

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 395**

51 Int. Cl.:  
**C07D 241/26** (2006.01)  
**A61K 31/4965** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07013568 .6**  
96 Fecha de presentación: **22.12.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1854790**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.11.2007**

54 Título: **DERIVADOS DE PIRAZINA FLUORESCENTES Y MÉTODO DE USO DE LOS MISMOS EN LA EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL.**

30 Prioridad:  
**23.12.2004 US 638611 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**29.02.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**29.02.2012**

73 Titular/es:  
**Mallinckrodt LLC**  
**675 McDonnell Boulevard**  
**Hazelwood, MO 63042, US**

72 Inventor/es:  
**Rajagopalan, Raghavan;**  
**Neumann, William L.;**  
**Dorshow, Richard B. y**  
**Moore, Dennis A.**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 375 395 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de pirazina fluorescentes y método de uso de los mismos en la evaluación de la función renal

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a derivados de pirazina que pueden caracterizarse como colorantes de pequeña molécula hidrófilos capaces de absorber y/o desprender energía espectral en el espectro visible y/o cercana al infrarrojo.

10 **Antecedentes**

La insuficiencia renal aguda (ARF) es una dolencia común en los pacientes que ingresan en hospitales médico-quirúrgicos generales. Aproximadamente la mitad de los pacientes que desarrollan ARF mueren y los que sobreviven se enfrentan notablemente a morbilidad aumentada y hospitalización prolongada [1]. Se cree que el diagnóstico precoz es generalmente crítico, porque la insuficiencia renal frecuentemente es asintomática y requiere típicamente un seguimiento cuidadoso de los marcadores de la función renal en la sangre. Es altamente deseable el control dinámico de la función renal de los pacientes para minimizar el riesgo de disfunción renal aguda provocada por diversas afecciones clínicas, fisiológicas y patológicas [2-6]. Este control dinámico es particularmente importante en el caso de pacientes críticamente enfermos o lesionados, ya que un gran porcentaje de estos pacientes tienden a enfrentarse al riesgo de insuficiencia múltiple orgánica (MOF) potencialmente resultando en muerte [7, 8]. El MOF es una disfunción secuencial de los pulmones, hígado y riñones y está inducida por una o más lesiones pulmonares agudas (ALI), síndrome del distrés respiratorio en adultos (ARDS), hipermetabolismo, hipotensión, foco inflamatorio persistente y síndrome septicémico. Las características histológicas comunes de hipotensión y choque que conducen a MOF generalmente incluyen necrosis tisular, congestión vascular, edema intersticial y celular, hemorragia y micro trombos. Estos cambios generalmente afectan a los pulmones, hígado, riñones, intestino, glándulas adrenales, cerebro y páncreas en orden o frecuencia descendente [9]. La transición a partir de etapas tempranas del trauma para el MOF clínico generalmente se corresponde con un grado particular de disfunción hepática y renal así como con un cambio en el riesgo de mortalidad de aproximadamente el 30% hasta aproximadamente el 50% [10].

Tradicionalmente, la función renal de un paciente se ha determinado usando mediciones en bruto de la producción de orina del paciente y niveles de creatinina en plasma [11-13]. Con frecuencia estos valores son engañosos porque dichos valores se ven afectados por la edad, estado de hidratación, perfusión renal, masa muscular, ingesta de la dieta y muchas otras variables clínicas y antropométricas. Además, es difícil correlacionar un solo valor obtenido varias horas después del muestreo con otros eventos fisiológicos importantes tales como presión arterial, rendimiento cardíaco, estado de hidratación y otros eventos clínicos específicos (por ejemplo hemorragia, bactericemia, situaciones de ventilación y otras).

Con respecto a procedimientos de control renal convencionales, puede realizarse una aproximación de la tasa de filtración glomerular del paciente mediante un procedimiento de recogida de orina de 24 horas que (como el nombre sugiere) típicamente requiere aproximadamente 24 horas para la recogida de la orina, varias horas más para el análisis y una técnica de recogida clínica meticulosa. Desgraciadamente, la duración prolongada y significativa no deseable de este procedimiento convencional puede reducir la probabilidad de tratar eficazmente al paciente y/o salvar el riñón (los riñones). Como un inconveniente adicional a este tipo de procedimiento, la repetición de datos tiende a ser igualmente engorrosa de obtener así como los datos adquiridos originalmente. Ocasionalmente, deben apostarse cambios en la creatinina sérica de un paciente basándose en los valores de medición tales como los electrolitos urinarios del paciente y la osmolalidad así como los cálculos derivados tales como "índice de insuficiencia renal" y/o "excreción fraccional de sodio". Dichos ajustes de la creatinina sérica indeseablemente tienden a requerir la recogida contemporánea de muestras adicionales de suero y orina y, después de algún tiempo, cálculos adicionales. Frecuentemente, la dosificación de la medicación se ajusta para la función renal y por lo tanto puede ser igualmente inexacta, igualmente retrasada y es difícil de volver a evaluar ya que la dosificación está basada en los valores y cálculos de medición. Por último, las decisiones clínicas en la población críticamente enferma es frecuentemente tan importante en su temporización como lo es en su precisión.

Por lo tanto, existe una necesidad para desarrollar composiciones, dispositivos y métodos mejorados para la medición de la función renal (por ejemplo, GFR) usando radiación no ionizante. La disponibilidad de una medida en tiempo real, repetible y precisa de la velocidad de excreción renal usando marcadores exógenos bajo una diversidad de circunstancias representaría una mejora sustancial sobre cualquier método actualmente disponible o ampliamente practicado. Además, dado que dicha invención dependerá en gran medida de la eliminación renal del marcador (o marcadores) exógeno, la medición será idealmente absoluta y, por lo tanto, requerirá preferiblemente poca o ninguna interpretación subjetiva basándose en la edad, masa muscular, presión arterial y similares. De hecho, una invención de este tipo permitiría la evaluación de la función renal en circunstancias particulares en momentos de tiempo particulares.

Se sabe que los riñones generalmente pueden excretar sustancias aniónicas, hidrófilas [14]. La eliminación renal típicamente se produce mediante dos rutas: filtración glomerular y secreción tubular. La secreción tubular puede

caracterizarse como un proceso de transporte activo, y por tanto, las sustancias se aclaran mediante esta ruta típicamente muestran las propiedades específicas con respecto al tamaño, carga y lipofilia.

La mayoría de los sustratos que atraviesan los riñones se filtran a través de los glomérulos (un pequeño grupo de capilares entrelazados en el cuerpo de MALPIGIO del riñón. En la Figura 1 se muestran ejemplos de sustancias exógenas que puede eliminar el riñón mediante filtración glomerular (en lo sucesivo en este documento denominados "agentes GFR") e incluyen creatinina (1), o-yodohipurano (2) y  $^{99\text{c}}\text{Tc-DTPA}$  (3) [15-17]. Los ejemplos de sustancias exógenas que pueden someterse a eliminación renal mediante la secreción tubular incluyen  $^{99\text{c}}\text{Tc-MAG3}$  (4) y otras sustancias conocidas en la técnica [15, 14, 19]. El  $^{99\text{c}}\text{Tc-MAG3}$  (4) se usa ampliamente para evaluar la función renal aunque la escintigrafía gamma así como la medición del flujo sanguíneo renal como una desventaja para las sustancias ilustradas en la Figura 1, o-yodohipurano (2),  $^{99\text{c}}\text{Tc-DTPA}$  (3) y  $^{99\text{c}}\text{Tc-MAG}$  (4) incluyen radio isótopos que permiten detectar al mismo. Incluso si no iban a utilizarse análogos no radioactivos (por ejemplo, como un análogo de o-yodohipurano (2)) u otras sustancias no radiactivas para el control de la función renal, dicho control requerirá el uso de radiación ultravioleta no deseable para la excitación de estas sustancias.

Actualmente en el mercado no existe disponible ningún método fiable, continuo y repetible para la evaluación de la función renal específica usando un agente renal exógeno no radiactivo. Entre los métodos no radiactivos, la medición por fluorescencia tiende a ofrecer la mayor sensibilidad. En principio, hay dos estrategias generales para diseñar agentes renales. La primera estrategia implicaría la potenciación de la fluorescencia de los agentes renales conocidos que son intrínsecamente emisores pobres (por ejemplo complejos del metal lantánido) [21, 22] y la segunda estrategia implicaría la transformación de colorantes altamente fluorescentes (que son intrínsecamente lipófilos) en especies aniónicas, hidrófilas para obligarlas a eliminarse a través de los riñones.

Por consiguiente, sería bastante deseable transformar colorantes muy fluorescentes en especies aniónicas, hidrófilas. Más particularmente, sería bastante deseable identificar moléculas fluorescentes pequeñas apropiadas y leer dichas moléculas hidrófilas. En la Figura 2 se muestran ejemplos de colorantes que pueden absorber la luz en las regiones visibles y/o regiones NIR. Frecuentemente estos colorantes son de tamaño relativamente grande, contienen anillos aromáticos múltiples y son muy lipófilos en comparación con las estructuras mostradas en la Figura 1. Las moléculas lipófilas grandes casi siempre se eliminan mediante el sistema hepatobiliar y no se eliminan fácilmente mediante las rutas renales. Por ejemplo, la Figura 3 muestra que el colorante cianina tetrasulfonado (8 de la Figura 2) muestra una escasa tasa de eliminación a partir de la sangre. Realizando intentos para evitar este problema, algunos colorantes se han conjugado con transportadores polianiónicos [23, 24]. Aunque estos conjugados colorante-polímero generalmente poseen propiedades de eliminación renal aceptables, estos compuestos poliméricos tienen otros inconvenientes tales como cuestiones de polidispersidad, fabricación y control de calidad y la provocación de respuestas inmunes no deseadas que pueden impedir su uso como sustancias terapéuticas y/o de diagnóstico. Por consiguiente, el desarrollo de colorantes hidrófilos pequeños es muy deseable para permitir la medición potenciada del funcionamiento y eliminación renal.

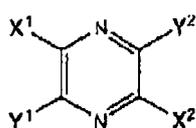
## Sumario

La presente invención generalmente se refiere a la transformación de tintes fluorescentes en especies hidrófilas y/o aniónicas mediante la sustitución de tanto electrones aceptores como sustituyentes donadores de electrones (es decir, uno o más de cada uno) para dar los tintes. Por ejemplo, uno se refiere al uso de moléculas rígidas pequeñas cuyo tamaño es preferiblemente similar al de la creatinina o el o-yodohipurano y convirtiendo dichas moléculas hidrófilas incorporando las funcionalidades polares apropiadas tales como hidroxilo, carboxilo, sulfonato, fosfonato y similares en sus cadenas principales. Casualmente, la "cadena principal" de una molécula es un término que se usa con frecuencia en la técnica para designar una porción central o núcleo de la estructura molecular. Para el propósito de esta invención, una "molécula pequeña" es un compuesto aromático o un compuesto heteroaromático; (1) que muestra un peso molecular menor de aproximadamente 500 Daltons; (2) que es capaz de absorber una energía espectral de al menos aproximadamente 400 nm (por ejemplo, luz visible y/o cercana al infrarrojo); y (3) que es capaz de desprender una energía espectral de al menos aproximadamente 400 nm (por ejemplo, luz visible y/o cercana al infrarrojo). Además, una molécula "rígida" se refiere a una molécula que experimenta un poco, o nada, de movimiento rotatorio interno. Los derivados de pirazina de la invención pueden ser deseables para aplicaciones renales ya que tienden a ser eliminados del cuerpo por los riñones, pueden demostrar una fuerte absorción y/o emisión/fluorescencia en la región visible y tienden a mostrar desplazamientos de Stokes significativos. Estas propiedades permiten una gran flexibilidad tanto en la preparación de la molécula a la longitud de onda deseada como en la introducción de una amplia diversidad de sustituyentes para mejorar las propiedades de eliminación.

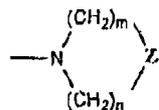
En el primer aspecto, la presente invención se refiere a pirazina de la Fórmula I (anterior), como se define en la reivindicación 1.

Con respecto a la Fórmula I,  $X^1$  y  $X^2$ , al menos en algunas realizaciones, pueden caracterizarse como sustituyentes aceptores de electrones, y cada uno puede seleccionarse independientemente entre el grupo que consiste en  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^1$ ,  $-\text{CONR}^2\text{R}^3$ ,  $-\text{COR}^4$ ,  $-\text{SOR}^5$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^6$ ,  $-\text{SO}_2\text{OR}^7$  y  $-\text{PO}_3\text{R}^8\text{R}^9$ . Además,  $Y^1$  e  $Y^2$ , al menos en algunas realizaciones, pueden caracterizarse como sustituyentes donadores de electrones y pueden seleccionarse independientemente entre el grupo que consiste en  $-\text{OR}^{10}$ ,  $-\text{SR}^{11}$ ,  $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{COR}^{15}$  y sustituyentes que

corresponden a la Fórmula A a continuación,  $Z^1$  puede ser un enlace directo,  $-CR^{16}R^{17}$ ,  $-O-$ ,  $-NR^{18}$ ,  $-NCOR^{19}$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$  o  $-SO_2-$  y "m" y "n" pueden ser independientemente cualquier número entero apropiado. Por ejemplo, en algunas realizaciones, cada uno de "m" y "n" puede estar independientemente de entre 1 y 6 (inclusive). Según otro ejemplo, en algunas realizaciones cada uno de "m" y "n" puede estar independientemente entre 1 y 3 (inclusive).  $R^1$  a  $R^{19}$  puede ser cualquier sustituyente adecuado capaz de mejorar las propiedades biológicas y/o fisicoquímicas de los derivados de pirazina de Fórmula I, y se definen en la reivindicación 1. Por ejemplo, para la evaluación de la función renal, cada uno de los grupos R de  $R^1$  a  $R^{19}$  puede ser independientemente uno cualquiera de un átomo de hidrógeno, un grupo funcional aniónico (por ejemplo, carboxilato, sulfonato, sulfato, fosfonato y fosfato) y un grupo funcional hidrófilo (por ejemplo, hidroxilo, carboxilo, sulfonilo, sulfonato y fosfonato).



Fórmula I



Fórmula A

Además, se describen métodos para determinar la función renal usando derivados de pirazina tales como los que se han descrito anteriormente con respecto a la Fórmula I. En estos métodos, una cantidad eficaz de un derivado de pirazina se administra en el cuerpo de un paciente (por ejemplo, un mamífero tal como un sujeto humano o animal). Incidentalmente, una "cantidad eficaz" en este documento generalmente se refiere a una cantidad de un derivado de pirazina que es suficiente para permitir la eliminación renal que se va a analizar. La composición se expone a al menos una luz visible o a una luz cercana al infrarrojo. Debido a esta exposición de la composición a la luz visible y/o infrarroja, la composición desprende energía espectral que puede detectarse por un equipo de detección apropiado. Esta energía espectral que desprende de la composición puede detectarse usando un mecanismo de detección apropiado tal como una sonda óptica invasiva o no invasiva. En este documento, "que desprende" o similar se refiere a una energía espectral que se emite y/o fluoresce de una composición de la invención. La función renal puede determinarse basándose en la energía espectral que se detecta. Por ejemplo, puede determinarse una cantidad inicial de la cantidad de composición presente en el cuerpo de un paciente mediante una magnitud/intensidad de luz que desprende de la composición que se detecta, (por ejemplo, en el flujo sanguíneo). Según las composiciones se eliminan del cuerpo, la magnitud/intensidad de la luz detectada generalmente disminuye. Por consiguiente, una velocidad a la que esta magnitud de luz detectada disminuye puede correlacionarse con una velocidad de eliminación renal del paciente. Esta detección puede realizarse periódicamente o sustancialmente en tiempo real (proporcionando un control sustancialmente continuo de la función renal). De hecho, los métodos de la presente invención permiten determinar la función/eliminación renal mediante la detección de un cambio y/o una velocidad de cambio de la magnitud detectada de energía espectral (indicativo de una cantidad de la composición que se ha eliminado) a partir de la porción de la composición que queda en el cuerpo.

