

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2012113613/15, 09.04.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

13.02.2004 US 60/544,861;

10.02.2005 US 11/055,498

(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки,
из которой данная заявка выделена: 2006132814
13.09.2006

(43) Дата публикации заявки: 20.10.2013 Бюл. № 29

Адрес для переписки:

119019, Москва, Гоголевский б-р, 11, этаж 3,

"Гоулингз Интернэшнл Инк.", В.М. Угрюмову

(71) Заявитель(и):

**ЛАНТЕУС МЕДИКАЛ ИМЭДЖИНГ,
ИНК. (US)**

(72) Автор(ы):

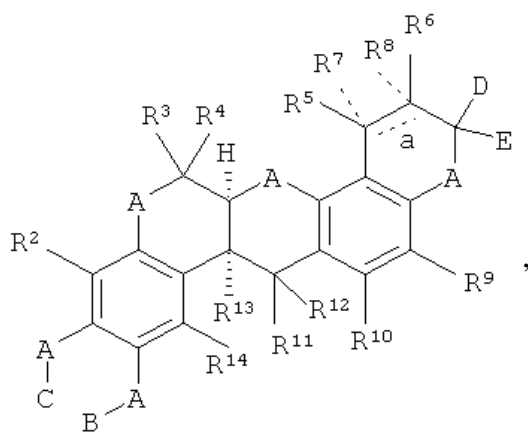
**КЭЙЗБИЕ Дэвид С. (US),
РОБИНСОН Симон П. (US),
ПУРОХИТ Аджай (US),
РАДЕКЕ Хайке С. (US),
ЭЗЕР Майкл Т. (US),
ДИШИНО Дуглас Д. (US)**

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ИЗОБРАЖЕНИЯ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ МИОКАРДА

(57) Формула изобретения

1. Контрастный агент, содержащий фрагмент, обеспечивающий изображение, и соединение, выбранное из дегелина, пиридабена, пиримидифена, тебуфенпирада, феназаквина, аналога дегелина, аналога пиридабена, аналога пиримидифена, аналога тебуфенпирада и аналога феназаквина.

2. Контрастный агент по п.1, имеющий формулу (I),



(I)

где

каждый A независимо выбран из O, CHR¹, S, и NR¹;B выбран из водорода и C₁-C₆ алкила;C выбран из водорода, C₁-C₆ алкила, и связи с B;

D выбран из водорода и C₁-C₆ алкила;

E выбран из водорода и C₁-C₆ алкила; или

E и D, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют двойную связь; или

E и D, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо;

$\overline{\text{---}}_{\text{a}}$ обозначает простую или двойную связь;

R¹, R², R³, R⁴, R⁹, R¹⁰, R¹³ и R¹⁴ каждый независимо выбран из водорода и C₁-C₆ алкила;

R⁵ и R⁶ каждый независимо выбран из водорода, C₁-C₆ алкила, галоида, и гидроксильной группы;

R⁷ и R⁸, если они содержатся, независимо выбраны из водорода, C₁-C₆ алкила, галоида, и гидроксильной группы; или

R⁵ и R⁷ вместе образуют оксогруппу; или

R⁶ и R⁸ вместе образуют оксогруппу; или

R⁷ обозначает O и R⁸ обозначает связь с R⁷; при условии, что когда $\overline{\text{---}}_{\text{a}}$ является

двойной связью, R⁷ и R⁸ отсутствуют;

R¹¹ обозначает водород или гидроксильную группу;

R¹² выбран из водорода и C₁-C₆ алкила; или

R¹¹ и R¹² вместе образуют оксогруппу или =CHR¹;

при условии, что в соединении формулы (I) имеется, по меньшей мере, один фрагмент, обеспечивающий изображение.

3. Контрастный агент по п.2, отличающийся тем, что A обозначает O;

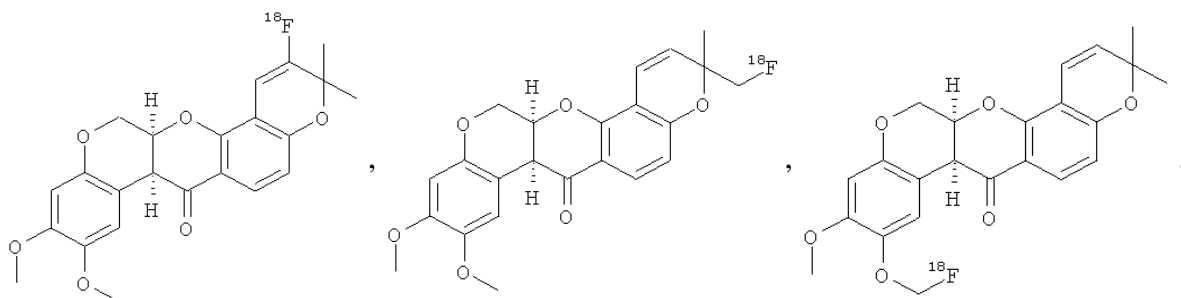
B и C каждый независимо обозначает CH₃ или CH₂¹⁸F;

