

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 882 848**

51 Int. Cl.:

A61K 51/08 (2006.01)

A61K 103/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.06.2016** **PCT/GB2016/051879**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.12.2016** **WO16207636**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.06.2016** **E 16732714 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.04.2021** **EP 3313453**

54 Título: **Método de obtención de imágenes de artritis**

30 Prioridad:

23.06.2015 GB 201511036

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

02.12.2021

73 Titular/es:

**GUY'S AND ST THOMAS' HOSPITAL NHS
FOUNDATION TRUST (100.0%)
The Counting House, St Thomas Street, London
Greater London SE1 9RT, GB**

72 Inventor/es:

GARROOD, TOBY

74 Agente/Representante:

FERNÁNDEZ POU, Felipe

ES 2 882 848 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

Método de obtención de imágenes de artritis

5 Campo de la invención

La invención se refiere a un método de obtención de imágenes de artritis.

Antecedentes de la invención

10

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones que, si no se trata, da lugar a un daño progresivo de las articulaciones y discapacidad articular.¹ El tratamiento temprano ofrece las mejores posibilidades de lograr buenos resultados a largo plazo en la AR, pero aún permanece el desafío de optimizar el diagnóstico temprano y preciso de los pacientes que requieren dicho tratamiento.

15

La membrana sinovial inflamada en la AR tiene una abundante formación de nuevos vasos sanguíneos; este es un evento temprano y se ha demostrado que correlaciona con el grado clínico de sinovitis.^{7,8} Además, muchos de estos vasos son inmaduros, lo que indica un alto grado de recambio que probablemente contribuya al aumento de la permeabilidad vascular.⁹ La integrina $\alpha_v\beta_3$ se expresa en niveles bajos en células saludables, pero se incrementa en células endoteliales vasculares que se activan en la angiogénesis, así como también en macrófagos y osteoclastos activados,^{10,11} ambos de los cuales se acumulan en la articulación inflamada.^{12,13} La expresión de $\alpha_v\beta_3$ se aumenta notablemente en las células endoteliales vasculares sinoviales en artritis tanto seropositivas como seronegativas.^{14,15}

20

Durante la última década, se ha utilizado cada vez más en la evaluación de artritis inflamatoria el ultrasonido de articulaciones de alta resolución (US), en particular cuando se combina con la evaluación de Doppler de potencia (PDUS). Se puede observar evidencia de actividad inflamatoria en articulaciones clínicamente no inflamadas,² lo que indica que US tiene una sensibilidad superior al examen clínico. Además, se ha demostrado que la presencia de inflamación sinovial activa determinada por la señal de Doppler de potencia permite predecir el daño articular.^{3,4} El PDUS visualiza la actividad vascular en la membrana sinovial y se ha demostrado que se correlaciona con la vascularización sinovial determinada histológicamente⁵ e inflamación.⁶

25

30

Existe evidencia sustancial de que la imagen vascular es una herramienta predictiva valiosa en la AR para la persistencia de la inflamación y el daño articular. La PDUS se ha usado como sustituta de las imágenes vasculares, pero la técnica es limitada en cuanto a su accesibilidad. A pesar de sus ventajas, el US solo está disponible en un número relativamente pequeño de departamentos de reumatología. Lleva mucho tiempo y, por lo tanto, en la práctica diaria, la evaluación se limita a unas pocas articulaciones; por lo tanto, la obtención de imágenes completas de todas las articulaciones no es práctica en la práctica clínica habitual. Además, el US es costoso en términos de recursos y el número de reumatólogos con las habilidades necesarias sigue siendo limitado. Por tanto, se necesita un método alternativo práctico al US para obtener imágenes de la artritis.

35

40

La obtención de imágenes por resonancia magnética (RM) tiene una sensibilidad similar al US para la inflamación de articulaciones. Sin embargo, el uso de RM no es práctico para obtener imágenes de más de unas pocas articulaciones a la vez. La RM también es extremadamente costosa. Por lo tanto, la RM tiene un papel limitado en la evaluación de rutina de la artritis inflamatoria y no es una alternativa viable al US en la mayoría de los casos.

45

Se ha sugerido la tomografía por emisión de positrones (PET) como un método alternativo para la obtención de imágenes de la artritis. Por ejemplo, un estudio reciente demostró cierta especificidad en la captación de un péptido RGD dimérico marcado con ⁶⁸Ga para obtener imágenes por PET en AR.²² Sin embargo, el estudio demostró una correlación limitada entre los resultados de la PET y la evaluación clínica. Además, las imágenes obtenidas por PET no tienen potencial para la práctica clínica de rutina debido al alto costo y la accesibilidad restringida de los equipos de PET. Por lo tanto, la PET no es una alternativa práctica al US o la RM para obtener imágenes de la AR.

50

Se han investigado varios trazadores para su uso en imagenología nuclear, y tanto compuestos marcados con ^{99m}Tc- y ¹⁸F se están validando para la obtención de imágenes de neoangiogénesis en cánceres.¹⁹⁻²¹ De manera similar, un péptido RGD dimérico marcado con ^{99m}Tc se usó para la obtención de imágenes por tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) de la angiogénesis de la artritis reumatoide en ratas y seres humanos.⁵⁵ Sin embargo, hasta la fecha, no se ha demostrado un método adecuado para obtener imágenes de la artritis mediante imagenología nuclear. Por lo tanto, se necesita un método alternativo práctico al (PD) US, la RM y la PET para obtener imágenes de la artritis.

55

60

Resumen de la invención

La invención se define mediante las reivindicaciones. Cualquier tema que quede fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona solo con propósitos informativos. Cualquiera de las referencias en la descripción de los métodos de diagnóstico practicados a animales o el cuerpo humano se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en dicho método. Los inventores han desarrollado

65

un nuevo método de obtención de imágenes de artritis en un sujeto. Específicamente, los inventores han descubierto que un trazador que comprende un péptido conjugado a un radionúclido, en donde el péptido es un compuesto de Fórmula (II), puede usarse de manera muy efectiva para obtener imágenes de artritis en un sujeto mediante imagenología nuclear 2D o mediante detección 3D de eventos de emisión de fotón único.

Los métodos de la invención superan muchos de los problemas asociados con (PD) US, RM y PET. Específicamente, los métodos de la invención tienen el potencial de permitir una formación de imágenes rápida y rentable de la inflamación sinovial a nivel de todo el cuerpo. El uso, como se describe en la presente descripción, de trazadores que comprenden un péptido (compuesto de Fórmula (II)) conjugado a un radionúclido ofrece ventajas en términos de especificidad para los vasos neoangiogénicos dentro del tejido sinovial y de potencial retención en la articulación inflamada al unirse a macrófagos y osteoclastos. Además, los inventores han encontrado inesperadamente una excelente correlación entre los nuevos métodos de imagenología nuclear y las técnicas de ultrasonido estándar de oro existentes (véanse, por ejemplo, las Figuras 4 y 5). Por lo tanto, los métodos de la invención permiten obtener particularmente imágenes sensibles y específicas de articulaciones inflamadas. Dichas imágenes tienen el potencial de ser valiosas no solo en el diagnóstico, sino también para tener una influencia crítica en las decisiones de tratamiento en pacientes con AR establecida, específicamente para optimizar el uso de agentes biológicos costosos en pacientes con alta actividad de la enfermedad y aquellos en remisión. En consecuencia, en un aspecto, la invención proporciona un método para obtener imágenes de artritis en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un trazador que comprende un péptido (compuesto de Fórmula (II)) conjugado a un radionúclido, y obtener imágenes del sujeto mediante imagenología nuclear 2D o por detección 3D de eventos de emisión de fotón único. Por lo general, la obtención de imágenes del sujeto comprende la obtención de imágenes del sujeto mediante gammagrafía 2D mediante el uso de una cámara gamma o mediante tomografía computacional de emisión de fotón único (SPECT). Típicamente, la artritis es artritis inflamatoria. Generalmente, el radionúclido emite radiación gamma. El péptido comprende un resto RGD como se describe en la presente descripción.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un trazador que comprende un péptido (compuesto de Fórmula (II)) conjugado a un radionúclido como un agente de formación de imágenes para la obtención de imágenes de artritis mediante imagenología nuclear 2D o mediante detección 3D de eventos de emisión de fotón único. Típicamente, el trazador, el agente de formación de imágenes, la artritis y el sujeto son como se describen con más detalle en la presente descripción.

Los métodos de la invención encuentran utilidad en el diagnóstico médico.

La invención proporciona un trazador para su uso en el diagnóstico de artritis en un sujeto, en donde el trazador comprende un péptido (compuesto de Fórmula (II)) conjugado a un radionúclido; y en donde el diagnóstico comprende (a) administrar el marcador al sujeto; (b) obtener imágenes del sujeto mediante imagenología nuclear en 2D o mediante detección en 3D de eventos de emisión de fotón único; y (c) determinar si el sujeto tiene artritis o no. A menudo, el trazador, el agente de formación de imágenes, la artritis y el sujeto son como se describen con más detalle en la presente descripción.

También se describe en la presente descripción un método de evaluación de la actividad de un fármaco para el tratamiento de la artritis, que comprende

- administrar un trazador a un sujeto, en donde el trazador comprende un péptido conjugado a un radionúclido, y en donde el sujeto tiene artritis;
- detectar el trazador al obtener imágenes del sujeto mediante imagenología nuclear 2D o mediante la detección 3D de eventos de emisión de fotón único;
- administrar el producto farmacéutico al sujeto;
- detectar el trazador mediante la obtención de imágenes del sujeto mediante imagenología nuclear 2D o mediante detección 3D de eventos de emisión de fotón único después de administrar el producto farmacéutico al sujeto; y
- evaluar cambios en la imagen del sujeto o la cantidad detectada del trazador antes y después de la administración del fármaco.

Por lo general, el trazador, el agente de formación de imágenes, la artritis y el sujeto son como se describen con más detalle en la presente descripción.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra exploraciones del cuerpo completo representativas de 2 pacientes a los 180 minutos. La captación se puede observar en las manos, muñecas, rodillas, tobillos y pies. Además, se observa captación en hombros y codos en las primeras imágenes superiores.

La Figura 2 muestra imágenes estáticas representativas de manos y pies de 2 pacientes tomadas a las 2 horas. La captación es claramente visible en las muñecas, las articulaciones metacarpofalángicas, las articulaciones interfalángicas proximales, los tobillos, el mediopié y las articulaciones metatarsofalángicas.

5 La Figura 3 muestra una imagen SPECT/CT representativa de las manos. La captación se observa en las muñecas y en las articulaciones metacarpofalángicas.

La Figura 4 muestra la correlación entre PDUS e imágenes que se obtuvieron con ^{99m}Tc -NC100692 con puntuación cuantitativa (A) y puntuación binaria (B).

10 La Figura 5 muestra una imagen planar de la mano y su muñeca (A) y una imagen SPECT/CT ^{99m}Tc -NC100692 (B) con imágenes de ultrasonido con Doppler de potencia correspondientes a sinovitis de la articulación de la muñeca (C) y tenosinovitis del extensor cubital del carpo (D).

15 Descripción detallada de la invención

Definiciones

20 Las siguientes definiciones de sustituyentes se aplican con respecto a los compuestos que se definen en la presente descripción:

25 Un grupo alquilo C_1 a C_{10} es un radical hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido. Típicamente este es un alquilo C_1 a C_6 , por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo, o un alquilo C_1 a C_4 , por ejemplo, metilo, etilo, i-propilo, n-propilo, t-butilo, s-butilo o n-butilo, por ejemplo, un alquilo C_1 a C_2 , por ejemplo, metilo o etilo, típicamente metilo. Cuando un grupo alquilo está sustituido, típicamente lleva uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_1 a C_{10} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido (como se define en la presente descripción), ciano, amino, alquilamino C_1 a C_{10} , dialquilamino C_1 a C_{10} , arilamino, diarilamino, arilalquilamino, amido, acilamido, hidroxilo, oxo, halo, carboxi, éster, acilo, aciloxi, alcoxi C_1 a C_{10} , ariloxi, haloalquilo, ácido sulfónico, sulfhidrilo (es decir, tiol, -SH), alquiltio C_1 a C_{10} , ariltio, sulfonilo, ácido fosfórico, éster de fosfato, ácido fosfónico y éster de fosfonato. Los ejemplos de grupos alquilo sustituidos incluyen grupos haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo y alcarilo. El término alcarilo, como se usa en la presente descripción, pertenece a un grupo alquilo C_1 a C_{10} en el que al menos un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo arilo. Ejemplos de dichos grupos incluyen, pero no se limitan a, bencilo (fenilmetilo, PhCH_2 -), benzhidrilo (Ph_2CH -), trilito (trifenilmetilo, Ph_3C -), fenetilo (feniletilo, $\text{Ph-CH}_2\text{CH}_2$ -), estirilo (Ph-CH=CH -), cinamilo (Ph-CH=CH-CH_2 -). Típicamente un grupo alquilo C_1 a C_{10} sustituido lleva 1, 2 o 3 sustituyentes, por ejemplo 1 o 2.

35 Un grupo alqueno C_2 a C_{10} es un radical hidrocarbonado insaturado de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido, que tiene uno o más, por ejemplo, uno o dos, dobles enlaces. Típicamente este es un alqueno C_2 a C_6 , por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo o hexenilo, o un alqueno C_2 a C_4 , por ejemplo, etenilo, i-propenilo, n-propenilo, t-butenilo, s-butenilo o n-butenilo. Cuando un grupo alqueno está sustituido, típicamente lleva uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_1 a C_{10} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido (como se define en la presente descripción), ciano, amino, alquilamino C_1 a C_{10} , dialquilamino C_1 a C_{10} , arilamino, diarilamino, arilalquilamino, amido, acilamido, hidroxilo, oxo, halo, carboxi, éster, acilo, aciloxi, alcoxi C_1 a C_{10} , ariloxi, haloalquilo, ácido sulfónico, sulfhidrilo (es decir, tiol, -SH), alquiltio C_1 a C_{10} , ariltio, sulfonilo, ácido fosfórico, éster de fosfato, ácido fosfónico y éster de fosfonato. Los ejemplos de grupos alqueno sustituidos incluyen grupos haloalqueno, hidroxialqueno, aminoalqueno, alcoxialqueno y alquenoarilo. El término alquenoarilo, como se usa en la presente descripción, pertenece a un grupo alqueno C_2 a C_{10} en el que al menos un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo arilo. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a, estirilo (PhCH=CH -), $\text{Ph}_2\text{C=CH}$ -, PhCH=C(Ph) - y cinamilo (Ph-CH=CH-CH_2 -). Típicamente un grupo alqueno C_2 a C_{10} sustituido lleva 1, 2 o 3 sustituyentes, por ejemplo 1 o 2.

40 Un grupo cicloalquilo C_3 a C_{10} es un grupo alquilo sustituido o no sustituido que también es un grupo ciclico; es decir, un resto monovalente obtenido al eliminar un átomo de hidrógeno de un átomo de anillo alicíclico de un anillo carbocíclico de un compuesto carbocíclico, cuyo resto tiene de 3 a 10 átomos de carbono (a menos que se especifique de cualquier otra manera), incluyendo de 3 a 10 átomos de anillo. Por lo tanto, el término "cicloalquilo" incluye las subclases cicloalquilenilo y cicloalquiniilo. Ejemplos de grupos de grupos cicloalquilo C_3 a C_{10} incluyen cicloalquilo C_3 a C_7 , por ejemplo, cicloalquilo C_5 o C_6 . Cuando un grupo cicloalquilo C_3 a C_{10} está sustituido, típicamente tiene uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_1 a C_6 que no está sustituido, arilo (como se define en la presente descripción), ciano, amino, alquilamino C_1 a C_{10} , dialquilamino C_1 a C_{10} , arilamino, diarilamino, arilalquilamino, amido, acilamido, hidroxilo, oxo, halo, carboxi, éster, acilo, aciloxi, alcoxi C_1 a C_{20} , ariloxi, haloalquilo, ácido sulfónico, sulfhidrilo (es decir, tiol, -SH), alquiltio C_1 a C_{10} , ariltio, ácido fosfórico, éster de fosfato, ácido fosfónico, éster de fosfonato y sulfonilo. Típicamente un grupo cicloalquilo C_3 a C_{10} sustituido lleva 1, 2 o 3 sustituyentes, por ejemplo 1 o 2.

65 Ejemplos de grupos cicloalquilo C_3 a C_{10} incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de compuestos de hidrocarburos monocíclicos saturados, en el que los grupos cicloalquilo C_3 a C_{10} no están sustituidos o están

sustituídos como se definió anteriormente: ciclopropano (C₃), ciclobutano (C₄), ciclopentano (C₅), ciclohexano (C₆), cicloheptano (C₇), metilciclopropano (C₄), dimetilciclopropano (C₅), metilciclobutano (C₅), dimetilciclobutano (C₆), metilciclopentano (C₆), dimetilciclopentano (C₇), metilciclohexano (C₇), dimetilciclohexano (C₈), mentano (C₁₀);

- 5 compuestos de hidrocarburos monocíclicos insaturados: ciclopropeno (C₃), ciclobuteno (C₄), ciclopenteno (C₅), ciclohexeno (C₆), metilciclopropeno (C₄), dimetilciclopropeno (C₅), metilciclobuteno (C₅), dimetilciclobuteno (C₆), metilciclopenteno (C₆), dimetilciclopenteno (C₇), metilciclohexeno (C₇), dimetilciclohexeno (C₈);
 10 compuestos de hidrocarburos policíclicos saturados: tujano (C₁₀), carano (C₁₀), pinano (C₁₀), bornano (C₁₀), norcarano (C₇), norpinano (C₇), norbornano (C₇), adamantano (C₁₀), decalino (decahidronaftaleno) (C₁₀);
 10 compuestos de hidrocarburos policíclicos insaturados: camfeno (C₁₀), limoneno (C₁₀), pineno (C₁₀),
 compuestos de hidrocarburos policíclicos que tienen un anillo aromático: indeno (C₉), indano (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-indeno) (C₉), tetralina (1,2,3,4-tetrahidronaftaleno) (C₁₀).