También se analizan métodos para preparar ácido 2,5-diaminopirazina-3,6-dicarboxílico. En estos métodos, se irradia con microondas una mezcla de hidrólisis que incluye 2,4,6,8-tetrahidroxipirimido(4,5-g)pteridina o una sal del mismo.

### Breve descripción de las figuras

Fig. 1: Estructuras de agentes renales de molécula pequeña.

Fig. 2: Estructuras de tintes visibles y NIR convencionales.

Fig. 3: Perfil de eliminación de la sangre de un tinte de tetrasulfonato de cianina (8).

Fig. 4: Diagrama de bloques de un conjunto para la evaluación de la función renal.

Fig. 5: Gráfico que muestra el perfil de eliminación renal de una rata normal.

Fig. 6: Gráfico que muestra el perfil de eliminación renal de una rata nefrectomizada bilateralmente.

Fig. 7: Gráfico que compara los datos de las Figs. 5 y 6.

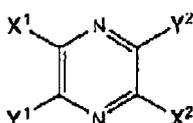
Figs. 8A y 8B: Vista de proyección de cristales de 2,5-diamino-3,6-(dicarboxilato)pirazina disódica preparados como se expone en el Ejemplo 16. La Fig. 8A es una vista de proyección de la molécula con elipsoides térmicos al 50% y la Fig. 8B es una vista de proyección de la molécula con elipsoides térmicos al 50% y una esfera de coordinación de los átomos de Na.

### Descripción detallada de diversas realizaciones

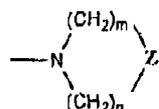
La presente invención desvela compuestos que controlan la función renal. Un ejemplo de un compuesto particular de la invención corresponde con la Fórmula I a continuación. En esta realización ejemplar,  $X^1$  y  $X^2$  son sustituyentes aceptores de electrones independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en  $-CN$ ,  $-CO_2R^1$ ,  $-CONR^2R^3$ ,  $-COR^4$ ,  $-SOR^5$ ,  $-SO_2R^6$ ,  $-SO_2OR^7$  y  $-PO_3R^8R^9$ ,  $Y^1$  e  $Y^2$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-NR^{12}R^{13}$ ,  $-N(R^{14})COR^{15}$  y sustituyentes representados por la Fórmula A.  $Z^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo,  $-CR^{15}R^{17}$ ,  $-O-$ ,  $-NR^{18}$ ,  $-NCOR^{19}$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$  y  $-SO_2-$ . Cada uno de los grupos R de  $R^1$  a  $R^{19}$  se definen en la reivindicación 1 y pueden seleccionarse independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo polihidroxilado C3-C6,  $-((CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O)_a-R^{40}$ , alquilo C1-C10, arilo C5-C10, heteroarilo C5-C10,  $-(CH_2)_aOH$ ,  $-(CH_2)_aCO_2H$ ,  $-(CH_2)_aSO_3H$ ,  $-(CH_2)_aSO_3$ ,  $-(CH_2)_aOSO_3H$ ,  $-(CH_2)_aOSO_3-$ , -

5  $(\text{CH}_2)_a\text{NHSO}_3\text{H}$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{NHSO}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_3\text{H}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_3\text{H}^-$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{PO}_3^-$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{OPO}_3\text{H}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{OPO}_3\text{H}$  y  $-(\text{CH}_2)_a\text{OPO}_3^-$ ; o subgrupos de los mismos.  $\text{R}^{40}$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-C10, arilo C3-C10, heteroarilo C5-C10,  $-(\text{CH}_2)\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-(\text{CH}_2)\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-(\text{CH}_2)\text{SO}_3^-$ ,  $-(\text{CH}_2)\text{OSO}_3\text{H}$ ,  $-(\text{CH}_2)\text{OSO}_3^-$ ,  $-(\text{CH}_2)\text{NHSO}_3\text{H}$ ,  $-(\text{CH}_2)\text{NHSO}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)\text{PO}_3\text{H}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)\text{PO}_3\text{H}^-$ ,  $-(\text{CH}_2)\text{PO}_3^-$ ,  $-(\text{CH}_2)\text{OPO}_3\text{H}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)\text{OPO}_3\text{H}^-$  y  $-(\text{CH}_2)\text{OPO}_3^-$ . "m" y "n" independientemente están dentro del intervalo de 1 a 6 inclusive en algunas realizaciones, e independientemente están dentro del intervalo de 1 a 3 inclusive en algunas realizaciones, "a" es un número entero de 1 a 6 inclusive en algunas realizaciones.

10 En algunas realizaciones representadas por la Fórmula I, cada uno de  $\text{X}^1$  y  $\text{X}^2$  es  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^1$  o  $-\text{CONR}^2\text{R}^3$ , cada uno de  $\text{Y}^1$  e  $\text{Y}^2$  es  $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$  o el sustituyente de Fórmula A, y  $\text{Z}^1$  es un enlace directo. En dichas composiciones, cada uno de  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^{12}$  y  $\text{R}^{13}$  no es hidrógeno, alquilo C1-C10 o arilo C1-C10, y m, n, N y  $\text{Z}^1$  juntos no forman un anillo de 5 ó 6 miembros.



Fórmula I

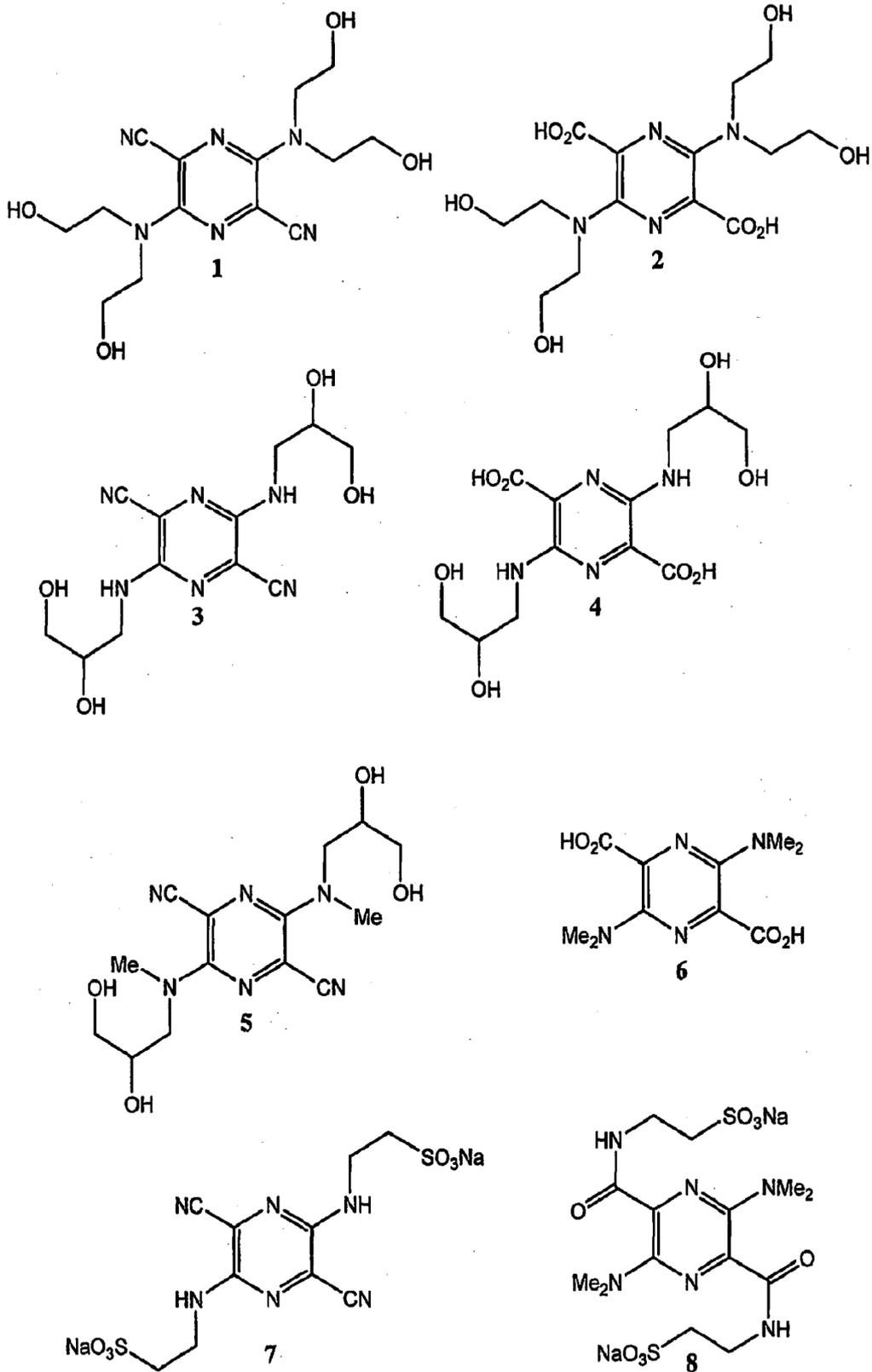


Fórmula A

15 En algunas realizaciones representadas por la Fórmula I,  $\text{X}^1$  y  $\text{X}^2$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^1$ ,  $-\text{CONR}^2\text{R}^3$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^6$  y  $\text{SO}_2\text{OR}^7$ . Además,  $\text{Y}^1$  e  $\text{Y}^2$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en  $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{COR}^{15}$  y sustituyentes representados por la Fórmula A.  $\text{Z}^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo,  $-\text{CR}^{16}\text{R}^{17}$ ,  $-\text{O}$ ,  $-\text{NR}^{18}$ ,  $-\text{NCOR}^{19}$ ,  $-\text{S}$ ,  $-\text{SO}$  y  $-\text{SO}_2$ . Cada uno de los grupos R de  $\text{R}^1$  a  $\text{R}^{19}$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo polihidroxilado C3-C6,  $-\text{((CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2\text{-O)}_2\text{-R}^{40}$ , alquilo C1-C10, heteroarilo C5-C10, arilo C5-C10,  $-(\text{CH}_2)\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-(\text{CH}_2)\text{SO}_3\text{H}$  y  $-(\text{CH}_2)\text{SO}_3$ .  $\text{R}^1$  a  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{11}$  a  $\text{R}^{14}$  y  $\text{R}^{10}$  a  $\text{R}^{19}$  también pueden ser hidrógeno. Además, "a", "m" y "n" están dentro de un intervalo de 1 a 3 inclusive.

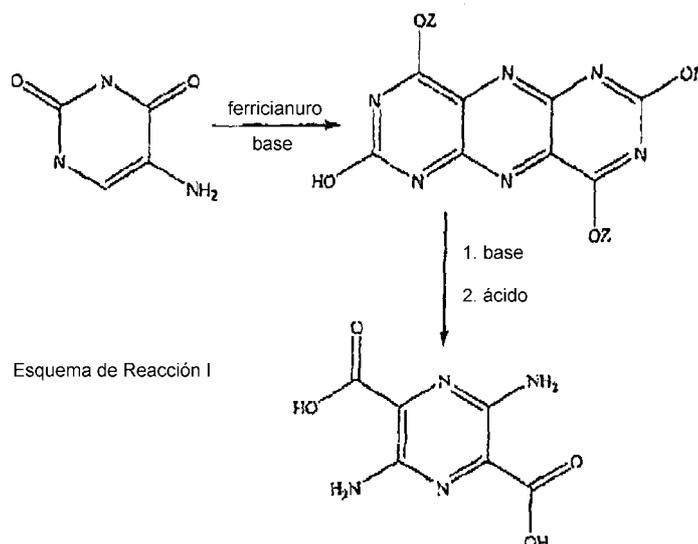
25 En algunas realizaciones representadas por la Fórmula I,  $\text{X}^1$  y  $\text{X}^2$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^1$  y  $-\text{CONH}^2\text{R}^3$ ,  $\text{Y}^1$  e  $\text{Y}^2$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en  $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$  y sustituyentes representados por la Fórmula A.  $\text{Z}^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo,  $-\text{CR}^{16}\text{R}^{17}$ ,  $-\text{O}$ ,  $-\text{NR}^{18}$ ,  $-\text{NCOR}^{19}$ ,  $-\text{S}$ ,  $-\text{SO}$  y  $-\text{SO}_2$ . Cada uno de los grupos R de  $\text{R}^1$  a  $\text{R}^{19}$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste alquilo polihidroxilado C3-C6,  $-\text{((CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2\text{-O)-R}^{40}$ , alquilo C1-C10,  $-(\text{CH}_2)\text{OH}$  y  $-(\text{CH}_2)\text{CO}_2\text{H}$ .  $\text{R}^1$  a  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{11}$  a  $\text{R}^{14}$  y  $\text{R}^{16}$  a  $\text{R}^{19}$  también pueden ser hidrógeno. Además, "a", "m" y "n" están dentro de un intervalo de 1 a 3 inclusive.

30 A modo de ejemplo, y no a modo de limitación, los compuestos de Fórmula I incluyen los compuestos que se indican a continuación (otros compuestos ejemplares incluyen los descritos en los Ejemplos 1-16):



En general, se han estudiado [27] y descrito [25, 26, 28, 29] síntesis de derivados de pirazina. Se describen en este documento procedimientos de preparación para al menos algunos de los derivados de pirazina descritos en este documento, usando procedimientos similares a los que se citan en las referencias, en los Ejemplos 1-8 y 12. Basándose en las referencias citadas y la descripción en este documento, un experto en la materia será capaz de preparar fácilmente los compuestos usados en la invención.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, los compuestos correspondientes a la Fórmula I pueden obtenerse a partir de ácido 2,5-diaminopirazin-3,6-dicarboxílico que, a su vez, puede obtenerse a partir de 5-aminouracilo. Por ejemplo, puede tratarse 5-aminouracilo con un ferrocianuro en presencia de una base para formar, como un intermedio, 2,4,6,8-tetrahidroxipirimido(4,5,g)pteridina (o una sal de la misma), el intermedio de pteridina se calienta y se hidroliza usando una base y después el hidrolizado se acidifica para producir 2,5-diaminopirazin-3,6-dicarboxílico como se ilustra en el Esquema de Reacción 1.



en el que cada Z es independientemente hidrógeno o un catión monovalente. Por ejemplo, cada Z puede ser independientemente hidrógeno o un metal alcalino. En una realización ejemplar, cada Z es hidrógeno. En otra realización ejemplar, cada Z es un metal alcalino. En otra realización ejemplar más, cada Z es litio, sodio o potasio, pero son diferentes (por ejemplo, uno es potasio y el otro es litio o sodio).

Las series de reacciones ilustradas en el Esquema de Reacción 1 se realizan generalmente en un disolvente adecuado. Típicamente, las reacciones se realizan en un sistema acuoso.

En una realización, cada equivalente de 5-aminouracilo se trata con aproximadamente 3,0 equivalentes de ferrocianuro, y la concentración de la base es de aproximadamente 0,5 N en la mezcla de reacción. El ferrocianuro usado para tratar 5-aminouracilo puede seleccionarse entre el grupo que consiste en ferrocianuro potásico ( $K_3Fe(CN)_6$ ), ferrocianuro de litio ( $Li_3Fe(CN)_6$ ), ferrocianuro sódico ( $Na_3Fe(CN)_6$ ), ferrocianuro sódico potásico, ferrocianuro de litio y sodio o ferrocianuro de litio y potasio. Típicamente, el ferrocianuro será ferrocianuro potásico. La base usada junto con el ferrocianuro es preferiblemente un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido sódico o potásico. Véase, por ejemplo, Taylor *et al.*, JACS, 77: 2243-2248 (1955).

