

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 797 756**

51 Int. Cl.:

A61K 51/04 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

A61K 31/675 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.10.2015 PCT/EP2015/002054**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.04.2016 WO16058704**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.10.2015 E 15781581 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2020 EP 3206720**

54 Título: **Bisfosfonatos conjugados para el diagnóstico y la terapia de enfermedades óseas**

30 Prioridad:

17.10.2014 DE 102014115154

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

03.12.2020

73 Titular/es:

**SCV GMBH (100.0%)
Kurt-Schumacherstrasse 22
55270 Zornheim, DE**

72 Inventor/es:

**RÖSCH, FRANK y
MECKEL, MARIAN**

74 Agente/Representante:

BUENO FERRÁN , Ana María

ES 2 797 756 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

Bisfosfonatos conjugados para el diagnóstico y la terapia de enfermedades óseas

5 La presente invención se refiere a un compuesto V para la complejación de isótopos metálicos, que comprende un quelante X y uno o varios vectores diana conjugados con el quelante X de estructura $-L_1-R_1-L_2-R_2-L_3-R_3$, en la que R_3 contiene un bisfosfonato. Además, la invención se refiere a un fármaco que está constituido por el compuesto V y un isótopo metálico complejado con el compuesto V, así como a un procedimiento para la preparación del fármaco.

10 Los bisfosfonatos (BP) son un grupo de sustancias para el tratamiento de enfermedades del metabolismo óseo y del calcio. A este grupo pertenecen la enfermedad de Paget, la osteoporosis y el tratamiento sistémico convencional de tumores óseos. Los bisfosfonatos se caracterizan por una marcada selectividad en su acumulación en el organismo de fosfato de calcio mineral. En el tejido objetivo, esto desencadenan varios efectos. Por un lado, inhiben la mineralización de la sustancia ósea, por otro lado, la resorción ósea. Su acción se basa, entre otras cosas, en la inhibición de la farnesil-pirofosfato-sintasa (FPPS), una enzima de la ruta HMG-CoA-reductasa-(mevalonato).
15 Mediante la inhibición de la enzima se inhibe la producción de farnesilo, una molécula importante para el anclaje de proteínas de señal en la membrana celular en la célula (FPPS). Como consecuencia se inicia la apoptosis en la célula. Por ello, los derivados de bisfosfonato de este tipo tienen ya una función terapéutica relevante también a nivel de una célula individual.

20 Mediante la acumulación selectiva de bisfosfonatos en la superficie del hueso, la acción apoptótica afecta en especial medida a las células osteogénicas, en este sentido sobre todo a los osteoclastos, que absorben los bisfosfonatos mediante la desmineralización de la matriz ósea en gran extensión. Mediante la reducción de la actividad de osteoclastos se consigue un efecto antiabsorbente.

25 Los siguientes bisfosfonatos son actualmente relevantes clínicamente: clodronato, alendronato, etidronato, ibandronato, risedronato y zoledronato. En este caso se usan las siguientes abreviaturas:
ZOL = zoledronato.

PAM = pamidronato.

30 Estas abreviaturas se usan en el caso de los conjugados descritos en el presente documento, en un lugar destacado según el nombre o la abreviatura del quelante X: por ejemplo DOTA^{PAM} designa el conjugado pamidronato-DOTA.

Dentro de la clase de los compuestos bisfosfonato se diferencia entre α -H-bisfosfonatos, α -hidroxi-bisfosfonatos, bisfosfonatos que contienen nitrógeno (N-BP) y bisfosfonatos que contienen nitrógeno heterocíclicos. Éstos se
35 diferencian claramente en su efectividad de unión al hueso, su farmacocinética y su potencial de inhibición de la FPPS debido a las distintas relaciones estructura-acción.

La afinidad de unión cinética a la sustancia ósea mineral o bien a hidroxiapatita sintética (HA) aumenta en la siguiente serie de compuestos: clodronato < etidronato < risedronato < ibandronato < alendronato < pamidronato < zoledronato
40 y en la secuencia desde α -H-bisfosfonatos a α -hidroxi-bisfosfonatos. El grupo OH adicional representa un sitio de coordinación para la unión a HA. Otro factor importante que determina la afinidad a HA es el átomo de nitrógeno en la posición $C_{3,4}$ con respecto a los bisfosfonatos geminales de los N-bisfosfonatos y N-bisfosfonatos heterocíclicos. Éste sirve igualmente como sitio donador adicional a HA, sin embargo tiene también una influencia decisiva sobre el potencial zeta de los bisfosfonatos a pH fisiológico. Los bisfosfonatos de cadena lateral cargada de manera positiva,
45 tal como alendronato, pamidronato y zoledronato, muestran capacidades de unión más altas a HA (R. G. G. Russell, N. B. Watts, F. H. Ebetino, M. J. Rogers, Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy, Osteoporose Int. 2008; 19: 733-759).

Los marcadores radioactivos basados en compuestos que presentan capacidad de unión a las distintas
50 funcionalidades del HA se usan rutinariamente para fines diagnósticos, así como también para fines terapéuticos, desde hace mucho tiempo.

Los bisfosfonatos marcados de manera radioactiva tal como [^{99m}Tc]MDP (ácido metandifosfónico) o [^{99m}Tc]HMDP (ácido hidroximetandifosfónico) se usan en la gammagrafía ósea de enfermedades del metabolismo óseo y tumores
55 óseos. En comparación con la gammagrafía ósea o SPECT (Single Photon Computed Tomography), la PET (Positronen Emissions Tomography) con [¹⁸F]NaF representa, sin embargo, un método claramente más sensible para la detección de tumores óseos. Los bisfosfonatos radiomarcados como marcadores de PET no están establecidos comercialmente (E. Even-Sapir, U. Metser, G. Lievshitz, H. Lerman, I. Leibovitch, The Detection of Bone Metastases in Patients with High-Risk Prostate Cancer: ^{99m}Tc-MDP Planar Bone Scintigraphy, Single- and Multi-Field-of-View SPECT, ¹⁸F-Fluoride PET, and ¹⁸F-Fluoride PET/CT, J. Nucl. Med. 2006; 47: 287-297).
60

Otro campo de uso de los radiometales se encuentra en la terapia paliativa contra el dolor de tumores óseos. En este caso se usan en particular radioisótopos de metales del segundo grupo principal tal como ⁸⁹Sr(II) y ²²³Ra(II). Estos análogos de calcio se depositan con alta semivida biológica, de manera similar al calcio, durante la mineralización del
65 hueso. ²²³Ra(II) se autorizó en 2013 como agente para el tratamiento radioisotópico paliativo de tumores óseos. Sin embargo, se demostró problemático en el caso de estos miméticos de calcio la eliminación de la sustancia radioactiva

a través del intestino (véase la figura 1: Comparación de ^{99m}Tc MDP y $^{223}\text{RaCl}_2$ en el día 1, 2 y día 6 tras la inyección: de O. Sartor, P. Hoskin, O. S. Bruland, Targeted radio-nuclide therapy of skeletal metastases, Cancer Treatment Reviews, 2013; 39: 18-26).

- 5 Los radionúclidos metálicos trivalentes tal como $^{153}\text{Sm(III)}$, $^{177}\text{Lu(III)}$ y $^{90}\text{Y(III)}$ deben inyectarse con ayuda de un quelante débil, tal como citrato, EDTMP (ácido etilendiaminotetra[metileno]fosfónico) o HEDTA (ácido [hidroxietil]etilendiaminotriacético), para evitar la disociación del complejo y la acumulación en el hígado. Las estabilizaciones de los radiolantánidos trivalentes en forma de quelantes macrocíclicos no se han establecido. Esto es destacable en tanto que, por ejemplo, el ^{177}Lu de emisión β , debido a su característica nuclear (semivida, proporción y energía de las partículas β), su disponibilidad comercial y la concentración libre de portadores es también comercialmente prometedor como planteamiento terapéutico para tumores óseos.

15 En el sector del diagnóstico por imagen cuantitativo, el emisor de positrones ^{68}Ga es extraordinariamente relevante, tanto por motivos de su disponibilidad basada en el generador, como también debido a sus características nucleares y químicas. Como catión trivalente solo no es suficientemente selectivo con respecto a la acumulación en tumores óseos. Normalmente se requieren complejos de ^{68}Ga en los que los ligandos presentan propiedades fosfonato, que deben proporcionar afinidad a HA y una farmacología favorable en los demás órganos.

20 En el contexto de los compuestos afines a los huesos, se evaluó el EDTMP con $^{68}\text{Ga(III)}$, aunque demostró solo una acumulación insuficiente en el tejido diana y, en consecuencia, era insuficientemente adecuado como agente diagnóstico (J. Goyal, E. S. Antonarakis, Bone-targeting radiopharmaceuticals for the treatment of prostate cancer with bone metastases, Cancer Letters, 2012; 323: 135-146; O. Sartor, P. Hoskin, O. S. Bruland, Targeted radio-nuclide therapy of skeletal metastases, Cancer Treatment Reviews, 2013; 39: 18-26; M. Mitterhauser, S. Toegela, W. Wadsak, R. Klugerg, H. Viernstein, R. Dudczaka, K. Kletter, Pre vivo, ex vivo and in vivo evaluations of [^{68}Ga]EDTMP, Nuclear Medicine and Biology, 2007; 34: 391-397).

30 En el foco actual de la investigación se encuentran ligandos macrocíclicos, sobre todo DOTA (ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7,10-tetraacético), DOTAM (1,4,7,10-tetraquis(carbamoylmetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano) o bien NOTA (ácido 1,4,7-triazaciclononan-1,4,7-triacético) como bisfosfonatos conjugados. Éstos son adecuados debido a su quelante bifuncional macrocíclico para la complejación estable de distintos radiometales, tal como por ejemplo $^{68}\text{Ga(III)}$ y el núclido terapéutico $^{177}\text{Lu(III)}$. Entre los DOTA-bisfosfonatos descritos en la bibliografía técnica y también en patentes, o los NOTA-bisfosfonatos, se encuentran exclusivamente α -H-bisfosfonatos y α -hidroxibisfosfonatos, sin embargo ningún compuesto N-heteroaromático (M. Meckel, M. Fellner, N. Thieme, R. Bergmann, V., Kubicek, F. Rösch, in vivo comparison of DOTA based ^{68}Ga -labelled bisphosphonates for bone imaging in non-tumour models, Nucl. Med. Biol., 2013; 40: 823-830; K. Ogawa, K. Takai, H. Kanbara, T. Kiwada, Y. Kitamura, K. Shiba, A. Odani, Preparation and evaluation of a radiogallium complex-conjugated bisphosphonate as a bone scintigraphy agent, Nuc. Med. Biol., 2011; 38: 631-636; US 2012/0148492 A1, Jun. 14, 2012, Bisphosphonic acid derivative and compound thereof labeled with radioactive metal nuclide, Hiroyuki Dozono, Fujifilm RI Pharma Co. Ltd., Tokio, Japón).

40 Los α -H-bisfosfonatos o los α -hidroxibisfosfonatos que contienen N conocidos en el estado de la técnica usan DOTA o NOTA como quelante, estando conjugados los bisfosfonatos geminales a través de un enlace amida al átomo de nitrógeno en la posición C_{3,4} del quelante. Sin embargo, los conjugados de α -H-bisfosfonatos o α -hidroxibisfosfonatos conocidos que contienen N tienen una afinidad muy reducida a la sustancia ósea en comparación con el bisfosfonato geminal. Se supone que la derivatización del respectivo bisfosfonato geminal reduce considerablemente su afinidad. Otros α -hidroxibisfosfonatos N-heteroaromáticos, tal como por ejemplo zoledronato, que presentan una alta afinidad a la sustancia ósea, no podían conjugarse hasta ahora con un quelante bifuncional.

50 La invención tiene el objetivo de proporcionar un fármaco con una acumulación ósea elevada en comparación con el estado de la técnica, en particular en tumores óseos. En este sentido, debe conseguirse la mejor relación de acumulación hueso a sangre y hueso a tejido blando, un rendimiento de unión más alto a tumores óseos, así como una eliminación renal eficaz del fármaco no unido. Dependiendo de la selección del radionúclido, los derivados de bisfosfonatos de acuerdo con la invención deben poder usarse para el diagnóstico por imagen molecular, en particular como diagnóstico por PET, y como agentes para el tratamiento radioisotópico.

55 Este objetivo se soluciona mediante un compuesto V, que comprende un quelante X y uno o varios vectores diana (TV) conjugados con el quelante X de estructura -L₁-R₁-L₂-R₂-L₃-R₃, en la que

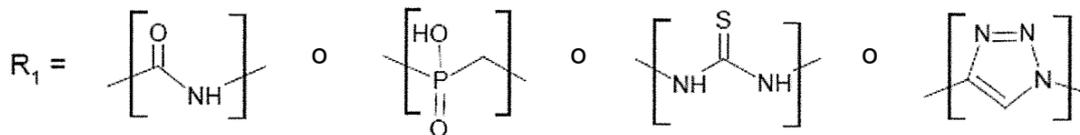
60 L₁ se selecciona del grupo que comprende amida, fosfinato, alquilo, triazol, tiourea, etileno, maleimida, -(CH₂)_k- y -(CH₂CH₂O)_k-, con k = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10,

L₂ se selecciona de -(CH₂)_m- y -(CH₂CH₂O)_m-, con m = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10, y

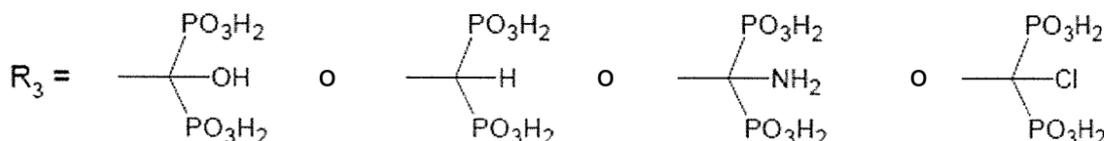
L₃ se selecciona de -(CH₂)_n- y -(CH₂CH₂O)_n-, con n = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10,

65

y



5 R_2 se selecciona del grupo que comprende un residuo: pirrol, piridina, pirimidina, furano, azol, triazol, tetrazol, pirazol, imidazol, oxazol, oxadiazol, tiofeno, tiazol, tiadiazol, azina, oxazina, tiazina, naftaleno, quinolina, cromeno o tiocromeno; y es



10

En general, el término “quelante” o la referencia “X” designa en el presente documento un compuesto que puede complejar un ion metálico. Los quelantes preferentes son compuestos cíclicos opcionalmente dotados de una o varias cadenas laterales. Tales compuestos cíclicos, con o sin cadena(s) lateral(es), se designan también como “ligandos macrocíclicos” o “quelantes macrocíclicos”. Un quelante macrocíclico ilustrativo con cuatro cadenas laterales es DOTA: está constituido por el macrociclo de 12 miembros 1,4,7,10-tetraazaciclododecano sustituido en los cuatro átomos de nitrógeno del macrociclo, o sea en las posiciones 1,4,7 y 10 del macrociclo, con grupos ácido acético: esto es ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7,10-tetraacético.

