



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0621580-7 A2**

(22) Data de Depósito: 04/05/2006
(43) Data da Publicação: 10/05/2011
(RPI 2105)



(51) *Int.Cl.:*
C07F 13/00

(54) Título: **COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA
IMAGEM CELULAR E TERAPIA**

(30) Prioridade Unionista: 19/04/2006 US 60/745.148

(73) Titular(es): The Board Of Regents Of The University Of Texas
System

(72) Inventor(es): Ali Azhdarinia, Chang Sok Oh, David J. Yang,
Dong-Fang Yu, Saady Kohanim

(74) Procurador(es): Nellie Anne Daniel Shores

(86) Pedido Internacional: PCT US2006016784 de 04/05/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/120153 de 25/10/2007

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA IMAGEM
CELULAR E TERAPIA. A presente invenção está relacionada
geralmente aos campos de química e imagem rádionuclídea. Mais
particularmente, trata de composições, kits, e métodos para imagem e
terapia envolvendo compostos e derivados de N4.

“COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA IMAGEM CELULAR E TERAPIA”

Antecedente da Invenção

1. Campo da Invenção

A presente invenção se refere geralmente aos campos de química e imagem
5 rádionuclídea. Mais particularmente, trata de composições e métodos envolvendo compostos e derivados de N4.

2. Descrição de Invenção Relacionada

As modalidades de imagem rádionuclídea (Tomografia por Emissão de Pósitrons,
PET; Tomografia Computadorizada por Emissão Fotônica Única, SPECT) fazer o mapa de
10 localização e concentração de compostos de rótulo de radionuclídeo. Para melhorar a
diagnose, prognose, planejando e monitorando de tratamento de doença específico de
tecido, caracterização de doença de tecido é extensivamente determinada por
desenvolvimento de mais doença farmacêutica específicos. PET ^{18}F -fluorodeoxiglicose
(FDG) foi empregado para avaliar tumores e diagnosticar, infartações miocárdicas, e
15 doenças neurológicas. Embora imagem metabólica de tumor empregando ^{18}F -FDG foi
estudada nas duas últimas décadas, sua prática clínica ainda é limitada pelos fatores tal
como acesso fácil, disponibilidade e custo de isótopo. Além disso, ^{18}F química é complexa e
requer síntese mais longa de tempo (por exemplo, ^{18}F -FDG, 40 minutos-75 minutos), e é
difícil de produzir os agentes simultaneamente múltiplos. Desse modo, deve ser desejável
20 para desenvolver uma técnica de quelação simples pelos agentes de rotulação empregando
isótopos metálicos para radioimagem e radioterapia alvo específico de tecido.

Melhoria de imagem de tumor de cintilográfico beneficiará do desenvolvimento de
mais tumores radiofarmacêuticos específicos. Devido a maior especificidade de tumor,
ligandos de radiorrotulado bem como anticorpos tem aberto uma nova era em detecção
25 cintilográfico de desenvolvimento extenso pré-clínico de tumores e sofrido e avaliação
(Mathias e outros, 1996, 1997a, 1997b). As modalidades de imagem rádionuclídea (por
exemplo, PET, SPECT) são técnicas de imagem corte transversal diagnóstica que mapea a
localização e concentração de radiotraçadores de rótulo de radionuclídeo. Embora CT e
MRI fornecer informação anatômica considerável sobre a localização e a extensão de
30 tumores, estas modalidades de imagem tipicamente não pode diferenciar adequadamente
lesões invasivas de edema, necrose de radiação, graduação ou gliose. PET e SPECT
podem ser empregados localizar e caracterizar tumores medindo-se atividade metabólica.
Desse modo os métodos que permitem mais imagens específicas de tumores são
desejáveis.

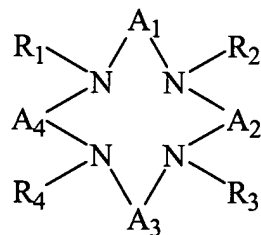
35 Um método para produção de compostos novos para imagem tem envolvido o uso
de derivado de etilenodicisteína (EC) que são evidentes das composições da presente
invenção. Vários compostos têm sido rotulados com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ empregando nitrogênio e

quelatos de enxofre (Blondeau e outros, 1967; Davison e outros, 1980). Os ligandos de tetradentado Bis-aminoetanotiol, também chamado composto de diaminoditol, são conhecido para formar complexos de Tc(V)O muito estáveis na base de ligação eficiente do grupo de oxotecnécio para dois tiolenxofre e dois átomos de nitrogênio de amina. Os complexos de Radiometal de 2-pirroltionas rotulada com complexos de ^{99m}Tc -2-pirroltionas tem sido desenvolvido para uso como radiofarmacêuticos para imagem e terapia com (WO 0180906A2). ^{99m}Tc -L,L-etilenodicisteína (^{99m}Tc -EC) é um exemplo recente e bem sucedido de N_2S_2 quelatos. EC pode ser rotulado com ^{99m}Tc facilmente e eficazmente com pureza de radioquímica e estabilidade elevada, e é excretado através do rim pelo transporte tubular ativo (Surma e outros, 1994; Van Nerom e outros, 1990, 1993; Verbruggen e outros, 1990, 1992). Além disso, ^{99m}Tc quelado com etilenodicisteína (EC) e conjugado com uma variedade de ligandos foi desenvolvido para uso como um agente de imagem para doenças de tecido específico, como uma ferramenta prognóstica, e como uma ferramenta para liberação terapêuticas a sítios específicos dentro de um corpo mamífero (WO 0191807A2, AU 0175210A5). ^{99m}Tc -EC-quelatos foram desenvolvidos para imagem e exame renal de função renal (Patente U.S. 5,986,074 e Patente U.S. 5,955,053). Um método de preparação de complexos de ^{99m}Tc -EC e um kit para desempenho o referido método também foi desenvolvido (Patente U.S. 5,268,163 e WO 9116076A1). A Patente U.S. 6,691,724 descreve droga conjugado de droga de etilenocisteína e é incorporado aqui por referência em sua totalidade.

Sumário da Invenção

A presente invenção apresenta compostos e métodos relativo a uma técnica de quelação simples para agentes de rotulação empregando isótopos metálicos que podem ser para radioimagem e radioterapia de tecido específico alvejado.

Um aspecto da presente invenção esta voltada para um composto fosfina um conjugado de composto N4 a um ligando alvejado, onde o composto N4 compreende a fórmula:



Onde A_1 , A_2 , A_3 e A_4 , são cada um independentemente $-(\text{CH}_2)_X-$, onde $X=2-4$; e onde $A_1 = -(\text{CH}_2)_2-$, $A_3 = -(\text{CH}_2)_2-$, $A_2 = -(\text{CH}_2)_3-$ e $A_4 = -(\text{CH}_2)_3-$, então o referido ligando de alveamento é selecionado do grupo consistindo em ligando de alveamento de receptor de

doença, ligando de doença ciclo celular, ligando de alveijamento de tumor de angiogênese, ligando de alveijamento de tumor de apoptose e um grupo de proteção; e onde $A_1 = -(CH_2)_2^-$, $A_3 = -(CH_2)_2^-$, $A_2 = -(CH_2)_2^-$ e $A_4 = -(CH_2)_2^-$, então o referido ligando de alveijamento é selecionado do grupo consistindo em ligando de alveijamento de receptor de doença, um

5 ligando de doença ciclo celular, ligando de alveijamento de tumor de angiogênese, ligando de alveijamento de tumor de apoptose e um grupo de proteção. Em certas modalidades onde $A_1 = -(CH_2)_2^-$, $A_3 = -(CH_2)_2^-$, $A_2 = -(CH_2)_3^-$, e $A_4 = -(CH_2)_3^-$, e o referido ligando de alveijamento pode ser um receptor de doença. O referido receptor de doença pode ser um

10 ligando de alveijamento de tumor. O referido ligando de alveijamento pode ser selecionado do grupo consistindo em manose de tetra-acetato, α - β -tirosina, um derivado de tirosina, estrona, tamoxifeno, e metiltirosina alfa. O referido receptor de doença pode ser um transportador de glicose, um receptor de estrogênio, ou um transportador de aminoácido. Em certas modalidades onde $A_1 = -(CH_2)_2^-$, $A_3 = -(CH_2)_2^-$, $A_2 = -(CH_2)_3^-$, e $A_4 = -(CH_2)_3^-$, e o

15 referido ligando de alveijamento pode ser um grupo de proteção (por exemplo, trifluoroacetato de etila). Em certas modalidades onde $A_1 = -(CH_2)_2^-$, $A_3 = -(CH_2)_2^-$, $A_2 = -(CH_2)_2^-$, e $A_4 = -(CH_2)_2^-$, e o referido ligando de alveijamento pode ser um receptor de doença. O referido receptor de doença pode ser um ligando de alveijamento de tumor, um

20 transportador de glicose, um receptor de estrogênio, ou um transportador de aminoácido. O referido ligando de alveijamento pode ser selecionado do grupo consistindo em manose de tetra-acetato, α , β -tirosina, tirosina, um derivado de tirosina, estrona, tamoxifeno, e metiltirosina alfa. Em certas modalidades onde $A_1 = -(CH_2)_2^-$, $A_3 = -(CH_2)_2^-$, $A_2 = -(CH_2)_2^-$, e $A_4 = -(CH_2)_2^-$, o referido ligando de alveijamento pode ser um grupo de proteção (por exemplo, trifluoroacetato de etila).

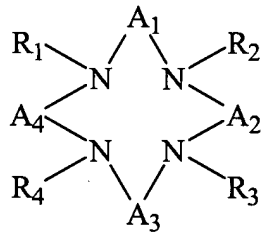
Em certas modalidades, o ligando de alveijamento é selecionado do grupo

25 consistindo em amifostina, angiostatinaa, anticorpo monoclonal C225, anticorpo monoclonal CD31, anticorpo monoclonal CD40, capecitabina, inibidor COX-2, deóxicitidina, fulereno, herceptinaa, soro de albumina humana, lactose, hormônio luteinizante, piridoxal, quinazolina, talidomina, transferrina e trimetil lisina. O inibidor COX-2 pode ser selecionado da lista consistindo em celecoxibe, rofecoxib, e etoricoxib. Em certas modalidades, o

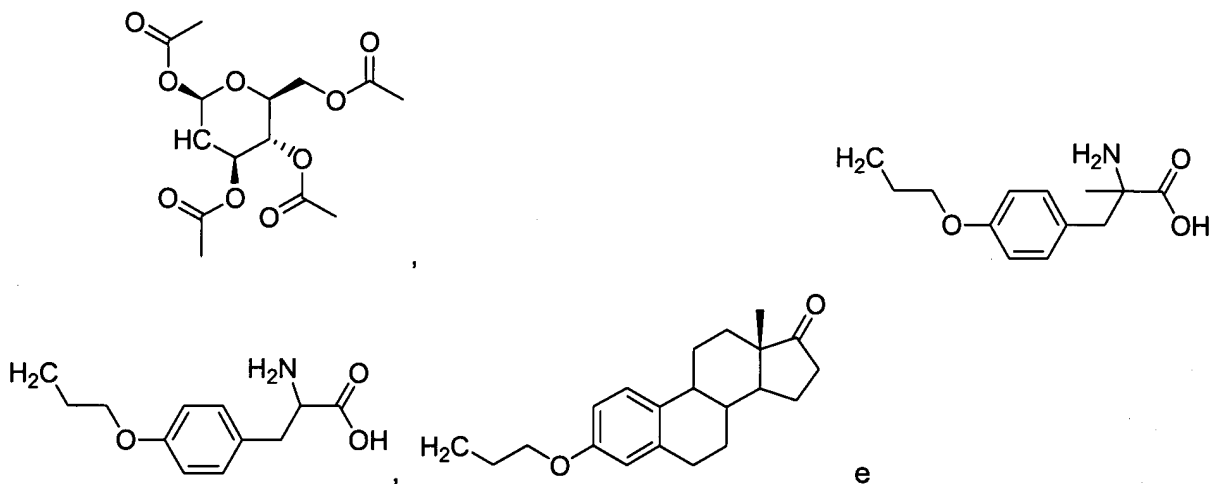
30 ligando de alveijamento é selecionado do grupo consistindo em manose de tetra-acetato, α - β -tirosina, tirosina, um derivado de tirosina, estrona, tamoxifeno, metiltirosina alfa, e trifluoroacetato de etila. O ligando de alveijamento pode ser um composto de anti-câncer. O ligando de alveijamento pode ser hidrofóbico. O referido composto pode ser hidrofóbico. O ligando de alveijamento podem ser um açúcar. Em certas modalidades, $A_1 = -(CH_2)_3^-$, $A_3 = -(CH_2)_2^-$, $A_2 = -(CH_2)_2^-$, e $A_4 = -(CH_2)_2^-$. Em certas modalidades, $A_1 = -(CH_2)_2^-$, $A_3 = -(CH_2)_2^-$, $A_2 = -(CH_2)_3^-$, e $A_4 = -(CH_2)_3^-$. Em certas modalidades, $A_1 = -(CH_2)_2^-$, $A_3 = -(CH_2)_3^-$, $A_2 = -(CH_2)_3^-$, e $A_4 = -(CH_2)_3^-$. Em certas modalidades, $A_1 = -(CH_2)_3^-$, $A_3 = -(CH_2)_3^-$, $A_2 = -(CH_2)_3^-$, e $A_4 = -(CH_2)_3^-$.

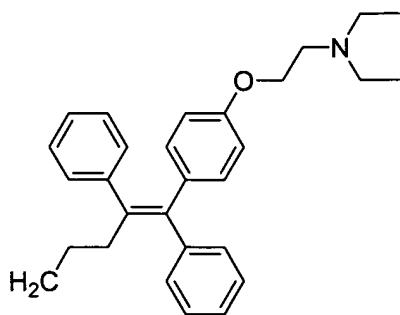
35

- . Em certas modalidades, $A_1 = -(CH_2)_4^-$, $A_3 = -(CH_2)_3^-$, $A_2 = -(CH_2)_3^-$, e $A_4 = -(CH_2)_3^-$. Em certas modalidades, $A_1 = -(CH_2)_4^-$, $A_3 = -(CH_2)_3^-$, $A_2 = -(CH_2)_4^-$, e $A_4 = -(CH_2)_3^-$. Em certas modalidades, $A_1 = -(CH_2)_3^-$, $A_3 = -(CH_2)_3^-$, $A_2 = -(CH_2)_4^-$, e $A_4 = -(CH_2)_4^-$. Em certas modalidades, $A_1 = -(CH_2)_3^-$, $A_3 = -(CH_2)_4^-$, $A_2 = -(CH_2)_4^-$, e $A_4 = -(CH_2)_4^-$. Em certas modalidades, $A_1 = -(CH_2)_4^-$, $A_3 = -(CH_2)_4^-$, $A_2 = -(CH_2)_4^-$, e $A_4 = -(CH_2)_4^-$. Em certas modalidades, $A_1 = -(CH_2)_2^-$, $A_3 = -(CH_2)_2^-$, $A_2 = -(CH_2)_3^-$, e A_4 não é $-(CH_2)_3^-$; ou $A_1 = -(CH_2)_2^-$, $A_3 = -(CH_2)_2^-$, $A_2 = -(CH_2)_2^-$, e A_4 não é $-(CH_2)_2^-$; então o referido ligando de alvejamento pode ser selecionado do grupo consistindo em um ligando de alvejamento de receptor de doença, um ligando de doença ciclo celular, um ligando de angiogênese de tumor, um ligando de alvejamento de apoptose de tumor, e um grupo de proteção. O ligando de alvejamento pode ser um receptor de doença. O referido ligando de alvejamento de receptor de doença pode ser um ligando de alvejamento de tumor, um transportador de glicose, um receptor de estrogênio, um transportador de aminoácido, ou um grupo de proteção (por exemplo, trifluoroacetato de etila).
- 15 Em certas modalidades, o composto é definida como tendo a fórmula:

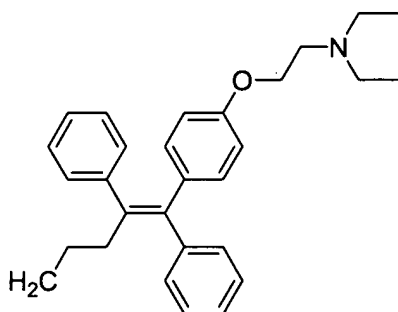
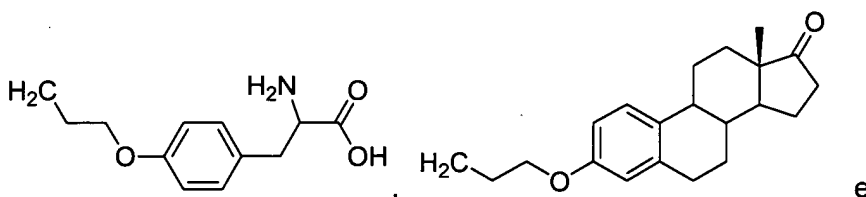
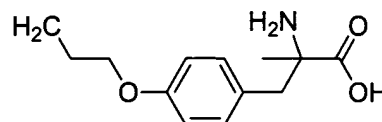
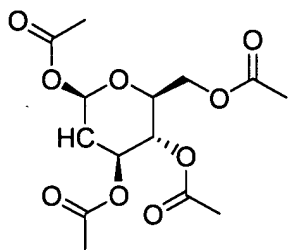


onde A_1 , A_2 , A_3 , e A_4 , são cada independentemente $-(CH_2)_X^-$, onde $X=2-4$; e R_1 , R_2 , e R_3 são cada independentemente selecionado do grupo consistindo em: hidrogênio,





Onde R₄ é selecionado do grupo consistindo em:



O composto pode ser quelado a um átomo de metal. O referido átomo de metal não pode ser radioativo. O referido átomo de metal pode ser cobre, cobalto, platina, ferro, arsênico, rênio, ou germânio. O referido composto pode ser quelado a um radionuclídeo. O referido radionuclídeo pode ser ^{99m}Tc, ¹⁸⁸Re, ¹⁸⁶Re, ¹⁸³Sm, ¹⁶⁶Ho, ⁹⁰Y, ⁸⁹Sr, ⁶⁷Ga, ⁶⁸Ga, ¹¹¹In, ¹⁸³Gd, ⁵⁹Fe, ²²⁵Ac, ²¹²Bi, ²¹¹At, ⁴⁵Ti, ⁶⁰Cu, ⁶¹Cu, ⁶⁷Cu, ⁶⁴Cu ou ⁶²Cu. Em certa modalidade, o referido radionuclídeo é selecionado do grupo consistindo em ⁶⁸Ga, ⁹⁰Y, ^{99m}Tc, ⁶⁸Ga, ou ¹⁸⁸Re. O referido radionuclídeo pode ser ^{99m}Tc. O composto pode ser compreendido em uma composição farmacêutica.

10 Outro aspecto da presente invenção se refere a um método para o tratamento de câncer por administração a um indivíduo um composto da presente invenção. O

indivíduo pode ser um mamífero, tal como um humano. O composto pode ser quelado a ^{99m}Tc , ^{188}Re , ^{186}Re , ^{183}Sm , ^{166}Ho , ^{90}Y , ^{89}Sr , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{111}In , ^{183}Gd , ^{59}Fe , ^{225}Ac , ^{212}Bi , ^{211}At , ^{45}Ti , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{67}Cu , ^{64}Cu ou ^{62}Cu . O composto pode ser administrado em combinação com um segundo composto de anti-câncer, uma terapia de radiação, ou cirurgia.

5 Outro aspecto da presente invenção se refere a um método para imagem fosfina administra a um indivíduo o composto da presente invenção. O indivíduo pode ser um mamífero, tal como um humano. O composto pode ser quelado a ^{99m}Tc , ^{188}Re , ^{186}Re , ^{183}Sm , ^{166}Ho , ^{90}Y , ^{89}Sr , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{111}In , ^{183}Gd , ^{59}Fe , ^{225}Ac , ^{212}Bi , ^{211}At , ^{45}Ti , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{67}Cu , ^{64}Cu ou ^{62}Cu . A referida imagem pode compreender imagem de PET ou imagem de SPET.

10 Outro aspecto da presente invenção se refere a um kit fosfina um composto da presente invenção e um agente redutor. O kit pode compreender um radionuclídeo. O radionuclídeo pode ser ^{99m}Tc , ^{188}Re , ^{186}Re , ^{183}Sm , ^{166}Ho , ^{90}Y , ^{89}Sr , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{111}In , ^{183}Gd , ^{59}Fe , ^{225}Ac , ^{212}Bi , ^{211}At , ^{45}Ti , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{67}Cu , ^{64}Cu ou ^{62}Cu . O kit pode compreender um antioxidante (por exemplo, vitamina C, tocoferol, piridoxina, tiamina, ou rutina). O kit pode
15 compreender um quelante de transição (por exemplo, glicoeptonato, gliconato, glucarate, citrato, ou tartarato). O agente redutor pode ser estanho (II) cloreto ou trifenilfosfina.

O uso da palavra “um” ou “uma” quando empregado junto com o termo “incluindo” nas reivindicações e/ou a especificação pode significar “um”, porém é também consistente com o medido de “um ou mais,” “pelo menos um,” e “um ou mais do que um.” Como
20 empregado aqui “outro” pode significar pelo menos um segundo ou mais.

É contemplado que qualquer modalidade discutida nesta especificação pode ser implementada com respeito a qualquer método ou composição da invenção, e vice-versa. Além disso, as composições da invenção podem ser empregadas para obter os métodos da invenção.

25 Ao longo deste pedido, o termo “cerca de” é empregado para indicar que um valor inclui a variação inerente de erro para o dispositivo, o método sendo empregado para determinar o valor, ou a variação que existe entre os indivíduos estudados.

O uso do termo “ou” nas reivindicações é empregado para significar “e/ou” a menos que explicitamente indicada para como se referindo a alternativa somente ou as alternativas
30 são mutuamente exclusivas.

Como empregado neste pedido e reivindicação, as palavras “compreendendo” (e qualquer forma de compreensão, tal como “compreende” e “compreendendo”), “tendo” (e qualquer forma de ter, tal como “tendo” e “tem”), “compreendendo” (e qualquer forma de compreensão, tal como “compreende” e “compreendendo”), ou “contendo” (e qualquer forma
35 de conter, tal como “contém” e “contendo”) são inclusivos ou ilimitados e não exclui adicional, elementos não relatados ou etapas de método.

Outros objetivos, características e vantagens da presente invenção serão aparentes da seguinte descrição detalhada. Deve ser entendido, entretanto, que a descrição detalhada e os exemplos específicos, ao mesmo tempo em que indicando modalidades específicas da invenção, são determinados através de ilustração somente, uma vez que
5 várias alterações e modificações dentro do espírito e escopo da invenção serão aparentes a aquele versado na técnica desta descrição detalhada.

