

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091766** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.02.18

(22) Дата подачи заявки
2019.01.22

(51) Int. Cl. *A61K 51/04* (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 101/02 (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ДЛЯ ПЭТ-ВИЗУАЛИЗАЦИИ, СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ В ДИАГНОСТИКЕ

(31) **18153327.4**

(32) **2018.01.24**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2019/051497**

(87) **WO 2019/145293 2019.08.01**

(71) Заявитель:

**АЦ ИММУНЕ СА; ЛАЙФ
МОЛЕКЮЛАР ИМЭДЖИНГ СА
(CH)**

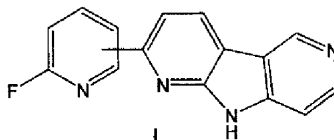
(72) Изобретатель:

**Кастилло Мелеан Джонни, Бетцель
Томас, Берндт Матиас, Шиферштайн
Ханно (DE), Крот Хайко (CH), Молетт
Жером (FR), Дарменси Венсан,
Габелльери Эмануэле (CH)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящая заявка относится к композиции для диагностики, включающей а) соединение формулы I



б) этанол, с) воду и d) гидроксикарбоновую кислоту, соль гидроксикарбоновой кислоты или их смесь. Композиция для диагностики может быть использована для селективного выявления нарушений и аномалий, связанных с агрегатами Tau, таких как болезнь Альцгеймера (AD) и другие тауопатии, например, с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Настоящее изобретение также относится к способу получения заявленной композиции для диагностики.

A1

202091766

202091766

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-563844EA/022

КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ДЛЯ ПЭТ-ВИЗУАЛИЗАЦИИ, СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ В ДИАГНОСТИКЕ

Область техники, к которой относится изобретение

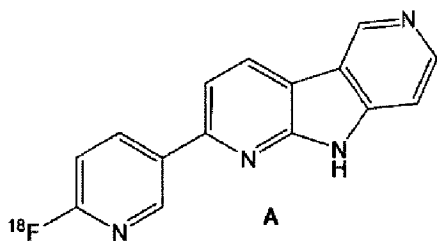
Изобретение относится к композиции для диагностики, которая подходит для получения изображений с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Кроме того, изобретение относится к способу получения композиции для диагностики, а также композиции для применения в диагностике.

Уровень техники

Болезнь Альцгеймера (AD) представляет собой неврологическое заболевание, которое, как считается, вызвано амилоидными бляшками, внеклеточным скоплением аномальных отложений агрегатов амилоид-бета ($A\beta$) в мозге или в глазах. Другими основными невропатологическими признаками при AD являются внутриклеточные нейрофибриллярные клубки (NFT), которые возникают в результате агрегации гиперфосфорилированного Тау-белка (тубулин-ассоциированная единица), фосфорилированного Тау или патологического Тау и его конформеров. AD разделяет эту патологию со многими нейродегенеративными тауопатиями, в частности с определенными типами лобно-височной деменции (FTD). В головном мозге больных AD патология Тау (тауопатия) развивается позже, чем амилоидная патология, но до сих пор спорно обсуждается, является ли белок $A\beta$ возбудителем AD, который составляет суть так называемой гипотезы амилоидного каскада (Hardy et al., Science 1992, **256**, 184-185, и совсем недавно, Musiek et al., Nature Neurosciences 2015, **18**(6), 800-806, "Three dimensions of the amyloid hypothesis: time, space and 'wingmen'").

В настоящее время единственным определенным способом диагностики AD является идентификация бляшек и клубков в ткани головного мозга путем гистологического анализа материалов биопсии или вскрытия после смерти человека. Помимо AD, Тау-белок играет важную роль в других (не AD) нейродегенеративных заболеваниях. Такие не-AD тауопатии включают, например, надъядерный паралич (PSP), болезнь Пика (PiD) и кортикобазальную дегенерацию (CBD).

Было предположено, что соединение общей формулы А полезно для селективного обнаружения нарушений и аномалий, связанных с агрегатами Тау, таких как болезнь Альцгеймера (AD) и другие тауопатии, и некоторые способы получения этого соединения были описаны в предшествующем уровне техники.



Фармацевтическая композиция, описанная в WO 2015/052105 и Gobbi et al., состоит из [^{18}F]-2-(6-фторпиридин-3-ил)-9Н-дипиридо[2,3-*b*;3',4'-*d*]пиррола в 1 мл этанола и 10 мл насыщенного солевого раствора. Компоненты пропускаются через стерилизующий фильтр 0,22 мкм.

^{18}F -радиомеченные метки для ПЭТ-визуализации получают по необходимости и композиция для диагностики обычно используется в течение 10-12 часов после окончания получения. При транспортировке на большие расстояния и получении нескольких доз из одной партии уровень радиоактивности повышается (например, для получения партий [^{18}F]фторированных пиридинил-9Н-пирроло-дипиридинов ≥ 20 ГБк или 50 ГБк или даже ≥ 100 ГБк.). Известно, что радиофармацевтические препараты чувствительны к радиолизу, что требует использования стабилизирующих агентов в подходящих композициях для диагностики.

Особенно для липофильных соединений, таких как [^{18}F]фторированные пиридинил-9Н-пирролодипиридины, потери на стерильных фильтрах и поверхностях (например, шприцах) должны быть сведены к минимуму для эффективного и надежного использования композиции для диагностики.

Поэтому целью настоящего изобретения является создание композиции для диагностики, обладающей улучшенной стабильностью.

Описание фигур

Фиг. 1: Схема установки для синтеза GE Tracerlab FX

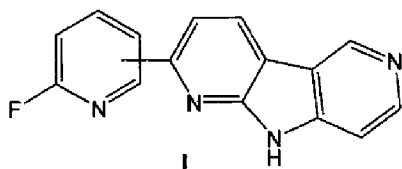
Фиг. 2: Схема установки для синтеза IBA Synthra

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к следующим пунктам:

1. Композиция для диагностики, включающая:

a. соединение формулы **I**,



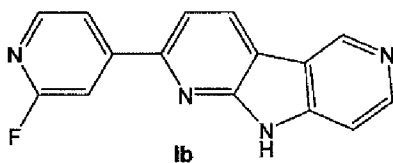
b. этанол,

c. воду, и

d. гидроксикарбоновую кислоту, соль гидроксикарбоновой кислоты или их смесь.

2. Композиция для диагностики по пункту 1, где F в формуле I представляет собой ^{18}F или ^{19}F , предпочтительно ^{18}F или смесь ^{18}F и ^{19}F .

3. Композиция для диагностики по пункту 1 или 2, где соединение формулы I представляет собой соединение формулы **Ib**



4. Композиция для диагностики по любому из пунктов 1-3, включающая от около 0,03 ГБк/мл до около 10 ГБк/мл соединения формулы I, предпочтительно от около 0,03 ГБк/мл до около 5 ГБк/мл соединения формулы I.

5. Композиция для диагностики по любому из пунктов 1-4, включающая по меньшей мере около 1 ГБк/мл соединения формулы I, предпочтительно по меньшей мере около 2 ГБк/мл соединения формулы I, предпочтительно по меньшей мере около 3 ГБк/мл соединения формулы I.

6. Композиция для диагностики по любому из пунктов 1-5, включающая от около 1% об./об. до около 20% об./об. этанола, предпочтительно от около 1% об./об. до около 15% об./об. этанола, более предпочтительно от около 5% об./об. до около 10% об./об. этанола.

7. Композиция для диагностики по любому из пунктов 1-6, где гидроксикарбоновая кислота, соль гидроксикарбоновой кислоты или их смесь выбраны из группы, состоящей из аскорбиновой кислоты и солей аскорбиновой кислоты, гидроксibenзойных кислот и солей гидроксibenзойных кислот, производных гидроксibenзойной кислоты и солей производных гидроксibenзойной кислоты, лимонной кислоты и солей лимонной кислоты и их смесей.

8. Композиция для диагностики по пункту 7, где производное гидроксibenзойной кислоты выбрано из группы, состоящей из гидроксibenзойной кислоты, дигидроксibenзойной кислоты и тригидроксibenзойной кислоты.

9. Композиция для диагностики по пункту 8, где дигидроксibenзойная кислота представляет собой гентизиновую кислоту.

10. Композиция для диагностики по любому из пунктов 1-9, где гидроксикарбоновая кислота, соль гидроксикарбоновой кислоты или их смесь выбраны из аскорбиновой кислоты, аскорбата натрия, гентизиновой кислоты, натриевой соли гентизиновой кислоты, лимонной кислоты, цитрата натрия или их смеси.

11. Композиция для диагностики по любому из пунктов 1-10, включающая от около 2,5 до около 500 мкмоль/мл гидроксикарбоновой кислоты, соли гидроксикарбоновой кислоты или их смеси, предпочтительно от около 10 до около 300 мкмоль/мл гидроксикарбоновой кислоты, соли гидроксикарбоновой кислоты или их смеси, более предпочтительно от около 25 до около 300 мкмоль/мл гидроксикарбоновой кислоты, соли гидроксикарбоновой кислоты или их смеси.

12. Композиция для диагностики по любому из пунктов 1-7, 10 и 11, где гидроксикарбоновая кислота, соль гидроксикарбоновой кислоты или их смесь выбраны из аскорбиновой кислоты, аскорбата натрия их смеси, где диагностическая композиция предпочтительно включает от около 10 до около 500 мкмоль/мл аскорбиновой кислоты, аскорбата натрия или их смеси, более предпочтительно от около 50 до около 500 мкмоль/мл аскорбиновой кислоты, аскорбата натрия или их смеси, еще более предпочтительно от около 100 до около 500 мкмоль/мл аскорбиновой кислоты, аскорбата натрия или их смеси, еще более предпочтительно от около 50 до около 300 мкмоль/мл аскорбиновой кислоты, аскорбата натрия или их смеси и еще наиболее предпочтительно от около 200 до около 300 мкмоль/мл аскорбиновой кислоты, аскорбата натрия или их смеси.

13. Композиция для диагностики по любому из пунктов 1-11, где гидроксикарбоновая кислота, соль гидроксикарбоновой кислоты или их смесь выбраны из гентизиновой кислоты, натриевой соли гентизиновой кислоты или их смеси, где композиция для диагностики предпочтительно включает от около 2,5 до около 100 мкмоль/мл гентизиновой кислоты, натриевой соли гентизиновой кислоты или их смеси, более предпочтительно от около 10 до около 100 мкмоль/мл гентизиновой кислоты, натриевой соли гентизиновой кислоты или их смеси и еще более предпочтительно от около 25 до около 75 мкмоль/мл гентизиновой кислоты, натриевой соли гентизиновой кислоты или их смеси.

14. Композиция для диагностики по любому из пунктов 1-7, 10 и 11, где гидроксикарбоновая кислота, соль гидроксикарбоновой кислоты или их смесь выбраны из лимонной кислоты, цитрата натрия или их смеси, где композиция для диагностики предпочтительно включает от около 10 до около 500 мкмоль/мл лимонной кислоты, цитрата натрия или их смеси, более предпочтительно от около 50 до около 500 мкмоль/мл лимонной кислоты, цитрата натрия или их смеси и еще более предпочтительно от около 50 до около 300 мкмоль/мл лимонной кислоты, цитрата натрия или их смеси.

15. Композиция для диагностики по любому из пунктов 1-14, включающая неорганическую кислоту, органическую кислоту, основание, соль или их смесь, каждая из которых предпочтительно является диагностически приемлемой, где органическая кислота, соль или их смесь отличается от гидроксикарбоновой кислоты, соли гидроксикарбоновой кислоты или их смеси.

16. Композиция для диагностики по пункту 15, где неорганическая кислота, органическая кислота, основание, соль или их смесь выбраны из группы, состоящей из хлорида натрия, хлорида калия, моносодий фосфата, дисодий фосфата, трисодий фосфата, монокалий фосфата, дикалий фосфата, трикалий фосфата, хлористоводородной кислоты, фосфорной кислоты, гидроксид натрия и гидроксид калия.

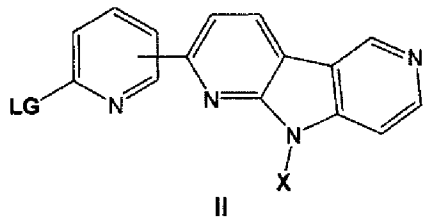
17. Композиция для диагностики по любому из пунктов 1-16, где pH композиции для диагностики составляет от приблизительно 4 до приблизительно 8,5.

18. Композиция для диагностики по любому из пунктов 1-17, которая является стерильной.

19. Композиция для диагностики по любому из пунктов 1-18, которая подходит для парентерального введения млекопитающему.

20. Способ получения композиции для диагностики по любому из пунктов 1-19, включающий стадии:

а. взаимодействия соединения формулы II с ^{18}F -фторирующим агентом,



где X представляет собой H или PG,

LG представляет собой уходящую группу, и

PG представляет собой аминокзащитную группу,

б. при необходимости, если X представляет собой PG, отщепление защитной группы PG,

с. очистки соединения формулы I, и

д. при необходимости, смешивание соединения формулы I, полученного на стадии с), с одним или несколькими, выбранными из группы, состоящей из этанола, воды, гидроксикарбоновой кислоты и соли гидроксикарбоновой кислоты, с получением композиции для диагностики.

21. Способ получения композиции для диагностики по п.20, где одну или несколько из неорганической кислоты, органической кислоты, основания или соли дополнительно смешивают на стадии д, где органическая кислота, соль или их смесь отличаются от гидроксикарбоновой кислоты, соли гидроксикарбоновой кислоты или их смеси.

22. Способ по пункту 20 или 21, дополнительно включающий

е. стерилизующую фильтрацию до или после стадии д).

23. Способ по любому из пунктов 20-22, где LG в формуле II представляет собой уходящую группу, которая может быть замещена нуклеофильным ^{18}F фторид-ионом или электрофильным ^{18}F атомом фтора, предпочтительно LG выбран из группы состоящий из нитро, брома, йода, хлора, триалкиламмония, гидроксила, бороновой кислоты, йодония, сложного эфира сульфоновой кислоты, более предпочтительно, LG представляет собой нитро или триметиламмоний, где соединения, содержащие триалкиламмоний или йодоний, могут дополнительно содержать анион.

24. Способ по любому из пунктов 20-23, где PG в формуле II представляет собой защитную группу, предпочтительно PG выбран из группы, состоящей из карбобензилокси (Cbz), (п-метоксибензил)оксикарбонила (Moz или MeOZ), трет-бутилоксикарбонила (BOC), 9-флуоренилметилоксикарбонила (FMOC), бензила (Bn), п-метоксибензила (PMB), 3,4-диметоксибензила (DMPM), п-метоксифенила (PMP), трифенилметила (тритил), метоксифенилдифенилметила (MMT) или диметокситритила (DMT), более

предпочтительно PG выбран из трет-бутилоксикарбонила (BOC), диметокситритила (DMT) и трифенилметила (тритил), еще более предпочтительно PG представляет собой трет-бутилоксикарбонил (BOC) или трифенилметил (тритил).

25. Композиция по любому из пунктов 1-19 для применения в диагностике.

26. Композиция по любому из пунктов 1-19 для применения в визуализации агрегатов Тау-белка, в частности, для применения в позитронно-эмиссионной томографии для визуализации агрегатов Тау.

27. Композиция по любому из пунктов 1-19 для применения в диагностике расстройства, связанного с агрегатами Тау, или для применения в диагностике тауопатии, в частности, когда диагностика проводится с помощью позитронно-эмиссионной томографии.

28. Композиция для применения по пункту 27, где тауопатия представляет собой 3R-тауоропатию.

29. Композиция для применения по пункту 27, где тауопатия представляет собой 4R-тауоропатию.

30. Композиция для применения по пункту 27, где расстройство выбрано из болезни Альцгеймера (AD), семейной AD, болезни Крейтцфельда-Якоба, деменции боксеров, синдрома Дауна, болезни Герстманна-Штреусслера-Шейнкера, миозита с включенными тельцами, церебральной амилоидной ангиопатии, связанной с белком-прионом, травматического повреждения мозга (TBI), бокового амиотрофического склероза, комплекса паркинсонизм-деменция Гуама, негуамовской болезни двигательных нейронов с нейрофибриллярными клубками, заболевания, характеризующегося появлением аргирофильных зерен, кортикобазальную дегенерацию (CBD), диффузных нейрофибриллярных клубочков с кальцификацией, фронтотемпоральной деменции с паркинсонизмом, связанным с хромосомой 17, болезни Галлервордена-Шпатца, множественной системной атрофии, болезни Ниманна-Пика типа C, паллидо-понтонигральной дегенерации, болезни Пика (PiD), прогрессирующего субкортикального глиоза, прогрессирующего надъядерного паралича (PSP), подострого склерозирующего панэнцефалита, деменции, связанной только со сплетениями, постэнцефалитического паркинсонизма, миотонической дистрофии, Тау-панэнцефалопатии, AD-подобной с астроцитами, отдельных прионных заболеваний (GSS с Тау), мутаций в LRRK2, хронической травматической энцефалопатии, семейной британской деменции, семейной датской деменции, лобно-височной лобарной дегенерации, Гваделупского паркинсонизма, нейродегенерации с накоплением железа в мозге, SLC9A6-связанной умственной отсталости, тауопатии белого вещества с глобулярными глиальными включениями, посттравматического стрессового синдрома, эпилепсии, деменции с тельцами Леви (LBD), наследственного геморрагического инсульта с амилоидозом (голландский тип), легких когнитивных нарушений (MCI), множественного склероза, болезни Паркинсона, атипичного паркинсонизма, деменции при заболеваниях, обусловленных ВИЧ, диабета зрелого возраста, старческого амилоидоза сердца, эндокринных опухолей, глаукомы,

амилоидоза глаза, первичной дегенерации сетчатки, дегенерации желтого пятна (например, возрастная дегенерация желтого пятна (AMD)), друзов зрительного нерва, оптической нейропатии, оптического неврита, and решетчатой дистрофии.

31. Композиция для применения по пункту 27, где расстройство выбрано из болезни Хантингтона, ишемического инсульта и психоза при AD.

32. Композиция для применения по пункту 30, где расстройство представляет собой болезнь Альцгеймера (AD).

33. Композиция для применения по пункту 30, где расстройство представляет собой болезнь Паркинсона или атипичный паркинсонизм.

34. Композиция для применения по пункту 30, где расстройство представляет собой прогрессирующий надъядерный паралич (PSP).

35. Композиция для применения по пункту 30, где расстройство представляет собой болезнь Пика (PiD).

36. Композиция для применения по пункту 27, где осуществляют визуализацию агрегатов Тау в мозге или в глазу.

37. Способ визуализации агрегатов Тау, в частности, способ визуализации с помощью позитронно-эмиссионной томографии агрегатов Тау, где пациенту вводят эффективное количество композиции по любому из пунктов 1-19.

38. Способ диагностики расстройства, связанного с агрегатами Тау, или тауопатии, где пациенту вводят эффективное количество композиции по любому из пунктов 1-19, в частности, где диагностику проводят с помощью позитронно-эмиссионной томографии.

39. Способ по пункту 38, где тауопатия представляет собой 3R-тауропатию.

40. Способ по пункту 38, где тауопатия представляет собой 4R-тауропатию.

41. Способ по пункту 38, где расстройство выбрано из болезни Альцгеймера (AD), семейной AD, болезни Крейтцфельда-Якоба, деменции боксеров, синдрома Дауна, болезни Герстманна-Штреусслера-Шейнкера, миозита с включенными тельцами, церебральной амилоидной ангиопатии, связанной с белком-прионом, травматического повреждения мозга, бокового амиотрофического склероза, комплекса паркинсонизм-деменция Гуама, негуамовской болезни двигательных нейронов с нейрофибриллярными клубками, заболевания, характеризующегося появлением аргирофильных зерен, кортикобазальную дегенерацию, диффузных нейрофибриллярных клубочков с кальцификацией, фронтотемпоральной деменции с паркинсонизмом, связанным с хромосомой 17, болезни Галлервордена-Шпатца, множественной системной атрофии, болезни Ниманна-Пика типа С, паллидо-пonto-нигральной дегенерации, болезни Пика, прогрессирующего субкортикального глиоза, прогрессирующего надъядерного паралича (PSP), подострого склерозирующего панэнцефалита, деменции, связанной только со сплетениями, постэнцефалитического паркинсонизма, миотонической дистрофии, Тау-панэнцефалопатии, AD-подобной с астроцитами, отдельных прионных заболеваний (GSS с Тау), мутаций в LRRK2, хронической травматической энцефалопатии, семейной британской деменции, семейной датской деменции, лобно-височной лобарной

дегенерации, Гваделупского паркинсонизма, нейродегенерации с накоплением железа в мозге, SLC9A6-связанной умственной отсталости, тауопатии белого вещества с глобулярными глиальными включениями, посттравматического стрессового синдрома, эпилепсии, деменции с тельцами Леви (LBD), наследственного геморрагического инсульта с амилоидозом (голландский тип), легких когнитивных нарушений (MCI), множественного склероза, болезни Паркинсона, атипичного паркинсонизм, деменции при заболеваниях, обусловленных ВИЧ, диабета зрелого возраста, старческого амилоидоза сердца, эндокринных опухолей, глаукомы, амилоидоза глаза, первичной дегенерации сетчатки, дегенерации желтого пятна (например, возрастная дегенерация желтого пятна (AMD)), друзов зрительного нерва, оптической нейропатии, оптического неврита и решетчатой дистрофии.

42. Способ по пункту 38, где расстройство выбрано из болезни Хантингтона, ишемического инсульта и психоза при AD.

43. Способ по пункту 41, где расстройство представляет собой болезнь Альцгеймера (AD).

44. Способ по пункту 41, где расстройство представляет собой болезнь Паркинсона или атипичный паркинсонизм.

45. Способ по пункту 41, где расстройство представляет собой прогрессирующий надъядерный паралич (PSP).

46. Способ по пункту 41, где расстройство представляет собой болезнь Пика (PiD).

47. Способ по пункту 41, где осуществляют визуализацию агрегатов Тау в мозге или в глазу.

48. Применение композиции по любому из пунктов 1-19 для получения средства для визуализации агрегатов Тау, в частности, для визуализации с помощью позитронно-эмиссионной томографии агрегатов Тау.

