tienen de 2 a 30 átomos de carbono (p.

ej., éter dietílico, tetrahidrofurano, isosorburo de dimetilo, éter monoetílico de dietilenglicol); glicofurolo (tetrahidrofurfuril alcohol polietilenglicol éter); cetonas que tienen de 3 a 30 átomos de carbono (p. ej., acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona); hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos que tienen de 4 a 30 átomos de carbono (p. ej., benceno, ciclohexano, diclorometano, dioxolanos, hexano, n-decano, n-dodecano, n-hexano, sulfolano, tetrametilensulfona, tetrametilensulfóxido, tolueno, dimetilsulfóxido (DMSO), o tetrametilensulfóxido); aceites de origen mineral, vegetal, animal, esencial o sintético (p. ej., aceites minerales tales como hidrocarburos alifáticos o a base de cera, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos alifáticos y aromáticos mixtos, y aceites de parafina refinada, aceites vegetales tales como linaza, tung, cártamo, soja, ricino, algodón, cacahuete, colza, coco, palma, oliva, maíz, germen de maíz, sésamo, aceite de pérsica y cacahuete y glicéridos tales como mono-, di- o triglicéridos, aceites animales tales como aceite de pescado, marino, de esperma, hígado de bacalao, aceite de hígado de halibut y bacalao "haliver", escualeno, escualano y de hígado de tiburón, aceites oleicos y aceite de ricino polioxiethylado); haluros de alquilo o arilo que tienen de 1 a 30 átomos de carbono y opcionalmente más de un sustituyente halógeno; cloruro de metileno; monoetanolamina; bencina de petróleo; trolamina; ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (p. ej., ácido alfa-linolénico, ácido eicosapentaenoico, ácido docosapentaenoico o ácido docosahexaenoico); éster de poliglicol de ácido 12-hidroxiesteárico y polietilenglicol (Solutol® HS-15, de BASF, Ludwigshafen, Alemania); polioxiethylenglicerol; laurato de sodio; oleato de sodio; o monooleato de sorbitán.

Otros solventes farmacéuticamente aceptables para su uso en la invención son bien conocidos por los expertos en la técnica, y se identifican en *The Chemotherapy Source Book* (Williams & Wilkens Publishing), *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, (American Pharmaceutical Association, Washington, D.C., y The Pharmaceutical Society of Great Britain, Londres, Inglaterra, 1968), *Modern Pharmaceutics*, (G. Banker et al., eds., 3ª ed.) (Marcel Dekker, Inc., Nueva York, Nueva York, 1995), *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, (Goodman & Gilman, McGraw Hill Publishing), *Pharmaceutical Dosage Forms*, (H. Lieberman et al., eds.) (Marcel Dekker, Inc., New York, Nueva York, 1980), *Remington's Pharmaceutical Sciences* (A. Gennaro, ed., 19ª ed.) (Mack Publishing, Easton, PA, 1995), *The United States Pharmacopeia 24*, *The National Formulary 19*, (National Publishing, Philadelphia, PA, 2000), A. J. Spiegel et al., y *Use of Nonaqueous Solvents in Parenteral Products*, *JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES*, Vol. 52, Núm. 10, págs. 917-927 (1963).

La dosificación y los regímenes para la administración de las composiciones metalo-farmacéuticas de la invención pueden ser determinadas fácilmente por los expertos con un conocimiento práctico normal del diagnóstico de enfermedades. Se entiende que la dosificación de las composiciones depende de la edad, el sexo, la salud y el peso del receptor, el tipo de tratamiento concurrente, si lo hubiera, la frecuencia del tratamiento y la naturaleza del efecto deseado. Para cualquier modo de administración, la cantidad real de producto conjugado administrado, así como el programa de dosificación necesario para lograr los efectos ventajosos descritos en la presente memoria, también dependerán, en parte, de factores tales como la biodisponibilidad del producto conjugado, el trastorno que se diagnostica, la dosis de diagnóstico deseada y otros factores que serán evidentes para los expertos en la materia. La dosis administrada a un animal, particularmente a un ser humano, en el contexto de la presente invención debería ser suficiente para afectar a la respuesta de diagnóstico deseada en el animal durante un período de tiempo razonable.