En una realización preferida, la mezcla de hidrólisis se irradia con microondas para calentar la mezcla en tanto que la 2,4,6,8-tetrahidroxipirimido(4,5-g)pteridina (o sal de la misma) se hidroliza. Al menos en algunas realizaciones, las microondas tendrán una frecuencia dentro del intervalo de aproximadamente 300 MHz a 30 GHz, y la mezcla de hidrólisis (preferiblemente una mezcla de hidrólisis acuosa) se calienta a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 120 a aproximadamente 180°C durante un periodo de aproximadamente 30 a aproximadamente 90 minutos. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la mezcla de hidrólisis se irradiará con microondas para calentar la mezcla de hidrólisis a una temperatura de aproximadamente 120 a aproximadamente 140°C durante aproximadamente 45 a aproximadamente 75 minutos. Además de la 2,4,6,8-tetrahidroxipirimido(4,5-g)pteridina (o una sal de la misma), la mezcla de hidrólisis de al menos algunas realizaciones contendrá típicamente al menos aproximadamente 4,7 equivalentes de una base, preferiblemente un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido potásico o sódico). Después, el hidrolizado resultante puede acidificarse, preferiblemente con un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, más preferiblemente ácido clorhídrico, para proporcionar 2,5-diaminopirazin-3,6-dicarboxilato.

Se conocen métodos para la conversión de ácido 2,5-diaminopirazin-3,6-dicarboxílico en otras composiciones que pertenecen a la Fórmula I por los expertos. Por ejemplo, los 2,5-diaminopirazin-3,6-diésteres correspondientes y los 2,5-bis(N,N-dialquilamino)pirazin-3,6-diésteres correspondientes pueden prepararse por tratamiento de ácido 2,5-diaminopirazin-3,6-di-carboxílico con el agente o los agentes de alquilación apropiados, por ejemplo, un haluro mono- o dialquilo como se describe en Kim *et al.*, Dyes and Pigments, Vol. 39, páginas 341-357 (1998). Como alternativa, los 2,5-diaminopirazin-3,6-ditioésteres correspondientes o los 2,5-Bis(N,N-dialquilamino)pirazin-3,6-ditioésteres correspondientes pueden prepararse tratando el ácido 2,5-diaminopirazin-3,6-dicarboxílico con un tiol o un tiol y el agente de alquilación apropiado, respectivamente, como se describe en Kim *et al.*, Dyes and Pigments,

Vol. 41, páginas 1 83, 1 9 t (1999).

Cabe destacar que la alquilación de los grupos amino donadores de electrones en ciano- o carboxipirazinas tiene un efecto profundo sobre la transición electrónica del cromóforo de pirazina en el que la dialquilación del grupo amino en 2,5-diamino-3,5-dicianopirazina produce un gran desplazamiento batocrómico del orden de aproximadamente 40-60 nm. También cabe destacar que los derivados de pirrolidino y piperidino muestran diferencias sustanciales en sus espectros UV (por ejemplo, el primero puede tender a mostrar un desplazamiento batocrómico de aproximadamente 34 nm).

Un protocolo para evaluar la función fisiológica de las células renales incluye administrar una cantidad eficaz de un derivado de pirazina que sea capaz de eliminarse renalmente en el cuerpo de un paciente. Este derivado de pirazina es hidrófilo y puede absorberse y/o desprender energía espectral de al menos aproximadamente 400 nm. Los ejemplos de dichos derivados de pirazina son los representados mediante las Fórmulas I e II anteriores. Una dosificación apropiada del derivado de pirazina que se administra a un paciente se determina fácilmente por un experto en la técnica y puede variar de acuerdo con factores tales como el procedimiento clínico contemplado, la solubilidad, biodisponibilidad y toxicidad. Como ejemplo, una dosificación apropiada generalmente varía de aproximadamente 1 nanomolar a aproximadamente 100 micromolar. La administración del derivado de pirazina al paciente puede suceder en cualquiera de diversos modos apropiados, incluyendo, pero sin limitación: (1) inyección intravenosa, intraperitoneal o subcutánea o infusión; (2) administración oral; (3) absorción transdérmica a través de la piel y (4) inhalación.

Todavía refiriéndose al protocolo que se ha mencionado anteriormente, el derivado de pirazina en el cuerpo del paciente se expone a energía espectral de al menos aproximadamente 400 nm (preferiblemente, luz visible y/o cercana al infrarrojo). Esta exposición del derivado de pirazina a la energía espectral preferiblemente se produce mientras que el derivado de pirazina está en el cuerpo (por ejemplo en la corriente sanguínea). Debido a esta exposición del derivado de pirazina a la energía espectral, el derivado de pirazina desprende energía espectral (por ejemplo, luz visible y/o cercana al infrarrojo) que puede detectarse mediante un equipo de detección apropiado. La energía espectral desprendida del derivado de pirazina tiende a presentar un intervalo de longitud de onda superior al intervalo de longitud de onda absorbido por el derivado de pirazina. Por ejemplo, si una composición de la invención absorbe luz de aproximadamente 700 nm, la composición puede emitir luz de aproximadamente 745 nm.

La detección del derivado de pirazina (o más particularmente, la luz desprendida del mismo) puede conseguirse mediante fluorescencia óptica, absorbancia, dispersión lumínica u otros procedimientos relacionados conocidos en la técnica. En algunas realizaciones, esta detección de la energía espectral desprendida puede caracterizarse como una recogida de la energía espectral desprendida y una generación de señal eléctrica indicativa de la energía espectral recogida. El mecanismo (o mecanismos) utilizado para detectar la energía espectral de la composición que está presente en el cuerpo puede diseñarse para detectar solamente longitudes de onda seleccionadas (o intervalos de longitudes de onda) y/o puede incluir uno o más filtros espectrales apropiados. Pueden utilizarse diversos catéteres, endoscopios, clips auriculares, bandas manuales, bandas cefálicas, detectores frontales, espirales superficiales, sondas táctiles y similares para exponer los derivados de pirazina a la luz y/o detectar la luz desprendida de los mismos [30]. Esta detección de la energía espectral puede realizarse una o más veces de manera intermitente o puede ser sustancialmente continua.

La función renal del paciente puede determinarse basándose en la energía espectral detectada. Esto puede conseguirse usando datos indicativos de la energía espectral detectada y la generación de un perfil intensidad/tiempo indicativo de una eliminación del derivado de pirazina del cuerpo. Este perfil puede correlacionarse con un estado fisiológico o patológico. Por ejemplo, los perfiles de eliminación del paciente y/o las tasas de eliminación pueden compararse con los perfiles de eliminación conocidos y/o tasas para evaluar la función renal del paciente y para diagnosticar el estado fisiológico del paciente. En el caso de analizar la presencia del derivado de pirazina en los fluidos corporales, pueden generarse curvas de concentración/tiempo y analizarse (preferiblemente en tiempo real) usando un microprocesador apropiado para la diagnosis de la función renal.

La función fisiológica puede evaluarse mediante cualquiera de los diversos procedimientos tales como cualquiera de los procedimientos siguientes o similares en solitario o en cualquier combinación: (1) comparando las diferencias en cuanto al modo en que las células normales y afectadas eliminan una composición de la invención de la corriente sanguínea; (2) midiendo una tasa o una acumulación de una composición de la invención en los organismos o tejidos; y (3) obteniendo imágenes tomográficas de órganos o tejidos que tienen una composición de la invención asociadas a los mismos. Por ejemplo, la eliminación de la agrupación sanguínea puede medirse no-invasivamente desde capilares superficiales convenientes tales como los encontrados en el lóbulo de la oreja o en un dedo o pueden medirse invasivamente usando un instrumento apropiado tal como un catéter endovascular. La acumulación de una composición de la invención dentro de las células de interés puede evaluarse de un modo similar. De un modo incidental, una "composición" de la invención se refiere a formulaciones estériles, formulaciones acuosas, formulaciones parenterales y cualquier otra formulación que incluya uno o más de los derivados de pirazina de la invención. Estas composiciones de la invención pueden incluir diluyentes, transportadores, adyuvantes, conservantes, excipientes, tampones, farmacéuticamente aceptables y similares. La frase "farmacéuticamente aceptable" significa aquellas formulaciones que son, dentro del ámbito del buen criterio médico, adecuadas para su

uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin la toxicidad indebida, irritación, respuestas alérgicas y similares y se corresponden con una proporción razonable beneficio/riesgo.

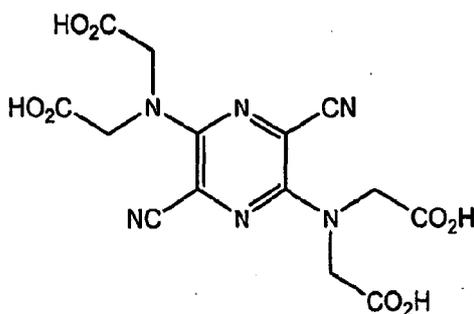
5 También puede utilizarse un catéter de arteria pulmonar modificado para, entre otros, realizar las mediciones deseadas [32] del desprendimiento de energía espectral de una composición de la invención. La capacidad de un catéter pulmonar para detectar la energía espectral desprendida de una composición de la invención es otra mejora sobre los catéteres actuales de arterias pulmonares que miden solamente la presión intravascular, el rendimiento cardiaco y otras mediciones derivadas del flujo sanguíneo. Tradicionalmente, los pacientes críticamente enfermos que se han tratado usando únicamente los parámetros que se han indicado anteriormente y su tratamiento se han inclinado a depender del muestreo sanguíneo intermitente y del ensayo para la valoración de la función renal. Estos parámetros tradicionales proporcionan datos discontinuos y con frecuencia son engañosos en muchas poblaciones de pacientes.

15 La modificación de un catéter arterial pulmonar convencional solamente requiere fabricar un detector óptico de fibra en su longitud de onda específica. Actualmente existen los catéteres que incorporan tecnología de fibra óptica a la medición de la saturación de oxígeno venoso mezclado. En una caracterización, puede decirse que el catéter de arteria pulmonar modificado incorpora un detector óptico específico de longitud de onda en una punta de un catéter de arteria pulmonar convencional. Este detector óptico específico de onda puede utilizarse para controlar la eliminación específica de la función renal de una entidad química ópticamente detectable diseñada tal como las composiciones de la presente invención. Por lo tanto, mediante un método análogo al de la curva de dilución colorante, puede controlarse la función renal en tiempo real mediante la desaparición/eliminación de un compuesto detectado ópticamente.

25 Los siguientes ejemplos ilustran realizaciones específicas de esta invención. Como será evidente para los expertos en la técnica, se contemplan y son posibles diversos cambios y modificaciones dentro del alcance de la invención descrita.

#### Ejemplo 1 (Profético)

30 Preparación de 3,6-diciano-2,5-[(N,N,N',N'-tetraquis(carboximetil)amino)pirazina.

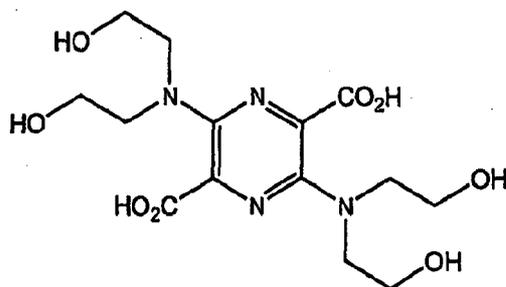


35 *Etapa 1.* Una mezcla en agitación de 2,5-diamino-3,6-dicianopirazina (10 mmol) y bromoacetato de *t*-butilo (42 mmol) en dimetilacetamida destilada (25 ml) se enfría en hielo y posteriormente se trata con hidróxido sódico en polvo (50 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas, la mezcla de reacción se trata con agua (200 ml) y cloruro de metileno (100 ml). Una capa orgánica de la mezcla se lava con abundante agua, después se seca sobre sulfato sódico, después se filtra y posteriormente el filtrado se evapora al vacío. Después, el producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida para dar tetra-*t*-butil éster.

40 *Etapa 2.* El tetraéster de la Etapa 1 (10 mmol) se trata con ácido fórmico al 96% (10 ml), se calienta a ebullición durante aproximadamente 1 minuto y se mantiene a aproximadamente 40-50°C durante aproximadamente 16 horas. La mezcla de reacción se vierte sobre éter causando la formación de un precipitado. Este precipitado resultante se separa de la capa de éter por decantación y después se purifica por cromatografía o recristalización.

#### Ejemplo 2 (Profético)

45 Preparación de ácido 3,6-[(N,N,N',N'-tetraquis(2-hidroxi)etil)amino]pirazin-2,5-dicarboxílico.



*Etapa 1.* El procedimiento de alquilación es idéntico al de la Etapa 1 del Ejemplo 1, con la excepción de que se usa 2-yodoetanol en lugar de bromoacetato de *t*-butilo.

5 *Etapa 2.* El compuesto diciano de la Etapa 1 (10 mmol) se disuelve en ácido sulfúrico concentrado (10 ml) y se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas. La mezcla de reacción se diluye cuidadosamente con agua (100 ml) y el producto se recoge por filtración y posteriormente se seca para dar el intermedio carboxamida correspondiente.

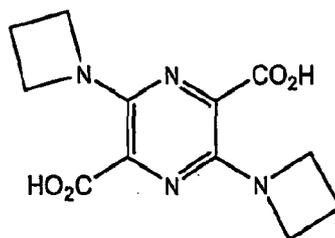
10 *Etapa 3.* El derivado biscarboxamida de la Etapa 2 (10 mmol) se disuelve en una solución de hidróxido potásico (25 mmol en 25 ml de agua) y se calienta a reflujo durante aproximadamente 3 horas. Después de un período de refrigeración, la solución se acidifica con HCl 1 N (25 ml). El producto se recoge por filtración, se seca y se purifica por recristalización o cromatografía.

15 La preparación de ácido 3,5-[(N,N,N',N'-*tetraquis*(2-hidroxiethyl)amino]pirazin-2,6-dicarboxílico (compuesto de Fórmula II) puede realizarse de una manera similar usando 2,6-diamino-3,5-dicianopiazina en forma del material de partida.

20 Como alternativa, puede prepararse ácido 3,6-[(N,N,N',N'-*tetraquis*(2-hidroxiethyl)amino]pirazin-2,5-dicarboxílico por N-alquilación del ácido 3,6-diaminopirazin-2,5-dicarboxílico (Ejemplo 16) con 2-yodoetanol como se ha descrito en la Etapa 1.

### Ejemplo 3 (Profético)

#### Preparación de ácido 3,6-bis(N-azetadino)pirazin-2,5-dicarboxílico.



25 *Etapa 1.* El procedimiento de alquilación es sustancialmente idéntico al de la Etapa 1 del Ejemplo 1, con la excepción de que se usa 1,3-dibromopropano en lugar de bromoacetato de *t*-butilo.

*Etapa 2.* El procedimiento de hidrólisis es sustancialmente idéntico al de la Etapa 2 del Ejemplo 2, con la excepción de que el material de partida es 3,6-diciano-2,5-bis(N-azetadino)pirazina.

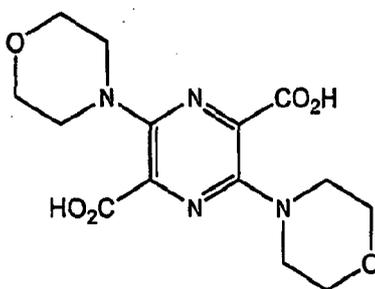
30 *Etapa 3.* El procedimiento de hidrólisis es sustancialmente idéntico al de la Etapa 3 del Ejemplo 2, con la excepción de que el material de partida es 3,6-bis(N-azetadino)-2,5-pirazinadicarboxamida.

La preparación de ácido 3,5-bis(N-azetadino)pirazin-2,6-dicarboxílico (compuesto de Fórmula I) puede realizarse de una forma similar usando 2,6-diamino-3,5-dicianopiazina como material de partida.

35 Como alternativa, el ácido 3,6-bis(N-azetadino)pirazin-2,5-dicarboxílico puede prepararse por N-alquilación del ácido 3,6-diaminopirazin-2,5-dicarboxílico (Ejemplo 16) con 1,3-dibromopropano como se ha descrito en la Etapa 1.

