

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 009 015**

51 Int. Cl.:

C07C 323/52 (2006.01)

G01T 1/161 (2006.01)

C07B 59/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.07.2019 PCT/JP2019/028380**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.01.2020 WO20017620**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.07.2019 E 19837826 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2025 EP 3825302**

54 Título: **Derivado de ácido graso marcado con radionúclido emisor de positrones**

30 Prioridad:

20.07.2018 JP 2018136483

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

25.03.2025

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (100.00%)
5-1, Nihonbashi-Honcho 2-Chome
Chuo-ku, Tokyo 103-8411, JP**

72 Inventor/es:

**MURAKAMI, YOSHIHIRO;
FUSHIKI, HIROSHI y
FUJITA, YUJI**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 3 009 015 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

Derivado de ácido graso marcado con radionúclido emisor de positrones

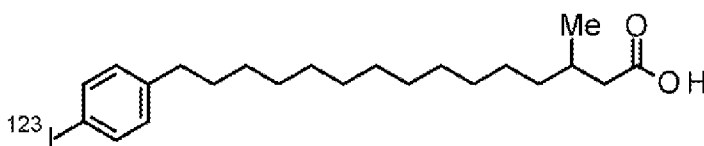
5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un derivado de ácido graso marcado con un radionúclido emisor de positrones o una sal del mismo, al derivado de ácido graso marcado para su uso como agente de diagnóstico y a un procedimiento para la producción del derivado de ácido graso marcado. Además, la presente invención se refiere a una composición para su uso en un procedimiento de imagenología de diagnóstico que contiene el derivado de ácido graso marcado o una sal del mismo y a un kit para la preparación del mismo.

Técnica antecedente

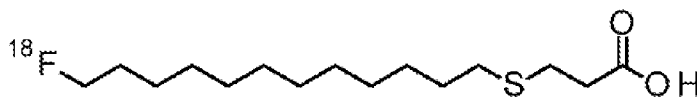
15 El corazón requiere una gran cantidad de trifosfato de adenosina (ATP) para bombear sangre a todo el cuerpo, la mayor parte del cual se produce por metabolismo oxidativo en las mitocondrias. Varios sustratos tales como los ácidos grasos, la glucosa y similares se metabolizan en el músculo cardíaco, pero en un estado en el que el oxígeno se distribuye al músculo cardíaco, alrededor del 60% al 90% del ATP requerido se produce por medio de la β -oxidación de los ácidos grasos. Por otro lado, se ha encontrado que —en un estado isquémico— la tasa de metabolismo oxidativo disminuye y la tasa de producción de ATP por metabolismo anaeróbico aumenta (Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2007; 5 (6): 1123-1134). Por lo tanto, la cuantificación de la actividad metabólica de los ácidos grasos en el músculo cardíaco es uno de los medios eficaces para diagnosticar enfermedades cardíacas.

25 Esta cuantificación de la actividad metabólica de los ácidos grasos se lleva a cabo mediante tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) utilizando un derivado de ácido graso de cadena larga marcado como trazador radiomarcado. Como trazador radiomarcado utilizado para SPECT, se ha informado sobre el ácido 15-(p-[^{123}I]yodofenil)-3(R,S)-metilpentadecanoico (en lo sucesivo, abreviado como [^{123}I]BMIPP) representado por la siguiente fórmula (Documento no Relacionado con Patentes 1), y se ha utilizado realmente en la práctica clínica para diagnosticar enfermedades cardíacas.

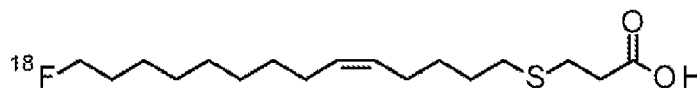


En la fórmula, Me representa un grupo metilo. Lo mismo se aplicará en lo sucesivo.

35 Por otra parte, como trazador radiomarcado utilizado para PET, se conoce el ácido 16-[^{18}F]fluoro-4-tiahexadecanoico representado por la siguiente fórmula (también denominado ácido 16-[^{18}F]fluoro-4-tiapalmitico; en lo sucesivo, abreviado como [^{18}F]FTP) (Documento de Patente 1).



40 De manera similar, como trazador radiomarcado utilizado para PET, se ha informado del ácido 3-((5Z)-14-[^{18}F]fluorotetradeca-5-en-1-il)sulfanil}propanoico representado por la siguiente fórmula, que ha mejorado la acumulación en el corazón en comparación con el [^{18}F]FTP (también denominado ácido 18-[^{18}F]fluoro-4-tiaoleico; en lo sucesivo, abreviado como [^{18}F]FTO) (Documento no Relacionado con Patentes 2).



50 Sin embargo, el [^{123}I]BMIPP utilizado como trazador para diagnóstico por imagenología por SPECT tiene un problema de baja sensibilidad y resolución, y aunque el [^{18}F]FTP y el [^{18}F]FTO como trazadores utilizados para diagnóstico por imagenología por PET son superiores en la SPECT utilizando el [^{123}I]BMIPP, se requieren mejoras adicionales en la sensibilidad y resolución para un diagnóstico más preciso.

El documento de patente CN 105 523 977 A divulga ácidos grasos de omega-mercaptometil radiomarcados con ^{11}C como agentes de obtención de imágenes del metabolismo miocárdico.

DeGrado TR et al., "Synthesis and Preliminary Evaluation of ^{18}F -labeled 4-Thia Palmitate as a PET Tracer of Myocardial Fatty Acid Oxidation (*Síntesis y evaluación preliminar de palmitato de 4-tia marcado con ^{18}F como trazador PET de oxidación de ácidos grasos miocárdicos*)", Journal of Nuclear Medicine & Biology, vol. 27, págs. 221-231, 2000, divulga ácidos alquil-tia-alcanoicos marcados con ^{18}F y su uso en la obtención de imágenes de enfermedades cardíacas.

Cai, Z. et al., "Synthesis and Preliminary Evaluation of an ^{18}F -Labeled Oleic Acid Analog for PET Imaging of Fatty Acid Uptake and Metabolism (*Síntesis y evaluación preliminar de un análogo de ácido oleico marcado con ^{18}F para obtención de imágenes por PET de captación y metabolismo de ácidos grasos*)", Journal of Nuclear Medicine & Biology, vol. 43, No. 1, págs. 108-115, 2016, divulga análogos de ácido oleico marcados con ^{18}F para obtención de imágenes por PET.

Pandey, M.K. et al., "Structure Dependence of Long-Chain [^{18}F]Fluorothia Fatty Acids as Myocardial Fatty Acid Oxidation Probes (*Dependencia de la estructura de los ácidos grasos de [^{18}F]fluorotia de cadena larga como sondas de oxidación de ácidos grasos miocárdicos*)", Journal of Medicinal Chemistry, vol. 55, No. 23, págs. 10674-10684, 2012, divulga ácidos grasos marcados con ^{18}F sustituidos con tia u obtención de imágenes del miocardio.

Técnica relacionada

Documentos de Patente

[Documento de Patente 1] Publicación Internacional No. 2000/063216

Documentos no Relacionados con Patentes

[Documento no Relacionado con Patentes 1] Eur. J. Nucl. Med., 1989, 15, 341-345

[Documento no Relacionado con Patentes 2] J. Nucl. Med., 2010, 51(8), 1310-1317

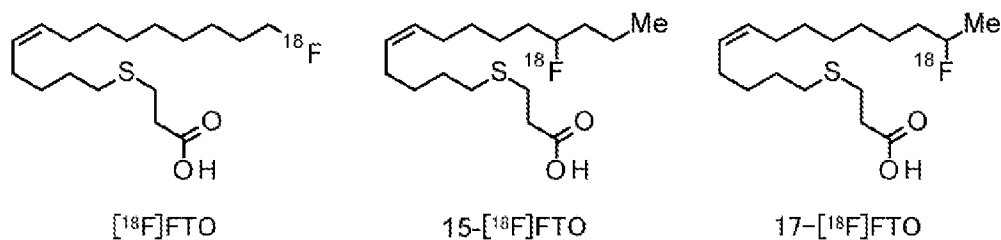
Divulgación de la invención

Problemas a resolver por la invención

Existe un fuerte deseo de desarrollar un trazador radiomarcado que tenga acumulación selectiva en el corazón y mejore la sensibilidad y resolución y permita un diagnóstico preciso de enfermedades cardíacas.

Medios para resolver los problemas

En las imágenes PET que utilizan [^{18}F]FTO, que es un trazador PET conocido, se confirma la acumulación de [^{18}F]flúor no solo en el corazón sino también en el hueso. Por lo tanto, se considera que el valor de fondo aumenta y la sensibilidad y la resolución disminuyen (por ejemplo, consulte las imágenes PET con [^{18}F]FTO en las Figuras 1 y 2). Por lo tanto, con el fin de encontrar un derivado de ácido graso marcado en el que se redujera la acumulación de [^{18}F]flúor en el hueso, se utilizó ácido 3-[[[(5Z)-11- ^{18}F]fluorotetradeca-5-en-1-il]sulfanil]propanoico (también denominado ácido 15- ^{18}F fluoro-4-tiaoleico; en lo sucesivo, abreviado como 15- ^{18}F FTO) y ácido 3-[[[(5Z)-13- ^{18}F]fluorotetradeca-5-en-1-il]sulfanil]propanoico (también denominado ácido 17- ^{18}F fluoro-4-tiaoleico; en lo sucesivo, abreviado como 17- ^{18}F FTO) en el que se cambió la posición de sustitución de [^{18}F]flúor, descritos en los Ejemplos de Referencia. 5 y 6 a continuación, se realizaron para realizar una investigación. Sin embargo, de manera similar, también se observó la acumulación en el hueso (consulte la Tabla 6).

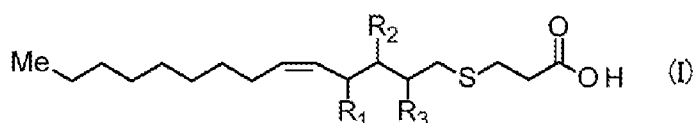


En otras investigaciones, la β -oxidación y la ω -oxidación están presentes en la vía metabólica oxidativa de los ácidos grasos de cadena larga. En la ω -oxidación, los ácidos grasos se metabolizan desde el lado terminal alejándose del grupo carboxilo para generar iones [^{18}F]fluoruro en el proceso de metabolismo, y el fluoruro de sodio [^{18}F] se acumula en el hueso. Por lo tanto, se supone que los iones [^{18}F]fluoruro generados en el proceso de metabolismo de [^{18}F]FTO pueden ser la causa de la acumulación no específica en el hueso.

