

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 956 105**

51 Int. Cl.:

C07H 17/02 (2006.01)

C07H 15/203 (2006.01)

C07B 59/00 (2006.01)

A61K 51/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.02.2018** **PCT/EP2018/054356**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.08.2018** **WO18153966**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.02.2018** **E 18707677 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.06.2023** **EP 3585792**

54 Título: **Sustrato de beta-galactosidasa radiomarcado para imagenología PET de senescencia**

30 Prioridad:

22.02.2017 DE 102017103600

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

13.12.2023

73 Titular/es:

**EBERHARD KARLS UNIVERSITÄT TÜBINGEN
MEDIZINISCHE FAKULTÄT (100.0%)
Geschwister-Scholl-Platz
72074 Tübingen, DE**

72 Inventor/es:

**COTTON, JONATHAN;
KUEHN, ANNA;
MAURER, ANDREAS;
PICHLER, BERND;
SCHULZE-OSTHOFF, KLAUS;
FUCHS, KERSTIN;
KRUEGER, MARCEL ANDRÉ y
ZENDER, LARS**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 956 105 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sustrato de beta-galactosidasa radiomarcado para imagenología PET de senescencia

5 La presente invención se refiere a compuestos útiles para visualizar senescencia celular *in vitro* e *in vivo*, la preparación de dichos compuestos y su uso. En particular, la presente invención se refiere a derivados novedosos de hexosas y en particular galactosa que son útiles como marcadores de senescencia *in vitro* e *in vivo*.

10 La senescencia celular es el proceso biológico por el que las células salen del ciclo de crecimiento. La senescencia celular se caracterizó primero en fibroblastos, que solo podían someterse a un número limitado de pases, antes de que el crecimiento se detuviera permanentemente. Este fenómeno se denomina el límite de Hayflick y sirve para explicar el curso fisiológico del envejecimiento. Está acompañado por un cambio distinto en rutas metabólicas (Roninson, E.B., Tumor Cell Senescence in Cancer Treatment, Cancer Res., 2003, 63:2705-2715).

15 Las células senescentes muestran un fenotipo secretor asociado a senescencia, que contiene citoquinas proinflamatorias y factores de crecimiento. En ciertos casos, la eliminación de tejidos senescentes puede transmitir grandes beneficios al paciente. Se reconoce que la senescencia desempeña un papel importante en el tratamiento del cáncer y la resistencia a terapia. La senescencia asociada a tratamiento marca como punto final clínico estable, y por tanto puede ser una medida del éxito quimioterapéutico. La detección de células senescentes también podría ofrecer
20 oportunidades diagnósticas para detectar lesiones preneoplásicas (Roninson, E.B., Tumor Cell Senescence in Cancer Treatment, Cancer Res., 2003, 63:2705-2715; y Campisi, J. y d'Adda di Fagagna, F., Cellular Senescence: when bad things happen to good cells, Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2007, 8:729-740).

25 El marcador sustituto más ampliamente usado para células senescentes es la beta-galactosidasa asociada a senescencia (Roninson, E.B., Tumor Cell Senescence in Cancer Treatment, Cancer Res., 2003, 63:2705-2715). Tales sustratos de beta-galactosidasa tienen, sin embargo, el inconveniente que meramente se pueden usar *ex vivo* e *in vitro* para seguir la expresión de beta-galactosidasa. Sofie Gelen et al: "Synthesis and Evaluation of ¹⁸F- and ¹¹C-Labeled Phenyl-Galactopyranosides as Potential Probes for in Vivo Visualization of LacZ Gene Expression using Positron Emission Tomography", BIOCONJUGATE CHEMISTRY, vol. 19, no. 2, 1 de febrero 2008, páginas 441-449
30 divulga entre otros el compuesto 3-(2'-[¹⁸F]fluoroetoxi)-2-nitrofenil beta-D-galactopiranosido.

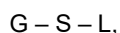
El documento WO 2012/174285 A2 divulga localizadores radiomarcados para la unión a cotransportadores de sodio/glucosa (SGLT) y su síntesis.

35 La presente invención busca superar los problemas asociados con compuestos del estado de la técnica.

Por tanto, existe una necesidad no cumplida para compuestos adicionales que puedan actuar como localizadores para senescencia celular y que se puedan usar *in vitro* e *in vivo* al mismo tiempo. También hay una necesidad en desarrollar métodos mejorados en el tratamiento de trastornos relacionados con la senescencia celular, tal como cáncer. Un
40 objetivo adicional de la presente invención reside en métodos alternativos para eliminar selectivamente células senescentes *in vivo*. Aún un objetivo adicional de la presente invención es la provisión de medios alternativos para determinar la eficacia de tratamiento contra el cáncer.

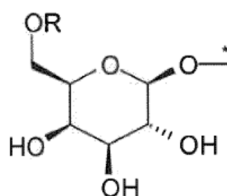
45 La presente invención se basa en el hallazgo de que derivados de hexosas, preferiblemente derivados de galactósido y más preferiblemente derivados de beta galactósido, que portan marcadores radioactivos se acumulan en células senescentes y se pueden usar para marcar y detectar de manera fiable dichas células senescentes tanto *in vitro* como *in vivo*. La detección *in vivo* de células senescentes ofrece a su vez un acceso mejorado a tales células por cirugía o terapia.

50 La presente invención, por tanto, proporciona un compuesto de la fórmula:



en donde

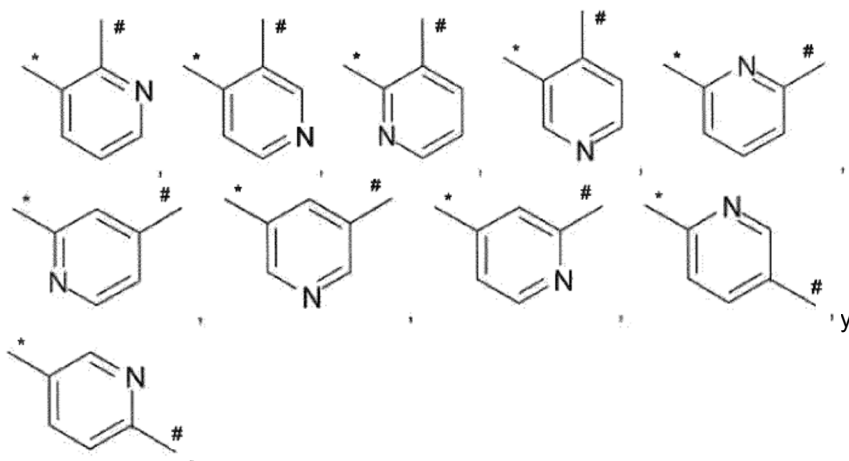
55 G es



en donde R es H,

y en donde * representa el sitio de unión entre G y S,

5 S se selecciona del grupo que consiste en



10

en donde # representa el sitio de unión entre S y L, y

L es



15

en donde Z es un marcador detectable radioactivo, un residuo terapéutico radioactivo;

20 o una sal del mismo, en donde el marcador detectable radioactivo se selecciona del grupo que consiste en ^{11}C , ^{40}K , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{82}Rb , ^{68}Ga , ^{64}Cu , ^{62}Cu , ^{89}Zr , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{210}At , ^{211}At y ^{111}In ,

20

en donde el residuo terapéutico radioactivo se selecciona del grupo que consiste en ^{32}P , ^{60}Co , ^{64}Cu , ^{89}Sr , ^{90}Y , ^{177}Lu , ^{186}Re y ^{153}Sm .

25

Se ha encontrado sorprendentemente que los presentes compuestos están muy y selectivamente enriquecidos en células senescentes. Sin querer estar vinculado por ninguna teoría, se asume que el tamaño bastante pequeño de los marcadores detectables radioactivos en comparación con los marcadores no radioactivos convencionales, que con frecuencia se basa en la detección de enzimas voluminosas, tal como peroxidasa de rábano, fosfatasa alcalina, o compuestos colorantes voluminosos, ofrece acceso mejorado de los presentes compuestos a las células y el sitio de unión de la beta galactosidasa. Además, el uso de marcadores radioactivos confiere la ventaja de sensibilidad muy aumentada frente a estrategias de marcaje convencionales. Esto es debido en parte a la alta penetración del tejido de los fotones gamma resultantes y la sensibilidad muy alta de los radiodetectores usados. Esto a su vez permite que los compuestos indicados sean extrapolables, *in vivo*, haciéndolos superiores a alternativas no radioactivas. Los presentes compuestos ofrecen de esta manera la posibilidad de detectar de manera cuantitativa, selectiva y sensitiva células senescentes, en particular tumores, *in vivo*. Este enriquecimiento muy selectivo en células senescentes se puede usar en el diagnóstico o tratamiento de trastornos relacionados con senescencia empleando marcadores detectables radioactivos o residuos terapéuticos radioactivos en los presentes compuestos.

30

35

40

Otra ventaja reside en la posibilidad de tratar tumores con técnicas no invasivas, es decir, administrando los presentes compuestos que muestran un residuo terapéutico radioactivo, que se incorporan casi exclusivamente en tejido tumoral. Otra ventaja del uso de los presentes compuestos reside en que se pueden adaptar fácilmente a los requisitos cambiantes en el campo clínico ya que el presente compuesto se puede proporcionar fácilmente con otro marcador detectable radioactivo o residuo terapéutico radioactivo.

