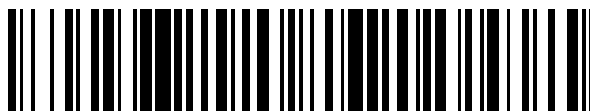


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 456 042**

51 Int. Cl.:

C07D 241/26 (2006.01)

A61K 49/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.06.2007** **E 07809706 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.03.2014** **EP 2029554**

54 Título: **Derivados de pirazina y usos de los mismos en la monitorización renal**

30 Prioridad:

22.06.2006 US 815712 P

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

21.04.2014

73 Titular/es:

MEDIBEACON, LLC (100.0%)
4041 Forest Park Avenue, Suite 250
St. Louis, MO 63108, US

72 Inventor/es:

NEUMANN, WILLIAM L.;
RAJAGOPALAN, RAGHAVAN y
DORSHOW, RICHARD B.

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 456 042 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 y usos de los mismos en la monitorización renal

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a derivados de pirazina capaces de absorber y emanar energía espectral en el espectro visible y/o infrarrojo cercano. Además, la presente invención se refiere a métodos de usar agentes exógenos no radioactivos, tales como los derivados de pirazina previamente mencionados, en procedimientos médicos (por ej., la monitorización de la función renal).

Antecedentes

10 Como una nota preliminar, a lo largo de esta descripción se hace referencia a varias publicaciones mediante números arábigos entre corchetes. Tras la descripción detallada se listan las citas correspondientes a cada número de referencia.

15 El fallo renal agudo (ARF) es una enfermedad común en pacientes admitidos en hospitales a cirugía médica general. Aproximadamente, la mitad de los pacientes que mueren por ARF y los supervivientes se enfrentan a un notable aumento de la morbilidad y de la hospitalización prolongada [1]. En general, se cree que el diagnóstico temprano es importante, porque con frecuencia el fallo renal es asintomático y típicamente requiere un cuidadoso seguimiento en la sangre de los marcadores de la función renal. La monitorización dinámica de las funciones renales de pacientes es deseable con el fin de minimizar el riesgo de fallo renal agudo producido por varias afecciones clínicas, fisiológicas y patológicas [2-6]. Tal monitorización dinámica tiende a ser particularmente importante en el caso de pacientes críticamente enfermos o lesionados, porque un gran porcentaje de estos pacientes tienden a enfrentarse al riesgo de fallo orgánico múltiple (MOF) finalizando potencialmente en muerte [7, 8]. MOF es un fallo secuencial de los pulmones, el hígado y los riñones y es incitado por una o más de lesión aguda del pulmón (ALI), síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (ARDS), hipermetabolismo, hipotensión, foco inflamatorio persistente y síndrome séptico. Las características histológicas comunes de la hipotensión y la conmoción que desembocan en MOF incluyen en general la necrosis tisular, la congestión vascular, el edema intersticial y celular, hemorragia y microtrombos. En general, estos cambios afectan a los pulmones, el hígado, los riñones, el intestino, las glándulas adrenales, el cerebro y el páncreas en orden descendente de frecuencia [9]. La transición desde las etapas tempranas del trauma al MOF clínico corresponde en general con un grado particular del fallo renal y hepático así como con un cambio en el riesgo de mortalidad de aproximadamente 30% a aproximadamente 50% [10].

30 Tradicionalmente, la función renal de un paciente se ha determinado usando medidas brutas de la producción de orina y de las concentraciones de creatinina en el plasma del paciente [11-13]. Estos valores son frecuentemente engañosos porque tales valores son afectados por la edad, el estado de hidratación, la perfusión renal, la masa muscular, la ingesta dietética, y muchas otras variables clínicas y antropométricas. Además, puede ser difícil de correlacionar un único valor obtenido varias horas después del muestreo con otros sucesos fisiológicos tales como la presión sanguínea, el gasto cardíaco, el estado de hidratación y otros sucesos clínicos específicos (por ej., hemorragia, bacteremia, parámetros de ventilación y otros).

40 Con respecto a los procedimientos de monitorización renal convencional, puede hacerse una aproximación de la tasa de filtrado glomerular (GFR) del paciente vía un procedimiento de recogida de la orina durante 24 horas que (como el nombre sugiere) requiere típicamente aproximadamente 24 horas para la recogida de la orina, varias horas más para el análisis y una técnica meticulosa de recogida junto a la cama. Desafortunadamente, la indeseable tardanza y la duración significativa de este procedimiento convencional puede reducir la probabilidad de tratar efectivamente al paciente y/o salvar los riñones. Como inconveniente adicional a este tipo de procedimiento, la obtención de datos repetidos tiende a ser tan incómoda como la obtención de los datos originalmente adquiridos.

45 Ocasionalmente, los cambios en la creatinina del suero de un paciente tienen que ajustarse sobre la base de los valores de las medidas tales como los electrolitos urinarios y la osmolalidad urinaria del paciente así como cálculos derivados tales como el "índice de fallo renal" y/o la "excreción fraccional de sodio". Tales ajustes de la creatinina del suero tienden indeseablemente a requerir la recogida contemporánea de muestras adicionales de suero y orina y, después de algún retraso, cálculos adicionales. Frecuentemente, la dosificación de la medicación se ajusta para la función renal y por tanto puede ser igualmente tan inexacta, igualmente retrasada y tan difícil de reevaluar como los valores de las medidas y los cálculos en los que está basada la dosificación. Finalmente, las decisiones críticas en la población críticamente enferma son con frecuencia tan importantes en su sincronización como lo son en su precisión.

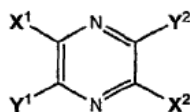
50 Se sabe que los riñones son en general capaces de excretar sustancias aniónicas hidrófilas [14]. La eliminación

renal típicamente se produce vía dos rutas; filtración glomerular y secreción tubular. La secreción tubular puede caracterizarse como un proceso de transporte activo y, por tanto, las sustancias que se eliminan vía esta ruta típicamente exhiben propiedades específicas con respecto a su tamaño, carga y lipofilia.

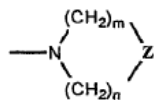
La mayor parte de las sustancias que pasan a través de los riñones son filtradas por medio del glomérulo (un pequeño grupo de capilares entrelazados en el cuerpo de Malpighi del riñón). Ejemplos de sustancias exógenas capaces de eliminarse por el riñón vía filtración glomerular (de aquí en adelante denominados "agentes GFR") se muestran en la Fig. 1, e incluyen la creatinina (1), o-yodohipurano (2) y ^{99m}Tc -DTPA (3) [15-17]. Ejemplos de sustancias exógenas que son capaces de experimentar eliminación renal vía secreción tubular incluyen ^{99m}Tc -MAG3 (4) y otras sustancias conocidas en la técnica [15, 18, 19]. ^{99m}Tc -MAG3 (4) es también ampliamente usada para evaluar la función renal por medio de gammagrafía así como por medio de la medida del flujo sanguíneo renal. Un inconveniente de las sustancias ilustradas en la Fig. 1, o-yodohipurano (2), ^{99m}Tc -DTPA (3) y ^{99m}Tc -MAG3 (4) es que incluyen radioisótopos para permitir que los mismos sean detectados. Incluso, si para monitorizar la función renal se usaran análogos no radioactivos (tales como, por ej., un análogo de o-yodohipurano (2)) u otras sustancias no radioactivas, tal monitorización típicamente requeriría el uso de radiación ultravioleta indeseable para excitar esas sustancias.

Sumario

En un aspecto, la presente invención se refiere a la transformación de colorantes fluorescentes lipófilos en moléculas hidrófilas. Un concepto de la presente invención se refiere a moléculas cuyas propiedades de limpieza son preferiblemente similares a las de la creatinina o el o-yodohipurano, y a volver a tales moléculas hidrófilas incorporando funcionalidades polares apropiadas tales como hidroxilo, carboxilo, sulfonato, fosfonato y similares en sus estructuras. Los colorantes derivados de pirazina de la invención pueden ser caracterizados por algunos como deseables para aplicaciones renales porque tienden a ser eliminados del cuerpo vía los riñones, demuestran absorción y emisión/fluorescencia en la región visible, y tienden a exhibir desplazamientos de Stokes significativos. Estas propiedades permiten flexibilidad tanto para sintonizar una molécula a una longitud de onda deseada como para introducir una variedad de sustituyentes para mejorar las propiedades de eliminación.