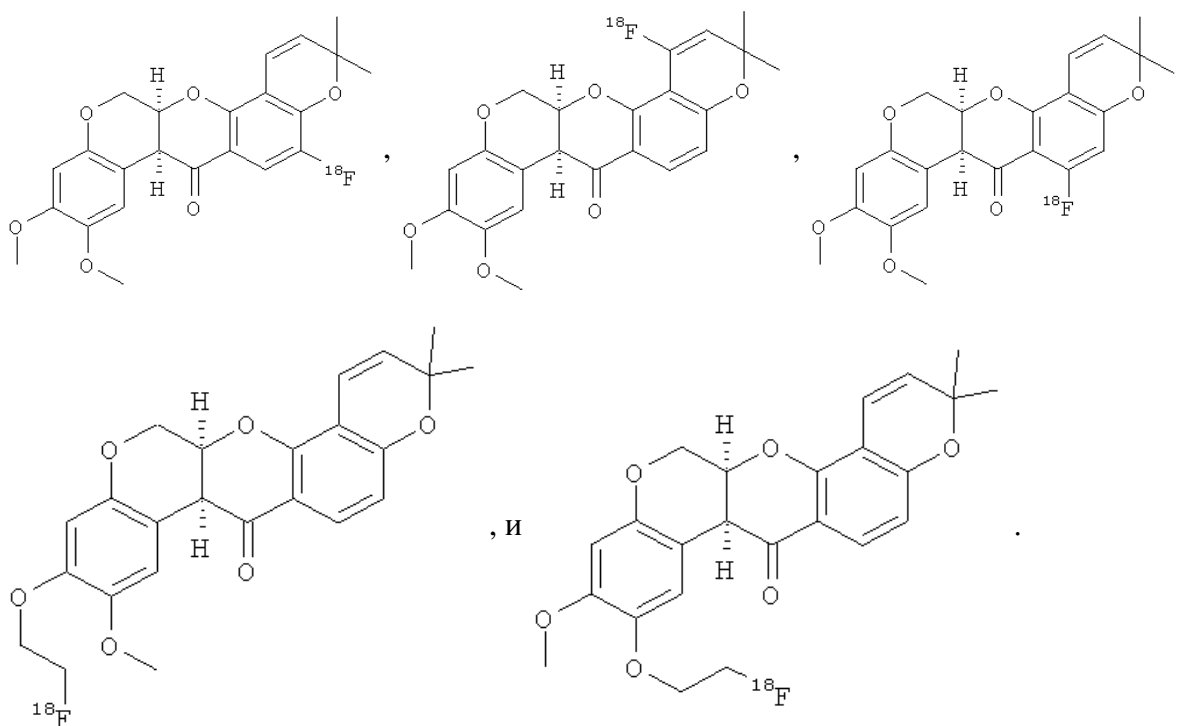
D и E каждый независимо обозначает CH₃ или CH₂¹⁸F;

R⁵, R⁶, R⁹, и R¹⁰ каждый независимо обозначает водород или ¹⁸F; и

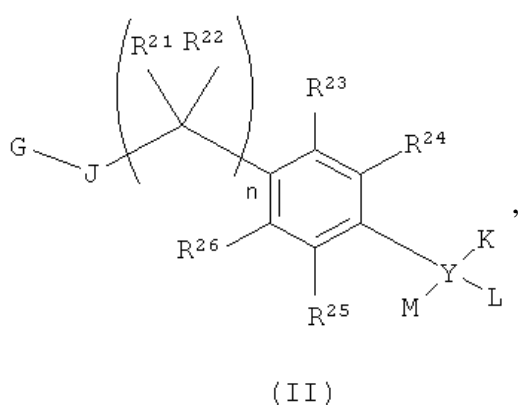
R¹¹ и R¹² вместе образуют оксогруппу.