49. Применение композиции по любому из пунктов 1-19 для получения средства для диагностики расстройства, связанного с агрегатами Тау, или для диагностики тауопатии, в частности, где диагностику проводят с помощью позитронно-эмиссионной томографии.

50. Применение по пункту 49, где тауопатия представляет собой 3R-тауопатию.

51. Применение по пункту 49, где тауопатия представляет собой 4R-тауопатию.

52. Применение по пункту 49, где расстройство выбрано из болезни Альцгеймера (AD), семейной AD, болезни Крейтцфельда-Якоба, деменции боксеров, синдрома Дауна, болезни Герстманна-Штреусслера-Шейнкера, миозита с включенными тельцами, церебральной амилоидной ангиопатии, связанной с белком-прионом, травматического повреждения мозга, бокового амиотрофического склероза, комплекса паркинсонизм-деменция Гуама, негуамовской болезни двигательных нейронов с нейрофибриллярными клубками, заболевания, характеризующегося появлением аргирофильных зерен, кортикобазальной дегенерации, диффузных нейрофибриллярных клубочков с кальцификацией, фронтотемпоральной деменции с паркинсонизмом, связанным с хромосомой 17, болезни Галлервордена-Шпатца, множественной системной атрофии,

болезни Ниманна-Пика типа С, паллидо-пonto-нигральной дегенерации, болезни Пика, прогрессирующего субкортикального глиоза, прогрессирующего надъядерного паралича (PSP), подострого склерозирующего панэнцефалита, деменции, связанной только со сплетениями, постэнцефалитического паркинсонизма, миотонической дистрофии, Тау-панэнцефалопатии, AD-подобной с астроцитами, отдельных прионных заболеваний (GSS с Тау), мутаций в LRRK2, хронической травматической энцефалопатии, семейной британской деменции, семейной датской деменции, лобно-височной лобарной дегенерации, Гваделупского паркинсонизма, нейродегенерации с накоплением железа в мозге, SLC9A6-связанной умственной отсталости, тауопатии белого вещества с глобулярными глиальными включениями, посттравматического стрессового синдрома, эпилепсии, деменции с тельцами Леви (LBD), наследственного геморрагического инсульта с амилоидозом (голландский тип), легких когнитивных нарушений (MCI), множественного склероза, болезни Паркинсона, атипичного паркинсонизма, деменции при заболеваниях, обусловленных ВИЧ, диабета зрелого возраста, старческого амилоидоза сердца, эндокринных опухолей, глаукомы, амилоидоза глаза, первичной дегенерации сетчатки, дегенерации желтого пятна (например, возрастная дегенерация желтого пятна (AMD)), друзов зрительного нерва, оптической нейропатии, оптического неврита и решетчатой дистрофии.

53. Применение по пункту 49, где расстройство выбрано из болезни Хантингтона, ишемического инсульта и психоза при AD.

54. Применение по пункту 52, где расстройство представляет собой болезнь Альцгеймера (AD).

55. Применение по пункту 52, где расстройство представляет собой болезнь Паркинсона или атипичный паркинсонизм.

56. Применение по пункту 52, где расстройство представляет собой прогрессирующий надъядерный паралич (PSP).

57. Применение по пункту 52, где расстройство представляет собой болезнь Пика (PiD).

58. Применение по пункту 49, где осуществляют визуализацию агрегатов Тау в мозге или в глазу.

59. Применение композиции по любому из пунктов 1-19 в качестве аналитического стандарта.

60. Применение композиции по любому из пунктов 1-19 в качестве инструмента для скрининга *in vitro*.

61. Способ сбора данных для диагностики расстройства, связанного с агрегатами Тау, в образце или у пациента, включающий:

(а) приведение образца или конкретной части тела или области тела, предположительно содержащей агрегат Тау, в контакт с композицией по любому из пунктов 1-19, которая содержит соединение формулы I;

(b) предоставление возможности связывания соединения формулы I с агрегатом Тау;

- (с) обнаружение соединения формулы I, связанного с агрегатом Тау; и
- (d) при необходимости, корреляцию присутствия или отсутствия соединения формулы I, связывающегося с агрегатом Тау, с присутствием или отсутствием агрегата Тау в образце или конкретной части тела или области тела.

62. Способ определения количества агрегата Тау в ткани и/или жидкости организма, включающий:

- (a) предоставление образца, представляющего исследуемую ткань и/или биологическую жидкость;
- (b) тестирование образца на наличие агрегата Тау с композицией по любому из пунктов 1-19, которая содержит соединение формулы I;
- (с) определение количества соединения формулы I, связанного с агрегатом Тау; и
- (d) вычисление количества агрегата Тау в ткани и/или жидкости организма.

63. Способ сбора данных для определения предрасположенности к расстройству, связанному с агрегатами Тау, у пациента, включающий обнаружение специфического связывания композиции по любому из пунктов 1-19, которая содержит соединение формулы I, с агрегатом Тау в образце или *in situ*, который включает стадии:

- (a) приведение образца или конкретной части тела или области тела, которые предположительно содержат агрегат Тау, в контакт с композицией по любому из пунктов 1-19, которая содержит соединение формулы I, которое специфически связывается с агрегатом Тау;
- (b) предоставление возможности связывания соединения формулы I с агрегатом Тау с образованием комплекса соединение/агрегат Тау;
- (с) обнаружение образования комплекса соединение/агрегат Тау;
- (d) при необходимости, корреляцию присутствия или отсутствия комплекса соединение/агрегат Тау с присутствием или отсутствием агрегата Тау в образце или конкретной части тела или области тела; и
- (e) при необходимости, сравнение количества соединения/агрегата Тау с нормальным контрольным значением.

64. Способ сбора данных для мониторинга остаточного расстройства у пациента, страдающего расстройством, связанным с агрегатами Тау, который получал лечение лекарственным средством, где способ включает:

- (a) приведение образца или конкретной части тела или области тела, предположительно содержащей агрегат Тау, в контакт с композицией по любому из пунктов 1-19, которая содержит соединение формулы I, которое специфически связывается с агрегатом Тау;
- (b) предоставление возможности связывания соединения формулы I с агрегатом Тау с образованием комплекса соединение/агрегат Тау;
- (с) обнаружение образования комплекса соединение/агрегат Тау;
- (d) при необходимости, корреляцию присутствия или отсутствия комплекса соединение/агрегат Тау с присутствием или отсутствием агрегата Тау в образце или

конкретной части тела или области тела; и

(е) при необходимости, сравнение количества соединения/агрегата Тау с нормальным контрольным значением.

65. Способ сбора данных для прогнозирования ответа пациента, страдающего расстройством, связанным с агрегатами Тау, и получающего лечение лекарственным средством, включающий:

(а) приведение образца или конкретной части тела или области тела, предположительно содержащей агрегат Тау, в контакт с композицией по любому из пунктов 1-19, которая содержит соединение формулы I, которое специфически связывается с агрегатом Тау;

(b) предоставление возможности связывания соединения формулы I с агрегатом Тау с образованием комплекса соединения/агрегат Тау;

(с) обнаружение образования комплекса соединения/агрегат Тау;

(d) при необходимости, корреляцию присутствия или отсутствия комплекса соединения/агрегат Тау с присутствием или отсутствием агрегата Тау в образце или конкретной части тела или области тела; и

(е) при необходимости, сравнение количества соединения/агрегата Тау с нормальным контрольным значением.

Понятно, что настоящее изобретение охватывает соединения формулы I, в которых один или несколько соответствующих атомов заменены другим изотопом. Например, соединения формулы I включают соединения, в которых один или несколько атомов водорода заменены на тритий и/или один или несколько атомов водорода заменены на дейтерий.

Определения

Термин «алкил» относится к насыщенной прямой или разветвленной углеродной цепи, которая, если не указано иное, содержит от 1 до 6 атомов углерода.

«Гал» или «галоген» представляет собой F, Cl, Br и I. Предпочтительно, «галоген» независимо в каждом случае выбран из F, Cl и Br, более предпочтительно, из F и Cl, еще более предпочтительно F.

Термин «аминозащитная группа» (PG), как используется в настоящем документе, означает любую защитную группу, которая подходит для защиты аминогруппы во время предполагаемой химической реакции. Примеры подходящих защитных групп хорошо известны специалисту в данной области. Подходящие защитные группы описаны, например, в руководстве Greene and Wuts, *Protecting groups in Organic Synthesis*, third edition, pages 494-653, которое включено в настоящий документ посредством ссылки. Защитные группы могут быть выбраны из карбаматов, амидов, имидов, N-алкиламинов, N-ариламинов, иминов, енаминов, боранов, N-P защитных групп, N-сульфенила, N-сульфонила и N-силила. Конкретными предпочтительными примерами защитных групп (PG) являются карбобензилокси (Cbz), (п-метоксибензил)оксикарбонил (Moz или MeOZ), трет-бутилоксикарбонил (BOC), 9-флуоренилметилоксикарбонил (FMOC), бензил (Bn), п-

метоксибензил (PMB), 3,4-диметоксибензил (DMPM), п-метоксифенил (PMP), трифенилметил (тритил), метоксифенил дифенилметил (ММТ) или диметокситритил (DMT). Более предпочтительные примеры защитной группы PG включают трет-бутилоксикарбонил (BOC), диметокситритил (DMT) и трифенилметил (тритил). Еще одним предпочтительным примером защитной группы PG является трет-бутилоксикарбонил (BOC).

Термин «аминозащитная группа карбамата» относится к аминозащитной группе, содержащей группу *-CO-O, где звездочка обозначает связь с амином. Примерами являются карбобензилокси (Cbz), (п-метоксибензил)оксикарбонил (Moz или MeOZ), трет-бутилоксикарбонил (BOC) и 9-флуоренилметилоксикарбонил (FMOC).

Термин «уходящая группа» (LG), как используется в настоящем документе, означает любую уходящую группу и означает, что атом или группа атомов могут быть заменены другим атомом или группой атомов. Примеры приведены, например, в Synthesis (1982), p. 85-125, table 2, Carey and Sundberg, Organische Synthese, (1995), page 279-281, table 5.8; или Netscher, Recent Res. Dev. Org. Chem., 2003, 7, 71-83, scheme 1, 2, 10 and 15 and others). (Coenen, Fluorine-18 Labeling Methods: Features and Possibilities of Basic Reactions, (2006), in: Schubiger P.A., Friebe M., Lehmann L., (eds), PET-Chemistry - The Driving Force in Molecular Imaging. Springer, Berlin Heidelberg, pp.15-50, explicitly: scheme 4 pp. 25, scheme 5 pp 28, table 4 pp 30, Figure 7 pp 33). Предпочтительно «уходящая группа» (LG) выбрана из группы, состоящей из нитро, брома, йода, хлора, триалкиламмония, гидроксила, бороновой кислоты, йодония, сложного эфира сульфоновой кислоты. Более предпочтительно, «уходящая группа» (LG) представляет собой нитро или триметиламмоний. Следует понимать, что соединения, содержащие триалкиламмоний или йодоний, могут дополнительно содержать анион. Еще более предпочтительно, «уходящая группа» (LG) представляет собой нитро.

Термин «краун-эфир», как используется в настоящем документе, означает химические соединения, которые состоят из кольца, содержащего несколько эфирных групп. Более конкретно, термин «краун-эфир» относится предпочтительно к моноциклическим органическим группам, которые могут быть замещенными и содержат от 8 до 16 атомов углерода и от 4 до 8 гетероатомов, выбранных из N, O и S в кольце. Каждый из одного или нескольких необязательных заместителей может быть независимо выбран из любой органической группы, содержащей от 1 до 15 атомов углерода и, необязательно, от 1 до 6 гетероатомов, выбранных из N, O и S. Предпочтительными примерами «краун-эфира» являются необязательно замещенные моноциклические кольца, содержащие от 10 до 14 атомов углерода и от 5 до 7 гетероатомов, выбранных из N, O и S в кольце. Примерами "краун-эфира" являются необязательно замещенные моноциклические кольца, содержащие 12 атомов углерода и 6 гетероатомов, выбранных из N и O в кольце. Конкретные примеры включают 18-краун-6, дибензо-18-краун-6 и диаза-18-краун-6.

Термин «криптанд», как используется в настоящем документе, относится к классу полициклических соединений, относящихся к краун-эфирам, имеющим три цепи,

присоединенные к двум атомам азота. Хорошо известным «криптаном» является 4,7,13,16,21,24-гексаокса-1,10-диазабицикло[8.8.8]гексакозан (Kryptofix[□]).

Тау, как используется в настоящем документе, относится к высокорастворимому белку, связывающему микротрубочки, в основном находящемуся в нейронах, и включает основные 6 изоформ, расщепленные или усеченные формы и другие модифицированные формы, такие как возникающие в результате фосфорилирования, гликозилирования, гликирования, пролил изомеризации, нитрирования, ацетилирования, полиаминирования, убиквитинирования, сумоилирования и окисления. Патологические Тау или агрегаты Тау (нейрофибриллярные клубки, NFT), как используется в настоящем документе, относятся к нерастворимым агрегатам гиперфосфорилированного белка Тау, содержащим спаренные спиральные филаменты и прямые филаменты. Их присутствие является отличительной чертой AD и других заболеваний, известных как тауопатии.

Ген Тау содержит 16 экзонов, причем основные изоформы Тау-белка кодируются 11 из них. Альтернативный сплайсинг экзона 10 генерирует изоформы Тау с тремя (отсутствующим экзоном 10) или четырьмя (присутствующим экзоном 10) повторами домена, известными как 3R и 4R Тау, соответственно (A. Andreadis et al., *Biochemistry* 31, (1992) 10626-10633; M. Tolnay et al., *IUBMB Life*, 55(6): 299-305, 2003). При болезни Альцгеймера, соотношение изоформ 3R и 4R сходно. В отличие от этого, в некоторых видах тауопатий преобладает одна из двух изоформ. В настоящем документе термин «3R-тауопатия» относится к тауопатиям (таким как болезнь Пика (PiD)), в которых преимущественно присутствует изоформа 3R. В настоящем документе термин «4R-тауопатия» относится к тауопатиям (таким как прогрессирующий надъядерный паралич (PSP) и кортикобазальная дегенерация (CBD)), в которых преимущественно присутствует изоформа 4R.

Как используется в дальнейшем в описании изобретения и в формуле изобретения, термин «фармацевтически приемлемая соль» или «диагностически приемлемая соль» относится к нетоксичным производным раскрытых соединений, где исходное соединение модифицируют путем получения солей их неорганических и органических кислот. Неорганические кислоты включают, но не ограничиваются ими, кислоты, такие как карбоновая, хлористоводородная, азотная или серная кислота. Органические кислоты включают, но не ограничиваются ими, кислоты, такие как алифатические, циклоалифатические, ароматические, арилифатические, гетероциклические, карбоновые и сульфоновые кислоты. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, обычными химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены взаимодействием свободных кислотных или основных форм этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе или в смеси двух. Списки подходящих солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, p. 1445, раскрытие которой включено в настоящее описание в качестве

ссылки.

«Фармацевтически приемлемый» или «диагностически приемлемый» определяются как относящиеся к тем соединениям, веществам, композициям и/или лекарственным формам, которые в рамках здравого медицинского суждения подходят для использования в контакте с тканями людей и животных, без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соразмерных с разумным соотношением польза/риска. Предпочтительно каждый из компонентов заявленных композиций является фармацевтически и диагностически приемлемым.

Пациентами или субъектами по настоящему изобретению обычно являются животные, особенно млекопитающие, более конкретно человек.

«Хроматография» или «жидкостная хроматография» означает способ разделения смеси соединений. Смесь растворяют в жидкости и переносят путем «подвижная фаза» через «неподвижную фазу». Разделение основано на взаимодействии соединений в подвижной фазе с неподвижными фазами. Такие различные взаимодействия приводят к дифференциальному удержанию на стационарной фазе и таким образом влияют на разделение. Хроматография может быть препаративной или аналитической. Цель препаративной хроматографии состоит в разделении компонентов смеси и, таким образом, является одной из форм очистки. Аналитическая хроматография проводится с небольшим образцом вещества и используется для измерения пропорций соединений в смеси.

«Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ)» представляет собой форму жидкостной хроматографии для разделения соединений с использованием очень мелких частиц стационарной фазы (≤ 10 мкм) и применения достаточно высоких давлений. Система ВЭЖХ обычно состоит из резервуара подвижной фазы(фаз), насоса, инжектора, разделительной колонны (содержащей неподвижную фазу) и детекторов. Для разделения радиоактивных соединений подходящие системы ВЭЖХ оснащены детектором радиоактивности. При необходимости, система ВЭЖХ имеет дополнительные детекторы, такие как, например, УФ, фотодиодная матрица, рефрактометрический, детектор по проводимости, флуоресцентный, масс-спектрометрические.

«Твердофазная экстракция (SPE)» представляет собой процесс получения и/или очистки образца с двумя или более отдельными стадиями. Сначала соединения растворяют или суспендируют в жидкой смеси растворителей и жидкий образец пропускают через неподвижную (твердую) фазу. Некоторые соединения удерживаются на неподвижной фазе, в то время как другие проходят через нее. На второй стадии оставшиеся соединения элюируют подходящим растворителем. Необязательно, неподвижную фазу промывают другим раствором перед стадией элюирования. В отличие от метода ВЭЖХ, размер используемых частиц намного больше (например, ≥ 25 мкм по сравнению с ВЭЖХ с типичным размером частиц ≤ 10 мкм) и, следовательно, приложенное давление намного ниже (для ВЭЖХ давление обычно составляет >50 бар).

“Картридж для твердофазной экстракции (SPE картридж)” представляет собой шприц или контейнер (например, Sep Pak®), предварительно заполненный неподвижной

фазой для SPE.

“Стерилизующая фильтрация” представляет собой метод стерилизации раствора фильтрацией через микрофильтр. Микрофильтр представляет собой фильтр, имеющий, например, размер пор около 0,25 мкм или менее, предпочтительно от около 20 нм до около 0,22 мкм, который обычно используется для удаления микроорганизмов. Мембранные фильтры, используемые в микрофильтрации в процессах получения, обычно получают из таких материалов, как смесь сложных эфиров целлюлозы, политетрафторэтилен (PTFE), поливинилиденфторид (PVDF)) или полиэфирсульфон (PES).

«Автоматизированный», используемый в настоящем документе, означает проведение стадий синтеза и/или очистки подходящим устройством (установка для синтеза).

Термин «радиопоглотитель» относится к соединению, которое снижает скорость разложения вследствие радиолиза. Предпочтительные радиопоглотители включают аскорбиновую кислоту и ее соли и гентизиновую кислоту и ее соли.

Подходящие «установки для синтеза» для радиомечения ^{18}F хорошо известны специалисту в данной области, включая, но не ограничиваясь ими, IBA Synthera, GE Fastlab, GE Tracerlab MX, GE Tracerlab FX, Trasis AllinOne, ORA Neptis Perform, ORA Neptis Mosaic, ORA Neptis Plug, Scintomics GPR, Synthera, Comecer Taddeo, Raytest Synchrom, Sofie Elixys, Eckert&Ziegler Modular Lab, Sumitomo Heavy Industries F100 F200 F300, Siemens Explora.

“Радиохимическая чистота” означает долю общей активности радионуклида, присутствующего в его полученной химической форме. Как правило, радиохимическая чистота определяется с помощью тонкослойной хроматографии или ВЭЖХ.

Термин “гидроксикарбоновая кислота” относится к соединению $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, которое имеет одну или несколько групп карбоновой кислоты и одну или несколько гидроксигрупп (не включая гидроксигруппу(ы) в группе(группах) карбоновой кислоты). Гидроксикарбоновая кислота может быть насыщенной или ненасыщенной (включая ароматическую) и быть циклической или ациклической. В предпочтительном варианте осуществления гидроксикарбоновая кислота имеет от одной до трех групп карбоновых кислот. Предпочтительно гидроксикарбоновая кислота имеет от одной до шести гидроксигрупп, более предпочтительно от одной до четырех гидроксигрупп. Гидроксикарбоновая кислота может быть в форме свободной кислоты или ее циклического эфира (то есть лактона). Возможные гидроксикарбоновые кислоты включают, но не ограничиваются ими, аскорбиновую кислоту, гидроксibenзойные кислоты (такие как гентизиновая кислота), производные гидроксibenзойной кислоты, лимонную кислоту, молочную кислоту, яблочную кислоту, 2-гидроксibутановую кислоту, 3-гидроксibутановую кислоту, миндальную кислоту, глюконовую кислоту, винную кислоту и салициловую кислоту, предпочтительно аскорбиновую кислоту, гидроксibenзойные кислоты (такие как гентизиновая кислота), производные гидроксibenзойной кислоты и лимонную кислоту.

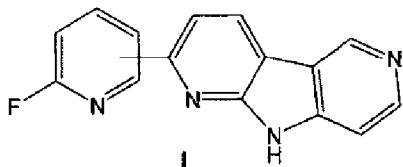
Предпочтительные определения, данные в разделе «Определения», применяются ко

всем вариантам осуществления, описанным в настоящем документе, если не указано иное.

Подробное описание

В первом аспекте изобретение относится к композиции для диагностики, включающей

a. соединение формулы I,



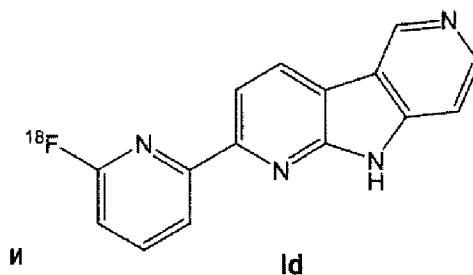
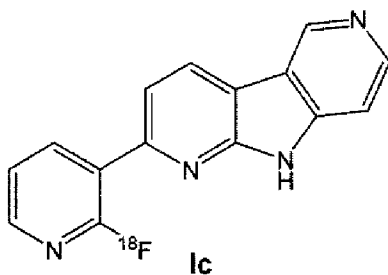
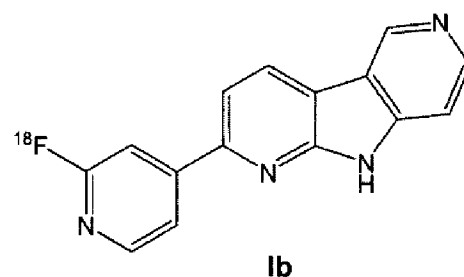
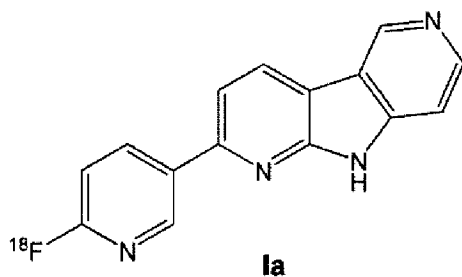
b. этанол,

c. воду, и

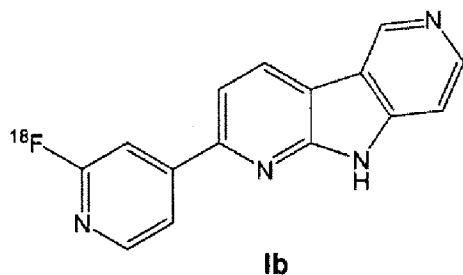
d. гидроксикарбоновую кислоту, соль гидроксикарбоновой кислоты или их смесь.