### Ejemplo 4 (Profético)

#### Preparación de ácido 3,6-bis(N-morfolinol)pirazin-2,5-dicarboxílico.



*Etapa 1.* El procedimiento de alquilación es idéntico al de la Etapa 1 del Ejemplo 1, con la excepción de que se usa bis(2-cloroetil)éter en lugar de bromoacetato de *t*-butilo.

5 *Etapa 2.* El procedimiento de hidrólisis es idéntico al de la Etapa 2 del Ejemplo 2, con la excepción de que el material de partida es 3,6-diciano-2,5-bis(N-morfolino)pirazina.

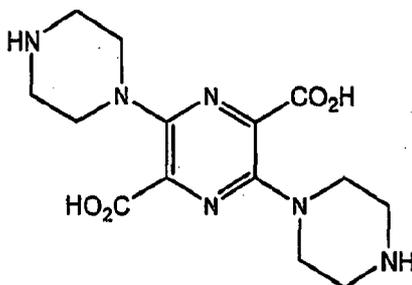
*Etapa 3.* El procedimiento de hidrólisis es idéntico al de la Etapa 3 del Ejemplo 2, con la excepción de que el material de partida es 3,6-bis(N-morfolino)-2,5-pirazinadicarboxamida.

10 La preparación de ácido 3,5-bis(N-morfolino)pirazin-2,6-dicarboxílico (compuesto que pertenece a la Fórmula II) puede realizarse de la misma manera usando 2,6-diamino-3,5-dicianopiazina como material de partida.

Como alternativa, puede prepararse ácido 3,6-bis(N-morfolino)pirazin-2,5-dicarboxílico por N-alquilación del ácido 3,6-diaminopirazin-2,5-dicarboxílico (Ejemplo 16) con (2-cloroetil)éter como se ha descrito en la Etapa 1.

#### 15 Ejemplo 5 (Profético)

Preparación de ácido 3,6-bis(N-piperazino)pirazin-2,5-dicarboxílico.



20 *Etapa 1.* El procedimiento de alquilación es idéntico al de la Etapa 1, Ejemplo 1, con la excepción de que se usa bis(2-cloroetil)amina en lugar de bromoacetato de *t*-butilo.

*Etapa 2.* El procedimiento de hidrólisis es idéntico al de la Etapa 2, Ejemplo 2, con la excepción de que el material de partida es 3,6-diciano-2,5-bis(N-piperazino)pirazina.

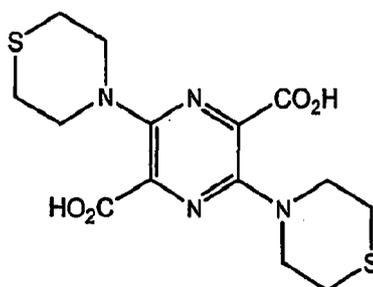
25 *Etapa 3.* El procedimiento de hidrólisis es idéntico al de la Etapa 3 del Ejemplo 2, con la excepción de que el material de partida es 3,6-bis(N-piperazino)-2,5-pirazinadicarboxamida.

La preparación de ácido 3,5-bis(N-piperazino)pirazin-2,6-dicarboxílico (compuesto perteneciente a la Fórmula II) puede realizarse de la misma manera usando 2,6-diamino-3,5-dicianopiazina como material de partida.

30 Como alternativa, puede prepararse ácido 3,6-bis(N-piperazino)pirazin-2,5-dicarboxílico por N-alquilación del ácido 3,6-diaminopirazin-2,5-dicarboxílico (Ejemplo 16) con bis(2-cloroetil)amina como se ha descrito en la Etapa 1.

#### Ejemplo 6 (Profético)

Preparación de ácido 3,6-bis(N-tiomorfolino)pirazin-2,5-dicarboxílico.



5 *Etapa 1.* Se añaden en porciones una mezcla del producto tetralcohol de la Etapa 1, Ejemplo 2 (10 mmol) y trietilamina (44 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) enfriada a 0°C y tratada con cloruro de metanosulfonilo (42 mmol) se añade de manera que la temperatura se mantenga de 0 a 15°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se filtra y el filtrado se recoge a sequedad a presión reducida. Después, el residuo se disuelve de nuevo en metanol (20 ml) y se trata con sulfuro sódico (22 mmol). Después, la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 16 horas, se vierte sobre agua (100 ml) y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lava con abundante agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y el filtrado se evapora al vacío. Después, el producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida para dar bis(tiomorfolino)pirazina diéster.

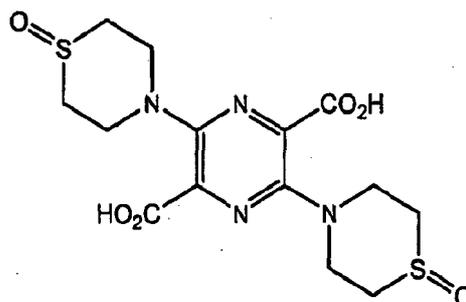
10 *Etapa 2.* El procedimiento de hidrólisis es idéntico al de la Etapa 2, Ejemplo 2, con la excepción de que el material de partida es 3,6-diciano-2,5-bis(N-tiomorfolino)pirazina.

15 *Etapa 3.* El procedimiento de hidrólisis es idéntico al de la Etapa 3, Ejemplo 2, con la excepción de que el material de partida es 3,6-bis(N-tiomorfolino)-2,5-pirazinadicarboxamida.

La preparación de ácido 3,5-bis(N-tiomorfolino)pirazin-2,6-dicarboxílico (compuesto perteneciente a la Fórmula II) puede realizarse de la misma manera usando 2,6-diamino-3,5-dicianopiazina como material de partida.

#### 20 Ejemplo 7 (Profético)

Preparación de S-óxido del ácido 3,6-bis(N-tiomorfolino)pirazin-2,5-dicarboxílico.



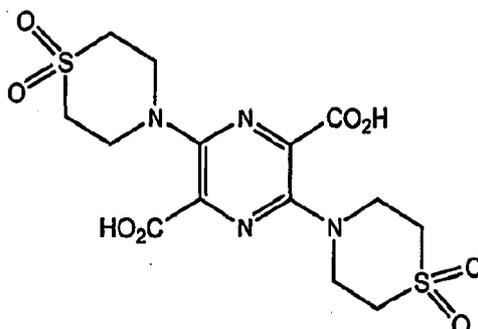
25 *Etapa 1.* El derivado bis(tiomorfolino)pirazina de la Etapa 3, Ejemplo 6 (5 mmol) se disuelve en metanol (20 ml), se trata con ácido m-cloroperoxibenzoico (11 mmol) y se calienta a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se vierte sobre bicarbonato sódico saturado (20 ml) y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y el filtrado se evapora al vacío. El producto en bruto se purifica por cromatografía o recristalización.

30 *Etapa 2.* El procedimiento es idéntico al de la Etapa 2, Ejemplo 6, con la excepción de que se usa S-óxido de tiomorfolino en este experimento.

La preparación de S-óxido del ácido 3,5-bis(N-tiomorfolino)pirazin-2,6-dicarboxílico (compuesto que pertenece a la Fórmula II) puede realizarse de la misma manera usando 2,6-diamino-3,5-dicianopiazina como material de partida, seguido de hidrólisis del nitrilo como se ha descrito en el Ejemplo 1, Etapa 2 o el Ejemplo 2, Etapas 2 y 3.

#### 35 Ejemplo 8 (Profético)

Preparación de S,S-dióxido de 2,5-diciano-3,6-bis(N-tiomorfolino)pirazina.



Etapa 1. El procedimiento es idéntico al de la Etapa 1, Ejemplo 7, con la excepción de que se usa S-óxido de tiomorfolino en este experimento.

5 Etapa 2. El procedimiento es idéntico al de la Etapa 2, Ejemplo 6, con la excepción de que se usa S,S-dióxido de tiomorfolino en este experimento.

### Ejemplo 9 (Profético)

#### Protocolo para evaluar la función renal.

10 En la Figura 4 se muestra un ejemplo de un conjunto de control renal *in vivo* 10 e incluye una fuente de luz 12 y un sistema de procesamiento de datos 14. La fuente de luz 12 generalmente incluye o está intercomunicada con un dispositivo apropiado para exponer al menos una parte del cuerpo del paciente a la luz de la misma. Los ejemplos de dispositivos apropiados que pueden interconectarse con o formar parte de una fuente de luz 12 incluyen, pero sin limitación, catéteres, endoscopios, fibras ópticas, clips auriculares, bandas manuales, bandas cefálicas, detectores frontales, espirales superficiales y sondas táctiles. De hecho, cualquiera de una serie de dispositivos capaces de emitir luz visible y/o luz cercana al infrarrojo de la fuente de luz pueden emplearse en el conjunto de control renal.

15 En relación con la Figura 4, el sistema de procesamiento de datos 14 del conjunto de control renal 10 puede ser cualquier sistema capaz de detectar energía espectral y procesar datos indicativos de la energía espectral. Por ejemplo, el sistema de procesamiento de datos 14 puede incluir una o más lentes (por ejemplo, para dirigir y/o enfocar energía espectral), uno o más filtros (por ejemplo, para filtrar longitudes de ondas no deseadas de energía espectral), un fotodiodo (por ejemplo, para recoger la energía espectral y convertirla en señal eléctrica indicativa de la energía espectral detectada), un amplificador (por ejemplo, para amplificar la señal eléctrica del foto diodo) y una unidad de procesamiento (por ejemplo, para procesar la energía eléctrica del foto diodo). Este sistema de procesamiento de datos 14 se configura preferiblemente para manipular los datos espectrales recogidos y generar un perfil intensidad/tiempo y/o una curva de concentración/tiempo indicativa de la eliminación renal de una composición de pirazina de la presente invención del paciente 20. De hecho, el sistema de procesamiento de datos 14 puede configurarse para generar datos de la función renal apropiados comparando diferencia en cuanto a los modos en los que las células normales y dañadas eliminan la composición de pirazina de la sangre, para determinar una tasa o una acumulación de la composición en los órganos o tejidos del paciente 20 y/o para proporcionar imágenes tomográficas de órganos o tejidos que tienen la composición de pirazina asociada con los mismos.

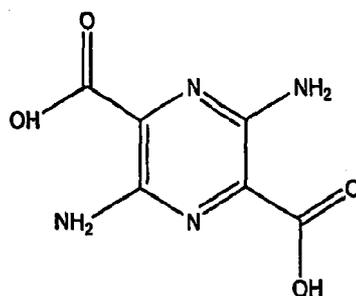
20 En un protocolo para determinar la función renal, una cantidad eficaz de una composición que incluye un derivado de pirazina de la invención se administra a un paciente. Al menos una parte del cuerpo del paciente 20 está expuesta a la luz visible y/o a la luz cercana al infrarrojo de la fuente de luz 12 como indica la flecha 16. Por ejemplo, la luz de la fuente de luz 12 puede suministrarse mediante una fibra óptica que está fijada al o cerca del paciente 20. El paciente puede exponerse a la luz de la fuente de luz 12 antes o después de la administración de la composición al paciente. En algunos casos, puede ser beneficioso generar una lectura de fondo o basal de luz que se emite del cuerpo del paciente 20 (debido a la exposición de la luz procedente de la fuente de luz 12) antes de administrar la composición al paciente 20. Cuando el derivado (o derivados) de pirazina de la composición que están en el cuerpo del paciente 20 se exponen a la luz procedente de la fuente de luz 12, el derivado (o derivados) de pirazina desprende luz (indicado por la flecha 18) que se detecta/recoge mediante el sistema de procesamiento de datos 14. Inicialmente, la administración de la composición al paciente 20 generalmente permite una señal espectral inicial indicativa del contenido inicial del derivado (o derivados) de pirazina en el paciente 20. La señal espectral tiende entonces a disminuir en función del tiempo ya que el derivado (o derivados) de pirazina se elimina del paciente. Esta disminución de la señal espectral como una función del tiempo es indicativa de la función renal del paciente. Por ejemplo, en un primer paciente se muestra función renal sana/normal, la señal espectral puede disminuir de nuevo a la línea basal en un tiempo de T. Sin embargo, una señal espectral indicativa de un segundo paciente que muestra función renal deficiente puede volver a disminuir hasta la línea basal en un tiempo de T+4 horas. Como tal, el paciente 20 puede exponerse a la luz de la fuente de luz 12 durante una cantidad de tiempo apropiada para proporcionar los datos de función renal deseados. Del mismo modo, el sistema de procesamiento de datos 14 puede permitir recoger/detectar energía espectral de cualquier cantidad de tiempo apropiado para proporcionar el dato de

función renal deseado.

#### Ejemplo 10 (Real)

##### 5 Valoración de la función renal de ratas normales.

Se suministró luz láser incidente con una longitud de onda de aproximadamente 470 nm procedente de un haz de fibra óptica en la oreja de una rata anestesiada Sprague-Dawley. Aunque la luz se estaba dirigiendo a la oreja, los datos se estaban adquiriendo usando un fotodetector para detectar la fluorescencia proveniente del interior de la oreja. Se obtuvo un fondo de lectura de fluorescencia antes de la administración del agente de pirazina. A continuación, el agente de pirazina (en este caso, 2 ml de una solución 0,4 mg/ml de 3,6-diaminopirazin-2,5-ácido dicarboxílico en PBS) (Ejemplo 16) se administró en la rata mediante una inyección embolada en la vena lateral de la cola. Como se muestra en la Figura 5, poco después de la inyección, la señal de fluorescencia detectada aumentó rápidamente hasta un valor máximo. Después la señal disminuyó en función del tiempo indicando que el colorante se estaba eliminando de la corriente sanguínea (en este caso, sobre una duración de al menos 20 minutos).



Los perfiles de tiempo de eliminación de la sangre indicados en este documento se supone que siguen un modelo farmacocinético bicompartimental. La señal de fluorescencia (procedente de la concentración del colorante en la sangre) en función del tiempo se ajustó por lo tanto a una disminución doble exponencial. La ecuación empleada para ajustar los datos fue:

$$20 \quad S = Ae^{-t/\tau_1} + Be^{-t/\tau_2} + C \quad (1)$$

en la que S es la señal de intensidad lumínica fluorescente medida, t es el momento de la medición y e se refiere a la constante matemática que tiene un valor numérico de aproximadamente 2,71828182846. Los tiempos de desintegración  $\tau_1$  y  $\tau_2$ , y las constantes A, B Y C se deducen del procedimiento de ajuste. Se empleó el paquete de análisis de regresión no lineal dentro de Sigmaplot® (Sistat Software Inc., Richmond, CA) para ajustar los datos a la Ec. (1). En los Ejemplos 10 y 11,  $\tau_1$  representa la constante del tiempo para el equilibrio del fluido vascular extracelular y  $\tau_2$  representa la eliminación del colorante de la sangre.

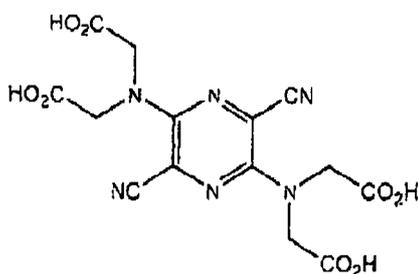
#### Ejemplo 11 (Real)

##### 30 Valoración de la función renal de rata bilateralmente nefrectomizada.

Se realizó la nefrectomía bilateral de una rata anestesiada Sprague-Dawley. Se suministró una luz láser incidente que tenía una longitud de onda de aproximadamente 470 nm de un haz de fibra óptica a la oreja de la rata. Aunque la luz se dirigía a la oreja, los datos se adquirieron usando un fotodetector para detectar la fluorescencia procedente del interior de la oreja. Se obtuvo una lectura de fondo de fluorescencia antes de la administración del agente de pirazina. A continuación, el agente de pirazina (de nuevo, en este caso, 2 ml de una solución 0,4 mg/ml de ácido 3,6-diaminopirazin-2,5-carboxílico en PBS) se administró en la rata mediante una inyección embolada en la vena lateral de la cola. Como se muestra en la Figura 6, brevemente después de la inyección, la señal de fluorescencia detectada rápidamente alcanzó un valor máximo. Sin embargo, en este caso, el agente de pirazina no se eliminó, indicando que el agente es capaz de eliminarse renalmente. En la Figura 7 se muestra una comparación entre la rata que exhibía función renal normal (Figura 5) y la rata que tenía una nefrectomía bilateral (Figura 6). De manera incidental, pueden usarse experimentos similares a los del Ejemplo 10 y 11 para determinar si otros agentes propuestos pueden o no eliminarse renalmente.