4. Контрастный агент по п.2, отличающийся тем, что этот контрастный агент выбран из

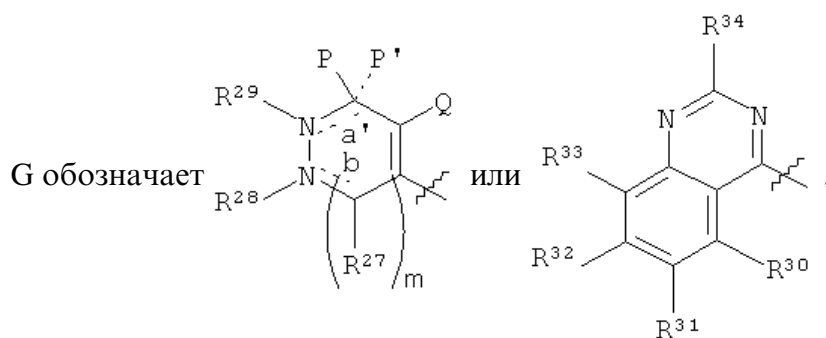




5. Контрастный агент по п.1, отличающийся тем, что он имеет формулу (II),



где



где

m равен 0 или 1;

a' и b каждый независимо обозначает простую или двойную связь;

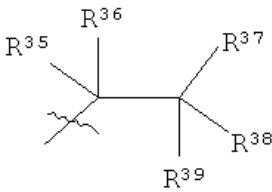
R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{33} и R^{34} каждый независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

R^{28} , если содержится, выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила, при условии, что, когда

b является двойной связью, R^{28} отсутствует;

R^{29} , если содержится, обозначает C_1-C_6 алкил, при условии, что, когда -----^a

является двойной связью, R^{29} отсутствует;

P обозначает , где R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} и R^{39} независимо выбраны из

водорода и C_1-C_6 алкила;

P' , если содержится, обозначает водород; или

P и P' вместе образуют оксогруппу;

при условии, что, когда -----^a обозначает двойную связь, P' отсутствует;

Q обозначает галоид или галоидалкил;

J выбран из $N(R^{27})$, S , O , $C(=O)$, $C(=O)O$, $NHCH_2CH_2O$, связи, и $C(=O)N(R^{27})$,

причем каждая группа присоединена своим левым концом к G и правым концом присоединена к атому углерода, замещенному R^{21} и R^{22} ;

K , если содержится, выбран из водорода, алкоксиалкила, алкилокси, арила, C_1-C_6 алкила, и гетероарила;

L , если содержится, выбран из водорода, алкоксиалкила, алкилокси, арила, C_1-C_6 алкила, и гетероарила;

M выбран из водорода, алкоксиалкила, алкилокси, арила, C_1-C_6 алкила, и гетероарила; или

L и M , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют трех- или четырехчленное карбоциклическое кольцо;

n равен 0, 1, 2, или 3;

R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} и R^{26} независимо выбраны из водорода и C_1-C_6 алкила; и

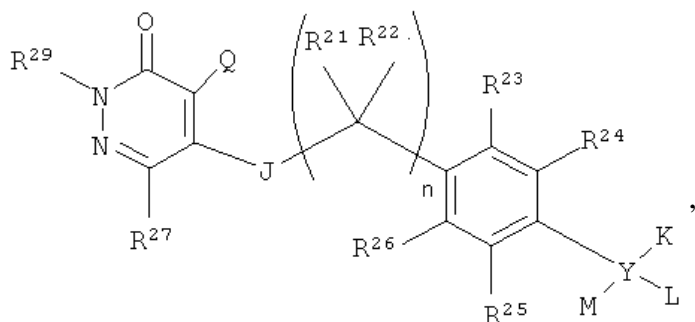
Y выбран из связи, углерода и кислорода; при условии, что, когда Y обозначает связь, K и L отсутствуют и M выбран из арила и гетероарила; и при условии, что когда Y обозначает кислород, K и L отсутствуют и M выбран из водорода, алкоксиалкила, арила, C_1-C_6 алкила, и гетероарила;

при условии, что в соединении формулы (II) содержится, по меньшей мере, один фрагмент, обеспечивающий изображение.

6. Контрастный агент по п.5, отличающийся тем, что R^{29} представляет собой трет-бутил.

7. Контрастный агент по п.5, отличающийся тем, что R^{28} представляет собой метил.

8. Контрастный агент по п.1, отличающийся тем, что он имеет формулу (III)



(III)

где:

J выбран из N(R²⁷), S, O, C(=O), C(=O)O, NHCH₂CH₂O, связи, и C(=O)N(R²⁷);

K, если содержится, выбран из водорода, алкоксиалкила, алкилокси, арила, C₁-C₆ алкила, и гетероарила;

L, если содержится, выбран из водорода, алкоксиалкила, алкилокси, арила, C₁-C₆ алкила, и гетероарила;

M выбран из водорода, алкоксиалкила, алкилокси, арила, C₁-C₆ алкила, и гетероарила; или

L и M, вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют трех- или четырехчленное карбоциклическое кольцо;

Q обозначает галоид или галоидалкил;

n равен 0, 1, 2, или 3;

R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ и R²⁷ независимо выбраны из водорода и C₁-C₆ алкила;

