



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

C07C 309/66 (2006.01)

C07C 309/73 (2006.01)

C07C 303/28 (2006.01)

C07C 303/30 (2006.01)

C07C 277/08 (2006.01)

C07C 279/08 (2006.01)

A61K 49/10 (2006.01)

A61K 51/04 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07C 309/66 (2019.08); C07C 309/73 (2019.08); C07C 303/28 (2019.08); C07C 303/30 (2019.08); C07C 277/08 (2019.08); C07C 279/08 (2019.08); A61K 49/10 (2019.08); A61K 51/04 (2019.08); C07B 59/001 (2019.08); C07B 2200/05 (2019.08)

(21)(22) Заявка: 2012153210, 11.05.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
11.05.2011

Дата регистрации:
10.01.2020

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

11.05.2010 US 61/333,618;

21.10.2010 US 61/405,524;

21.10.2010 US 61/405,571

(43) Дата публикации заявки: 20.06.2014 Бюл. № 17

(45) Опубликовано: 10.01.2020 Бюл. № 1

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 11.12.2012

(86) Заявка РСТ:
US 2011/036142 (11.05.2011)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/143360 (17.11.2011)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение
3, ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ПУРОХИТ Аджай (US),

БЕНИТЕС Педро (US),

ЧИЗМАН Эдвард Х. (US),

ЛАЗЕВАЦКИ Джоэл (US),

ЛИ Вероника (US),

ЧЕЗАТИ Ричард Р. III (US),

ЛУБИ Ричард (US),

РАДЕКЕ Хайке С. (US)

(73) Патентообладатель(и):

ЛАНТЕУС МЕДИКАЛ ИМЭДЖИНГ,
ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 2008/083056 A2, 10.07.2008. WO
2004/037166 A2, 06.05.2004. WO 2000/009115 A1,
24.02.2000. WO 2008/115593 A1, 25.09.2008. WO
2008/075040 A2, 26.06.2008. WO 2010/015387 A1,
11.02.2010. WO 2006/032705 A2, 30.03.2006. EA
2740 B1, 29.08.2002.

(54) КОМПОЗИЦИИ, СПОСОБЫ И СИСТЕМЫ ДЛЯ СИНТЕЗА И ПРИМЕНЕНИЕ ВИЗУАЛИЗИРУЮЩИХ СРЕДСТВ

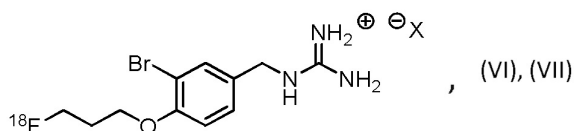
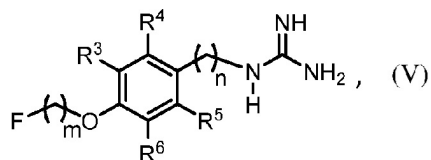
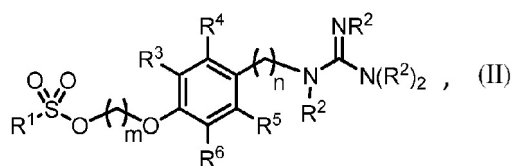
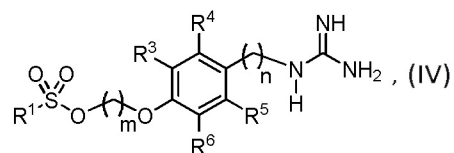
(57) Реферат:

Изобретение в целом относится к фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (IV), где соль содержит галогенидный, фосфатный, сульфатный, трифторацетатный, толуолсульфонатный, ацетатный, мезилатный (метансульфонатный) или бензоатный анион; R¹ представляет собой фенил, который

необязательно замещен галогеном или C₁₋₆ алкилом; R³, R⁴, R⁵ и R⁶ могут быть одинаковыми или различными и по отдельности представляют собой водород или галоген; m равно 3; n равно 1. Фармацевтически приемлемую соль соединения формулы (IV) получают взаимодействием

соединения формулы (II), где каждый из R^2 , одинаковых или различных, представляет собой водород или трет-бутоксикарбонил, при условии, что по крайней мере один из R^2 представляет собой трет-бутоксикарбонил, с кислотой с образованием фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (IV). Также изобретение относится к способу получения фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (V), включающему реакцию фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (IV) с источником фторида в присутствии аммониевой, карбонатной или бикарбонатной соли с образованием фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (V). Изобретение относится к соли формулы (VI) и (VII), где $X^{\ominus}$ является формиатом или аскорбатом соответственно. Соединения формулы (VI) и (VII) предназначены для приготовления фармацевтической композиции для визуализации сердечной недостаточности у

субъекта. 14 н. и 33 з.п. ф-лы, 7 табл., 10 ил., 32 пр.





FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07C 309/66 (2006.01)*C07C 309/73* (2006.01)*C07C 303/28* (2006.01)*C07C 303/30* (2006.01)*C07C 277/08* (2006.01)*C07C 279/08* (2006.01)*A61K 49/10* (2006.01)*A61K 51/04* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07C 309/66 (2019.08); *C07C 309/73* (2019.08); *C07C 303/28* (2019.08); *C07C 303/30* (2019.08); *C07C 277/08* (2019.08); *C07C 279/08* (2019.08); *A61K 49/10* (2019.08); *A61K 51/04* (2019.08); *C07B 59/001* (2019.08); *C07B 2200/05* (2019.08)

(21)(22) Application: 2012153210, 11.05.2011

(24) Effective date for property rights:
11.05.2011Registration date:
10.01.2020

Priority:

(30) Convention priority:
11.05.2010 US 61/333,618;
21.10.2010 US 61/405,524;
21.10.2010 US 61/405,571

(43) Application published: 20.06.2014 Bull. № 17

(45) Date of publication: 10.01.2020 Bull. № 1

(85) Commencement of national phase: 11.12.2012

(86) PCT application:
US 2011/036142 (11.05.2011)(87) PCT publication:
WO 2011/143360 (17.11.2011)

Mail address:

129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, stroenie 3,
OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i
Partnery"

(72) Inventor(s):

PUROKHIT Adzhaj (US),
BENITES Pedro (US),
CHIZMAN Edvard KH. (US),
LAZEVATSKI Dzhoel (US),
LI Veronika (US),
CHEZATI Richard R. III (US),
LUBI Richard (US),
RADEKE Khajke S. (US)

(73) Proprietor(s):

LANTEUS MEDIKAL IMEDZHING, INK.
(US)

(54) COMPOSITIONS, METHODS AND SYSTEMS FOR SYNTHESIS AND USE OF IMAGING AGENTS

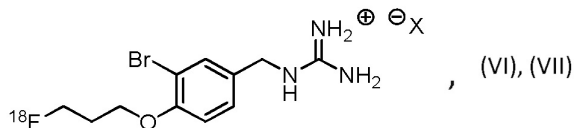
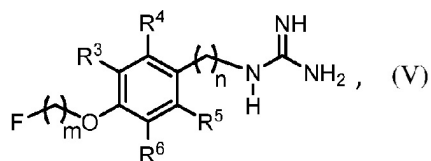
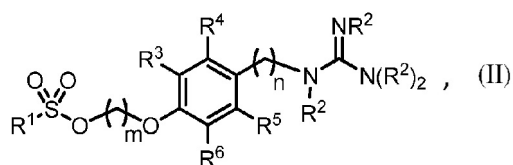
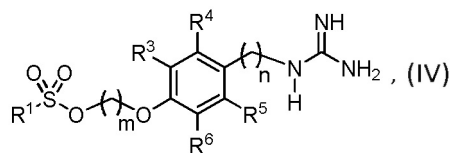
(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention generally relates to a pharmaceutically acceptable salt of the compound of formula (IV), wherein the salt contains a halide, phosphate, sulphate, trifluoroacetate, toluenesulphonate, acetate, mesylate (methanesulphonic) or benzoate anion; R¹ is phenyl which is optionally substituted with halogen or C₁₋₆ alkyl; R³, R⁴, R⁵ and R⁶ can be identical

or different and separately represent hydrogen or halogen; m is equal to 3; n equals 1. Pharmaceutically acceptable salt of the compound of formula (IV) is obtained by reacting a compound of formula (II), where each of R², identical or different, is hydrogen or tert-butoxycarbonyl, provided that at least one of R² is tert-butoxycarbonyl with an acid to form a pharmaceutically acceptable salt of the compound of formula (IV).

Invention also relates to a method of producing a pharmaceutically acceptable salt of a compound of formula (V) comprising reacting a pharmaceutically acceptable salt of the compound of formula (IV) with a fluoride source in the presence of ammonium, carbonate or bicarbonate salt to form a pharmaceutically acceptable salt of the compound of formula (V). Invention relates to salt of formula (VI) and (VII), where X[⊖] is formate or ascorbate, respectively.



EFFECT: compounds of formula (VI) and (VII) are intended for preparing a pharmaceutical composition for visualizing heart failure in a subject.

47 cl, 7 tbl, 10 dwg, 32 ex

R U 2 7 1 0 7 3 6 C 2

R U 2 7 1 0 7 3 6 C 2

Родственные заявки

Настоящая заявка заявляет приоритет по 35 U.S.C. § 119(e) по отношению к предварительной заявке на патент США № 61/333618, поданной 11 мая 2010 г., под названием “Композиции, способы и системы для визуализации сердечной недостаточности”; предварительной заявке на патент США № 61/405524, поданной 21 октября 2010 г, под названием “Композиции, способы и системы для визуализации сердечной недостаточности”; и предварительной заявке на патент США № 61/405571, поданной 21 октября 2010 г, под названием “Способы синтеза, соли и композиции для визуализации”, каждая из которых включена в настоящий документ посредством ссылки.

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к системам, композициям, способам и аппаратам для синтеза визуализирующих средств и их предшественников.

Предпосылки изобретения

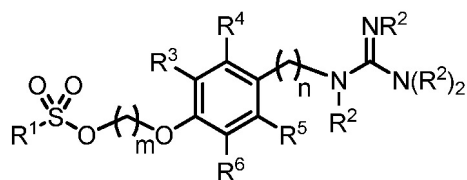
Сердечная недостаточность (HF) определяется как неспособность сердца обеспечить периферические органы достаточным кровотоком. Она может быть охарактеризована гиперadrenergическим состоянием, при котором наблюдаются повышенные системные уровни норэпинефрина (NE) и локальный избыток катехоламинов. Это состояние каждый год поражает все больше людей и является распространенной конечной стадией многих сердечных заболеваний и состояний, включая инфаркт миокарда, давление/объемную перегрузку, вирусный миокардит, токсическую кардиомиопатию, недостаточность клапана и другие нарушения, возникающие в результате миокардиальное повреждение в сочетании с нейрогормональной и цитокинной активацией стимулирует ремоделирование камер, что является начальной фазой развития HF. Процесс ремоделирования приводит к снижению общей миокардиальной эффективности и возможному развитию до клинической HF. На сегодняшний день не существует лечения для этого состояния, таким образом, ранняя диагностика является ключевым фактором контроля и долгосрочного прогноза. Визуализирующее средство, которое идентифицирует субъектов с ранней стадией HF, таким образом, позволяет применение для лечения и улучшает образ жизни для больных, живущих с этим состоянием.

Следовательно, для синтеза и введения визуализирующих средств (например, для визуализации сердца) необходимы улучшенные способы, системы и аппараты. Кроме того, не смотря на то, что существуют многочисленные способы синтеза для получения визуализирующих средств на основе PET, как правило, они требуют многостадийного синтеза (например, маркирующее соединение с визуализирующим фрагментом) и/или стадий очистки, обладают низкой химической точностью воспроизведения и/или обладают низкой химической эффективностью. Таким образом, для получения таких соединений необходимы улучшенные способы синтеза и композиции.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение обеспечивает в широком смысле способы синтеза визуализирующих средств и их предшественников, соединений (включая, формы солей), которые являются предшественниками визуализирующего средства или визуализирующими средствами, и способы их применения.

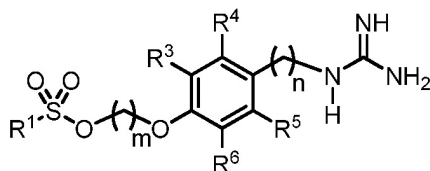
В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композиции. В некоторых вариантах осуществления композиция включает соединение, характеризующееся формулой (II):



(II),

или его соль, свободное основание или их комбинацию, где R^1 представляет собой алкил, галогеналкил, алкинил, алкенил, гетероалкил, циклоалкил, арил, гетероарил, арилалкил, гетероциклил или гетероарилалкил, причем каждый необязательно замещен; каждый R^2 может быть одинаковым или различным и представляет собой водород или защитную группу азота; R^3 , R^4 , R^5 и R^6 могут быть одинаковыми или различными и по отдельности представляют собой водород, C_1 - C_6 -алкил, гетероалкил, галогенид, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$ или $-C(=O)R^8$, причем каждый необязательно замещен; каждый R^7 может быть одинаковым или различным и представляет собой водород, алкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил, галогеналкил, арил или гетероарил, причем каждый необязательно замещен; каждый R^8 может быть одинаковым или различным и представляет собой водород, алкил, гетероалкил, циклоалкил, галогеналкил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-OH$, алкокси, $-NH_2$, алкиламино, $-SH$ или алкилтиол, причем каждый необязательно замещен; m является целым числом от 1 до 12 включительно; n является целым числом от 1 до 4 включительно.

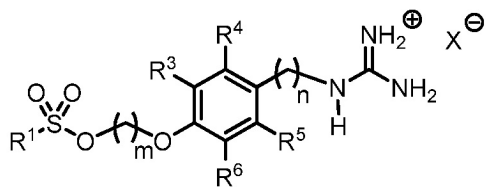
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) включает структуру, характеризующуюся формулой (IV):



(IV),

или его соль, свободным основанием или их комбинацией.

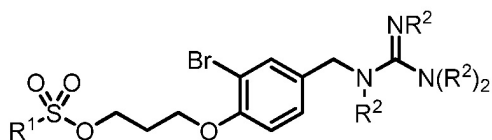
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (IV) характеризуется формулой (III):



(III),

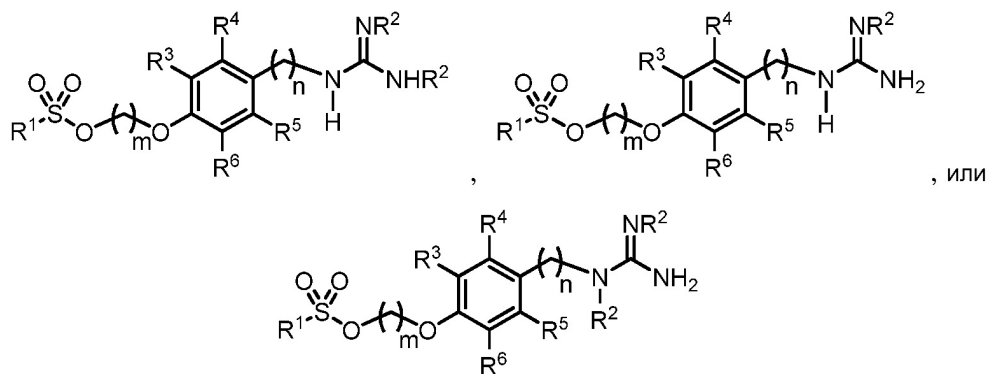
где X^- представляет собой противоион. В некоторых вариантах осуществления X^- представляет собой галогенид, фосфат, сульфат, трифторацетат, толуолсульфонат, ацетат, формиат, цитрат, аскорбат, мезилат (метансульфонат) или бензоат.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) характеризуется формулой:



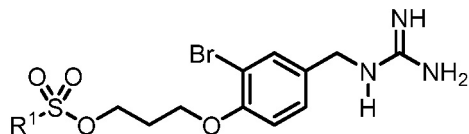
В некоторых вариантах осуществления какой-либо композиции, описанной выше, по меньшей мере один R^2 не является водородом.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) характеризуется формулой:



или его солью, свободным основанием или их комбинацией.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) характеризуется формулой:

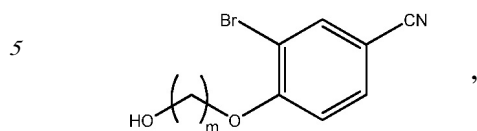


или его солью, свободным основанием или их комбинацией.

В некоторых вариантах осуществления m равняется 3. В некоторых вариантах осуществления n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой Br. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1 - C_6 - алкил, галогеналкил или арил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой метил, этил, н-пропил, и-пропил, н-бутил, и-бутил, т-бутил, пентил или гексил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой CF_3 . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил (Ph), необязательно замещенный. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 4- CH_3 Ph, 2,4,6- $(CH_3)_3C_6H_2$ или C_6H_4X , где X представляет собой галогенид. В некоторых вариантах осуществления m является целым числом от 1 до 10 включительно; или от 1 до 8 включительно; или от 1 до 6 включительно. В некоторых вариантах осуществления R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород; и R^3 представляет собой галогенид (например, Br). В некоторых вариантах осуществления композиция содержит соль соединения формулы (II). В некоторых вариантах осуществления соль является фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^2 представляет

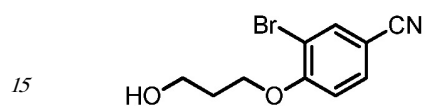
собой т-бутилоксикарбонил.

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединение, характеризующееся формулой:

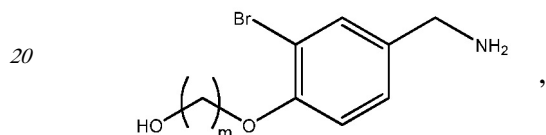


или его соль, где m является целым числом от 2 до 12 включительно. В определенных вариантах осуществления m является целым числом от 3 до 12 включительно. В одном варианте осуществления m равняется 3.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение, обладающее структурой:

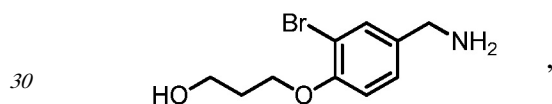


В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединение, характеризующееся формулой:



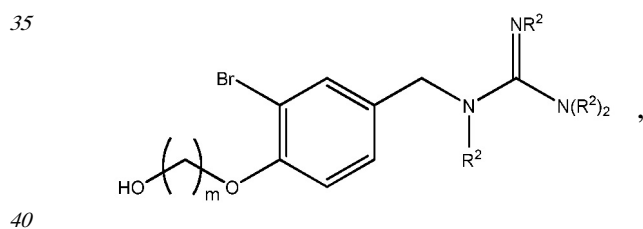
или его соль, свободное основание или их комбинация, где m является целым числом от 2 до 12 включительно. В определенных вариантах осуществления m является целым числом от 3 до 12 включительно. В одном варианте осуществления m равняется 3.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение, обладающее структурой



или его свободное основание, соль или их комбинацию.

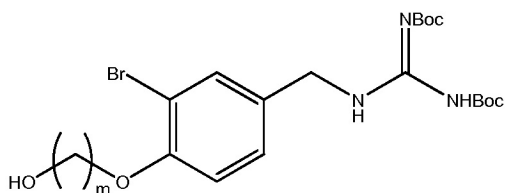
В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединение, характеризующееся формулой:



или его соль, свободное основание или их комбинацию; где каждый R^2 может быть одинаковым или различным и представляет собой водород или защитную группу азота; и m является целым числом от 2 до 12 включительно. В определенных вариантах осуществления m является целым числом от 3 до 12 включительно. В одном варианте осуществления m равняется 3.

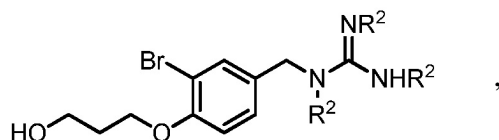
В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение, характеризующееся формулой:

5



В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение, обладающее структурой

10

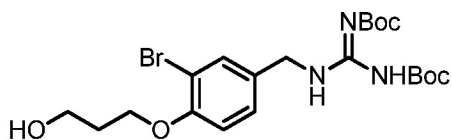


15

где R² может быть одинаковым или различным и представляет собой водород или защитную группу азота.

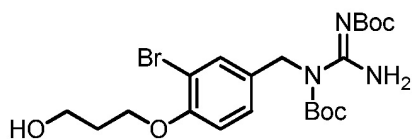
В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение, обладающее структурой

20



В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение, обладающее структурой

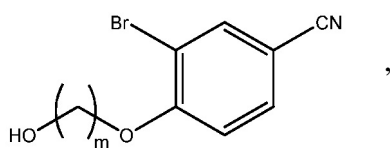
25



30

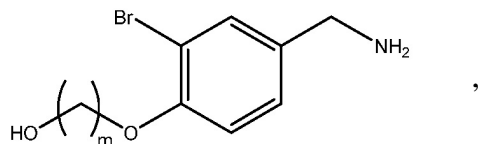
В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ, предусматривающий восстановление соединения, характеризующегося формулой:

35



или его соли, где m является целым числом от 3 до 12 включительно, восстановителем при приемлемых условиях с образованием соединения, включающего:

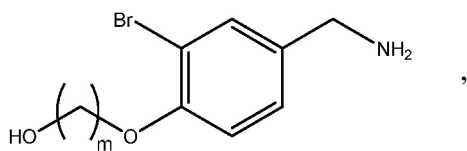
40



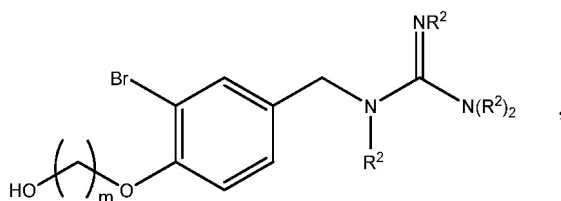
45

или его соли, свободного основания или их комбинации. В одном варианте осуществления m равняется 3. В одном варианте осуществления восстановителем является ВН₃.

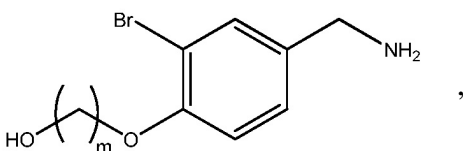
В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ, предусматривающий реакцию соединения, характеризующегося формулой:



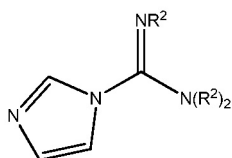
или его соли, свободного основания или их комбинации, где m является целым числом от 2 до 12 включительно; при условиях, приемлемых для образования соединения, характеризующегося формулой:



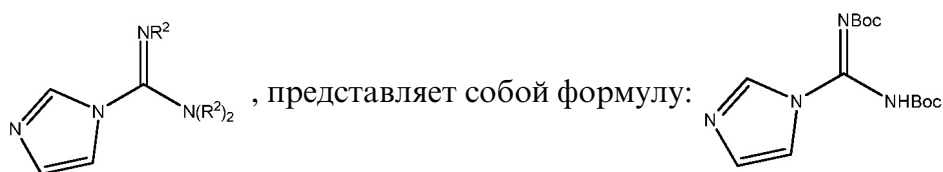
15 или его соли, свободного основания или их комбинации, где каждый R^2 может быть одинаковым или различным и представляет собой водород или защитную группу азота; и m является целым числом от 2 до 12 включительно. В определенных вариантах осуществления m является целым числом от 3 до 12 включительно. В одном варианте осуществления m равняется 3. В одном варианте осуществления стадия реагирования
20 включает реакцию соединения, характеризующегося формулой:



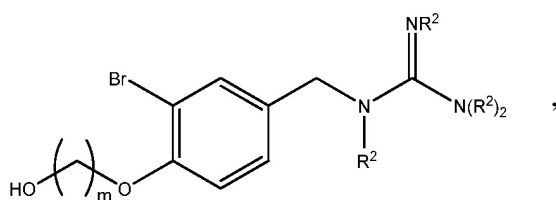
с соединением формулы:



В одном варианте осуществления соединение, характеризующееся формулой:

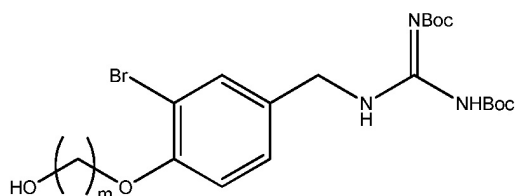


40 В одном варианте осуществления соединение, характеризующееся формулой:



представляет собой формулу:

5

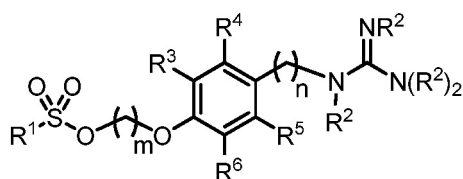


В других аспектах настоящее изобретение обеспечивает композиции, содержащие одно или несколько каких-либо из упомянутых выше соединений, включая их свободные основания, их соли и их комбинации.

10

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает способы образования соединений. В первом варианте осуществления способ предусматривает реакцию соединения, характеризующегося формулой (II):

15

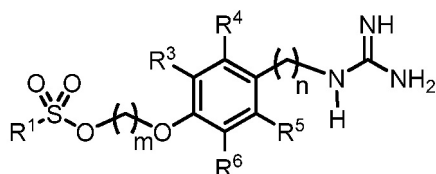


(II)

20

или его соли, свободного основания или их комбинации при условиях, приемлемых для образования соединения, характеризующегося формулой (IV):

25



(IV),

или его соли, свободного основания или их комбинации, где R^1 представляет собой алкил, гетероалкил, циклоалкил, арил, гетероарил, арилалкил, гетероарилалкил, алкенил, алкинил, гетероциклил или галогеналкил, причем каждый необязательно замещен;

30

каждый R^2 может быть одинаковым или различным и представляет собой водород или защитную группу азота, при условии, что по меньшей мере один R^2 не является водородом; R^3 , R^4 , R^5 и R^6 могут быть одинаковыми или различными и по отдельности представляют собой водород, C_1 - C_6 - алкил, гетероалкил, галогенид, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$

35

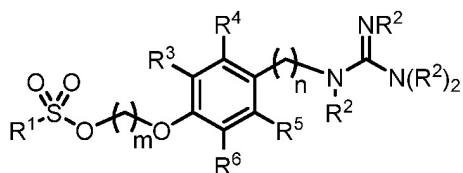
или $-C(=O)R^8$, причем каждый необязательно замещен; каждый R^7 может быть одинаковым или различным и представляет собой водород, алкил, гетероалкил, циклоалкил, галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил, причем каждый необязательно замещен; каждый R^8 может быть одинаковым или различным и

40

представляет собой водород, алкил, гетероалкил, циклоалкил, галогеналкил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-OH$, алкокси, $-NH_2$, алкиламино, $-SH$ или алкилтиол, причем каждый необязательно замещен; m является целым числом от 1 до 12 включительно; и n является целым числом от 1 до 4 включительно.

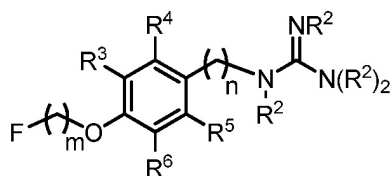
В другом варианте осуществления способ предусматривает реакцию соединения, характеризующегося формулой (II):

45



(II)

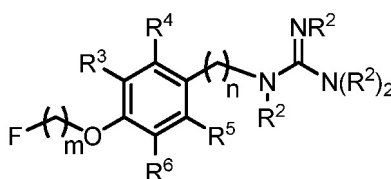
или его соли, свободного основания или их комбинации, при условиях, приемлемых для образования соединения, характеризующегося формулой (I):



(I),

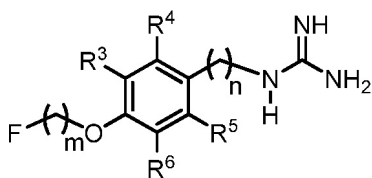
или его соли, свободного основания или их комбинации, где R^1 представляет собой алкил, гетероалкил, циклоалкил, арил, гетероарил, арилалкил, гетероциклил, гетероарилалкил, алкенил, алкинил или галогеналкил, причем каждый необязательно замещен; каждый R^2 может быть одинаковым или различным и представляет собой водород или защитную группу азота; R^3 , R^4 , R^5 и R^6 может быть одинаковым или различным и по отдельности представляют собой водород, C_1 - C_6 - алкил, гетероалкил, галогенид, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)_2$ или $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$, причем каждый необязательно замещен; каждый R^7 может быть одинаковым или различным и представляет собой водород, алкил, гетероалкил, циклоалкил, галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил, причем каждый необязательно замещен; каждый R^8 может быть одинаковым или различным и представляет собой водород, алкил гетероалкил, циклоалкил, галогеналкил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-\text{OH}$, алкокси, $-\text{NH}_2$, алкиламино, $-\text{SH}$ или алкилтиол, причем каждый необязательно замещен; m является целым числом от 1 до 12 включительно; и n является целым числом от 1 до 4 включительно.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно предусматривает реакцию соединения, характеризующегося формулой (I):



(I),

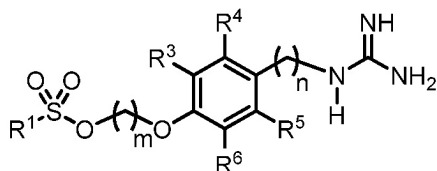
или его соли, свободного основания или их комбинации, при условии, что по меньшей мере один R^2 не является H, при условиях, приемлемых для образования соединения, характеризующегося формулой (V):



(V),

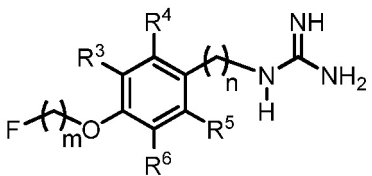
или его соли, свободного основания или их комбинации.

В еще одном варианте осуществления способ предусматривает реакцию соединения, характеризующегося формулой (IV):



(IV)

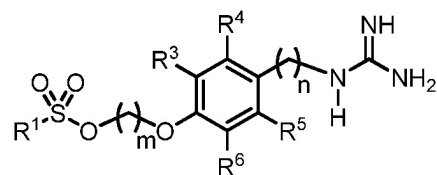
или его соли, свободного основания или их комбинации, при условиях, приемлемых для образования соединения, характеризующегося формулой (V):



(V),

или его соли, свободного основания или их комбинации, где R^1 представляет собой алкил, гетероалкил, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероцикл, арилалкил, гетероарилалкил, алкенил, алкинил или галогеналкил, причем каждый необязательно замещен; R^3 , R^4 , R^5 и R^6 могут быть одинаковыми или различными и по отдельности представляют собой водород, C_1 - C_6 - алкил, гетероалкил, галогенид, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)_2$ или $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$, причем каждый необязательно замещен; каждый R^7 может быть одинаковым или различным и представляет собой водород, алкил, гетероалкил, циклоалкил, галогеналкил, арил, гетероарил или гетероцикл, причем каждый необязательно замещен; каждый R^8 может быть одинаковым или различным и представляет собой водород, алкил, гетероалкил, циклоалкил, галогеналкил, гетероцикл, арил, гетероарил, $-\text{OH}$, алкокси, $-\text{NH}_2$, алкиламино, $-\text{SH}$ или алкилтиол, причем каждый необязательно замещен; m является целым числом от 1 до 12 включительно; и n является целым числом от 1 до 4 включительно.

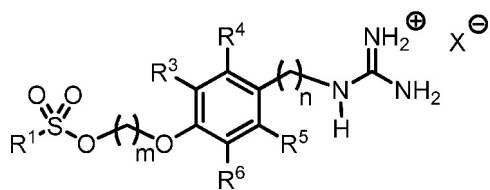
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) характеризуется формулой (IV):



(IV),

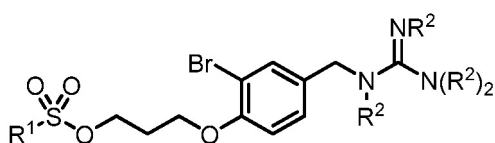
или его солью, свободным основанием или их комбинацией.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (IV) характеризуется формулой (III):



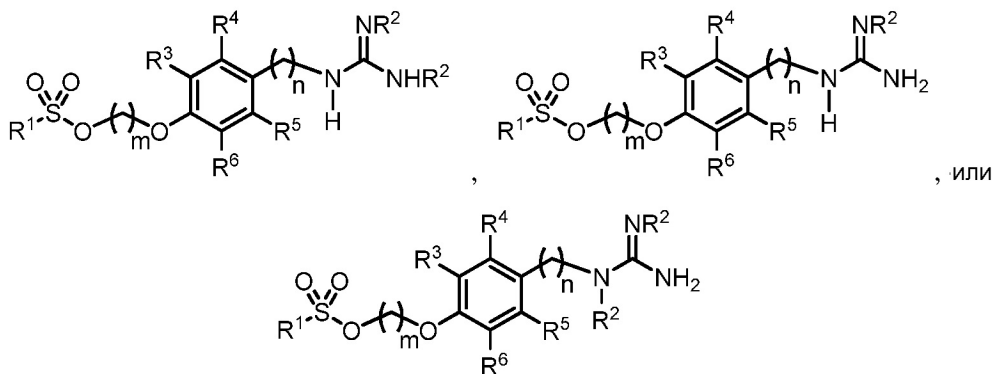
где $\text{X}^{\ominus}$ представляет собой противоион. В некоторых вариантах осуществления $\text{X}^{\ominus}$ представляет собой галогенид, фосфат, сульфат, трифторацетат, толуолсульфонат, ацетат, формиат, цитрат, аскорбат, мезилат (метансульфонат) или бензоат.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) характеризуется формулой:



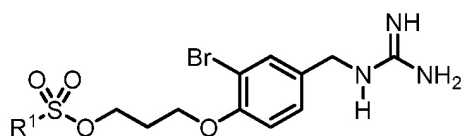
или его соль, свободным основанием или их комбинацией.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^2 не является водородом, необязательно, где по меньшей мере один R^2 представляет собой т-бутилоксикарбонил. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) характеризуется формулой:



или его соль, свободным основанием или их комбинацией.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) характеризуется формулой:

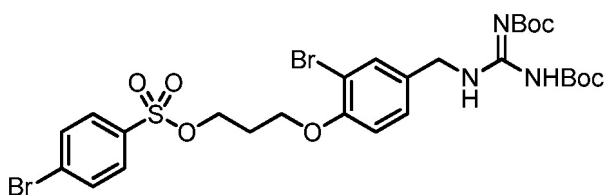


или его соль, свободным основанием или их комбинацией.

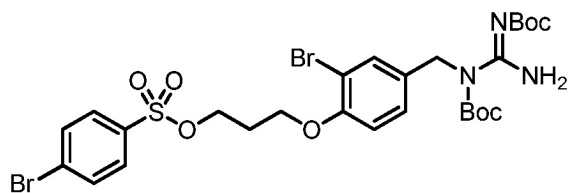
В некоторых вариантах осуществления m равняется 3. В некоторых вариантах осуществления m является целым числом от 3 до 12 включительно. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой галогенид; и $\text{R}^4\text{-R}^6$ представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой Br. В

некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1 - C_6 - алкил, галогеналкил или арил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой метил, этил, н-пропил, и-пропил, н-бутил, и-бутил, т-бутил, пентил или гексил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой CF_3 . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил (Ph), необязательно замещенный. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 4- $CH_3C_6H_4$, 2,4,6- $(CH_3)_3C_6H_2$ или C_6H_4X , где X представляет собой галогенид. В некоторых вариантах осуществления n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления m является целым числом от 1 до 10 включительно, или от 1 до 8 включительно, или от 1 до 6 включительно. В некоторых вариантах осуществления F изотопно обогащен ^{18}F .

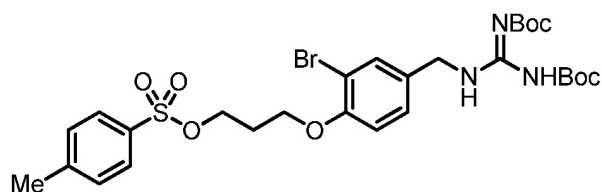
В одном варианте осуществления соединение формулы (II) характеризуется формулой:



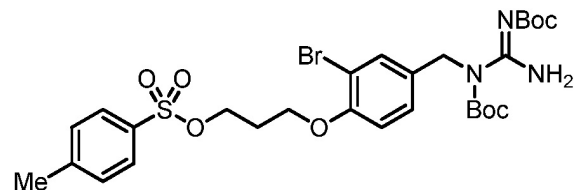
В одном аспекте соединение формулы (II) характеризуется формулой:



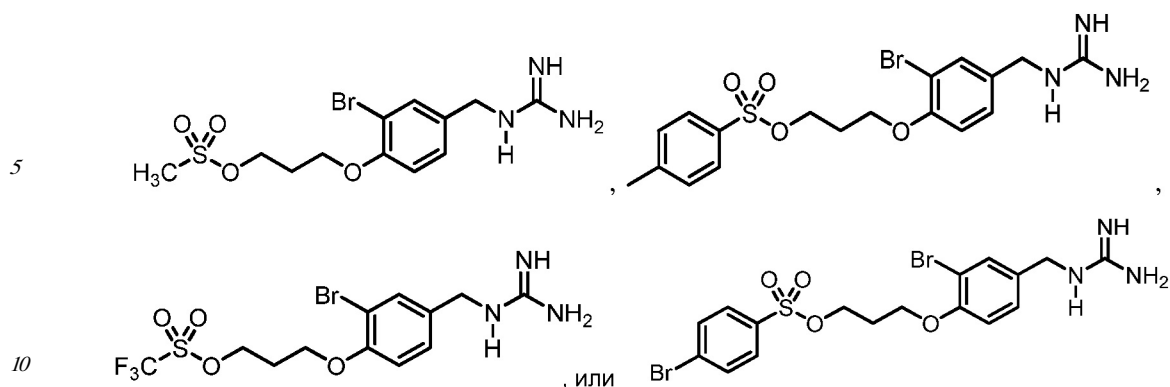
В одном аспекте соединение формулы (II) характеризуется формулой



В одном аспекте соединение формулы (II) характеризуется формулой:



В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) характеризуется формулой:



В некоторых вариантах осуществления соединение, характеризующееся формулой (I), формулой (II) и/или формулой (IV), предоставлено в виде раствора в растворителе.

В некоторых вариантах осуществления условия, приемлемые для снятия защиты, предусматривают воздействие на соединение формулы (I) и/или формулы (II) кислоты или кислотной среды. В некоторых вариантах осуществления кислотой является хлористоводородная кислота, муравьиная кислота, серная кислота, бензойная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, п-толуолсульфоновая кислота, фосфорная кислота или метансульфоновая кислота. Кислотная среда может иметь, например, pH равный или меньше 4, равный или меньше 3, равный или меньше 2 или равный или меньше 1.

В некоторых вариантах осуществления приемлемые условия предусматривают реакцию при комнатной температуре или выше. В некоторых вариантах осуществления условия, приемлемые для снятия защиты и/или фторирования, могут включать температуру, варьирующую от около 100°C до около 150°C, включая температуру около 100°C.

В некоторых вариантах осуществления приемлемые условия предусматривают реагирование при температуре около 50°C или около 60°C, или около 70°C, или около 80°C, или около 90°C, или около 100°C, или около 110°C, или около 120°C, или около 150°C, или около 170°C, или около 200°C, или около 225°C, или около 250°C в течение периода около 5 минут или меньше, или около 10 минут или меньше, или около 20 минут или меньше, или около 30 минут или меньше.

В некоторых вариантах осуществления приемлемые условия предусматривают pH раствора, равный или меньше около 13, или равный или меньше около 12, или равный или меньше около 11. В некоторых вариантах осуществления приемлемые условия предусматривают pH раствора от около 8 до около 9 или от около 8 до около 10, или от около 7 до около 8. В некоторых вариантах осуществления условия, приемлемые для фторирования, включают pH в диапазоне около 8-13, около 9-13, около 10-13 или около 10-12.

В некоторых вариантах осуществления растворителем является бензол, толуол, ксилол, диэтиловый эфир, гликоль, диэтиловый эфир, гексан, пентан, метилхлорид, хлороформ, диоксан, тетрагидрофуран, этилацетат, вода или их смеси. В некоторых вариантах осуществления соединение, характеризующееся формулой (V), выделено с применением колоночной хроматографии.

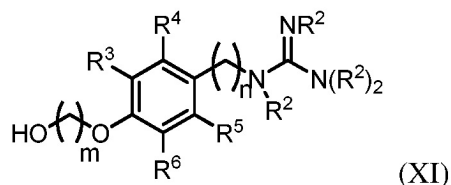
В некоторых вариантах осуществления стадия реагирования включает воздействие на соединение, характеризующееся формулой (IV), источником фторида. В некоторых вариантах осуществления источник фторида изотопно обогащен ^{18}F . В некоторых вариантах осуществления источником фторида является NaF или KF.

В некоторых вариантах осуществления приемлемые условия дополнительно предусматривают воздействие на соединение, характеризующееся формулой (II) или формулой (IV) источником фторида в присутствии аммониевой соли или бикарбонатной соли. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение аммониевой соли или бикарбонатной соли к соединению формулы (IV) меньше или равно около 10:1 или меньше или равно около 9:1, или меньше или равно около 8:1, или меньше или равно около 7:1, или меньше или равно около 6:1, или меньше или равно около 5:1, или меньше или равно около 4:1, или меньше или равно около 3:1, или меньше или равно около 2:1, или меньше или равно около 1:1. В некоторых вариантах осуществления аммониевой солью является соль аммония бикарбонат, соль гидроксида аммония, соль аммония ацетат, соль аммония лактат, соль аммония трифторацетат, соль аммония метансульфонат, соль аммония п-толуолсульфонат, соль аммония нитрат, соль аммония йодид или соль аммония бисульфат. В некоторых вариантах осуществления бикарбонатной солью является тетраалкиламмония бикарбонат. В некоторых вариантах осуществления аммониевая соль или бикарбонатная соль характеризуется формулой:

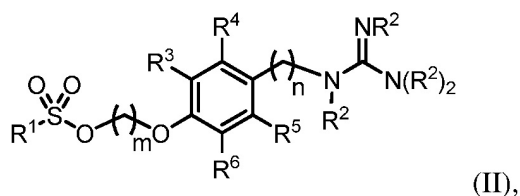


где R_4 представляет собой алкил. В некоторых вариантах осуществления реакцию проводят в присутствии криптанда.

В вариантах осуществления способ предусматривает реакцию соединения, характеризующегося формулой (XI):



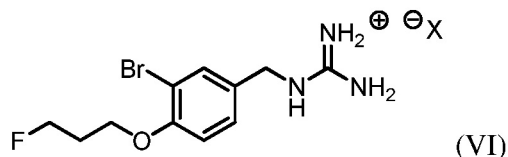
или его соли, свободного основания или их комбинации при условиях, приемлемых для образования соединения, характеризующегося формулой (II):



или его соли, свободного основания или их комбинации, где R^1 представляет собой алкил, гетероалкил, циклоалкил, арил, гетероарил, арилалкил, гетероарилалкил, алкенил, алкинил, гетероциклил или галогеналкил, причем каждый необязательно замещен; каждый R^2 может быть одинаковым или различным и представляет собой водород или защитную группу азота, при условии, что по меньшей мере один R^2 не является водородом; R^3 , R^4 , R^5 и R^6 могут быть одинаковыми или различными и по отдельности представляют собой водород, C_1 - C_6 - алкил, гетероалкил, галогенид, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, или $-C(=O)R^8$, причем каждый необязательно замещен; каждый R^7 может быть одинаковым или различным и представляет собой водород, алкил, гетероалкил, циклоалкил, галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил, причем каждый необязательно замещен; каждый R^8 может быть одинаковым или различным и

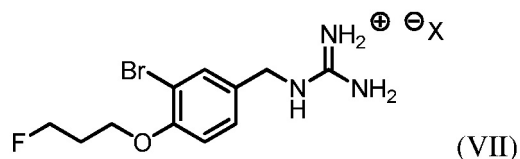
представляет собой водород, алкил, гетероалкил, циклоалкил, галогеналкил, гетероцикл, арил, гетероарил, -ОН, алкокси, -NH₂, алкиламино, -SH или алкилтиол, причем каждый необязательно замещен; m является целым числом от 1 до 12 включительно; а n является целым числом от 1 до 4 включительно.

В еще одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает конкретные соли визуализирующих средств и/или их предшественников. В одном варианте осуществления соль характеризуется формулой (VI):



где X[⊖] представляет собой формиат.

В другом варианте осуществления соль характеризуется формулой (VII):



где X[⊖] представляет собой аскорбат.

В некоторых вариантах осуществления солью является цитратная соль или трифторацетатная соль, содержащая катион формулы (VI) или (VII).

В некоторых вариантах осуществления фтор соли изотопно обогащен ¹⁸F.

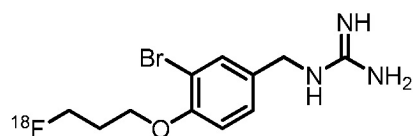
В некоторых вариантах осуществления обеспечена фармацевтически приемлемая композиция, содержащая соль, описанную в настоящем документе, и необязательно фармацевтически приемлемый наполнитель.

В некоторых вариантах осуществления обеспечен набор, содержащий соль или композицию, описанную в настоящем документе, и инструкцию по применению.

В другом аспекте обеспечены способы визуализации. В одном варианте осуществления способ визуализации субъекта включает введение субъекту дозы фармацевтически приемлемой композиции, содержащей визуализирующее средство, включая его соли, описанной в настоящем документе, где фтор изотопно обогащен ¹⁸F, и необязательно фармацевтически приемлемый наполнитель; и получение по меньшей мере одного изображения части субъекта. В некоторых вариантах осуществления максимальная доза визуализирующего средства составляет приблизительно 15 мКи или меньше, 14 мКи или меньше, 13 мКи или меньше, 12 мКи или меньше, 11 мКи или меньше или 10 мКи или меньше.

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает применение соли, описанной в настоящем документе, для визуализации части субъекта.

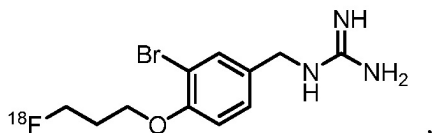
В некоторых вариантах осуществления обеспечен способ визуализации субъекта, включающий введение дозы соединения, характеризующегося формулой:



или свободного основания, фармацевтически приемлемой соли или их комбинации,

субъекту, где максимальная доза соединения, вводимого субъекту, составляет приблизительно 15 мКи или меньше; и получение по меньшей мере одного изображения части субъекта.

В некоторых вариантах осуществления обеспечен способ выявления норэпинефринового переносчика (NET) в части субъекта, включающий введение дозы соединения, характеризующегося формулой:



или свободного основания, фармацевтически приемлемой соли или их комбинации, субъекту, где максимальная доза соединения, вводимого субъекту, составляет меньше приблизительно 14 мКи; и получение по меньшей мере одного изображения части субъекта, где изображение выявляет NET у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления максимальная доза соединения, вводимого субъекту, составляет приблизительно 13 мКи или меньше, от приблизительно 10 мКи до приблизительно 13 мКи или от приблизительно 8 мКи до приблизительно 10 мКи.

В некоторых вариантах осуществления на стадии получения применяется позитронно-эмиссионная томография. В некоторых вариантах осуществления отображаемой частью субъекта является по меньшей мере часть сердечно-сосудистой системы, сердце или по меньшей мере часть сердца.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно предусматривает выявление присутствия или отсутствия сердечно-сосудистого заболевания или состояние у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления соединение обеспечены для введения в растворе, содержащем от приблизительно 1% до приблизительно 10% этанола и от приблизительно 25 мг/мл до приблизительно 75 мг/мл аскорбиновой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно предусматривает введение второй дозы соединения субъекту сразу после первой дозы; и получение по меньшей мере одного изображения части субъекта после введения второй дозы соединения. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно предусматривает сравнение по меньшей мере одного изображения, полученного после первой дозы, по меньшей мере с одним изображением, полученного после второй дозы; и выявление присутствия или отсутствия различий между сердечной симпатической иннервацией в момент введения первой и второй доз соединения субъекту.

В некоторых вариантах осуществления присутствие NET указывает на наличие состояния. В некоторых вариантах осуществления состоянием является опухоль.

В некоторых вариантах осуществления выявление включает выявление уровня, плотности, локализации и/или функции NET в части субъекта.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно предусматривает оценивание сердечной симпатической иннервации у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления стадия выявления включает выявление уровня, плотности, локализации или функции NET в части субъекта.

В некоторых вариантах осуществления данные изображения из динамических изображений применяют для разграничения изменений в местном или общем кровотоке от изменений в местных или общих функции или распределении NET.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно предусматривает

обеспечение отображения данных с применением другого визуализирующего средства, и выявление кровотока на основе данных изображений для разграничения местного или общего кровотока от местных или общих изменений в функции или распределении NET.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает оценивание сердечной симпатической иннервации у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть соединения присутствует в виде фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления соль представляет собой формиатную соль или аскорбатную соль соединения. В некоторых вариантах осуществления соль представляет собой цитратную соль или трифторацетатную соль соединения.

Краткое описание графических материалов

Фигура 1 показывает пример реакции нуклеофильного [^{18}F]-фторирования с применением предшественника визуализирующего средства и источника фторида для формирования визуализирующего средства настоящего изобретения.

Фигура 2 показывает блок-схему, показывающую примерный способ синтеза визуализирующего средства настоящего изобретения.

Фигуры 3 и 4 являются схематическими представлениями примерных кассет со связанными колоннами и реагентами для синтеза визуализирующего средства настоящего изобретения с применением модифицированного химического модуля GE TRACERLab-MX.

Фигура 5 является схематическим представлением системы синтеза визуализирующего средства настоящего изобретения с применением модифицированного химического модуля Explora GN.

Фигура 6 показывает примерный синтез предшественника визуализирующего средства настоящего изобретения.

Фигура 7 показывает графики весовых процентов от времени для соли серной кислоты предшественника визуализирующего средства-1 и соли трифторуксусной кислоты предшественника визуализирующего средства-1.

Фигура 8 показывает хроматограммы HPLC для соединений, синтезированных согласно способам, описанным в настоящем документе.

Фигура 9А показывает график, иллюстрирующий изменения в распределении продукта как функции стехиометрии карбоната.

Фигура 9В показывает различные побочные продукты, которые могут быть сформированы во время синтеза визуализирующего средства-1 из предшественника визуализирующего средства-1.

Фигура 9С показывает график, иллюстрирующий изменения распределения продукта визуализирующего средства-1 как функции стехиометрии Et_4NHSO_3 .

Фигура 10 показывает график, иллюстрирующий распределение в ткани визуализирующего средства-1 у мыши с опухолью.

Другие аспекты, варианты осуществления и особенности настоящего изобретения станут очевидными из следующего подробного описания при рассмотрении совместно с сопутствующими графическими материалами. Сопутствующие фигуры являются схематическими и не предназначены для изображения в масштабе. Для ясности не все компоненты обозначены на всех фигурах, также там, где иллюстрация не является необходимой для понимания специалистами в данной области техники настоящего изобретения, не каждый компонент каждого варианта осуществления настоящего изобретения показан. Все патентные заявки и патенты, включенные в данный документ

ссылкой, включены ссылкой во всей их полноте. В случае конфликта, данное описание, включая определения, будет регулирующим.