20

El término “derivado” con respecto a un quelante X se refiere a un compuesto que se diferencia de este quelante X en que al menos un grupo del quelante X se ha sustituido por otro grupo. En relación a un derivado de un quelante puede expresarse de manera sinónima que el derivado se ha “derivado” del quelante. Tal compuesto se designa aquí en relación al quelante X como su derivado. Si en el caso del quelante X se trata de un ligando macrocíclico, entonces se diferencia el derivado del quelante o bien (a) debido a que se ha sustituido al menos un grupo, que es parte constituyente del macrociclo, por otro grupo (por ejemplo puede estar sustituido un grupo metileno por un grupo etileno o a la inversa), y/o (b) debido a que al menos un grupo, que es una cadena lateral o una parte constituyente de una cadena lateral, se ha sustituido por otro grupo (por ejemplo puede estar sustituido un grupo ácido acético por un grupo amida de ácido acético o a la inversa). Se prefieren derivados con una diferencia del tipo (b). Entre éstos se son especialmente preferentes los derivados con una diferencia del tipo (b) sin una diferencia del tipo (a). Un derivado ilustrativo del quelante DOTA es el compuesto DOTAM, en el que todas las cuatro cadenas laterales de grupos ácido acético del DOTA se han sustituido por grupos amida de ácido acético. El derivado es preferentemente incluso un quelante, es decir un compuesto que puede complejar un ion metálico.

25

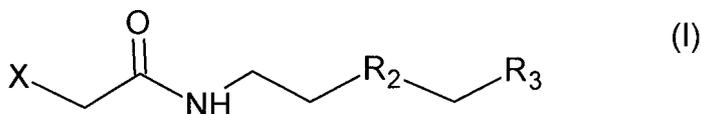
30

35 Formas de realización adecuadas de la invención están caracterizadas porque:

- el quelante X se selecciona del grupo que comprende EDTA (etilendiaminotetraacetato), EDTMP (ácido dietilentriaminopenta(metilenfosfónico)), DTPA (ácido dietilentriaminopentaacético) y sus derivados, DOTA (ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético), DOTAGA (ácido dodeca-1-glutárico-ácido 1,4,7,10-tetraaminotriacético), DOTAM (1,4,7,10-tetraquis(carbamoiilmetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano) y otros derivados de DOTA, TRITA (ácido trideca-1,4,7,10-tetraaminotetraacético), TETA (ácido tetradeca-1,4,8,11-tetraaminotetraacético) y sus derivados, NOTA (ácido nona-1,4,7-triaminotriacético) y sus derivados, tal como por ejemplo NOTAGA (1,4,7-triazaciclono-nano-ácido 1-glutárico-ácido 4,7-acético), NOPO (1,4,7-triazaciclono-nano-ácido 1,4-bis[metilen(hidroximetil)fosfínico]-ácido 7-[metilen(2-carboxietil)fosfínico]), PEPA (ácido pentadeca-1,4,7,10,13-pentaaminopentaacético), HEHA (ácido hexadeca-1,4,7,10,13,16-hexaaminohexaacético) y sus derivados, HBED (hidroxibencil etil diamina) y sus derivados, DEDPA y sus derivados, tal como H2DEDPA (1,2-[[6-(carboxilato)-piridin-2-il]metilamino]etano), DFO (deferoxamina) y sus derivados, deferiprona, CP256 (bis[(3-hidroxi-1,6-dimetil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-ilmetil)amida] de ácido 4-acetilamino-4-{2-[(3-hidroxi-1,6-dimetil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-ilmetil)carbamoiil]etil]heptanodioico) y sus derivados, tal como YM103; TRAP (ácido triazaciclono-nanofosfínico), TEAP (ácido tetraazaciclododecanofosfínico) y sus derivados, AAZTA (ácido 6-amino-6-metilperhidro-1,4-diazepin-N,N,N',N'-tetraacético) y derivados tal como DATA; SarAr (1-N-(4-aminobencil)-3,6,10,13,16,19-hexaazabicyclo[6.6.6]-eicosan-1,8-diamina) y sales de la misma.

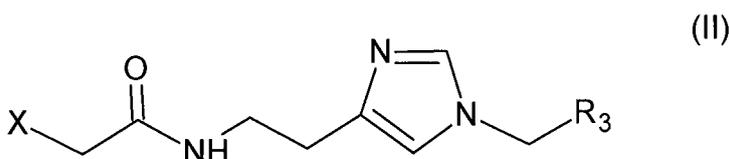
50

- el compuesto V, que presenta una estructura de acuerdo con la fórmula I



5 en la que X designa el quelante y/o

- el compuesto V, que presenta una estructura de acuerdo con la fórmula II



10

en la que X designa el quelante

La invención tiene además el objetivo de proporcionar un fármaco para el tratamiento de enfermedades óseas. Este objetivo se soluciona mediante un fármaco que comprende el compuesto V descrito anteriormente y un isótopo metálico M complejoado con el compuesto V. Preferentemente, el isótopo metálico M se selecciona del grupo que comprende ^{44}Sc , ^{47}Sc , ^{55}Co , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{66}Ga , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{89}Zr , ^{86}Y , ^{90}Y , ^{90}Nb , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In , ^{135}Sm , ^{159}Gd , ^{149}Tb , ^{160}Tb , ^{161}Tb , ^{165}Er , ^{166}Dy , ^{166}Flo , ^{175}Yb , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{213}Bi y ^{225}Ac . Se prefieren especialmente ^{66}Ga , ^{67}Ga , ^{68}Ga y ^{177}Lu .

15

20 En esta invención se prefieren especialmente aquellas combinaciones de un isótopo metálico preferente y/o un quelante X preferente y/o un compuesto V preferente, con un bisfosfonato preferente.

Otro objetivo de la presente invención consiste en proporcionar un procedimiento para la preparación de un fármaco a partir del compuesto V y un isótopo metálico M.

25

Este objetivo se soluciona mediante un procedimiento, que comprende las siguientes etapas:

- (a) proporcionar una solución S que contiene el compuesto V según una de las reivindicaciones 1 a 7;
- (b) proporcionar un isótopo metálico M, tal como por ejemplo $^{68}\text{Ga}(\text{III})$; y
- (c) unir el isótopo metálico M con el compuesto V con formación de un complejo MV del isótopo metálico M con el compuesto V en una solución F.

30

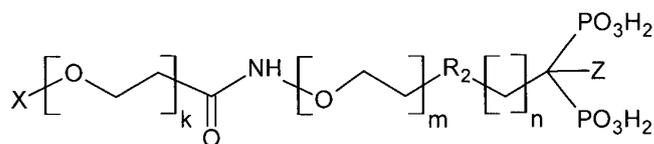
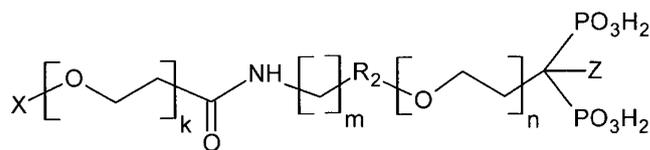
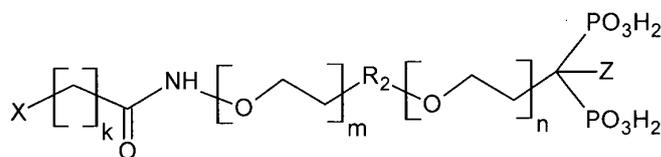
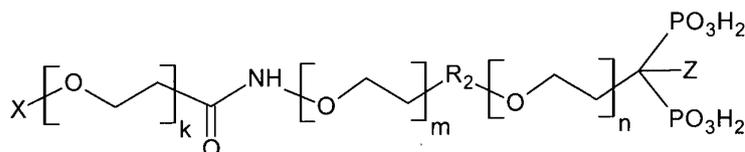
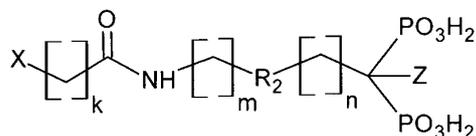
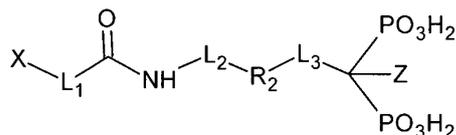
Formas de realización adecuadas del procedimiento de acuerdo con la invención están caracterizadas porque:

- 35 - en la etapa (b) el isótopo metálico M se proporciona en solución;
- en la etapa (b) se proporciona un generador de radionúclidos con un núcleo madre y un isótopo metálico M formado por desintegración del núcleo madre y en la etapa (c) el isótopo metálico M con la solución S se separa del núcleo madre;
- en la etapa (b) el isótopo metálico M está contenido en un intercambiador iónico y en la etapa (c) el isótopo metálico M con la solución S se eluye por el intercambiador iónico;
- 40 - en la etapa (b) el isótopo metálico M está contenido en un intercambiador iónico y en la etapa (c) el isótopo metálico M con un disolvente E se eluye por el intercambiador iónico, para obtener una solución ME que contiene el isótopo metálico M, y la solución ME se mezcla con la solución S para obtener la solución F con el complejo MV;
- en la etapa (c) antes de la elución del isótopo metálico M, se lava el intercambiador iónico con uno o varios disolventes para eliminar impurezas;
- 45 - el intercambiador iónico es un intercambiador catiónico;
- el intercambiador iónico como componente eficaz comprende resina de poli(estireno-co-divinilbenceno) sulfonada, conteniendo la resina de poli(estireno-co-divinilbenceno) divinilbenceno en una cantidad del 2 al 20 mol% con respecto a un 100 mol% de unidades monoméricas de estireno y divinilbenceno;
- 50 - la solución F a continuación de la etapa (c) se filtra y/o se neutraliza;
- la etapa (c) finaliza en el intervalo de 6 s a 5 min, en el intervalo de 6 s a 3 min, en el intervalo de 6 s a 2 min o preferentemente en el intervalo de 6 s a 1 min;
- la etapa (c) se realiza a una temperatura de 10 a 95 °C, de 10 a 90 °C, de 10 a 40 °C o preferentemente de 10 a 30 °C;
- 55 - en la etapa (b) se usa un generador de radionúclidos, comprendiendo el generador de radionúclidos un núcleo

madre adsorbido en una columna cromatográfica, tal como por ejemplo ^{68}Ge , y eluyéndose un núcleo hijo formado mediante desintegración del núcleo madre, tal como por ejemplo ^{68}Ga , de la columna cromatográfica;

- y/o
- en la etapa (b) se usa un generador de radionúclidos, conteniendo el generador de radionúclidos una solución con un núcleo madre, tal como por ejemplo ^{90}Sr y eluyéndose un núcleo hijo generado mediante desintegración del núcleo madre, tal como por ejemplo ^{90}Y , de la solución.

El compuesto V de acuerdo con la invención comprende un quelante X y uno o varios vectores diana conjugados con el quelante X de la estructura $-\text{L}_1-\text{R}_1-\text{L}_2-\text{R}_2-\text{L}_3-\text{R}_3$. En particular, el compuesto V presenta una de las siguientes estructuras:



con

15 $k = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ o 10 ;

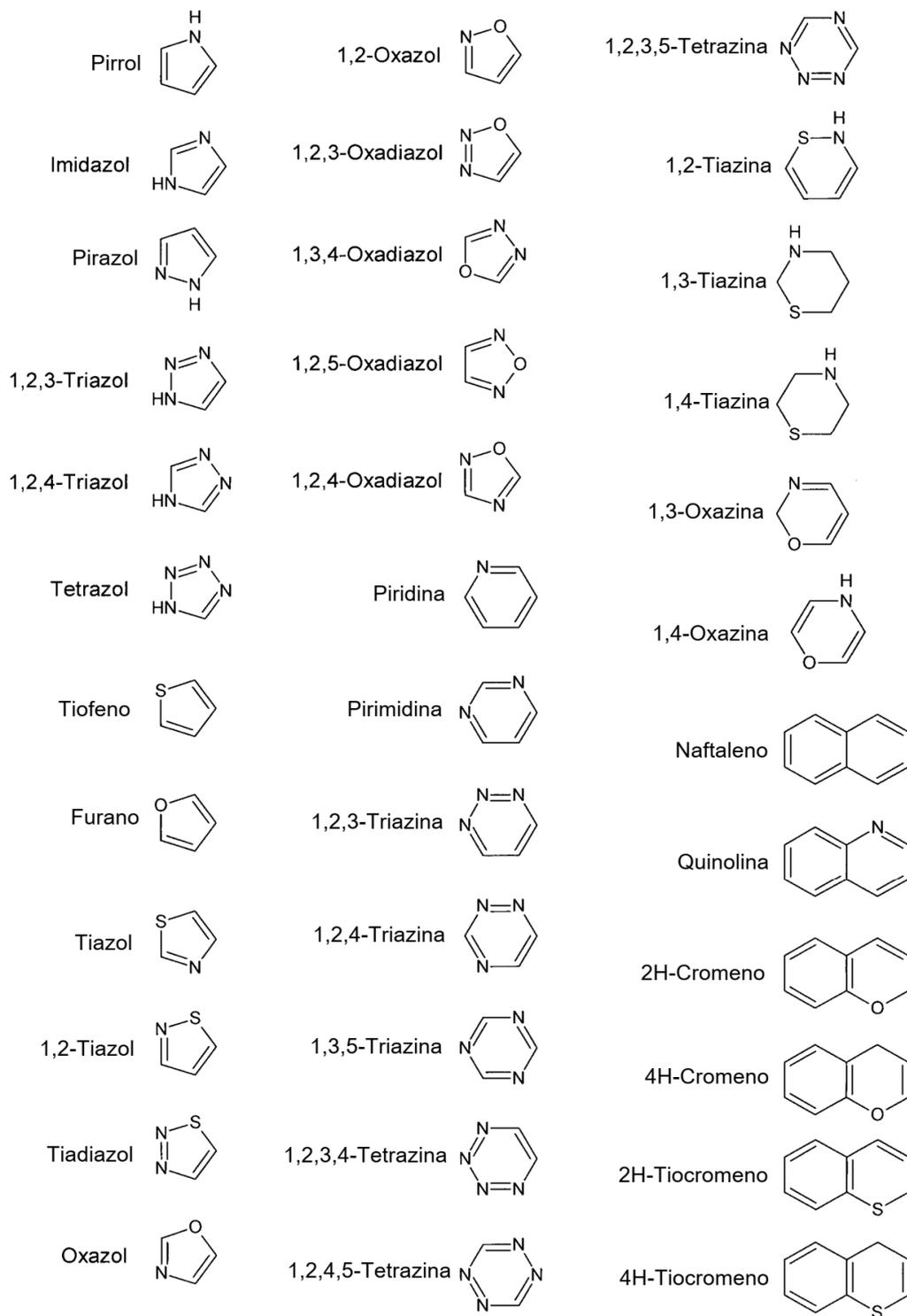
$m = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ o 10 ;

$n = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ o 10 ; y

20

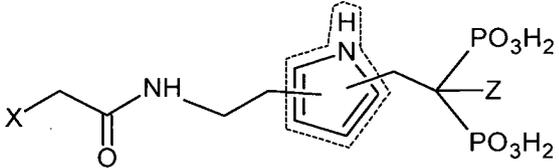
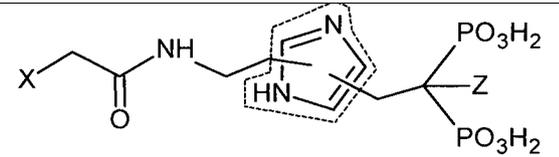
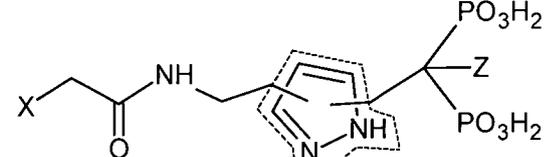
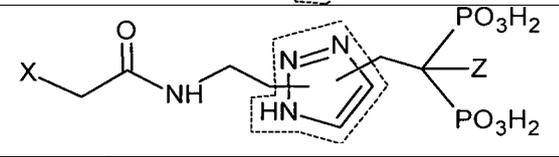
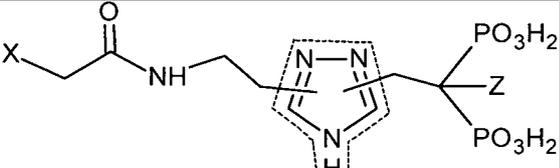
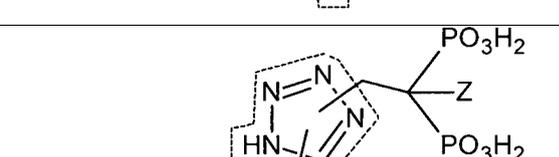
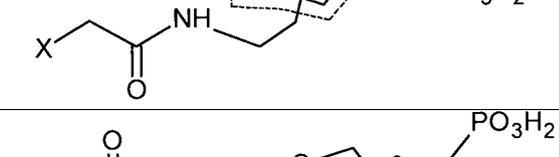
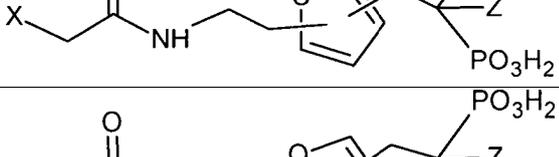
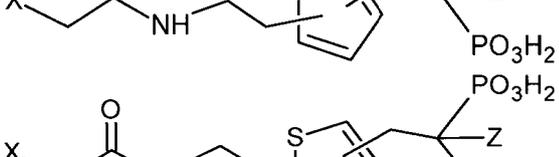
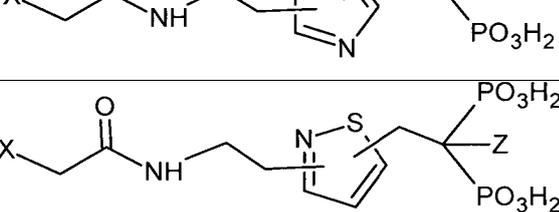
$Z = \text{OH}, \text{H}, \text{NH}_2$ o Cl .