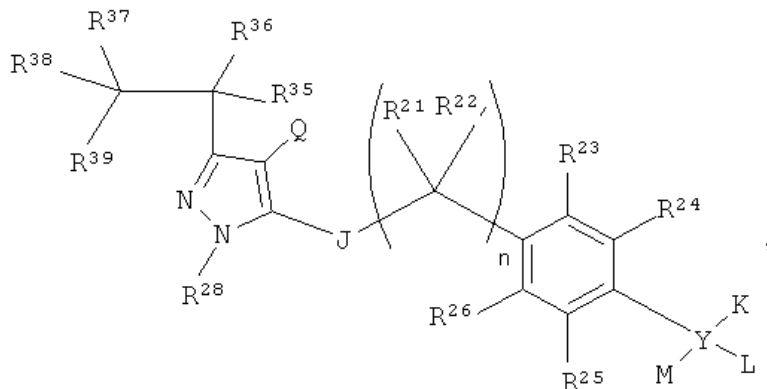
R²⁹ обозначает C₁-C₆ алкил; и

Y выбран из связи, углерода и кислорода; при условии, что, когда Y обозначает связь, K и L отсутствуют и M выбран из арила и гетероарила; и при условии, что когда Y обозначает кислород, K и L отсутствуют и M выбран из водорода, алкоксиалкила, арила, C₁-C₆ алкила, и гетероарила;

при условии, что в соединении формулы (III) содержится, по меньшей мере, один фрагмент, обеспечивающий изображение.

9. Контрастный агент по п.8, отличающийся тем, что J обозначает O и R²⁹ представляет собой трет-бутил.

10. Контрастный агент по п.1, отличающийся тем, что он имеет формулу (IV):



(IV)

где:

Ж выбран из $N(R^{27})$, S, O, C(=O), C(=O)O, $NHCH_2CH_2O$, связи, и C(=O) $N(R^{27})$;

К, если содержится, выбран из водорода, алкоксиалкила, алкилокси, арила, C_1-C_6 алкила, и гетероарила;

Л выбран из водорода, алкоксиалкила, алкилокси, арила, C_1-C_6 алкила, и гетероарила;

М выбран из водорода, алкоксиалкила, алкилокси, арила, C_1-C_6 алкила, и гетероарила; или

Л и М, вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют трех- или четырехчленное карбоциклическое кольцо;

Q обозначает галоид или галоидалкил;

n равен 0, 1, 2, или 3;

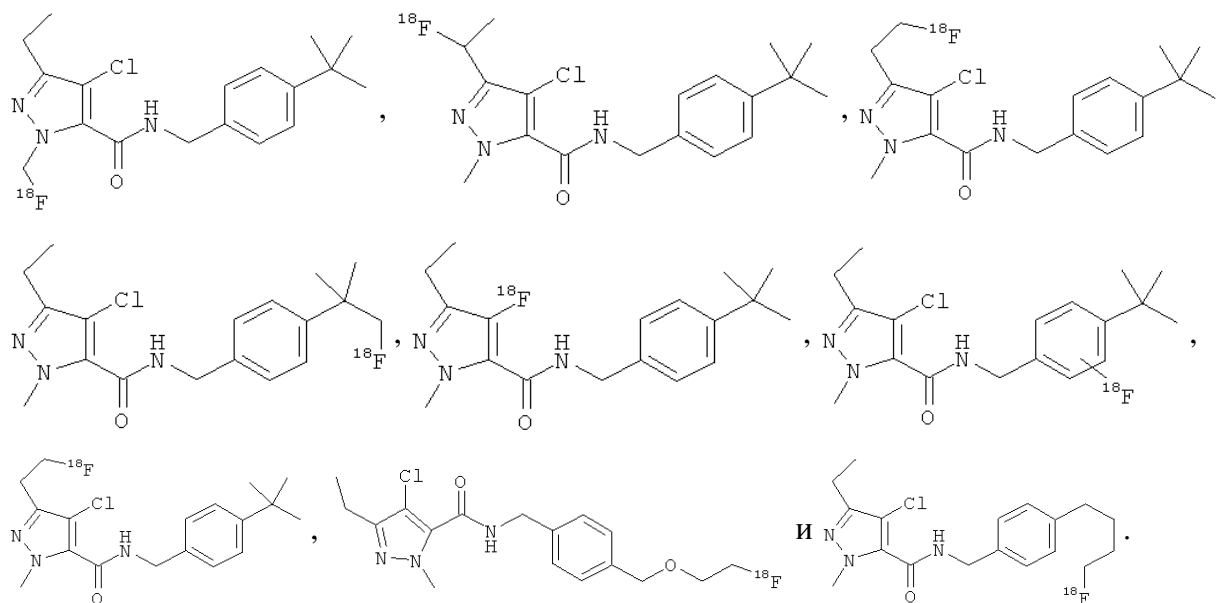
R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} и R^{39} независимо выбраны из водорода и C_1-C_6 алкила; и