Подробное описание настоящего изобретения

Настоящее изобретение в общем относится к соединениям, их композициям, системам, включающим такие соединения, реагенты, кассеты, способы, наборы и аппараты для синтеза и/или применения визуализирующих средств и их предшественников. В некоторых аспектах настоящее изобретение в общем относится к визуализирующему средству настоящего изобретения (т.е. визуализирующему средству Формулы (I), включая визуализирующее средство формулы (V), такое как визуализирующее средство-1), синтезированное с применением способов, описанных в настоящем документе.

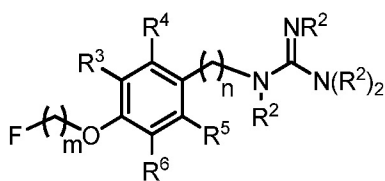
Визуализирующие средства настоящего изобретения могут быть применены для изображения интересующей зоны у субъекта, включая без ограничения сердце, часть сердца, сердечно-сосудистую систему, сосуды сердца, головной мозг и другие органы.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способы синтеза предшественника визуализирующего средства настоящего изобретения, который может реагировать с визуализирующим фрагментом (или его источником) для формирования визуализирующего средства. Преимущественно применять способы, которые включают реакции с высоким выходом и относительно низким количеством актов синтеза, очистки и/или составления при получении предшественника визуализирующего средства и/или визуализирующего средства. Следовательно, многие из способов, обеспеченные в данном документе для синтеза предшественника визуализирующего средства и/или визуализирующего средства, дают соединения за меньше стадий, чем ранее опубликованные, с более легким синтезом и/или с большим выходом. В определенных вариантах осуществления фторирование предшественника визуализирующего средства, включающего сульфонатную уходящую группу, выполняют с формой предшественника с полностью снятыми защитными группами, исключая потребность в последующей стадии снятия защиты. Таким образом, последняя стадия синтеза - реакция фторирования, исключая потерю изотопно меченного материала на последующих стадиях.

Способы и композиции данного раскрытия обеспечивают различные преимущества над способами, соединениями и композициями, известными в уровне техники. В качестве другого примера некоторые соединения, обеспеченные в данном документе, являются солями, связанными с противоанионом, где противоанион был признан как улучшающий растворимость, выход, стабильность и/или облегчение очистки соединения. Например, противоанион в некоторых случаях влияет на многие аспекты производства визуализирующего средства, или его предшественника, или их композиции, включая (1) растворимость предшественника визуализирующего средства и/или визуализирующего средства, (2) степень чистоты предшественника визуализирующего средства и/или визуализирующего средства, и (3) стабильность предшественника визуализирующего средства и/или визуализирующего средства.

Визуализирующие средства

В некоторых аспектах обеспечены визуализирующие средства для визуализации интересующей зоны субъекта. В определенных вариантах осуществления визуализирующее средство мечено ^{18}F и применимо в PET - визуализации. В некоторых вариантах осуществления визуализирующее средство представляет собой соединение, характеризующееся формулой (I):



(I),

или его соль, свободное основание или их комбинации, где:

R^3 , R^4 , R^5 и R^6 могут быть одинаковыми или различными и по отдельности представляют собой водород, C_1 - C_6 - алкил, гетероалкил, галогенид, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, или $-C(=O)R^8$, причем каждый необязательно замещен;

каждый R^2 может быть одинаковым или различным и представляет собой водород или защитную группу азота;

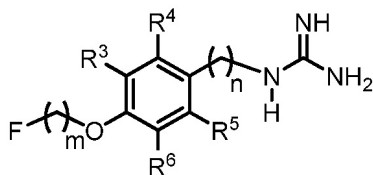
каждый R^7 может быть одинаковым или различным и представляет собой водород, алкил, гетероалкил, циклоалкил, галогеналкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем каждый необязательно замещен;

каждый R^8 может быть одинаковым или различным и представляет собой водород, алкил, гетероалкил, циклоалкил, галогеналкил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-OH$, алкокси, $-NH_2$, алкиламино, $-SH$ или алкилтиол, причем каждый необязательно замещен;

m является целым числом от 1 до 12 включительно; и

n является целым числом от 1 до 4 включительно.

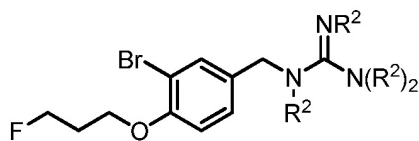
В определенных вариантах осуществления визуализирующее средство представляет собой соединение, характеризующееся формулой (V):



(V)

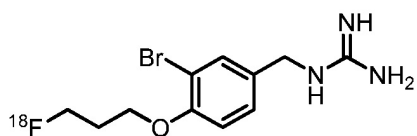
или его соль, свободное основание или их комбинации, где R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , m и n являются такими, как определено выше.

В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) характеризуется формулой:



где по меньшей мере один R^2 является защитной группой азота. В определенных вариантах осуществления защитная группа азота является защитной группой Boc. В определенных вариантах осуществления одна, две или три R^2 -группы являются защитными группами азота (например, защитными группами Boc), и другие R^2 -группы представляют собой водород. В определенных вариантах осуществления фтор соединений изотопно обогащен ^{18}F . Полностью защищенные, частично защищенные и полностью незащищенные формы соединений, характеризующихся формулой (I), изотопно обогащенные ^{18}F , могут быть пригодны как визуализирующие средства.

Неограничивающим примером визуализирующего средства, называемого в данном документе как визуализирующее средство-1, характеризуется формулой:



Как применяется в данном документе, выражение визуализирующее средство-1 может также относиться к соли и/или свободному основанию или их комбинации вышеуказанного соединения, такого как формиатная соль (Формула (VI)), аскорбатная соль (Формула (VII)), цитратная соль (Формула (IX)) или соль трифторуксусной кислоты (Формула (X)), как описанные в настоящем документе.

Для краткости и удобства различные аспекты и варианты осуществления настоящего изобретения описаны относительно визуализирующего средства-1. Однако само собой разумеется, что, если не указано иное, настоящее изобретение предполагает синтез и применение визуализирующих средств, отличных от визуализирующего средства-1, в этих различных аспектах и вариантах осуществления. Такие визуализирующие средства могут быть соединениями формулы (I) и/или соединениями формулы (V), как описанные в настоящем документе.

Как применяется в данном документе, выражение «визуализирующее средство» относится к любому химическому соединению, которое включает визуализирующий фрагмент. «Визуализирующий фрагмент» относится к атому или группе атомов, которые сами способны производить обнаруживаемый сигнал или при подвергании внешнему источнику энергии (например, электромагнитное излучение, ультразвук и подобное). Визуализирующие средства для ядерной медицины могут содержать радиоизотопы в качестве визуализирующего фрагмента. Например, визуализирующие средства для ядерной медицины могут включать ^{11}C , ^{13}N , ^{18}F , ^{76}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{95}Tc , ^{111}In , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Ga и ^{68}Ga в качестве визуализирующего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления визуализирующим фрагментом является ^{18}F . Визуализирующие средства, содержащие ^{18}F , применяются для визуализации гипоксии и злокачественной опухоли (Drugs of the Future 2002, 27, 655-667).

Визуализирующие средства допускаются для обнаружения, визуализации и/или контроля присутствия и/или прогрессирования состояния, патологического расстройства и/или заболевания. Обычно визуализирующее средство можно вводить субъекту с целью обеспечить информацию относительно по меньшей мере части субъекта (например, человека). В некоторых случаях визуализирующее средство можно применять для выделения определенной зоны субъекта, отображенных органов, кровеносных сосудов, тканей и/или других частей более очевидно и более ясно изображенных. Путем увеличения обнаруживаемости и/или качества изображения зоны, которую изучают, наличие и продолжительность заболевания и/или повреждения может быть определено.

В некоторых вариантах осуществления визуализирующее средство, содержащее изотоп, такой как радиоизотоп, может быть назван «изотопно обогащенным». «Изотопно обогащенная» композиция относится к композиции, включающей процентное количество одного или нескольких изотопов элемента, которое больше, чем процентное количество (такого изотопа), которое присутствует в природе. В качестве примера, композиция, которая изотопно обогащена частицами фторида может быть «изотопно

обогащенной» фтором-18 (^{18}F). Таким образом, относительно множества соединений, когда конкретное атомное положение называют ^{18}F , понятно, что избыток (или концентрация) ^{18}F в этом положении (во множестве) больше, включая в основном больше, чем природный избыток (или концентрация) ^{18}F , который в основном равен нулю. В некоторых вариантах осуществления фтор, называемый ^{18}F , может иметь минимальный коэффициент обогащения изотопом около 0,001% (т.е. около 1 из 10^5 частиц фтора является ^{18}F), 0,002%, 0,003%, 0,004%, 0,005%, 0,006%, 0,007%, 0,008%, 0,009%, 0,01%, около 0,05%, около 0,1%, около 0,2%, около 0,3%, около 0,4%, около 0,5%, около 0,75%, около 1%, около 2%, около 3%, около 4%, около 5%, около 10%, около 15%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80%, около 90%, около 95% или больше. Минимальный коэффициент обогащения изотопом в некоторых случаях может находиться в диапазоне от около 0,001% до около 1%. Обогащение изотопом соединений, обеспеченных в данном документе, может быть определено с применением обычных аналитических способов, известных специалисту в данной области техники, включая масс-спектрометрию и HPLC.

В некоторых вариантах осуществления способы и системы данного раскрытия применяют или включают соединения формулы (I) или (V), включая без ограничения визуализирующее средство-1. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам визуализации, включая способы визуализации у субъекта, который включает введение композиции или состава, который включает визуализирующее средство (например, визуализирующее средство, характеризующееся формулой (I) или формулой (V), такое как визуализирующее средство-1) субъекту инъекцией, инфузией или любым другим известным способом, и визуализацию интересующую часть тела субъекта. Интересующие части тела могут включать, но не ограничены, сердце, часть сердца, сердечно-сосудистую систему, сосуды сердца, поджелудочную железу, надпочечные железы, слюнные железы, тимус или другие органы с высокой симпатической иннервацией или высокое накопление визуализирующего средства. Интересующие части тела также могут включать опухоли. В определенных вариантах осуществления визуализирующее средство применяют в качестве радиоактивной метки для картирования окончания сердечного нерва *in vivo* с применением позитронно-эмиссионной томографии (PET) или других техник визуализации. Интересующий акт может быть изображен и обнаружен и/или другая информация может быть определена с применением способов и/или систем данного раскрытия.

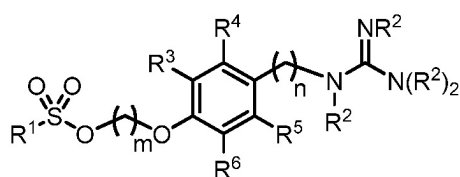
Визуализирующие средства настоящего изобретения, включая визуализирующее средство-1, могут действовать как лиганды норэпинефриновых переносчиков, которые нацелены на или связывают NET. В некоторых вариантах осуществления способы включают выявление MET, включая выявление уровней NET у субъекта, где выявление может включать выявление уровня, плотности, функции и/или локализации NET у субъекта. В определенных вариантах осуществления, не желая связываться конкретной теорией, визуализирующее средство связывается с норэпинефриновыми переносчиками (NET), позволяя визуализацию сердечной симпатической иннервации или активности. Следовательно, в некоторых аспектах обеспечены способы оценивания сердечной симпатической иннервации и/или миокардиальной симпатической функции.

Предшественники визуализирующего средства

В других аспектах обеспечены предшественники визуализирующего средства,

пригодные в получении визуализирующих средств настоящего изобретения. Примерный синтез предшественника визуализирующего средства 1 показан на Фигуре 6. В определенных вариантах осуществления предшественник визуализирующего средства настоящего изобретения включает уходящую группу (например, сульфонат), которая может быть замещена нуклеофилом в реакции замещения. Предшественник визуализирующего средства может также включать различные функциональные группы, которые необязательно защищены. Более ранние предшественники в синтезе визуализирующих средств настоящего изобретения также обхвачены настоящим изобретением.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение (например, предшественник визуализирующего средства), характеризующееся формулой (II):



(II),

или его соль, свободное основание или их комбинации, где

R^1 представляет собой алкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, арилалкил, гетероарилалкил, алкенил, алкинил или галогеналкил, причем каждый необязательно замещен;

R^3 , R^4 , R^5 и R^6 могут быть одинаковыми или различными и по отдельности представляют собой водород, C_1 - C_6 - алкил, гетероалкил, галогенид, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$ или $-C(=O)R^8$, причем каждый необязательно замещен;

каждый R^2 может быть одинаковым или различным и представляет собой водород или защитную группу азота;

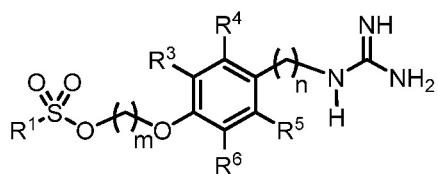
каждый R^7 может быть одинаковым или различным и представляет собой водород, алкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероцикл, галогеналкил, арил или гетероарил, причем каждый необязательно замещен;

каждый R^8 может быть одинаковым или различным и представляет собой водород, алкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероцикл, галогеналкил, арил, гетероарил, $-OH$, алкокси, $-NH_2$, алкиламино, $-SH$ или алкилтиол, причем каждый необязательно замещен;

m является целым числом от 1 до 12 включительно; и

n является целым числом от 1 до 4 включительно. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) представляет собой предшественник визуализирующего средства.

В определенных вариантах осуществления предшественник визуализирующего средства является соединением, характеризующимся формулой (IV):



(IV)

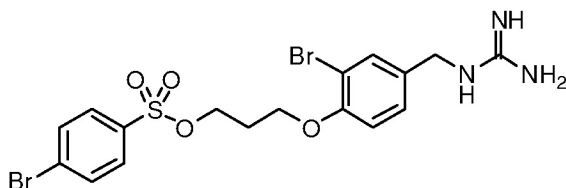
или его солью, свободным основанием или комбинацией, где R^1 , R^3 - R^6 , m и n являются

такими, как определено в данном документе.

Неограничивающий пример предшественника визуализирующего средства, называемый в данном документе предшественником визуализирующего средства-1, характеризуется формулой:

5

10

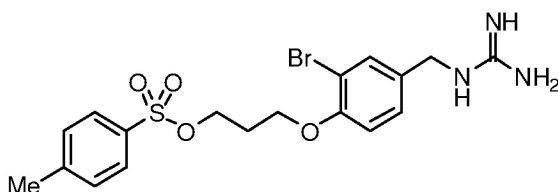


или его соль, свободное основание или их комбинации.

Другой неограничивающий пример предшественника визуализирующего средства, называемый в данном документе предшественником визуализирующего средства-2, характеризуется формулой:

15

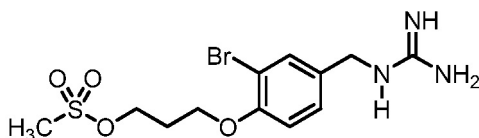
20



или его соль, свободное основание или их комбинации.

Другой неограничивающий пример предшественника визуализирующего средства характеризуется формулой:

25

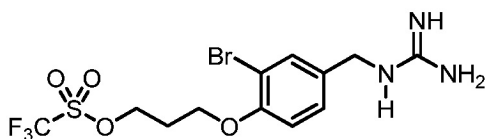


или его соль, свободное основание или их комбинации.

30

Другой неограничивающий пример предшественника визуализирующего средства характеризуется формулой:

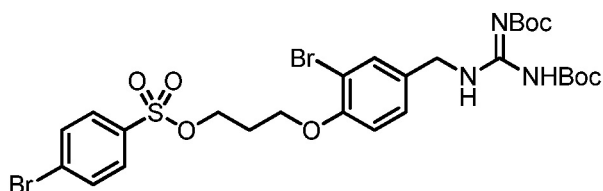
35



или его соль, свободное основание или их комбинации.

Другой неограничивающий пример предшественника визуализирующего средства характеризуется формулой:

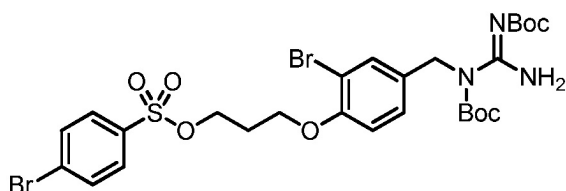
40



45

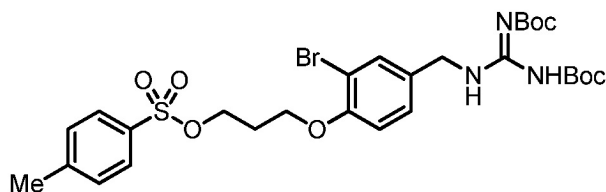
или его соль, свободное основание или их комбинации.

Другой неограничивающий пример предшественника визуализирующего средства характеризуется формулой:



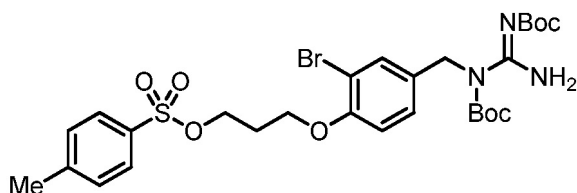
или его соль, свободное основание или их комбинации.

Другой неограничивающий пример предшественника визуализирующего средства характеризуется формулой:



15 или его соль, свободное основание или их комбинации.

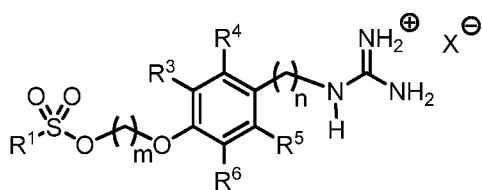
Другой неограничивающий пример предшественника визуализирующего средства характеризуется формулой:



или его соль, свободное основание или их комбинации.

25 Для краткости и удобства различные аспекты и варианты осуществления настоящего изобретения описаны в отношении предшественника визуализирующего средства-1 и/или предшественника визуализирующего средства-2. Однако, понятно, что, если не указано другое, настоящее изобретение рассматривает синтез и применение предшественников визуализирующего средства, отличных от предшественника визуализирующего средства-1 и -2, в этих различных аспектах и вариантах осуществления. Такие предшественники визуализирующего средства могут быть соединениями Формулы (II) и/или соединениями Формулы (IV) и/или соединениями Формулы (III), как описанные в настоящем документе.

30 В определенных вариантах осуществления соль соединения формулы (II) обеспечена. Т.е. соединение формулы (II) может быть заряжено и может быть связано с противоионом. В некоторых случаях соединение формулы (II) заряжено положительно. В конкретном варианте осуществления гуанидиновая функциональная группа соединения формулы (II) протонирована и следовательно заряжено положительно так, что соль соединения формулы (II) характеризуется формулой (III):



(III),

45 где X^- представляет собой противоанион. Как будет понято специалистом в данной области техники, в вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, где соединение включает соединение формулы (II) или его вариации, соединение может

присутствовать, по меньшей мере, частично, в форме соли. Например, любые соединения, описанные в настоящем документе, включающие нейтральную и/или непротонированную гуанидиновую функциональную группу, могут также присутствовать в виде протонированной гуанидиновой функциональной группы (например, связанной с противоионом).

Специалисты в данной области техники будут знать приемлемые противоионы. В дополнение, специалисты в данной области техники будут знать, что противоион X^- может иметь заряд больше, чем (-1) (например, (-2), (-3)), и в таких вариантах

осуществления каждый противоион X^- может быть связан с больше чем одной молекулой соединения настоящего изобретения. Неограничивающие примеры приемлемых противоионов включают сопряженное основание неорганических кислот (например, хлорид, бромид, йодид, фторид, нитрат, сульфат, фосфат) или из сопряженных оснований органических кислот (например, карбоксилат, ацетат, бензоат, тартрат, адипат, лактат, формиат, малеат, глутамат, аскорбат, цитрат, глюконат, оксалат, сукцинат, памоат, салицилат, изетионат, сукцинамат, монодигликолат, диизобутират, глюкогептонат). Еще одни неограничивающие примеры солей включают адипат, альгинат, аминосалицилат, ангидрометиленицитрат, ареколин, аспаргат, бисульфат, камфорат, диглюконат, дибромгидрат, дисукцинат, глицерофосфат, гемисульфат, фторид, йодид, метиленис(салицилат), нападисилат, оксалат, пектинат, персульфат, фенилэтилбарбитурат, пикрат, пропионат, тиоцианат, тозилат, ундеканат, ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, битартрат, бромид, кальция эдентат, камислат, карбонат, хлорид, цитрат, дигидрохлорид, эдентат, эдисилат, эстолат, эзилат, фумарат, глюцетат, глюконат, глутамат, гликолиларсанилат, гексилрезорцинат, гидрабамин, бромид, хлорид, гидроксинафтоат, йодид, изетионат, лактат, лактобионат, малат, малеат, соль миндальной кислоты, мезилат, мукат, напсилат, нитрат, памоат (эмбонат), пантотенат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, таннат, тартрат, теоклат и триэтиодид (см., Berge et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 66(1), 1977, 1-19). В определенных вариантах осуществления соль представляет собой мезилатную (т.е. метансульфонат), фосфатную, сульфатную, ацетатную, формиатную, бензоатную, трифторацетатную или тозилатную соль соединения формулы (II). В определенных вариантах осуществления соль представляет собой мезилатную (т.е. метансульфонат), ацетатную, формиатную, бензоатную, трифторацетатную или тозилатную соль соединения формулы (II).

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой алкил, галогеналкил или арил. В некоторых случаях R^1 представляет собой алкил (например, метил, этил, н-пропил, и-пропил, н-бутил, и-бутил, т-бутил, пентил, гексил). В некоторых случаях R^1 представляет собой галогеналкил (например, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_2CF_3$, $-CH_2CF_3$).

В некоторых случаях R^1 представляет собой арил, необязательно замещенный. В определенных вариантах осуществления R^1 представляет собой замещенный или незамещенный фенил. В определенных вариантах осуществления R^1 представляет собой незамещенный фенил. В некоторых случаях R^1 представляет собой замещенный фенил (например, 4- CH_3Ph , 2,4,6- $(CH_3)_3C_6H_2$, C_6H_4X , где X представляет собой галогенид (например, 4- BrC_6H_4)).

В некоторых вариантах осуществления n является целым числом от 1 до 4

включительно или равно 1, 2, 3 или 4.

В некоторых вариантах осуществления m является целым числом от 1 до 12 включительно; или от 1 до 10 включительно; или от 1 до 8 включительно; или от 1 до 6 включительно; или равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6. В некоторых вариантах осуществления m является целым числом от 3 до 12 включительно.

Как описано выше, R^2 может быть защитной группой азота. Защитные группы азота хорошо известны в области техники и включают такие, описанные подробно в Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene и P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, включенном в данный документ ссылкой. Например, защитные группы азота включают, но не ограничены, карбаматы (включая метил-, этил- и замещенные этилкарбаматы (например Трос), чтобы назвать несколько), амиды, циклические имидные производные, N-алкил- и N-ариламины, иминовые производные, и енаминовые производные, чтобы назвать некоторые. В некоторых вариантах осуществления защитная группа азота представляет собой карбобензилокси (Cbz), п-метоксибензилкарбонил (MeOZ), т-бутилоксикарбонил (Boc), 9-фторенилметилоксикарбонил (Fmoc), ацетил (Ac), бензоил (Bz), бензил (Bn), п-метоксибензил (PMB), 3,4-диметоксибензил (DMPM), п-метоксифенил (PMP) или п-толуолсульфонилокси (Ts). В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один R^2 представляет собой т-бутилоксикарбонил (Boc).

Защитные группы азота, такие как амидные группы, включают, но не ограничены, формамид, ацетамид, хлорацетамид, трихлорацетамид, трифторацетамид, фенилацетамид, 3-фенилпропанамид, пиколинамид, 3-пиридилкарбоксамида, производное N-бензоилфенилаланила, бензамид, п-фенилбензамид, о-нитрофенилацетамид, о-нитрофеноксиацетамид, ацетоацетамид, (N'-дифенилкарбонил)ацетамид, 3-(п-гидроксифенил)пропанамид, 3-(о-нитрофенил)пропанамид, 2-метил-2-(о-нитрофенокси)пропанамид, 2-метил-2-(о-фенилазофенокси)пропанамид, 4-хлорбутанамид, 3-метил-3-нитробутанамид, о-нитроцианамид, производное N-ацетилметионина, о-нитробензамид и о-(бензоилоксиметил)бензамид.

Защитные группы азота, такие как карбаматные группы, включают, но не ограничены, метилкарбамат, этилкарбамат, 9-фторенилметилкарбамат (Fmoc), 9-(2-сульфо)фторенилметилкарбамат, 9-(2,7-дибром)фторенилметилкарбамат, 2,7-ди-т-бутил-[9-(10,10-диоксо-10,10,10,10-тетрагидротиоксан-9-ил)]метилкарбамат (DBD-Tmoc), 4-метоксифенацилкарбамат (Phenoc), 2,2,2-трихлорэтилкарбамат (Troc), 2-триметилсилилэтилкарбамат (Teoc), 2-фенилэтилкарбамат (hZ), 1-(1-адамантил)-1-метилэтилкарбамат (Adroc), 1,1-диметил-2-галогенэтилкарбамат, 1,1-диметил-2,2-дибромэтилкарбамат (DB-t-BOC), 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтилкарбамат (TCBOC), 1-метил-1-(4-бифенилил)этилкарбамат (Broc), 1-(3,5-ди-т-бутилфенил)-1-метилэтилкарбамат (t-Bumeoc), 2-(2'- и 4'-пиридил)этилкарбамат (Pyoc), 2-(N,N-дициклогексилкарбоксамида)этилкарбамат, т-бутилкарбамат (BOC), 1-адамантилкарбамат (Adoc), винилкарбамат (Voc), аллилкарбамат (Alloc), 1-изопропилаллилкарбамат (Ipaoc), циннамилкарбамат (Coc), 4-нитроциннамилкарбамат (Noc), 8-хинолилкарбамат, N-гидроксипиридинилкарбамат, алкилдифенилкарбамат, бензилкарбамат (Cbz), п-метоксибензилкарбамат (Moz), п-нитробензилкарбамат, п-бромбензилкарбамат, п-хлорбензилкарбамат, 2,4-дихлорбензилкарбамат, 4-метилсульфинилбензилкарбамат (MsZ), 9-антриметилкарбамат, дифенилметилкарбамат, 2-метилтиоэтилкарбамат, 2-метилсульфонилэтилкарбамат, 2-(п-толуолсульфонил)этилкарбамат, [2-(1,3-дифенил)]метилкарбамат (Dmoc), 4-метилтиофенилкарбамат

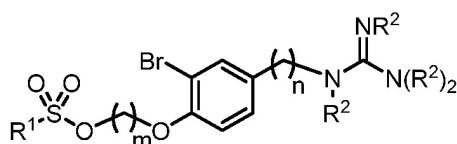
(Mtpc), 2,4-диметилтиофенилкарбамат (Bmpc), 2-фосфониоэтилкарбамат (Pecoc), 2-трифенилфосфониоизопропилкарбамат (Ppoc), 1,1-диметил-2-цианоэтилкарбамат, м-хлор-п-ацилоксибензилкарбамат, п-(дигидроксборил)бензилкарбамат, 5-бензизоксазолилметилкарбамат, 2-(трифторметил)-6-хромонилметилкарбамат (Tcroc),
 5 м-нитрофенилкарбамат, 3,5-диметоксибензилкарбамат, о-нитробензилкарбамат, 3,4-диметокси-6-нитробензилкарбамат, фенил(о-нитрофенил)метилкарбамат, т-амилкарбамат, S-бензилтиокарбамат, п-цианобензилкарбамат, циклобутилкарбамат, циклогексилкарбамат, цикlopентилкарбамат, циклопропилметилкарбамат, п-децилоксибензилкарбамат, 2,2-диметоксиацилвинилкарбамат, о-(N,N-
 10 диметилкарбоксамидо)бензилкарбамат, 1,1-диметил-3-(N,N-диметилкарбоксамидо)пропилкарбамат, 1,1-диметилпропинилкарбамат, ди(2-пиридил)метилкарбамат, 2-фуранилметилкарбамат, 2-йодэтилкарбамат, изоборнилкарбамат, изобутилкарбамат, изоникотинилкарбамат, п-(п'-метоксифенилазо)бензилкарбамат, 1-метилциклобутилкарбамат, 1-метилциклогексилкарбамат, 1-метил-1-
 15 циклопропилметилкарбамат, 1-метил-1-(3,5-диметоксифенил)этилкарбамат, 1-метил-1-(п-фенилазофенил)этилкарбамат, 1-метил-1-фенилэтилкарбамат, 1-метил-1-(4-пиридил)этилкарбамат, фенилкарбамат, п-(фенилазо)бензилкарбамат, 2,4,6-три-г-бутилфенилкарбамат, 4-(триметиламмоний)бензилкарбамат и 2,4,6-триметилбензилкарбамат.

20 Защитные группы азота, такие как сульфонамидные группы включают, но не ограничены, п-толуолсульфонамид (Ts), бензолсульфонамид, 2,3,6-триметил-4-метоксибензолсульфонамид (Mtr), 2,4,6-триметоксибензолсульфонамид (Mtb), 2,6-диметил-4-метоксибензолсульфонамид (Pme), 2,3,5,6-тетраметил-4-метоксибензолсульфонамид (Mte), 4-метоксибензолсульфонамид (Mbs), 2,4,6-
 25 триметилбензолсульфонамид (Mts), 2,6-диметокси-4-метилбензолсульфонамид (iMds), 2,2,5,7,8-пентаметилхроман-6-сульфонамид (Pmc), метансульфонамид (Ms), β-триметилсилилэтансульфонамид (SES), 9-антраценсульфонамид, 4-(4',8'-диметоксинафтилметил)бензолсульфонамид (DNMBS), бензилсульфонамид, трифторметилсульфонамид и фенацилсульфонамид.

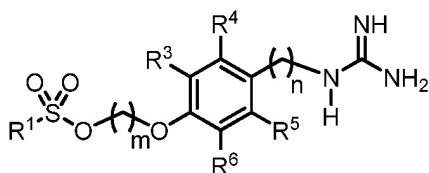
30 Другие защитные группы азота включают, но не ограничены, производное фенотиазинил-(10)-ацила, производное N'-п-толуолсульфониламиноацила, производное N'-фениламинотиоацила, производное N-бензоилфенилаланила, производное N-ацетилметионина, 4,5-дифенил-3-оксазолин-2-он, N-фталимид, N-дитиасукцинимид (Dts), N-2,3-дифенилмалеимид, N-2,5-диметилпиррол, N-1,1,4,4-
 35 тетраметилдисирилазациклопентана аддукт (STABASE), 5-замещенный 1,3-диметил-1,3,5-триазациклогексан-2-он, 5-замещенный 1,3-добензил-1,3,5-триазациклогексан-2-он, 1-замещенный 3,5-динитро-4-пиридон, N-метиламин, N-аллиламин, N-[2-(триметилсилил)этокси]метиламин (SEM), N-3-ацетоксипропиламин, N-(1-изопропил-4-нитро-2-оксо-3-пирролин-3-ил)амин, четвертичные аммониевые соли, N-бензиламин,
 40 N-ди(4-метоксифенил)метиламин, N-5-добензосувериламин, N-трифенилметиламин (Tr), N-[(4-метоксифенил)дифенилметил]амин (MMTr), N-9-фенилфторениламин (PhF), N-2,7-дихлор-9-фторенилметиленамин, N-ферроценилметиламино (Fcm), N-2-пиколиламино -N'-оксид, N-1,1-диметилтиометиленамин, N-бензилиденамин, N-п-метоксибензилиденамин, N-дифенилметиленамин, N-[(2-пиридил)мезитил]метиленамин,
 45 N-(N',N'-диметиламинометиленамин), N,N'-изопропилидендиамин, N-п-нитробензилиденамин, N-салицилиденамин, N-5-хлорсалицилиденамин, N-(5-хлор-2-гидроксифенил)фенилметиленамин, N-циклогексидиенамин, N-(5,5-диметил-3-оксо-1-циклогексенил)амин, производное N-борана, производное N-дифенилбороиновой кислоты,

N-[фенил(пентаацилхром- или вольфрам)ацил]амин, N-меди хелат, N-цинка хелат, N-нитроамин, N-нитрозоамин, амина N-оксид, дифенилфосфинамид (Dpp), диметилтиофосфинамид (Mpt), дифенилтиофосфинамид (Ppt), диалкилфосфориамидаты, дибензил-фосфориамидат, дифенилфосфориамидат, бензолсульфенамид, о-
 5 нитробензолсульфенамид (Nps), 2,4-динитробензолсульфенамид, пентахлорбензолсульфенамид, 2-нитро-4-метоксибензолсульфенамид, трифенилметилсульфенамид и 3-нитропиридинсульфенамид (Npys).

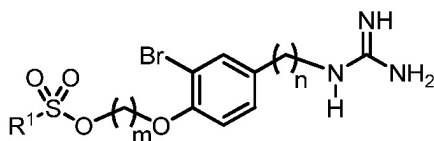
В некоторых вариантах осуществления R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород; и R^3 представляет собой C_1 - C_6 - алкил, гетеро- C_1 - C_6 - алкил, галогенид, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$ или $-C(=O)R^8$, причем каждый необязательно замещен. В некоторых случаях R^3 представляет собой галоген (например, F, Cl, Br, I). В определенных вариантах осуществления R^3 представляет собой бром. В конкретном варианте осуществления R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород; и R^3 представляет собой бром, например, так, что соединение формулы (II) включает структуру:



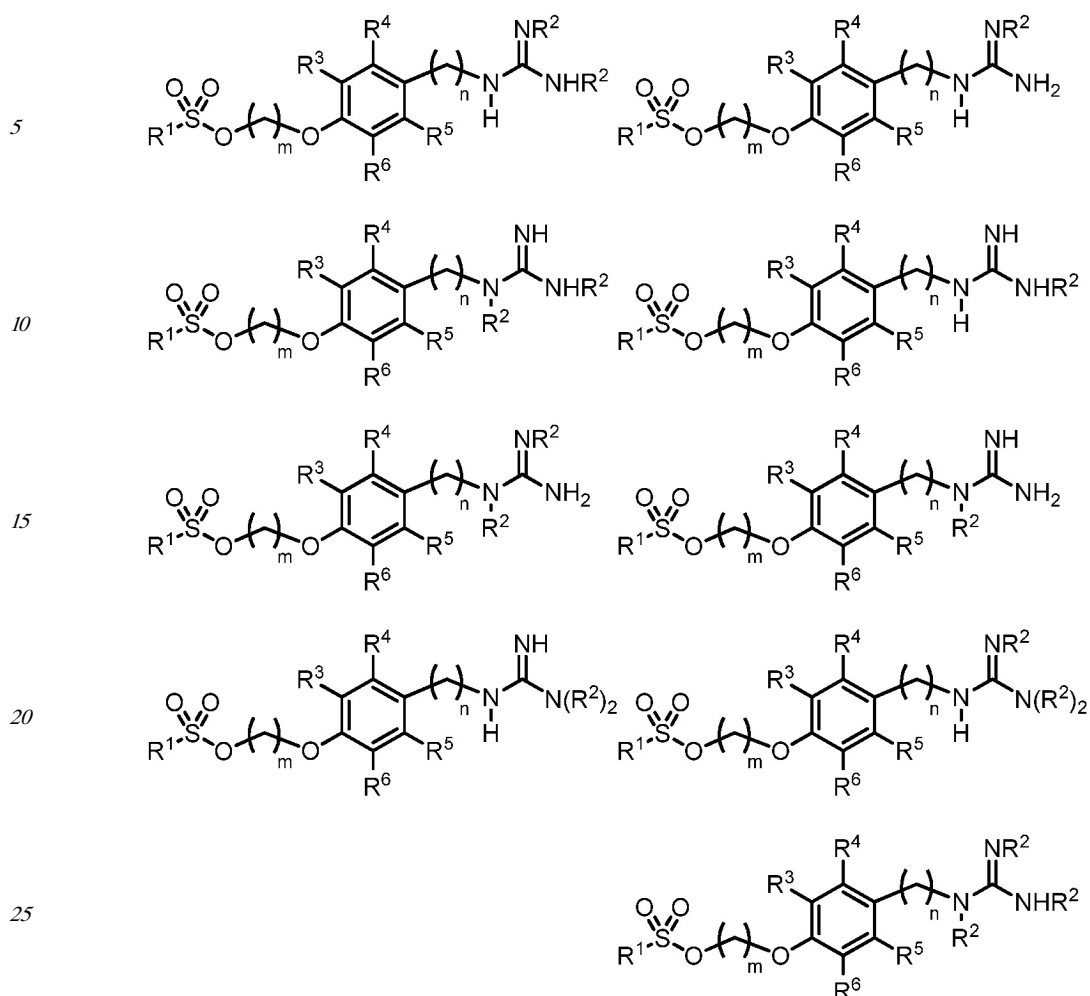
В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 представляет собой водород так, что соединение формулы (II) включает структуру:



В конкретном варианте осуществления R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород; R^3 представляет собой бром; и каждый R^2 представляет собой водород, например, так, что соединение формулы (II) имеет структуру:

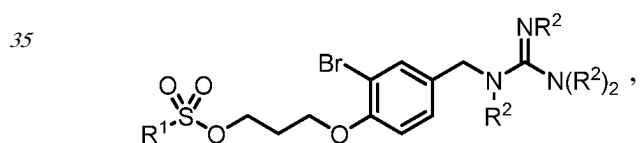


В других вариантах осуществления по меньшей мере один R^2 не является водородом. Например, соединение формулы (II) может быть одной из формул:

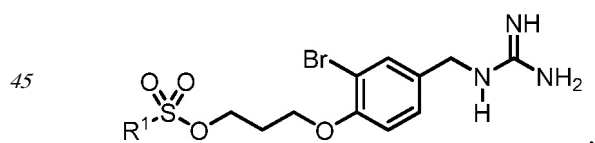


Как описано в настоящем документе, эти соединения могут присутствовать в виде соли, свободного основания или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления m равняется 3, n равняется 1, R^3 представляет собой Br (или другой галоген), и R^4 , R^5 и R^6 все представляют собой H, так, что соединение формулы (II) включает структуру:



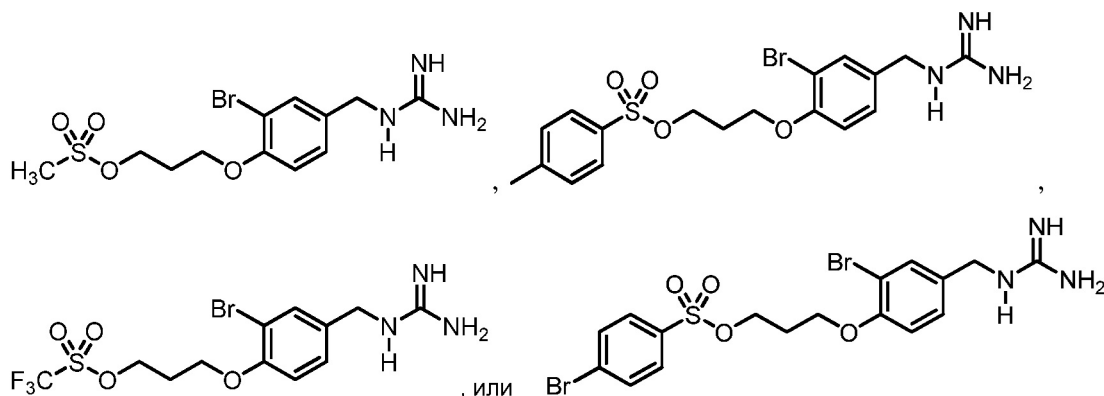
где каждый R^1 и R^2 являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления данного документа, оба отдельно и в комбинации. Также в некоторых случаях каждый R^2 представляет собой H, так, что соединение формулы (II) включает структуру:



где R^1 является таким, как определено выше и описано в вариантах осуществления

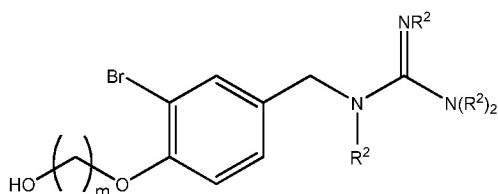
данного документа.

В определенных вариантах осуществления соединение формулы (II) включает структуру:



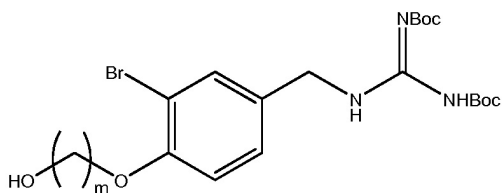
или его соль, свободное основание или их комбинации.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединения, пригодные в синтезе соединений Формулы (II). В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы:



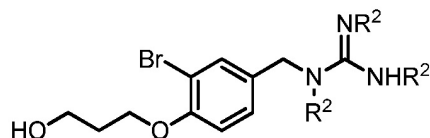
25 или его соль, свободное основание или их комбинацию; где каждый R^2 может быть одинаковым или различным и представляет собой водород или защитную группу азота; и m является целым числом от 3 до 12 включительно. В одном варианте осуществления m равняется 3.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение, характеризующееся формулой:



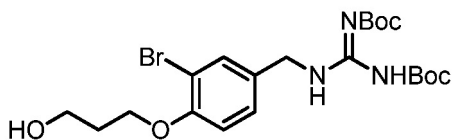
или его соль, свободное основание или их комбинацию.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение, характеризующееся формулой:



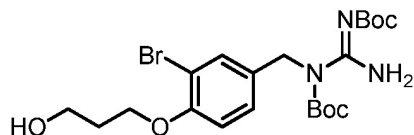
или его соль, свободное основание или их комбинацию.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение, характеризующееся формулой:



или его соль, свободное основание или их комбинацию.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение, характеризующееся формулой:



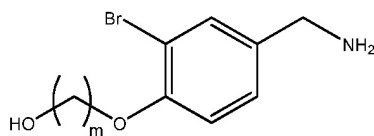
или соль, свободное основание или их комбинации.

В определенных вариантах осуществления m является целым числом от 3 до 10 включительно; от 3 до 6 включительно; или от 3 до 5 включительно. В определенных вариантах осуществления m равняется 3, 4, 5 или 6. В определенных вариантах осуществления m равняется 3.

В некоторых вариантах осуществления все R^2 представляют собой водород. В других вариантах осуществления по меньшей мере один R^2 представляет собой защитную группу азота (например, защитные группы азота, описанные в настоящем документе).

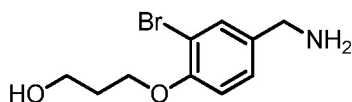
В других вариантах осуществления по меньшей мере два R^2 представляют собой защитные группы азота (например, защитные группы азота, описанные в настоящем документе). В других вариантах осуществления по меньшей мере три R^2 представляют собой защитные группы азота (например, защитные группы азота, описанные в настоящем документе). В некоторых вариантах осуществления защитная группа азота представляет собой карбобензилокси (Cbz), п-метоксибензилкарбонил (MeOZ), т-бутилоксикарбонил (Boc), 9-фторенилметилоксикарбонил (Fmoc), ацетил (Ac), бензоил (Bz), бензил (Bn), п-метоксибензил (PMB), 3,4-диметоксибензил (DMPM), п-метоксифенил (PMP) или п-толуолсульфонилокси (Ts). В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один R^2 представляет собой т-бутилоксикарбонил (Boc). В определенных вариантах осуществления по меньшей мере два R^2 представляют собой т-бутилоксикарбонил (Boc).

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединение, характеризующееся формулой:



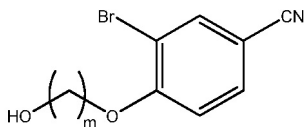
или его соль, свободное основание или их комбинацию, где m является целым числом от 3 до 12 включительно. В определенных вариантах осуществления m является целым числом от 3 до 10 включительно; от 3 до 6 включительно; или от 3 до 5 включительно. В определенных вариантах осуществления m равняется 3, 4, 5 или 6. В определенных вариантах осуществления m равняется 3.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение, характеризующееся формулой:



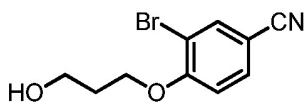
или его свободное основание, соль или их комбинация.

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединение, характеризующееся формулой:



или его соль, где m является целым числом от 3 до 12 включительно. В определенных вариантах осуществления m является целым числом от 3 до 10 включительно; от 3 до 6 включительно; или от 3 до 5 включительно. В определенных вариантах осуществления m равняется 3, 4, 5 или 6. В определенных вариантах осуществления m равняется 3.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение, характеризующееся формулой:

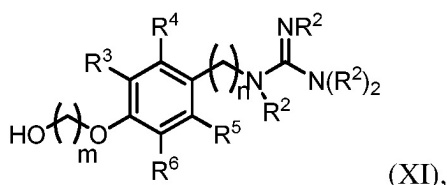


Способы синтеза предшественников визуализирующего средства

В других аспектах обеспечены способы синтеза предшественников визуализирующего средства настоящего изобретения и визуализирующих средств настоящего изобретения. В определенных вариантах осуществления предшественник визуализирующего средства с уходящей группой (например, сульфонат) реагирует с нуклеофилом в реакции замещения для получения визуализирующего средства настоящего изобретения или его защищенной формы. Способы синтеза также обеспечены для получения начальных предшественников в синтезе визуализирующих средств настоящего изобретения, например, способы синтеза, примерные этапы которых показаны на Фигуре 6.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способы синтеза предшественников визуализирующего средства настоящего изобретения. Способы, описанные в настоящем документе, можно применять для синтеза множества предшественников визуализирующего средства. Обычно предшественник визуализирующего средства включает уходящую группу, которая замещена визуализирующим фрагментом, таким как частицы ^{18}F .

Предшественники визуализирующего средства настоящего изобретения (например, соединения Формулы (II)) можно получить множеством различных путей. В определенных вариантах осуществления свободная гидроксильная группа спирта, которая характеризуется формулой (XI):



или соль, свободное основание или их комбинации, где

R^3 , R^4 , R^5 и R^6 могут быть одинаковыми или различными и по отдельности

представляют собой водород, C₁-C₆- алкил, гетероалкил, галогенид, -OR⁷, -SR⁷, -N(R⁷)₂ или -C(=O)R⁸, причем каждый необязательно замещен;

каждый R² может быть одинаковым или различным и представляет собой водород или защитную группу азота;

каждый R⁷ может быть одинаковым или различным и представляет собой водород, алкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероцикл, галогеналкил, арил или гетероарил, причем каждый необязательно замещен;

каждый R⁸ может быть одинаковым или различным и представляет собой водород, алкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероцикл, галогеналкил, арил, гетероарил, -OH, алкокси, -NH₂, алкиламино, -SH или алкилтиол, причем каждый необязательно замещен;

m является целым числом от 1 до 12 включительно; и

n является целым числом от 1 до 4 включительно,

превращают в приемлемую уходящую группу (например, сульфонатная уходящая группа) для получения соединения, характеризующегося формулой (II). Каждый из

R²-R⁸, m и n являются такими, как определено выше и описаны в вариантах осуществления в данном документе, оба отдельно и в комбинации, если не указано иное. Методология сульфонатной уходящей группы рассмотрена в Netscher, Recent Res.

Dev. Org. Chem. 7:71-83, 2003, которая включена в данный документ ссылкой. В определенных вариантах осуществления свободная гидроксильная группа превращена

в тозилат (4-метилбензолсульфонат) с применением тозилгалогенида (например, тозилхлорида). В определенных вариантах осуществления свободная гидроксильная

группа превращена в бензилат (бензолсульфонат) с применением бензилатгалогенида (например, бензилатхлорида). В определенных вариантах осуществления свободная

гидроксильная группа превращена в нозилат (4-нитробензолсульфонат) с применением нозилатгалогенида (например, нозилатхлорида). В других вариантах осуществления

свободная гидроксильная группа превращена в бромбензолсульфонат с применением бромбензолсульфонатгалогенида (например, бромбензолсульфонатхлорида). В других

вариантах осуществления свободная гидроксильная группа превращена в мезилат (метансульфонат) с применением мезилгалогенида (например, мезилхлорида). В других

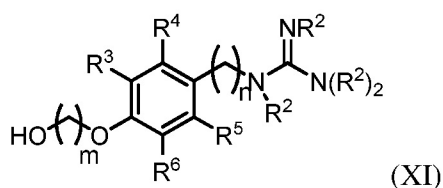
вариантах осуществления свободная гидроксильная группа превращена в трифлат (трифторметансульфонат) с применением ангидрида трифлатной кислоты или галогенида

трифлатной кислоты. Как будет оценено специалистом в данной области техники, другие сульфонаты можно применять в предшественниках визуализирующего средства

настоящего изобретения. Обычно получение сульфоната, характеризующегося формулой (II), выполняют в апротонном растворителе (например, дихлорметан, THF) при или

при около комнатной температуре в присутствии основания, такого как DMAP и/или триалкиламин.

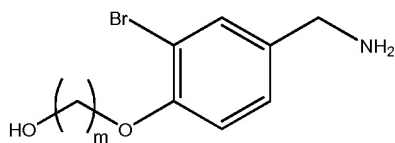
Спирт, характеризующийся формулой (XI):



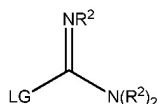
можно получить на основе методологий способа синтеза, раскрытых в публикации международной заявки WO 2008/083056, которая включена в данный документ ссылкой.

Кроме того, примерные синтезы различных предшественников визуализирующего средства Формулы (II), включая их формы соли, обеспечены в Примерах 1-13 и на Фигуре 6.

В определенных вариантах осуществления спирт, характеризующийся формулой (XI), получают реакцией соединения, характеризующегося формулой:

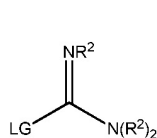


или его соли, свободного основания или их комбинации, с соединением формулы:

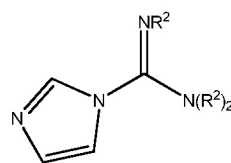


где LG является приемлемой уходящей группой. В одном варианте осуществления m равняется 3.