Como resultado de la realización de investigaciones intensivas con el fin de producir un derivado de ácido graso marcado que tenga menos probabilidades de generar iones $[^{18}\text{F}]$ fluoruro por metabolismo, los presentes inventores han descubierto que, inesperadamente, un derivado de ácido graso marcado representado por la fórmula (I) en la que el $[^{18}\text{F}]$ flúor está sustituido en el átomo de carbono entre el átomo de azufre y el doble enlace del ácido 3- $\{[(5Z)\text{-tetradeca-5-en-1-il}]$ sulfanil}propanoico se puede utilizar como un trazador radiomarcado que tiene una baja acumulación de $[^{18}\text{F}]$ flúor en el hueso en comparación con el $[^{18}\text{F}]$ FTO convencional, se acumula de forma selectiva en el corazón y permite la obtención de imágenes del metabolismo de los ácidos grasos en el músculo cardíaco con alta sensibilidad, y, por lo tanto, han completado la presente invención. Se presume que al introducir $[^{18}\text{F}]$ flúor en una posición de sustitución específica, se mejora la estabilidad metabólica contra la ω -oxidación desde el lado terminal alejado del grupo carboxilo, se suprime la generación de iones $[^{18}\text{F}]$ fluoruro y, como resultado, se reduce la acumulación en el hueso.

Es decir, la presente invención se refiere a:

(1) un derivado de ácido graso marcado representado por la fórmula (I) o una sal del mismo,



En la fórmula, uno cualquiera de R_1 a R_3 es ^{18}F , y los otros dos son H, y Me es un grupo metilo.

A menos que se especifique lo contrario, en el caso en que un símbolo en una fórmula química de la memoria descriptiva también se utilice en otra fórmula química, el mismo símbolo tendrá el mismo significado.

Otros aspectos y realizaciones preferentes de la invención se definen en las reivindicaciones 2 a 13 y se describen a continuación.

Efectos de la invención

El derivado de ácido graso marcado representado por la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención o una sal del mismo no provoca un aumento del valor de fondo debido a la acumulación en el hueso en comparación con $[^{18}\text{F}]$ FTO, que es un ácido graso marcado conocido, tiene una excelente acumulación en el músculo cardíaco y permite la obtención de imágenes de la actividad metabólica de los ácidos grasos mediante PET. Por lo tanto, el derivado de ácido graso marcado representado por la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención o una sal del mismo se puede utilizar como un trazador radiomarcado en un procedimiento para clasificar a pacientes con enfermedades cardíacas y en un procedimiento de imagenología de diagnóstico del efecto terapéutico de un fármaco terapéutico para enfermedades cardíacas.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra imágenes PET en las que se administra un compuesto ($[^{18}\text{F}]$ FTO) del Ejemplo de Referencia 4 y un compuesto (7- $[^{18}\text{F}]$ FTO) del Ejemplo 1 a monos *cynomolgus* normales en el Ejemplo 5, respectivamente. Las imágenes PET 60 minutos y 240 minutos después de la administración de $[^{18}\text{F}]$ FTO se muestran en (A) y (B), respectivamente. Además, las imágenes PET 60 minutos y 240 minutos después de la administración de 7- $[^{18}\text{F}]$ FTO se muestran en (C) y (D), respectivamente.

La Figura 2 muestra imágenes PET en las que se administra el compuesto ($[^{18}\text{F}]$ FTO) del Ejemplo de Referencia 4 y el compuesto (7- $[^{18}\text{F}]$ FTO) del Ejemplo 1 a ratones normales en el Ejemplo 6, respectivamente. Las imágenes PET 90 minutos después de la administración de $[^{18}\text{F}]$ FTO y 7- $[^{18}\text{F}]$ FTO se muestran en (A) y (B), respectivamente.

La Figura 3 muestra imágenes PET en las que se administra el compuesto (7- $[^{18}\text{F}]$ FTO) del Ejemplo 1 a una rata normal y a una rata modelo con infarto de miocardio en el Ejemplo 7. Las imágenes PET de sección transversal de los corazones de una rata normal y de una rata modelo con infarto de miocardio 20 minutos después de la administración de 7- $[^{18}\text{F}]$ FTO se muestran en (A) y (B), respectivamente.

Realizaciones para llevar a cabo la invención

A continuación, se describirá en detalle la presente invención.

Una realización de un derivado de ácido graso marcado representado por la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención o una sal del mismo es un derivado de ácido graso marcado en el que R_1 es H, o una sal del

mismo.

Una realización del derivado de ácido graso marcado representado por la fórmula (I) de la presente invención o una sal del mismo es un derivado de ácido graso marcado seleccionado del siguiente grupo o una sal del mismo.

(1) Un compuesto en el que R_1 es ^{18}F y R_2 y R_3 son H, es decir, ácido 3-[[[(5Z)-4- ^{18}F]fluorotetradeca-5-en-1-il]sulfanil]propanoico (también denominado ácido 8- ^{18}F]fluoro-4-tiaoleico; en lo sucesivo, abreviado como 8- ^{18}F]FTO).

(2) Un compuesto en el que R_2 es ^{18}F y R_1 y R_3 son H, es decir, ácido 3-[[[(5Z)-3- ^{18}F]fluorotetradeca-5-en-1-il]sulfanil]propanoico (también denominado ácido 7- ^{18}F]fluoro-4-tiaoleico; en lo sucesivo, abreviado como 7- ^{18}F]FTO).

(3) Un compuesto en el que R_3 es ^{18}F y R_1 y R_2 son H, es decir, ácido 3-[[[(5Z)-2- ^{18}F]fluorotetradeca-5-en-1-il]sulfanil]propanoico (también denominado ácido 6- ^{18}F]fluoro-4-tiaoleico; en lo sucesivo, abreviado como 6- ^{18}F]FTO).

El derivado de ácido graso marcado representado por la fórmula (I) de la presente invención o una sal del mismo se utiliza como un trazador radiomarcado en un procedimiento de imagenología de diagnóstico tal como PET. El derivado de ácido graso marcado de la presente invención tiene acumulación en el músculo cardíaco en un cuerpo biológico, permite la obtención de imágenes de la actividad metabólica de los ácidos grasos mediante PET y un procedimiento de imagenología similar, y se utiliza en un procedimiento de imagenología de diagnóstico de enfermedades cardíacas, particularmente, enfermedad cardíaca isquémica. En pruebas con animales pequeños, como medio de diagnóstico por imágenes *in vivo*, se puede utilizar un sistema de imagenología de positrones planares (PPIS), que es un dispositivo que adquiere imágenes acumuladas planares en lugar de imágenes tomográficas, además de un sistema PET para animales pequeños. Además, el derivado de ácido graso marcado se puede utilizar en un procedimiento de autorradiografía diagnóstica, que es un medio de análisis de imágenes para secciones de órganos extraídos, y en un procedimiento de diagnóstico para la evaluación de la acumulación en órganos extraídos utilizando un contador gamma.

El radionúclido emisor de positrones utilizado en el derivado de ácido graso marcado de la presente invención es ^{18}F .

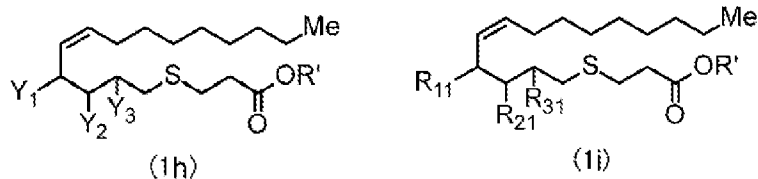
Generalmente, el ^{18}F se produce mediante un dispositivo llamado ciclotrón. El ^{18}F producido se puede utilizar para marcar el compuesto representado por la fórmula (I). Se obtiene un nucleído deseado a partir de un ciclotrón (ultra)pequeño instalado en una instalación para su uso, el derivado de ácido graso marcado representado por la fórmula (I) de la presente invención o una sal del mismo se produce mediante un procedimiento conocido en la técnica y, de este modo, se puede preparar una composición para imagenología de diagnóstico.

El derivado de ácido graso marcado representado por la fórmula (I) de la presente invención o una sal del mismo puede tener un centro asimétrico, y puede estar presente un enantiómero (isómero óptico) basado en el centro asimétrico. El compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo incluye cualquiera de los enantiómeros individuales aislados, tales como un cuerpo (R) y un cuerpo (S), y mezclas de los mismos (incluida una mezcla racémica o una mezcla no racémica).

Además, el derivado de ácido graso marcado representado por la fórmula (I) de la presente invención puede formar sales dependiendo de las condiciones, y estas sales también están incluidas en la presente invención. En este caso, los ejemplos de las sales incluyen sales con bases inorgánicas tales como sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio y similares, sales con bases orgánicas tales como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina, ornitina y similares, sales con varios aminoácidos y derivados de aminoácidos tales como acetil-leucina, sales de amonio y similares.

Además, el derivado de ácido graso marcado representado por la fórmula (I) de la presente invención o una sal del mismo puede proporcionarse como un hidrato, un solvato o una sustancia polimórfica cristalina, y la presente invención incluye estas formas.

La presente invención incluye un compuesto intermedio, que puede convertirse en el derivado de ácido graso marcado representado por la fórmula (I) o una sal del mismo, o una sal del mismo. Los ejemplos del "compuesto intermedio que puede convertirse en el derivado de ácido graso marcado representado por la fórmula (I) o una sal del mismo" incluyen un compuesto representado por la fórmula (1i). Otra realización incluye un compuesto representado por la fórmula (1h), que es un precursor del compuesto representado por la fórmula (1i).



En la fórmula, uno cualquiera de Y_1 a Y_3 es OH y los otros dos son H. Uno cualquiera de R_{11} a R_{31} es un grupo saliente y los otros dos son H. Además, R' es H o un grupo alquilo inferior que puede estar sustituido. Lo mismo se aplicará en lo sucesivo.

La presente invención también incluye un procedimiento para la producción del derivado de ácido graso marcado representado por la fórmula (I) o una sal del mismo, que incluye una etapa de permitir que un ion $[^{18}\text{F}]$ fluoruro reaccione con el compuesto intermedio, que puede convertirse en el derivado de ácido graso marcado representado por la fórmula (I) o una sal del mismo, o una sal del mismo.

Además, la presente invención incluye al menos un kit para la preparación de una composición para su uso en un procedimiento de imagenología de diagnóstico que contiene el compuesto intermedio, que puede convertirse en el derivado de ácido graso marcado representado por la fórmula (I) o una sal del mismo, o una sal del mismo. Una realización del kit de la presente invención es un kit para la síntesis rápida del derivado de ácido graso marcado de la presente invención. El kit incluye un kit para la preparación de una composición para su uso en un procedimiento de imagenología de diagnóstico que contiene el compuesto intermedio, que puede convertirse en el derivado de ácido graso marcado representado por la fórmula (I) o una sal del mismo, o una sal del mismo, y un reactivo para marcar ^{18}F , y es un kit que contiene otros reactivos, disolventes y similares si se desea. El kit se puede utilizar para preparar la composición para su uso en un procedimiento de imagenología de diagnóstico de la presente invención según se requiera. El kit también puede incluir instrumentos tales como un recipiente de reacción, un dispositivo para transferir material isotópico al recipiente de reacción, una columna de separación preempacada para separar un producto de los reactivos en exceso, un protector y similares como se conoce en la técnica.

En la memoria descriptiva, el "reactivo para marcar ^{18}F " es un reactivo que contiene iones de $[^{18}\text{F}]$ fluoruro, y los ejemplos del mismo incluyen $[^{18}\text{F}]$ TBAF, $[^{18}\text{F}]$ KF y similares.

En la memoria descriptiva, la expresión "puede estar sustituido" significa "no sustituido" o uno o más sustituyentes arbitrarios para unirse al mismo.