Breve Descrição dos Desenhos

Os desenhos seguintes fazem parte da especificação presente e são incluídos para demonstrar certos aspectos adicionais da presente invenção. A invenção pode ser melhor
10 entendida através de referência a um ou mais destes desenhos em combinação com a descrição detalhada de modalidades específicas apresentadas aqui.

FIGURA 1. Síntese de N4-DG.

FIGURA 2. *In vitro* captação celular de ^{99m}Tc -N4-DG (Ciclam) em células 231 de câncer de mama. 50,000 células/cavidades foram revestidas e permitidas para obter
15 confluência 70-80%. Os traçadores foram administrados em 4 μCi /cavidades e incubado às 37°C durante 1-3 hrs. As células foram então colhidas e radioatividade foi calculada e quantificada.

FIGURA 3. A captação celular de ^{68}Ga -N4-DG2 (ciclam) em células de câncer do pulmão humano. A captação celular *In vitro* empregando células A549 mostra captação
20 aumentada de ^{68}Ga -N4-DG considerando que ^{68}Ga -N4 mostra captação pobre.

FIGURAS 4A-C. FIGURA 4A, a captação Celular de ^{68}Ga -N4-DG2 (ciclam) em células de tumor mamárias de rato. A captação celular *in vitro* empregando células 13762 mostra captação aumentada de ^{68}Ga -N4-DG considerando que ^{68}Ga -N4 mostra captação
25 pobre. FIGURA 4B, estudo de captação Celular de ^{99m}Tc -N4-DG (ciclal). 50,000 células/cavidades foram revestidas e permitidas para obter confluência 70-80%. Os traçadores foram administrados os investigadores às 4 μCi /cavidades e incubada às 37°C durante 0,5-2 hrs. As células foram então colhidas e radioatividade foi calculada e quantificada. FIGURA 4C, o estudo *in vitro* estude de N4 rotulado por ^{99m}Tc , Biotina, compostos de AMT, e DOTA em células 13762 linhagem de câncer de mama. 50,000
30 células/cavidades foram revestidas e permitidas para obter confluência 70-80%. Os traçadores foram administrados às 4 μCi /cavidades e incubado às 37°C durante 0,5-1,5 hrs.

FIGURAS 5A-B. FIGURA 5A, ^{68}Ga -N4-DG vise-versa ^{18}F -FDG (μPET). Uma distribuição padrão similar foi observada entre ^{68}Ga -N4-DG (ciclam) e ^{18}F -FDG. FIGURA 5B, μPET Imagens de ^{68}Ga -N4. Ratos transportando tumores mamários injetado com 400 μCi
35 ^{68}Ga -N4. As imagens selecionadas foram mostradas durante 2 horas de pós-injeção.

FIGURA 6. Imagem de 10, 60, e 120 Minutos de ^{99m}Tc -N4-DG (ciclam) em ratos com e sem tumor. 10, 60, e 120 minutos cintigrafia plana de ^{99m}Tc -N4-DG em ratos com e

sem tumor (linhagem de célula de tumor de mama) após 300 mCi/rato, injeção i.v., calculo de 500,000 adquirido para demonstrar visualização de tumor. As relações de tumor a não tumor são mostrados. T=tumor e M=músculo.

5 FIGURA 7. Comparação de 10, 60, e 120 minutos de imagem de $^{99m}\text{Tc-N4-DG}$ (ciclâm) & $^{99m}\text{Tc-EC-DG}$ de ratos transportando de linhagem de célula de tumor de mama. Cintigrafia plana de 60, e 120 minutos de $^{99m}\text{Tc-N4-DG}$ & $^{99m}\text{Tc-EC-DG}$ comparação em ratos transportando de linhagem de célula de tumor de mama. (300 mCi/rato, injeção i.v., calculo de 500,000 adquirido). As relações de tumor a não tumor são mostrados. T=tumor e M=músculo.

10 FIGURA 8. As relações de densidade calculam tumor a músculo de imagem de $^{99m}\text{Tc-N4-DG}$ (ciclâm) com e sem rato transportado de linhagem de célula de câncer de mama. As relações de tumor a músculo aumentado foram observadas com $^{99m}\text{Tc-N4-DG}$.

15 FIGURA 9. Comparação de imagem (ciclâm) de $^{99m}\text{Tc-N4}$ & $^{99m}\text{Tc-N4-AMT}$ em coelho imediato, e 1 hr, e 3 hr após injeção. Cintigrafia plana de $^{99m}\text{Tc-N4}$ & $^{99m}\text{Tc-N4-AMT}$ em coelhos transportador de tumor VX2 (1 mCi/coelho, injeção i.v.) para comparar visualização de tumor. As relações de tumor/músculo aumentadas em grupos $^{99m}\text{Tc-N4-AMT}$.

FIGURA 10. Imagem de PET micro ^{68}Ga . Os ratos transportadores de tumores mamários injetados com 400 μCi $^{68}\text{Ga-N4-AMT}$. Imagens de corpo total mostram aquele tumor (pata direita) deve ser imaginado a 2 horas de pós-injeção.

Descrição das Modalidades Ilustrativas

No campo da medicina nuclear, certas condições patológicas são localizadas, ou sua extensão é avaliada, detectando-se a distribuição de quantidades pequenas de compostos traçadores rotulado de radioativamente administrado interiormente (chamado de radiotraçadores ou radiofarmacêuticos). Os métodos para detectar este radiofarmacêuticos são conhecidos geralmente como imagem ou métodos de radioimagem.

Definições

Um grupo "alquila" se refere a um hidrocarboneto alifático saturado, incluindo cadeia linear, cadeia ramificada, e grupos alquila cíclicos. Os grupos alquila pode 30 compreende qualquer combinação de sub-unidades acíclico e cíclico. Além disso, o termo "alquila" como empregado aqui expressamente inclui grupos saturados bem como grupos não saturados. Os grupos não saturados contêm um ou mais (por exemplo, um, dois, ou três), ligação dupla e/ou ligação tripla. Preferivelmente, a alquila é saturada. O termo "alquila" inclui grupos alquila substituída e não substituída. Quando substituído, o grupo 35 substituído pode ser hidroxila, ciano, alcóxi, =O, =S, NO_2 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, amino, ou SH. Preferivelmente, o grupo alquila tem 1 a 12 carbonos. Mais preferivelmente, é uma alquila

inferior de 1 a 7 carbonos, mais preferivelmente 2 a 4 carbonos, mais preferivelmente selecionados do grupo consistindo em de $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ e $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

A palavra “conjugada” e “conjugar” são definidos aqui como ligação quimicamente dentro da mesma molécula. Por exemplo, dois ou mais moléculas e/ou átomos podem ser conjugados junto através de uma ligação covalente, formando uma molécula única. As duas moléculas podem ser conjugadas um ao outro através de uma conexão direta (por exemplo, onde os compostos são ligados através de uma ligação covalente) ou os compostos podem ser conjugados através de uma conexão indireta (por exemplo, onde os dois compostos são ligações covalentemente a um ou mais ligadores, formando uma molécula única). Em outros exemplos, um átomo de metal pode ser conjugado a uma molécula através de uma interação de quelação.

O termo “derivado de N4” é definido como um composto de N4 que foi conjugado a pelo menos uma outra molécula ou átomo. Em certas modalidades o derivado compreende um composto de N4 que tem um quelado de átomo a isto. O derivado de N4 pode compreender um composto de N4 que é conjugada a um ligando de alvejamento (por exemplo, através de uma ligação covalente) e/ou um ligador (por exemplo, através de uma ligação covalente) e/ou um quelato de metal (por exemplo, através de uma interação de quelação).

Como empregado aqui o termo “radionuclídeo” é definido como um nuclídeo de radioativo (uma espécie de átomo capaz de existir para um tempo de vida mensurável e distinta pela carga, massa, número, e estado de quantidade do núcleo) o qual, em modalidades específicas, desintegram com emissão de radiação corpuscular ou eletromagnética. O termo pode ser empregado alternadamente com o termo “radioisótopo”.

O termo “o agente terapêutico” como empregado aqui é definido como um agente que fornece tratamento para uma doença ou condição médica. O agente em uma modalidade específica melhora pelo menos um sintoma ou parâmetro da doença ou condição médica. Por exemplo, em terapia de tumor, o agente terapêutico reduz o tamanho do tumor, inibi ou previne o desenvolvimento ou metástase do tumor, ou elimina o tumor. Os exemplos incluem uma droga, tal como uma droga de anti-câncer, uma composição de terapia de gene, um radionuclídeo, um hormônio, um nutriceutical, ou uma combinação destes.

O termo “tumor” como empregado aqui é definido como um desenvolvimento descontrolado e progressivo de células em um tecido. Um técnico versado esta ciente que outros sinônimos dos termos existem, tal como neoplasma ou malignidade. Em uma modalidade específica, o tumor é um tumor sólido. Em outras modalidades específicas, o tumor deriva, ou principalmente ou como uma forma metastática, de cânceres tal como do

fígado, próstata, pâncreas, cabeça e pescoço, mama, cérebro, cólon, adenóide, oral, pele, pulmão, testes, ovários, cerviz, endométrio, bexiga, estômago, e epitélio.

O termo "droga" como empregado aqui é definido como um composto que auxiliar no tratamento de doença ou condição médica ou o qual controla ou melhora qualquer
5 condição fisiológica ou patológica associada com a doença ou condição médica.

O termo "droga de anti-câncer" como empregado aqui é definido como uma droga para o tratamento de câncer, tal como para um tumor sólido. A droga de anti-câncer preferivelmente reduz o tamanho do tumor, inibe ou previne o desenvolvimento ou metástase do tumor, e/ou elimina o tumor. Os termos "droga de anti-câncer", "droga de anti-
10 câncer", e "composto de anti-câncer" são empregados alternadamente aqui.

Como empregado aqui a especificação, "um" ou "uma" pode significar um ou mais. Como empregado aqui na reivindicação, quando empregado junto com a palavra "compreendendo", as palavras "um" ou "uma" pode significar um ou mais do que um. Como empregado aqui "outro" pode significar pelo menos um segundo ou mais.

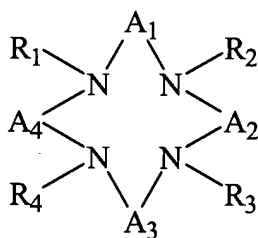
15 II. Composto de N4 E Derivados

A presente invenção fornece um método pelo qual compostos de N4, que são tipicamente quelantes de hidrofóbico, pode ser conjugado a moléculas hidrofóbicas para produzir compostos novos que podem ser empregados para propósitos incluindo imagem e radioterapia. Certos compostos de N4 podem ser obtidos de fonte comercial tal como
20 Sigma chemical company (St. Louis, MO) e Aldrich Chemical company (Milwaukee, WI). A Patente U.S. 5,880,281 descreve um método para produzir certos compostos de N4.

Os compostos de N4 são definidos aqui como tendo a estrutura:

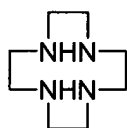
Onde A₁, A₂, A₃, e A₄ são alquila; e

Onde R₁, R₂, R₃, e R₄ são hidrogênio. Os vários compostos de N4 são mostrados



25 abaixo.

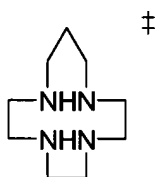
Estruturas de compostos de N4



1) Número de Registro: 294-90-6

Índice Nome CA: 1,4,7,10-Tetraazaciclododecano (6Cl,8Cl,9Cl)

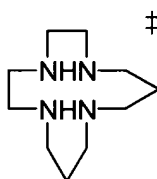
Outros Nomes: Ciclen; NSC 629374; Tetraaza-12-coroa-4



2) Número de Registro: 295-14-7

Índice de Nome CA: 1,4,7,10-Tetraazaciclotridecano (6CI,8CI,9CI)

Outros Nomes: Ciclam 13

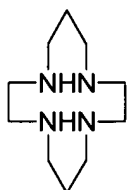


5

3) Número de Registro: 52877-36-8

Índice de Nome CA: 1,4,7,11-Tetraazaciclotetradecano (9CI)

Outros Nomes: Isociclam

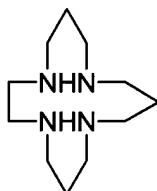


4) Número de Registro: 295-37-4

Índice de Nome CA: 1,4,8,11-Tetraazaciclotetradecano (6CI,7CI,8CI,9CI)

10

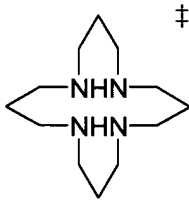
Outros Nomes: Ciclam; JM 1498; NSC 180811



5) Número de Registro: 15439-16-4

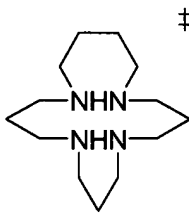
Índice de Nome CA: 1,4,8,12-Tetraazaciclopentadecano (8CI,9CI)

Outros Nomes: Ciclal



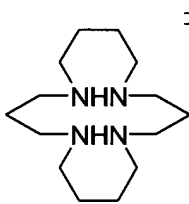
6) Número de Registro: 24772-41-6

Índice de Nome CA: 1,5,9,13-Tetraazaciclohexadecano (8Cl,9Cl)



7) Número de Registro: 43031-32-9

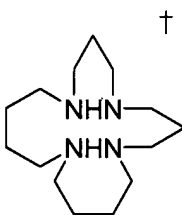
Índice de Nome CA: 1,5,9,13-Tetraazacicloheptadecano (9Cl)



5

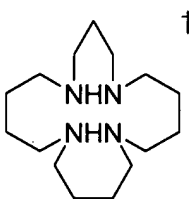
8) Número de Registro: 68966-28-9

Índice de Nome CA: 1,5,10,14-Tetraazaciclooctadecano (9Cl)



9) Composto não Existente

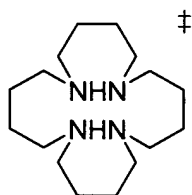
Nome: 1,5,9,14-Tetraazaciclooctadecano



10) Composto não Existente

Nome: 1,5,10,15-Tetraazacyclononadecano

10



11) Número de Registro: 3713-77-7

Índice de Nome CA: 1,6,11,16-Tetraazacicloeicosana (8Cl,9Cl)

†: composto não existente

‡: disponível Não comercialmente

5 Os compostos de N4 podem ser empregados como quelantes. Por exemplo, ciclam e outros compostos de N4 foram testados para sua capacidade para aliviar envenenando cádmio agudo (Srivastava e outros, 1996). A Patente U.S. 4,141,654 descreve certos compostos com similaridade estrutural para compostos de N4 que podem ser empregados a íons de actínio de quelato. A Patente U.S. 5,648,063 descreve compostos com similaridade estrutural para compostos de N4 que pode íons de metal de quelato e pode também ser empregado em certos procedimentos diagnósticos de NMR. A Patente U.S. 6,071,490 utiliza um ciclen modificado para imagem de PET. A Patente U.S. 6,613,305 descreve Vitamina B₁₂ ligada a vários compostos de N4.

A. Ligandos de alvejamento

15 Na presente invenção, é geralmente preferível para conjugar uma porção de alvejamento (por exemplo, uma droga de anti-câncer hidrofóbica) para o composto de N4; entretanto, em certas modalidades um composto de N4 que não é conjugada a uma porção de alvejamento pode ser empregado para imagem e terapia. Uma porção de alvejamento pode ser conjugada à composto de N4 através de vários métodos. Um método é para sintetizar um haleto (por exemplo, iodado) porção de alvejamento. Por exemplo, o grupo de hidróxi de uma porção de alvejamento (por exemplo, uma molécula hidrofóbica) pode ser condensado a um grupo de tosila-, mesila-, triflato ou haleto (por exemplo, iodo). A condição de reação é tipicamente desempenhada em um solvente orgânico (dimetilformamida, DMF). Em certas modalidades da presente invenção o produto final é solúvel em água após formação de sal de hidrocloreto. Alternativamente, outro método para conjugar composto de N4 a uma porção de alvejamento é para sintetizar um sulfonato (por exemplo, tosila - mesila ou triflato) porção de alvejamento. Di-, tri- ou todos os substitutos no composto de N4 podem ser preparados reagindo-se este iodado ou agentes de alvejamento de sulfonato. Para mono-substituinte, uma proteção seletiva de grupos de nitrogênio é necessária. Os ligandos de alvejamento que podem ser conjugados com um composto de N4 incluem aminoácidos (por exemplo, tirosina, serina), derivados de aminoácido (por exemplo, alfametiltirosina), tamoxifeno, estrona, e manose de tetra-acetato.

Outros ligandos podem também ser conjugados à composto de N4. Em geral, os ligandos para uso junto com a presente invenção ou possuirá ou um haleto ou um grupo de hidróxi que são capazes para reagir com e ligado covalentemente à composto de N4 em qualquer um ou ambos braços ácidos. Os ligandos contemplados para uso na presente invenção inclui, porém não são limitados a, ligandos de angiogênese/antiangiogênese, inibidores de topoisomerase de DNA, marcadores de glicólise, ligandos de antimetabólito, ligandos de apoptose/hipoxia, intercaladores de DNA, marcadores de receptor, peptídeos, nucleotídeos, antimicrobianos tal como antibióticos ou antifúngicos, ligandos de órgão específico e açúcares, e agentes que mímico de glicose.

É contemplado que virtualmente qualquer que ligando de alvejamento que é conhecido, ou pode ser descrito subsequente, que possui um grupo de hidróxi ou um haleto, ou alternativamente pode ter um grupo de hidróxi ou haleto introduzido em sua estrutura (por exemplo, pela adição de uma cadeia lateral, ou ligando-se um haleto a um grupo fenol no ligando de alvejamento), pode ser empregado com a presente invenção. Em certas modalidades, um ligando de alvejamento pode ser conjugado diretamente a um composto de N4 (por exemplo, através de uma ligação covalente entre o ligando de alvejamento e o composto de N4), ou um ligando de alvejamento pode ser conjugado indiretamente a um composto de N4 através de um ligador. É previsto que ligandos de alvejamento que tem previamente sido conjugado a outro (composto de não N4) quelante, tal como EC, pode ser conjugado a composto de N4 da presente invenção e empregado para propósitos terapêuticos; em certos exemplos, pode ser requerido para modificar o ligando de alvejamento (por exemplo, adicionar uma cadeia lateral que contém uma hidroxila ou um haleto) em ordem para ligação covalentemente o ligando de alvejamento à composto de N4. Por exemplo, a ligação covalente de ligandos com compostos de EC são tipicamente desempenho em água, e em certos exemplos pode ser preferido a ligação covalentemente um ligando de alvejamento com um composto de N4 utilizando-se uma reação em um solvente orgânico; nestes exemplos, um ligando de alvejamento que pode ser ligação covalentemente a EC através de uma reação em água pode ser modificado (por exemplo, um grupo de haleto ou hidróxi pode ser apresentado à estrutura) para permitir o ligando de alvejamento a ser ligação covalentemente a um composto de N4 através de uma reação em um solvente orgânico.

Os derivados de N4 podem ser empregados a tumores alvo (por exemplo, canceroso, pré-canceroso, benigno), angiogênese de tumor, hipoxia, deficiência de apoptose, receptores de doença (por exemplo, receptores de células que são indicativos de câncer), series de reações funcionais de doença (por exemplo, uma series de reações metabólicas que foi alterado por um estado de doença), e ciclos de células doentes.

Adicionalmente, os derivados de N4 podem ser empregados para a avaliação de uma efetividade de agente farmacêutico nestes processos bioquímicos.

Os derivativos de N4 podem também ser empregados como uma ferramenta diagnóstica para predizer respostas a certos tipos de tratamento. Por exemplo, um derivado de N4 que compreende tamoxifeno (um ligando de alvejamento de receptor de estrogênio) pode ser empregado a imagem de tumores cancerosos; neste exemplo, a imagem pode fornecer informação importante acerca da doença tal como o qual grau as células cancerosas expressam o receptor de estrogênio que pode ser empregado para predizer como a doença responderá os tratamentos que células alvo expressam o receptor de estrogênio (por exemplo, quando é identificado que expressam níveis elevados seletivamente de tumores canceroso de receptor de estrogênio, esta informação indica que as células cancerosas responderá provável a doses terapêuticas de agentes de anti-câncer que expressam células alvo o receptor de estrogênio). Este método é referido como "imagem guiada de terapia".

Uma vantagem de conjugar um composto de N4 com um ligandos de alvejamento de tecido é que as propriedades de ligação específica do ligando de alvejamento de tecido podem concentrar o sinal radioativo sob a área de interesse. É previsto que derivado de N4 empregado para terapia e/ou imagem pode compreender um conjugado de composto de N4 a um ligandos de alvejamento designado para tumores cancerosos de alvejamento, tumores pré-cancerosos, receptores de doença, tecidos de hipóxico (hipoxia), series de reações de apoptose, ciclos de célula doente, e/ou series de reações funcionais de doença. Os derivados de N4 podem também ser empregados para avaliar a efetividade de agente farmacêutico em vários metabólico e/ou series de reações bioquímicas ou reações individuais. Os exemplos de certo ligandos de alvejamento que pode ser empregado a presente invenção pode ser encontrado na Tabela 1. Em certas modalidades, uma droga de anti-câncer pode ser empregada como um ligando de alvejamento. As drogas de anti-câncer são bem conhecidas na técnica (por exemplo, Connors,1996). A Tabela 2 na Patente U.S. 6,691,724 listas vários exemplos de drogas de anti-câncer que pode ser empregada como ligandos de alvejamento em várias modalidades da presente invenção.

Tabela 1

Alvejamento para Derivado de N4	Exemplos de Ligandos de alvejamento
Angiogênese de Tumor	Celecoxibe, C225, angiostatina,
Receptor de doença	Tamoxifeno, α - β tirosina, tirosina, metiltirosina alfa, hormônio luteinizante, transferrina, somatostatina, andrógeno, estrogênio, estrona, progesterona, manose de tetra-acetato,
Ciclo de Célula doente	adenosina, penciclovir,
Avaliação de Agente farmacêutico	carnitina, puromicina,

Alvejamento de Apoptose	Anticorpo de monoclonal TRAIL, substrato de caspase-3, Bcl do membro familiar
-------------------------	---

1. Alvejamento de Angiogênese de Tumor

Ao longo deste pedido, “alvejamento de angiogênese de tumor” se refere ao uso de um agente para ligar a neovascularização de tumor e células de tumor. Os agentes são empregados para este propósito são conhecidos aquele de experiência ordinária na técnica para uso em desempenho de várias medição de tumor, incluindo medição do tamanho de um tumor de leito vascular, e medição de volume do tumor. Algumas destas ligações de agentes à parede vascular. Aquele de experiência ordinária na técnica deve ser familiar com os agentes que estão disponíveis para uso para este propósito. Um ligando de alvejamento de angiogênese de tumor é um ligando que é empregado para o propósito de alvejamento de angiogênese de tumor como definido acima. Os exemplos de ligandos de alvejamento de angiogênese de tumor incluem celecoxibe, C225, herceptina, angiostatina, e talidomida, que foram desenvolvidos para a avaliação de processo bioquímico em angiogênese.