Fórmula I



Fórmula A

En un primer aspecto, la presente invención se dirige a derivados de pirazina de fórmula I. Con respecto a la fórmula I, X^1 y X^2 pueden caracterizarse como sustituyentes atrayentes de electrones y pueden independientemente escogerse del grupo que consiste en $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^1$, $-\text{CONR}^2\text{R}^3$, $-\text{COR}^4$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SOR}^5$, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{PO}_3\text{R}^8\text{R}^9$, $-\text{CO}(\text{AA})$ y $-\text{CONH}(\text{PS})$. En algunas realizaciones, al menos uno de X^1 y X^2 es $-\text{CONH}(\text{AA})$ o $-\text{CONH}(\text{PS})$. (AA) es una cadena polipeptídica que incluye uno o más α -aminoácidos naturales o no naturales unidos conjuntamente por enlaces peptídicos. (PS) es una cadena de polisacárido sulfatado o no sulfatado que incluye una o más unidades de monosacárido conectadas por uniones glicosídicas. Y^1 e Y^2 pueden caracterizarse, al menos en algunas realizaciones, como sustituyentes donantes de electrones y pueden independientemente escogerse del grupo que consiste en $-\text{OR}^{10}$, $-\text{SR}^{11}$, $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{COR}^{15}$, $-\text{P}(\text{R}^{16})_2$, $-\text{P}(\text{OR}^{17})_2$, y sustituyentes correspondientes a la fórmula A anterior. En algunas realizaciones, al menos uno de Y^1 e Y^2 es $-\text{P}(\text{R}^{16})_2$ o $-\text{P}(\text{OR}^{17})_2$. Z^1 puede ser un enlace simple, $-\text{CR}^{18}\text{R}^{19}$, $-\text{O}$, $-\text{NR}^{20}$, $-\text{NCOR}^{21}$, $-\text{S}$, $-\text{SO}$ y $-\text{SO}_2$. R^1 a R^{21} pueden ser cualquier sustituyente capaz de proporcionar y/o potenciar las propiedades biológicas y/o físico-químicas deseadas de los derivados de pirazina de fórmula I. Por ejemplo, para la evaluación de la función renal, cada uno de los grupos R de R^1 a R^{21} puede ser independientemente uno cualquiera de un átomo de hidrógeno, un grupo funcional aniónico (por ej., hidroxilo, carboxilo, sulfonilo, sulfonato y fosfonato). Como un ejemplo, en algunas realizaciones, R de R^1 a R^{21} pueden independientemente seleccionarse del grupo que consiste en $-\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{OR}^{43}$, $-\text{CH}_2(\text{CHOH})_a\text{R}^{44}$, $-\text{CH}_2(\text{CHOH})_a\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CHCO}_2\text{H})_a\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{NR}^{45}\text{R}^{46}$, $-\text{CH}[(\text{CH}_2)_b\text{NH}_2]_a\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}[(\text{CH}_2)_b\text{NH}_2]_a\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2(\text{CHNH}_2)_a\text{CH}_2\text{NR}^{47}\text{R}^{48}$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_c\text{R}^{49}$, $-(\text{CH}_2)_d\text{CO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_d\text{R}^{50}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{SO}_3\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{SO}_3^-$, $-(\text{CH}_2)_a\text{OSO}_3\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{OSO}_3^-$, $-(\text{CH}_2)_a\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{NH}_2\text{SO}_3^-$, $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_3\text{H}_2$, $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_3\text{H}^-$, $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_3^{2-}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{OPO}_3\text{H}_2$, $-(\text{CH}_2)_a\text{OPO}_3\text{H}^-$ y $-(\text{CH}_2)_a\text{OPO}_3$. En tales realizaciones, cada uno de R^{43} a R^{50} pueden ser independientemente $-\text{H}$ o $-\text{CH}_3$. a, b, c, d, m y n pueden ser cualquier número entero apropiado. Por ejemplo, en algunas realizaciones, a, b, y d pueden variar independientemente de 1 a 10, c puede variar de 1 a 100, y m y n pueden variar independientemente de 1 a 3.

Aún un tercer aspecto de la invención se dirige a composiciones farmacéuticamente aceptables, cada una de las cuales incluye uno o más derivados de pirazina descritos en la presente memoria. Incidentalmente, la frase "farmacéuticamente aceptables" se refiere en la presente memoria a sustancias que son, dentro del alcance del buen

juicio médico, adecuadas para usar en contacto con tejidos relevantes de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación y respuesta alérgica indebidas, y similares, y son adecuadas con una relación beneficio/riesgo razonable. Las composiciones de este tercer aspecto pueden incluir uno o más excipientes apropiados tales como, pero no limitados a, diluyentes, conservantes, solubilizantes, emulsionantes, compuestos auxiliares y/o vehículos adecuados. Un ejemplo de una composición de este tercer aspecto puede incluir uno o más derivados de pirazina de fórmula I.

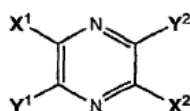
Aún un cuarto aspecto se dirige a métodos para determinar la función renal usando los derivados de pirazina descritos anteriormente con respecto a la fórmula I. En estos métodos se administra una cantidad efectiva de un derivado de pirazina al cuerpo de un paciente (por ej., un mamífero tal como un sujeto humano o animal). Incidentalmente, en la presente memoria una "cantidad efectiva" generalmente se refiere a una cantidad de un derivado de pirazina que es suficiente para permitir que se analice la depuración renal. El derivado de pirazina en el cuerpo del paciente es expuesto a al menos una de luz visible o del infrarrojo cercano. Debido a esta exposición del derivado de pirazina a la luz visible y/o del infrarrojo cercano, el derivado de pirazina emana energía espectral que puede detectarse mediante un equipo de detección apropiado. La energía espectral que emana del derivado de pirazina puede detectarse usando un mecanismo de detección apropiado tal como una sonda óptica invasiva o no invasiva. En la presente memoria, "que emana" o semejante se refiere a energía espectral que es emitida y/o fluoresce de un derivado de pirazina. La función renal puede determinarse sobre la base de la energía espectral que es detectada. Por ejemplo, puede determinarse la cantidad inicial de la cantidad de derivado de pirazina presente en el cuerpo de un paciente mediante una magnitud/intensidad de luz emanada del derivado de pirazina que es detectado (por ej., en la corriente sanguínea). Cuando el derivado de pirazina es eliminado del cuerpo, la magnitud/intensidad de luz detectada disminuye y puede correlacionarse con la tasa de depuración renal del paciente. Esta detección puede hacerse periódicamente o en tiempo sustancialmente real (proporcionando una monitorización sustancialmente continua de la función renal). Realmente, los métodos de la presente invención permiten que se determine la función/depuración renal vía la detección de uno o ambos de un cambio y una tasa de cambio de la magnitud detectada de energía espectral (índice de una cantidad del derivado de pirazina que no ha sido depurada) de la porción del derivado de pirazina que permanece en el cuerpo. Aunque este cuarto aspecto ha sido descrito con respecto al uso de un único derivado de pirazina de la invención, debe advertirse que algunas realizaciones de este cuarto aspecto incluyen el uso de composiciones de la invención que pueden incluir uno o más derivados de pirazina descritos en la presente memoria.

Breve descripción de las figuras

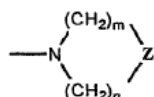
La Fig. 1 ilustra algunas estructuras de agentes renales convencionales.

La Fig. 2 ilustra un diagrama de bloques de un montaje para evaluar la función renal.

Descripción detallada de realizaciones específicas



Fórmula I



Fórmula A

Como se mencionó anteriormente, la presente invención derivados de pirazina de fórmula I. En una primera familia de realizaciones, X^1 y X^2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^1$, $-\text{CONR}^2\text{R}^3$, $-\text{COR}^4$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SOR}^5$, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{PO}_3\text{R}^8\text{R}^9$, $-\text{CO}(\text{AA})$ y $-\text{CONH}(\text{PS})$, donde al menos uno (por ej., uno de o ambos) de X^1 y X^2 es independientemente $-\text{CO}(\text{AA})$ o $-\text{CONH}(\text{PS})$. Por ejemplo, en un grupo de realizaciones, al menos uno de X^1 y X^2 es $-\text{CO}(\text{AA})$. En otro grupo de realizaciones, al menos uno de X^1 y X^2 es $-\text{CONH}(\text{PS})$. Con respecto a esta primera familia de realizaciones, Y^1 y Y^2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en $-\text{OR}^{10}$, $-\text{SR}^{11}$, $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{COR}^{15}$, $-\text{P}(\text{R}^{16})_2$, $-\text{P}(\text{OR}^{17})_2$, y sustituyentes correspondientes a la fórmula A anterior.

En algunas realizaciones de esta primera familia, X^1 y X^2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^1$, $-\text{CONR}^2\text{R}^3$, $-\text{CO}(\text{AA})$ y $-\text{CONH}(\text{PS})$, donde al menos uno de X^1 y X^2 es independientemente $-\text{CO}(\text{AA})$ o $-\text{CONH}(\text{PS})$. Y^1 y Y^2 de algunas realizaciones de la primera familia se seleccionan independientemente del grupo que consiste en $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ y sustituyentes correspondientes a la fórmula A anterior.

En una segunda familia de realizaciones, X^1 y X^2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^1$, $-\text{CONR}^2\text{R}^3$, $-\text{COR}^4$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SOR}^5$, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{PO}_3\text{R}^8\text{R}^9$, $-\text{CO}(\text{AA})$ y $-\text{CONH}(\text{PS})$. Además, Y^1 y Y^2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en $-\text{OR}^{10}$, $-\text{SR}^{11}$, $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{COR}^{15}$, $-\text{P}(\text{R}^{16})_2$, $-\text{P}(\text{OR}^{17})_2$, y sustituyentes correspondientes a la fórmula A anterior, donde al menos uno (por ej., uno de o ambos) de Y^1 y Y^2 es independientemente $-\text{P}(\text{R}^{16})_2$ o $-\text{P}(\text{OR}^{17})_2$. Por ejemplo, en un grupo de realizaciones, al menos uno de Y^1

e Y^2 es $-P(R^{16})_2$. En otro grupo de realizaciones, al menos uno de Y^1 e Y^2 es $-P(OR^{17})_2$.

En algunas realizaciones de esta segunda familia, X^1 y X^2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2R^1$, $-\text{CONR}^2R^3$, $-\text{CO}(\text{AA})$ y $-\text{CONH}(\text{PS})$. En algunas realizaciones de esta segunda familia, uno de Y^1 e Y^2 es $-P(R^{16})_2$ o $-P(OR^{17})_2$, y el otro de Y^1 e Y^2 es $-\text{NR}^{12}R^{13}$ o un sustituyente correspondiente a la fórmula A anterior.

Con respecto a las anteriormente descritas primera y segunda familia, Z^1 se selecciona del grupo que consiste en un enlace simple, $-\text{CR}^{18}R^{19}$, $-\text{O}$, $-\text{NR}^{20}$, $-\text{NCOR}^{21}$, $-\text{S}$, $-\text{SO}$ y $-\text{SO}_2$. En algunas realizaciones, Z^1 se selecciona del grupo que consiste en $-\text{O}$ y $-\text{NR}^{20}$.