El "alquilo inferior" es un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (en lo sucesivo, también denominado C_{1-6}), y los ejemplos del mismo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo y similares. Como una realización, el alquilo inferior es alquilo C_{1-4} , como otra realización, metilo, etilo o t-butilo, y como otra realización más, metilo.

El "grupo saliente" significa un sustituyente que se elimina por medio de una reacción de sustitución nucleofílica y se selecciona entre un grupo sulfonilo y un halógeno. Los ejemplos del grupo sulfonilo incluyen un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo p-nitrobencenosulfonilo, un grupo metanosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo y similares, y como una realización, el grupo sulfonilo es un grupo p-toluenosulfonilo o un grupo p-nitrobencenosulfonilo. Los ejemplos del halógeno incluyen Cl, Br e I, y como una realización, el halógeno es Br.

Las realizaciones específicas de la presente invención incluyen las siguientes:

(1-1) Un derivado de ácido graso marcado representado por la fórmula (I) o una sal del mismo.

(1-2) El derivado de ácido graso marcado o una sal del mismo de acuerdo con (1-1), en el que R_1 es H.

(1-3) 7- $[^{18}\text{F}]$ FTO o una sal del mismo.

(1-4) 6- $[^{18}\text{F}]$ FTO o una sal del mismo.

(2) El derivado de ácido graso marcado de uno cualquiera de (1-1) a (1-4) para su uso como agente de diagnóstico.

(3) Una composición para su uso en un procedimiento de imagenología de diagnóstico que incluye el derivado de ácido graso marcado o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (1-1) a (1-4), y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

(4) La composición para uso en un procedimiento de imagenología de diagnóstico de conformidad con (3), que es una composición para uso en un procedimiento de imagenología de diagnóstico de una enfermedad cardíaca, preferentemente de una enfermedad cardíaca isquémica.

5 (5) El derivado de ácido graso marcado o sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (1-1) a (1-4) para su uso en un procedimiento de imagenología de diagnóstico de enfermedades cardíacas, preferentemente de una enfermedad cardíaca isquémica.

10 (6-1) Un compuesto representado por la fórmula (1i) o una sal del mismo.

(6-2) El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con (6-1), en el que R' es un grupo alquilo inferior.

(6-3) El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con (6-2), en el que el grupo alquilo inferior es metilo, etilo o t-butilo.

15 (6-4) El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con (6-2), en el que el grupo alquilo inferior es metilo.

(6-5) El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (6-1) a (6-4), en el que R₂₁ es un grupo saliente y R₁₁ y R₃₁ son H.

20 (6-6) El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (6-2) a (6-5), en el que el grupo saliente es un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo p-nitrobenzenosulfonilo o un grupo bromo.

25 (6-7) El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (6-2) a (6-5), en el que el grupo saliente es un grupo p-toluenosulfonilo.

(6-8) El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (6-2) a (6-5), en el que el grupo saliente es un grupo p-nitrobenzenosulfonilo.

30 (6-9) El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (6-2) a (6-5), en el que el grupo saliente es un grupo bromo.

35 (7) Un procedimiento para la producción del derivado de ácido graso marcado o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (1-1) a (1-4) que incluye una etapa de permitir que un ion [¹⁸F]fluoruro reaccione con el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (6-1) a (6-9).

(8) Un kit para la preparación de la composición para su uso en imagenología de diagnóstico de acuerdo con uno cualquiera de (3) a (4), que incluye el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (6-1) a (6-9).

40 (Procedimiento de producción)

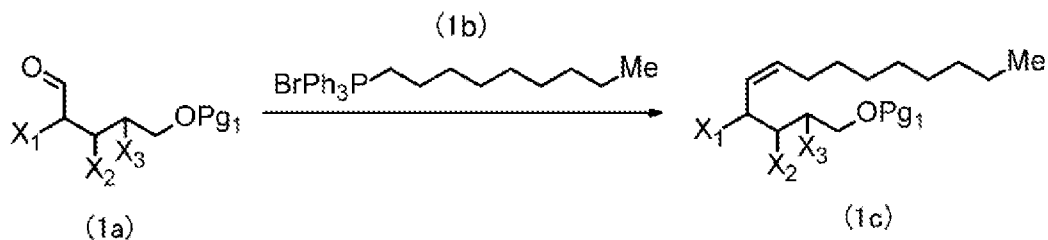
45 El derivado de ácido graso marcado representado por la fórmula (I) o una sal del mismo se puede producir aplicando varios procedimientos sintéticos conocidos utilizando su estructura básica o propiedades basadas en el tipo de sustituyente. En ese momento, dependiendo del tipo de grupo funcional, en términos de tecnología de producción, es eficaz reemplazar el grupo funcional con un grupo protector apropiado (un grupo que se puede convertir fácilmente en el grupo funcional) en la etapa desde el material de partida hasta el intermedio en algunos casos. Los ejemplos de tales grupos protectores incluyen los grupos protectores descritos en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (5ta Edición, 2014)" por P.G.M. Wuts, y similares, y dependiendo de las condiciones de reacción de los mismos, el grupo protector se puede seleccionar y utilizar de manera apropiada. En un procedimiento de este tipo, se puede obtener un compuesto deseado introduciendo el grupo protector para llevar a cabo la reacción y luego eliminando el grupo protector según sea necesario.

55 A continuación, se describirá un procedimiento típico para producir el derivado de ácido graso marcado representado por la fórmula (I) o una sal del mismo. Cada procedimiento de producción también puede llevarse a cabo con referencia a las referencias adjuntas a la descripción. El procedimiento de producción de la presente invención no se limita a los ejemplos que se muestran a continuación.

60 Además, en la memoria descriptiva se podrán utilizar las siguientes abreviaturas:

65 AlkylFluor (marca registrada) = tetrafluoroborato de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-2-fluoroimidazolio, DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, EtOAc = acetato de etilo, HMPA = triamida del ácido hexametilfosfórico, MeCN = acetonitrilo, MeOH = metanol, Nos = p- nitrobenzenosulfonilo, Ph = fenilo, TBAF = fluoruro de tetra-n-butilamonio, TBDMS = t- butildimetilsililo, TBDPS = t- butildifenilsililo, TFA = ácido trifluoroacético, THF = tetrahidrofurano, THP = tetrahidropiran-2-ilo, Ts = p-toluenosulfonilo.

(Primera etapa)



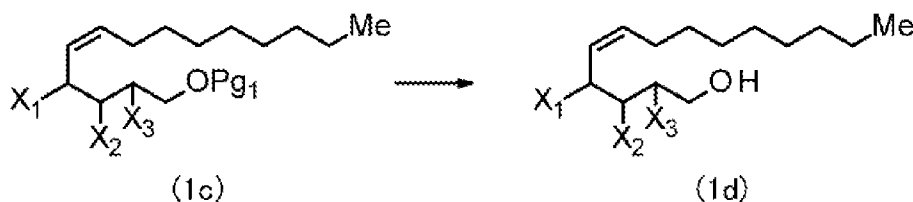
5 En la fórmula, uno cualquiera de X_1 , X_2 y X_3 es OPg_2 y los otros dos son H. En este caso, Pg_1 y Pg_2 representan cada uno un grupo protector. Los ejemplos del grupo protector incluyen TBDMS, TBDPS, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, metoximetilo, 1-etoxietilo, [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo, THP y p-metoxibencilo, y como una realización, el grupo protector es TBDMS, TBDPS o THP. Lo mismo se aplicará en lo sucesivo.

10 El compuesto (1c) se puede producir a partir del compuesto (1a) y el compuesto (1b).

La reacción se lleva a cabo agitando en un disolvente inerte a la reacción en presencia de una base a una temperatura de $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a temperatura ambiente, usualmente durante 0,1 horas a 3 días. En este caso, los ejemplos del disolvente incluyen THF, 1,4-dioxano, HMPA y similares, y una mezcla de los mismos. Los ejemplos de la base incluyen hexametildisilazida de potasio, t-butóxido de potasio y similares.

15

(Segunda etapa)

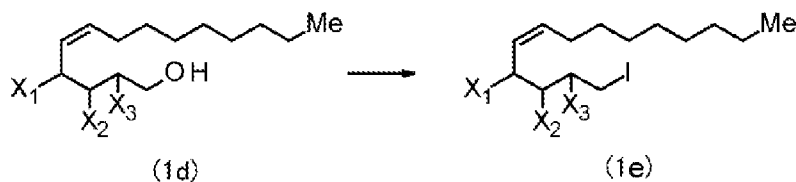


20

El compuesto (1d) se puede producir desprotegiendo un grupo protector Pg_1 del compuesto (1c). La desprotección se puede llevar a cabo utilizando un procedimiento bien conocido por los expertos en la técnica y, por ejemplo, la desprotección se puede llevar a cabo agitando en un disolvente inerte a la reacción en presencia de un reactivo de flúor o ácido a una temperatura de $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a temperatura ambiente, usualmente durante 0,1 horas a 3 días. Los ejemplos del reactivo de flúor incluyen TBAF, ácido fluorhídrico de piridina y similares, y se puede añadir ácido acético en este momento. Los ejemplos del ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

25

(Tercera etapa)



30

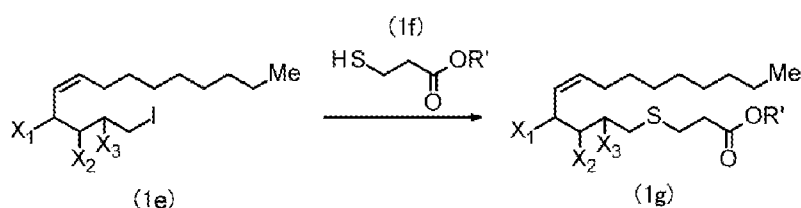
El compuesto (1e) se puede producir convirtiendo el grupo hidroxilo del compuesto (1d) en yodo mediante una reacción de yodación.

35

La reacción de yodación se lleva a cabo agitando el compuesto (1d) y el yodo en un disolvente inerte a la reacción en presencia de trifenilfosfina y una base a temperatura ambiente bajo enfriamiento con hielo, generalmente durante 0,1 horas a 3 días. En este caso, los ejemplos de la base incluyen imidazol, trimetilamina y similares. Los ejemplos del disolvente incluyen diclorometano, THF y similares.

40

(Cuarta etapa)



En la fórmula, R' representa H o un grupo alquilo inferior que puede estar sustituido. Lo mismo se aplicará en lo sucesivo.

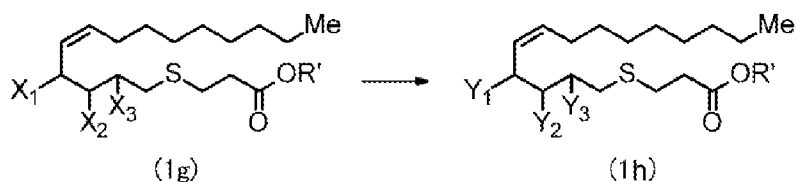
5

El compuesto (1g) se puede producir a partir del compuesto (1e) y el compuesto (1f).

La reacción se lleva a cabo agitando el compuesto (1e) y el compuesto (1f) en un disolvente inerte a la reacción en presencia de una base enfriando con hielo a temperatura ambiente, usualmente durante 0,1 horas a 3 días. En este caso, los ejemplos del disolvente incluyen THF, 1,4-dioxano y similares. Los ejemplos de la base incluyen hidruro de sodio, t-butoxido de potasio y similares.