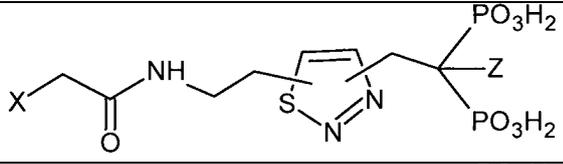
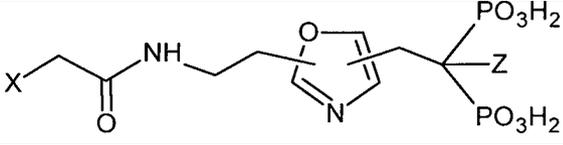
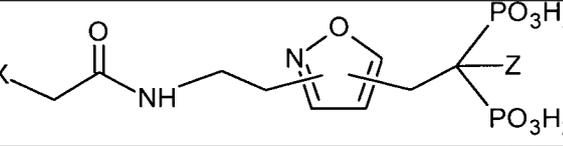
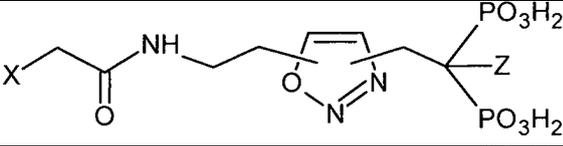
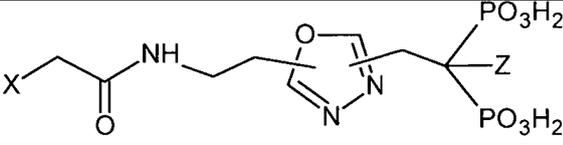
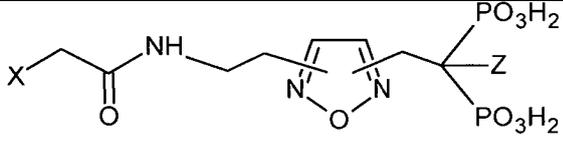
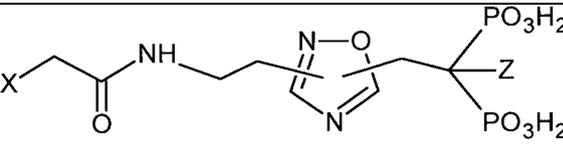
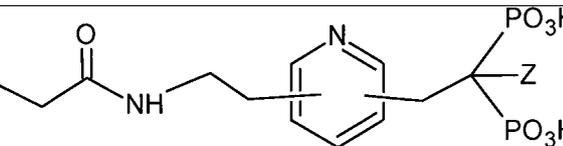
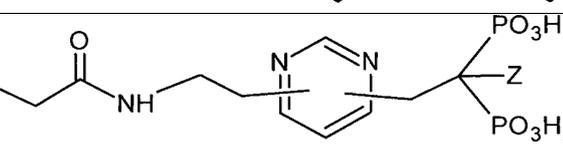
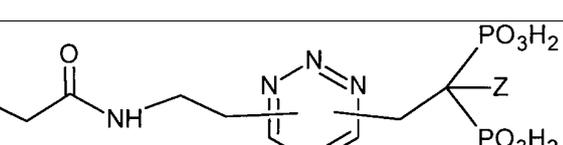
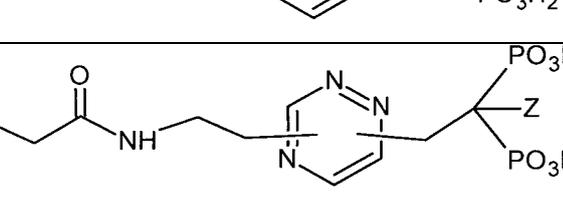
R_2 se selecciona preferentemente del grupo que comprende los grupos de moléculas:

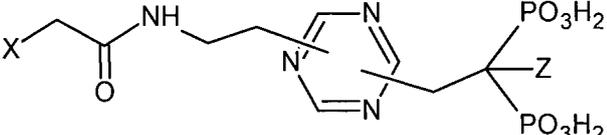
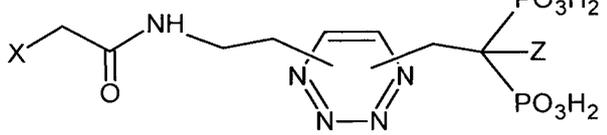
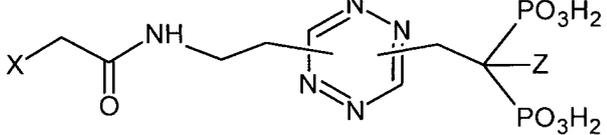
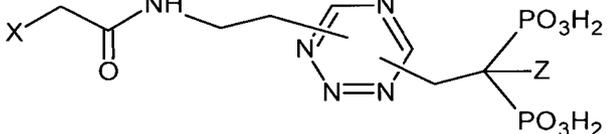
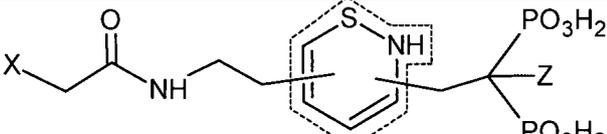
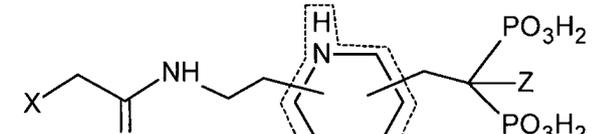
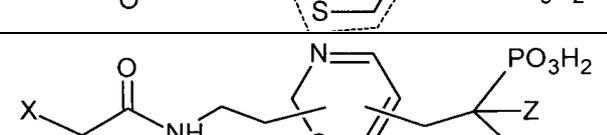
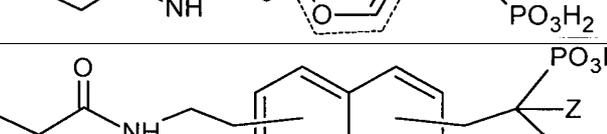


e isómeros de las moléculas mencionadas anteriormente.

- 5 De manera correspondiente, el compuesto V de acuerdo con la invención tiene una estructura idéntica o análoga a los compuestos mostrados a continuación, estando indicada en cada caso la molécula de la que se deriva el grupo R₂:

Molécula de la que se deriva R ₂	Compuesto V	N.º de estructura
Pirrol		(IV)
Imidazol		(V)
Pirazol		(VI)
1,2,3-Triazol		(VII)
1,2,4-Triazol		(VIII)
Tetrazol		(IX)
Tiofeno		(X)
Furano		(XI)
Tiazol		(XII)
1,2-Tiazol		(XIII)

Molécula de la que se deriva R ₂	Compuesto V	N.º de estructura
Tiadiazol		(XIV)
Oxazol		(XV)
1,2-Oxazol		(XVI)
1,2,3-Oxadiazol		(XVII)
1,3,4-Oxadiazol		(XVIII)
1,2,5-Oxadiazol		(XIX)
1,2,4-Oxadiazol		(XX)
Piridina		(XXI)
Pirimidina		(XXII)
1,2,3-Triazina		(XXIII)
1,2,4-Triazina		(XXIV)

Molécula de la que se deriva R ₂	Compuesto V	N.º de estructura
1,3,5-Triazina		(XXV)
1,2,3,4-Tetrazina		(XXVI)
1,2,4,5-Tetrazina		(XXVII)
1,2,3,5-Tetrazina		(XXVIII)
1,2-Tiazina		(XXIX)
1,3-Tiazina		(XXX)
1,4-Tiazina		(XXXI)
1,3-Oxazina		(XXXII)
1,4-Oxazina		(XXXIII)
Naftaleno		(XXXIV)

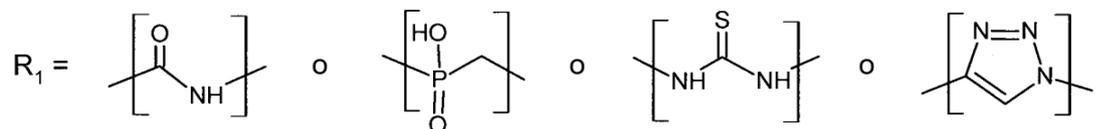
Molécula de la que se deriva R ₂	Compuesto V	N.º de estructura
Quinolina		(XXXV)
2H-Cromeno		(XXXVI)
4H-Cromeno		(XXXVII)
2H-Tiocromeno		(XXXVIII)
4H-Tiocromeno		(XXXIX)

5 En algunos de los compuestos o fórmulas estructurales de acuerdo con la invención mostrados anteriormente, el grupo R₂ está bordeado con una línea discontinua, que representa un matiz de Markush e indica que cada uno de los posibles sitios de unión del grupo R₂ se usa para la unión entre R₂ y el grupo R₃ o bien -L₃-R₃ (es decir el bisfosfonato) así como para la unión entre R₂ y el grupo R₁ o bien -R₁-L₂-. En particular pueden estar unidos los grupos -R₁-L₂- y/o -L₃-R₃ también a través de un átomo de nitrógeno de los sustituyentes NH del grupo R₂, sustituyendo el enlace al átomo de hidrógeno del sustituyente NH.

10 En las fórmulas estructurales mencionadas anteriormente es:

L₁ = -(CH₂)_k- con k = 1;
 L₂ = -(CH₂)_m- con m = 2;
 L₃ = -(CH₂)_n- con n = 1; y
 Z = OH, H, NH₂ o Cl.

15 En el contexto de la invención están previstos además compuestos, en los que

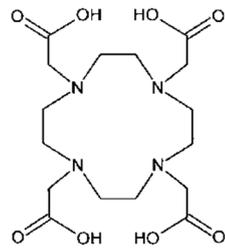


20 L₁ se selecciona del grupo que comprende un resto amida, fosfinato, alquilo, triazol, tiourea, etileno, maleimida y -(CH₂)_k- o -(CH₂CH₂O)_k-, con k = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10;

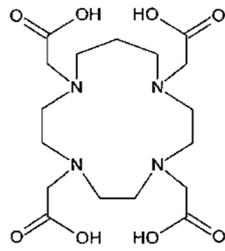
L₂ = -(CH₂)_m- o -(CH₂CH₂O)_m-, con m = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10; y

L₃ = -(CH₂)_n- o -(CH₂CH₂O)_n-, con n = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10.

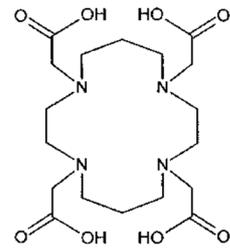
A continuación se muestra la estructura base de algunos de los quelantes X de acuerdo con la invención.



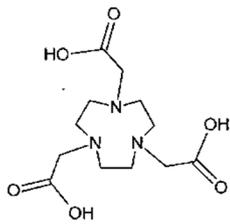
DOTA



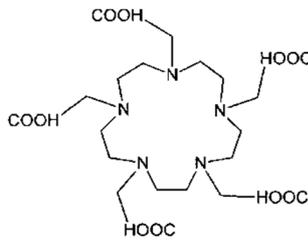
TRITA



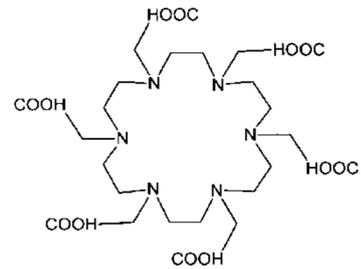
TETA



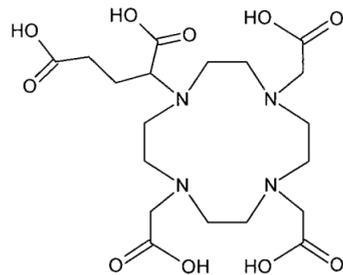
NOTA



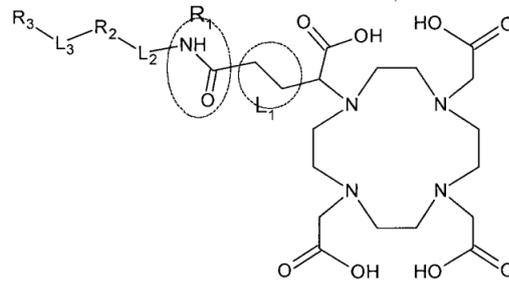
PEPA



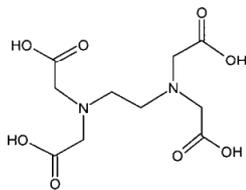
HEHA



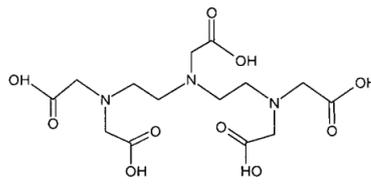
DOTAGA



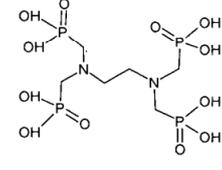
DOTAGA-L₁-R₁-L₂-R₂-L₃-R₃



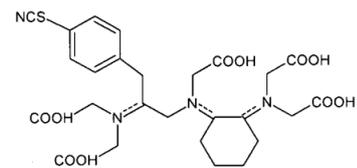
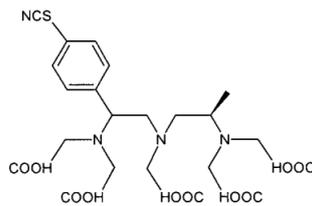
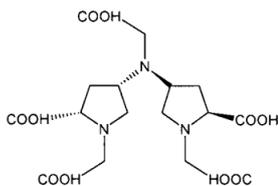
EDTA