#### Ejemplo 12 (Real)

Preparación de 3,6-diciano-2,5-[(N,N,N',N'-tetraquis(carboximetil)amino]pirazina.

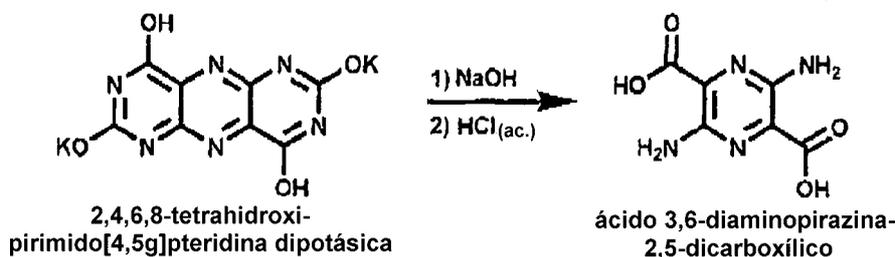


5 *Etapa 1.* Una mezcla en agitación de 2,5-diamino-3,6-dicianopirazina (1 mmol) y bromoacetato de *t*-butilo (16 mmol) en dimetilacetamida (5 ml) se enfrió en un baño de hielo-agua y posteriormente se trató con NaOH en polvo (6 mmol). Los contenidos se dejaron calentar a temperatura ambiente durante 1 h y después la mezcla de reacción se trató con agua desionizada (50 ml). Esta mezcla acuosa se extrajo dos veces con cloruro de metileno (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite. Este aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar tetra-*t*-butilo éster.

10 *Etapa 2.* El tetraéster de la Etapa 1 (0,86 mmol) se calentó en ácido acético glacial (50 ml) durante 24 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La solución se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un aceite. El aceite se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título.

### Ejemplo 16 (Real)

#### Síntesis del ácido 3,6-diaminopirazina-2,5-dicarboxílico



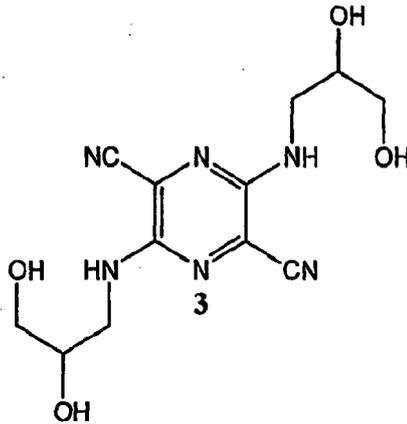
15 Se preparó 2,4,6,8-tetrahidroxipirimido(4,5-g)pteridina dipotásica tratando 5-aminouracilo con ferrocianuro potásico en presencia de hidróxido potásico como se describe en Taylor *et al.*, JACS, 77: 2243-2248 (1955).

20 En cada uno de los dos recipientes de reacción de Teflon se puso 0,5 g de 2,4,6,8-tetrahidroxipirimido[4,5g]pteridina dipotásica y estando la solución constituida por 0,3-0,4 g de hidróxido sódico en aproximadamente 10 ml de agua desionizada. Los recipientes se aseguraron en el reactor de microondas y se dejaron reaccionar durante una hora a 170°C, generando aprox. una presión de 689,48 kPa (100 psi) durante una hora. Los recipientes se dejaron enfriar en el microondas a aprox. 50°C y los contenidos se filtraron para retirar una pequeña cantidad de resto sólido. El filtrado de color amarillo brillante se transfirió a un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con una barra magnética de agitación grande. Con agitación, el pH se ajustó a aprox. 3 con HCl concentrado. Se formó una gran cantidad de precipitado rojo. Se añadieron unas pocas gotas más de ácido, el sólido se recogió por filtración en una frita de vidrio, se lavó con 1 x 10 ml de HCl 1 N frío, 2 x 30 ml de acetonitrilo y 1 x 30 ml de éter dietílico, se succionó en seco, se transfirió a un horno de vacío y se secó al vacío durante una noche a 45-50°C. Rendimiento de 0,48 g (79%). C13 RMN (D<sub>2</sub>O/NaOD, TMS como referencia externa) δ 132,35, 147,32, 171,68.

30 Una alícuota de la solución de color amarillo brillante se concentró al vacío dando como resultado la formación de dos conjuntos de cristales: agujas rojas y bloques amarillos. La cristalografía de rayos-X mostró que ambos cristales son 2,5-diamino-3,6-(dicarboxilato)pirazina disódica. Los datos de los cristales y el refinamiento de la estructura para los dos conjuntos de cristales se exponen en las Tablas 1R-6R (cristales rojos) y Tablas 1Y-6Y (bloques amarillos). Sus estructuras se muestran en las Figs. 8A (vista de proyección con elipsoides térmicos al 50%) y 8B (vista de proyección de la molécula con elipsoides térmicos al 50% y esfera de coordinación de los átomos de Na).

### Ejemplo 17 (Profético)

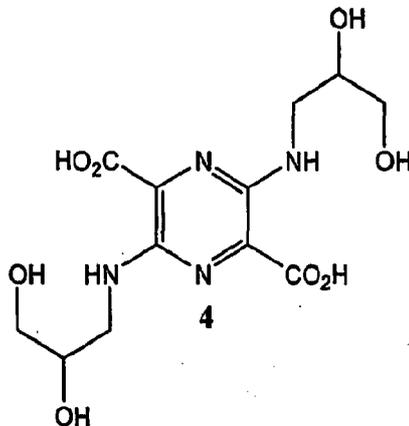
#### Preparación de 2,5-diciano 3,6-[(N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)amino)-pirazina].



El procedimiento de alquilación es idéntico al de la Etapa 1 del Ejemplo 1, con la excepción de que se usa 3-bromo-1,2-propanodiol en lugar de bromoacetato de *t*-butilo.

5 Ejemplo 18 (Profético)

Preparación de ácido 3,6-[(N,N'-bis-2,3-dihidroxiopropil)amino]pirazin-2,5-dicarboxílico.



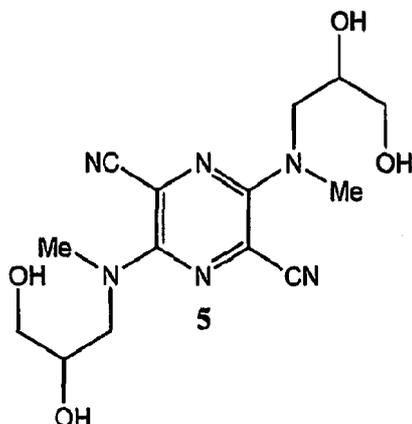
10 *Etapa 1.* El procedimiento de alquilación es idéntico al de la Etapa 1 del Ejemplo 1, con la excepción de que se usa 3-bromo-1,2-propanodiol en lugar de bromoacetato de *t*-butilo.

*Etapa 2.* El procedimiento de hidrólisis es idéntico al de la Etapa 2 del Ejemplo 2, con la excepción de que el material de partida es el compuesto ciano en el Ejemplo 17.

*Etapa 3.* El procedimiento de hidrólisis es idéntico al de la Etapa 3.

15 Ejemplo 19 (Profético)

Preparación de 2,5-diciano 3,6-[(N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)amino)-N,N'-dimetilaminopirazina.

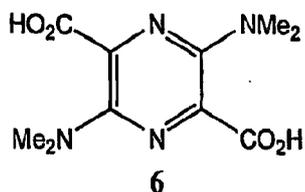


El compuesto ciano (10 mmol) del Ejemplo 17 se disuelve en dimetilformamida (10 ml) y se trata con dimetilsulfato (30 mmol). La mezcla se calienta a 100°C durante 4 horas y se tritura con acetona (100 ml). Después, el producto en bruto se recoge y se purifica por cristalización o cromatografía.

5

Ejemplo 20 (Profético)

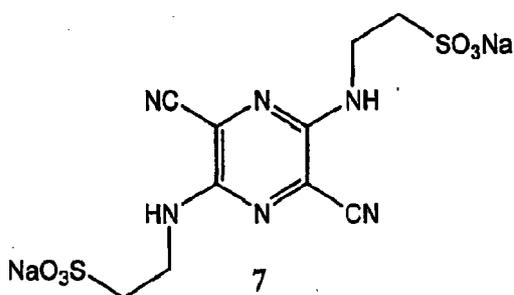
Preparación de ácido 3,6-[(N,N-bis(dimetilamino)pirazin-2,5-dicarboxílico.



10 El compuesto del título se prepara por la hidrólisis del compuesto de diciano correspondiente mediante el procedimiento que se ha descrito en las Etapas 2 y 3 del Ejemplo 2.

Ejemplo 21 (Profético)

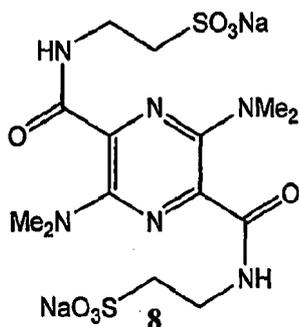
15 Preparación de 2,5-diciano 3,6-[(N,N'-bis(2-sulfonatoetil)amino]pirazina.



El procedimiento de alquilación es idéntico al de la Etapa 1 del Ejemplo 1, con la excepción de que se usa taurina (2-aminoetanosulfonato) en lugar de bromoacetato de *t*-butilo.

20 Ejemplo 22 (Profético)

Preparación de 2,5-bis[(N,N'-(2-sulfonato)etil]carbamoil-3,6-[(N,N-bis-(dimetilamino)]pirazina.



Una mezcla del diácido en el Ejemplo 20 (10 mmol), taurina (22 mmol) y carbodiimida soluble en agua, EDC (etildimetilaminopropilcarbodiimida) (25 mmol) en agua/DMF (1:1) se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se evapora al vacío y el producto en bruto se purifica por cromatografía.

5

Tabla 1Y. Datos cristalinos y refinamiento de la estructura para dm16005 (amarillo).

Código de identificación	m16005/lt/ B3401P021-amarillo	
Fórmula empírica	C3 H8 N2 Na O5	
Peso de la fórmula	175,10	
Temperatura	100(2) K	
Longitud de onda	0,71073 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	P2 <sub>1</sub> /c	
Dimensiones de la celda unitaria	a = 10,5000(10) Å b = 5,2583(5) Å c = 13,0181(11) Å	$\alpha = 90^\circ$ $\beta = 103,207(4)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
Volumen	699,75(11) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Densidad (calculada)	1,662 Mg/m <sup>3</sup>	
Coefficiente de absorción	0,204 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	364	
Tamaño del cristal	0,23 x 0,19 x 0,13 mm <sup>3</sup>	
Índice theta para la recogida de datos	1,99 a 39,00°.	
Índice de intervalos	-18≤h≤17, -9≤k≤9, -22≤l≤23	
Reflejos recogidos	17310	
Reflejos independientes	4040 [R(int) = 0,04]	
Plenitud a theta = 39,00°	99,4%	
Corrección de la absorción	Semi-empírica a partir de equivalentes	
Transmisión Máx. y mín.	0,9739 y 0,9545	
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F <sup>2</sup>	
Datos/restricciones/parámetros	4040/0/132	
Prueba de bondad de ajuste en F <sup>2</sup>	1,045	
Índices finales de R [ I>2σ(I)]	R1 = 0,0365, wR2 = 0,0924	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,0514, wR2 = 0,1005	
Mayor diferencia entre pico y orificio	0,744 y -0,309 e.Å <sup>-3</sup>	

Tabla 2Y. Coordenadas atómicas (x 10<sup>4</sup>) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes (Å<sup>2</sup> x 10<sup>3</sup>) para dm16005. U (equiv.) se define como un tercio del rastro del tensor ortogonalizado U<sup>ij</sup>.

	x	y	z	U (equiv.)
Na(1)	5013(1)	585(1)	3712(1)	10(1)
O(1)	6904(1)	3242(1)	4474(1)	11(1)
O(2)	8116(1)	5088(1)	3474(1)	13(1)
O(3)	6108(1)	-1620(1)	2599(1)	11(1)
O(4)	3129(1)	-2477(1)	3412(1)	14(1)
O(5)	3823(1)	2092(1)	4915(1)	11(1)
N(1)	8824(1)	-4(1)	5294(1)	10(1)
N(2)	9494(1)	-3201(2)	6512(1)	18(1)
C(1)	7933(1)	3462(1)	4135(1)	9(1)

ES 2 375 395 T3

C(2)	9036(1)	1636(1)	4569(1)	9(1)
C(3)	9759(1)	-1648(1)	5744(1)	10(1)

Tabla 3Y. Longitud de los enlaces [Å] y ángulos [°] para dm16005.

Na(1)-O(3)	2,3511(6)
Na(1)-O(5)	2,3532(6)
Na(1)-O(3)#1	2,3533(7)
Na(1)-O(5)#2	2,3815(7)
Na(1)-O(1)	2,4457(6)
Na(1)-O(4)	2,5110(7)
Na(1)-Na(1)#2	3,4155(7)
Na(1)-Na(1)#3	4,1027(5)
Na(1)-Na(1)#1	4,1027(5)
O(1)-C(1)	1,2618(8)
O(2)-C(1)	1,2592(9)
O(3)-Na(1)#3	2,3534(7)
O(3)-H(3A)	0,869(15)
O(3)-H(3B)	0,823(15)
O(4)-H(4A)	0,878(17)
O(4)-H(4B)	0,827(17)
O(5)-Na(1)#2	2,3814(7)
O(5)-H(5A)	0,874(16)
O(5)-H(5B)	0,871(14)
N(1)-C(2)	1,3339(9)
N(1)-C(3)	1,3385(9)
N(2)-C(3)	1,3687(10)
N(2)-H(2A)	0,862(14)
N(2)-H(2B)	0,891(14)
C(1)-C(2)	1,5105(10)
C(2)-C(3)#4	1,4153(10)
C(3)-C(2)#4	1,4152(10)
O(3)-Na(1)-O(5)	170,15(2)
O(3)-Na(1)-O(3)#1	95,449(17)
O(5)-Na(1)-O(3)#1	91,07(2)
O(3)-Na(1)-O(5)#2	86,08(2)
O(5)-Na(1)-O(5)#2	87,66(2)
O(3)#1-Na(1)-O(5)#2	177,57(2)
O(3)-Na(1)-O(1)	93,75(2)
O(5)-Na(1)-O(1)	92,47(2)
O(3)#1-Na(1)-O(1)	99,33(2)
O(5)#2-Na(1)-O(1)	78,66(2)
O(3)-Na(1)-O(4)	93,84(2)
O(5)-Na(1)-O(4)	78,47(2)
O(3)#1-Na(1)-O(4)	92,42(2)
O(5)#2-Na(1)-O(4)	89,36(2)
O(1)-Na(1)-O(4)	165,33(2)
O(3)-Na(1)-Na(1)#2	129,13(2)
O(5)-Na(1)-Na(1)#2	44,160(16)
O(3)#1-Na(1)-Na(1)#2	135,20(2)
O(5)#2-Na(1)-Na(1)#2	43,502(15)
O(1)-Na(1)-Na(1)#2	83,835(18)
O(4)-Na(1)-Na(1)#2	81,636(18)
O(3)-Na(1)-Na(1)#3	29,317(15)
O(5)-Na(1)-Na(1)#3	144,77(2)
O(3)#1-Na(1)-Na(1)#3	85,888(19)
O(5)#2-Na(1)-Na(1)#3	96,338(17)
O(1)-Na(1)-Na(1)#3	122,678(18)
O(4)-Na(1)-Na(1)#3	66,623(15)
Na(1)#2-Na(1)-Na(1)#3	129,770(12)
O(3)-Na(1)-Na(1)#1	76,118(19)
O(5)-Na(1)-Na(1)#1	112,639(17)
O(3)#1-Na(1)-Na(1)#1	29,285(14)
O(5)#2-Na(1)-Na(1)#1	150,22(2)
O(1)-Na(1)-Na(1)#1	78,905(15)
O(4)-Na(1)-Na(1)#1	115,15(2)