Los agentes de generación de imágenes radiomarcados proporcionados por la presente invención se proporcionan con una cantidad adecuada de radiactividad. Al formar complejos radioactivos de diagnóstico, generalmente se prefiere formar complejos radioactivos en soluciones que contienen radiactividad a concentraciones de aproximadamente 0,01 millicurios (mCi) a 100 mCi por mL. Generalmente, la dosis unitaria que se debe administrar tiene una radioactividad de aproximadamente 0,01 mCi a aproximadamente 100 mCi, preferiblemente de aproximadamente 1 mCi a aproximadamente 30 mCi. La solución que se debe inyectar a dosis unitarias es de aproximadamente 0,01 mL a aproximadamente 10 mL. La cantidad de compuesto radiomarcado apropiado para la administración depende del perfil de distribución del producto conjugado elegido en el sentido de que puede ser necesario administrar un producto conjugado que se elimine rápidamente a dosis más altas que uno que se elimine con menos rapidez. La distribución y la localización *in vivo* se pueden rastrear mediante técnicas escintigráficas convencionales en un momento apropiado posterior a la administración; típicamente entre treinta minutos y 180 minutos, dependiendo de la velocidad de acumulación en el sitio diana con respecto a la velocidad de eliminación en el tejido no diana.

Típicamente, una dosis de diagnóstico de In-111 es de 3-6 mCi, mientras que una dosis típica de Tc-99m es de 10-30 mCi. En general, las dosis radioterapéuticas de radiofármacos varían en mayor medida, según el tumor y el número de inyecciones de los ciclos. Por ejemplo, las dosis acumuladas de Y-90 varían de aproximadamente 100-600 mCi (20-150 mCi/dosis), mientras que las dosis acumuladas de Lu-177 varían de aproximadamente 200-800 mCi (50-200 mCi/dosis).

Por conveniencia, las composiciones metalofarmacéuticas de la presente invención se pueden proporcionar al usuario en forma de un kit que contiene algunos o todos los componentes necesarios. El uso de un kit es particularmente conveniente ya que algunos de los componentes, p. ej., un radioisótopo, tienen una vida útil limitada, particularmente cuando se combinan. Por lo tanto, el kit puede incluir uno o más de los siguientes componentes (i)

un producto conjugado, (ii) un metal coordinado con o para la coordinación con el producto conjugado, (iii) una solución portadora e (iv) instrucciones para su combinación y uso. Dependiendo del metal, se puede desear un agente reductor para preparar el metal para la reacción con el producto conjugado. Los agentes reductores ilustrativos incluyen Ce (III), Fe (II), Cu (I), Ti (III), Sb (III) y Sn (II). De estos, Sn (II) es particularmente preferido. A menudo, los componentes del kit están en forma de dosificación unitaria (p. ej., cada componente en un vial separado).

Por razones de estabilidad, puede preferirse que el producto conjugado se proporcione en un estado seco, liofilizado. El usuario puede reconstituir el producto conjugado agregando el portador u otra solución.

Debido a la corta semivida de los radionúclidos adecuados, con frecuencia lo más conveniente será proporcionar un kit al usuario sin un radionúclido. El radionúclido se ordena por separado cuando es necesario para un procedimiento. Alternativamente, si el radionúclido se incluye en un kit, lo más probable es que el kit se envíe al usuario justo antes de que sea necesario.

Además del radical de coordinación de metales, la biomolécula, la urea activa, el metal y el ácido desprotector, el kit de la presente invención incluye típicamente un tampón. Los tampones ilustrativos incluyen citrato, fosfato y borato.

El kit opcionalmente contiene otros componentes destinados frecuentemente a mejorar la facilidad de síntesis del radiofármaco por parte del usuario final practicante, la facilidad de fabricación del kit, la vida útil del kit o la estabilidad y vida útil del radiofármaco. Tales componentes de la presente invención incluyen ayudas de liofilización, p. ej., manitol, lactosa, sorbitol, dextrano, Ficoll y polivinilpirrolidina (PVP); coadyuvantes de estabilización, p. ej., ácido ascórbico, cisteína, monotioglicerol, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, ácido gentísico e inositol; y bacteriostáticos, p. ej., alcohol bencílico, cloruro de benzalconio, clorobutanol y metil, propil o butil parabeno.