15 Un grupo heterociclilo C₃ a C₁₀ es un resto monovalente sustituido o no sustituido obtenido al eliminar un átomo de hidrógeno de un átomo de un anillo de un compuesto heterocíclico, cuyo resto tiene de 3 a 10 átomos en el anillo (a menos que se especifique de cualquier otra manera), de los cuales 1 a 5 son heteroátomos del anillo. Preferentemente, cada anillo tiene de 3 a 7 átomos del anillo, de los cuales 1 a 4 son heteroátomos del anillo. A menudo, cada anillo tiene de 5 a 6 átomos del anillo, de los cuales 1 a 2 son heteroátomos del anillo. Cuando un grupo heterociclilo C₃ a C₁₀ está sustituido, típicamente tiene uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁ a C₆ que no está sustituido,
 20 arilo (como se define en la presente descripción), ciano, amino, alquilamino C₁ a C₁₀, dialquilamino C₁ a C₁₀, arilamino, diarilamino, arilalquilamino, amido, acilamido, hidroxi, oxo, halo, carboxi, éster, acilo, aciloxi, alcoxi C₁ a C₂₀, ariloxi, haloalquilo, ácido sulfónico, sulfhidrilo (es decir, tiol, -SH), alquiltio C₁ a C₁₀, ariltio, ácido fosfórico, éster de fosfato, ácido fosfónico y éster de fosfonato y sulfonilo. Típicamente un grupo heterociclilo C₃ a C₁₀ sustituido lleva 1, 2 o 3 sustituyentes, por ejemplo 1 o 2.

25 Ejemplos de grupos de grupos heterociclilo incluyen heterociclilo C₅ a C₁₀, heterociclilo C₃ a C₇, heterociclilo C₅ a C₇ y heterociclilo C₅ a C₆.

30 Los ejemplos de grupos heterociclilo monocíclicos (no aromáticos) C₃ a C₁₀ incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de:

- 35 N₁: aziridina (C₃), azetidina (C₄), pirrolidina (tetrahidropirrol) (C₅), pirrolina (por ejemplo, 3-pirrolina, 2,5-dihidropirrol) (C₅), 2H-pirrol o 3H-pirrol (isopirrol, isoazol) (C₅), (C₆), dihidropiridina (C₆), tetrahidropiridina (C₆), azepina (C₇);
 O₁: oxirano (C₃), oxetano (C₄), oxolano (tetrahidrofurano) (C₅), oxol (dihidrofurano) (C₅), oxano (tetrahidropirano) (C₆), dihidropirano (C₆), pirano (C₆), oxepina (C₇);
 S₁: tiirano (C₃), tietano (C₄), tiolano (tetrahidrotiofeno) (C₅), tiano (tetrahidrotiopirano) (C₆), tiepano (C₇);
 O₂: dioxolano (C₅), dioxano (C₆) y dioxepano (C₇);
 O₃: trioxano (C₆);
 40 N₂: imidazolidina (C₅), pirazolidina (diazolidina) (C₅), imidazolina (C₅), pirazolina (dihidropirazol) (C₅), piperazina (C₆);
 N₁O₁: tetrahidrooxazol (C₅), dihidrooxazol (C₅), tetrahidroisoxazol (C₅), dihidroisoxazol (C₅), morfolina (C₆), tetrahidrooxazina (C₆), dihidrooxazina (C₆), oxazina (C₆);
 N₁S₁: tiazolina (C₅), tiazolidina (C₅), tiomorfolina (C₆);
 N₂O₁: oxadiazina (C₆);
 45 O₁S₁: oxatiol (C₅) y oxatiano (tioxano) (C₆); y,
 N₁O₁S₁: oxatiazina (C₆).

50 Los ejemplos de grupos heterociclilo monocíclicos (no aromáticos) sustituidos incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de sacáridos, en forma cíclica, por ejemplo, furanosas (C₅), tales como arabinofuranosa, lixofuranosa, ribofuranosa, y xilofuranosa, y piranosas (C₆), tales como allopiranosa, altropiranosa, glucopiranosa, mannopiranosa, gulopiranosa, idopiranosa, galactopiranosa, y talopiranosa.

Ejemplos de grupos heterociclilo C₃ a C₁₀ que también son grupos arilo se describen más abajo como grupos heteroarilo.

55 Un grupo arilo es un grupo aromático monocíclico o policíclico condensado sustituido o no sustituido que contiene típicamente de 6 a 14 átomos de carbono, preferentemente de 6 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, 6 átomos de carbono, en la porción del anillo. Los ejemplos incluyen grupos fenilo (es decir, monocíclico), naftilo, indenilo e indanilo (es decir, bicíclico condensado), antracenilo (es decir, tricíclico condensado) y pirenilo (es decir, tetracíclico condensado). Un grupo arilo es no sustituido o sustituido. Cuando un grupo arilo como se definió anteriormente está sustituido, típicamente lleva uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁ a C₆ no sustituido (para formar un grupo aralquilo), arilo no sustituido, ciano, amino, alquilamino C₁ a C₁₀, dialquilamino C₁ a C₁₀, arilamino, diarilamino, arilalquilamino, amido, acilamido, hidroxi, oxo, halo, carboxi, éster, acilo, aciloxi, alcoxi C₁ a C₂₀, ariloxi, haloalquilo, sulfhidrilo (es decir, tiol, -SH), alquiltio C₁ a C₁₀, ariltio, ácido sulfónico, ácido fosfórico, éster de fosfato, ácido fosfónico y éster de fosfonato y sulfonilo. Típicamente lleva 0, 1, 2 o 3 sustituyentes. Un grupo arilo sustituido puede estar sustituido en dos posiciones con un solo grupo alquileo C₁ a C₆, o con un grupo bidentado representado por la fórmula

alquileo -X-C₁ a C₆ o alquileo-X- -X-C₁ a C₆, en donde X se selecciona entre O, S y NR, y donde R es H, arilo o alquilo C₁ a C₆. Por lo tanto, un grupo arilo sustituido puede ser un grupo arilo condensado con un grupo cicloalquilo o con un grupo heterocíclico. El término aralquilo, como se usa en la presente descripción, se refiere a un grupo arilo en el que al menos un átomo de hidrógeno (por ejemplo, 1, 2, 3) se ha sustituido con un grupo alquilo C₁ a C₆. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a, tolilo (de tolueno), xililo (de xileno), mesitilo (de mesitileno) y cumenilo (o cumilo, de cumeno) y durilo (de dureno).

Como se usa en la presente descripción, un grupo heteroarilo es un grupo aromático monocíclico o policíclico condensado (por ejemplo, bicíclico o tricíclico) sustituido o no sustituido que típicamente contiene de 5 a 14 átomos en la porción del anillo que incluye al menos un heteroátomo, por ejemplo 1, 2 o 3 heteroátomos, seleccionados de O, S, N, P, Se y Si, más típicamente de O, S y N. Los ejemplos incluyen piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furanilo, tienilo, pirazolidinilo, pirrolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, indazolilo, carbazolilo, acridinilo, purinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, quinolilo, quinazolinilo y isoquinolinilo. Un grupo heteroarilo es a menudo un anillo de 5 o 6 miembros. Sin embargo, como se usa en la presente descripción, las referencias a un grupo heteroarilo también incluyen sistemas de anillos policíclicos condensados, que incluyen, por ejemplo, sistemas bicíclicos condensados en los que un grupo heteroarilo está condensado con un grupo arilo. Cuando el grupo heteroarilo es un grupo heteroarilo condensado, los ejemplos preferidos son sistemas de anillos condensados en donde el grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros está condensado con un grupo fenilo. Ejemplos de tales sistemas de anillos condensados son los restos benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, quinazolinilo e isoquinolinilo.

Un grupo heteroarilo puede estar sustituido o no sustituido, por ejemplo, como se especificó anteriormente para arilo. Típicamente lleva 0, 1, 2 o 3 sustituyentes.

Un grupo alquileo C₁ a C₁₀ es un resto bidentado sustituido o no sustituido obtenido al eliminar dos átomos de hidrógeno, ambos del mismo átomo de carbono, o uno de cada uno de dos átomos de carbono diferentes, de un compuesto hidrocarbonado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono (a menos que se especifique de cualquier otra manera), que puede ser alifático o alicíclico, y que puede estar saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado. Por lo tanto, el término "alquileo" incluye las sub-clases alquilenilo, alquinileno, cicloalquileo, etc., discutidas más abajo. Por lo general, sin embargo, este es un grupo alifático saturado (no cíclico). Típicamente es alquileo C₁ a C₆, o alquileo C₁ a C₄, por ejemplo, metileno, etileno, i-propileno, n-propileno, t-butileno, s-butileno o n-butileno. Por ejemplo, puede ser alquileo C₂ a C₄. O, por ejemplo, puede ser alquileo C₁ a C₃, por ejemplo, metileno, etileno, n-propileno o i-propileno. (Aunque por lo general, en la presente descripción, un alquileo C₁ a C₃ se refiere a metileno, etileno o n-propileno). También puede ser pentileno, hexileno, heptileno, octileno y los diversos isómeros de cadena ramificada de los mismos. Un grupo alquileo puede estar sustituido o no sustituido, por ejemplo, como se especificó anteriormente para alquilo. Típicamente, un grupo alquileo sustituido lleva 1, 2 o 3 sustituyentes, por ejemplo 1 o 2.

En este contexto, los sufijos (por ejemplo, C₁ a C₄, C₁ a C₆, C₁ a C₇, C₁ a C₁₀, C₂ a C₇, C₃ a C₇, etc.) denotan el número de átomos de carbono, o el intervalo del número de átomos de carbono. Por ejemplo, el término "alquileo C₁ a C₄", como se usa en la presente descripción, pertenece a un grupo alquileo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquileo incluyen alquileo C₁ a C₄ ("alquileo inferior"), alquileo C₁ a C₇ y alquileo C₁ a C₁₀.

Ejemplos de grupos alquileo C₁ a C₇ lineales saturados incluyen, pero no se limitan a, -(CH₂)_n- donde n es un número entero de 1 a 7, por ejemplo, -CH₂-(metileno), -CH₂CH₂-(etileno), -CH₂CH₂CH₂-(propileno), y -CH₂CH₂CH₂CH₂-(butileno).

Ejemplos de grupos alquileo C₁ a C₇ ramificados saturados incluyen, pero no se limitan a, -CH(CH₃)-, -CH(CH₃)CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH(CH₂CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)CH₂-, y -CH₂CH(CH₂CH₃)CH₂-.

Ejemplos de grupos alquileo C₁ a C₇ lineales parcialmente insaturados incluyen, pero no se limitan a, -CH=CH- (vinileno), -CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH=CH₂-, -CH=CH-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-CH=CH-CH₂-, -CH=CH-CH=CH-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH₂-CH=CH-, y -CH=CH-CH₂-CH₂-CH=CH-.

Ejemplos de grupos alquileo C₁ a C₇ ramificados parcialmente insaturados incluyen, pero no se limitan a, -C(CH₃)=CH-, -C(CH₃)=CH-CH₂-, y -CH=CH-CH(CH₃)-.

Ejemplos de grupos alquileo C₁ a C₇ saturados alicíclicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopentileno (por ejemplo, ciclopent-1,3-ileno), y ciclohexileno (por ejemplo ciclohex-1,4-ileno).

Ejemplos de grupos alquileo C₁ a C₇ parcialmente insaturados alicíclicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopentenileno (por ejemplo, 4-ciclopenten-1,3-ileno), ciclohexenileno (por ejemplo, 2-ciclohexen-1,4-ileno; 3-ciclohexen-1,2-ileno; 2,5-ciclohexadien-1,4-ileno).

Grupos alquilenos C₁ a C₁₀ alquilenos y grupos alquilo C₁ a C₁₀ como se definen en la presente descripción son ininterrumpidos o interrumpidos por uno o más heteroátomos o heterogrupos, tales como S, O hetero grupos N (R") en donde R" es H, alquilo C₁ a C₆, alqueno C₂ a C₆, alquino C₂ a C₆, arilo (típicamente fenilo) o heteroarilo, o por uno o más grupos arileno o heteroarileno, típicamente arileno C₆ a C₁₀ o grupos heteroarileno C₅ a C₁₀, (típicamente arileno, más típicamente fenileno), o por uno o más grupos -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R")- o -N(R")C(O)-. La frase "opcionalmente interrumpida", como se usa en la presente descripción, se refiere a un grupo alquilo C₁ a C₁₀ o un grupo alquilenos, como se definió anteriormente, que es ininterrumpido o que está interrumpido entre átomos de carbono adyacentes por un heteroátomo como oxígeno o azufre, por un heterogrupo como N (R") en donde R" es H, arilo, heteroarilo o alquilo C₁ a C₆, o por un grupo arileno o heteroarileno (típicamente arileno, más típicamente fenileno), o por un grupo -C(O)-, -C(O)O- o -C(O)N(R")-, nuevamente donde R" es H, arilo o alquilo C₁ a C₆.

Por ejemplo, un grupo alquilo C₁ a C₁₀ tal como n-butilo puede estar interrumpido por el heterogrupo N(R") de la siguiente manera: -CH₂N(R")CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂N(R")CH₂CH₃, o -CH₂CH₂CH₂N(R")CH₃. De manera similar, un grupo alquilenos tal como n-butileno puede ser interrumpido por el heterogrupo N(R") como sigue: -CH₂N(R")CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂N(R")CH₂CH₂-, o -CH₂CH₂CH₂N(R")CH₂-. Típicamente un grupo interrumpido, por ejemplo, un grupo alquilenos C₁ a C₁₀ interrumpido o un grupo alquilo C₁ a C₁₀, está interrumpido por 1, 2 o 3 heteroátomos o heterogrupos o por 1, 2 o 3 grupos arileno (típicamente fenileno). Más típicamente, un grupo interrumpido, por ejemplo, un grupo alquilenos C₁ a C₁₀ interrumpido o un grupo alquilo C₁ a C₁₀, está interrumpido por 1 o 2 heteroátomos o heterogrupos o por 1 o 2 grupos arileno (típicamente fenileno). Por ejemplo, un grupo alquilo C₁ a C₂₀ tal como n-butilo puede estar interrumpido por 2 heterogrupos N(R") de la siguiente manera: -CH₂N(R")CH₂N(R")CH₂CH₃.

Un grupo alquilenos C₂ a C₁₀ es un resto bidentado sustituido o no sustituido obtenido al eliminar dos átomos de hidrógeno, ambos del mismo átomo de carbono o uno de cada uno de dos átomos de carbono diferentes, de un compuesto hidrocarbonado que tiene de 2 a 10 átomos de carbono (a menos que se especifique de cualquier otra manera), que puede ser alifático o alicíclico, y que está parcialmente insaturado o totalmente insaturado. Típicamente, un grupo alquilenos se obtiene al eliminar dos átomos de hidrógeno de un grupo alqueno como se define en la presente descripción. Típicamente, un grupo alquilenos es un grupo alifático (no cíclico) insaturado. Típicamente este es un grupo alquilenos C₂ a C₆, o alquilenos C₂ a C₄, por ejemplo, etenileno, i-propenileno, n-propenileno, t-butenileno, s-butenileno o n-butenileno. Por ejemplo, puede ser alquilenos C₂ o C₃, por ejemplo, etenileno, n-propenileno o i-propenileno, a menudo etenileno. Un grupo alquilenos C₂ a C₁₀ también puede ser pentenileno, hexenileno, heptenileno, octenileno y los diversos isómeros de cadena ramificada de los mismos. Un grupo alquilenos puede estar sustituido o no sustituido, por ejemplo, como se especificó anteriormente para alqueno. Típicamente, un grupo alquilenos sustituido lleva 1, 2 o 3 sustituyentes, por ejemplo 1 o 2.

Un grupo cicloalquilenos C₃ a C₁₀ es un resto bidentado sustituido o no sustituido obtenido al eliminar dos átomos de hidrógeno, ambos del mismo átomo de carbono o uno de cada uno de dos átomos de carbono diferentes, de un compuesto hidrocarbonado cíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono (a menos que se especifique de cualquier otra manera), y que está saturado o parcialmente insaturado. Típicamente, un grupo cicloalquilenos se obtiene al eliminar dos átomos de hidrógeno de un grupo cicloalquilo como se define en la presente descripción. Típicamente, un grupo cicloalquilenos es alquilenos C₅ a C₈, por ejemplo, cicloalquilenos C₅ a C₇ tal como cicloalquilenos C₅ o C₆. Muy a menudo, un grupo cicloalquilenos es ciclopentenileno o ciclohexilenos. Un grupo cicloalquilenos puede estar sin sustituir o sustituido, por ejemplo, como se especificó anteriormente para cicloalquilo. Típicamente, un grupo cicloalquilenos sustituido lleva 1, 2 o 3 sustituyentes, por ejemplo 1 o 2.

Un grupo heterociclicileno C₃ a C₁₀ es un resto bidentado sustituido o no sustituido obtenido al eliminar dos átomos de hidrógeno, ambos del mismo átomo del anillo, o uno de cada dos átomos diferentes del anillo, de un compuesto heterocíclico que tiene de 3 a 10 átomos del anillo (a menos que se especifique de cualquier otra manera), y que está saturado o parcialmente insaturado. Por lo general, se obtiene un grupo heterociclicileno al eliminar dos átomos de hidrógeno de un grupo heterociclicilo como se define en la presente descripción. Típicamente, un grupo heterociclicileno es heterociclicileno C₅ a C₈, por ejemplo, heterociclicileno C₅ a C₇ tal como heterociclicileno C₅ o C₆. Muy a menudo, un grupo heterociclicileno es piridinileno, pirimidinileno, pirrolidinileno. Un grupo heterociclicileno puede estar sustituido o no sustituido, por ejemplo, como se especificó anteriormente para heterociclicilo. Típicamente, un grupo heterociclicileno sustituido lleva 1, 2 o 3 sustituyentes, por ejemplo 1 o 2.

Un grupo arileno es un resto bidentado monocíclico o policíclico condensado no sustituido o sustituido obtenido al eliminar dos átomos de hidrógeno, uno de cada dos átomos diferentes del anillo aromático de un compuesto aromático, cuyo resto tiene de 5 a 14 átomos de anillo (a menos que se especifique de cualquier otra manera). Típicamente, cada anillo tiene de 5 a 7 o de 5 a 6 átomos de anillo. Un grupo arileno puede estar sustituido o no sustituido, por ejemplo, como se especificó anteriormente para arilo.

En este contexto, los sufijos (por ejemplo, C₅ a C₂₀, C₆ a C₂₀, C₅ a C₁₄, C₅ a C₇, C₅ a C₆, etc.) denotan el número de átomos del anillo, o el intervalo de número de átomos del anillo, ya sean átomos de carbono o heteroátomos. Por ejemplo, el término "arileno C₅ a C₆" como se usa en la presente descripción, pertenece a un grupo arileno que tiene 5 o 6 átomos en el anillo. Ejemplos de grupos arileno incluyen arileno C₅ a C₂₀, arileno C₆ a C₂₀, arileno C₅ a C₁₄,

arileno C₆ a C₁₄, arileno C₆ a C₁₀, arileno C₅ a C₁₂, arileno C₅ a C₁₀, arileno C₅ a C₇, arileno C₅ a C₆, arileno C₅ y arileno C₆.

Los átomos del anillo pueden ser todos átomos de carbono, como en "grupos carboarileno" (por ejemplo, carboarileno C₆ a C₂₀, carboarileno C₆ a C₁₄ carboarileno C₆ a C₁₀).