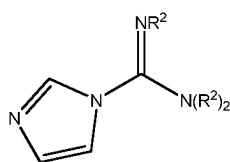
В определенных вариантах осуществления соединение, характеризующееся формулой:



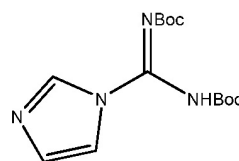
представляет собой формулу:



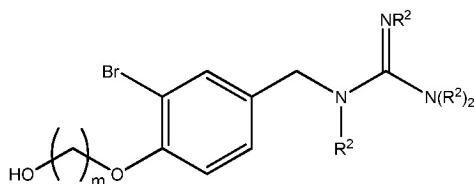
В одном варианте осуществления соединение, характеризующееся формулой:



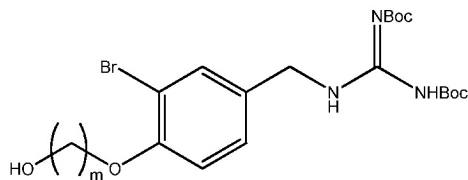
представляет собой формулу:



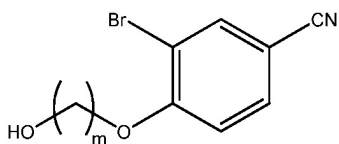
В одном варианте осуществления соединение, характеризующееся формулой:



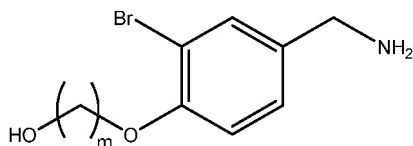
представляет собой формулу:



В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ получения начального материала для предварительной реакции восстановлением соединения, характеризующегося формулой:

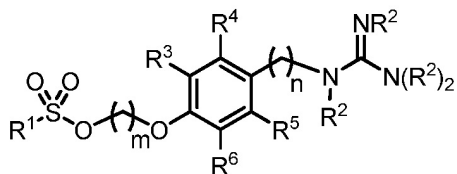


или его соли, где m является целым числом от 3 до 12 включительно, с восстановителем при приемлемых условиях с образованием соединения, характеризующегося:



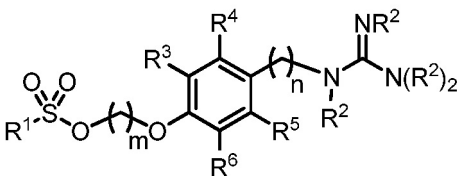
или его соли, свободного основания или их комбинации. В одном варианте осуществления m равняется 3. Примерные средства, применимые в восстановлении нитрильной группы ($-CN$) до первичной аминогруппы ($-CH_2NH_2$), включают, но не ограничены, $LiAlH_4$ (LAH); газообразный водород (H_2) в присутствии металлического катализатора (например, Pd, Pt, Ni); $NaBH_4$ и соль переходного металла для формирования бората металла *in situ* (например, $NiCl_2$ для формирования бората никеля ($NiBH_4$) *in situ*; $ZnCl_2$ для формирования бората цинка ($ZnBH_4$) *in situ*); $NaBH_4$ плюс I_2 ; $NaBH_4$ плюс H_2SO_4 ; $NiBH_4$; $ZnBH_4$; $LiBH_4$; и боран (например, BH_3/THF , BH_3/DCM). В одном варианте осуществления восстановителем является боран (например, BH_3/THF).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ снятия защитных групп гуанидиновой функциональной группы соединения, характеризующегося формулой (II):



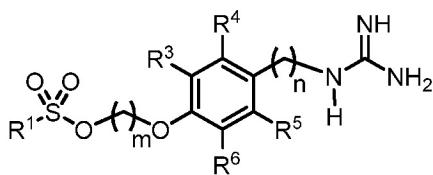
(II).

Например, в некоторых вариантах осуществления способ предусматривает снятие защитных групп гуанидиновой функциональной группы соединения, характеризующегося формулой (II):



(II)

или его соли, свободного основания или их комбинации, при условиях, приемлемых для образования соединения, характеризующегося формулой (IV):



(IV),

или его соли, свободного основания или их комбинации, где

R^1 представляет собой алкил, гетероалкил, циклоалкил, арил, гетероарил, арилалкил, гетероарилалкил, алкенил, алкинил, гетероциклил или галогеналкил, причем каждый необязательно замещен;

R^3 , R^4 , R^5 и R^6 могут быть одинаковыми или различными и по отдельности представляют собой водород, C_1 - C_6 - алкил, гетероалкил, галогенид, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$ или $-C(=O)R^8$, причем каждый необязательно замещен;

каждый R^2 может быть одинаковым или различным и представляет собой водород или защитную группу азота;

каждый R^7 может быть одинаковым или различным и представляет собой водород, алкил, гетероалкил, циклоалкил, галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил, причем каждый необязательно замещен;

каждый R^8 может быть одинаковым или различным и представляет собой водород, алкил, гетероалкил, циклоалкил, галогеналкил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-OH$, алкокси, $-NH_2$, алкиламино, $-SH$ или алкилтиол, причем каждый необязательно замещен;

m является целым числом от 1 до 12 включительно; и

n является целым числом от 1 до 4 включительно.

Каждый из R^1 - R^8 , m и n являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления данного документа, оба отдельно и в комбинации, если не указано другое.

Приемлемые условия для снятия защиты гуанидиновой функциональной группы описаны в настоящем документе. Такие условия могут включать кислую среду (например, pH равный или меньше 4, равный или меньше 3, равный или меньше 2, или равный или меньше 1). Например, в определенных вариантах осуществления один или несколько R^2 представляют собой т-бутилоксикарбонил, и стадия снятия защитных групп включает обработку соединения формулы (II) трифторуксусной кислотой, хлористоводородной кислотой, серной кислотой или п-толуолсульфоновой кислотой. Такие условия для снятия защиты могут дополнительно или альтернативно включать температуру в диапазоне 100-150°C.

Способы, описанные в настоящем документе, можно выполнить в любом приемлемом растворителе, включая, но не ограничиваясь, негалогенированные углеводородные растворители (например, пентан, гексан, гептан, циклогексан), галогенированные углеводородные растворители (например, дихлорметан, хлороформ, фторбензол, трифторметилбензол), ароматические углеводородные растворители (например, толуол, бензол, ксилол), сложноэфирные растворители (например, этилацетат), эфирные растворители (например, тетрагидрофуран, диоксан, диэтиловый эфир, диметоксиэтан) и спиртовые растворители (например, этанол, метанол, пропанол, изопропанол, трет-бутанол). В определенных вариантах осуществления применяют протонный растворитель. В других вариантах осуществления применяют апротонный растворитель. Неограничивающие примеры применимых растворителей включают ацетон, уксусную кислоту, муравьиную кислоту, диметилсульфоксид, диметилформамид, ацетонитрил, п-крезол, гликоль, петролейный эфир, тетрахлорид углерода, гексаметилфосфорный триамид, триэтиламин, пиколин и пиридин.

Способы можно выполнять при любой приемлемой температуре. В некоторых случаях способ выполняют при около комнатной температуре (например, около 20°C,

от около 20°C до около 25°C, от около 25°C, или подобной). В некоторых случаях, тем не менее, способ выполняют при температуре ниже или около комнатной температуре, например, при около -78°C, при около -70°C, около -50°C, около -30°C, около -10°C, около 0°C, около 10°C, около 30°C, около 40°C, около 50°C, около 60°C, около 70°C, около 80°C, около 90°C, около 100°C, около 120°C, около 140°C, или подобной. В некоторых вариантах осуществления способ выполняют при температурах около комнатной температуре, например, от около 25°C до около 120°C, или от около 25°C до около 100°C, или от около 40°C до около 120°C, или от около 80°C до около 120°C. Температуру можно поддерживать до дефлегмации раствора. В некоторых случаях способ выполняют при температурах от около -78°C до около 25°C, или от около 0°C до около 25°C.

Способы, описанные в настоящем документе, можно выполнять при любом приемлемом pH, например, равном или меньше около 13, равном или меньше около 12, равном или меньше около 11, равном или меньше около 10, равном или меньше около 9, равном или меньше около 8, равном или меньше около 7, или равном или меньше около 6. В некоторых случаях pH может быть больше чем или равным 1, больше чем или равным 2, больше чем или равным 3, больше чем или равным 4, больше чем или равным 5, больше чем или равным 6, больше чем или равным 7, или больше чем или равным 8. В некоторых случаях pH может быть от около 2 до около 12, или от около 3 до около 11, или от около 4 до около 10, или от около 5 до около 9, или от около 6 до около 8, или около 7.

Процентный выход продукта может быть больше чем около 60%, больше чем около 70%, больше чем около 75%, больше чем около 80%, больше чем около 85%, больше чем около 90%, больше чем около 92%, больше чем около 95%, больше чем около 96%, больше чем около 97%, больше чем около 98%, больше чем около 99%, или больше.

Способы синтеза визуализирующих средств

В других аспектах способы обеспечены для синтеза визуализирующих средств. Способы, описанные в настоящем документе, можно применять для синтеза множества визуализирующих средств настоящего изобретения из предшественника визуализирующего средства настоящего изобретения.

Фторирование

В некоторых случаях визуализирующее средство формируют реакцией предшественника визуализирующего средства (например, соединение, характеризующееся формулой (II)-(IV)) с визуализирующим фрагментом. Предшественник визуализирующего средства может включать по меньшей мере одну уходящую группу, которая подвержена к замещению нуклеофильным визуализирующим фрагментом, таким как ^{18}F фторидные частицы. Таким образом, в определенных вариантах осуществления способ включает реакцию предшественника визуализирующего средства, содержащего уходящую группу с источником визуализирующего фрагмента (например, фторидные частицы). Например, во время реакции визуализирующий фрагмент замещает уходящую группу посредством реакции замещения, так как $\text{S}_{\text{N}}2$ или $\text{S}_{\text{N}}1$ реакция, таким образом давая визуализирующее средство. В определенных вариантах осуществления реакция фторирования является одностадийной процедурой, которая не требует последующей стадии снятия защиты. Так стадию фторирования выполняют на предшественнике визуализирующего средства с полностью снятыми защитными группами. Неограничивающий пример способа синтеза для получения визуализирующего средства показан на Фигуре 1, где предшественник

визуализирующего средства-1 превращается в визуализирующее средство-1. В некоторых вариантах осуществления множество реакций замещения могут происходить за счет множества уходящих групп во время синтеза визуализирующего средства из предшественника визуализирующего средства. Способы, описанные в настоящем документе, показывающие увеличенные выходы, могут позволять синтез визуализирующих средств, включая визуализирующие средства, содержащие радиоизотоп (например, ^{18}F). Визуализирующие могут быть пригодны как сенсоры, средства диагностики, и подобное. Способы синтеза для получения визуализирующего средства также были разработаны для применения в автоматизированной системе синтеза для получения и очистки визуализирующих средств, которые включают радиоизотоп.

Как описано в настоящем документе, в некоторых случаях способ синтеза визуализирующего средства настоящего изобретения может включать применение одного или нескольких реагентов (например, солей), которые могут облегчить химическую реакцию (например, реакцию замещения). В определенных вариантах осуществления выбор формы соли может позволить фторирование незащищенного предшественника визуализирующего средства. Не желая связываться конкретной теорией, противоанион может взаимодействовать с гуанидиновой функциональной группой, защищая ее от вступления в реакцию фторирования и/или может препятствовать побочным реакциям. В определенных вариантах осуществления соль представляет собой мезилатную (т.е. метансульфонат), фосфатную, сульфатную, ацетатную, формиатную, бензоатную, трифторацетатную или тозилатную соль соединения формулы (II). В определенных вариантах осуществления соль представляет собой мезилатную (т.е. метансульфонат), ацетатную, формиатную, бензоатную, трифторацетатную или тозилатную соль соединения формулы (II).

В некоторых вариантах осуществления способ синтеза визуализирующего средства включает контакт предшественника визуализирующего средства настоящего изобретения (например, соединение, характеризующееся формулой (II), (III) или (IV)) с фторидными частицами, приводя в результате к замещению фторидными частицами уходящей группы предшественника для получения визуализирующего средства (например, соединение, характеризующееся формулой (I)), включающей частицы фтора).

В определенных вариантах осуществления способ включает реакцию нуклеофильного фторирования. Так предшественник визуализирующего средства, включающий уходящую группу, реагирует в присутствии частиц фторида, при этом $\text{S}_{\text{N}}2$ или $\text{S}_{\text{N}}1$ замена уходящей группы частицами фторида дает визуализирующее средство. В некоторых вариантах осуществления частицы фторида изотопно обогащены ^{18}F .

Специалисты в данной области техники будут знать приемлемые условия для фторирования соединения (например, соединения формулы (II), (III) или (IV)). Например, см. международную патентную заявку PCT/US2011/024109, поданную Cesati 8 февраля 2011, включенную в данный документ ссылкой. В некоторых случаях соединение формулы (II), (III) или (IV) или его соль, свободное основание или их комбинацию подвергают действию источника фтора, необязательно обогащенного изотопом фтора (например, обогащенного ^{18}F). В некоторых случаях источником фтора является фторидная соль (например, KF , NaF , тетраалкиламмония фторид).

Источник фтора может содержать или быть связан или может быть применен в соединении с другим реагентом. Реагент может быть способен увеличивать реакционную способность частиц фтора или по-другому облегчать превращение предшественника

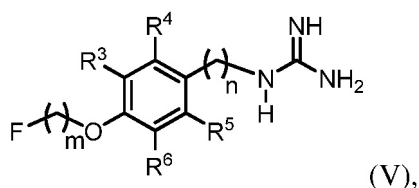
в визуализирующее средство. Например, в одном варианте осуществления реагент может быть применен в комбинации с мультидентатным лигандом, таким как краун-эфир или криптанд, который способен хелатировать ион металла. Мультидентатный лиганд может быть, например, 4,7,13,16,21,24-гексаокса-1,10-диазабицикло[8.8.8]-

гексакозаном (т.е. Kryptofix[®] 222). Если источником фтора является KF, криптанды с высоким сродством к калию применимы, т.к. они хелатируют калий и таким образом увеличивают реакционность иона фторида. В некоторых вариантах осуществления применяют криптанды, имеющие сродство к калию около таковой Kryptofix[®] 222 (например, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или больше чем сродство Kryptofix[®] 222 к калию). Условия реакции могут включать один или несколько растворителей.

В некоторых вариантах осуществления фторирование происходит в присутствии K₂CO₃ и Kryptofix[®] 222 (или любого другого криптанда, имеющего сродство к интересующему катиону, включая, например, калий, приблизительно такую как у Kryptofix[®] 222) в MeCN (ацетонитрил) отдельно или в комбинации с t-BuOH в качестве растворителя. Молярное отношение K₂CO₃ к предшественнику визуализирующего средства (такие как без ограничения предшественник визуализирующего средства -1 или -2) находится в диапазоне от около 0,5:1 до около 5:1, более предпочтительно от 0,5:1 до 1:1. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение составляет около 0,66:1.

В некоторых вариантах осуществления фторирование происходит в присутствии тетраалкиламмония карбоната или тетраалкиламмония бикарбоната в MeCN в качестве растворителя. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение тетраалкиламмония карбоната или бикарбоната к предшественнику визуализирующего средства (такому как предшественник визуализирующего средства-1 или -2) составляет 5:1. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение может находиться в диапазоне от около 7:1 до около 3:1, или от около 6:1 до около 4:1, или от около 5,5:1 до около 4,5:1. Тетраалкиламмониевый катион может быть тетраэтиламмониевым или тетрабутиламмониевым, но не является ограниченным таким образом.

Соединения, характеризующиеся формулой (V):



или их соль, свободное основание или их комбинации, где каждый R³-R⁶, m и n являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления данного документа, оба отдельно и в комбинации, можно получить из предшественника с применением двухстадийного или трехстадийного способа, такого как описанный в публикации международной заявки WO 2008/083056, выданной Purohit и соавт., которая включена в данный документ ссылкой.

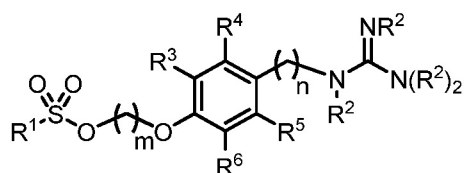
В отличие от этого, способы синтеза, обеспеченные в данном документе, могут включать одностадийное получение визуализирующих средств настоящего изобретения (например, соединения формулы (V) или их соль, свободное основание или их комбинацию). Одностадийный способ минимально включает фторирование полностью или частично лишенного защитных групп предшественника в присутствии, например,

K_2CO_3 /Kryptofix[®] 222 (или других приемлемых альтернатив для Kryptofix[®] 222) или тетраалкиламмония карбоната или бикарбоната в MeCN отдельно или в смеси MeCN (такой как смесь MeCN и t-BuOH). Эти способы особенно пригодны, если применяют конкретные солевые формы предшественников визуализирующего средства настоящего изобретения. Такие соли включают галогенид, ацетат, формиат, цитрат, аскорбат, трифторацетат, толуолсульфонат, бензоат, ацетат, фосфат, сульфат, тозилат и мезилат.

В некоторых случаях способы также обнаруживают противоанионы, важные для получения солей соединения формулы (V). В некоторых случаях противоанион может влиять на: (1) растворимость предшественника, (2) чистоту активного фармацевтического промежуточного вещества и (3) стабильность готовой лекарственной формы. В некоторых случаях трифторацетатный анион продемонстрирован как особенно эффективный. В определенных вариантах осуществления, как описано в настоящем документе, предшественник визуализирующего средства и/или визуализирующее средство присутствует в форме соли, которая способствует реактивности и/или стабильности реакционного продукта и/или реагента во время и/или после снятия защиты и/или реакции фторирования.

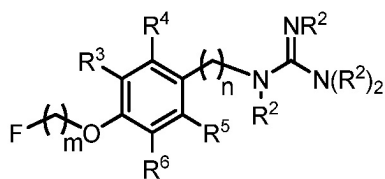
В некоторых случаях предшественник визуализирующего средства включает гуанидиновую функциональную группу, которая может быть или может не быть лишенной защитных групп до, или в некоторых случаях, после фторирования. Например, гуанидиновая функциональная группа соединения формулы (II) может быть или может не быть лишенной защитных групп перед фторированием. Так, в некоторых случаях предшественник визуализирующего средства, включающий защищенную гуанидиновую функциональную группу, фторируют, необязательно с последующим снятием защиты. Альтернативно, гуанидиновая функциональная группа предшественника визуализирующего средства лишена защитных групп (например, согласно способам, описанным в настоящем документе), с последующим фторированием. Как описано в настоящем документе, в определенных вариантах осуществления источник фтора изотопно обогащен ¹⁸F.

В определенных вариантах осуществления соединение, характеризующееся формулой (II), сначала фторируют, затем снимают защитные группы. В определенных вариантах осуществления способ включает фторирующее соединение, характеризующееся формулой (I):



(II)

или его соль, свободное основание или их комбинация, при условиях, приемлемых для образования соединения, характеризующегося формулой (I):



(I),

или его соли, свободного основания или их комбинации, где

R^3 , R^4 , R^5 и R^6 могут быть одинаковыми или различными и по отдельности представляют собой водород, C_1 - C_6 - алкил, гетероалкил, галогенид, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$ или $-C(=O)R^8$, причем каждый необязательно замещен;

каждый R^2 может быть одинаковым или различным и представляет собой водород или защитную группу азота;

каждый R^7 может быть одинаковым или различным и представляет собой водород, алкил, гетероалкил, циклоалкил, галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил, причем каждый необязательно замещен;

каждый R^8 может быть одинаковым или различным и представляет собой водород, алкил, гетероалкил, циклоалкил, галогеналкил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-OH$, алкокси, $-NH_2$, алкиламино, $-SH$ или алкилтиол, причем каждый необязательно замещен;

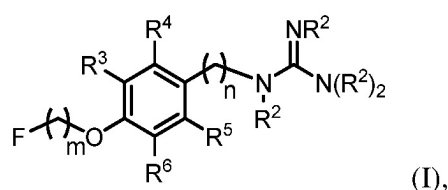
m является целым числом от 1 до 12 включительно; и

n является целым числом от 1 до 4 включительно.

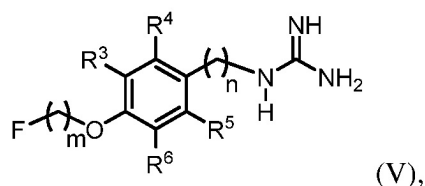
Каждый из R^1 - R^8 , m и n являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления данного документа, оба отдельно и в комбинации, если не указано иное.

Приемлемые условия для фторированного соединения описаны в настоящем документе.

В некоторых случаях, следуя за фторированием соединения, характеризующегося формулой (II), с образованием соединения, характеризующегося формулой (I), соединение, характеризующееся формулой (I), лишает защитных групп полностью или частично. В определенных вариантах осуществления способ включает снятие защиты с соединения, характеризующегося формулой (I):

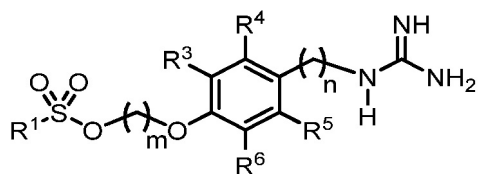


или его соли, свободного основания или их комбинации, при условии, что по меньшей мере один R^2 не является H, при условиях, приемлемых для образования соединения, характеризующегося формулой (V):



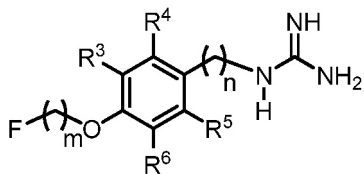
или его соли, свободного основания или их комбинации. Снятие защиты может происходить, например, при кислых условиях (например, pH равен или меньше 4), и необязательно при повышенных температурах (например, находящихся в диапазоне от около 100-150°C).

В некоторых случаях, однако, предшественник визуализирующего средства, включающий лишенную защитных групп гуанидиновую функциональную группу, фторируют. Например, в определенных вариантах осуществления способ предусматривает фторированное соединение, характеризующееся формулой (IV):



(IV)

или его соль, свободное основание или их комбинацию, при условиях, приемлемых для формирования соединения формулы (V):



(V),

или его соли, свободного основания или их комбинации, где

R^1 представляет собой алкил, гетероалкил, циклоалкил, арил, гетероарил, арилалкил, гетероарилалкил, алкенил, алкинил, гетероциклил или галогеналкил, причем каждый необязательно замещен;

R^3 , R^4 , R^5 и R^6 могут быть одинаковыми или различными и по отдельности представляют собой водород, C_1 - C_6 -алкил, гетероалкил, галогенид, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$ или $-C(=O)R^8$, причем каждый необязательно замещен;

каждый R^7 может быть одинаковым или различным и представляет собой водород, алкил, гетероалкил, циклоалкил, галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил, причем каждый необязательно замещен;

каждый R^8 может быть одинаковым или различным и представляет собой водород, алкил, гетероалкил, циклоалкил, галогеналкил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-OH$, алкокси, $-NH_2$, алкиламино, $-SH$ или алкилтиол, причем каждый необязательно замещен;

m является целым числом от 1 до 12 включительно; и

n является целым числом от 1 до 4 включительно.

Каждый из R^1 , R^3 - R^8 , m , и n являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления данного документа, оба отдельно и в комбинации, если не указано иное.

В некоторых случаях было обнаружено, что стабильность, растворимость и/или реакционность предшественника сложного эфира сульфоновой кислоты к фторированной части зависит от производной формы гуанидиновой соли. Например, исследование ряда солей минеральных кислот (например, хлоридов, фосфатов и сульфатов) показало изменяемые физические свойства, соответствующие производству и способности к долговременному хранению. Исследование форм соли показывает различия в растворимости в системах с несколькими растворителями, соответствующих химии современного фторирования, включая, например, MeCN, *t*-BuOH, и их смеси. В некоторых случаях, растворимость предшественника средства коррелировала с общей эффективностью фторирования, ас граничные концентрации минимальной концентрации предшественника визуализирующего средства потребовались для достижения предпочтительных скоростей фторирования относительно разложения. В дополнение, в некоторых случаях скорости реакции также изменялись при выборе противоиона, даже при эквивалентных значениях молярной концентрации раствора.

В некоторых вариантах осуществления способ синтеза фторированного соединения включает реакцию в присутствии реагента (например, иона карбоната или бикарбоната), (i) предшественника фторированного соединения, содержащего заместитель, замещенный галогенидом или содержащей сульфонат группой, с (ii) солью, включающей частицы фторида и слабо координирующий катион.

Как применяется в данном документе, выражению «уходящая группа» дается его обычное значение в области химии органического синтеза и относится к атому или группе, поддающейся замещению нуклеофилом. Примеры приемлемых уходящих групп включают, но не ограничиваясь, галогениды (такие как хлорид, бромид или йодид), алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, алкансульфонилокси, аренсульфонилокси, алкилкарбонилокси (например, ацетокси), арилкарбонилокси, арилокси, метокси, N,O-диметилгидроксиламино, пиксил и галогенформиаты. В некоторых случаях уходящая группа представляет собой сложный эфир сульфоновой кислоты, такой как толуолсульфонат (тозилат, Ts), метансульфонат (мезилат, Ms), п-бромбензолсульфонил (брозилат, Bs) или трифторметансульфонат (трифлат, Tf). В некоторых случаях уходящая группа может быть брозилатом, таким как п-бромбензолсульфонил. В некоторых случаях уходящая группа может быть нозилатом, таким как 2-нитробензолсульфонил. Уходящая группа может также быть фосфиноксидом (например, сформированным во время реакции Мицунобу) или внешней уходящей группой, такой как эпоксид или циклический сульфат. В некоторых вариантах осуществления уходящая группа является содержащей сульфонат группой. В некоторых вариантах осуществления уходящая группа является тозилатную группу.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько реагентов применяют в реакционной смеси, содержащей предшественник визуализирующего средства и частицы фторида. «Реагент» также называемый «добавка», является любым химическим соединением, добавленным в реакционную смесь. Реагент может расходоваться или не расходоваться во время реакции. Реагент может быть стехиометрическим или каталитическим реагентом. Примерные реагенты включают катализаторы, соли, окислители, восстановители, хелатирующие средства, основания, кислоты, металлы, реагенты фазового переноса и другие, как будет оценено специалистом в данной области техники.

Реагент может в некоторых случаях облегчать реакцию между предшественником визуализирующего средства и частицами фторида и/или может помогать в стабилизации полученного визуализирующего средства. Например, частицы фторида могут иметь относительно низкую реакционность (например, нуклеофильность), и добавление конкретных реагентов может увеличивать реакционность частиц фторида. В качестве иллюстративного варианта осуществления частицы фтора могут быть отрицательно заряженными ионами фторида (например, изотопно обогащенный ион ^{18}F), и реагент может быть применен для связывания с любыми положительно заряженными противоионами, присутствующими в реакционной смеси, таким образом увеличивая реакционность иона фторида. Примером такого реагента является криптанд такой как, без ограничения, Kryptofix (например, Kryptofix[®]-222). В некоторых вариантах осуществления реагент уменьшает скорость нежелательных побочных реакций, как описано ниже.

В некоторых случаях реагент может быть скомбинирован с частицами фторида перед его контактом с предшественником визуализирующего средства. Например, в определенных вариантах осуществления раствор, включающий частицы фторида, и реагент готовят и раствор, добавляют к предшественнику визуализирующего средства.

В других вариантах осуществления твердое вещество, содержащее частицы фторида и реагент, готовят, и твердое вещество приводят в контакт с предшественником визуализирующего средства в растворе. В определенных вариантах осуществления частицы фторида адсорбируют на твердую подложку (например, колонна анионного обмена), и раствор, содержащий реагент, применяют для элюирования частиц фторида из твердой подложки. Элюированный раствор затем приводят в контакт с предшественником визуализирующего средства или концентрируют для получения твердого вещества, которое затем приводят в контакт с предшественником визуализирующего средства в растворе.

В некоторых вариантах осуществления реагентом является бикарбонатная соль. Как применяется в данном документе, выражение «бикарбонатная соль» относится к соли, включающей ион бикарбоната или гидрокарбоната (ион HCO_3^-). Бикарбонатная соль может быть бикарбонатом металла, таким как натрия бикарбонат, кальция бикарбонат, калия бикарбонат и магния бикарбонат. В определенных вариантах осуществления бикарбонатной солью является калия бикарбонат (KHCO_3). В некоторых вариантах осуществления бикарбонатная соль включает неметаллический противоион, такой как аммония бикарбонат. Например, бикарбонатная соль может быть тетраалкиламмониевой бикарбонатной солью с формулой R_4NHCO_3 , где R_4 представляет собой алкил. В некоторых вариантах осуществления R может быть низшим алкилом, таким как метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил или подобное. В определенных вариантах осуществления аммониевой солью является Et_4NHCO_3 . В других вариантах осуществления солью является Me_4NHCO_3 , $\text{i-Pr}_4\text{NHCO}_3$, $\text{n-Pr}_4\text{NHCO}_3$, $\text{n-Bu}_4\text{NHCO}_3$, $\text{i-Bu}_4\text{NHCO}_3$ или $\text{t-Bu}_4\text{NHCO}_3$.

В некоторых вариантах осуществления реагентом является карбонатная соль. Как применяется в данном документе, выражение «карбонатная соль» относится к соли, содержащий ион карбоната (ион CO_3^{2-}). Карбонатная соль может быть карбонатом металла, таким как натрия карбонат, кальция карбонат, калия карбонат и магния карбонат. В определенных вариантах осуществления карбонатная соль является карбонатом калия (K_2CO_3). В некоторых вариантах осуществления карбонатная соль включает неметаллический противоион, такой как аммония карбонат. Например, карбонатная соль может быть тетраалкиламмониевой карбонатной солью с формулой $(\text{R}_4\text{N})_2\text{CO}_3$, где R представляет собой алкил. В некоторых вариантах осуществления R может быть низшим алкилом, таким как метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил или подобное. В определенных вариантах осуществления аммониевой солью является $(\text{Et}_4\text{N})_2\text{CO}_3$. В других вариантах осуществления солью является $(\text{Me}_4\text{N})_2\text{CO}_3$, $(\text{i-Pr}_4\text{N})_2\text{CO}_3$, $(\text{n-Pr}_4\text{N})_2\text{CO}_3$, $(\text{n-Bu}_4\text{N})_2\text{CO}_3$, $(\text{i-Bu}_4\text{N})_2\text{CO}_3$ или $(\text{t-Bu}_4\text{N})_2\text{CO}_3$.

Не желая связываться с конкретной теорией, применение бикарбонатной, карбонатной и/или аммониевой солей может помогать в снижении скорости завершения реакций, таких как гидролиз во время нуклеофильного фторирования предшественника визуализирующего средства.

В некоторых вариантах осуществления реагент является солью, содержащей катион, который формирует слабо координирующую соль с частицами фторида. Как применяется в данном документе, «катион, который формирует слабо координирующую соль с частицами фторида» относится к катиону, который делает частицы фторида реакционными в реакции фторирования. Например, катион не может сильно связываться

с частицами фторида, позволяя частицам фторида действовать как нуклеофил во время реакции нуклеофильного фторирования. Специалисты в данной области техники смогут выбрать подходящий катион, который будет приемлемым в качестве слабо координирующего противоиона для частиц фторида. Например, катион может иметь относительно большой атомный радиус и/или может быть слабым основанием Льюиса. В некоторых случаях катион может быть выбран как липофильный. В некоторых случаях катион может содержать одну или несколько алкильных групп. Примеры слабо координирующих катионов включают ионы цезия, ионы аммония, слабо координирующие соли гексаметилпиперидиния, $S(NMe_2)_3$, $P(NMe_2)_4$, соли тетраалкилфосфония, соли тетраарилфосфония (например, тетрафенилфосфоний), гексакис(диметиламино)дифосфазений и трис(диметиламино)сульфоний.

В некоторых вариантах осуществления реагентом является аммониевая соль, т.е. соль, содержащая замещенный или незамещенный аммониевый ион. В некоторых случаях аммониевый ион представляет собой слабо координирующий катион. В некоторых случаях аммониевая соль имеет формулу R_4NX , где каждый R может быть одинаковым или различным и представляет собой алкил, гетероалкил, арил, гетероарил или гетероциклическую часть, причем каждый необязательно замещен, и X является отрицательно заряженным противоионом. В некоторых случаях R представляет собой алкил, гетероалкил, арил, гетероарил или гетероциклическую часть, причем каждый необязательно замещен. Аммониевая соль может включать ряд отрицательно заряженных противоионов, включая галогениды, карбонаты и бикарбонаты. Примеры аммониевых солей включают, но не ограничиваясь, соли аммония бикарбоната, соли аммония гидроксида, соли аммония ацетата, соли аммония лактата, соли аммония трифторацетата, соли аммония метансульфоната, соли аммония п-толуолсульфоната, соли аммония нитрата, соли аммония галогенида (например, соли аммония йодида) и соли аммония бисульфата.

В одном наборе вариантов осуществления аммониевая соль является солью тетраалкиламмония, такой как соль тетраалкиламмония бикарбоната. Например, аммониевая соль может иметь формулу R_4NHCO_3 , где каждый R независимо является алкилом. В некоторых случаях R необязательно замещен. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа является низшей C_1 - C_6 -алкильной группой. В некоторых вариантах осуществления тетраалкиламмониевая соль является основной тетраалкиламмониевой солью.

Соль (например, бикарбонатная соль и/или аммониевая соль) может быть применена в реакции так, что молярное соотношение соли предшественника визуализирующего средства является меньше чем или равно около 10:1, или меньше или равно около 9:1, или меньше или равно около 8:1, или меньше или равно около 7:1, или меньше или равно около 6:1, или меньше или равно около 5:1, или меньше или равно около 4:1, или меньше или равно около 3:1, или меньше или равно около 2:1, или меньше или равно около 1:1. В некоторых случаях молярное соотношение соли к предшественнику визуализирующего средства составляет от около 3:1 до около 8:1, или от около 4:1 до около 7:1, или от около 5:1 до около 7:1, или от около 5:1 до около 8:1.

В некоторых вариантах осуществления реагент применяют в комбинации с частицами, способными увеличивать реакционную способность частиц фторида или иначе облегчать преобразование предшественника визуализирующего средства в визуализирующее средство. Например, частицы могут быть соединением, способным хелатировать один или несколько ионов (например, ионов металла), которые могут присутствовать в

реакционной смеси. Не желая связываться теорией, частицы можно применять для хелатирования противоиона с частицами фторида, такого как ион калия, таким образом увеличивая реакционность (например, нуклеофильность) частиц фторида. В определенных вариантах осуществления реагент применяют в комбинации с мультидентатным лигандом, таким как краун-эфир или криптанд, который способен хелатировать ион металла. Мультидентатный лиганд (например, криптанд) можно выбрать на основе иона металла, который необходимо хелатировать. Мультидентатный лиганд может быть, например, 4,7,13,16,21,24-гексаокса-1,10-диазабицикло[8.8.8]-гексакозаном (например, Kryptofix[®] 222). Другие криптанды будут известны специалистам в данной области техники.

Некоторые варианты осуществления включают применение карбонатной соли в комбинации с 4,7,13,16,21,24-гексаокса-1,10-диазабицикло[8.8.8]-гексакозаном. В конкретном варианте осуществления калия карбонат применяют в комбинации с 4,7,13,16,21,24-гексаокса-1,10-диазабицикло[8.8.8]-гексакозаном.

В другом наборе вариантов осуществления может быть эффективным применение способов, описанных в настоящем документе, без криптанда. Выражению «криптанд» дается его обычное значение в области техники и относится к би- или полициклическому мультидентатному лиганду для катиона. Например, способ может выполняться с применением аммониевой соли без криптанда (например, 4,7,13,16,21,24-гексаокса-1,10-диазабицикло[8.8.8]-гексакозана). В некоторых случаях криптанды могут повышать рН реакционного раствора, который в присутствии другого реагента (например, карбонатной соли) может отрицательно влиять на выход и/или чистоту реакции фторирования. Следовательно, проведение реакции фторирования без криптанда, и необязательно в присутствии другого реагента (например, аммониевой и/или бикарбонатной соли), может увеличивать выход и/или чистоту реакции, как описано в настоящем документе.

В другом наборе вариантов осуществления способ выполняют в отсутствие карбонатной соли.

В некоторых вариантах осуществления применение соли в реакции увеличивает выход на около 10%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80%, около 90%, около 100%, около 200%, около 300%, около 400%, около 500% или больше, относительно проведения реакции при главным образом одинаковых условиях, но в отсутствие соли.

Как будет понятно специалисту в данной области техники, во время фторирования любые связанные анионные частицы (например, в случаях, где исходным материалом является соль) могут быть заменены. Так исходный материал может быть обеспечен в виде первой соли (например, трифторацетат, хлорид), и выделенный продукт (например, фторированного продукта) может быть выделен в виде второй, отличной соли (например, формиат, аскорбат, цитрат или трифторацетат). В некоторых случаях следом за образованием соли противоион может быть обменян на дополнительной реакционной стадии. Например, соль HCl соединения может быть подвергнута приемлемому реагенту (например, AgOAc или AgOBz) так, что соединение образует соответствующую соль реагента (например, ацетатную соль или бензоатную соль, соответственно). В качестве другого примера соль TFA соединения может быть подвергнута приемлемому реагенту (например, фосфорной кислоте или метансульфоновой кислоте) так, что соединение образует соответствующую соль реагента (например, фосфатная соль или метансульфонатная соль, соответственно). Промежуточная соль (например, трифторацетатная соль или хлоридная соль в

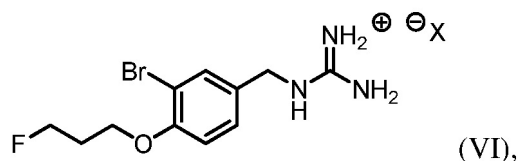
вышеуказанных примерах) может или не может быть выделена перед подвержением действию реагента.

Специалисты в данной области техники смогут выбрать и/или определить подходящий набор реакционных условий (например, концентрацию, температуру, давление, время реакции, растворители), приемлемый для применения в конкретном применении.

Визуализирующее средство может быть также обработано с применением одной или нескольких техник очистки и может необязательно быть скомбинировано с дополнительными компонентами, такими как стабилизирующее средство.

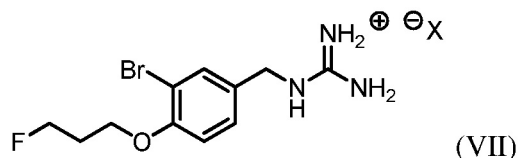
В некоторых вариантах осуществления визуализирующее средство сформировано в виде соли (например, фармацевтически приемлемой соли).

В некоторых вариантах осуществления обеспечена формиатная соль, характеризующаяся формулой (VI):



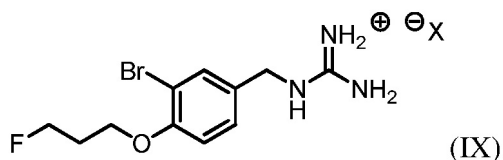
где $\text{X}^{\ominus}$ представляет собой формиат.

В других вариантах осуществления обеспечена аскорбатная соль, характеризующаяся формулой (VII):



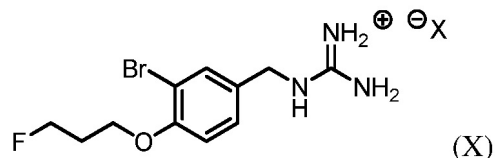
где $\text{X}^{\ominus}$ представляет собой аскорбат.

В других вариантах осуществления обеспечена цитратная соль, характеризующаяся формулой:



где $\text{X}^{\ominus}$ представляет собой цитрат.

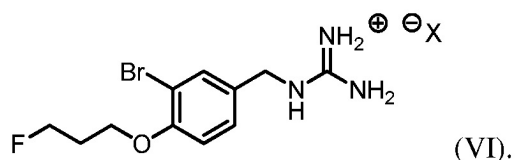
В других вариантах осуществления обеспечена трифторацетатная соль, характеризующаяся формулой:



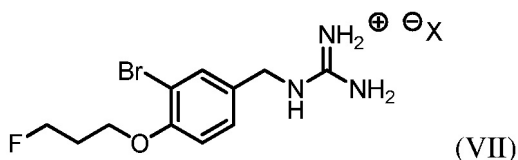
где $\text{X}^{\ominus}$ представляет собой трифторацетат.

В определенных вариантах осуществления фтор в соли формулы (I), (VI), (VII), (IX) или (X) изотопно обогащен ^{18}F . В некоторых вариантах осуществления обеспечена фармацевтически приемлемая композиция.

В определенных вариантах осуществления фармацевтически приемлемая композиция включает соль, характеризующуюся формулой (VI):



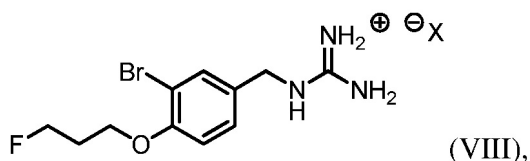
где X^- представляет собой формиат, или соль, характеризующуюся формулой (VII):



15 где X^- представляет собой аскорбат, или их комбинацию, и необязательно фармацевтически приемлемый наполнитель. Другие фармацевтически приемлемые композиции включают цитратную соль формулы (IX) или трифторацетатную соль формулы (X).

Фармацевтически приемлемые наполнители и другие аспекты фармацевтически приемлемых композиций описаны в настоящем документе.

20 Формиатная соль и аскорбатная соль обнаружены как имеющие неожиданные свойства, включая улучшенную чистоту и/или стабильность по сравнению с другими солевыми формами соединения, характеризующегося формулой (VIII):



где X^- представляет собой противоион.

30 В дополнение в некоторых случаях было обнаружено, что солевая форма предшественника соединения формулы (VI) или (VII) может влиять на чистоту конечного продукта в фармацевтически приемлемой композиции (например, для применения в качестве визуализирующего средства). Например, что касается формиатной соли (т.е. соединения формулы (VI)), было обнаружено, что эта солевая форма имеет неожиданные особенности касательно очистки (например, соединение может быть выделено более легко и/или с большими выходами по сравнению с другими солевыми формами). Это может происходить вследствие особенностей растворимости соли. В дополнение, было обнаружено, что солевая форма имеет неожиданные особенности относительно стабильности. В некоторых вариантах осуществления аскорбатные соли визуализирующих средств, изотопно обогащенных по ^{18}F , главным образом более стабильны по сравнению с другими солевыми формами.

35 В некоторых вариантах осуществления преобразование соединения формулы (VIII) в приемлемое соединение для применения в фармацевтически приемлемой композиции включает три стадии: (1) очистку (например, путем HPLC), (2) смены растворителя и (3) составления. В некоторых случаях соединение формулы (VIII) очищают путем HPLC, и очистка, выдерживание и/или разложение соединения является чувствительным к pH и/или буферной емкости подвижной фазы. Различные реагенты могут содержаться в подвижной фазе для эффективной очистки соединения, включая модификаторы - уксусную, лимонную и/или муравьиную кислоту. В конкретном варианте осуществления

присутствие муравьиной кислоты в подвижной фазе особенно эффективно. В дополнение, добавка, как было обнаружено, также влияет на обмен растворителя, так как

элюирование соединения (например, через C-18 Sep-Pak[®]) может зависеть от композиции подвижной фазы. В некоторых случаях состав соли может зависеть как от pH раствора, так и особенности формы соли. pH может быть отрегулировано для управления сильным радиолитическим разложением во время обмена растворителями, в то время, как выбор противоиона может основываться на длительной противоокислительной способности.

Специалисты в данной области техники смогут выбрать источник частиц фторида, приемлемый для применения в способах, описанных в настоящем документе. Выражение «частицы фторида», как применяется в данном документе, относится к атому фторида или группе атомов, содержащей по меньшей мере один атом фторида, где атом фторида способен реагировать с другим соединением (например, предшественником визуализирующего средства). В некоторых вариантах осуществления изотопно

обогащенные частицы ^{18}F можно получить ядерной реакцией $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ из протонной бомбардировки $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ в циклотроне. Способ может включать обработку раствора частиц ^{18}F для удаления любых примесей, таких как непрореагировавшая $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$.

Например, раствор частиц ^{18}F может быть отфильтрован через анионообменную колонну, где частицы ^{18}F остаются на матрице из катионной смолы, хотя $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$

элюируют. Частицы ^{18}F затем удаляют промывкой анионнообменной колонны различными смесями растворителей и необязательных реагентов (например, солью),

образуя содержащий ^{18}F раствор. В некоторых случаях анионнообменную колонну промывают водным раствором соли, такой как K_2CO_3 или Et_4NHCO_3 . В других случаях колонну промывают (например, водным K_2CO_3) и полученный раствор разбавляют (например, MeCN) и/или концентрируют (например, досуха с применением повышенной температуры и/или сниженного давления). Безводный $[^{18}\text{F}]\text{KF}$ и/или $[^{18}\text{F}]\text{Et}_4\text{NF}$ можно

получить и привести в реакцию с их соединением или солью. В некоторых случаях содержащий ^{18}F раствор комбинируют с дополнительными компонентами перед реакцией с предшественником визуализирующего средства.

Например, один или несколько растворителей можно добавить для разбавления

содержащего ^{18}F раствора до желаемой концентрации. В определенных вариантах осуществления содержащий ^{18}F раствор разбавляют ацетонитрилом (MeCN). В определенных вариантах осуществления содержащий ^{18}F раствор разбавляют ацетонитрилом (MeCN) и $t\text{-BuOH}$.

В некоторых случаях содержащий ^{18}F раствор можно концентрировать досуха воздействием повышенной температуры и/или сниженного давления для формирования безводного содержащего ^{18}F твердого вещества. В некоторых вариантах осуществления содержащее ^{18}F твердое вещество может также содержать один или несколько реагентов (например, солей). Химическая композиция содержащего ^{18}F твердого вещества может зависеть от количества и вида реагентов, применяемых в получении содержащего ^{18}F раствора. Например, раствор калия карбоната можно применять для элюирования частиц ^{18}F из анионнообменной колонны, таким образом давая в результате содержащее

^{18}F твердое вещество, включающее $[\text{}^{18}\text{F}]\text{-KF}$. В другом примере раствор тетраэтиламмония бикарбоната применяют для элюирования частиц ^{18}F из анионнообменной колонны, таким образом давая в результате содержащее ^{18}F твердое
 5 вещество, содержащее $[\text{}^{18}\text{F}]\text{-Et}_4\text{NF}$.

В некоторых случаях раствор, включающий частицы ^{18}F раствор, нагревают до температуры в диапазоне от комнатной температуры до около 200°C . Например, раствор, содержащий $[\text{}^{18}\text{F}]\text{-фторид}$, можно нагреть до повышенных температур для
 10 поддержания испарения растворителя (например, до около 110°C). В некоторых вариантах осуществления раствор нагревают до температуры в диапазоне от около $90\text{-}120^\circ\text{C}$ или от около $100\text{-}150^\circ\text{C}$. В некоторых случаях раствор нагревают до около 75°C , около 85°C , около 95°C , около 105°C , около 115°C , около 125°C или больше. В некоторых случаях раствор помещают под пониженное давление около 100 мм рт. ст.,
 15 около 125 мм рт. ст., около 150 мм рт. ст., около 175 мм рт. ст., около 200 мм рт. ст., около 225 мм рт. ст., около 250 мм рт. ст., около 275 мм рт. ст., около 300 мм рт. ст., около 325 мм рт. ст., около 350 мм рт. ст., около 375 мм рт. ст., около 400 мм рт. ст. или больше. В некоторых случаях раствор помещают под пониженное давление около 100 мбар, около 125 мбар, около 150 мбар, около 175 мбар, около 200 мбар, около 225
 20 мбар, около 250 мбар, около 275 мбар, около 280 мбар, около 300 мбар, около 325 мбар, около 350 мбар, около 375 мбар, около 400 мбар, около 450 мбар, около 500 мбар или больше. Специалисты в данной области техники смогут выбрать и/или определить условия, приемлемые для конкретного способа. В некоторых вариантах осуществления раствор концентрируют досуха при около 150 мм рт. ст. и около 115°C .
 25 В некоторых вариантах осуществления раствор концентрируют досуха при около 375 мм рт. ст. и около 115°C . В некоторых вариантах осуществления раствор концентрируют досуха при около 400 мбар и около $110\text{-}150^\circ\text{C}$. В некоторых вариантах осуществления раствор концентрируют досуха при около 280 мбар и около $95\text{-}115^\circ\text{C}$.

Частицы фторида и/или реагент, если присутствует, затем приводят в контакт с
 30 предшественником визуализирующего средства при условиях, которые приводят к превращению предшественника визуализирующего средства в продукт визуализирующего средства посредством нуклеофильного фторирования. Специалисты в данной области техники смогут выбрать условия, приемлемые для применения в конкретной реакции. Например, соотношение частиц фторида к предшественнику
 35 визуализирующего средства может быть выбрано как около 1:10000 или больше, около 1:5000 или больше, около 1:3000 или больше, около 1:2000 или больше, около 1:1000 или больше, около 1:500 или больше, около 1:100 или больше, около 1:50 или больше, около 1:10 или больше, около 1:5 или больше или в некоторых случаях около 1:1 или больше. В некоторых вариантах осуществления частицы фторида могут присутствовать
 40 в около 10 мол.%, или около 5 мол.%, или около 3 мол.%, или около 2 мол.%, или около 1 мол.% или около 0,5 мол.%, или около 0,1 мол.%, или около 0,05 мол.%, или около 0,01 мол.% относительно количества предшественника визуализирующего средства. В некоторых вариантах осуществления частицы фторида изотопно обогащены ^{18}F .

Например, соотношение частиц ^{18}F к предшественнику визуализирующего средства
 45 может быть выбрано как около 1:1000000 или больше, или около 1:500000 или больше, или около 1:250000 или больше, или около 1:100000 или больше, или около 1:50000 или больше, или около 1:25000 или больше, или около 1:10000 или больше, около 1:5000

или больше, около 1:3000 или больше, около 1:2000 или больше, около 1:1000 или больше, около 1:500 или больше, около 1:100 или больше, около 1:50 или больше, около 1:10 или больше, около 1:5 или больше или в некоторых случаях около 1:1 или больше.

В некоторых вариантах осуществления реакция нуклеофильного фторирования
 5 выполняется в присутствии одного или нескольких растворителей, например, органического растворителя, неорганического растворителя (например, водного растворителя) или их комбинации. В некоторых случаях растворитель является полярным растворителем или неполярным растворителем. В некоторых вариантах осуществления растворитель является водным раствором, таким как вода. Растворитель
 10 включает по меньшей мере около 0,001% воды, по меньшей мере около 0,01% воды, по меньшей мере около 0,1% воды, по меньшей мере около 1% воды, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 20% воды, по меньшей мере около 30% воды, по меньшей мере около 40% воды, по меньшей мере около 50% воды или больше. В некоторых случаях растворитель может содержать от около 0,1%
 15 до около 100% воды, от около 1% до около 90%, от около 1% до около 70%, от около 1% до около 50% или от около 10% до около 50%. В некоторых случаях растворитель включает не больше, чем около 10% воды, около 5% воды, около 4% воды, около 3% воды, около 2% воды, около 1% воды или около 0,5% воды. В некоторых случаях растворитель содержит от около 0,01% воды до около 5% воды, или от около 0,01%
 20 воды до около 2% воды, или от около 0,1% воды до около 0,2% воды.

Другие неограничивающие примеры растворителей, применимых в способах, включают, но не ограничиваясь, негалогенированные углеводородные растворители (например, пентан, гексан, гептан, циклогексан), галогенированные углеводородные растворители (например, дихлорметан, хлороформ, фторбензол, трифторметилбензол),
 25 ароматические углеводородные растворители (например, толуол, бензол, ксилол), сложноэфирные растворители (например, этилацетат), простоэфирные растворители (например, тетрагидрофуран, диоксан, диэтиловый эфир, диметоксиэтан) и спиртовые растворители (например, этанол, метанол, пропанол, изопропанол, трет-бутанол). Другие неограничивающие примеры растворителей включают ацетон, уксусную кислоту,
 30 муравьиную кислоту, диметилсульфоксид, диметилформамид, ацетонитрил, п-крезол, гликоль, петролейный эфир, углерода тетрахлорид, гексаметил-фосфорный триамид, триэтиламин, пиколин и пиридин. В некоторых вариантах осуществления реакцию выполняют в полярном растворителе, таком как ацетонитрил. В некоторых случаях растворитель можно выбрать так, чтобы снизить и/или минимизировать образование
 35 побочных продуктов. В определенных вариантах осуществления реакцию фторирования выполняют в MeCN в качестве растворителя. В определенных вариантах осуществления реакцию фторирования выполняют в t-BuOH в качестве растворителя. В определенных вариантах осуществления реакцию фторирования выполняют в смеси MeCN и t-BuOH в качестве растворителя. В определенных вариантах осуществления реакцию
 40 фторирования выполняют в DMF в качестве растворителя. В определенных вариантах осуществления реакцию фторирования выполняют в ДМСО в качестве растворителя. В определенных вариантах осуществления реакцию фторирования выполняют в THF в качестве растворителя.