Típicamente, cuando el producto conjugado se formula como un kit, el kit comprende múltiples viales que consisten en un radical de coordinación de metales protegido que tiene un grupo urea activo, un ácido desprotector, un tampón y una solución de un metal radiactivo tal como, pero no limitado a, In-111, Y-90 o Lu-177. En la práctica, el usuario tomará el vial que contiene el radical de coordinación de metales y añadirá una solución de un portador de biodireccionamiento de interés con un grupo amino reactivo (NH₂). Una vez que se completa la conjugación, se agrega el ácido desprotector para afectar a la desprotección, seguido de la adición del metal radiactivo. La mezcla se tampona a continuación para completar la complejación del metal radiactivo por el radical de coordinación de metales.

Abreviaturas y definiciones

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo sustituido asimétricamente se pueden aislar en forma ópticamente activa o racémica. Los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención se describen y se pueden aislar como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Se desean todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que se indique específicamente la estereoquímica específica o la forma isomérica. Todos los procedimientos utilizados para preparar los compuestos de la presente invención y los intermedios elaborados en los mismo se consideran parte de la presente invención.

Las siguientes definiciones y métodos se proporcionan para definir mejor la presente invención y para guiar a los expertos en la técnica en la práctica de la presente invención. A menos que se indique lo contrario, los términos deben entenderse de acuerdo con el uso convencional por parte de los expertos en la técnica relevante.

Los términos "hidrocarbonado" e "hidrocarbilo", como se emplean en la presente memoria, describen compuestos o radicales orgánicos que consisten exclusivamente en los elementos carbono e hidrógeno. Estos radicales incluyen radicales alquilo, alquenoilo, alquinoilo y arilo. Estos radicales también incluyen radicales alquilo, alquenoilo, alquinoilo y arilo sustituidos con otros grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, tales como alcarilo, alquenoarilo y alquinarilo. A menos que se indique lo contrario, estos radicales comprenden preferiblemente de 1 a 20 átomos de carbono.

Los radicales "hidrocarbilo sustituido" descritos en la presente memoria son radicales hidrocarbilo que están sustituidos con al menos un átomo distinto del carbono, incluidos radicales en los que un átomo de la cadena de carbono está sustituido con un heteroátomo tal como nitrógeno, oxígeno, silicio, fósforo, boro, azufre, o un átomo de halógeno. Estos sustituyentes incluyen halógeno, heterociclo, alcoxi, alquenoxi, alquinoxi, ariloxi, oxo, hidroxilo, ceto, acilo, aciloxi, nitro, amino, amido, nitro, ciano, tiol, cetales, acetales, ésteres, éteres y tioéteres.

El término "heteroátomo" significará átomos distintos de carbono e hidrógeno.

A menos que se indique lo contrario, los grupos alquilo descritos en la presente memoria son preferiblemente alquilo

inferior que contiene de uno a ocho átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono. Pueden ser de cadena lineal o ramificada o cíclicos e incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, hexilo y similares.

- 5 A menos que se indique lo contrario, los grupos alquenoil descritos en la presente memoria son preferiblemente alquenoil inferiores que contienen de dos a ocho átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono. Pueden ser de cadena lineal o ramificada o cíclicos e incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, hexenilo y similares.
- 10 A menos que se indique lo contrario, los grupos alquinoil descritos en la presente memoria son preferiblemente alquinoil inferiores que contienen de dos a ocho átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono. Pueden ser de cadena lineal o ramificada e incluyen etinilo, propinilo, butinilo, isobutinilo, hexinilo y similares.
- 15 El término "arilo" como se emplea en la presente memoria solo o como parte de otro grupo denota grupos aromáticos homocíclicos opcionalmente sustituidos, preferiblemente grupos monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 12 carbonos en la porción anular, tales como fenilo, bifenilo, naftilo, fenilo sustituido, bifenilo sustituido o naftilo sustituido. Fenilo y fenilo sustituido son los grupos arilo más preferidos.
- 20 Los términos "arilo" o "ar" como se emplean en este documento solos o como parte de otro grupo denotan grupos aromáticos homocíclicos opcionalmente sustituidos, preferiblemente grupos monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 12 carbonos en la porción del anillo, tales como fenilo, bifenilo, naftilo, fenilo sustituido, bifenilo sustituido o naftilo sustituido. Fenilo y fenilo sustituido son los grupos arilos más preferidos.
- 25 Los términos "halógeno" y "halo", como se emplean en la presente memoria solos o como parte de otro grupo, se refieren a cloro, bromo, flúor y yodo.