Ejemplos de grupos arileno C₆ a C₂₀ que no tienen heteroátomos en el anillo (es decir, grupos carboarileno C₆ a C₂₀) incluyen, pero no se limitan a, los derivados de los compuestos discutidos anteriormente con respecto a los grupos arilo, por ejemplo, fenileno, y también incluyen los derivados de grupos arilo que están unidos entre sí, por ejemplo, fenileno-fenileno (difenileno) y fenileno-fenileno-fenileno (trifenileno).

Alternativamente, los átomos del anillo pueden incluir uno o más heteroátomos, como en "grupos heteroarilenos" (por ejemplo, heteroarileno C₅ a C₁₄). Un grupo heteroarileno es un resto bidentado monocíclico o policíclico condensado no sustituido o sustituido obtenido al eliminar dos átomos de hidrógeno, uno de cada dos átomos diferentes del anillo aromático de un compuesto heteroaromático, cuyo resto tiene de 5 a 14 átomos de anillo (a menos que se especifique de cualquier otra manera). Típicamente, cada anillo tiene de 5 a 7 o de 5 a 6 átomos de anillo. Un grupo heteroarileno puede estar sin sustituir o sustituido, por ejemplo, como se especificó anteriormente para heteroarilo. Ejemplos de grupos heteroarileno C₅ a C₁₄ incluyen, pero no se limitan a, los derivados de los compuestos discutidos anteriormente con respecto a los grupos heteroarilo.

Como se usa en la presente descripción, el término oxo representa un grupo de fórmula: =O

Como se usa en la presente descripción, el término acilo representa un grupo de fórmula: -C(=O)R, en donde R es un sustituyente acilo, por ejemplo, un grupo alquilo C₁ a C₂₀ sustituido o no sustituido, un grupo perfluoroalquilo C₁ a C₂₀, un grupo cicloalquilo C₃ a C₁₀ sustituido o no sustituido, un grupo heterociclilo C₃ a C₁₀ sustituido o no sustituido, un grupo arilo sustituido o no sustituido, un grupo perfluoroarilo o un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido. Los ejemplos de grupos acilo incluyen, pero no se limitan a, -C(=O)CH₃ (acetilo), -C(=O)CH₂CH₃ (propionilo), -C(=O)C(CH₃)₃ (t-butililo) y -C(=O)Ph (benzoilo, fenona).

Como se usa en la presente descripción, el término aciloxi (o éster inverso) representa un grupo de fórmula: -OC(=O)R, en donde R es un sustituyente aciloxi, por ejemplo, grupo alquilo C₁ a C₁₀ sustituido o no sustituido, un grupo heterociclilo C₃ a C₁₀ sustituido o no sustituido, o un grupo arilo sustituido o no sustituido, típicamente un grupo alquilo C₁ a C₆. Los ejemplos de grupos aciloxi incluyen, pero no se limitan a, -OC(=O)CH₃ (acetoxi), -OC(=O)CH₂CH₃, -OC(=O)C(CH₃)₃, -OC(=O)Ph y -OC(=O)CH₂Ph.

Como se usa en la presente descripción, el término éster (o carboxilato, éster de ácido carboxílico u oxicarbonilo) representa un grupo de fórmula: -C(=O)OR, en donde R es un sustituyente éster, por ejemplo, un grupo alquilo C₁ a C₁₀, un grupo heterociclilo C₃ a C₂₀, o un grupo arilo sustituido o no sustituido (típicamente un grupo fenilo). Los ejemplos de grupos éster incluyen, pero no se limitan a, -C(=O)OCH₃, -C(=O)OCH₂CH₃, -C(=O)OC(CH₃)₃ y -C(=O)OPh.

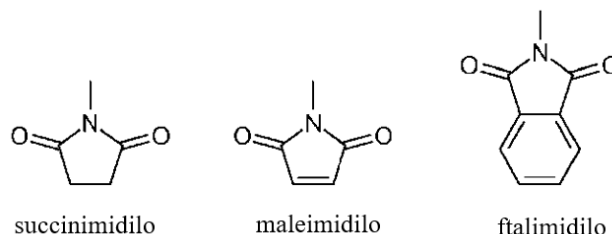
El término amino como se usa en la presente descripción representa un grupo de la fórmula -NH₂. El término alquilamino C₁ a C₁₀ representa un grupo de fórmula -NHR' en donde R' es un grupo alquilo C₁ a C₁₀, preferentemente un grupo alquilo C₁ a C₆, como se definió previamente. El término dialquilamino C₁ a C₁₀ representa un grupo de fórmula -NR'R'' en donde R' y R'' son iguales o diferentes y representan grupos alquilo C₁ a C₁₀, preferentemente grupos alquilo C₁ a C₆, como se definieron previamente. El término arilamino representa un grupo de fórmula -NHR' en donde R' es un grupo arilo, preferentemente un grupo fenilo, como se definió previamente. El término diarilamino representa un grupo de fórmula -NR'R'' en donde R' y R'' son iguales o diferentes y representan grupos arilo, preferentemente grupos fenilo, como se definieron previamente. El término arilalquilamino representa un grupo de fórmula -NR'R'' donde R' es un grupo alquilo C₁ a C₁₀, preferentemente un grupo alquilo C₁ a C₆, y R'' es un grupo arilo, preferentemente un grupo fenilo.

Un grupo halo es cloro, flúor, bromo o yodo (un grupo cloro, un grupo flúor, un grupo bromo o un grupo yodo). Este es típicamente cloro, flúor o bromo.

Como se usa en la presente descripción, el término amido representa un grupo de fórmula: -C(=O)NR'R'', en donde R' y R'' se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁ a C₁₀ y arilo. Los ejemplos de grupos amido incluyen, pero no se limitan a, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -C(=O)NHCH₂CH₃ y -C(=O)N(CH₂CH₃)₂, así como también grupos amido en los cuales R' y R'', junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman una estructura heterocíclica como en, por ejemplo, piperidinocarbonilo, morfolinocarbonilo, tiomorfolinocarbonilo y piperazinocarbonilo.

Como se usa en la presente descripción, el término acilamido representa un grupo de fórmula: -NR¹C(=O)R², en donde R¹ es un sustituyente amida, por ejemplo, hidrógeno, un grupo alquilo C₁ a C₁₀, un grupo heterociclilo C₃ a C₂₀, un grupo arilo, preferentemente hidrógeno o un grupo alquilo C₁ a C₁₀ y R² es un sustituyente acilo, por ejemplo, un grupo alquilo C₁ a C₁₀, un grupo heterociclilo C₃ a C₂₀ o un grupo arilo. Preferentemente R¹ es hidrógeno y R² es un grupo

alquilo C₁ a C₁₀. Los ejemplos de grupos acilamida incluyen, pero no se limitan a, -NHC(=O)CH₃, -NHC(=O)CH₂CH₃, -NHC(=O)Ph, -NHC(=O)C₁₅H₃₁ y -NHC(=O)C₉H₁₉. Por lo tanto, un grupo alquilo C₁ a C₁₀ sustituido puede comprender un sustituyente acilamido definido por la fórmula alquilo -NHC(=O)-C₁ a C₁₀, tal como -NHC(=O)C₅H₁₁ o -NHC(=O)C₉H₁₉. R¹ y R² pueden formar juntos una estructura cíclica, como en, por ejemplo, succinimidilo, maleimidilo y ftalimidilo:



Un grupo alquiltio C₁ a C₁₀ es un grupo alquilo C₁ a C₁₀, preferentemente un grupo alquilo C₁ a C₆, unido a un grupo tio. Un grupo ariltio es un grupo arilo, preferentemente un grupo fenilo, unido a un grupo tio.

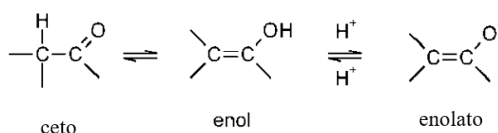
Un grupo alcoxi C₁ a C₁₀ es un grupo alquilo C₁ a C₁₀ sustituido o no sustituido unido a un átomo de oxígeno. Un grupo alcoxi C₁ a C₆ es un grupo alquilo C₁ a C₆ sustituido o no sustituido unido a un átomo de oxígeno. Un grupo alcoxi C₁ a C₄ es un grupo alquilo C₁ a C₄ sustituido o no sustituido unido a un átomo de oxígeno. Dichos grupos alquilo C₁ a C₁₀, C₁ a C₆ y C₁ a C₄ se interrumpen opcionalmente como se define en la presente descripción. Ejemplos de grupos alcoxi C₁ a C₄ incluyen, -OMe (metoxi), -OEt (etoxi), -O(nPr) (n-propoxi), -O(iPr) (isopropoxi), -O(nBu) (n-butoxi), -O(sBu) (sec-butoxi), -O(iBu) (isobutoxi) y -O(tBu) (terc-butoxi). Más ejemplos de grupos alcoxi C₁ a C₂₀ son -O (Adamantilo), -O-CH₂-Adamantilo y -O-CH₂-CH₂-Adamantilo. Un grupo ariloxi es un grupo arilo sustituido o no sustituido, como se define en la presente descripción, unido a un átomo de oxígeno. Un ejemplo de un grupo ariloxi es -OPh (fenoxi).

A menos que se especifique de cualquier otra manera, se incluyen en los anteriores grupos las formas iónicas, salinas, solvatos y formas protegidas bien conocidas de estos sustituyentes. Por ejemplo, una referencia al ácido carboxílico, grupo carboxi o carboxilo (-COOH) también incluye la forma aniónica (carboxilato) (-COO⁻), una sal o solvato del mismo, así como también formas protegidas convencionales. De manera similar, una referencia a un grupo amino incluye la forma protonada (-N⁺HR¹R²), una sal o solvato del grupo amino, por ejemplo, una sal de clorhidrato, así como también formas protegidas convencionales de un grupo amino. De manera similar, una referencia a un grupo hidroxilo (-OH) también incluye la forma aniónica (-O⁻), una sal o solvato del mismo, así como también formas protegidas convencionales.

Ciertos compuestos pueden existir en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas, epiméricas, atropómicas, estereoisoméricas, tautoméricas, conformacionales o formas anoméricas, que incluyen pero no se limitan a formas cis y trans; formas E y Z; formas c, t y r; formas endo y exo; formas R, S y meso; formas D y L; formas d y l; formas (+) y (-); formas ceto, enol y enolato; sin- y anti-formas; formas sincinales y anticinales; formas α y β; formas axiales y ecuatoriales; formas de bote, silla, torsión, sobre y media silla; y sus combinaciones, en lo sucesivo referenciados colectivamente como "isómeros" (o "formas isoméricas").

Tenga en cuenta que, excepto a como se discute más abajo para las formas tautoméricas, específicamente excluidas del término "isómeros", como se usa en la presente descripción, son isómeros estructurales (o constitucionales) (es decir, isómeros que difieren en las conexiones entre átomos en lugar de simplemente por la posición de los átomos en el espacio). Por ejemplo, una referencia a un grupo metoxi, -OCH₃, no debe interpretarse como una referencia a su isómero estructural, un grupo hidroximetilo, -CH₂OH. De manera similar, una referencia a ortoclorofenilo no debe interpretarse como una referencia a su isómero estructural, metaclorofenilo. Sin embargo, una referencia a una clase de estructuras bien puede incluir formas estructuralmente isoméricas que caen dentro de esa clase (por ejemplo, alquilo C₁ a C₇ incluye n-propilo e isopropilo; butilo incluye n-, iso-, sec- y terc-butilo; metoxifenilo incluye orto-, meta- y para-metoxifenilo).

La exclusión anterior no se refiere a formas tautoméricas, por ejemplo, las formas ceto, enol y enolato, como por ejemplo en los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrado más abajo), imina/enamina, amida/imino alcohol, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enotiol, N-nitroso/hiroxiazio y nitro/aci-nitro.



A menos que se indique de cualquier otra manera una referencia a un compuesto particular incluye todas las formas isoméricas, incluida las mezclas racémicas (total o parcialmente) y otras mezclas de las mismas. Los métodos para la preparación (por ejemplo, síntesis asimétrica) y separación (por ejemplo, cristalización fraccionada y medios cromatográficos) de tales formas isoméricas son tanto conocidos en la técnica o se obtienen fácilmente al adaptar métodos conocidos, de una manera conocida.

A menos que se especifique de cualquier otra manera, una referencia a un compuesto particular o complejo incluye además las formas iónicas, sales, solvatos y formas protegidas.

Métodos de la invención

La invención proporciona un método para obtener imágenes de artritis en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un trazador que comprende un péptido conjugado con un radionúclido y obtener imágenes del sujeto mediante imagenología nuclear 2D o detección 3D de eventos de emisión de fotón único.

A menudo, el método de obtención de imágenes usado comprenderá el uso de una cámara gamma. Una cámara gamma es un dispositivo usado típicamente para obtener imágenes mediante el uso de radioisótopos emisores de radiación gamma, también conocidos como radionúclidos. Las cámaras gamma son equipos comunes en muchos entornos, como hospitales y laboratorios de investigación. Hay muchas cámaras gamma disponibles y puede usarse cualquier cámara adecuada.

El uso de una cámara gamma puede producir imágenes en 2D o 3D. Por ejemplo, en la técnica conocida como gammagrafía, se producen imágenes en 2D. La gammagrafía es una técnica adecuada que puede usarse en los métodos de la invención. Los términos "gammagrafía 2D" e "imagenología nuclear planar" pueden usarse indistintamente y se refieren a la generación de imágenes 2D mediante la detección de radiación gamma emitida por un radionúclido en un sujeto.

Las imágenes en 3D se pueden producir mediante la técnica relacionada conocida como SPECT (tomografía computarizada por emisión de fotón único). La SPECT se puede considerar como un equivalente en 3D a la imagenología nuclear planar. Por lo tanto, a menudo, en los métodos de la invención, la formación de imágenes del sujeto comprende la formación de imágenes del sujeto mediante gammagrafía 2D mediante el uso de una cámara gamma o mediante tomografía computacional de emisión de fotón único (SPECT).

Sin embargo, SPECT no debe confundirse con PET (tomografía por emisión de positrones). En SPECT, la radiación gamma que puede ser emitida por un radionúclido se detecta directamente. Por el contrario, los trazadores PET emiten positrones que se aniquilan con electrones en las inmediaciones, liberando dos fotones gamma que se liberan en direcciones opuestas. Por lo tanto, el PET detecta esta radiación gamma "coincidente", mientras que el SPECT detecta los eventos de emisión de un solo fotón. Es importante destacar que, en algunos casos, la SPECT se puede realizar mediante el uso de trazadores de PET, mientras que la PET no necesariamente se puede realizar con trazadores de SPECT. Por tanto, típicamente, en el método de la invención, la obtención de imágenes del sujeto no comprende la obtención de imágenes del sujeto mediante PET.

Típicamente, en los métodos de la invención, el radionúclido emite radiación gamma. Puede usarse cualquier núclido adecuado, tal como cualquier núclido que emita radiación gamma. Por ejemplo, en los métodos de la invención, el radionúclido se selecciona a menudo de ^{99m}Tc , ^{123}I , ^{131}I , ^{125}I , ^{67}Ga , ^{111}In , ^{133}Xe , ^{18}F , ^{68}Ga , ^{64}Cu y ^{201}Tl . A veces, el radionúclido puede seleccionarse de ^{99m}Tc , ^{123}I , ^{131}I , ^{125}I , ^{67}Ga , ^{111}In , ^{133}Xe , ^{18}F , ^{64}Cu y ^{201}Tl . Por tanto, en algunos casos, el radionúclido no es ^{68}Ga . A veces, sin embargo, el radionúclido se selecciona de ^{99m}Tc , ^{123}I , ^{131}I , ^{125}I , ^{67}Ga , ^{111}In , ^{133}Xe , ^{68}Ga , ^{64}Cu y ^{201}Tl . Por lo tanto, en algunos casos, el radionúclido no es ^{18}F . Típicamente, el radionúclido se selecciona de ^{99m}Tc , ^{123}I , ^{131}I , ^{125}I , ^{67}Ga , ^{111}In , ^{133}Xe y ^{201}Tl . Más habitualmente, el radionúclido se selecciona de ^{99m}Tc , ^{123}I , ^{131}I , ^{125}I , ^{67}Ga , ^{111}In , y ^{201}Tl . Aún más típicamente, el radionúclido se selecciona de ^{99m}Tc , ^{123}I , ^{131}I , ^{125}I y ^{111}In . Más típicamente, en los métodos de la invención, el radionúclido es ^{99m}Tc .

Los métodos de la invención son útiles para obtener imágenes de artritis en un sujeto. Por lo general, la artritis es artritis inflamatoria, como se define en la presente descripción.

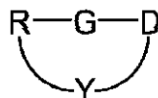
En los métodos de la invención, el péptido comprende un resto R-G-D, en donde R representa arginina o N-metil arginina; G representa glicina; y D representa ácido aspártico.

El trazador usado en los métodos de la invención comprende un péptido que comprende solo un resto R-G-D. Por lo tanto, los métodos de la invención comprenden administrar a un sujeto un trazador que comprende un péptido que comprende un resto R-G-D, pero no comprende 2 o más restos R-G-D. En otros casos descritos en la presente descripción (que no forman parte de la invención), un trazador puede comprender más de un resto R-G-D. El número de restos R-G-D en el péptido presente en el trazador no está particularmente limitado. Por ejemplo, los métodos de la descripción pueden comprender el uso de un trazador que comprende de 2 a 10 restos R-G-D, en donde cada R se selecciona independientemente entre arginina y N-metil arginina; cada G es glicina; y cada D se selecciona independientemente de ácido aspártico, aspartato y una sal de los mismos. Para evitar dudas, un trazador que

comprende un péptido que comprende sólo un resto R-G-D comprenderá por lo general uno o más de otros átomos o restos, pero no comprenderá más de un resto R-G-D como se define en la presente descripción.

Por ejemplo, el trazador usado en los métodos de la descripción puede comprender un péptido que comprende de 2 a 5 restos R-G-D, o puede comprender 2 o 3 restos R-G-D. Cuando el trazador comprende de 2 a 5 restos R-G-D, a menudo no comprende 6 o más restos R-G-D. Cuando el trazador comprende 2 o 3 restos R-G-D, a menudo no comprende 4 o más restos R-G-D.

En los métodos de la descripción, el péptido comprende un resto R-G-D ciclado de acuerdo con la Fórmula (I)



[Fórmula (I)]

En la Fórmula (I), R representa arginina, N-metil arginina o un mimético de arginina; G representa glicina; y D representa ácido aspártico, aspartato o una sal del mismo. Por lo general, sin embargo, en la Fórmula (I), R representa arginina o N-metil arginina, G representa glicina y D representa ácido aspártico, aspartato o una sal del mismo. Más habitualmente, en la Fórmula (I), R representa arginina o N-metil arginina, G representa glicina y D representa ácido aspártico, y típicamente R representa arginina, G representa glicina y D representa ácido aspártico.