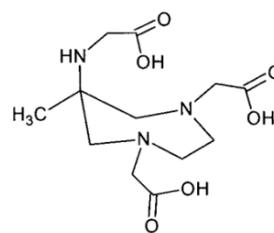
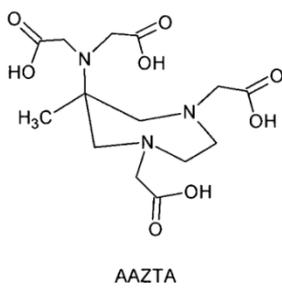
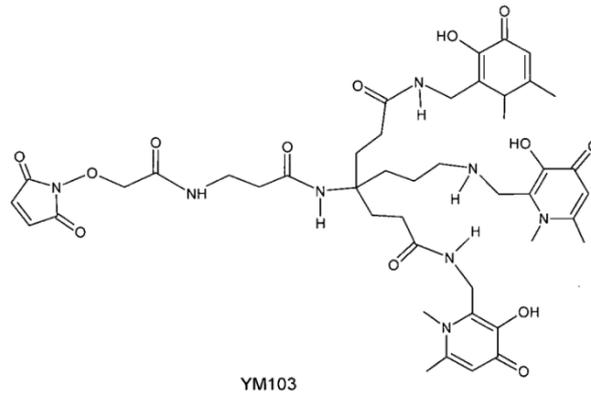
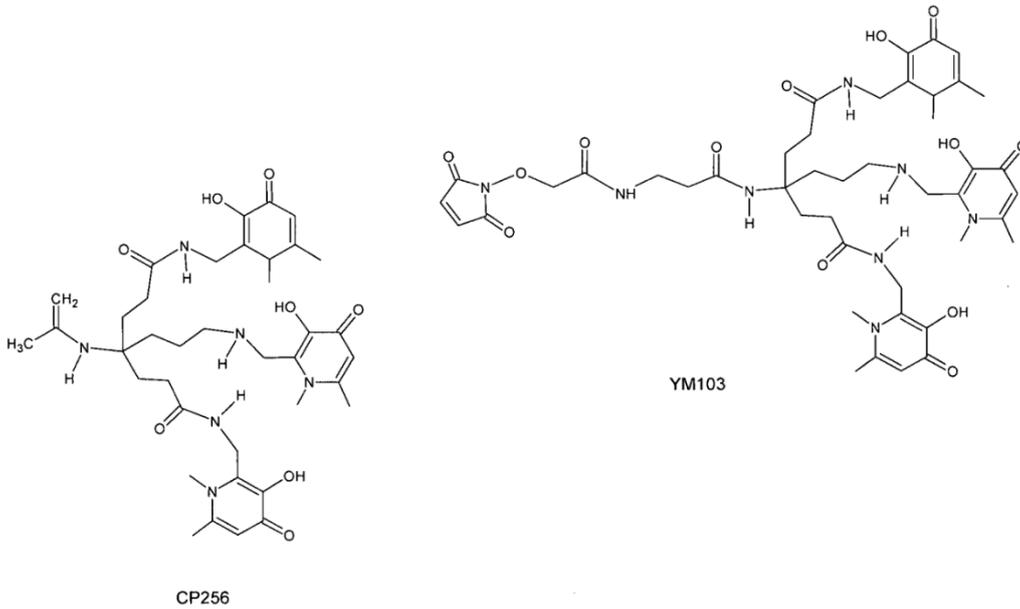
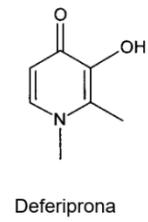
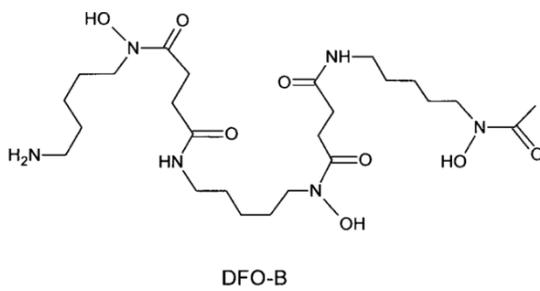
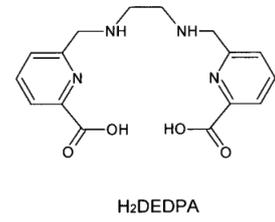
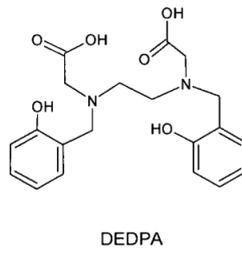
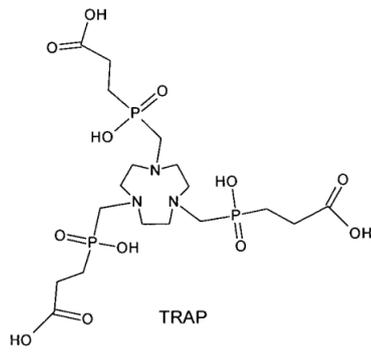
DTPA



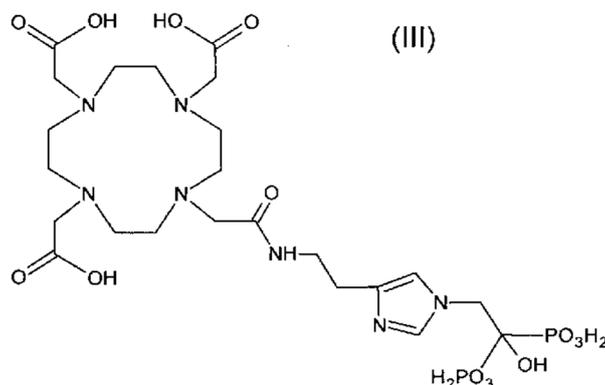
EDTMP



Derivados estabilizados de DTPA



Un compuesto V especialmente preferente de acuerdo con la invención es DOTA^{ZOL}, con la fórmula estructural III



5 Un compuesto V también especialmente preferente de acuerdo con la invención es DOTAM^{ZOL}.

Los fármacos que se basan en DOTA^{ZOL} del tipo [M]DOTA^{ZOL}, tal como por ejemplo [⁶⁸Ga]DOTA^{ZOL} y [¹⁷⁷Lu]DOTA^{ZOL} así como todos los derivados que se derivan de éstos (por ejemplo derivados a base de DOTAM) pueden prepararse de manera eficaz y son estables químicamente y en condiciones fisiológicas. En las fórmulas estructurales mencionadas anteriormente la complejación del isótopo metálico M se simboliza mediante corchetes.

Esta invención se refiere también a dispositivos para la preparación de un radiofármaco.

15 La figura 3 muestra esquemáticamente un primer dispositivo 1 para la preparación de un radiofármaco a partir del compuesto V de acuerdo con la invención y un radioisótopo metálico M, que preferentemente se selecciona de ⁶⁶Ga, ⁶⁷Ga y ⁶⁸Ga. El dispositivo 1 comprende un generador de radionúclido 10 con una columna 12 cromatográfica en la que se adsorbe un núclido madre metálico, tal como ⁶⁸Ge, y un dispositivo de elución 11 para la elución de un núclido hijo M generado mediante desintegración del núclido madre, tal como ⁶⁸Ga, de la columna 12 cromatográfica con un disolvente adecuado. El dispositivo de elución 11 comprende, por ejemplo, un recipiente de almacenamiento para el disolvente y una bomba. Los distintos componentes del dispositivo 1 están conectados entre sí a través de conducciones fluidas, que están designadas en la figura 3 de manera continua con el número de referencia 9. La salida de la columna 12 cromatográfica está conectada a través de una conducción fluida y una primera válvula 13 de varias vías con la entrada de un intercambiador iónico 14. El intercambiador iónico 14 comprende preferentemente resina de poli(estireno-co-divinilbenceno) sulfonada como componente activo, comprendida la resina de poli(estireno-co-divinilbenceno) divinilbenceno en una cantidad del 2 al 20 mol%, basándose en un 100 mol% de unidades monoméricas de estireno y divinilbenceno. El núclido hijo M eluido de la columna 12 cromatográfica se adsorbe en el intercambiador iónico 14, mientras que el núclido madre igualmente eluido no se adsorbe y se conduce prácticamente de manera completa a través de una segunda válvula 15 de varias vías a un recipiente de recogida 16.

20 El dispositivo 1 comprende preferentemente otros dispositivos de elución 21, 22, 23, que están conectados a través de conducciones fluidas y la primera válvula 13 de varias vías con la entrada del intercambiador iónico 14. Los dispositivos de elución 21, 22, 23 sirven para la purificación del intercambiador iónico 14 o bien del núclido hijo M adsorbido en el intercambiador iónico 14. En particular se separan por medio de los dispositivos de elución 21, 22, 23 residuos que proceden del generador de radionúclido 10, tal como el núclido madre, Fe^{III}, Zn^{II} y Ti^{IV}. El uno o varios materiales eluidos o bien disolventes, que abandonan el intercambiador iónico 14, se conducen igualmente a través de la segunda válvula 15 de varias vías al recipiente de recogida 16.

30 Otro dispositivo de elución 30, que está conectado a través de una conducción fluida y la primera válvula 13 de varias vías con la entrada del intercambiador iónico 14, se usa para la elución del núclido hijo M purificado del intercambiador iónico 14. El material eluido con el núclido hijo M se conduce a través de la segunda válvula 15 de varias vías a un recipiente de reacción 17. El recipiente de reacción 17 está equipado preferentemente con un dispositivo de calefacción 17A eléctrico. Desde un recipiente de almacenamiento 40 se conduce una solución que contiene el compuesto V de acuerdo con la invención al recipiente de reacción 17, de manera que se inicia la complejación del núclido hijo M con el compuesto V. Tras finalizar la complejación se conduce el compuesto VM marcado radioactivamente, es decir el radiofármaco que está constituido por el compuesto V y el núclido hijo M ligado, a través de un filtro 18 opcional a un recipiente de producto 19, donde dado el caso se neutraliza con una solución alimentada desde el recipiente de almacenamiento 50.

45 La figura 4 muestra un segundo dispositivo 2 para la preparación de un radiofármaco a partir del compuesto V de acuerdo con la invención y un radioisótopo metálico M, que preferentemente se selecciona de ⁶⁶Ga, ⁶⁷Ga y ⁶⁸Ga. En la figura 4, los números de referencia que coinciden con la figura 3 designan componentes con la misma función. El

- segundo dispositivo 2 se diferencia del dispositivo 1 en que una solución que contiene el compuesto V de acuerdo con la invención precedente de un dispositivo de elución 43 está conectada a través de una conducción fluida y una válvula 13 de varias vías con la entrada de un intercambiador iónico 14. La solución con el compuesto V se alimenta directamente al intercambiador iónico 14, eluyéndose y complejándose al mismo tiempo el núcleo hijo M. Desde el intercambiador iónico 14 se conduce el material eluido con el compuesto V de acuerdo con la invención y el radioisótopo metálico M a través de la válvula 15 de varias vías y un filtro 18 opcional en un recipiente de producto 19. En casos en los que el compuesto V de acuerdo con la invención compleja de manera eficaz y estable al núcleo hijo M, puede prepararse de manera rápida y eficaz el radiofármaco por medio del dispositivo 2.
- Las figuras 3 y 4 muestran dispositivos especiales con un generador de radionúclidos y un intercambiador iónico. Sin embargo, no siempre es necesario un intercambiador iónico separado. Más bien es conveniente para numerosas aplicaciones usar el intercambiador iónico como adsorbedor en el generador de radionúclidos.
- En otros casos de aplicación o bien en otras formas de realización no es necesario ni un generador de radionúclidos ni un intercambiador iónico. En estos casos de aplicación o bien formas de realización se facilita el isótopo metálico o bien radioisótopo metálico en una solución.

Usos médicos y otros usos relacionados

- La presente invención se refiere también al uso de un compuesto V de acuerdo con la invención como precursor de marcaje para la preparación de un medicamento o de un fármaco. La invención se refiere también al uso de un fármaco de este tipo en un procedimiento de diagnóstico por imagen mediante tomografía por emisión de positrones o tomografía computarizada por emisión de fotones simples. El fármaco de acuerdo con la invención es adecuado para su uso en un procedimiento de tratamiento o de terapia. En particular, es adecuado de acuerdo con la invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento de enfermedades óseas y tumores óseos. Tales procedimientos comprenden, en particular, procedimientos para el uso del fármaco en el tratamiento de enfermedades de metástasis óseas no manifestadas. Estos procedimientos comprenden preferentemente la acumulación en la célula tumoral, para inhibir la farnesil-pirofosfato-sintasa (FPPS). Otros procedimientos médicos y usos del fármaco de acuerdo con la invención comprenden la obtención de imágenes de procesos farmacocinéticos, tal como enfermedades cardíacas, por medio de tomografía por emisión de positrones o tomografía computarizada por emisión de fotones simples. El fármaco puede usarse también *in vivo* o *ex vivo* como aditivo en sustancia ósea sintética, en cemento óseo o en implantes óseos.
- La invención se refiere además al uso de un compuesto V de acuerdo con la invención en unión con un isótopo metálico M, tal como gadolinio, para la preparación de un fármaco, seleccionándose el isótopo metálico M preferentemente entre los isótopos ^{44}Sc , ^{47}Sc , ^{55}Co , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{66}Ga , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{89}Zr , ^{86}Y , ^{90}Y , ^{90}Nb , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In , ^{135}Sm , ^{159}Gd , ^{149}Tb , ^{160}Tb , ^{161}Tb , ^{165}Er , ^{166}Dy , ^{166}Ho , ^{175}Yb , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{213}Bi y ^{225}Ac .
- El fármaco de acuerdo con la invención puede prepararse para el diagnóstico por imagen por tomografía de resonancia magnética (tomografía por resonancia magnética nuclear) u obtención de imágenes ópticas. Una preparación de este tipo puede comprender proporcionar el fármaco en un kit que comprende el fármaco así como unas instrucciones de uso.
- En ensayos *in vitro*, los fármacos a base de DOTA^{ZOL} del tipo [M]DOTA^{ZOL} así como sus derivados (por ejemplo derivados a base de DOTAM) muestran una afinidad a hidroxiapatita que supera con creces la afinidad de los radiofármacos conocidos que contienen radioisótopos metálicos M trivalentes.
- En estudios *in vivo*, los radiofármacos del tipo [M]DOTA^{ZOL} así como sus derivados (por ejemplo derivados a base de DOTAM) muestran una unión esencialmente mejor al hueso que los radiofármacos conocidos que contienen radioisótopos metálicos M trivalentes. Además [M]DOTA^{ZOL} y sus derivados (por ejemplo derivados a base de DOTAM) se caracterizan por una relación de acumulación favorable hueso a sangre y hueso a tejido blando. Esto se ilustra, por ejemplo, en la figura 6.
- Los radiofármacos del tipo [M]DOTA^{ZOL}, así como sus derivados (por ejemplo derivados a base de DOTAM) no demuestran, en comparación con $^{223}\text{RaCl}_2$ (Xofigo®), ninguna acumulación en el intestino y son eliminados rápidamente por los riñones.
- Los radiofármacos del tipo [M]DOTA^{ZOL} así como sus derivados (por ejemplo derivados a base de DOTAM) muestran, en comparación con marcadores de PSMA (PSMA = Prostate Specific Membrane Antigen) en la actualidad especialmente exitosos, una acumulación claramente más intensa en metástasis óseas en el mismo paciente (factores 2 a 8) y al mismo tiempo una acumulación significativamente reducida en órganos sanos (véase el ejemplo 9). De manera correspondiente, son superiores los radiofármacos en el diagnóstico por la imagen de la clase [^{68}Ga]DOTA^{ZOL} (así como derivados del mismo, por ejemplo derivados a base de DOTAM, tal como [^{68}Ga]DOTAM^{ZOL}) a los marcadores conocidos.
- Análogamente, son superiores los radiofármacos de la clase [^{177}Lu]DOTA^{ZOL} (así como derivados del mismo, por

ejemplo derivados a base de DOTAM, tal como [^{177}Lu]DOTAM^{ZOL}) en su acción terapéutica a los marcadores conocidos a base de radioisótopos metálicos trivalentes. Los primeros estudios clínicos demuestran la alta selectividad del compuesto [^{177}Lu]DOTA^{ZOL}, véase la Figura 5.