Los términos "heterociclo" o "heterocíclico", como se emplean en la presente memoria solos o como parte de otro grupo, denotan grupos opcionalmente sustituidos, completamente saturados o insaturados, monocíclicos o bicíclicos, aromáticos o no aromáticos que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo, y preferiblemente 5 o 6 átomos en cada anillo. El grupo heterociclo tiene preferiblemente 1 o 2 átomos de oxígeno, 1 o 2 átomos de azufre, y/o de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo, y puede estar unido al resto de la molécula a través de un carbono o heteroátomo. Los heterociclos ilustrativos incluyen grupos heteroaromáticos tales como furilo, tienilo, piridilo, oxazolilo, pirrolilo, indolilo, quinolinilo o isoquinolinilo y similares. Los sustituyentes ilustrativos incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, ceto, hidroxilo, hidroxilo protegido, acilo, aciloxi, alcoxi, alquenoxi, alquinoxilo, ariloxi, halógeno, amido, amino, nitro, ciano, tiol, cetales, acetales, ésteres y éteres.

El término "heteroaromático" como se emplea en la presente memoria solo o como parte de otro grupo denota grupos aromáticos opcionalmente sustituidos que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo, y preferiblemente 5 o 6 átomos en cada anillo. El grupo heteroaromático tiene preferiblemente 1 o 2 átomos de oxígeno, 1 o 2 átomos de azufre, y/o 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo, y puede estar unido al resto de la molécula a través de un carbono o heteroátomo. Los grupos heteroaromáticos ilustrativos incluyen furilo, tienilo, piridilo, oxazolilo, pirrolilo, indolilo, quinolinilo o isoquinolinilo y similares. Los sustituyentes ilustrativos incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, ceto, hidroxilo, hidroxilo protegido, acilo, aciloxi, alcoxi, alquenoxi, alquinoxilo, ariloxi, halógeno, amido, amino, nitro, ciano, tiol, cetales, acetales, ésteres y éteres.