En la Fórmula (I), Y es un grupo conector. Típicamente, un resto de Fórmula (I) se conecta al resto de la molécula a través de uno o más enlaces de Y. En algunos casos, un resto de Fórmula (I) se puede conectar al resto del péptido a través de uno o más enlaces de R, G y/o D. El resto del péptido comprende típicamente un grupo capaz de coordinarse con el radionúclido, tal como un grupo quelante. Por tanto, Y típicamente está sustituido o interrumpido por el resto del péptido, y por lo general Y está sustituido por el resto del péptido.

Y puede ser cualquier grupo conector adecuado. Por ejemplo, a menudo Y es un grupo conector que se selecciona de -(Pep)-(Alk)-(Pep)-; -(Pep)-; -(Alk)-; -(Alk)-(Pep)-; -(Pep)-(Alk)-; y -(Alk)-(Pep)-(Alk)-. Típicamente, Y es un grupo conector seleccionado de -(Pep)-(Alk)-(Pep)-; -(Alk)-(Pep)-; -(Pep)-(Alk)- y -(Pep)-. Más habitualmente, Y se selecciona de -(Pep)-(Alk)-(Pep)- ay -(Pep)-.

Cada grupo (Alk) se selecciona independientemente de alquileo C₁ a C₁₀ o alquilenilo C₂ a C₁₀. A menudo, (Alk) es un grupo alquileo C₁ a C₁₀, tal como un grupo alquileo C₁ a C₆, por ejemplo, un grupo alquileo C₁ a C₄ o un alquileo C₁ a C₃. A veces, (Alk) es un grupo alquileo C₁ a C₂, por ejemplo, un grupo metileno.

Cada grupo (Alk) puede opcionalmente e independientemente terminar y/o ser interrumpido por uno o más grupos seleccionados de, un grupo arileno C₆ a C₁₀, un grupo heteroarileno C₅ a C₁₀, un grupo cicloalquileo C₃ a C₁₀, un grupo heterociclicileno C₃ a C₁₀, -O-, -S-, -NR^a-, -C(O)-, -NR^aC(O)- y -C(O)NR^a-. Cuando (Alk) termina en un grupo y/o es interrumpido por un grupo como se describe en la presente descripción, típicamente (Alk) termina en y/o es interrumpido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados de, un grupo arileno C₆ a C₁₀, un grupo heteroarileno C₅ a C₁₀, -O-, -S-, -C(O)-, -NR^aC(O)- y -C(O)NR^a-. Cuando (Alk) termina en un grupo y/o es interrumpido por un grupo como se describe la presente descripción, (Alk) es más típicamente terminado y/o interrumpido por 1 o 2 grupos seleccionados de, un grupo arileno C₆ a C₁₀, -O-, -S-, -C(O)-, -NR^aC(O)- y -C(O)NR^a-. Por ejemplo, (Alk) puede ser interrumpido opcionalmente por un grupo arileno C₆ a C₁₀ y/o (Alk) puede opcionalmente terminar en o estar interrumpido por 1 o 2 grupos seleccionados de -S- y -C(O)-.

Cada grupo (Alk) es independientemente no sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, -OR^a, -N(R^a)₂ y -((CH₂)_nHet)_mR^bHetR^a. Más típicamente, cada grupo (Alk) no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de -OR^a, -N(R^a)₂ y -((CH₂)_nHet)_mk^bHetR^a. A menudo, cada grupo (Alk) no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de -OR^a, -N(R^a)₂ y -((CH₂)_nHet)_mR^bHetR^a.

Típicamente, *n* es 1 o 2, y a menudo *n* es 2. Cuando múltiples *n* están presentes (tal como cuando *m* > 1), cada *n* puede ser igual o diferente.

Típicamente, *m* es un número entero de 1 a 6. A menudo, *m* es un número entero de 2 a 6, tal como de 3 a 6, por ejemplo, de 3 a 5 o de 4 a 6. Por ejemplo, *m* puede ser 3, 4, 5 o 6.

Típicamente, cada Het es independientemente -O- o -NR^a-. Para evitar dudas, cada grupo Het puede ser el mismo o diferente. Típicamente, al menos un Het es -O-. A veces, al menos un Het es -O- y al menos un Het es -NR^a-. A menudo, Het es -O-.

Típicamente, R^b está ausente o es alquileo C_1 a C_6 que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos oxo y/o está interrumpido por 1 a 3 grupos seleccionados entre -O- y -C(O)-. Típicamente, cada R^a se selecciona independientemente de H y alquilo C_1 a C_4 . Más típicamente, cada R^a se selecciona entre H y alquilo C_1 a C_2 , tal como H o metilo. Más típicamente, cada R^a es H. Para evitar dudas, cuando múltiples R^a están presentes, cada R^a puede ser igual o diferente.

Cada grupo (Pep) es independientemente un aminoácido o una cadena peptídica, en donde cada grupo (Pep) comprende de 1 a 6 residuos de aminoácidos, cada uno de los cuales además opcionalmente se derivatiza. A menudo, cada grupo (Pep) comprende de 1 a 4 residuos de aminoácidos, cada uno de los cuales además opcionalmente se derivatiza. Típicamente, cada grupo (Pep) comprende de 1 a 3 residuos de aminoácidos, cada uno de los cuales además opcionalmente se derivatiza. Por lo tanto, a menudo cada grupo (Pep) no comprende 7 o más residuos de aminoácidos; más a menudo, cada grupo (Pep) no comprende 5 o más residuos de aminoácidos, y aún más a menudo cada grupo (Pep) no comprende 4 o más residuos de aminoácidos. Por lo general, por lo tanto, cada grupo (Pep) consta de 1 a 6 residuos de aminoácidos, cada uno de los cuales además opcionalmente se derivatiza; más habitualmente, cada grupo (Pep) consta de 1 a 4 residuos de aminoácidos, cada uno de los cuales además está opcionalmente derivatizado, y lo más habitual cada grupo (Pep) consta de 1 a 3 residuos de aminoácidos, cada uno de los cuales además se derivatiza opcionalmente se deriva adicionalmente.

Por ejemplo, un método de la descripción puede comprender administrar al sujeto un trazador que comprende un péptido de Fórmula (I) en la que Y es un grupo conector seleccionado de -(Pep)-(Alk)-(Pep)-; -(Pep)-; -(Alk)-; -(Alk)-(Pep)-; -(Pep)-(Alk)-; and -(Alk)-(Pep)-(Alk)-; en donde

- cada grupo (Alk) se selecciona independientemente de alquileo C_1 a C_{10} o alquilenilo C_2 a C_{10} ; en donde cada grupo (Alk) puede independientemente y opcionalmente terminar y/o ser interrumpido por uno o más grupos seleccionados de un grupo arileno C_6 a C_{10} , un grupo heteroarileno C_5 a C_{10} , un grupo cicloalquileo C_3 a C_{10} , un grupo heterociclileno C_3 a C_{10} , -O-, -S-, -NR^a-, -C(O)-, -NR^aC(O)-, y -C(O)NR^a-; en donde cada grupo (Alk) está independientemente sin sustituir o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, -OR^a, -N(R^a)₂ y -((CH₂)_nHet)_mR^bHetR^a en donde n es 1 o 2, m es un número entero de 1 a 6 y Het es -O- o -NR^a-
- R^b está ausente o es alquileo C_1 a C_6 que opcionalmente puede estar sustituido por 1 a 3 grupos oxo y/o estar interrumpido por 1 a 3 grupos seleccionados entre -O- y -C(O)-
- cada R^a es independientemente seleccionado de H y alquilo C_1 a C_4 y haloalquilo; y
- cada grupo (Pep) es independientemente un aminoácido o una cadena peptídica, en donde cada grupo (Pep) comprende de 1 a 6 residuos de aminoácidos, cada uno de los cuales además opcionalmente se derivatiza.

Más a menudo, un método de la descripción puede comprender administrar al sujeto un trazador que comprende un péptido de Fórmula (I) en donde Y es un grupo conector seleccionado de -(Pep)-(Alk)-(Pep)- y -(Pep)-; donde:

- cada grupo (Pep) es independientemente un aminoácido o una cadena peptídica, en donde cada grupo (Pep) comprende de 1 a 4 residuos de aminoácidos, cada uno de los cuales además opcionalmente se derivatiza;
- (Alk) es un grupo alquileo C_1 a C_{10} ; en donde (Alk) puede opcionalmente terminar o ser interrumpido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados de un grupo arileno C_6 a C_{10} , un grupo heteroarileno C_5 a C_{10} , -O-, -S-, -C(O)-, -NR^aC(O)- y -C(O)NR^a-; en donde (Alk) no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de -OR^a, -N(R^a)₂ y -((CH₂)_nHet)_mR^bHetR^a; en donde n es 1 o 2, m es un número entero de 1 a 6 y Het es -O- o -NR^a-
- R^b está ausente o es alquileo C_1 a C_6 que opcionalmente puede estar sustituido por 1 a 3 grupos oxo y/o estar interrumpido por 1 a 3 grupos seleccionados entre -O- y -C(O)-
- cada R^a se selecciona independientemente de H, alquilo C_1 a C_4 .

Más típicamente, un método de la descripción puede comprender administrar al sujeto un trazador que comprende un péptido de Fórmula (I) en la que Y es un grupo conector seleccionado de -(Pep)-(Alk)-(Pep)- y -(Pep)-; en donde:

- cada grupo (Pep) es independientemente un aminoácido o una cadena peptídica, en donde cada grupo (Pep) comprende de 1 a 3 residuos de aminoácidos, cada uno de los cuales además opcionalmente se derivatiza;
- (Alk) es un grupo alquileo C_1 a C_{10} ; donde (Alk) puede terminar opcionalmente en y/o ser interrumpido por 1 o 2 grupos seleccionados de un grupo arileno C_6 a C_{10} , -O-, -S-, -C(O)-, -NR^aC(O)- y -C(O)NR^a-; en donde (Alk) no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de -OR^a, -N(R^a)₂ y -((CH₂)_nHet)_mR^bHetR^a donde m es un número entero de 1 a 4; n es 1 y Het es -O- o -NR^a-
- R^b está ausente o es alquileo C_1 a C_6 que opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 3 grupos oxo y/o interrumpido por 1 a 3 grupos seleccionados entre -O- y -C(O)-
- cada R^a se selecciona independientemente de H, alquilo C_1 a C_4 .

Algunas veces, Y se selecciona de -(Pep1)- y -(Pep2)-(Alk)-(Pep3)-, y más a menudo Y es -(Pep2)-(Alk)-(Pep3)-.

(Pep1) es una cadena peptídica que comprende de 2 a 3 residuos de aminoácidos, cada uno de los cuales además opcionalmente se derivatiza; en donde (Pep1) comprende (i) un primer aminoácido seleccionado de fenilalanina, tirosina, triptófano e histidina, y (ii) un segundo aminoácido se selecciona de lisina, arginina, asparagina y glutamina. Cuando (Pep1) comprende 3 residuos de aminoácidos, (Pep1) comprende un tercer residuo de aminoácido que no está limitado. Cuando (Pep1) comprende solo 2 residuos de aminoácidos, el tercer residuo de aminoácido está ausente. Por lo tanto, (Pep1) típicamente consiste de 2 a 3 residuos de aminoácidos, cada uno de los cuales además opcionalmente se derivatiza. (Pep1) es a menudo una cadena peptídica que consiste de 2 residuos de aminoácidos que comprenden un primer residuo de aminoácido seleccionado de tirosina y triptófano y un segundo residuo de aminoácido seleccionado de lisina y asparagina. (Pep1) es más a menudo una cadena peptídica que consiste de 2 residuos de aminoácidos que comprenden un primer residuo de aminoácido que es tirosina y un segundo residuo de aminoácido que es lisina.

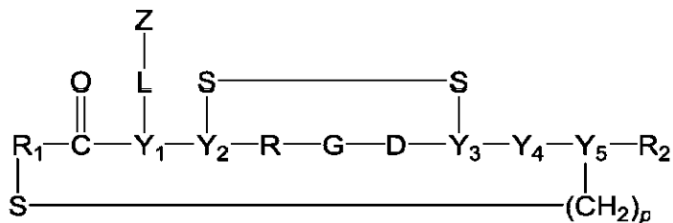
(Pep2) es una cadena peptídica que comprende de 2 a 3 residuos de aminoácidos, cada uno de los cuales además opcionalmente se derivatiza, en donde (Pep2) comprende (i) un primer aminoácido seleccionado de ácido aspártico, ácido glutámico, asparagina, glutamina, lisina y arginina, y (ii) un segundo aminoácido seleccionado de cisteína y metionina. Cuando (Pep2) comprende 3 residuos de aminoácidos, (Pep2) comprende un tercer residuo de aminoácido que no está limitado. Cuando (Pep2) comprende solo 2 residuos de aminoácidos, el tercer residuo de aminoácido está ausente. Por lo tanto, (Pep2) típicamente consiste de 2 a 3 residuos de aminoácidos, cada uno de los cuales además opcionalmente se derivatiza. (Pep2) es a menudo una cadena peptídica que consiste de 2 residuos de aminoácidos que comprenden un primer residuo de aminoácido seleccionado de ácido aspártico, ácido glutámico, asparagina, lisina y arginina, y un segundo residuo de aminoácido que es cisteína. (Pep2) es más a menudo una cadena peptídica que consiste de 2 residuos de aminoácidos que comprenden un primer residuo de aminoácido que se selecciona de ácido aspártico, ácido glutámico y lisina y un segundo residuo de aminoácido que es cisteína. Por ejemplo, (Pep2) puede ser una cadena peptídica que consiste de 2 residuos de aminoácidos que comprenden un primer residuo de aminoácido que es lisina y un segundo residuo de aminoácido que es cisteína.

(Pep3) es una cadena peptídica que comprende de 2 a 3 residuos de aminoácidos, cada uno de los cuales además opcionalmente se derivatiza, en donde (Pep3) comprende (i) un primer aminoácido seleccionado de valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, tirosina y triptófano y (ii) un segundo aminoácido seleccionado de cisteína y metionina. Cuando (Pep3) comprende 3 residuos de aminoácidos, (Pep3) comprende un tercer residuo de aminoácido que no está limitado. Cuando (Pep3) comprende solo 2 residuos de aminoácidos, el tercer residuo de aminoácido está ausente. Por lo tanto, (Pep3) típicamente consta de 2 a 3 residuos de aminoácidos, cada uno de los cuales además opcionalmente se derivatiza. (Pep3) es a menudo una cadena peptídica que consiste de 3 residuos de aminoácidos que comprenden un primer residuo de aminoácido seleccionado de valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, tirosina y triptófano, y un segundo residuo de aminoácido que es cisteína. (Pep3) es más a menudo una cadena peptídica que consiste de 2 residuos de aminoácidos que comprenden un primer residuo de aminoácido que se selecciona entre valina, leucina, isoleucina, fenilalanina y tirosina y un segundo residuo de aminoácido que es cisteína. Por ejemplo, (Pep2) puede ser una cadena peptídica que consiste de 2 residuos de aminoácidos que comprenden un primer residuo de aminoácido que es fenilalanina y un segundo residuo de aminoácido que es cisteína.

Por lo tanto, un método de la descripción puede comprender administrar al sujeto un trazador que comprende un péptido de Fórmula (I) en la que Y es un grupo conector seleccionado de -(Pep)-(Alk)-(Pep)- y -(Pep)-; en donde:

- (Pep1) es una cadena peptídica que comprende de 2 a 3 residuos de aminoácidos, cada uno de los cuales además opcionalmente se derivatiza; en donde (Pep1) comprende (i) un primer aminoácido seleccionado de fenilalanina, tirosina, triptófano e histidina, por ejemplo, tirosina, y (ii) un segundo aminoácido seleccionado de lisina, arginina, asparagina y glutamina, por ejemplo, lisina;
- (Pep2) es una cadena peptídica que comprende de 2 a 3 residuos de aminoácidos, cada uno de los cuales además opcionalmente se derivatiza, en donde (Pep2) comprende (i) un primer aminoácido seleccionado de ácido aspártico, ácido glutámico, asparagina, glutamina, lisina y arginina, por ejemplo, lisina y (ii) un segundo aminoácido seleccionado de cisteína y metionina, por ejemplo, cisteína;
- (Pep3) es una cadena peptídica que comprende de 2 a 3 residuos de aminoácidos, cada uno de los cuales además opcionalmente se derivatiza, en donde (Pep3) comprende (i) un primer aminoácido seleccionado de valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, tirosina y triptófano, por ejemplo, fenilalanina y (ii) un segundo aminoácido seleccionado de cisteína y metionina, por ejemplo, cisteína;
- (Alk) es un grupo alquileo C₁ a C₁₀; en donde (Alk) puede opcionalmente ser interrumpido por un grupo arileno C₆ a C₁₀ y en donde (Alk) puede opcionalmente terminar y/o estar interrumpido por 1 o 2 grupos seleccionados de -S- y -C(O)-.

El método de la invención comprende administrar a un sujeto un trazador que comprende un péptido que es un compuesto de Fórmula (II)



[Fórmula (II)]

en donde:

- R representa arginina o N-metil arginina;
- G representa glicina;
- D representa ácido aspártico;
- Y_1 es un residuo de aminoácido seleccionado de ácido aspártico, ácido glutámico, asparagina, glutamina, lisina y arginina en donde la cadena lateral de Y_1 se une al resto -L-Z a través de un heteroátomo en la cadena lateral;
- Los restos $-Y_2-S-$ y $-Y_3-S-$ representan cada uno independientemente un residuo de aminoácido capaz de formar un enlace disulfuro $-Y_2-S-S-Y_3-$;
- Y_4 es un residuo de aminoácido seleccionado de valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, tirosina y triptófano;
- El resto $-Y_5-(CH_2)_p-S-$ representa un residuo de aminoácido que contiene azufre; en donde p es 1 o 2;
- R_1 representa $-(CH_2)_q-(Ar)-(CH_2)_s-$, en donde q y s son cada uno independientemente 0 o un número entero, en donde $q+s$ es un número entero de entre 1 a 8, y en donde r es 0 o 1; y en donde Ar es un grupo arileno C_6 ;
- R^2 está ausente o representa $-Het-((CH_2)_nHet)_mR^bHetR^a$;
- n es 1 o 2;
- m es un número entero de 1 a 6;
- cada Het es independientemente -O- o $-NR^a$;
- R^b está ausente o es alquileo C_1 a C_6 que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos oxo y/o puede estar interrumpido por 1 a 3 grupos seleccionados de -O- y $-C(O)-$;
- cada R^a se selecciona independientemente de H y alquilo C_1 a C_2 ;
- L es $-C(O)-(alquileo\ C_1-C_6)-C(O)-$; en donde el grupo alquileo de L puede estar opcionalmente interrumpido por -O- y/o en donde el grupo alquileo de L no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre -OH, alcoxi C_1 a C_2 y alquilo C_1 a C_2 ;
- Z representa un resto capaz de coordinarse con el radionúclido.