- 5 Debido a su acumulación eficaz y selectiva en tumores óseos, así como a su tiempo de permanencia terapéuticamente insignificante en los otros órganos, los radiofármacos de la clase [^{177}Lu]DOTA^{ZOL} (así como derivados del mismo, por ejemplo derivados a base de DOTAM, tal como [^{177}Lu]DOTAM^{ZOL}) abren una alternativa a la costosa terapia con ^{223}Ra de tumores óseos. El tratamiento de tumores óseos con ^{223}Ra presenta inconvenientes considerables, tales como
- 10 (i) dosis y eficacia terapéutica limitada debido a la acción hematotóxica y acumulaciones de ^{223}Ra en intestino, bazo y hígado;
- (ii) manipulación y dimensión de la dosis problemática así como medidas preventivas de seguridad costosas para el trato con ^{223}Ra ; y
- 15 (iii) impurificación química mediante ^{225}Ac , que requiere etapas de purificación costosas adicionales y dificultan considerablemente la aplicación de ^{223}Ra .

Además se ofrece DOTA^{ZOL} marcado con ^{177}Lu (así como derivados del mismo, por ejemplo derivados a base de DOTAM, tal como [^{177}Lu]DOTAM^{ZOL}) para un tratamiento claramente más potente de las metástasis óseas tras enfermedad de la próstata que los derivados de ^{177}Lu -PSMA discutidos de manera intensa actualmente. En comparación con éstos, ha de esperarse una acumulación claramente más intensa en metástasis óseas en el mismo paciente en factores superiores a 2 – y, con ello, una dosimetría terapéuticamente superior - al mismo tiempo con una acumulación significativamente reducida – y, con ello, una carga corporal más baja en órganos sanos.

20

Ejemplos

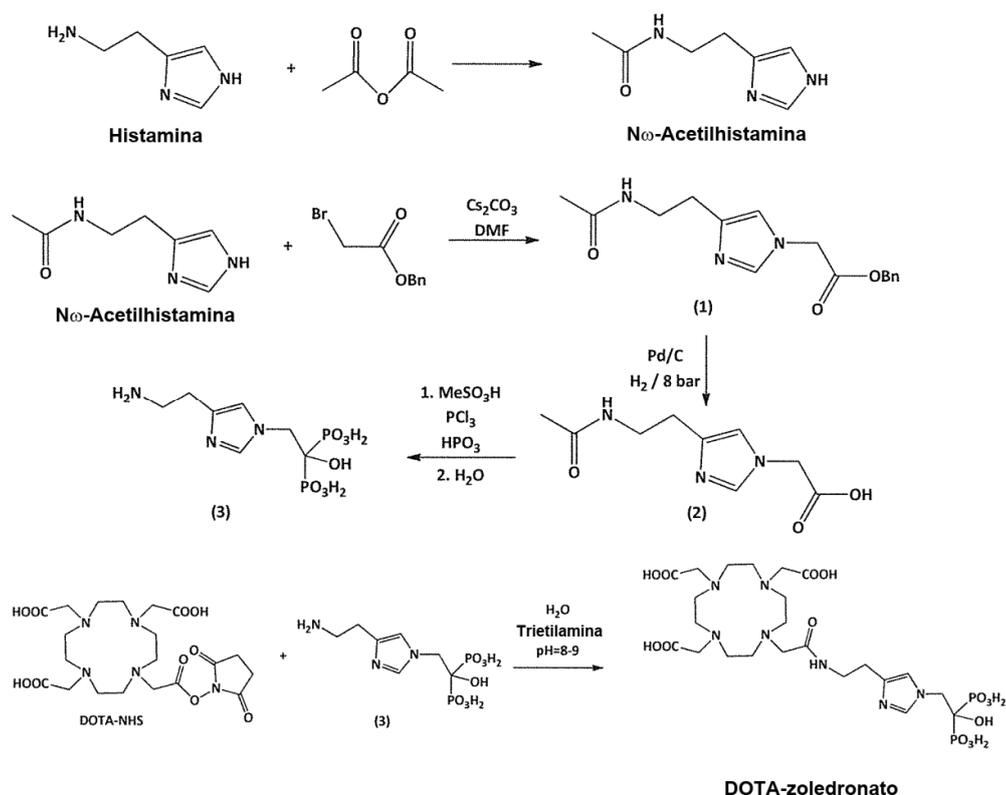
25 Los siguientes ejemplos ilustran formas de realización y elementos de la presente invención. Cuando en los ejemplos se describe DOTA o su reacción o uso, entonces puede usarse como alternativa - en lugar del quelante DOTA - el quelante DOTAM (1,4,7,10-tetraquis(carbamoilmetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano).

30 Ejemplo 1: Síntesis del compuesto DOTA^{ZOL} Instrumentos usados y productos químicos

ESI-EM: Espectrofotómetro CL/EM Agilent Technologies 6130 Quadrupole o espectrofotómetro Finnigan MAT-95. Espectrómetro RMN: Bruker 600 (Bruker BioSpin AG, Fällanden, Suiza). DC o bien Radio-DC: sílice Merck sobre lámina de aluminio, eluyente: citrato 0,1 M pH = 4 o acetilacetona:acetona: HCl conc. (10:10:1). Detector: Canberra Packard Instant Imager. Radio-HPLC: Waters-system 1525, Columna: MultoKrom (CS-Chromatographie) RP18, 5 μ , 250 x 4 mm. eluyente: A(citrato de tetrabutilamonio 10 mM pH = 4,5), B(acetonitrilo). Gradiente 1 ml/min de 70(A):30(B) hasta 20(A):80(B). Detector: Berthold Technologies (Dresden). Generador de $^{68}\text{Ga}/^{68}\text{Ge}$: Eckert & Ziegler AG (Berlín). ^{177}Lu (III) en HCl 0,05 M: itm AG (Múnich). μPET : Siemens Focus 120. Los datos de PET se procesaron con Pmod-Software y reconstrucción OSEM 2D. La radiactividad en muestras de tejido se corrigió por desintegración con un Auto-Gamma-Counter (WIZARD2, Perkin Eimer, Alemania).

35

40



A partir de histamina se preparó con ayuda de anhídrido acético la N- ω -acetilhistamina primaria como compuesto de partida. El compuesto puede obtenerse comercialmente (Sigma-Aldrich), sin embargo puede sintetizarse también según instrucciones bibliográficas conocidas de van der Merwe et al. Hoppe-Seyler's Zeitschrift für Physiologische Chemie, 177, 1928, 305. El éster de DOTA-NHS puede obtenerse igualmente de manera comercial, sin embargo pueden sintetizarse también según las siguientes instrucciones bibliográficas de Rasaneh et al. Nucl. Med. Biol., 36, 2009, 363-369.

Puede usarse como alternativa - en lugar del quelante DOTA - el quelante DOTAM (1,4,7,10-tetraquis(carbamoilmetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano), que igualmente puede obtenerse comercialmente o puede sintetizarse de manera correspondiente.

1-(Acetato de bencilo) 4-(etilacetamida)-imidazol (1)

Se disuelve N- ω -acetilhistamina 1 g (6,53 mmol) en 50 ml de DMF seco y se añaden 4,4 g (13 mmol) de carbonato de cesio. La solución se agita bajo atmósfera de argón y enfriamiento con hielo. Se disuelven 2,2 g (13 mmol) de bromoacetato de bencilo en 50 ml de DMF seco para añadirse lentamente a la suspensión. La mezcla se agita durante 12 horas antes de que se añada carbón activo. A continuación se separan por filtración los sólidos y se separa el disolvente a vacío. El producto bruto se recrystaliza en acetato de acetilo y se obtienen 1,14 g (58 %) del 1-(acetato de bencilo) 4-(etilacetamida)-imidazol (1) como un sólido débilmente amarillo.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,97 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-CO}$), 2,76 (t, $\text{JH} = 6,3$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3,53 (q, $\text{JH} = 6,0$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 4,70 (s, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CO}$), 5,22 (s, 2H, $\text{Bn-CH}_2\text{-CO}$), 6,53 (sa, 1H, NH), 6,75 (d, $\text{JH} = 1,3$ Hz, imidazol-H), 7,39 (m, 5H, bencilo), 7,44 (d, $\text{JH} = 1,3$ Hz, ^1H , imidazol-H). FD-EM(+): calcd 301,14 obsd 302,3 ($\text{M} + \text{H}^+$), 603,2 ($2\text{M} + \text{H}^+$).

1-(1-Hidroxietano-1,1-bis(ácido fosfónico)) 4-(etilamin)imidazol (3)

Se disuelven 300 mg (1 mmol) de (1) en 20 ml de metanol seco y se añade Pd/C (10% en peso). La suspensión se agita bajo atmósfera de hidrógeno (5 bar) durante 12 horas. Tras la eliminación del disolvente y de los sólidos se hizo reaccionar posteriormente de manera directa el ácido desprotegido (2) (208 mg, 98%). Se añadieron 1 ml de ácido metanosulfónico y 164 mg (2 eq.) de ácido fosforoso con agitación. La mezcla se calentó hasta 75°C y se añadieron gota a gota lentamente 300 mg (2,2 eq.) de tricloruro de fósforo bajo atmósfera de gas protector. Tras 12 horas se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se mezcló con 2 ml de agua helada. A continuación se calentó la solución durante 24 horas bajo reflujo. Tras la adición de carbón activo, se separaron por filtración todos los sólidos y se añadió gota a gota una solución de hidróxido de sodio concentrada, hasta que empezó a precipitar un sólido blanco. Para completar la precipitación se almacenó la suspensión durante 24 horas a 4 °C. En la etapa final se

recristaliza el sólido obtenido en agua en ebullición y se obtienen 88,6 mg (28%) del hidroxibisfosfonato (3) mencionado anteriormente.

5 $^1\text{H-RMN}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$, 300 MHz): δ 2,46 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 2,66 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 4,28 (m, 2H, N- CH_2 -fosfonato), 6,89 (s, 1H, imidazol-H), 7,54 (s, 1H, imidazol-H). $^{31}\text{P-RMN}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$, 162,05 MHz): δ 14,4. ESI-EM(+): cald 315,04 obsd 316,05 (M + H^+), 338,04 (M + Na^+).

DOTAZOL

10 Se suspenden 15,75 mg (0,05 mmol) de (3) en 1 ml de agua y se añade trietilamina (TEA), hasta que se hayan disuelto todos los sólidos. Se añaden gota a gota 38 mg (0,05 mmol) de éster de DOTA-NHS disueltos en 0,5 ml de agua lentamente a la solución de bisfosfonato. La mezcla de reacción se agita a 50 °C durante 24 horas. El valor de pH se controla de manera regular y se mantiene entre 8 y 9 mediante adición de TEA. El producto bruto se separa mediante HPLC preparativa (Phenomenex Synergy Hydro-RP 80, 10 μ , 250 x 30 mm, eluyente: H_2O + 0,1% de TFA) de los productos de partida. En la segunda etapa se purifica posteriormente el producto bruto mediante extracción de fase sólida (fase NH_2 , Merck LiChroprep NH_2). El producto se eluye tras el lavado de la fase sólida con agua/metanol/agua mediante una solución de H_2O + 2% de TFA de la fase sólida. Tras la liofilización se obtienen 5,6 mg (15,7%) de un sólido blanco.

20 $^1\text{H-RMN}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$, 300 MHz): δ 2,42 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 2,61 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 2,9-3,5 (b, 16H, ciclos- CH_2), 3,75 (sa, 8H, $-\text{CH}_2\text{-CO}$), 4,55 (m, 2H, N- CH_2 -fosfonato), 7,28 (s, 1H, imidazoles-H), 8,54 (s, 1H, imidazol-H). $^{31}\text{P-RMN}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$, 162,05 MHz): δ 14,3. ESI-EM(+): cald 701,2 obsd 702,5 (M + H^+), 351,1 (M + 2H^+).

25 Puede usarse como alternativa, en lugar del quelante DOTA, el quelante DOTAM (1,4,7,10-tetraquis(carbamoilmetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano).

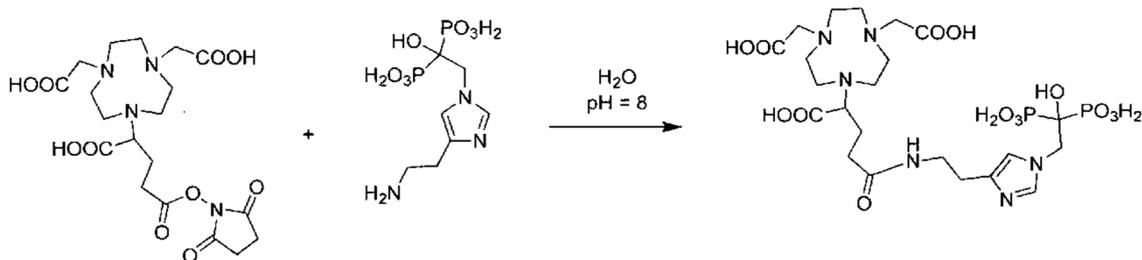
Ejemplo 2: Síntesis de ^{68}Ga]DOTAZOL

30 Se disuelven 25 nmol de DOTAZOL en 500 μl de tampón de acetato de sodio (0,5 M, pH = 4) y se mezclan con 400 μl de solución de ^{68}Ga (III). La mezcla se calienta durante 15 min a 98 °C. A continuación se esteriliza por filtración la solución de reacción. La pureza radioquímica se determinó mediante cromatografía de capa fina y HPLC en más del/igual al 95 %.

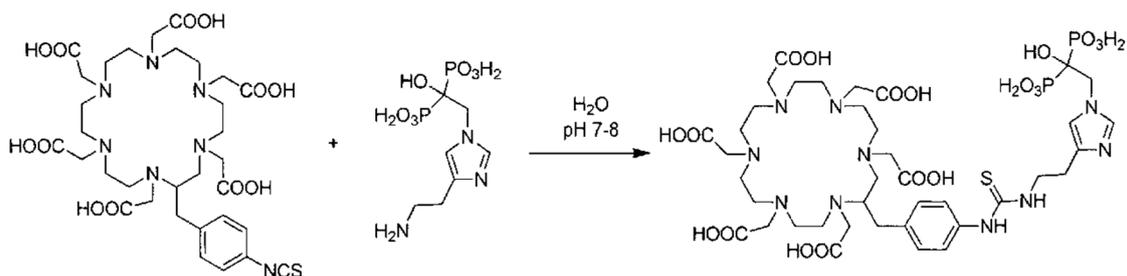
Ejemplo 3: Síntesis de ^{177}Lu]DOTAZOL

35 Se disuelven 10 nmol de DOTAZOL por 1 GBq ^{177}Lu (III) en 1 ml de tampón de acetato de sodio (0,1 M, pH = 5,0) y se mezclan con solución de ^{177}Lu (III). La mezcla se calienta durante 30 min a 98 °C. A continuación se esteriliza por filtración la solución de reacción. La pureza radioquímica se determinó mediante cromatografía de capa fina y HPLC en más del/igual al 98 %.