R^1 a R^{21} de la primera y segunda familia se seleccionan independientemente del grupo que consiste en $-\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{OR}^{43}$, $-\text{CH}_2(\text{CHOH})_aR^{44}$, $-\text{CH}_2(\text{CHOH})_a\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CHCO}_2\text{H})_a\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{NR}^{45}R^{46}$, $-\text{CH}[(\text{CH}_2)_b\text{NH}_2]_a\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}[(\text{CH}_2)_b\text{NH}_2]_a\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2(\text{CHNH}_2)_a\text{CH}_2\text{NR}^{47}R^{48}$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_cR^{49}$, $-(\text{CH}_2)_d\text{CO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_dR^{50}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{SO}_3\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{SO}_3^-$, $-(\text{CH}_2)_a\text{OSO}_3\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{OSO}_3^-$, $-(\text{CH}_2)_a\text{NHSO}_3\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{NHSO}_3^-$, $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_3\text{H}_2$, $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_3\text{H}^-$, $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_3^{2-}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{OPO}_3\text{H}_2$, $-(\text{CH}_2)_a\text{OPO}_3\text{H}^-$ y $-(\text{CH}_2)_a\text{OPO}_3$. En tales realizaciones, R^{43} a R^{50} son independientemente $-\text{H}$ o $-\text{CH}_3$. En un grupo de realizaciones R^1 a R^{21} de la primera y segunda familia se seleccionan independientemente del grupo que consiste en $-\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{OR}^{43}$, $-\text{CH}_2(\text{CHOH})_aR^{44}$, $-\text{CH}_2(\text{CHOH})_a\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CHCO}_2\text{H})_a\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{NR}^{45}R^{46}$, $-\text{CH}[(\text{CH}_2)_b\text{NH}_2]_a\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}[(\text{CH}_2)_b\text{NH}_2]_a\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2(\text{CHNH}_2)_a\text{CH}_2\text{NR}^{47}R^{48}$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_cR^{49}$, $-(\text{CH}_2)_d\text{CO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_dR^{50}$. En otro grupo de realizaciones R^1 a R^{21} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en $-\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{OR}^{43}$, $-\text{CH}_2(\text{CHOH})_aR^{44}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{NR}^{45}R^{46}$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_cR^{49}$ y $-(\text{CH}_2)_d\text{CO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_dR^{50}$. En aún grupo de realizaciones, R^1 a R^{21} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en $-\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{OR}^{43}$, $-\text{CH}_2(\text{CHOH})_aR^{44}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{NR}^{45}R^{46}$ y $-(\text{CH}_2)_d\text{CO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_dR^{50}$.

Aún con respecto a estas primera y segunda familias, a , b , y d varían independientemente de 1 a 10, c varía de 1 a 100, y m y n varían independientemente de 1 a 3. En algunas realizaciones, cada uno de a , b , y d varía independientemente de 1 a 6. En algunas realizaciones, c varía de 1 a 20. En algunas realizaciones, m y n son independientemente 0 ó 1. En algunas realizaciones, m y n son cada uno 2.

(AA) es una cadena polipeptídica que incluye uno o más α -aminoácidos naturales o no naturales unidos conjuntamente por enlaces peptídicos. La cadena polipeptídica (AA) puede ser una cadena homopolipeptídica o una cadena heteropolipeptídica, y puede ser de cualquier longitud apropiada. Por ejemplo, en algunas realizaciones la cadena polipeptídica puede incluir 1 a 100 α -aminoácidos, 1 a 90 α -aminoácidos, 1 a 80 α -aminoácidos, 1 a 70 α -aminoácidos, 1 a 60 α -aminoácidos, 1 a 50 α -aminoácidos, 1 a 40 α -aminoácidos, 1 a 30 α -aminoácidos, 1 a 20 α -aminoácidos, o incluso 1 a 10 α -aminoácidos. En algunas realizaciones, los α -aminoácidos de la cadena polipeptídica (AA) se seleccionan del grupo que consiste en ácido aspártico, asparagina, arginina, histidina, lisina, ácido glutámico, glutamina, serina y homoserina. En algunas realizaciones, los α -aminoácidos de la cadena polipeptídica (AA) se seleccionan del grupo que consiste en ácido aspártico, ácido glutámico, serina y homoserina. En algunas realizaciones, la cadena polipeptídica (AA) se refiere a un único aminoácido (por ej., ácido aspártico o serina).

(PS) es una cadena de polisacárido sulfatada o no sulfatada que incluye una o más unidades de monosacárido conectadas por enlaces glicosídicos. La cadena de polisacárido (PS) puede ser de cualquier longitud apropiada. Por ejemplo, en algunas realizaciones la cadena de polisacárido puede incluir 1 a 100 unidades de monosacárido, 1 a 90 unidades de monosacárido, 1 a 80 unidades de monosacárido, 1 a 70 unidades de monosacárido, 1 a 60 unidades de monosacárido, 1 a 50 unidades de monosacárido, 1 a 40 unidades de monosacárido, 1 a 30 unidades de monosacárido, 1 a 20 unidades de monosacárido, o incluso 1 a 10 unidades de monosacárido. En algunas realizaciones, la cadena de polisacárido (PS) es una cadena de homopolisacárido que consiste en unidades de monosacárido pentosa o hexosa. En otras realizaciones, la cadena de polisacárido (PS) es una cadena de heteropolisacárido que consiste en una o ambas unidades de monosacárido pentosa y hexosa. En algunas realizaciones, las unidades de monosacárido de la cadena de polisacárido (PS) se seleccionan del grupo que consiste en glucosa, fructosa, manosa, xilosa y ribosa. En algunas realizaciones, la cadena de polisacárido (PS) se refiere a una única unidad de monosacárido (por ej., glucosa o fructosa).

La síntesis de derivados de pirazina ha sido en general previamente estudiada [27] y descrita [25, 26, 28, 29]. Más tarde, en los ejemplos 1 a 11 se describen procedimientos de preparación de algunos de los derivados de pirazina de la presente invención usando procedimientos similares a las anteriores referencias. Es de resaltar que la alquilación del grupo amino donante de electrones en ciano o carboxipirazinas tiene un profundo efecto sobre la transición electrónica del cromóforo pirazina porque la dialquilación del grupo amino en 2,5-diamino-3,5-dicianopirazina produce un gran desplazamiento batocrómico de aproximadamente 40-60 nm. Es también de resaltar que los derivados de pirrolidino y piperidio exhiben una diferencia sustancial en sus espectros UV porque los primeros exhiben un desplazamiento batocrómico de aproximadamente 34 nm. Estos resultados podrían explicarse

sobre la base de que el orbital molecular más alto ocupado (HOMO) de la aminopirazina alquilada está desestabilizado en comparación con el compuesto amino padre. Por lo tanto, sobre la base de la anterior premisa, se predice que los derivados de pirazina que contienen sustituyentes azacicloalquilo muy tensionados, los cuales no se describieron previamente, exhiben mayores desplazamientos batocrómicos en comparación a sus análogos cíclicos no tensionados.

Según la presente invención, un protocolo para evaluar la función fisiológica de células corporales incluye administrar una cantidad efectiva de un derivado de pirazina representado por la fórmula I o II en el cuerpo de un paciente. Una dosificación apropiada del derivado de pirazina que se administra al paciente es fácilmente determinable por un experto en la técnica y puede variar según el procedimiento clínico contemplado, que en general varía de aproximadamente 1 nanomolar a aproximadamente 100 micromolar. La administración del derivado de pirazina al paciente puede ocurrir en cualquiera de varias maneras apropiadas que incluyen, pero no se limitan a: (1) inyección o infusión intravenosa, intraperitoneal o subcutánea; (2) administración oral; (3) absorción transdérmica a través de la piel; e (4) inhalación.

Los derivados de pirazina de esta invención pueden administrarse como disoluciones en la mayor parte de los vehículos intravenosos farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica. Los vehículos farmacéuticamente aceptables que son bien conocidos por los expertos en la técnica incluyen, pero no se limitan a, disolución amortiguadora del pH de fosfatos 0,01-0,1 M o disolución salina al 0,8%. Adicionalmente, los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser disoluciones acuosas o no acuosas, suspensiones, emulsiones o combinaciones apropiadas de los mismos. Ejemplos de disolventes no acuosos son propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Ejemplos de vehículos acuosos son agua, disoluciones alcohólicas/acuosas, emulsiones o suspensiones, que incluyen medios salinos y tamponados. Vehículos parenterales ejemplo incluyen disolución de cloruro de sodio, dextrosa de Ringer, dextrosa y cloruro de sodio, disolución de Ringer lactato o aceites fijos. Vehículos ejemplo intravenosos incluyen reforzantes fluidos y nutrientes, reforzantes electrólitos tales como los basados en dextrosa de Ringer, y semejantes. También pueden estar presentes conservantes y otros aditivos tales como, por ejemplo, antimicrobianos, antioxidantes, agentes de intercalado, gases inertes y similares.

Los diluyentes, conservantes, solubilizantes, emulsionantes, compuestos auxiliares y/o vehículos adecuados también pueden ser excipientes adecuados. Tales composiciones son formulaciones líquidas o liofilizadas o de cualquier otro modo secadas, e incluyen diluyentes de contenido variado de tampones (por ej., Tris-HCl, acetato, fosfato), pH y fuerza iónica, aditivos tales como albúmina o gelatina para impedir la absorción a las superficies, detergentes (por ej., Tween 20, Tween 80, Pluronic F68, sales de ácidos biliares), agentes solubilizantes (por ej., glicerol, polietilenglicerol), antioxidantes (por ej., ácido ascórbico, metabisulfito de sodio), conservantes (por ej., timerosal, alcohol bencílico, parabenos), sustancias para aumentar el volumen o modificadores de la tonicidad (por ej., lactosa, manitol), complejación con iones metálicos, o incorporación del material en o sobre preparaciones en forma de partículas de compuestos poliméricos tales como poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), hidrogeles, etc., o sobre liposomas, microemulsiones, micelas, vesículas uni o multilamelares, fantasmas de eritrocitos o esferoplastos. Tales composiciones pueden probablemente influir en el estado físico, la solubilidad, la estabilidad, la tasa de liberación *in vivo* y/o en la tasa de depuración *in vivo*.