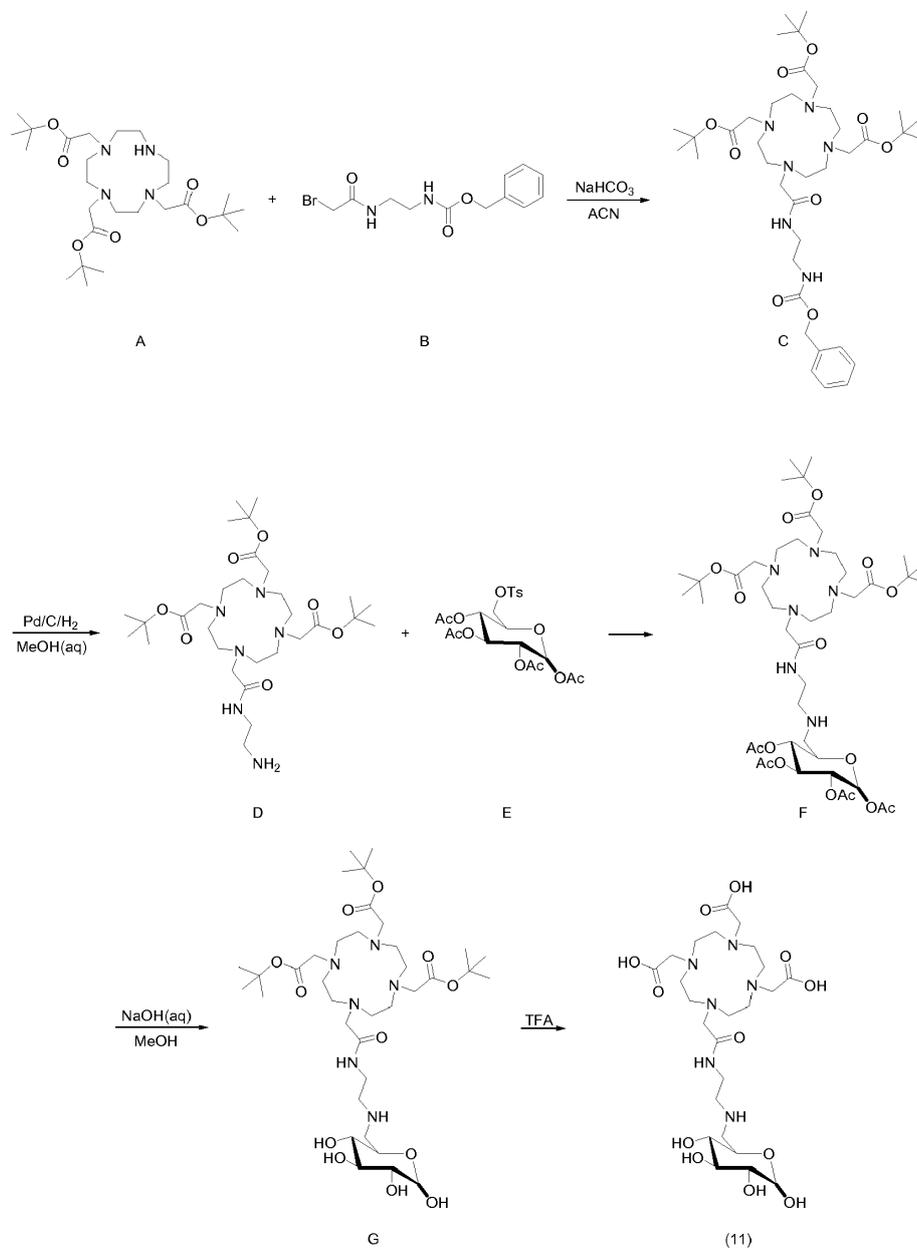
El término "acilo", como se emplea en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, denota el radical formado por la eliminación del grupo hidroxilo del grupo -COOH de un ácido carboxílico orgánico, por ejemplo, RC(O)-, en donde R es R₁, R¹O-, R¹R²N- o R¹S-, R¹ es hidrocarbilo, hidrocarbilo heterosustituido o heterociclo, y R² es hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido.

El término "aciloxi", como se emplea en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, denota un grupo acilo como se describió anteriormente unido a través de un enlace de oxígeno (-O-), por ejemplo, RC(O)O- en donde R se define en relación con el término "acilo".

El término "metalofarmacéutico" como se emplea en la presente memoria se refiere a un compuesto farmacéuticamente aceptable que comprende un metal, en donde el compuesto es útil para la generación de imágenes o el tratamiento.

60 Ejemplos

Los siguientes ejemplos son proféticos.