En la Fórmula (II), R representa típicamente arginina. Y₁ es típicamente un residuo de aminoácido seleccionado de ácido aspártico, ácido glutámico y lisina en donde la cadena lateral de Y₁ está unida al resto -L-Z a través de un heteroátomo en la cadena lateral; y más típicamente Y₁ es lisina. Cualquiera o ambos restos -Y₂-S- y -Y₃-S- típicamente representan independientemente cisteína, y más típicamente cada uno de los restos -Y₂-S- y -Y₃-S- representan cisteína. Y₄ es a menudo un residuo de aminoácido seleccionado de valina, leucina, isoleucina, fenilalanina y tirosina; más a menudo Y₄ se selecciona de fenilalanina y tirosina, y con mayor frecuencia Y₄ es fenilalanina. El resto -Y₅-(CH₂)_p-S- típicamente representa metionina o cisteína o un derivado de las mismas, y más típicamente -Y₅-(CH₂)_p-S- representa cisteína; por lo tanto, típicamente p es 1.

En la Fórmula (II), $q+s$ es típicamente un número entero de entre 1 a 6, tal como de entre 1 a 4 o de 1 a 3, por ejemplo, 1 o 2. R_2 típicamente representa $-\text{Het}-((\text{CH}_2)_n\text{Het})_m\text{R}^b\text{HetR}^a$; así R^2 típicamente está presente. n es a menudo 1, y m es a menudo un número entero de 3 a 6, por ejemplo, de 2 a 5, tal como de 3 a 4. A menudo ocurre que no todos los grupos Het presentes en la Fórmula (II) serán iguales. Muy a menudo, al menos un grupo Het es -O-. Algunas veces, más de un grupo Het es -O-. Por lo general, Het es -O-. A menudo, cada R^a se selecciona independientemente de H y alquilo C_1 a C_2 , tal como H o metilo, por ejemplo. H.

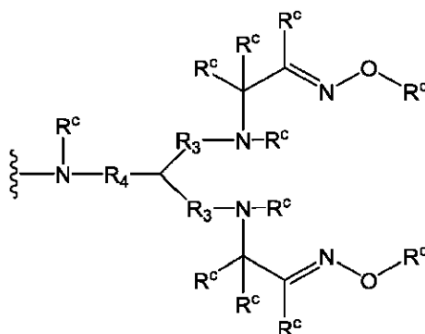
En la Fórmula (II), R^b está ausente o es alquileo C₁ a C₆ que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos oxo y/o puede estar interrumpido por 1 a 3 grupos seleccionados de -O- y -C(O)-. Si R^b está sustituido por un grupo oxo, entonces esto significa que dos de los átomos de hidrógeno en un átomo de carbono individual de R^b se reemplazan por un átomo de oxígeno que está doblemente unido al átomo de carbono para formar un grupo carbonilo. R^b a menudo está sustituido por 1 o 2 grupos oxo y, por lo tanto, R^b es a menudo un resto dicarbonilo. R^b a menudo se interrumpe por 1 o 2 grupos seleccionados de -O- y -C(O)-, más a menudo por 1 grupo seleccionado de -O- y -

C(O)- cuando R^b se interrumpe, R^b suele estar interrumpido por -O-, por lo tanto R^b es interrumpido con mayor frecuencia por un grupo -O-.

En la Fórmula (II), R^b es a menudo un grupo alquileo C_3 a C_6 tal como un grupo alquileo C_3 , C_4 o C_5 . Por ejemplo, R^b puede ser un grupo alquileo C_4 que está sustituido con 1 o 2 grupos oxo y está interrumpido por 1 o 2 grupos seleccionados de -O- y -C(O)-, por ejemplo, por 1 grupo -O-. Por ejemplo, R^b es algunas veces -C(O)-(CH₂)_d-O-(CH₂)_d-C(O)- en donde cada d es independientemente 1, 2 o 3; así, por ejemplo, R^b puede ser -C(O)-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-CO-.

En la Fórmula (II), L es -C(O)-(alquileo C_1 - C_6)-C(O)-; en donde el grupo alquileo de L puede estar opcionalmente interrumpido por -O- y/o en donde el grupo alquileo de L no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre -OH, alcoxi C_1 a C_2 y alquilo C_1 a C_2 . A menudo, el grupo alquileo de L es un grupo alquileo C_2 a C_4 tal como un grupo alquileo C_3 o una C_4 . Por lo general, L no está sustituido o está sustituido con 1 sustituyente seleccionado de -OH, alcoxi C_1 a C_2 y alquilo C_1 a C_2 ; más a menudo, L no está sustituido o está sustituido con 1 sustituyente seleccionado de -OH, metoxi y metilo. La mayoría de las veces L no está sustituido.

En la Fórmula (II), Z representa un resto capaz de coordinarse con el radionúclido. Z a menudo representa un resto que quela el radionúclido. Por ejemplo, Z puede ser un resto de Fórmula (III)

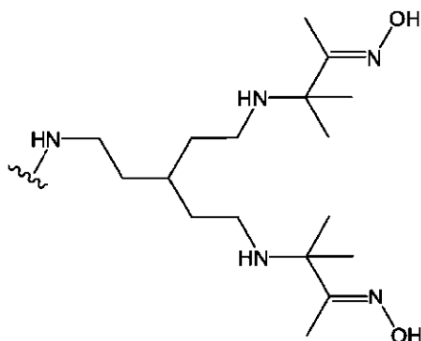


[Fórmula (III)]

en donde:

- cada grupo R^c es independientemente H o alquilo C_1 a C_2 ;
- cada grupo R_3 es independientemente alquileo C_1 a C_3 ;
- R_4 es alquileo C_1 a C_4 ; y
- cada grupo alquilo y/o cada grupo alquileo no está sustituido o está sustituido con 1 sustituyente seleccionado de -OH, -N(R^a)₂, alquilo C_1 a C_2 y alcoxi C_1 a C_2 .

En la Fórmula (III), cada R^c a menudo es independientemente H o metilo; más a menudo cada R^c es independientemente H. Para evitar dudas, cada grupo R^c puede ser el mismo o diferente. En la Fórmula (III), cada grupo R_3 es a menudo independientemente alquileo C_2 o C_3 tal como alquileo C_2 . Para evitar dudas, cada grupo R_3 puede ser el mismo o diferente. R_4 es típicamente alquileo C_1 a C_3 alquileo tal como alquileo C_2 o C_3 , por ejemplo, alquileo C_2 . Cada grupo R_3 y grupo R_4 a menudo no están sustituidos de forma independiente, y con mayor frecuencia, cada grupo R_3 y grupo R_4 no están sustituidos. R_3 y R_4 pueden ser iguales o diferentes. Por ejemplo, Z puede ser un resto de Fórmula (IV).



[Fórmula (IV)]

Por lo tanto, el método de la invención puede comprender administrar al sujeto un trazador que comprende un péptido en donde el péptido es de Fórmula (II), en donde

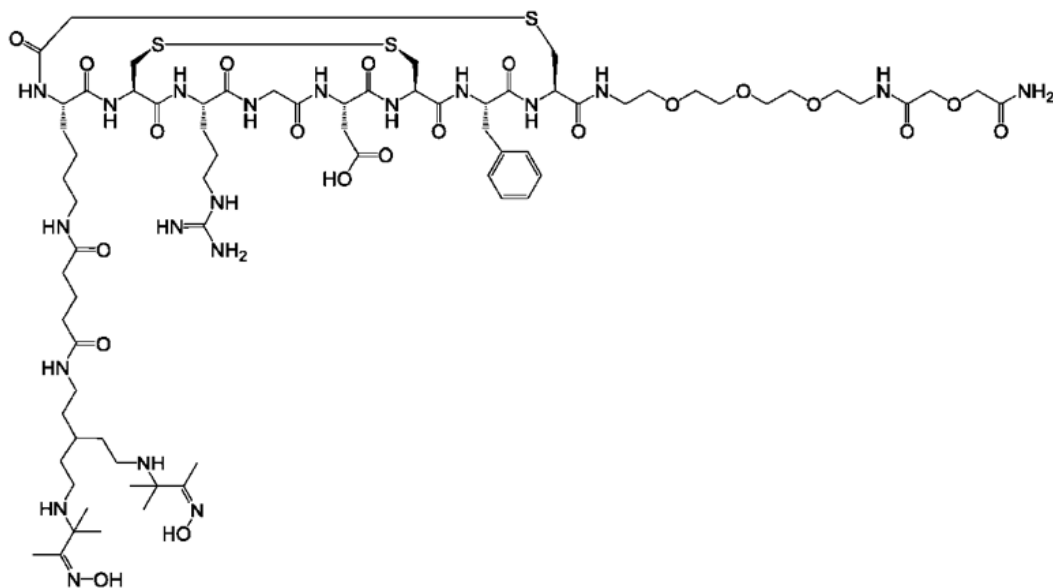
- 5 — R representa arginina o N-metil arginina;
- G representa glicina;
- D representa ácido aspártico;
- Y₁ es un residuo de aminoácido seleccionado de ácido aspártico, ácido glutámico y lisina; en donde típicamente Y₁ es lisina; y en donde la cadena lateral de Y₁ está unido al resto -L-Z a través de un heteroátomo en la cadena lateral;
- 10 — Cualquiera o ambos restos -Y₂-S- y -Y₃-S- representan independientemente cisteína; por ejemplo, ambos -Y₂-S- y -Y₃-S- cada uno representa cisteína;
- Y₄ es un residuo de aminoácido seleccionado de valina, leucina, isoleucina, fenilalanina y tirosina; tal como un aminoácido seleccionado de fenilalanina y tirosina, por ejemplo, fenilalanina;
- El resto -Y₅-(CH₂)_p-S- representa cisteína, (es decir *p* es 1);
- 15 — R₁ representa -(CH₂)_q-(Ar)_r-(CH₂)_s-, en donde *q* y *s* son cada uno independientemente 0 o un número entero, en donde *q*+*s* es un número entero de entre 1 a 8, y en donde *r* es 0 o 1; y en donde Ar es un grupo arileno C₆;
- R₂ representa -Het- ((CH₂)_nHet)_mR^bHetR^a en donde *n* es 1 o 2; por ejemplo, R₂ es -NH-((CH₂)₂Het)_mR^bHetR^a;
- *m* es un número entero de 3 a 6; por ejemplo, 4 o 5.
- 20 — cada Het es independientemente -O- o -NR^a-;
- R^b es -C(O)-(CH₂)_d-O- (CH₂)_d-C(O)- en donde cada *d* es independientemente 1, 2 o 3; por ejemplo, R^b es -C(O)-CH₂-O-CH₂-C(O)-;
- cada R^a se selecciona independientemente de entre H y alquilo C₁ a C₂; por ejemplo, cada R^a puede seleccionarse de entre H y metilo, por ejemplo, H.
- 25 — L es -C(O)-(alquileo C₁-C₆)-C(O)-; en donde el grupo alquileo de L no está sustituido; por ejemplo, L puede estar sin sustituir -C(O)-(alquileo C₂-C₄)-C(O)-, por ejemplo -C(O)-(alquileo C₃)-C(O)-;
- Z es un resto de Fórmula (III), por ejemplo, un resto de Fórmula (IV).

30 A menudo, el método de la invención puede comprender administrar al sujeto un trazador que comprende un péptido en donde el péptido es de Fórmula (II), en donde:

- R representa arginina;
- G representa glicina;
- D representa ácido aspártico;
- 35 — Y₁ es lisina unida al resto -L-Z a través de la cadena lateral N;
- -Y₂-S- y -Y₃-S- representan cada uno cisteína;
- Y₄ es fenilalanina;
- El resto -Y₅-(CH₂)_p-S- representa cisteína (*es decir, p* es 1);
- R₁ representa -(CH₂)_q-(Ar)_r-(CH₂)_s-, en donde *q* y *s* son cada uno independientemente 0 o 1, donde *q*+*s* es 1 o 2, y en donde *r* es 0 o 1, y en donde Ar es un grupo arileno C₆;
- 40 — R₂ representa -NH-((CH₂)₂Het)_m-C(O)-CH₂-O-CH₂-C(O)-HetR^a, en donde *m* es un número entero 4 o 5 y en donde cada Het es independientemente -O- o -NR^a-; por ejemplo, a menudo R₂ es -NH-(C₂H₅O)₃-C₂H₅NH-C(O)-CH₂-O-CH₂-C(O)-NH₂
- cada R^a es H;
- 45 — L no está sustituido -C(O)-(alquileo C₂-C₄)-C(O)-;
- Z es un resto de Fórmula (IV).

50 Típicamente, el método de la invención puede comprender administrar al sujeto un trazador que comprende un péptido en donde el péptido es maraciclátida. La maraciclátida también se conoce como NC100692 y GE Healthcare la produce. NC100692 se describe, por ejemplo, en US 2013/0129623 A1. NC100692 (GE Healthcare) es un pequeño péptido cíclico que contiene el motivo tripéptido RGD.²³⁻²⁶ Estudios *in vitro* han demostrado una alta afinidad de unión por la integrina α_β₃. NC100692 no se ha prescrito ampliamente y, antes de los estudios descritos en la presente descripción, ^{99m}Tc-NC100962 se había administrado a un total de 81 pacientes.^{23,27} Sin embargo, en las evaluaciones de seguridad no se observaron señales o tendencias de seguridad clínicamente importantes. Los estudios farmacocinéticos en voluntarios sanos determinaron una vida media de eliminación media de aproximadamente una hora. Un estudio de inmunogenicidad en 10 sujetos no encontró anticuerpos detectables contra NC100962 a los 4 meses.²³

60 La maraciclátida tiene la fórmula que se muestra en la Fórmula (VI).

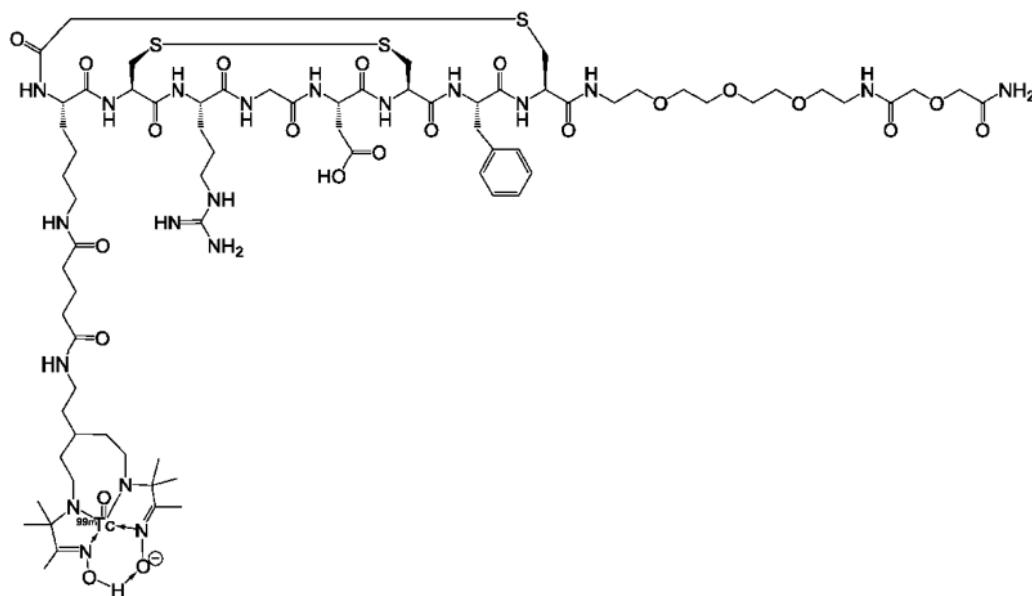


[Fórmula (VI)]

En los trazadores usados en los métodos de la invención, el radionúclido puede coordinarse con el péptido en cualquier punto adecuado. De hecho, el radionúclido puede ser un átomo del péptido. Cuando el método de la invención comprende la administración de un trazador que comprende un péptido conjugado a un radionúclido, en donde el radionúclido es un átomo del péptido, el péptido también puede comprender, pero típicamente no lo hace, un grupo separado capaz de coordinarse con el radionúclido.

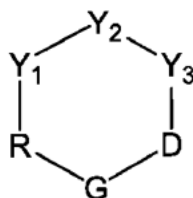
En la Fórmula VI, el grupo de Fórmula IV es capaz de coordinarse con el radionúclido. En consecuencia, cuando el radionúclido es un núclido que emite radiación gamma, tal como ^{99m}Tc , el radionúclido se coordina típicamente con el péptido mediante la coordinación con el resto de Fórmula IV.

Cuando el radionúclido es un elemento como se describe en la presente descripción, por ejemplo, ^{99m}Tc , el radionúclido a menudo se coordina con el péptido que es maraciclada como se muestra en la Fórmula (VIa). Por lo tanto, los métodos de la invención pueden comprender el uso de un trazador en donde el péptido es maraciclada y el radionúclido es ^{99m}Tc .



[Fórmula (VIa)]

Como se explica en la presente descripción, los métodos de la descripción pueden comprender la administración de un trazador que comprende un péptido que comprende uno o más restos R-G-D como se describe en la presente descripción. Por lo tanto, en los métodos de la descripción, el péptido a menudo comprende de 2 a 10 restos R-G-D, en donde cada R se selecciona independientemente de entre arginina y N-metil arginina; cada G es glicina; y cada D se selecciona independientemente de entre ácido aspártico, aspartato y una sal de los mismos. Más habitualmente, el péptido comprende de 2 a 5 restos R-G-D. A menudo, el péptido comprende 2 o 3 restos R-G-D. Algunas veces, al menos uno de los restos R-G-D está presente en un resto de Fórmula (V). A menudo, cada uno de los restos R-G-D en el péptido está presente en el resto de Fórmula (V)



[Fórmula (V)]

en donde ya sea Y_1 o Y_2 es tirosina; y ya sea Y_2 o Y_3 es lisina, en donde la lisina está unida al resto del péptido en la posición N(6)-. En la Fórmula (V), típicamente cuando Y_1 es tirosina y Y_2 es lisina, Y_3 está ausente o es un residuo de aminoácido; cuando Y_2 es tirosina y Y_3 es lisina, Y_1 está ausente o es un residuo de aminoácido; y/o cuando Y_1 es tirosina y Y_3 es lisina, Y_2 está ausente o es un residuo de aminoácido. A menudo Y_1 es tirosina, Y_3 es lisina e Y_2 está ausente.