В определенных вариантах осуществления безводное содержащее ^{18}F твердое
 45 вещество, необязательно содержащее реагент, может быть приведено в контакт с раствором предшественника визуализирующего средства (например, тозилатным предшественником), и полученный раствор нагревают до повышенной температуры за выбранный период времени. Раствор может быть, например, раствором ацетонитрила.

В других вариантах осуществления раствор частиц ^{18}F и реагента, если присутствует, приводят в контакт с твердым предшественником визуализирующего средства или раствором предшественника визуализирующего средства.

5 Некоторые варианты осуществления включают контакт предшественника визуализирующего средства с частицами фторида в растворе с pH ниже чем около 13, ниже чем около 12 или ниже чем около 11. В некоторых случаях раствор имеет pH от около 8 до около 9, или от около 8 до около 10 или от около 7 до около 8. В определенных вариантах осуществления диапазон pH для реакции фторирования составляет больше чем около 6, или больше чем около 7, или между и включая 7-13, 10 между и включая 6-12, между и включая 7-12, между и включая 8-12, между и включая 9-12, и между и включая 10-12.

В некоторых случаях раствор, содержащий частицы ^{18}F , предшественник визуализирующего средства и, необязательно, реагент, нагревают до повышенной 15 температуры в течение периода времени. Например, раствор можно нагреть до около 50°C , около 60°C , около 70°C , около 80°C , около 90°C , около 100°C , около 110°C , около 120°C , около 150°C , около 170°C , около 200°C , около 225°C , около 250°C или больше, в течение периода около 5 минут или меньше, около 10 минут или меньше, около 20 минут или меньше, около 30 минут или меньше. Понятно, что другие температуры и 20 время реакции можно применять. После завершения реакции реакционную смесь охлаждают (например, до комнатной температуры) и необязательно разбавляют растворителем, таким как вода, или смесями растворителей, такими как вода/ацетонитрил. В некоторых вариантах осуществления реакционную смесь нагревают до повышенных температур для содействия испарению растворителя (например, до 25 около 95°C). В некоторых вариантах осуществления раствор нагревают до температуры, находящейся в диапазоне около 55 - 125°C . В некоторых случаях раствор нагревают до около 65°C , около 75°C , около 85°C , около 95°C , около 105°C , около 115°C или больше. В некоторых случаях раствор помещают в условия пониженного давления около 100 мм рт. ст., около 125 мм рт. ст., около 150 мм рт. ст., около 175 мм рт. ст., около 200 30 мм рт. ст., около 225 мм рт. ст., около 250 мм рт. ст., около 275 мм рт. ст., около 300 мм рт. ст., около 325 мм рт. ст., около 350 мм рт. ст., около 375 мм рт. ст., около 400 мм рт. ст. или больше. В некоторых случаях раствор помещают в условия пониженного давления около 100 мбар, около 125 мбар, около 150 мбар, около 175 мбар, около 200 мбар, около 225 мбар, около 250 мбар, около 275 мбар, около 280 мбар, около 300 35 мбар, около 325 мбар, около 350 мбар, около 375 мбар, около 400 мбар, около 450 мбар, около 500 мбар или больше. Специалисты в данной области техники смогут выбрать и/или опеределить условия, приемлемые для конкретного способа. В некоторых вариантах осуществления раствор концентрируют досуха в потоке инертного газа при около 95°C .

40 После завершения реакции фторирования полученное визуализирующее средство необязательно подвергают одной или нескольким стадиям очистки. В некоторых случаях визуализирующее средство может быть растворено в растворителе перед очисткой (например, путем хроматографии, такой как HPLC). В некоторых случаях визуализирующее средство растворяют в воде, ацетонитриле или их комбинациях. В 45 некоторых вариантах осуществления следом за составлением раствора, включающего визуализирующее средство и растворитель, и перед очисткой (например, путем HPLC), раствор нагревают. В конкретном варианте осуществления визуализирующее средство растворяют в смеси вода/ацетонитрил и нагревают (например, до температуры около 90 - 100°C) в течение около 1 минуты, около 3 минут, около 5 минут, около 10 минут,

около 20 минут, около 30 минут или больше. Следом за нагреванием смеси раствор может быть необязательно охлажден перед очисткой.

Снятие защиты

5 Специалисты в данной области техники будут знать приемлемые условия для снятия защиты с гуанидиновых функциональных групп. Как рассматривается ниже, защитные группы можно удалить перед или после фторирования. В некоторых вариантах осуществления приемлемые условия предусматривают воздействие на соединение, содержащее защищенную гуанидиновую функциональную группу, кислоты. Кислота может быть добавлена чистая или в растворе (например, так, что кислота находится в концентрации около 0,1 М, около 0,2 М, около 0,3 М, около 0,4 М, около 0,5 М, около 0,75 М или около 1,0 М). В определенных вариантах осуществления защитной группой азота является т-бутилоксикарбонил, и кислотой, применяемой для стадии снятия защиты, является трифторуксусная кислота. В определенных вариантах осуществления следом за снятием защиты соединение является солью (например, трифторацетатной 15 солью).

В некоторых случаях приемлемые условия для снятия защиты включают кислотные условия. Кислота может быть обеспечена в соотношении соединение:кислота около 2:1, около 1:1, около 1:2, около 1:3 или около 1:4. В определенных вариантах осуществления диапазон рН для снятия защиты предшественников визуализирующего средства, таких соединения Формулы (II) (или альтернативно защищенных 20 фторированных визуализирующих средств настоящего изобретения) может быть равный или меньше около 4, включая равный или меньше около 3, равный или меньше около 2 и равный или меньше около 1.

Условия могут включать один или несколько растворителей. Неограничивающие 25 примеры растворителей обеспечены в данном документе. Реакцию можно выполнять при любой приемлемой температуре, и в определенных вариантах осуществления реакцию снятия защиты выполняют при комнатной температуре или приблизительно комнатной температуре. Продукт можно анализировать, выделить и/или очистить с применением техник, известных специалистам в данной области техники (например, колоночной хроматографией, HPLC, ЯМР, MS, IR, UV/Vis). В некоторых случаях 30 продукт выделяют в виде соли (например, посредством фильтрации, кристаллизации). В определенных вариантах осуществления соль является аскорбатной солью. В определенных вариантах осуществления соль является формиатной солью. В других вариантах осуществления соль является цитратной солью или трифторацетатной солью.

Очистка и составление

В некоторых случаях синтез, очистка и/или составление визуализирующего средства (например, соединения, характеризующегося формулой (I) или (V)) выполняют с применением автоматизированной реакционной системы, необязательно включающей кассету, где кассета содержит модуль синтеза, и/или модуль очистки, и/или модуль 40 составления. Автоматизированные реакционные системы и кассеты описаны в настоящем документе.

Очистку и выделение можно выполнить с применением способов, известных специалисту в данной области техники, включая техники разделения, подобные хроматографии, или комбинации различных техник разделения, известных в области 45 техники, например, экстракции, дистилляция и кристаллизация. В одном варианте осуществления высокоэффективную жидкофазную хроматографию (HPLC) применяют с растворителем или смесью растворителей в качестве элюента для восстановления продукта. В некоторых случаях элюент включает смесь воды и ацетонитрила, такую

как 20:80 смесь вода:ацетонитрил. Содержание воды в элюенте может варьировать от, например, около 1% до около 30%. В некоторых случаях очистка HPLC может быть выполнена с применением колонки C18. Продукт можно анализировать (например, посредством HPLC) для определения выхода (например, радиохимического выхода) и/или радиохимической чистоты. Радиохимическая чистота может быть больше чем около 50%, около 60%, около 70%, около 80%, около 90%, около 95%, около 97%, около 98%, около 99% или больше. Процентный выход продукта может быть больше чем 10%, больше чем 20%, больше чем 30%, больше чем 40%, больше чем 50%, больше чем около 60%, больше чем около 70%, больше чем около 75%, больше чем около 80%, больше чем около 85%, больше чем около 90%, больше чем около 92%, больше чем около 95%, больше чем около 96%, больше чем около 97%, больше чем около 98%, больше чем около 99% или больше. В некоторых вариантах осуществления радиохимический выход находится в диапазоне 15-50%.

Продукт можно также обработать с применением дополнительных техник очистки, таких как фильтрация. В некоторых случаях визуализирующее средство очищают с применением HPLC для получения раствора подвижной фазы HPLC и визуализирующего средства. Подвижная фаза HPLC может быть затем заменена на раствор аскорбиновой кислоты или ее соли и этанольный раствор фильтрацией через C-18 смолу (например, C18 Sep-Pak[®] картридж). В некоторых вариантах осуществления раствор подвижной фазы HPLC и визуализирующего средства фильтруют через C-18 смолу, где визуализирующее средство остается на смоле и другие компоненты, такие как ацетонитрил и/или другие растворители или компоненты, удаляют элюированием. C-18 смолу можно также промыть раствором аскорбиновой кислоты или ее соли, и фильтрат сбрасывают. Для восстановления очищенного визуализирующего средства C-18 смолу промывают растворителем, таким как этанол, и полученный раствор необязательно дополнительно разбавляют раствором аскорбиновой кислоты или ее соли, как описано в настоящем документе.

Необязательно, восстановленный продукт комбинируют с одним или несколькими стабилизирующими средствами, такими как аскорбиновая кислота или ее соль. Например, раствор, содержащий очищенное визуализирующее средство, можно дополнительно разбавить раствором аскорбиновой кислоты или ее соли. Как описано в настоящем документе, состав можно приготовить посредством автоматизированной реакционной системы, включающей кассету.

В некоторых случаях раствор, содержащий продукт визуализирующего средства, может быть стерильно отфильтрован (например, с применением 13 мм в диаметре, ультратонкого, Millex PVDF 0,22 мкм стерилизующего фильтра) в стерильный сосуд для продукта. Стерильный сосуд для продукта может быть коммерчески доступным, предварительно простерилизованным изделием, которое не является открытым во время процесса производства, так что любое визуализирующее средство (или другие компоненты) могут быть асептически внедрены через мембрану перед применением. Специалисты в данной области техники смогут выбрать приемлемые сосуды и производственные компоненты, включая коммерчески доступные, предварительно простерилизованные элементы, содержащие мембранный выпускающий фильтр с размером пор 0,22 мкм и шприцы проверки качества образца.

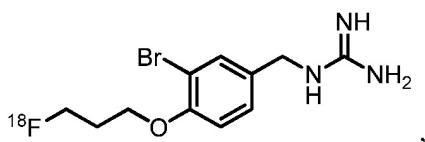
Следом за асептической фильтрацией отдельные дозы можно заполнить в шприцы, пометить и доставить на медицинскую базу. Техники введения доз, наборы, кассеты, способы и системы (например, автоматизированные реакционные системы) для синтеза визуализирующего средства и тестовые процедуры описаны в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления продукт распределяют в 3 или 5 мл шприц и маркируют для распространения. Этикетки можно получить в радиофармацевтических учреждениях и нанести на корпус шприца и контейнер для перевозки. Дополнительные маркировки обеспечивают в контейнере для перевозки для включения в данные

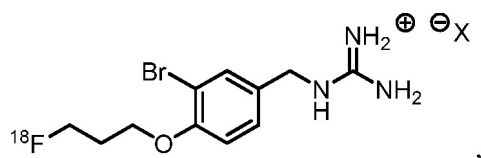
медицинской базы.

Применения визуализирующих средств

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает способы визуализации, включая способы визуализации субъекта, которые включают введение композиции или состава, который содержит визуализирующее средство настоящего изобретения (т.е. соединение формулы (I), включая соединение формулы (V), такое как, без ограничения, визуализирующее средство-1), субъекту инъекцией, инфузией или любым другим способом введения и визуализацию интересующей части тела субъекта. Интересующие части тела включают, но не ограничиваясь, сердце, часть сердца, сердечно-сосудистую систему, сосуды сердца, кровеносные сосуды (например, артерии и/или вены), головной мозг, поджелудочную железу, надпочечные железы, другие органы и опухоли. Как описано в настоящем документе, визуализирующее средство-1 характеризуется формулой:



или фармацевтически приемлемой солью, свободным основанием или их комбинацией. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль визуализирующего средства-1 характеризуется формулой:



где X^- представляет собой противоион. В определенных вариантах осуществления X^- представляет собой формиат или аскорбат. В некоторых вариантах осуществления X^- представляет собой цитрат или трифторацетат.

В некоторых вариантах осуществления способы данного раскрытия включают (а) введение субъекту композиции, которая содержит визуализирующее средство настоящего изобретения включая, без ограничения, визуализирующее средство-1, и (б) получение по меньшей мере одного изображения по меньшей мере части субъекта. В некоторых случаях на стадии получения применяют позитронно-эмиссионную томографию (PET) для визуализации распределения визуализирующего средства в по меньшей мере части субъекта. Как будет понятно специалистам в данной области техники, визуализация с применением способов данного раскрытия может включать визуализацию всего тела субъекта или визуализацию конкретного региона тела, органа или ткани субъекта, который интересует. Например, если известно, что субъект имеет или у него подозревают ишемию миокарда, способы данного раскрытия можно применять для изображения сердца субъекта. В некоторых вариантах осуществления визуализация может быть ограничена сердцем или может включать сердце и связанную с ним сосудистую систему.

В некоторых вариантах осуществления визуализирующие средства настоящего изобретения, включая без ограничения визуализирующее средство-1, применяют для

контроля и/или оценки конкретных аспектов симпатической нервной системы (SNS). SNS играет роль в нормальной сердечной регуляции и/или патогенезе развития и/или прогрессирования сердечной недостаточности. Обычно, из-за инсульта миокарда (например, инфаркт миокарда, регургитация клапана, гипертензия), компенсационная активация SNS индуцируется для помощи в поддержании достаточного минутного объема сердца. Долговременное повышение сердечного SNS может вызывать повышенное высвобождение норэпинефрина (NE) в сердце, понижающую регуляцию бета1 -адренорецептора и/или понижающую регуляцию переносчика NE (NET), что может привести к избытку NE. Повышенные уровни NE могут объяснить гипертрофию кардиомиоцита, активацию фибробластов, отложение коллагенов и/или апоптоз миоцитов, что приводит к ремоделированию желудочков и/или подверженности аритмии.

В некоторых вариантах осуществления оценка изменений и/или присутствия нейромедиатора у субъекта и конкретные параметры, связанные с нейромедиатором, обеспечивают ответную реакцию, связанную с кардиальными событиями. Например, оценка NET у субъекта может применяться для обеспечения ответной реакции, связанной с кардиальными событиями и/или воздействием на сердце NE. В некоторых случаях нейромедиатором является моноамин, отличный от NE.

В некоторых вариантах осуществления нейромедиатором является NE. Применение визуализирующего средства, которое нацелено на NET, позволяет визуализацию расположения, концентрации, плотности и/или распределения NET и также может быть применено для установки изменений NET во времени, например, получением первого изображения NET у субъекта или части тела субъекта; получение последующего изображения NET субъекта или части тела субъекта и сравнение первого и последующего изображений. Различия между изображениями могут обеспечить информацию об изменениях состояния NET у субъекта или части тела субъекта. Изменения в параметре NET (например, расположение, плотность, концентрация и/или распределение) со временем может быть оценена и сравнена с приступом, прогрессированием и/или рецидивом заболевания. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает введение дозы фармацевтически приемлемой композиции (например, визуализирующего средства-1) субъекту и получение по меньшей мере одного изображения части субъекта, где изображение позволяет оценить и/или обнаружить NET у субъекта. В некоторых случаях обнаружение включает обнаружение уровня (например, концентрации) NET, обнаружение плотности NET, обнаружение функции NET и/или обнаружение локализации NET.

В некоторых вариантах осуществления изменения в NET (например, плотность, локализация, концентрация, функция) можно применять для оценки присутствия и/или отсутствия состояния, заболевания и/или расстройства. Например, в некоторых случаях изменения в NET можно применять для оценки сердечной симпатической иннервации и/или миокардиальной симпатической функции у субъекта. Например, увеличение или уменьшение NET концентрации в части субъекта (например, сердце) может показывать сердечную симпатическую иннервацию в этой части субъекта. В некоторых случаях субъекты с ослабленными функциями NET связаны с сердечной недостаточностью и/или быстрой перестройкой миокарда.

В некоторых вариантах осуществления визуализирующее средство, которое нацелено на NET, также можно применять для обнаружения, оценки и/или определения количества притока крови к ткани. Более конкретно, могут быть случаи, в которых уровень визуализирующего средства (или радиоактивность), наблюдаемые в миокарде, снижается относительно нормального или ниже предельной величины. Могут быть различные

причины такого сниженного сигнала, одной из которых может быть сниженный кровоток к и через миокард. Для определения причины субъект может быть изображен с применением различных визуализирующих средств и/или различных методик визуализации, приемлемых для выявления кровотока. Сравнение изображений, полученных с применением различных способов, может показывать, что из снижения или отсутствия сигнала от визуализирующего средства, которое нацелено на NET, свойственно для кровотока скорее для различия в уровне, активности NET и подобном. В других вариантах осуществления настоящего изобретения миокард может быть изображен периодически, например, непосредственно после введения визуализирующего средства, для обнаружения движения визуализирующего средства в сердце. Такие последовательные изображения могут давать информацию о кровотоке через сердце. Последние изображения также получают как эти обнаружения более стабильного состояния кровотока в и из сердца, а также задержки крови в сердце. Таким образом, изменения в общем, местном или регионарном кровотоке могут отличаться от местных или регионарных изменений в плотности, локализации, концентрации и функции NET, как описано выше. В некоторых вариантах осуществления визуализирующее средство, которое нацелено на NET, применяют для оценки способности терапевтического средства и/или лечения модифицировать NET. Например, изображения, полученные от субъекта, которому вводили визуализирующее средство, включая без ограничения, визуализирующее средство-1 перед терапевтическим лечением, могут быть сравнены с изображениями, полученными от того же субъекта после терапевтического лечения субъекта, для определения действовало ли лечение на расположение, концентрацию и/или плотность NET у субъекта. Аналогично, изображения в разное время и/или перед и после лечения можно применять для обнаружения изменений в NET у субъекта во времени и/или при лечении.

В некоторых аспектах получают общие изображения (например, общие изображения NET), и в других аспектах настоящего изобретения получают регионарные изображения (например, регионарные изображения NET) после введения визуализирующего средства, нацеленного на NET, где общее изображение является изображением всех или главным образом всего органа (например, сердца, почки, поджелудочной железы), и регионарное изображение является изображением только части органа. Изображения можно получить с применением системы сбора изображений, такой как PET система, SPECT система, или любыми другими приемлемыми системами визуализации.

В некоторых вариантах осуществления изображения можно получить за отдельный временной интервал, и в других вариантах осуществления они могут быть отображены как ряд изображений с одинаковыми или различными длительностями получения, начиная или в момент введения, или в более позднее время.

В некоторых вариантах осуществления обеспечивают способы диагностики или оценки в диагностике заболевания или состояния, оценивание эффективности лечения заболевания или болезни или визуализацию субъекта с известным или предполагаемым сердечно-сосудистым заболеванием или состоянием, изменяющей симпатические иннервации. Сердечно-сосудистое заболевание может быть любым заболеванием сердца или другого органа или ткани, снабженной сосудистой системой. Сосудистая система включает коронарные артерии и все периферические артерии, снабжающие периферическую сосудистую систему и головной мозг, а также вены, артериолы, венулы и капилляры. В случае, когда иннервация сердца может быть рассмотрена, нарушения в иннервации сердца вовлечены в патофизиологию различных заболеваний сердца, включая внезапную сердечную смерть, застойную сердечную недостаточность,

диабетическую автономную невропатию, ишемию миокарда и аритмию сердца. Другие неограничивающие примеры сердечно-сосудистых заболеваний сердца включают заболевания, такие как заболевание коронарной артерии, инфаркт миокарда, ишемия миокарда, стенокардия, застойная сердечная недостаточность, кардиомиопатия (врожденная или приобретенная), аритмия или клапанный порок сердца. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, применимы для контроля и измерения иннервации сердца. Например, способ, описанный в настоящем документе, может определять присутствие или отсутствие иннервации сердца. Состояния сердца могут включать поражение, не только спровоцированное заболеванием, но и полученное в результате повреждения, например, травматического повреждения, хирургического повреждения. Способы, описанные в настоящем документе, можно применять в некоторых вариантах осуществления для определения общих или регионарных изменений в сердечной симпатической иннервации.

В некоторых случаях субъект, которому визуализирующее средство настоящего изобретения можно вводить, может иметь признаки или симптомы, напоминающие заболевание или состояние, связанное с нарушениями иннервации сердца. В некоторых случаях применение визуализирующего средства может быть применено для диагностики ранних заболеваний или предболезненных состояний, что указывает на то, что субъект подвергается повышенному риску заболевания. Способы визуализации, описанные в настоящем документе, можно применять для обнаружения иннервации сердца у субъектов уже диагностированных как имеющие заболевание или состояние, связанное с нарушениями иннервации сердца, или у субъектов, которые не имеют историю или диагноз такого заболевания или состояния. В других случаях способы можно применять для получения измерений, которые обеспечивают диагноз или способствуют обеспечению диагноза заболевания или состояния, связанного с нарушениями иннервации сердца. В некоторых случаях субъект может быть уже подвергнут терапии лекарственными средствами заболевания или состояния, связанного с нарушениями иннервации сердца, хотя в других случаях субъект могут не подвергать терапии заболевания или состояния, связанного с нарушениями иннервации сердца. В некоторых вариантах осуществления способ можно применять для оценки эффективности лечения заболевания или состояния. Например, сердце можно изобразить с применением контрастных/визуализирующих средств, описанных в настоящем документе, перед, во время и/или после лечения состояния, поражающего сердце субъекта. Такая визуализация может быть применена для оценки заболевания или состояния и помогать в выборе режима лечения, например, терапии, операции, медикаменты для субъекта.

В некоторых вариантах осуществления соединение настоящего изобретения применять для выявления присутствия или отсутствия опухоли у субъекта. В некоторых вариантах осуществления опухолью является экспрессирующая NET опухоль. В некоторых вариантах осуществления визуализирующее средство настоящего изобретения применяют для выявления ответа на терапию опухоли у субъекта. Способы выявления присутствия опухоли и/или выявления ответа на терапию опухоли у субъекта могут следовать за одинаковыми или подобными способами, как описано для способов визуализации субъекта.

В некоторых вариантах осуществления визуализирующее средство настоящего изобретения (например, визуализирующее средство-1) применяют как визуализирующее средство в комбинации с позитронно-эмиссионной томографией (PET) или с другими способами визуализации, включая без ограничения визуализацию с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (SPECT). В некоторых случаях

РЕТ - визуализацию можно применять в визуализации симпатических нейронов сердца у субъекта после введения визуализирующего средства-1 субъекту. Например, визуализирующее средство-1 может быть введено субъекту и визуализировано у субъекта с применением РЕТ. Как будет понятно специалистам в данной области техники, РЕТ является неинвазивной техникой, которая позволяет получать последовательные изображения и измерения у отдельного субъекта за период времени. Применяемая РЕТ - визуализация может выполняться с применением известных систем, способов и/или устройств. В некоторых вариантах осуществления РЕТ - визуализация выполняется с применением системы визуализации сердца. Система визуализации сердца может включать функциональное наполнение РЕТ -визуализации; и контрольный блок сконфигурирован для приведения в действие визуализационного функционального наполнения для исполнения процедуры РЕТ -визуализации на интересующей части субъекта перед, во время и/или после введения визуализирующего средства-1 субъекту. В некоторых случаях контрольный блок сконфигурирован для приведения в действие визуализационного функционального наполнения для исполнения процедуры РЕТ -визуализации. Контрольный блок может включать компьютерную систему и/или программное обеспечение. В этом случае компьютерная система может быть запрограммирована или сконфигурирована для выполнения требуемых способов для получения и/или анализа изображений. Также система может включать устройство хранения данных, которое считывается машиной, включая набор инструкций, выполняемых машиной для исполнения требуемых способов получения и/или анализа изображений.

Системы визуализации (например, системы визуализации сердца) и их компоненты будут известны специалистам в данной области техники. Многие системы визуализации и компоненты (например, камеры, программное обеспечение анализа изображений) известны и коммерчески доступны, например, сканер Siemens Biograph-64 или другие сканеры, приемлемые для визуализации. В некоторых вариантах осуществления данные изображения получены в форме списка, и такие данные списка можно применять для получения статических, динамических или синхронизированных изображений.

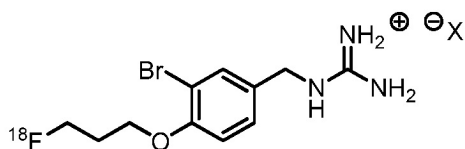
Подходящий период времени для получения изображений может определить специалист в данной области техники и может варьировать в зависимости от системы визуализации сердца, визуализирующего средства (например, вводимого количества, композиции визуализирующего средства, характеристик субъекта, интересующей зоны). Как применяется в данном документе «период получения изображений» или «период отбора изображений» может быть периодом времени для получения отдельного сплошного изображения и/или может быть периодом, за который получают одно или несколько отдельных дискретных изображений. Таким образом, период отбора изображений может быть периодом, за который получают одно или несколько изображений одной или нескольких частей тела субъекта.

Выражению «форма списка», как применяется в данном документе, дается его обычное значение в данной области. Относительно РЕТ, форма списка представляет собой форму, в которой данные, которые применяются для получения РЕТ -изображения, можно собрать вначале. В форме списка каждое из или часть совпадающих событий (т.е. каждая часть обнаруженных пар фотонов) образует вводимые данные в списке событий. Каждые вводимые данные включают различную информацию, включая без ограничения, которую были задействованы индикаторы, энергия обнаруженных фотонов, время обнаружение, и/или есть ли указатель кардиосинхронизации. Информацию можно превратить в одно или несколько изображений способом

редискретизации и/или гистограммы, в которой все или часть событий для каждой пары индикаторов суммируются с последующим полученным набором проекций (например, в форме синограммы, где для каждой операции отсечения по плоскости каждая горизонтальная линия в синограмме представляет проекции для совпадений при данном угле). Форма списка может быть сравнима с “формой гистограммы”, в которой суммирования завершены во время отбора, таким образом единственными исходными данными является синограмма. В некоторых вариантах осуществления форма гистограммы может быть задействована.

В некоторых вариантах осуществления период отбора изображений после введения визуализирующего средства-1 субъекту может быть от около 0 секунд до около 60 минут, от около 1 минуты до около 30 минут, от около 5 минут до около 20 минут, или по меньшей мере около 1 минуты, по меньшей мере около 3 минут, по меньшей мере около 5 минут, по меньшей мере около 6 минут, по меньшей мере около 7 минут, по меньшей мере около 8 минут, по меньшей мере около 9 минут, по меньшей мере около 10 минут, по меньшей мере около 15 минут, по меньшей мере около 20 минут, по меньшей мере около 30 минут, по меньшей мере около 45 минут, по меньшей мере около 60 минут, по меньшей мере около 90 минут, по меньшей мере около 2 часов, по меньшей мере около 3 часов, по меньшей мере около 4 часов, по меньшей мере около 5 часов или больше. В некоторых вариантах осуществления период отбора изображений может начинаться перед введением визуализирующего средства-1 субъекту. Например, период отбора изображений может начинаться за более чем около 10 минут, около 5 минут, около 4 минут, около 3 минут, около 2 минут, около 1 минуты, около 0 минут перед введением визуализирующего средства-1 субъекту. В некоторых вариантах осуществления визуализация может быть непрерывной за период времени визуализации, или изображения можно получить в интервалы, такие как в периодической или синхронизированной визуализации.

В некоторых вариантах осуществления визуализирующее средство настоящего изобретения (например, визуализирующее средство-1) обеспечивают в этаноле/аскорбиновой кислоте. В некоторых вариантах осуществления визуализирующее средство настоящего изобретения (например, визуализирующее средство-1) обеспечивают как композицию, содержащую этанол, аскорбиновую кислоту (например, натрия аскорбат) и воду. В некоторых случаях композиция включает менее чем около 20 вес.% этанола, менее чем около 15 вес.% этанола, менее чем около 10 вес.% этанола, менее чем около 8 вес.% этанола, менее чем около 6 вес.% этанола, менее чем около 5 вес.% этанола, менее чем около 4 вес.% этанола, менее чем около 3 вес.% этанола или меньше этанола. В некоторых случаях композиция включает менее чем около 100 мг/мл, менее чем около 75 мг/мл, менее чем около 60 мг/мл, менее чем около 50 мг/мл, менее чем около 40 мг/мл, менее чем около 30 мг/мл, менее чем около 20 мг/мл, менее чем около 10 мг/мл или меньше аскорбиновой кислоты (например, натрия аскорбата) в воде. Неограничивающий, примерный состав визуализирующего средства-1 включает около 5 вес.% этанола и около 50 мг/мл аскорбиновой кислоты. В конкретном неограничивающем варианте осуществления соединение, характеризующееся формулой (VI) или (VII), обеспечивают в виде раствора в воде, содержащего менее чем около 5 вес.% этанола и менее чем около 50 мг/мл натрия аскорбата в воде. Как будет понятно специалистам в данной области техники, в присутствии аскорбиновой кислоты, по меньшей мере, часть визуализирующего средства-1 может присутствовать в виде аскорбатной соли, такой как визуализирующее средство-1 с формулой:



где X^- представляет собой аскорбат.

Дополнительные компоненты композиции, содержащей визуализирующее средство настоящего изобретения (например, визуализирующее средство-1), можно выбрать в зависимости от принципа введения субъекту. Различные принципы введения будут известны специалисту в данной области техники, которые эффективно доставляют фармакологические средства настоящего изобретения к желаемой ткани, клетке, органу или телесной жидкости. В некоторых вариантах осуществления визуализирующее средство настоящего изобретения (например, визуализирующее средство-1) вводят внутривенно (например, внутривенной болюсной инъекцией) с применением способов, известных специалистам в данной области техники. Как используется в данном документе, доза, которую «вводят субъекту», означает количество визуализирующего средства, например, визуализирующего средства-1, которая входит в тело субъекта.

В некоторых вариантах осуществления объем вводимого визуализирующего средства может быть от 0 до около 3 мл, от около 3 мл до около 5 мл или от около 5 мл до около 10 мл.

В некоторых вариантах осуществления вследствие факторов, таких как частичное удерживание визуализирующего средства, такого как визуализирующее средство-1, в шприц, трубку-переходник, иголки или другое оборудование, применяемое для введения визуализирующего средства субъекту, количество визуализирующего средства, такого как визуализирующее средство-1, которое измеряют или определяют как находящееся в шприце или другом оборудовании, приготовленном для введения, может быть больше, чем количество в дозе, которую вводят субъекту. В некоторых вариантах осуществления за инъекцией визуализирующего средства следует промывная инъекция физиологического раствора субъекту, с применением одинаковых трубок-переходников, игловок, портов и др., применяемых для введения визуализирующего средства.

Промывку можно выполнять немедленно после введения визуализирующего средства-1 или через около 1 мин, около 2 мин, около 3 мин, около 5 мин или более после введения. В некоторых вариантах осуществления промывку можно выполнять от 0 до 10 секунд, от 10 секунд до 25 секунд или от 25 секунд до 60 секунд.

Объем физиологического раствора или другого средства для промывки может быть до около 5 мл, около 6 мл, около 7 мл, около 8 мл, около 9 мл, около 10 мл, около 15 мл, около 20 мл или больше. Как будет понятно специалистам в данной области техники, в вариантах осуществления, где визуализирующее средство-1 вводят с применением шприца или другого контейнера, установленное количество визуализирующего средства-1, введенного субъекту, может быть откорректировано для любого визуализирующего средства-1, которое находится в контейнере. Например, количество радиоактивности, остающееся в контейнере, и трубке-переходнике и иголке или инструменте доставки, которое переносит визуализирующее средство из контейнера и субъекту, можно определить после того, как визуализирующее средство ввели субъекту, и различие между начальным количеством радиоактивности и количеством, остающимся после введения, указывает количество, которое было доставлено субъекту. В некоторых случаях контейнер или инъекционное устройство (например, катетер, шприц) может быть промыто раствором (например, физиологическим раствором) после введения

визуализирующего средства-1.

Композиция визуализирующего средства настоящего изобретения (например, визуализирующего средства-1) для инъекции может быть получена в шприце для инъекции. Визуализирующие средства могут быть получены в радиофармацевтических учреждениях (например, с применением способов, описанных в настоящем документе) и/или в РЕТ - производственном центре и предоставлены специалисту в области медицины для введения. Доза визуализирующего средства-1 может быть разбавлена физиологическим раствором (например, как описано в настоящем документе), если необходимо получить практический объем дозы. Например, если активная концентрация визуализирующего средства-1 высока настолько, что только около 0,1 мл необходимо для подходящей дозы для субъекта, раствор можно разбавить, например, стерильным физиологическим раствором, так, что шприц содержит от около 0,5 мл до около 6 мл или больше мл раствора визуализирующего средства-1 для введения. В некоторых вариантах осуществления инъекционный объем для визуализирующего средства-1 находится от около 0,5 до около 5 мл, от около 1 до около 4 мл, от около 2 до около 3 мл, по меньшей мере около 0,5 мл, около 1 мл, около 2 мл, около 3 мл, около 4 мл, около 5 мл, около 6 мл, около 7 мл, около 8 мл, около 9 мл, около 10 мл или больше. Специалист в данной области признает как разбавить визуализирующее средство-1 для получения достаточного объема дозы для введения. В некоторых аспектах визуализирующее средство-1 обеспечивают в контейнере, таком как пузырек, бутылочка или шприц, и может быть перенесено, при необходимости, в приемлемый контейнер, такой как шприц для введения.

Компоненты композиции, включающей визуализирующее средство настоящего изобретения (например, визуализирующее средство-1), можно выбрать в зависимости от формы введения субъекту. Различные формы введения, которые эффективно доставляют визуализирующие средства настоящего изобретения к желаемой ткани, клетке, органу или телесной жидкости, будут известны специалисту в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления визуализирующее средство вводят внутривенно (например, внутривенной болюсной инъекцией) с применением способов, известных специалистам в данной области техники.

Применимой дозировкой визуализирующего средства, которое необходимо ввести, и конкретный вид введения будет варьировать в зависимости от таких факторов как возраст, вес и конкретная часть тела, которую необходимо изобразить, а также конкретного применяемого визуализирующего средства, предполагаемого диагностического применения и формы состава, например, суспензии, эмульсии, микросферы, липосомы или подобного, как описано в настоящем документе, и как будет очевидно специалистам в данной области техники.

В одном варианте осуществления визуализирующее средство-1 вводят внутривенной инъекцией, обычно в физиологическом растворе, с дозой от около 0,1 до около 20 мКи (и все комбинации и подкомбинации диапазонов дозировок и конкретных дозировок, указанных выше и как описано ниже), или с дозой от около 0,5 до около 14 мКи. Визуализацию выполняют с применением техник, хорошо известных специалисту в данной области техники и/или как описанные в настоящем документе.

На основе изучения дозировок желаемая максимальная доза, вводимая субъекту, может быть выявлена на основе количества визуализирующего средства настоящего изобретения (например, визуализирующего средства-1), которое ограничивает дозу радиации до около 5 бэр, в важный орган (например, мочевого пузыря) и/или около 1 бэр эффективной дозы (ED) или меньше, как будет понятно специалистам в данной

области техники. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вводимая максимальная желаемая доза или общее количество визуализирующего средства-1 составляет от около 8 мКи до около 13 мКи. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вводимая максимальная желаемая доза или общее количество визуализирующего средства-1 составляет от около 10 мКи до около 13 мКи. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вводимая максимальная желаемая доза или общее количество визуализирующего средства-1 составляет от около 8 мКи до около 10 мКи. В некоторых вариантах осуществления желаемая доза может быть меньше чем или равная около 15 мКи, меньше чем или равная около 14 мКи, меньше чем или равная около 13 мКи, меньше чем или равная около 12 мКи, меньше чем или равная около 11 мКи или меньше чем или равная около 10 мКи за период времени до около 10 минут, около 30 минут, около 1 часа, около 2 часов, около 6 часов, около 12 часов, около 24 часов или около 48 часов. В некоторых вариантах осуществления максимальная доза визуализирующего средства-1, вводимого субъекту, может быть меньше чем около 14 мкг на около 50 кг веса тела в день. Так в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения максимальная доза композиции, содержащей визуализирующее средство-1, вводимая субъекту, может быть меньше чем около 0,28 мкг визуализирующего средства-1 на кг веса тела в день.

В некоторых вариантах осуществления общее количество визуализирующего средства-1, вводимого субъекту, составляет от около 0,1 мКи до около 30 мКи или от около 0,5 мКи до около 20 мКи. В некоторых вариантах осуществления общее количество визуализирующего средства-1, вводимого субъекту, меньше чем или равно около 50 мКи, меньше чем или равно около 40 мКи, меньше чем или равно около 30 мКи, меньше чем или равно около 20 мКи, меньше чем или равно около 18 мКи, меньше чем или равно около 16 мКи, меньше чем или равно около 15 мКи, меньше чем или равно около 14 мКи, меньше чем или равно около 13 мКи, меньше чем или равно около 12 мКи, меньше чем или равно около 10 мКи, меньше чем или равно около 8 мКи, меньше чем или равно около 6 мКи, меньше чем или равно около 4 мКи, меньше чем или равно около 2 мКи, меньше чем или равно около 1 мКи или меньше чем или равно около 0,5 мКи. Общее вводимое количество можно определить на основе единичной дозы или многократных доз, вводимых субъекту в период времени не более чем или по меньшей мере около 30 секунд, около 1 минуты, около 10 минут, около 30 минут, около 1 часа, около 2 часов, около 6 часов, около 12 часов, около 24 часов, около 48 часов или около 1 недели.

В некоторых аспектах настоящего изобретения от около 10 до около 13 мКи или от около 8 до около 10 мКи визуализирующего средства-1 вводят субъекту, и первый период отбора изображений начинается в момент введения (например, инъекции) или начинается в более чем за около 0 минут, около 1 минуту, около 2 минут, около 3 минут, около 4 минут, около 5 минут перед введением визуализирующего средства-1. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения первая визуализация продолжается в течение по меньшей мере около 5 минут, около 10 минут, около 15 минут, около 30 минут, около 45 минут, около 60 минут, около 75 минут, около 90 минут, около 105 минут, около 120 минут или дольше. За первым периодом визуализации субъект можно подвергать одному или нескольким дополнительным периодам отбора изображений за время около 1, около 2, около 3, около 4, около 5, около 6 или больше часов после введения визуализирующего средства-1. Один или несколько дополнительных периодов отбора изображений могут иметь продолжительность от около 3 до около 40 минут, от около 5 до около 30 минут, от около 7 до около 20 минут,

от около 9 до около 15 минут и могут быть в течение около 10 минут. Субъект в некоторых вариантах осуществления можно повторно подвергать дополнительной визуализации один, два или три или более раз, вслед за первой инъекцией визуализирующего средства-1, где можно ввести вторую, третью или больше инъекций визуализирующего средства-1. Неограничивающий пример способа введения и отбора изображений визуализирующего средства-1 для субъекта включает инъекцию от около 10 до около 13 мКи или от около 8 до около 10 мКи визуализирующего средства-1 субъекту, с отбором изображений, начинающимся за менее чем около 10 минут перед инъектированием и продолжающимся в течение около 60 минут. В некоторых вариантах осуществления субъект подвергают дополнительному отбору изображений в течение около 10 минут, или в течение около 20 минут, или в течение около 30 минут, или в течение около 40 минут, или в течение около 50 минут, или в течение около 60 минут, около одного часа, или около двух часов, или около 3 часов, или около 4 часов, и около 4 часов, или около 5 часов, или около 6 часов, или около 7 часов, или около 8 часов после инъектирования визуализирующего средства-1.

В некоторых вариантах осуществления испытания можно также проводить с применением средства, приспособленного для кровотока в ткани с применением способов, известных специалистам в данной области техники. Изображения из этих испытаний можно затем применять для разграничения нарушений, обнаруженных на изображениях от, например, средства-1, вследствие изменений в NET, от таких вследствие изменений общего, регионарного или местного кровотока.

Примерные кассеты и реакционные системы

В некоторых вариантах осуществления системы, способы, наборы и кассеты обеспечивают для синтеза визуализирующего средства настоящего изобретения (например, визуализирующего средства-1). В некоторых вариантах осуществления визуализирующее средство можно получить с применением автоматизированной реакционной системы, содержащей не подлежащие возврату или одноразового использования кассеты. Кассета может содержать все нерадиоактивные реагенты, растворители, трубки-переходники, клапаны, реакционные сосуды и другие аппараты и/или компоненты, необходимые для выполнения получения заданной партии визуализирующего средства. Кассета позволяет реакционной системе иметь подвижность для получения множества различных визуализирующих средств с минимальным риском вторичного загрязнения простой сменой кассеты. Под выражением «кассета» подразумевается часть аппарата, предназначенная для того, чтобы быть сменной и взаимозаменяемой на автоматизированных реакционных системах таким образом, что механическое движение подвижных частей автоматизированной реакционной системы контролирует работу кассеты с внешней стороны кассеты, т.е. снаружи. В определенных вариантах осуществления кассета включает линейное расположение клапанов, каждый соединен с портом, к которому различные реагенты, картриджи, шприцы и/или пробирки можно присоединить или проколом иглой закрытой мембраной пробирки, или газонепроницаемыми стыковочными соединениями. Каждый клапан может иметь соединение выступ-впадина, которое сопряжено с соответствующим подвижным манипулятором автоматизированного синтезирующего устройства. Вращение наружу манипулятора может контролировать открытие или закрытие клапана, когда кассета присоединена к автоматизированной реакционной системе. Дополнительные движущиеся части автоматизированной реакционной системы предназначены для зажима на наконечниках поршня шприца, и таким образом поднимает или опускает цилиндры шприцов. Автоматизированная реакционная система может также включать регулятор

и один или несколько регулируемых клапанов в электрической связи с регулятором. Автоматизированная реакционная система может также включать дополнительные сосуды, клапаны, датчики, нагреватели, герметизирующие элементы и др., в электрической связи с регулятором. Автоматизированная реакционная система может управляться регулятором с применением приемлемого программного обеспечения для контроля открытий и закрытий клапанов, нагрева, охлаждения, уровней давления, перемещения жидкости, скорости потока и др. Автоматизированная реакционная система может необязательно включать компьютерную операционную систему, программное обеспечение, регулировки и др., или другие компоненты. Кроме того, автоматизированная реакционная система может содержать крепление для кассеты.

Примеры автоматизированных реакционных систем (например, нуклеофильная реакционная система) включают, но не ограничиваясь, систему синтеза Explora GN или RN (Siemens Medical Solutions USA, Inc.), системе синтеза GE-Tracerlab-MX (GE Healthcare), систему синтеза Eckert & Zeigler Modular-Lab и др., которые широко доступны в промышленных предприятиях PET.

Автоматизированные реакционные системы могут выполнять множество стадий, как показано на Фигуре 2, включая без ограничения обеспечение частиц фторида ^{18}F и предшественника визуализирующего средства, необязательно в растворе (например, как описано в настоящем документе, например, предшественник визуализирующего средства-1 в ацетонитриле), реакцию радиомечения (например, реакция частиц ^{18}F и предшественника визуализирующего средства для получения визуализирующего средства), необязательно в модуле синтеза, очистку (например, путем препаративной HPLC), обмена растворителя (например, посредством SepPak), асептическую фильтрацию и высвобождение в контейнер.

В некоторых вариантах осуществления автоматизированная реакционная система может применять кассету, содержащую реакционный модуль в жидкостном соединении с модулем очистки и/или модулем составления. Фигуры 3 и 4 показывают схематическое представление кассет в соединении с примерными реакционными системами синтеза визуализирующего средства, включающими реакционный модуль, модуль очистки и/или модуль составления. Фигура 5 показывает схематическое представление примерной реакционной системы синтеза визуализирующего средства, включающей реакционный модуль. Например, реакционный модуль может содержать реакционную камеру, в которой проводят превращение предшественника визуализирующего средства в визуализирующее средство. Реакционный модуль может включать источник частиц фторида (например, ^{18}F), источник предшественника визуализирующего средства, источник реагента (например, соль) и другие источники дополнительных компонентов, таких как растворители, каждый из которых может необязательно быть жидкостно связанный с реакционной камерой. Реакционный модуль может также содержать анионнообменную колонну для очистки частиц фторида перед входом в реакционную камеру.

После реакции полученный продукт-визуализирующее средство перемещают из реакционного модуля в модуль очистки для дальнейшей переработки, обработки и/или очистки. Модуль очистки может содержать, например, колонну (например, HPLC колонну) жидкостно соединенную с одним или несколькими источниками растворителей, которые применяют как элюенты. Модуль очистки может также включать источник стабилизирующего средства (например, аскорбиновую кислоту или ее соль), который можно добавить к визуализирующему средству после очистки (например, путем HPLC).

Очищенное визуализирующее средство затем перемещают в модуль составления, где можно выполнять дополнительную очистку и составление. Модуль составления может содержать C-18 колонну для обмена растворителей и/или фильтр для асептического фильтрования.

5 В другом варианте осуществления кассета включает реакционный модуль и модуль составления. Реакционный модуль настоящего изобретения может содержать источник ^{18}F , анионный обмен для удаления непрореагировавшего $[\text{}^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$, источник аммониевой соли, источник для разбавителя для ^{18}F , источник для предшественника
 10 визуализирующего средства (например, предшественника визуализирующего средства-1, показанного на Фигуре 1 или другого предшественника визуализирующего средства), источник для разбавителя $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ для реакционной смеси, реакционный сосуд для реакции ^{18}F и предшественника визуализирующего средства, экстракционную колонну для твердой фазы (например, C18 колонну или другую приемлемую колонну) в
 15 жидкостной связи с реакционным сосудом. Анионнообменная колонна включает твердый сорбент для адсорбции ^{18}F . Непрореагировавший $[\text{}^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ и остаточные примеси реакции проходят через матрицу из катионной смолы без адсорбции на сорбенте. Реакционный модуль также содержит источник промывных растворов в жидкостной
 20 связи с анионнообменной колонной для обеспечения промывных растворов для элюирования ^{18}F из сорбента и содержит источник элюента (например, как $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ или другой приемлемый элюент, содержащий соль) в жидкостной связи с анионнообменной колонной для элюирования продукта-визуализирующего средства из сорбента. Реакционный модуль может также содержать источник разбавителя для
 25 элюированного ^{18}F .

Модуль составления аппарата настоящего изобретения может быть в жидкостной связи с реакционным модулем и может содержать картридж твердофазной экстракции, который содержит твердый сорбент (например, C-18 или другой приемлемый сорбент)
 30 для адсорбции разбавленного визуализирующего средства, источника промывных растворов (например, содержащих аскорбиновую кислоту, ее соль или другой приемлемый промывной раствор) в жидкостной связи с картриджем твердофазной экстракции для обеспечения промывных растворов для отмывки от любых оставшихся примесей на сорбенте и источник элюирующей жидкости (например, этанол/ H_2O или
 35 другая приемлемая элюирующая жидкость) в жидкостной связи с картриджем твердофазной экстракции для элюирования продукта-визуализирующего средства из сорбента. Модуль составления может также содержать источник разбавителя (например, включающего аскорбиновую кислоту, ее соль или другой приемлемый разбавитель) для разбавления элюированного визуализирующего средства. Модуль составления
 40 может также быть в жидкостной связи со стерилизующим фильтром (например, Millipore Millex GV PVDF стерилизующим фильтром или другим приемлемым стерилизующим фильтром).

В некоторых вариантах осуществления общая процедура синтеза визуализирующего средства настоящего изобретения (например, визуализирующего средства-1) с
 45 применением автоматизированного модуля синтеза является следующей. Частицы $[\text{}^{18}\text{F}]$ -фторида (например, в водном растворе) обеспечивают для модуля синтеза. В некоторых случаях частицы фторида (например, в водном растворе) фильтруют через

анионнообменную колонну для удаления непрореагировавшего $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$, где частицы $[^{18}\text{F}]$ - фторида остаются в матрице катионной смолы. Колонну промывают раствором (например, водного основания) для элюирования частиц $[^{18}\text{F}]$ - фторида в реакционный
 5 сосуд. Полученный раствор разбавляют (например, с MeCN) и затем концентрируют досуха (например, с применением повышенной температуры и пониженного давления). Полученный материал подвергают действию раствора предшественника визуализирующего средства (например, предшественника визуализирующего средства-
 10 1), необязательно в присутствии одного или нескольких реагентов (например, активирующего средства). Раствор необязательно нагревают в течение периода времени (например, до 90-110°C и выдерживают 5-15 мин), затем охлаждают. Раствор выпаривают досуха (например, с применением повышенной температуры и/или пониженного давления) и затем восстанавливают в восстановительном растворе (например, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$), с последующей очисткой (например, посредством HPLC на
 15 колонке Agilent BONUS-RP) с применением выбранного элюента (например, раствор NH_4HCO_2 в $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$). Продукт собирают, необязательно разбавляют (например, раствором аскорбиновой кислоты), затем переносят в модуль составления.

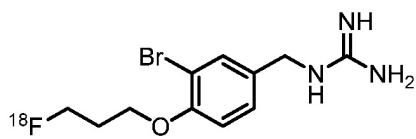
В конкретном варианте осуществления кассету обеспечивают для применения с
 20 автоматизированным модулем синтеза, например, GE TRACERlab MX модуль синтеза. В одном варианте осуществления кассета включает удаляемый стерильный узел коллекторов с формованными запорными кранами, специально разработанный для применения с автоматизированным модулем синтеза (например, GE TRACERlab MX модуль синтеза). Отдельные коллекторы соединены линейным или нелинейным
 25 образом для формирования направленного ряда, который обуславливает путь потока реагентов, применяемых в получении визуализирующего средства (например, визуализирующего средства-1). В некоторых вариантах осуществления основная часть кассеты содержит по меньшей мере один коллектор, содержащий множество позиций коллектора (например, запорных кранов). Например, основная часть может содержать
 30 по меньшей мере один, два, три, четыре или более коллекторов. Кассета может содержать от 1 до 20 позиций коллектора, от 1 до 15 позиций коллектора, от 5 до 20 позиций коллектора, от 5 до 15 позиций коллектора. Каждый коллектор может быть или может не быть симметричным. В одном варианте осуществления основная часть кассеты содержит три пластиковых коллектора, каждый оборудован пятью
 35 стандартными формованными запорными кранами, таким образом имея всего 15 общих позиций коллектора. Отдельные запорные краны оснащены переходниками Люэра для подачи растворителей, реагентов, шприцов, трубок-переходников, необходимых для перемещения газа и жидкости и пр. Запорные краны приспособлены для растворителей и реагентов и могут быть подогнаны пластиковыми клиньями, за которыми
 40 расположены перевернутые перфорированные пробирки, в то время как имеющиеся трубка-переходник и шприцы оснащены втулкой Люэра в соответствии с назначением. В некоторых вариантах осуществления кассета включает линейное размещение множества коллекторов запорных кранов, соединяющих один или несколько компонентов, выбранных из группы, включающей впускное отверстие для газа, картридж анионного обмена, C-18 картридж, шприц, резервуар растворителя,
 45 реакционный сосуд, HPLC -систему, сосуд для сбора, резервуар для раствора аскорбиновой кислоты или ее соли и выпускное отверстие. В некоторых случаях кассета также включает трубки-переходники. В некоторых случаях кассета также включает модуль синтеза визуализирующего средства, где аппарат жидкостно связан с кассетой.