Aún con referencia al protocolo anteriormente mencionado, el derivado de pirazina es expuesto a luz visible y/o del infrarrojo cercano. Esta exposición del derivado de pirazina a la luz puede ocurrir en cualquier momento apropiado pero preferiblemente ocurre mientras el derivado de pirazina está localizado en el cuerpo. Debido a esta exposición del derivado de pirazina a la luz visible y/o del infrarrojo cercano, el derivado de pirazina emana energía espectral (por ej., luz visible y/o del infrarrojo cercano) que puede detectarse mediante un equipo de detección apropiado. La energía espectral emanada del derivado de pirazina tiende a exhibir un intervalo de longitudes de onda mayor que el intervalo de longitudes de onda absorbido por el derivado de pirazina. Por ejemplo, si una realización del derivado de pirazina absorbe luz de aproximadamente 700 nm, el derivado de pirazina puede emitir luz de aproximadamente 745 nm.

La detección del derivado de pirazina (o más particularmente, de la luz que emana del mismo) puede conseguirse a través de procedimientos fluorescencia óptica, absorbancia o difusión de luz conocidos en la técnica. En una realización, esta detección de la energía espectral emanada puede caracterizarse como una recogida de la energía espectral emanada y una generación de señal eléctrica indicativa de la energía espectral recogida. El o los mecanismos utilizados para detectar la energía espectral del derivado de pirazina que está presente en el cuerpo pueden diseñarse para que sólo detecten longitudes de onda (o intervalos de longitudes de onda) seleccionadas y/o pueden incluir uno o más filtros espectrales apropiados. Para exponer al derivado de pirazina a la luz y/o para detectar la luz que emana del mismo [30] pueden utilizarse varios catéteres, endoscopios, clips para las orejas, vendas de mano, vendas de cabeza, serpentines superficiales, sondas de dedos y similares. Esta detección de la

energía espectral puede conseguirse intermitentemente en uno o más tiempos o puede ser sustancialmente continua.

La función renal del paciente puede determinarse sobre la base de la energía espectral detectada. Esto puede conseguirse usando datos indicativos de la energía espectral detectada y generando un perfil de 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 y/o las tasas de depuración del paciente pueden compararse con perfiles y/o tasas de depuración conocidas 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 fluidos corporales pueden generarse curvas concentración/tiempo y analizarse (preferiblemente en tiempo real) usando un microprocesador apropiado para diagnosticar la función renal. La función fisiológica puede evaluarse: (1) comparando diferencias en las maneras en las que las células normales y dañadas eliminan un derivado de pirazina de la invención de la corriente sanguínea; (2) midiendo la tasa o la acumulación de un derivado de pirazina de la invención en los órganos o los tejidos; y/o (3) obteniendo tomografías de órganos o tejidos que tienen un derivado de pirazina de la invención asociados con los mismos. Por ejemplo, la depuración de la sangre puede medirse no invasivamente a partir de capilares superficiales convenientes tales como los encontrados en el lóbulo de una oreja o en un dedo o puede medirse invasivamente usando un instrumento apropiado tal como un catéter endovascular. La acumulación de un derivado de pirazina de la invención dentro de las células de interés puede evaluarse de manera similar.

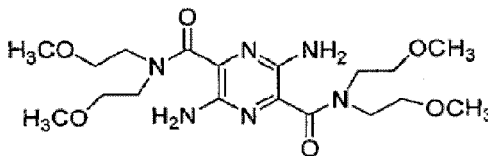
También puede utilizarse un catéter modificado en una arteria pulmonar para, entre otras cosas, hacer las medidas necesarias [32] de la energía espectral que emana de un derivado de pirazina de la invención. La capacidad de un catéter pulmonar de detectar la energía espectral que emana de un derivado de pirazina de la invención es una mejora diferente de los catéteres actuales para arterias pulmonares que sólo miden presiones intravasculares, el gasto cardíaco y otras medidas derivadas del flujo sanguíneo. Tradicionalmente, los pacientes críticamente enfermos han sido gestionados usando sólo los parámetros anteriormente mencionados, y su tratamiento ha tendido a ser dependiente del muestreo y ensayo intermitente de la sangre para evaluar la función renal. Estos parámetros tradicionales proporcionan datos discontinuos y frecuentemente son engañosos en muchas poblaciones de pacientes.

La modificación de un catéter estándar para arterias pulmonares sólo requiere fabricar un sensor de fibra óptica del mismo de longitud de onda específica. Actualmente existen los catéteres que incorporan tecnología de fibra óptica para medir la saturación venosa mixta de oxígeno. En una caracterización, puede decirse que el catéter modificado para arterias pulmonares incorpora un sensor óptico de longitud de onda específica en una punta de un catéter estándar para arterias pulmonares. Este sensor óptico de longitud de onda específica puede utilizarse para monitorizar la eliminación específica de la función renal de una entidad química diseñada para que sea ópticamente detectable, tal como los derivados de pirazina de la presente invención. Así, mediante un método análogo a una curva de dilución de colorantes puede monitorizarse la función renal en tiempo real mediante la desaparición/depuración de un compuesto ópticamente detectable.

Los siguientes ejemplos ilustran realizaciones específicas de la invención. Como sería evidente para los expertos en la técnica, son posibles varios cambios y modificaciones y están contemplados(as) dentro del alcance de la invención descrita.

Ejemplo comparativo 1

Preparación de 2,6-diamino-N²,N²,N⁵,N⁵-tetrakis(2-metoxietil)pirazina-2,5-dicarboxamida

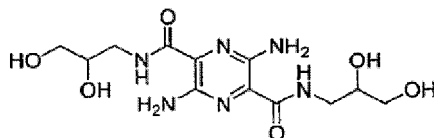


Una mezcla de ácido 3,6-diaminopirazina-2,5-dicarboxílico (200 mg, 1,01 mmoles), bis-2-(metoxietil)amina (372 µL, 335,5 mg, 2,52 mmoles), HOBt-H₂O (459 mg, 3,00 mmoles), y EDC-HCl (575 mg, 3,00 mmoles) se agitó en DMF (20 mL) durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a sequedad y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. Las capas se separaron y la disolución de EtOAc se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ y salmuera. La disolución se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía radial rápida (SiO₂, CHCl₃-MeOH 10/1) dio 228,7 mg (rendimiento 53%) del ejemplo 1 como una espuma naranja: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4,92 (s, 4H), 3,76 (t aparente, J = 5,4 Hz, 4H), 3,70 (t aparente, J = 5,6 Hz, 4H), 3,64 (t aparente, J = 5,4 Hz, 4H), 3,565 (t aparente, J = 5,4 Hz), 3,67 (s, 6H), 3,28 (s, 6H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 167,6 (s), 145,6

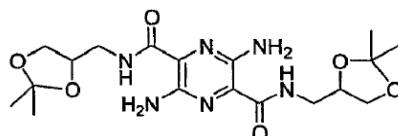
(s), 131,0 (s), 72,0 (t), 70,8 (t), 59,2 (q), 49,7 (t), 47,1 (t). LCMS (gradiente 5-95% de acetonitrilo en TFA al 0,1% en 10 min), tiempo de retención del único pico = 3,14 min en una columna de 30 mm, $(M+H)^+ = 429$. UV/VIS (100 μ M en PBS) $\lambda = 394$ nm. Fluorescencia (100 nm) $\lambda_{ex} = 394$ nm, $\lambda_{em} = 550$ nm.

Ejemplo comparativo 2

5 3,6-Diamino- N^2, N^5 -bis(2,3-dihidroxiopropil)pirazina-2,5-dicarboxamida



Etapas 1. Síntesis de 3,6-diamino- N^2, N^5 -bis((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)pirazina-2,5-dicarboxamida

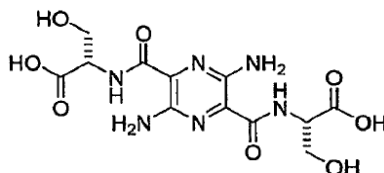


Una mezcla de ácido 3,6-diaminopirazina-2,5-dicarboxílico (350 mg, 1,77 mmoles), (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanamina racémica (933 μ L, 944 mg, 7,20 mmoles), HOBT- H_2O (812 mg, 5,3 mmoles), y EDC-HCl (1,02 g, 5,32 mmoles) se agitó en DMF (20 mL) durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a sequedad y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. Las capas se separaron y la disolución de EtOAc se lavó con una disolución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera. La disolución se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar 665 mg (rendimiento 88%) del par de diastereómeros bis-amida como un sólido amarillo: 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (t aparente, $J = 5,8$ Hz, 2H), 6,55 (s, 4H), 4,21 (quinteto, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,98 (dd, $J = 8,4$ Hz, 6,3 Hz, 2H), 3,65 (dd, $J = 8,4$ Hz, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,39 (cuarteto aparente – mezcla diastereotópica, $J = 5,9$ Hz, 4H), 1,35 (s, 6H), 1,26 (s, 6H). ^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165,7 (s), 146,8 (s), 126,8 (s), 109,2 (s), 74,8 (d), 67,2 (t), 42,2, 41,1 (t, par diastereotópico), 27,6 (q), 26,1 (q).