F в формуле I представляет собой ^{18}F или ^{19}F . Предпочтительно F представляет собой ^{18}F или смесь ^{18}F и ^{19}F .

Предпочтительные соединения формулы I выбраны из группы, состоящей из



Более предпочтительное соединение формулы I представляет собой



Предпочтительно композиция для диагностики включает от около 0,03 ГБк/мл до около 10 ГБк/мл соединения формулы I. Более предпочтительно, композиция для диагностики включает от около 0,03 ГБк/мл до около 5 ГБк/мл соединения формулы I.

Предпочтительно композиция для диагностики включает по меньшей мере около 1 ГБК/мл соединения формулы I. Более предпочтительно, композиция для диагностики включает по меньшей мере около 2 ГБК/мл соединения формулы I. Еще более предпочтительно, the композиция для диагностики включает по меньшей мере около 3 ГБК/мл соединения формулы I.

Предпочтительно композиция для диагностики включает максимальную концентрацию соединения формулы I около 10 мкг/мл, более предпочтительно максимальную концентрацию соединения формулы I около 5 мкг/мл.

Предпочтительно композиция для диагностики включает от около 1% об./об. до около 20% об./об. этанола, в расчете на общее количество этанола и воды. Более предпочтительно, композиция для диагностики включает от около 1% об./об. до около 15% об./об. этанола, в расчете на общее количество этанола и воды. Еще более предпочтительно, композиция для диагностики включает от около 5% об./об. до около 10% об./об. этанола, в расчете на общее количество этанола и воды.

Композиция для диагностики включает гидроксикарбоновую кислоту, соль гидроксикарбоновой кислоты или их смесь. Может быть использована любая гидроксикарбоновая кислота или ее соль. Однако диагностически приемлемые гидроксикарбоновые кислоты или их соли являются предпочтительными. Предпочтительно, композиция для диагностики включает гидроксикарбоновую кислоту, соль гидроксикарбоновой кислоты или их смесь, которая выбрана из группы, состоящей из аскорбиновой кислоты и солей аскорбиновой кислоты, гидроксibenзойных кислот и солей гидроксibenзойных кислот, производных гидроксibenзойной кислоты и солей производных гидроксibenзойной кислоты, лимонной кислоты и солей лимонной кислоты и их смеси. Предпочтительно, производные гидроксibenзойной кислоты выбраны из группы, включающей гидроксibenзойную кислоту, дигидроксibenзойную кислоту, и тригидроксibenзойную кислоту. Более предпочтительно, производное дигидроксibenзойной кислоты представляет собой гентизиновую кислоту.

Более предпочтительно, композиция для диагностики включает одну или несколько выбранных из аскорбиновой кислоты, аскорбата натрия, гентизиновой кислоты, натриевой соли гентизиновой кислоты, лимонной кислоты, цитрата натрия или их смеси.

В одном предпочтительном варианте осуществления композиция для диагностики включает от около 2,5 до около 500 мкмоль/мл гидроксикарбоновой кислоты, соли гидроксикарбоновой кислоты или их смеси. Более предпочтительно, композиция для диагностики включает от около 10 до около 300 мкмоль/мл гидроксикарбоновой кислоты, соли гидроксикарбоновой кислоты или их смеси. Еще более предпочтительно, композиция для диагностики включает от около 25 до около 300 мкмоль/мл гидроксикарбоновой кислоты, соли органической кислоты или их смеси.

В другом предпочтительном варианте осуществления композиция для диагностики включает аскорбиновую кислоту, аскорбат натрия или их смесь (в качестве гидроксикарбоновой кислоты, соли гидроксикарбоновой кислоты или их смеси).

Предпочтительно композиция для диагностики включает от около 10 до около 500 мкмоль/мл аскорбиновой кислоты, аскорбата натрия или их смеси. Более предпочтительно, композиция для диагностики включает от около 50 до около 500 мкмоль/мл аскорбиновой кислоты, аскорбата натрия или их смеси. Еще более предпочтительно, композиция для диагностики включает от около 100 до около 500 мкмоль/мл аскорбиновой кислоты, аскорбата натрия или их смеси. Композиция для диагностики также может включать от около 50 до около 300 мкмоль/мл аскорбиновой кислоты, аскорбата натрия или их смеси. Еще наиболее предпочтительно, композиция для диагностики включает от около 200 до около 300 мкмоль/мл аскорбиновой кислоты, аскорбата натрия или их смеси.

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления композиция для диагностики включает гентизиновую кислоту, натриевую соль гентизиновой кислоты или их смесь (в качестве гидроксикарбоновой кислоты, соли гидроксикарбоновой кислоты или их смеси). Предпочтительно композиция для диагностики включает от около 2,5 до около 100 мкмоль/мл гентизиновой кислоты, натриевой соли гентизиновой кислоты или их смеси. Более предпочтительно, композиция для диагностики включает от около 10 до около 100 мкмоль/мл гентизиновой кислоты, натриевой соли гентизиновой кислоты или их смеси. Еще более предпочтительно, композиция для диагностики включает от около 25 до около 75 мкмоль/мл гентизиновой кислоты, натриевой соли гентизиновой кислоты или их смеси.

Предпочтительно, композиция для диагностики включает лимонную кислоту, цитрат натрия или их смесь (в качестве гидроксикарбоновой кислоты, соли гидроксикарбоновой кислоты или их смеси). Предпочтительно композиция для диагностики включает от около 10 до около 500 мкмоль/мл лимонной кислоты, цитрата натрия или их смеси. Более предпочтительно, композиция для диагностики включает от около 50 до около 500 мкмоль/мл лимонной кислоты, цитрата натрия или их смеси. Еще более предпочтительно, композиция для диагностики включает от около 50 до около 300 мкмоль/мл лимонной кислоты, цитрата натрия или их смеси.

Гидроксикарбоновая кислота, соль гидроксикарбоновой кислоты или их смесь действуют в качестве поглотителя для предотвращения радиолитического разложения соединения формулы I. Кроме того, предпочтительно, чтобы гидроксикарбоновая кислота, соль гидроксикарбоновой кислоты или их смесь были диагностически приемлемыми.

Необязательно, композиция для диагностики включает неорганическую кислоту, органическую кислоту, основание, соль или их смесь, каждая из которых предпочтительно является диагностически приемлемой, причем органическая кислота, соль или их смесь отличаются от гидроксикарбоновой кислоты, соли гидроксикарбоновой кислоты или их смеси. В одном варианте осуществления неорганическая кислота, органическая кислота, основание, соль или их смесь используют во время синтеза или очистки соединения формулы I. В другом варианте осуществления неорганическую кислоту, органическую кислоту, основание, соль или их смесь используют для регулирования pH и/или ионной силы композиции для диагностики.

Примеры подходящих неорганических или органических кислот, оснований и солей

включают хлорид натрия, хлорид калия, моносодийфосфат, дисодийфосфат, тринатрийфосфат, монокалийфосфат, дикалийфосфат, трикалийфосфат, хлористоводородную кислоту, фосфорную кислоту, гидроксид натрия и гидроксид калия.

В дополнение к вышеуказанным компонентам композиция для диагностики включает воду. Количество воды выбирают так, чтобы общее количество композиции составляло 100%.

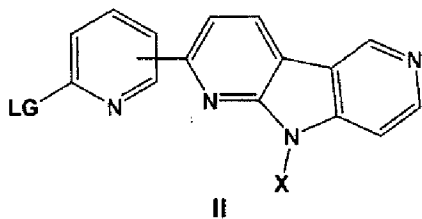
Композиция для диагностики имеет рН от около 4 до около 8,5, предпочтительно от около 4,5 до около 8.

В предпочтительном варианте осуществления композиция для диагностики является стерильной.

Композиции для диагностики по настоящему изобретению подходят для парентерального введения млекопитающим для проведения ПЭТ-визуализации.

Во втором аспекте изобретение относится к способу получения композиции для диагностики по настоящему изобретению. В одном варианте осуществления способ включает стадии

а) взаимодействие соединения формулы II с ^{18}F -фторирующим агентом,



где X представляет собой H или PG,

LG представляет собой уходящую группу, и

PG представляет собой аминозащитную группу,

б) при необходимости, если X представляет собой PG, отщепление защитной группы PG,

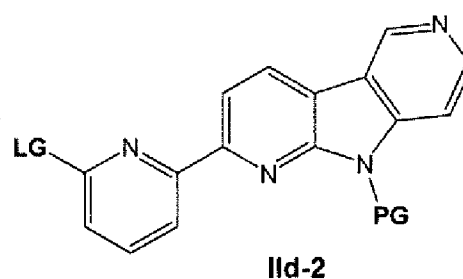
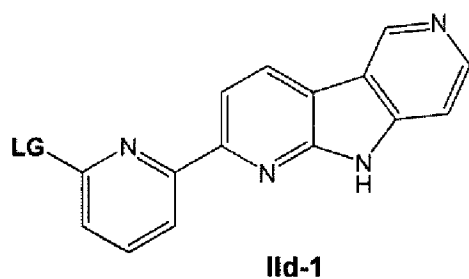
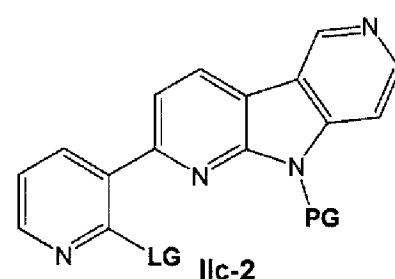
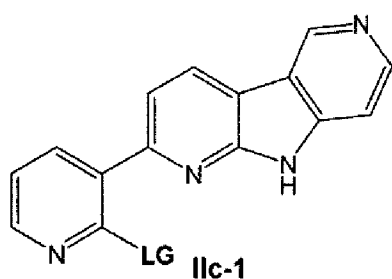
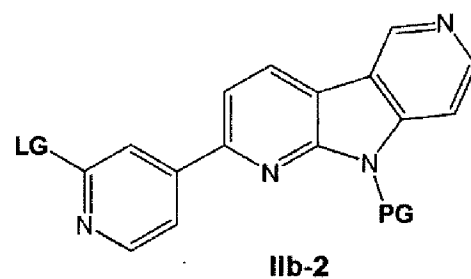
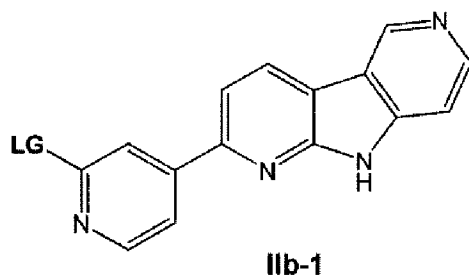
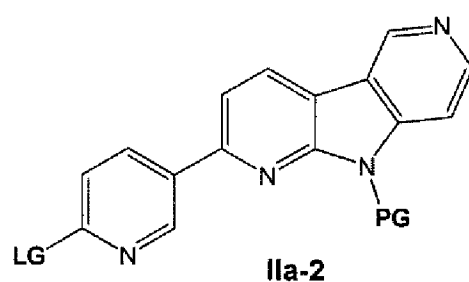
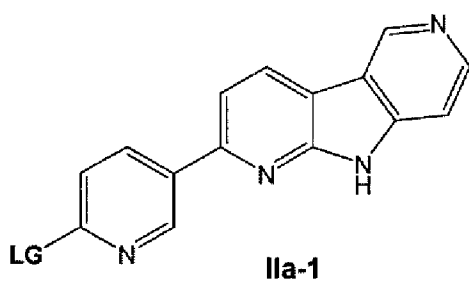
с) очистка соединения формулы I, и

д) при необходимости, смешивание соединения формулы I, полученного на стадии с), с этанолом, водой и гидроксикарбоновой кислотой, солью гидроксикарбоновой кислоты или их смесью для получения композиции для диагностики.

При необходимости также может быть проведена стерилизующая фильтрация (стадия е).

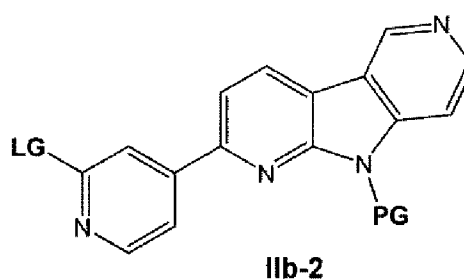
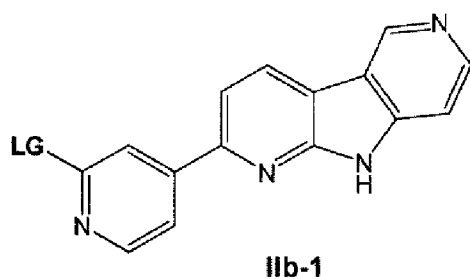
Соединение формулы II является предшественником для синтеза соединения формулы I.

Предпочтительные соединения формулы II выбраны из группы, состоящей из



и

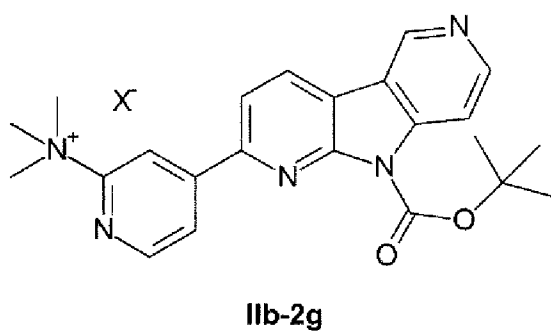
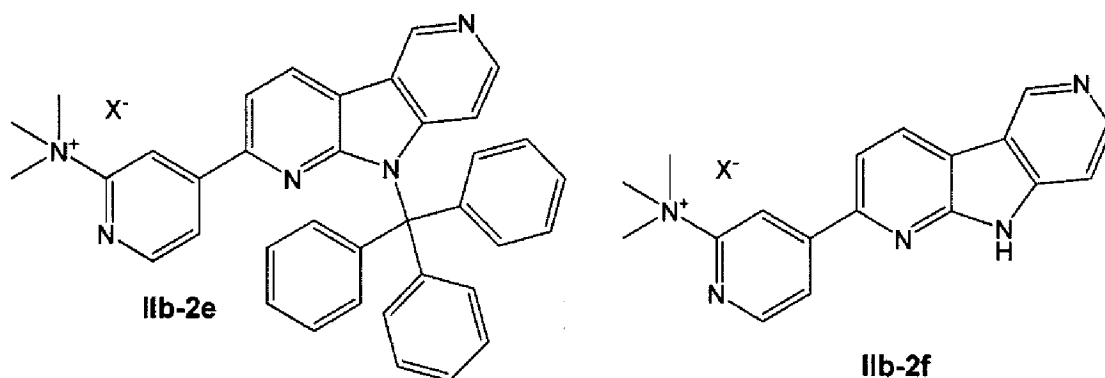
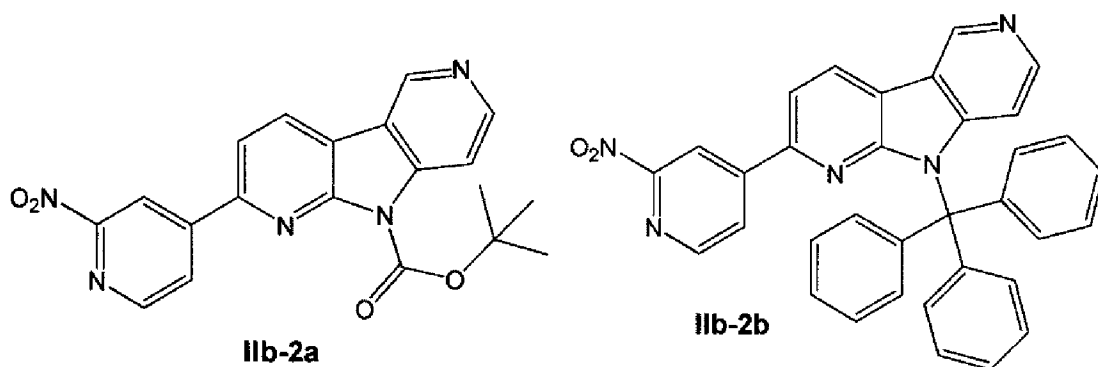
Более предпочтительные соединения формулы II выбраны из группы, состоящей из



и

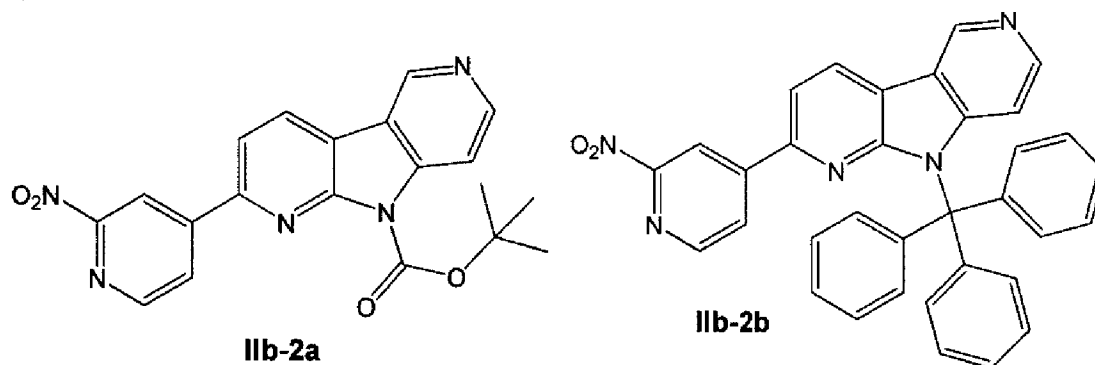
В этих соединениях PG и LG имеют значения, определенные в разделе «Определения».

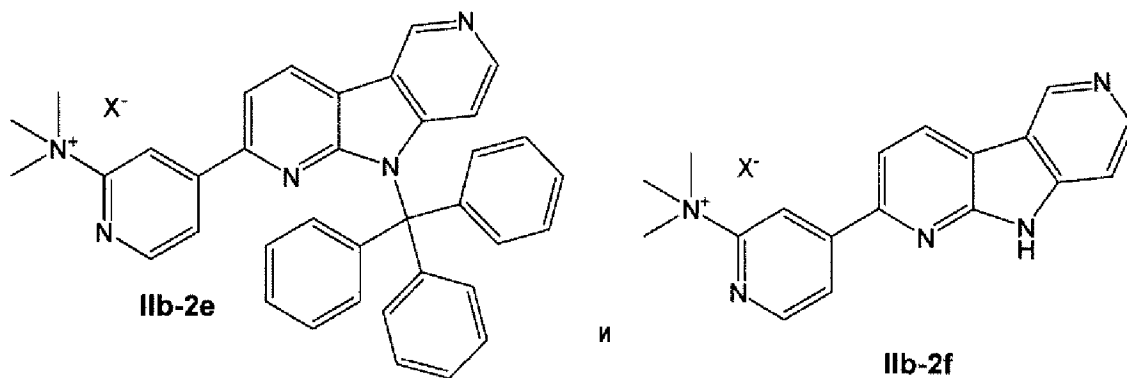
Еще более предпочтительные соединения формулы II выбраны из группы, состоящей из



где X^- является противоионом, таким как противоион, выбранный из группы, состоящей из галогена, CF_3SO_3^- и CF_3CO_2^- .

Еще более предпочтительные соединения формулы II выбраны из группы, состоящей из

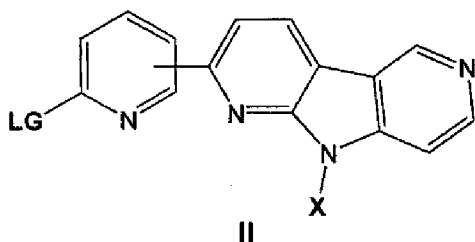




где X^- является противоионом, таким как противоион, выбранный из группы, состоящей из галогена, $CF_3SO_3^-$ и $CF_3CO_2^-$.

Стадия а)

Стадия а) включает взаимодействие соединения формулы II с ^{18}F -фторирующим агентом



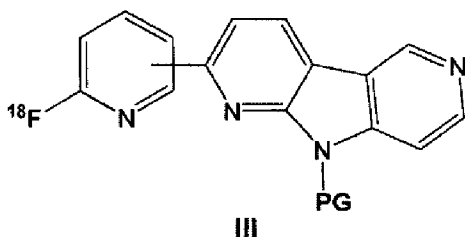
где

X представляет собой **N** или **PG**,

LG представляет собой уходящую группу, и

PG представляет собой аминозащитную группу

Если X представляет собой H, будет получено соединение, имеющее формулу I. Если X представляет собой PG, будет получено промежуточное соединение, имеющее формулу III.



^{18}F -фторирующие агенты хорошо известны специалисту в данной области. Может быть использован любой подходящий ^{18}F -фторирующий агент. Типичные примеры включают H^{18}F , щелочные или щелочноземельные ^{18}F -фториды (например, K^{18}F , Rb^{18}F , Cs^{18}F , и Na^{18}F). Необязательно, ^{18}F -фторирующий агент можно использовать в сочетании с хелатирующим агентом, таким как криптанд (например: 4,7,13,16,21,24-гексаокса-1,10-диазабицикло[8.8.8]-гексакозан - Kryptofix®) или краун-эфир (например: 18-краун-6).