Em certas modalidades, um ligando de alvejamento de tumor pode associar com tecidos de tumor alvejando-se a hipoxia associada com células de tumor. Os exemplos de ligandos de alvejamento de tumor que tecidos de hipóxico alvo incluem nitroimidazol e metronidazol, e este ligandos pode também ser empregado ao alvo outros tecidos de hipóxico que são hipóxico devido a uma razão diferente de câncer (por exemplo, acidente vascular cerebral).

2. Alvejamento de Apoptose de Tumor

“Alvejamento de apoptose de tumor” se refere ao uso de um agente para ligar a uma célula que está sofrendo apoptose ou está em risco de sofrer apoptose. Estes agentes são geralmente empregados para fornece um indicador da extensão ou risco de apoptose, ou morte de célula programada, em uma população de células, tal como um tumor. Aquele de experiência ordinária na técnica deve familiarizar com agentes que são empregados para este propósito. Certos exemplos de agentes de alvejamento de apoptose são mostrados na Tabela 1. Um “ligando de alvejamento de apoptose de tumor” é um ligando que é capaz de desempenha “alvejamento de apoptose de tumor” como definido neste parágrafo. Os exemplos de um ligando de apoptose de tumor incluem um TRAIL (apoptose relacionado a TNF que induzindo ligando) anticorpo de monoclonal. TRAIL é um membro do ligando de fator de necrose de tumor da família que rapidamente induz apoptose em uma variedade de linhagem de células transformadas. Outros exemplos de ligandos de alvejamento de apoptose de tumor incluem um substrato de caspase-3, tal como peptídeo ou polipeptídeo que inclui o ácido aspártico da seqüência de 4 aminoácido-ácido glutâmico-valina-ácido aspártico.

A pesquisa significativa esta voltada a criação e avaliação de compostos novos que afetam apoptose, tal como restabelecer sensibilidade de apoptose a células de câncer (o Reed, 2003). É previsto que a presente invenção pode ser empregada para despachar a eficácia e/ou avaliação de composto de alvejamento de apoptose de tumor descreve subseqüentemente e/ou conhecido.

3. Alvejamento de Receptor de Doença

Em "alvejamento de receptor de doença", certos de agente são explorados para sua capacidade para ligar a certos receptores celulares que são super-expresso em estados de doença, tal como câncer. Os exemplos de tais receptores que são alvejados incluem receptores de estrogênio, transportadores de aminoácido, receptores de andrógeno, receptores pituitários, receptores de transferrina, receptores de progesterona, e transportadores de glicose. Os exemplos de agentes que podem ser aplicados em alvejamento de receptor de doença são mostrados na Tabela 1. Os ligandos de alvejamento de receptor de receptor (por exemplo, pentetrotídeo, octreotídeo, transferrina, e peptídeo pituitário) ligado aos receptores de células, alguns dos quais são super-expresso em certas células.

Alvo de estrogênio, estrona, e tamoxifeno o receptor de estrogênio. Os receptores de estrogênio são super-expressos em certos tipos de câncer, e derivados de N4 que compreende um ligando de alvejamento de receptor de estrogênio pode ser empregado em certas modalidades para tumores de imagem. A expressão de receptores de estrogênio é também alterada nas doenças de osteoporose e endometriose. É antecipado que um derivado de N4 compreendendo um ligando de alvejamento de receptor de estrogênio pode ser empregado a imagem outras doenças tal como osteoporose e endometriose.

Os transportadores de glicose são super-expresso em várias células doentes como certas células cancerosas. Manose de Tetra-acetato, desoxiglicose, certo polissacarídeos (por exemplo, neomicina, canamicina, tobramicina), e monossacarídeos (por exemplo, glicosamina) também ligados ao transportador de glicose e pode ser empregado como ligandos de alvejamento de receptor de doença. Desde que este ligandos não são imunogênicos e são clareados rapidamente do plasma, imagem de receptor deve parece ser mais promissor comparado a imagem de anticorpo.

Similarmente, os transportadores de aminoácido são também super-expresso em várias células doentes tal como certas células cancerosas. Os derivados de aminoácidos e/ou aminoácido (por exemplo, serina, tirosina, metiltirosina alfa) pode ser empregado como ligandos de alvejamento de receptor de doença.

Os ligandos de alvejamento de receptor adicional estão disponíveis e pode ser conjugado aos compostos de N4.

Outros exemplos de ligandos de alvejamento de receptor de doença incluem hormônio de luteinizante e transferrina. Ácido fólico, folato, **tomudex**, e metotrexato são exemplos de ligandos de alvejamento de receptor de doença que liga receptores de folato.

“Alvejamento de tumor” se refere à capacidade de um composto para associar preferencialmente com tumores (por exemplo, canceroso, pré-canceroso, e/ou benigno). Um “ligando de alvejamento de tumor” se refere a um composto a qual preferencialmente liga a ou associam com tecidos de tumor, como comparado aos tecidos não tumor. Ligandos (por exemplo, moléculas pequenas ou anticorpos) o qual preferencialmente tumores alvo são bem conhecidos na técnica, e é antecipado que ligandos de alvejamento de tumor que são atualmente conhecidos, ou que pode ser descrito subsequente, pode ser empregado com a presente invenção.

4. Alvejamento de Ciclo de Célula doente

O alvejamento de ciclo de célula doente se refere ao alvejamento de agentes que são super-regulado em células proliferante. Os compostos empregados para este propósito podem ser empregados para medir vários parâmetros em células, tal como teor de DNA de célula de tumor.

Certo ligandos de alvejamento de ciclo de célula doente são análogos de nucleosídeo. Por exemplo, nucleosídeo de pirimidina (por exemplo, 2'-fluoro-2'-desoxi-5-iodo-1-β-D-arabinofuranosiluracil [FIAU], 2'-fluoro-2'-desoxi-5-iodo-1-β-D-ribofuranosil-uracil [FIRU], 2'-fluoro-2'-5-metil-1-β-D-arabinofuranosiluracil [FMAU], 2'-fluoro-2'-desoxi-5-iodovinil-1-β-D-ribofuranosiluracil [IVFRU]) e acicloguanosine: 9-[(2-hidróxi-1-(hidroximetil)etóxi)metil]guanina (GCV) e 9-[4-hidróxi-3-(hidróxi-metil)butil]guanina (PCV) (Tjuvajev e outros, 2002; Gambhir e outros, 1998; Gambhir e outros, 1999) e outros análogos de acicloguanosine de ¹⁸F-rotulado, tal como 8-fluoro-9-[(2-hidróxi-1-(hidroximetil)etóxi)metil]guanina (FGCV) (Gambhir e outros, 1999; Namavari e outros, 2000), 8-fluoro-9-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)butil]guanina (FPCV) (Gambhir e outros, 2000; Iyer e outros, 2001), 9-[3-fluoro-1-hidróxi-2-propóxi metil]guanina (FHPG) (Alauddin e outros, 1996; Alauddin e outros, 1999), e 9-[4-fluoro-3-(hidroximetil)butil]guanina (FHBG) (Alauddin e Conti, 1998; Yaghoubi e outros, 2001) foi desenvolvido como substratos de repórter para imagem do tipo selvagem e mutante (Gambhir e outros, 2000) expressão de HSV1-tk. Um ou experiência ordinária na técnica estar familiarizada com estes e outros agentes que são empregados para alvejamento de ciclo de célula doente.

Os exemplos de ligandos de alvejamento de doença incluem, por exemplo, adenosina e penciclovir. O FHBG análogo de nucleosídeo antiviral (um análogo penciclovir), outro ligando de alvejamento de doença que, tem para medida *in vivo* de proliferação de célula empregando PET (Alauddin e outros, 2001), e é antecipado que de alvejamento similar podem ser empregados com a presente invenção.

5. Doença para Alveamento de Hipoxia

O alveamento de hipoxia de célula doente se refere ao alveamento de agentes que são super-regulado em células de hipóxico. Os compostos empregados para este propósito podem ser empregados a medição de vários parâmetros em células, tal como hipoxia de célula de tumor, resistência ou teor residual.

Certos ligandos de alveamento de hipoxia de célula doente incluem 2- ou 5-nitroimidazol análogos. Por exemplo, misonidazol (2-nitroimidazol) e metronidazol (5-nitroimidazol) análogos.

6. Doença para Alveamento de Glicólise

O alveamento de glicólise de célula doente se refere ao alveamento de agentes que são super-regulado através de utilização de glicose em células. Os compostos empregados para este propósito podem ser empregados para medir vários parâmetros em células, tal como desenvolvimento de célula de tumor, graus de inflamação. Os ligandos de alveamento de glicólise de célula doente inclui glicose, galactose, manose e análogos de ribose.

B. Ligadores

Os grupos amino ou hidróxi não estão disponíveis (por exemplo, grupo funcional ácido), um ligando desejado ainda pode ser conjugado à composto de N4 (que pode ou não pode ser radiorrotulado) empregando os métodos da invenção adicionado-se um ligador, tal como etilenodiamina, propanol amino, dietilenotriamina, ácido aspártico, ácido poliaspártico, ácido glutâmico, ácido poliglutâmico, ou lisina. Por exemplo, Patente U.S. 6,737,247 descreve vários ligadores que pode ser empregado com a presente invenção e é desse modo incorporado por referência em sua totalidade sem retratação. A Patente U.S. 5,605,672 descreve vários "preferido de cadeia principal" que pode ser empregado como ligadores na presente invenção e desse modo incorporado por referência em sua totalidade. Em certas modalidades, um composto de N4 pode ser conjugado a um ligador, e o ligador é conjugado ao ligando de alveamento. Em outras modalidades mais do que um ligador pode ser empregado; por exemplo, um composto de N4 pode ser conjugado a um ligador, e o ligador é conjugado a um segundo ligador, onde o segundo ligador é conjugado ao ligando de alveamento. Em, certas modalidades, dois, três, quatro, ou mais ligadores que são conjugadas junto pode ser empregado para conjugar um composto de N4 e ligando de alveamento. Entretanto, é geralmente preferível para somente usar um único ligador para conjugar um composto de N4 e um ligando de alveamento.

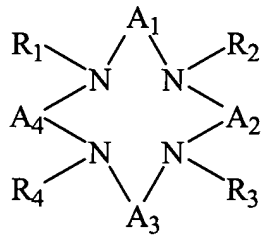
C. Derivado de N4

O termo "derivado de N4" é definido aqui como um composto de N4 que foi conjugado a pelo menos uma outra molécula ou átomo. Em certas modalidades o derivado compreende um composto de N4 que tem um quelado de átomo. O derivado de N4 pode

compreende um composto de N4 que é conjugado a um ligando de alvejamento (por exemplo, através de uma ligação covalente) e/ou um ligador (por exemplo, através de uma ligação covalente) e/ou um quelato de metal (por exemplo, através de uma interação de quelação).

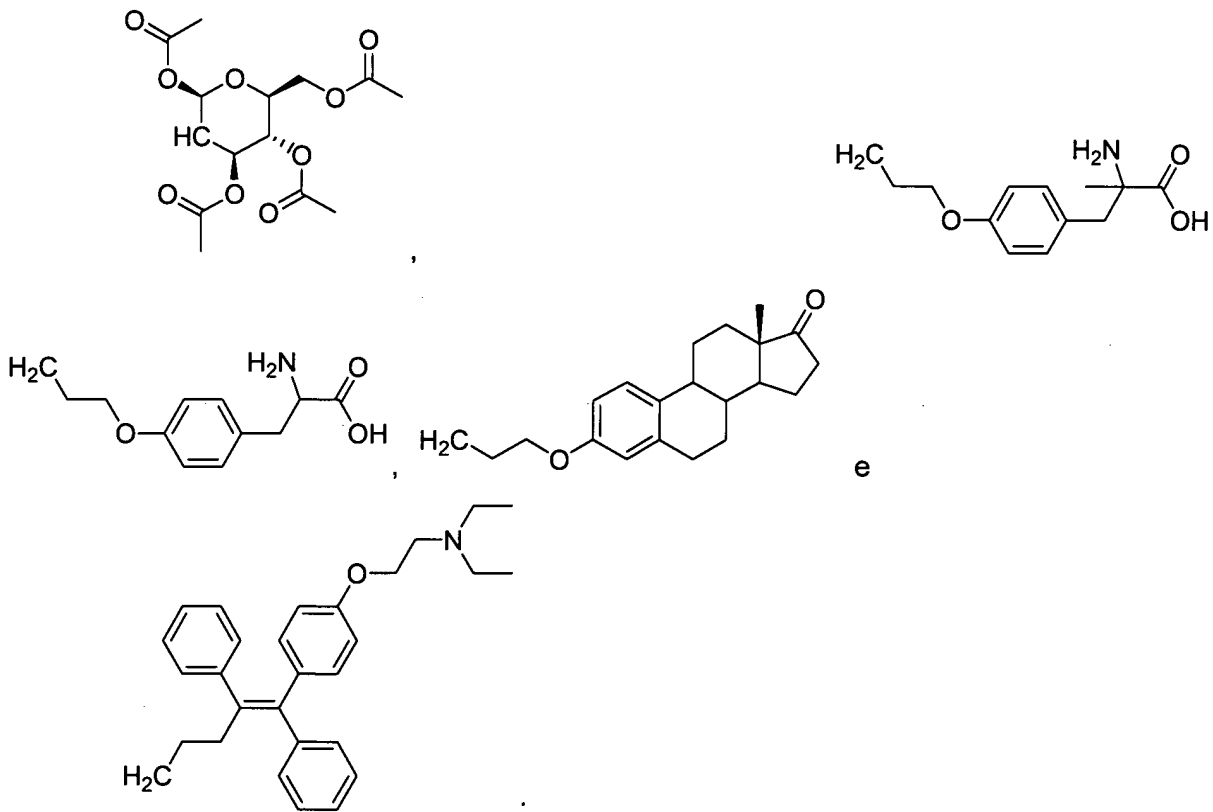
- 5 Certas modalidades da presente invenção se referem ao derivado de N4, métodos para produzir derivado de N4, e usos de derivado de N4. Em certas modalidades, um derivado de N4 é um composto tendo a fórmula:

onde A_1 , A_2 , A_3 , e A_4 , são alquila;

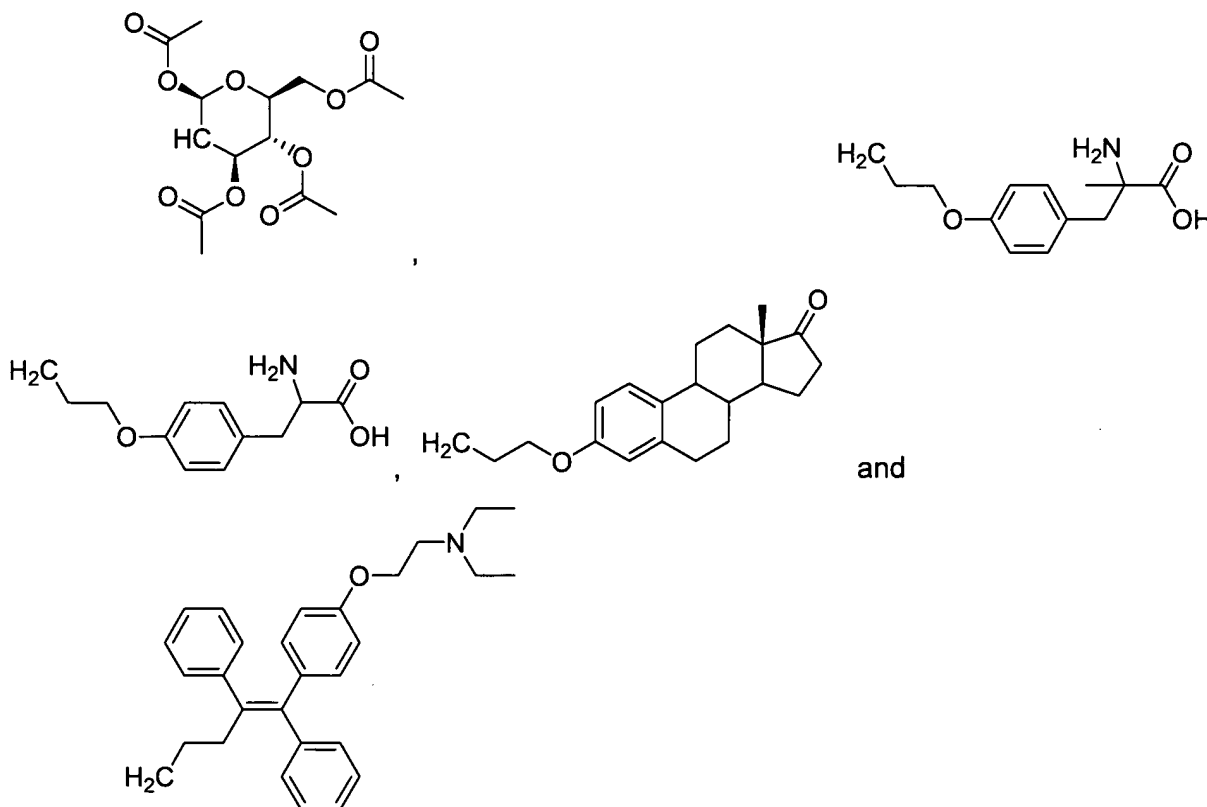


e R_1 , R_2 , e R_3 são cada independentemente selecionado do grupo consistindo em:

- 10 hidrogênio,



Onde R_4 é selecionado do grupo consistindo em:



O derivado de N4 pode ter um quelado de átomo de metal a este (isto é, o derivado de N4 pode ser rotulado com um radioisótopo). O átomo de metal pode ser radioativo ou não radioativo.

D. Rotulação de Radioisótopo

- 5 Para facilitar certas modalidades envolvendo, por exemplo, imagem ou o uso de um derivado de N4 como um quimioterapêutico, um radioisótopo pode ser quelado ao derivado de N4. Por exemplo, um derivado de N4 pode ser conjugado (preferivelmente quelado) para ^{99m}Tc , ^{188}Re , ^{186}Re , ^{183}Sm , ^{166}Ho , ^{90}Y , ^{89}Sr , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{111}In , ^{183}Gd , ^{59}Fe , ^{225}Ac , ^{212}Bi , ^{211}At , ^{45}Ti , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{67}Cu , ^{64}Cu ou ^{62}Cu .
- 10 Geralmente, acredita-se que virtualmente qualquer α , β -emissor, γ -emissor, pode ser empregado junto com a invenção. Preferido α emissores incluem bismuto-213, astatino-211, e rádio-223. Preferido β , γ -emissor, ^{166}Ho , ^{188}Re , ^{186}Re , ^{153}Sm , e ^{89}Sr . Preferido β -emissor incluem ^{90}Y e ^{225}Ac . Preferido γ -emissor incluem ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{64}Cu , ^{62}Cu e ^{111}In . Preferido α -emissor incluem ^{211}At e ^{212}Bi . É também previsto a qual substâncias para-
- 15 magnéticas, tal como Gd, Mn, Cu ou Fe podem ser quelado com derivado de N4 para uso junto com a presente invenção.
- Em radioimagem, o radiorrótulo é tipicamente um radionuclídeo de emissão de gama-irradiação e o radiotraçador é tipicamente localizado empregando uma câmara detectando gama-irradiação (este processo é freqüentemente referido como gama cintigrafia).
- 20 O sítio de imagem é detectable porque o radiotraçador é selecionado ou para localizar em um sítio patológico (chamado de contraste positivo) ou, alternativamente, o radiotraçador é

selecionado especificamente não para localizar em tais sítios patológicos (chamado de contraste negativo).

Uma variedade de radionuclídeos são conhecidas para ser útil para radioimagem e radioimunoterapia, incluindo $^{67}\text{Ga}/^{68}\text{Ga}$, $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In , ^{123}I , ^{125}I , ^{169}Yb ou $^{186}\text{Re}/^{188}\text{Re}$. Devido a características de imagem melhores e preço mais baixo, tentativa foi feita para substituir ou fornecer uma alternativa a ^{123}I , ^{131}I , ^{67}Ga e ^{111}In . Em compostos rotulados com compostos rotulados $^{99\text{m}}\text{Tc}$ correspondente quando possível. Devido a características físicas favoráveis bem como preço baixo extremamente (\$0,21/mCi), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ é preferido a radiofarmacêuticos de rotulação. Embora foi relatado que conjugado de DTPA-droga pode ser rotulado com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (Mathias e outros, 1997), DTPA porção de não quelato com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ como estavelmente como com ^{111}In (Goldsmith, 1997).

Vários fatores devem ser considerados para ótima radioimagem em humanos. Para maximizar a eficiência de detecção, um radionuclídeo que emite energia de gama na faixa de 100 a 200 keV é tipicamente preferido. Para minimizar a dose de radiação absorvida ao paciente, a meia-vida física do radionuclídeo deve ser tão curta quanto o procedimento de imagem permitirá. Para permitir exame a ser desempenhado em qualquer dia e a qualquer hora do dia, é vantajoso para ter uma fonte do radionuclídeo sempre disponível no sítio clínico. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ é freqüentemente um radionuclídeo preferido porque emite radiação gama a 140 keV, tem uma meia-vida física de 6 horas, e é prontamente disponível em local empregando um gerador de molibdênio-99/tecnécio-99m.

Em certas modalidades, o derivado de N4 pode ser rotulado (por exemplo, quelado) com ^{68}Ga para imagem de PET ou ^{188}Re (uma beta e emissor de gama) para terapia de radionuclídeo interna. Como declarado acima, $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{68}Ga e ^{188}Re pode ser obtido de geradores que são acessíveis e disponíveis. Quando quelado com metais nos radioativos (por exemplo, cobre, cobalto, platina, ferro, arsênico, rênio, germânio), o resfriado (não radioativo) derivado de N4 pode ser empregado como um agente quimioterapêutico metálico. Um aspecto da exclusividade desta tecnologia é para usar o mesmo precursores de sulfonato PET ou agentes iodados SPECT para reagir com um composto de N4 que é um quelante. O produto final pode então ser quelado com metais que é fácil, mais acessíveis, e mais disponíveis.