45

Los compuestos de la invención pueden, dependiendo de su estructura, existir en forma estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros). Por tanto, la invención también abarca los enantiómeros o diastereómeros y mezclas respectivas de los mismos. Los constituyentes estereoisoméricamente uniformes se pueden aislar de una forma conocida de tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros.

Está claro que las sales preferidas para los fines de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención. Sin embargo, también están abarcadas sales que ellas mismas no son adecuadas para aplicaciones farmacéuticas, pero se pueden usar, por ejemplo, para el aislamiento o purificación de los compuestos de la invención.

5 Las sales en general están compuestas de números relacionados de cationes y aniones de modo que el producto es eléctricamente neutro. Se apreciará que un respectivo contraión es sujeto para el proceso de preparación de la sal y no necesita ser expresamente mencionado.

10 Las sales farmacéuticamente aceptables, así como la preparación de las mismas se conocen bien en la técnica. Los tipos y la preparación de tales sales farmacéuticamente aceptables se pueden derivar de Stahl, P.H. y Wermuth, C.G., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zúrich: Wiley-VCHNHCA, 2002.

15 Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos incluyen sales de bases inorgánicas tales como sales de amonio, sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos, sales de bases orgánicas, o sales con aminoácidos básicos. También se incluyen ácidos inorgánicos o sales con aminoácidos ácidos. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas abarcan

20 Se apreciará que los compuestos de la presente invención, así como las sales de los mismos pueden estar presentes en forma de solvatos. En tal caso, los presentes compuestos o sales, en particular las sales farmacéuticamente aceptables, de los mismos forman en el estado sólido o líquido un complejo por coordinación con moléculas de solvente. Los hidratos son una forma específica de solvatos en los que la coordinación se muestra con agua.

25 Si los compuestos de la presente invención se pueden producir en formas tautoméricas, la presente invención abarca todas las formas tautoméricas.

El término "alquilo de C₁-C₅" en general se refiere a un alquilo ramificado o de cadena lineal, preferiblemente alquilo de (C₁-C₄), tal como en particular metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo y tert-butilo.

30 El término "cicloalquilo de C₁-C₁₀" en general se refiere a un anillo monocíclico o policíclico saturado o parcialmente insaturado que comprende átomos de carbono e hidrógeno.

35 El término "heterocicloalquilo de C₁-C₁₀" significa un anillo monocíclico o policíclico no aromático que comprende átomos de carbono e hidrógeno y al menos un heteroátomo, preferiblemente, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Un grupo heterocicloalquilo puede tener uno o más dobles enlaces carbono-carbono o dobles enlaces carbono-heteroátomo en el anillo siempre que el anillo no se vuelva aromático por su presencia. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen aciridinilo, pirrolidinilo, pirrolidino, piperidinilo, piperidino, piperacinilo, piperacino, morfolinilo, morfolino, tiomorfolinilo, tiomorfolino, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo, tetrahidropiranilo, y piranilo. Preferiblemente, el grupo heterocicloalquilo es un anillo monocíclico o bicíclico, más preferiblemente, un
40 anillo monocíclico, en donde el anillo comprende de 2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos. Más preferiblemente el peso molecular de un residuo heterocicloalquilo tiene un peso molecular de ≤ 200 g/mol, tal como ≤ 150 g/mol, ≤ 120 g/mol o ≤ 100 g/mol.

45 El término "sustituido" como se usa en el presente documento se refiere a uno o más residuos conectados a alquilo de C₁-C₅, cicloalquilo de C₁-C₁₀ y heterocicloalquilo de C₁-C₁₀ y/o una modificación a la cadena de carbono introduciendo uno o más heteroátomos, tal como N, S u O. Además, un residuo se puede seleccionar del grupo que consiste en halógeno, metilo, etilo o grupos funcionales, tal como un grupo hidroxilo, grupo amino o grupo carboxilo. El peso molecular global de los residuos conectados a alquilo de C₁-C₅, cicloalquilo de C₁-C₁₀ o heterocicloalquilo de C₁-C₁₀ particulares es preferiblemente ≤ 250 g/mol, más preferiblemente ≤ 150 g/mol o ≤ 100 g/mol. Los ejemplos de
50 sustituidos preferidos a residuos de alquilo de C₁-C₅ abarcan compuestos tales como CH₂-O-CH₂, C₂H₄-O-CH₂, CH₂-O-CH₂-O-CH₂, CH₂-O-CH₂-O-CH₂-O-CH₂, C₂H₄-O-CH₂-O-CH₂, C₂H₄-O-C₂H₄-O-CH₂, C₂H₄-O-C₂H₄-O-CH₂-O-CH₂, CH₂-O-C₂H₄-O-CH₂-O-CH₂, y CH₂-O-C₂H₄-O-CH₂-O-CH₂.

55 El término "halógeno" o halo se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo; preferiblemente flúor, cloro o bromo. En algunas formas de realización el término halógeno o halo preferiblemente se refiere a ⁷⁶Br, ⁷⁵Br, ¹⁹F y ¹⁸F.

El término "metilhalógeno" se refiere a un grupo metilo que tiene un único flúor, cloro, bromo o yodo, o dos o tres halógenos que se seleccionan independientemente de flúor, cloro, bromo o yodo. En algunas formas de realización el metilhalógeno muestra preferiblemente ⁷⁶Br, ⁷⁵Br, ¹⁹F y ¹⁸F.

60 El término "marcador detectable radioactivo" abraza, por ejemplo, ¹¹C, ⁴⁰K, ¹³N, ¹⁵O, ¹⁸F, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁸²Rb, ⁶⁸Ga, ⁶⁴Cu, ⁶²Cu, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹³¹I, ²¹⁰At, ²¹¹At y ¹¹¹In. Los marcadores detectables radioactivos preferidos son ¹¹C, ¹⁸F, ⁶⁸Ga, ⁶⁴Cu, y ¹²⁴I. Más preferido es ¹⁸F. El marcador detectable radioactivo permite la evaluación cuantitativa y/o cualitativa de células senescentes, así como su localización en particular in vivo. Por tanto, el tejido senescente se puede identificar apropiadamente y, por ejemplo, eliminar quirúrgicamente con alta selectividad.

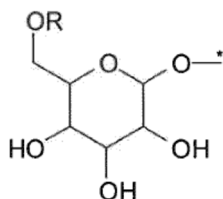
Alternativamente, un complejo que contiene tal átomo en una forma coordinada está abarcado. En tal caso el complejo también se puede denominar un quelante que coordina un marcador detectable radioactivo. Un complejo (de coordinación) consiste en un átomo o ion central, que habitualmente es metálico, y un conjunto circundante de ligandos o agentes de acomplejamiento. Habitualmente el átomo o ion central es el marcador detectable radioactivo. Por tanto, el residuo Z abarca el átomo o ion central, así como el conjunto circundante de ligandos o agentes de acomplejamiento. Los ejemplos de tales quelantes que coordinan un marcador detectable radioactivo los conoce el experto en la materia. Preferiblemente, tal quelante es un aminoácido, preferiblemente un aminoácido proteinogénico/natural, tal como histidina. Otros ejemplos adecuados de quelantes comprenden DOTA, NOTA, NODAGA y desferrioxamina B.

El término “residuo terapéutico radioactivo” como se usa en el presente documento se refiere a un átomo tal como, ^{32}P , ^{60}Co , ^{89}Sr , ^{186}Re y ^{153}Sm . Otros ejemplos de residuos terapéuticos radioactivos abarcan ^{125}I y ^{131}I , que ya se han mencionado como ejemplos para marcadores detectables radioactivos, así como ^{86}Y , ^{111}In , ^{177}Lu y ^{67}Cu . Alternativamente, un complejo que contiene tal átomo en una forma coordinada está abarcado. En tal caso el complejo también se puede denominar un quelante que coordina un residuo terapéutico radioactivo. El uso de los presentes compuestos con residuos terapéuticos en el tratamiento de trastornos asociados con senescencia celular, en particular cáncer, combina la ventaja de selectividad de diana con la de ser sistémico, como con quimioterapia, y se puede usar como parte de una estrategia terapéutica con intención curativa o para control de enfermedad y paliación.

Se apreciará que los residuos terapéuticos radioactivos respectivos se pueden generar y unir a los presentes compuestos de la misma manera que los marcadores detectables radioactivos. Preferiblemente, el residuo terapéutico y el marcador detectable son idénticos permitiendo el diagnóstico y tratamiento de trastornos asociados con senescencia celular, en particular cáncer.

En las fórmulas, el grupo que está representado por G, el punto final de la línea adyacente a la cual hay un *, no es un átomo de carbono o un grupo CH_2 , sino más bien un componente del enlace al átomo al que G está unido.

En su forma más amplia, el grupo G que tiene la fórmula

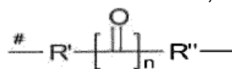


también se puede denominar derivado de hexosa incluyendo derivados de alosa, altrosa, glucosa, manosa, gulosa, idosa, galactosa o talosa que tienen el residuo R, respectivamente. Los derivados de hexosa son preferiblemente isómeros D. El derivado de hexosa más preferido es un beta-D-galactopiranosido.

R se selecciona de H, alquilo de C_1 a C_5 sustituido o sin sustituir, cicloalquilo de C_1 a C_{10} sustituido o sin sustituir, o heterocicloalquilo de C_1 a C_{10} sustituido o sin sustituir, como se ha indicado anteriormente. En el caso que R sea alquilo de C_1 a C_5 sustituido o sin sustituir, preferiblemente alquilo de C_1 a C_5 sin sustituir, más preferiblemente metilo, se puede esperar tiempo de retención prolongado del presente compuesto en comparación con $\text{R} = \text{H}$ debido a un corte enzimático impedido. Por tanto, dichos compuestos pueden estar presentes en niveles más altos en células senescentes.