Na(1)#2-Na(1)-Na(1)#1	150,502(13)
Na(1)#3-Na(1)-Na(1)#1	79,709(13)
C(1)-O(1)-Na(1)	126,28(5)
Na(1)-O(3)-Na(1)#3	121,40(3)
Na(1)-O(3)-H(3A)	116,0(10)
Na(1)#3-O(3)-H(3A)	102,3(10)
Na(1)-O(3)-H(3B)	105,9(10)
Na(1)#3-O(3)-H(3B)	105,7(10)
H(3A)-O(3)-H(3B)	103,9(13)
Na(1)-O(4)-H(4A)	98,7(11)
Na(1)-O(4)-H(4B)	102,9(11)
H(4A)-O(4)-H(4B)	109,9(14)
Na(1)-O(5)-Na(1)#2	92,34(2)
Na(1)-O(5)-H(5A)	114,6(11)
Na(1)#2-O(5)-H(5A)	97,3(10)
Na(1)-O(5)-H(5B)	131,9(9)
Na(1)#2-O(5)-H(5B)	111,0(9)
H(5A)-O(5)-H(5B)	103,8(13)
C(2)-N(1)-C(3)	120,18(6)
C(3)-N(2)-H(2A)	119,5(9)
C(3)-N(2)-H(2B)	117,4(9)
H(2A)-N(2)-H(2B)	115,5(12)
O(2)-C(1)-O(1)	125,27(7)
O(2)-C(1)-C(2)	117,65(6)
O(1)-C(1)-C(2)	117,08(6)
N(1)-C(2)-C(3)#4	120,73(6)
N(1)-C(2)-C(1)	116,00(6)
C(3)#4-C(2)-C(1)	123,27(6)
N(1)-C(3)-N(2)	116,98(6)
N(1)-C(3)-C(2)#4	119,09(6)
N(2)-C(3)-C(2)#4	123,90(7)

Transformaciones de simetría usadas para generar átomos equivalentes:

#1 -x + 1, y + 1/2; z + 1/2 #2 -x + 1, -y, z + 1 #3 x + 1, y - 1/2, -z + 1/2 #4 -x + 2, -y, -z + 1

Tabla 4Y. Parámetros de desplazamiento anisotrópico ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) para dm16005. El exponente del factor de desplazamiento anisotrópico toma la forma:  $-2\pi^2[h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
Na(1)	10(1)	11(1)	11(1)	0(1)	3(1)	1(1)
O(1)	8(1)	10(1)	14(1)	0(1)	4(1)	1(1)
O(2)	12(1)	13(1)	15(1)	5(1)	4(1)	3(1)
O(3)	12(1)	11(1)	11(1)	1(1)	3(1)	2(1)
O(4)	17(1)	14(1)	12(1)	0(1)	5(1)	2(1)
O(5)	11(1)	10(1)	14(1)	-1(1)	5(1)	1(1)
N(1)	8(1)	10(1)	12(1)	2(1)	3(1)	2(1)
N(2)	12(1)	20(1)	23(1)	13(1)	9(1)	6(1)
C(1)	8(1)	9(1)	10(1)	-1(1)	1(1)	1(1)
C(2)	8(1)	9(1)	10(1)	1(1)	2(1)	1(1)
C(3)	9(1)	11(1)	12(1)	2(1)	4(1)	1(1)

Tabla 5Y. Coordenadas de hidrógeno ( $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamiento isotrópico ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) para dm16005.

	x	y	z	U (equiv.)
H(3A)	6776(14)	-2530(30)	2911(12)	29(4)
H(3B)	6428(13)	-520(30)	2284(11)	29(3)
H(4A)	2538(16)	-1520(30)	3001(14)	40(4)
H(4B)	2966(15)	-2590(30)	4003(14)	34(4)
H(5A)	3053(15)	1390(30)	4852(13)	36(4)
H(5B)	3726(12)	3610(30)	5152(11)	25(3)
H(2A)	9998(13)	-4480(30)	6728(11)	22(3)
H(2B)	8657(14)	-3410(30)	6531(11)	30(3)

5

Tabla 6Y. Ángulos de torsión [°] para dm16005.

O(3)-Na(1)-O(1)-C(1)	11,94(6)
O(5)-Na(1)-O(1)-C(1)	-175,71(6)
O(3)#1-Na(1)-O(1)-C(1)	-84,22(6)

O(5)#2-Na(1)-O(1)-C(1)	97,17(6)
O(4)-Na(1)-O(1)-C(1)	132,96(9)
Na(1)#2-Na(1)-O(1)-C(1)	140,92(6)
Na(1)#3-Na(1)-O(1)-C(1)	6,88(6)
Na(1)#1-Na(1)-O(1)-C(1)	-63,12(6)
O(5)-Na(1)-O(3)-Na(1)#3	59,71(15)
O(3)#1-Na(1)-O(3)-Na(1)#3	-71,52(4)
O(5)#2-Na(1)-O(3)-Na(1)#3	110,37(3)
O(1)-Na(1)-O(3)-Na(1)#3	-171,28(3)
O(4)-Na(1)-O(3)-Na(1)#3	21,28(3)
Na(1)#2-Na(1)-O(3)-Na(1)#3	103,62(3)
Na(1)#1-Na(1)-O(3)-Na(1)#3	-93,69(3)
O(3)-Na(1)-O(5)-Na(1)#2	50,56(15)
O(3)#1-Na(1)-O(5)-Na(1)#2	-177,93(2)
O(5)#2-Na(1)-O(5)-Na(1)#2	0,0
O(1)-Na(1)-O(5)-Na(1)#2	-78,54(2)
O(4)-Na(1)-O(5)-Na(1)#2	89,82(2)
Na(1)#3-Na(1)-O(5)-Na(1)#2	97,68(3)
Na(1)#1-Na(1)-O(5)-Na(1)#2	-157,54(2)
Na(1)-O(1)-C(1)-O(2)	90,49(8)
Na(1)-O(1)-C(1)-C(2)	-90,07(7)
C(3)-N(1)-C(2)-C(3)#4	0,69(12)
C(3)-N(1)-C(2)-C(1)	-178,18(6)
O(2)-C(1)-C(2)-N(1)	177,82(6)
O(1)-C(1)-C(2)-N(1)	-1,66(9)
O(2)-C(1)-C(2)-C(3)#4	-1,02(10)
O(1)-C(1)-C(2)-C(3)#4	179,50(7)
C(2)-N(1)-C(3)-N(2)	177,38(7)
C(2)-N(1)-C(3)-C(2)#4	-0,67(12)

Transformaciones de simetría usadas para generar átomos equivalentes:

#1 -x + 1, y + 1/2, -z + 1/2 #2 -x + 1, -y, -z + 1 #3 -x + 1, y - 1/2, -z + 1/2 #4 -x + 2, -y, -z + 1

Tabla 1R. Datos cristalinos y refinamiento de la estructura para dm16105.

Código de identificación	m16105/lt/B3401P021-rojo	
Fórmula empírica	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> Na <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	
Peso de la fórmula	278,14	
Temperatura	100(2) K	
Longitud de onda	0,71073 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	C2/c	
Dimensiones de la celda unitaria	a = 20,549(6) Å	α = 90°.
	b = 3,5198(9) Å	β = 100,56(2)°.
	c = 13,289(4) Å	γ = 90°.
Volumen	944,9(5) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Densidad (calculada)	1,955 Mg/m <sup>3</sup>	
Coefficiente de absorción	0,245 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	568	
Tamaño del cristal	0,15 x 0,08 x 0,03 mm <sup>3</sup>	
Índice theta para la recogida de datos	2,02 a 23,29°.	
Índice de intervalos	-22 ≤ h ≤ 22, -3 ≤ k ≤ 3, -14 ≤ l ≤ 14	
Reflejos recogidos	5401	
Reflejos independientes	673 [R(int) = 0,11]	
Plenitud a theta = 23,29°	99,9%	
Corrección de la absorción	Ninguna	
Transmisión Máx. y mín.	0,9927 y 0,9641	
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F <sup>2</sup>	
Datos/restricciones/parámetros	673/1/94	
Prueba de bondad de ajuste en F <sup>2</sup>	1,128	
Índices finales de R [I > 2σ(I)]	R1 = 0,0656, wR2 = 0,1678	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,1011, wR2 = 0,1953	
Mayor diferencia entre pico y orificio	0,553 y -0,459 e. Å <sup>-3</sup>	

Tabla 2R. Coordinadas atómicas (x 10<sup>4</sup>) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes (Å<sup>2</sup> x 10<sup>3</sup>) para dm16105. U (equiv.) se define como un tercio del rastro del tensor ortogonalizado U<sup>ij</sup>.

	x	y	z	U (equiv.)
Na(1)	0	4107(10)	-2500	18(1)
Na(2)	2500	2500	0	18(1)
O(1)	1044(2)	5915(13)	-1625(3)	18(1)
O(2)	1697(2)	7546(12)	-166(3)	17(1)
O(3)	2678(2)	1457(16)	1788(3)	23(1)
N(1)	-24(2)	8853(15)	-999(3)	14(1)
N(2)	-1135(3)	10283(16)	-1427(4)	17(1)
C(1)	1146(3)	7295(18)	-736(5)	14(2)
C(2)	548(3)	8715(18)	-334(4)	14(1)
C(3)	-579(3)	10076(18)	-695(4)	14(1)

Tabla 3R. Longitud de los enlaces [Å] y ángulos [°] para dm16105.

Na(1)-O(1)	2,334(4)
Na(1)-O(1)#1	2,334(4)
Na(1)-N(1)	2,609(5)
Na(1)-N(1)#1	2,609(5)
Na(1)-N(1)#2	2,727(5)
Na(1)-N(1)#3	2,727(5)
Na(1)-Na(1)#3	3,5198(9)
Na(1)-Na(1)#4	3,5198(9)
Na(2)-O(3)#5	2,365(5)
Na(2)-O(3)	2,365(5)
Na(2)-O(2)#6	2,383(4)
Na(2)-O(2)#3	2,383(4)
Na(2)-O(2)#5	2,407(4)
Na(2)-O(2)	2,407(4)
Na(2)-Na(2)#3	3,5198(9)
Na(2)-Na(2)#4	3,5198(9)
Na(2)-H(3A)	2,63 (7)
O(1)-C(1)	1,259(7)
O(2)-C(1)	1,244(7)
O(2)-Na(2)#4	2,383(4)
O(3)-H(3A)	0,96(8)
O(3)-H(3B)	0,84(11)
N(1)-C(2)	1,335(8)
N(1)-C(3)	1,350(8)
N(1)-Na(1)#4	2,727(5)
N(2)-C(3)	1,359(7)
N(2)-H(2A)	0,87(4)
N(2)-H(2B)	0,87(4)
C(1)-C(2)	1,512(9)
C(2)-C(3)#7	1,422(9)
C(3)-C(2)#7	1,422(9)
O(1)-Na(1)-O(1)#1	148,4(3)
O(1)-Na(1)-N(1)	65,72(16)
O(1)#1-Na(1)-N(1)	93,56(17)
O(1)-Na(1)-N(1)#1	93,56(17)
O(1)#1-Na(1)-N(1)#1	65,72(16)
N(1)-Na(1)-N(1)#1	100,4(2)
O(1)-Na(1)-N(1)#2	114,29(16)
O(1)#1-Na(1)-N(1)#2	87,62(15)
N(1)-Na(1)-N(1)#2	177,1(2)
N(1)#1-Na(1)-N(1)#2	82,51(13)
O(1)-Na(1)-N(1)#3	87,62(15)
O(1)#1-Na(1)-N(1)#3	114,29(16)
N(1)-Na(1)-N(1)#3	82,51(13)
N(1)#1-Na(1)-N(1)#3	177,1(2)
N(1)#2-Na(1)-N(1)#3	94,6(2)
O(1)-Na(1)-Na(1)#3	105,83(14)
O(1)#1-Na(1)-Na(1)#3	105,82(14)
N(1)-Na(1)-Na(1)#3	129,81(12)
N(1)#1-Na(1)-Na(1)#3	129,81(12)
N(1)#2-Na(1)-Na(1)#3	47,30(12)
N(1)#3-Na(1)-Na(1)#3	47,30(12)
O(1)-Na(1)-Na(1)#4	74,18(14)

ES 2 375 395 T3

O(1)#1-Na(1)-Na(1)#4	74,17(14)
N(1)-Na(1)-Na(1)#4	50,19(12)
N(1)#1-Na(1)-Na(1)#4	50,19(12)
N(1)#2-Na(1)-Na(1)#4	132,70(12)
N(1)#3-Na(1)-Na(1)#4	132,70(12)
Na(1)#3-Na(1)-Na(1)#4	179,998(1)
O(3)#5-Na(2)-O(3)	180,0
O(3)#5-Na(2)-O(2)#6	87,51(15)
O(3)-Na(2)-O(2)#6	92,49(15)
O(3)#5-Na(2)-O(2)#3	92,49(15)
O(3)-Na(2)-O(2)#3	87,51(15)
O(2)#6-Na(2)-O(2)#3	180,0
O(3)#5-Na(2)-O(2)#5	100,60(16)
O(3)-Na(2)-O(2)#5	79,40(16)
O(2)#6-Na(2)-O(2)#5	94,58(14)
O(2)#3-Na(2)-O(2)#5	85,42(14)
O(3)#5-Na(2)-O(2)	79,40(16)
O(3)-Na(2)-O(2)	100,60(16)
O(2)#6-Na(2)-O(2)	85,42(14)
O(2)#3-Na(2)-O(2)	94,58(14)
O(2)#5-Na(2)-O(2)	180,0
O(3)#5-Na(2)-Na(2)#3	98,93(14)
O(3)-Na(2)-Na(2)#3	81,07(14)
O(2)#6-Na(2)-Na(2)#3	137,03(10)
O(2)#3-Na(2)-Na(2)#3	42,97(10)
O(2)#5-Na(2)-Na(2)#	42,45(10)
O(2)-Na(2)-Na(2)#3	137,55(10)
O(3)#5-Na(2)-Na(2)#4	81,07(14)
O(3)-Na(2)-Na(2)#4	98,93(14)
O(2)#6-Na(2)-Na(2)#4	42,97(10)
O(2)#3-Na(2)-Na(2)#4	137,02(10)
O(2)#5-Na(2)-Na(2)#4	137,56(10)
O(2)-Na(2)-Na(2)#4	42,45(10)
Na(2)#3-Na(2)-Na(2)#4	180,0
O(3)#5-Na(2)-H(3A)	158,6(17)
O(3)-Na(2)-H(3A)	21,4(17)
O(2)#6-Na(2)-H(3A)	79,2(18)
O(2)#3-Na(2)-H(3A)	100,8(18)
O(2)#5-Na(2)-H(3A)	64,3(18)
O(2)-Na(2)-H(3A)	115,7(18)
Na(2)#3-Na(2)-H(3A)	80,3(18)
Na(2)#4-Na(2)-H(3A)	99,7(18)
C(1)-O(1)-Na(1)	123,5(4)
C(1)-O(2)-Na(2)#4	130,2(4)
C(1)-O(2)-Na(2)	122,4(4)
Na(2)#4-O(2)-Na(2)	94,58(14)
Na(2)-O(3)-H(3A)	95(4)
Na(2)-O(3)-H(3B)	125(7)
H(3A)-O(3)-H(3B)	99(8)
C(2)-N(1)-C(3)	120,2(5)
C(2)-N(1)-Na(1)	110,2(4)
C(3)-N(1)-Na(1)	124,6(4)
C(2)-N(1)-Na(1)#4	112,2(4)
C(3)-N(1)-Na(1)#4	97,6(4)
Na(1)-N(1)-Na(1)#4	82,51(13)
C(3)-N(2)-H(2A)	114(4)
C(3)-N(2)-H(2B)	118(4)
H(2A)-N(2)-H(2B)	123(6)
O(2)-C(1)-O(1)	125,1(6)
O(2)-C(1)-C(2)	118,0(5)
O(1)-C(1)-C(2)	116,9(5)
N(1)-C(2)-C(3)#7	120,4(6)
N(1)-C(2)-C(1)	116,9(5)
C(3)#7-C(2)-C(1)	122,8(5)
N(1)-C(3)-N(2)	116,7(5)
N(1)-C(3)-C(2)#7	119,4(5)