Tecnécio tem vários estados de oxidação: +1, +2, +4, +5, +6 e +7. Quando estiver no estado de oxidação +1, é chamado de Tc MIBI. Tc MIBI é tipicamente produzido com uma reação de calor (Seabold e outros 1999). Para certas modalidades da presente invenção envolvendo TC quelante para um composto de N4 ou um derivado de N4, é tipicamente preferível que Tc esteja no estado de oxidação +4. Este estado de oxidação é ideal para formar o quelato com um composto de N4 ou um derivado de N4. Desse modo, formando um complexo de tecnécio radioativo com a droga conjugada da invenção, o

complexo de tecnécio, preferivelmente um sal de ^{99m}Tc pertechnetate, é tipicamente reagido com a droga conjugada da invenção na presença de um agente redutor.

O preferido agente redutor para uso na presente invenção é íon estanoso na forma de cloreto estanoso (SnCl_2) para reduzir o Tc a seu estado de oxidação +4. Entretanto, é contemplado que outros agentes redutor, tal como íon de ditionato ou íon ferroso pode ser útil junto com a presente invenção. Também é contemplado que o agente redutor pode ser um agente redutor de fase sólida. A quantidade de agente redutor pode ser importante como é necessário para evitar a formação de um colóide. É preferivelmente, por exemplo, para uso de cerca de 10 a cerca de 100 μg SnCl_2 por cerca de 100 a cerca de 300 mCi de Tc pertechnetate. A maioria da quantidade preferida é cerca de 0,1 mg SnCl_2 para cerca de 200 mCi de Tc de pertechnetate e cerca de 2 ml de salina.

Além disso, para tumores de imagem com derivado de N4 rotulados com radionuclídeos, é previsto que estes compostos podem também ser empregados para imagem de tecido relacionado a outras doenças, bem como diagnósticos se referindo ao câncer e outras doenças. Por exemplo, é contemplado que os derivados de N4 rotulado com radionuclídeos da invenção podem ser úteis a imagem tumores, porém também outras condições de tecido específicos, tal como infecção, tecido de hipóxico (acidente vascular cerebral), infarto miocárdio, células apoptótica, a doença de Alzheimer e endometriose. Uma vantagem de imagem empregando um derivado de N4 que compreende um composto de N4 de radiorrotulado que é conjugado a um ligando de alvejamento de tecido é que as propriedades de ligação específicas do ligando de alvejamento de tecido concentrado do sinal radioativo sob a área de interesse.

E. Kit para preparar derivado de N4 de radiorrotulado

Os complexos e meios para prepara tal complexo pode ser fornecido em uma forma de kit que tipicamente inclui um frasco lacrado contendo uma quantidade predeterminada de um derivado de N4 da invenção e uma quantidade suficiente de agente redutor para rotulação o conjugado com um radionuclídeo. Em algumas modalidades da presente invenção, o kit inclui um radionuclídeo. Em certas modalidades adicionais, o radionuclídeo é ^{99m}Tc . O kit pode também conter materiais de suplemento farmacêuticos convencionais tal como, por exemplo, sais farmacêuticamente aceitáveis para ajustar a pressão osmótica, tampões, preservativos, antioxidantes, e outros.

Em certas modalidades, um quelante de transição e antioxidante são incluídos na composição para prevenir oxidação do derivado de N4. Em certas modalidades, o antioxidante é vitamina C (ácido ascórbico). Entretanto, é contemplado que qualquer outro antioxidante conhecido aquele de experiência ordinária na técnica, tal como tocoferol, piridoxina, tiamina, ou rutina, pode também ser empregado. Os exemplos de quelantes de transição para uso na presente invenção incluem, porém não são limitados a, glicoeptonato,

gliconato, glucarate, citrato, e tartarato. Os componentes do kit podem ser em formas líquida, congelada ou seca. Em certas modalidades, kit de componentes pode ser fornecido em forma de liofilizado.

Usos para Derivados de N4

5 Os derivados N4 da invenção pode também ser empregado para propósitos de prognóstico. É previsto que derivados de N4 podem ser administrados a um paciente tendo um tumor. É previsto que o uso de um derivado de N4 radiorrotulado como uma estratégia de rotulação pode ser efetivo com ligandos designado para receptores de doença de alvejamento, marcadores de hipoxia, falha de apoptose, ciclos de célula doente, series de reações de doença funcionais, e avaliação de efetividade de agentes farmacêutica destes processos bioquímicos. A imagem pode ser desempenhada para determinar a efetividade do derivado de N4 contra o problema específico do paciente relativo aos receptores de doença, marcadores de hipoxia, falha de apoptose, ciclos de célula doente, series de reações de doença funcionais, e avaliação da efetividade de agente farmacêutico nestes processos bioquímicos. Empregando estes métodos de metodologia podem rapidamente determinar que o derivado de N4 será muito efetivo ao paciente e designará a terapia correspondente ou modo de tratamento. Estas vantagens significantes do processo de metodologia sob métodos envolvendo primeiro selecionado uma droga e administrando um círculo de quimioterapia, que pode envolver meses do tempo do paciente a um custo financeiro e físico substancial antes da efetividade do agente quimioterapêutico de câncer pode ser determinado.

A presente invenção pode também ser empregada para monitorar o progresso de pacientes anteriores que têm tratamento de radiação ou quimioterapia sofrendo bem sucedidamente para determinar se câncer ter permanecido em remissão ou é metastasendo. As pessoas com uma história de câncer na família ou tem diagnosticado com um gene associado com câncer pode sofrer monitorando por profissionais de saúde empregando a metodologia da invenção atual. Os métodos e os agentes farmacêuticos da invenção atual podem também ser empregados por um profissional de saúde para monitorar se câncer tem iniciado a desenvolver em uma pessoa com fatores de risco de câncer, tal como exposição ambiental para carcinógenos.

IV. Avaliação de Droga

Certos ligandos com base em droga da presente invenção pode ser aplicado em medição a resposta farmacológica de um indivíduo a uma droga. Uma faixa ampla de parâmetros pode ser medida em determinada resposta de um indivíduo a administração de uma droga. Aquele de experiência ordinária na técnica deve ser familiarizar com os tipos de respostas que podem ser medidas. Estas respostas dependem de vários fatores, incluindo a droga particular que está sendo avaliada, a doença particular ou condição para qual o

indivíduo está sendo tratado, e características do indivíduo. Os agentes radiorrotulado podem ser aplicados em avaliação de droga medida.

V. Preparações Farmacêuticas

As composições farmacêuticas da presente invenção compreendem uma
5 quantidade efetiva de um derivado de N4 da presente invenção dissolvida ou dispersada em um veículo farmacêuticamente aceitável. As frases "farmacêutica" ou "farmacologicamente aceitáveis" se referem às entidades moleculares e composições que não produzem uma adversa, alérgica ou outro desagradável quando administrado a um animal, tal como, por exemplo, um humano, como apropriado. A preparação de uma composição farmacêutica
10 que contém pelo menos um derivado de N4, tal como um derivado de N4 radiorrotulado, ou ingrediente ativo adicional será conhecido por aquele versado na técnica levando em conta da presente descrição, como exemplificado pelo Remington Pharmaceutical Sciences, 18 Ed. Mack Printing Company, 1990, incorporado aqui por referência. Além disso, para animal (por exemplo, humano) administração, será entendido que preparações devem
15 conhecer esterilidade, pirogenicidade, segurança geral e padrões de pureza como requerido por FDA Office of Biological Standards.

Como empregado aqui, "veículo aceitável farmacêuticamente" inclui qualquer e todos os solventes, meios de dispersão, camadas, tensoativos, antioxidantes, preservativos (por exemplo, agentes antibacterianos, os agentes antifúngicos), agentes isotônicos,
20 agentes retardante de absorção, sais, preservativos, drogas, estabilizadores de droga, géis, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegração, lubrificantes, agente adoçante, agente aromatizante, tinturas, tais como materiais e combinações destes, como deve ser conhecido por aquele de experiência ordinária na técnica (veja, por exemplo, Remington Pharmaceutical Sciences, 18º Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329,
25 incorporado aqui por referência). Exceto à medida que como qualquer veículo convencional é incompatível com o ingrediente ativo, seu uso nas composições terapêuticas ou farmacêuticas é contemplado.

Os derivados de N4 da presente invenção podem compreende diferentes tipos de veículos dependendo e será administrado em forma sólido, líquido ou aerossol, e se
30 necessário ser estéril para tal rotina de administração como injeção. A presente invenção pode ser administrada intravenosamente, intradermicamente, intraarterialmente, intraperitonealmente, intralesionalmente, intracranialmente, intraarticularmente, intraprosticamente, intrapleuralmente, intratrachealmente, intranasalmente, intravitrealmente, intravaginalmente, intrarectalmente, topicalmente, intratumoralmente,
35 intramuscularmente, intraperitonealmente, subcutaneosamente, subconjunctival, intravesicularmente, mucosalmente, intrapericardialmente, intraumbilicalmente, intraocularmente, oralmente, topicalmente, localmente, injeção, infusão, infusão contínua,

células alvo de banho de perfusão localizada diretamente, através de um cateter, através de um lavado, em composições de lipídio (por exemplo, lipossomas), ou por outro método ou qualquer combinação anterior como deve ser conhecido por aquele de experiência ordinária na técnica (veja, por exemplo, Remington Pharmaceutical Sciences, 18° Ed. Mack Printing Company, 1990, incorporado aqui por referência).

5 A quantidade de dosagem atual de uma composição da presente invenção administrada a um paciente pode ser determinada através de fatores físicos e fisiológicos tal como peso corporal, severidade de condição, o tipo de doença sendo tratada, intervenções terapêuticas prévias ou simultâneas, idiopatia do paciente e na rotina de administração. O
10 médico responsável para administração, em qualquer caso, determina a concentração de ingrediente ativo em uma composição e dose apropriada para o indivíduo individual.

Em certas modalidades, composições farmacêuticas podem compreender, por exemplo, pelo menos cerca de 0,1% de um derivado de N4. Em outras incorporações, o composto ativo pode compreender entre cerca de 2% a cerca de 75% em peso da unidade,
15 ou entre cerca de 25% a cerca de 60%, por exemplo, e qualquer faixa produzível aqui. Em outros exemplos não limitados, uma dose pode também compreender de cerca de 0,1 mg/kg/corpo em peso, 0,5 mg/kg/corpo em peso, 1 mg/kg/corpo em peso, cerca de 5 mg/kg/corpo em peso, cerca de 10 mg/kg/corpo em peso, cerca de 20 mg/kg/corpo em peso, cerca de 30 mg/kg/corpo em peso, cerca de 40 mg/kg/corpo em peso, cerca de 50
20 mg/kg/corpo em peso, cerca de 75 mg/kg/corpo em peso, cerca de 100 mg/kg/corpo em peso, cerca de 200 mg/kg/corpo em peso, cerca de 350 mg/kg/corpo em peso, cerca de 500 mg/kg/corpo em peso, cerca de 750 mg/kg/corpo em peso, a cerca de 1000 mg/kg/corpo em peso ou mais por administração, e qualquer faixa produzível aqui. Os exemplos não limitados de uma faixa produzível dos números listados aqui, uma faixa de cerca de 10
25 mg/kg/corpo em peso a cerca de 100 mg/kg/corpo em peso, etc., pode ser administrado, baseado nos números descritos acima.

Em qualquer caso, a composição pode compreender vários antioxidantes para retardar oxidação de um ou mais componente. Adicionalmente, a prevenção da ação de microorganismos pode ser realizada através de preservativos tais como vários
30 antibacteriano e agentes antifúngicos, incluindo, porém não limitado a parabens (por exemplo, metilparabens, propilparabens), clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal ou combinações destes.

O derivado de N4 pode ser formulado em uma composição em uma base livre, forma neutra ou salgada. Sais farmacêuticamente aceitáveis incluem os sais formados com
35 os derivados de grupos de carboxila livre de bases inorgânicas tal como, por exemplo, sódio, potássio, amônio, cálcio ou hidróxidos férricos; ou tais bases orgânicas como isopropilamina, trimetilamina, histidina ou procaína.

Em modalidades onde a composição está em uma forma líquida, um veículo pode ser um solvente ou dispersão médio compreendendo, porém não limitado a, água, etanol, poliol (por exemplo, glicerol, glicol de propileno, glicol de polietileno líquido, etc.), lipídios (por exemplo, triglicerídeos, óleos vegetais, lipossomas) e combinações destes. A própria
5 fluidez pode ser mantida, por exemplo, pelo uso de uma camada, tal como lecitina; pela manutenção do requerido tamanho de partícula por dispersão em veículo tal como, por exemplo, poliol líquido ou lipídios; pelo uso de tensoativos tal como, por exemplo, hidroxipropilcelulose; ou combinações destes tais métodos. Em muitos casos, será preferível para incluir agentes isotônicos, tal como, por exemplo, açúcares, cloreto de sódio
10 ou combinações destes.

As soluções injetáveis estéreis são preparadas incorporando-se o derivado de N4 na quantidade requerida do solvente apropriado com várias quantidades dos outros ingredientes enumerado acima, como requerido, seguido através de esterilização filtrada. Geralmente, dispersões são preparadas incorporando-se os vários ingredientes ativos
15 esterilizados em um veículo estéril que contém a dispersão básica médio e/ou os outros ingredientes. No caso de pós estéreis para a preparação de soluções injetáveis estéreis, suspensões ou emulsão, os métodos preferidos de preparação são técnicas de secador a vácuo ou secagem por congelamento que produz um pó do ingrediente mais ativo qualquer ingrediente desejado adicional de um meio líquido previamente estéril-filtrado médio. O
20 meio líquido deve ser adequadamente tamponado se necessário e o diluente líquido fez primeiro isotônico antes da injeção com sal suficiente ou glicose. A preparação de composições altamente concentradas para injeção direta é também contemplada, onde o uso de DMSO como solvente é previsto para resultar em penetração extremamente rápida, liberando concentrações elevadas dos agentes ativos a uma área pequena.

A composição deve ser estável sob as condições de manufatura e armazenamento, e preservada contra a ação contaminando de microorganismos, tal como bactérias e fungos. Será apreciado que contaminação de endotoxina deve ser mantida minimicamente em um nível seguro, por exemplo, menos do que 0,5 ng/mg de proteína.
25

Em modalidades particulares, absorção prolongada de uma composição injetável
30 pode ser realizada pelo uso nas composições de agente retardante de absorção, tal como, por exemplo, monoestearato de alumínio, gelatina ou combinações destes.

Combinação de Terapia

É um aspecto desta invenção que derivado de N4, tal como um derivado de N4 de radiorrotulado, da presente invenção pode ser empregado em combinação com outro agente
35 ou método de terapia, preferivelmente outro tratamento de câncer. O derivado de N4 pode preceder ou segue o outro tratamento de agente por intervalos que variam de minutos a semanas. Em incorporações onde o outro agente e expressão constrói é separadamente

aplicado à cela, a pessoa geralmente asseguraria que um período significativo de tempo não expirou entre o tempo de cada entrega, tal que o agente e expressão constrói ainda poderia mostrar um efeito vantajosamente combinado na cela. Por exemplo, em tais exemplos, é contemplado aquele pode contatar a cela, tecido ou organismo substancialmente simultaneamente com dois, três, quatro ou mais modalidades (isto é, dentro menos do que cerca de um minuto) com o derivado de N4. Em outros aspectos, um ou mais agentes podem ser administrados dentro de cerca de 1 minuto, cerca de 5 minutos, cerca de 10 minutos, cerca de 20 minutos, cerca de 30 minutos, cerca de 45 minutos, cerca de 60 minutos, cerca de 2 horas, cerca de 3 horas, cerca de 4 horas, cerca de 5 horas, cerca de 6 horas, cerca de 7 horas, cerca de 8 horas, cerca de 9 horas, cerca de 10 horas, cerca de 11 horas, cerca de 12 horas, cerca de 13 horas, cerca de 14 horas, cerca de 15 horas, cerca de 16 horas, cerca de 17 horas, cerca de 18 horas, cerca de 19 horas, cerca de 20 horas, cerca de 21 horas, cerca de 22 horas, cerca de 23 horas, cerca de 24 horas, cerca de 25 horas, cerca de 26 horas, cerca de 27 horas, cerca de 28 horas, cerca de 29 horas, cerca de 30 horas, cerca de 31 horas, cerca de 32 horas, cerca de 33 horas, cerca de 34 horas, cerca de 35 horas, cerca de 36 horas, cerca de 37 horas, cerca de 38 horas, cerca de 39 horas, cerca de 40 horas, cerca de 41 horas, cerca de 42 horas, cerca de 43 horas, cerca de 44 horas, cerca de 45 horas, cerca de 46 horas, cerca de 47 horas, a cerca de 48 horas ou mais antes de e/ou após administrar o derivado de N4. Em certas outras modalidades, um agente pode ser administrado dentro de cerca de 1 dia, cerca de 2 dias, cerca de 3 dias, cerca de 4 dias, cerca de 5 dias, cerca de 6 dias, cerca de 7 dias, cerca de 8 dias, cerca de 9 dias, cerca de 10 dias, cerca de 11 dias, cerca de 12 dias, cerca de 13 dias, cerca de 14 dias, cerca de 15 dias, cerca de 16 dias, cerca de 17 dias, cerca de 18 dias, cerca de 19 dias, cerca de 20, a cerca de 21 dias antes e/ou após administrar o derivado de N4. Em algumas situações, pode ser desejável para prolongar o período de tempo para tratamento significativamente, entretanto, onde várias semanas (por exemplo, cerca de 1, cerca de 2, cerca de 3, cerca de 4, cerca de 5, cerca de 6, cerca de 7 ou cerca de 8 semanas ou mais) lapso entre as administrações respectivas.

Várias combinações pode ser empregadas, o derivado de N4 é "A" e o agente secundário, que pode ser qualquer outro agente terapêutico é "B":

A/B/A B/A/B B/B/A A/A/B A/B/B B/A/A A/B/B/B B/A/B/B

B/B/B/A B/B/A/B A/A/B/B A/B/A/B A/B/B/A B/B/A/A

B/A/B/A B/A/A/B A/A/A/B B/A/A/A A/B/A/A A/A/B/A

A administração da expressão terapêutica de construção da presente invenção a um paciente seguirá protocolos gerais para a administração de quimioterapêutica, levando em conta a toxicidade, se qualquer, do vetor. É esperado que os ciclos de tratamento deve ser repetido como necessário. Também é contemplado que várias terapias padrões, bem

como também intervenção cirúrgica, pode ser aplicado em combinação com o derivado de N4. Estas terapias incluem, porém não são limitadas a quimioterapia, radioterapia, imunoterapia, terapia de gene e cirurgia.

A. Quimioterapia

5 As Terapias de câncer também incluem uma variedade de terapias de combinação com ambas substância química e tratamentos com base em radiação. A quimioterapia de combinação incluir, por exemplo, cisplatina (CDDP), carboplatina, procarbazona, mecloretamina, ciclofosfamida, camptotecina, ifosfamida, melfalana, clorambucila, bussulfano, nitrossurea, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina, bleomicina, 10 plicomicina, mitomicina, etoposídeo (VP16), tamoxifeno, raloxifeno, agentes de ligação de receptor de estrogênio, taxol, gemcitabina, navelbine, inibidores de transferase de proteína de farnesil, cisplatinaum, 5-fluorouracil, vincristina, vinblastina e metotrexato, ou qualquer variante analógico ou derivado do anteceder.

B. Radioterapia

15 Outros fatores que causam o dano ao DNA e tem sido empregado extensivamente incluem o qual são geralmente conhecidos como raios γ , raios x, e/ou a liberação direta de radioisótopos para células de tumor. Outras formas de fatores danificado de DNA são também contemplados tal como microondas e UV-irradiação. É mais provável que todo este efeito de fatores uma faixa ampla de dano em DNA, nos precursores de DNA, na replicação e reparação de DNA, e na montagem e manutenção de cromossomos. Varias dosagem para faixa de raios x de doses diária de 50 a 200 de radiações durante períodos prolongados de tempo (3 a 4 wk), para doses única de 2000 a 6000 de radiações. Varias dosagem para radioisótopos varia amplamente e depende da meia-vida do isótopo, a força e tipo de radiação emitida, e a captação pelas células de neoplásico. Os termos “contatado” e 25 “exposto”, quando aplicado a uma célula, são empregado aqui para descrever o processo por qual uma construção terapêutica e um agente quimioterapêutico ou radioterapêutico são liberados a uma célula alvo ou é colocado em justaposição direta com a célula alvo. Para obter morte de células ou estase, ambos os agentes são liberados a uma célula em uma quantidade combinada efetiva para matar a célula ou prevenir isto de dividir.

30 C. Imunoterapia

Imunoterapêuticos, geralmente, confiam no uso de células de efetoras imunes e moléculas para mirar para células de câncer eliminadas e alvo. As efetoras imunes podem ser, por exemplo, um anticorpo específico para algum marcador na superfície de uma célula de tumor. O anticorpo somente pode servir como uma efetoras de terapia ou pode 35 restabelece outras células para efetuar morte de células realmente. O anticorpo pode também ser conjugado a uma droga ou toxina (quimioterapêutico, radionucleotídeo, ricina de cadeia A, toxina de cólera, toxina da coqueluche, etc.) e serve somente como um agente de

alvejamento. Alternativamente, as efetoras podem ser um linfócitos transportando uma molécula de superfície que interage, ou diretamente ou indiretamente, com um alvo de célula de tumor. Várias células de efetoras incluem células de T e células de NK citotóxicas.

Imunoterapia poderia desse modo se empregado como parte de uma terapia combinada, possivelmente junto com terapia de gene. A aproximação geral para terapia combinada é descrita abaixo. Geralmente, a célula de tumor deve ser algum marcador que é acessível ao alvejamento, isto é, não está presente na maioria de outras células. Muitos marcadores de tumor existem e quaisquer destes podem ser adequados para alvejar no contexto da presente invenção. Os marcadores de tumor comuns incluem antígeno carcinoembrionário, antígeno específico prostático, antígeno associado ao tumor urinário, antígeno fetal, tirosinase (p97), gp68, TAG-72, HMFG, Sialyl Lewis Antigen, MucA, MucB, PLAP, receptor de estrogênio, receptor de laminina, *erb B* e p155.

D. Terapia de gene

Em ainda outra modalidade, o tratamento secundário é uma terapia de gene secundária na qual um polinucleotídeo terapêutico é administrado antes, após, ou ao mesmo tempo um primeiro agente terapêutico. A liberação do agente terapêutico junto com um vetor codificado um produto de gene terá um efeito anti-hiperproliferativo combinado em tecidos alvo.