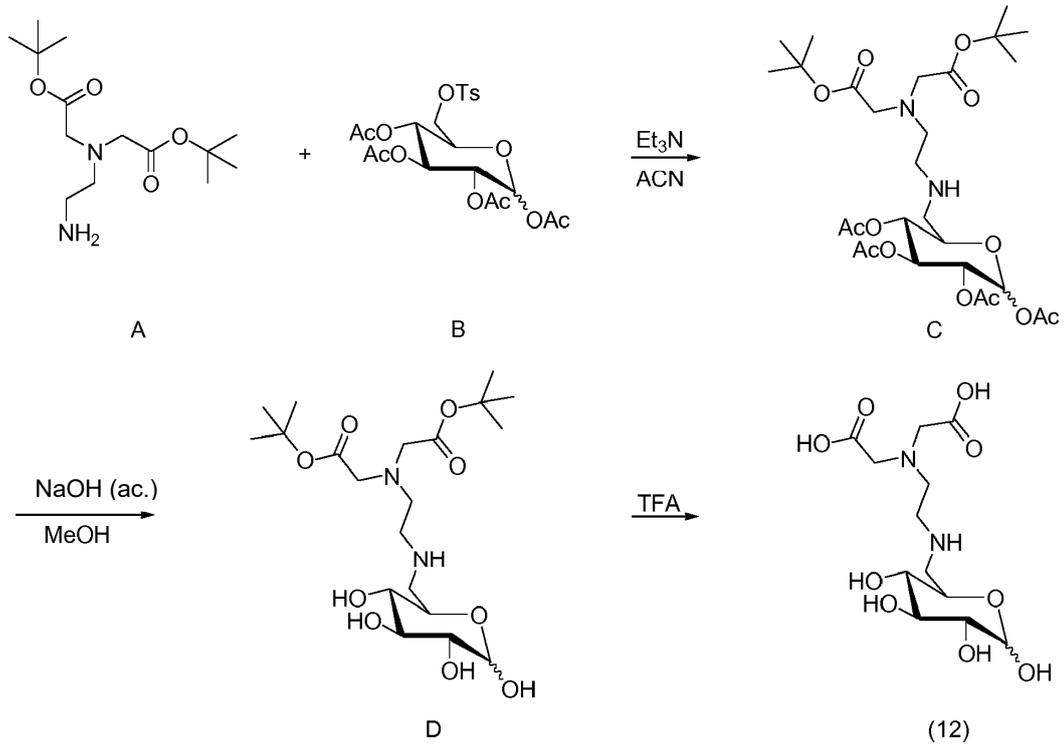
Ejemplo 1**Preparación del compuesto metalo-farmacéutico DOTA 6-aminoglucosa de fórmula (11):**

5

El DO3A-tris(terc-butil)éster (A) se alquila con 2-(2-bromoacetamido)etilcarbamato de bencilo (B) en acetonitrilo y bicarbonato de sodio. El grupo carbenzoxi se elimina por hidrogenolisis y la amina libre resultante (D) se alquila con 6-tosil-2,3,4,5-tetra-O-acetil glucosa (E). El producto conjugado de glucosa, (F), se puede desproteger secuencialmente mediante saponificación y tratamiento con ácido trifluoroacético para proporcionar el quelante libre (11), probablemente como la sal de TFA.

10

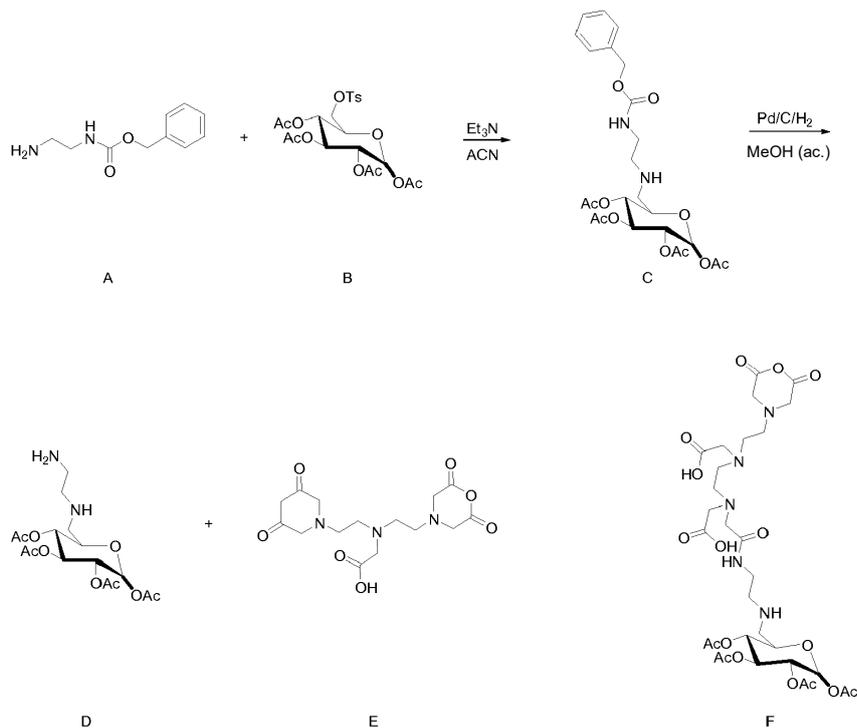
Ejemplo 215 **Preparación del compuesto metalo-farmacéutico ácido iminodiacético 6-aminoglucosa de fórmula (12):**