10

(Quinta etapa)



15

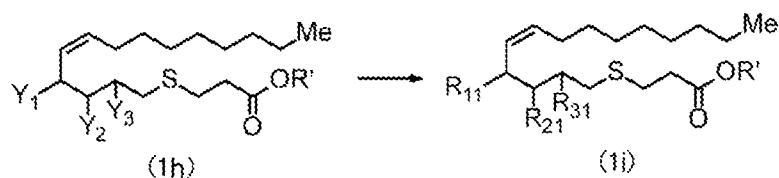
En la fórmula, cuando X₁ es OPg₂, Y₁ es OH, y cuando X₁ es H, Y₁ es H. Cuando X₂ es OPg₂, Y₂ es OH, y cuando X₂ es H, Y₂ es H. Cuando X₃ es OPg₂, Y₃ es OH, y cuando X₃ es H, Y₃ es H. Lo mismo se aplicará en lo sucesivo.

20

El compuesto (1h) se puede producir desprotegiendo un grupo protector Pg₂ del compuesto (1g). La desprotección se puede llevar a cabo de la misma manera que en la segunda etapa.

(Sexta etapa)

25



En la fórmula, cuando Y₁ es OH, R₁₁ es un grupo saliente, y cuando Y₁ es H, R₁₁ es H. Cuando Y₂ es OH, R₂₁ es un grupo saliente, y cuando Y₂ es H, R₂₁ es H. Cuando Y₃ es OH, R₃₁ es un grupo saliente, y cuando Y₃ es H, R₃₁ es H.

30

El compuesto (1i) se puede producir convirtiendo el grupo hidroxilo del compuesto (1h) en un grupo saliente como se definió anteriormente.

35

Cuando el grupo saliente es un grupo sulfonilo, en la reacción, el compuesto (1h) y un agente sulfonilante se agitan en un disolvente inerte a la reacción en presencia de una base enfriando con hielo a temperatura ambiente, usualmente durante 0,1 horas a 3 días. Los ejemplos del agente sulfonilante incluyen cloruro (p-toluenosulfonilo), cloruro (p-nitrobenzenosulfonilo), cloruro (metanosulfonilo), anhídrido trifluorometanosulfónico y similares. Los ejemplos del disolvente incluyen diclorometano, THF y similares. Los ejemplos de la base incluyen trietilamina, diisopropilamina y similares. En este momento, se puede añadir clorhidrato de trimetilamina.

40

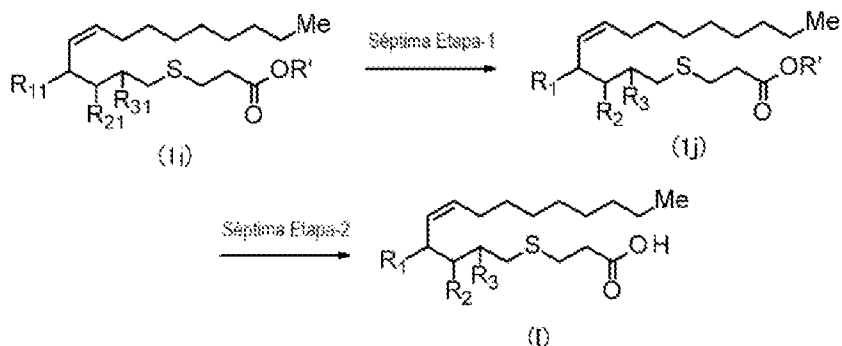
Además, cuando el grupo saliente es halógeno, en la reacción, el compuesto (1h) y un agente halogenante se agitan en un disolvente inerte a la reacción en presencia de trifenilfosfina enfriando con hielo a temperatura ambiente, usualmente durante 0,1 horas a 3 horas. En este caso, los ejemplos del agente halogenante incluyen tetrabromuro de carbono, yodo y similares. Los ejemplos del disolvente incluyen tetracloruro de carbono,

45

diclorometano, THF y similares. En este momento, se puede añadir una base como imidazol, trimetilamina o similar.

(Séptima etapa)

5



En la fórmula, cuando R_{11} es un grupo saliente como se definió anteriormente, R_1 es ^{18}F , y cuando R_{11} es H, R_1 es H. Cuando R_{21} es un grupo saliente como se definió anteriormente, R_2 es ^{18}F , y cuando R_{21} es H, R_2 es H. Cuando R_{31} es un grupo saliente como se definió anteriormente, R_3 es ^{18}F , y cuando R_{31} es H, R_3 es H.

10

(Séptima etapa-1)

El compuesto (1j) se puede producir, por ejemplo, provocando una reacción del compuesto (1i) y una solución acuosa de iones de ^{18}F fluoruro, fluoruro de ^{18}F tetra-n-butilamonio (^{18}F TBAF), ^{18}F KF o similar, que es un reactivo que contiene un radionúclido emisor de positrones ^{18}F producido por un ciclotrón mediante un procedimiento bien conocido por los expertos en la técnica, bajo calentamiento.

15

(Séptima etapa-2)

El compuesto (I) se puede producir a partir del compuesto (1j) mediante un procedimiento bien conocido por los expertos en la técnica, y se puede producir, por ejemplo, agitando en un disolvente inerte a la reacción en presencia de una solución de base acuosa enfriando con hielo a 110°C , usualmente durante 0,1 horas a 3 días. Los ejemplos de la base incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares. Cuando R' es H, se omite la séptima etapa 2.

20

25

El aislamiento y purificación del compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo producida de esta manera se realizan aplicando operaciones químicas ordinarias tales como extracción, concentración, evaporación, cristalización, filtración, recristalización, varios tipos de cromatografía y similares.

30

Se pueden producir diversos isómeros seleccionando un compuesto de partida adecuado, o se pueden separar utilizando una diferencia en las propiedades fisicoquímicas entre los isómeros. Por ejemplo, los isómeros ópticos se pueden obtener mediante un procedimiento de resolución óptica general de un cuerpo racémico (por ejemplo, cristalización fraccionada que conduce a una sal diastereomérica con una base o ácido ópticamente activo, cromatografía utilizando una columna quiral y similares, y similares), y se pueden producir a partir de un compuesto de partida ópticamente activo adecuado.

35

Una composición para su uso en un procedimiento de imagenología de diagnóstico de acuerdo con la presente invención se puede producir combinando el derivado de ácido graso marcado con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición para su uso en un procedimiento de imagenología de diagnóstico de acuerdo con la presente invención tiene preferentemente una forma de dosificación adecuada para administración intravenosa y es, por ejemplo, una inyección para administración intravenosa. Los ejemplos de la inyección incluyen aquellas que contienen una solución, suspensión y emulsión acuosa o no acuosa estéril. Como disolvente acuoso, por ejemplo, se incluye agua destilada para inyección o solución salina fisiológica. Los ejemplos del disolvente no acuoso incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales como aceite de oliva, alcoholes como etanol, polisorbato 80 (nombre comercial) y similares. Dicha composición puede contener además un agente de tonicidad, un conservante, un agente humectante, un agente emulsionante, un agente dispersante, un agente estabilizador o un agente solubilizante. Estos se esterilizan, por ejemplo, mediante filtración, en la que se filtran a través de un filtro que retiene bacterias, mezclándolos con un germicida o mediante irradiación. Además, estos se pueden utilizar preparándolos como una composición sólida estéril y disolviéndolos o suspendiéndolos en agua estéril o en un disolvente estéril para inyección antes de su uso. Como una realización, la composición para su uso en un procedimiento de imagenología de diagnóstico de la presente invención es una inyección para administración intravenosa. Como otra realización, dicha composición es una

50

solución acuosa.

La composición para uso en un procedimiento de imagenología de diagnóstico de la presente invención se puede utilizar ajustando la dosis de acuerdo con el procedimiento de imagenología (como PET y similares) utilizado, el tipo de enfermedad, la edad y el estado del paciente, el sitio de examen y el propósito de la obtención de imágenes. Aunque se requiere que la composición para uso en un procedimiento de imagenología de diagnóstico de la presente invención contenga una cantidad detectable del derivado de ácido graso marcado, se requiere prestar suficiente atención a la dosis de exposición del paciente. Por ejemplo, la cantidad de radiactividad de la composición para uso en un procedimiento de imagenología de diagnóstico de la presente invención marcada con ^{18}F es de aproximadamente 1,85 a 740 Megabecquerels (MBq), como una realización, la radiactividad es de aproximadamente 1,85 a 37 MBq, y como otra realización, la radiactividad es de aproximadamente 37 a 740 MBq. La composición se administra una vez o en múltiples ocasiones de manera dividida, o se instila de manera persistente. Ejemplos

A continuación, se describirá con mayor detalle un procedimiento para la producción del derivado de ácido graso marcado de la presente invención y su efecto basándose en ejemplos. La presente invención no se limita a los compuestos descritos en los siguientes ejemplos.

Además, en algunos casos se pueden utilizar las siguientes abreviaturas en los Ejemplos, Ejemplos de Referencia y Tablas que aparecen a continuación.

Las siguientes abreviaturas representan lo siguiente, respectivamente: Ex: Número de ejemplo (El número de rama indica el número de etapa en la que se obtiene el compuesto como resultado en el ejemplo. Por ejemplo, el compuesto cuyo número de ejemplo es Ex1-3 significa que el compuesto es un compuesto obtenido en la tercera etapa del Ejemplo 1), Ref: Número de ejemplo de referencia, Str: Fórmula química estructural, DAT: Datos fisicoquímicos, ESI+: valor m/z en espectrometría de masas (Procedimiento de ionización ESI, que representa $[\text{M} + \text{H}]^+$ a menos que se especifique lo contrario), ESI-: valor m/z en espectrometría de masas (Procedimiento de ionización ESI, que representa $[\text{M} - \text{H}]^-$ a menos que se especifique lo contrario), APCI /ESI+ (Los procedimientos de ionización APCI y ESI se realizan al mismo tiempo lo que representa $[\text{M} + \text{H}]^+$ a menos que se especifique lo contrario), Cl+: valor m/z en espectrometría de masas (Procedimiento de ionización CI, que representa $[\text{M} + \text{H}]^+$ a menos que se especifique lo contrario), NMR: valor δ (ppm) de señal en ^1H -NMR en CDCl_3 , J: constante de acoplamiento, s: singlete, d: doblete, t: triplete, m: multiplete y Ci: Curie, la unidad de la radiactividad ($1 \text{ Ci} = 3,7 \times 10^{10} \text{ Bq}$).

Para mayor comodidad, la concentración mol/l se representa por M. Por ejemplo, una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M significa una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/l.

Ejemplo 1

Primera etapa: Se disolvió bromuro de noniltrifenilfosfonio (7,39 g) en una mezcla de THF (190 ml) y HMPA (7,4 ml) bajo una corriente de gas nitrógeno y la mezcla se enfrió a -78°C . Después de añadir hexametildisilazida de potasio (solución de THF 1 M, 15,7 ml) gota a gota, la mezcla se agitó con enfriamiento con hielo durante 1 hora. Después de enfriar el líquido de reacción a -78°C , se añadió gota a gota una solución de 5-[[t-butil(dimetil)silil]oxi]-3-[[t-butil(difenil)silil]oxi]pentanal (2,47 g) en THF y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 14 horas, se añadió agua. Se añadió acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, después se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/n-hexano) para obtener 2,2,9,9,10,10-hexametil-3,3-difenil-5-[(2Z)-undeca-2-en-1-il]-4,8-dioxa-3,9-disilaundecano (2,93 g) como una sustancia oleosa.