Альтернативно, ^{18}F -фторирующий агент может представлять собой тетраалкиламмониевую соль ^{18}F или тетраалкилфосфониевую соль ^{18}F ; например, тетра(C_{1-6} алкил)аммониевая соль ^{18}F или тетра(C_{1-6} алкил)фосфониевая соль ^{18}F . Их примеры включают тетрабутиламмоний ^{18}F -фторид и тетрабутилфосфоний ^{18}F -фторид. Предпочтительно, ^{18}F -фторирующий агент представляет собой K^{18}F , H^{18}F , Cs^{18}F , Na^{18}F или тетрабутиламмоний ^{18}F -фторид. В еще более предпочтительном варианте осуществления ^{18}F -фторирующий агент представляет собой K^{18}F . В другом более предпочтительном варианте осуществления ^{18}F -фторирующий агент представляет собой тетрабутиламмоний ^{18}F -фторид.

^{18}F -фторирование обычно проводят в растворителе, который предпочтительно выбирают из ацетонитрила, диметилсульфоксида, диметилформамида, диметилацетамида, амилового спирта, трет-бутилового спирта или их смеси, предпочтительно растворитель содержит или представляет собой ацетонитрил или DMSO. Но также могут быть использованы другие растворители, которые хорошо известны специалисту в данной области. Растворитель может дополнительно включать воду и/или другие спирты, такие как C_{1-10} линейные, разветвленные или циклические алканола, в качестве соразтворителя. В одном предпочтительном варианте осуществления растворитель для осуществления ^{18}F -радиомечения содержит диметилсульфоксид. В другом предпочтительном варианте осуществления растворитель для осуществления ^{18}F -радиомечения содержит ацетонитрил. В одном предпочтительном варианте осуществления растворитель для осуществления ^{18}F -радиомечения представляет собой диметилсульфоксид. В другом предпочтительном варианте осуществления растворитель для осуществления ^{18}F -радиомечения представляет собой ацетонитрил.

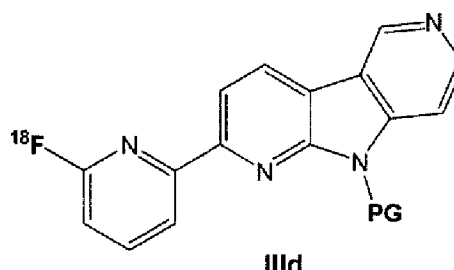
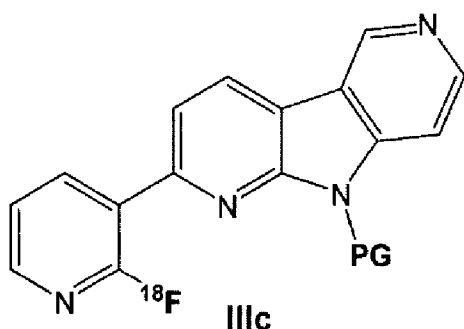
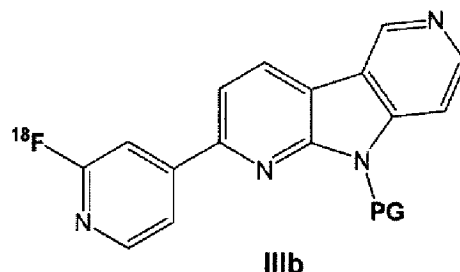
^{18}F -фторирование обычно осуществляют в течение примерно 60 минут. Предпочтительное время реакции составляет максимум около 30 минут. Дальнейшее предпочтительное время реакции составляет самое большее около 15 минут.

^{18}F -фторирование обычно осуществляют при температуре от около 60 до около 200°C при обычном нагреве или нагревании с использованием микроволнового излучения. В предпочтительном варианте осуществления ^{18}F -фторирование осуществляют при температуре от около 100 до около 180°C . В более предпочтительном варианте осуществления ^{18}F -фторирование осуществляют при температуре от около 100 до около 160°C . Предпочтительно, ^{18}F -фторирование осуществляют при обычном нагревании. Под обычным нагревом понимается любое нагревание без использования микроволн.

Количество исходного материала особо не ограничено. Например, от около 0,5 до около 50 мкмоль соединения формулы II можно использовать для получения соединения формулы I в одной партии. В предпочтительном варианте осуществления используют от около 2 до около 25 мкмоль соединения формулы II. В более предпочтительном варианте осуществления используют от около 2,5 до около 15 мкмоль соединения формулы II. В одном варианте осуществления используют по меньшей мере около 2 мкмоль соединения формулы II. В предпочтительном варианте осуществления используют по меньшей мере около 2,5 мкмоль соединения формулы II. В более предпочтительном варианте

Если X представляет собой PG, будет получено промежуточное соединение, имеющее формулу III. Защитная группа PG может быть отщеплена либо на стадии а), либо на необязательной последующей стадии б).

IIIa



Стадия б)

Стадия б) является необязательной стадией, которая включает отщепление защитной группы PG от соединения формулы III с получением соединения формулы I. Как будет очевидно специалисту в данной области, эта стадия не применима, если стадию а) осуществляют с соединением формулы II, в которой X представляет собой водород, или если защитная группа PG уже отщеплена на стадии а).

Условия реакции для отщепления большого разнообразия защитных групп хорошо известны специалисту в данной области и могут быть выбраны из, но не ограничены ими, описанных в пособии Greene and Wuts, *Protecting groups in Organic Synthesis*, third edition, page 494-653, и пособия P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, 3rd Edition 2003, оба из которых включены в настоящее описание в качестве ссылки.

Условия, которые используют на стадии б), будут зависеть от защитной группы, которая должна быть отщеплена, и, таким образом, конкретно не ограничены.

Возможные условия реакции включают: i) нагревание при от около 60 до около 160°C, ii) добавление кислоты и нагревание при от около 0°C до около 160°C; или iii) добавление основания и нагревание от около 0°C до около 160°C.

Предпочтительными кислотами являются хлористоводородная кислота, серная кислота и фосфорная кислота. Одной предпочтительной кислотой является серная кислота. Другой предпочтительной кислотой является фосфорная кислота. Предпочтительными основаниями являются гидроксид натрия, гидроксид калия.

Предпочтительным условием реакции является добавление кислоты и нагревание при температуре от около 25°C до 160°C, предпочтительно от 25°C до 120°C.

При желании стадии а) и б) могут быть выполнены в одинаковых или разных реакционных сосудах. Предпочтительно, стадии а) и б) проводят в одном и том же реакционном сосуде.

При желании раствор, полученный после стадии б), можно использовать без дополнительной очистки на стадии с). Альтернативно, композиция раствора может быть адаптирована так, чтобы она была более подходящей для осуществления ВЭЖХ. Например, буфер или разбавитель могут быть добавлены до стадии с).

Стадия с)

Стадия с) включает очистку соединения формулы I.

Подходящими способами очистки соединения формулы I являются ВЭЖХ, твердофазная экстракция (SPE) или их комбинация.

В одном предпочтительном варианте осуществления соединение формулы I, полученное на стадии а) или, если используется, на стадии б), подвергают ВЭЖХ с использованием подвижной фазы, содержащей этанол и воду и, необязательно, кислоту, основание, буфер, соль и/или гидроксикарбоновую кислоту, соль гидроксикарбоновой кислоты или их смесь.

Соотношение этанола и воды конкретно не ограничено, но предпочтительно составляет от около 5/95 об./об. до около 80/20 об./об., более предпочтительно от около 5/95 об./об. до около 50/50 об./об., еще более предпочтительно от около 5/95 об./об. до около 20/80 об./об.

Значение pH подвижной фазы не ограничено, но значение предпочтительно составляет от около 0 до около 8, предпочтительно от около 0 до около 6, более предпочтительно от около 1 до около 5, еще более предпочтительно от около 1 до около 3.

Возможные буферы могут включать соли, которые могут быть выбраны из дигидрофосфатов щелочных металлов, ди(щелочной металл) гидрофосфатов или три(щелочной металл) фосфатов, ацетатов щелочных металлов, ацетатов щелочноземельных металлов, формиатов щелочноземельных металлов, цитрата моно/ди/три щелочных металлов, причем предпочтительными щелочными и щелочноземельными металлами являются натрий и калий. Предпочтительные буферы включают соли, которые могут быть выбраны из дигидрофосфатов щелочных металлов, ди(щелочной металл) гидрофосфатов, три(щелочной металл) фосфатов, ацетатов щелочных металлов, цитрата моно/ди/три щелочных металлов, причем предпочтительными щелочными металлами являются натрий и калий.

Возможными основаниями могут быть гидроксид натрия и/или гидроксид калия.

При желании pH подвижной фазы можно регулировать с использованием неорганической или органической кислоты. Примеры неорганических кислот включают аскорбиновую кислоту, лимонную кислоту и уксусную кислоту. Примеры органических кислот включают хлористоводородную кислоту, серную кислоту и фосфорную кислоту,

предпочтительно фосфорную кислоту.

Предпочтительная подвижная фаза включает от около 5 до около 20% об./об. этанола, от около 95 до около 80% об./об. воды, от около 50 до около 150 мМ буфера (например, дигидрофосфат щелочного металла), с рН от около 1 до около 3, и необязательно, радиопоглотитель.

Неподвижные фазы для использования в методах ВЭЖХ хорошо известны и могут быть соответствующим образом выбраны специалистом в данной области. В предпочтительном варианте осуществления неподвижная фаза представляет собой неподвижную фазу с "обращенной фазой" (RP).

Примеры неподвижных фаз ОФ-ВЭЖХ включают C18, C8, фенил, циано (например, цианопропил), пентафторфенил, amino (например, аминопропил), амид (например, C₁₀₋₂₄-алканоаминопропил), фенилгексил-функционализированные смолы или смолы со смешанной фазой.

В одном варианте осуществления размер частиц неподвижной фазы ВЭЖХ составляет от около 1,6 до около 15 мкм. В предпочтительном варианте осуществления размер частиц неподвижной фазы ВЭЖХ составляет от около 5 до около 10 мкм. В другом варианте осуществления размер частиц неподвижной фазы ВЭЖХ составляет около 10 мкм.

Обычно колонка ВЭЖХ имеет диаметр от около 2,0 до около 50 мм и длину от около 50 до около 300 мм. В предпочтительном варианте осуществления, колонка ВЭЖХ имеет диаметр от около 4,6 до около 20 мм и длину от около 150 до около 250 мм. В более предпочтительном варианте осуществления колонка ВЭЖХ имеет размер 10 x 250 мм.

Скорость потока, используемая в высокоэффективной жидкостной хроматографии, не ограничена и может составлять от около 1 до около 20 мл/мин, более типично от около 2 до около 15 мл/мин, еще более типично от около 2 до около 7 мл/мин.

Давление, используемое в высокоэффективной жидкостной хроматографии, конкретно не ограничивается и может находиться в диапазоне от около 50 до около 400 бар, обычно от около 50 до около 250 бар, более типично от около 50 до 200 бар.

Необязательная стадия d) включает смешивание соединения формулы I, полученного на стадии c), с одним или несколькими, выбранными из группы, состоящей из этанола, воды, гидроксикарбоновой кислоты и соли гидроксикарбоновой кислоты, если они еще не присутствуют в желаемом количестве в смеси с соединением формулы I после стадии c), для получения композиции для диагностики. Кроме того, необязательно, одна или несколько выбранных из неорганической кислоты, дополнительной органической кислоты, основания или соли могут быть дополнительно добавлены на стадии d), если они еще не присутствуют в желаемом количестве в смеси с соединением Формулы I после стадии c).

Если композиция для диагностики должна вводиться пациенту, она должна быть стерильной. Композиция для диагностики может быть стерилизована любым известным способом. Одним из вариантов является проведение стерилизующей фильтрации (стадия e). Стерильный фильтр может быть стандартным стерильным фильтром, используемым для

фильтрации с помощью радиоактивного индикатора. Такие стерильные фильтры хорошо известны в данной области. Подходящими стерильными фильтрами являются стерильные фильтры из политетрафторэтилена (PTFE) (например, Millipore Millex-LG), стерильные фильтры из полиэфирсульфона (PES) (например, Millipore Millex-GP), стерильные фильтры из поливинилиденфторида (PVDF) (например, Millipore Millex-GV). Более предпочтительно, гидрофобный фильтр представляет собой стерильный фильтр из политетрафторэтилена (PTFE) или стерильный фильтр из поливинилиденфторида (PVDF).

Стадия е) может быть осуществлена после стадии d) или перед стадией d), где соединение формулы I, полученное после стадии с), подвергают стерилизующей фильтрации, а затем необязательно смешивают с другими компонентами композиции для диагностики, где другие компоненты фармацевтической композиции являются стерильными или подвергаются стерилизующей фильтрации перед смешиванием.

Предпочтительно, стадию а), стадию b) и стадию с) осуществляют с помощью установки для синтеза. Более предпочтительно, стадию а), стадию b), стадию с) и стадию d) осуществляют с помощью установки для синтеза. Еще более предпочтительно, стадию а), стадию b), стадию с), стадию d) и стадию е) осуществляют с помощью установки для синтеза.

Примеры таких подходящих устройств для синтеза включают, но не ограничиваются ими, IBA Synthera, GE Fastlab, GE Tracerlab MX, GE Tracerlab FX, Trasis AllinOne, ORA Neptis Perform, ORA Neptis Mosaic, ORA Neptis Plug, Scintomics GPR, Synthera, Comacer Taddeo, Raytest Synchrom, Sofie Elixys, Eckert&Ziegler Modular Lab, Sumitomo Heavy Industries F100 F200 F300, и Siemens Explora.

Предпочтительно, стадию а), стадию b) и стадию с) осуществляют с дистанционным управлением. Более предпочтительно, стадию а), стадию b), стадию с) и стадию d) осуществляют с дистанционным управлением. Еще более предпочтительно, стадию а), стадию b), стадию с), стадию d) и стадию е) осуществляют с дистанционным управлением.

Предпочтительно, стадия а), стадия b) и стадия с) автоматизированы. Более предпочтительно, стадия а), стадия b), стадия с) и стадия d) автоматизированы. Еще более предпочтительно, стадия а), стадия b), стадия с), стадия d) и стадия е) автоматизированы.

Диагностические методы

Композиция для диагностики по настоящему изобретению предпочтительно предназначена для применения в диагностике. В таком случае, F в соединении формулы I представляет собой предпочтительно ^{18}F .

Соответственно, в третьем аспекте изобретение относится к композиции для диагностики, как определено в первом аспекте, для применения в диагностике. Композиция по настоящему изобретению особенно подходит для визуализации агрегатов Тау, например, с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Его можно использовать при диагностике нарушения (такого как невропатологическое нарушение), связанного с агрегатами Тау, или при диагностике тауопатии, особенно если диагноз проводят с помощью позитронно-эмиссионной томографии. Агрегаты Тау могут находиться в мозге

человека.

Было обнаружено, что диагностические композиции по настоящему изобретению особенно подходят для визуализации агрегатов Тау-белка. Что касается белка Тау, то детектируемо меченные соединения формулы I способны связываться с различными типами агрегатов Тау, такими как патологически агрегированный Тау, гиперфосфорилированный Тау, нейрофибриллярные клубки, спаренные спиральные филаменты, прямые филаменты, нейротоксичные растворимые олигомеры, полимеры и фибриллы.

Благодаря вышеуказанным характеристикам связывания детектируемо меченные соединения формулы I являются пригодными для использования в диагностике нарушений, связанных с агрегатами Тау. Детектируемо меченные соединения формулы I особенно подходят для визуализации с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) отложений Тау. Обычно ^{18}F -меченные соединения Формулы I используют в качестве детектируемо меченных соединений если соединения должны быть введены пациенту.

Следует понимать, что в следующих примерах детектируемо меченные соединения формулы I предпочтительно вводят в композицию для диагностики по настоящему изобретению.

Таким образом, композиция для диагностики настоящего изобретения может быть использована в способе сбора данных для диагностики нарушения, связанного с агрегатами Тау, в образце или у пациента, предпочтительно человека, включающем:

- (a) приведение образца или конкретной части тела или области тела, предположительно содержащей агрегат Тау, в контакт с композицией, которая включает соединение формулы I;
- (b) предоставление возможности соединениям связываться с агрегатом Тау;
- (c) обнаружение соединения, связанного с агрегатом Тау; и
- (d) необязательно корреляцию присутствия или отсутствия связывания соединения с агрегатом Тау с присутствием или отсутствием агрегата Тау в образце или конкретной части тела или области тела.

Конкретный способ обнаружения отложений Тау у субъекта (например, человека) может включать стадии:

- 1) введения подходящего количества композиции для диагностики субъекту,
- 2) при необходимости, ожидания распределения композиции для диагностики у субъекта,
- 3) проведения позиционной эмиссионной томографии (ПЭТ),
- 4) при необходимости, реконструирование данных ПЭТ-визуализации, и
- 5) интерпретации данных ПЭТ-визуализации.

Предпочтительно композицию для диагностики вводить внутривенно. Доза детектируемо меченных соединений формулы I может варьироваться в зависимости от точного соединения, подлежащего введению, массы субъекта, размера и типа образца и других переменных, которые будут очевидны для специалиста в данной области. Как

правило, объем композиции для диагностики, которая должна быть введена человеку-субъекту, может составлять от около 0,1 до около 20 мл, предпочтительно от около 0,1 до около 10 мл, более предпочтительно от около 0,5 до около 10 мл. Предпочтительно вводить от около 100 до около 740 МБк композиции для диагностики, более предпочтительно от около 100 до около 400 МБк, еще более предпочтительно от около 150 до около 300 МБк.

Предпочтительно получение изображения ПЭТ осуществляют от около 5 до около 30 мин, предпочтительно от около 5 до около 20 мин, более предпочтительно от около 10 до около 20 мин. Предпочтительно получение ПЭТ начинают от около 30 до около 120 мин после введения композиции для диагностики, более предпочтительно от около 30 до около 90 мин после введения, еще более предпочтительно от около 45 до около 60 мин после введения. Интерпретацию данных ПЭТ-визуализации осуществляют с помощью визуальной оценки или методом количественного анализа.

При визуализации агрегатов Тау вводят детектируемо меченое соединение формулы I и детектируют сигнал, исходящий от соединения, которое специфически связано с агрегатами Тау. Специфическое связывание является результатом высокой аффинности связывания соединений формулы I с агрегатами Тау.

В предпочтительном варианте осуществления детектируемо меченое соединение формулы I используется для диагностики наличия тауопатии (предпочтительно болезни Альцгеймера). В этом способе детектируемо меченое соединение формулы I вводят пациенту, у которого подозревается тауопатия (предпочтительно болезнь Альцгеймера), или в образец, полученный от такого пациента, и сигнал, исходящий от детектируемой метки, обнаруживают, предпочтительно с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).

Если никакой сигнал, исходящий от детектируемой метки, не обнаружен, то данный метод может быть использован для исключения тауопатии, который указывает на наличие неврологического нарушения, отличного от тауопатии.

В способах диагностики нарушения, связанного с агрегатами белка Тау, такого как болезнь Альцгеймера, или предрасположенности к нему у субъекта, способ включает:

a) введение млекопитающему диагностически эффективного количества детектируемо меченого соединения формулы I;

b) предоставление возможности детектируемо меченому соединению формулы I распространиться в интересующую ткань (такую как ткань мозга или жидкости организма, такие как спинномозговая жидкость (CSF)); и

c) визуализацию интересующей ткани, где увеличение связывания детектируемо меченого соединения формулы I с интересующей тканью по сравнению с нормальным контрольным уровнем связывания указывает на то, что субъект страдает или подвержен риску развития нарушения, связанного с агрегатами Тау-белка.

Детектируемо меченые соединения формулы I можно использовать для визуализации агрегатов Тау-белка в любом образце или конкретной части тела или области тела пациента, который предположительно содержит агрегат Тау-белка. Детектируемо

меченные соединения формулы I способны преодолевать гематоэнцефалический барьер. Следовательно, они особенно подходят для визуализации агрегатов Тау-белка в мозге, а также в жидкостях организма, таких как спинномозговая жидкость (CSF).

Диагностика тау-нарушения или предрасположенности к нарушению, ассоциированному с Тау, у пациента может быть достигнута путем обнаружения специфического связывания детектируемо меченого соединения формулы I с агрегатами Тау-белка в образце или *in situ*, которое включает:

(а) приведение образца или конкретной части тела или области тела, предположительно содержащей агрегат белка Тау, в контакт с детектируемо меченым соединением формулы I, которое связывает агрегат белка Тау;

(b) предоставление возможности детектируемо меченому соединению формулы I связываться с агрегатом белка Тау с образованием комплекса соединение/агрегат белка Тау (в дальнейшем «комплекс соединение/агрегат белка Тау» будет сокращенно обозначаться как «комплекс соединение/агрегат белка»);

(с) обнаружение образования комплекса соединение/агрегат белка,

(d) при необходимости, корреляция присутствия или отсутствия комплекса соединение/агрегат белка с присутствием или отсутствием агрегатов белка Тау в образце или конкретной части тела или области; и

(е) при необходимости, сравнение количества комплекса соединение/агрегат белка с нормальным контрольным значением, при этом увеличение количества комплекса соединение/агрегат белка по сравнению с нормальным контрольным значением может указывать на то, что пациент страдает или подвержен риску развития Тау-ассоциированного нарушения.

После приведения в контакт образца или конкретной части тела или области тела с детектируемо меченым соединением формулы I, соединению дают возможность связываться с агрегатом Тау-белка. Количество времени, необходимое для связывания, будет зависеть от типа теста (например, *in vitro* или *in vivo*) и может быть определено специалистом в данной области путем рутинных экспериментов.

Соединение, которое связывается с агрегатом белка Тау, может быть впоследствии обнаружено любым подходящим способом. Предпочтительным методом является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ).

Присутствие или отсутствие комплекса соединение/агрегат белка затем необязательно коррелируют с присутствием или отсутствием агрегатов Тау-белка в образце или конкретной части тела или области. Наконец, количество комплекса соединение/агрегат белка можно сравнить с нормальным контрольным значением, которое было определено в образце или конкретной части тела или области тела здорового субъекта, где увеличение количества комплекса соединение/агрегат белка по сравнению с нормальным контрольным значением может указывать на то, что пациент страдает или имеет риск развития Тау-ассоциированного нарушения.