E. Cirurgia

Cerca de 60% de pessoas com câncer sofrerá cirurgia de algum tipo, que inclui preventivo, diagnóstica ou preparação, cirurgia curativa e paliativa. A cirurgia curativa é um tratamento de câncer que pode ser empregado junto com outras terapias, tal como o tratamento da presente invenção, quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal, terapia de gene, terapias alternativas e/ou imunoterapia. A cirurgia curativa inclui resseção na qual toda ou parte de tecido canceroso é fisicamente ou parcialmente removido, cortado, e/ou eliminado. A resseção de tumor se refere a remoção física de pelo menos parte de um tumor. Além disso, a resseção de tumor, o tratamento através de cirurgia a laser, criocirurgia, eletrocirurgia, e cirurgia controlada microscopicalmente (Mohs surgery). É contemplado adicional que a presente invenção pode ser empregada junto com a remoção de cânceres superficiais, pré-cânceres, ou quantidades incidentais de tecido normal.

Exemplos

Os exemplos seguintes são incluídos para demonstrar modalidades preferidas da invenção. Deve ser apreciado aquele versado na técnica que as técnicas descritas nos exemplos que seguem representando técnicas descritas pelo inventor para funcionar bem na prática da invenção, e desse modo podem ser consideradas que constituir modos preferidos para sua prática. Entretanto, aquele versado na técnica deve, devido a presente descrição, observa que muitas alterações podem ser feitas nas modalidades específicas que

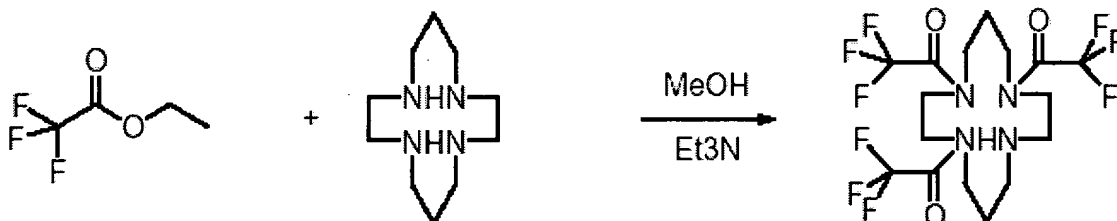
são descritas e ainda obtêm um resultado igual ou similar sem partir do espírito e escopo da invenção.

Exemplo 1

Proteção de compostos de N4 para substitutos de N-mono

5

A. Proteção de ciclam com trifluoroacetato de etila

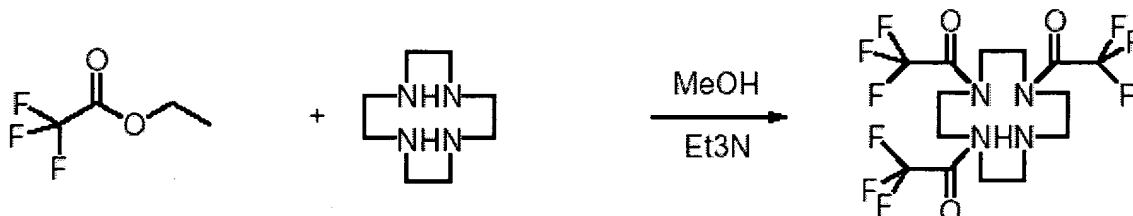


4,006 g (20 mmol) de ciclam (1,4,8,11-Tetraazaciclotetradecano) interfere na solução de 2,79 mL de aminain de trietil 15 mL de Metanol secado. 6,92 mL de trifluoroacetato de etila foi adicionado gota a gota à solução superior a temperatura ambiente com agitação. A adição continua durante um período de 5 minutos. A mistura de reação homogênea foi resfriada com um banho de água gelada para controlar o exotérmico suave. A agitação foi continuada sob N₂ durante 5 horas. Voláteis foram removidos a vácuo. O resíduo foi passado por um plug (25g) de sílica-gel pequeno e eluído com 100% de EtOAc. O solvente eluído foi concentrado para determina o produto como uma espuma branca (8,972g, produz 95%).

10

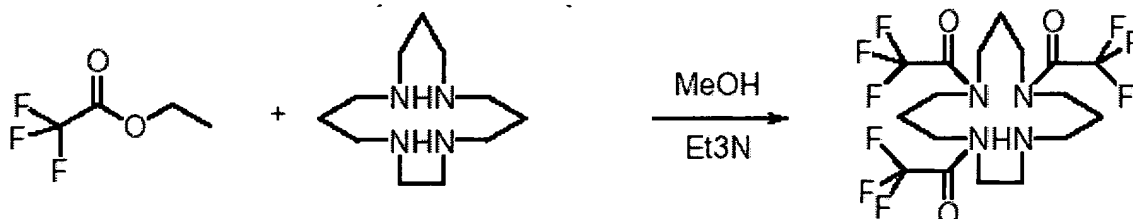
15

B. Proteção de ciclen com trifluoroacetato de etila



3,445 mg (20 mmol) de ciclen (1,4,7,10-Tetraazaciclododeceno) em vez de ciclam foi empregado nesta reação seguinte o método anterior (Exemplo 1, A). (8,276g, produz 93%).

C. Proteção de ciclal com trifluoroacetato de etila

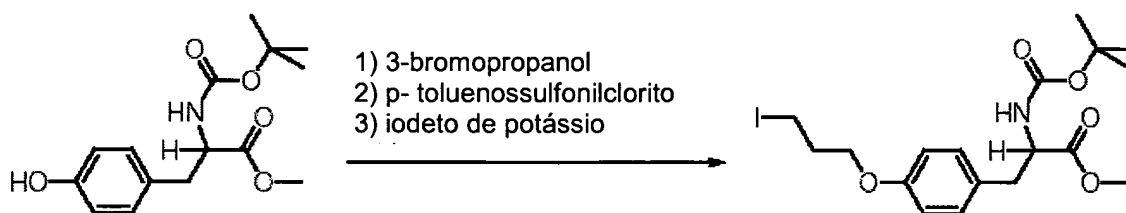


20

4,287g (20 mmol) de ciclal (1,4,8,12-Tetraazaciclopentadecano) em vez de ciclam foi empregado nesta reação seguinte o método anterior (Exemplo 1, A). (9,227g, produz 95%).

Exemplo 2

Preparação de derivado de sulfonados e tirosina iodado



A. O-alkilação de tirosina com 3-bromopropanol

2953,3 mg (10 mmol) de éster de metil de N-(terc-butoxicarbonil)-L-tirosina (Boc-Tyr abaixo) em 30mL de solução de metanol(anidroso) foi adicionado em 50 mL de solução de metanol contendo de 540,2 mg (10 mmol) de sodiommetóxido. 1363 μ L (15 mmol) de 3-bromopropanol foi adicionado à solução de Boc-Tyr superior. A mistura foi agitada às 70°C durante 6 horas após a temperatura ambiente durante 20 minutos sob atmosfera de nitrogênio. A mistura foi dissolvida em 20 mL de acetato de etilo após evaporado sob pressão reduzida para remover voláteis. A camada orgânica foi lavada com água (2 X 20 mL), secada com anidroso de sulfato de magnésio e remove o solvente empregando evaporador rotatório. O líquido claro, tornando-se o sólido branco, hidroxipropil-Boc-Tyr (HOPr-Boc-Tyr abaixo), 2,9158g(produz 82,5%) foi produzido através da cromatografia de coluna empregando sistema de acetato de hexana-etila gradiente. (10:1 a 1:1).

B. Tosilação de 3-hidroxipropil-Boc-Tyr

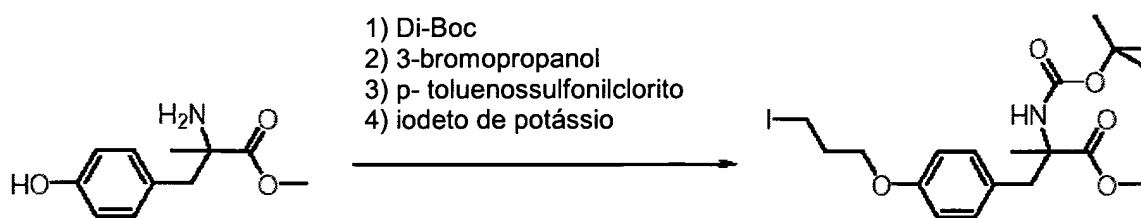
1413,6 mg (4,0 mmol) de hidroxipropil-Boc-Tyr (HOPr-Boc-Tyr abaixo) em 10 ml de piridina(anidroso) foi despejado na solução de 1143,9 mg (6.0 mmol) de cloreto de p-Toluenossulfonil em 20 mL de piridina (anidroso) com agitado em banho de água gelada sob atmosfera de nitrogênio. A mistura foi colocada durante a noite em um refrigerador. A mistura de reação pode ser seguida pelo desenvolvimento de cor, seguido por separação de filtro de hidrocloreto de piridina. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida para remover piridina. O sólido branco, 1,8123g(produz 87,9%) foi produzido através de cromatografia de coluna empregando sistema de acetato de hexana-etila gradiente. (10:1 a 2:1)

C. Síntese de 3-Iodopropil-Boc-Tyr (I-Pr-Boc-Tyr abaixo)

O iodeto de potássio 1992,1 mg (12 mmol) foi despejado na solução de TsO-Pr-Boc-Tyr 1522,8 mg (3,0 mmol) em 15 ml de acetonitrilo (anidroso). A mistura não foi dissolvida completamente em solvente e foi permitida a refluxo durante 2 horas. O sólido foi filtrado fora e solução filtrada foi evaporada para remover acetonitrilo. O resíduo estava isolado através de cromatografia de coluna empregando hexana gradiente: sistema de acetato de etila (10:1 a 10:4). O líquido claro 1324,5 mg foi obtido (produz 95,3%).

Exemplo 3

Preparação de sulfonado e derivado de alfa-metiltirosina



A. N-proteção de tirosina de alfa-metil

Dicarbonato de Di-terc-butil 13,095 g (60 mmol) foi adicionado à solução de alfa-metiltirosina (AMT abaixo) 8,370 g (40 mmol) e amina de trietil (Anidroso) 11,2 mL (80 mmol) em 40 mL de DMF (Anidroso). A mistura foi evaporada sob pressão reduzida seguida
5 filtrando para livra-se de sólido após agitação durante a noite em temperatura ambiente. O sólido branco (Boc-AMT abaixo) 11,217 g (produz 90,6%) foi obtido através de isolamento de coluna empregando sistema de acetato de hexana-etila gradiente (10:1 a 10:7).

B. O-alkilação de Boc-AMT com 3-bromopropanol

3,094 g (10 mmol) de Boc-AMT foram empregados e segue empregado o método anterior (Exemplo 2, B). O líquido claro, tornando-se o sólido branco (HO-Pr-Boc-AMT abaixo), 3,289 g (produz 89,5%) foi produzido através da cromatografia de coluna empregando sistema de acetato de hexana-etila gradiente. (10:1 a 10:5)
10

C. Tosilação de 3-HO-Pr-Boc-AMT

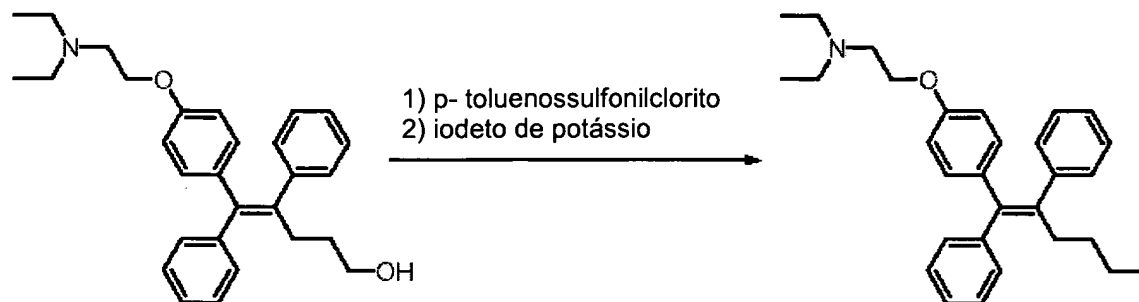
2,940 g (8,0 mmol) de HO-Pr-Boc-AMT foi empregado e seguido como método superior 2-3). O sólido branco (TsO-Pr-Boc-AMT abaixo), 3,493g(produz 83,7%) foi produzido através da cromatografia de coluna empregando sistema de acetato de hexana-etila gradiente (10:1 a 10:5).
15

D. Síntese de 3-Iodopropil-Boc-Tyr (I-Pr-Boc-Tyr abaixo)

3,130 g (6,0 mmol) de TsO-Pr-Boc-AMT foi empregado e seguido como método superior 2-4). O líquido claro (I-Pr-Boc-AMT abaixo), 2,801g(produz 97,8%) foi produzido através da cromatografia de coluna empregando sistema de acetato de hexana-etila gradiente. (10:1 a 10:4).
20

Exemplo 4

25 Preparação de sulfonado e derivado de Tamoxifeno iodado



A. Tosilação de Tamoxifeno de 4-hidroximetil-N,N-dietil

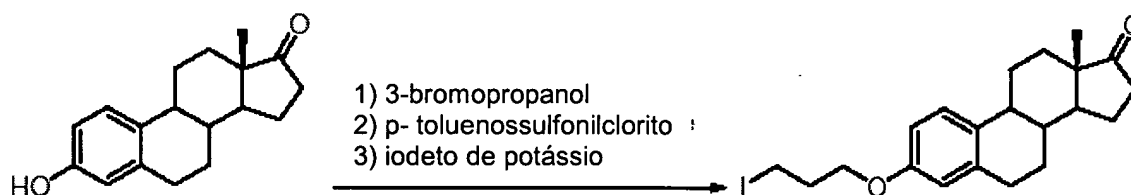
1,289g(8,0mmol) de Tamoxifeno de 4-hidroximetil-N,N-dietil (HO-TMX abaixo) foi empregado e seguido como método superior 2-3). O Líquido amarelo pálido (TsO-TMX abaixo), 1,445g(produz 82,5%) foi produzido através de cromatografia de coluna empregando hexana gradiente: éter de etila: amina de trietil = 100: 100: 5 a 100: 100: 20)

B. Síntese de 4-Iodometil-N,N-dietil

1,168g(2,0mmol) de I-TMX foi empregado e seguido como o método anterior (Exemplo 2, D). o líquido claro (I-TMX abaixo), 1,058g(produz 98,1%) foi produzido após passagem curta da cromatografia de coluna empregando hexana gradiente: éter de etila: amina de trietil = 100: 100: 1 a 100: 100: 10)

Exemplo 5

Preparação de sulfonado e derivado de Estrona iodada



A. O-alkilação de Estrona com 3-bromopropanol

2,703g(10mmol) de Estrona foi empregado e seguido como método superior 2-2). O líquido claro, tornando-se o sólido branco (HO-Pr-EST abaixo), 2,405g(produz 73,2%) foi produzido através da cromatografia de coluna empregando sistema de acetato de hexana-etila gradiente. (10:1 a 10:5)

B. Tosilação de HO-Pr-EST

1,971g(6,0mmol) de HO-Pr-EST foi empregado e seguido como método superior 2-3). O sólido branco (TsO-Pr-EST abaixo), 2,253g(produz 77,8%) foi produzido através da cromatografia de coluna empregando sistema de acetato de hexana-etila gradiente (10:1 a 10:5)

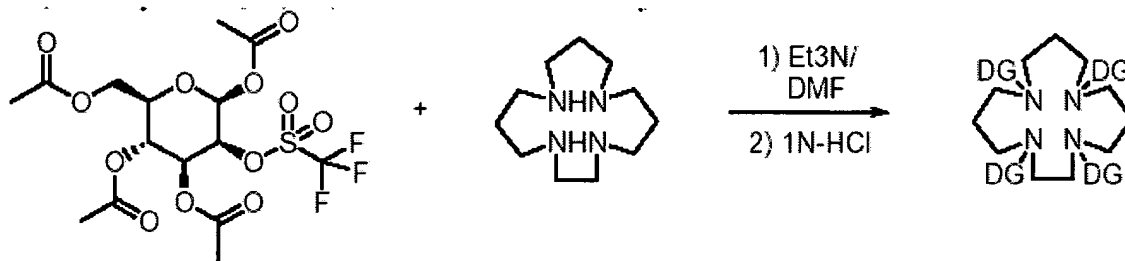
C. Síntese de 3-Iodopropil-EST

1,930g(4,0mmol) de TsO-Pr-EST foi empregado e seguido como método superior 2-4). O líquido claro (I-Pr-EST abaixo) 1,720g(produz 98,1%) foi produzido através da cromatografia de coluna que usa sistema de acetato de hexana-etila gradiente. (10:1 a 10:4)

5 Exemplo 6

Reação de ciclal com 1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-O-trifluorometanossulfonil-beta-D-mannopiranosose (precursor para síntese de FDG)

A. Exemplo de N,N',N'', N'''-tetra substituindo ciclal-DG



10 1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-O-trifluorometanossulfonil-beta-D-mannopiranosose 200 mg (0,416 mmol) interferir na solução de ciclal 22,3mg (0,104 mmol) e amina de trietil 84,2 mg, 116 micromL(0,832mmol) em 10mL de DMF(Anidroso). A mistura foi agitada às 50°C durante 16 horas sob a atmosfera de nitrogênio e evaporado para remover voláteis. O resíduo interfere em 1,4-dioxana 6mL, então branco precipitado saiu. O sólido foi jogado fora através de filtragem. 1ml 4N-HCl em solução de 1,4-dioxana foi adicionado em gota
15 através de gota para solução filtrada, então pó marrom pálido precipitado. O sólido foi controlado com filtragem e secado sob liofilizar.

O sólido foi dissolvido em água ácida de 1N-clorídrico. 3mL de solução e agitado durante 30 minutos. 1N-NaHCO₃ foi adicionado a solução superior para pH = ca 9. A solução foi purificada com membrana (MW corte < 500), e evaporado sob Liofilizar. O sólido
20 marrom pálido 63,2mg(produz 67,2%) foi controlado.

B. Exemplo de N,N',N'''- tri-substituído por ciclal-DG

1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-O-trifluorometanossulfonil-beta-D-mannopiranosose 200mg(0,416mmol) interferir na solução de ciclal 29,6mg (0,138mmol) e amina de trietil 84,2mg, 116micromL(0,832mmol) em DMF(Anidroso) 10mL. A mistura foi agitada às 50deg
25 durante 16 horas sob atmosfera de nitrogênio e evaporado para remover voláteis. O resíduo interfere em 1,4-dioxana 6mL, então branco precipitado saiu. O sólido foi jogado fora através de filtragem. 1ml 4N-HCl em solução de 1,4-dioxana foi adicionado em gota através de gota para solução filtrada, então pó marrom pálido precipitado.

O sólido foi controlado com filtragem e secado sob liofilizar. O sólido foi dissolvido
30 em água ácida 1N-clorídrico. 3mL de solução e agitada durante 30 minutos. 1N-NaHCO₃ foi adicionado a solução superior para pH = ca 9. A solução foi purificada com membrana

(MW corte < 500), e evaporado sob Liofilizar. O sólido marrom pálido 58,8mg(produz 57,4%) foi controlado.

C. Exemplo de N,N'-di-substituído por ciclal-DG

1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-O-trifluorometanossulfonil-beta-D-mannopiranosose

5 200mg(0,416mmol) interferir na solução de ciclal 44,6mg (0,208mmol) e amina de trietil 84,2mg, 116micromL(0,832mmol) em 10mL de DMF(Anidroso). A mistura foi agitada às 50deg durante 16 horas sob atmosfera de nitrogênio e evaporada para remover voláteis. O resíduo interferir em 6mL de 1,4-dioxana, então branco precipitado saiu. O sólido foi jogado fora através de filtragem. 1ml 4N-HCl em solução de 1,4-dioxana foi adicionado em gota
10 através de gota para solução filtrada, então pó marrom pálido precipitado. O sólido foi controlado com filtragem e secado sob liofilizar.

O sólido foi dissolvido em água ácida de 1N-clorídrico. 3mL de solução e agitada durante 30 minutos. 1N-NaHCO₃ foi adicionado a solução superior para pH = ca 9. A solução foi purificada com membrana (MW corte < 500), evaporado sob Liofilizar. O resíduo
15 dissolvido em água mínima. O sólido marrom pálido 23,9mg(produz 19,8%) foi controlado através de Liofilizar após isolamento de Sephadex G-75.

D. Exemplo de N-mono substituído por ciclal-DG

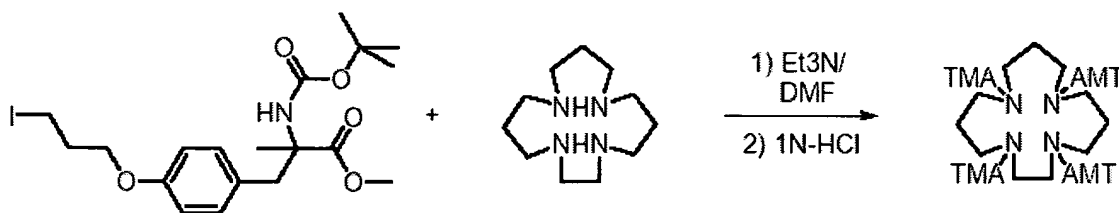
1,3,4,6-Treta-O-acetil-2-O-trifluorometanossulfonil-beta-D-mannopiranosose 200 mg (0,416 mmol) interferir na solução de N,N',N'''-tris(trifluoroacetil)-ciclal(de Exemplo 1, C)
20 209mg (0,416mmol) e amina de trietil 84,2mg, 116micromL (0,832mmol) em 10mL de DMF (Anidroso). A mistura foi agitada às 50°C durante 6 horas sob atmosfera de nitrogênio e evaporado para remover voláteis.

O resíduo foi interferido em 1,4-dioxana 6mL, então branco precipitado saiu. O sólido foi jogado fora através de filtragem. 1 ml 4N-HCl em solução de 1,4-dioxana foi
25 adicionado em gota através de gota para solução filtrada, então pó marrom pálido precipitado. O sólido controlado com filtragem foi dissolvido em água ácida de 1N-clorídrico. 3mL de solução e agitada durante 30 minutos. 1N-NaHCO₃ foi adicionado a solução superior para pH = ca 9. A solução foi evaporada sob Liofilizar e dissolvida em água mínima. O sólido branco 123,3 mg(produz 78,7%) foi controlado através de Liofilizar após
30 isolamento de Sephadex G-25.

Exemplo 7

Reação de ciclal com iodado de metiltirosina alfa (AMT)

As condições de reação similar podem ser empregadas para prepara outros conjugado de agente de alveamento ciclal.