Segunda etapa: Se disolvió 2,2,9,9,10,10-hexametil-3,3-difenil-5-[(2Z)-undeca-2-en-1-il]-4,8-dioxa-3,9-disilaundecano (2,94 g) en una mezcla de THF (30 ml) y agua (1,5 ml), se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidratado (96 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 horas. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso y acetato de etilo y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/n-hexano) para obtener (5Z)-3-[[t-butil(difenil)silil]oxi]tetradeca-5-en-1-ol (2,29 g), una sustancia oleosa.

Tercera etapa: Se añadió diclorometano (120 ml) a trifenilfosfina (2,57 g) y se disolvió bajo una corriente de gas nitrógeno, se añadió yodo (2,49 g) e imidazol (0,83 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió una solución de (5Z)-3-[[t-butil(difenil)silil]oxi]tetradeca-5-en-1-ol (2,29 g) en diclorometano (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa al 5% de tiosulfato de sodio (100 ml) y la capa orgánica se separó, luego se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/n-hexano) para obtener t-butil [[(5Z)-1-yodotetradeca-5-en-3-il]oxi]difenilsilano (2,61 g) como una sustancia oleosa.

Cuarta etapa: El 3-{{(5Z)-2-{{t-butil(difenil)silil}oxi}tetradeca-5-en-1-il}sulfanil}propanoato de metilo se obtuvo de la misma manera que en la cuarta etapa del Ejemplo 1 excepto que se utilizó t-butil{{(5Z)-1-yodotetradeca-5-en-2-il}oxi}difenilsilano como material de partida.

5 Quinta etapa: El 3-{{(5Z)-2-hidroxitetradeca-5-en-1-il}sulfanil}propanoato de metilo se obtuvo de la misma manera que en la quinta etapa del Ejemplo 1, excepto que se utilizó 3-{{(5Z)-2-{{t-butil(difenil)silil}oxi}tetradeca-5-en-1-il}sulfanil}propanoato de metilo como material de partida.

10 Sexta etapa: Bajo una corriente de gas nitrógeno, se disolvió 3-{{(5Z)-2-hidroxitetradeca-5-en-1-il}sulfanil}propanoato de metilo (94 mg) en diclorometano (5 ml) y se enfrió con hielo. Posteriormente se añadió trifenilfosfina (112 mg) y tetrabromuro de carbono (113 mg) y se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió agua y cloroformo, seguido de extracción con cloroformo, secado sobre sulfato de magnesio y concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/n-hexano) para obtener 3-{{(5Z)-2-bromotetradeca-5-en-1-il}sulfanil}propanoato de metilo (36 mg) como un aceite
15 incoloro.

Séptima etapa: Se obtuvo una solución que contenía ácido 3-{{(5Z)-2-¹⁸F}fluorotetradeca-5-en-1-il}sulfanil}propanoico (6-¹⁸F)FTO) (21,8 mCi) de la misma manera que en la séptima etapa del Ejemplo 1, excepto que se utilizó 3-{{(5Z)-2-bromotetradeca-5-en-1-il}sulfanil}propanoato de metilo como material de partida.
20 La generación del compuesto se confirmó por el tiempo de retención en HPLC que era consistente con el tiempo del material marcado no radiactivo que se muestra en el Ejemplo de Referencia 2.

Ejemplo 3

25 El 7-¹⁸F)FTO también se puede obtener utilizando metil 3-{{(5Z)-3-bromotetradeca-5-en-1-il}sulfanil}propanoato como intermedio. Las etapas se muestran a continuación.

Primera etapa: El 3-{{(5Z)-3-bromotetradeca-5-en-1-il}sulfanil}propanoato de metilo se obtuvo de la misma manera que en la sexta etapa del Ejemplo 2 excepto que se utilizó 3-{{(5Z)-3-hidroxitetradeca-5-en-1-il}sulfanil}propanoato de metilo como material de partida.
30

Segunda etapa: 7-¹⁸F)FTO se obtuvo de la misma manera que en la séptima etapa del Ejemplo 1 excepto que se utilizó 3-{{(5Z)-3-bromotetradeca-5-en-1-il}sulfanil}propanoato de metilo como material de partida.

35 Ejemplo 4

El 7-¹⁸F)FTO se puede obtener utilizando 3-{{(5Z)-3-[(4-nitrobenceno-1-sulfonil)oxi]tetradeca-5-en-1-il}sulfanil}propanoato de metilo como intermedio. Las etapas se muestran a continuación.

40 Primera etapa: Se obtuvo 3-{{(5Z)-3-[(4-nitrobenceno-1-sulfonil)oxi]tetradeca-5-en-1-il}sulfanil}propanoato de metilo de la misma manera que en la sexta etapa del Ejemplo 1 excepto que se utilizó cloruro (p-nitrobencenosulfonilo) como agente sulfonilante y no se utilizó clorhidrato de trimetilamina.

45 Segunda etapa: 7-¹⁸F)FTO se obtuvo de la misma manera que en la séptima etapa del Ejemplo 1 excepto que se utilizó 3-{{(5Z)-3-[(4-nitrobenceno-1-sulfonil)oxi]tetradeca-5-en-1-il}sulfanil}propanoato de metilo como material de partida.

Se produjo 8-¹⁸F)FTO de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto que se utilizó 5-{{t-butildimetilsilil}oxi}-2-{{t-butildifenilsilil}oxi}pentanal como material de partida.
50

Las fórmulas químicas estructurales y los datos fisicoquímicos de los compuestos obtenidos en cada etapa se muestran en las Tablas 1 a 3.

Tabla 1

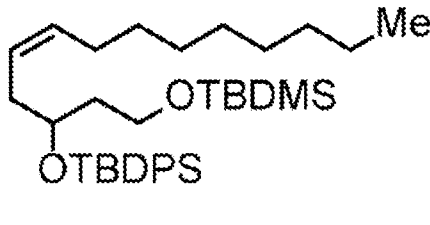
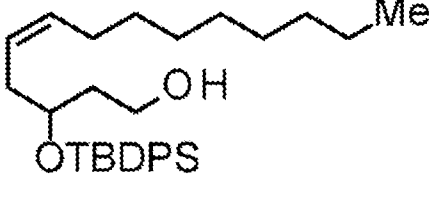
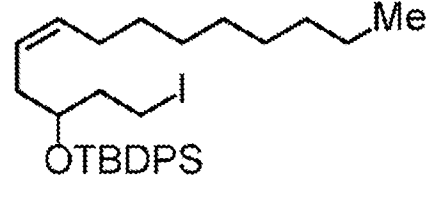
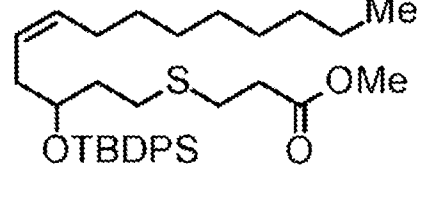
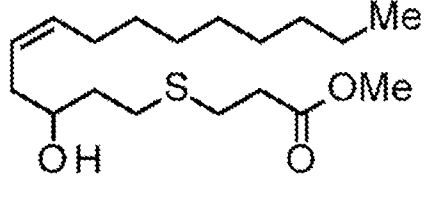
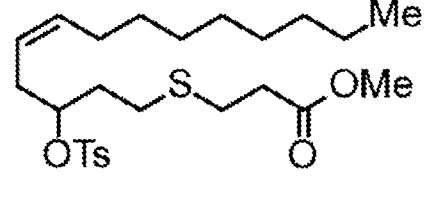
Ex	Str	DAT
1-1		ESI+: 581
1-2		ESI+: 489 (M + Na)
1-3		NMR (500 MHz): 7,67-7,70 (4H, m), 7,36-7,45 (6H, m), 5,32-5,39 (1H, m), 5,18-5,25 (1H, m), 3,73-3,80 (1H, m), 3,11-3,21 (2H, m), 2,11-2,20 (2H, m), 1,95-2,05 (2H, m), 1,72-1,85 (2H, m), 1,15-1,33 (12H, m), 1,05 (9H, s), 0,88 (3H, t, J = 7,0 Hz)
1-4		ESI+: 591 (M + Na)
1-5		ESI+: 353 (M + Na)
1-6		ESI+: 507 (M + Na) NMR (400 MHz): 7,80 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,2 Hz), 5,41-5,50 (1H, m), 5,16-5,23 (1H, m), 4,60-4,68 (1H, m), 3,70 (3H, s), 2,64-2,74 (2H, m), 2,30-2,57 (9H, m), 1,76-1,98 (4H, m), 1,21-1,32 (12H, m), 0,88 (3H, t, J = 7,0 Hz)

Tabla 2

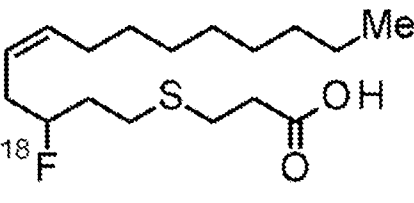
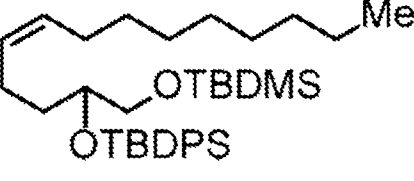
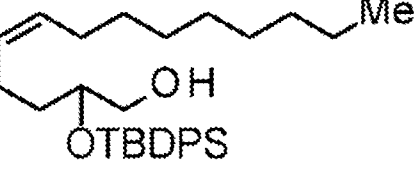
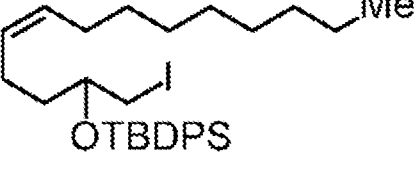
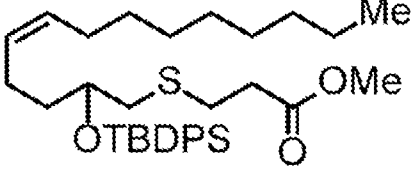
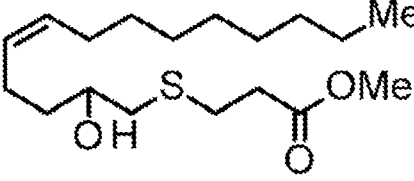
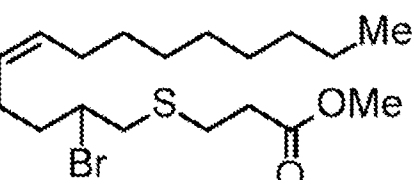
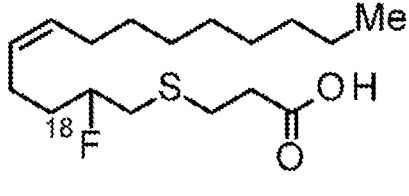
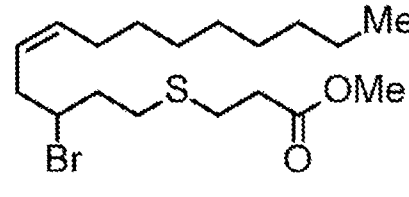
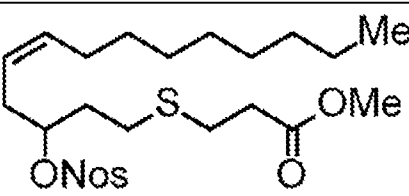
Ex	Str	DAT
1-7		
2-1		Cl+: 581
2-2		ESI+: 489 (M + Na)
2-3		ESI+: 599 (M + Na)
2-4		ESI+: 591 (M + Na)
2-5		ESI+: 353 (M + Na)
2-6		ESI+: 415 (M + Na)