Прогнозирование реакции пациента, страдающего расстройством, связанным с

агрегатами белка Тау, и получающего лечение лекарственным средством, может быть достигнуто путем

(а) приведения образца или конкретной части тела или области тела, предположительно содержащей агрегат белка Тау, в контакт с детектируемо меченым соединением формулы I;

(b) предоставления детектируемо меченому соединению формулы I связываться с агрегатом белка Тау с образованием комплекса соединение/агрегат белка;

(c) детектирования образования комплекса соединение/агрегат белка;

(d) при необходимости, корреляции присутствия или отсутствия комплекса соединение/агрегат белка с присутствием или отсутствием агрегата белка Тау в образце или конкретной части тела или области тела; и

(e) при необходимости, сравнения количества комплекса соединение/агрегат белка с нормальным контрольным значением.

Как могут быть осуществлены стадии (a)-(e) ранее было объяснено выше.

В способе прогнозирования ответной реакции количество комплекса соединение/агрегат белка можно при желании сравнивать в различные моменты времени во время лечения, например, до и после начала лечения или в различные моменты времени после начала лечения. Изменение, особенно уменьшение количества комплекса соединение/агрега белка, может указывать на то, что пациент имеет высокий потенциал ответной реакции на соответствующее лечение.

Композиция для диагностики по настоящему изобретению имеет ряд существенных преимуществ:

- она химически стабильна и может храниться при комнатной температуре в течение по меньшей мере 8 часов или даже в течение по меньшей мере 10 часов,

- она стабильна при концентрациях соединения формулы I не более 5 мкг/мл, предпочтительно не более 10 мкг/мл,

- стерилизующая фильтрация композиции для диагностики может осуществляться без значительной потери радиоактивности,

- позволяет проводить введение субъекту без значительной потери радиоактивности на шприцах и других материалах,

- она имеет высокую чистоту и стабильность соединения формулы I при высокой концентрации радиоактивности, например ≥ 2 ГБк/мл, предпочтительно ≥ 3 ГБк/мл, более предпочтительно ≥ 5 ГБк/мл в течение 10 часов, предпочтительно в течение 12 часов,

- она обеспечивает высокую чистоту и стабильность соединения формулы I при высоких уровнях радиоактивности на одну партию, например ≥ 20 ГБк, предпочтительно ≥ 50 ГБк, более предпочтительно ≥ 100 ГБк в течение 10 часов, предпочтительно в течение 12 часов,

- она может применяться для обнаружения отложений белка Тау у субъектов.

Настоящее изобретение иллюстрируется следующими примерами, которые не следует рассматривать как ограничивающие.

Примеры

Все реагенты и растворители были получены из коммерческих источников и использовались без дополнительной очистки. Протонные (^1H) спектры регистрировали на ЯМР-спектрометре Bruker DRX-400 МГц или на ЯМР-спектрометре Bruker AV-400 МГц в дейтерированных растворителях. Масс-спектры (МС) регистрировали на масс-спектрометре Advion CMS. Хроматографию осуществляли с использованием силикагеля (Fluka: силикагель 60, 0,063-0,2 мм) и подходящих растворителей, как указано в конкретных примерах. Флэш-очистка осуществляли с помощью системы флэш-очистки Biotage Isolera One с использованием колонок HP-Sil (Biotage) или puriFlash (Interchim) и градиента растворителя, указанного в конкретных примерах. Тонкослойную хроматографию (ТСХ) осуществляли на пластинах с силикагелем с УФ-детектированием.

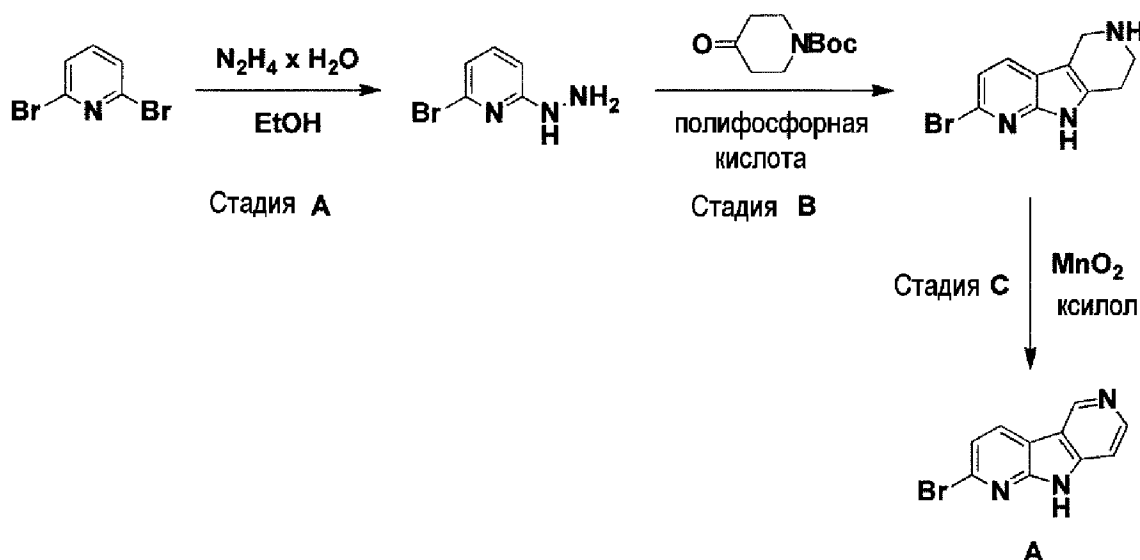
Аббревиатуры

AD	болезнь Альцгеймера
BSA	бычий сывороточный альбумин
Boc, BOC	<i>трет</i> -бутилоксикарбонил
CBD	кортикобазальная дегенерация
d.c.	с поправкой на распад
д	дублет
дд	двойной дублет
ддд	двойной дублет дублета
дт	двойной триплет
DMA	диметилацетамид
DMF	<i>N, N</i> -диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
DMTrt-Cl	4,4'-(хлор(фенил)метилен)бис(метоксибензол)
dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
EI	электронная ионизация
ELSD	испарительный детектор по светорассеянию
ESI	электрораспылительная ионизация
EtOH	этанол
FTD	лобно-височная деменция
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
НС	Здоровый контроль
ГБК	гигабеккерель
K ₂₂₂	4,7,13,16,21,24--гексаокса-1,10-диазабицикло[8.8.8]-гексакозан (Kryptofix 222)

МБк	мегабеккерель
MS	масс-спектрометрия
MeCN	ацетонитрил
м	мультиплет
mc	центрированный мультиплет
n.s.a.	нет добавленного носителя
n.d.c.	не уточненный распад
ЯМР	спектроскопия ядерного магнитного резонанса: химические сдвиги (δ) приведены в ppm.
PBS	Фосфатно-солевой буферный раствор
ПЭТ	позитронно-эмиссионная томография
PiD	болезнь Пика
PSP	прогрессирующий надъядерный паралич
q	квадруплет (квартет)
Комн. темп.	комнатная температура
с	синглет
т	триплет
Tau	Tau-белок, отложения Tau, агрегаты Tau
TBI	травматическое повреждение мозга
Trt	третил (трифенилметил)
TLC	тонкослойная хроматография
% об./об.	Процент по объему
EOS	Конец синтеза
ГБк	Гига-Беккерель
МБк	мегабеккерель
SPE	твердофазная экстракция
WFI	вода для инъекции

СИНТЕЗ ТЕСТИРУЕМЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Пример получения А



Стадия А

Коммерчески доступный 2,6-дибромпиридин (4,12 г, 16,6 ммоль) суспендировали в этаноле (40 мл) и добавляли гидрат гидразина (10 мл, 97,6 ммоль) в воде (~50-60%). Смесь нагревали на песчаной бане при ~115°C в течение 18 часов. Растворитель удаляли и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, используя этилацетат/н-гептан (60/40), с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (3,05 г, 93%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ=7,33 (т, 1H), 6,83 (д, 1H), 6,67 (д, 1H), 6,00 (шир.с, 1H), 3,33-3,00 (шир.с, 2H)

Стадия В

Указанное в заголовке соединение со стадии А выше (10 г, 53,2 ммоль) и коммерчески доступный 1-Вос-4-пиперидон (10,6 г, 53,2 ммоль) добавляли в колбу на 500 мл и перемешивали до гомогенной смеси. Затем добавляли полифосфорную кислоту (80 г, 115% основание H₃PO₄) и смесь нагревали при ~160°C на песчаной бане. При ~120°C Вос-защитная группа отщепляется, что приводит к вспениванию реакционной смеси. После полного Вос-отщепления пена разрушалась, и темную реакционную смесь перемешивали при ~160°C в течение 20 часов. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и добавляли воду (400 мл). Реакционную смесь перемешивали/обрабатывали ультразвуком до растворения вязкого вещества. Реакционную смесь затем помещали на баню со льдом и pH раствора доводили до значения pH ~12 путем добавления твердых гранул гидроксида натрия (экзотермический). Осадок собирали с помощью фильтрации и промывали водой (400 мл) для удаления солей. Осадок растворяли в дихлорметане/метаноле (9/1; 1500 мл) с помощью ультразвука и промывали водой (2 x 400 мл) для удаления оставшихся солей и нерастворимого вещества. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворители удаляли при пониженном давлении. Темный остаток обрабатывали дихлорметаном (100 мл), обрабатывали ультразвуком в течение 5 минут и осадок собирали с помощью фильтрации. Осадок промывали

дихлорметаном (40 мл) и сушили на воздухе, получая указанное в заголовке соединение в виде бежевого твердого вещества (3,5 г, 26%).

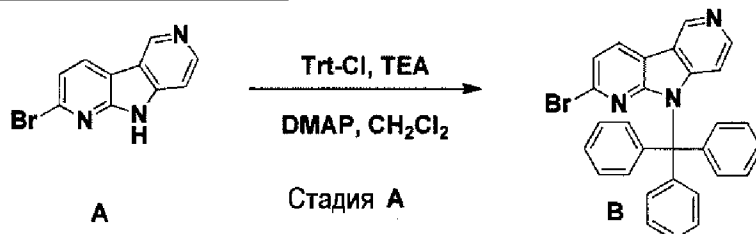
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ =11,5 (шир.с, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,15 (д, 1H), 3,86-3,82 (м, 2H), 3,06-3,00 (м, 2H), 2,71-2,65 (м, 2H)

Стадия С

Указанное в заголовке соединение со стадии В выше (1,75 г, 6,94 ммоль) суспендировали в ксилоле (380 мл) и добавляли оксид марганца (IV) (6,62 г, 76,9 ммоль). Реакционную смесь затем нагревали при $\sim 160^\circ\text{C}$ на песчаной бане в течение 36 часов. Охлажденную реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, остаток суспендировали в дихлорметане/метаноле (1/1; 400 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь затем фильтровали через бумажные фильтры для удаления оксида марганца (IV) и фильтр промывали метанолом (50 мл). Объединенные фильтраты упаривали при пониженном давлении и темный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (50 г HP-SiL-картридж) с использованием системы Biotage Isolera, используя градиент этилацетат/гептан (5/95-100/0) для удаления неполярных примесей, а затем дихлорметан/метанол (9/1 $\rightarrow$ 4/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде темно-желтого твердого вещества. Общий выход из 2 прогонов составил 1,77 г (51%).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ =12,52 (шир.с, 1H), 9,42 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,53 (д, 1H), 7,56-7,52 (м, 2H)

Пример получения В



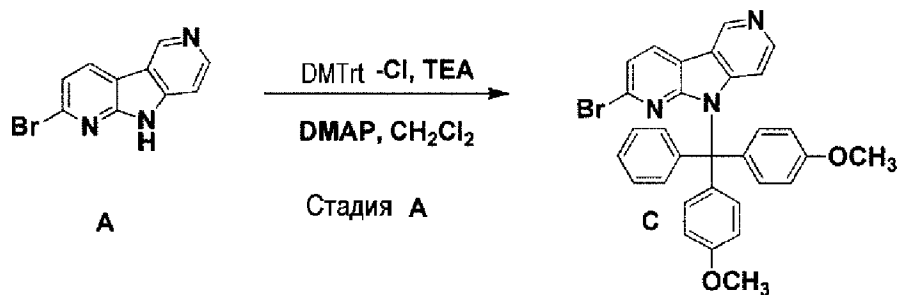
Стадия А

К суспензии указанного в заголовке соединения из примера получения А (0,776 г, 0,72 ммоль) в дихлорметане (65 мл) добавляли триэтиламин (1,86 мл, 13 ммоль) и тритилхлорид (2,63 г, 9,39 ммоль). После добавления 4-(диметиламино)пиридина (0,074 г, 0,608 ммоль), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (150 мл) и водой (50 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и растворители удаляли в вакууме. Остаток очищали на картриджах HP-Sil SNAP (50 г) с использованием системы очистки Biotage Isolera One, используя градиент этилацетат/н-гептан (5/95 $\rightarrow$ 100/0 $\rightarrow$ 100/0), с получением указанного в заголовке соединения **В** в виде бледно-желтого твердого вещества (0,831 г, 54%). Непрореагировавшее исходное вещество извлекали путем промывки картриджа этилацетатом/метанолом (90/10) с получением исходного вещества в виде не совсем белого твердого вещества (0,195 г, 25%).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =9,22 (с, 1H), 8,23 (д, 1H), 8,13 (д, 1H), 7,48-7,42 (м, 7H), 7,33-7,22 (м, 12H), 6,41 (д, 1H)

MS (ESI); m/z =490,03/491,96 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример получения С

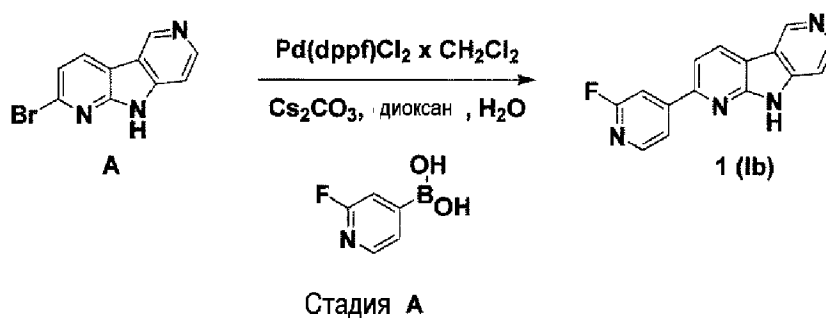


Стадия А

К суспензии указанного в заголовке соединения из примера получения А (0,482 г, 1,94 ммоль) в дихлорметане (40 мл) добавляли триэтиламин (1,15 мл, 8 ммоль) и 4,4'-(хлор(фенил)метил)ен)бис(метоксibenзол; DMTrt-Cl) (1,963 г, 5,8 ммоль). После добавления 4-(диметиламино)пиридина (0,046 г, 0,377 ммоль), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (100 мл) и водой (40 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и растворители удаляли в вакууме. Остаток очищали на картриджах HP-Sil SNAP (50 г) с использованием системы очистки Biotage Isolera One, используя градиент этилацетат/н-гептан (5/95 $\rightarrow$ 100/0 $\rightarrow$ 100/0), с получением указанного в заголовке соединения С в виде бледно-желтого твердого вещества (0,825 г, 72%). Непрореагировавшее исходное вещество извлекали путем промывки картриджа этилацетатом/метанолом (90/10) с получением исходного вещества в виде не совсем белого твердого вещества (0,042 г, 8,8%).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =9,23 (с, 1H), 8,23 (д, 1H), 8,13 (д, 1H), 7,39-7,31 (м, 6H), 7,29-7,25 (4H), 6,80 (д, 4H), 6,41 (дд, 1H), 3,81 (с, 6H)

Пример 1



Стадия А

К смеси дегазированного 1,4-диоксана (4,3 мл) и воды (1 мл) в сосуде для микроволновой обработки добавляли [1,1'-

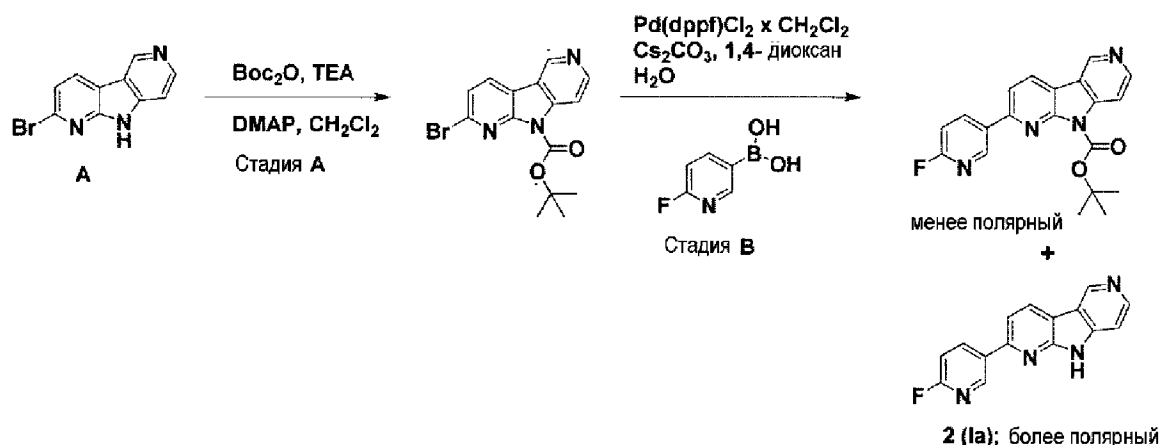
бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (0,0084 г, 0,01 ммоль), затем указанное в заголовке соединения примера получения А (0,05 г, 0,2 ммоль), (2-фторпиридин-4-ил)бороновую кислоту (0,035 г, 0,245 ммоль) и карбонат цезия (0,133 г, 0,41 ммоль). Реакционную смесь затем нагревали при ~115°C на песчаной бане в течение 6 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (60 мл) и водой (20 мл), органическую фазу отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Темный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (25 г HP-SIL) с использованием системы Biotage Isolera, с использованием градиента дихлорметан/метанол (100/0 -> 95/5 -> 90/10 -> 80/20), с получением указанного в заголовке соединения 1 (Ib) в виде не совсем белого твердого вещества (0,033 г, 63%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ=12,50 (шир.с, 1H), 9,45 (с, 1H), 8,83 (д, 1H), 8,56-8,52 (м, 1H), 8,43-8,39 (м, 1H), 8,19-8,14 (м, 2H), 7,92 (с, 1H), 7,54-7,50 (м, 1H)

MS (ESI): m/z=265,04 [M+H]⁺

Пример

2



Стадия А

К суспензии указанного в заголовке соединения примера получения А (0,430 г, 1,73 ммоль) в дихлорметане (25 мл) добавляли триэтиламин (1,93 мл, 13,89 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (2,27 г, 10,02 ммоль). После добавления 4-(диметиламино)пиридина (0,042 г, 0,34 ммоль), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Растворители удаляли при пониженном давлении и остаток очищали на картриджах HP-Sil SNAP (25 г) с использованием системы очистки Biotage Isolera One, используя градиент этилацетат/н-гептан (5/95 -> 100/0 -> 100/0), с получением указанного в заголовке соединения 2 (Ia) в виде не совсем белого твердого вещества (0,558 г, 92%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=9,28 (с, 1H), 8,73 (д, 1H), 8,22 (д, 2H), 7,59 (с, 1H), 1,80 (с, 9H)

Стадия В

К смеси дегазированного 1,4-диоксана (3 мл) и воды (0,7 мл) в сосуда для микроволновой обработки добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (0,0058 г, 0,007 ммоль), затем указанное в заголовке соединения со стадии А выше (0,05 г, 0,143

ммоль), (6-фторпиридин-3-ил)бороновую кислоту (0,024 г, 0,17 ммоль) и карбонат цезия (0,092 г, 0,286 ммоль). Реакционную смесь затем нагревали при $\sim 100^{\circ}\text{C}$ на песчаной бане в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (80 мл) и водой (35 мл), органическую фазу отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Темный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (12 г, puriFlash, Interchim) с использованием системы Biotage Isolera, с использованием градиента дихлорметан/метанол (100/0 $\rightarrow$ 98/2 $\rightarrow$ 95/5 $\rightarrow$ 90/10 $\rightarrow$ 80/20), с получением менее полярного Вос-защищенного соединения (0,0255 г, 49%) и более полярного указанного в заголовке соединения **2 (Ia)** в виде не совсем белого твердого вещества (0,0116 г, 31%).