En las fórmulas, el grupo que está representado por S, el punto final de la línea adyacente a la cual hay un * o #, no es un átomo de carbono o un grupo CH_2 , sino más bien un componente del enlace al átomo al que S está unido.

En las fórmulas, el grupo que está representado por L, el punto final de la línea adyacente a la cual hay una #, no es un átomo de carbono o un grupo CH_2 , sino más bien un componente del enlace al átomo al que L está unido. El residuo L puede ser o bien Z, en donde Z es un marcador detectable radioactivo, un residuo terapéutico radioactivo, un quelante que coordina un marcador detectable radioactivo, o un quelante que coordina un residuo terapéutico radioactivo. En dicho caso, Z está directamente unido a S. Alternativamente, el residuo Z unido a través de un



espaciador a S. En este caso, el espaciador tiene la fórmula

En el contexto de la presente invención, la expresión “tiene/contiene” o “tener/contener” designa una enumeración abierta y no excluye otros componentes aparte de los componentes expresamente nombrados.

En el contexto de la presente invención, la expresión “consiste en” o “consistir en” designa una enumeración cerrada y excluye cualquier otro componente aparte de los componentes expresamente nombrados.

En el contexto de la presente invención, la expresión “consiste esencialmente en” o “consistir esencialmente en” designa una enumeración parcialmente cerrada y designa preparaciones que aparte de los componentes nombrados solo tienen tales componentes adicionales de modo que no alteren materialmente el carácter de la preparación según la invención.

Cuando en el contexto de la presente invención una preparación se describe con el uso de la expresión “tiene” o “tener”, esto expresamente incluye preparaciones que consiste en dichos componentes o consisten esencialmente en dichos componentes.

Radiología, como se usa en el presente documento se refiere a cualquier tipo de aparato o dispositivo, capaz de producir una señal visual o una imagen tras detectar el presente residuo Z, es decir, un marcador detectable radioactivo, un residuo terapéutico radioactivo, un quelante que coordina un marcador detectable radioactivo, o un quelante que coordina un residuo terapéutico radioactivo. Preferiblemente, el aparato permite la localización del residuo Z en un mamífero. Los ejemplos no limitantes de radiología incluyen tomografía de emisión de positrones (PET), que produce una imagen tridimensional o mapa de procesos funcionales en el cuerpo. El sistema detecta pares de rayos gamma emitidos indirectamente por radioisótopo emisor de positrones, que se introduce en el cuerpo en una molécula metabólicamente activa, es decir, un sustrato para beta-galactosidasa. Las imágenes de actividad metabólica en el espacio se reconstruyen después por análisis informático, que puede estar apoyado por un escáner TC de rayos X realizado en el paciente en la misma sesión, preferiblemente al mismo tiempo, y en el mismo dispositivo con el fin de obtener una imagen tridimensional que permita la localización de tejido en el que el profármaco está enriquecido. En la emisión de positrones un protón se convierte a través de la fuerza débil a un neutrón, un positrón y un neutrino. Los isótopos que experimentan esta llamada desintegración beta más, emiten de esta manera positrones. Los radionúclidos emisores de positrones adecuados para este fin incluyen ^{11}C , ^{40}K , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{89}Zr , ^{82}Rb , ^{68}Ga , ^{62}Cu , y ^{64}Cu , de los cuales ^{11}C y ^{18}F son preferidos. Otros radionúclidos útiles incluyen ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{210}At , ^{211}At y ^{111}In . Los presentes compuestos también se pueden marcar con isótopos de tecnecio y renio usando complejos quelantes conocidos. Los métodos para la generación de radionúclidos, así como el radiomarcaje de compuestos los conoce bien el experto en la materia. Los documentos US 2007/0273308 y WO 2007/122488 se refieren, por ejemplo, a la producción de radionúclidos. El radiomarcaje se esboza, por ejemplo, en los documentos WO 2007/148089 y WO 2007/148083.

PET preferiblemente está acoplada con una tomografía computarizada (TC). Tales dispositivos de PET/TC permiten la detección cuantitativa y la adscripción de las señales detectadas a tejidos particulares, es decir, una localización de los radionúclidos empleados y por tanto de los profármacos unidos a los mismos. La función y operación de PET/TC, así como los dispositivos los conoce bien el experto en la materia. Otras técnicas adecuadas comprenden tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT) y técnicas basadas en resonancia magnética nuclear (RMN) en donde se detectan las propiedades magnéticas mecánicas cuánticas del núcleo de un átomo.

El dispositivo de radiología empleado es preferiblemente un dispositivo PET, más preferiblemente un dispositivo PET/TC o un dispositivo PET/RM.

En las figuras

La figura 1 muestra un motivo que explica el funcionamiento de un sustrato hexosa radiomarcado;

La figura 2 muestra el localizador 9 como sustrato de una beta-galactosidasa comercialmente disponible;

La figura 3 muestra la estabilidad del localizador 9 en condiciones in vivo;

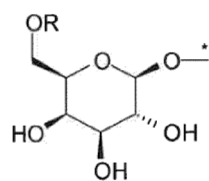
La figura 4 muestra la validación *in vitro* del localizador en células HCT116 y Hras;

La figura 5 muestra la absorción de localizador 9 en tumores HCT116 senescentes frente a controles;

La figura 6 muestra la absorción de localizador 9 en tumores Hras senescentes frente a controles;

La figura 7 muestra tinción inmunohistoquímica de modelos tumorales (a) HCT116 y (b) dirigidos por Hras.

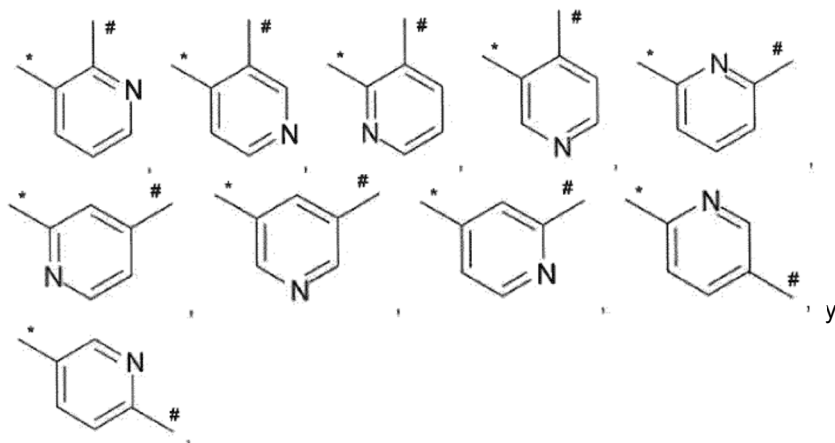
G es



R es H, definiendo de esta manera un residuo de beta-D-galactosa, en particular un beta-D-galactopiranosido, que es la mejor fracción de azúcar posible para el corte por beta-galactosidasa.

R es H, S se selecciona del grupo que consiste en

5

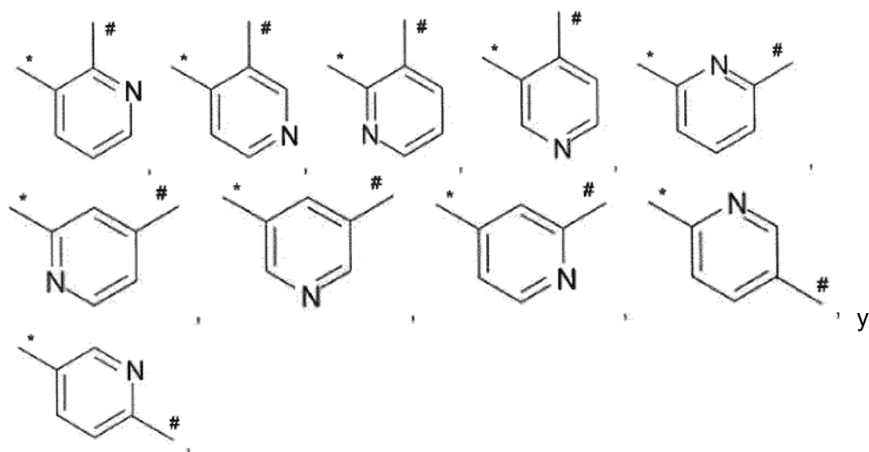


10 En dichos compuestos, L es $\text{---}^{\#}\text{Z}$ como se ha indicado anteriormente.

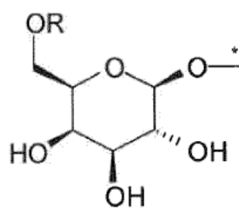
Z es preferiblemente ^{18}F .

R es H, S se selecciona del grupo que consiste en

15



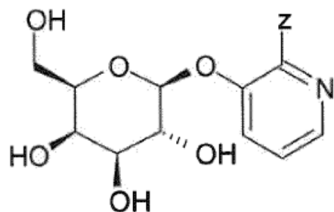
20 En dichos compuestos, G es



en donde R es H.

L es $\overset{\#}{\text{---}}\text{Z}$. Más preferiblemente, Z es ^{18}F .