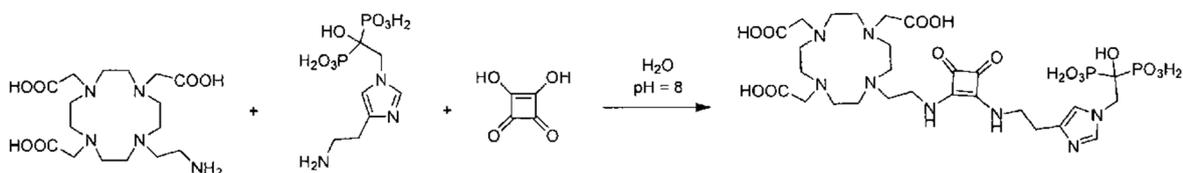
40 **Ejemplo 4: Acoplamiento de NHS de DOTAGA en solución acuosa ligeramente básica**



45 **Ejemplo 5: Acoplamiento de un derivado de HEHA en solución acuosa ligeramente básica**

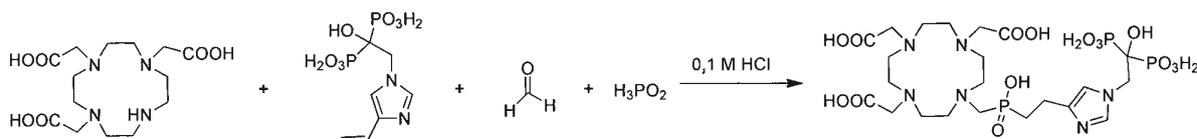


Ejemplo 6: Acoplamiento de ácido escuárico de un derivado de DO3A en solución acuosa ligeramente básica.



5

Ejemplo 7: Reacción de Mannich de DO3A en solución ácida



10

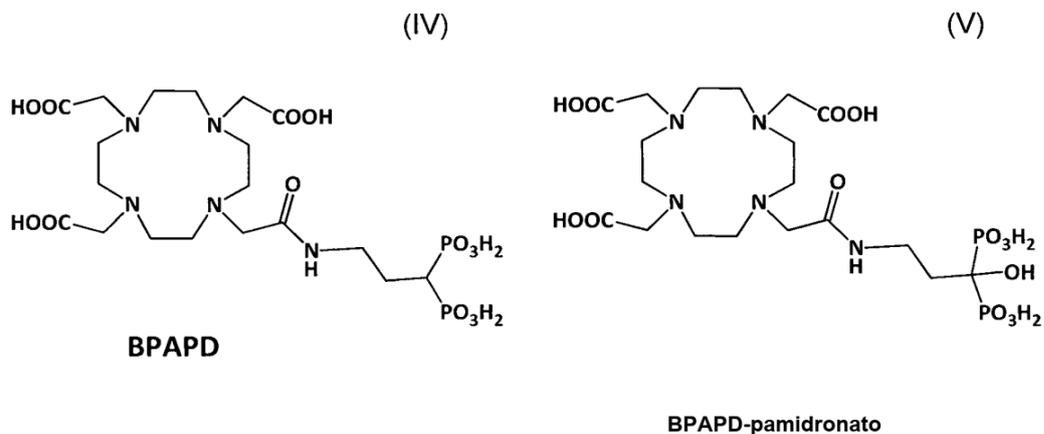
Ejemplo 8: Experimentos *in vivo* en ratas

A ratas Wistar sanas (N =5) con un peso entre 140 y 220 g anestesiadas con isoflurano se les administró 15-18 MBq del compuesto marcado con ⁶⁸Ga o bien de los compuestos marcados con ¹⁷⁷Lu diluidos en solución salina isotónica en la vena de la cola. Las ratas se sacrificaron a los 60 min tras la inyección, se extrajeron muestras de órganos, se pesaron y se determinó la acumulación del bisfosfonato marcado en el tejido en SUV (standardized uptake value, valor de absorción estandarizado), según la fórmula: SUV = (actividad por g de tejido)/(actividad inyectada) x peso corporal.

15

Como sustancias comparativas se seleccionaron un α -hidroxi-BP BPAPD conocido y un conjugado de pamidronato-DOTA (DOTA^{PAM}). Estos compuestos representan los compuestos mencionados anteriormente, conocidos en el estado de la técnica, que han perdido su función amino afín aparentemente mediante la derivatización con el quelante bifuncional.

20



25

Los resultados de medición con respecto a la distribución en los órganos de los bisfosfonatos marcados con ⁶⁸Ga descritos anteriormente están recopilados en las siguientes tablas 1 y 2.

5 **Tabla 1:** Biodistribución *ex vivo* de [⁶⁸Ga]BPAPD, [⁶⁸Ga]DOTA^{PAM} y [⁶⁸Ga]DOTA^{ZOL} en ratas Wistar tras 60 min. Datos representados en SUV (desviación estándar) de cinco animales. †P < 0,05 frente a [⁶⁸Ga]BPAPD; *P < 0,05 frente a [⁶⁸Ga]DOTA^{PAM}.

Órgano	SUV		
	[⁶⁸ Ga]BPAPD	[⁶⁸ Ga]DOTA ^{PAM}	[⁶⁸ Ga]DOTA ^{ZOL}
Pulmón	0,43 (0,08)	0,53 (0,16)	0,45 (0,11)
Hígado	0,37 (0,11)	0,43 (0,04)	0,28 (0,03) †
Bazo	0,23 (0,08)	0,31 (0,04)	0,17 (0,02) †
Riñones	0,56 (0,08)	0,48 (0,06)	0,53 (0,04)
Músculo	0,17(0,02)	0,09 (0,02)	0,08 (0,02) †
Corazón	0,32 (0,09)	0,23 (0,02)	0,14 (0,04) ††
Sangre	0,86 (0,21)	0,60 (0,03)	0,47 (0,19) †
Intestino	0,26 (0,05)	0,28 (0,12)	0,14 (0,08)
Fémur	3,21 (0,29)	4,53 (0,17)	5,40 (0,62) ††

Tabla 2: Relaciones hueso/órgano de [⁶⁸Ga]BPAPD, [⁶⁸Ga]DOTA^{PAM} y [⁶⁸Ga]DOTA^{ZOL} en ratas Wistar tras 60 min.
Relaciones de hueso con respecto a órgano

	[⁶⁸ Ga]BPAPD	[⁶⁸ Ga]DOTA ^{PAM}	[⁶⁸ Ga]DOTA ^{ZOL}
Pulmón	7,47	8,61	12,06
Hígado	8,68	10,02	19,21
Bazo	13,96	14,51	31,71
Riñones	5,73	9,44	10,22
Músculo	18,88	47,96	65,96
Corazón	10,03	19,49	37,97
Sangre	3,73	7,61	11,47
Intestino	12,35	16,11	38,67

10 **Tabla 3:** Parámetros farmacológicos (modelo 2-compartimental) de los experimentos de μ PET *in vivo* con [⁶⁸Ga]BPAPD, [⁶⁸Ga]DOTA^{PAM} y [⁶⁸Ga]DOTA^{ZOL} en ratas Wistar.

Semivida de eliminación	[⁶⁸ Ga]BPAPD	[⁶⁸ Ga]DOTA ^{PAM}	[⁶⁸ Ga]DOTA ^{ZOL}
t _{1/2} (α)	5 min	4,5 min	5 min
t_{1/2}(β)	4 h	4,5 h	2,3 h

15 Puede usarse como alternativa, en lugar del quelante DOTA, el quelante DOTAM (1,4,7,10-tetraquis(carbamoilmetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano).

Ejemplo 9: Acumulación en metástasis óseas

5 Los radiofármacos del tipo [M]DOTA^{ZOL} así como sus derivados (por ejemplo derivados a base de DOTAM) muestran, en comparación con los marcadores de PSMA (PSMA = Prostate Specific Membrane Antigen) en la actualidad especialmente exitosos, una acumulación claramente más intensa en metástasis óseas en el mismo paciente (factores 2 a 8) con al mismo tiempo acumulación significativamente reducida en órganos sanos (véase el ejemplo 9). La tabla muestra la absorción medida (uptake), (como valores máximos de SUV) de [⁶⁸Ga]DOTA^{ZOL} y [⁶⁸Ga]HBED-PSMA^{cc} en la comparación directa en un paciente con carcinoma de próstata y metástasis óseas.

Tabla 4: Valores máximos de SUV de [⁶⁸Ga]DOTA^{ZOL} y [⁶⁸Ga]HBED-PSMA^{cc} en la comparación directa en un paciente con carcinoma de próstata y metástasis óseas.

	<u>Órgano</u>	<u>[⁶⁸Ga]DOTA^{ZOL} PET/CT</u>	<u>[⁶⁸Ga]HBED-PSMA^{cc} PET/CT</u>
		<u>Día n</u>	<u>Día n+2 (es decir, 2 días más tarde)</u>
		SUV-máx	
Lesiones óseas	Cuerpo vertebral C4 y pedículo de cadera	12,38	7,97
	8ª costilla trasera derecha	7,99	7,12
	Cuerpo vertebral T9	17,08	7,60
	Cuerpo vertebral T11	32,29	12,98
	Cuerpo vertebral L2	68,92	8,85
	Cuerpo vertebral L3	62,96	9,46
	Cuerpo vertebral L4	34,51	10,98
	Cuerpo vertebral L5	21,94	19,99
	Sacro	17,98	14,96
	Isquion derecho	32,55	14,96
	Hueso izquierdo, hueso ciático y púbico alto	62,32	8,99
	Acetábulo derecho	25,39	11,71
Partes blandas	Glándula parótida derecha	1,22	5,80
	Glándula parótida izquierda	1,46	6,48
	Hígado	2,85	6,48
	Bazo	4,50	3,27
	Riñón derecha	9,34	22,72
	Riñón izquierda	4,12	5,75
	Vejiga	15,53	22,23

10

Breve descripción de las figuras

Las figuras adjuntas ilustran formas de realización y elementos de la presente invención, sin embargo no se limita el objeto de la invención a las formas de realización y elementos mostrados en las figuras. Cuando en las figuras se describe DOTA o su reacción o uso, entonces puede usarse como alternativa - en lugar del quelante DOTA - el quelante DOTAM (1,4,7,10-tetraquis(carbamoilmetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano).

5 **Fig. 1:** Comparación de [^{99m}Tc]MDP y $^{223}\text{RaCl}_2$ en el día 1, 2 y día 6 tras la inyección: de O. Sartor, P. Hoskin, O. S. Bruland, Targeted radio-nuclide therapy of skeletal metastases, Cancer Treatment Reviews, 2013; 39: 18-26.

10 **Fig. 2:** registros de μPET de distintos bisfosfonatos macrocíclicos marcados con $^{68}\text{Ga}(\text{III})$ en ratas Wistar sanas tras 60 min en el modo de funcionamiento de proyección de intensidad máxima.

La **Fig. 3** muestra esquemáticamente un primer dispositivo 1 para la preparación de un radiofármaco a partir del compuesto V de acuerdo con la invención y un radioisótopo metálico, tal como se ha descrito en detalle anteriormente.

15 La **Fig. 4** muestra un segundo dispositivo 2 para la preparación de un radiofármaco a partir del compuesto V de acuerdo con la invención y un radioisótopo metálico M, tal como se ha descrito en detalle anteriormente.

20 **Fig. 5:** distribución de [^{177}Lu]DOTA^{ZOL} en paciente con metástasis óseas diseminadas: [^{177}Lu]DOTA^{ZOL}-gammagrafía en un paciente con carcinoma de próstata 6 horas tras la inyección. En una primera aplicación terapéutica pudo reducirse el valor de PSA, que representa un marcador importante en el control del desarrollo del carcinoma de próstata, en el intervalo de dos meses desde 478 ng/ml inicialmente hasta 88 ng/ml tras solo un tratamiento con 5,5 GBq de [^{177}Lu]DOTA^{ZOL}. De manera equivalente puede usarse ^{177}Lu -DOTAM^{ZOL}.

25 **Fig. 6:** Exploración PET/CT de un paciente con carcinoma de próstata con metástasis óseas, sometida a estudio con ^{68}Ga -DOTA^{ZOL}. De manera equivalente puede usarse ^{68}Ga -DOTAM^{ZOL}.

REIVINDICACIONES

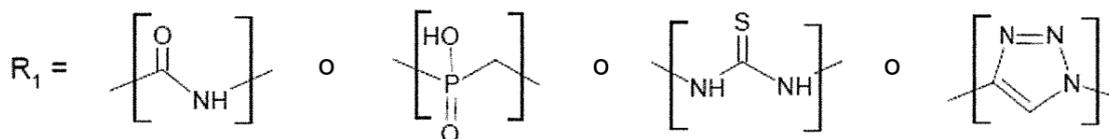
1. Compuesto V para la complejación de isótopos metálicos, que comprende un quelante X y uno o varios vectores diana conjugados con el quelante X con la estructura -L₁-R₁-L₂-R₂-L₃-R₃, en la que

L₁ se selecciona del grupo que comprende amida, fosfinato, alquilo, triazol, tiourea, etileno, maleimida, -(CH₂)_k- y -(CH₂CH₂O)_k-, con k = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10,

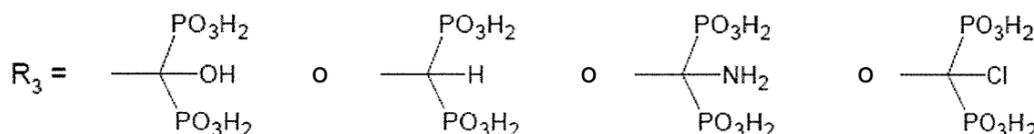
L₂ se selecciona de -(CH₂)_m- y -(CH₂CH₂O)_m-, con m = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10, y

L₃ se selecciona de -(CH₂)_n- y -(CH₂CH₂O)_n-, con n = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10,

caracterizado por que

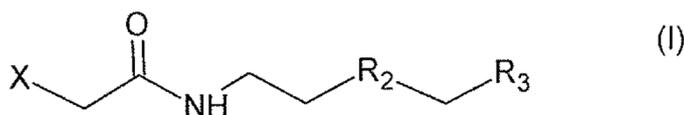


R₂ se selecciona del grupo que comprende un residuo: pirrol, piridina, pirimidina, furano, azol, triazol, tetrazol, pirazol, imidazol, oxazol, oxadiazol, tiofeno, tiazol, tiadiazol, azina, oxazina, tiazina, naftaleno, quinolina, cromeno o tiocromeno; y



2. Compuesto V según la reivindicación 1, **caracterizado por que** el quelante X se selecciona del grupo que comprende EDTA (etilendiaminotetraacetato), EDTMP (ácido dietilentriaminopenta(metilenfosfónico)), DTPA (ácido dietilentriaminopentaacético) y sus derivados, DOTA (ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7,10-tetraacético), DOTAGA (ácido dodeca-1-glutárico-ácido 1,4,7,10-tetraaminotriacético), DOTAM (1,4,7,10-tetraquis(carbamoilmetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano) y otros derivados de DOTA, TRITA (ácido trideca-1,4,7,10-tetraaminotetraacético), TETA (ácido tetradeca-1,4,8,11-tetraaminotetraacético) y sus derivados, NOTA (ácido nona-1,4,7-triaminotriacético) y sus derivados, por ejemplo NOTAGA (1,4,7-triazaciclononano-ácido 1-glutárico ácido 4,7-acético), NOPO (1,4,7-triazaciclononano ácido 1,4-bis[metilen(hidroximetil)fosfínico] ácido 7-[metilen(2-carboxietil)fosfínico]) y sus derivados, PEPA (ácido pentadeca-1,4,7,10,13-pentaaminopentaacético) y sus derivados, HEHA (ácido hexadeca-1,4,7,10,13,16-hexaaminohexaacético) y sus derivados, HBED (hidroxibencil etilen diamina) y sus derivados, DEDPA y sus derivados, tal como H2DEDPA (1,2-[[6-(carboxilato)-piridin-2-il]metilamin]etano), DFO (deferoxamina) y sus derivados, deferiprona, CP256 (bis-[[3-hidroxi-1,6-dimetil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-ilmetil]amida] de ácido 4-acetilamino-4-{2-[[3-hidroxi-1,6-dimetil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-ilmetil]carbamoil]etil}heptandioico) y sus derivados, tal como YM103; TRAP (ácido triazaciclononano-fosfínico) y sus derivados, TEAP (ácido tetraazaciclododecano-fosfínico) y sus derivados, AAZTA (ácido 6-amino-6-metilperhidro-1,4-diazepin-N,N,N',N'-tetraacético) y derivados tal como DATA; y SarAr (1-N-(4-aminobencil)-3,6,10,13,16,19-hexaazabicyclo[6.6.6]-eicosan-1,8-diamina) y sales de la misma.