У выбран из связи, углерода и кислорода; при условии, что, когда У обозначает связь, К и L отсутствуют и М выбран из арила и гетероарила; и при условии, что когда У обозначает кислород, К и L отсутствуют и М выбран из водорода, алкоксиалкила, арила, C_1-C_6 алкила, и гетероарила;

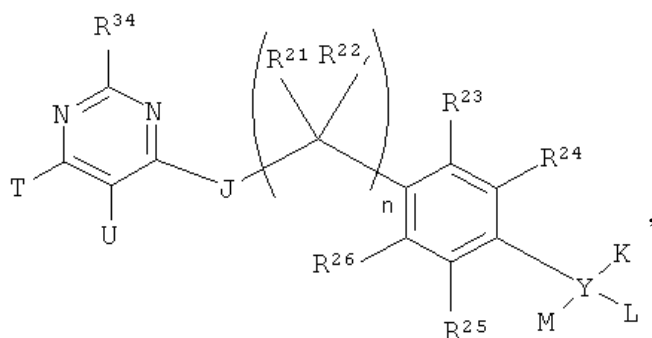
при условии, что в соединении формулы (IV) содержится, по меньшей мере, один фрагмент, обеспечивающий изображение.

11. Контрастный агент по п.10, отличающийся тем, что Ж обозначает C(=O) $N(H)$, и R^{28} представляет собой метил.

12. Контрастный агент по п.10, отличающийся тем, что он выбран из



13. Контрастный агент по п.1, отличающийся тем, что он имеет формулу (V)



(V)

где

J выбран из $N(R^{27})$, S, O, C(=O), C(=O)O, $NHCH_2CH_2O$, связи, и $C(=O)N(R^{27})$;

K выбран из водорода, алкоксиалкила, алкилокси, арила, C_1-C_6 алкила, и гетероарила;

L, если содержится, выбран из водорода, алкоксиалкила, алкилокси, арила, C_1-C_6 алкила, и гетероарила;

M, если содержится, выбран из водорода, алкоксиалкила, алкилокси, арила, C_1-C_6 алкила, и гетероарила; или

L и M, вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют трех- или четырехчленное карбоциклическое кольцо;

T и U независимо выбраны из водорода, алкилокси, алкоксиалкила, C_1-C_6 алкила, и галоида; или

T и U, вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют пяти- или шестичленное ароматическое или неароматическое кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы, причем это кольцо может быть необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила;

n равен 0, 1, 2, или 3; и

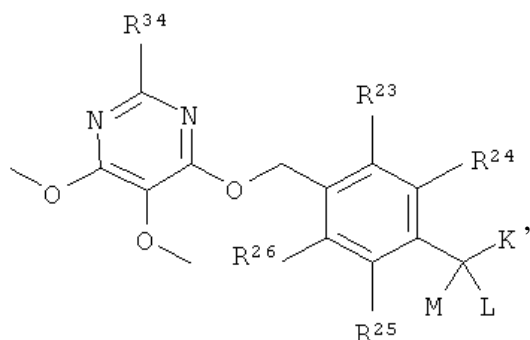
R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} и R^{34} независимо выбраны из водорода и C_1-C_6 алкила;

Y выбран из связи, углерода и кислорода; при условии, что, когда Y обозначает связь, K и L отсутствуют и M выбран из арила и гетероарила; и при условии, что когда Y обозначает кислород, K и L отсутствуют и M выбран из водорода, алкоксиалкила, арила, C_1-C_6 алкила, и гетероарила;

при условии, что соединение формулы (V) содержит, по меньшей мере, один фрагмент, обеспечивающий изображение.

14. Контрастный агент по п.13, отличающийся тем, что J обозначает O.

15. Контрастный агент по п.13, отличающийся тем, что он имеет формулу (VI)