Según una forma de realización preferida de la presente invención, el compuesto es



Según otra forma de realización preferida de la presente invención el marcador detectable radioactivo se selecciona del grupo que consiste en ^{11}C , ^{18}F , ^{68}Ga , ^{64}Cu , y ^{124}I , preferiblemente ^{18}F .

Según una forma de realización preferida de la presente invención el presente compuesto es para uso en cirugía. El presente compuesto preferiblemente se emplea en combinación con al menos un excipiente inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.

Según una forma de realización preferida de la presente invención el presente compuesto es para uso como un medicamento. El presente compuesto preferiblemente se emplea en combinación con al menos un excipiente inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.

Según otra forma de realización preferida de la presente invención el presente compuesto es para uso en un método para detectar senescencia celular.

Según otra forma de realización preferida de la presente invención el presente compuesto es para uso en un método para determinar la eficacia de tratamiento contra el cáncer.

El cáncer que se va a diagnosticar y/o tratar mediante los presentes compuestos se puede seleccionar de carcinoma de próstata, carcinoma colorrectal, cáncer de mama, tumores pulmonares, tumores del sistema genitourinario masculino o femenino, melanoma maligno, tumor de cuello uterino y garganta/tumor cervical, linfoma maligno, neoplasia del sistema hematopoyético y tumores musculoesqueléticos.

Según aun otra forma de realización preferida de la presente invención el método para detectar senescencia celular comprende poner en contacto células con el presente compuesto, el método se realiza *in vitro*.

Según aun otra forma de realización preferida de la presente invención el método para determinar la eficacia de un tratamiento contra el cáncer comprende poner en contacto células con el presente compuesto, el método se realiza *in vitro*.

Los métodos anteriormente mencionados se pueden realizar tanto *in vivo*, por ejemplo, en un paciente humano para seguir la eficacia del tratamiento contra el cáncer, como *in vitro*, por ejemplo, para cribar para nuevos medicamentos.

El presente compuesto preferiblemente se administrará por vía parenteral.

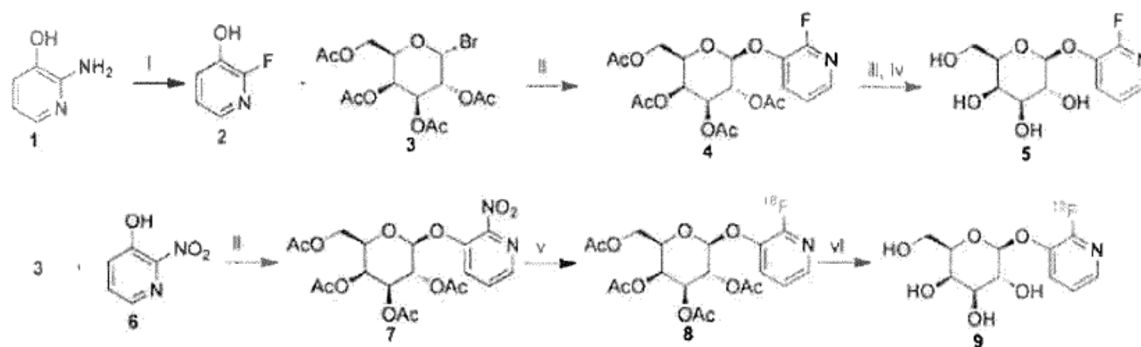
Para esta vía de administración, los presentes compuestos se pueden administrar en formas de administración adecuadas. La administración parenteral puede tener lugar evitando una etapa de absorción (por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intrarraquídea o intralumbal) o con la inclusión de una etapa de absorción (por ejemplo, intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las formas de administración adecuadas para la administración parenteral son, entre otras, preparaciones para inyección e infusión en la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

Los presentes compuestos se pueden convertir a las formas de administración indicadas. Esto puede tener lugar de una manera conocida por sí mezclando con excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables. Estos excipientes incluyen entre otros, soportes (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), solventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o agentes humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitano), aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes tal como, por ejemplo, ácido ascórbico), colores (por ejemplo, pigmentos inorgánicos tal como, por ejemplo, óxidos de hierro) y correctores de sabor y/u olor.

El principio subyacente a la presente invención en general se muestra en la figura 1. Un sustrato de glucosidasa radiomarcado, es decir, un compuesto de la presente invención, se convierte por una glucosidasa, en particular beta-

galactosidasa, al correspondiente azúcar y el alcohol radiomarcado. El presente compuesto se muestra con el residuo W indicativo de las fracciones que forman un derivado de hexosa, tal como un derivado de galactosa, preferiblemente beta-D-galactosa. La glucosidasa, en particular la beta-galactosidasa, se sobreexpresa y acumula en células senescentes. El alcohol radiomarcado a su vez se acumula en lisosomas ácidos y se puede detectar por un dispositivo de radiología, tal como un dispositivo PET/TC.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar en general por la ruta indicada en el esquema de reacción I.



En la fila superior del esquema de reacción I, se muestra la generación del compuesto 5. El compuesto 5 no muestra un marcador radioactivo, es decir, F es ^{19}F . La reacción I se lleva a cabo con HBF_4 , NaNO_2 a una temperatura de 0°C . El rendimiento del compuesto 2 es el 63% p/p. La reacción II se realiza con Ag_2CO_3 y a una temperatura de 0°C . El rendimiento del compuesto 4 está entre el 40 al 60% p/p. La reacción III se lleva a cabo con NaOMe y MeOH a una temperatura en el intervalo de 20 a 25°C seguida por la reacción IV en presencia de amberlite IR_{120} .

En la fila inferior del esquema de reacción I, se muestra la generación del compuesto 9 (localizador 9), un compuesto según la presente invención. La reacción II se realiza con Ag_2CO_3 a una temperatura de 0°C . La reacción VI se realiza con Ag_2CO_3 a una temperatura de 0°C . La reacción V se realiza con ^{18}F y DMSO a una temperatura de 150°C durante 5 min. La reacción VI se realiza con NaOMe/MeOH , o MeOH , Et_3N , H_2O (10:1:1).

Los compuestos de la presente invención muestran una gama valiosa de efectos farmacológicos que no se podría haber predicho. Son capaces de marcar células senescentes *in vitro* e *in vivo*. En particular, el marcaje *in vivo* se hace a tal grado que las células senescentes se pueden identificar inequívocamente en el curso de un procedimiento quirúrgico que a su vez permite la eliminación dirigida de tales células, en particular células cancerosas.

Se debe entender que la descripción anterior se pretende que sea ilustrativa solo y no restrictiva. Muchas formas de realización serán aparentes para los expertos en la materia tras revisar la descripción anterior. A modo de ejemplo, la invención se ha descrito preliminarmente con referencia a la síntesis, así como al diagnóstico del localizador 9. Debe estar claro que todos los tipos de marcadores detectables y residuos terapéuticos adecuados se pueden sintetizar y unir a los presentes compuestos. El ámbito de la invención, por tanto, se debe determinar no con referencia a la descripción anterior, sino que en su lugar se debe determinar con referencia a las reivindicaciones adjuntas, junto con el ámbito completo de equivalentes a los que tales reivindicaciones están autorizadas.

Los datos de porcentaje en las siguientes pruebas y ejemplos son, a menos que se indique de otra manera, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las proporciones de solventes, proporciones de dilución y datos de concentración de soluciones líquido/líquido se basan en cada caso en volumen. La indicación "p/v" significa "peso/volumen". Así, por ejemplo, "el 10% p/v" significa: 100 ml de solución o suspensión contienen 10 g de sustancia.

Ejemplos

General

La radiosíntesis optimizada utiliza un TRACERlab FX N Pro (GE). El ^{18}F se produce como ácido fluorhídrico (HF) usando un ciclotrón PETtrace (GE). El marcaje con ^{18}F se basó en la sustitución nucleófila de un grupo nitro aromático. La ruta sintética se describe en el esquema de reacción I.

Los siguientes modelos animales subcutáneos se usan para evaluación del localizador.

Un modelo de xenoinjerto de la línea celular de cáncer colorrectal (HCT116) con senescencia inducida por terapia, se usa doxorubicina como un quimioterapéutico. La senescencia se induce en tumores de xenoinjerto de HCT116 por

administración intravenosa (i.v.) de doxorrubicina (10 mg/kg). A través de la vena de la cola de los ratones, 5 días después se realizan escáneres PET/MRT dinámicos (1 h) con el compuesto 9.

Como el segundo modelo, se usó la línea celular progenitora de hígado transgénico (Hras) para aloinjertos subcutáneos en ratones desnudos. La línea celular expresa Hras^{G12V} y ARNh_c de p53 en condiciones de doxiciclina (doxi). Después de la eliminación de doxiciclina, el ARNm de p53 se puede restablecer y traducir a la proteína p53. La alta cantidad de p53 desencadena senescencia. Los animales que portan tumores Hras recibieron doxi-agua (0,2 mg/ml) para el desarrollo de tumores y 14 días, después de la eliminación de doxi-agua, se realizaron los escáneres PET/MRT con el compuesto 9.

Ejemplo 1

El ejemplo 1 divulga la síntesis de compuestos según el esquema de reacción I.