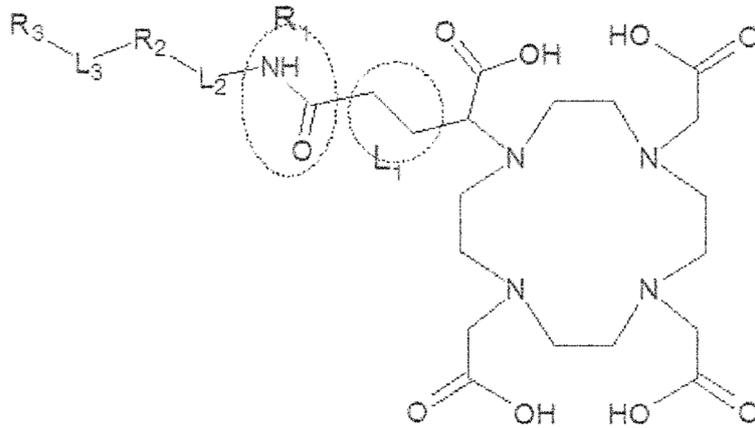
3. Compuesto V según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado por que** el compuesto V presenta una estructura de acuerdo con la fórmula I



en la que X designa el quelante

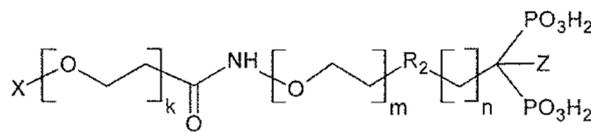
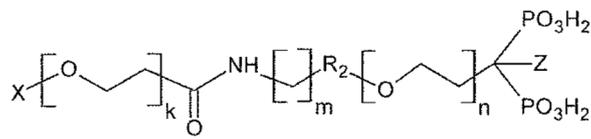
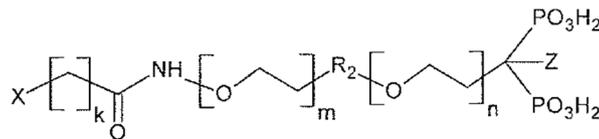
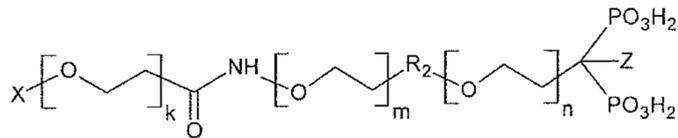
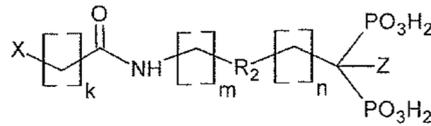
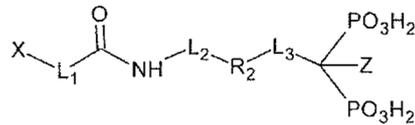
o

por que el compuesto V presenta una estructura de fórmula DOTAGA-L₁-R₁-L₂-R₂-L₃-R₃:



4. Compuesto V según la reivindicación 1, 2 o 3, **caracterizado por que** el compuesto V presenta una de las siguientes estructuras

5



con

10 k = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10;

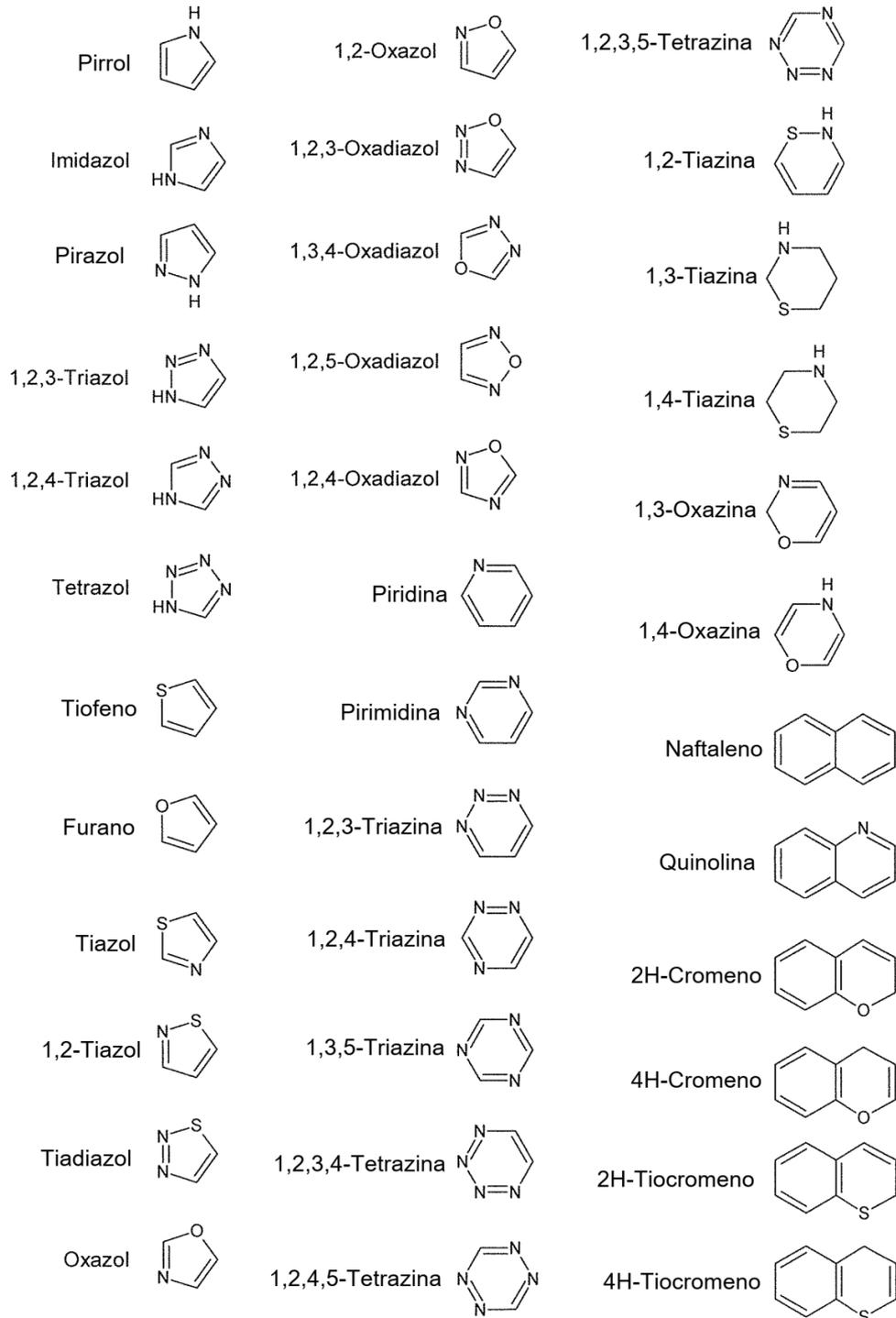
m = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10;

n = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10; y

15

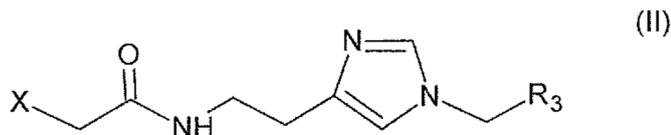
Z = OH, H, NH₂ o Cl.

5. Compuesto V según la reivindicación 1, 2, 3 o 4, **caracterizado por que** R₂ se selecciona del grupo que comprende un grupo residual de



5

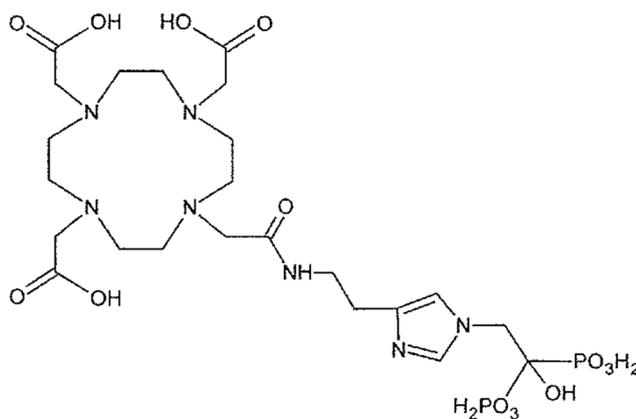
6. Compuesto V según una de las reivindicaciones anteriores 1, 2, 3 o 4, **caracterizado por que** el compuesto V presenta una estructura de acuerdo con la fórmula II



en la que X designa en cada caso el quelante.

5 7. Compuesto V según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el compuesto V es

(i)



o

10 (ii) un derivado de (i), en el que el derivado presenta L₁, L₂, L₃, R₁, R₂, R₃, tal como se ha definido en (i), y el quelante X es DOTAM.

15 8. Fármaco que está constituido por el compuesto V según la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 y un isótopo metálico M complejoado con el compuesto V.

20 9. Fármaco según la reivindicación 8, **caracterizado por que** el isótopo metálico M se selecciona del grupo que comprende ⁴⁴Sc, ⁴⁷Sc, ⁵⁵Co, ⁶²Cu, ⁶⁴Cu, ⁶⁷Cu, ⁶⁶Ga, ⁶⁷Ga, ⁶⁸Ga, ⁸⁹Zr, ⁸⁶Y, ⁹⁰Y, ⁹⁰Nb, ^mTc, ¹¹¹In, ¹³⁵Sm, ¹⁵⁹Gd, ¹⁴⁹Tb, ¹⁶⁰Tb, ¹⁶¹Tb, ¹⁶⁵Er, ¹⁶⁶Dy, ¹⁶⁶Ho, ¹⁷⁵Yb, ¹⁷⁷Lu, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ²¹³Bi y ²²⁵Ac.

10. Procedimiento para la preparación de un fármaco según la reivindicación 8 o 9, que comprende las siguientes etapas:

25 (a) proporcionar una solución S que contiene el compuesto V según una de las reivindicaciones 1 a 7;

(b) proporcionar un isótopo metálico M, tal como por ejemplo ⁶⁸Ga(III); y

30 (c) unir el isótopo metálico M con el compuesto V con formación de un complejo MV del isótopo metálico M con el compuesto V en una solución F.

11. Procedimiento según la reivindicación 10, **caracterizado por que** en la etapa (b) el isótopo metálico M se proporciona en solución.

35 12. Procedimiento según la reivindicación 10, **caracterizado por que** en la etapa (b) se proporciona un generador de radionúclidos con un núclido madre y un isótopo metálico M formado mediante desintegración del núclido madre y en la etapa (c) el isótopo metálico M con la solución S se separa del núclido madre.

40 13. Uso de un compuesto V según la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 como precursor de marcaje para la preparación de un fármaco.

- 5 14. Fármaco según la reivindicación 8 o 9 para su uso en un procedimiento de diagnóstico por imagen por tomografía por emisión de positrones o tomografía computarizada por emisión de fotones simples, en particular para la obtención de imágenes de procesos farmacocinéticos, o para su uso para el diagnóstico por imagen por medio de tomografía por resonancia magnética (tomografía por resonancia magnética nuclear) u obtención de imágenes ópticas.
15. Fármaco según la reivindicación 8 o 9 para su uso en un procedimiento de tratamiento o de terapia.
- 10 16. Fármaco según la reivindicación 8 o 9 para su uso en un procedimiento para el tratamiento de enfermedades óseas y tumores óseos.
- 15 17. Fármaco para su uso según la reivindicación 16 para el tratamiento de enfermedades de metástasis óseas no manifestadas.
18. Fármaco para su uso según la reivindicación 17, en el que el tratamiento comprende la acumulación en la célula tumoral, para inhibir la farnesil-pirofosfato-sintasa (FPPS).
19. Fármaco según la reivindicación 8 o 9 para su uso como aditivo en una sustancia ósea sintética, en cemento óseo o en implantes óseos.
- 20 20. Compuesto V según la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 en unión con un isótopo metálico M, tal como gadolinio, para su uso en la preparación de un fármaco.
- 25 21. Compuesto V para su uso según la reivindicación 20, en el que el isótopo metálico M se selecciona entre los isótopos mencionados en la reivindicación 9.