Более полярное указанное в заголовке соединение **2 (Ia)**:

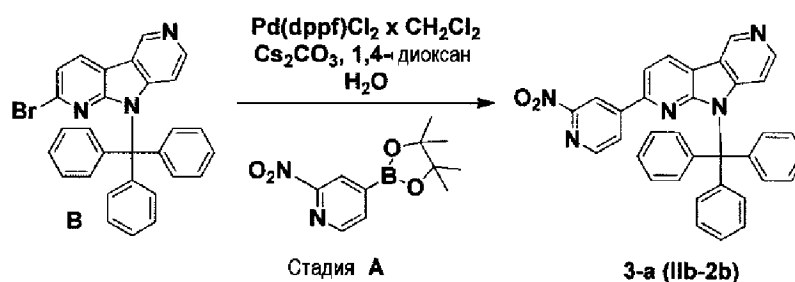
^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ =12,40 (шир.с, 1H), 9,40 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,78-8,70 (м, 2H), 8,51 (д, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,36 (дд, 1H)

MS (ESI): m/z =265,09 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Менее полярное Вос-защищенное соединение:

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ =9,48 (с, 1H), 9,13 (д, 1H), 8,84-8,78 (м, 2H), 8,68 (д, 1H), 8,23 (д, 1H), 8,19 (д, 1H), 7,40 (дд, 1H), 1,75 8с, 9H)

Синтез радиомеченых предшественников



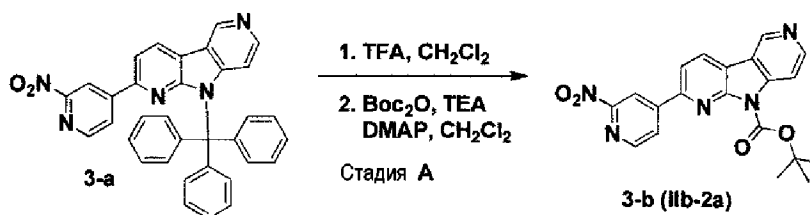
Пример 3-а

Стадия А

К смеси дегазированного 1,4-диоксана (4,3 мл) и воды (1 мл) в сосуда для микроволновой обработки добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (0,0084 г, 0,01 ммоль), указанное в заголовке соединения примера получения **B** (0,1 г, 0,2 ммоль), 2-нитро-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (0,061 г, 0,245 ммоль) и карбонат цезия (0,133 г, 0,41 ммоль). Реакционную смесь затем нагревали при $\sim 115^{\circ}\text{C}$ на песчаной бане в течение 6 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (60 мл) и водой (20 мл), органическую фазу отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Темный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (25 г puriFlash-колонка, Interchim), с использованием системы Biotage Isolera, используя градиент этилацетат/н-гептан (5/95 $\rightarrow$ 100/0 $\rightarrow$ 100/0), с получением указанного в заголовке соединения **3-а** в виде бледно-желтого твердого вещества (0,082 г, 75%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =9,32 (с, 1H); 8,56 (д, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,33 (с, 1H); 8,30 (д, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,69 (д, 1H), 7,58-7,54 (м, 5H), 7,32-7,25 (м, 10H), 6,48 (д, 1H)

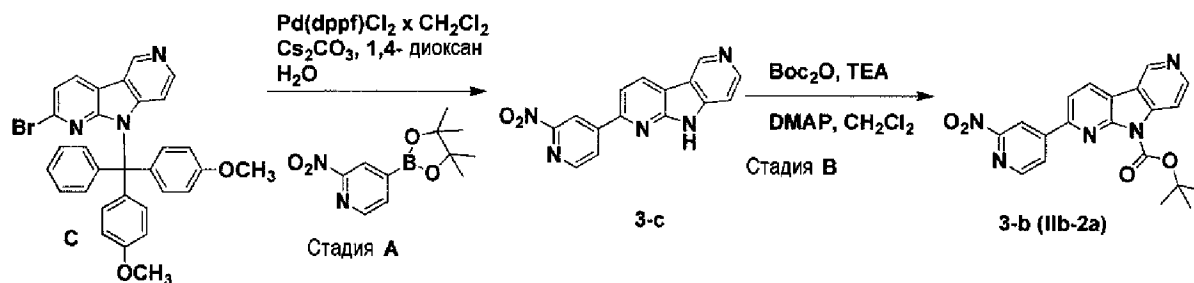
MS (ESI): m/z =534,28 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 3-bСпособ а:Стадия А

К раствору **3-a** (0,0396 г, 0,074 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов и добавляли метанол (2 мл). Растворители выпаривали в вакууме и остаток растворяли/суспендировали в метаноле (5 мл). Растворители выпаривали в вакууме и остаток снова растворяли/суспендировали в метаноле (5 мл). Растворители выпаривали в вакууме и остаток суспендировали в дихлорметане (2 мл). После добавления триэтиламина (1 мл, 7,2 ммоль), ди-трет-бутилдикарбоната (0,098 г, 0,43 ммоль), и 4-(диметиламино)-пиридина (0,0018 г, 0,014 ммоль), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворители удаляли в вакууме. Остаток очищали на силикагеле (25 г puriFlash, Interchim) с использованием системы очистки Biotage Isolera One, используя градиент этилацетат/н-гептан (5/95 → 100/0 → 100/0) для элюирования неполярных побочных продуктов, затем этилацетат/метанол (95/5) с получением указанного в заголовке соединения **3-b** в виде бледно-желтого твердого вещества (0,0184 г, 63%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=9,36 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,82-8,76 (м, 2H), 8,57 (д, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,36 (д, 1H), 8,07 (д, 1H), 1,87 (с, 9H)

MS (ESI); m/z=391,82 [M+H]⁺

Способ b:Стадия А

К смеси дегазированного 1,4-диоксана (2,2 мл) и воды (0,5 мл) в сосуда для микроволновой обработки добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (0,0042 г, 0,005 ммоль), затем указанное в заголовке соединения примера получения **C** (0,055 г, 0,1

ммоль), 2-нитро-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (0,0305 г, 0,12255 ммоль) и карбонат цезия (0,067 г, 0,205 ммоль). Реакционную смесь затем нагревали при ~115°C на песчаной бане в течение 6 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл), осадок собирали фильтрацией, промывали водой (10 мл) и метанолом (5 мл) и сушили на воздухе с получением **3-с** (0,0277 г, 95%).

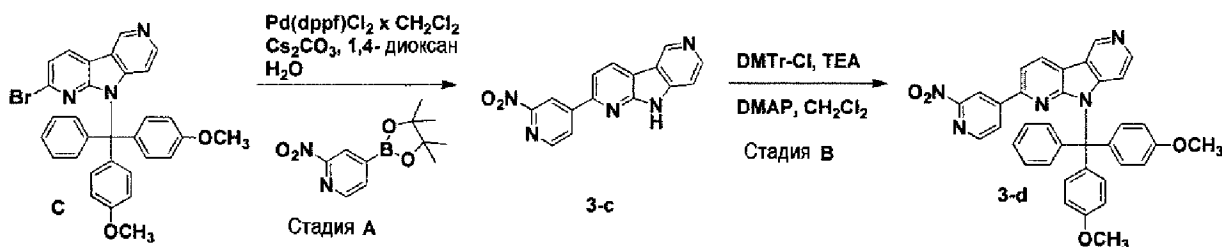
Стадия В

К суспензии неочищенного указанного в заголовке соединения со стадии А выше (0,0277 г, 0,095 ммоль) в дихлорметане (4 мл) добавляли триэтиламин (1 мл, 7,2 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонат (0,2 г, 0,86 ммоль), и 4-(диметиламино)-пиридин (0,0036 г, 0,028 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, разбавляли этилацетатом (50 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворители удаляли в вакууме. Остаток очищали на силикагеле (25 г puriFlash, Interchim) с использованием системы очистки Biotage Isolera One, используя градиент этилацетат/н-гептан (5/95 -> 100/0 -> 100/0) для элюирования неполярных побочных продуктов, затем этилацетат/метанол (95/5) с получением указанного в заголовке соединения **3-в** в виде бледно-желтого твердого вещества (0,0261 г, 70%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=9,38 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,83-8,78 (м, 2H), 8,58 (д, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,38 (д, 1H), 8,09 (д, 1H), 1,88 (с, 9H)

MS (ESI); m/z=391,85 [M+H]⁺; 291,74 [M+H-Boc]⁺

Пример 3-d



Стадия А

К смеси дегазированного 1,4-диоксана (2,2 мл) и воды (0,5 мл) в сосуде для микроволновой обработки добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (0,0042 г, 0,005 ммоль), затем указанное в заголовке соединение примера получения **С** (0,055 г, 0,1 ммоль), 2-нитро-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (0,0305 г, 0,12255 ммоль) и карбонат цезия (0,067 г, 0,205 ммоль). Реакционную смесь затем нагревали при ~115°C на песчаной бане в течение 6 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл), осадок собирали фильтрацией, промывали водой (10 мл) и метанолом (5 мл) и сушили на воздухе с получением **3-с** в виде серого твердого вещества (0,0277 г, 95%).

Стадия В

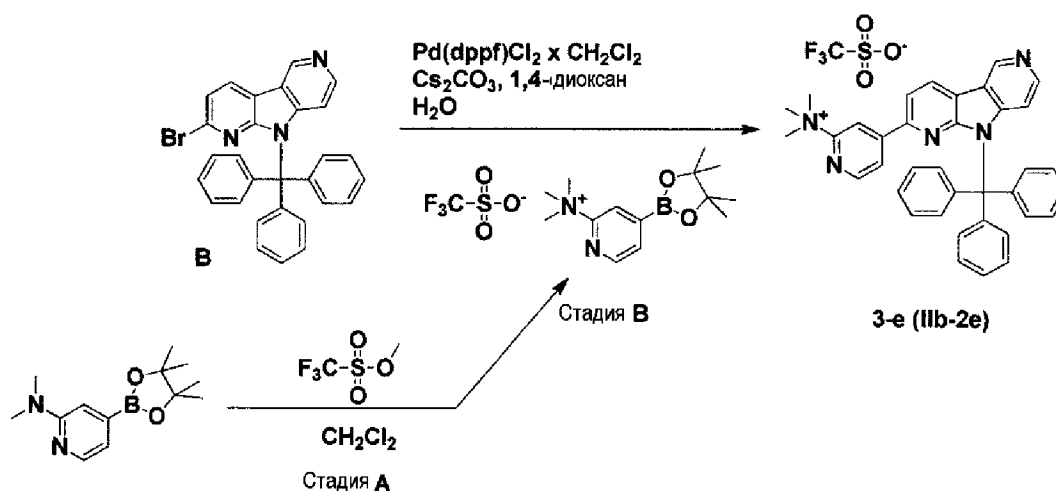
К суспензии неочищенного указанного в заголовке соединения со стадии А выше

(0,0277 г, 0,095 ммоль) в дихлорметане (4 мл) добавляли триэтиламин (1 мл, 7,2 ммоль), 4,4'-(хлор(фенил)метилен)бис(метоксибензол) (0,081 г, 0,29 ммоль), и 4-(диметиламино)-пиридин (0,0036 г, 0,028 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов, разбавляли этилацетатом (50 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и растворители удаляли в вакууме. Остаток очищали на силикагеле (25 г puriFlash, Interchim) с использованием системы очистки Biotage Isolera One, используя градиент этилацетат/н-гептан (5/95 $\rightarrow$ 100/0 $\rightarrow$ 100/0), с получением указанного в заголовке соединения **3-d** в виде бледно-желтого твердого вещества (0,0261 г, 44%).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =9,32 (с, 1H), 8,58 (д, 1H), 8,50 (д, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,74 (д, 1H), 7,52-7,42 (м, 6H), 7,27-7,23 (м, 4H), 6,80 (д, 4H), 6,49 (д, 1H), 3,78 (с, 6H)

Пример

3-e



Стадия А

Коммерчески доступный N, N-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амин (0,25 г, 1 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл). К полученному перемешиваемому раствору по каплям добавляли при комнатной температуре метилтрифторметансульфонат (0,124 мл, 1,1 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали для удаления дихлорметана и остаток сушили в вакууме с получением желтого вспененного стекла, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

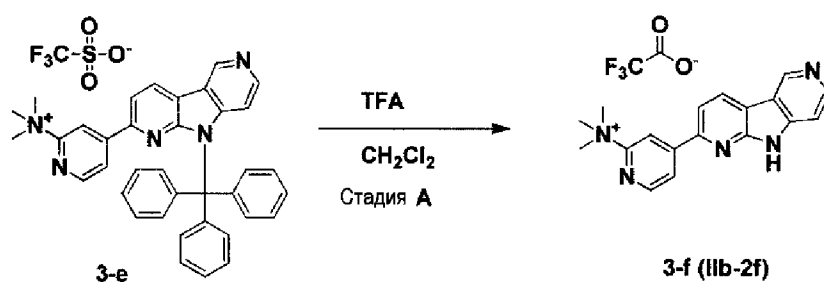
Стадия В

К раствору дегазированного 1,4-диоксана (12 мл) и воды (3 мл) в сосуде для микроволновой обработки добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (0,034 г, 0,04 ммоль), указанное в заголовке соединения примера получения **B** (0,4 г, 0,816 ммоль), неочищенное указанное в заголовке соединения со стадии А выше (~1 ммоль) и карбонат цезия (0,544 г, 1,68 ммоль). Реакционную смесь нагревали при $\sim 120^\circ\text{C}$ на песчаной бане в течение 6 часов.

Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (150 мл) и водой (50 мл), органическую фазу отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Темный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (25 г HP-Ultra) с использованием системы Biotage Isolera, используя градиент этилацетат/н-гептан (5/95 $\rightarrow$ 100/0 $\rightarrow$ 100/0) для элюирования непрореагировавшего исходного вещества и неполярных побочных продуктов. Затем градиент заменяли на дихлорметан/метанол (100/0 $\rightarrow$ 95/5 $\rightarrow$ 90/10) с получением диметиламинпроизводного в виде бледно-желтого стекла (0,127 г, 29%; MS (ESI): $m/z=532,27$ $[\text{M}+\text{H}]^+$) и метиламинпроизводного в виде серого твердого вещества (0,0547 г, 13%; MS (ESI): $m/z=519,18$ $[\text{M}+\text{H}]^+$). Градиент снова меняли на дихлорметан/метанол (90/10 $\rightarrow$ 80/20) и выдерживали при (80/20) с получением указанного в заголовке соединения **3-е** в виде коричневого твердого вещества (0,104 г, 18%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta=9,47$ (с, 1H); 8,89 (д, 1H), 8,55 (д, 1H), 8-35-8,32 (м, 2H), 8,29 (д, 1H), 7,63-7,57 (м, 5H), 7,48 (д, 1H), 7,34-7,25 (м, 10H), 6,48 (д, 1H), 3,60 (с, 9H)
MS (ESI): $m/z=546,26$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 3-f

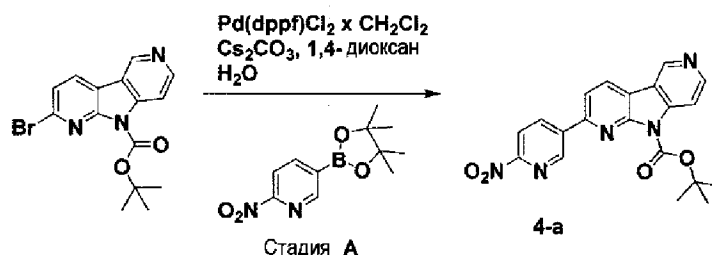


Стадия А

3-е (0,199 г, 0,364 ммоль) суспендировали в дихлорметане (10 мл). После добавления трифторуксусной кислоты (10 мл), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Растворители удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в метаноле (10 мл) и растворители удаляли при пониженном давлении. Обработку остатка метанолом повторяли еще два раза. Остаток затем суспендировали в дихлорметане (20 мл) и обрабатывали ультразвуком в течение ~ 5 минут. Осадок собирали с помощью фильтрации, промывали дихлорметаном (10 мл) и сушили на воздухе, получая указанное в заголовке соединение **3-f** в виде серого твердого вещества (0,127 г, 83%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta=13,76$ (шир.с, 1H), 9,84 (с, 1H); 8,12 (д, 1H), 8,89 (д, 1H), 8,80 (д, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,54-8,50 (м, 2H), 8,04 (д, 1H), 3,72 (с, 9H)

MS (ESI): $m/z=303,91$ $[\text{M}+\text{H}]^+$



Пример 4-а

Стадия А

К смеси дегазированного 1,4-диоксана (3 мл) и воды (0,7 мл) в сосуде для микроволновой обработки добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (0,0058 г, 0,007 ммоль), затем соединение, указанное в заголовке примера 2, стадия А (0,05 г, 0,143 ммоль), 2-нитро-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (0,0428 г, 0,17 ммоль) и карбонат цезия (0,092 г, 0,286 ммоль). Реакционную смесь затем нагревали при ~100°C на песчаной бане в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (80 мл) и водой (35 мл), органическую фазу отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Темный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (12 г, puriFlash, Interchim) с использованием системы Biotage Isolera, с использованием градиента дихлорметан/метанол (100/0 -> 98/2 -> 95/5 -> 90/10 -> 80/20), с получением указанного в заголовке соединения **4-а** в виде бледно-желтого твердого вещества (0,0173 г, 31%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃/CD₃OD) δ=9,45 (д, 1H), 9,32 (с, 1H), 8,93 (дд, 1H), 8,68-8,64 (м, 2H), 8,46 (д, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,14 (д, 1H), 1,82 (с, 9H)

MS (ESI): m/z=392,13 [M+H]⁺

РАДИОМЕЧЕНИЕ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ ¹⁸F

Общий способ радиомечения А, осуществленный с использованием tracerlab FX, как показано на фиг. 1

(Радиомечение, удаление защитных групп, ВЭЖХ и SPE) - сравнительные примеры [18F]фторид улавливали на картридже Sep-Pak Accell Plus QMA light cartridge (Waters) и элюировали раствором K₂CO₃/КRYPTOFIX® 2.2.2. Воду удаляли с использованием потока He или N₂ при 95°C и выпаривали совместно с MeCN (1 мл) досуха. После этого раствор растворенного предшественника добавляли к высушенному комплексу K[18F]F-KRYPTOFIX. Реакционный сосуд закрывали и нагревали в течение 15 мин при 150°C. Затем добавляли кислоту (1-2 М HCl, 0,5-1М H₂SO₄ или 0,5-2М H₃PO₄) и смесь нагревали в течение 10 мин при 150°C. Реакционную смесь разбавляли 1 мл NaOH и 2,4 мл подвижной фазы препарат. ВЭЖХ и неочищенный продукт очищали с помощью полупрепаративной ВЭЖХ (например, Phenomenex, Gemini C18, 5 мкм, 250 × 10 мм) при 4 мл/мин. Выделенный индикатор разводили водой (20 мл+10 мг/мл аскорбата натрия), пропускали через картридж C-18 Plus (Waters), промывали водой (10 мл+10 мг/мл аскорбата натрия), элюировали этанолом (1 мл) и смешивали с водой (14 мл+10 мг/мл аскорбата натрия).

Общий способ радиомечения В, осуществленный с использованием tracerlab FX, как показано на фиг. 1

(Радиомечение, ВЭЖХ и SPE) - сравнительные примеры

[¹⁸F]фторид улавливали на картридже Sep-Pak Accell Plus QMA light cartridge (Waters) и элюировали раствором K₂CO₃/Kryptofix® 2.2.2. Воду удаляли с использованием потока He или N₂ при 95°C и выпаривали совместно с MeCN (1 мл) досуха. После этого раствор растворенного предшественника добавляли к высушенному комплексу K[¹⁸F]F-Kryptofix. Реакционный сосуд закрывали и нагревали в течение 15 мин при 150°C. Реакционную смесь разбавляли 0,5-1 мл NaOH и 2,4 мл подвижной фазы препарат. ВЭЖХ и неочищенный продукт очищали с помощью полупрепаративной ВЭЖХ (например, Phenomenex, Gemini C18, 5 мкм, 250×10 мм) при 4 мл/мин. Выделенный индикатор разводили водой (20 мл+10 мг/мл аскорбата натрия), пропускали через картридж C-18 Plus (Waters), промывали водой (10 мл+10 мг/мл аскорбата натрия), элюировали этанолом (1 мл) и смешивали с водой (14 мл+10 мг/мл аскорбата натрия).

Общий способ радиомечения С, осуществленный на IBA Synthera+Synthera HPLC, как показано на фиг. 2 (Радиомечение, ВЭЖХ)

[¹⁸F]фторид улавливали на картридже Sep-Pak Accell Plus QMA light cartridge (Waters) и элюировали раствором K₂CO₃/Kryptofix® 2.2.2. Воду удаляли с использованием потока He или N₂ при 95-110°C и выпаривали совместно досуха. После этого раствор растворенного предшественника добавляли к высушенному комплексу K[¹⁸F]F-Kryptofix. Реакционный сосуд закрывали и нагревали в течение 15 мин при 150°C. Реакционную смесь разбавляли 0,5-1 мл 1М Н₃РO₄ и 3-3,5 мл водного компонента подвижной фазы препарат. ВЭЖХ и неочищенный продукт очищали с помощью полупрепаративной ВЭЖХ (например, Waters XBridge Peptide BEH C18, 130 Å, 10 мкм, 10 мм x 250 мм) при 3-6 мл/мин. Фракцию, содержащую продукт (5-10 мл), собирали и разбавляли разбавляющей средой, содержащей 0-2 мл EtOH, 10-20 мл воды, и 0-4 мл концентрата фосфатного буфера (Braun, 3,05 г динатрий моногидрофосфат додекагидрата, 0,462 г натрий дигидрофосфат дигидрата в 20 мл воды для инъекций) и/или аскорбат натрия (100-1000 мг) и/или цитрат натрия (100-1000 мг) и/или гентизиновую кислоту (20-200 мг).

Общий способ радиомечения D, осуществленный с использованием tracerlab FX, как показано на фиг. 1

(Радиомечение, ВЭЖХ)

[¹⁸F]фторид улавливали на картридже Sep-Pak Accell Plus QMA light cartridge (Waters) и элюировали раствором K₂CO₃/Kryptofix® 2.2.2. Воду удаляли с использованием потока He или N₂ при 95°C и выпаривали совместно с MeCN (1 мл) досуха. После этого раствор растворенного предшественника добавляли к высушенному комплексу K[¹⁸F]F-Kryptofix. Реакционный сосуд закрывали и нагревали в течение 15 мин при 150°C. Реакционную смесь разбавляли 0,5-1 мл 1М Н₃РO₄ и 3-3,5 мл водного компонента подвижной фазы препарат. ВЭЖХ и неочищенный продукт очищали с помощью полупрепаративной ВЭЖХ (например, Waters XBridge Peptide BEH C18, 130 Å, 10 мкм, 10

мм x 250 мм или Gemini 5 мкм C18, 250×10 мм, Phenomenex: 00G-4435-N0) при 3-6 мл/мин. Фракцию, содержащую продукт (5-10 мл), собирали и разбавляли разбавляющей средой, содержащей 0-2 мл EtOH, 10-20 мл воды, и 0-4 мл концентрата фосфатного буфера (Braun) и/или аскорбат натрия (100-1000 мг) и/или цитрат натрия (100-1000 мг) и/или гентизиновую кислоту (20-200 мг).