В некоторых случаях аппарат способен выполнять способ синтеза визуализирующего средства, как описано в настоящем документе (например, способ синтеза визуализирующего средства-1).

Неограничивающий пример конфигурации кассеты, которую можно применять для получения визуализирующего средства-1, показан на Фигуре 3. Следующее обеспечивает описание присоединений к каждой из 15 позиций коллектора: 1) соединения Люэра - впуск газа и восстановление [^{18}O]H₂O; 2) картридж анионного обмена - QMA Light; 3) клиновидное соединение - SWFI; 4) шприц - содержащий H₂O и/или MeCN; 5) соединение Люэра - предшественник визуализирующего средства-1; 6) соединение Люэра - реакционный сосуд; 7) HPLC впускное отверстие; 8) соединение Люэра - этанол; 9) соединение Люэра - аскорбиновая кислота; 10) соединение Люэра - сосуд для сбора; 11) соединение Люэра - пробирка конечного продукта; 12) соединение Люэра - впускное отверстие колонны tC18 light Sep Pak; 13) соединение Люэра - выпускное отверстие колонны tC18 light Sep Pak; 14) шприц - содержащий аскорбиновую кислоту; 15) соединения Люэра - реакционный сосуд и выпускная труба. Коллектор один (запорные краны 1-5) соединены с коллектором два (запорные краны 6-10), и коллектор два соединен с коллектором три (запорные краны 11-15) с применением двух втулок Люэра, снабженных коротким отрезком силиконовой трубки. Отдельные соединения коллекторов, переходники Люэра и все силиконовые трубки легкодоступны от коммерческих поставщиков.

Другой неограничивающий пример конфигурации кассеты, которую можно поменять для получения визуализирующего средства-1, показан на Фигуре 4. Следующее обеспечивает описание присоединения к каждой из 15 позиций коллектора: 1) соединения Люэра - впуск газа и восстановление [^{18}O]H₂O; 2) картридж анионного обмена - QMA Light; 3) клиновидное соединение - MeCN; 4) шприц - выпуск; 5) клиновидное соединение - предшественник визуализирующего средства-1 (например, в MeCN); 6) соединение Люэра - реакционный сосуд; 7) HPLC впускное отверстие; 8) клиновидное соединение - аскорбиновая кислота; 9) соединение Люэра - сосуд для сбора; 10) шприц - содержащий этанол и/или SFWI; 11) соединение Люэра - пробирка конечного продукта; 12) клиновидное соединение - H₂O и/или MeCN; 13) клиновидное соединение - аскорбиновая кислота; 14) -шприц - выпуск; 15) соединения Люэра - реакционный сосуд и выпускная труба. Коллектор один (запорные краны 1-5) соединены с коллектором два (запорные краны 6-10) с применением двух втулок Люэра, снабженных коротким отрезком силиконовой трубки. Коллектор два соединен с коллектором три (запорные краны 11-15) с применением tC-18 Sep-Pak[®] и подходящего переходника Люэра. Отдельные соединения коллектора, переходники Люэра и все силиконовые трубки легкодоступны от коммерческих поставщиков.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает кассету для получения визуализирующего средства, характеризующегося формулой:



или его соль, свободное основание и/или фармацевтически приемлемая формула или их комбинация.

Фармацевтические композиции

Как только соединение данного раскрытия (например, соединение формулы (I), (V), (VI), (VII), (IX) или (X)) было приготовлено или получено, его можно скомбинировать с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями для формирования фармацевтической композиции, которая приемлема для введения субъекту, включая человека. Как будет оценено специалистом в данной области техники, наполнители можно выбрать, например, на основе пути введения, как описано ниже, визуализирующего средства, которое вводят, течения времени доставки средства и/или здоровья/состояния субъекта. Фармацевтическая композиция может быть твердой или жидкой.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения и для применения согласно настоящему изобретению могут включать фармацевтически приемлемый наполнитель или носитель. Как применяется в данном документе, выражение «фармацевтически приемлемый наполнитель» или «фармацевтически приемлемый носитель» означает нетоксичный, инертный твердый, полутвердый или жидкий наполнитель, разбавитель, инкапсулирующий материал или вспомогательное вещество состава любого типа.

Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей представляют собой сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как натрия карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и целлюлозы ацетат; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; наполнители, такие как какао-масло и суппозиторные воски; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло; сафлоровое масло; кунжутное масло; оливковое масло; кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; моющие средства, такие как Tween 80; буферные средства, такие как магния гидроксид и алюминия гидроксид; альгиновая кислота; апирогенная вода; изотонический раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; и фосфатные буферные растворы, а также другие нетоксичные совместимые смазывающие вещества, такие как натрия лаурилсульфат и магния стеарат, а также красящие вещества, антиадгезивы, покрывающие средства, подсластители, вкусовые и ароматизирующие средства, консерванты и антиоксиданты могут также присутствовать в композиции, согласно решению составителя.

Фармацевтически приемлемые наполнители включают любые и все растворители, разбавители или другие жидкие среды, вспомогательные вещества дисперсии или суспензии, поверхностно-активные средства, изотонические средства, загустители или эмульгаторы, консерванты, твердые связующие, смазывающие средства и подобное, как подходит конкретной желаемой лекарственной форме. Общие соображения о составлении и/или производстве средств фармацевтических композиций можно найти, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980), и Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, можно получить любым способом, известным в области фармакологии. В общем, такие способы получения включают стадии, дающие соединение настоящего изобретения («активный ингредиент») вместе с носителем и/или одним или несколькими другими вспомогательными ингредиентами, и затем, если необходимо и/или желательно, формования и/или упаковки продукта в желаемую упаковку на одну или несколько доз.

Фармацевтические композиции можно получить, упаковать и/или продавать оптом,

в виде единичной дозы и/или в виде множества единичных доз. Как применяется в данном документе, «единичная доза» является определенным количеством фармацевтической композиции, содержащим предварительно определенное количество активного ингредиента. Количество активного ингредиента обычно равно дозировке активного ингредиента, которое необходимо ввести субъекту и/или удобную фракцию такой дозировки, такую как, например, половина или одна треть такой дозировки.

Относительные количества активного ингредиента, фармацевтически приемлемого наполнителя и/или любых дополнительных ингредиентов в фармацевтической композиции настоящего изобретения будут варьировать в зависимости от идентичности, размера и/или состояния субъекта, которого лечат, и дополнительно зависит от пути, которым вводят композицию. Например, композиция может содержать от 0,1% до 100% (вес/вес) активного ингредиента.

Фармацевтически приемлемые наполнители, применяемые в производстве готовых фармацевтических композиций, включают инертные разбавители, диспергирующие и/или гранулирующие средства, поверхностно-активные средства и/или эмульгаторы, разлагающие средства, связующие средства, консерванты, буферные средства, смазывающие средства и/или масла. Наполнители, такие как какао-масло и суппозиторные воски, красящие средства, покрывающие средства, подсластители, вкусовые и ароматизирующие средства, могут также присутствовать в композиции.

Примерные разбавители включают кальция карбонат, натрия карбонат, кальция фосфат, дикальция фосфат, кальция сульфат, вторичный кислый фосфат кальция, натрия фосфат, лактоза, сахароза, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, каолин, маннит, сорбит, инорзит, натрия хлорид, сухой крахмал, кукурузный крахмал, порошкообразный сахар и их комбинации.

Примерные консерванты включают антиоксиданты, хелатирующие средства, антимикробные консерванты, противогрибковые консерванты, спиртовые консерванты, кислотные консерванты и другие консерванты.

Примерные антиоксиданты включают альфа-токоферол, аскорбиновую кислоту, аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, моноиоглицерин, калия метабисульфит, пропионовую кислоту, пропил галлат, натрия аскорбат, натрия бисульфит, натрия йодид, натрия метабисульфит, натрия нитрит, натрия сульфит и натрия тиосульфат.

Примерные хелатирующие средства включают этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA) и ее соли и гидраты (например, натрия эдетат, динатрия эдетат, тринатрия эдетат, кальция динатрия эдетат, дикалия эдетат и подобное), лимонную кислоту и ее соли и гидраты (например, лимонной кислоты моногидрат), фумаровую кислоту и ее соли и гидраты, яблочную кислоту и ее соли и гидраты, фосфорную кислоту и ее соли и гидраты и винную кислоту и ее соли и гидраты. Примерные противомикробные консерванты включают бензалкония хлорид, бензетония хлорид, бензиловый спирт, бронопол, цетавлон, цетилпиридиния хлорид, хлоргексидин, хлорбутанол, хлоркрезол, хлорксиленол, крезол, этиловый спирт, глицерин, гексетидин, имидмочевину, фенол, феноксиэтанол, фенилэтиловый спирт, фенилртути нитрат, пропиленгликоль и тимеросал.

Примерные противогрибковые консерванты включают бутилпарабен, метилпарабен, этилпарабен, пропилпарабен, бензойную кислоту, гидроксибензойную кислоту, калия бензоат, калия сорбат, натрия бензоат, натрия пропионат и сорбиновую кислоту.

Примерные спиртовые консерванты включают этанол, полиэтиленгликоль, фенол, фенольные соединения, бисфенол, хлорбутанол, гидроксibenзоат и фенилэтиловый

спирт.

Примерные кислотные консерванты включают витамин А, витамин С, витамин Е, бета-каротин, лимонную кислоту, уксусную кислоту, дегидроуксусную кислоту, аскорбиновую кислоту, сорбиновую кислоту и фитиновую кислоту.

5 Другие консерванты включают токоферол, токоферола ацетат, детероксим мезилат, цетримид, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), этилендиамин, натрия лаурилсульфат (SLS), Сульфат эфира натрия лауриловый (SLES), натрия бисульфит, натрия метабисульфит, калия сульфит, калия метабисульфит, Glydant Plus, Phenonip, метилпарабен, Germall 115, Germaben II, Neolone, Kathon и Euxyl.

10 В определенных вариантах осуществления консервант является антиоксидантом. В других вариантах осуществления консервант является хелатирующим средством.

Примерные буферные средства включают цитратные буферные растворы, ацетатные буферные растворы, фосфатные буферные растворы, аммония хлорид, кальция карбонат, кальция хлорид, кальция цитрат, кальция глюбионат, кальция глутептат, кальция
15 глюконат, D-глюконовую кислоту, кальция глицефосфат, кальция лактат, пропионовую кислоту, кальция леулинат, пентановую кислоту, дикальцийортофосфат, фосфорную кислоту, трикальций-фосфат, кальция гидроксид фосфат, калия ацетат, калия хлорид, калия глюконат, смеси калия, дикалий-фосфат, дигидроортокалия фосфат, смеси фосфатов калия, натрия ацетат, натрия бикарбонат, натрия хлорид, натрия цитрат,
20 натрия лактат, динатрий-фосфат, дигидроортонатрия фосфат, смеси фосфатов натрия, трометамин, магния гидроксид, алюминия гидроксид, альгиновую кислоту, апиогенную воду, изотонический раствор, раствор Рингера, этиловый спирт и др. и их комбинации.

Жидкие лекарственные формы для перорального и парентерального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии,
25 сиропы и эликсиры. В дополнение к активным ингредиентам жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно применяемые в уровне техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие средства и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль,
30 диметилформамид, масла (например, хлопковое, арахисовое, кукурузное, из проростков, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофурфуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот сорбита и их смеси. Помимо инертных разбавителей пероральные композиции могут включать вспомогательные средства, такие как смачивающие средства, эмульгаторы и суспендирующие средства,
35 подсластители, вкусовые и ароматизирующие средства. В определенных вариантах осуществления для парентерального введения конъюгаты настоящего изобретения смешивают с солюбилизующими средствами, такими как кремофор, спирты, масла, модифицированные масла, гликоли, полисорбаты, циклодекстрины, полимеры и их комбинации.

40 Инъецируемые препараты, например, стерильные инъецируемые водные или маслянистые суспензии можно составить согласно уровню техники с применением приемлемых диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств. Стерильные инъецируемые препараты могут быть стерильным инъецируемым раствором, суспензией или эмульсией в нетоксичном парентерально приемлемом
45 разбавителе или растворителе, например, как раствор в 1,3-бутандиоле. Среди пригодных сред и растворителей, которые можно применять, находятся вода, раствор Рингера, U.S.P. и изотонический раствор хлорида натрия. Дополнительно, стерильные, жирные масла обычно применяют как растворитель или питательную взвесь. Для этой

цели любое мягкое жирное масло можно применять, включая синтетические моно- или диглицериды. Дополнительно, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, применяют для получения инъекционных лекарственных средств.

Инъецируемые составы могут быть стерилизованными, например, фильтрацией через задерживающий бактерии фильтр или внедрением стерилизующих средств в форме стерильных твердых композиции, которые можно растворить или диспергировать в стерильной воде или другой стерильной инъецируемой среде перед применением.

Приемлемые устройства для применения в доставке внутрикожных фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, включают устройства с короткими иглами, такие как описанные в патентах США №4886499; 5190521; 5328483; 5527288; 4270537; 5015235; 5141496; и 5417662. Внутрикожные композиции можно вводить посредством устройств, которые ограничивают эффективную длину проникновения иглы в кожу, как такие, которые описаны в публикации международной заявки WO 99/34850, и их функциональные эквиваленты. Устройства безыгольного впрыскивания, которые доставляют жидкие вакцины к дерме посредством жидкостного безыгольного инъектора и/или посредством иглки, которая прокалывает роговой слой и дает впрыск, который достигает дермы, приемлемы. Устройства безыгольного впрыскивания описаны, например, в патентах США №5480381; 5599302; 5334144; 5993412; 5649912; 5569189; 5704911; 5383851; 5893397; 5466220; 5339163; 5312335; 5503627; 5064413; 5520639; 4596556; 4790824; 4941880; 4940460; и публикациях международных заявок WO 97/37705 и WO 97/13537. Баллистические системы доставки порошка/частиц, которые применяют сжатый газ для разгона вакцины в порошкообразной форме через внешние слои кожи к дерме, приемлемы. Альтернативно или дополнительно, обычные шприцы можно применять в классическом способе манту внутрикожного введения.

Хотя описания фармацевтических композиций, обеспеченные в данном документе, преимущественно направлены на фармацевтические композиции, которые приемлемы для введения людям, понятно специалисту в данной области, что такие композиции в основном приемлемы для введения животным всех видов. Модификации фармацевтических композиций, приемлемых для введения людям с целью предоставить композиции, приемлемые для введения различным животным, хорошо понятно, и специалист в области ветеринарной фармакологии сможет разработать и/или выпустить такие модификации обычным экспериментированием.

Фармацевтические композиции данного изобретения можно вводить людям и/или животным парентерально (например, путем внутривенной, внутримышечной, подкожной или внутрибрюшинной инъекции). Вид введения будет варьировать в зависимости от предполагаемого применения, как хорошо известно в уровне техники.

Наборы

Обеспеченные системы, способы, наборы и/или кассеты, содержащие визуализирующее средство или предшественник визуализирующего средства, как описано в настоящем документе, или их композицию и/или для получения визуализирующего средства (например, визуализирующего средства-1). В некоторых вариантах осуществления обеспечены наборы для введения визуализирующего средства (например, визуализирующего средства-1). В некоторых случаях композиция, обеспеченная с набором, может быть применена для или в получении визуализирующего средства для выявления, визуализации и/или контроля расстройства или состояния. Наборы настоящего изобретения могут включать, например, контейнер, содержащий визуализирующее средство или предшественник визуализирующего средства и инструкцию по применению. Наборы могут содержать стерильный апиrogenный, состав,

содержащий предварительно определенное количество визуализирующего средства или предшественника визуализирующего средства и необязательно другие компоненты. Контейнер, который можно применять совместно с визуализирующим средством (например, визуализирующим средством-1), например, для доставки и/или введения визуализирующего средства субъекту, может быть шприцом, бутылочкой, пробиркой или трубкой-переходником. Инструкции в наборе настоящего изобретения могут относиться к способам синтеза визуализирующего средства или предшественника визуализирующего средства, способам разбавления визуализирующего средства или предшественника визуализирующего средства, способам введения визуализирующего средства субъекту для диагностической визуализации или другие инструкции по применению. Визуализирующее средство или предшественник визуализирующего средства могут быть обеспечены в наборе, и дополнительные получения перед применением могут необязательно включать разбавление визуализирующего средства или предшественника визуализирующего средства для приемлемой концентрации.

В некоторых случаях набор может также включать одну или несколько пробирок, содержащих разбавитель для получения композиции визуализирующего средства (например, визуализирующего средства-1) для введения субъекту (например, человеку). Пробирка для разбавителя может содержать разбавитель, такой как физиологический раствор или вода, для разбавления визуализирующего средства-1. Например, визуализирующее средство-1 может быть упаковано в набор в готовый для инъектирования состав или может требовать некоторых преобразований или разбавления, тем самым получается конечная композиция/состав для инъекции или инфузии.

Инструкции в наборе настоящего изобретения могут также включать инструкции для введения визуализирующего средства субъекту и могут включать информацию про дозировку, временные интервалы, вызывание напряженного состояния и др. Например, набор может включать визуализирующее средство или предшественник визуализирующего средства, как описано в настоящем документе, совместно с инструкциями описывающие предполагаемое применение и правильное введение средства субъекту. Как применяется в данном документе, «инструкции» могут определять компонент инструкции и/или стимуляцию, и обычно включают письменные инструкции на или связанные с упаковкой настоящего изобретения. Инструкции также могут включать любые устные или электронные инструкции, обеспеченные в любом виде, так что потребитель ясно поймет, что инструкции необходимо соотносить с набором, например, аудиовизуальные (например, видеозапись, DVD), интернет и/или доступные через сеть связи. Письменные инструкции могут быть в форме, установленной государственным органом, регулирующим производство, применение или продажу фармацевтических продуктов, чьи инструкции могут также отражать разрешение органом производства, применение; или продажу для введения человеку. В некоторых случаях инструкции могут включать инструкции по смешиванию конкретного количества разбавителя с конкретным количеством концентрированного раствора визуализирующего средства или твердого препарата визуализирующего средства, таким образом получают конечный состав для инъекции или инфузии, например, так что итоговый раствор находится в приемлемой концентрации для введения субъекту (например, в концентрации, как описано в настоящем документе). Набор может включать весь режим лечения соединения данного изобретения.

Набор может содержать любой или несколько компонентов, описанных в настоящем документе, в одном или нескольких контейнерах. В качестве примера в одном варианте осуществления набор может содержать инструкции по смешиванию одного или

нескольких компонентов набора и/или выделения и смешивания образца и нанесения субъекту. Набор может включать корпус, защищающий средство, описанное в настоящем документе (например, предшественник визуализирующего средства или визуализирующее средство). Средство может быть в форме жидкости, геля или твердого вещества (например, порошка). Средство можно получить стерильно, упаковать в шприц и отгрузить охлажденным. Альтернативно оно может быть помещено в пробирку или другой контейнер для хранения. Второй контейнер может содержать другие средства, полученные стерильно. Альтернативно, набор может включать средство, предварительно смешанное и отгруженное в шприц, пробирку, трубку-переходник или другой контейнер. Набор может иметь один или несколько или все компоненты, требуемые для введения средств субъекту, такие как шприц или внутривенная трубка-переходник иглы и пакет.

Также будет понятно, что контейнеры, содержащие компоненты набора настоящего изобретения, когда контейнер является бутылочкой, пробиркой (например, с мембраной), ампулой, пакетом для инфузии или подобным, могут включать дополнительные указания, такие как обычная маркировка, которая меняет цвет, когда препарат автоклавируют или стерилизуют иным образом. Набор настоящего изобретения может также включать другие компоненты, такие как шприцы, ярлыки, пробирки, трубки-переходники, катетеры, иглы, порт и подобное. В некотором аспекте настоящего изобретения набор может включать отдельный шприц, содержащий визуализирующее средство настоящего изобретения (например, визуализирующее средство-1) достаточно для введения, и в некоторых аспектах настоящего изобретения набор может включать больше одного шприца.

Буферы, применимые в получении визуализирующих средств и наборов, включают, например, фосфатные, цитратные, сульфосалицилатные и ацетатные буферы. Более полный перечень можно найти в Фармакопее США. Вспомогательные вещества для лиофилизации, применимые в получении визуализирующих средств и наборов, включают, например, маннит, лактозу, сорбит, декстран, полимер FICOLL[®] и поливинилпирролидон (PVP). Вспомогательные вещества для стабилизации, применимые в получении визуализирующих средств и наборов, включают, например, аскорбиновую кислоту, цистеин, монотиоглицерин, натрия бисульфит, натрия метабисульфит, гентизиновую кислоту и инозит. Вспомогательные вещества для растворения, применимые в получении визуализирующих средств и наборов, включают, например, этанол, глицерин, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, полиоксиэтилен сорбитан моноолеат, сорбитан моноолеат, полисорбаты, блок-сополимеры поли(оксиэтилен)-поли(оксипропилен)-поли(оксиэтилен) (например, Pluronic[®]) и лецитин. В определенных вариантах осуществления вспомогательные вещества для растворения представляют собой полиэтиленгликоль, циклодекстрины и Pluronic. Бактериостаты, пригодные в получении визуализирующих средств и наборов, включают, например, бензиловый спирт, бензалкония хлорид, хлорбутанол и метил-, пропил- или бутилпарабен.

Определения

Для удобства конкретные термины, используемые в данном описании, примерах и прилагаемой формуле изобретения, перечислены здесь.

Определения конкретных функциональных групп и химических выражений описаны более подробно ниже. Для целей настоящего изобретения химические элементы определены согласно Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed., внутренняя часть обложки, и конкретные функциональные группы

обычно определены как описано в данном документе. Дополнительно, общие принципы органической химии, а также конкретные функциональные фрагменты и реакционность, описаны в «Organic Chemistry», Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, полное содержание которого включено в данный документ посредством ссылки.

Конкретные соединения настоящего изобретения могут существовать в особых геометрических или стереоизомерных формах. Настоящее изобретение предполагает все такие соединения, включая цис- и транс-изомеры, R- и S-энантиомеры, диастереоизомеры, (d)-изомеры, (l)-изомеры, их рацемические смеси и другие их смеси, как попадающие в объем настоящего изобретения. Дополнительные асимметричные атомы углерода могут присутствовать в заместителе, таком как алкильная группа. Все такие изомеры, а также их смеси, предполагаются включенными в настоящее изобретение.

Смеси изомеров, содержащие любое разнообразие соотношений изомеров, можно применять согласно настоящему изобретению. Например, если скомбинированы только два изомера, смеси, содержащие 50:50, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10, 95:5, 96:4, 97:3, 98:2, 99:1 или 100:0 соотношения изомеров, все охвачены настоящим изобретением.

Специалисты в данной области техники легко оценят, что аналогичные соотношения предусмотрены для большинства комплексных смесей изомеров.

Если, например, конкретный энантиомер соединения настоящего изобретения желаем, его можно получить асимметрическим синтезом или путем получения с хиральным вспомогательным веществом, где полученную смесь диастереоизомеров отделяют и вспомогательную группу расщепляют для обеспечения чистых желаемых энантиомеров. Альтернативно, если молекула содержит основную функциональную группу, такую как амино, или кислотную функциональную группу, такую как карбоксил, диастереоизомерные соли формируются с подходящей оптически активной кислотой или основанием, с последующим повторным растворением диастереоизомеров, сформированных таким образом, фракционной кристаллизацией или средствами хроматографии, хорошо известными в уровне техники, и затем восстановления чистых энантиомеров.

Как применяется в данном документе, выражение «алкил» дано в его обычном значении в данной области и относится к радикалу насыщенных алифатических групп, включая неразветвленные алкильные группы, разветвленные алкильные группы, циклоалкильные (алициклические) группы, замещенные алкилом циклоалкильные группы и замещенные циклоалкилом алкильные группы. В некоторых случаях алкильная группа может быть низшей алкильной группой, т.е. алкильной группой с 1-10 атомами углерода (например, метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, гептил, октил, нонил или децил). В некоторых вариантах осуществления неразветвленный или разветвленный алкил может иметь 30 или меньше атомов углерода в своем скелете и, в некоторых случаях, 20 или меньше. В некоторых вариантах осуществления неразветвленный или разветвленный алкил может иметь 12 или меньше атомов углерода в своем скелете (например, C₁-C₁₂ для неразветвленной цепи, C₃-C₁₂ для разветвленной цепи), 6 или меньше или 4 или меньше. Аналогично, циклоалкилы могут иметь 3-10 атомов углерода в своей кольцевой структуре, или 5, 6 или 7 атомов углерода в своей кольцевой структуре. Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваясь, метил, этил, пропил, изопропил, циклопропил, бутил, изобутил, т-бутил, циклобутил, гексил и циклогексил.

Выражения «алкенил» и «алкинил» даны в своем обычном значении в данной области и относятся к ненасыщенным алифатическим группам аналогичным по длине и

возможным заместителям для алкилов, описанных выше, но которые содержат по меньшей мере одну двойную или тройную связь, соответственно.

В определенных вариантах осуществления алкильная, алкенильная и алкинильная группы, применяемые в настоящем изобретении, содержат 1-20 алифатических атомов углерода. В других конкретных вариантах осуществления алкильная, алкенильная и алкинильная группы, применяемые в настоящем изобретении, содержат 1-10 алифатических атомов углерода. В еще одних вариантах осуществления алкильная, алкенильная и алкинильная группы, применяемые в настоящем изобретении, содержат 1-8 алифатических атомов углерода. В еще одних вариантах осуществления алкильная, алкенильная и алкинильная группы, применяемые в настоящем изобретении, содержат 1-6 алифатических атомов углерода. В еще одних вариантах осуществления алкильная, алкенильная и алкинильная группы, применяемые в настоящем изобретении, содержат 1-4 атомов углерода. Иллюстративные алифатические группы таким образом включают, но не ограничиваясь, например, метил, этил, н-пропил, изопропил, аллил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, т-бутил, н-пентил, втор-пентил, изопентил, т-пентил, н-гексил, втор-гексил, фрагменты и подобное, которые кроме того могут иметь один или несколько заместителей. Алкенильные группы включают, но не ограничиваясь, например, этенил, пропенил, бутенил, 1-метил-2-бутен-1-ил и подобное. Примерные алкинильные группы включают, но не ограничиваясь, этинил, 2-пропинил (пропаргил), 1-пропинил и подобное.

Выражение «циклоалкил», как применяется в данном документе, относится особенно к группам, имеющим от трех до десяти, предпочтительно от трех до семи, атомов углерода. Приемлемые циклоалкилы включают, но не ограничиваясь циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и подобное, которые, как в случае других алифатических, гетероалифатических или гетероциклических фрагментов, могут необязательно быть замещены заместителями, включая без ограничения алифатическую часть; гетероалифатическую часть; арил; гетероарил; арилалкил; гетероарилалкил; алкокси; арилокси; гетероалкокси; гетероарилокси; алкилтио; арилтио; гетероалкилтио; гетероарилтио; -F; -Cl; -Br; -I; -OH; -NO₂; -CN; -CF₃; -CH₂CF₃; -CHCl₂; -CH₂OH; -CH₂CH₂OH; -CH₂NH₂; -CH₂SO₂CH₃; -C(O)R_x; -CO₂(R_x); -CON(R_x)₂; -OC(O)R_x; -OCO₂R_x; -OCON(R_x)₂; -N(R_x)₂; -S(O)₂R_x; -NR_x(CO)R_x, где каждый случай R_x независимо включает, но не является ограниченным, алифатическую часть, гетероалифатическую часть, арил, гетероарил, арилалкил или гетероарилалкил, где любой алифатический, гетероалифатический, арилалкильный или гетероарилалкильный заместитель, описанный выше и здесь, может быть замещенным или незамещенным, разветвленным или неразветвленным, циклическим или ациклическим, и где любой из арильного или гетероарильного заместителя, описанного выше и здесь, может быть замещенным или незамещенным. Дополнительные примеры обычно применимых заместителей проиллюстрированы конкретными вариантами осуществления, показанными в Примерах, которые описаны в настоящем документе.

Выражение «гетероалкил» дано в его обычном значении в данной области и относится к алкильной группе, как описано в настоящем документе, в которой один или несколько атомов углерода замещены гетероатомом. Приемлемые гетероатомы включают кислород, серу, азот, фосфор и подобное. Примеры гетероалкильных групп включают, но не ограничиваясь, алкокси, amino, сложный эфир тиогрупп, поли(этиленгликоль) и замещенная алкилом аминогруппа.

Выражение «гетероалкенил» и «гетероалкинил» даны в их обычном значении в

данной области и относится к ненасыщенным алифатическим группам аналогичным по длине и возможное замещение на гетероалкилы, описанные выше, но которые содержат по меньшей мере одну двойную или тройную связь, соответственно.

Некоторые примеры заместителей вышеописанных алифатических (и других) фрагментов соединений настоящего изобретения включают, но не ограничиваясь, алифатическую часть; гетероалифатическую часть; арил; гетероарил; алкиларил; алкилгетероарил; алкокси; арилокси; гетероалкокси; гетероарилокси; алкилтио; арилтио; гетероалкилтио; гетероарилтио; F; Cl; Br; I; -OH; -NO₂; -CN; -CF₃; -CHF₂; -CH₂F; -CH₂CF₃; -CHCl₂; -CH₂OH; -CH₂CH₂OH; -CH₂NH₂; -CH₂SO₂CH₃; -C(O)R_x; -CO₂(R_x); -CON(R_x)₂; -OC(O)R_x; -OCO₂R_x; -OCON(R_x)₂; -N(R_x)₂; -S(O)₂R_x; -NR_x(CO)R_x, где каждый случай R_x независимо включает, но не ограничен, алифатической частью, алициклической частью, гетероалифатической частью, гетероциклической частью, арилом, гетероарилом, алкиларилом или алкилгетероарилом, где любой из алифатического, гетероалифатического, алкиларильного или алкилгетероарильного заместителя, описанного выше и здесь, может быть замещенным или незамещенным, разветвленным или неразветвленным, циклическим или ациклическим, и где любой из арильного или гетероарильного заместителя, описанного выше и здесь, может быть замещенным или незамещенным. Дополнительные примеры обычно применяемых заместителей проиллюстрированы конкретными вариантами осуществления, показанными в Примерах, которые описаны в настоящем документе.

Выражение «арил» дано в его обычном значении в данной области и относится к ароматическим карбоциклическим группам, необязательно замещенным, имеющим одно кольцо (например, фенил), множество колец (например, бифенил) или множество конденсированных колец, в которых по меньшей мере одно является ароматическим (например, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, нафтил, антрил или фенантрин). Так по меньшей мере одно кольцо может иметь сопряженную систему пи- электрона, хотя другие соседние кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами и/или гетероциклами. Арильная группа может быть необязательно замещенной, как описано в настоящем документе. Заместители включают, но не ограничиваясь, любой из вышеуказанных заместителей, т.е. заместители, указанные для алифатических фрагментов или для других фрагментов, как раскрыто в данном документе, приводя к формированию стабильного соединения. В некоторых случаях арильная группа является стабильным моно- или полициклическим ненасыщенным фрагментом с предпочтительно 3-14 атомами углерода, каждый из которых может быть замещенным или незамещенным. «Карбоциклические арильные группы» относятся к арильным группам, где кольцевые атомы на ароматическом кольце являются атомами углерода. Карбоциклические арильные группы включают моноциклические карбоциклические арильные группы и полициклические или сконденсированные соединения (например, два или несколько смежных кольцевых атома являются общими для двух соседних колец), такие как нафтильные группы.

Выражения «гетероарил» даны в их обычном значении в данной области и относятся к арильным группам, включающим по меньшей мере один гетероатом, такой как кольцевой атом. «Гетероарил» является стабильным гетероциклическим или полигетероциклическим ненасыщенным фрагментом, имеющим предпочтительно 3-14 атомов углерода, каждый из которых может быть замещенным или незамещенным. Заместители включают, но не ограничиваясь, любые из вышеуказанных заместителей, т.е. заместители, указанные для алифатических фрагментов или для других фрагментов,

как раскрыто в данном документе, давая в результате образование стабильного соединения. В некоторых случаях гетероарил является циклическим ароматическим радикалом, имеющим от пяти до десяти кольцевых атомов, один кольцевой атом из

5 которых выбирают из S, O и N; ноль, один или два кольцевых атома являются дополнительными гетероатомами, независимо выбранными из S, O и N; и оставшиеся кольцевые атомы являются углеродом, причем радикал соединен с остатком молекулы посредством любых кольцевых атомов, таких как, например, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пирролил, пиразолил, имидазолил, тиазолил, оксазолил, изооксазолил, тиадиазолил, оксadiaзолил, тиофенил, фуранил, хиолинил, изохиолинил и подобное.

10 Также будет понятно, что арильный и гетероарильный фрагменты, как определено в данном документе, могут быть присоединены через алкильный или гетероалкильный фрагмент и таким образом также включают -(алкил)арильный, -(гетероалкил)арильный, -(гетероалкил)гетероарильный и -(гетероалкил)гетероарильный фрагменты. Таким образом, как применяется в данном документе, фразы «арильный или гетероарильный

15 фрагменты» и «арил, гетероарил, -(алкил)арил, -(гетероалкил)арил, -(гетероалкил)гетероарил и -(гетероалкил)гетероарил» являются взаимозаменяемыми. Заместители включают, но не ограничиваясь, любые вышеуказанные заместители, т.е. заместители, указанные для алифатических фрагментов или для других фрагментов, как раскрыто в данном документе, приводя к формированию стабильного соединения.

20 Также будет понятно, что арильная и гетероарильная группы (включая бициклические арильные группы) могут быть незамещенными или замещенными, где замещение включает замену одного или нескольких атомов водорода на нем независимо любым одним или несколькими из следующих фрагментов, включая, без ограничения: алифатическую часть; алициклическую часть; гетероалифатическую часть;

25 гетероциклическую часть; ароматическую часть; гетероароматическую часть; арил; гетероарил; алкиларил; гетероалкиларил; алкилгетероарил; гетероалкилгетероарил; алкокси; арилокси; гетероалкокси; гетероарилокси; алкилтио; арилтио; гетероалкилтио; гетероарилтио; F; Cl; Br; I; -OH; -NO₂; -CN; -CF₃; -CH₂F; -CHF₂; -CH₂CF₃; -CHCl₂; -CH₂OH; -CH₂CH₂OH; -CH₂NH₂; -CH₂SO₂CH₃; -C(O)R_x; -CO₂(R_x); -CON(R_x)₂; -OC(O)R_x; -OCO₂R_x;

30 -OCON(R_x)₂; -N(R_x)₂; -S(O)R_x; -S(O)₂R_x; -NR_x(CO)R_x, где каждый случай R_x независимо

включает, но не ограничен, алифатической частью, алициклической частью, гетероалифатической частью, гетероциклической частью, ароматической частью, гетероароматической частью, арилом, гетероарилом, алкиларилом, алкилгетероарилом, гетероалкиларилом или гетероалкилгетероарилом, где любой алифатический,

35 алициклический, гетероалифатический, гетероциклический, алкиларильный или алкилгетероарильный заместитель, описанный выше и здесь, может быть замещенным или незамещенным, разветвленным или неразветвленным, насыщенным или ненасыщенным, и где любой ароматический, гетероароматический, арильный, гетероарильный, -(алкил)арильный или -(алкил)гетероарильный заместители, описанные

40 выше и здесь, могут быть замещенными или незамещенными. Дополнительно, будет понятно, что любые две смежные группы, взятые вместе, могут представлять 4, 5, 6- или 7-членный замещенный или незамещенный алициклический или гетероциклический фрагмент. Дополнительные примеры обычно применяемых заместителей

45 проиллюстрированы конкретными вариантами осуществления, описанными в настоящем документе.

Выражение «гетероцикл» дано в его обычном значении в данной области и относится к циклическим группам, содержащим по меньшей мере один гетероатом в качестве

кольцевого атома, в некоторых случаях 1-3 гетероатома в качестве кольцевых атомов, с остатком кольцевых атомов, являющихся атомами углерода. Приемлемые гетероатомы включают кислород, серу, азот, фосфор и подобное. В некоторых случаях гетероцикл может быть 3-10-членными кольцевыми структурами или 3-7-членными кольцами, кольцевые структуры которых включают один-четыре гетероатома.

Выражение «гетероцикл» может включать гетероарильные группы, насыщенные гетероциклические (например, циклогетероалкильные) группы или их комбинации. Гетероцикл может быть насыщенной молекулой или может содержать одну или несколько двойных связей. В некоторых случаях гетероцикл является азотным гетероциклом, где по меньшей мере одно кольцо включает по меньшей мере один кольцевой атом азота. Гетероциклы могут быть сконденсированными с другими кольцами для формирования полициклического гетероцикла. Гетероцикл может также быть сконденсированным со спироциклической группой. В некоторых случаях гетероцикл может быть присоединен к соединению через атом азота или углерода в кольце.

Гетероциклы включают, например, тιοфен, бензотιοфен, тиантрен, фуран, тетрагидрофуран, пиран, изобензофуран, хромен, ксантен, феноксатиин, пиррол, дигидропиррол, пирролидин, имидазол, пиазол, пиазин, изотиазол, изоксазол, пиридин, пиазин, пиримидин, пиридазин, индолизин, изоиндол, индол, индазол, пурин, хинолизин, изохинолин, хинолин, фталазин, нафтиридин, хиноксалин, хиназолин, циннолин, птеридин, карбазол, карболин, тиазол, тетразол, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, фенантридин, акридин, пиримидин, фенантролин, феназин, фенарсазин, фенотиазин, фуразан, феноксазин, пирролидин, оксолан, тиолан, оксазол, оксазин, пиперидин, гомопиперидин (гексаметиленимин), пиперазин (например, N-метилпиперазин), морфолин, лактоны, лактамы, такие как азетидиноны и пирролидиноны, сультамы, сультаны, их другие насыщенные и/или ненасыщенные производные и подобное. Гетероциклическое кольцо может быть необязательно замещенным в одном или нескольких положениях такими заместителями, как описанные в настоящем документе. В некоторых случаях гетероцикл может быть связан с соединением через кольцевой гетероатом (например, азот). В некоторых случаях гетероцикл может быть связан с соединением через кольцевой атом углерода. В некоторых случаях гетероцикл представляет собой пиридин, имидазол, пиазин, пиримидин, пиридазин, акридин, акридин-9-амин, бипиридин, нафтиридин, хинолин, бензохинолин, бензоизохинолин, фенантридин-1,9-диамин или подобное.

Выражения «галоген» и «галоген», как применяется в данном документе, относятся к атому, выбранному из фтора, хлора, брома и йода.

Выражение «галогеналкил» означает алкильную группу, как определено выше, имеющую один, два или три атома галогена, присоединенные к нему, и иллюстрируется такими группами, как хлорметил, бромэтил, трифторметил и подобное.

Выражение «амино», как применяется в данном документе, относится к первичному ($-NH_2$), вторичному ($-NHR_x$), третичному ($-NR_xR_y$) или четвертичному ($-N^+R_xR_yR_z$) амину, где R_x , R_y и R_z независимо представляют собой алифатический, алициклический, гетероалифатический, гетероциклический, арильный или гетероарильный фрагмент, как определено в данном документе. Примеры аминогрупп включают, но не ограничиваясь, метиламино, диметиламино, этиламино, диэтиламино, метилэтиламино, изо-пропиламино, пиперидино, триметиламино и пропиламино.

Выражение «алкин» дано в его обычном значении в данной области и относится к

разветвленным или неразветвленным ненасыщенным углеводородным группам, содержащим по меньшей мере одну тройную связь. Неограничивающие примеры алкинов включают ацетилен, пропин, 1-бутин, 2-бутин и подобное. Алкиновые группы могут быть замещенными и/или иметь один или несколько водородных атомов, замещенных функциональной группой, такой как гидроксил, галоген, алкокси и/или арильная группа.

Выражение «алкокси» (или «алкилокси») или «тиоалкил», как применяется в данном документе, относится к алкильной группе, как определено выше, присоединенной к исходному фрагменту молекулы через атом кислорода или через атом серы. В определенных вариантах осуществления алкильная группа содержит 1-20 алифатических атомов углерода. В других конкретных вариантах осуществления алкильная группа содержит 1-10 алифатических атомов углерода. В еще одних вариантах осуществления алкильная, алкенильная и алкинильная группы, применяемые в настоящем изобретении, содержат 1-8 алифатических атомов углерода. В еще одних вариантах осуществления алкильная группа содержит 1-6 алифатических атомов углерода. В еще одних вариантах осуществления алкильная группа содержит 1-4 алифатических атомов углерода. Примеры алкокси включают, но не ограничиваясь, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, н-бутокси, т-бутокси, неопентокси и н-гексокси. Примеры тиюалкила включают, но не ограничиваясь, метилтио, этилтио, пропилтио, изопропилтио, н-бутилтио и подобное.

Выражение «арилокси» относится к группе -О-арил. Выражение «ацилокси» относится к группе -О-ацил.

Выражение «алкоксиалкил» относится к алкильной группе, замещенной по меньшей мере одной алкоксигруппой (например, одной, двумя, тремя или больше алкоксигруппами). Например, алкоксиалкильная группа может быть -(C₁₋₆-алкил)-О-(C₁₋₆-алкилом), необязательно замещенным. В некоторых случаях алкоксиалкильная группа может быть необязательно замещенной другой алкилоксиалкильной группой (например, -(C₁₋₆-алкил)-О-(C₁₋₆-алкил)-О-(C₁₋₆-алкилом), необязательно замещенным).

Будет понятно, что вышеуказанные группы и/или соединения, как описанные в настоящем документе, могут быть необязательно замещенными любым количеством заместителей или функциональных фрагментов. Так любая из вышеуказанных групп может быть необязательно замещенной. Как применяется в данном документе, выражение «замещенный» предусмотрено как включающее все допустимые заместители органических соединений, причем «допустимый» находится в контексте химических правил валентности, известных специалистам в данной области техники. В общем, выражение «замещенный» предшествует ли выражению «необязательно» или нет, и заместителям, содержащимся в формулах настоящего изобретения, относится к замещению водородных радикалов в заданной структуре радикалами конкретного заместителя. Если более чем одна позиция в любой заданной структуре может быть замещена более чем одним заместителем, выбранным из конкретной группы, заместитель может быть или одинаковым, или различным в каждом положении. Будет понятно, что «замещенный» также включает то, что замещение приводит к стабильному соединению, например, которое самопроизвольно не испытывает преобразование, такое как путем перегруппировки, циклизации, отщепления и др. В некоторых случаях «замещенный» может в общем относиться к замещению водорода заместителем, как описано в настоящем документе. Однако, «замещенный», как применяется в данном документе, не охватывает замещение и/или изменение ключевой функциональной группы, по

которой определяют молекулу, например, такая как «замещенная» функциональная группа становится посредством замещения отличной функциональной группой.

Например, «замещенная фенильная группа» должна по-прежнему содержать фенильный фрагмент и не может быть модифицирована замещением, в этом определении, для

5 получения, например, пиридинового кольца. В широком смысле допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Иллюстративные заместители включают, например, такие, описанные в настоящем документе. Допустимые заместители могут быть одним или
10 несколькими и одинаковыми или различными для соответствующих органических соединений. Для целей настоящего изобретения гетероатомы, такие как азот, могут иметь заместители водорода и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанных в настоящем документе, которые удовлетворяют валентности гетероатомов. Кроме того, настоящее изобретение не намеревается ограничивать
15 любым образом допустимыми заместителями органических соединений. Комбинации заместителей и варианты, предусмотренные настоящим изобретением, являются предпочтительно такими, которые приводят к формированию стабильных соединений, применимых для формирования визуализирующего средства или предшественника визуализирующего средства. Выражение «стабильный», как применяется в данном
20 документе, предпочтительно относится к соединениям, которые обладают стабильностью, достаточной для производства и которые поддерживают цельность соединения в течение достаточного периода времени, чтобы быть обнаруженными, и предпочтительно в течение достаточного периода времени, чтобы быть применимыми для целей, подробно описанных в данном документе.

25 Примеры заместителей включают, но не ограничиваясь, галоген, азид, алкил, аралкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гидроксил, алкоксил, амино, нитро, сульфгидрил, имино, амидо, фосфонат, фосфинат, карбонил, карбоксил, силил, простой эфир, алкилтио, сульфонил, сульфонамидо, кетон, альдегид, сложный эфир, гетероцикл, ароматический или гетероароматический фрагменты, $-CF_3$, $-CN$, арил, арилокси, пергалогеналкокси,
30 аралкокси, гетероарил, гетероарилокси, гетероарилалкил, гетероагалкокси, азидо, амино, галогенид, алкилтио, оксо, ацилалкил, сложные карбоксиэфиры, -карбоксамидо, ацилокси, аминоалкил, алкиламиноарил, алкиларил, алкиламиноалкил, алкоксиарил, ариламино, аралкиламино, алкилсульфонил, -карбоксамидоалкиларил, -карбоксамидоарил, гидроксилалкил, галогеналкил, алкиламиноалкилкарбокси-,
35 аминакарбоксамидоалкил-, циано, алкоксиалкил, пергалогеналкил, арилалкилоксиалкил и подобное.

Как применяется в данном документе, выражение «выявление» обычно относится к анализу частиц или сигнала, например, количественно или качественно, и/или обнаружение присутствия или отсутствия частиц или сигналов.

40 Выражение «диагностическая визуализация», как применяется в данном документе, относится к процедуре, применяемая для обнаружения визуализирующего средства.

Выражение «диагностирование», как применяется в данном документе, охватывает определение, подтверждение и/или характеристику состояния, заболевания и/или расстройства.

45 «Диагностический набор» или «набор» включает сбор компонентов, названных составом, в одной или нескольких пробирках, которые применяются практикующим конечным потребителем в клинических или фармацевтических настройках для синтеза диагностических радиофармацевтических препаратов. Например, набор может

применяться практикующим конечным потребителем в клинических или фармацевтических настройках для синтеза и/или применения диагностических радиофармацевтических препаратов. В некоторых вариантах осуществления набор может обеспечивать все необходимые компоненты для синтеза и применения

5 диагностического фармацевтического средства, кроме тех, которые общедоступны для применяющего конечного потребителя, такие как вода или физиологический раствор для инъекций и/или радиоизотоп (например, ^{18}F), оборудование для обработки набора во время синтеза и работы с радиофармацевтическими препаратами, если необходимо, оборудование, необходимое для введения радиофармацевтического препарата субъекту,

10 такое как шприцы, защитные устройства, оборудование для визуализации и подобное. В некоторых вариантах осуществления визуализирующие средства можно обеспечить для конечного потребителя в их конечной форме в составе, содержащемся обычно в одной пробирке или шприце, в виде или лиофилизованного твердого вещества, или в виде водного раствора.

15 Как применяется в данном документе, «часть субъекта» относится к конкретной части тела субъекта, месту субъекта. Например, часть субъекта может быть головным мозгом, сердцем, сосудистой системой, сосудами сердца и др. субъекта.

Как применяется в данном документе «период» тестирования может быть отдельным протоколом тестирования, которому подвергается субъект.

20 Как применяется в данном документе, выражение «субъект» относится к человеку или не являющемуся человеком млекопитающему или животному. Не являющиеся человеком млекопитающие включают домашний скот, домашних животных, лабораторных животных и не являющихся человеком приматов. Не являющиеся

25 человеком субъекты также, как правило, включают без ограничения лошадей, коров, свиней, коз, собак, котов, мышей, крыс, морских свинок, песчанок, хомяков, норок и кроликов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения субъект называется «больной». В некоторых вариантах осуществления больной или субъект может находиться под наблюдением врача или другого патронажного медицинского работника, включая без ограничения того, кто консультируется с, получает советы от

30 или получает рецепты или другие рекомендации от врача или другого патронажного медицинского работника.

Любые соединения, описанные в настоящем документе, могут быть в различных формах, таких как без ограничения соли, сольваты, гидраты, таутомеры и изомеры.

35 В определенных вариантах осуществления визуализирующее средство является фармацевтически приемлемой солью визуализирующего средства. Выражение «фармацевтически приемлемая соль», как применяется в данном документе, относится к таким солям, которые, в рамках медицинского разумного суждения, приемлемы для применения в контакте с тканями человека и низших животных без неспецифической токсичности, раздражения, аллергической реакции и подобного, и соответствуют

40 соотношению необходимая польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, Berge и соавт. описывают фармацевтически приемлемые соли детально в J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, включенном в данный документ ссылкой. Фармацевтически приемлемые соли соединений настоящего изобретения включают такие, полученные из приемлемых

45 неорганических и органических кислот и оснований. Примеры фармацевтически приемлемых, нетоксических солей присоединения кислоты представляют собой соли аминокислот, сформированные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная

кислота и перхлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или путем применения других способов, применяемых в данной области техники, таких как ионный обмен. Другие

5 фармацевтически приемлемые соли включают адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидройодид, 2-гидрокси-этансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, 10 малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат, ундеканоеат, соли валериановой кислоты и подобное. Соли, полученные из подходящих оснований включают соли щелочных металлов, щелочно- 15 земельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4}\text{-алкил})_4$. Иллюстративные соли щелочных или щелочно-земельных металлов включают натрия, лития, калия, кальция, магния и подобные. Дополнительные фармацевтически приемлемые соли включают, если необходимо, нетоксичные аммониевые, четвертичные аммониевые и аминовые катионы, сформированные с применением противоионов, таких как галогенид, гидроксид, 20 карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, сульфонат низшего алкила и арила сульфонат.

В определенных вариантах осуществления соединение находится в форме гидрата или сольвата. Выражение «гидрат», как применяется в данном документе, относится к соединению нековалентно связанному с одной или несколькими молекулами воды. 25 Аналогично, выражение «сольват» относится к соединению нековалентно связанному с одной или несколькими молекулами органического растворителя.

В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, может существовать в различных таутомерных формах. Выражение «таутомер», как применяется в данном документе, включает два или более 30 взаимозаменяемых соединений, полученных из по меньшей мере одной соответствующей перегруппировки атома водорода и по меньшей мере одного изменения валентности (например, простая связь в двойную связь, тройная связь в простую связь, или наоборот). Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, включая температуру, растворитель и pH. Таутомеризации (т.е. реакция, обеспечивающая таутомерную пару) 35 могут быть катализированы кислотой или основанием. Примерные таутомеризации включают таутомеризации кето-в-енол; амид-в-имид; лактам-в-лактим; енамин-в-имин; и енамин-в-(другой) енамин.