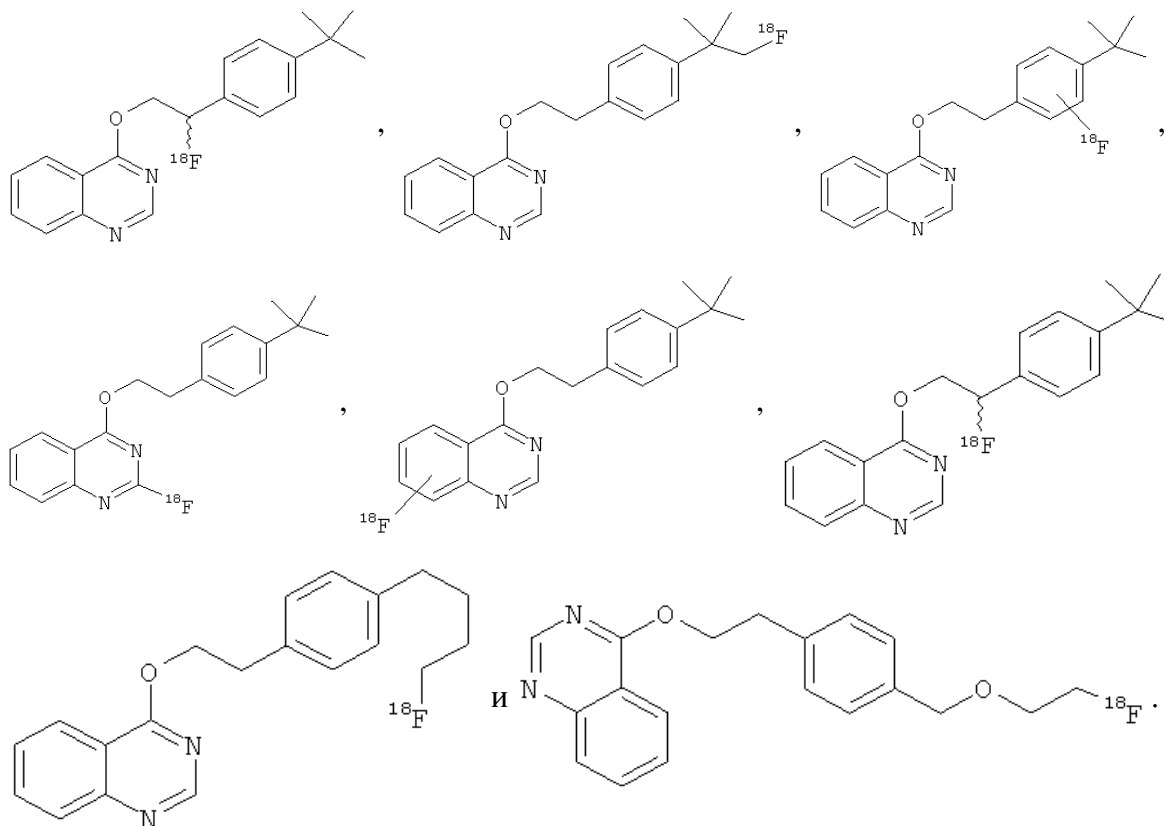
(VI)

где

R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} и R^{34} независимо выбраны из водорода и C_1 - C_6 алкила;

при условии, что соединение формулы (VI) содержит, по меньшей мере, один фрагмент, обеспечивающий изображение.

16. Контрастный агент по п.13, отличающийся тем, что он выбран из



17. Контрастный агент по п.1, отличающийся тем, что фрагмент, обеспечивающий изображение, представляет собой радиоизотоп для ядерно-магнитной томографии, парамагнитные фрагменты для применения в MRI, экзогенную группу для ультразвукового исследования, флуоресцентную группу для применения при получении флуоресцентного изображения или светоактивную группу для применения при получении оптического изображения.

18. Контрастный агент по п.17, отличающийся тем, что парамагнитные фрагменты для получения MRI изображения представляют собой Gd^{3+} , Fe^{3+} , In^{3+} , или Mn^{2+} .

19. Контрастный агент по п.17, отличающийся тем, что экзогенная группа для получения ультразвукового изображения представляет собой микросферу поверхностно-активного вещества с инкапсулированным фторуглеводородом.

20. Контрастный агент по п.17, отличающийся тем, что радиоизотоп для ядерно-магнитной томографии представляет собой ^{11}C , ^{13}N , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I , ^{99m}Tc , ^{95}Tc , ^{111}In , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Ga , или ^{68}Ga .

21. Контрастный агент по п.1, отличающийся тем, что фрагмент, обеспечивающий изображение, представляет собой ^{18}F .

22. Контрастный агент по п.20, отличающийся тем, что фрагмент, обеспечивающий изображение, представляет собой ^{99m}Tc .

23. Диагностический набор для получения диагностических агентов для выявления, визуализации и/или мониторинга кровоснабжения миокарда, вышеупомянутый набор включает один или несколько сосудов, содержащих реагент для контрастного агента

по любому из пп.1-22 и необязательно другие компоненты.

24. Диагностический набор по п.23, отличающийся тем, что вышеупомянутые другие компоненты выбраны из группы, состоящей из вспомогательных лигандов, восстановителей, передающих лигандов, буферов, лиофилизирующих кислот, солюбилизирующих кислот и бактериостатиков.

25. Способ для выявления, визуализации или мониторинга кровоснабжения миокарда, включающий введение пациенту контрастного агента по любому из пп.1-22; и сканирование пациента с применением диагностического изображения.

26. Стерильный состав, содержащий контрастный агент по любому из пп.1-22.