Общий способ радиомечения Е, осуществленный с использованием tracerlab FX, как показано на фиг. 1

(Радиомечение, удаление защитных групп, ВЭЖХ)

[¹⁸F]фторид улавливали на картридже Sep-Pak Accell Plus QMA light cartridge (Waters) и элюировали раствором K₂CO₃/Kryptofix[®] 2.2.2. Воду удаляли с использованием потока He или N₂ при 95°C и выпаривали совместно с MeCN (1 мл) досуха. После этого раствор растворенного предшественника добавляли к высушенному комплексу K[¹⁸F]F-Kryptofix. Реакционный сосуд закрывали и нагревали в течение 15 мин при 150°C. Потом, добавляли 1 мл 0,5М H₂SO₄ и смесь нагревали в течение 10 мин при 100°C. Реакционную смесь разбавляли 0,5-1 мл 1М NaOH и 2-3 мл водного компонента подвижной фазы препарат. ВЭЖХ и неочищенный продукт очищали с помощью полупрепаративной ВЭЖХ (например, Waters XBridge Peptide BEH C18, 130 Å, 10 мкм, 10 мм x 250 мм или Gemini 5 мкм C18, 250×10 мм, Phenomenex: 00G-4435-N0) при 3-6 мл/мин. Фракцию, содержащую продукт (5-10 мл), собирали и разбавляли разбавляющей средой, содержащей 0-2 мл EtOH, 10-20 мл воды, и 0-4 мл концентрата фосфатного буфера (Braun) и/или аскорбат натрия (100-1000 мг) и/или цитрат натрия (100-1000 мг) и/или гентизиновую кислоту (20-200 мг).

Определение химической и радиохимической чистоты

Радиохимическую и химическую чистоту определяли аналитической ВЭЖХ, например: колонка: Atlantis T3, Waters, 100 × 4,6 мм, 3 мкм, 100; подвижная фаза А: 40 мМ ацетат натрия, окончательно доводили до pH 5,0 ледяной уксусной кислотой; подвижная фаза В: 35% метанол в ацетонитриле; скорость потока: 1,8 мл/мин; градиент: 0-5 мин 15-32% В, 5-8 мин 32-80% В, 8-12 мин 80% В, 12-13 мин 80-15% В, 13-16 мин 15% В.

ОЦЕНКА ХИМИЧЕСКОЙ УСТОЙЧИВОСТИ КОМПОЗИЦИЙ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ

Получали смеси согласно композиции, описанной в Таблице 1. Химическую чистоту соединения 1 (Ib) определяли методом ВЭЖХ (УФ-детектирование при 310 нм) после получения композиции, а также после хранения при комнатной температуре.

Таблица 1: Химическая стабильность соединения 1 (Ib) в композициях для диагностики

#	Композиция композиции для диагностики на 1 мл	Химическая чистота на исходном уровне [%]	Время хранения [ч]	Химическая чистота после хранения [%]
---	---	---	--------------------	---------------------------------------

1	5 мкг соединения 1 , 50 мкл EtOH, 160 мкл фосфатного концентрата*, 586 мкл WFI, 204 мкл 100 mM NaH_2PO_4 (подкисленный до pH 2 с помощью H_3PO_4) Конечный pH: 6,9	100	25	100
2	5 мкг соединения 1 , 76 мкл EtOH, 160 мкл фосфатного концентрата*, 560 мкл WFI, 204 мкл 100 mM NaH_2PO_4 (подкисленный до pH 2 с помощью H_3PO_4) Конечный pH: 6,9	100	25	100
3	5 мкг соединения 1 , 100 мкл EtOH, 160 мкл фосфатного концентрата*, 536 мкл WFI, 204 мкл 100 mM NaH_2PO_4 (подкисленный до pH 2 с помощью H_3PO_4) Конечный pH: 7,0	100	25	100
4	5 мкг соединения 1 , 88 мкл EtOH, 20 мг натрия цитрат дигидрата, 602 мкл WFI, 272 мкл 100 mM NaH_2PO_4 (подкисленный до pH 2 с помощью H_3PO_4), 4 мкл конц. HCl, 34 мкл 1 M HCl Конечный pH: 4,5	100	93	100
5	5 мкг соединения 1 , 88 мкл EtOH, 20 мг натрия цитрат дигидрата, 640 мкл WFI, 272 мкл 100 mM NaH_2PO_4 (подкисленный до pH 2 с помощью H_3PO_4) Конечный pH: 6,1	100	93	100

6	5 мкг соединения 1 , 88 мкл EtOH, 20 мг натрия цитрат дигидрата, 600 мкл WFI, 272 мкл 100 mM NaH ₂ PO ₄ (подкисленный до pH 2 с помощью H ₃ PO ₄), 40 мкл 1M NaOH Конечный pH: 7,1	100	92	100
7	5 мкг соединения 1 , 88 мкл EtOH, 20 мг натрия цитрат дигидрата, 638 мкл WFI, 272 мкл 100 mM NaH ₂ PO ₄ (подкисленный до pH 2 с помощью H ₃ PO ₄), 1,6 мкл конц. NaOH, 0,4 мкл 3M NaOH Конечный pH: 8,5	100	43	100
8	5 мкг соединения 1 , 88 мкл EtOH, 2 мг гентизиновой кислоты, 476,4 мкл WFI, 272 мкл 100 mM NaH ₂ PO ₄ (подкисленный до pH 2 с помощью H ₃ PO ₄), 160 мкл фосфатного концентрата*, 2,8 мкл H ₃ PO ₄ 85%, 0,8 мкл 3 M H ₃ PO ₄ Конечный pH: 4,5	100	20	100
9	5 мкг соединения 1 , 88 мкл EtOH, 2 мг гентизиновой кислоты, 480 мкл WFI, 272 мкл 100 mM NaH ₂ PO ₄ (подкисленный до pH 2 с помощью H ₃ PO ₄), 160 мкл фосфатного концентрата* Конечный pH: 6,6	100	22	73,3
10	5 мкг соединения 1 , 88 мкл EtOH, 2 мг гентизиновой кислоты, 450 мкл WFI, 272 мкл 100 mM NaH ₂ PO ₄ (подкисленный до pH 2 с помощью H ₃ PO ₄), 160 мкл фосфатного концентрата*, 30 мкл 3 M NaOH Конечный pH: 8,5	40,9	19	18,6

11	5 мкг соединения 1 , 88 мкл EtOH, 30 мг аскорбата натрия, 640 мкл WFI, 272 мкл 100 mM NaH_2PO_4 (подкисленный до pH 2 с помощью H_3PO_4) Конечный pH: 5,1	100	19	91,8
12	5 мкг соединения 1 , 88 мкл EtOH, 50 мг аскорбата натрия, 640 мкл WFI, 272 мкл 100 mM NaH_2PO_4 (подкисленный до pH 2 с помощью H_3PO_4) Конечный pH: 5,5	100	17	96,6

*концентрат фосфатного буфера: Braun, 3,05 г динатрий моногидрофосфат додекагидрат, 0,462 г натрий дигидрофосфат дигидрата в 20 мл воды для инъекций

Таблица 2: Радиохимическая стабильность соединения ^{18}F -1 (Ib) в композициях для диагностики

Композиции получали в соответствии с описанием в общих способах радиомечения.

#	Композиция композиции для диагностики		Общий способ радиомечения	Предшественник	Концентрация радиоактивности при EOS [ГБк/мл]	Радиохимическая чистота при EOS [%]	Радиохимическая чистота после хранения [%]
1	36 ГБк ^{18}F -1, 1 мл EtOH, 14 мл раствора аскорбата натрия в воде (10 мг/мл)		A	3-a	3,3	97,6	< 10 (EOS+ 4 ч)
2	34 ГБк ^{18}F -1, 1,3 мл EtOH, 7,7 мл 70 mM NaOAc (подкисленный до pH 2 с помощью HCl), 1 мл забуференного фосфатом солевого раствора (Gibco DPBS #: 14190), 100 мкл 5M NaOH		C	3-b	3,4	100	< 5 (EOS+2 ч)
3	32 ГБк ^{18}F -1, 1,9 мл EtOH, 5,1 мл 100 mM NaH_2PO_4 pH 2, 540 мг аскорбата натрия, 3,5 мл фосфатного концентрата, 7,5 мл воды		C	3-b	1,78	100	91,2 (EOS+4 ч) 88,3% (EOS+21 ч)
4	85 ГБк ^{18}F -1, 2,2 мл EtOH, 6,8 мл 100 mM NaH_2PO_4 pH 2, 750 мг аскорбата натрия, 6 мг аскорбиновой кислоты, 18 мл воды		C	3-b	3,2	99,3	81,8 (EOS+4 ч)

5	22 ГБк ^{18}F -1, 1,9 мл EtOH, 5,1 мл 100 мМ NaH_2PO_4 pH 2, 100 мг гентизиновой кислоты, 9,5 мл воды, 3,5 мл концентрата фосфатного буфера*		C	3-b	1,1	97,7	97,0 (EOS+4 ч)
6	102 ГБк ^{18}F -1, 2,2 мл EtOH, 6,8 мл 100 мМ NaH_2PO_4 pH 2, 100 мг гентизиновой кислоты, 13,5 мл воды, 4,5 мл концентрата фосфатного буфера*		C	3-b	3,8	99,7	98,7 (EOS+6 ч)
7	38 ГБк ^{18}F -1, 1,9 мл EtOH, 5,1 мл 100 мМ NaH_2PO_4 pH 2, 13 мл воды, 500 мг цитрата натрия		C	3-b	1,9	99,7	96,2 (EOS+4 ч) 95,4 (EOS+20 ч)
8	91 ГБк ^{18}F -1, 2,2 мл EtOH, 6,8 мл 100 мМ NaH_2PO_4 pH 2, 500 мг цитрата натрия, 16 мл воды		C	3-b	3,5	99,9	> 97 (EOS+10 ч)
9	114 ГБк ^{18}F -1, 2,2 мл EtOH, 6,8 мл 100 мМ NaH_2PO_4 pH 2, 17 мл воды, 50 мг/мл аскорбата натрия		C	3-b	4,4	99,8	> 91 (EOS+8 ч)
9	107 ГБк ^{18}F -1, 2,2 мл EtOH, 6,8 мл 100 мМ NaH_2PO_4 pH 2, 17 мл воды, 70 мг/мл аскорбата натрия		C	3-b	4,1	99,5	> 92 (EOS+8 ч)

10	105 ГБк ^{18}F -1, 2,2 мл EtOH, 6,8 мл 100 мМ NaH_2PO_4 pH 2, 17 мл воды, 100 мг/мл аскорбата натрия		С	3-b	4,0	99,7	> 93 (EOS+8 ч)
----	---	--	---	-----	-----	------	----------------

*концентрат фосфатного буфера: Вгаип, 3,05 г динатрий моногидрофосфат додекагидрата, 0,462 г натрий дигидрофосфат дигидрата в 20 мл воды для инъекций

Оценка удержания стерильного фильтра

Таблица 3: Удерживающая способность фильтра

Получали смеси согласно композиции, описанной в таблице 1. Удерживание на фильтре соединения 1 (Ib) определяли путем сравнения соответствующей площади пика в аналитической ВЭЖХ (УФ- детектирование при 310 нм) до и после фильтрации 10 мл композиции для диагностики.

#	Композиция композиции для диагностики на 1 мл	% удерживания соединения 1 на стерильном фильтре				
		B.Braun, Sterifix (PES)	What-man FP (Клетка, ацетат)	Millex-GV (PVDF)	Millex-GP (PES)	Millex-LG (PTFE)
1	5 мкг соединения 1, 50 мкл EtOH, 160 мкл фосфатного концентрата*, 586 мкл WFI, 204 мкл 100 mM NaH_2PO_4 (подкисленный до pH 2 с помощью H_3PO_4) Конечный pH: 6,9	24,9	89,8	25,5	25,1	25,4
2	5 мкг соединения 1, 76 мкл EtOH, 160 мкл фосфатного концентрата*, 560 мкл WFI, 204 мкл 100 mM NaH_2PO_4 (подкисленный до pH 2 с помощью H_3PO_4) Конечный pH: 6,9	5,7	82,6	5,4	4,3	4,0

3	5 мкг соединения 1, 100 мкл EtOH, 160 мкл фосфатного концентрата*, 536 мкл WFI, 204 мкл 100 mM NaH_2PO_4 (подкисленный до pH 2 с помощью H_3PO_4) Конечный pH: 7,0	5,4	74,2	3,5	1,2	4,1
4	5 мкг соединения 1, 88 мкл EtOH, 20 мг натрия цитрат дигидрата, 602 мкл WFI, 272 мкл 100 mM NaH_2PO_4 (подкисленный до pH 2 с помощью H_3PO_4), 4 мкл конц. HCl, 34 мкл 1 M HCl Конечный pH: 4,5	< 1	3,4	2,7	< 1	< 1
5	5 мкг соединения 1, 88 мкл EtOH, 20 мг натрия цитрат дигидрата, 640 мкл WFI, 272 мкл 100 mM NaH_2PO_4 (подкисленный до pH 2 с помощью H_3PO_4) Конечный pH: 6,1	<1	31,8	1,2	< 1	<1
6	5 мкг соединения 1, 88 мкл EtOH, 20 мг натрия цитрат дигидрата, 600 мкл WFI, 272 мкл 100 mM NaH_2PO_4 (подкисленный до pH 2 с помощью H_3PO_4), 40 мкл 1M NaOH Конечный pH: 7,1	5,3	82,2	4,0	3,2	3,3

7	5 мкг соединения 1, 88 мкл EtOH, 20 мг натрия цитрат дигидрата, 638 мкл WFI, 272 мкл 100 mM NaH_2PO_4 (подкисленный до pH 2 с помощью H_3PO_4), 1,6 мкл конц. NaOH, 0,4 мкл 3M NaOH Конечный pH: 8,5	8,8	98,2	7,4	6,8	11,3
8	5 мкг соединения 1, 88 мкл EtOH, 2 мг гентизиновой кислоты, 476,4 мкл WFI, 272 мкл 100 mM NaH_2PO_4 (подкисленный до pH 2 с помощью H_3PO_4), 160 мкл фосфатного концентрата*, 2,8 мкл H_3PO_4 85%, 0,8 мкл 3 M H_3PO_4 Конечный pH: 4,5	<1	6,2	11,9	-	<1
9	5 мкг соединения 1, 88 мкл EtOH, 2 мг гентизиновой кислоты, 480 мкл WFI, 272 мкл 100 mM NaH_2PO_4 (подкисленный до pH 2 с помощью H_3PO_4), 160 мкл фосфатного концентрата* Конечный pH: 6,6	2,6	48,8	4,5	-	4,0

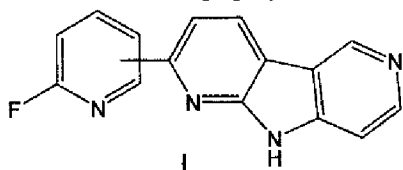
10	5 мкг соединения 1, 88 мкл EtOH, 2 мг гентизиновой кислоты, 450 мкл WFI, 272 мкл 100 mM NaH_2PO_4 (подкисленный до pH 2 с помощью H_3PO_4), 160 мкл фосфатного концентрата*, 30 мкл 3 M NaOH Конечный pH: 8,5	9,3	100	12	-	13,8
11	5 мкг соединения 1, 88 мкл EtOH, 30 мг аскорбата натрия, 640 мкл WFI, 272 мкл 100 mM NaH_2PO_4 (подкисленный до pH 2 с помощью H_3PO_4) Конечный pH: 5,1	1,5	8,1	1,9	-	2,8
12	5 мкг соединения 1, 88 мкл EtOH, 50 мг аскорбата натрия, 640 мкл WFI, 272 мкл 100 mM NaH_2PO_4 (подкисленный до pH 2 с помощью H_3PO_4) Конечный pH: 5,5	<1	8,7	<1	-	<1

*концентрат фосфатного буфера: Braun, 3,05 г динатрий моногидрофосфат додекагидрата, 0,462 г натрий дигидрофосфат дигидрата в 20 мл воды для инъекций

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция для диагностики, включающая:

a. соединение формулы **I**,



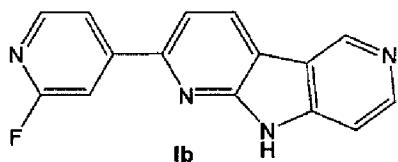
b. этанол,

c. воду, и

d. гидроксикарбоновую кислоту, соль гидроксикарбоновой кислоты или их смесь.

2. Композиция для диагностики по п. 1, где F в формуле **I** представляет собой ^{18}F или ^{19}F , предпочтительно ^{18}F или смесь ^{18}F и ^{19}F .

3. Композиция для диагностики по п. 1 или 2, где соединение формулы **I** представляет собой соединение формулы **Ib**



4. Композиция для диагностики по любому из п.п. 1-3, включающая от около 0,03 ГБк/мл до около 10 ГБк/мл соединения формулы **I**, предпочтительно от около 0,03 ГБк/мл до около 5 ГБк/мл соединения формулы **I**.

5. Композиция для диагностики по любому из п.п. 1-4, включающая от около 1% об./об. до около 20% об./об. этанола, предпочтительно от около 1% об./об. до около 15% об./об. этанола, более предпочтительно от около 5% об./об. до около 10% об./об. этанола.

6. Композиция для диагностики по любому из п.п. 1-5, где гидроксикарбоновая кислота, соль гидроксикарбоновой кислоты или их смесь выбраны из группы, состоящей из аскорбиновой кислоты и солей аскорбиновой кислоты, гидроксibenзойных кислот и солей гидроксibenзойных кислот, производных гидроксibenзойной кислоты и солей производных гидроксibenзойной кислоты, лимонной кислоты и солей лимонной кислоты и их смеси.

7. Композиция для диагностики по п. 6, где производное гидроксibenзойной кислоты выбрано из группы, состоящей из гидроксibenзойной кислоты, дигидроксibenзойной кислоты и тригидроксibenзойной кислоты.

8. Композиция для диагностики по п. 7, где дигидроксibenзойная кислота представляет собой гентизиновую кислоту.

9. Композиция для диагностики по любому из п.п. 1-8, где гидроксикарбоновая кислота, соль гидроксикарбоновой кислоты или их смесь выбраны из аскорбиновой кислоты, аскорбата натрия, гентизиновой кислоты, натриевой соли гентизиновой кислоты, лимонной кислоты, цитрата натрия или их смеси.

10. Композиция для диагностики по любому из п.п. 1-9, включающая от около 2,5 до около 500 мкмоль/мл гидроксикарбоновой кислоты, соли гидроксикарбоновой кислоты или их смеси, предпочтительно от около 10 до около 300 мкмоль/мл гидроксикарбоновой кислоты, соли гидроксикарбоновой кислоты или их смеси, более предпочтительно от около 25 до около 300 мкмоль/мл гидроксикарбоновой кислоты, соли гидроксикарбоновой кислоты или их смеси.

11. Композиция для диагностики по любому из п.п. 1-6, 9 и 10, где гидроксикарбоновая кислота, соль гидроксикарбоновой кислоты или их смесь выбраны из аскорбиновой кислоты, аскорбата натрия или их смеси, где композиция для диагностики предпочтительно включает от около 10 до около 500 мкмоль/мл аскорбиновой кислоты, аскорбата натрия или их смеси, более предпочтительно от около 100 до около 500 мкмоль/мл аскорбиновой кислоты, аскорбата натрия или их смеси и еще более предпочтительно от около 200 до около 300 мкмоль/мл аскорбиновой кислоты, аскорбата натрия или их смеси.

12. Композиция для диагностики по любому из п.п. 1-10, где гидроксикарбоновая кислота, соль гидроксикарбоновой кислоты или их смесь выбраны из гентизиновой кислоты, натриевой соли гентизиновой кислоты или их смеси, где композиция для диагностики предпочтительно включает от около 2,5 до около 100 мкмоль/мл гентизиновой кислоты, натриевой соли гентизиновой кислоты или их смеси, более предпочтительно от около 10 до около 100 мкмоль/мл гентизиновой кислоты, натриевой соли гентизиновой кислоты или их смеси и еще более предпочтительно от около 25 до около 75 мкмоль/мл гентизиновой кислоты, натриевой соли гентизиновой кислоты или их смеси.

13. Композиция для диагностики по любому из п.п. 1-6, 9 и 10, где гидроксикарбоновая кислота, соль гидроксикарбоновой кислоты или их смесь выбраны из лимонной кислоты, цитрата натрия или их смеси, где композиция для диагностики предпочтительно включает от около 10 до около 500 мкмоль/мл лимонной кислоты, цитрата натрия или их смеси, более предпочтительно от около 50 до около 500 мкмоль/мл лимонной кислоты, цитрата натрия или их смеси и еще более предпочтительно от около 50 до около 300 мкмоль/мл лимонной кислоты, цитрата натрия или их смеси.

14. Композиция для диагностики по любому из п.п. 1-13, дополнительно включающая одно или несколько из неорганической кислоты, органической кислоты, основания или соли, где органическая кислота, соль или их смесь отличаются от гидроксикарбоновой кислоты, соли гидроксикарбоновой кислоты или их смеси.

15. Композиция для диагностики по п. 14, где неорганическая кислота, органическая кислота, основание, соль или их смесь выбраны из группы, состоящей из хлорида натрия, хлорида калия, моносодия фосфата, дисодия фосфата, трисодия фосфата, монокалий фосфата, дикалий фосфата, трикалий фосфата, хлористоводородной кислоты, фосфорной кислоты, гидроксида натрия и гидроксида калия.

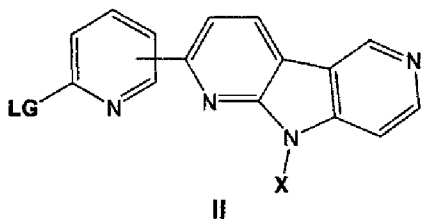
16. Композиция для диагностики по любому из п.п. 1-15, где pH композиции для диагностики составляет от приблизительно 4 до приблизительно 8,5.

17. Композиция для диагностики по любому из п.п.1-16, которая является стерильной.

18. Композиция для диагностики по любому из п.п. 1-17, которая подходит для парентерального введения млекопитающему.

19. Способ получения композиции для диагностики по любому из п.п. 1-18, включающий стадии:

a. взаимодействие соединения формулы II с ^{18}F -фторирующим агентом,



где X представляет собой H или PG,

LG представляет собой уходящую группу, и

PG представляет собой аминозащитную группу,

b. при необходимости, если X представляет собой PG, отщепление защитной группы PG,

c. очистки соединения формулы I, и

d. при необходимости, смешивание соединения формулы I, полученного на стадии c), с одним или несколькими, выбранными из группы, состоящей из этанола, воды, гидроксикарбоновой кислоты и соли гидроксикарбоновой кислоты, с получением композиции для диагностики.