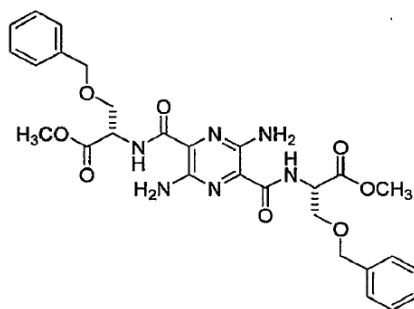
Etapas 2. El producto de la etapa 1 se disolvió en THF (100 mL) y se trató con HCl 1,0 N (2 mL). Después de finalizar la hidrólisis, la mezcla se trató con K_2CO_3 (1 g) y se agitó durante 1 h y se filtró a través de un taco de C18 usando metanol. El sólido se filtró y se desechó y el residuo se trató con éter (50 mL). El precipitado se recogió por filtración y se secó a alto vacío. Este material se purificó por cromatografía radial rápida para dar 221 mg (rendimiento 36%) del ejemplo 2 como un sólido naranja: 1H -RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,00 (bm, 6H), 5,39 (bs, 2H), 4,88 (bs, 2H), 3,63-3,71 (m complejo, 2H), 3,40 (dd, $J = 11,1$ Hz, 5,10 Hz, 2H), 3,28 (dd, $J = 11,1$ Hz, 6,60 Hz, 2H), 2,92 (dd, $J = 12,6$, 3,3 Hz, 2H), 2,65 (dd, $J = 12,6$, 8,4 Hz, 2H). LCMS (gradiente 5-95% de acetonitrilo en TFA al 0,1% en 10 min), tiempo de retención del único pico = 4,13 min en una columna de 30 mm, $(M+H)^+ = 345$. UV/VIS (100 μ M en H_2O) $\lambda_{abs} = 432$ nm. Fluorescencia $\lambda_{ex} = 432$ nm, $\lambda_{em} = 558$ nm.

Ejemplo 3

3,6-Diamino- N^2, N^5 -bis(serina)pirazina-2,5-dicarboxamida

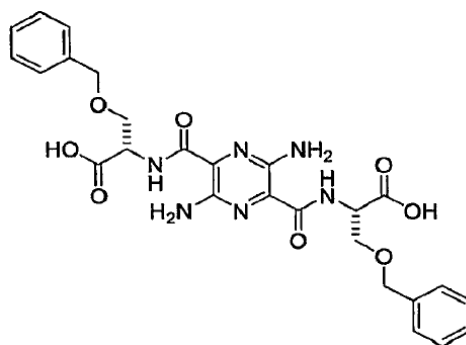


Etapas 1. Síntesis de 3,6-diamino- N^2, N^5 -bis(O-bencilserina metil éster)-pirazina-2,5-dicarboxamida



Una mezcla de 3,6-diaminopirazina-2,5-dicarboxilato de sodio (300 mg, 1,24 mmoles), Ser(OBn)-OMe-sal de HCl (647 mg, 2,64 mmoles), HOBt-H₂O (570 mg, 3,72 mmoles), y EDC-HCl (690 mg, 3,60 mmoles) en DMF (25 mL) se trató con TEA (2 mL). La mezcla resultante se agitó durante 16 h y se concentró. Se trató como en el ejemplo 1 para dar 370 mg (rendimiento 51%) de la bisamida como un polvo amarillo brillante: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,47 (d, J = 8,74 Hz, 2H), 7,25-7,37 (m complejo, 10 H), 5,98 (bs, 4H), 4,85 (dt, J = 8,7, 3,3 Hz, 2H), 4,56 (ABq, J = 12,6 Hz, Δν = 11,9 Hz, 4H), 3,99 (la mitad de un ABq de d, J = 8,7, 3,3, Δν oscurecido, 2H), 3,76-3,80 (la mitad de un ABq de d, oscurecido, 2H), 3,78 (s, 6H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 170,5 (s), 165,1 (s), 146,8 (s), 138,7 (s), 128,6 (d), 128,1 (d), 127,8 (d), 126,9 (s), 73,5 (t), 69,8 (t), 53,0 (q), 52,9 (q). LCMS (gradiente 5-95% de acetonitrilo en TFA al 0,1% en 10 min), tiempo de retención del único pico = 4,93 min en una columna de 30 mm, (M+H)⁺ = 581.

Etapla 2. Síntesis de 3,6-diamino-N²,N⁵-bis(O-bencilserina)-pirazina-2,5-dicarboxamida

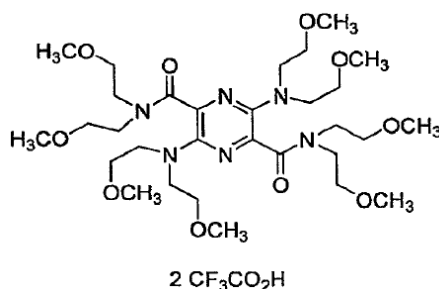


El producto de la etapa 1 (370 mg, 0,64 mmoles) en THF (10 mL) se trató con hidróxido de sodio 1,0 N (2,5 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min se juzgó por TLC que la reacción había terminado. El pH se ajustó a aproximadamente 2 mediante la adición de HCl 1,0 N y la disolución resultante se extrajo (3x) con EtOAc. Las capas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar 353 mg (rendimiento 100%) del diácido como una espuma naranja: LCMS (gradiente 5-95% de acetonitrilo en TFA al 0,1% en 10 min), tiempo de retención = 4,41 min en una columna de 30 mm, (M+H)⁺ = 553.

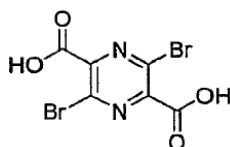
Etapla 3. Al producto de la etapa 2 (353 mg, 0,64 mmoles) en metanol (20 mL) se añadió Pd 5%/C (300 mg) y formiato de amonio (600 mg). La reacción resultante se calentó a reflujo durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un taco de celite y se concentró. El residuo se recristalizó en metanol-éter para dar 191 mg (rendimiento 80%) del ejemplo 3 como una espuma amarilla: ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,48 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 6,72 (bs, 4H), 3,95 (cuarteto aparente, J = 5,1 Hz, 2H), 3,60 (ABq de dobletes aparente; grupo a campo bajo centrado a 3,71, J = 9,9, 5,1 Hz, 2H; grupo a campo alto centrado a 3,48, J = 9,9, 6,3 Hz, 2H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 172,9 (s), 164,9 (s), 147,0 (s), 127,0 (s), 62,9 (d), 55,7 (t). LCMS (gradiente 5-95% de acetonitrilo en TFA al 0,1% en 10 min), tiempo de retención del único pico = 1,45 min en una columna de 30 mm, (M+H)⁺ = 373. UV/VIS (100 μm en PBS) λ_{abs} = 434 nm. Fluorescencia λ_{ex} = 449 nm, λ_{em} = 559 nm.

Ejemplo comparativo 4

3,6-bis(bis(2-Metoxietil)amino)-N²,N²,N⁵,N⁵-tetrakis(2-metoxietil)pirazina-2,5-dicarboxamida, sal de bis TFA

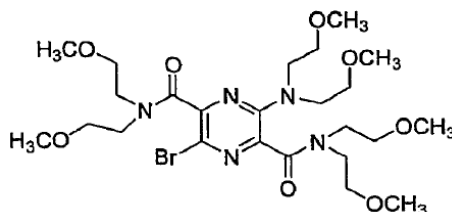


Etapa 1. Síntesis de ácido 3,6-dibromopirazina-2,5-dicarboxílico



Se disolvió ácido 3,6-diaminopirazina-2,5-dicarboxílico (499 mg, 2,52 mmoles) en ácido bromhídrico al 48% (10 mL) y se enfrió a 0°C en un baño de hielo-sal. A esta mezcla agitada se añadió una disolución de nitrito de sodio (695 mg, 10,1 mmoles) en agua (10 mL) gota a gota para que la temperatura permaneciera por debajo de 5°C. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 5-15°C, tiempo durante el cual la mezcla roja se tornó en una disolución amarilla. La disolución amarilla se vertió en una disolución de bromuro cúprico (2,23 g, 10,1 mmoles) en agua (100 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de una adición de 3 h, la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para dar 440 mg (rendimiento 54%) de ácido 3,6-dibromopirazina-2,5-dicarboxílico como un sólido amarillo pálido: ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 164,3 (s), 148,8 (s), 134,9 (s). HPLC (gradiente 5-95% de acetonitrilo en TFA al 0,1% en 10 min), tiempo de retención del único pico = 2,95 min en una columna de 250 mm.

Etapa 2. Síntesis de 3-(bis(2-metoxietil)amino)-6-bromo-N²,N²,N⁵,N⁵-tetrakis(2-metoxietil)pirazina-2,5-dicarboxamida.

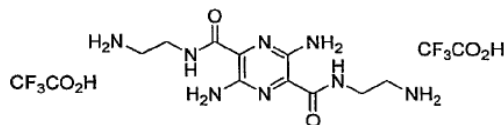


El producto de la etapa 1 (440 mg, 1,36 mmoles) se disolvió en DMF (25 mL), se trató con HOBt-H₂O (624 mg, 4,08 mmoles), y EDCI-HCl (786 mg, 4,10 mmoles) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió bis(2-metoxietil)amina (620 mL, 559 mg, 4,20 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se concentró. El residuo se repartió entre agua y EtOAc. La capa de EtOAc se separó y la acuosa se extrajo otra vez con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 0,5 N, bicarbonato de sodio saturado y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar 214 mg de 3-(bis(2-metoxietil)amino)-6-bromo-N²,N²,N⁵,N⁵-tetrakis(2-metoxietil)pirazina-2,5-dicarboxamida (rendimiento 26%) como un aceite marrón: LCMS (gradiente 5-95% de acetonitrilo en TFA al 0,1% en 10 min), tiempo de retención del único pico = 3,85 min en una columna de 30 mm, (M+H)⁺ = 608.