N(2)-C(3)-C(2)#7

123,8(6)

Transformaciones de simetría usadas para generar átomos equivalentes:

#1 -x, y, -z - 1/2 #2 -x, y - 1, z - 1/2 #3 x, y - 1, z #4 x, y + 1, z #5 -x + 1/2, -y + 1/2, -z #6 -x + 1/2, -y + 3/2, -z #7 -x, -y + 2, -z

Tabla 4R. Parámetros de desplazamiento anisotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para dm16105. El exponente del factor de desplazamiento anisotrópico toma la forma:  $-2\pi^2[h^2 a^{*2}U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$ 

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
Na(1)	23(2)	12(2)	19(2)	0	3(1)	0
Na(2)	19(2)	12(2)	24(2)	2(2)	5(2)	-1(2)
O(1)	21(2)	16(3)	17(2)	-3(2)	3(2)	1(2)
O(2)	20(3)	9(3)	22(2)	0(2)	2(2)	2(2)
O(3)	20(3)	25(3)	25(3)	-1(2)	7(2)	-2(2)
N(1)	17(3)	2(3)	22(3)	0(2)	4(2)	-1(2)
N(2)	20(3)	13(4)	19(3)	-4(3)	4(3)	3(3)
C(1)	16(4)	2(4)	22(4)	5(3)	3(3)	-2(3)
C(2)	19(3)	3(3)	20(2)	5(2)	1(2)	-1(2)
C(3)	19(3)	3(3)	20(2)	5(2)	1(2)	-1(2)

5 Tabla 5R. Coordenadas de hidrógeno ( $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamiento isotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para dm16105.

	x	y	z	U (equiv.)
H(3A)	3150(40)	1200(200)	1860(50)	40(20)
H(3B)	2660(50)	3100(300)	2230(70)	80(40)
H(2A)	-1120(30)	8900(170)	-1960(40)	14(17)
H(2B)	-1510(20)	10860(180)	-1240(40)	10(16)

Tabla 6R. Ángulos de torsión [ $^\circ$ ] para dm16105.

O(1)#1-Na(1)-O(1)-C(1)	72,9(5)
N(1)-Na(1)-O(1)-C(1)	20,0(5)
N(1)#1-Na(1)-O(1)-C(1)	119,8(5)
N(1)#2-Na(1)-O(1)-C(1)	-156,9(5)
N(1)#3-Na(1)-O(1)-C(1)	-62,9(5)
Na(1)#3-Na(1)-O(1)-C(1)	-107,1(5)
Na(1)#4-Na(1)-O(1)-C(1)	72,9(5)
O(3)#5-Na(2)-O(2)-C(1)	56,5(4)
O(3)-Na(2)-O(2)-C(1)	-123,5(4)
O(2)#6-Na(2)-O(2)-C(1)	144,8(5)
O(2)#3-Na(2)-O(2)-C(1)	-35,2(5)
O(2)#5-Na(2)-O(2)-C(1)	8(7)
Na(2)#3-Na(2)-O(2)-C(1)	-35,2(5)
Na(2)#4-Na(2)-O(2)-C(1)	144,8(5)
O(3)#5-Na(2)-O(2)-Na(2)#4	-88,32(16)
O(3)-Na(2)-O(2)-Na(2)#4	91,68(16)
O(2)#6-Na(2)-O(2)-Na	0,0
O(2)#3-Na(2)-O(2)-Na(2)#4	180,0
O(2)#5-Na(2)-O(2)-Na(2)#4	-137(6)
Na(2)#3-Na(2)-O(2)-Na(2)#	180,0
O(1)-Na(1)-N(1)-C(2)	-21,7(4)
O(1)#1-Na(1)-N(1)-C(2)	-176,9(4)
N(1)#1-Na(1)-N(1)-C(2)	-110,9(4)
N(1)#2-Na(1)-N(1)-C(2)	69,1(4)
N(1)#3-Na(1)-N(1)-C(2)	69,1(4)
Na(1)#3-Na(1)-N(1)-C(2)	69,1(4)
Na(1)#4-Na(1)-N(1)-C(2)	-110,9(4)
O(1)-Na(1)-N(1)-C(3)	-176,7(5)
O(1)#1-Na(1)-N(1)-C(3)	28,1(5)
N(1)#1-Na(1)-N(1)-C(3)	94,1(5)
N(1)#2-Na(1)-N(1)-C(3)	-85,9(5)
N(1)#3-Na(1)-N(1)-C(3)	-85,9(5)
Na(1)#3-Na(1)-N(1)-C(3)	-85,9(5)
Na(1)#4-Na(1)-N(1)-C(3)	94,1(5)
O(1)-Na(1)-N(1)-Na(1)#4	89,24(16)
O(1)#1-Na(1)-N(1)-Na(1)#4	-65,95(15)
N(1)#1-Na(1)-N(1)-Na(1)#4	0,002(1)
N(1)#2-Na(1)-N(1)-Na(1)#4	179,998(11)

N(1)#3-Na(1)-N(1)-Na(1)#4	180,0
Na(1)#3-Na(1)-N(1)-Na(1)#4	180,0
Na(2)#4-O(2)-C(1)-O(1)	89,2(7)
Na(2)-O(2)-C(1)-O(1)	-42,1(8)
Na(2)#4-O(2)-C(1)-C(2)	-91,4(6)
Na(2)-O(2)-C(1)-C(2)	137,3(5)
Na(1)-O(1)-C(1)-O(2)	164,0(5)
Na(1)-O(1)-C(1)-C(2)	-15,3(8)
C(3)-N(1)-C(2)-C(3)#7	-1,2(10)
Na(1)-N(1)-C(2)-C(3)#7	-157,5(5)
Na(1)#4-N(1)-C(2)-C(3)#7	112,5(5)
C(3)-N(1)-C(2)-C(1)	179,8(5)
Na(1)-N(1)-C(2)-C(1)	23,5(7)
Na(1)#4-N(1)-C(2)-C(1)	-66,5(6)
O(2)-C(1)-C(2)-N(1)	172,0(5)
O(1)-C(1)-C(2)-N(1)	-8,6(9)
O(2)-C(1)-C(2)-C(3)#7	-7,0(9)
O(1)-C(1)-C(2)-C(3)#7	172,4(6)
C(2)-N(1)-C(3)-N(2)	177,4(5)
Na(1)-N(1)-C(3)-N(2)	-30,0(8)
Na(1)#4-N(1)-C(3)-N(2)	56,1(6)
C(2)-N(1)-C(3)-C(2)#7	1,2(10)
Na(1)-N(1)-C(3)-C(2)#7	153,9(4)
Na(1)#4-N(1)-C(3)-C(2)#7	-120,0(5)

Transformaciones de simetría usadas para generar átomos equivalentes:

#1 -x, y, -z - 1/2 #2 -x, y - 1, -z - 1/2 #3 x, y - 1, z #4 x, y + 1, z #5 -x + 1/2, -y + 1/2, -z #6 -x + 1/2, -y + 3/2, -z #7 -x - y + 2, -z

Se hace referencia a diversas publicaciones a lo largo de esta divulgación mediante numerales Arábigos entre paréntesis. A continuación se enumera una cita completa correspondiente a cada referencia. Las divulgaciones de estas publicaciones se incorporan en este documento por referencia en su totalidad.

5

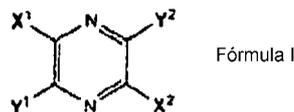
## Bibliografía

1. Nally, J.V. Acute renal failure in hospitalized patients. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2002, 69(7), 569-574.
- 10 2. C.A. Rabito, L.S.T. Fang, and A.C. Waltman. Renal function in patients at risk with contrast material-induced acute renal failure: Noninvasive real-time monitoring. *Radiology* 1993, 186, 851-854.
3. N.L. Tilney y J.M. Lazarus. Acute renal failure in surgical patients: Causes, clinical patterns, and care. *Surgical Clinics of North America* 1983, 63, 357-377.
- 15 4. B.E. VanZee, W.E. Hoy y J.R. Jaenike. Renal injury associated with intravenous pyelography in non-diabetic and diabetic patients. *Annals of Internal Medicine* 1978, 89, 51-54.
5. S. Lundqvist, G. Edbom, S. Groth, U. Stendahl y S.-O. Hietala. Iohexol clearance for renal function measurement in gynecologic cancer patients. *Acta Radiologica* 1996, 37, 582-586.
- 20 6. P. Guesry, L. Kaufman, S. Orloff, J.A. Nelson, S. Swann y M. Holliday. Measurement of glomerular filtration rate by fluorescent excitation of non-radioactive meglumina iohalamate. *Clinical Nephrology* 1975, 3, 134-138).
- 25 7. C.C. Baker *et al.* Epidemiology of Trauma Deaths. *American Journal of Surgery* 1980, 144-150.
8. R.G. Lobenhoffer *et al.* Treatment Results of Patients with Multiple Trauma: An Analysis of 3406 Cases Treated Between 1972 and 1991 at a German Level I Trauma Center. *Journal of Trauma* 1995, 38, 70-77.
- 30 9. J. Coalson, Pathology of Sepsis, Septic Shock, and Multiple Organ Failure. In *New Horizons: Multiple Organ Failure*, D.J. Bihari and F.B. Cerra, (Eds). Society of Critical Care Medicine, Fullerton, CA, 1986, pp. 27-59,
10. F.B. Cerra, Multiple Organ Failure Syndrome. In *New Horizons: Multiple Organ Failure*, D.J. Bihari and F.B. Cerra, (Eds). Society of Critical Care Medicine, Fullerton, CA, 1989, págs. 1-24,
- 35 11. R. Muller-Suur y C. Muller-Suur. Glomerular filtration and tubular secretion of MAG3 in rat kidney. *Journal of Nuclear Medicine* 1989, 30, 1986-1991).

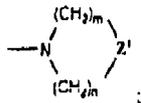
12. P.D. Dollan, E.L. Alpen, and G.B. Theil. A clinical appraisal of the plasma concentration and endogenous clearance of creatinine. *American Journal of Medicine* 1962, 32, 65-79.
- 5 13. J.B. Henry (Ed). *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, 17ª Edición, W.B. Saunders, Filadelfia, PA, 1984.
- 10 14. F. Roch-Ramel, K. Besseghir y H. Murer. Renal excretion and tubular transport of organic anions and cations. In *Handbook of Physiology, Sección 8, Neurological Physiology, Vol. II*, E.E. Windhager, Editor, págs. 2189-2262, Oxford University Press: Nueva York, 1992.
- 15 15. D.L. Nosco y J.A. Beaty-Nosco. Chemistry of technetium radiopharmaceuticals 1: Chemistry behind the development of technetium-99m compounds to determine kidney function. *Coordination Chemistry Reviews* 1999, 184, 91-123.
- 20 16. P.L. Choyke, H.A. Austin y J.A. Frank. Hidrated clearance of gadolinium-DTPA as a measurement of glomerular filtration rate. *Kidney International* 1992, 41, 1595-1598.
- 25 17. N. Lewis, R. Kerr y C. Van Buren. Comparative evaluation of urographic contrast media, inulin, and 99mTc-DTPA clearance methods for determination of glomerular filtration rate in clinical transplantation. *Transplantation* 1989, 48, 790-796).
- 30 18. W.N. Tauxe. Tubular Function. In *Nuclear Medicine in Clinical Urology and Nephrology*, W.N. Tauxe and E.V. Dubovsky, Editors, págs. 77-105, Appleton Century Crofts: East Norwalk, 1985.
- 35 19. A.R. Fritzberg *et al.* Mercaptoacetilglicylglyclicina. *Journal of Nuclear Medicine* 1986, 27, 111-120.
- 40 20. G. Ekanoyan y N.W. Levin. In *Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification (KIDQI)*. National Kidney Foundation: Washington, D.C. 2002, págs. 1-22.
- 45 21. Ozaki, H. *et al.* Sensitization of europium (III) luminescence by DTPA derivatives. *Chemistry Letters* 2000, 312-313.
- 50 22. Rabito, C. Fluorescent agents for real-time measurement of organ function. *Patente de Estados Unidos* 2002; 6.440.389.
- 55 23. R. Rajagopalan, R. *et al.* Polyionic fluorescent bioconjugates as composition agents for continuous monitoring of renal function. In *Molecular Imaging: Reporters, Dyes, Markers, and Instrumentation*, A. Priezzhev, T. Asakura y J.D. Briers, Editors, *Proceedings of SPIE*, 2000, 3924.
- 60 24. Dorshow, R.B. *et al.* Noninvasive renal function assessment by fluorescence detection. In *Biomedical Optical Spectroscopy and Diagnostics, Trends in Optics and Photonics Series 22*, E.M Sevick-Muraca, J.A. Izatt, and M.N. Ediger, Editors, págs. 54-56, *Optical Society of America*, Washington D.C., 1998.
- 65 25. Shirai, K. *et al.* Synthesis and fluorescent properties of 2,5-diamino-3,6-dicianopirazina dyes. *Dyes and Pigments* 1998, 39(1), 49-68.
26. Kim, J.H. *et al.* Self-assembling of aminopirazina fluorescent dyes and their solid state spectra. *Dyes and Pigments* 1998, 39(4), 341-357.
27. Barlin, G.B. The pirazinas. In *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*. A. Weissberger y E.C. Taylor, Eds. John Wiley & Sons, Nueva York: 1982.
28. Donald, D.S. Synthesis de 3,5-diaminopirazinoic acid from 3,5-diamino-2,6-dicianopirazinaand intermediates. *Patente de Estados Unidos* 1976; 3.948.895.
29. Donald, D.S. Diaminosubstituted dicianopyrzines and process. *Patente de Estados Unidos* 1974; 3.814.757.
30. Mulleretal. Eds, *Medical Optical Tomography*, SPIE Volumen IS 11, 1993.
31. R.B. Dorshow *et al.* Non-Invasive Fluorescence Detection of Hepatic and Renal Function, *Bull. Am. Phys. Soc.* 1997, 42, 681.
32. R.B. Dorshow *etal.* Monitoring Physiological Function by Detection of Exogenous Fluorescent Contrast Agents. In *Optical Diagnostics of Biological Fluids IV*, A. Priezzhev y T. Asakura, Editors, *Proceedings of SPIE* 1999, 3599, 2-8).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula en la que:

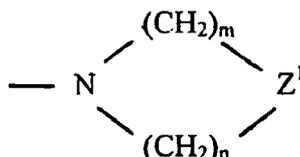


- 5 cada uno de  $X^1$  y  $X^2$  es independientemente  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^1$ ,  $-\text{CONR}^2\text{R}^3$ ,  $-\text{COR}^4$ ,  $-\text{SOR}^5$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^6$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^7$  y  $\text{PO}_1\text{R}^8\text{R}^9$ ; cada uno de  $Y^1$  e  $Y^2$  es independientemente  $-\text{OR}^{10}$ ,  $-\text{SR}^{11}$ ,  $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{COR}^{15}$  o