27. Композиция, содержащая:

контрастный агент по любому из пп.1-22; и

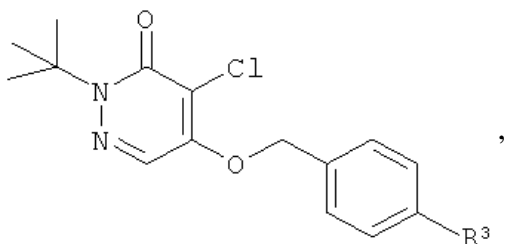
по меньшей мере, один компонент, выбранный из группы, состоящей из восстановителей, передающих лигандов, буферов, лиофилизирующих кислот, солюбилизирующих кислот и бактериостатиков.

28. Лекарственное средство для выявления, визуализации или мониторинга кровоснабжения миокарда у пациента, включающее контрастный агент по любому из пп.1-22.

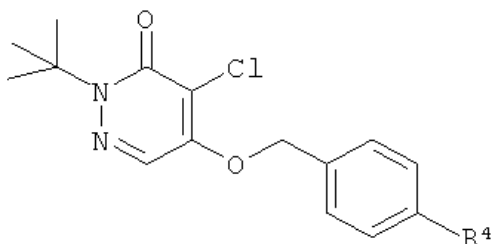
29. Лекарственное средство по п.28, отличающееся тем, что количество контрастного агента, вводимого пациенту, находится между около 0,5 и около 50 мКюри на 70 кг массы тела пациента.

30. Способ синтеза соединений, содержащий:

взаимодействие группы предшественников, имеющих следующую структуру,



где R^3 относится к алкилу, замещенному гидроксильной группой, алкокси, замещенному гидроксильной группой, или алкоксиалкилу, замещенному гидроксильной группой, в присутствии п-толуолсульфонильного реагента, для получения соединения, имеющего следующую структуру,



где R^4 относится к алкилу, замещенному тозилльной группой, алкокси относится к алкилу, замещенному тозилльной группой, или алкоксиалкилу замещенному тозилльной группой.

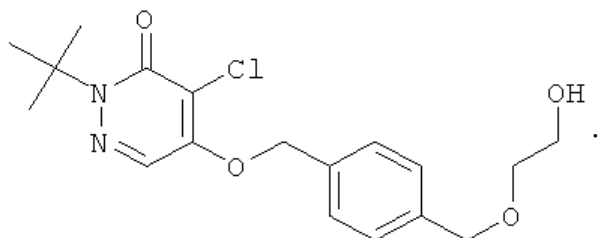
31. Способ по п.30, дополнительно включающий:

взаимодействие соединения в присутствии ^{18}F -содержащих групп для образования контрастного агента, содержащего ^{18}F .

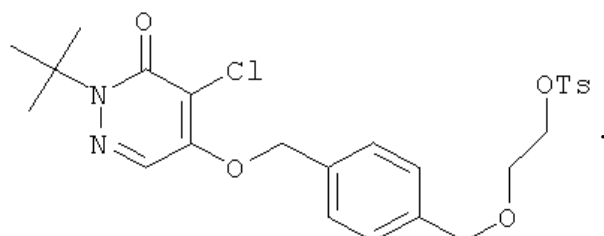
32. Способ по п.30 или 31, отличающийся тем, что п-толуолсульфонильный реагент представляет собой п-толуолсульфонил хлорид.

33. Способ по п.30 или 31, отличающийся тем, что группа предшественника имеет

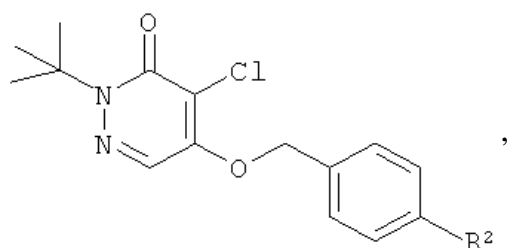
следующую структуру



34. Способ по п.30 или 31, отличающийся тем, что соединения имеют следующую структуру

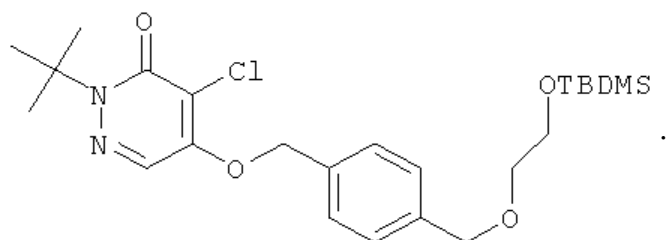


35. Способ по любому из п.30 или 31, дополнительно включает: взаимодействие первой группы, имеющей следующую структуру

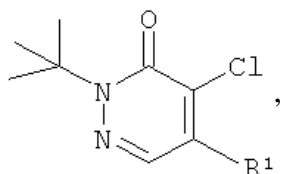


где R^2 представляет собой алкил, замещенный защищенной гидроксильной группой, алкокси, замещенный защищенной гидроксильной группой, или алкоксиалкил, замещенный защищенной гидроксильной группой, защищенную гидроксильную группу, содержащую атом кремния, в присутствии фторидсодержащих соединений, для получения группы предшественника.