Para evitar dudas, el resto de Fórmula (V) está unido al resto del péptido por uno o más enlaces. Típicamente, uno o más enlaces de unión al resto del péptido derivan de uno de los residuos de aminoácidos Y_1 , Y_2 y/o Y_3 . A menudo, el resto de Fórmula (V) se une al resto del péptido mediante un enlace de un aminoácido que es lisina, por ejemplo, mediante la formación de un enlace amida del átomo N(6) de la cadena lateral de lisina.

En los métodos de la invención, el trazador se puede encapsular o conjugar con un vehículo de suministro de fármacos. Típicamente, el vehículo de suministro de fármacos se selecciona de un liposoma, un liposoma PEGilado, un niosoma, un aquasoma, un dendrímero, una micela, una nanopartícula inorgánica u orgánica, un lípido, un poliaminoácido, una emulsión o un hidrogel. Más típicamente, el vehículo de suministro de fármacos se selecciona de un liposoma, un liposoma PEGilado, un dendrímero, una nanopartícula inorgánica u orgánica y un poliaminoácido. A menudo, el vehículo de suministro de fármacos se selecciona de un liposoma, un liposoma PEGilado, un dendrímero, un poliaminoácido. Por lo general, el vehículo de suministro de fármacos se selecciona de un liposoma y un dendrímero.

Los métodos de la invención son útiles desde el punto de vista médico. Los métodos de la invención son particularmente útiles para obtener imágenes de artritis en un sujeto. Los métodos de la invención tal como se describen en la presente descripción no solo se refieren a la obtención de imágenes de artritis con el fin de diagnosticar la afección. Es igualmente importante obtener imágenes de la artritis para evaluar la actividad de la enfermedad en artritis inflamatoria previamente diagnosticada (por ejemplo, para obtener información sobre la progresión de la enfermedad en pacientes en los que ya se ha diagnosticado artritis); monitorear la eficacia de los regímenes de tratamiento; para determinar la eficacia de productos farmacéuticos y similares. A la persona experta se le ocurrirán muchos usos y aplicaciones de los métodos de la invención.

Por lo general, la artritis es artritis inflamatoria. Por ejemplo, la artritis se puede seleccionar de entre artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, artritis entereopática, artritis reactiva, gota, pseudo-gota, artritis séptica, osteoartritis, artritis idiopática juvenil, artritis asociada con lupus eritematoso sistémico, artritis asociada con una o más espondiloartropatías, artritis asociada con entesopatía o entesitis, artritis asociada con sacroileítis, artritis asociada con tenosinovitis, inflamación del tendón o inflamación de la vaina del tendón y/o artritis asociada con enfermedades del tejido conectivo. La artritis se selecciona típicamente de entre artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, artritis entereopática, artritis reactiva, gota, pseudo-gota, artritis séptica, osteoartritis, artritis idiopática juvenil y artritis asociada con lupus eritematoso sistémico. A menudo, la artritis se selecciona de artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, artritis entereopática y artritis reactiva. Por lo general, la artritis se selecciona de artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y artritis psoriásica, y la artritis con mayor frecuencia es artritis reumatoide.

Los métodos de la invención pueden comprender la obtención de imágenes de todo el cuerpo del sujeto. Alternativamente, los métodos de la invención pueden comprender la obtención de imágenes de uno o más de los dedos, manos, codos, hombros, dedos de los pies, pies, tobillos, rodillas o caderas del sujeto, pero no comprende la obtención de imágenes de todo el cuerpo del sujeto. Típicamente, la obtención de imágenes del sujeto puede comprender únicamente la obtención de imágenes de las manos y/o los pies del sujeto, y en este caso, la obtención

de imágenes típicamente no comprende la obtención de imágenes del resto del cuerpo del sujeto. Por lo general, los métodos de la invención comprenden la obtención de imágenes de una articulación inflamada del sujeto.

Los métodos de la invención son útiles para obtener imágenes de artritis en un sujeto. El sujeto es un mamífero, en particular un humano. Sin embargo, puede que no sea humano. Los animales no humanos preferidos incluyen, pero no se limitan a, primates, como tíes o monos, animales de granja comercial, tales como caballos, vacas, ovejas o cerdos, y mascotas, tales como perros, gatos, ratones, ratas, cobayas, hurones, jerbos o hámsteres. El sujeto puede ser cualquier animal que sea capaz de padecer artritis.

Los métodos de la invención pueden usarse para visualizar la artritis en un sujeto en circunstancias en donde el sujeto puede ser asintomático. El sujeto es típicamente uno que padece artritis, o tiene riesgo de sufrir artritis, o es uno que ha experimentado artritis previamente. Alternativamente, los métodos de la invención pueden usarse para visualizar la artritis en un sujeto en circunstancias en donde el sujeto puede ser sintomático. El sujeto es típicamente uno que padece artritis, o tiene riesgo de sufrir artritis, o es uno que ha experimentado artritis previamente. Típicamente, el sujeto padece artritis. Los métodos de la invención pueden usarse para detectar artritis en un individuo en circunstancias en donde otras técnicas, como el examen clínico, pueden no revelar artritis. Por lo tanto, típicamente, en los métodos de la invención, el sujeto (i) ha padecido o padece artritis, o (ii) es susceptible de padecer artritis.

Los métodos de la invención pueden comprender administrar al sujeto una composición que comprende el trazador y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y/o diluyentes y/o portadores.

Los métodos de la invención pueden comprender administrar al sujeto el trazador o una composición que comprende el trazador en una variedad de formas de dosificación. Por lo tanto, el trazador o la composición se pueden administrar por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, pastillas, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables. El trazador también se puede administrar por vía parenteral, ya sea por vía subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal, transdérmica o mediante técnicas de infusión. El trazador también se puede administrar como supositorio. El trazador se administra con mayor frecuencia por vía oral o parenteral, y con mayor frecuencia el trazador se administra por vía parenteral.

En los métodos de la invención, el trazador se formula típicamente para la administración con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, las formas orales sólidas pueden contener, junto con el compuesto activo, diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz o almidón de patata; lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o calcio y/o polietilenglicoles; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidones, gomas arábicas, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinil pirrolidona; agentes de desintegración, por ejemplo, almidón, ácido alginico, alginatos o glicolato de almidón sódico; mezclas efervescentes; colorantes; edulcorantes; agentes humectantes tales como lecitina, polisorbato, laurilsulfatos; y, en general, sustancias no tóxicas y farmacológicamente inactivas usadas en formulaciones farmacéuticas. Dichas preparaciones farmacéuticas se pueden fabricar de manera conocida, por ejemplo, por medio de procesos de mezcla, granulación, formación de tabletas, recubrimiento con azúcar o recubrimiento con película.

Las dispersiones líquidas para la administración oral pueden ser, jarabes, emulsiones y suspensiones. Por ejemplo, los jarabes pueden contener, como portador, por ejemplo, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y/o sorbitol.

Las suspensiones y las emulsiones pueden contener portadores, por ejemplo, goma natural, agar, alginato de sodio, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o alcohol polivinílico. Las suspensiones o soluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo, un portador farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, por ejemplo, propilenglicol y, si se desea, una cantidad adecuada de clorhidrato de lidocaína.

Las soluciones para inyecciones o infusiones intravenosas pueden contener como portador, por ejemplo, agua estéril o, por lo general, pueden tener la forma de soluciones salinas isotónicas, acuosas y estériles. También se pueden usar composiciones farmacéuticas adecuadas para el suministro mediante inyección sin aguja, por ejemplo, por vía transdérmica.

En los métodos de la invención, la dosis del trazador (o composición del mismo) que se administra al sujeto se puede determinar de acuerdo con varios parámetros, especialmente de acuerdo con el compuesto usado; la edad, el peso y la afección del sujeto a tratar; la vía de administración; y el régimen requerido. Un médico podrá determinar la vía de administración requerida y la dosis para cualquier paciente en particular. Una dosis diaria típica del trazador es de aproximadamente 0,01 a 100 µg por kg, por lo general de aproximadamente 0,1 µg/kg a 50 µg/kg, como de aproximadamente 0,1 µg/kg a 10 µg/kg de peso corporal, por ejemplo, de aproximadamente 0,5 µg/kg a aproximadamente 2 µg/kg, de acuerdo con la actividad del marcador específico o composición del mismo, la edad, el peso y las condiciones del sujeto a tratar, el tipo y gravedad de la enfermedad o afección y la frecuencia y vía de administración. Típicamente, los niveles de dosificación diaria del trazador son de 1 µg a 5 mg, más típicamente de 10 µg a 800 µg, aún más típicamente de aproximadamente 30 µg a 150 µg, como de aproximadamente 75 µg. Una persona experta puede determinar fácilmente una dosis adecuada de una composición que comprende el trazador basándose, por ejemplo, en el porcentaje en peso del trazador en la composición.

Los métodos de la invención pueden comprender administrar al sujeto el trazador o una composición que comprende el trazador y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y/o diluyentes y/o portadores, en donde el trazador o la composición se proporciona en forma de un kit, que puede comprender además instrucciones para permitir que el kit se use en los métodos descritos en la presente descripción o detalles con respecto a los sujetos para los que se puede usar el método.

La invención también proporciona el uso de un trazador que comprende un péptido (compuesto de Fórmula (II)) conjugado a un radionúclido como un agente de formación de imágenes para la obtención de imágenes de artritis mediante imagenología nuclear 2D o mediante detección 3D de eventos de emisión de fotón único. Típicamente, el trazador es como se define en la presente descripción, y/o el método de obtención de imágenes es como se define en la presente descripción; y/o la artritis es como se define en la presente descripción; y/o el sujeto es como se define en la presente descripción. Más típicamente, el trazador, el método de obtención de imágenes, la artritis y el sujeto son todos como se definen en la presente descripción.

La invención también proporciona un trazador para su uso en el diagnóstico de artritis en un sujeto, en donde el trazador comprende un péptido conjugado a un radionúclido; y en donde el diagnóstico comprende (a) administrar el marcador al sujeto; (b) obtener imágenes del sujeto mediante imagenología nuclear 2D o mediante detección 3D de eventos de emisión de fotón único; y (c) determinar si el sujeto tiene artritis o no. Típicamente, el trazador es como se define en la presente descripción, y/o el método de obtención de imágenes es como se define en la presente descripción; y/o la artritis es como se define en la presente descripción; y/o el sujeto es como se define en la presente descripción. Más típicamente, el trazador, el método de obtención de imágenes, la artritis y el sujeto son todos como se definen en la presente descripción. La determinación de si el sujeto tiene artritis o no se puede realizar como se describe en la presente descripción.

La determinación de si el sujeto tiene artritis o no se puede realizar de acuerdo con cualquier técnica adecuada. Por ejemplo, el experto en la materia puede asociar la acumulación del trazador como un marcador de artritis. La determinación de la acumulación del trazador se puede realizar con relación a un estándar, tal como una imagen obtenida de un sujeto diferente o de un panel de diferentes sujetos, o del mismo sujeto en un momento diferente, o de una parte diferente del cuerpo del mismo sujeto.

La descripción también proporciona un método de evaluación de la actividad de un fármaco para el tratamiento de la artritis, que comprende

- administrar un trazador a un sujeto, en donde el trazador comprende un péptido conjugado a un radionúclido, y en donde el sujeto tiene artritis;
- detectar el trazador al obtener imágenes del sujeto mediante imagenología nuclear 2D o mediante la detección 3D de eventos de emisión de fotón único;
- administrar el producto farmacéutico al sujeto;
- detectar el trazador mediante la obtención de imágenes del sujeto mediante imagenología nuclear 2D o mediante detección 3D de eventos de emisión de fotón único después de administrar el producto farmacéutico al sujeto; y
- evaluar cambios en la imagen del sujeto o la cantidad detectada del trazador antes y después de la administración del fármaco.

Típicamente, es indicativo de la eficacia del fármaco una disminución en la respuesta que se deriva del trazador en la imagen del sujeto obtenida después de la administración del fármaco en comparación con la obtenida antes de la administración del fármaco. De manera similar, una disminución en la cantidad detectada del trazador después de la administración del fármaco en comparación con la obtenida antes de la administración del fármaco es indicativo de la eficacia del fármaco. Típicamente, el trazador es como se define en la presente descripción, y/o el método de obtención de imágenes es como se define en la presente descripción; y/o la artritis es como se define en la presente descripción; y/o el sujeto es como se define en la presente descripción. Más típicamente, el trazador, el método de obtención de imágenes, la artritis y el sujeto son todos como se definen en la presente descripción.

Síntesis

Los métodos de la invención comprenden la administración de un trazador. El trazador como se describió en la presente descripción se puede producir por cualquier método adecuado conocido en la técnica. A la persona experta se le ocurrirán muchos de estos métodos. Por ejemplo, se puede sintetizar un péptido y luego conjugarlo a un grupo que pueda coordinar un radionúclido. El compuesto que así se produce puede entonces coordinarse con el radionúclido. Alternativamente, un grupo que es capaz de coordinar un radionúclido como se describe en la presente descripción puede coordinarse para formar un complejo o compuesto, antes de conjugarse a un péptido como se describe en la presente descripción. Puede usarse cualquier método que sea adecuado para dar como resultados trazadores usados en los métodos de la invención. Puede usarse cualquier vía sintética adecuada para obtener los péptidos, restos de coordinación de radionúclidos y radionúclidos usados en los métodos de la invención, y el experto en la materia puede pensar en muchas condiciones de reacción adecuadas.

Por ejemplo, los péptidos como se describen en la presente descripción se pueden producir mediante el uso de cualquier técnica adecuada. Por ejemplo, los péptidos se pueden sintetizar mediante el uso de la síntesis de péptidos en fase sólida o mediante síntesis de péptidos en fase líquida. Típicamente se usa la síntesis de péptidos en fase sólida. Alternativamente, los péptidos se pueden producir mediante el uso de técnicas microbiológicas mediante la acción de microorganismos. Los microorganismos típicos incluyen bacterias como *Escherichia coli* y levadura tal como *Saccharomyces cerevisiae*. Las técnicas microbiológicas adecuadas se conocen bien por los expertos.

Los grupos capaces de coordinar radionúclidos como se describe en la presente descripción se conocen bien en la técnica y se pueden obtener comercialmente o sintetizar mediante el uso de técnicas de química orgánica estándar. Los radionúclidos que están presentes en los trazadores usados en los métodos de la invención se pueden obtener comercialmente.

Un químico orgánico experto puede unir fácilmente un grupo de coordinación de radionúclidos a un péptido anillo mediante el uso de la química conocida (por ejemplo, al hacer reaccionar un grupo amino sobre un aminoácido con un grupo ácido carboxílico en el resto de coordinación para formar un enlace amida). La persona experta conoce muchas reacciones de acoplamiento y se conocen muchos pares de grupos funcionales complementarios que pueden reaccionar juntos en una reacción de acoplamiento. Puede usarse cualquier par adecuado de grupos funcionales complementarios. Ejemplos de pares de grupos funcionales complementarios que pueden reaccionar juntos en una reacción de acoplamiento incluyen la reacción de un grupo -NHR con un grupo C(=X)OR (por ejemplo, la reacción de un grupo -NH₂ con un grupo -C(NH)OMe, o la reacción entre un grupo -NH₂ y un grupo -COOH), la reacción de un grupo azida con un grupo alquino y la cicloadición [4 + 2] de un dieno con un dienófilo.

La maraciclatida y compuestos similares de Fórmula (II) se pueden preparar como se describe en WO 03/006491.

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención. Sin embargo, no limitan la invención de ninguna manera. Con respecto a esto, es importante comprender que los experimentos particulares descritos en la sección de Ejemplos están diseñados únicamente para proporcionar una indicación de la idoneidad de los métodos de la invención para la formación de imágenes de artritis.

Ejemplos

Métodos

Realizamos un estudio piloto de prueba para investigar la obtención de imágenes con ^{99m}Tc-NC100692 en pacientes con AR. Se reclutaron 5 pacientes con AR con enfermedad activa (DAS28 ESR> 3,2).

Los pacientes se sometieron a un examen clínico completo que incluyó un recuento de articulaciones sensibles/hinchadas de 68/66 y se extrajo sangre para determinar la ESR si no estaba disponible recientemente. Una exploración con ultrasonido de 38 articulaciones (articulaciones metacarpofalángicas bilaterales, articulaciones interfalángicas proximales, muñecas, codos, hombros, rodillas, tobillos y la 2nd-5th articulaciones metatarsofalángicas) se realizó mediante el uso de un escáner de ultrasonido GE Loqiq 9 con una sonda de 14MHz con ajustes estandarizados. Las imágenes se puntuaron en una escala semicuantitativa de 0-3 en escala de grises (GS) para determinar el engrosamiento sinovial y la señal de Doppler de potencia (PD) y las puntuaciones se sumaron para dar la puntuación total de GS y PD de cada paciente.

Dentro de las 24 horas siguientes a la exploración con ultrasonido y al examen clínico, se inyectó a los pacientes por vía intravenosa 75 µg de ^{99m}Tc-NC100692 que contiene una actividad lo más cercana posible a 740 MBq. Las imágenes se obtuvieron con una cámara gamma en múltiples puntos de tiempo durante 3 horas. Se tomaron imágenes dinámicas de las manos a intervalos de 5 minutos durante los primeros 45 minutos. Entre 60 y 90 minutos se tomaron imágenes estáticas de las manos, los pies y todo el cuerpo. A los 120-180 minutos se tomaron imágenes estáticas de las manos, los pies y todo el cuerpo. Además, se adquirió una única imagen SPECT/CT de las manos. SPECT/CT (tomografía por emisión de fotón único (SPECT)/ tomografía computarizada(CT)) es una técnica de obtención de imágenes para adquirir una imagen en 3 dimensiones de la captación de radioisótopos que se superpone a una imagen de CT para la localización anatómica.

Las imágenes planares y SPECT/CT se puntuaron por un observador cegado a los hallazgos del examen clínico y el ultrasonido. Se usaron dos métodos de puntuación. En primer lugar, para la obtención de imágenes planas, cada articulación (articulaciones interfalángicas proximales, articulaciones metacarpofalángicas, muñecas, codos, articulación esternoclavicular, articulación acromioclavicular, hombros, caderas, rodillas, tobillos, articulaciones mediotarsianas y articulaciones metatarsofalángicas) se puntuó por la presencia o ausencia de captación y una puntuación total se obtuvo para cada paciente (puntuación binaria). En segundo lugar, tanto para las imágenes planas como para las de SPECT/CT, se usó un software exclusivo y se obtuvo una puntuación totalmente cuantitativa para cada articulación al dibujar una región de interés alrededor de la articulación y corrigiendo la captación de fondo. Para ambos métodos de puntuación, se sumaron las puntuaciones individuales de cada articulación para obtener una puntuación total para cada paciente. La correlación entre las variables clínicas y de imagen se probó con el coeficiente de correlación de Pearson (SPSS 22, IBM).