20. Способ получения композиции для диагностики по п. 19, где одно или несколько из неорганической кислоты, органической кислоты, основания или соли дополнительно смешивают на стадии d, где органическая кислота, соль или их смесь отличаются от гидроксикарбоновой кислоты, соли гидроксикарбоновой кислоты или их смеси.

21. Способ по п. 19 или 20, дополнительно включающий

e. стерилизующую фильтрацию до или после стадии d).

22. Способ по любому из п.п. 19-21, где LG в формуле II представляет собой уходящую группу, которая может быть замещена нуклеофильным $[^{18}\text{F}]$ фторид-ионом или электрофильным $[^{18}\text{F}]$ атомом фтора, предпочтительно LG выбран из группы состоящий из нитро, брома, йода, хлора, триалкиламмония, гидроксила, бороновой кислоты, йодония, сложного эфира сульфоновой кислоты, более предпочтительно, LG представляет собой нитро или триметиламмоний, где соединения, содержащие триалкиламмоний или йодоний, могут дополнительно содержать анион.

23. Способ по любому из п.п. 19-22, где PG в формуле II представляет собой защитную группу, предпочтительно PG выбран из группы, состоящей из карбобензилокси (Cbz), (п-метоксибензил)оксикарбонила (Moz или MeOZ), трет-бутилоксикарбонила (BOC), 9-флуоренилметилоксикарбонила (FMOC), бензила (Bn), п-метоксибензила (PMB),

3,4-диметоксибензила (DMPM), п-метоксифенила (PMP), трифенилметила (тритил), метоксифенилдифенилметила (ММТ) или диметокситритила (DMT), более предпочтительно PG выбран из трет-бутилоксикарбонил (BOC), диметокситритила (DMT) и трифенилметила (тритил), еще более предпочтительно PG представляет собой трет-бутилоксикарбонил (BOC) или трифенилметил (тритил).

24. Композиция по любому из п.п.1-18 для применения в диагностике.

25. Композиция по любому из п.п.1-18 для применения в визуализации агрегатов Тау-белка, в частности, для применения в позитронно-эмиссионной томографии для визуализации агрегатов Тау.

26. Композиция по любому из п.п.1-18 для применения в диагностике расстройства, связанного с агрегатами Тау, или для применения в диагностике тауопатии, в частности, когда диагностика проводится с помощью позитронно-эмиссионной томографии.

27. Композиция для применения по п.26, где тауопатия представляет собой 3R-таунопатию.

28. Композиция для применения по п.26, где тауопатия представляет собой 4R-таунопатию.

29. Композиция для применения по п.26, где расстройство выбрано из болезни Альцгеймера (AD), семейной AD, болезни Крейтцфельда-Якоба, деменции боксеров, синдрома Дауна, болезни Герстманна-Штреусслера-Шейнкера, миозита с включенными тельцами, церебральной амилоидной ангиопатии, связанной с белком-прионом, травматического повреждения мозга (TBI), бокового амиотрофического склероза, комплекса паркинсонизм-деменция Гуама, негуамовской болезни двигательных нейронов с нейрофибриллярными клубками, заболевания, характеризующегося появлением аргирофильных зерен, кортикобазальной дегенерации (CBD), диффузных нейрофибриллярных клубочков с кальцификацией, фронтотемпоральной деменции с паркинсонизмом, связанным с хромосомой 17, болезни Галлервордена-Шпатца, множественной системной атрофии, болезни Ниманна-Пика типа C, паллидо-понтонигральной дегенерации, болезни Пика (PiD), прогрессирующего субкортикального глиоза, прогрессирующего надъядерного паралича (PSP), подострого склерозирующего панэнцефалита, деменции, связанной только со сплетениями, постэнцефалитического паркинсонизма, миотонической дистрофии, Тау-панэнцефалопатии, AD-подобной с астроцитами, отдельных прионных заболеваний (GSS с Тау), мутаций в LRRK2, хронической травматической энцефалопатии, семейной британской деменции, семейной датской деменции, лобно-височной лобарной дегенерации, Гваделупского паркинсонизма, нейродегенерации с накоплением железа в мозге, SLC9A6-связанной умственной отсталости, тауопатии белого вещества с глобулярными глиальными включениями, посттравматического стрессового синдрома, эпилепсии, деменции с тельцами Леви (LBD), наследственного геморрагического инсульта с амилоидозом (голландский тип), легких когнитивных нарушений (MCI), множественного склероза, болезни Паркинсона, атипичного паркинсонизма, деменции при заболеваниях, обусловленных ВИЧ, диабета

зрелого возраста, старческого амилоидоза сердца, эндокринных опухолей, глаукомы, амилоидоза глаза, первичной дегенерации сетчатки, дегенерации желтого пятна (например, возрастная дегенерация желтого пятна (AMD)), друзов зрительного нерва, оптической нейропатии, оптического неврита, решетчатой дистрофии, болезни Хантингтона, ишемического инсульта и психоза при AD.

30. Композиция для применения по п. 29, где расстройство представляет собой болезнь Альцгеймера (AD).

31. Композиция для применения по п. 29, где расстройство представляет собой болезнь Паркинсона или атипичный паркинсонизм.

32. Композиция для применения по п. 29, где расстройство представляет собой прогрессирующий надъядерный паралич (PSP).

33. Композиция для применения по п. 29, где расстройство представляет собой болезнь Пика (PiD).

34. Композиция для применения по п. 26, где осуществляют визуализацию агрегатов Тау в мозге или в глазу.

35. Способ визуализации агрегатов Тау, в частности, способ визуализации с помощью позитронно-эмиссионной томографии агрегатов Тау, где пациенту вводят эффективное количество композиции по любому из п.п. 1-18.

36. Способ диагностики расстройства, связанного с агрегатами Тау, или тауопатии, где пациенту вводят эффективное количество композиции по любому из п.п. 1-18, в частности, где диагностику проводят с помощью позитронно-эмиссионной томографии.

37. Способ по п. 36, где тауопатия представляет собой 3R-тауопатию.

38. Способ по п. 36, где тауопатия представляет собой 4R-тауопатию.

39. Способ по п. 36, где расстройство выбрано из болезни Альцгеймера (AD), семейной AD, болезни Крейтцфельда-Якоба, деменции боксеров, синдрома Дауна, болезни Герстманна-Штреусслера-Шейнкера, миозита с включенными тельцами, церебральной амилоидной ангиопатии, связанной с белком-прионом, травматического повреждения мозга, бокового амиотрофического склероза, комплекса паркинсонизм-деменция Гуама, негуамовской болезни двигательных нейронов с нейрофибриллярными клубками, заболевания, характеризующегося появлением аргирофильных зерен, кортикобазальной дегенерации, диффузных нейрофибриллярных клубочков с кальцификацией, фронтотемпоральной деменции с паркинсонизмом, связанным с хромосомой 17, болезни Галлервордена-Шпатца, множественной системной атрофии, болезни Ниманна-Пика типа С, паллидо-пonto-нигральной дегенерации, болезни Пика, прогрессирующего субкортикального глиоза, прогрессирующего надъядерного паралича (PSP), подострого склерозирующего панэнцефалита, деменции, связанной только со сплетениями, постэнцефалитического паркинсонизма, миотонической дистрофии, Тау-панэнцефалопатии, AD-подобной с астроцитами, отдельных прионных заболеваний (GSS с Тау), мутаций в LRRK2, хронической травматической энцефалопатии, семейной британской деменции, семейной датской деменции, лобно-височной лобарной

дегенерации, Гваделупского паркинсонизма, нейродегенерации с накоплением железа в мозге, SLC9A6-связанной умственной отсталости, тауопатии белого вещества с глобулярными глиальными включениями, посттравматического стрессового синдрома, эпилепсии, деменции с тельцами Леви (LBD), наследственного геморрагического инсульта с амилоидозом (голландский тип), легких когнитивных нарушений (MCI), множественного склероза, болезни Паркинсона, атипичного паркинсонизма, деменции при заболеваниях, обусловленных ВИЧ, диабета зрелого возраста, старческого амилоидоза сердца, эндокринных опухолей, глаукомы, амилоидоза глаза, первичной дегенерации сетчатки, дегенерации желтого пятна (например, возрастная дегенерация желтого пятна (AMD)), друзов зрительного нерва, оптической нейропатии, оптического неврита, решетчатой дистрофии, болезни Хантингтона, ишемического инсульта и психоза при AD.

40. Способ по п.39, где расстройство представляет собой болезнь Альцгеймера (AD).

41. Способ по п. 39, где расстройство представляет собой болезнь Паркинсона или атипичный паркинсонизм.

42. Способ по п. 39, где расстройство представляет собой прогрессирующий надъядерный паралич (PSP).

43. Способ по п. 39, где расстройство представляет собой болезнь Пика (PiD).

44. Способ по п. 36, где осуществляют визуализацию агрегатов Тау в мозге или в глазу.

45. Применение композиции по любому из п.п. 1-18 для получения средства для визуализации агрегатов Тау, в частности, для визуализации с помощью позитронно-эмиссионной томографии агрегатов Тау.

46. Применение композиции по любому из п.п. 1-18 для получения средства для диагностики расстройства, связанного с агрегатами Тау, или для диагностики тауопатии, в частности, где диагностику проводят с помощью позитронно-эмиссионной томографии.

47. Применение по п. 46, где тауопатия представляет собой 3R-тауопатию.

48. Применение по п.46, где тауопатия представляет собой 4R-тауопатию.

49. Применение по п. 46, где расстройство выбрано из болезни Альцгеймера (AD), семейной AD, болезни Крейтцфельда-Якоба, деменции боксеров, синдрома Дауна, болезни Герстманна-Штреусслера-Шейнкера, миозита с включенными тельцами, церебральной амилоидной ангиопатии, связанной с белком-прионом, травматического повреждения мозга, бокового амиотрофического склероза, комплекса паркинсонизм-деменция Гуама, негуамовской болезни двигательных нейронов с нейрофибриллярными клубками, заболевания, характеризующегося появлением аргирофильных зерен, кортикобазальной дегенерации, диффузных нейрофибриллярных клубочков с кальцификацией, фронтотемпоральной деменции с паркинсонизмом, связанным с хромосомой 17, болезни Галлервордена-Шпатца, множественной системной атрофии, болезни Ниманна-Пика типа С, паллидо-пункто-нигральной дегенерации, болезни Пика, прогрессирующего субкортикального глиоза, прогрессирующего надъядерного паралича (PSP), подострого склерозирующего панэнцефалита, деменции, связанной только со сплетениями,

постэнцефалитического паркинсонизма, миотонической дистрофии, Тау-панэнцефалопатии, AD-подобной с астроцитами, отдельных прионных заболеваний (GSS с Тау), мутаций в LRRK2, хронической травматической энцефалопатии, семейной британской деменции, семейной датской деменции, лобно-височной лобарной дегенерации, Гваделупского паркинсонизма, нейродегенерации с накоплением железа в мозге, SLC9A6-связанной умственной отсталости, тауопатии белого вещества с глобулярными глиальными включениями, посттравматического стрессового синдрома, эпилепсии, деменции с тельцами Леви (LBD), наследственного геморрагического инсульта с амилоидозом (голландский тип), легких когнитивных нарушений (MCI), множественного склероза, болезни Паркинсона, атипичного паркинсонизма, деменции при заболеваниях, обусловленных ВИЧ, диабета зрелого возраста, старческого амилоидоза сердца, эндокринных опухолей, глаукомы, амилоидоза глаза, первичной дегенерации сетчатки, дегенерации желтого пятна (например, возрастная дегенерация желтого пятна (AMD)), друзов зрительного нерва, оптической нейропатии, оптического неврита, решетчатой дистрофии, болезни Хантингтона, ишемического инсульта и психоза при AD.

50. Применение по п. 49, где расстройство представляет собой болезнь Альцгеймера (AD).

51. Применение по п. 49, где расстройство представляет собой болезнь Паркинсона или атипичный паркинсонизм.

52. Применение по п. 49, где расстройство представляет собой прогрессирующий надъядерный паралич (PSP).

53. Применение по п. 49, где расстройство представляет собой болезнь Пика (PiD).

54. Применение по п. 46, где осуществляют визуализацию агрегатов Тау в мозге или в глазу.

55. Применение композиции по любому из пунктов 1-18 в качестве аналитического стандарта.

56. Применение композиции по любому из пунктов 1-18 в качестве инструмента для скрининга *in vitro*.

57. Способ сбора данных для диагностики расстройства, связанного с агрегатами Тау, в образце или у пациента, включающий:

(а) приведение образца или конкретной части тела или области тела, предположительно содержащей агрегат Тау, в контакт с композицией по любому из п.п. 1-18, которая содержит соединение формулы I;

(b) предоставление возможности связывания соединения формулы I с агрегатом Тау;

(c) обнаружение соединения формулы I, связанного с агрегатом Тау; и

(d) при необходимости, корреляцию присутствия или отсутствия соединения формулы I, связывающегося с агрегатом Тау, с присутствием или отсутствием агрегата Тау в образце или конкретной части тела или области тела.

58. Способ определения количества агрегата Тау в ткани и/или жидкости организма, включающий:

(a) предоставление образца, представляющего исследуемую ткань и/или биологическую жидкость;

(b) тестирование образца на наличие агрегата Тау с композицией по любому из п.п. 1-18, которая содержит соединение формулы I;

(c) определение количества соединения формулы I, связанного с агрегатом Тау; и

(d) вычисление количества агрегата Тау в ткани и/или жидкости организма.

59. Способ сбора данных для определения предрасположенности к расстройству, связанному с агрегатами Тау, у пациента, включающий обнаружение специфического связывания композиции по любому из п.п. 1-18, которая содержит соединение формулы I, с агрегатом Тау в образце или *in situ*, который включает стадии:

(a) приведение образца или конкретной части тела или области тела, которые предположительно содержат агрегат Тау, в контакт с композицией по любому из п.п. 1-18, которая содержит соединение формулы I, которое специфически связывается с агрегатом Тау;

(b) предоставление возможности связывания соединения формулы I с агрегатом Тау с образованием комплекса соединение/агрегат Тау;

(c) обнаружение образования комплекса соединение/агрегат Тау;

(d) при необходимости, корреляцию присутствия или отсутствия комплекса соединение/агрегат Тау с присутствием или отсутствием агрегата Тау в образце или конкретной части тела или области тела; и

(e) при необходимости, сравнение количества соединения/агрегата Тау с нормальным контрольным значением.

60. Способ сбора данных для мониторинга остаточного расстройства у пациента, страдающего расстройством, связанным с агрегатами Тау, который получал лечение лекарственным средством, где способ включает:

(a) приведение образца или конкретной части тела или области тела, предположительно содержащей агрегат Тау, в контакт с композицией по любому из п.п. 1-18, которая содержит соединение формулы I, которое специфически связывается с агрегатом Тау;

(b) предоставление возможности связывания соединения формулы I с агрегатом Тау с образованием комплекса соединение/агрегат Тау;

(c) обнаружение образования комплекса соединение/агрегат Тау;

(d) при необходимости, корреляцию присутствия или отсутствия комплекса соединение/агрегат Тау с присутствием или отсутствием агрегата Тау в образце или конкретной части тела или области тела; и

(e) при необходимости, сравнение количества соединения/агрегата Тау с нормальным контрольным значением.

61. Способ сбора данных для прогнозирования ответа пациента, страдающего расстройством, связанным с агрегатами Тау, и получающего лечение лекарственным средством, включающий:

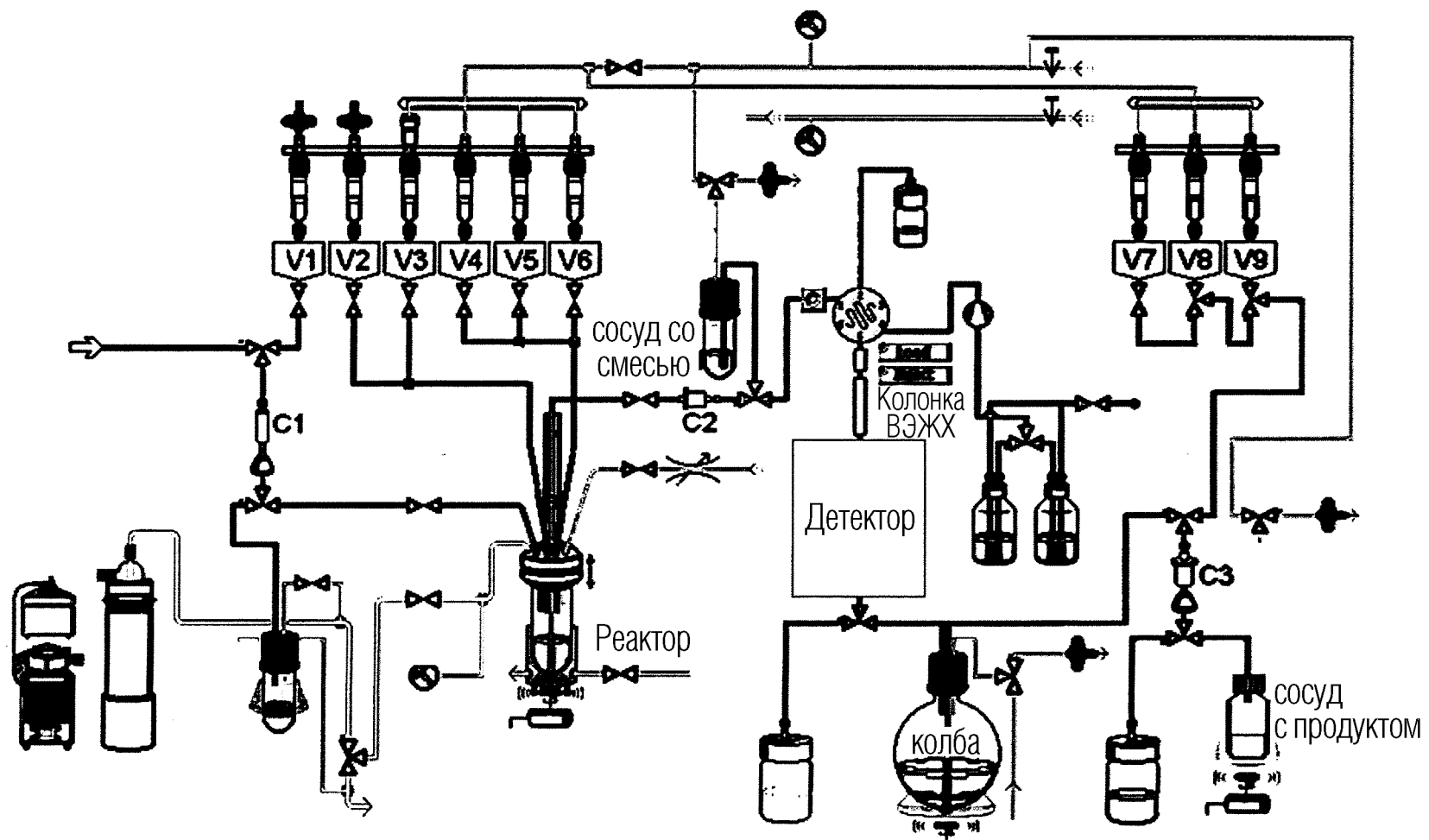
(a) приведение образца или конкретной части тела или области тела, предположительно содержащей агрегат Тау, в контакт с композицией по любому из п.п. 1-18, которая содержит соединение формулы I, которое специфически связывается с агрегатом Тау;

(b) предоставление возможности связывания соединения формулы I с агрегатом Тау с образованием комплекса соединение/агрегат Тау;

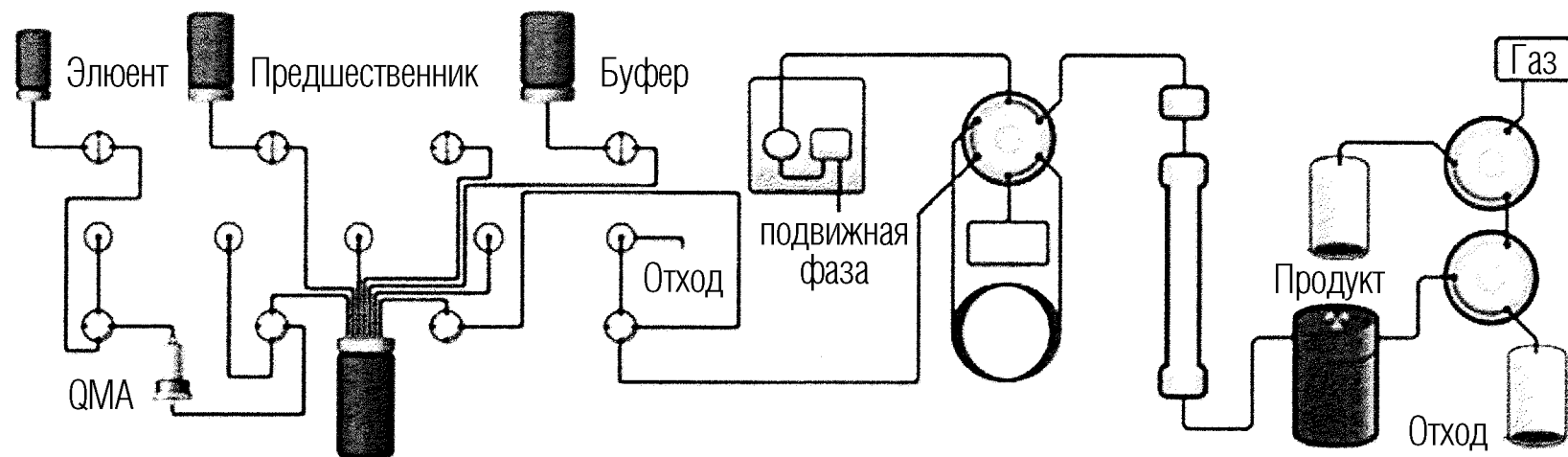
(c) обнаружение образования комплекса соединение/агрегат Тау;

(d) при необходимости, корреляцию присутствия или отсутствия комплекса соединение/агрегат Тау с присутствием или отсутствием агрегата Тау в образце или конкретной части тела или области тела; и

(e) при необходимости, сравнение количества соединения/агрегата Тау с нормальным контрольным значением.



ФИГ. 1



ФИГ. 2