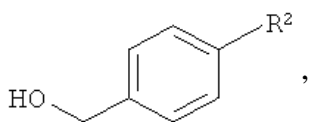
36. Способ по п.35, отличающийся тем, что первая группа имеет следующую структуру



37. Способ по п.35, дополнительно включает: взаимодействие путем реакции этерификации, гетероциклических групп, имеющих следующую структуру

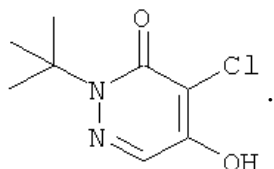


где R^1 представляет собой хлор или гидроксильную группу, с замещенными фенильными разновидностями, имеющими следующую структуру

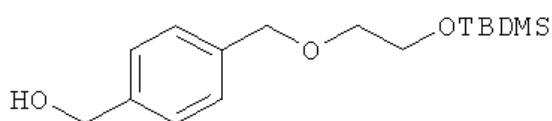


где R² представляет собой алкил, замещенный защищенной гидроксильной группой, алкокси, замещенный защищенной гидроксильной группой, или алкоксиалкил, замещенный защищенной гидроксильной группой, защищенную гидроксильную группу, содержащую атом кремния, для получения первой группы.

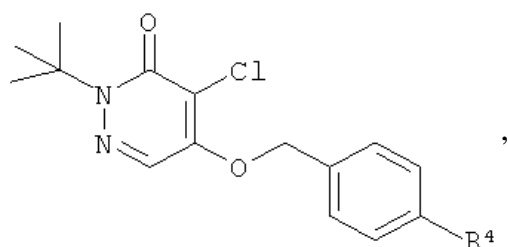
38. Способ по п.37, отличающийся тем, что гетероциклическая группа имеет следующую структуру



39. Способ по п.37 или 38, отличающийся тем, что группа замещенного фенила имеет следующую структуру

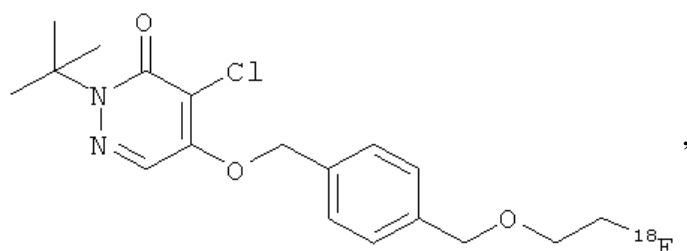


40. Способ синтеза контрастного агента, содержащего ¹⁸F, включающий: взаимодействие соединения, имеющего следующую структуру



где R⁴ представляет собой алкил, замещенный тозилльной группой, алкокси, замещенный тозилльной группой, или алкоксиалкил, замещенный тозилльной группой, в присутствии ¹⁸F-содержащих групп, с образованием контрастного агента, содержащего ¹⁸F.

41. Способ образования контрастного агента, содержащего ¹⁸F, имеющего структуру:



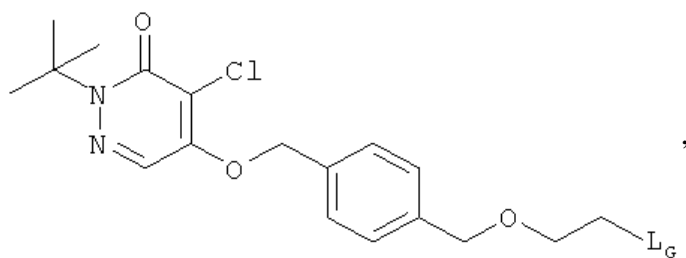
включающий взаимодействие ¹⁸F-содержащих групп с соединением, включающим в себя уходящую группу, которая может быть удалена путем реакции Sn2 замещения, с образованием контрастного агента, содержащего ¹⁸F.

42. Способ по п.41, отличающийся тем, что соединение обеспечивается в виде раствора.

43. Способ по п.41, отличающийся тем, что соединение обеспечивается в виде твердого препарата.

44. Способ по п.43, отличающийся тем, что твердый препарат представляет собой лиофилизированное твердое вещество.

45. Способ по любому из пп.41-44, отличающийся тем, что соединение имеет структуру:



где L_G обозначает уходящую группу.

46. Способ по любому из пп.41-44, отличающийся тем, что уходящая группа представляет собой эфир сульфокислоты.

47. Способ по п.46, отличающийся тем, что эфир сульфокислоты выбран из толуолсульфоната, метансульфоната и трифторметансульфоната.

48. Способ по любому из пп.41-44, отличающийся тем, что уходящая группа представляет собой галогенид или фосфиноксид.