A. Exemplo de N,N',N''-tetra substituído por AMT

I-AMT 286,4mg (0,6mmol) interferir na solução de ciclal 32,2 mg (0,15mmol) e amina de trietil 83,6 μ L (0,6mmol) em 10mL de DMF (Anidroso). A mistura foi agitada às 70°C durante 16 horas sob atmosfera de nitrogênio e evaporado para remover voláteis. A água ácida de 1N-clorídrico. 5 mL de solução despejado na solução do resíduo evaporando em 5 mL de etanol. A mistura de reação foi aquecida às 60°C durante 30 minutos sem condensador e resfriado. 1N-NaHCO₃ foi adicionado a solução superior para pH = ca 9. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo dissolvidos em água mínima. A sólido branco 91,3mg(produz 52,7%) foi controlado através de Liofilizar após isolamento de Sephadex G-75.

B. Exemplo de N,N',N''-tri-substituído por AMT

I-AMT 286,4mg(0,6mmol) interferir na solução de ciclal 42,9mg(0,2mmol) e amina de trietil 83,6micriL(0,6mmol) em 10mL de DMF(Anidroso). A mistura foi agitada às 70deg durante 16 horas sob atmosfera de nitrogênio e evaporado para remover voláteis. 5mL de solução de água ácida de 1N-clorídrico despejou na solução do resíduo evaporando em 5mL de etanol. A mistura de reação foi aquecida às 60deg durante 30 minutos sem condensador e resfriado. 1N-NaHCO₃ foi adicionado sob solução superior para pH = ca 9. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo dissolvido em água mínima. O sólido branco 76,7mg (produz 41,7%) foi controlado através de Liofilizar após isolamento de Sephadex G-75.

C. Exemplo de N,N'-di-substituído por AMT

I-AMT 286,4mg(0,6mmol) interferir na solução de ciclal 64,3 mg (0,3mmol) e amina de trietil 83,6 μ L (0,6mmol) em 10mL de DMF(Anidroso). A mistura foi agitada às 70deg durante 16 horas sob atmosfera de nitrogênio e evaporado para remover voláteis. 5mL de solução de água ácida de 1N-clorídrico despejou na solução do resíduo evaporando em 5mL de etanol. A mistura de reação foi aquecida às 60deg durante 30 minutos sem condensador e resfriado. 1N-NaHCO₃ foi adicionado sob solução superior para pH = ca 9. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo dissolvido em água mínima. O sólido branco 52,3mg (produz 25,9%) foi controlado através de Liofilizar após isolamento de Sephadex G-75.D.

D. Exemplo de N-mono substituído por AMT

I-AMT 286,4mg(0,6mmol) interferir na solução de N,N',N''-tris(trifluoroacetil)-ciclal(de exemplo 1-3) 301,4mg(0,6mmol) e amina de trietil 83,6micriL(0,6mmol) em 10mL de DMF (Anidroso). A mistura foi agitada às 70deg durante 6 horas sob atmosfera de nitrogênio e evaporado para remover voláteis. 2mL de 1N-potássio carbonato despejado na
5 solução de resíduo evaporado em 5ml de metanol e permitir manter em 40deg durante 1 hora.

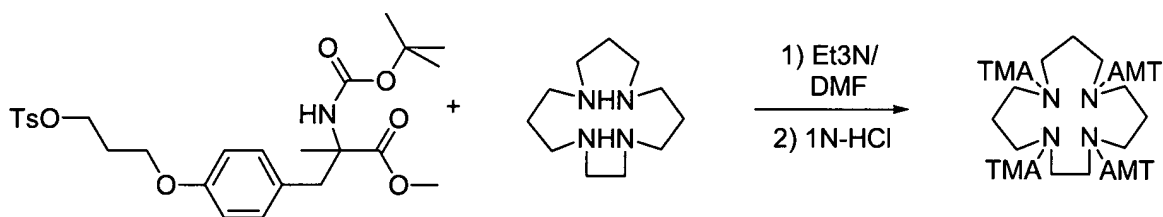
9mL de solução de água ácida de 1N-clorídrico despejou na solução do resíduo evaporando em 5mL de etanol. A mistura de reação foi aquecida às 60deg durante 30 minutos sem condensador e resfriado. 1N-NaHCO₃ foi adicionado sob solução superior
10 para pH = ca 9. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo dissolvido em água mínima. O sólido branco 233,4mg (produz 86,5%) foi controlado através de Liofilizar após isolamento de Sephadex G-25.

Exemplo 8

Reação de ciclal com sulfonado de metiltirosina alfa (TsO-AMT)

15 Condições de reação similar por aqueles apresentados aqui podem ser empregados para preparar outros conjugados de agentes de alveamento cicla.

A. Exemplo de N,N',N''-tetra-substituído por AMT



TsO-AMT 313 mg (0,6mmol) interferir na solução de ciclal 32,2 mg (0,15mmol) e amina de trietil 167,2μL (1,2mmol) em 10mL de DMF (Anidroso). A reação foi seguida por
20 exemplo superior de 7-1). O sólido branco 72,3mg(produz 41,7%) foi controlado.

B. Exemplo de N,N',N''-tri-substituído por AMT

TsO-AMT 313mg(0,6mmol) interferir na solução de ciclal 42,9mg(0,2mmol) e amina de trietil 167,2micriL(1,2mmol) em 10mL de DMF (Anidroso). A reação foi seguida por exemplo superior de 7-2). O sólido branco 56,7mg (produz 30,8%) foi controlado.

25 C. Exemplo de N,N'-di-substituído por AMT

TsO-AMT 313,0mg (0,6mmol) interferir na solução de ciclal 64,3 mg (0,3mmol) e amina de trietil 167,2 μL(1,2mmol) em 10mL de DMF (Anidroso). A reação foi seguida por exemplo superior de 7-3). O sólido branco 45,4mg(produz 22,1%) foi controlado.

D. Exemplo de N-mono substituído por AMT

30 TsO-AMT 313,0mg(0,6 mmol) interferir na solução de N,N',N''- tris(trifluoroacetil)-ciclal(por exemplo 1-3) 301,4 mg (0,6mmol) e amina de trietil 167,2 μL (1,2mmol) em 10mL

de DMF (Anidroso). A reação foi seguida por exemplo superior de 7-4). O sólido branco 197,2 mg (produz 73,1%) foi controlado.

Exemplo 9

Imagem empregando derivado de N4

5 A. Materiais e Métodos

Reação de ciclâm com conjugado de manose de tetra-acetato (N4-DG-ciclâm)

1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-O-trifluorometanossulfonil-beta-D-mannopiranosose (300 mg, 0,625 mmol) em 5 mL de DMF foi adicionado à mistura de 1,4,8,12-tetraazaciclopentacena (N4) (250,2 mg, 1,237 mmol) e trietilamina (174 microL, 1,249 mmol) em 5 mL de DMF. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 6 horas. O solvente de reação foi evaporado para secar às 40-45°C sob vácuo elevado. A solução de 1,4-dioxana (10 mL) foi então adicionado. O precipitado foi filtrado. O ácido clorídrico (4N) em solução de 1,4-dioxana (2 mL, 8 mmol) foi adicionado. A mistura foi resfriada em um banho gelado. A mistura foi filtrada através de um funil de Buchner e lavada com éter de dietil (2x5 mL). O filtrado foi evaporado para secar, sólido branco produzido 383,1 mg (90,8%). 1H-NMR de N4-DG δ (ppm) δ 8,50 (s, 1H), 3,98-4,01 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,54-3,60 (m, 9H), 3,38-3,45 (m, 8H), 3,31-3,37 (m, 1H), 3,18-3,22 (m, 1H), 2,02-2,31 (m, 4H), 2,15 (s, 12H). 13C-NMR de N4-DG δ (ppm) 197,3, 175,2, 170,4, 165,6, 67,0, 66,8, 66,4, 51,7, 45,3, 44,0, 43,6, 43,2, 42,9, 42,5, 41,9, 38,6, 37,5, 37,3, 31,8, 19,5, 19,3, 14,5,..... O esquema sintético é mostrado em FIGURA 1.

Radiorrótuloing de N4-DG (N4-DG-ciclâm)

N4-DG (5mg) foi dissolvido em 0.2 água de ml. Tin(II) solução de cloreto (0.1 ml, 1mg/ml) foi somado. Pertechnetate de sódio (Na^{99m}TcO₄, 37-370 MBq, Mallinckrodt, Houston, o TX) foi somado. Finalmente, foi acrescentada água a esta solução para ajustar o volume a 1 ml. Pureza de Radioquímica era determinada por TLC (ITLC SG, Ciências de Gelman, Ann Arbor, o MI) eluído com metanol: acetato de amônio (1:4). De rádio-TLC análise (Bioscan, Washington, a DC), a pureza de radioquímica era mais que 97%.

Por ⁶⁸Ga-rotulação, ⁶⁸Ga eram eluído de um ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga gerador (Laboratórios de Produtos Isótopos, Valença, a CA) usando 1N HCL. A solução ácida foi evaporada a seco com ou portador de GaCl₃ somado ou nenhum portador somou. O solution foi reconstituído em água. N4-DG (5mg) dissolveu em 0.2 água de ml foi acrescentado então à solução radioativa.

Em Vitro Captação Celular de ^{99m}Tc-N4-DG (N4-DG-ciclâm) e N4-DG-ciclâl)

Dois celsa de câncer diferente enfileira (NSCLC A549 pulmonar humano, enfrente 13762) era empregado para ensaios de captação celulares. As linhas de celsa foram obtidas de Coleção de Cultura de Tipo americana (Rockville, MD). As celsa foram chapeadas a 12 poços tecido cultura prato que conteve bem 50,000 por cada. 4 μ Ci (0.148 MBq) de ^{99m}Tc -

e $^{68}\text{Ga-N4-DG}$ ou N4 (0.1 mg/cavidades) foi acrescentado bem a cada. Foram incubadas celas com radiotraçadores às 37°C a intervalos de tempo diferentes. Depois de incubação, celas foram lavadas com gelo-frio fosfato-tamponado salino (PBS) duas vezes e trypsinized com 0.5 ml de solução de tripsina. Então foram colecionadas celas e a radioatividade estava medida por contador de gama. São expressados dados em $\text{mean} \pm \text{SD}$ por cento captação relação de três medidas.

Biodistribution de $^{99\text{m}}\text{Tc-N4-DG}$ em Ratos de Tumor-porte de Peito

Os animais foram morados em A Universidade de Texas M. D. Anderson facilidade de Centro de Câncer. Tudo protocolam envolvendo animais (ratos e coelhos [veja abaixo]) é aprovado pelo M. D. Anderson Animal Uso e Comitê de Cuidado. Fischer-344 Ratos (150±25g) (Harlan Sprague-Dawley, Indianapolis, EM) (n=18) foi inoculado subcutaneamente com rato peito adenocarcinoma celas (106 células/rodent) na região de madeira em pernas que usam agulhas de 25-medida. Os estudos foram executados 12 a 15 dias depois de inoculação. Tumor classifica segundo o tamanho aproximadamente 1 cm estava medido. Biodistribution estuda usando $^{99\text{m}}\text{Tc-N4-DG}$ foi administrado. Os roedores foram divididos em três grupos, cada grupo que representa um intervalo de tempo (0.5, 2, e 4 hrs, n=3/time apontam) e contendo total 9 roedores por combinação. A atividade de injeção era 25±0.5 (Ci (0.925±0.019 MBq)/rat. A massa injetada de $^{99\text{m}}\text{Tc-N4-DG}$ era 0.1 mg/rodent. Administração seguinte do radiotraçadores, os ratos foram sacrificados e os tecidos selecionados foram cortados, foram pesados e foram contados para radioatividade. O biodistribution de investigador em cada amostra foi calculado como porcentagem da dose injetada por grama de tecido molhe peso (% ID/g). Foram calculadas Tumor/nontarget tecido conta densidade relações do corresponder% valores de ID/g.

Cintilográfico Imagem Estudos

Fischer feminino 344 ratos (150±25 g) (Harlan Sprague-Dawley, Indianapolis, EM) foi inoculado subcutaneamente com 0.1 ml de células de tumor mamárias da 13762 tumor cela linha suspensão (106 células/rat, uma linha de cela de tumor específico a Fischer ratos) nas pernas de hind. Foram executados estudos de Imagem 12 a 15 dias depois de inoculação. Tumor classifica segundo o tamanho aproximadamente 1-1.5 cm estava medido. Foram obtidas imagens de Cintilográfico usando uma M-máquina fotográfica de Siemens Sistemas Médicos (Propriedades de Hoffman, IL). A máquina fotográfica foi equipada com um collimator de paralelo-buraco de baixo-energia. O campo de visão é 53.3 cm x 38.7 cm. A resolução de espaço intrínseca é 3.2 mm e o tamanho de pixel é 19.18 mm (32x32, zoom = 1) para 0.187 mm (1024x1024, zoom = 3.2). Com uma baixo-energia, collimator de alto-resolução (como exigido com $^{99\text{m}}\text{Tc}$), o sistema é projetado para uma sensibilidade de planar de pelo menos 172 counts/minute (cpm)/(Ci e resolução de espaço de 4-20 mm. uPET era empregado para PET imagem estuda (0.5 mCi/rat).

Cintigrafia plana foi obtido a 0.5-4 hrs imediato depois de i.v. injeção de 99mTc-N4-DG ou 99mTc-N4 (0.3 mCi/rat; mass/rabbit de 0.1mg). Comparar a acumulação de radiotraçador, ROIs (região de interesse em contas por pixel) era determinado. O ROIs contam entre tumor e músculo foi empregado para calcular tumor-para-nontumor relações.

5 B. Resultados

Em Vitro Estudos de Captação Celulares

Havia uma captação aumentada de 99mTc - ou 68Ga-N4-DG ou 99mTc-N4-AMT como uma função de tempo de incubação nas linhas de cela de câncer testadas (FIGURA 2, FIGURA 3, FIGURAS 4A-C). Captação de 99mTc-N4 como o grupo de controle era menos
10 que 0.5% a qualquer hora ponto.

Biodistribution e Cintilográfico Imagem Estudos

Biodistribution de 99mTc-N4-DG tumor-agüentando ratos mostrou tumor-para-tecido conta densidade relações aumentadas como uma função de tempo (Table2). Imagens de Planar de tumor-agüentar modelos animais confirmaram que os tumores pudessem ser
15 visualizados claramente com 99mTc - ou 68Ga-N4-DG (FIGURAS 5A-B, FIGURA 6, FIGURA, 7) e N4-AMT (FIGURA 9, FIGURA 10). Computador esboçou região de interesse (ROI) mostrou aquelas relações de tumor/background em 99mTc-N4-DG grupo foi aumentado como uma função de tempo (FIGURA 8). O ótimo tempo de imagem era 1hr em um modelo de rato.

20 MESA 2. Biodistribution de 99mTc-N4-DG2-(Ciclam) em Ratos de Tumor-porte de Peito

% de dose injetada por grama de peso de tecido (n=3/time, intervalo, iv)

	30	MIN	2	HOURS	4 Hours	4H
SANGUE	4.102	±0.560	1.185	±0.154	0.984	±0.034
CORAÇÃO	0.847	±0.069	0.306	±0.017	0.253	±0.018
PULMÃO	3.659	±0.212	2.368	±0.050	3.196	±0.395
FÍGADO	20.959	±3.548	24.282	±0.723	26.653	±2.338
BAÇO	8.535	±0.886	16.647	±3.310	11.962	±0.655
RIM	6.995	±0.464	7.512	±0.643	8.405	±0.146
INTESTINO	0.626	±0.147	0.454	±0.124	0.256	±0.033

ÚTERO	0.575	±0.067	0.294	±0.032	0.230	±0.002
MÚSCULO	0.122	±0.021	0.060	±0.007	0.048	±0.002
TUMOR	0.624	±0.050	0.345	±0.019	0.274	±0.020
TIRÓIDE	1.285	±0.298	0.485	±0.075	0.314	±0.031
ESTÔMAGO	0.547	±0.033	0.331	±0.038	0.216	±0.003
T/MÚSCULO	5.348	±1.347	6.010	±1.111	5.723	±0.079
T/BLOOD	0.157	±0.033	0.297	±0.023	0.279	±0.026
H/BLOOD	0.208	±0.012	0.264	±0.023	0.257	±0.010
H/MÚSCULO	7.057	±0.802	5.328	±1.007	5.353	±0.633

Os dados representam a média (desvio-padrão de 3 animais

Todos as composições e métodos descobriram e reivindicou nisto pode ser feito e pode ser executado sem experimentação imprópria levando em conta a revelação presente.

- 5 Enquanto foram descritos as composições e métodos desta invenção em termos de incorporações preferidas, será aparente a esses de habilidade na arte que podem ser aplicadas variações às composições e métodos e nos passos ou na sucessão de passos do método descrita nisto sem partir do conceito, espírito e extensão da invenção. Mais especificamente, será aparente que certos agentes que são quimicamente ambos e
- 10 physiologicalmente relacionaram pode ser substituído para os agentes descritos nisto enquanto os mesmos ou semelhantes resultados seriam alcançados. Todo tais substitutos semelhantes e modificações aparente para esse qualificado na arte é julgado para estar dentro do espírito, extensão e conceito da invenção como definido pelas reivindicações juntadas.

15 REFERÊNCIAS

As referências seguintes, para a extensão que eles provêm detalhes processuais ou outros exemplares adicional para esses parta nisto, especificamente está nisto incorporado através de referência.

EUA Patente 4,141,654

- EUA Patente 5,268,163
EUA Patente 5,648,063
EUA Patente 5,880,281
EUA Patente 5,955,053
5 EUA Patente 5,986,074
EUA Patente 6,691,724
EUA Patente 5,605,672
EUA Patente 6,071,490
EUA Patente 6,613,305
10 EUA Patente 6,737,247
- AU Appln. 01/75210A5
PCT Appln. WO 01/80906A2
PCT Appln. WO 01/91807A2
PCT Appln. WO 91/16076A1
- 15 Alauddin e Conti, *Nucl. Med. Biol.*, 25(3):175-180 1998.
Alauddin e outros, *J. Nucl. Med.*, 42(11):1682-1690, 2001.
Alauddin e outros, *Nucl. Med. Biol.*, 23(6):787-792 1996.
Alauddin e outros, *Nucl. Med. Biol.*, 26:371-376, 1999.
Blondeau e outros, *Lata. J. Chem.*, 45:49-52, 1967.
- 20 Connors, *Ann. Oncol.*, 7(5):445-52, 1996.
Davison e outros, *Inorg. Chem.*, 20:1629-1632, 1980.
Gambhir e outros, *J. Nucl. Med.*, 39(11):2003-2011, 1998.
Gambhir e outros, *Proc. Natl. Acad. Sci. E.U.A.*, 96(5):2333-2338, 1999.
Gambhir e outros, *Proc. Natl. Acad. Sci. E.U.A.*, 97:2785-2790, 2000.
- 25 Ourives, *Sem. Nucl. Med.*, 27:85-93, 1997.
Iyer e outros, *J. Nucl. Med.*, 42(1):96-105, 2001.
Mathias e outros, *J. Nucl. Med.*, 37:1003-1008, 1996.
Mathias e outros, *J. Nucl. Med.*, 38:133P, 1997b.
Mathias e outros, *J. Nucl. Med.*, 38:87P, 1997a.
- 30 Namavari e outros, *Nucl. Med. Biol.*, 27(2):157-162 2000.
Reed, *Cela de Câncer*, 3:17-22, 2003.
As Ciências Farmacêuticas de Remington, 18º Ed. Mack Printing Companhia, 1289-
1329, 1990.
- Seabold e outros, *J. Nucl. Med.*, 40(9):1434-1440, 1999.
- 35 Srivastava e outros, *J. Tox. Env. Saúde*, 47:173-182, 1996.

Surma e outros, *Nucl. Med. Comm.*, 15:628- 635, 1994.

Tjuvajev e outros, *J. Nucl. Med.*, 43(8):1072-1083 ,2002.

Van Nerom e outros, *Eur. J. Nucl. Med.*, 16:417, 1990.

Van Nerom e outros, *Eur. J. Nucl. Med.*, 20:738-746, 1993.

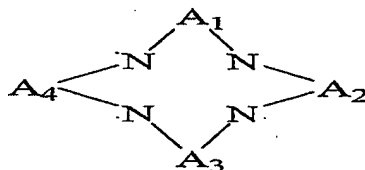
5 Verbruggen e outros, *Eur. J. Nucl. Med.*, 16:429, 1990.

Verbruggen e outros, *J. Nucl. Med.*, 33:551-557, 1992.

Yaghoubi e outros, *J. Nucl. Med.*, 42:1225-1234, 2001.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende um composto de N4 conjugado a um ligante marcado, em que o composto de N4 compreende a fórmula:



em que A₁, A₂, A₃ e A₄, são cada um independentemente -(CH₂)_X-, em que X=2-4; e
 5 em que se A₁=(CH₂)₂-, A₃=(CH₂)₂-, A₂=(CH₂)₃- e A₄=(CH₂)₃-, então o ligante marcado é escolhido do grupo consistindo de um ligante marcado de receptor de doença, ligante de doença ciclo celular, ligante marcado de tumor de angiogênese, ligante marcado de tumor de apoptose e um grupo protetor; e em que se A₁=(CH₂)₂-, A₃=(CH₂)₂-, A₂=(CH₂)₂- e A₄=(CH₂)₂-, então o ligante marcado é escolhido do grupo consistindo de um ligante marcado de
 10 receptor de doença, ligante de doença ciclo celular, ligante marcado de tumor de angiogênese, ligante marcado de tumor de apoptose e um grupo protetor .

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A₁=(CH₂)₂-, A₃=(CH₂)₂-, A₂=(CH₂)₃- e A₄=(CH₂)₃-, e o ligante marcado é um receptor de doença.

15 3. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o receptor de doença é um ligante marcado de tumor.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o ligante marcado é selecionado do grupo consistindo de tetra-acetato manose, α-β-tirosina, tirosina, um derivado de tirosina, estrona, tamoxifen e alfa metiltirosina.

20 5. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o receptor de doença é um transportador de glicose.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o receptor de doença é um receptor de estrogênio.

25 7. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o receptor de doença é um transportador de aminoácido.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A₁=(CH₂)₂-, A₃=(CH₂)₂-, A₂=(CH₂)₃- e A₄=(CH₂)₃-, e o ligante marcado é um grupo protetor.

30 9. Composto, de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o grupo protetor é trifluoracetato de etila.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A₁=(CH₂)₂-, A₃=(CH₂)₂-, A₂=(CH₂)₂- e A₄=(CH₂)₂-, e o ligante marcado é um receptor de doença.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 10, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o receptor de doença é um ligante marcado de tumor.

12. Composto, de acordo com a reivindicação 10, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o receptor de doença é um transportador de glicose.

5 13. Composto, de acordo com a reivindicação 10, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o receptor de doença é receptor de estrogênio.

14. Composto, de acordo com a reivindicação 10, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o receptor de doença é um transportador de aminoácido.