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, могут существовать в различных изомерных формах. Выражение «изомер», 40 как применяется в данном документе, включает любые и все геометрические изомеры и стереоизомеры (например, энантиомеры, диастереоизомеры и др.). Например, «изомер» включает цис- и транс-изомеры, E- и Z-изомеры, R- и S-энантиомеры, диастереоизомеры, (d)-изомеры, (l)-изомеры, их рацемические смеси и другие их смеси, как попадающие в объем настоящего изобретения. Например, изомер/энантиомер может в некоторых 45 вариантах осуществления быть обеспечен главным образом свободным от соответствующего энантиомера и может также называться «оптически обогащенный». «Оптически обогащенный», как применяется в данном документе, означает, что соединение получено из значительно большей пропорции одного энантиомера. В определенных вариантах осуществления соединения настоящего изобретения получено

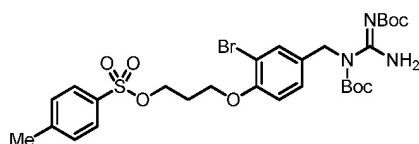
из по меньшей мере около 90% по весу предпочтительного энантиомера. В других вариантах осуществления соединение получено из по меньшей мере около 95%, 98% или 99% по весу предпочтительного энантиомера. Предпочтительные энантиомеры можно выделить из рацемических смесей любым способом, известным специалистам в данной области техники, включая хиральную высокоэффективную жидкостную хроматографию (HPLC) и образование и кристаллизацию хиральных солей или получение асимметрическими синтезами. См., например, Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H., et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

Эти и другие аспекты настоящего изобретения будут далее оценены при рассмотрении следующих Примеров, которые предназначены для иллюстрации некоторых конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения, но не предназначены для ограничения его объема, определенного формулой изобретения.

ПРИМЕРЫ

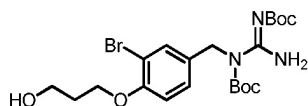
Пример 1

Синтез 3-(4-((1,2-бис(трет-бутоксикарбонил)гуанидино)метил)-2-бромфенокси)пропил-4-метилбензолсульфоната



Пример 1А

Синтез 1,2-бис(трет-бутоксикарбонил)-1-[3-бром-4-(3-гидроксипропокси)бензил]-гуанидина

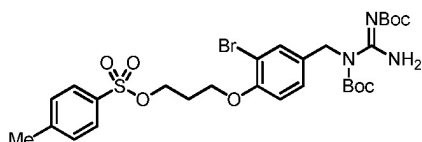


К раствору 1,2-бис(трет-бутоксикарбонил)-1-[3-бром-4-гидроксibenзил]-гуанидина (для синтеза, см., например, Purohit и соавт., Публикацию Международной патентной заявки WO2008/083056, включенную в данный документ ссылкой) (2,0 г, 4,51 ммоль), растворенному в безводном DMF (45 мл), добавили K_2CO_3 (1,12 г, 8,13 ммоль) и 3-бромпропанол (816 мг, 5,87 ммоль) и реакционную смесь подогрели до 50°C с применением масляной бани. Через 2 часа реакционную смесь разбавили водой (30 мл) и водный слой отделили, затем экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои высушили над $MgSO_4$, отфильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный материал очистили с применением хроматографии на силикагеле (4:1-3:2 гексаны:EtOAc) для выхода белого твердого продукта (2,00 г, 88% выход). 1H ЯМР ($CDCl_3$, 600 МГц): δ 9,42 (уш.с., 1H), 9,27 (уш.с., 1H), 7,54 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,26 (м, 1H), 6,85 (д, J=2,4 Гц, 1H), 5,08 (уш.с., 2H), 4,19 (т, J=5,4 Гц, 2H), 3,92 (м, 2H), 2,16 (м, 1H), 2,18 (м, 2H), 1,51 (с, 9H), 1,43 (с, 9H); ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$, 150 МГц): δ 163,8, 160,8, 155,0, 154,3, 144,8, 133,1, 132,6, 127,9, 113,0, 111,7, 84,7, 79,2, 67,8, 60,6, 46,7, 31,9, 28,5, 28,3.

Пример 1В

Синтез 3-(4-((1,2-бис(трет-бутоксикарбонил)гуанидино)метил)-2-бромфенокси)

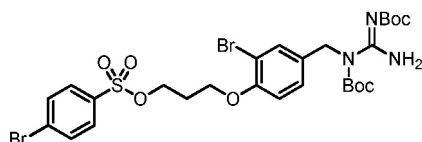
пропил- 4-метилбензолсульфоната



К раствору продукта Примера 1А (339 мг, 0,676 ммоль), растворенном в безводном CH_2Cl_2 (6,76 мл), добавили TsCl (155 мг, 0,812 ммоль), DMAP (99 мг, 0,812 ммоль) и Et_3N (0,141 мл, 1,01 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов, затем концентрировали до желтого масла. Неочищенный материал непосредственно очистили с применением хроматографии на силикагеле (4:1 гексаны: EtOAc) для получения бесцветного масла (384,3 мг, 87% выход). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 600 МГц): δ 7,74 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,50 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,21 (м, 3H), 6,70 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,08 (уш.с., 2H), 4,30 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,00 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,16 (м, 2H), 1,51 (с, 9H); ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 150 МГц): δ 160,6, 154,9, 154,0, 145,0, 133,0, 132,9, 132,7, 130,0, 128,0, 112,9, 111,9, 84,7, 79,0, 67,0, 64,1, 46,4, 29,0, 28,5, 28,2, 21,8.

Пример 2

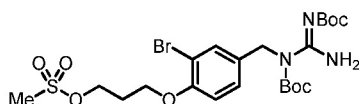
Синтез 3-(4-((1,2-бис(трет-бутоксикарбонил)гуанидино)метил)-2-бромфенокси)пропил-4-бромбензолсульфоната



К раствору продукта Примера 1А (300 мг, 0,598 ммоль), растворенного в безводном CH_2Cl_2 (6,0 мл), добавили BsCl (183,3 мг, 0,718 ммоль), DMAP (87,7 мг, 0,718 ммоль) и Et_3N (0,125 мл, 0,897 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часов, затем концентрировали в масло. Неочищенный материал непосредственно очистили с применением хроматографии на силикагеле (4:1 гексаны: EtOAc) для выхода бесцветного масла (395,6 мг, 92% выход). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 9,40 (уш.с., 2H), 7,72-7,67 (м, 2H), 7,55-7,50 (м, 3H), 7,24 (dd, $J=3,9$ Гц, 1H), 6,69 (д, $J=9$ Гц, 1H), 5,11 (уш.с., 2H), 4,35 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,97 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,18 (м, 2H), 1,47 (с, 9H), 1,39 (с, 9H); ^{13}C ЯМР (4:1, CDCl_3 : DMSO-d_6 , 150 МГц): δ 160,7, 160,5, 157,1, 153,5, 134,0, 132,0, 131,6, 130,3, 130,2, 128,6, 128,3, 127,2, 127,2, 112,4, 111,3, 84,5, 79,0, 66,8, 63,4, 42,3, 27,4.

Пример 3

Синтез 3-(4-((1,2-бис(трет-бутоксикарбонил)гуанидино)метил)-2-бромфенокси)пропил-метансульфоната



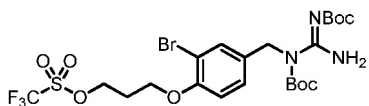
К раствору продукта Примера 1А (300 мг, 0,598 ммоль), растворенного в безводном CH_2Cl_2 (6,0 мл), добавили MsCl (55,8 мкл, 0,718 ммоль), DMAP (87,7 мг, 0,718 ммоль) и Et_3N (0,125 мл, 0,897 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 минут, затем концентрировали для получения масла.

Неочищенный материал непосредственно очистили с применением хроматографии на силикагеле (4:1 гексаны:EtOAc) для получения бесцветного масла (245,6 мг, 71% выход).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 9,35 (уш.с., 2H), 7,56 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,26 (м, 1H), 6,84 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 5,09 (уш.с., 2H), 4,53 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,15 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,01 (с, 3H), 2,29 (м, 2H), 1,52 (с, 9H), 1,43 (с, 9H); ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц): δ 160,7, 154,9, 154,1, 133,3, 133,1, 128,0, 132,2, 113,2, 110,7, 128,3, 84,7, 80,5, 66,9, 64,6, 46,7, 29,9, 28,5, 28,2.

Пример 4

Синтез 3-(4-((1,2-бис(трет-бутоксикарбонил)гуанидино)метил)-2-бромфенокси)пропил-трифторметансульфоната



К раствору продукта Примера 1А (300 мг, 0,598 ммоль), растворенного в безводном CH_2Cl_2 (6,0 мл), добавили Tf_2O (203 мг, 0,718 ммоль), DMAP (87,7 мг, 0,718 ммоль) и Et_3N (0,125 мл, 0,897 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов, затем концентрировали для получения масла.

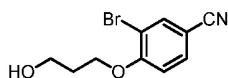
Неочищенный материал непосредственно очистили с применением хроматографии на силикагеле (4:1-1:1 гексаны:EtOAc) для получения бесцветного масла (312 мг, 82% выход). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 9,39 (уш.с., 2H), 7,54 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,26 (м, 1H), 6,84 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 5,08 (уш.с., 2H), 4,16 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,81 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,27 (м, 2H), 1,50 (с, 9H), 1,39 (с, 9H); ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 150 МГц): δ 160,7, 154,9, 154,3, 133,2, 132,8, 128,1, 113,2, 112,0, 84,7, 79,3, 65,8, 46,7, 40,7, 32,4, 28,5, 28,2; ^{19}F ЯМР (CDCl_3 , 282 МГц): δ -75,5 (s).

Пример 5

Следующий Пример описывает синтез соединений Формулы (II), включая без ограничения предшественника визуализирующего средства-1. Пример более конкретно обеспечивает синтез соли трифторуксусной кислоты предшественника визуализирующего средства-1, согласно схеме, показанной на Фигуре 6.

Пример 5А

Синтез 3-бром-4-(3-гидроксипропокси)бензонитрила (Соединение 1)



3-бром-4-гидробензонитрил (10,0 г, 50,5 ммоль) растворили в ацетоне и последовательно обработали 1-бром-3-пропанолом (19,0 г, 138 ммоль) и K_2CO_3 (20,9 г, 151 ммоль) при температуре окружающей среды. Полученную суспензию подогрели до 50°C и поддерживали 3 дня. После охлаждения до температуры окружающей среды, твердые вещества удалили фильтрацией, тщательно с ацетоном и фильтрат концентрировали. Очистили хроматографией на SiO_2 (А:гексаны; В:EtOAc; 0-100% В за 35,4 мин; 200 мл/мин; 330 г колонка), обеспечивая твердое вещество. Дальнейшая очистка перекристаллизацией из горячего МТВЕ (131 мл) и пентана (130 мл), с охлаждением при -20°C (12 ч) для вызывания осаждения, давала твердое вещество (7,2 г, 58%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,78 (с, 1H), 7,56 (д, $J=9$ Гц, 1H), 6,94 (д, $J=6$ Гц, 1H), 4,23 (т, $J=6$ Гц, 2H), 3,88 (т, $J=6$ Гц, 2H), 2,08 (м, $J=6$ Гц, 2H).

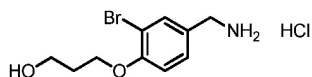
Пример 5А-1

Следующий Пример описывает синтез Соединения 1 с применением альтернативного способа синтеза к Примеру 5А. 3-бром-4-гидроксibenзонитрил (0,100 кг, 0,505 моль) добавили в реакционный сосуд с последующим 2-бутанол (1,00 л), 3-хлор-1-пропанол (50 мл, 0,598 моль), Na_2CO_3 (80,6 г, 0,760 моль) и NaI (15,0 г, 0,100 моль). Реакционную смесь затем защитили от света, применяя алюминиевую фольгу, нагревали в колбе с обратным холодильником и перемешивали всю ночь. Через 23 часа непрореагировавший начальный материал оставался. Дополнительный 3-хлор-1-пропанол (8,7 мл, 0,10 моль) затем добавили, и смесь дефлегмировали. После 34 часов общего времени возврата флегмы тепло удаляют, и сосуд медленно охлаждают за 19 часов до $22,8^\circ\text{C}$ перед добавлением МТВЕ (1,00 л). Полученный раствор перемешивали 44 минуты, затем фильтруют через воронку из спеченного стекла класса С, содержащей 5 см загрузку из целита. Реакционный сосуд и загрузку целита промывали несколькими малыми частями МТВЕ, и объединенные фильтраты концентрировали *in vacuo*.

Неочищенное твердое вещество растворяли в нагреваемом с обратным холодильником МТВЕ (410 мл), затем обработали гептаном (410 мл) за 14 минут для получения масла. После завершения добавления колбонагреватель удаляли и двухступенчато охлаждали до $29,9^\circ\text{C}$. Через 1 час полученную суспензию разбавляли гептаном (1,18 л), перемешивали 66 минут, затем фильтровали через воронку из спеченного стекла класса С. Твердые вещества промывали 9:1 гептаном:МТВЕ (398 мл), затем переносили в кристаллизатор и помещали в вакуумную печь. После высушивания при $35\pm 5^\circ\text{C}$ в течение 36 часов получили 118,4 г твердого вещества (0,462 моль; 91,5%).

Пример 5В

Синтез 3-бром-4-(3-гидроксипропокси)бензиламина гидрохлорида (Соединение 2)



Соединение 1 (5,0 г, 19,5 ммоль) суспендировали в THF, затем перемешивали при температуре окружающей среды, пока не наблюдали полное растворение. $\text{NH}_3\cdot\text{THF}$ (42,9 ммоль; 42,9 мл 1,0 М раствора в THF) затем добавили по каплям и полученную смесь нагревали до возврата флегмы. Через 5 часов смесь охладили до 4°C , затем тщательно обработали MeOH (50 мл). HCl (г) барботировали через раствор в течение 30 минут, затем все летучие компоненты удаляли *in vacuo*. Белое твердое вещество, полученное таким образом, растворяли в MeOH (17,8 мл), затем последовательно обрабатывали МТВЕ (36 мл) и гексанами (40 мл). Полученную суспензию перемешивали 30 минут, белые твердые вещества собирали, затем сушили до постоянного веса (4,7 г, 81%). Этот материал применяли непосредственно в следующей стадии без дополнительной очистки.

Пример 5В-1

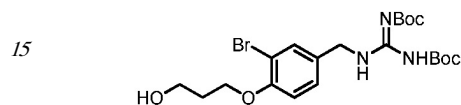
Следующий Пример описывает синтез Соединения 2 с применением альтернативного способа синтеза Примера 5В. Соединение 1 (118,4 г, 0,462 моль) переносили под азотом в реакционный сосуд вместе с безводным THF (1,16 л). Смесь перемешивали, пока не наблюдали полное растворение, затем медленно обрабатывали $\text{NH}_3\cdot\text{THF}$ (1,02 моль; 1,02 л 1,0 М раствора в THF) за 20 минут. После полного добавления реакционный сосуд нагревали до возврата флегмы и выдерживали всю ночь. Полученную суспензию затем охлаждали до $29,9^\circ\text{C}$ перед применением водно-ледяной бани для дополнительного снижения внутренней температуры до $4,9^\circ\text{C}$. Хлористоводородную кислоту (1,25 моль;

1,00 л 1,25 М раствора в MeOH) затем добавили по каплям за 94 минуты; измеренное значение pH 3 подтверждало завершение гидролиза промежуточных частиц бороната. Полученную смесь затем концентрировали досуха *in vacuo* (<35°C) для выхода твердого вещества (172,1 г).

- 5 Неочищенный продукт переносили в новый сухой реакционный сосуд вместе с MeOH (279 мл). После перемешивания 20 минут полученную суспензию обработали MTBE (550 мл), перемешивали 16 минут, затем разбавили гептаном (1,10 л). Через 2,5 часа твердые вещества выделяли фильтрацией через воронку из спеченного стекла класса С, затем промывали 1:1 гептаном:MTBE (410 мл) перед переносом в вакуумную печь.
- 10 После высушивания при 35±5°C в течение 10 часов получили 119,2 г твердого материала.

Пример 5С

Синтез 1,3-бис(трет-бутоксикарбонил)-[3-бром-4-(3-гидроксипропокси)бензил] гуанидина (Соединение 3)



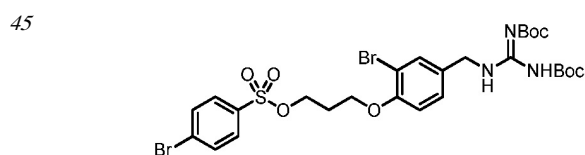
- Соединение 2 (0,438 г, 1,48 ммоль) растворили в MeOH (7,00 мл) и последовательно обработали N,N'-бис-трет-бутоксикарбонил-1Н-пиразолкарбоксамидином (0,412 г, 1,33 ммоль) и и-Pr₂NEt (0,380 г, 2,95 ммоль) при температуре окружающей среды.
- 20 Полученную смесь перемешивали 3 часа, затем концентрировали и очистили хроматографией на SiO₂ (А: гексаны; В: EtOAc; 0-100% В за 19,2 мин; 40 мл/мин; 40 г колонка) для получения продукта в виде белой пены (0,61 г, 82%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,5 (т, 1H), 7,5 (д, 1H), 7,2 (dd, 1H), 6,85 (д, 1H), 4,52 (д, 2H), 4,18 (т, 2H), 3,9 (т, 2H), 2,1 (м, 2H), 1,52 (с, 9H), 1,47s (с, 9H).
- 25

Пример 5С-1

- Следующий Пример описывает синтез Соединения 3 с применением альтернативного способа синтеза Примера 5С. Соединение 2 (119,1 г, 0,401 моль) переносили в реакционный сосуд с MeOH (1,13 л), N,N'-бис-трет-бутоксикарбонил-1Н-пиразолкарбоксамидином (126,4 г, 0,408 моль) и и-Pr₂NEt (82,0 мл, 0,461 моль).
- 30 Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 13 часов, затем обрабатывали EtOAc (150 мл) и концентрировали досуха *in vacuo* (305,7 г). Неочищенное масло, полученное таким образом, переносили в делительную воронку с применением 1,31 л EtOAc, затем промывали деионизированной водой (417 мл). Водный слой дополнительно промывали EtOAc (600 мл) и объединенные органические слои последовательно промывали 307 мл 0,5 М NaHSO₄·H₂O, 300 мл деионизированной воды и 300 мл 0,5 М NaHCO₃, затем сушили над избытком Na₂SO₄. Сушильное средство удаляли фильтрацией через воронку из спеченного стекла класса С, затем промыли
- 40 EtOAc (190 мл). Объединенные фильтраты концентрировали *in vacuo* для выхода светло-коричневого вязкого масла (213 г).

Пример 5D

Синтез 3-(4-((2,3-бис(трет-бутоксикарбонил)гуанидино)метил)-2-бромфенокси)пропил- 4-бромбензолсульфоната (Соединение 4)



Соединение 3 (0,2 г, 0,4 ммоль) последовательно обрабатывали 4-бромбензолсульфонилхлоридом (173 мг, 0,677 ммоль), Et₃N (80,62 мг, 0,796 ммоль), DMAP (4,86 мг, 3,98 мкмоль) и CH₂Cl₂ (8 мл) при температуре окружающей среды.

Полученный раствор перемешивали 24 часа, затем все летучие компоненты удаляли *in vacuo*. Остаток растерли с гексанами:EtOAc (10 мл; 9:1 объем/объем) для получения белого твердого вещества, которое собрали фильтрацией. Очистка хроматографией на SiO₂ (А: гексаны; В: EtOAc; 0-100% В за 15,4 мин; 35 мл/мин; 24 г колонка) давала

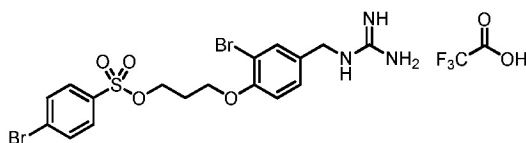
продукт в виде липкого белого твердого вещества (174 мг, 60%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,53 (т, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,5 (м, 3H), 7,17 (м, 1H), 6,67 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,53 (д, J=5 Гц, 2H), 4,33 (т, J=6 Гц, 2H), 3,93 (т, J=6 Гц, 2H), 2,16 (м, 2H), 1,53 (с, 9H), 1,47 (с, 9H).

Пример 5D-1

Следующий Пример описывает синтез Соединения 4 с применением альтернативного способа синтеза относительно Примера 5D. Соединение 3 (212,9 г, 0,424) переносили в реакционный сосуд под азотом с применением безводного CH₂Cl₂ (2,00 л), затем перемешивали 15 минут, пока не происходит полное растворение. Полученный раствор последовательно обрабатывали 4-бромбензолсульфонилхлоридом (125,5 г, 0,491 моль), Et₃N (80,0 мл, 0,573 моль) и DMAP (2,06 г, 0,017 моль), затем сильно перемешивали 16 часов при температуре окружающей среды. ПРИМЕЧАНИЕ: процесс был относительно экзотермическим, т.к. внутренняя температура достигала 33,9°C из-за добавления DMAP. Дополнительный 4-бромбензолсульфонилхлорид (10,5 г, 0,041 моль) затем добавили и полученную смесь перемешивали 19 часов. Этот процесс повторяли еще раз с применением дополнительного 4-бромбензолсульфонилхлорида (20,9 г, 0,082 моль) и Et₃N (11,3 мл, 0,081 моль) с последующими 8 часами сильного перемешивания при температуре окружающей среды. Полученный раствор затем обрабатывали деионизированной водой (600 мл) с переносом в делительную воронку. Слои затем разделяли и водный слой промывали CH₂Cl₂ (290 мл). Объединенные органические слои дополнительно промывали 5% водным NaHCO₃ (380 мл), высушили над избытком Na₂SO₄, затем отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт частично очистили хроматографией на силикагеле (20 г SiO₂/г неочищенного продукта) с применением 10-20% EtOAc/гептана; подобные фракции объединяли и концентрировали до твердого вещества *in vacuo*. Неочищенный материал, полученный таким образом, дополнительно очистили посредством ресуспендирования из МТВЕ (804 мл) и гептана (1580 мл), затем выделяли фильтрацией через воронку из спеченного стекла класса С. Отфильтрованный осадок промыли 9:1 гептаном/МТВЕ (467 мл), затем перенесли в вакуумную печь и сушили 15 часов при температуре окружающей среды (149,4 г, 0,207 моль; 48,9%).

Пример 5E

Синтез 3-(2-бром-4-(гуанидинометил)фенокси)пропил -4-бромбензолсульфоната, трифторацетатной соли (TFA соль предшественника визуализирующего средства-1)



25 мл круглодонную колбу заполнили Соединением 4 (3,00 г, 4,15 ммоль), затем CH₂Cl₂ (6 мл) и полученную суспензию перемешивали пока не наблюдали полное

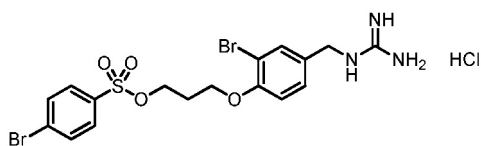
растворение. Трифторуксусную кислоту (6 мл, 78,3 ммоль) затем добавили и смесь перемешивали дополнительные 4 часа. Все летучие компоненты затем удалили и остаток обработали EtOAc (20 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, за время которых осадилось белое твердое вещество. Твердые вещества собрали на воронке из спеченного стекла средней пористости, затем тщательно промыли EtOAc (20 мл) и высушили до постоянного веса (2,5 г, 95%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,54 (м, 4H), 7,4 (д, 1H), 7,15 (м, 1H), 6,9 (д, 1H), 4,15 (м, 4H), 3,86 (м, 2H), 1,92 (м, 2H).

Пример 5E-1

Следующий Пример описывает синтез TFA соли предшественника визуализирующего средства-1 с применением альтернативного способа синтеза относительно Примера 5E. Соединение 4 (149,4 г, 0,207 моль) растворили в CH_2Cl_2 (1,20 л), затем обработали TFA (300 мл) в одной части при температуре окружающей среды. Через 14 часов все летучие компоненты удалили *in vacuo* и неочищенное масло непосредственно обработали EtOAc (1,32 л). Через 3 часа полученную суспензию отфильтровали через воронку из спеченного стекла класса C и твердые вещества промыли EtOAc (2×140 мл). Остаток на фильтре затем перенесли в стеклянную сушильную колбу и поместили в вакуумную печь на 12 часов при температуре окружающей среды.

Пример 6

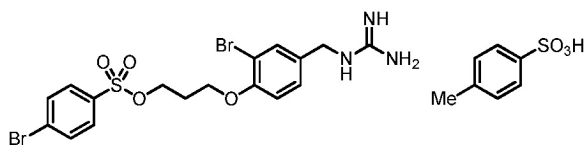
Синтез 3-(2-бром-4-(гуанидинометил)фенокси)пропил -4-бромбензолсульфоната, соль хлористоводородной кислоты



25 мл круглодонную колбу загрузили Соединением 4 (2,00 г, 2,77 ммоль), затем HCl (28,0 ммоль; 7,00 мл 4,0 М раствора в диоксане) и полученный раствор перемешивали 4 часа. Белое твердое вещество, полученное таким образом, собирали, тщательно промыли МТВЕ (20 мл), затем высушили до постоянного веса (1,4 г, 2,51 ммоль; 90,6%). ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O +ДМСО- d_6) δ 6,94 (д, 2H), 6,76 (д, 2H), 6,74 (с, 1H), 6,45 (м, 1H), 6,17 (д, 1H), 3,53 (м, 4H), 3,15 (т, 2H), 1,36 (м, 2H), 0,5 (с, 1H).

Пример 7

Синтез 3-(2-бром-4-(гуанидинометил)фенокси)пропил -4-бромбензолсульфоната, соль п-толуолсульфоновой кислоты

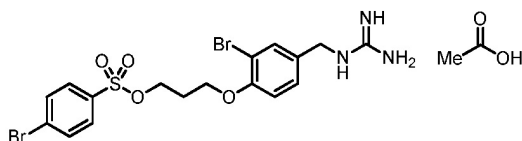


25 мл круглодонную колбу загрузили Соединением 4 (0,50 г, 0,69 ммоль) гидратом п-толуолсульфоновой кислоты (1,32 г, 6,93 ммоль) и THF (6 мл). Полученный раствор нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота, выдерживали 6 часов, затем медленно охлаждали до температуры окружающей среды всю ночь. Белый твердый осадок, полученный таким образом, собирали, тщательно промыли Et_2O и высушили до постоянного веса (0,328 г, 0,473 ммоль; 68,3%). ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,74 (м, 5H), 7,48 (д, 1H), 7,45 (м, 2H), 7,23 (dd, $J=3$ Гц, 1H), 7,08 (м, 3H), 6,99 (д, $J=9$ Гц, 1H),

4,25 (м, J=6 Гц, 3H), 3,97 (т, J=6 Гц, 2H), 2,26 (с, 3H), 2,04 (м, 2H).

Пример 8

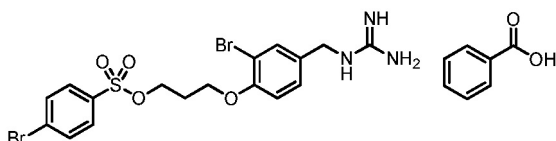
Синтез 3-(2-бром-4-(гуанидинометил)фенокси)пропил -4-бромбензолсульфоната, соли уксусной кислоты



Продукт Примера 6 (200 мг, 0,359 ммоль) растворили в THF/H₂O (2 мл; 1:1 объем/объем), затем обработали AgOAc (3 мл 22 мг/мл раствора в 1:4 MeCN/H₂O); наблюдали немедленное осаждение. Взвесь перемешивали 20 минут, затем отфильтровали через 0,45 мкм PVDF фильтровальный диск и фильтрат лиофилизировали. Аморфную соль, полученную таким образом, растворили в CH₂Cl₂ (1 мл), перемешивали 2 часа при температуре окружающей среды, затем охладили до 5°C и выдерживали 3 часа. Полученные белые кристаллические твердые вещества собирали фильтрацией, затем высушивали воздухом (0,100 г, 0,172 ммоль; 48,0%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,6 (уш.с., 1H), 7,77 (м, 4H), 7,49 (д, 1H), 7,2 (м, 1H), 7,0 (д, 1H), 4,26 (м, 4H), 3,97 (т, 2H), 2,06 (м, 2H), 1,66 (с, 3H).

Пример 9

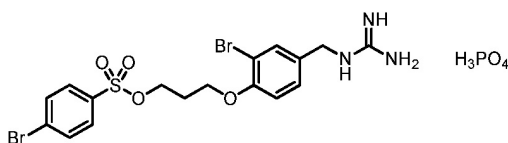
Синтез 3-(2-бром-4-(гуанидинометил)фенокси)пропил-4-бромбензолсульфоната, соли бензойной кислоты



Продукт Примера 6 (415 мг, 0,744 ммоль) растворили в THF/H₂O (4,2 мл; 1:1 объем/объем), затем обработали AgOBz (10 мл 16 мг/мл раствора в 1:4 MeCN/H₂O); наблюдали немедленное осаждение. Взвесь перемешивали 20 мин, затем фильтровали через 0,45 мкм PVDF фильтровальный диск и фильтрат лиофилизировали. Аморфную соль, полученную таким образом, растворяли в EtOAc (10 мл), перемешивали 2 часа при температуре окружающей среды, затем охладили до 5°C и выдерживали 3 часа. Полученные белые кристаллические твердые вещества собирали фильтрацией, промыли EtOAc (1 мл), затем высушили воздухом (0,090 г, 0,140 ммоль; 18,8%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,27 (уш.с., 1H), 7,88 (уш.с., 3H), 7,76 (м, 4H), 7,52 (д, 2H), 7,31 (м, 4H), 7,0 (д, 1H), 4,26 (м, 4H), 3,97 (м, 2H), 2,06 (м, 2H), 1,66 (с, 3H).

Пример 10

Синтез 3-(2-бром-4-(гуанидинометил)фенокси)пропил -4-бромбензолсульфоната, соли фосфорной кислоты

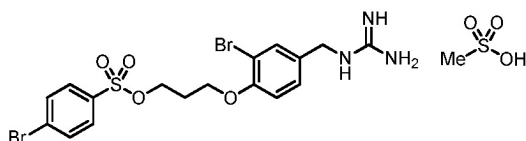


Соединение 4 (0,200 г, 0,277 ммоль) растворили в CH₂Cl₂/TFA (2 мл, 4:1 объем/объем), затем перемешивали всю ночь при температуре окружающей среды. Все летучие компоненты затем удалили in vacuo и полученное густое масло затем высушили в

вакуумной печи (2 часа при 25°C и 5 мбар). EtOAc (2 мл) и фосфорную кислоту (0,30 ммоль; 62 мкл 5М раствора в THF) затем добавили и полученную смесь нагревали с обратным холодильником 3-5 мин. После охлаждения до температуры окружающей среды добавили МТВЕ (1 мл). Полученную суспензию отфильтровали через воронку из спеченного стекла, высушили воздухом, затем поместили в вакуумную печь (48 часов при 25°C и 5 мбар; 0,164 г, 2,65 ммоль; 96,2%). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O+ДМСО-d₆) δ 7,92 (q, 4H), 7,55 (с, 1H), 7,35 (м, 1H), 7,05 (д, 1H), 4,33 (м, 4H), 4,03 (т, 2H), 2,13 (м, 2H), 1,25 (с, 1,5H).

Пример 11

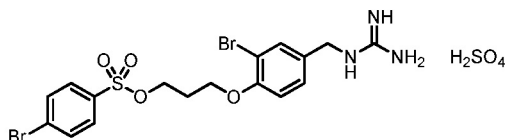
Синтез 3-(2-бром-4-(гуанидинометил)фенокси)пропил-4-бромбензолсульфоната, соли метансульфоновой кислоты



Соединение 4 (1,00 г, 1,38 ммоль) растворили в CH₂Cl₂ (8 мл), затем обработали дистиллированным TFA (2 мл) по каплям при температуре окружающей среды и перемешивали всю ночь. Все летучие компоненты удалили, и остаток последовательно обработали EtOAc (10 мл) и MsOH (1,52 ммоль; 153 мкл 10 М раствора в THF). Полученный раствор нагревали до возврата флегмы, выдерживали 3-5 мин, затем медленно охладили до температуры окружающей среды на масляной бане. Твердый продукт выделили фильтрацией, высушили на воздухе, затем поместили в вакуумную печь (48 часов при 25°C и 5 мбар; 0,838 г, 1,36 ммоль; 98,6%). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O+ДМСО-d₆) δ 7,75 (д, 4H), 7,5 (с, 1H), 7,26 (д, 1H), 7,0 (д, 1H), 4,31 (м, 4H), 3,95 (т, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,07 (м, 2H).

Пример 12

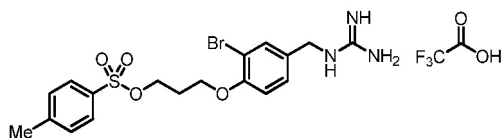
Синтез 3-(2-бром-4-(гуанидинометил)фенокси)пропил-4-бромбензолсульфоната, соли серной кислоты



Соединение 4 (0,100 г, 0,157 ммоль) суспендировали в диоксане (0,5 мл), затем обработали серной кислотой (0,158 ммоль; 158 мкл 1 М раствора в THF) при температуре окружающей среды; дополнительный диоксан (400 мкл) требовался для полного растворения. Полученный раствор встряхивали несколько минут, затем концентрировали in vacuo (всю ночь при 25°C и 5 мбар). Неочищенную твердую массу растирали в порошок с горячим EtOAc, в течение короткого времени подвергали ультразвуку и охлаждали перед фильтрацией. Полученный твердый материал затем высушили in vacuo для получения конечного продукта. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O+ДМСО-d₆) δ 9,8 (с, 1H), 8,1 (с, 1H), 7,75 (кв, 4H), 7,5 (д, 1H), 7,25 (уш.с. и м, 4H), 7,0 (д, 1H), 4,25 (м, 4H), 3,95 (т, 2H), 2,0 (м, 2H).

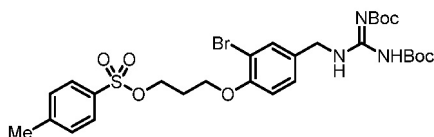
Пример 13

Синтез 3-(2-бром-4-(гуанидинометил)фенокси)пропил-4-метилбензолсульфоната, трифторацетатной соли (TFA соль предшественника визуализирующего средства-2)



Пример 13А

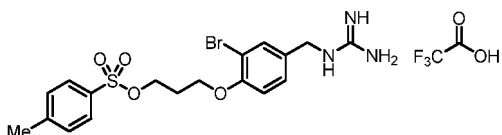
Синтез 3-(4-((2,3-бис(трет-бутоксикарбонил)гуанидино)метил)-2-бромфенокси)пропил-4-метилбензолсульфоната



Круглодонную колбу последовательно заполнили Соединением 3 (2,00 г, 3,98 ммоль),
 4-толуолсульфонилхлоридом (0,987 г, 5,17 ммоль), Et₃N (0,604 г, 5,97 ммоль), DMAP
 (0,139 г, 1,19 ммоль) и CH₂Cl₂ (16 мл) при температуре окружающей среды. Через 5
 часов реакционную смесь вылили в делительную воронку, промыли водой (10 мл) и
 рассолом (10 мл), затем высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали в
 пену. Твердое вещество повторно растворяли в CH₂Cl₂ (4 мл), затем загружали в 40 г
 колонку из оксида кремния (Redisep R_f) и очистили с применением аппарата Teledyne
 ISCO Combiflash (А: гексаны; В: EtOAc; 0-100% В за 19,2 мин; 40 мл/мин) для получения
 продукта в виде белого твердого вещества (1,89 г, 72,3%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ
 11,54 (с, 1H), 8,56 (уш.т., 1H), 7,75 (д, 2H, J=4,5 Гц), 7,47 (д, 1H, J = 3 Гц), 7,22 (м, 3H), 6,75
 (д, 1H, J=4,5 Гц), 4,55 (д, 2H, J = 6 Гц), 4,32 (т, 2H, J = 6 Гц), 3,98 (т, 2H, J=6 Гц), 2,36 (с,
 3H), 2,16 (м, 2H), 1,54 (с, 9H), 1,50 (с, 9H).

Пример 13В

Синтез 3-(2-бром-4-(гуанидинометил)фенокси)пропил-4-бромбензолсульфоната,
 трифторацетатной соли (TFA соль предшественника визуализирующего средства-2)



Круглодонную колбу заполняли продуктом Примера 13А (1,50 г, 2,28 ммоль), затем
 обрабатывали раствором TFA в CH₂Cl₂ при температуре окружающей среды (52 ммоль:
 1:1 объем/объем, 8 мл). Через 3,5 часа смесь концентрировали в густое масло, затем
 обрабатывали ацетоном (2 мл) и концентрировали еще раз. Процесс испарения ацетона
 повторяли два дополнительных раза, и остаток, полученный таким образом, растворили
 в CH₂Cl₂ (4 мл). CH₂Cl₂ снова удаляли in vacuo, и процесс повторили два дополнительных
 раза для получения неочищенного продукта в виде бледно-желтого твердого вещества.
 Твердое вещество наконец промывали МТВЕ (2 x 10 мл) и EtOAc (5 мл) для получения
 TFA соли предшественника визуализирующего средства-2 в виде свободнотекущего
 белого порошка. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,98 (т, 1H, J=6 Гц), 7,74 (д, 2H, J=9
 Гц), 7,51(д, 1H, J=3 Гц), 7,34 (д, 2H, J=9 Гц), 7,26 (дд, 1H, J=3,9 Гц), 7,02 (д, 1H, J=9 Гц),
 4,30 (д, 2H, J=6 Гц), 4,22(т, 2H, J=6 Гц), 3,99 (т, 2H, J=6 Гц), 2,35 (с, 3H), 2,07 (м, 2H).

Пример 14

Испытание стабильности соли

Длительную химическую целостность различных солевых форм предшественника визуализирующего средства-1 оценили путем контроля чистоты в весовых процентах твердых образцов выдерживали при контролируемых условиях хранения: 40 и 70°C и 60% относительной влажности. Данные, показанные на Фигуре 7 и сведенные в Таблицу 1, подробно показывают некоторые из наблюдаемых различий.

Пример 15

Физические свойства выбранных солевых форм

Выбранные физические свойства солей Примеров 5-6 и 8-12, определенные с применением установленных способов исследования, представлены в таблице ниже (Таблица 1).

Таблица 1

Краткое описание физических свойств солевых форм

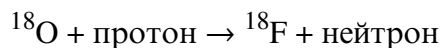
	Гидрохлорид	Мезилат	Фосфат	Сульфат	Ацетат	Бензоат	Трифторацетат
Кристалличность	Кристаллический	Кристаллический	Кристаллический	Кристаллический	Кристаллический	Кристаллический	Кристаллический
Стехиометрия	1 экв.	1 экв.	1 экв.	1 экв.	1 экв.	1 экв.	1 экв.
Гигроскопичность	Показывает образование гидрата	Слабая гигроскопичность	Слабая гигроскопичность	Гигроскопичен	-нет данных-	-нет данных-	Слабая гигроскопичность
Стабильность к GVS и 40°C/75% относит. влажности	Стабильный	Стабильный	Стабильный	Смесь фаз	-нет данных-	-нет данных-	Стабильный
Температурная устойчивость	Первое событие при 117°C	Первое событие при 152°C	Первое событие при 155°C	Первое событие при 103°C	-нет данных-	-нет данных-	Первое событие при 142°C
Растворимость (ацетонитрил; мг/мл)	-нет данных-	1,28	0,3	-нет данных-	0,4	1,5	4,68

Следующие Примеры (16-20) подробно описывают развитие комбинации стадий, применяемых для производства визуализирующего средства-1. Блок-схема всего способа показана на Фигуре 2.

Пример 16

Получение [^{18}F]-фторида

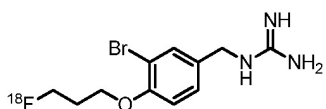
[^{18}F]-фторид получали протонной бомбардировкой [^{18}O]H₂O в циклотроне; ядерное химическое преобразование показано ниже и может быть суммировано как $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$. Для целей бомбардировки химической формой ^{18}O является H₂ ^{18}O . Химической формой полученного ^{18}F является ион фторида.



Согласно известным промышленным процедурам, [^{18}O]H₂O (2-3 мл), закрытый в танталовом теле-мишени с применением фольги Navar[®], бомбардировали 11 МэВ протонами (номинальная энергия); где пороговая энергия протонов для реакции составляет 2,57 МэВ, и энергия максимального поперечного сечения составляет 5 МэВ. Объем облучаемых тканей, время бомбардировки и энергия протонов - каждый может быть отрегулирован для управления количеством полученного [^{18}F]-фторида.

Пример 17

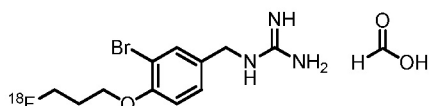
Синтез 1-{3-бром-4-[3-[^{18}F]фторпропокси]бензил}гуанидина (визуализирующее средство-1)



Продукт Примера 16 переносили из циклотрона в модуль синтеза, затем фильтровали через анионнообменную колонну для удаления непрореагировавшего $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$; $[^{18}\text{F}]$ -фторид остался в матрице катионной смолы. Колонку затем промыли водным K_2CO_3 с переносом в реакционный сосуд. Полученный раствор разбавили MeCN, затем концентрировали досуха с применением повышенной температуры и пониженного давления. Водный $[^{18}\text{F}]\text{KF}$, полученный таким образом, отдельно обрабатывали растворами MeCN продуктов Примера 5Е, 7 или 11 и Kryptofix[®] 222, затем нагрели до 110°C и выдерживали 15 мин.

Пример 17А

Синтез 1-{3-бром-4-[3- $[^{18}\text{F}]$ фторпропокси]бензил}гуанидина, соль муравьиной кислоты (соль муравьиной кислоты визуализирующего средства-1)



Пример 17В

Усовершенствование способа очистки препаративной HPLC

Выбор параметров, приемлемых для очистки продукта Примера 17, достигали посредством подробного изучения хроматографического поведения продукта различных солей предшественника визуализирующего средства-1. Начальный отбор из колонки выполнили с применением 9,5%/мин градиента из 5-95% MeCN, содержащего 0,1% HCO_2H и 10% H_2O при 1,00 мл/мин, который выявил повышенную селективность относительно известных примесей при применении Agilent Zorbax BONUS-RP (4,6×150 мм) колонки; выбранные хроматограммы обеспечены на Фигуре 8.

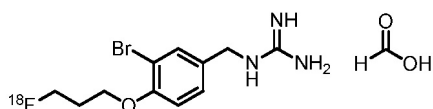
Последующий выбор колонки, подробное изучение оптимального модификатора растворителя провели, где противоион, концентрация и ионная сила регулировали для сбалансирования растворения и удержания соединения. Краткое описание оцененных экспериментальных параметров представлено в таблице ниже (Таблица 2).

Таблица 2
Краткое описание очистки HPLC - TFA соль предшественника визуализирующего средства-1 с применением Agilent Zorbax BONUS-RP

Модификатор	Концентрация (мМ)	pH	Ионная сила	Удерживание (мин)	Коэффициент асимметрии пика
HCO_2H	22	2,81	--	6,88	0,91
HCO_2NH_4	10	3,13	0,001	6,74	0,89
HCO_2NH_4	10	3,97	0,006	7,45	1,08
HCO_2NH_4	10	4,5	0,008	7,71	1,14
HCO_2NH_4	5	4,5	0,004	7,76	1,18
HCO_2NH_4	15	4,5	0,012	7,91	1,24
MeCO_2NH_4	10	4,03	0,001	6,77	0,82
MeCO_2NH_4	10	4,46	0,003	7,34	1,04
MeCO_2NH_4	10	5,48	0,008	8,01	1,32

Пример 17С

Синтез 1-{3-бром-4-[3- ^{18}F]фторпропокси]бензил}гуанидина, соли муравьиной кислоты



Продукт Примера 17 охладили до температуры окружающей среды и раствор концентрировали. Неочищенный продукт разбавили $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ (1 мл, 4:1 объем/объем), затем непосредственно очистили HPLC на колонке Agilent Zorbax BONUS-RP с применением раствора NH_4HCO_2 в $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$. Основной пик продукта собирали, затем анализировали для определения радиохимического выхода и чистоты.

Таблица 3 Краткое описание радиохимического выхода и чистоту из различных солевых форм предшественника			
	Предшественник визуализирующего средства-1	Пример 7	Пример 11
Радиохимический выход	60%	35%	15%
Радиохимическая чистота	99%	100%	99%

Пример 18

Общее получение визуализирующего средства-1

Следующий пример описывает общую процедуру синтеза визуализирующего средства-1 с применением автоматизированного модуля синтеза. Водный $[\text{F}^{18}]$ -фторид, как полученный в Примере 16, перенесли из циклотрона в модуль синтеза, затем отфильтровали через анионнообменную колонну для удаления непрореагировавшего $[\text{O}^{18}]\text{H}_2\text{O}$; $[\text{F}^{18}]$ -фторид остался в матрице катионной смолы. Колонну затем промыли водным основанием с переносом в реакционный сосуд. Полученный раствор необязательно разбавили MeCN , затем концентрировали досуха с применением повышенной температуры и пониженного давления. Смесь безводного $[\text{F}^{18}]$ -фторида и основания, полученного таким образом, обработали раствором предшественника визуализирующего средства-1 (или его соли), необязательно активирующим средством, затем нагрели до $90\text{--}110^\circ\text{C}$ и выдерживали 5-15 мин. После охлаждения, раствор выпарили досуха с применением повышенной температуры и пониженного давления, затем растворили в $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ и непосредственно очистили посредством HPLC на колонке Agilent BONUS-RP с применением раствора NH_4HCO_2 в $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$. Пик основного продукта получили, разбавили аскорбиновой кислотой, затем перенесли в модуль составления.

Пример 18A-1

Получение соли муравьиной кислоты визуализирующего средства-1 с применением модуля синтеза Eckert & Ziegler Modular-Lab

Продукт Примера 15 перенесли из циклотрона в модуль синтеза, затем фильтровали через анионнообменную колонну для удаления непрореагировавшего $[\text{O}^{18}]\text{H}_2\text{O}$; $[\text{F}^{18}]$ -фторид остался в матрице катионной смолы. Колонка затем промыли K_2CO_3 (11,5 мкмоль; 0,500 мл 23,0 мМ раствора в H_2O) с переносом в реакционный сосуд. Полученный раствор разбавили MeCN (0,500 мл), затем концентрировали досуха с применением двухстадийной процедуры; нагревали до 135°C в течение 5 мин под вакуумом и в потоке азота (500 мл/мин), затем при 100°C в течение 10 мин под вакуумом

и в потоке азота (500 мл/мин). Смесь безводного $[^{18}\text{F}]\text{KF}$ и K_2CO_3 , полученную таким образом, обработали раствором TFA соли предшественника визуализирующего средства-1 (5,00 мг, 7,87 мкмоль) и Kryptofix[®] 222 (22,5 мг, 59,7 мкмоль) в т-BuOH:MeCN (4:1 объем/объем; 1,5 мл), затем подогрели до 110°C и выдерживали 15 мин. Полученный раствор охладил до 95°C, затем концентрировали в течение 5 мин в потоке азота. Смесь затем обработали $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ (4:1 объем/объем; 1,00 мл) и подогрели до 100°C в течение 5 мин. После охлаждения в течение 60 секунд полученный раствор непосредственно очистили посредством HPLC на колонке Agilent BONUS-RP (10 мкм; 9,4×250 мм) с применением элюента 82:18 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$, содержащего NH_4HCO_2 (pH 3,8) при скорости потока 5 мл/мин. Пик основного продукта, элюирующий за 12-14 мин, получили, разбавили аскорбиновой кислотой (10 мл 0,28 М раствора в H_2O ; pH 4), затем перенесли в модуль составления; 50% распад корректировал радиохимический выход.

Пример 18A-2

Получение соли муравьиной кислоты визуализирующего средства-1 с применением модуля синтеза Eckert & Ziegler Modular-Lab

Продукт Примера 16 переносили из циклотрона в модуль синтеза, затем фильтровали через анионнообменную колонну для удаления непрореагировавшего $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$; $[^{18}\text{F}]$ -фторид остался в матрице катионной смолы. Колонку затем промыли K_2CO_3 (2,01 мкмоль; 0,500 мл 4,02 мМ раствора в H_2O) с переносом в реакционный сосуд.

Полученный раствор разбавили MeCN (0,500 мл), затем концентрировали досуха с применением двухстадийной процедуры; нагревали до 135°C в течение 3 мин под вакуумом и в потоке азота (500 мл/мин), затем при 100°C в течение 9 мин под вакуумом и в потоке азота (500 мл/мин). Смесь безводного $[^{18}\text{F}]\text{KF}$ и K_2CO_3 , полученную таким образом, обработали раствором продукта Примера 7 (1,00 мг, 1,44 мкмоль) и Kryptofix[®] 222 (4,11 мг, 11,0 мкмоль) в т-BuOH:MeCN (4:1 объем/объем; 1,5 мл), затем нагрели до 110°C и выдерживали 15 мин. Полученный раствор охладил до 95°C, затем концентрировали в течение 5 мин в потоке азота. Смесь затем обработали $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ (4:1 объем/объем; 1,00 мл) и нагревали 100°C в течение 5 мин. После охлаждения за 60 секунд полученный раствор непосредственно очистили посредством HPLC на колонке Agilent BONUS-RP (10 мкм; 9,4×250 мм) с применением элюента 82:18 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$, содержащего NH_4HCO_2 (pH 3,8), при скорости потока 5 мл/мин. Пик основного продукта, элюировавшего за 12-14 мин, получили, разбавили аскорбиновой кислотой (10 мл 0,28 М раствора в H_2O ; pH 4), затем перенесли в модуль составления; 33% распад корректировал радиохимический выход.

Пример 18A-3

Получение соли муравьиной кислоты визуализирующего средства-1 с применением модуля синтеза Eckert & Ziegler Modular-Lab

Продукт Примера 16 переносили из циклотрона в модуль синтеза, затем фильтровали через анионнообменную колонну для удаления непрореагировавшего $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$; $[^{18}\text{F}]$ -фторид оставался в матрице катионной смолы. Колонку затем промыли K_2CO_3 (2,01 мкмоль; 0,500 мл 4,02 мМ раствора в H_2O) с переносом в реакционный сосуд.

Полученный раствор разбавили MeCN (0,500 мл), затем концентрировали досуха с применением двухстадийной процедуры; нагревали до 135°C в течение 3 мин под

действием вакуума и в потоке азота (500 мл/мин), затем при 100°C в течение 9 мин под действием вакуума и в потоке азота (500 мл/мин). Смесь безводного $[^{18}\text{F}]\text{KF}$ и K_2CO_3 , полученного таким образом, обработали раствором продукта Примера 11 (0,88 мг, 1,44 мкмоль) и Kryptofix[®] 222 (4,11 мг, 11,0 мкмоль) в т-BuOH:MeCN (4:1 объем/объем; 1,5 мл), затем нагревали до 110°C в течение 15 мин. Полученный раствор охладили до 95°C, затем концентрировали в течение 5 мин в потоке азота. Смесь затем обработали $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ (4:1 объем/объем; 1,00 мл) и нагревали до 100°C в течение 5 мин. После охлаждения в течение 60 секунд полученный раствор непосредственно очистили посредством HPLC на колонке Agilent BONUS-RP (10 мкм; 9,4×250 мм) с применением элюента 82:18 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$, содержащего NH_4HCO_2 (pH 3,8) при скорости потока 5 мл/мин. Пик основного продукта, элюировавшего за 12-14 мин, получили, разбавили аскорбиновой кислотой (10 мл 0,28 М раствора в H_2O ; pH 4), затем перенесли в модуль составления; 15% распад корректировал радиохимический выход.