Resultados

La captación se observó claramente en las articulaciones de todos los pacientes en las vistas de todo el cuerpo y en las imágenes de las manos y los pies, así como también en la SPECT/TC (Figuras 1-3). No se observó una correlación significativa entre las imágenes y los parámetros clínicos. Se observó una fuerte correlación entre PDUS y las puntuaciones cuantitativas ^{99m}Tc -NC100692 del cuerpo entero ($r^2 = 0,93$, $p = 0,008$) (Figura 4). También se observó una fuerte correlación entre PDUS y las puntuaciones binarias ^{99m}Tc -NC100692 ($r^2 = 0,88$, $p = 0,019$). GSUS también se correlacionó fuertemente con las puntuaciones cuantitativas ^{99m}Tc -NC100692 del cuerpo entero ($r^2 = 0,79$, $p = 0,042$). Se observó una correlación con significación estadística limitrofe entre las puntuaciones de DP solo para las manos y CT-SPECT de las manos ($r^2 = 0,76$, $p = 0,052$).

Análisis de la captación de ^{99m}Tc -NC100692 sugirió que las áreas de captación, así como también las correspondientes a las áreas de inflamación articular, también se corresponden a áreas de tenosinovitis como se refleja en el ultrasonido (Figura 5). Por lo tanto, estos resultados sugieren que esta técnica podría usarse para cuantificar la inflamación sinovial en áreas extraarticulares así como también en las articulaciones.

En general, el procedimiento fue bien tolerado. Las imágenes estáticas de cuerpo entero, manos y pies fueron similares en los dos puntos temporales, y por lo tanto el protocolo de obtención de imágenes se puede simplificar para estudios futuros.

Discusión

En este estudio piloto de prueba de principio hemos demostrado que la captación de ^{99m}Tc -NC100692 en las articulaciones de pacientes con AR activa se correlaciona altamente con las puntuaciones PDUS a nivel de todo el cuerpo. Nuestros resultados validan la utilidad de los métodos de la invención y demuestran que la obtención de imágenes con ^{99m}Tc -NC100692 puede ser un sustituto potencial a las imágenes PDUS en pacientes con artritis inflamatoria.

Actualmente no existen herramientas de diagnóstico capaces de obtener imágenes de la sinovitis a nivel de todo el cuerpo que sean adecuadas en la práctica clínica para el diagnóstico o la evaluación de la AR. Otras tecnologías en el mercado, como la US y la RM, son costosas, permiten obtener imágenes de relativamente pocas articulaciones y su uso es complejo y requiere entrenamiento especializado. Las imágenes de ^{99m}Tc -NC100692 permiten a los proveedores de atención médica ofrecer un escaneo rápido de todo el cuerpo en 30 minutos. Además, puede usarse un equipo de escaneo estándar (cámara gamma). Además, las instalaciones de generación de ^{99m}Tc están disponibles en cualquier departamento de medicina nuclear, y, por lo tanto, es una tecnología rápidamente escalable.

Ambas técnicas de puntuación empleadas en este estudio (totalmente cuantificadas y un recuento de articulaciones binaria simple) demostraron una fuerte correlación con PDUS, y, por lo tanto, se minimiza el potencial de variabilidad entre observadores.

La AR tiene una carga económica muy alta para la sociedad con una prevalencia del 0,5-1 % de la población general y hasta el 40 % de los pacientes están sin trabajo 5 años después del diagnóstico.²⁷ Se estima que el costo del tratamiento de la AR es de \$ 19 mil millones y € 42 mil millones por año en EE.UU. y Europa Occidental, respectivamente.^{28,29} En el Reino Unido hay alrededor de 20 000 nuevos diagnósticos por año con una prevalencia total de aproximadamente 400 000 en la población adulta.^{30,31}

El diagnóstico y el tratamiento efectivo de la AR dependen de una evaluación confiable de la actividad de la enfermedad. Esto es de particular importancia para garantizar un diagnóstico temprano en donde el tratamiento temprano puede resultar en mejores resultados a largo plazo. Además, en pacientes con enfermedad establecida, la cuantificación precisa de la actividad de la enfermedad puede ayudar a estratificar a los pacientes que reciben terapias biológicas costosas, por ejemplo, para los pacientes en remisión en grupos en los que el tratamiento puede reducirse de manera más segura y para aquellos con enfermedad activa en aquellos con mayor probabilidad de responder a una intervención específica. Esto tiene implicaciones de amplio alcance para los resultados de los pacientes y el uso rentable de recursos terapéuticos costosos (la AR representa 3 de los 5 medicamentos más vendidos en todo el mundo con ingresos globales de \$ 30 billones en 2013³²). Por ejemplo, en un entorno clínico ilustrativo, aproximadamente un tercio de los pacientes con AR están recibiendo terapias biológicas que cuestan alrededor de £ 15 000 por año por paciente.

Este estudio ha demostrado concordancia, y por lo tanto equivalencia con US que ha demostrado tener un valor clínico particular en los siguientes grupos de pacientes:

Artritis inflamatoria temprana

En los últimos años ha quedado claro que existe una ventana de oportunidad terapéutica en la artritis reumatoide temprana (ERA) durante la cual un tratamiento agresivo puede atenuar significativamente el curso a largo plazo de la enfermedad.³³ Dado que este período puede ser tan breve como 3 meses, el desafío radica en la detección y el

diagnóstico temprano de la enfermedad. El desarrollo de un algoritmo de predicción para identificar a los pacientes con alto riesgo de desarrollar una enfermedad erosiva persistente ha tenido un éxito considerable.³⁴ Esta puntuación forma la base de las directrices actuales para la clasificación de la AR.³⁵ Sin embargo, un 25 % de los pacientes permanece con una puntuación indeterminada cuyo resultado no será claro. Por lo tanto, existe una necesidad imperiosa de perfeccionar aún más estos criterios con el fin de determinar con precisión el riesgo en estos pacientes.

Se ha demostrado que la PDUS predice la persistencia de la enfermedad y el desarrollo de erosiones articulares en cohortes prospectivas de pacientes con artritis temprana y AR establecida.³⁶ También se ha demostrado que la puntuación PDUS aumenta la sensibilidad para la predicción de la progresión a AR cuando se combina con las medidas clínicas.³¹⁻³⁹ Nuevamente, esto requiere mucho tiempo y el valor de una técnica para evaluar de manera rápida (y económica) la inflamación sinovial en múltiples articulaciones es evidente. La estratificación rápida del riesgo de estos pacientes reducirá el tiempo de tratamiento con resultados potencialmente mejorados y estratificará mejor a los pacientes que no necesitan una terapia temprana de modificación de la enfermedad.

Remisión y baja actividad de la enfermedad en la AR

Con el uso generalizado de tratamientos biológicos para la AR, un número creciente de pacientes están logrando estados de remisión o de baja actividad de la enfermedad. Está bien establecido que a pesar de la falta de sinovitis clínica, el daño articular puede progresar en algunos pacientes,⁴ pero en vista de los riesgos inciertos y el costo del tratamiento a largo plazo con estos medicamentos, las directrices recientes han recomendado la reducción del tratamiento en pacientes que están en remisión de la enfermedad.⁴⁰ Varios de estos pacientes recaerán⁴¹, y por lo tanto, es importante desarrollar herramientas para determinar en qué pacientes es seguro retirar la terapia. Se observa un aumento de la señal PD en la mayoría de los pacientes con AR en remisión clínica⁴², incluso en articulaciones clínicamente no inflamadas, se asocia con riesgo de recaída en pacientes⁴³⁻⁴⁵ y predice un brote cuando se reduce gradualmente la terapia biológica.⁴⁶ Este riesgo se observa incluso si la señal de PD solo se ve en un pequeño número de articulaciones: por lo tanto, la predicción precisa de los resultados requiere la evaluación sistemática de un gran número de articulaciones, lo que, de nuevo, no es práctico en la práctica habitual. Una evaluación más sistemática de estos pacientes podría mejorar la estratificación de aquellos que son adecuados para la reducción gradual del fármaco, y así optimizar el uso de recursos en terapias costosas a largo plazo.

Evaluación de la respuesta a las terapias biológicas.

Actualmente, el estándar de oro para la modificación de la enfermedad en la AR es la evaluación de la progresión radiológica en una radiografía simple. En la práctica clínica, la progresión se evalúa de forma rutinaria durante un período de 12 meses porque la radiografía simple tiene una sensibilidad limitada al cambio durante períodos de menos de un año. Aunque la RM y US tienen una mayor sensibilidad para la detección de erosiones, son costosas y requieren mucho tiempo, especialmente si se van a evaluar varias articulaciones. Se ha demostrado que los pacientes con AR tratados con productos biológicos tienen una reducción en la señal PD ya desde el primer mes después del tratamiento y esta respuesta puede predecir resultados clínicos y radiológicos.⁴⁷⁻⁵² Los métodos de la invención, tales como la imagenología nuclear basada en ^{99m}Tc-NC100962, por lo tanto, proporciona un poderoso determinante cuantitativo de la respuesta a terapias novedosas tales como productos biológicos durante cortos periodos de tiempo. Además, se ha demostrado que la actividad PDUS predice la respuesta a agentes biológicos antes de la terapia.^{3,54} esto podría ayudar a determinar qué pacientes con enfermedad activa (que a pesar de una puntuación DAS28 alta pueden no siempre tener una inflamación clínicamente aparente) responderán al aumento de la terapia. Hay alrededor de 55 medicamentos (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, informe de 2014) que se encuentran actualmente en desarrollo activo para la AR por parte de numerosas compañías farmacéuticas. Los métodos de la invención tales como la obtención de imágenes con ^{99m}Tc-NC100692 ofrecen un enorme potencial para el desarrollo de fármacos, lo que permite a las empresas acelerar los ensayos clínicos, tomar decisiones tempranas de ir/no ir durante los ensayos clínicos y posicionar sus nuevos fármacos para el tratamiento de la AR temprana.

Potencial para aplicaciones en otros tipos de artritis inflamatoria

Aunque aquí hemos demostrado que la obtención de imágenes con ^{99m}Tc-NC100692 tiene aplicación en la AR, los métodos de la invención también tienen aplicaciones en otros tipos de artropatías inflamatorias que incluyen, entre otras, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y otras espondiloartropatías (SpA) y artritis inflamatoria asociada con enfermedades del tejido conectivo, tales como el lupus eritematoso sistémico. Los métodos de la invención también tienen aplicación en la obtención de imágenes de sitios extraarticulares de inflamación musculoesquelética que están asociados con un aumento de la neovascularidad en el ultrasonido, tales como (como hemos mostrado) vainas de tendones y también entesis.

La entesopatía (inflamación de la inserción del tendón en el hueso) es una característica común del diagnóstico de SpA que, cuando los síntomas son leves, puede ser un desafío. Se ha demostrado que la presencia de neovascularidad enteseal evaluada por PDUS predice la progresión posterior a una espondiloartropatía establecida. El ultrasonido de múltiples entesis no es práctico para el uso clínico de rutina debido a limitaciones de tiempo. Los métodos de la invención tales como la obtención de imágenes con ^{99m}Tc-NC100692 tienen aplicaciones en la obtención de imágenes de múltiples áreas de inflamación enteseal en una sola adquisición. Otra característica común

de las SpA, particularmente la espondilitis anquilosante, es la sacroileítis. En la práctica clínica convencional, la inflamación en la articulación sacroilíaca solo puede obtenerse mediante RM. Sin embargo, los métodos de la invención, tales como ^{99m}Tc-NC100692, tiene aplicación en la obtención de imágenes de sacroileítis, así como también en la inflamación de articulaciones, entesis y tendones en estos pacientes, nuevamente en una sola adquisición.

5 Ninguna otra modalidad de diagnóstico por imágenes actualmente disponible tiene el potencial de hacer esto.

Referencias

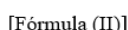
1. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2001;358(9285):903-11.
- 10 2. Wakefield RJ, Green MJ, Marzo-Ortega H, Conaghan PG, Gibbon WW, McGonagle D, y otros. Should oligoarthritis be reclassified? Ultrasound reveals a high prevalence of subclinical disease. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(4):382-5.
3. Naredo E, Collado P, Cruz A, Palop MJ, Cabero F, Richi P, y otros. Longitudinal power Doppler ultrasonographic assessment of joint inflammatory activity in early rheumatoid arthritis: predictive value in
- 15 4. Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, Quinn MA, Ikeda K, Peterfy CG, y otros. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(10):2958-67.
5. Walther M, Harms H, Krenn V, Radke S, Faehndrich TP, Gohlke F. Correlation of power Doppler sonography with vascularity of the synovial tissue of the knee joint in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2001;44(2):331-8.
- 20 6. Andersen M, Ellegaard K, Hebsgaard JB, Christensen R, Torp-Pedersen S, Kvist PH, y otros. Ultrasound colour Doppler is associated with synovial pathology in biopsies from hand joints in rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 73(4):678-83, 2014.
- 25 7. Hirohata S, Sakakibara J. Angiogenesis as a possible elusive triggering factor in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1999;353(9161):1331.
8. Rooney M, Condell D, Quinlan W, Daly L, Whelan A, Feighery C, y otros. Analysis of the histologic variation of synovitis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31(8):956-63.
- 30 9. Kennedy A, Ng CT, Biniecka M, Sabre T, Taylor C, O'Sullivan J, y otros. Angiogenesis and blood vessel stability in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(3):711-21.
10. Eliceiri BP, Cheresh DA. The role of alphav integrins during angiogenesis: insights into potential mechanisms of action and clinical development. *J Clin Invest*. 1999;103(9):1227-30.
11. Wilder RL. Integrin alpha V beta 3 as a target for treatment of rheumatoid arthritis and related rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2002;61 Suppl 2:ii96-ii9.
- 35 12. Gravalles EM, Manning C, Tsay A, Naito A, Pan C, Amento E, y otros. Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoclast differentiation factor. *Arthritis Rheum*. 2000;43(2):250-8.
13. Yanni G, Whelan A, Feighery C, Bresnihan B. Synovial tissue macrophages and joint erosion in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1994;53(1):39-44.
- 40 14. Baeten D, Demetter P, Cuvelier C, Van den BF, Kruithof E, Van Damme N, y otros. Comparative study of the synovial histology in rheumatoid arthritis, spondyloarthropathy, and osteoarthritis: influence of disease duration and activity. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(12):945-53.
15. Walsh DA, Wade M, Mapp PI, Blake DR. Focally regulated endothelial proliferation and cell death in human synovium. *American Journal of Pathology*. 1998;152(3):691-702.
- 45 16. Gerlag DM, Borges E, Tak PP, Ellerby HM, Bredesen DE, Pasqualini R, y otros. Suppression of murine collagen-induced arthritis by targeted apoptosis of synovial neovasculature. *Arthritis Research*. 2001;3(6):357-61.
17. Koning GA, Schiffelers RM, Wauben MH, Kok RJ, Mastrobattista E, Molema G, y otros. Targeting of angiogenic endothelial cells at sites of inflammation by dexamethasone phosphate-containing RGD peptide liposomes inhibits experimental arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(4):1198-208.
- 50 18. Storgard CM, Stupack DG, Jonczyk A, Goodman SL, Fox RI, Cheresh DA. Decreased angiogenesis and arthritic disease in rabbits treated with an alphavbeta3 antagonist. *J Clin Invest*. 1999;103(1):47-54.
19. Bach-Gansmo T, Danielsson R, Saracco A, Wilczek B, Bogsrud TV, Fangberget A, y otros. Integrin receptor imaging of breast cancer: a proof-of-concept study to evaluate ^{99m}Tc-NC100692. *J Nucl Med*. 2006;47(9):1434-9.
- 55 20. Kenny LM, Coombes RC, Oulie I, Contractor KB, Miller M, Spinks TJ, y otros. Phase I trial of the positron-emitting Arg-Gly-Asp (RGD) peptide radioligand 18FAH111585 in breast cancer patients. *J Nucl Med*. 2008;49(6):879-86.
21. Liu Z, Wang F. Development of RGD-based radiotracers for tumor imaging and therapy: translating from bench to bedside. [Review]. *Current Molecular Medicine* 13(10):1487-505, 2013.
- 60 22. Zhu Z, Yin Y, Zheng K, Li F, Chen X, Zhang F, y otros. Evaluation of synovial angiogenesis in patients with rheumatoid arthritis using (6)(8)Ga-PRGD2 PET/CT: a prospective proof-of-concept cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1269-72.
23. GE Healthcare. NC100692 Investigators Brochure. 2010.
- 65 24. Dearling JL, Barnes JW, Panigrahy D, Zimmerman RE, Fahey F, Treves ST, y otros. Specific uptake of ^{99m}Tc-NC100692, an alphavbeta3-targeted imaging probe, in subcutaneous and orthotopic tumors. *Nucl Med Biol*. 2013;40(6):788-94.