Síntesis del compuesto 4

Triacetato de (2R,3S,4S,5R,6S)-2-(acetoximetil)-6-((2-fluoropiridin-3-il)oxi)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo, **4**: Una solución que comprende bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-galactopiranosilo **3** (1,0 g, 2,4 mmol), Ag₂CO₃ (0,74 g, 2,7 mmol), MS-4Å (5 g) y 2-fluoropiridin-3-ol **5** (0,33 g, 2,9 mmol) en DCM anhidro (15 ml) se agita durante la noche, en la oscuridad, a temperatura ambiente, en una atmósfera de argón. El análisis de TLC indicó el consumo completo del bromuro de partida y la formación de un nuevo producto no polar. La solución se filtra a través de celite, que se enjuagó con DCM (3 x 10 ml). Después de eliminar el solvente a presión reducida, el residuo crudo se purifica directamente usando cromatografía en columna de gel de sílice, usando un gradiente creciente de EtOAc en PE. El producto obtenido es un sólido incoloro (0,51 g, 51%).

TLC: R_f = 0,5 (EtOAc:PE = 1:1); ¹H RMN (600 MHz, cloroformo-d) δ 7,94 (d, J = 4,6 Hz, 1H, ArH), 7,58 (t, J = 7,8 Hz, 1H, ArH), 7,13 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H, ArH), 5,50 (dd, J = 10,5, 7,9 Hz, 1H), 5,45 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 5,10 (dd, J = 10,5, 3,4 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,22 (dd, J = 11,4, 6,8 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 11,4, 6,3 Hz, 1H), 4,01 (td, J = 6,8, 1,1 Hz, 1H), 2,19 (s, 3H, OAc), 2,11 (s, 3H, OAc), 2,04 (s, 3H, OAc), 2,02 (s, 3H, OAc); ¹³C RMN (151 MHz, CDCl₃) δ 170,26 (CO_{cuart}), 170,13 (CO_{cuart}), 170,04 (CO_{cuart}), 169,44 (CO_{cuart}), 154,75 (d, J = 239,9 Hz), 141,59 (d, J = 13,4 Hz, ArC), 139,49 (d, J = 25,5 Hz, ArC), 130,22 (d, J = 3,5 Hz, ArC), 121,85 (d, J = 4,3 Hz, ArC), 121,23 (CH), 101,12 (CH), 71,38 (CH), 70,5 (CH), 68,29 (CH), 66,70 (CH), 61,17 (CH₂), 21,03 (OAc), 20,63 (OAc), 20,61 (OAc), 20,55 (OAc).

Síntesis del compuesto 5

(2R,3S,4S,5R,6S)-2-((2-fluoropiridin-3-il)oxi)-6-(hidroxil-metil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo, **5**: Se añade metóxido de sodio catalítico a una solución de **4** (0,5 g, 1,1 mmol) en metanol anhidro (5 ml). La solución se agita a temperatura ambiente hasta que el análisis de TLC reveló que la hidrólisis del azúcar acetilado está completa. Se añade ácido acético (0,2 ml), después de lo cual los solventes se eliminan a presión reducida. El sólido restante era de alta pureza, pero la posterior recristalización de metanol dio **6** como un sólido cristalino muy puro (225 mg, 73%).

TLC: R_f = 0,25 (EtOAc:MeOH = 9:1); ¹H RMN (600 MHz, óxido de deuterio) δ 7,79 (dd, J = 8,1, 5,0 Hz, 1H, ArH), 7,72 (t, J = 8,9, 8,1 Hz, 1H, ArH), 7,26 (dd, J = 8,0, 5,0 Hz, 1H, ArH), 5,06 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 3,4, 1,8 Hz, 1H), 3,84 (3,78 (m, 2H), 3,75 - 3,70 (m, 3H), 1,85 (dd, J = 2,3, 1,1 Hz, 1H); ¹³C RMN (151 MHz, óxido de deuterio) δ 153,70 (d, J = 238,5 Hz, CF), 141,49, 139,72 (d, J = 23,9 Hz, ArC), 139,29 (d, J = 11,6 Hz, ArC), 128,11 (d, J = 3,7 Hz, ArC), 122,75 (d, J = 4,2 Hz, ArC), 101,24 (CH), 75,68 (CH), 72,41 (CH), 70,31 (CH), 68,36 (CH), 60,68 (CH₂); HRMS (ESI): [M + Na]⁺ (teor.) = 298,06974, medido = 298,06998

Síntesis del compuesto 7

Triacetato de (2R,3S,4S,5R,6S)-2-(acetoximetil)-6-((2-nitropiridin-3-il)oxi)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo, **7**: Una solución que comprende bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-galactopiranosilo **3** (1,0 g, 2,4 mmol), Ag₂CO₃ (1,3 g, 4,8 mmol), MS-4Å (5 g) y 2-nitropiridin-3-ol **6** (1,4 g, 9,7 mmol) en DCM anhidro (10 ml) se agita durante la noche, en la oscuridad, a temperatura ambiente, en una atmósfera de argón. El análisis de TLC indica el consumo completo del bromuro de partida y la formación de un nuevo producto no polar. La solución se filtra a través de celite, que se enjuaga con DCM (3 x 10 ml). Después de eliminar el solvente a presión reducida, el residuo crudo se purifica directamente usando cromatografía en columna de gel de sílice, usando un gradiente creciente de EtOAc en PE. El producto **7** obtenido es un sólido incoloro (0,7 g, 63%).

TLC: R_f = 0,65 (EtOAc:PE = 4:1); ¹H RMN (600 MHz, cloroformo-d) δ 8,26 (dd, J = 4,6, 1,4 Hz, 1H, ArH), 7,82 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H, ArH), 7,54 (dd, J = 8,4, 4,6 Hz, 1H, ArH), 5,51 (dd, J = 10,5, 7,9 Hz, 1H), 5,47 (dd, J = 3,4, 1,2 Hz, 1H), 5,10 (dd, J = 10,5, 3,4 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,25 (dd, J = 11,4, 6,1 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 11,4, 6,1 Hz, 1H), 4,06 (ddd, J = 6,1, 6,1, 1,3 Hz, 1H), 2,19 (s, 3H, OAc), 2,14 (s, 3H, OAc), 2,06 (s, 3H, OAc), 2,01 (s, 3H, OAc); ¹³C RMN (151 MHz, CDCl₃) δ 170,21 (CO_{cuart}), 170,04 (CO_{cuart}), 170,01 (CO_{cuart}), 169,32 (CO_{cuart}), 150,42 (ArC_{cuart}), 144,25 (ArC_{cuart}), 142,91 (ArC), 129,86 (ArC), 128,29 (ArC), 100,94 (CH), 71,65 (CH), 70,31 (CH), 67,64 (CH), 66,58 (CH),

61,26 (CH₂), 20,62 (OAc), 20,60 (OAc), 20,56 (OAc), 20,51 (OAc); HRMS (ESI): [M + Na]⁺ (teor.) = 493,10649 medido = 493,10686.

Síntesis de los compuestos 8 y 9

El radiomarcaje de **7** procede fácilmente en DMSO a 150°C. Se usa complejo fluoruro [K.2.2.2]⁺ ¹⁸F⁻ azeotrópicamente seco, produciendo el intermedio marcado con ¹⁸F acetilado, que se purifica usando HPLC semipreparativa. El localizador se concentró por atrapamiento en un cartucho C₁₈-SPE, se desprotegió con NaOH (185 µl, 2,0 M) para producir el localizador **9** y se eluyó con etanol al 10% en agua (3 ml). Se formula apropiadamente con HCl (195 µl, 2,0 M), NaHCO₃ (500 µl, 1,0 M) y agua (5 ml) para asegurar concentración de sodio subisotónica (0,1 M) y un pH final (7,5) que es biológicamente tolerado. El localizador se produce con una pureza radioquímica de > 98%, el rendimiento corregido por desintegración fue 18,6±2,5% (n = 10) con una radioactividad molar de 18,8 ± 3,5 GBq·µmol⁻¹ (n = 5).

Ejemplo 2

Para evaluar si el localizador **9** es un sustrato de beta-galactosidasa, se incubó a 30°C durante 30 minutos en tampón citrato de pH 5,5 que contiene beta-galactosidasa comercialmente disponible (Sigma). La reacción se para añadiendo 2 equivalentes de volumen de acetonitrilo, seguido por 5 minutos de centrifugación. El sobrenadante se examina directamente usando radio-HPLC. La reacción produce el metabolito radioactivo con el mismo tiempo de retención que el 2-fluoropiridinol no radioactivo. El metabolito radioactivo esperado se compara con el estándar no radioactivo auténtico (Fig. 2). En particular, el compuesto **10** es 2-fluoropiridinol radioactivo (Fig. 2a), el compuesto **9** es el localizador **9** (Fig. 2b), y los compuestos **1** y **2** son otros compuestos del esquema de reacción **1** (Fig. 2c). El compuesto **11** es galactosa.

El localizador **9** se incubó a 37°C en suero de ratón para evaluar su estabilidad. Después de 1 hora, se añaden 2 equivalentes de volumen de acetonitrilo y la mezcla se centrifuga durante 5 minutos. El sobrenadante se examina directamente usando radio-HPLC. La estabilidad en suero de localizador **9** después de 1 h (Fig. 3a) frente al localizador **9** (Fig. 3b) es derivable de la figura 3. El experimento revela unos pocos metabolitos radioactivos minoritarios, pero la integridad del localizador permanece en gran parte intacta.

La evaluación *in vitro* del compuesto **9** se muestra en la figura 4. Se tratan células HCT116 (Fig. 4a) y Hras (Fig. 4b) con 100-200 µCi de localizador y se incuban durante 50 minutos. Las células se miden en un contador gamma, con la actividad normalizada al número de células usadas. En ambos casos, las células senescentes muestran absorción significativamente mayor en comparación con los controles.