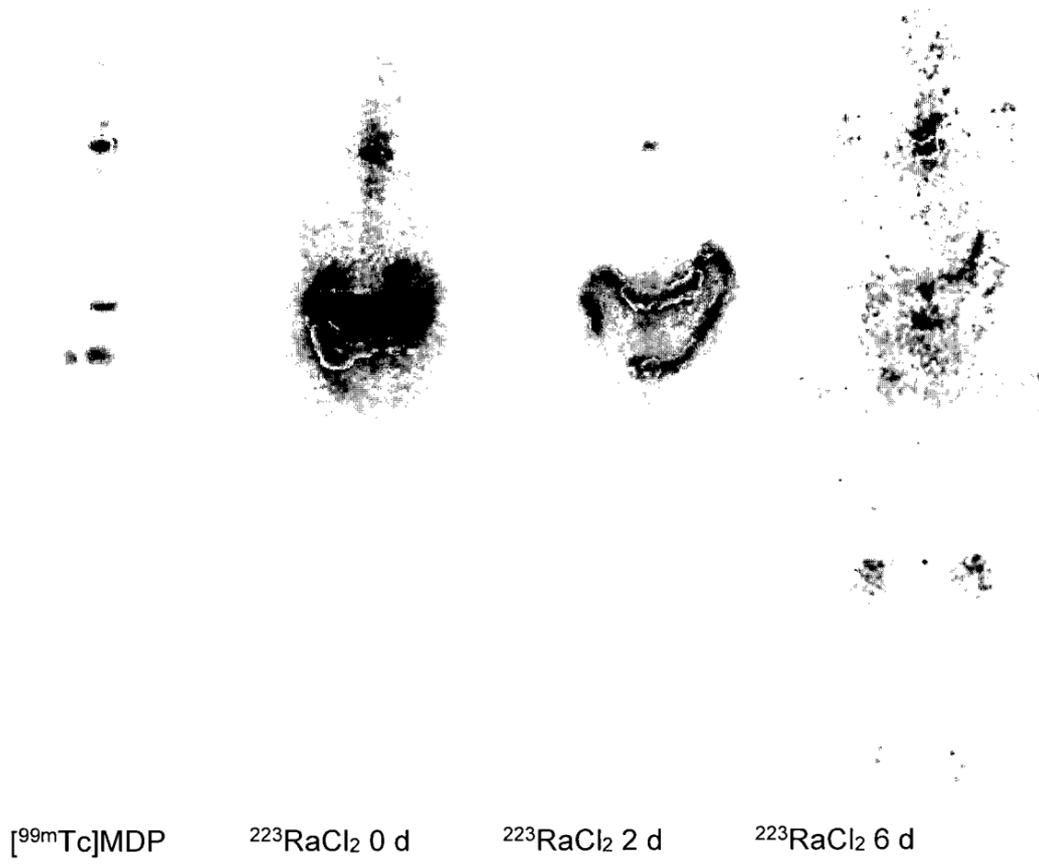


Fig. 1

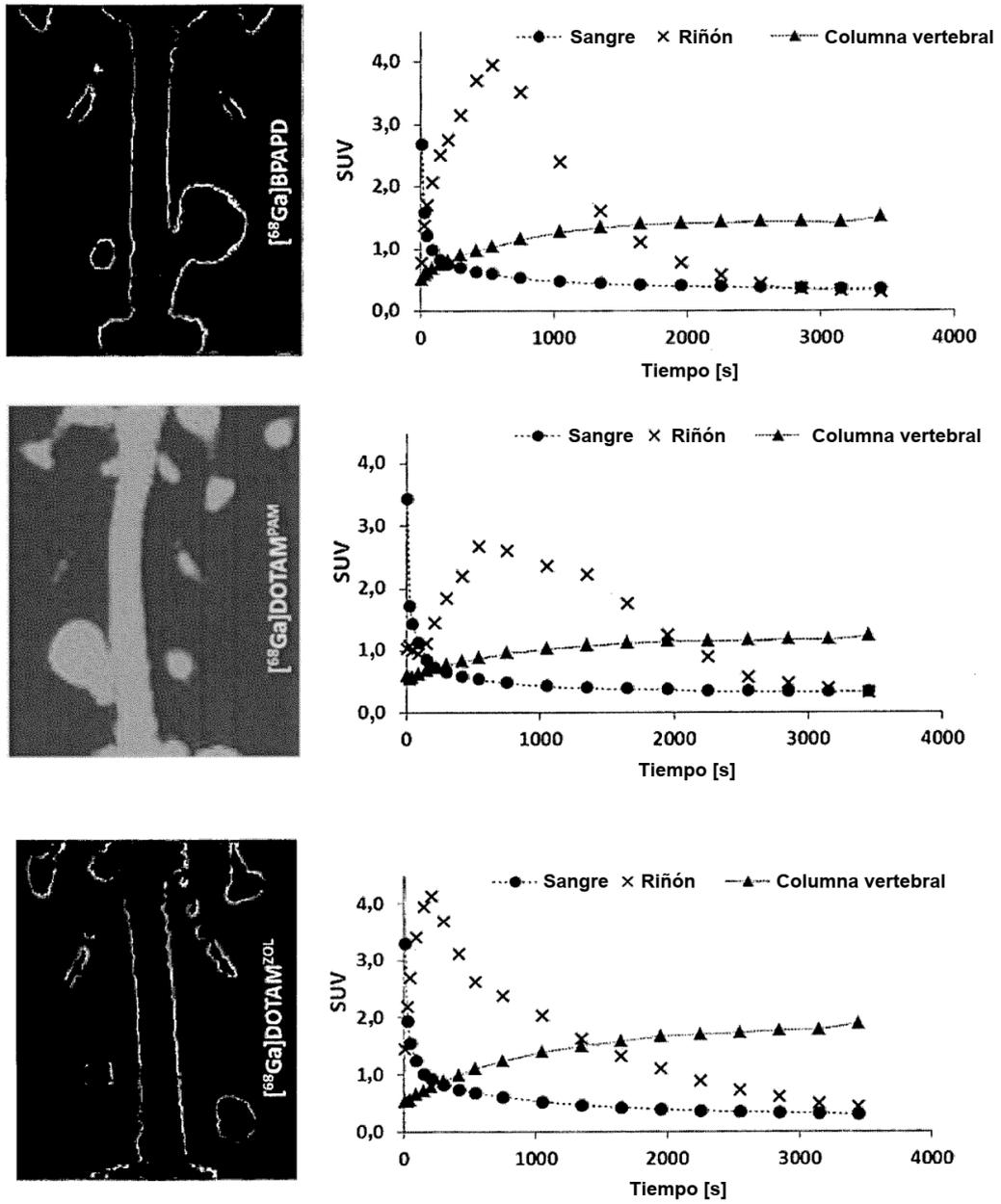


Fig. 2

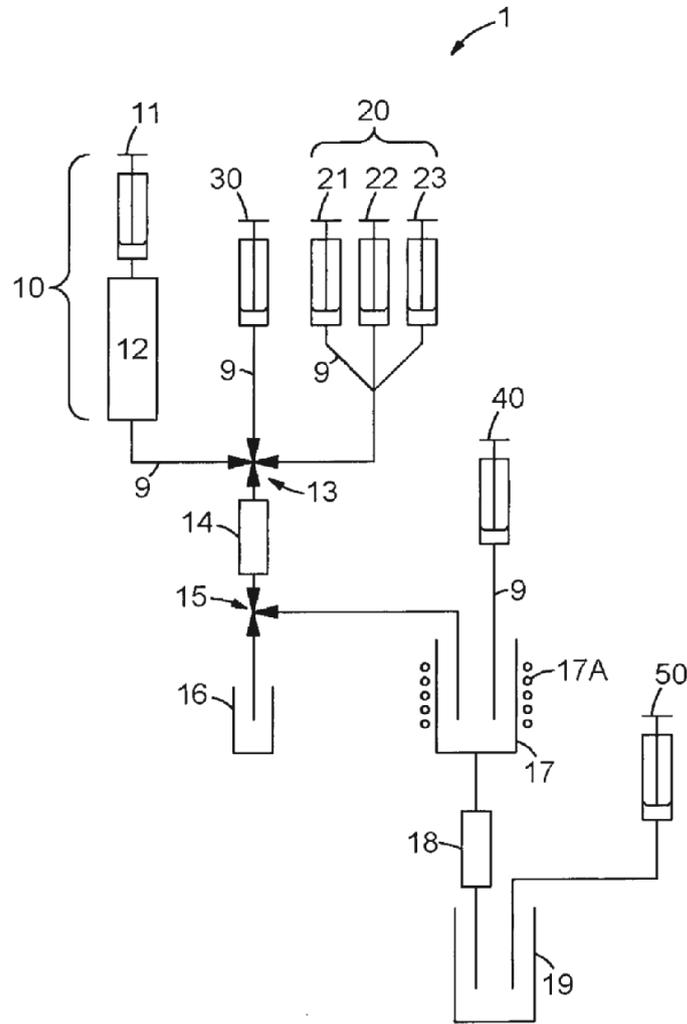


Fig. 3

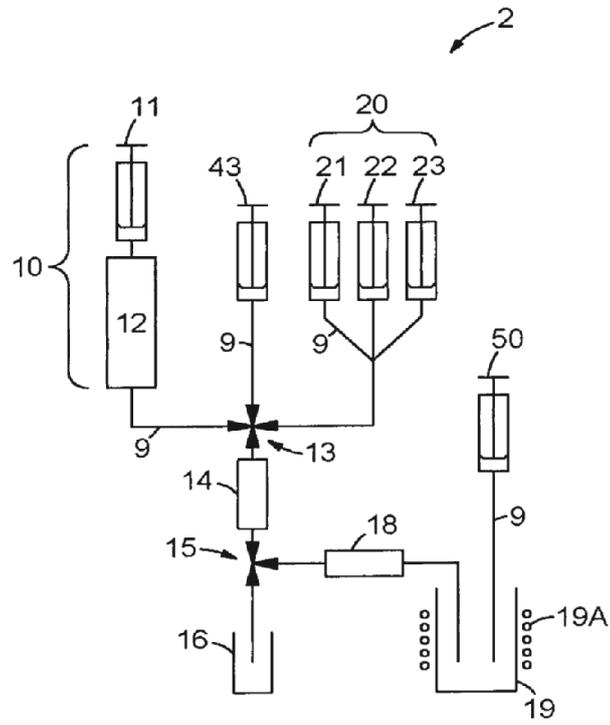
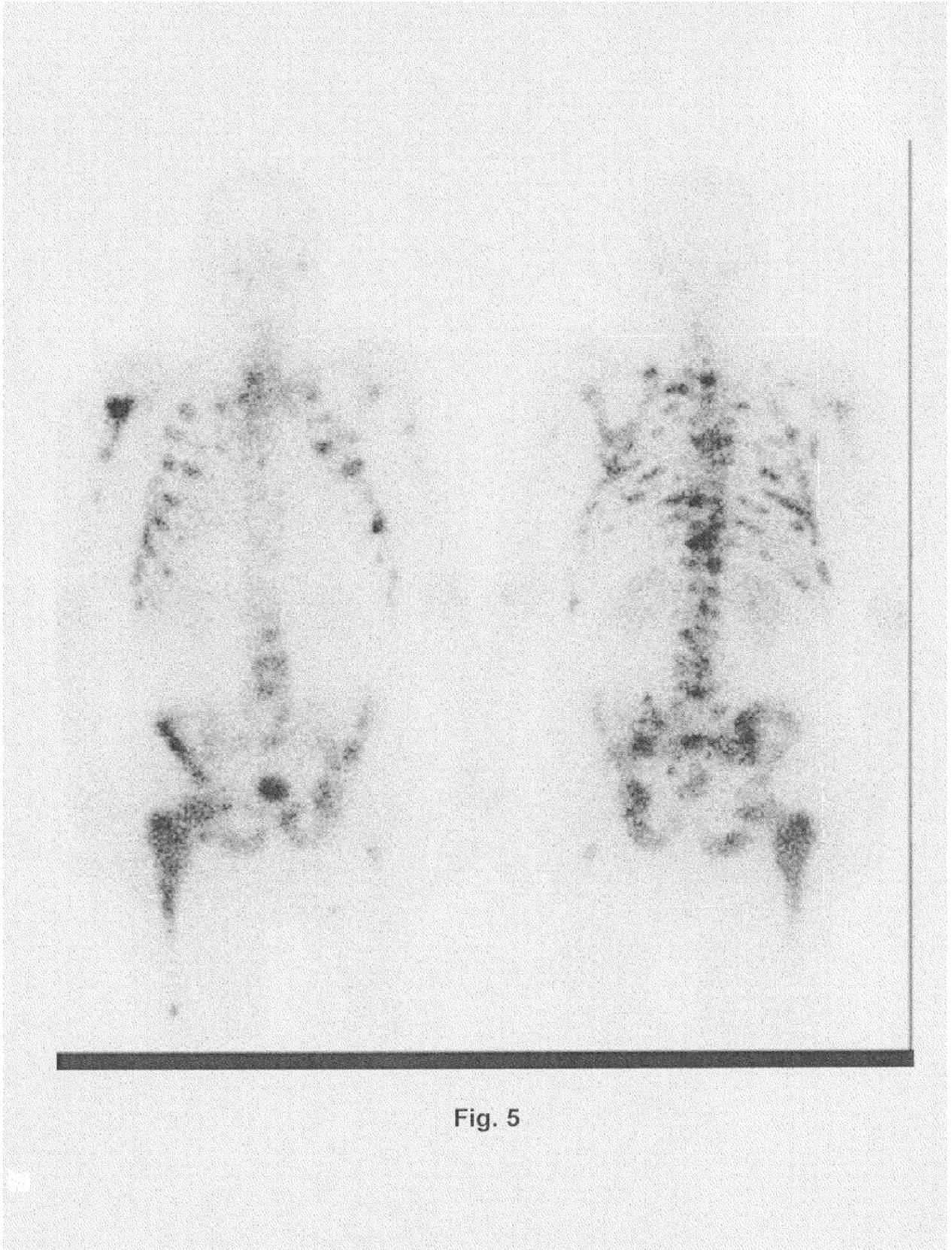


Fig. 4



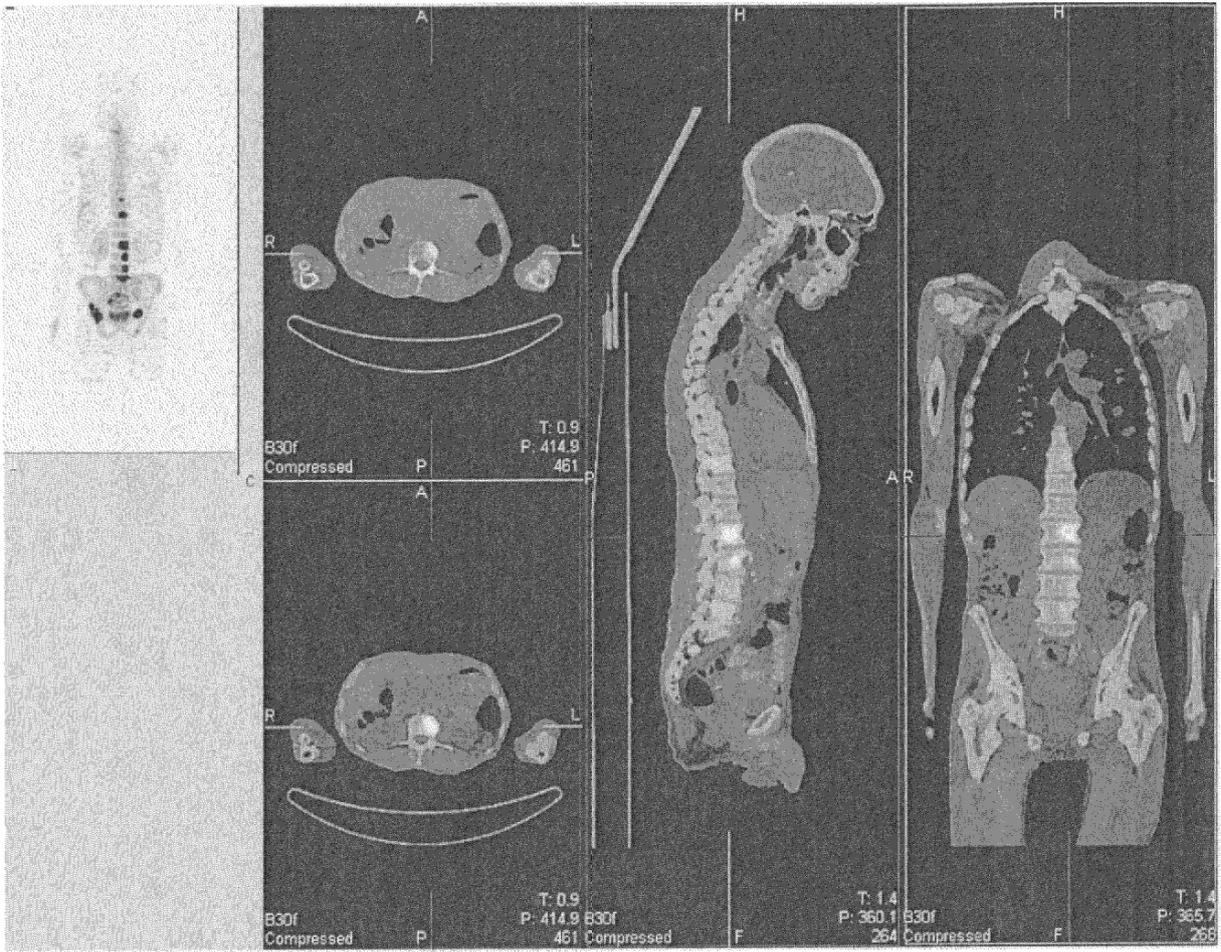


Fig. 6