Пример 18A-4

Получение соли муравьиной кислоты визуализирующего средства-1 с применением модуля синтеза Eckert & Ziegler Modular-Lab

Продукт Примера 16 переносили из циклотрона в модуль синтеза, затем фильтровали через анионнообменную колонну для удаления непрореагировавшего $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$; $[^{18}\text{F}]$ -фторид оставался в матрице катионной смолы. Колонку затем промыли Et_4NHCO_3 (39,4 мкмоль; 0,500 мл 78,8 мМ раствора в H_2O) с переносом в реакционный сосуд.

Полученный раствор разбавили MeCN (0,500 мл), затем концентрировали досуха с применением двухстадийной процедуры; нагревали до 135°C в течение 5 мин под действием вакуума и в потоке азота (500 мл/мин), затем при 100°C в течение 10 мин под действием вакуума и в потоке азота (500 мл/мин). Смесь безводного $[^{18}\text{F}]\text{Et}_4\text{NF}$ и Et_4NHCO_3 , полученную таким образом, обработали раствором предшественника визуализирующего средства-1 (5,00 мг, 7,87 мкмоль) в т-BuOH:MeCN (4:1 объем/объем; 1,0 мл), затем нагревали до 110°C в течение 15 мин. Полученный раствор охладили до 95°C, затем концентрировали в течение 5 мин в потоке азота. Смесь затем обработали $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ (4:1 объем/объем; 1,00 мл) и нагревали до 100°C в течение 5 мин. После охлаждения в течение 60 секунд полученный раствор непосредственно очистили посредством HPLC на колонке Agilent BONUS-RP (10 мкм; 9,4×250 мм) с применением элюента 82:18 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$, содержащего NH_4HCO_2 (pH 3,8) при скорости потока 5 мл/мин. Пик основного продукта, элюировавшего за 12-14 мин, собирали, разбавили аскорбиновой кислотой (10 мл 0,28 М раствора в H_2O ; pH 4), затем переносили в модуль составления; 46% распад корректировал радиохимический выход.

Пример 18A-5

Получение соли муравьиной кислоты визуализирующего средства-1 с применением модуля синтеза Eckert & Ziegler Modular-Lab

Продукт Примера 16 переносили из циклотрона в модуль синтеза, затем фильтровали через анионнообменную колонну для удаления непрореагировавшего $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$; $[^{18}\text{F}]$ -фторид оставался в матрице катионной смолы. Колонку затем промыли Et_4NHCO_3 (31,5 мкмоль; 0,500 мл 63,0 мМ раствора в H_2O) с переносом в реакционный сосуд.

Полученный раствор разбавили MeCN (0,500 мл), затем концентрировали досуха с

применением двухстадийной процедуры; нагревали до 135°C в течение 5 мин под действием вакуума и в потоке азота (500 мл/мин), затем при 100°C в течение 10 мин под действием вакуума и в потоке азота (500 мл/мин). Смесь безводного [^{18}F]Et₄NF и Et₄NHCO₃, полученную таким образом, обработали раствором TFA соли предшественника визуализирующего средства-1 (4,00 мг, 6,30 мкмоль) в MeCN (1,0 мл), затем нагревали до 110°C в течение 15 мин. Полученный раствор охладили до 95°C, затем концентрировали в течение 5 мин в потоке азота. Смесь затем обработали H₂O/MeCN (4:1 объем/объем; 1,00 мл) и нагревали до 100°C в течение 5 мин. После охлаждения в течение 60 секунд полученный раствор непосредственно очистили посредством HPLC на колонке Agilent BONUS-RP (10 мкм; 9,4×250 мм) с применением элюента 82:18 H₂O/MeCN, содержащего NH₄HCO₂ (pH 3,8) при скорости потока 5 мл/мин. Пик основного продукта, элюировавшего за 12-14 мин, получили, разбавили аскорбиновой кислотой (10 мл 0,28 М раствора в H₂O; pH 4), затем перенесли в модуль составления; 42% распад корректировал радиохимический выход.

Пример 18A-6

Получение соли муравьиной кислоты визуализирующего средства-1 с применением модуля синтеза Eckert & Ziegler Modular-Lab

Продукт Примера 16 переносили из циклотрона в модуль синтеза, затем фильтровали через анионнообменную колонну для удаления непрореагировавшего [^{18}O]H₂O; [^{18}F]-фторид оставался в матрице катионной смолы. Колонку затем промыли Et₄NHCO₃ (39,5 мкмоль; 0,500 мл 79,0 mM раствора в H₂O) с переносом в реакционный сосуд.

Полученный раствор разбавили MeCN (0,500 мл) затем концентрировали досуха с применением двухстадийной процедуры; нагревали до 135°C в течение 5 мин под действием вакуума и в потоке азота (500 мл/мин), затем до 100°C в течение 10 мин под действием вакуума и в потоке азота (500 мл/мин). Смесь безводного [^{18}F]Et₄NF и Et₄NHCO₃, полученную таким образом, обработали раствором TFA соли

предшественника визуализирующего средства-2 (4,50 мг, 7,87 мкмоль) в MeCN (1,0 мл), затем нагревали до 110°C и выдерживали 15 мин. Полученный раствор охладили до 95°C, затем концентрировали в течение 5 мин в потоке азота. Смесь затем обработали H₂O/MeCN (4:1 объем/объем; 1,00 мл), нагревали до 100°C и выдерживали 5 мин. После охлаждения 60 секунд полученный раствор непосредственно очистили посредством HPLC на колонке Agilent BONUS-RP (10 мкм; 9,4×250 мм) с применением элюента 82:18 H₂O/MeCN, содержащего NH₄HCO₂ (pH 3,8) при скорости потока 5 мл/мин. Пик основного продукта, элюировавшего за 12-14 мин, получили, разбавили аскорбиновой кислотой (10 мл 0,28 М раствора в H₂O; pH 4), затем переносили в модуль составления; 46% распад корректировал радиохимический выход.

Пример 18B-1

Получение соли муравьиной кислоты визуализирующего средства-1 с применением модуля синтеза GE TRACERLab MX

Продукт Примера 16 переносили из циклотрона в модуль синтеза, затем фильтровали через анионнообменную колонну для удаления непрореагировавшего [^{18}O]H₂O; [^{18}F]-фторид оставался в матрице катионной смолы. Колонку затем промыли K₂CO₃ (11,5 мкмоль; 0,800 мл 14,4 mM раствора в H₂O) с переносом в реакционный сосуд.

Полученный раствор затем концентрировали досуха с применением двухстадийной процедуры; нагревали до 95°C в течение 3 мин под действием вакуума и в потоке азота, затем до 115°C в течение 7 мин под действием вакуума и в потоке азота. Смесь

5 безводного [^{18}F]KF и K_2CO_3 , полученную таким образом, обработали раствором TFA соли предшественника визуализирующего средства-1 (5,00 мг, 7,87 мкмоль) и Kryptofix[®] 222 (22,5 мг, 59,7 мкмоль) в $t\text{-BuOH}:\text{MeCN}$ (4:1 объем/объем; 1,5 мл), затем нагревали до 110°C и выдерживали 15 мин. Полученный раствор охладили до 95 °C, затем концентрировали в течение 7 мин в потоке азота. Смесь затем обработали $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 10 (4:1 объем/объем; 5,00 мл) и затем нагревали до 95°C в течение 5 мин. После охлаждения до 50°C полученный раствор непосредственно очистили посредством HPLC на колонке Agilent BONUS-RP (10 мкм; 9,4×250 мм) с применением элюента 82:18 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$, содержащего NH_4HCO_2 (pH 3,8) при скорости потока 5 мл/мин. Пик основного продукта, элюировавшего за 10-12 мин, получили, разбавили аскорбиновой кислотой (10 мл 0,28 М раствора в H_2O ; pH 4) и затем перенесли в модуль составления; 20% распад 15 корректировал радиохимический выход. Блок-схема способа, представленного выше, обеспечена на Фигуре 3.

Пример 18B-2

20 Получение соли муравьиной кислоты визуализирующего средства-1 с применением модуля синтеза GE TRACERLab MX

Продукт Примера 16 переносили из циклотрона в модуль синтеза, затем фильтровали через анионнообменную колонну для удаления непрореагировавшего [^{18}O] H_2O ; [^{18}F]-фторид оставался в матрице катионной смолы. Колонку затем промыли Et_4NHCO_3 (39,5 25 мкмоль; 0,500 мл 79,0 мМ раствора в H_2O) с переносом в реакционный сосуд.

Полученный раствор затем концентрировали досуха с применением двухстадийной процедуры; нагревали до 95°C в течение 3 мин под действием вакуума и в потоке азота, затем при 115°C в течение 7 мин под действием вакуума и в потоке азота. Смесь

30 безводного [^{18}F] Et_4NF и Et_4NHCO_3 , полученную таким образом, обработали раствором TFA соли предшественника визуализирующего средства-2 (4,50 мг, 7,87 мкмоль) в MeCN (1,0 мл), затем нагревали до 90°C и выдерживали 10 мин. Полученный раствор охладили до 95°C, затем концентрировали в течение 7 мин в потоке азота. Смесь затем обработали $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ (4:1 объем/объем; 2,00 мл), нагревали до 90°C и выдерживали 5 мин. После 35 охлаждения до 50°C полученный раствор непосредственно очистили посредством HPLC на колонке Agilent BONUS-RP (10 мкм; 9,4×250 мм) с применением элюента 82:18 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$, содержащего NH_4HCO_2 , (pH 38) при скорости потока 5 мл/мин. Пик основного продукта, элюировавшего за 10-12 мин, получили, разбавили аскорбиновой кислотой 40 (10 мл 0,28 М раствора в H_2O ; pH 4), затем перенесли в модуль составления. Блок-схему способа, представленного выше, обеспечили на Фигуре 4.

Пример 18C

Получение соли муравьиной кислоты визуализирующего средства-1 с применением модуля синтеза GE TRACERLab FX

45 Продукт Примера 16 переносили из циклотрона в модуль синтеза, затем фильтровали через анионнообменную колонну для удаления непрореагировавшего [^{18}O] H_2O ; [^{18}F]-фторид оставался в матрице катионной смолы. Колонку затем промыли K_2CO_3 (11,5

мкмоль; 0,800 мл 14,4 mM раствора в H₂O) с переносом в реакционный сосуд.

Полученный раствор затем концентрировали досуха с применением двухстадийной процедуры; нагревали до 68°C в течение 3 мин под действием вакуума и в потоке гелия, затем до 95°C в течение 4 мин под действием вакуума и в потоке гелия. Смесь безводного [18F]KF и K₂CO₃, полученную таким образом, охладили до 70°C, обработали раствором TFA соли предшественника визуализирующего средства-1 (5,00 мг, 7,87 мкмоль) и Kryptofix[®] 222 (22,5 мг, 59,7 мкмоль) в t-BuOH:MeCN (4:1 объем/объем; 1,5 мл), затем нагревали до 95°C и выдерживали 15 мин. Полученный раствор охладили до 55°C, затем концентрировали в течение 7 мин в потоке гелия. Смесь дополнительно обрабатывали H₂O (0,1 мл), выдерживали 2 мин, затем охлаждали до 40°C и разбавили H₂O/MeCN (4:1 объем/объем; 3,00 мл). Полученный раствор непосредственно очистили посредством HPLC на колонке Agilent BONUS-RP (10 мкм; 9,4×250 мм) с применением элюента 82:18 H₂O/MeCN, содержащего NH₄HCO₂, (pH 3,8) при скорости потока 5 мл/мин. Пик основного продукта, элюировавшего за 9-11 мин, получали, разбавили аскорбиновой кислотой (10 мл 0,28 M раствора в H₂O; pH 4), затем переносили в модуль составления; 40% распад корректировал радиохимический выход.

Пример 18D

Получение соли муравьиной кислоты визуализирующего средства-1 с применением модуля синтеза Siemens Explora RN

Продукт Примера 16 переносили из циклотрона в модуль синтеза, затем фильтровали через анионнообменную колонну для удаления непрореагировавшего [18O]H₂O; [18F]-фторид оставался в матрице катионной смолы. Колонку затем промыли K₂CO₃ (11,5 мкмоль; 0,800 мл 14,4 mM раствора в H₂O) с переносом в реакционный сосуд.

Полученный раствор затем концентрировали досуха с применением двухстадийной процедуры; нагревали до 95°C в течение 2 мин под действием вакуума и в потоке азота, затем при 115°C в течение 5 мин под действием вакуума и в потоке азота. Смесь

безводного [18F]KF и K₂CO₃, полученную таким образом, последовательно обработали раствором TFA соли предшественника визуализирующего средства-1 (4,00 ммг, 6,30 мкмоль) в MeCN (1,00 мл) и Kryptofix[®] 222 (18,0 мг, 47,8 мкмоль) также в MeCN (0,50 мл), затем нагревали до 110°C и выдерживали 15 мин. Полученный раствор охладили до 95°C, затем концентрировали в течение 5 мин в потоке азота. Смесь затем охладили до 55°C, обработали H₂O/MeCN (4:1 объем/объем; 1,00 мл) и непосредственно очистили посредством HPLC на колонке Agilent BONUS-RP (10 мкм; 9,4×250 мм) с применением элюента 82:18 H₂O/MeCN, содержащего NH₄HCO₂, (pH 3,8) при скорости потока 5 мл/мин. Пик основного продукта, элюировавшего за 12-14 мин, получили, разбавили аскорбиновой кислотой (10 мл 0,28 M раствора в H₂O; pH 4), затем перенесли в модуль составления; 32% распад корректировал радиохимический выход.

Пример 18E

Получение соли муравьиной кислоты визуализирующего средства-1 с применением модуля синтеза Explora GN

Продукт Примера 16 переносят из циклотрона в модуль синтеза, затем фильтровали через анионнообменную колонну для удаления непрореагировавшего [18O]H₂O; [18F]-фторид оставался в матрице катионной смолы. Колонку затем промыли Et₄NHCO₃

(39,5 мкмоль; 1,00 мл 39,5 mM раствора в H₂O) с переносом в реакционный сосуд.

Полученный раствор разбавили MeCN (1,00 мл), затем концентрировали досуха; 110-115°C. Дополнительный MeCN (1,50 мл) затем добавили и раствор концентрировали

досуха еще раз. Смесь безводного [¹⁸F]Et₄NF и Et₄NHCO₃, полученный таким образом, обработали раствором TFA соли предшественника визуализирующего средства-2 (4,50 мг, 7,87 мкмоль) в MeCN (1,0 мл), затем нагревали до 90°C и выдерживали 10 мин.

Полученный раствор охладили до 60°C, затем концентрировали досуха; 95°C. Смесь затем обработали H₂O/MeCN (4:1 объем/объем; 2,00 мл), нагревали до 100°C и

выдерживали 5 мин. После охлаждения до 60°C полученный раствор непосредственно очистили посредством HPLC на колонке Agilent BONUS-RP (10 мкм; 9,4×250 мм) с применением элюента 82:18 H₂O/MeCN, содержащего NH₄HCO₂, (pH 3,8) при скорости потока 5 мл/мин. Пик основного продукта, элюировавшего за 12-14 мин, получили, разбавили аскорбиновой кислотой (10 мл 0,28 М раствора в H₂O; pH 4), затем перенесли в модуль составления. Блок-схема способа, представленного выше, обеспечена на Фигуре 5.

Пример 19

Обмен растворителей

Визуализирующее средство-1 перенесли из модуля очистки в модуль составления, затем фильтровали через картридж tC18 Sep-Pak[®] для удаления MeCN; визуализирующее средство-1 оставалось на матрице C18, и фильтрат сбрасывали. Картридж последовательно промыли аскорбиновой кислотой (10 мл 0,28 М раствора в H₂O; pH 4), фильтрат сбрасывали, затем EtOH/H₂O (1,00 мл; 1:1 объем/объем), и фильтрат собирали. Этанольный концентрат, полученный таким образом, дополнительно разбавили аскорбиновой кислотой (9,0 мл 0,28 М раствора в H₂O; pH 5,8) при приготовлении для конечного асептического фильтрования.

Пример 20

Процесс асептического фильтрования

Установка для пробирок конечного продукта была составлена из следующих предварительно простерилизованных компонентов: одной 30 мл пробирки для продукта, одного дренажного фильтра Millipore Millex GV4 (0,22 мкм x 4 мм), одного шприца для инъекций туберкулина (1 мл) и одного шприца для инсулина (0,5 мл). Продукт Примера 19 затем переносили из пробирки для составления в установку для пробирок конечного продукта через стерилизующий фильтр Millipore Millex GV PVDF (0,22 мкм x 13 мм). Образцы контроля качества затем удаляли с применением комплектов шприцов для выполнения всех требований для выпуска продукта.

Пример 21

Оценка нескольких экспериментальных параметров в нуклеофильном фторировании предшественника визуализирующего средства-1 с применением комбинации реагентов K₂CO₃/ Kryptofix[®] 222, сперва раскрывала, что пока общая сложность реакции возрастала при добавлении K₂CO₃, эффективность фторирования оставалась неизменной около 0,66 мольных эквивалентов (Фигура 9А). Повышенные уровни основания (например, карбоната) были сначала взяты в соотношении для непродуктивной затратой исходного материала (например, предшественника визуализирующего средства-1), с гидролизом для получения спирта, как первичного пути разложения. Некоторые альтернативные комбинации оснований (Таблица 4), включая модификацию противоиона

калия, а также замещение органических аминовых оснований, были менее эффективными, чем ускорители реакции фторирования (<10% преобразования).

Таблица 4 Сравнение идентичности оснований и выхода фторирования		
	Основание	% выхода
	K_2CO_3	45-60
	$KHSO_4$	<10
	K_2HPO_4	<10
	KH_2PO_4	<10
	и- Pr_2NEt	<10
	Тетраметилгуанидин	<10
	Пиридин	<10

Более низкий выход фторирования также наблюдали в отсутствии Kryptofix[®] 222, несмотря на стехиометрию K_2CO_3 . Однако присутствие Kryptofix[®] 222 заметно увеличивало pH раствора (10-12).

Реакцию фторирования также оценивали в нескольких системах растворителей, включая MeCN, т-BuOH и их смеси; DMF, ДМСО и THF отдельно. MeCN и комбинации т-BuOH:MeCN обеспечивали наибольшую эффективность. Анализ неочищенных реакционных смесей от каждой комбинации растворителей показал конкретный профиль распределения концентраций примеси, полученный в результате непроизводительного потребления предшественника визуализирующего средства-1 (Фигура 9B). MeCN отдельно обеспечил наилучшую комбинацию эффективности фторирования и общего профиля распределения концентраций примеси.

Следующий ряд испытаний показал, что как на высвобождение ^{18}F из анионнообменной колонны, так и на эффективность фторирования значительно влияют идентичность, концентрация и композиция основного раствора, применяемого во время переноса ^{18}F из циклотрона в реакционный сосуд. В частности, мы отметили, что независимо от идентичности катиона (например, калий или тетраалкиламмоний, такой как тетраэтиламмоний или тетрабутиламмоний), существует критическая концентрация компонента анионного раствора (HO^- , HCO_3^- , MsO^- , TsO^- , I^-), ниже которой возникает

сниженная эффективность высвобождения ^{18}F . Однако известно, что эффективное

высвобождение ^{18}F не обязательно связано с эффективностью фторирования. В ряду тетрабутиламмониев отдельно (Таблица 5) мы определили, что хотя бикарбонатный анион был лучше, чем другие анионы, эффективность реакции была ниже, чем с комбинацией K_2CO_3 /Kryptofix[®] 222, описанной выше (например, Таблицы 4-5).

Увеличение концентрации бикарбоната улучшало общую эффективность фторирования. Фигура 9C показывает влияние концентрации тетраалкиламмония бикарбоната, применяемого для анионного обмена, на эффективность фторирования. Комбинация пяти мольных эквивалентов Et_4NHCO_3 и или предшественника визуализирующего средства-1, или -2 обеспечили равную эффективность фторирования, а также улучшенный общий профиль распределения концентраций примеси по сравнению с исходной системой K_2CO_3 /Kryptofix[®] 222.

Таблица 5
Сравнение тетрабутиламмониевой солевой формы и выхода фторирования

Солевая форма	% выхода
Мезилат	<2
Гидроксид	<5
Тозилат	<10
Йодид	18,7
Бикарбонат (8,8 мМ)	28,0
Бикарбонат (34,7 мМ)	60,0

Испытания, отличные от радиоактивных, представленные выше, были адаптированы для производства визуализирующего средства-1 на обоих дистанционных модулях синтеза Siemens Explora RN и Eckert&Ziegler ModularLab. Множественные отборочные исследования (основание, время и температура) на отдельных модулях, обеспеченных таким образом, конкретные параметры блока, необходимые для поддержания химической точности воспроизведения во всех отдельных инструментах; конкретные параметры описаны в Примере 18.

Пример 22

Испытание на человеке проводили, что определило количество нормального образца радиоактивной концентрации визуализирующего средства-1 части миокарда.

Способы: Нормальным субъектам (n=6) инъецировали ~220 МБк визуализирующего средства-1 внутривенно, и динамические PET изображения получили за 80 мин без движения больного. Упрощение скорректированных изображений было переориентировано на стандартные конкретные кардиальные оси, и максимальное поглощение части миокарда подсчитали на основе сектор-на -сектор с применением программного обеспечения WLCQ. Сердца были разделены на три короткие осевые части (основание-V; средняя-M; апикальная-A) и четыре радиальных сектора (передний-A; септальный-S; нижний-I; боковой-L) и значение поглощения части для каждого сектора вычисляли. Активность выражали в Бк/мл.

Результаты: Радиоактивная метка быстро выводилась из крови и демонстрировала желаемое биораспределение для простой визуализации сердца. Региональная и общая миокардиальная активность достигала пик за первые 10 мин и достигала стабильности за ~60 мин после инъекции. Не было значительных вариаций (p= 0,69, ANOVA) в поглощении части миокарда в это время около сердца (A: 11592±2474 Бк/мл; S: 11647±2829 Бк/мл; I: 11818±1991 Бк/мл; L:11424±2439 Бк/мл). Также не было значительного градиента от основания до вершины (p=0,08, ANOVA) в миокардиальном поглощении (V:11284±2844 Бк/мл; M:11898±2047 Бк/мл; A:11678±2148 Бк/мл).

Миокардиальная концентрация радиоактивной метки визуализирующего средства-1 была одинакова во всех сердцах у обычных добровольцев. Это испытание установило нормальные образцы количественной концентрации радиоактивной метки в миокардиальной части. Этот тип анализа миокардиальной части обеспечивает преимущества над оценкой соотношений сердце-средостение в дальнейших исследованиях больных с заболеванием сердца.

Пример 23

Дозиметрию визуализирующего средства-1 у не являющихся человеком приматов исследовали. Визуализирующее средство-1, которое мечено ^{18}F , является новым лигандом норэпинефринового переносчика (NET) и было применимой радиоактивной меткой для картирования окончания сердечного нерва in vivo с применением позитронно-эмиссионной томографии. Испытание выполняли на четырех не являющихся человеком приматах для оценки дозиметрии излучения у человека.

Способы: В этом испытании двух самцов и двух самок макаки-крабоеда изображали

с применением сканера Concord Focus 220 MicroPET для распределения ^{18}F во всем теле после 4-5 мКи (0,65-1,6 мкг) одиночной внутривенной инъекции визуализирующего средства-1. Под анестезией изофураном изображения животных от головы до нижней

5 Радиоактивность в определяемых органах и остаток в теле определили как функцию от времени с применением анализа интересующей части тела. Общее количество распада на единичную инъецируемую дозу определили нормализацией по инъецируемой радиоактивности и интегрированием по времени данных радиоактивности за время. С применением программного обеспечения OLINDA/EXM (Organ Level Internal Dose Assessment/EXponential Modeling Software, опубликованное Университетом Вандербилта),

10 нормализованное количество распадов ^{18}F для каждого органа комбинировали с высвобождением энергии от каждого распада, и с применением схемы MIRD оценки давали для фракции общей высвобожденной энергии, которая оставалась в каждом

15 исходном органе и вклад от каждого исходного органа в энергию, отложенную окружающими целевые органы для взрослого человека. Разделение общей энергии частей, отложенной в каждом органе соответствующей массой органа, давало дозу радиации для этого органа на единичную (мКи или МБк) инъецируемой дозы.

Результаты: Из оценок дозы радиации, вычислили, что орган человека, который

20 получал наивысшую дозу, был стенкой мочевого пузыря со средней $0,41 \pm 0,089$ бэр/мКи. Следующие пять органов с наивысшей дозой и их оценки соответствующих средних доз представляли собой почки ($0,15 \pm 0,088$ бэр/мКи), надпочечник ($0,14 \pm 0,027$ бэр/мКи), стенка сердца ($0,085 \pm 0,014$ бэр/мКи), остеобласты ($0,084 \pm 0,0048$ бэр/мКи) и красный костный мозг ($0,083 \pm 0,0099$ бэр/мКи). Оценка средней дозы для всего тела составила

25 $0,044 \pm 0,00031$ бэр/мКи, и средняя эффективная доза, как определено в ICRP 60, составила $0,070 \pm 0,0059$ бэр/мКи. См. Пример 25 ниже для более детальной информации об эффективной дозе.

На основе средних значений максимальная доза визуализирующего средства-1, которую можно ввести человеку без превышения 50 мЗв (5 бэр) для мочевого пузыря,

30 была оценена как 12 мКи. Аналогично, максимальная вводимая доза, которая не превышает эффективную дозу 10 мЗв, была оценена как 14 мКи.

Пример 24

Следующий Пример описывает биораспределение в органе и дозиметрию для визуализирующего средства-1.

35 Общее биораспределение в органе и дозиметрия для ^{18}F -меченного визуализирующего средства-1 определили на основе PET данных изображений от двенадцати здоровых субъектов. Количественная оценка изображения, динамическое моделирование для определения времени удержания и дозиметрический анализ выполняли.

От головы до середины бедра данные изображения PET для двенадцати здоровых

40 субъектов получили с применением ^{18}F -меченного визуализирующего средства-1 через приблизительно 17, 31, 45, 117, 190 и 225 минут после инъекции. Дополнительно, изображения ноги также получили через приблизительно 66 и 274 минут после инъекции. Данные изображения были скорректированы ослаблением в месте визуализации и были

45 количественно измерены на основе методологии медицинской дозы внутреннего облучения (MIRD) 16 для определения динамических данных во всех органах, показывая значительное поглощение активности. Оценки дозиметрии получили посредством кинетического моделирования количественных данных изображений для определения времени удержания и стандартной методологии MIRD с применением подобного

способа. Динамические данные, время удержания и оценки дозиметрии были указаны для каждого субъекта и как сводные данные.

Результаты

Не было обнаружено нежелательных событий из-за визуализирующего средства-1.

- 5 Приблизительно 1,6% инъецированной дозы (ID) было обнаружено в миокарде изначально, оставляя около 1,5% ID (скорректированный распад) через 4 часа после инъекции. Соотношение радиоактивности в миокарде к радиоактивности в печени было начально приблизительно один, увеличиваясь до более чем двух за 4 часа. Радиоактивность крови быстро исчезала, и активность в легких была низкой во время
10 всего исследования. В среднем, орган, который показал наибольший пик поглощения, был мочевым пузырем с приблизительно 18,3% инъецированной активности. Следующий наибольший пик поглощения возникал в печени с приблизительно 15,5% инъецированной активности.

- Оценки дозиметрии: В среднем, орган, получающий наибольшую абсорбированную
15 дозу, был стенкой мочевого пузыря с 0,38 бэр/мКи (0,10 мЗв/МБк), за которым следуют почки с 0,31 бэр/мКи (0,083 мЗв/МБк). Средняя ED (эффективная доза) составляла 0,096 бэр/мКи (0,026 мЗв/МБк). Таблица 9 показывает сводные данные абсорбированной дозы в бэр/мКи для всех субъектов. Таблица 10 показывает сводные данные абсорбированной дозы в мГр/МБк для всех субъектов.

- 20 **Выражения:** Следующие выражения применяют совместно с этим Примером.

- Эффективная доза (ED): Разработана ICRP для защиты от производственного
облучения, ED облегчает сравнение вреда от одноразовой внешней дозы и
неоднократной внутренней дозы. Риск от 1 бэр ED, определенный для неоднократной
внутренней дозы, равен риску от 1 бэр одноразового внешнего воздействия (доза для
25 всего тела). Как определено в публикации ICRP 60 [ICRP-60 1991].

- Эквивалент эффективной дозы (EDE): Разработан Международной комиссией по
радиологической защите (ICRP) для защиты от профессионального облучения, EDE
облегчает сравнение вреда радиации от одноразовой внешней дозы и неоднократной
внутренней дозы. Риск от 1 бэр EDE, определенный для неоднократной внутренней
30 дозы, равен риску от 1 бэр одноразового внешнего воздействия (доза для всего тела).
Как определено в публикации ICRP 30 [ICRP-30 1981].

Таблица 9 Все субъекты - оценки абсорбированных доз (бэр/мКи) n=12				
	Среднее	Стандартное отклонение	мин	макс
35 Надпочечники	0,051	0,003	0,045	0,056
Головной мозг	0,019	0,003	0,017	0,026
Молочные железы	0,024	0,002	0,022	0,029
Стенка желчного пузыря	0,059	0,005	0,050	0,069
LLI стенка	0,047	0,003	0,041	0,051
Тонкая кишка	0,170	0,029	0,121	0,215
40 Стенка желудка	0,114	0,028	0,088	0,193
ULI стенка	0,059	0,005	0,051	0,066
Стенка сердца	0,105	0,016	0,083	0,146
Почки	0,309	0,052	0,225	0,387
Печень	0,141	0,039	0,092	0,229
Легкие	0,108	0,019	0,075	0,146
45 Мышцы	0,030	0,002	0,028	0,035
Яичники	0,053	0,003	0,046	0,057
Поджелудочная железа	0,050	0,003	0,044	0,057
Красный костный мозг	0,072	0,009	0,056	0,090
Остеобласты	0,060	0,005	0,049	0,069

Слюнные железы	0,127	0,053	0,075	0,280
----------------	-------	-------	-------	-------

Кожа	0,020	0,002	0,019	0,025
Селезенка	0,111	0,029	0,072	0,165
Яички	0,027	0,002	0,025	0,031
Тимус	0,029	0,003	0,027	0,036
Щитовидная железа	0,243	0,039	0,172	0,294
Стенка мочевого пузыря	0,376	0,073	0,179	0,463
Матка	0,062	0,003	0,057	0,068
Все тело	0,038	0,002	0,036	0,043
EDE	0,115	0,006	0,103	0,121
ED	0,096	0,005	0,090	0,107

Таблица 10 Все субъекты - оценки абсорбированной дозы (мЗв/МБк) n=12				
	Среднее	Стандартное отклонение	мин	макс
Надпочечники	0,0138	0,0009	0,0121	0,0152
Головной мозг	0,0052	0,0007	0,0046	0,0069
Молочные железы	0,0065	0,0006	0,0060	0,0079
Стенка желчного пузыря	0,0159	0,0014	0,0136	0,0187
LLI стенка	0,0128	0,0007	0,0112	0,0137
Тонкая кишка	0,0460	0,0079	0,0327	0,0581
Стенка желудка	0,0308	0,0077	0,0238	0,0520
ULI стенка	0,0159	0,0013	0,0136	0,0178

Стенка сердца	0,0285	0,0043	0,0223	0,0395
Почки	0,0834	0,0141	0,0608	0,1046
Печень	0,0382	0,0104	0,0249	0,0619
Легкие	0,0291	0,0053	0,0201	0,0395
Мышцы	0,0081	0,0005	0,0077	0,0095
Яичники	0,0143	0,0009	0,0123	0,0155
Поджелудочная железа	0,0136	0,0009	0,0120	0,0155
Красный костный мозг	0,0196	0,0023	0,0150	0,0242
Остеобласты	0,0163	0,0015	0,0133	0,0187
Слюнные железы	0,0343	0,0144	0,0204	0,0758
Кожа	0,0055	0,0005	0,0051	0,0068
Селезенка	0,0300	0,0080	0,0195	0,0446
Яички	0,0074	0,0005	0,0067	0,0085
Тимус	0,0080	0,0007	0,0074	0,0098
Щитовидная железа	0,0657	0,0106	0,0465	0,0795
Стенка мочевого пузыря	0,1015	0,0197	0,0484	0,1251
Матка	0,0169	0,0009	0,0155	0,0183
Все тело	0,0104	0,0004	0,0098	0,0115
EDE	0,0309	0,0015	0,0278	0,0327
ED	0,0260	0,0012	0,0244	0,0288

Эти данные показали, что визуализирующее средство-1 было хорошо переносимым и дало дозу радиации, сравнимую с такой у других широко используемых PET радиофармацевтических средств. Поглощение миокардом и сопредельная активность органа показали, что возможно получить хорошие изображения с допустимой для большого дозой радиации.

Пример 25

Визуализирующее средство-1 было разработано как субстрат для норэпинефринового переносчика (NET) для изображения симпатической нервной системы сердца. Конкурентные испытания с применением клеточных мембран, сверхэкспрессирующих человеческий NET, показали значение K_i $5,16 \pm 0,93$ мкМ. В клеточной линии

нейробластом человека (SH-SY5Y) поглощение визуализирующего средства-1 ингибировалось дезипрамином, селективным ингибитором NET, и кинетику поглощения определяли значениями K_m и $V_{\max}$ $6,78 \pm 1,94$ мкМ и $5,18 \pm 1,23$ пмоль/мин/миллион клеток, соответственно. Эти значения были аналогичными таковым MIBG ($2,12 \pm 0,26$ мкМ и $4,76 \pm 0,78$ пмоль/мин/миллион клеток). У животных биораспределение в ткани визуализирующего средства-1 определяли отбором проб ткани через 15 и 60 минут после введения. Поглощение сердцем составило $2,36 \pm 0,16$ и $2,17 \pm 0,12\%$ инъецируемой дозы на г ткани (%ID/г) у крыс и $0,25 \pm 0,03$ и $0,28 \pm 0,03\%$ ID/г у кроликов. У кроликов дезипрамин (1 мг/кг) ингибировал поглощение сердцем визуализирующего средства-1 на 68% и поглощение ^{123}I -MIBG на 55% через 1 час после дозирования. Кроме того, симпатическая денервация с 6-гидроксидопамином (6-OHDA, внутривенно) также приводила к значительному снижению поглощения визуализирующего средства-1 в сердце на 79%. Визуализация сердца с визуализирующим средством-1 соответственно показала светлый миокард с минимальными фоновыми помехами от крови, легкого или печени у крыс, кроликов и не являющихся человеком приматов (NHP). В соответствии с исследованиями биораспределения исследования визуализации у кроликов, которых предварительно лечили дезипрамином, показывали сниженные уровни радиоактивности в сердце дозозависимым образом. Аналогично, 6-OHDA, индуцирующий симпатическую денервацию, давал в результате низкую интенсивность изображения сердца с визуализирующим средством-1, но нормальные изображения перфузии со средством PET для перфузии, (2-трет-бутил-4-хлор-5-[4-(2-[^{18}F] фторэтоксиметил)-бензилокси]-2H-пиридазин-3-1 (смотри публикацию международной заявки №WO2005/079391, опубликованной 1 сентября 2005, включенную в данный документ ссылкой). Визуализация сердца с визуализирующим средством-1 в NHP, предварительно обработанные дезипрамином (0,5 мг/кг), показала сниженную радиоактивность в сердце на 68%. Совместно, *in vitro* и *in vivo* результаты показывают, что визуализирующее средство-1 можно применять как визуализирующее средство PET для сердца, перенесенное в сердце посредством NET, и может быть применено для оценки нервной функции сердца.

Пример 26

Прогностическое значение визуализирующего средства-1 оценили у крыс линии Dahl (DSS) на крысиной модели сердечной недостаточности (HF) и сравнили с ^{123}I -метайодбензилгуанидином (^{123}I -MIBG). Крыс DSS кормили рационом или с низким содержанием солей (0,1% как контроль), или с высоким содержанием солей (8%) в течение 5 или 9 недель. Для определения развития HF у этих крыс уровни норэпинефрина в плазме, веса и сердца, и легкого измеряли. По сравнению с группами с рационом с низким содержанием солей крысы DSS, которых кормили рационом с высоким содержанием солей 5 недель, имели значительные повышения уровней норэпинефрина (258 ± 28 против 1242 ± 184 пг/мл) и соотношение веса сердца к телу ($3,3 \pm 0,1$ против $4,5 \pm 0,3$ мг/г). За 9 недель уровни норэпинефрина (656 ± 219 против 1508 ± 165 пг/мл) и соотношение веса сердца к телу ($3,2 \pm 0,1$ против $6,1 \pm 0,3$ мг/г) дополнительно выросли, и соотношение веса легкого к телу стало увеличенным ($3,9 \pm 0,1$ против $14,0 \pm 1,4$ мг/г). Эти крысы, которых кормили рационом с большим содержанием соли, демонстрировали развитие HF от ранней HF-стадии с гипертрофией миокарда (5-недельный) до поздней HF-стадии с тяжелым застоем в легких (9-недельный). Поглощение сердцем визуализирующего средства-1 и MIBG было изучено у крыс с ранней и поздней HF-стадией отбором проб ткани после внутривенного введения. Поглощение измерили с применением счетчика

гамма-излучения и выражали как дифференциальное соотношение поглощения (DAR). Поглощение сердцем визуализирующего средства-1 снижалось вслед за развитием HF от ранней до поздней HF-стадии (группа с рационом с низким содержанием соли против группы с рационом с высоким содержанием соли: $6,9 \pm 0,6$ против $5,1 \pm 0,6$ и $8,1 \pm 0,2$ против $3,1 \pm 0,2$ DAR через 5 и 9 недель соответственно). Эти результаты сравнимы с поглощением сердцем ^{123}I -MIBG у этих крыс ($7,3 \pm 0,1$ против $3,8 \pm 0,5$ и $7,9 \pm 0,5$ против $2,3 \pm 0,3$ DAR соответственно). PET визуализация сердца с визуализирующим средством-1 у крыс DSS, которых кормили рационом с низким содержанием соли, показала светлый миокард с минимальными фоновыми помехами от крови, легкого и печени. В соответствии с результатами отбора проб визуализация у крыс DSS, которых кормили рационом с высоким содержанием солей, показала поступательное снижение радиоактивности в сердце у этих крыс от 5 до 9 недель. Эти результаты предполагают, что профиль визуализирующего средства-1 подобен ^{123}I -MIBG, и визуализация сердца с визуализирующим средством-1 может быть применена для обнаружения развития HF у крыс DSS.

Пример 27

Визуализация с ^{123}I -мета-йодбензилгуанидином (MIBG) была показана как предполагающая развитие сердечной недостаточности, но качество изображения страдает. Подобно MIBG, визуализирующее средство-1 было разработано как субстрат для норэпинефринового переносчика (NET), но меченный ^{18}F для получения преимуществ PET-технологии. Это исследование оценивает качество изображения сердца визуализирующим средством-1 и его сродство и селективность к NET и кинетике поглощения, по сравнению с норэпинефрином (NE).

Способы: Сродство (K_i) определяли в конкурентном анализе связывания инкубированием ^{19}F -визуализирующего средства-1, не содержащего радиоактивных веществ аналога визуализирующего средства-1 или NE с ^3H -десметилимипраминном в клеточной мембране, сверхэкспрессирующей человеческий NET. Селективность поглощения оценили измерением поглощения клеткой визуализирующего средства-1 или ^3H -NE с и без предварительного лечения дезипраминном, селективным ингибитором NET, в клетках SK-N-SH (нейробластоме человека) и PC-12 (феохромоцитоме крысы). В SK-NSH клетках кинетику поглощения (K_m и $V_{\text{макс}}$) оценили измерением опосредованном NET поглощения визуализирующего средства-1 или NE в различных концентрациях. Качество изображения сердца с визуализирующим средством-1 оценили PET визуализацией ($\sim 1,5$ мКи, внутривенно) у кроликов в присутствии и при отсутствии дезипрамина (1 мг/кг).

Результаты: В конкурентном анализе связывания значения K_i для визуализирующего средства-1 и NE были аналогичными ($5,2 \pm 1,1$ и $3,4 \pm 1,3$ мкМ). В исследованиях клеток блокировка NET ингибирует поглощение визуализирующего средства-1 и NE на 66 ± 7 и $93 \pm 1\%$ в PC-12 клетках и 91 ± 1 и $97 \pm 1\%$ в SK-N-SH клетках. В клетках SK-N-SH значения K_m и $V_{\text{макс}}$ для визуализирующего средства-1 составили $1,4 \pm 0,3$ мкМ и $6,0 \pm 1,3$ пмоль/миллион клеток/минуту, подобно таким у NE ($2,0 \pm 0,4$ мкМ и $6,2 \pm 0,7$ пмоль/миллион клеток/минуту). Кроме того, поглощение клетками визуализирующего средства-1 ингибировалось зависимо от концентрации визуализирующего средства-1 или NE. Визуализация у кроликов с визуализирующим средством-1 показало явное поглощение миокардом с низкой активностью печени. Поглощение сердцем можно ингибировать

дезипрамином.

Профиль поглощения клетками визуализирующего средства-1 был аналогичен NE с высокой селективностью. Изображения сердца визуализирующего средства-1 были ясными, и поглощение сердцем было опосредовано NET.

Пример 28

Симпатическую денервацию сердца (CSD), оцененную визуализацией ^{123}I -метайолбензилгуанидином (MIBG), предложили для определения кардиальных событий, включая аритмию и смерть у больных с сердечной недостаточностью (ADMIRE-HF исследования). В этом испытании оценили визуализацию с визуализирующим средством-1 для обнаружения CSD.

Способы: Применяли модели на кроликах регионарной и систематической CSD. Для развития регионарной CSD выполняли срединную стернотомию, и фенол (89% в жидкости) был введен, вызвав раздражение, на переднюю и заднюю стенки левого желудочка. Для развития системной денервации нейротоксина 6-гидроксидопамин (25 мг/кг в день 1, 2, 7 и 8) вводили внутривенно. Через две недели после этих процедур кроликов визуализировали с визуализирующим средством-1 (~1,5 мКи, внутривенно) с применением микроPET камеры в течение 30 минут. Чтобы убедиться, что процедуры денервации не приводят к изменениям перфузии, кроликов также изображали с ^{18}F -визуализирующим средством для перфузии (2-трет-бутил-4-хлор-5-[4-(2-[^{18}F]фторэтоксиметил)-бензилокси]-2Н-пиридазин-3-1).

Результаты: У кроликов с симулированной денервацией кардиальные изображения визуализирующего средства-1 показали светлый миокард со сплошным распределением радиоактивности. Радиоактивность была низкой в легком и печени и стремительно выравнивалась в крови. У кроликов с системной денервацией количественные показатели, основанные на изображении, показали общее снижение на ~ 80% в поглощении визуализирующего средства-1 сердцем по сравнению с контрольными животными. Аналогичным образом, регионарная денервация привела к заметному снижению в визуализирующем средстве-1 в обрабатываемых частях тела. В отличие от этого кардиальная визуализация (2-трет-бутил-4-хлор-5-[4-(2-[^{18}F]фторэтоксиметил)-бензилокси]-2Н-пиридазином-3-1 продемонстрировала хорошо-перфузируемый миокард, и не наблюдалось никаких различий между контрольными и кроликами с денервацией.

Было обнаружено, что сниженное поглощение сердцем визуализирующего средства-1 у кроликов CSD имеет место вследствие нарушенной иннервации, а не изменения в перфузии. Кардиальная PET визуализация с визуализирующим средством-1 была применена для обнаружения CSD, подобно ^{123}I -MIBG, но с улучшенным качеством изображения и количественными показателями.

Пример 29

Следующий Пример описывает нормы кардиального поглощения норэпинефрина 1 и 2 при оценке визуализирующего средства-1 в крысах, кролики и нечеловеческих приматах

Цели: Норэпинефрин (NE), высвобожденный из кардиальных симпатических нервов, в основном выравнен нейронным поглощением 1 (NE переносчик) у кроликов, нечеловеческих приматов, и человека, и поглощением 1 и 2 у крыс. Визуализирующее средство-1 рассчитано, отчасти, в качестве вещества для поглощения 1, подобно NE и ^{123}I -мета-йodobензилгуанидин (MIBG). В этом испытании проверили различия у видов, обусловленные кардиальным поглощением 1 и 2 для кардиального поглощения

визуализирующего средства-1.

Способы: Дезипрамин, ингибитор селективного поглощения 1, применяли для блокировки кардиального поглощения 1 у крыс (10 мг/кг, внутривенно), кроликов (1 мг/кг внутривенно), и NHP (0,5 мг/кг, внутривенно). 6-гидроксидопамин, нейротоксин, 5 инъектировали для воздействия на симпатическую денервацию у крыс (100 мг/кг внутривенно в течение 7 дней) и кроликов (25 мг/кг внутривенно на 1, 2, 7, и 8 день). Поглощение сердцем визуализирующего средства-1 по сравнению с MIBG определяли по образцам ткани через 60 минут после инъекций визуализирующего средства. Визуализация была также проведена с (2-трет-бутил-4-хлор-5-[4-(2-[¹⁸F]фторэтоксиметил)-бензилокси]-2Н-пиридазин-3-1.

Результаты: У крыс блокировка поглощения 1 изменяла поглощение сердцем визуализирующего средства-1 по сравнению с контрольными ($1,41 \pm 0,07$ против $1,47 \pm 0,22\%$ инъектированная доза на грамм ткани (%ID/г)). В отличие от этого, 15 поглощение сердцем визуализирующего средства-1 было снижено до 68% у кроликов с заблокированным поглощением 1. У крыс с симпатической денервацией поглощение сердцем визуализирующего средства-1 было сравнимо с контрольной группой ($2,18 \pm 0,39$ против $2,58 \pm 0,76$ %ID/г). Тем не менее поглощение значительно уменьшалось (79%) у кролики с симпатической денервацией. Похожие результаты были обнаружены в MIBG поглощение сердцем у крыс и кроликов с блокировкой поглощения 1 и 20 симпатической денервацией. Соответственно, кардиальная визуализация с (2-трет-бутил-4-хлор-5-[4-(2-[¹⁸F]фторэтоксиметил)бензилокси]-2Н-пиридазином -3-1 показала сравнительную миокардиальную активность у крыс с симпатической денервацией к контрольным, но отметила снижение активности у кроликов с денервацией и кроликов с блокированием поглощения 1 и NHP.

Выводы: У кроликов и нечеловеческих приматов с поглощением 1 в качестве главного кардиального NE переносчика, подобного к человеческому, визуализирующее средство-1 25 демонстрировал высокую селективность нейронному поглощению 1 и может быть применено в оценке кардиальной симпатической денервацией. Вследствие высокой кардиальной экспрессии поглощения 2, в некоторых вариантах осуществления оценку 30 нейронных визуализирующих средств, основанных на поглощении 1 вещества, у крыс стоит проводить с осторожностью.

Пример 30

Следующий Пример описывает оценку лекарственных средств сердечной 35 недостаточности, исходя из кардиального поглощения визуализирующего средства-1.

Цели: В этом испытании изучили, будут ли обычно применяемые HF лекарственные средства влиять на опосредованное NET поглощение визуализирующего средства-1.

Способы: Опосредованное NET поглощение визуализирующего средства-1 обнаружили в SK-N-SH клетках (человеческая нейробластома, которая, как известно, 40 экспрессирует NET) путем инкубирования 1 миллиона клеток лигандом в течение 60 минут в присутствии или отсутствие дезипрамина (1 мкМ), селективного ингибитора NET. Для оценки эффекта лекарственного средства на поглощение визуализирующего средства-1 клетки предварительно инкубировали (15 минут) наполнителем или различными концентрациями (0.001-1000 мкМ) пропранолола (блокатор рецептора), 45 капторила (ингибитор ACE), козартана (ингибитор рецептора ангиотензина II), или верапанила (блокатора кальциевых каналов) перед добавлением визуализирующего средства-1 (1мКи).

Результаты: Поглощение клеткой визуализирующего средства-1 составляло $26 \pm 2\%$ у SK-N-SH клеток, а большинство (88%) ингибировалось дезипрамином. Существенное

снижение поглощение визуализирующего средства-1 наблюдалось только при предварительном инкубировании пропранололом при концентрациях свыше 1 мкМ и верапамилем при концентрациях свыше 10 мкМ. Лозартан и каптоприл не повлияли на поглощение визуализирующего средства-1 даже при наивысших испытываемых концентрациях (1000 мкМ). Концентрации этих HF лекарственных средств, которые осуществляли ингибирование поглощения визуализирующего средства-1, были существенно выше уровни устойчивого состояния, полученных для этих лекарственных средств, когда их применяли клинически.

Выводы: Основанные на этих *in vitro* испытаниях, несколько обычно применяемых HF лекарственных средств не ингибируют опосредованное NET поглощение визуализирующего средства-1 при клинически значимых концентрациях.

Пример 31

Следующий Пример описывает оценку кардиальной денервации, реиннервации и сопутствующей подверженности аритмии с применением визуализирующего средства-1.

Цели: Регионарная кардиальная симпатическая денервация (RCSD) может быть обусловленной кардиальной аритмией у больных с сердечной недостаточностью. Это испытание оценивало, могло ли быть применено визуализирующее средство-1 визуализации для определения последующей за RCSD реиннервации и возможную связь с подверженностью к аритмии.

Способы: Разрабатывали модели RCSD на кроликах путем нанесения фенола непосредственно на поверхность стенки левого желудочка во время стернотомии. Две и последующие за процедурой двенадцать недель визуализирующее средство-1 кардиальные PET визуализация (~1,5 мКи, внутривенно) вводились этим кроликам. В зоне миокарда радиоактивность $\geq 50\%$ максимально определяли количественно как в иннервированной части тела для сравнения. Для оценки подверженности аритмии у кроликов изменения, вызванные дофетилидом, (10 и 40 мкг/кг внутривенно, ингибитор с замедленным I_{Kf}) были оценены путем измерения ECG, включая частоту сердцебиения (HR), интервал QT (корректированный по способу Fridericia), и частоту аритмии.