10 15. Composto, de acordo com a reivindicação 10, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o ligante marcado é selecionado do grupo consistindo de tetra-acetato manose, α - β -tirosina, tirosina, um derivado de tirosina, estrona, tamoxifen e alfa metiltirosina.

16. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que $A_1=-(CH_2)_2-$, $A_3=-(CH_2)_2-$, $A_2=-(CH_2)_2-$ e $A_4=-(CH_2)_2-$, e o ligante marcado é um grupo protetor.

15 17. Composto, de acordo com a reivindicação 16, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o grupo protetor é trifluoracetato de etila.

18. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o ligante marcado é escolhido do grupo consistindo de amifostina, angiostatina, anticorpo monoclonal C225, anticorpo monoclonal CD31, anticorpo monoclonal CD40, capecitabina, inibidor de COX-2, deóxicitidina, fulereno, herceptina, soro de albumina humana, lactose, hormônio luteinizante, piridoxal, quinazolina, talidomina, transferrina e trimetil lisina.

19. Composto, de acordo com a reivindicação 18, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o ligante marcado é um inibidor de COX-2.

20. Composto, de acordo com a reivindicação 19, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o inibidor de COX-2 é escolhido da lista consistindo de celecoxib, rofecoxib e etoricoxib.

21. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o ligante marcado é selecionado do grupo consistindo de tetra-acetato manose, α - β -tirosina, tirosina, um derivado de tirosina, estrona, tamoxifen e alfa metiltirosina.

22. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o ligante marcado é um composto anti-câncer.

23. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o ligante marcado é hidrofóbico.

24. Composto, de acordo com a reivindicação 23, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é hidrofóbico.

25. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o ligante marcado é um açúcar.

26. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de

que $A_1=-(CH_2)_3-$, $A_3=-(CH_2)_2-$, $A_2=-(CH_2)_3-$ e $A_4=-(CH_2)_2-$.

27. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que $A_1=-(CH_2)_2-$, $A_3=-(CH_2)_2-$, $A_2=-(CH_2)_3-$ e $A_4=-(CH_2)_3-$.

5 28. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que $A_1=-(CH_2)_2-$, $A_3=-(CH_2)_3-$, $A_2=-(CH_2)_3-$ e $A_4=-(CH_2)_3-$.

29. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que $A_1=-(CH_2)_3-$, $A_3=-(CH_2)_3-$, $A_2=-(CH_2)_3-$ e $A_4=-(CH_2)_3-$.

30. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que $A_1=-(CH_2)_4-$, $A_3=-(CH_2)_3-$, $A_2=-(CH_2)_3-$ e $A_4=-(CH_2)_3-$.

10 31. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que $A_1=-(CH_2)_4-$, $A_3=-(CH_2)_3-$, $A_2=-(CH_2)_4-$ e $A_4=-(CH_2)_3-$.

32. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que $A_1=-(CH_2)_3-$, $A_3=-(CH_2)_3-$, $A_2=-(CH_2)_4-$ e $A_4=-(CH_2)_4-$.

15 33. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que $A_1=-(CH_2)_3-$, $A_3=-(CH_2)_4-$, $A_2=-(CH_2)_4-$ e $A_4=-(CH_2)_4-$.

34. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que $A_1=-(CH_2)_4-$, $A_3=-(CH_2)_4-$, $A_2=-(CH_2)_4-$ e $A_4=-(CH_2)_4-$.

35. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que se $A_1=-(CH_2)_2-$, $A_3=-(CH_2)_2-$, $A_2=-(CH_2)_3-$, então A_4 não é $-(CH_2)_3-$; quando $A_1=-(CH_2)_2-$, $A_3=-(CH_2)_2-$, $A_2=-(CH_2)_2-$, então A_4 não é $-(CH_2)_2-$; e o ligante marcado é um escolhido do grupo consistindo de um ligante marcado de receptor de doença, ligante de doença ciclo celular, ligante marcado de tumor de angiogênese, ligante marcado de tumor de apoptose e um grupo protetor.

25 36. Composto, de acordo com a reivindicação 35, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o ligante marcado é um ligante marcado de receptor de doença.

37. Composto, de acordo com a reivindicação 36, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o ligante marcado de receptor de doença é um ligante marcado de tumor.

38. Composto, de acordo com a reivindicação 36, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o receptor de doença é um transportador de glicose.

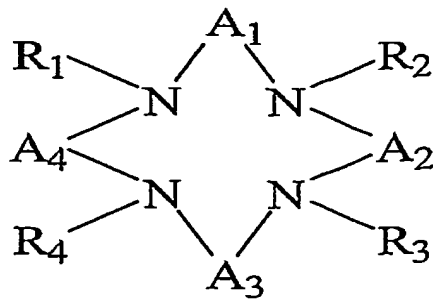
30 39. Composto, de acordo com a reivindicação 36, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o receptor de doença é um receptor de estrogênio.

40. Composto, de acordo com a reivindicação 36, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o receptor de doença é um transportador de aminoácido.

35 41. Composto, de acordo com a reivindicação 35, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o ligante marcado é um grupo protetor.

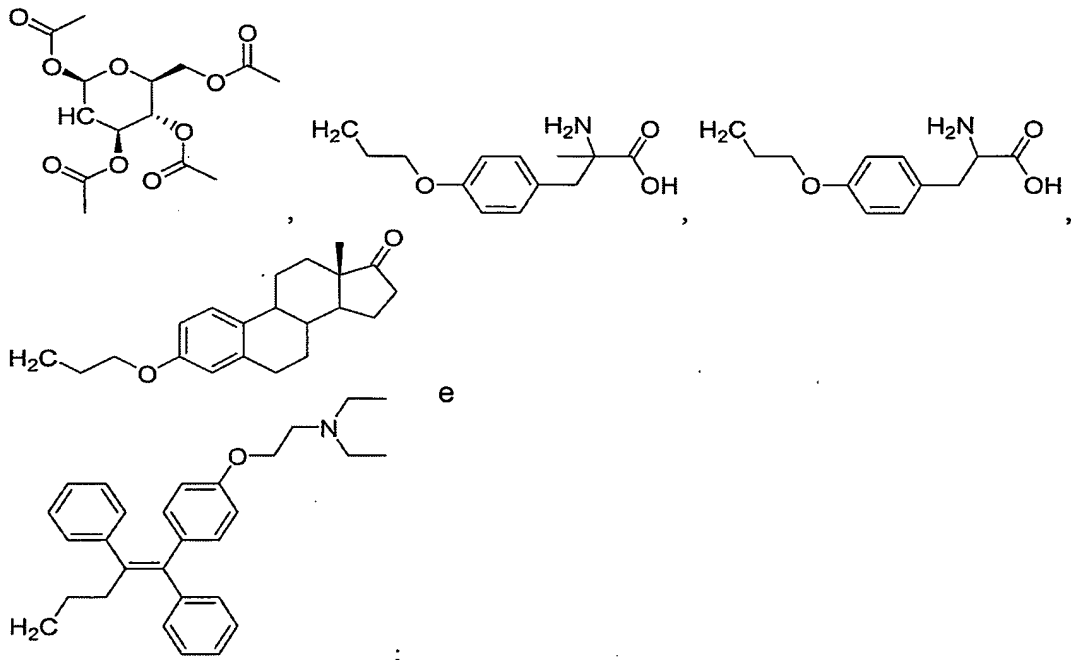
42. Composto, de acordo com a reivindicação 41, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o grupo protetor é trifluoracetato de etila.

43. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que adicionalmente possui a fórmula:

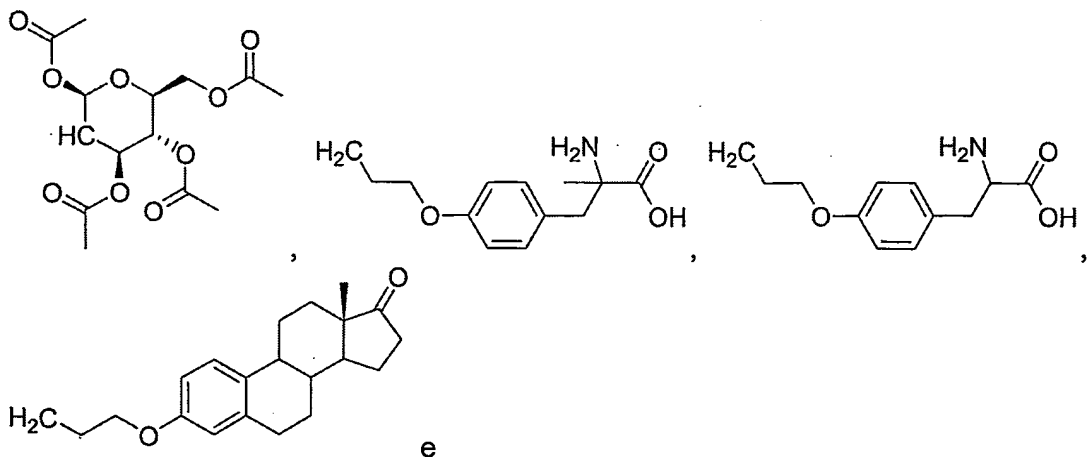


em que A_1 , A_2 , A_3 e A_4 , são cada um independentemente $-(CH_2)_X-$, em que $X=2-4$; e R_1 , R_2 e R_3 são cada um independentemente escolhidos do grupo consistindo de: hidrogênio,

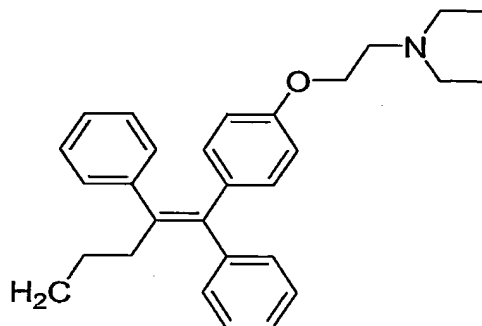
5



em que R_4 é escolhido do grupo consistindo



de:



44. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é quelado a um átomo de metal.

45. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o átomo de metal é não radioativo.

5 46. Composto, de acordo com a reivindicação 45, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o átomo de metal é cobre, cobalto, platina, ferro, arsênio, rênio ou germânio.

47. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é quelado a um radionuclídeo.

48. Composto, de acordo com a reivindicação 47, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o radionuclídeo é ^{99m}Tc , ^{188}Re , ^{186}Re , ^{183}Sm , ^{166}Ho , ^{90}Y , ^{89}Sr , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{111}In , ^{183}Gd , ^{59}Fe , ^{225}Ac , ^{212}Bi , ^{211}At , ^{45}Ti , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{67}Cu , ^{64}Cu ou ^{62}Cu .

49. Composto, de acordo com a reivindicação 48, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o radionuclídeo é ^{68}Ga , ^{90}Y , ^{99m}Tc , ^{67}Ga ou ^{188}Re .

50. Composto, de acordo com a reivindicação 49, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o radionuclídeo é ^{99m}Tc .

51. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é compreendido em uma composição farmacêutica.

52. Método de tratamento de câncer, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar a um paciente o composto, conforme definido na reivindicação 1.

20 53. Método, de acordo com a reivindicação 52, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o paciente é um mamífero.

54. Método, de acordo com a reivindicação 53, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o mamífero é um humano.

25 55. Método, de acordo com a reivindicação 52, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é quelado a ^{99m}Tc , ^{188}Re , ^{186}Re , ^{183}Sm , ^{166}Ho , ^{90}Y , ^{89}Sr , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{111}In , ^{183}Gd , ^{59}Fe , ^{225}Ac , ^{212}Bi , ^{211}At , ^{45}Ti , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{67}Cu , ^{64}Cu ou ^{62}Cu .

56. Método, de acordo com a reivindicação 55, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é quelado a ^{99m}Tc .

30 57. Método, de acordo com a reivindicação 55, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é administrado em combinação com um segundo composto anti-câncer.

58. Método, de acordo com a reivindicação 55, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é administrado em combinação com terapia de radiação ou cirurgia.

59. Método para imagem, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar a um paciente o composto conforme definido na reivindicação 1.

5 60. Método, de acordo com a reivindicação 59, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o paciente é um mamífero.

61. Método, de acordo com a reivindicação 60, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o mamífero é um humano.

10 62. Método, de acordo com a reivindicação 59, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é quelado a ^{99m}Tc , ^{188}Re , ^{186}Re , ^{183}Sm , ^{166}Ho , ^{90}Y , ^{89}Sr , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{111}In , ^{183}Gd , ^{59}Fe , ^{225}Ac , ^{212}Bi , ^{211}At , ^{45}Ti , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{67}Cu , ^{64}Cu ou ^{62}Cu .

63. Método, de acordo com a reivindicação 62, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é quelado a ^{99m}Tc .

15 64. Método, de acordo com a reivindicação 59, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a imagem compreende PET imagem.

65. Método, de acordo com a reivindicação 59, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a imagem compreende SPET imagem.

66. Kit, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que compreende o composto, conforme definido na reivindicação 1 e um agente redutor.

20 67. Kit, de acordo com a reivindicação 66, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que adicionalmente compreende um radionuclídeo.

68. Kit, de acordo com a reivindicação 67, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o radionuclídeo é ^{99m}Tc , ^{188}Re , ^{186}Re , ^{183}Sm , ^{166}Ho , ^{90}Y , ^{89}Sr , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{111}In , ^{183}Gd , ^{59}Fe , ^{225}Ac , ^{212}Bi , ^{211}At , ^{45}Ti , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{67}Cu , ^{64}Cu ou ^{62}Cu .

25 69. Kit, de acordo com a reivindicação 68, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o radionuclídeo é ^{99m}Tc .

70. Kit, de acordo com a reivindicação 66, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que adicionalmente compreende um antioxidante.

30 71. Kit, de acordo com a reivindicação 70, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o antioxidante é vitamina C, tocoferol, piridoxina, tiamina ou rutina.

72. Kit, de acordo com a reivindicação 71, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o antioxidante é vitamina C.

73. Kit, de acordo com a reivindicação 66, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que adicionalmente compreende um quelador de transição.

35 74. Kit, de acordo com a reivindicação 73, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o quelador de transição é glicohexonato, glicarato, citrato ou tartarato.

75. Kit, de acordo com a reivindicação 74, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o

quelato de transição é gliconato ou glicarato.

76. Kit, de acordo com a reivindicação 66, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o agente redutor é cloridrato de estanho (II) ou trifenilfosfina.

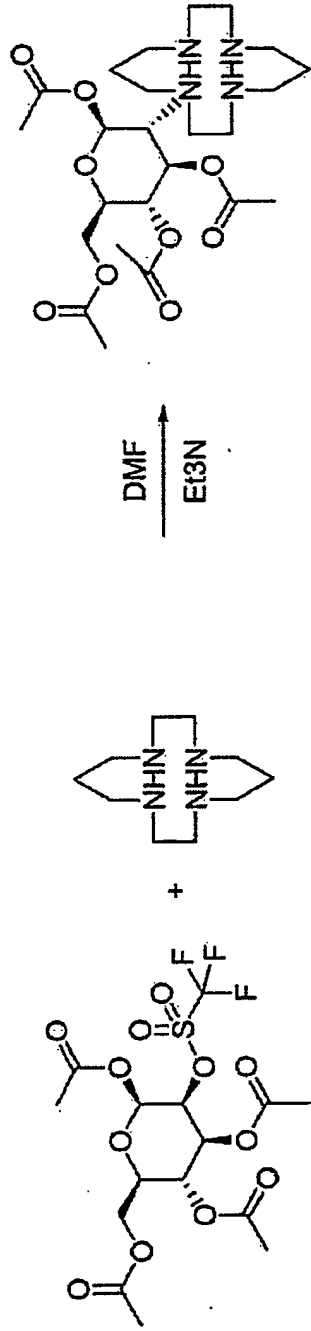


FIG. 1

Captação celular *in vitro* de ^{99m}Tc-N4-DG (Ciclam) em 231 de células de câncer de mama

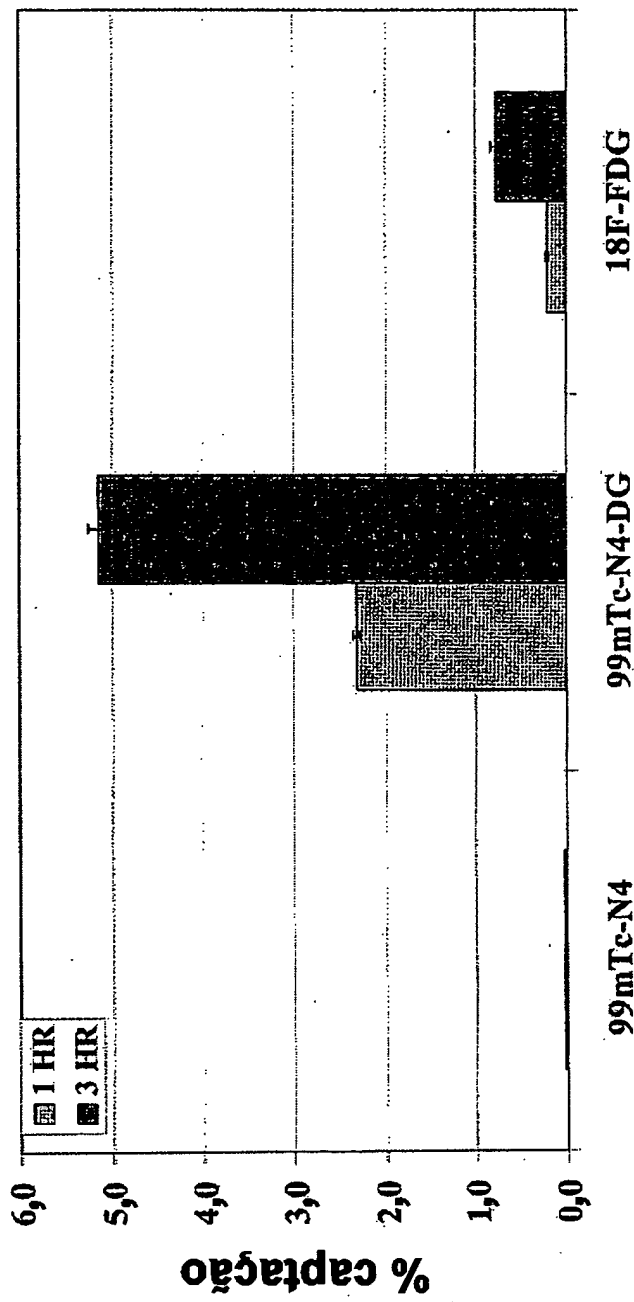


FIG. 2

Captação celular de $^{68}\text{Ga-N4-DG2}$ (ciclâm) em células de câncer de pulmão humano

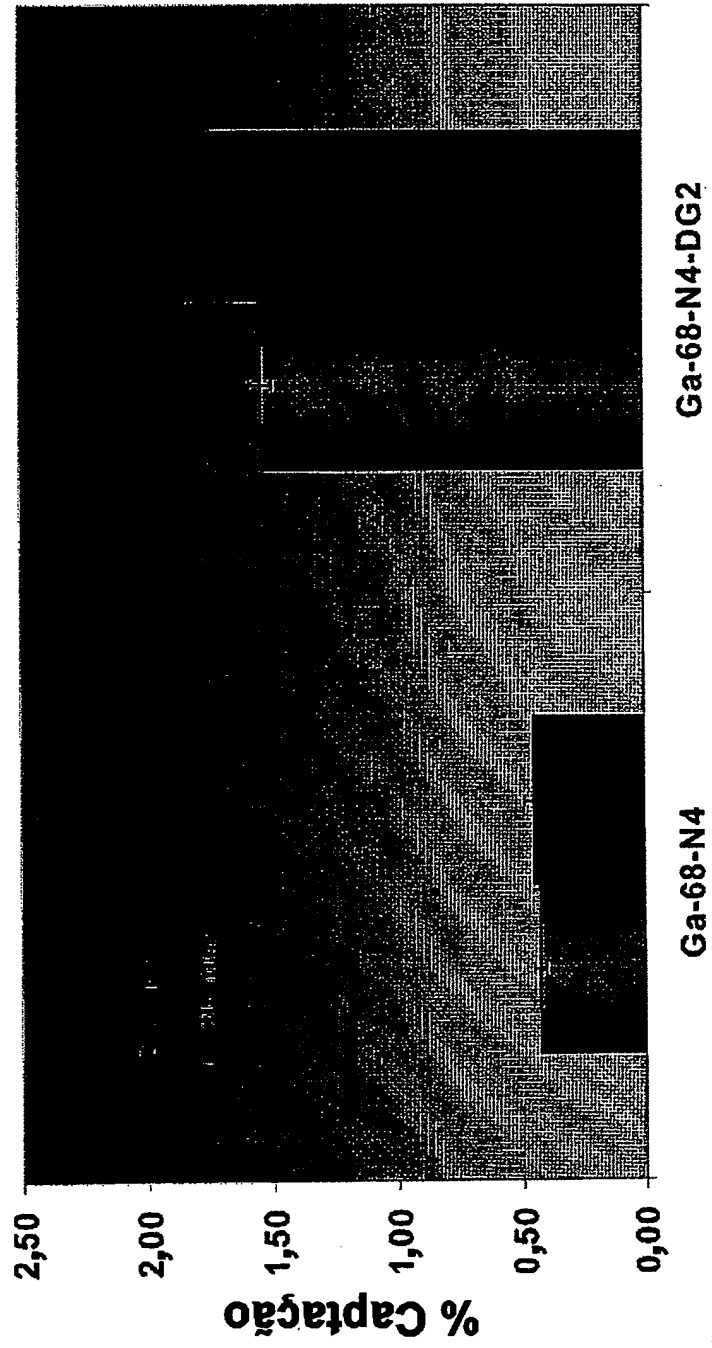


FIG. 3

Captação celular de $^{68}\text{Ga-N4-DG2}$ (ciclâm) em células de câncer de pulmão humano