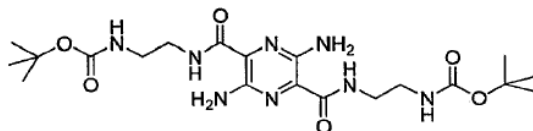
Etapa 3. Al producto de la etapa 2 (116 mg, 0,19 mmoles) se añadió bis(2-metoxietil)amina (3,0 mL, 2,71 g, 20,3 mmoles) y una "punta de espátula" de Pd(PPh₃)₄. La mezcla resultante se calentó a 140°C durante 2 h. La reacción se enfrió y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida (SiO₂, CHCl₃-MeOH 10/1). El material resultante se purificó de nuevo por cromatografía de media presión en fase inversa (C18, gradiente manual de 10-50% de acetonitrilo en TFA al 0,1%) para dar 12 mg (rendimiento 10%) del ejemplo 4 como una película naranja-marrón: LCMS (gradiente 15-95% de acetonitrilo en TFA al 0,1% en 10 min), tiempo de retención del único pico = 3,85 min en una columna de 250 mm, (M+H)⁺ = 661. UV/VIS (100 μM en PBS) λ_{abs} = 434 nm. Fluorescencia λ_{ex} = 449 nm, λ_{em} = 559 nm.

Ejemplo comparativo 5

3,6-diamino-N²,N⁵-bis(2-aminoetil)pirazina-2,5-dicarboxamida, sal de bis TFA



Etapla 1. Síntesis de 3,6-diamino-N²,N⁵-bis[2-(terc-butoxicarbonil)aminoetil]pirazina-2,5-dicarboxamida

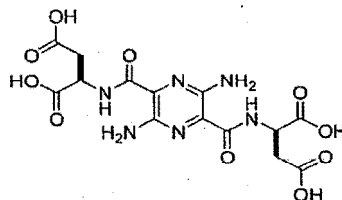


- 5 Una mezcla de 3,6-diaminopirazina-2,5-dicarboxilato de sodio (500 mg, 2,07 mmoles), 2-aminoetilcarbamato de terc-butilo (673 mg, 4,20 mmoles), HOBt-H₂O (836 mg, 5,46 mmoles), y EDC-HCl (1,05 g, 5,48 mmoles) en DMF (25 mL) se agitó durante 16 h y se concentró. Se trató como en el ejemplo 1 para dar 770 mg (rendimiento 76%) de la bisamida como una espuma naranja: ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,44 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 6,90 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 6,48 (bs, 4H), 2,93-3,16 (m complejo, 8H), 1,37 (s, 9H), 1,36 (s, 9H). ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ 165,1 (s), 165,1 (s), 155,5 (s), 155,4 (bs), 146,0 (s), 126,2 (s), 77,7 (bs), 77,5 (bs), 45,2 (bt), 44,5 (bt), 28,2 (q).

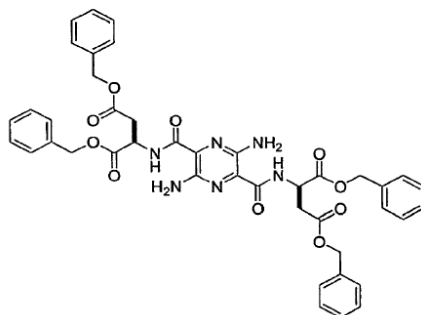
- 15 Etapa 2. Se añadió TFA (25 mL) al producto de la etapa 1 (770 mg, 1,60 mmoles) en cloruro de metileno (100 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró y el residuo se tomó en metanol (15 mL). Se añadió éter (200 mL) y el precipitado sólido naranja se aisló por filtración y se secó a vacío para dar 627 mg (rendimiento 77%) del ejemplo 5 como un polvo naranja: ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,70 (t, J = 6 Hz, 2H), 7,86 (bs, 6H), 6,50 (bs, 4H), 3,46-3,58 (m, 4H), 3,26-3,40 (m, 4H). ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ 166,4 (s), 146,8 (s), 127,0 (s), 39,4 (bs), 37,4 (t). LCMS (gradiente 5-95% de acetonitrilo en TFA al 0,1% en 10 min), tiempo de retención del único pico = 3,62 min en una columna de 30 mm, (M+H)⁺ = 283. UV/VIS (100 μ M en PBS) λ_{abs} = 435 nm. Fluorescencia (100 nM) λ_{ex} = 449 nm, λ_{em} = 562 nm.

20 Ejemplo 6

3,6-Diamino-N²,N⁵-bis(D-aspartato)pirazina-2,5-dicarboxamida



Etapla 1. Síntesis de 3,6-diamino-N²,N⁵-bis(bencil D-O-bencil-aspartato)-pirazina-2,5-dicarboxamida



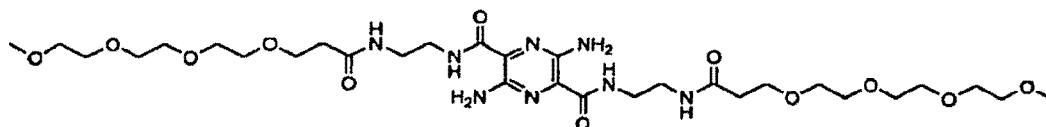
- 25 Una mezcla de 3,6-diaminopirazina-2,5-dicarboxilato de sodio (600 mg, 2,48 mmoles), Asp(OBn)-OMe-sal de p-TsOH (2,3 g, 5,00 mmoles), HOBt-H₂O (919 mg, 6,00 mmoles), y EDC-HCl (1,14 g, 5,95 mmoles) en DMF (50 mL) se trató con TEA (4 mL). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de

reacción se concentró y el residuo se repartió entre agua y EtOAc. La capa de EtOAc se separó y se lavó sucesivamente con disolución saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera. La disolución de EtOAc se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida (SiO_2 , CHCl_3 -MeOH 50/1) para dar 1,15 g (rendimiento 58%) de la bisamida como una espuma amarilla: ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,61 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,29-7,39 (m, 20 H), 5,85 (bs, 4H), 5,22 (ABq, J = 10,0 Hz, $\Delta\nu$ = 17,3 Hz, 4H), 5,10 (ABq, J = 12,2, $\Delta\nu$ = 3,3 Hz, 4H), 5,06-5,09 (m obs, 2H), 3,11 (ABq de d, J = 17,0, 5,14, $\Delta\nu$ = 77,9 Hz, 4H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 170,7 (s), 165,4 (s), 147,0 (s), 135,7 (s), 135,6 (s), 129,0 (d), 128,9 (d), 128,8 (d), 128,75 (d), 128,7 (d), 126,9 (s), 68,0 (t), 67,3 (t), 49,1 (d), 37,0 (t). LCMS (gradiente 50-95% de acetonitrilo en TFA al 0,1% en 10 min), tiempo de retención del único pico = 5,97 min en una columna de 250 mm, $(\text{M}+\text{H})^+ = 789$.

Etapa 2. Al producto de la etapa 1 (510 mg, 0,65 mmoles) se añadió THF (20 mL) y agua (10 mL). A esta mezcla agitada se añadió Pd 10%/C (500 mg) y formiato de amonio (1 g). La mezcla resultante se calentó a 60°C durante 2 h y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de celite y se concentró. El material resultante se purificó otra vez por cromatografía a media presión de fase inversa (C18, gradiente manual de 10-70% de acetonitrilo en TFA al 0,1%) para dar 137,8 mg (rendimiento 54%) del ejemplo 6 como un sólido naranja: ^1H -RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,67 (bs, 4H), 4,725 (dt, J = 8,4, 5,4 Hz, 2H), 2,74-2,88 (m complejo, 4H). ^{13}C -RMN (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 172,6 (s), 165,2 (s), 147,0 (s), 126,6 (s), 60,8 (t), 49,1 (d). LCMS (gradiente 5-95% de acetonitrilo en TFA al 0,1% en 10 min), tiempo de retención del único pico = 4,01 min en una columna de 250 mm, $(\text{M}+\text{H})^+ = 429$. UV/VIS (100 μM en PBS) $\lambda_{\text{abs}} = 433$ nm. Fluorescencia (100 nM $\lambda_{\text{ex}} = 449$ nm, $\lambda_{\text{em}} = 558$ nm).

Ejemplo comparativo 7

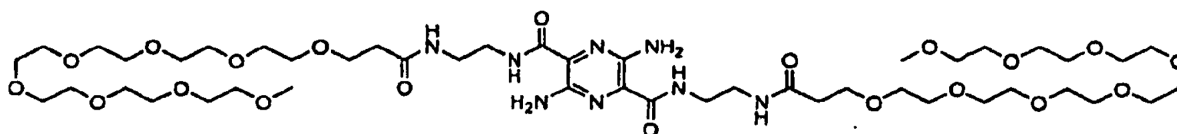
3,6-Diamino- N^2, N^5 -bis(14-oxo-2,5,8,11-tetraoxa-15-azaheptadecan-17-il)pirazina-2,5-dicarboxamida



A una disolución del ejemplo 5 (77,4 mg, 0,15 mmoles) en DMF (5 mL) se añadió TEA (151 mg, 1,49 mmoles) y 2,5,8,11-tetraoxatetradecan-14-oato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (113 mg, 0,34 mmoles) y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía a media presión de fase inversa (LiChroprep RP-18 Lobar (B) 25 x 310 mm – EMD Chemicals 40-63 μm , ~ 70 g, TFA 0,1%-ACN 90/10 a 80/20) para dar 37,4 mg (rendimiento 35%) del ejemplo 7 como una película naranja: ^1H -RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,47 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 7,96 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,20-3,60 (m complejo, 36H), 3,47 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 2,30 (t, J = 6,3 Hz, 4H). ^{13}C -RMN (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 170,2 (s), 165,1 (s), 146,0 (s), 126,2 (s), 71,2 (t), 69,7 (t), 69,6 (t), 69,5 (t), 69,4 (t), 66,7 (t), 58,0 (q), 38,2 (t), 36,2 (t). LCMS (gradiente 5-95% de acetonitrilo en TFA al 0,1% en 10 min), tiempo de retención del único pico = 4,01 min en una columna de 250 mm, $(\text{M}+\text{H})^+ = 719$. UV/VIS (100 μM en PBS) $\lambda_{\text{abs}} = 437$ nm. Fluorescencia (100 nM) $\lambda_{\text{ex}} = 437$ nm, $\lambda_{\text{em}} = 559$ nm.