Результаты: Кардиальные изображения показали светлое однородное поглощение миокардом визуализирующего средства-1 у кроликов с симулированной денервацией и сниженные уровни фенола у кроликов с вызванной RCSD в течение 2 недель после операции (20702 ± 2190 против 12245 ± 905 воксел соответственно). Денервация части тела снижалась по истечении 12 недель (16812 ± 503 воксел), свидетельствуя о реиннервации. Визуализация (2-трет -бутил-4-хлор-5-[4-(2-[^{18}F]фторэтоксиметил)-бензилокси]-2Н-пиридазином -3-1, PET визуализирующим средством перфузии показала однородное распределение в миокарде у всех кроликов, включая тех с частями тела с RCSD, свидетельствуя о том, что денервация не изменяла кровотока. Дофетилид воздействовал на удлинение комплекса QT, частоту экстрасистол, и двунаправленная тахикардия была более выраженной в группе с RCSD, чем в контрольной. Тем не менее изменения в HR были сравнимы в двух группах.

Выводы: Визуализирующее средство-1 кардиальной визуализации обнаружило RCSD и реиннервацию. RCSD увеличивает подверженность к удлинению комплекса QT и аритмии, вызванными лекарственными средствами.

Пример 32

Следующий Пример описывает оценку визуализирующего средства-1 у мышей с опухолью.

Пример 32А

Получение моделей с мышью с опухолью

Модель с ксенотрансплантатом: Четырех-шестинедельным самкам бестимусной мыши дали наркоз для того, чтобы привести их в состояние покоя для подкожного внесения посевного материала в диапазоне $1,0 \times 10^6 / 0,1$ мл - $1,0 \times 10^8 / 0,1$ мл клеток в стерильной среде клеточной культуры, потом их вернули в их клетки для восстановления. Клеточные линии совместно инъецировали с коммерчески доступной матрицей роста (50/50 объем/объем) для оказания действия на развитие опухоли (Matrigel[®]-BD Bioscience). Человеческие линии клеток включают PC12 (феохромоцитома), SH-SY-5Y и SK-N-SH (нейробластома).

Модель с мышью с онкозаболеванием: Получена посредством программы внутривидового разведения.

Пример 32B

Биораспределение в ткани

Мышам с опухолью (размер опухоли 100-1500 мм³) дали наркоз внутримышечно 0,1 мл кетамин/ацепромазин (1,8 мл физиологического раствора, 1,0 мл кетамина и 0,2 мл ацетилпромазина) перед дозированием и взятием образцов ткани. Отдельных мышей потом инъецировали через хвостовую вену визуализирующее средство-1 (0,5-2,0 мКи/кг в 0,1 мл). Мышей подвергли эвтаназии и биораспределение состоялось через 1 час после инъекции. Выбранные ткани удалили, взвесили и подсчитали на гамма-счетчике. Результаты выразили как процентное содержание инъецированной дозы на грамм ткани (% ID/г; Фигура 10). С тех пор как the c-neu Oncomouse[®] внезапно обнаружили опухоли в молочных железах, у большинства мышей более чем одна опухоль. Взяли образцы каждой опухоли и отдельно посчитали, и взяли среднюю величину радиоактивного поглощения для опухолей для получения общего представления о поглощении опухоли. Мыши с ксенотрансплантатом имели только одну опухоль, имплантированную и взятую в момент анализа распределения в ткани.

Выражения и эквиваленты

Поскольку несколько вариантов осуществления настоящего изобретения были описаны и проиллюстрированы в данном документе, специалисты в данной области техники легко представят себе разнообразие других средств и/или структур для представления функций и/или получения результатов и/или одного или более преимуществ, описанных в настоящем документе, и каждая из таких вариаций и/или модификаций, как полагается, находится в объеме настоящего изобретения. В общем, специалисты в данной области техники легко оценят, что все параметры, измерения, материалы и конфигурации, описанные в настоящем документе, как подразумевается, являются примерными, и что действительные параметры, измерения, материалы и/или конфигурации будут зависеть от конкретного применения или применений, для которых идея настоящего изобретения используется. Специалисты в данной области техники признают или будут способны удостовериться, применяя не более чем обычные эксперименты, многие эквивалентны конкретным вариантам осуществления настоящего изобретения, описанным в настоящем документе. Вследствие этого понятно, что упомянутые выше варианты осуществления присутствуют посредством примера только и что в рамках объема прилагаемой формулы и эквивалентов, прилагаемых к ней, настоящее изобретение может быть осуществлено иным образом, чем конкретно описанное и заявляемое. Настоящее изобретение направлено на каждую отдельную черту, систему, изделие, материал, набор и/или способ, описанные в настоящем документе. В дополнение любая комбинация двух или более таких черт, систем, изделий,

материалов, наборов и/или способов, если такие черты, системы, изделия, материалы, наборы и/или способы не являются совместно противоречащими, включена в рамках объема настоящего изобретения.

Единственное число, как используется в данном документе, в описании изобретения и в формуле, разве что ясно не показано обратное, следует понимать значащим “по меньшей мере один.”

Фраза “и/или”, как используется в данном документе, в описании изобретения и в формуле, следует понимать значащим “любой или оба” элементов, таким образом сочлененных, например, элементы, которые совместно присутствуют в некоторых случаях и раздельно присутствуют в других случаях. Другие элементы могут необязательно присутствовать по-другому, чем элементы, конкретно определенные оговоркой “и/или”, относящейся или не относящейся к тем конкретно определенным элементам, разве что ясно не показано обратное. Таким образом, в качестве неограничивающего примера, ссылка на “А и/или В,” когда применяется совместно языком, допускающим изменения, такие как “содержащая” может ссылаться, в одном варианте осуществления на А без В (необязательно включая элементы, отличные от В); в другом варианте осуществления на В без А (необязательно включая элементы, отличные от А); в еще одном варианте осуществления на оба А и В (необязательно включая другие элементы); и т.п.

Как используется в данном документе в описании изобретения и в формуле, “или” стоит понимать как имеющее одинаковое значение как “и/или”, как определено выше. Например, когда разделяющие пункты в списке, “или” или “и/или” стоит понимать как включительный, например, включение по меньшей мере одного, но также включая более чем один количества или списка элементов, и, необязательно, дополнительных не включенных в список пунктов. Только термины, ясно показывающие обратное, такие как “только один из” или “точно один из”, или, когда применяется в формуле, “состоящий из,” будет ссылаться на включение точно одного элемента количества или списка элементов. В общем, выражение “или”, как используется в данном документе, будет только понятно, как указывающие исключительные варианты (т.е. «один или другой, но не оба»), когда превосходят по значению термины исключительности, такие как “любой,” “один из,” “только один из”, или “точно один из”, “состоящий по существу из”, когда применяется в формуле, будет иметь свое обычное значение, как применяется в области патентного права.

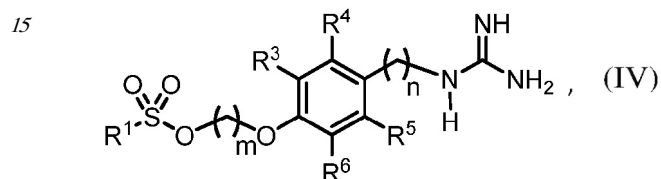
Как используется в данном документе, в описании и в формуле изобретения, фраза «по меньшей мере один», в отношении списка одного или нескольких элементов, должна пониматься как означающая по меньшей мере один элемент, выбранный из одного или более элементов списка элементов, но необязательно включая по меньшей мере один из любого и каждого конкретно перечисленного в списке элементов и не исключая любые комбинации элементов в списке элементов. Это определение также позволяет, что элементы, которые могут необязательно присутствовать, могут быть иными, чем элементы конкретно определенные в списке элементов, к которому относится фраза “по меньшей мере один”, будь то относящаяся или не относящаяся к тем элементам, конкретно определенным. Таким образом, в качестве неограничивающего примера, “по меньшей мере один из А и В” (или, тоже самое, что “по меньшей мере один из А или В,” или, тоже самое, что “по меньшей мере один из А и/или В”) может ссылаться в одном варианте осуществления на по меньшей мере один, необязательно включая более чем один, А, без В (и необязательно включая элементы, отличные от В); в другом варианте осуществления по меньшей мере один, необязательно включая более чем

один, В, без А (и необязательно включая элементы, отличные от А); в еще одном варианте осуществления по меньшей мере один, необязательно включая более чем один, А, и по меньшей мере один, необязательно включая более чем один, В (и необязательно включая другие элементы); и т.п.

- 5 В формуле изобретения, а также в вышеуказанном описании все переходные фразы, такие как «содержащий», «включающий», «несущий», «имеющий», «содержащий в себе», «задействующий», «вмещающий», и подобные следует понимать как ничем не ограниченные, например, означающие включая без ограничения. Только переходные фразы «состоящий из» и «состоящий по существу из» будут замкнутыми или
10 полузамкнутыми переходными фразами, соответственно, как установлено далее Руководстве по методике патентной экспертизы США, Раздел 2111.03.

(57) Формула изобретения

1. Фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (IV)



- 20 где соль содержит галогенидный, фосфатный, сульфатный, трифторацетатный, толуолсульфонатный, ацетатный, мезилатный (метансульфонатный) или бензоатный анион; R¹ представляет собой фенил, который необязательно замещен галогеном или C₁₋₆ алкилом;

- 25 R³, R⁴, R⁵ и R⁶ могут быть одинаковыми или различными и по отдельности представляют собой водород или галоген;
m равно 3;
n равно 1.

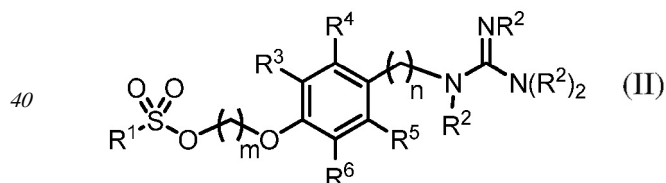
2. Соль по п. 1, где R³ представляет собой Br.

- 30 3. Соль по п. 1 или 2, где R¹ представляет собой 4-CH₃Ph, 2,4,6-(CH₃)₃C₆H₂ или C₆H₄X, где X представляет собой галоген.

4. Соль по любому из пп. 1-3, где R⁴, R⁵ и R⁶ представляют собой водород; и R³ представляет собой галоген или Br.

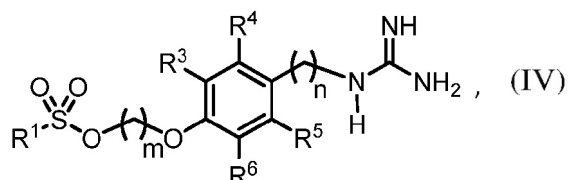
- 35 5. Способ получения фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (IV), включающий:

реакцию соединения формулы (II)



с кислотой с образованием фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (IV)

45



где соль содержит галогенидный, фосфатный, сульфатный, трифторацетатный, толуолсульфонатный, ацетатный, мезилатный (метансульфонатный) или бензоатный анион;

R^1 представляет собой фенил, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6} алкилом;

каждый из R^2 , одинаковых или различных, представляет собой водород или трет-бутоксикарбонил, при условии, что по крайней мере один из R^2 представляет собой трет-бутоксикарбонил;

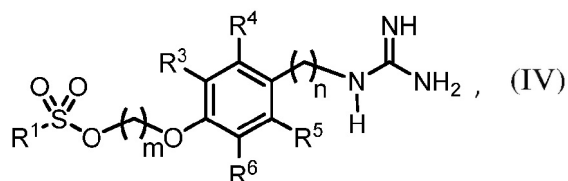
R^3 , R^4 , R^5 и R^6 могут быть одинаковыми или различными и по отдельности представляют собой водород или галоген;

m равно 3 и

n равно 1.

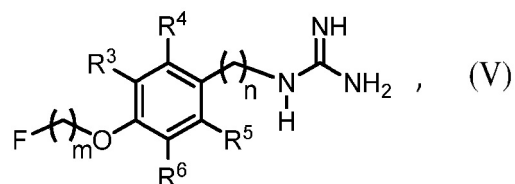
6. Способ получения фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (V), включающий:

реакцию фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (IV)



где соль содержит галогенидный, фосфатный, сульфатный, трифторацетатный, толуолсульфонатный, ацетатный, мезилатный (метансульфонатный) или бензоатный анион,

с источником фторида в присутствии аммониевой, карбонатной или бикарбонатной соли с образованием фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (V)



где R^1 представляет собой фенил, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6} алкилом;

R^3 , R^4 , R^5 и R^6 могут быть одинаковыми или различными и по отдельности представляют собой водород или галоген;

m равно 3;

n равно 1.

7. Способ по п. 5 или 6, где R^3 представляет собой галоген и R^4 - R^6 представляют собой водород.

8. Способ по п. 7, где R^3 представляет собой Br.

9. Способ по п. 5 или 6, где R^1 представляет собой 4-CH₃C₆H₄, 2,4,6-(CH₃)₃C₆H₂ или C₆H₄X, где X представляет собой галоген.

10. Способ по п. 6, где F изотопно обогащен ¹⁸F.

11. Способ по п. 5, где кислотой является хлористоводородная кислота, серная кислота, бензойная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, фосфорная кислота или метансульфоновая кислота.

12. Способ по любому из пп. 5-11, где соединение формулы (II) и/или фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (IV) предоставлено в виде раствора в растворителе.

13. Способ по любому из пп. 5-11, дополнительно характеризующийся проведением реакции при комнатной температуре.

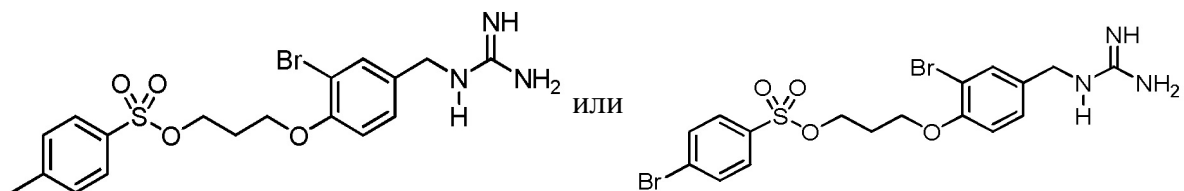
14. Способ по любому из пп. 5-11, дополнительно характеризующийся проведением реакции при температуре около 50°C, или около 60°C, или около 70°C, или около 80°C, или около 90°C, или около 100°C, или около 110°C, или около 120°C, или около 150°C, или около 170°C, или около 200°C, или около 225°C, или около 250°C в течение периода около 5 минут или меньше, или около 10 минут или меньше, или около 20 минут или меньше, или около 30 минут или меньше.

15. Способ по п. 12, где растворителем является метиленхлорид, диоксан, тетрагидрофуран, этилацетат, вода или их смеси.

16. Способ по любому из пп. 6-10, где фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (V) выделена с применением колоночной хроматографии.

17. Способ по любому из пп. 6-9, где источником фторида является NaF или KF.

18. Способ по любому из пп. 5, 6, где фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (IV) имеет структуру



где соль содержит галогенидный, фосфатный, сульфатный, трифторацетатный, толуолсульфонатный, ацетатный, мезилатный (метансульфонатный) или бензоатный анион.

19. Способ по п. 6, где молярное соотношение аммониевой соли, карбонатной или бикарбонатной соли и соединения формулы (IV) меньше или равно около 10:1, или меньше или равно около 9:1, или меньше или равно около 8:1, или меньше или равно около 7:1, или меньше или равно около 6:1, или меньше или равно около 5:1, или меньше или равно около 4:1, или меньше или равно около 3:1, или меньше или равно около 2:1, или меньше или равно около 1:1.

20. Способ по п. 19, где аммониевой солью является соль аммония бикарбонат, соль аммония гидроксида, соль аммония ацетат, соль аммония лактат, соль аммония трифторацетат, соль аммония метансульфонат, соль аммония п-толуолсульфонат, соль аммония нитрат, соль аммония йодид или соль аммония бисульфат.

21. Способ по п. 19, где бикарбонатной солью является тетраалкиламмония бикарбонат.

22. Способ по п. 19, где карбонатной солью является карбонат калия.

23. Способ по п. 19, где аммониевая соль или бикарбонатная соль характеризуется

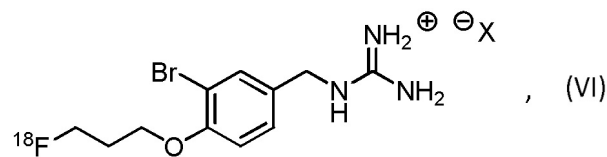
формулой



где R_4 представляет собой алкил.

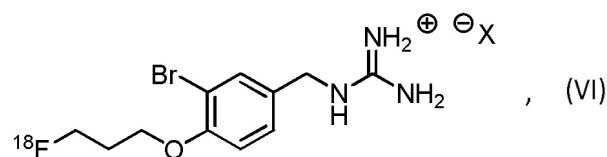
24. Способ по п. 6, где реакцию проводят в присутствии криптанда.

25. Соль, имеющая формулу (VI)



где X^- является формиатом.

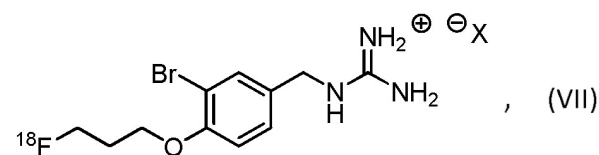
26. Применение соединения формулы (VI)



где X^- является формиатом,

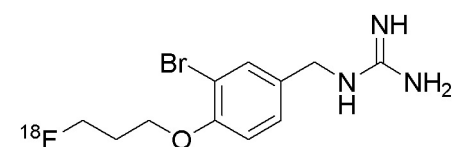
для приготовления фармацевтической композиции для визуализации сердечной недостаточности у субъекта.

27. Соль, имеющая формулу (VII)



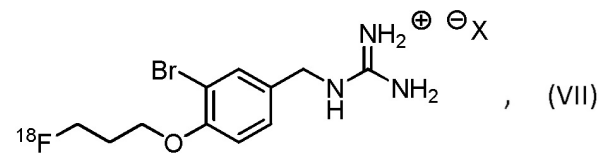
где X^- является аскорбатом.

28. Композиция для приготовления фармацевтической композиции для визуализации сердечной недостаточности у субъекта, содержащая соединение формулы



и аскорбиновую кислоту.

29. Применение соединения формулы (VII)



где X^- является аскорбатом,

для приготовления фармацевтической композиции для визуализации сердечной недостаточности у субъекта.

30. Фармацевтическая композиция для визуализации сердечной недостаточности у субъекта, содержащая соль по п. 25 или 27 и фармацевтически приемлемый наполнитель.

31. Набор для визуализации сердечной недостаточности у субъекта, включающий соль по любому из пп. 25 или 27 и инструкцию по применению.

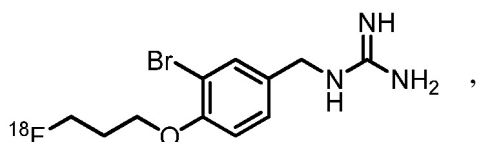
32. Способ визуализации сердечной недостаточности у субъекта, включающий: введение субъекту дозы фармацевтической композиции, содержащей соль по п. 25

или 27 и фармацевтически приемлемый наполнитель, где максимальная доза соли составляет не более чем 13 мКи, и

получение по меньшей мере одного изображения части субъекта, где часть субъекта представляет собой часть сердца.

33. Применение соли по п. 25 или 27 для визуализации сердечной недостаточности у субъекта.

34. Способ визуализации сердечной недостаточности у субъекта, включающий: введение субъекту дозы фармацевтически приемлемой соли соединения формулы

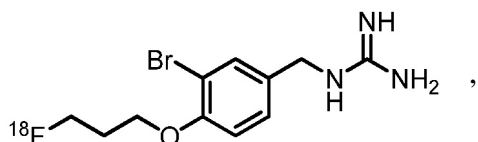


где максимальная доза соединения, вводимого субъекту, составляет от примерно 12 мКи до примерно 14 мКи, и

получение по меньшей мере одного изображения части субъекта, где соль содержит галогенидный, фосфатный, сульфатный, трифторацетатный, толуолсульфонатный, ацетатный, мезилатный (метансульфонатный) или бензоатный анион.

35. Способ выявления переносчика норэпинефрина (NET) в части субъекта, включающий:

введение субъекту дозы фармацевтически приемлемой соли соединения формулы



где максимальная доза соединения, вводимого субъекту, составляет от примерно 12 мКи до примерно 14 мКи, и

получение по меньшей мере одного изображения части субъекта, где изображение выявляет NET у субъекта.

36. Способ по любому из пп. 32, 34 и 35, где на стадии получения по меньшей мере одного изображения части субъекта применяют позитронно-эмиссионную томографию.

37. Способ по любому из пп. 32, 34 и 35, где отображаемой частью субъекта является по меньшей мере часть сердечно-сосудистой системы или по меньшей мере часть сердца.

38. Способ по любому из пп. 32, 34 и 35, дополнительно предусматривающий выявление наличия или отсутствия сердечно-сосудистого заболевания или состояния у субъекта.

39. Способ по любому из пп. 32, 34 и 35, где композиция или соединение вводятся в растворе, включающем от приблизительно 1% до приблизительно 10% этанола и от приблизительно 25 мг/мл до приблизительно 75 мг/мл аскорбиновой кислоты.

40. Способ по любому из пп. 32, 34 и 35, дополнительно включающий:

введение субъекту второй дозы соединения и

получение по меньшей мере одного изображения части субъекта после введения второй дозы соединения.

41. Способ по п. 40, дополнительно включающий:

сравнение по меньшей мере одного изображения, полученного после первой дозы по меньшей мере с одним изображением, полученным после второй дозы, и

выявление присутствия или отсутствия различий между сердечной симпатической иннервацией в момент введения субъекту первой и второй доз соединения.

42. Способ по п. 35, где присутствие NET показывает наличие состояния для части субъекта.

43. Способ по п. 35, где стадия выявления включает выявление уровня, плотности, локализации и/или функции NET в части субъекта.

5 44. Способ по п. 35 или 43, дополнительно предусматривающий оценивание сердечной симпатической иннервации у субъекта.

45. Способ по п. 35 или 43, где данные изображения от динамических изображений применяют для разграничения изменений в местном или общем кровотоке изменений в местной или общей функции или распределении NET.

10 46. Способ по п. 35 или 43, дополнительно предусматривающий обеспечение данных изображения с применением другого визуализирующего средства и выявление кровотока на основе данных изображения для разграничения местного или общего кровотока от местных или общих изменений в функции или распределении NET.

15 47. Способ по пп. 35, 45 и 46, дополнительно включающий оценивание сердечной симпатической иннервации у субъекта.

20

25

30

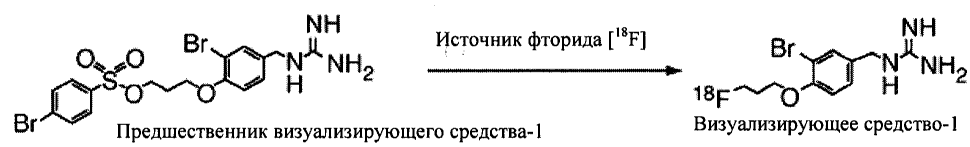
35

40

45

1

1/12

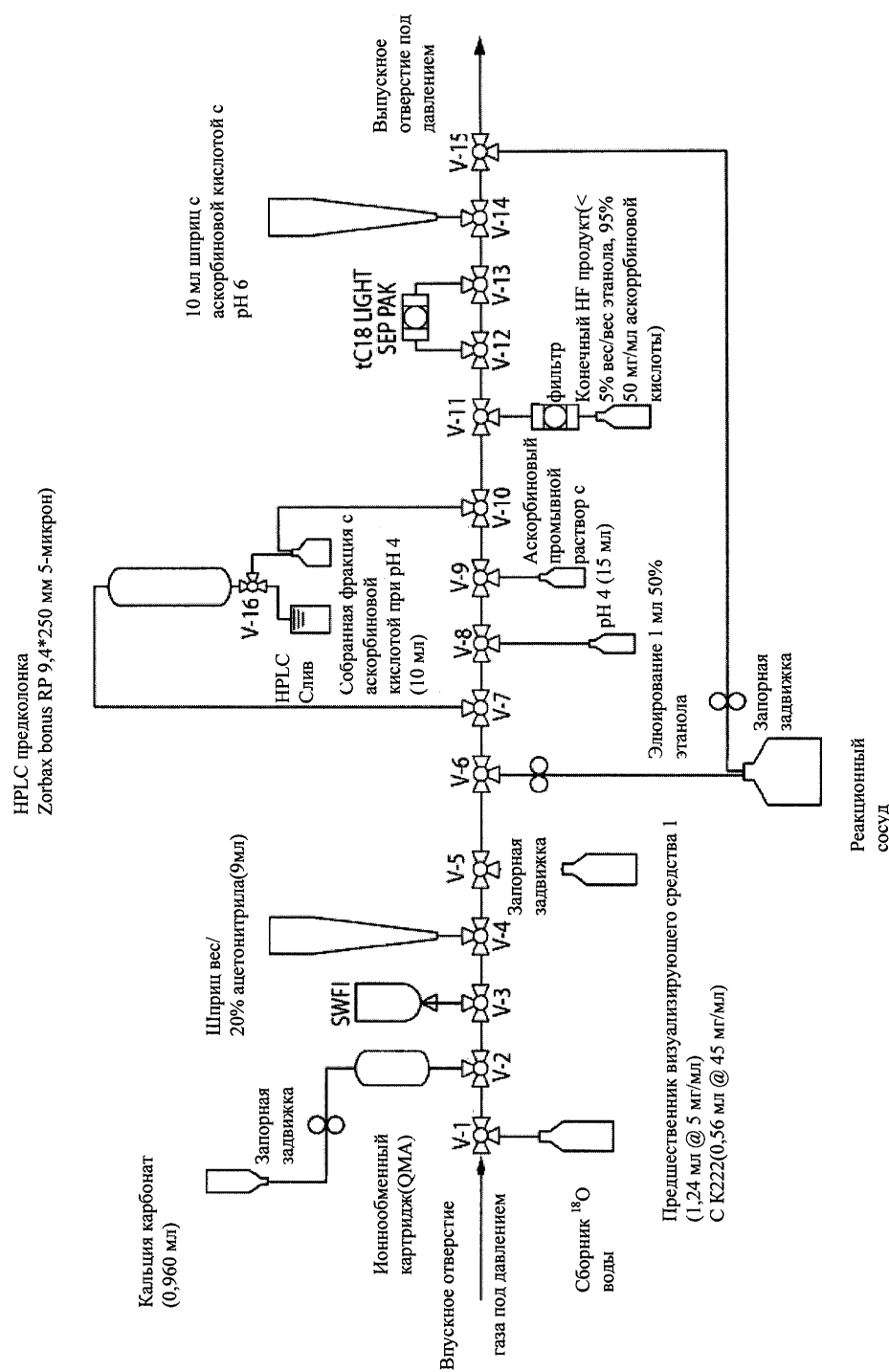


ФИГ. 1

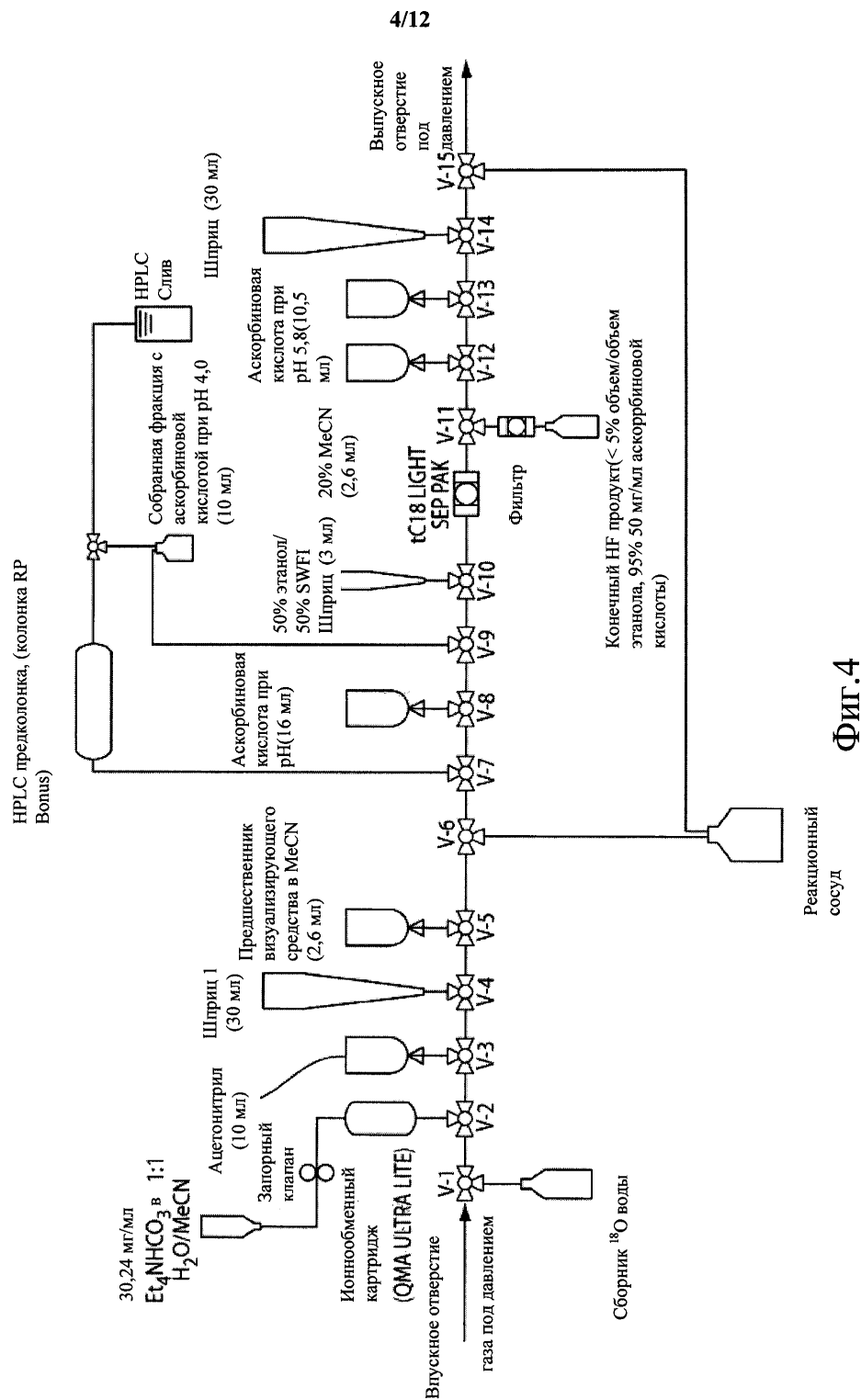
2

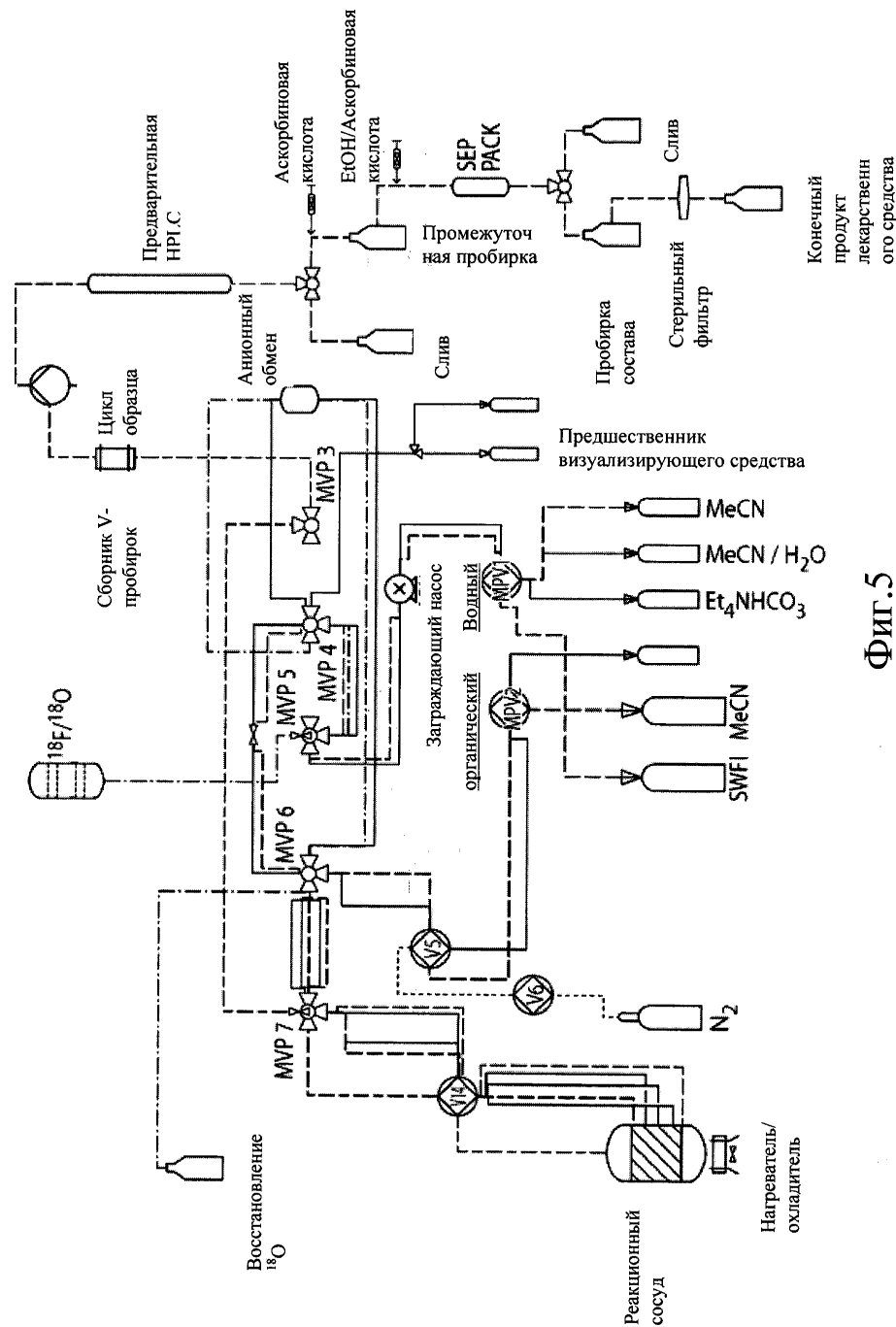
2/12

**ФИГ. 2**



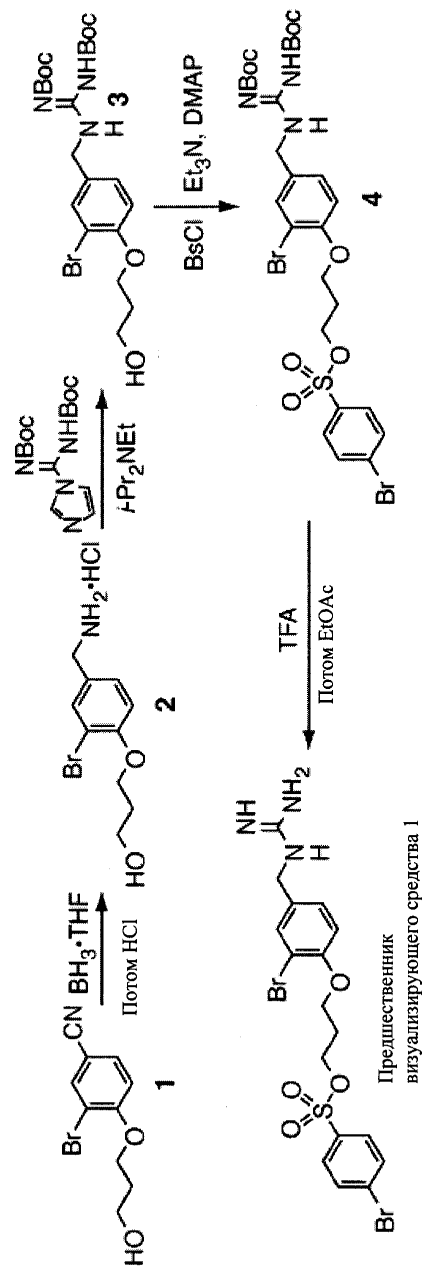
Фиг.3





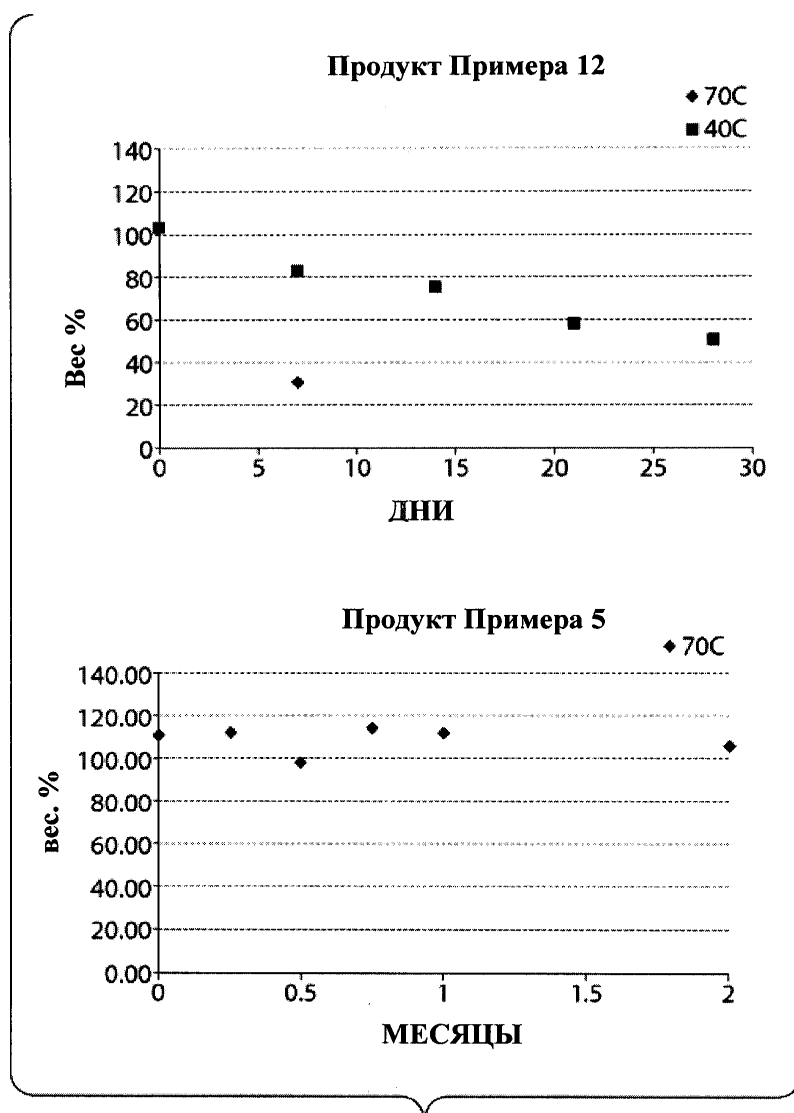
Фиг.5

6/12



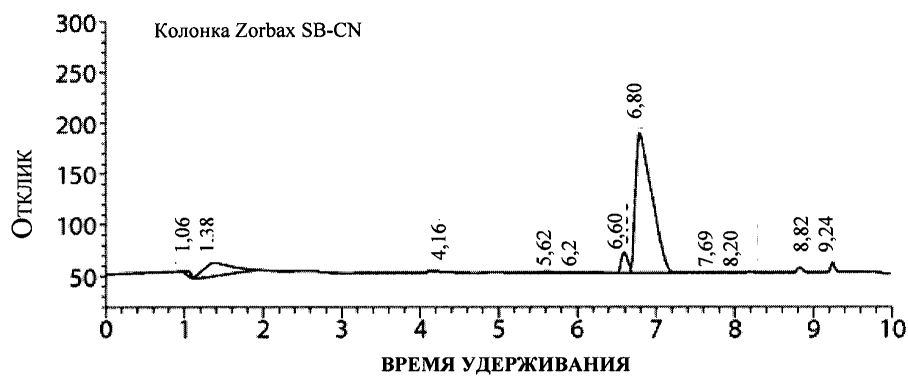
Фиг.6

7/12

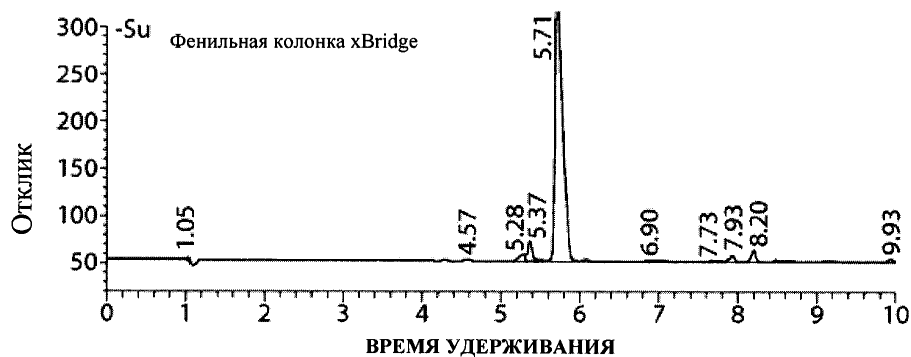


ФИГ. 7

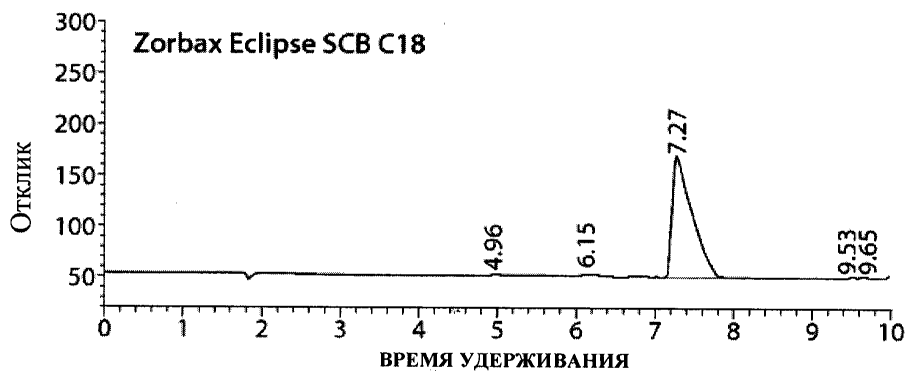
8/12



Фиг.8А

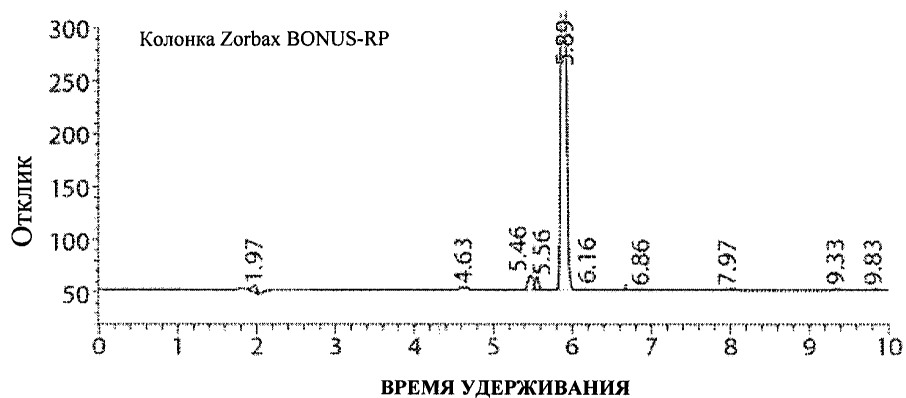


Фиг.8В

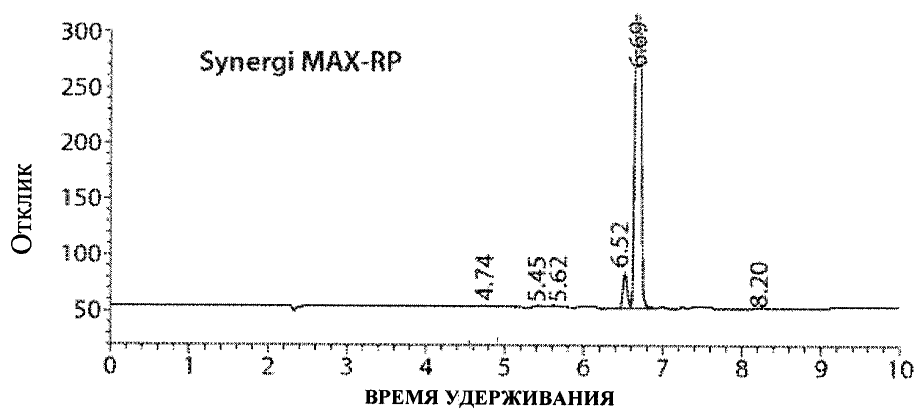


Фиг.8С

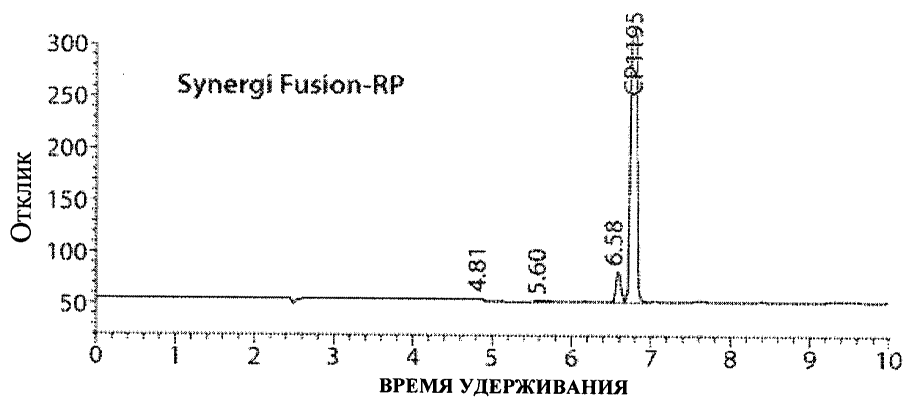
9/12



Фиг.8D



Фиг.8E

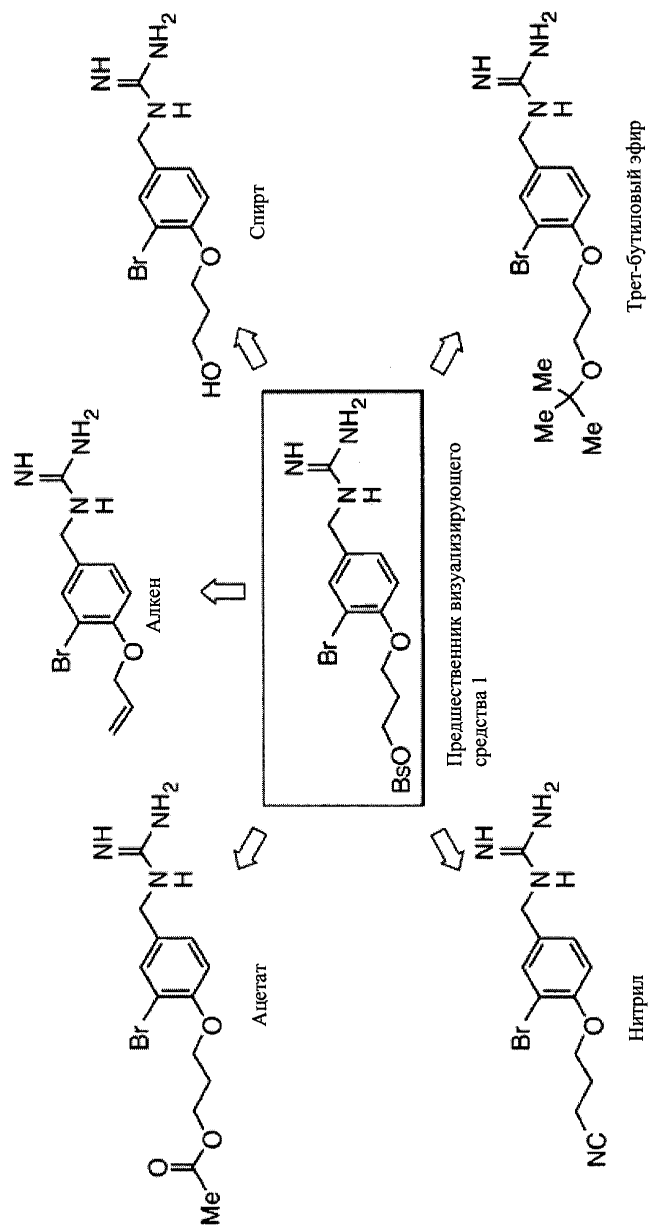


Фиг.8F

10/12



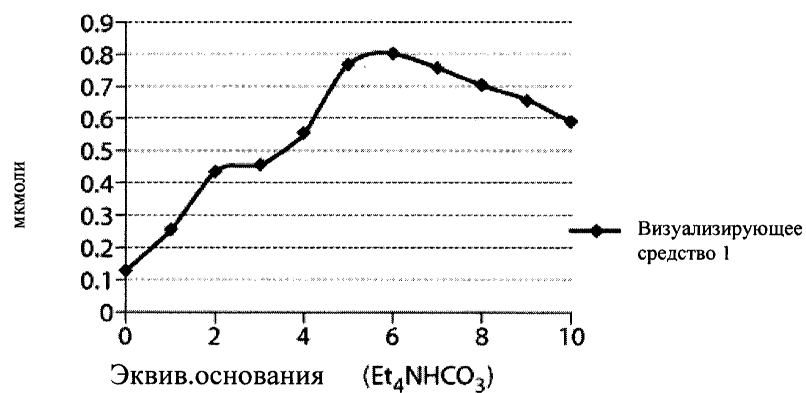
Фиг.9А



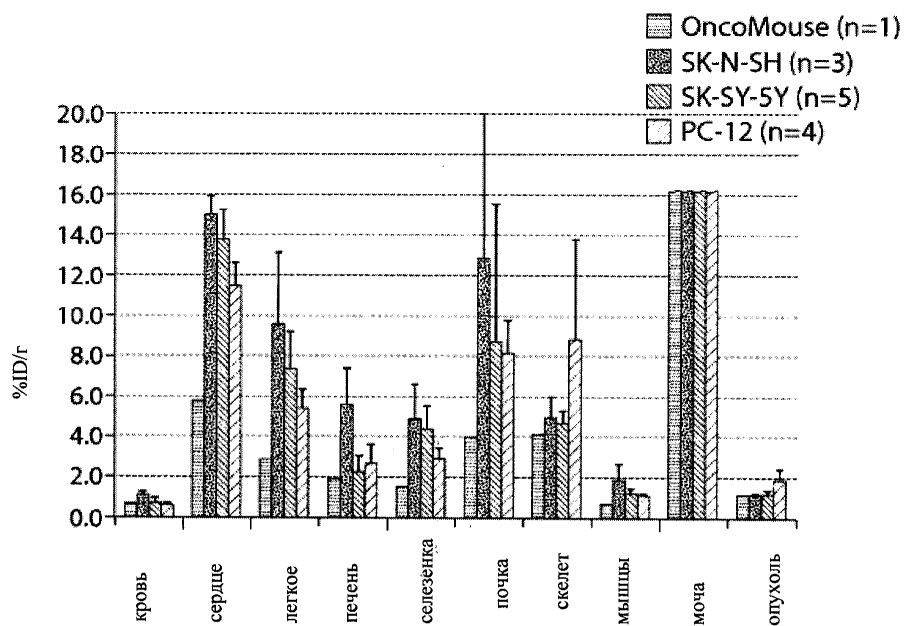
Фиг.9В

12/12

Мкмоли против эквивалентов основания



Фиг.9С



Фиг.10