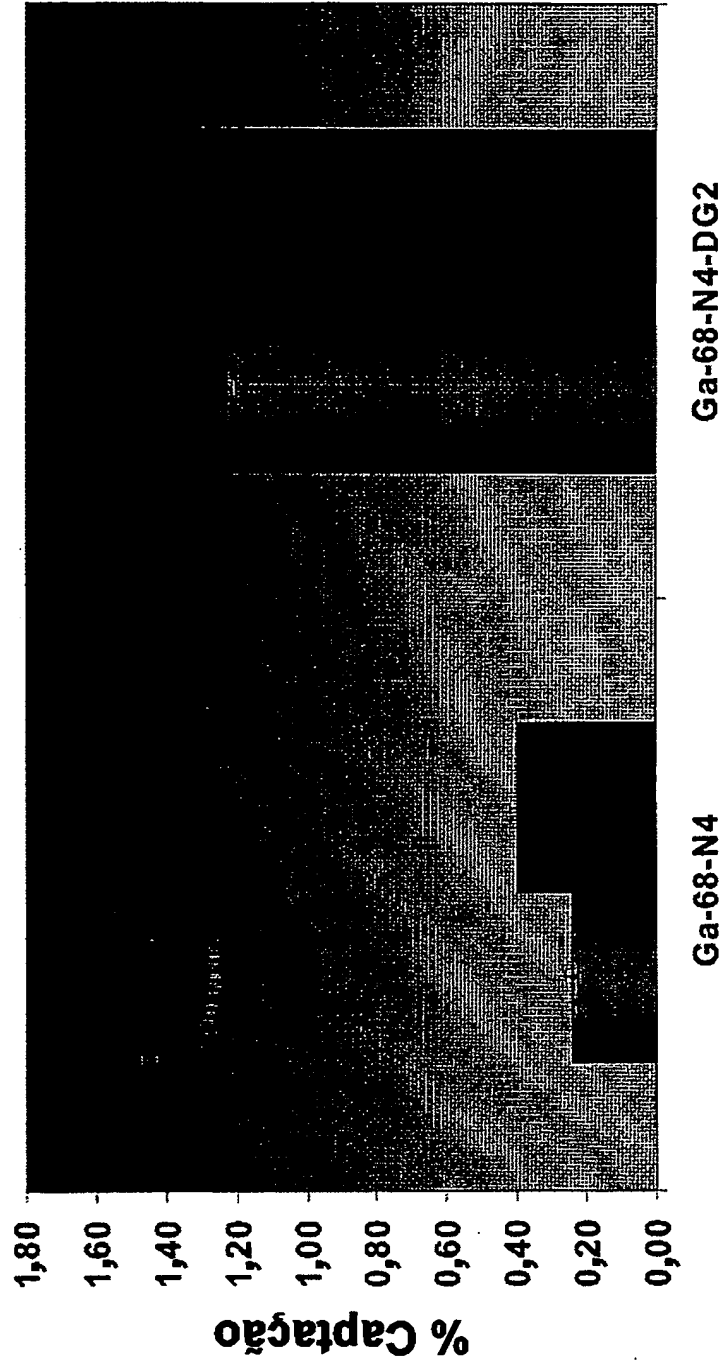


FIG. 4A

Estudo de captação celular de $^{99m}\text{Tc-N4-DG}$ (cical) em células mamaria de rato

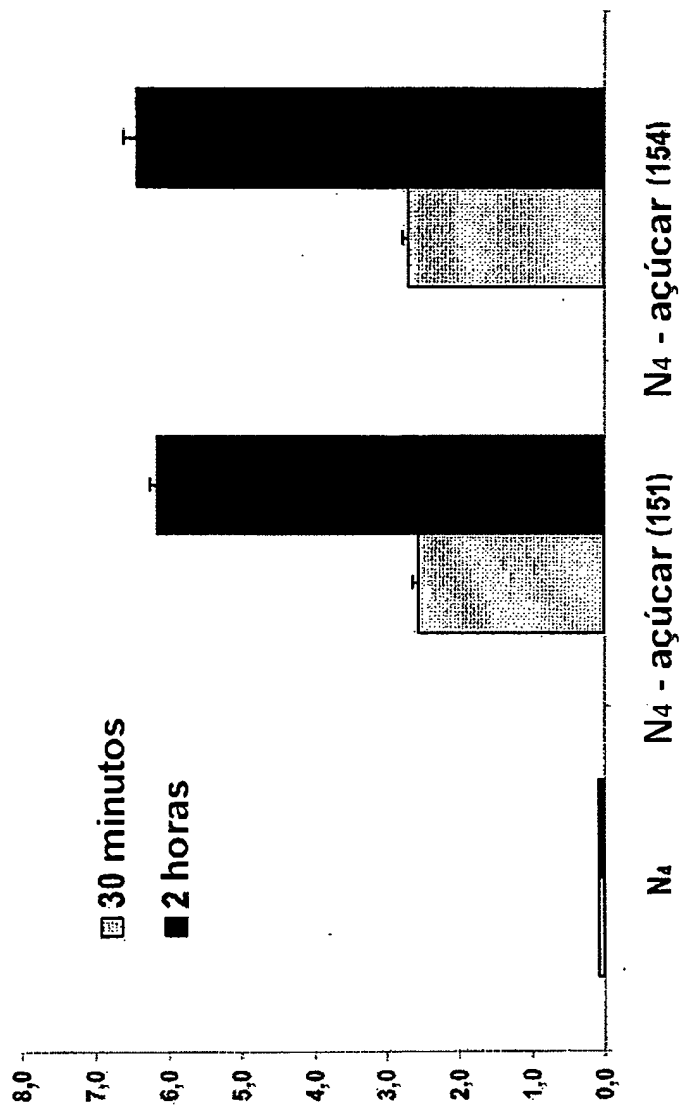


FIG. 4B

Estudo *in vitro* de ^{99m}Tc -rotulado de N4, compostos de biotina, AMT, e DOTA em linhagem de célula de câncer de mama

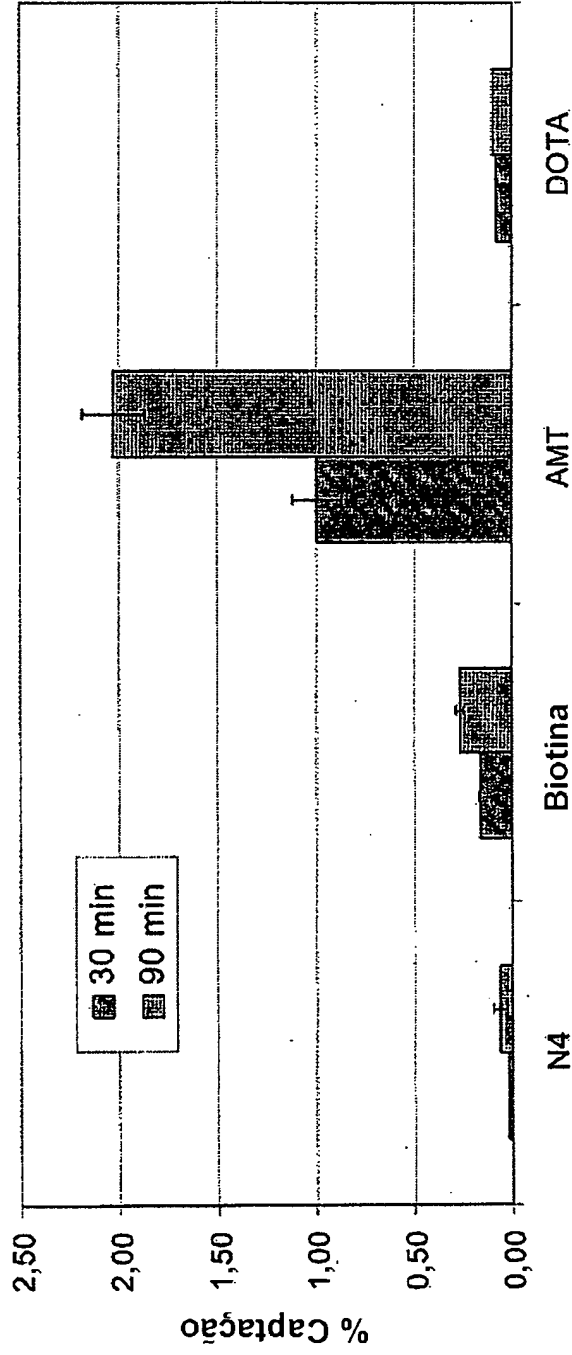
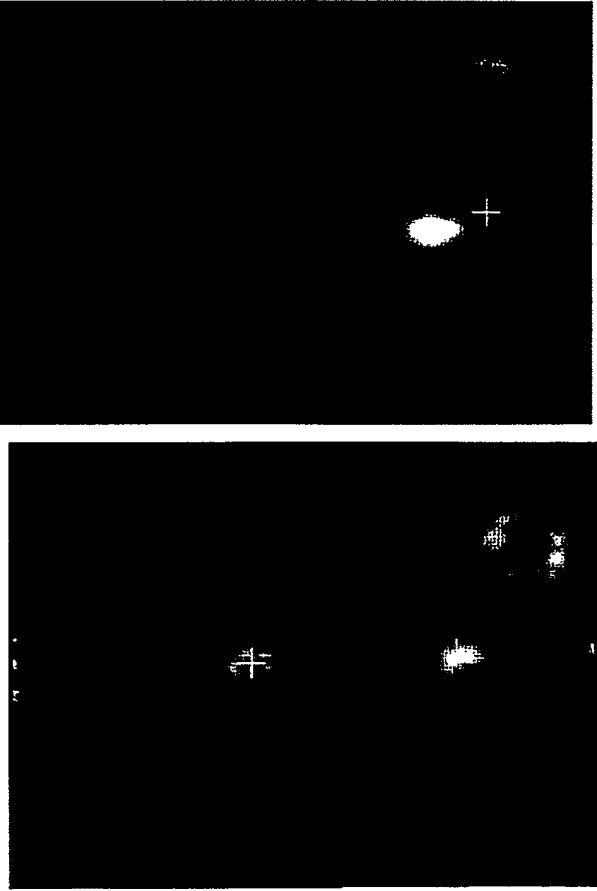


FIG. 4C

$^{68}\text{Ga-N4-DG}$ vs $^{18}\text{F-FDG}$ (uPET)



150 minutos de pós injeção $^{68}\text{Ga-N4-DG}$ **45 minutos de pós injeção $^{18}\text{F-FDG}$**

FIG. 5A

imagens μ PET de $^{68}\text{Ga-N4}$

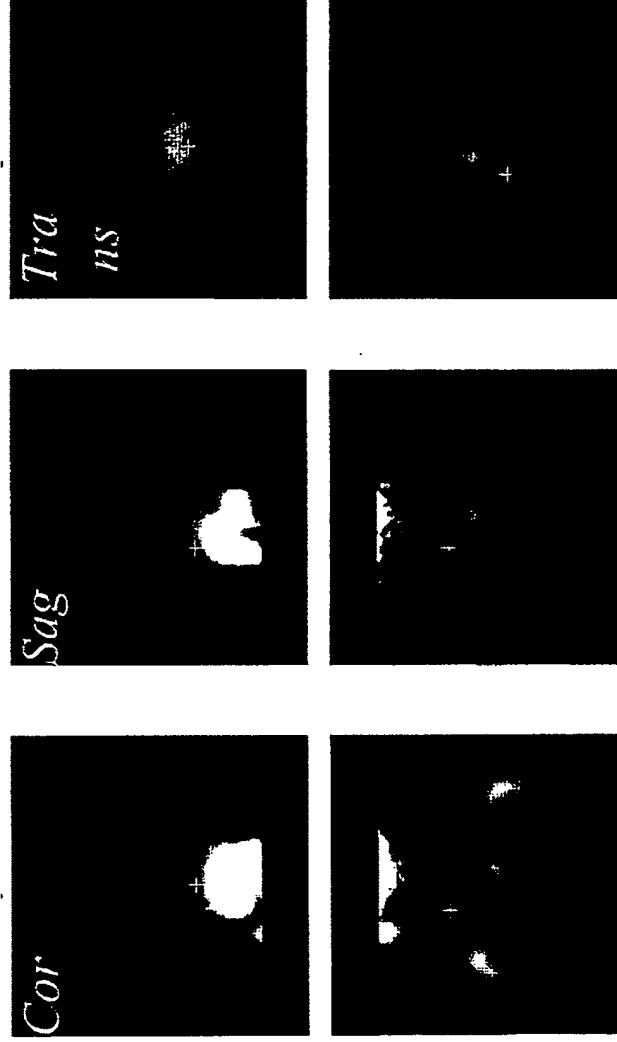


FIG. 5B

**10, 60, e 120 minutos de imagens $^{99m}\text{Tc-N4-DG}$
(ciclâm) em ratos com e sem tumor**

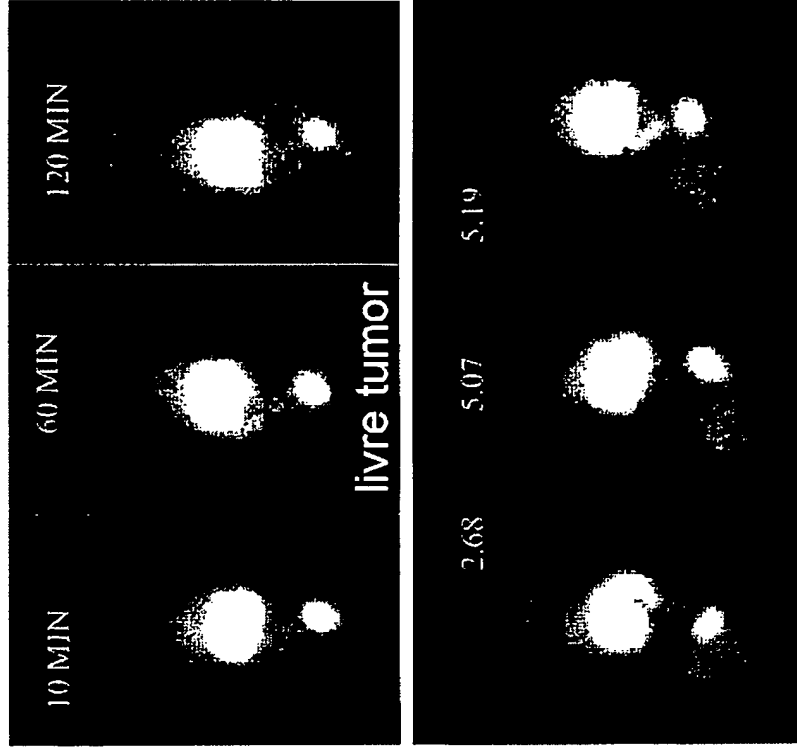


FIG. 6

Comparação de 60, e 120 minutos de ^{99m}Tc -N4-DG (ciclâm) & imagem ^{99m}Tc -N4-DG (ciclâm) de ratos transportador de linhagem de célula de tumor de mama

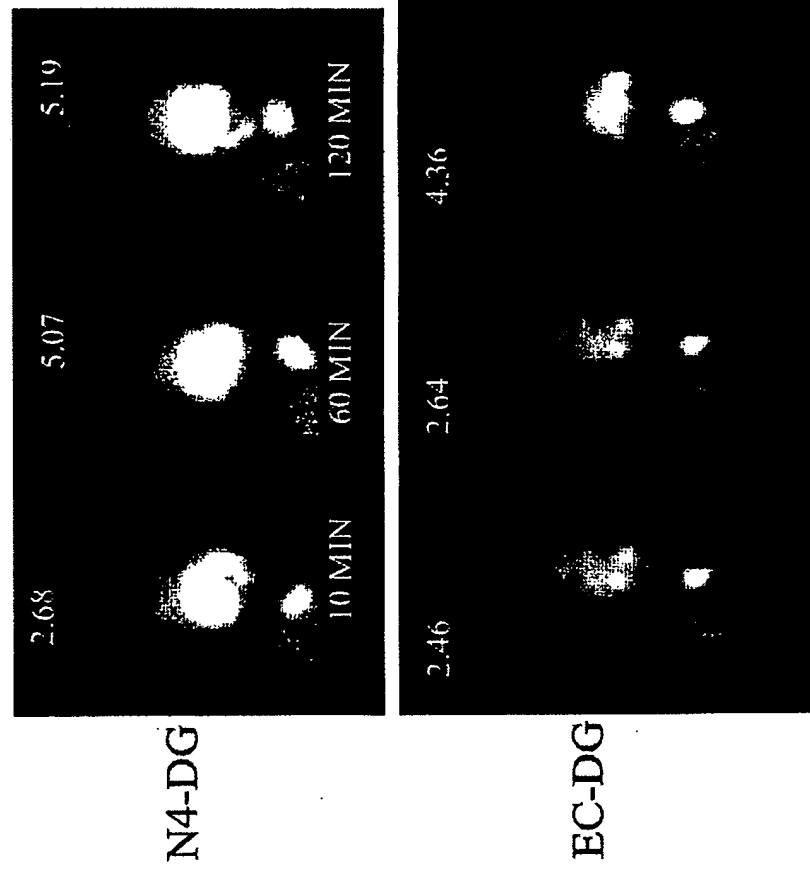


FIG. 7

Realções de densidade de contagem de tumor a músculo de imagem 99mTc-N4-DG (ciclâm)
com e sem ratos transportador de linhagem de célula de câncer de mama

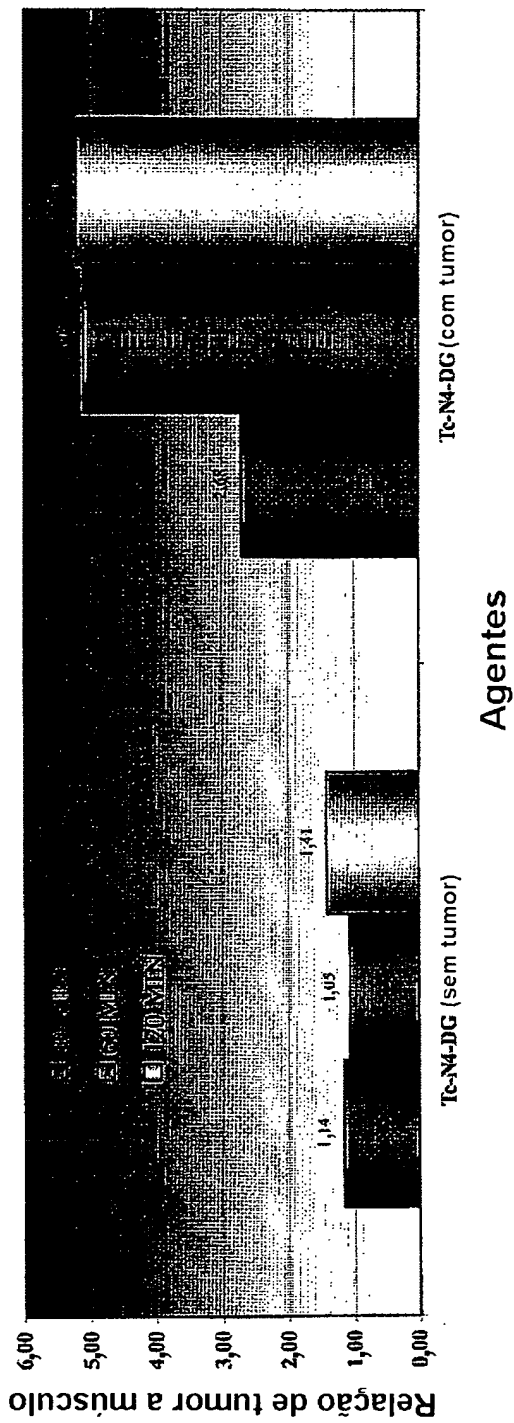


FIG. 8

Comparação de imagem $^{99m}\text{Tc-N4}$ & $^{99m}\text{Tc-N4-AMT}$ (ciclâm) em coelho imediato,
1 hora, e 3 horas após injeção

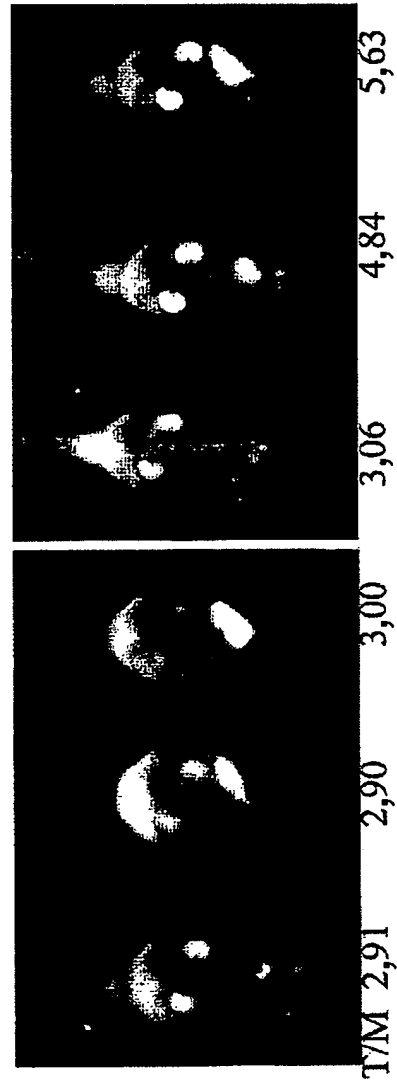
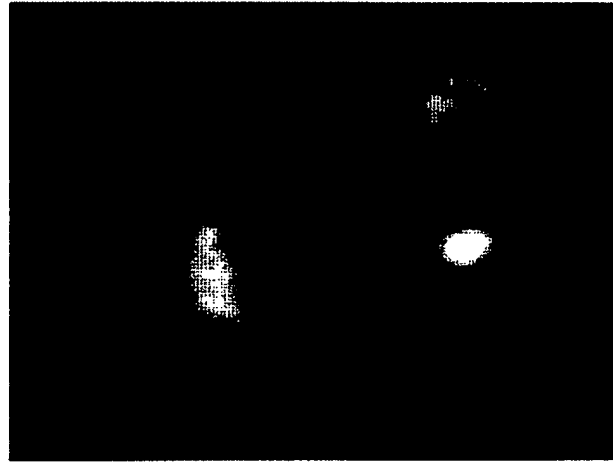
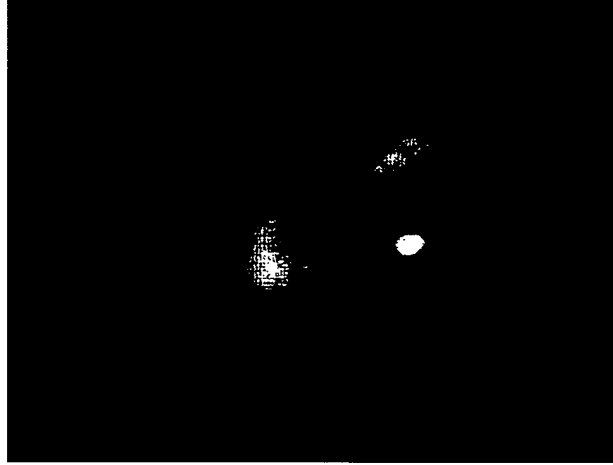


FIG. 9

Imagem de ^{68}Ga Micro-PET



^{68}Ga -N4-AMT



^{68}Ga -N4-AMT

FIG. 10

PI 0621580-7

RESUMO

"COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA IMAGEM CELULAR E TERAPIA"

A presente invenção está relacionada geralmente aos campos de química e imagem rádionuclídea. Mais particularmente, trata de composições, kits, e métodos para imagem e terapia envolvendo compostos e derivados de N4.

5