Tabla 3

Ex	Str	DAT
2-7		
3-1		ACPI/ESI+: 393 NMR (500 MHz): 5,51-5,59 (1H, m), 5,36-5,43 (1H, m), 4,09-4,19 (1H, m), 3,71 (3H, s), 2,76-2,83 (3H, m), 2,58-2,70 (5H, m), 2,00-2,09 (4H, m), 1,24-1,41 (12H, m), 0,88 (3H, t, J = 7,0 Hz)
4-1		ESI+: 538 (M + Na) NMR (500 MHz): 8,37-8,41 (2H, m), 8,10-8,14 (2H, m), 5,43-5,50 (1H, m), 5,15-5,21 (1H, m), 4,81-4,86 (1H, m), 3,70 (3H, s), 2,68-2,73 (2H, m), 2,51-2,58 (3H, m), 2,36-2,48 (3H, m), 1,84-1,99 (4H, m), 1,21-1,32 (12H, m), 0,88 (3H, t, J = 7,0 Hz)

Ejemplo de Referencia 1

5

3-[[5Z]-3-fluorotetradeca-5-en-1-il]sulfanil]propanoico utilizado como muestra del Ejemplo 1. Las etapas se muestran a continuación.

Se calentó fluoruro de cesio (69 mg) a 150 °C a presión reducida, se dejó reposar durante 2 horas y luego se dejó enfriar. El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno. Se añadió AlkylFluor (marca registrada) (55 mg) y la mezcla se dejó reposar a 120 °C a presión reducida durante 1 hora. Después de dejar enfriar la mezcla, se añadió tolueno (1 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después de dejar enfriar la mezcla, se añadió una solución en tolueno (0,8 ml) de metil 3-[[5Z]-3-hidroxitetradeca-5-en-1-il]sulfanil]propanoato (30 mg) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción obtenida se filtró a través de celita, el sólido se lavó con cloroformo y el filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/n-hexano).

Se añadió THF (0,3 ml) y MeOH (0,9 ml) y se disolvieron en el residuo obtenido. Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (1 M, 0,3 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después de la neutralización añadiendo una solución acuosa de ácido clorhídrico (1 M), se añadió cloroformo y salmuera saturada, seguido de extracción con cloroformo para separar la capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para obtener ácido 3-[[5Z]-3-fluorotetradeca-5-en-1-il]sulfanil]propanoico (11 mg) como una sustancia oleosa.

Ejemplo de Referencia 2

3-[[5Z]-2-fluorotetradeca-5-en-1-il]sulfanil]propanoico utilizado como muestra del Ejemplo 2. Las etapas se muestran a continuación.

3-[[5Z]-2-hidroxitetradeca-5-en-1-il]sulfanil]propanoato de metilo (50 mg) en tolueno (0,5 ml), se añadió piridina-2-sulfonilfluoruro (29 mg) y DBU (45 µL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El líquido de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/n-hexano).

Se añadió THF (0,5 ml) y MeOH (0,5 ml) y se disolvieron en el residuo obtenido. Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (1 M, 0,5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de la neutralización añadiendo una solución acuosa de ácido clorhídrico (1 M), se añadió acetato de etilo y salmuera saturada, seguido de extracción. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en solución de agua/ MeCN (20:80, 1 ml) y se purificó por HPLC

(solución acuosa de TFA al 0,005%/ MeCN (20:80), columna: YMC-Pack Pro C18, 10 × 250 mm, S-5 µm, caudal: 6 ml/min). La fracción del material objetivo obtenido se concentró a presión reducida para reducir la cantidad de líquido y se añadió cloroformo y salmuera saturada para separar la capa orgánica. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida, y se obtuvo ácido 3-[[[5Z]-2-fluorotetradeca-5-en-1-il]sulfanil]propanoico (6,1 mg) como una sustancia oleosa.

Ejemplo de Referencia 3

El procedimiento para sintetizar 5-[[[t-butil(dimetil)silil]oxi]-4-[[t-butil(difenil)silil]oxi]pentanal utilizando 6-FTO en el Ejemplo 2 como material de partida se muestra a continuación.

Primera etapa: Se disolvió 5-(benciloxi)-1-[[[t-butil(dimetil)silil]oxi]pentan-2-ol (5,0 g) en DMF (10 ml) bajo una corriente de gas nitrógeno, y se añadió imidazol (3,1 g) y cloruro de t-butildifenilsililo (5,9 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 72 horas, y se añadió agua y acetato de etilo para separar la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/n-hexano) para obtener 5-[3-(benciloxi)propil]-2,2,8,8,9,9-hexametil-3,3-difenil-4,7-dioxa-3,8-disiladecano (8,28 g) como una sustancia oleosa.

Segunda etapa: Se disolvió 5-[3-(benciloxi)propil]-2,2,8,8,9,9-hexametil-3,3-difenil-4,7-dioxa-3,8-disiladecano (7,09 g) en metanol (140 ml). Se añadió 10% Pd/C (1,49 g) y el recipiente de reacción se purgó con hidrógeno. La mezcla se agitó durante 8 horas. A continuación, se añadió ácido acético (0,7 ml) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se filtró a través de celita y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/n-hexano) para obtener 5-[[[t-butil(dimetil)silil]oxi]-4-[[t-butil(difenil)silil]oxi]pentan-1-ol (6,12 g) como una sustancia oleosa.

Tercera etapa: Se disolvió 5-[[[t-butil(dimetil)silil]oxi]-4-[[t-butil(difenil)silil]oxi]pentan-1-ol (2,94 g) en diclorometano (60 ml) y se enfrió con hielo. Se añadió el reactivo de Dess-Martin (2,90 g) y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa de bicarbonato de sodio y una solución acuosa de tiosulfato de sodio para separar las soluciones. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/n-hexano) para obtener 5-[[[t-butil(dimetil)silil]oxi]-4-[[t-butil(difenil)silil]oxi]pentanal (2,54 g) como una sustancia oleosa.

Ejemplo de Referencia 4

Se obtuvo [¹⁸F]FTO utilizando el mismo procedimiento que el procedimiento descrito en J. Nucl. Med., 2010, 51 (8), 1310-1317, y la solución se preparó de la misma manera que en la séptima etapa del Ejemplo 1.

Ejemplo de Referencia 5

Primera etapa: Se disolvió 9-bromononan-4-ona (9,8 g) en EtOH (160 ml) y se enfrió con hielo. Se añadió borohidruro de sodio (1,7 g) poco a poco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida y se añadió cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para obtener 9-bromononan-4-ol (10,23 g) como un producto crudo oleoso.

Segunda etapa: Se disolvió 9-bromononan-4-ol (10,2 g) en diclorometano (200 ml) y se añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (4,35 ml) y p-toluenosulfonato de piridinio (1,15 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se lavó con bicarbonato de sodio acuoso y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para obtener el residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/n-hexano) para obtener 2-[(9-bromononan-4-il)oxi]oxano (11,26 g) como una sustancia oleosa.

Tercera etapa: Se mezcló 2-[(9-bromononan-4-il)oxi]oxano (10,57 g), trifenilfosfina (8,58 g) y MeCN (85 ml) y se calentaron a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 14 horas. La solución se concentró para obtener bromuro de {6-[(oxan-2-il)oxi]nonil}trifenilfosfonio (19,2 g) como un producto crudo oleoso.

Cuarta etapa: Se obtuvo t-butildimetil{[(5Z)-11-[(oxan-2-il)oxi]tetradeca-5-en-1-il]oxi}silano de la misma manera que en la primera etapa del Ejemplo 1.

Quinta etapa: Se obtuvo (5Z)-11-[(oxan-2-il)oxi]tetradeca-5-en-1-ol se obtuvo de la misma manera que en la quinta etapa del Ejemplo 1.

Sexta etapa: Se obtuvo 2-[[[9Z]-14-yodotetradeca-9-en-4-il]oxi]oxano se obtuvo de la misma manera que en la

tercera etapa del Ejemplo 1.

Séptima etapa: El 3- $\{^{52}\text{Z}\}$ -11- $\{(\text{oxan-2-il})\text{oxi}\}$ tetradeca-5-en-1-il}sulfanil}propanoato de metilo se obtuvo de la misma manera que en la cuarta etapa del Ejemplo 1.

Octava etapa: Se disolvió 3- $\{^{52}\text{Z}\}$ -11- $\{(\text{oxan-2-il})\text{oxi}\}$ tetradeca-5-en-1-il}sulfanil}propanoato de metilo (0,48 g) en metanol (25 ml), se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidratado (200 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, se añadió bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo 3 veces con cloroformo para separar la capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró a presión reducida para obtener 3- $\{^{52}\text{Z}\}$ -11-hidroxitetradeca-5-en-1-il}sulfanil}propanoato de metilo (0,43 g) como un producto crudo aceitoso.

Novena etapa: Se obtuvo 3- $\{^{52}\text{Z}\}$ -11- $\{(4\text{-metilbenceno-1-sulfonil})\text{oxi}\}$ tetradeca-5-en-1-il}sulfanil}propanoato de metilo de la misma manera que en la sexta etapa del Ejemplo 1.

Décima etapa: Se obtuvo una solución de 15- ^{18}F FTO de la misma manera que en la séptima etapa del Ejemplo 1. La generación del compuesto se confirmó por comparación con el material marcado no radiactivo correspondiente (Ejemplo de Referencia 7) como en el Ejemplo 1.

Ejemplo de Referencia 6

Primera etapa: Se obtuvo bromuro de $\{8\text{-}[(\text{Oxan-2-il})\text{oxi}]\text{nonil}\}$ trifenilfosfonio de la misma manera que en la tercera etapa del Ejemplo de Referencia 5, excepto que se utilizó 2- $\{(9\text{-bromononan-2-il})\text{oxi}\}$ oxano como material de partida.

Segunda etapa: Se obtuvo t-butildimetil $\{^{52}\text{Z}\}$ -13- $\{(\text{oxan-2-il})\text{oxi}\}$ tetradeca-5-en-1-il}oxi}silano de la misma manera que en la primera etapa del Ejemplo 1.

Tercera etapa: Se obtuvo $\{^{52}\text{Z}\}$ -13- $\{(\text{oxan-2-il})\text{oxi}\}$ tetradeca-5-en-1-il}ol de la misma manera que en la quinta etapa del Ejemplo 1.

Cuarta etapa: Se obtuvo 2- $\{(9\text{Z})\}$ -14-yodotetradeca-9-en-2-il}oxi}oxano de la misma manera que en la tercera etapa del Ejemplo 1.