Ejemplo comparativo 8

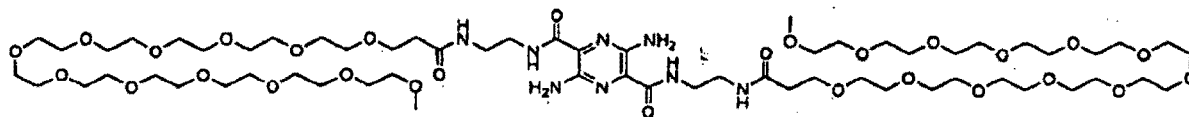
3,6-Diamino- N^2, N^5 -bis(26-oxo-2,5,8,11,14,17,20,23-octaoxa-27-azanonacosan-29-il)pirazina-2,5-dicarboxamida



A una disolución del ejemplo 5 (50,3 mg, 0,10 mmoles) en DMF (5 mL) se añadió TEA (109 mg, 1,08 mmoles) y 2,5,8,11,14,17,20,23-octaoxahexacosan-26-oato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (128 mg, 0,25 mmoles) y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía a media presión de fase inversa (LiChroprep RP-18 Lobar (B) 25 x 310 mm – EMD Chemicals 40-63 μm , ~ 70 g, TFA 0,1%-ACN 90/10 a 80/20) para dar 87,9 mg (rendimiento 82%) del ejemplo 8 como una película naranja: ^1H -RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,46 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 7,96 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,16-3,73 (m complejo, 74H), 2,28-2,32 (m, 2H). ^{13}C -RMN (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) – múltiples conformaciones - δ 170,1 (s), 169,9 (s), 169,8 (s), 165,1 (s), 146,0 (s), 126,2 (s), 71,2 (t), 69,7 (t), 69,6 (t), 69,5 (t), 66,7 (t), 58,0 (q), 38,2 (t), 36,2 (t). LCMS (gradiente 15-95% de acetonitrilo en TFA al 0,1% en 10 min), tiempo de retención del único pico = 5,90 min en una columna de 250 mm, $(\text{M}+\text{H})^+ = 536$. UV/VIS (100 μM en PBS) $\lambda_{\text{abs}} = 438$ nm. Fluorescencia (100 nM) $\lambda_{\text{ex}} = 438$ nm, $\lambda_{\text{em}} = 560$ nm.

Ejemplo comparativo 9

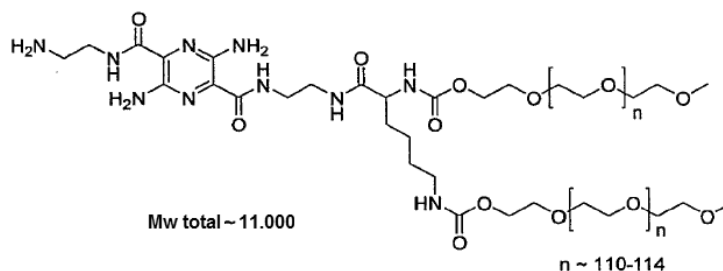
3,6-Diamino-N²,N⁵-bis(38-oxo-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-dodecaoxa-39-azahentetracontan-41-il)pirazina-2,5-dicarboxamida



- 5 A una disolución del ejemplo 5 (53,1 mg, 0,10 mmoles) en DMF (5 mL) se añadió TEA (114 mg, 1,13 mmoles) y 2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-dodecaoxaoctatriacontan-38-oato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (144 mg, 0,21 mmoles) en DMF (2,0 mL) y la mezcla resultante se agitó seguidamente durante 16 h. La reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía a media presión de fase inversa (LiChroprep RP-18 Lobar (B) 25 x 310 mm – EMD Chemicals 40-63 µm, ~ 70 g, TFA 0,1%-ACN 90/10 a 80/20) para dar 87,5 mg (rendimiento 61%) del ejemplo 9 como una película naranja: ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,48 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 7,96 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 7,80-7,86 (m, 2H), 5,94 (bm, 2H), 3,30-3,60 (m complejo, 106H), 2,26-2,33 (m, 4H). ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ 170,2 (s), 165,1 (s), 146,0 (s), 126,2 (s), 71,2 (t), 69,7 (t), 69,6 (t), 69,5 (t), 66,7 (t), 58,0 (q), 38,2 (t), 36,2 (t). LCMS (gradiente 15-95% de acetonitrilo en TFA al 0,1% en 10 min), tiempo de retención del único pico = 5,90 min en una columna de 250 mm, (M+2H)²⁺ = 712. UV/VIS (100 µM en PBS) λ_{abs} = 449 nm. Fluorescencia (100 nM) λ_{ex} = 449 nm, λ_{em} = 559 nm.

Ejemplo comparativo 10

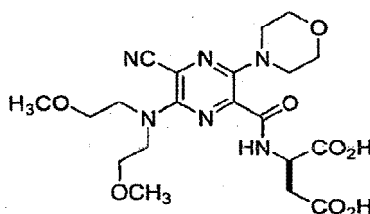
6-(2-(3,6-Diamino-5-(2-aminoetilcarbamoil)pirazina-2-carboxamido)etilamino)-6-oxohexano-1,5-diildicarbamato de bis(2-(PEG-5000)etilo)



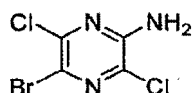
- 20 Una disolución del ejemplo 5 (25 mg, 0,049 mmoles) en DMF (30 mL) se trató con TEA (1 mL) y m-PEG2-NHS (1 g, 0,1 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el residuo se purificó parcialmente por cromatografía de exclusión molecular (resina G-25, agua). El producto se concentró y se purificó adicionalmente por cromatografía a media presión de fase inversa (C18, gradiente manual acetonitrilo en TFA al 0,1% 10-70%) para dar 137,8 mg (rendimiento 54%) del ejemplo 10 como un sólido céreo marrón: Maldi MS m/z = 11393.

Ejemplo 11

Ácido (R)-2-(6-(bis(2-metoxietil)amino)-5-ciano-3-morfolinopirazina-2-carboxamido)succínico

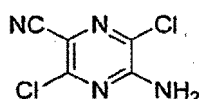


Etapla 1. Síntesis de 2-amino-5-bromo-3,6-dicloropirazina



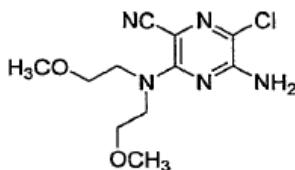
Una disolución de 2-amino-6-cloropirazina (25 g, 193,1 mmoles) en MeOH (500 mL) se trató porción a porción con NBS (34,3 g, 193,1 mmoles) durante 1 hora. La mezcla resultante se agitó seguidamente durante 16 horas. El análisis por TLC en este momento mostró una pequeña cantidad de material de partida remanente. Se añadieron otros 1,4 g de NBS y la reacción se calentó a 50°C durante 2 horas. A continuación, la mezcla se enfrió a 38°C y se trató con NCS (25,8 g, 193,1 mmoles). La mezcla de reacción se calentó seguidamente a 50°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se trató con agua (500 mL). El precipitado se recogió por filtración y se secó a vacío en un desecador para dar 45,4 g (rendimiento 97%) de 2-amino-5-bromo-3,6-dicloropirazina como un sólido blanco: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 149,9 (s), 145,6 (s), 129,6 (s), 121,5 (s). LCMS (gradiente 15-95% de acetonitrilo en TFA al 0,1% en 10 min), tiempo de retención del único pico = 4,51 min en una columna de 30 mm, $(\text{M}+\text{H})^+ = 244$, $(\text{M}+\text{H}+\text{ACN})^+ = 285$.

Etapla 2. Síntesis de 5-amino-3,6-dicloropirazina-2-carbonitrilo



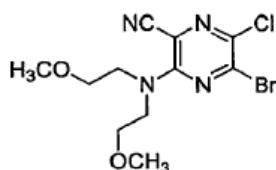
Una mezcla de CuCN (8,62 g, 96,3 mmoles) y NaCN (4,72 g, 96,3 mmoles) se calentó a alto vacío a 90°C. La mezcla resultante se sometió a tres ciclos de argón /vacío y se colocó a una presión final positiva de argón. Se dejó que la mezcla enfriara a temperatura ambiente y se añadió DMF (150 mL). La mezcla heterogénea se calentó a 130°C durante 2,5 horas. A la mezcla homogénea resultante de dicianocuprato de sodio se añadió una disolución del producto de la etapa 1 (15,6 g, 64,2 mmoles) disuelto en DMF (150 mL), gota a gota, en 1 hora. La temperatura se elevó gradualmente a 150°C y seguidamente la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 10 horas. A continuación, se dejó que la mezcla enfriara a temperatura ambiente y se vertió sobre agua (1 L). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x) y los extractos combinados se filtraron para separar un sólido floculante oscuro, se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron de nuevo y se concentraron. La purificación por cromatografía rápida en columna (SiO_2 , hexanos-EtOAc 10/1) dio 6,70 g (rendimiento 55%) del producto nitrilo como un sólido marrón: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 153,9 (s), 149,1 (s), 131,7 (s), 115,4 (s), 111,0 (s). GC-MS (temperatura de inyección = 280°C, caudal de helio 1,0 mL/min, programa de temperatura: 100°C (mantener 2 min), rampa hasta 300°C @ 10°C/min (mantener 2 min), tiempo de retención del pico principal = 16,556 min, m/z (EI) = 188,190.