25. Bach-Gansmo T, Bogsrud TV, Skretting A. Integrin scintimammography using a dedicated breast imaging, solid-state gamma-camera and (99m)Tc-labelled NC100692. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2008;28(4):235-9.
26. Axelsson R, Bach-Gansmo T, Castell-Conesa J, McParland BJ. An open-label, multicenter, phase 2a study to assess the feasibility of imaging metastases in late-stage cancer patients with the alpha v beta 3-selective angiogenesis imaging agent 99mTc-NC100692. *Acta Radiol*. 2010;51(1):40-6.
- 5 27. http://www.rheumatology.org.uk/includes/documents/cm+docs/2013/s/simple_tasks_fast_facts_pdf.pdf [consultado en abril de 2015]
28. Birnbaum H, Pike C, Kaufman R, Marynchenko M, Kidolezi Y, Cifaldi M. Societal cost of rheumatoid arthritis patients in the US. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(1):77-90.
- 10 29. Lundkvist J, Kastang F, Kobelt G. The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: health burden and costs. *Eur J Health Econ*. 2008;8 Suppl 2:S49-S60.
30. Wiles N, Symmons DP, Harrison B, Barrett E, Barrett JH, Scott DG, y otros. Estimating the incidence of rheumatoid arthritis: trying to hit a moving target? *Arthritis Rheum*. 1999;42(7):1339-46.
31. Symmons D, Turner G, Webb R, Asten P, Barrett E, Lunt M, y otros. The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. *Reumatología (Oxford)*. 2002;41(7):793-800.
- 15 32. www.firstwordpharma.com 2015 [consultado en abril de 2015].
33. Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, Nissila M, Kautiainen H, Ilonen J, y otros. Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(4):894-8.
- 20 34. AH vdH-vM, Detert J, le CS, Filer A, Bastian H, Burmester GR, y otros. Validation of a prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: moving toward individualized treatment decision-making. *Arthritis Rheum*. 2008;58(8):2241-7.
35. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, III, y otros. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569-81.
- 25 36. Funck-Brentano T, Gandjbakhch F, Etchepare F, Jousse-Joulin S, Miquel A, Cyteval C, y otros. Prediction of radiographic damage in early arthritis by sonographic erosions and power Doppler signal: a longitudinal observational study. *Arthritis care & research* 65(6):896-902,. 2013.
37. Freeston JE, Wakefield RJ, Conaghan PG, Hensor EM, Stewart SP, Emery P. A diagnostic algorithm for persistence of very early inflammatory arthritis: the utility of power Doppler ultrasound when added to conventional assessment tools.[Erratum appears in *Ann Rheum Dis*. 2011 Aug;70(8):1519]. *Annals of the Rheumatic Diseases* 69(2): 417-9. 2010.
- 30 38. Filer A, de PP, Allen G, Nightingale P, Jordan A, Jobanputra P, y otros. Utility of ultrasound joint counts in the prediction of rheumatoid arthritis in patients with very early synovitis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 70(3):500-7,. 2011.
- 35 39. Nakagomi D, Ikeda K, Okubo A, Iwamoto T, Sanayama Y, Takahashi K, y otros. Ultrasound can improve the accuracy of the 2010 American College of Rheumatology/European League against rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis to predict the requirement for methotrexate treatment. *Arthritis & Rheumatism* 65(4):890-8,. 2013.
- 40 40. Excelencia NlFHaC. Rheumatoid arthritis: national clinical guideline for management and treatment in adults.www.nice.org.uk [Internet]. 2009.
41. O'Mahony R, Richards A, Deighton C, Scott D. Withdrawal of disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(10):1823-6.
- 45 42. Kawashiri SY, Suzuki T, Nakashima Y, Horai Y, Okada A, Iwamoto N, y otros. Ultrasonographic examination of rheumatoid arthritis patients who are free of physical synovitis: power Doppler subclinical synovitis is associated with bone erosion. *Rheumatology* 53(3):562-9,. 2014.
43. Saleem B, Keen H, Goeb V, Parmar R, Nizam S, Hensor EM, y otros. Patients with RA in remission on TNF blockers: when and in whom can TNF blocker therapy be stopped? *Ann Rheum Dis*. 2010;69(9):1636-42.
- 50 44. Scire CA, Montecucco C, Codullo V, Epis O, Todoerti M, Caporali R. Ultrasonographic evaluation of joint involvement in early rheumatoid arthritis in clinical remission: power Doppler signal predicts short-term relapse. *Rheumatology* 48(9):1092-7,. 2009.
45. Peluso G, Michelutti A, Bosello S, Gremese E, Tolusso B, Ferraccioli G. Clinical and ultrasonographic remission determines different chances of relapse in early and long standing rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 70(1):172-5,. 2011.
- 55 46. Iwamoto T, Ikeda K, Hosokawa J, Yamagata M, Tanaka S, Norimoto A, y otros. Prediction of relapse after discontinuation of biologic agents by ultrasonographic assessment in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission: high predictive values of total gray-scale and power Doppler scores that represent residual synovial inflammation before discontinuation. *Arthritis care & research* 66(10):1576-81,. 2014.
- 60 47. Taylor PC, Steuer A, Gruber J, Cosgrove DO, Blomley MJ, Marsters PA, y otros. Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50(4):1107-16.
- 65 48. Taylor PC, Steuer A, Gruber J, McClinton C, Cosgrove DO, Blomley MJ, y otros. Ultrasonographic and radiographic results from a two-year controlled trial of immediate or one-year-delayed addition of infliximab to

ongoing methotrexate therapy in patients with erosive early rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 54(1):47-53,. 2006.

49. Hama M, Uehara T, Takase K, Ihata A, Ueda A, Takeno M, y otros. Power Doppler ultrasonography is useful for assessing disease activity and predicting joint destruction in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab--preliminary data. *Rheumatology International* 32(5):1327-33,. 2012.
50. Kume K, Amano K, Yamada S, Hatta K, Kuwaba N, Ohta H. Very early improvements in the wrist and hand assessed by power Doppler sonography predicting later favorable responses in tocilizumab-treated patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis care & research* 63(10):1477-81,. 2011.
51. Fukae J, Isobe M, Kitano A, Henmi M, Sakamoto F, Narita A y otros. Radiographic prognosis of finger joint damage predicted by early alteration in synovial vascularity in patients with rheumatoid arthritis: Potential utility of power doppler sonography in clinical practice. *Arthritis care & research* 63(9):1247-53,. 2011.
52. Hammer HB, Kvien TK. Comparisons of 7- to 78-joint ultrasonography scores: all different joint combinations show equal response to adalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy* 13(3):R78,. 2011.
53. Ellegaard K, Christensen R, Torp-Pedersen S, Terslev L, Holm CC, Konig MJ, y otros. Ultrasound Doppler measurements predict success of treatment with anti-TNF-α drug in patients with rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Rheumatology* 50(3):506-12,. 2011.
54. Reiche BE, Ohrndorf S, Feist E, Messerschmidt J, Burmester GR, Backhaus M. Usefulness of power Doppler ultrasound for prediction of re-therapy with rituximab in rheumatoid arthritis: a prospective study of longstanding rheumatoid arthritis patients. *Arthritis care & research* 66(2):204-16, 2014
55. Wu Y, Wu G, Zhang G, Wang X, Li X. 99mTc-3PRGD2 SPECT Imaging of angiogenesis of rheumatoid arthritis in rats and humans. *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 56, no. suplemento 3, 2015.

- 5



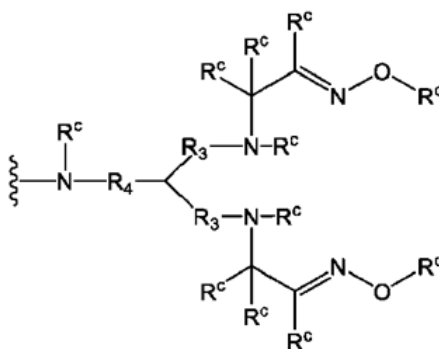
- R representa arginina o N-metil arginina;
- G representa glicina;
- D representa ácido aspártico;
- Y₁ es un residuo de aminoácido seleccionado de ácido aspártico, ácido glutámico, asparagina, glutamina, lisina y arginina en donde la cadena lateral de Y₁ está unida al resto -L-Z a través de un heteroátomo en la cadena lateral;
- Los restos -Y₂-S- y -Y₃-S- representan cada uno independientemente un residuo de aminoácido capaz de formar un enlace disulfuro -Y₂-S-S-Y₃-;
- Y₄ es un residuo de aminoácido seleccionado de valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, tirosina y triptófano;
- El resto -Y₅-(CH₂)_p-S- representa un residuo de aminoácido que contiene azufre; en donde *p* es 1 o 2;
- R₁ representa -(CH₂)_q-(Ar)_r-(CH₂)_s-, en donde *q* y *s* son cada uno independientemente 0 o un número entero, en donde *q*+*s* es un número entero de 1 a 8, y en donde *r* es 0 o 1; y en donde Ar es un grupo arileno C₆;
- R₂ está ausente o representa -Het- ((CH₂)_nHet)_mR^bHetR^a;
- *n* es 1 o 2;
- *m* es un número entero de 1 a 6;
- cada Het es independientemente -O- o -NR^a-;
- R^b está ausente o es alquileo C₁ a C₆ que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos oxo y/o puede estar interrumpido por 1 a 3 grupos seleccionados de -O- y -C(O)-;
- cada R^a se selecciona independientemente de H y alquilo C₁ a C₂;
- L es -C(O)-(alquileo C₁-C₆)-C(O)-; en donde el grupo alquileo de L puede estar opcionalmente interrumpido por -O- y/o en donde el grupo alquileo de L no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de -OH, alcoxi C₁ a C₂ y alquilo C₁ a C₂;
- Z representa un resto capaz de coordinarse con el radionúclido.

- 35

- 40

- 45

5. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde Z es un resto de Fórmula (III).



[Fórmula (III)]

en donde:

- cada grupo R^c es independientemente H o alquilo C_1 a C_2 ;
 - cada grupo R_3 es independientemente alquilenos C_1 a C_3 ;
 - R_4 es alquilenos C_1 a C_4 ; y
 - cada grupo alquilo y/o cada grupo alquilenos no está sustituido o está sustituido con 1 sustituyente seleccionado de -OH, $-N(R^a)_2$, alquilo C_1 a C_2 y alcoxi C_1 a C_2 .
6. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el péptido es maraciclátida y el radionúclido es ^{99m}Tc .
7. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende administrar al sujeto una composición que comprende el trazador y uno o más excipientes y/o diluyentes y/o portadores farmacéuticamente aceptables.
8. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el trazador está encapsulado o conjugado con un vehículo de suministro de fármacos.
9. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el sujeto es un mamífero, preferentemente un ser humano.
10. Uso de un trazador que comprende un péptido conjugado a un radionúclido como agente de formación de imágenes para la obtención de imágenes de artritis mediante imagenología nuclear 2D o mediante detección en 3D de eventos de emisión de fotón único, en donde el trazador es como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
11. Uso de un trazador de acuerdo con la reivindicación 10, en donde:
- el método de obtención de imágenes es como se definió en la reivindicación 2; y/o
 - la artritis es artritis inflamatoria; y/o
 - el sujeto es como se definió en la reivindicación 9; y/o el sujeto (i) ha padecido o padece artritis, o (ii) es susceptible a la artritis.
12. Un trazador para su uso en el diagnóstico de artritis en un sujeto, en donde el trazador es como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8; y en donde el diagnóstico comprende (a) administrar el marcador al sujeto; (b) obtener imágenes del sujeto mediante imagenología nuclear 2D o mediante detección 3D de eventos de emisión de fotón único; y (c) determinar si el sujeto tiene artritis o no.
13. Un trazador para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde:
- el método de obtención de imágenes es como se definió en la reivindicación 2; y/o
 - la artritis es artritis inflamatoria; y/o
 - el sujeto es como se definió en la reivindicación 9; y/o el sujeto (i) ha padecido o padece artritis, o (ii) es susceptible a la artritis.

Figura 1

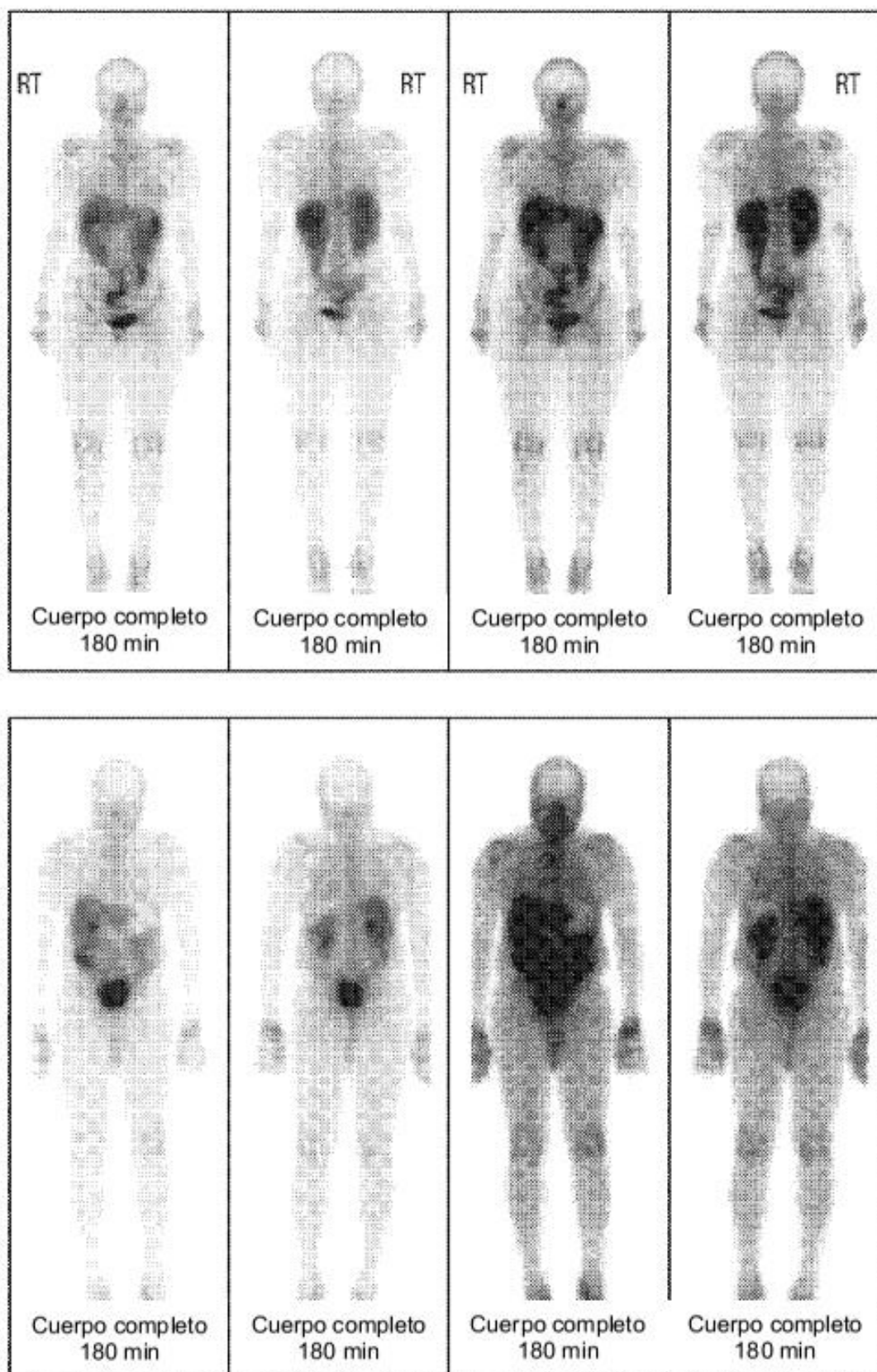


Figura 2

Manos y pies estáticos 120 min



Figura 3



Figura 4A

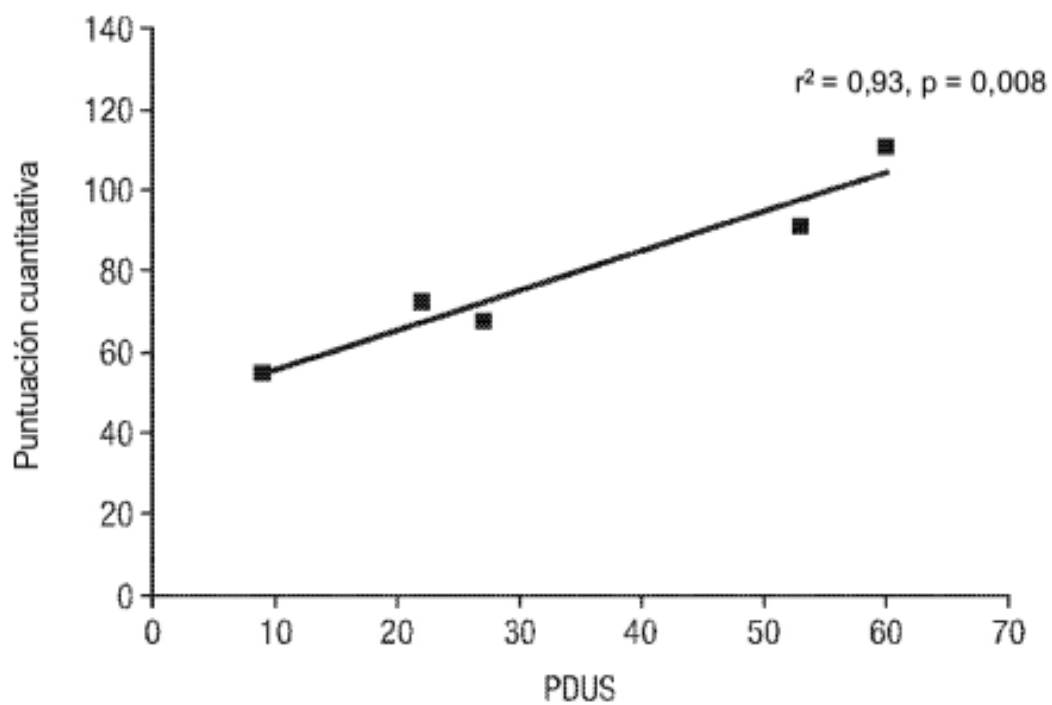


Figura 4B

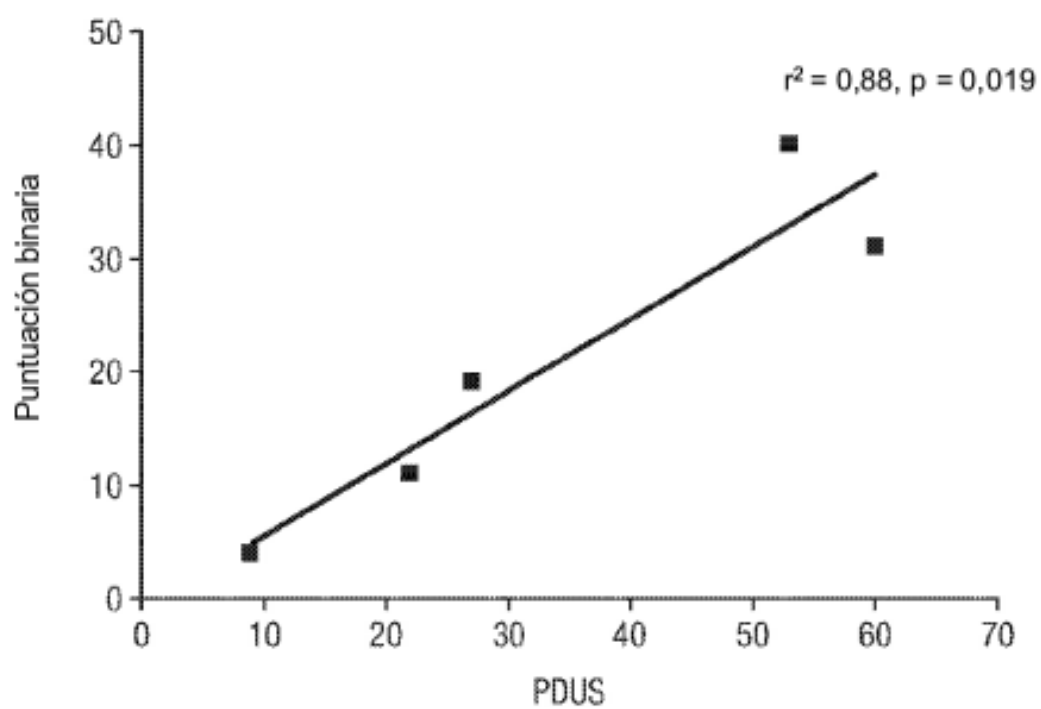


Figura 5.