Ejemplo 3

El localizador de PET se ensaya en dos modelos diferentes *in vitro*. En células HCT116 la senescencia se induce por incubación durante la noche con doxorrubicina, seguido por 4 días de cultivo en condiciones normales. La senescencia en una línea celular progenitora de hígado dirigida por Hras con un ARNhc específico de p53 regulable con doxiciclina. Después de la inducción de senescencia, ambas líneas celulares se incuban con 3,7-7,4 MBq de localizador durante 50 minutos. Las células después se lavan, se cuentan y miden en un contador gamma. La actividad absorbida por las células se analiza y normaliza a millón de células.

Las pruebas *in vivo* se realizan en ratones desnudos que portan s.c. células HCT116 o progenitoras de hígado dirigidas por Hras. Los ratones que portan tumores HCT116 se tratan con doxorrubicina (10 mg/kg de peso corporal) y se toman imágenes 4 días después del inicio de la senescencia. A los ratones que portan tumores dirigidos por Hras se les suministra doxiciclina en su agua de beber, que después se ha eliminado para inducir senescencia. Después de la inducción de la senescencia, el localizador se administra i.v. y se realizan escáneres PET. Se determinan el % ID/cc y las proporciones de tumor respecto a músculo mediante análisis cuantitativo de los datos de PET, lo que permite la evaluación de los indicadores.

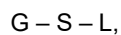
Las células HCT116 senescentes *in vitro* muestran una absorción de 11 kBq/1 millón de células, mientras la absorción en células control no senescentes es solo 4 kBq/1 millón de células. En el modelo progenitor de hígado dirigido por Hras las células senescentes muestran una absorción de 192 kBq/1 millón de células y está significativamente aumentado en comparación con células no senescentes (63 kBq/1 millón de células).

La absorción del localizador *in vivo* en tumores HCT116 senescentes y no senescentes (Fig. 5) es 1,7 ± 0,7 (n = 7) frente a 1,1 ± 0,4 (n = 5) %ID/cc respectivamente; los valores respectivos de TMR son 1,7 y 1,1. En particular, la figura 5 indica que el localizador **9** muestra mayor absorción en tumores HCT116 senescentes frente a control. Tanto el %ID/cc como la TMR son mayores en tumores senescentes frente a controles. Los tumores extirpados se someten a análisis *ex vivo*. La autorradiografía confirmó los hallazgos, mostrando mayor absorción de localizador en la sección de tumor senescente frente al control. Las secciones de tumores senescentes también mostraron mayor tinción con X-Gal que las secciones control.

- En el modelo dirigido por HRas (Fig. 6), la absorción de localizador en tumores senescentes está significativamente aumentada respecto a la de los tumores control ($1,5 \pm 0,3$ ($n = 16$) frente a $0,9 \pm 0,3$ ($n = 11$) %ID/cc); la TMR está sometida a una tendencia similar, con valores respectivos de 2,1 y 1,2. La figura 6 indica que el localizador 9 muestra mayor absorción en tumores HRas senescentes frente a controles. Tanto el %ID/cc como la TMR son mayores en tumores senescentes frente a controles. Los tumores extirpados se someten a análisis *ex vivo*. La autorradiografía confirmó los hallazgos, mostrando mayor absorción del localizador en la sección de tumor senescente frente al control. Las secciones de tumores senescentes también mostraron mayor tinción con X-Gal que las secciones control. El tumor no senescente expresa GFP, que se puede visualizar con imagenología óptica.
- La inducción de la senescencia se confirma por tinción de beta-gal *ex vivo* e inmunohistología de Ki67, caspasa3, HP1γ, p53 y p16 (Fig. 7). La figura 7 muestra tinción inmunohistoquímica de modelos de tumores HCT116 (Fig. 7a) y dirigido por HRas (Fig. 7b). En ambos casos, el análisis inmunohistoquímico se realizó y revela un aumento de los marcadores de senescencia esperados HP1γ y p53. Los tumores dirigidos por Hras también muestran alta expresión de ki67. La baja abundancia de caspasa-3 en ambos modelos tumorales sugiere que la apoptosis no es un contribuyente clave al estado de los tumores y confirma la afirmación de senescencia.

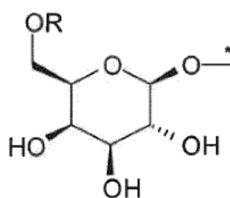
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:



en donde

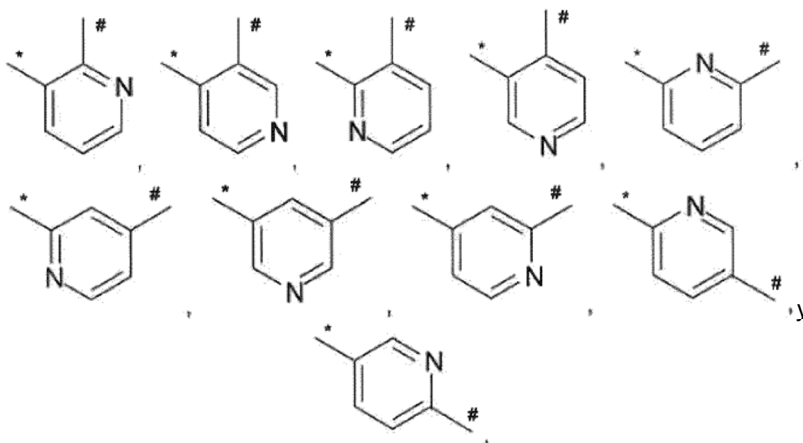
G es



en donde R es H,

y en donde * representa el sitio de unión entre G y S,

S se selecciona del grupo que consiste en



en donde # representa el sitio de unión entre S y L, y

L es

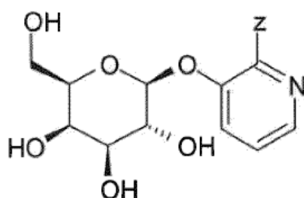


en donde Z es un marcador detectable radioactivo, un residuo terapéutico radioactivo; o una sal de los mismos,

en donde el marcador detectable radioactivo se selecciona del grupo que consiste en ^{11}C , ^{40}K , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{82}Rb , ^{68}Ga , ^{64}Cu , ^{62}Cu , ^{89}Zr , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{210}At , ^{211}At y ^{111}In ,

en donde el residuo terapéutico radioactivo se selecciona del grupo que consiste en ^{32}P , ^{60}Co , ^{64}Cu , ^{89}Sr , ^{90}Y , ^{177}Lu , ^{186}Re y ^{153}Sm .

2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es



3. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el marcador detectable radioactivo se selecciona del grupo que consiste en ^{11}C , ^{18}F , ^{68}Ga , ^{64}Cu , y ^{124}I , preferiblemente ^{18}F .
- 5 4. El compuesto según la reivindicación 1, para uso en cirugía, en donde Z es el marcador detectable radioactivo; o la sal del mismo.
5. El compuesto según la reivindicación 4, para uso como un medicamento, en donde Z es el residuo terapéutico radioactivo; o la sal del mismo.
- 10 6. El compuesto según las reivindicaciones 1 a 3 para uso en un método para detectar senescencia celular.
7. El compuesto según las reivindicaciones 1 a 3 para uso en un método de determinar la eficacia de un tratamiento contra el cáncer.
- 15 8. Método para detectar senescencia celular que comprende poner en contacto células con un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado en que** el método se realiza *in vitro*.
- 20 9. Método para de determinar la eficacia de un tratamiento contra el cáncer que comprende poner en contacto células con un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado en que** el método se realiza *in vitro*.

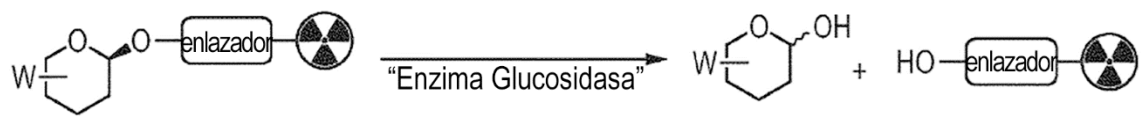
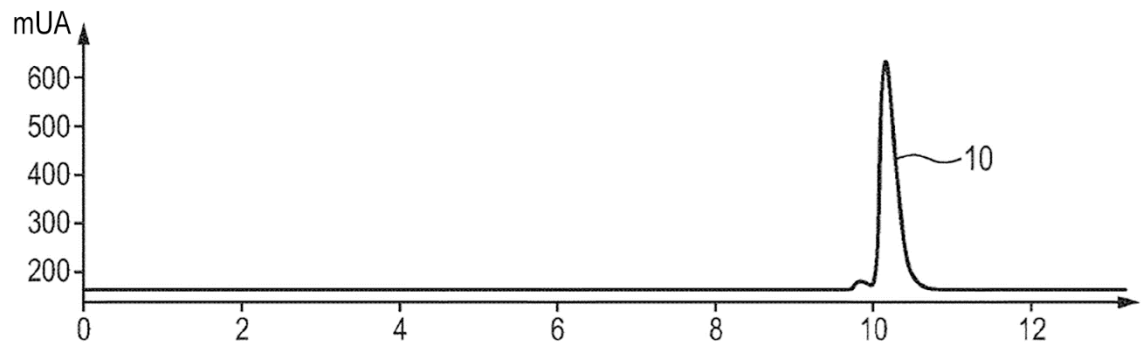
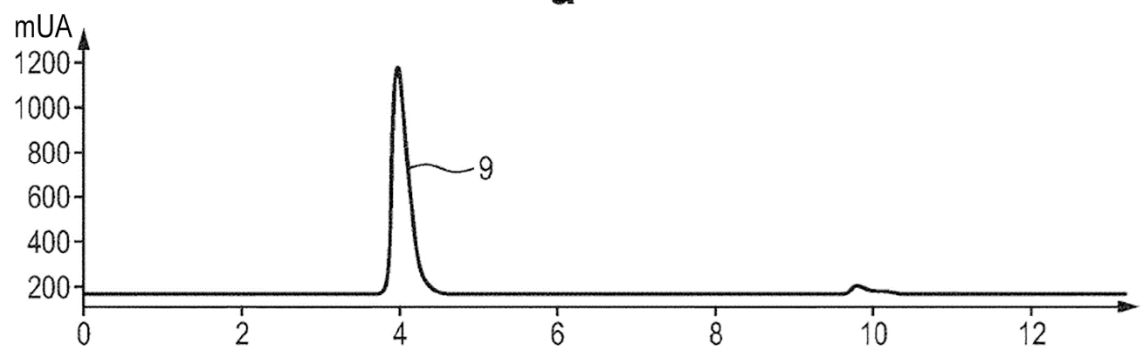