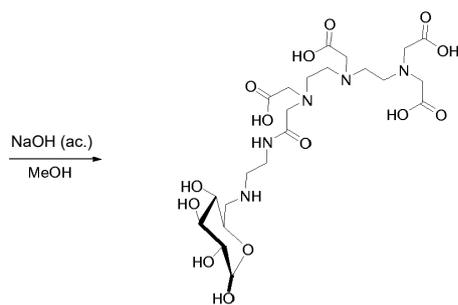


- 5 El 2,2'-(2-aminoetilazanodiil)diacetato de terc-butilo se trata con 6-tosil-2,3,4,5-tetra-O-acetil glucosa (B) en condiciones diluidas con una base orgánica tal como trietilamina. El producto (C) se puede aislar mediante cromatografía preparativa y desproteger secuencialmente mediante saponificación y tratamiento con ácido trifluoroacético para proporcionar el quelante libre (12), probablemente como la sal de TFA.

10 **Ejemplo 3**

Preparación del compuesto metalo-farmacéutico DTPA-6-aminoglucosa de fórmula (13):



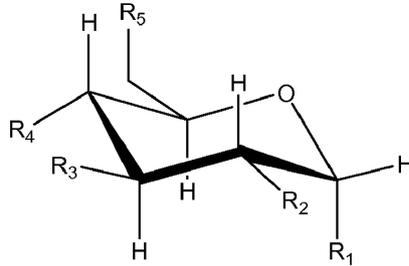


(13)

- 5 La mono (carbобензохи)етилениамина (A) се puede monoалкилар кон 6-тосил-2,3,4,5-тетра-О-асетил глукоса (B) ен кондисионес дилуидас кон уна баса оргánica тал комо триетиламина. Деспуэс де ла гидрогенолisis, пара desenмаскара ла амина primaria (D) у асетилар кон ун ехесе де DTPA-бис (ангидридо) (E), пара пропорционар ел моно-ацилато (F), ел интерmedio protegido се puede purificar mediante cromatografía де fase inversa. Finalmente, ла сапонификаción кон гидрóхидо де sodio у метанол агуосо пропорционará ла глукосамина-DTPA libre (13).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto derivado de hexosa metalo-farmacéutico de la fórmula:

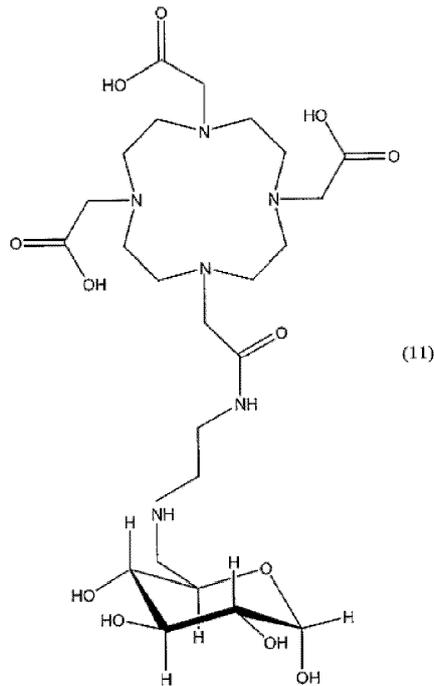


5

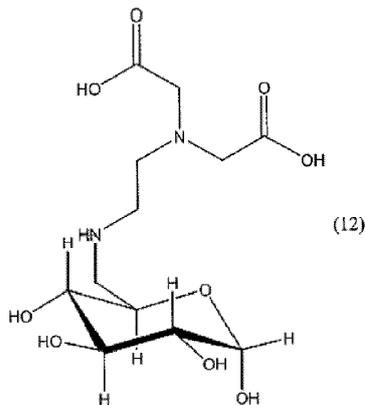
en donde

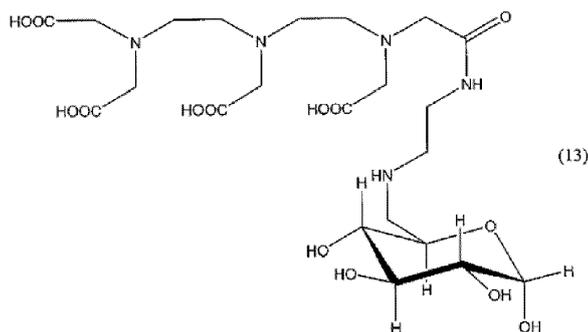
10

R₅ es uno representado por la fórmula -R₆-R₇R₈, en donde R₈ comprende uno o más iones metálicos seleccionados del grupo que consiste en ¹⁷⁷Lutecio ⁸⁶Itrio, ⁹⁰Itrio, ¹¹¹Indio, ^{113m}Indio, ⁹⁸Tecnecio, ^{99m}Tecnecio, ¹⁸⁶Renio y ¹⁸⁸Renio; y la fórmula estructural anterior junto con R₁, R₂, R₃, R₄, R₆ y R₇ están representados por una de las siguientes fórmulas (11), (12) y (13):



15





- 5 2. Un método de generación de imágenes y cuantificación de un compuesto de la reivindicación 1, en donde la
 generación de imágenes y la cuantificación se realizan utilizando tomografía computarizada de emisión de fotón
 único (SPECT), tomografía asistida por computadora (CAT), espectroscopía de resonancia magnética (MRS),
 10 generación de imágenes de resonancia magnética (MRI), tomografía por emisión de positrones (PET), generación
 de imágenes por fluorescencia (FI) o rayos x (XR).
- 15 3. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1, en donde la formulación es
 adecuada para su administración como un agente potenciador de generación de imágenes y el compuesto está
 presente en una cantidad suficiente para mejorar una generación de imágenes de tomografía computarizada de
 emisión de fotón único (SPECT), una tomografía computarizada (CAT), una generación de imágenes de
 20 espectroscopía de resonancia magnética (MRS), una generación de imágenes de resonancia magnética (MRI), una
 generación de imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET), una generación de imágenes por
 fluorescencia (FI) aplicable o una generación de imágenes de rayos x (XR).
- 25 4. La formulación de la reivindicación 3 en donde están presentes de 1 microgramo a 50 microgramos del
 compuesto.
- 30 5. Un método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el método es para obtener imágenes in situ o in vivo de
 una célula, un tejido, un órgano o un organismo completo que comprende administrar una formulación farmacéutica
 en una cantidad suficiente para mejorar la imagen, en donde la formulación farmacéutica comprende un compuesto
 35 como se establece en la reivindicación 1 y en donde la imagen se genera mediante tomografía computarizada de
 emisión de fotón único (SPECT), tomografía asistida por computadora (CAT), espectroscopía de resonancia
 magnética (MRS), resonancia magnética (MRI), tomografía por emisión de positrones (PET), generación de
 imágenes mediante fluorescencia (FI) o rayos x (XR).
- 40 6. Un método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el método es para generar imágenes in situ o in vivo de
 una célula, un tejido, un órgano o un organismo completo que comprende las siguientes etapas: (a) proporcionar una
 formulación farmacéutica como se establece en la reivindicación 3; (b) proporcionar un dispositivo de tomografía
 computarizada de emisión de fotón único, un dispositivo de tomografía asistida por computadora (CAT), un
 dispositivo de espectroscopía de resonancia magnética (MRS), un dispositivo de generación de imágenes de
 45 resonancia magnética (MRI), un dispositivo de tomografía por emisión de positrones (PET), un dispositivo de
 generación de imágenes mediante fluorescencia (FI) o un dispositivo de generación de imágenes de rayos x (XR);
 (c) administrar la formulación farmacéutica en una cantidad suficiente para generar la imagen de la célula, el tejido,
 el órgano o el organismo; y, (d) generar imágenes de la distribución de la formulación farmacéutica de la etapa (c)
 con el dispositivo de generación de imágenes, generando así imágenes de la célula, el tejido, el órgano o el
 organismo.
7. El método de la reivindicación 6, en donde la formulación farmacéutica se administra a un ser humano, y/o en
 donde el tejido es un tejido tumoral, tejido cardíaco o tejido cerebral, y/o en donde la formulación farmacéutica se
 administra por vía intravenosa, y/o en donde se toma una imagen entre 2 minutos y 24 horas después de administrar
 la formulación farmacéutica.