Quinta etapa: Se obtuvo 3- $\{^{52}\text{Z}\}$ -13- $\{(\text{oxan-2-il})\text{oxi}\}$ tetradeca-5-en-1-il}sulfanil}propanoato de metilo de la misma manera que en la cuarta etapa del Ejemplo 1.

Sexta etapa: Se obtuvo 3- $\{^{52}\text{Z}\}$ -13-hidroxitetradeca-5-en-1-il}sulfanil}propanoato de metilo de la misma manera que en la octava etapa del Ejemplo de Referencia 5.

Séptima etapa: Se obtuvo 3- $\{^{52}\text{Z}\}$ -13- $\{(4\text{-metilbenceno-1-sulfonil})\text{oxi}\}$ tetradeca-5-en-1-il}sulfanil}propanoato de metilo de la misma manera que en la sexta etapa del Ejemplo 1.

Octava etapa: Se obtuvo una solución de 17- ^{18}F FTO de la misma manera que en la séptima etapa del Ejemplo 1. La generación del compuesto se confirmó por comparación con el material marcado no radiactivo correspondiente (Ejemplo de Referencia 8) como en el Ejemplo 1.

Ejemplo de Referencia 7

Se obtuvo 3- $\{^{52}\text{Z}\}$ -11-fluorotetradeca-5-en-1-il}sulfanil}propanoico utilizando el mismo procedimiento que el procedimiento descrito en J. Nucl. Med., 2010, 51 (8), 1310-1317 excepto que se utilizó 3- $\{^{52}\text{Z}\}$ -11- $\{(4\text{-metilbenceno-1-sulfonil})\text{oxi}\}$ tetradeca-5-en-1-il}sulfanil}propanoato de metilo como material de partida.

Ejemplo de Referencia 8

Se obtuvo 3- $\{^{52}\text{Z}\}$ -13-fluorotetradeca-5-en-1-il}sulfanil}propanoico utilizando el mismo procedimiento que el procedimiento descrito en J. Nucl. Med., 2010, 51 (8), 1310-1317 excepto que se utilizó 3- $\{^{52}\text{Z}\}$ -13- $\{(4\text{-metilbenceno-1-sulfonil})\text{oxi}\}$ tetradeca-5-en-1-il}sulfanil}propanoato de metilo como material de partida.

Las fórmulas estructurales químicas y los datos fisicoquímicos de los compuestos obtenidos en los Ejemplos de Referencia 1 a 8 se muestran en las Tablas 4 y 5.

Tabla 4

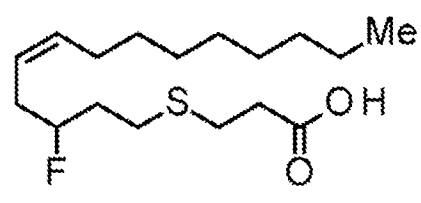
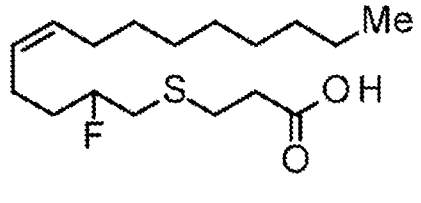

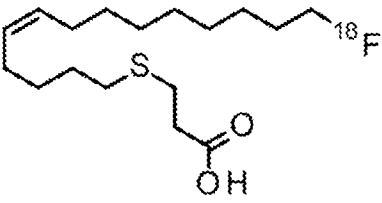
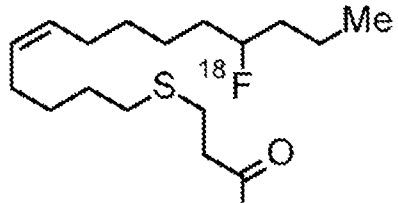
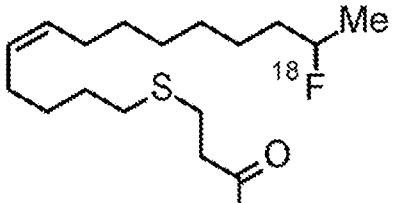
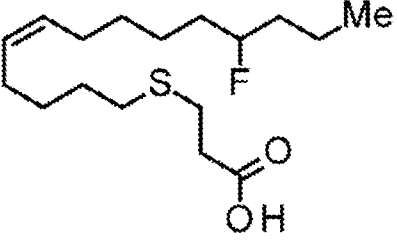
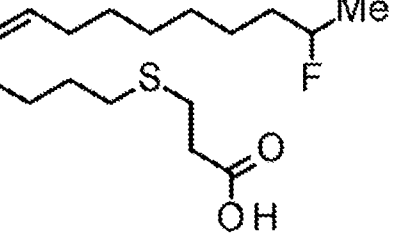
Ref	Str	DAT
1		ESI-: 317 NMR(400 MHz): 5,51-5,57 (1H, m), 5,34-5,42 (1H, m), 4,52-4,71 (1H, m), 2,77-2,83 (2H, m), 2,59-2,76 (4H, m), 2,27-2,50 (2H, m), 2,00-2,05 (2H, m), 1,73-1,99 (2H, m), 1,22-1,37 (12H, m), 0,88 (3H, t, J = 6,8 Hz)
2		ESI+: 341 (M + Na) NMR (500 MHz): 5,40-5,45 (1H, m), 5,29-35 (1H, m), 4,34-4,70 (1H, m), 2,82-2,89 (2H, m), 2,65-2,80 (3H, m), 2,12-2,31 (2H, m), 1,97-2,10 (2H, m), 1,60-1,83 (2H, m), 1,22-1,33 (13H, m), 0,88 (3H, t, J = 6,9 Hz)
3		ESI+: 493 (M + Na)
4		
5		
6		

Tabla 5

Ref	Str	DAT
7		ESI+: 341 (M + Na)
8		ESI+: 341 (M + Na)

Ejemplo 5

5

Prueba PET con mono *cynomolgus* normal

(Procedimiento experimental)

10

Se utilizaron soluciones que contenían cada compuesto preparado en el Ejemplo 1 (7-^[18F]FTO), Ejemplo 2 (6-^[18F]FTO), Ejemplo de Referencia 4 (^[18F]FTO), Ejemplo de Referencia 5 (15-^[18F]FTO) y Ejemplo de Referencia 6 (17-^[18F]FTO) para realizar una prueba PET de contraste cardíaco utilizando monos *cynomolgus* normales.

15

Para realizar imágenes PET no invasivas, en un estado en el que un mono *cynomolgus* macho fue anestesiado con anestésico por inhalación isoflurano, el mono se mantuvo en posición supina sobre una cámara PET SHR17000 (fabricada por Hamamatsu Photonics KK), se administró la solución que contenía cada compuesto (aproximadamente 300 MBq) desde la vena de la extremidad inferior y se realizó una obtención de imágenes continuas durante 180 minutos o 240 minutos después de la administración. Las imágenes PET se reconstruyeron mediante el algoritmo de máxima verosimilitud de acción en fila dinámica (DRAMA) y se obtuvieron imágenes promedio cada 20 minutos. Luego, la región de interés (ROI) se estableció en la región del músculo cardíaco o el hueso (cerca de la columna vertebral) y la acumulación (valor de captación estandarizado (SUV)) de cada compuesto se calculó como {recuento de radiactividad en la ROI (MBq/cc)/[dosis (MBq)/peso corporal (g)]}.

25

(Resultado)

30

Los valores SUV cuantificados estableciendo el ROI para el músculo cardíaco y el hueso de cada compuesto se muestran en las Tablas 6 y 7 como SUV (músculo cardíaco) y SUV (hueso). En la tabla, el Ejemplo 1 muestra el promedio de 2 casos, el Ejemplo de Referencia 4 muestra el promedio \pm error estándar de 3 casos, y el Ejemplo 2, el Ejemplo de Referencia 5 y el Ejemplo de Referencia 6 muestran el valor de 1 caso, respectivamente. Un caso en el que el órgano diana no se puede confirmar en la imagen y el ROI no se puede establecer se denota como n.d., y un caso en el que no se realiza la medición se denota como n.t. Además, las imágenes PET de MIP (Proyección de Intensidad Máxima) 60 minutos y 240 minutos después de la administración de los compuestos del Ejemplo de Referencia 4 (^[18F]FTO) y el Ejemplo 1 (7-^[18F]FTO) se muestran en la Figura 1.

35

Tabla 6

SUV (músculo cardíaco)	Ejemplo de Referencia 4 [¹⁸ F]FTO	Ejemplo de Referencia 5 15-[¹⁸ F]FTO	Ejemplo de Referencia 6 17-[¹⁸ F]FTO	Ejemplo 1 7-[¹⁸ F]FTO	Ejemplo 2 6-[¹⁸ F]FTO
20 Minutos	6,45 ±0,59	4,79	5,88	8,46	8,35
60 Minutos	6,54 ±0,51	3,60	5,78	9,26	7,25
120 Minutos	5,90 ±0,58	3,21	4,86	8,85	6,60
240 Minutos	4,63 ±0,57	2,78	2,60	8,35	n.t.

Tabla 7

SUV (Hueso)	Ejemplo de Referencia 4 [¹⁸ F]FTO	Ejemplo de Referencia 5 15-[¹⁸ F]FTO	Ejemplo de Referencia 6 17-[¹⁸ F]FTO	Ejemplo 1 7-[¹⁸ F]FTO	Ejemplo 2 6-[¹⁸ F]FTO
20 Minutos	1,42 ± 0,10	1,27	1,11	n.d.	1,56
60 Minutos	2,27 ±0,13	1,17	1,28	n.d.	1,96
120 Minutos	3,82 ±0,60	1,54	1,94	n.d.	2,49
240 Minutos	6,15 ± 1,02	2,10	3,23	n.d.	n.t.

A partir de los resultados de la Tabla 6, se demostró que mientras que la acumulación del Ejemplo de Referencia 5 (15-[¹⁸F]FTO) y del Ejemplo de Referencia 6 (17-[¹⁸F]FTO) en el músculo cardíaco se redujo ligeramente en comparación con la del Ejemplo de Referencia 4 ([¹⁸F]FTO), la acumulación del Ejemplo 1 (7-[¹⁸F]FTO) y del Ejemplo 2 (6-[¹⁸F]FTO) en el músculo cardíaco aumentó aún más en comparación con [¹⁸F]FTO.

Por otra parte, a partir de los resultados de la Tabla 7, se demostró que la acumulación no específica de todos los 6-[¹⁸F]FTO, 7-[¹⁸F]FTO, 15-[¹⁸F]FTO y 17-[¹⁸F]FTO en el hueso fue equivalente o reducida en comparación con un caso de [¹⁸F]FTO, en particular, la acumulación no específica de 7-[¹⁸F]FTO en el hueso no se detectó en absoluto, y como se muestra en la Figura 1, se pudieron realizar excelentes imágenes PET del corazón.

A partir de estos resultados, se confirmó que los compuestos de los Ejemplos de la presente invención en los que ¹⁸F fue sustituido en una posición de sustitución específica podrían lograr tanto una excelente acumulación en el corazón como una reducción de la acumulación no específica en el hueso.