- $Z^1$  se selecciona entre un enlace directo,  $-\text{CR}^{16}\text{R}^{17}$ ,  $-\text{O}$ ,  $-\text{NR}^{18}$ ,  $-\text{NCOR}^{19}$ ,  $-\text{S}$ ,  $-\text{SO}$  o  $-\text{SO}_2$ ;
- 10 cada uno de  $\text{R}^1$  a  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{11}$  a  $\text{R}^{14}$  y  $\text{R}^{16}$  a  $\text{R}^{19}$  se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo polihidroxilado C3-C6,  $-\text{((CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2\text{-O)}_a\text{-R}^{40}$ , alquilo C1-C10, arilo C5-C10, heteroarilo C5-C10,  $-(\text{CH}_2)_a\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{SO}_3^-$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{OSO}_3\text{H}$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{OSO}_3^-$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{NHSO}_3\text{H}$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{NHSO}_3^-$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_3\text{H}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_3\text{H}^-$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_3^-$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{OPO}_3\text{H}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{OPO}_3\text{H}^-$  o  $-(\text{CH}_2)_a\text{OPO}_3^-$ ;
- 15  $\text{R}^{10}$  se selecciona entre alquilo polihidroxilado C3-C6,  $-\text{((CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2\text{-O)}_a\text{-R}^{40}$ , alquilo C1-C10, arilo C5-C10, heteroarilo C5-C10,  $-(\text{CH}_2)_a\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{SO}_3^-$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{OSO}_3\text{H}$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{OSO}_3^-$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{NHSO}_3\text{H}$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{NHSO}_3^-$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_3\text{H}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_3\text{H}^-$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_3^-$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{OPO}_3\text{H}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{OPO}_3\text{H}^-$  o  $-(\text{CH}_2)_a\text{OPO}_3^-$ ;
- 20  $\text{R}^{15}$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo polihidroxilado C3-C6,  $-\text{((CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2\text{-O)}_3\text{-R}^{40}$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{SO}_3^-$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{OSO}_3\text{H}$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{OSO}_3^-$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{NHSO}_3\text{H}$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{NHSO}_3^-$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_3\text{H}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_3\text{H}^-$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_3^-$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{OPO}_3\text{H}^-$  y  $-(\text{CH}_2)_a\text{OPO}_3^-$ ;
- 25  $\text{R}^{40}$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo C1-C10, arilo C5-C10, heteroarilo C5-C10,  $-(\text{CH}_2)_a\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{SO}_3^-$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{OSO}_3\text{H}$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{OSO}_3^-$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{NHSO}_3\text{H}$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{NHSO}_3^-$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_3\text{H}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_3\text{H}^-$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_3^-$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{OPO}_3\text{H}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{OPO}_3\text{H}^-$  y  $-(\text{CH}_2)_a\text{OPO}_3^-$ ;
- $t$ ,  $a$ ,  $m$  y  $n$  varían de 1 a 6;
- con la condición de que si:

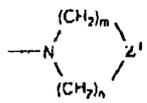
- 25 cada uno de  $X^1$  y  $X^2$  es independientemente  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^1$  o  $-\text{CONR}^2\text{R}^3$ ;



- 30 cada uno de  $Y^1$  e  $Y^2$  es independientemente  $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$  o; y  $Z^1$  es un enlace directo, entonces: cada uno de  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^{12}$  y  $\text{R}^{13}$  no sea independientemente hidrógeno, alquilo C1-C10 o arilo C1-C10; y  $m$ ,  $n$ ,  $N$  y  $Z^1$  no formen juntos un anillo de 5 ó 6 miembros.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

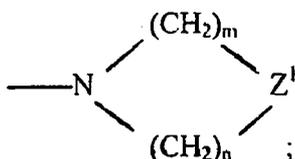
- 35 cada uno de  $X^1$  y  $X^2$  se selecciona independientemente entre  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^1$  o  $-\text{CONR}^2\text{R}^3$ ; cada uno de  $Y^1$  e  $Y^2$  es independientemente  $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$  o



- 40 cada uno de  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^{12}$  y  $\text{R}^{13}$  es independientemente hidrógeno, alquilo polihidroxilado C3-C6,  $-\text{((CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2\text{-O)}_2\text{-R}^{40}$ , heteroarilo C5-C10,  $-(\text{CH}_2)_a\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{SO}_3\text{H}$  y  $-(\text{CH}_2)_a\text{SO}_3^-$ ; cada uno de  $\text{R}^{16}$  a  $\text{R}^{19}$  es independientemente hidrógeno, alquilo polihidroxilado C3-C6,  $-\text{((CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2\text{-O)}_a\text{-R}^{40}$ , alquilo C1-C10, arilo C5-C10, heteroarilo C5 a C10,  $(\text{CH}_2)_a\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-(\text{CH}_2)_a\text{SO}_3\text{H}$  y  $-(\text{CH}_2)_a\text{SO}_3^-$ ;  $m$  es 1 ó 2; y  $n$  es 1.

45 3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que:

- cada uno de  $X^1$  y  $X^2$  es  $-\text{CN}$ ;
- cada uno de  $Y^1$  e  $Y^2$  se selecciona independientemente entre  $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$  y



$Z^1$  se selecciona entre un enlace directo, -O-,  $-NR^{18}$ -,  $-NCOR^{19}$ -, -S-, -SO- o  $-SO_2$ -;

cada uno de  $R^{12}$  y  $R^{13}$  se selecciona independientemente entre alquilo polihidroxilado C3-C6,  $-((CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O)_a-$ ,  $R^{40}$ ,  $-(CH_2)_aOH$ ,  $(CH_2)_aCO_2H$ ,  $-(CH_2)_aSO_3H$  o  $-(CH_2)_aSO_3^-$ ;

5 cada uno de  $R^{18}$  y  $R^{19}$  se selecciona independientemente entre hidrógeno,  $-((CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O)_a-R^{40}$ , alquilo C1-C10,  $-(CH_2)_aOH$ ,  $-(CH_2)_aCO_2H$ ,  $-(CH_2)_aSO_3H$  o  $-(CH_2)_aSO_3^-$ ;

m es 1 ó 2; y

n es 1.

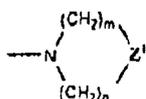
10 4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que:

cada uno de  $Y^1$  e  $Y^2$  es  $-NR^{12}R^{13}$ , y

cada uno de  $R^{12}$  y  $R^{13}$  es  $-(CH_2)_aCO_2H$ .

15 5. El compuesto de la reivindicación 3, en el que:

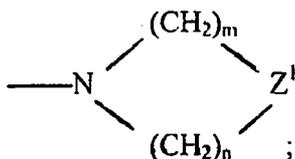
cada uno de  $Y^1$  e  $Y^2$  es



20 6. Los compuestos de la reivindicación 2, en los que:

cada uno de  $X^1$  y  $X^2$  es  $-CO_2R^1$ ;

cada uno de  $Y^1$  e  $Y^2$  se selecciona independientemente entre  $-NR^{12}R^{13}$  y



25  $Z^1$  se selecciona entre un enlace directo, -O-,  $-NR^{18}$ -,  $-NCOR^{19}$ -, -S-, -SO- o  $-SO_3$ -;

$R^1$  es hidrógeno;

cada uno de  $R^{12}$  y  $R^{13}$  se selecciona independientemente entre alquilo polihidroxilado C3-C6,  $-((CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O)_a-$ ,  $R^{40}$ ,  $-(CH_2)_aOH$ ,  $-(CH_2)_aCO_2H$ ,  $-(CH_2)_aSO_3H$  y  $-(CH_2)_aSO_3^-$ ; y

30 cada uno de  $R^{18}$  y  $R^{19}$  se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo polihidroxilado C3-C6,  $-((CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O)_a-R^{40}$ , alquilo C1-C10,  $-(CH_2)_aOH$ ,  $-(CH_2)_aCO_2H$ ,  $-(CH_2)_aSO_3H$  o  $-(CH_2)_aSO_3^-$ .

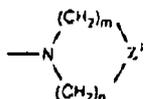
7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que

cada uno de  $Y^1$  e  $Y^2$  es  $-NR^{12}R^{13}$ ; y

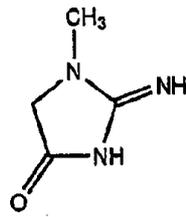
35 cada uno de  $R^{12}$  y  $R^{13}$  es  $-(CH_2)_aCO_2H$ .

8. El compuesto de la reivindicación 6, en el que

cada uno de  $Y^1$  e  $Y^2$  es

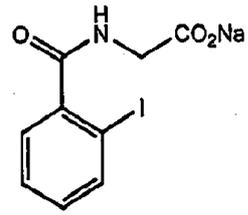


40



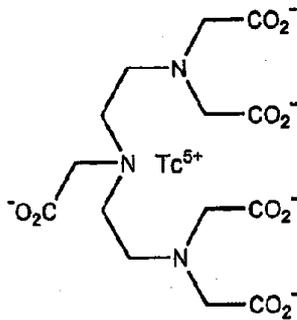
**Creatinina (1)**

PM: 113



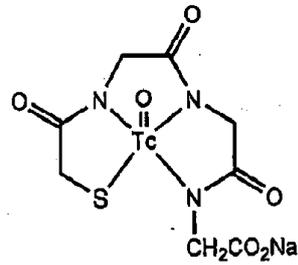
**o-yodohipurato (2)**

PM: 327



**<sup>99m</sup>Tc-DTPA (3)**

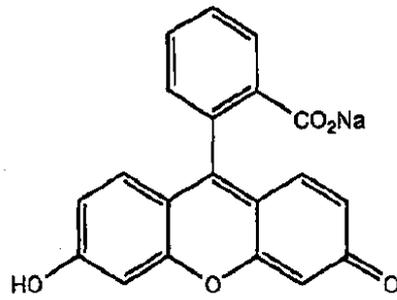
PM: 487



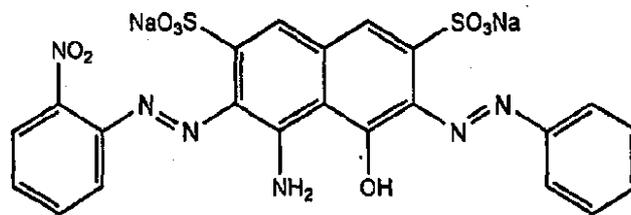
**<sup>99m</sup>Tc-MAG3 (4)**

PM: 364

**Fig. 1**

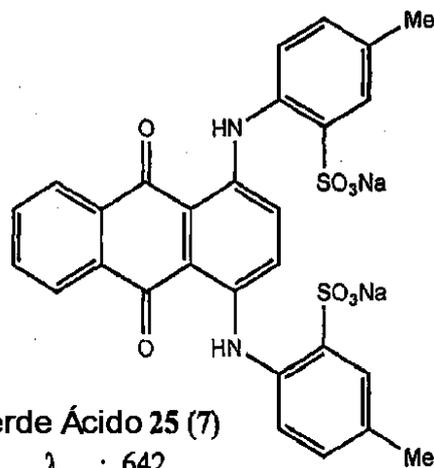


Fluoresceína (5)  $\lambda_{\text{máx}}$ : 496

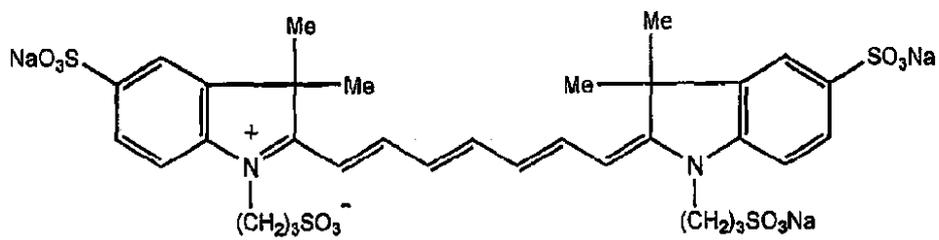


Azul Ácido 29 (6)  $\lambda_{\text{máx}}$ : 602

Fig. 2



Verde Ácido 25 (7)  
 $\lambda_{\text{máx}}$ : 642



Tetrasulfonato de Cianina (8)  $\lambda_{\text{máx}}$ : 670

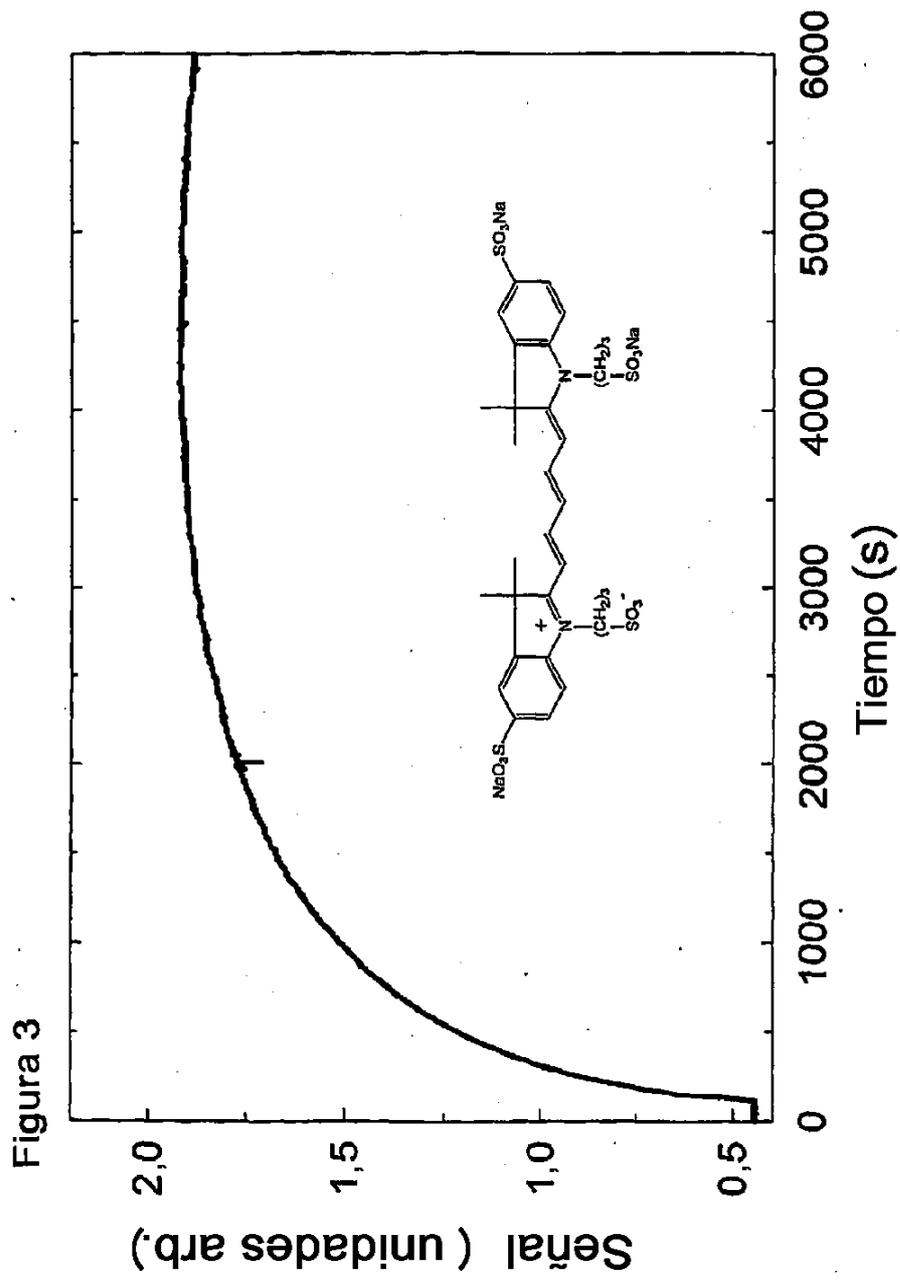


Fig. 4