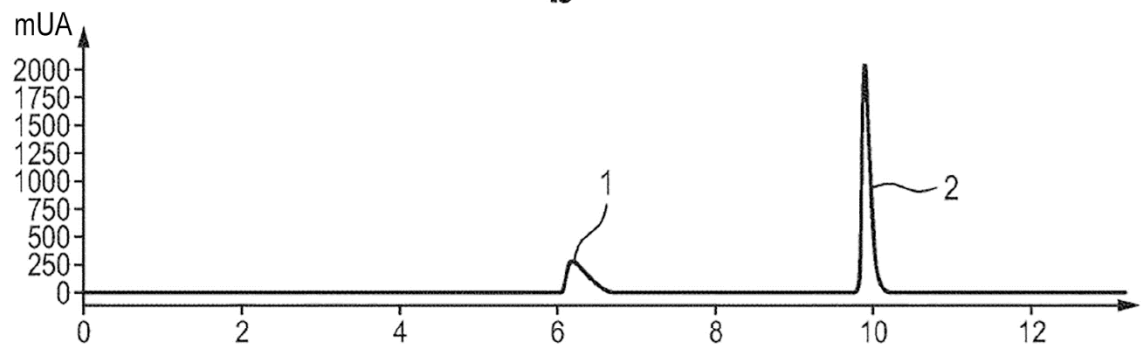
Fig. 1



a



b



c

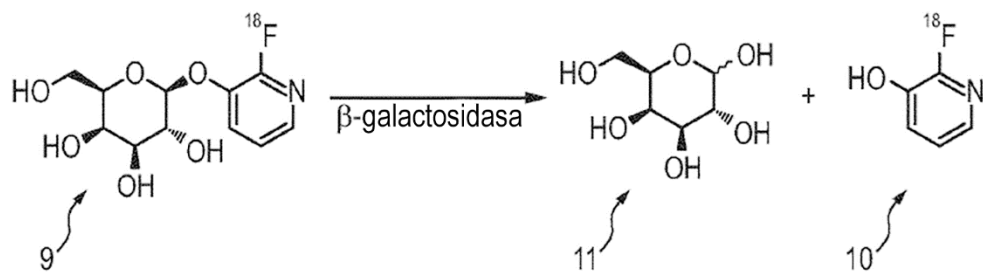
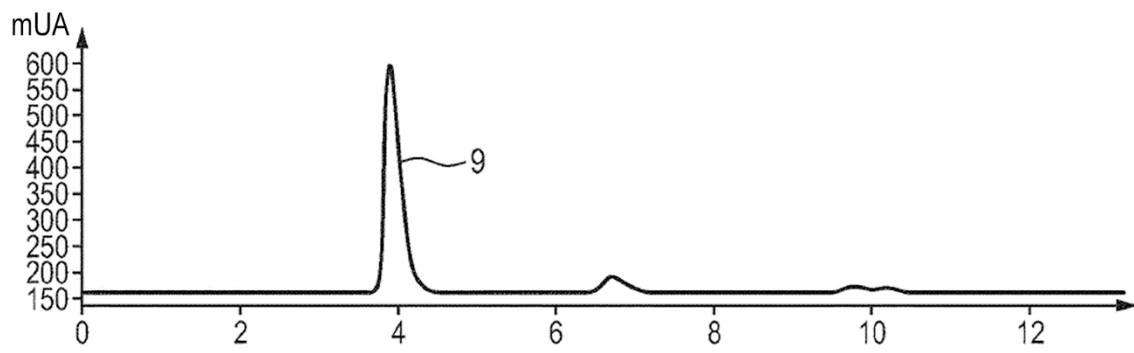
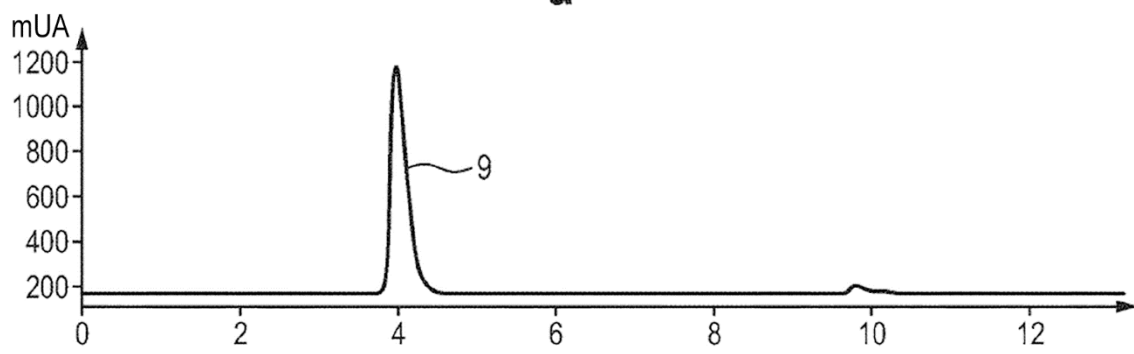