Ejemplo 6

Prueba PET con ratón normal

(Procedimiento experimental)

Se realizó una prueba PET de contraste de cuerpo entero utilizando la solución que contenía el compuesto del Ejemplo 1 (7-[¹⁸F]FTO) o el Ejemplo de Referencia 4 ([¹⁸F]FTO) utilizando un ratón DBA2.

Para realizar imágenes PET no invasivas, en un estado en el que un ratón macho DBA2 fue anestesiado con el anestésico por inhalación isoflurano, el ratón se mantuvo en posición supina sobre una cámara PET Inveon (fabricada por Siemens), se administró la solución que contenía cada compuesto (aproximadamente 10 MBq) desde la vena de la cola y, después de 90 minutos desde la administración, se realizó la imagen PET durante 5 minutos. La imagen PET se reconstruyó y luego se realizó el procesamiento de la imagen. El corazón y el fémur se aislaron 120 minutos después de la administración y la cantidad de radiactividad se midió con un contador gamma 2480 WIZARD² (fabricado por PerkinElmer Inc.). La acumulación (SUV) de cada compuesto se calculó como {recuento de radiactividad (MBq/cc)/[dosis (MBq)/peso corporal (g)] en el órgano diana}.

(Resultado)

En la Figura 2 se muestran imágenes PET de cuerpo entero 90 minutos después de la administración. La tabla 8 muestra los valores SUV (valor promedio ± error estándar) en cada uno de los 5 casos en los que se cuantifica la cantidad de radiactividad en el órgano diana 120 minutos después de la administración.

Tabla 8

SUV	Ejemplo de Referencia 4 [¹⁸ F]FTO	Ejemplo 1 7-[¹⁸ F]FTO
Corazón	1,52 ±0,25	3,53 ±0,77
Fémur	2,03 ±0,32	0,48 ±0,04

A partir de los resultados de la Tabla 8 anterior, se confirmó que el compuesto del Ejemplo 1 (7-[¹⁸F]FTO) tuvo una excelente acumulación en el corazón y una baja acumulación no específica en el hueso en comparación con el compuesto del Ejemplo de Referencia 4 ([¹⁸F]FTO) mediante la medición utilizando los órganos extraídos. Esto también se confirma a partir de las imágenes PET MIP de cuerpo entero de la Figura 2.

Ejemplo 7

Prueba PET con modelo de rata con infarto de miocardio mediante ligadura de arteria coronaria

(Procedimiento experimental)

Se preparó un modelo de infarto de miocardio mediante ligadura de la arteria coronaria utilizando ratas SD, y se realizó una prueba PET con contraste torácico utilizando la solución que contenía el compuesto del Ejemplo 1 (7-[¹⁸F]FTO).

En un estado en el que una rata no tratada o una rata modelo con infarto de miocardio se anestesió con el anestésico por inhalación isoflurano utilizando una rata SD macho, la rata se mantuvo en posición supina sobre una cámara PET Inveon (fabricada por Siemens) y se administró la solución que contenía el compuesto (aproximadamente 10 MBq) desde la vena de la cola. Después de 20 minutos de la administración, se realizó la obtención de imágenes PET durante 5 minutos. La imagen PET se reconstruyó y luego se realizó el procesamiento de la imagen.

(Resultado)

La Figura 3 muestra imágenes PET de sección coronal del compuesto cerca del centro del corazón en la rata no tratada o la rata modelo con infarto de miocardio.

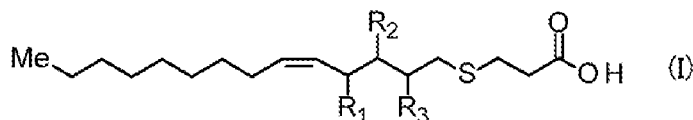
En la Figura 3, se confirmó que, si bien se visualizó un corazón elíptico en la imagen de la sección coronal de la rata no tratada (A), la señal se eliminó en una parte del corazón elíptico en la imagen de la sección coronal de la rata modelo de infarto de miocardio (B). Se consideró que la eliminación de esta señal indicaba que el infarto de miocardio por ligadura de la arteria coronaria era causado por insuficiencia metabólica miocárdica y se sugirió que este compuesto era eficaz para diagnosticar la enfermedad cardíaca caracterizada por el infarto de miocardio.

Aplicabilidad industrial

El derivado de ácido graso marcado de la presente invención se puede utilizar como un trazador radiomarcado en un procedimiento para la clasificación rápida y no invasiva de pacientes con enfermedades cardíacas, y como un procedimiento de diagnóstico del efecto terapéutico de un fármaco terapéutico para enfermedades cardíacas.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de ácido graso marcado representado por la fórmula (I) o una sal del mismo,



5

en el que uno cualquiera de R_1 a R_3 es ^{18}F , los otros dos son H y Me es un grupo metilo.

2. El derivado de ácido graso marcado o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R_1 es H.
3. El derivado de ácido graso marcado o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el derivado de ácido graso marcado es ácido 3-[[[(5Z)-3- ^{18}F]fluorotetradeca-5-en-1-il]sulfanil]propanoico.
4. El derivado de ácido graso marcado o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el derivado de ácido graso marcado es ácido 3-[[[(5Z)-2- ^{18}F]fluorotetradeca-5-en-1-il]sulfanil]propanoico.
5. El derivado de ácido graso marcado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso como agente de diagnóstico.
6. Una composición para su uso en un procedimiento de imagenología de diagnóstico que comprende:

15

20

25

el derivado de ácido graso marcado o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

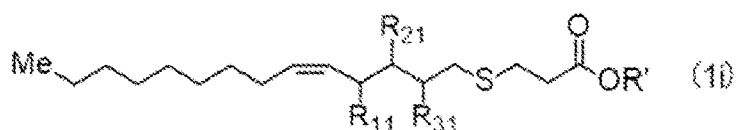
30

7. La composición para su uso en un procedimiento de imagenología de diagnóstico de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la composición es una composición para su uso en un procedimiento de imagenología de diagnóstico de enfermedades cardíacas, preferentemente de una enfermedad cardíaca isquémica.

35

8. El derivado de ácido graso marcado o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en un procedimiento de imagenología de diagnóstico de enfermedades cardíacas, preferentemente de una enfermedad cardíaca isquémica.

9. Un compuesto representado por la fórmula (1i) o una sal del mismo,



40

en el que uno cualquiera de R_{11} a R_{31} es un grupo saliente seleccionado entre un grupo sulfonilo y halógeno, los otros dos son H, y R' es un H o un grupo alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido, y Me es un grupo metilo.

45

10. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 9, en el que R' es un grupo alquilo C_{1-6} .
11. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 10, en el que R_{21} es un grupo saliente como se define en la reivindicación 9 y R_{11} y R_{31} son H.

50

12. Un procedimiento para la producción del derivado de ácido graso marcado o una sal del mismo de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, que comprende:

permitir que un ion ^{18}F fluoruro reaccione con el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con las reivindicaciones 9 a 11.

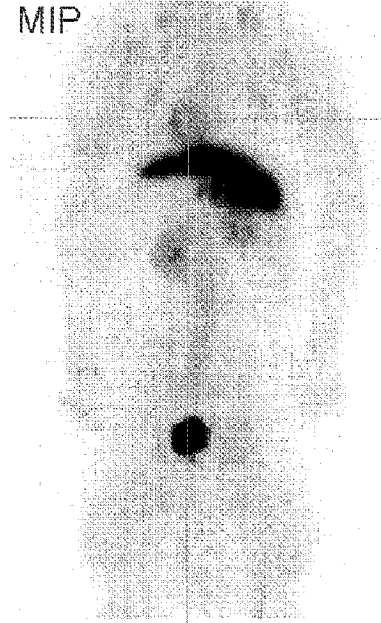
55

13. Un kit para la preparación de la composición para su uso en un procedimiento de imagenología de diagnóstico de acuerdo con la reivindicación 6, que comprende: el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11.

FIG. 1

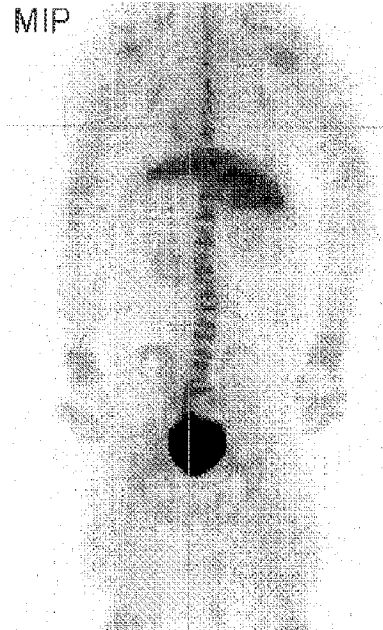
(A)

MIP



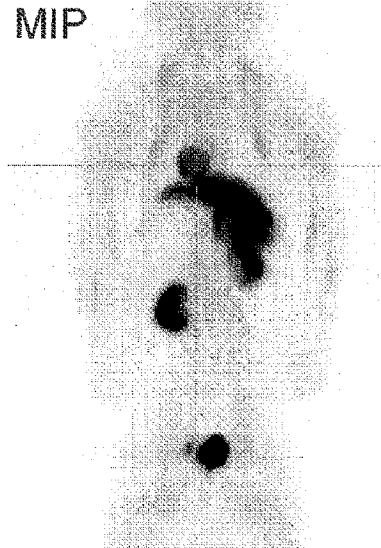
(B)

MIP



(C)

MIP



(D)

MIP

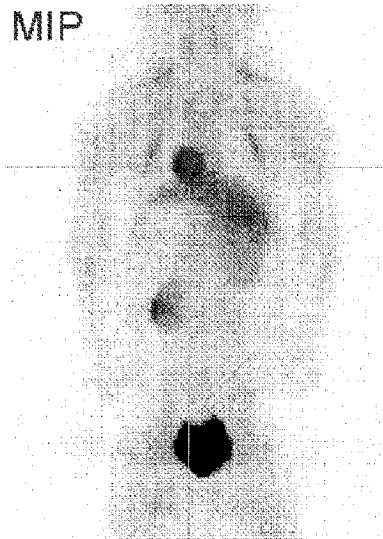
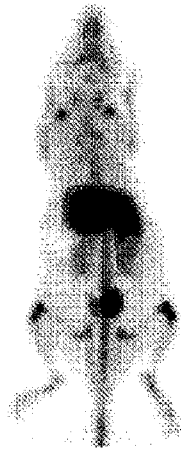


FIG. 2

(A)

MIP



(B)

MIP

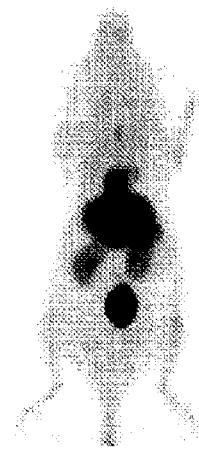
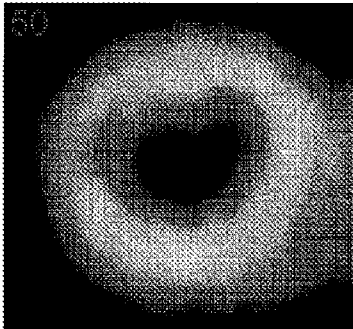


FIG. 3

(A)



(B)