Fig. 2



a



b

Fig. 3

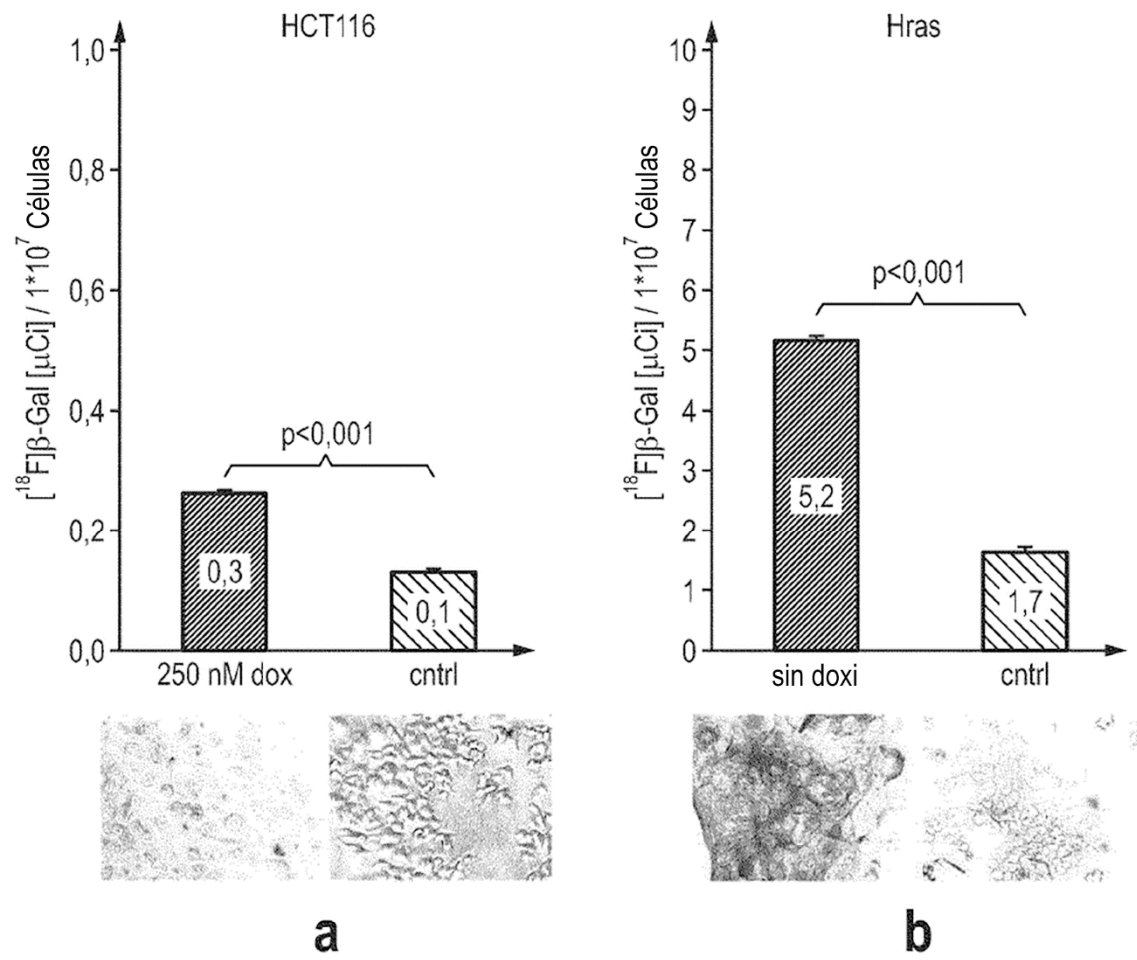


Fig. 4

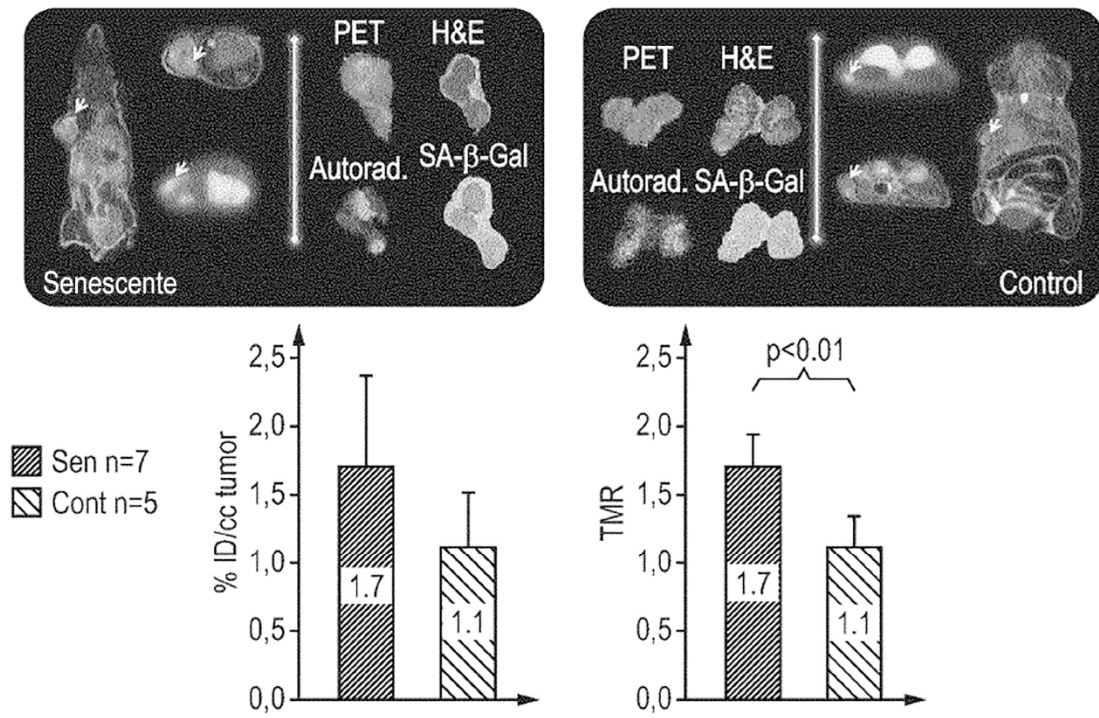


Fig. 5

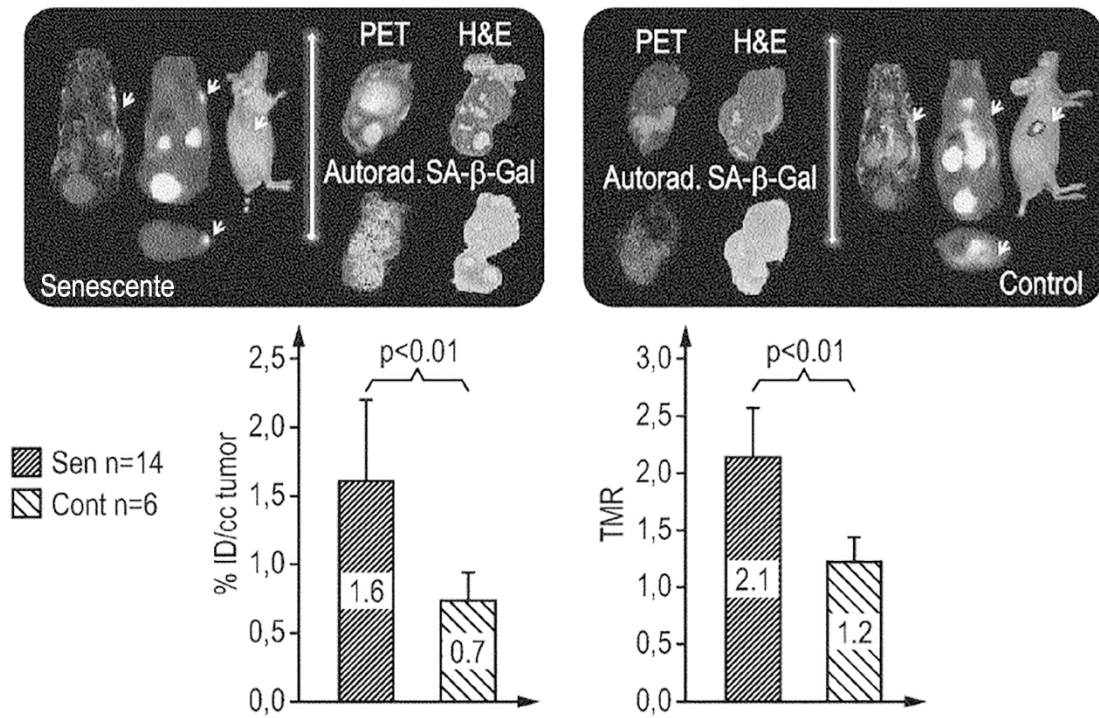


Fig. 6

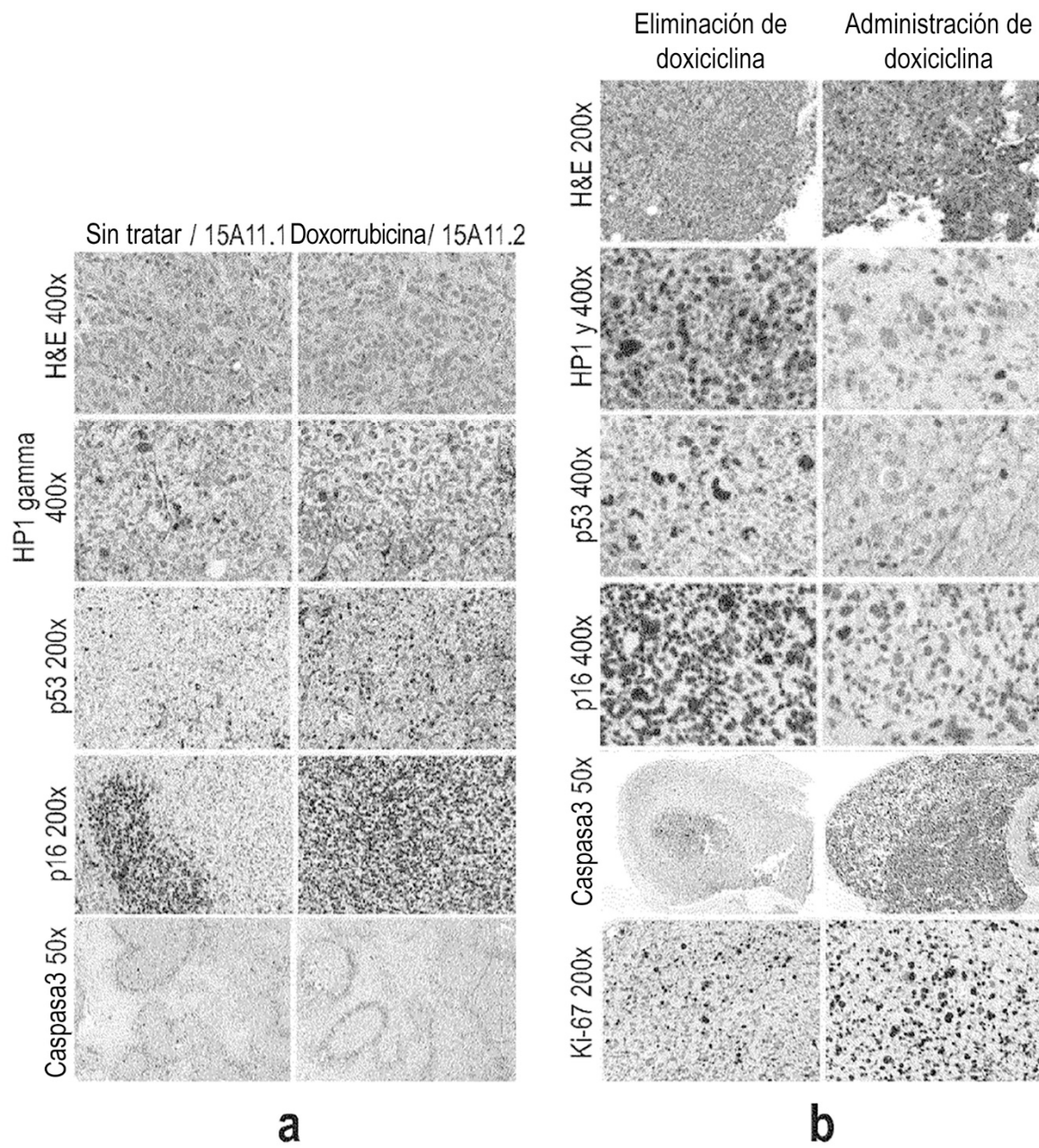


Fig. 7