Etapla 3. Síntesis de 5-amino-3-(bis(2-metoxietil)amino)-6-cloropirazina-2-carbonitrilo



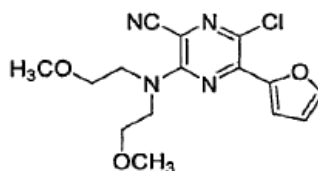
Al producto de la etapa 2 (1,00 g, 5,29 mmoles) en ACN (20 mL) se añadió bis(2-metoxietil)amina (3,0 mL, 2,71 g, 20,3 mmoles) y seguidamente la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 16 horas. La reacción se enfrió y se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo otra vez con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía rápida en columna (SiO_2 , hexanos-EtOAc 10/1) dio 950 mg (rendimiento 63%) del aducto deseado como un sólido amarillo: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,47 (bs, 2H), 3,77 (t, $J = 5,7$ Hz, 4H), 3,52 (t, $J = 5,4$, 4H), 3,25 (s, 6H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 154,7 (s), 152,0 (s), 120,9 (s), 119,4 (s), 95,8 (s), 71,0 (t), 59,1 (q), 50,0 (t). LCMS (gradiente 50-95% de acetonitrilo en TFA al 0,1% en 10 min), tiempo de retención del único pico = 4,91 min en una columna de 250 mm, $(\text{M}+\text{H})^+ = 286$, $(\text{M}+\text{Na})^+ = 308$, $(\text{M}+\text{Na}+\text{ACN})^+ = 349$.

Etapla 4. Síntesis de 3-(bis(2-metoxietil)amino)-5-bromo-6-cloropirazina-2-carbonitrilo



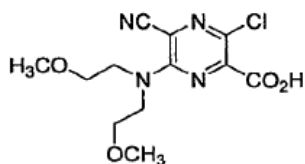
Al producto de la etapa 3 (1,39 g, 4,88 mmoles) en ácido bromhídrico al 48% (20 mL) a 0°C (baño de hielo-sal) se añadió una disolución de nitrito de sodio (673 mg, 9,75 mmoles) en agua (10 mL) gota a gota en 30 min. La mezcla resultante se agitó a 0~5°C durante 1 hora y se vertió sobre una disolución agitada de CuBr₂ (1,64 g, 7,34 mmoles) en agua (100 mL). Seguidamente, la mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía rápida en columna (SiO₂, CHCl₃-MeOH 50/1) dio 1,00 g (rendimiento 58%) del bromuro como un sólido naranja-marrón: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3,99 (t, J = 5,4 Hz, 4H), 3,64 (t, J = 5,4, 4H), 3,35 (s, 6H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 152,8 (s), 140,8 (s), 133,4 (s), 117,2 (s), 108,3 (s), 70,4 (t), 59,1 (t), 50,5 (q). LCMS (gradiente 50-95% de acetonitrilo en TFA al 0,1% en 10 min), tiempo de retención del único pico = 4,55 min en una columna de 250 mm, (M+H)⁺ = 349, 351.

Etapa 5. Síntesis de 3-(bis(2-metoxietil)amino)-6-cloro-5-(furan-2-il)pirazina-2-carbonitrilo



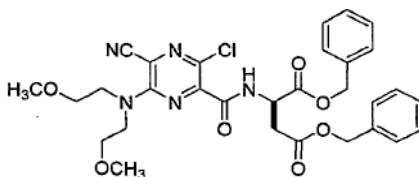
Una mezcla del producto de la etapa 4 (1,0 g, 2,87 mmoles), ácido 2-furanborónico (643 mg, 5,75 mmoles), Cs₂CO₃ (3,31 g, 10,2 mmoles), TFP (35% en moles, 236 mg, 1,02 mmoles) y Pd₂dba₃-CHCl₃ (5% en moles, PD al 10% en moles, 150 mg) se sometió a 3 ciclos de vacío/argón y se colocó bajo presión positiva de argón. Se añadió dioxano anhidro (50 mL) y seguidamente la mezcla de reacción se calentó a 75°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (100 mL) y se filtró a través de una frit. La concentración y purificación del residuo por cromatografía rápida (SiO₂, CHCl₃-MeOH 50/1) dio 757 mg (rendimiento 78%) del aducto furano como un polvo. LCMS (gradiente 50-95% de acetonitrilo en TFA al 0,1% en 10 min), tiempo de retención del único pico = 6,41 min en una columna de 250 mm, (M+H)⁺ = 337.

Etapa 6. Síntesis de ácido 6-(bis(2-metoxietil)amino)-3-cloro-5-cianopirazina-2-carboxílico



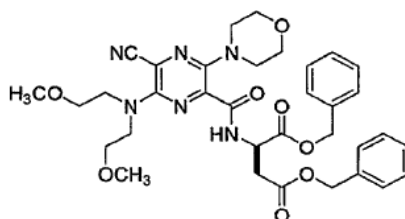
A una mezcla bien agitada de ACN (11 mL), CCl₄ (7 mL) y agua (11 mL) se añadieron secuencialmente peryodato de sodio (1,07 g, 5,00 mmoles) y RuO₂·H₂O (13,3 mg, 0,10 mmoles). La mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 30 min y se trató con bicarbonato de sodio (2,10 g, 25,0 mmoles) seguido por agua (5 mL). Una vigorosa agitación durante otros 15 minutos fue seguida por la adición de una disolución del producto de la etapa 5 (276 mg, 0,82 mmoles) disuelto en ACN (1 mL). La mezcla verde se agitó a temperatura ambiente durante 5,5 h. la mezcla se transfirió a un embudo de separación y se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se ajustó a pH ~ 3,5 y se extrajo de nuevo con EtOAc (2x). Los extractos combinados se lavaron con bisulfito de sodio al 20% y salmuera y se secaron (Na₂SO₄). La filtración y concentración dio 140 mg (rendimiento 54%) del ácido carboxílico como un sólido amarillo: LCMS (gradiente 5-95% de acetonitrilo en TFA al 0,1% en 10 min), tiempo de retención del único pico = 5,05 min en una columna de 250 mm, (M+H)⁺ = 315.

Etapa 7. Síntesis de 2-(6-(bis(2-metoxietil)amino)-3-cloro-5-cianopirazina-2-carboxamido)succinato de (R)-dibencilo



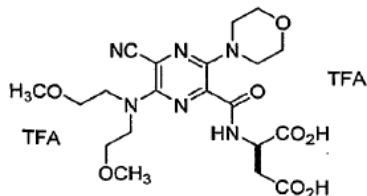
Una mezcla del producto de la etapa 6 (140 mg, 0,45 mmoles), EDC-HCl (128 mg, 0,67 mmoles) y HOBt.H₂O (102 mg, 0,67 mmoles) en DMF anhidro (25 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A esta mezcla agitada se añadió 2-aminosuccinato de (R)-dibencilo sal de p-TsOH (213 mg, 0,44 mmoles) seguido por TEA (1 mL). Seguidamente, la mezcla resultante se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y se repartió entre EtOAc y disolución saturada de bicarbonato de sodio. La capa de EtOAc se separó y se lavó con disolución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar 240 mg (rendimiento 88%) de la pirazina amida como una espuma naranja: LCMS (gradiente 15-95% de acetonitrilo en TFA al 0,1% en 10 min), tiempo de retención del único pico = 8,76 min en una columna de 250 mm, (M+H)⁺ = 610, (M+Na)⁺ = 632.

Etapas 8. 2-(6-(bis(2-metoxietil)amino)-5-ciano-3-morfolinopirazina-2-carboxamido)succinato de (R)-dibencilo



Se añadió morfolina (5 mL) al producto de la etapa 7 (240 mg, 0,39 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 2 h. La mezcla se enfrió y se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con disolución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa de EtOAc se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía rápida en columna (SiO₂, hexanos-EtOAc 3:1 a 1:1) dio 199 mg (rendimiento 75%) del aducto de morfolina como una espuma naranja: LCMS (gradiente 15-95% de acetonitrilo en TFA al 0,1% en 10 min), tiempo de retención del único pico = 8,76 min en una columna de 250 mm, (M+H)⁺ = 661, (M+Na)⁺ = 683.

Etapas 9. Síntesis del ejemplo 11



Se añadió hidróxido de sodio 1,0 N (4 mL) al éster de dibencilo (115 mg, 0,17 mmoles) en THF (10 mL). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El pH se ajustó a ~ 2 con HCl 1,0 N y la disolución se concentró.

La purificación del residuo por cromatografía a media presión de fase inversa (LiChroprep RP-18 Lobar (B) 25 x 310 mm – EMD Chemicals 40-63 µm, ~ 70 g, TFA 0,1%-ACN 90/10 a 50/50) dio 32 mg (rendimiento 27%) del ejemplo 11 como un sólido naranja: LCMS (gradiente 15-95% de acetonitrilo en TFA al 0,1% en 10 min), tiempo de retención del único pico = 4,47 min en una columna de 250 mm, (M+H)⁺ = 481. UV/VIS (100 µM en PBS) λ_{abs} = 438 nm. Fluorescencia (100 nM) λ_{ex} = 449 nm, λ_{em} = 570 nm.

Ejemplo 12

Protocolo para evaluar la función renal

En la Fig. 2 se muestra un ejemplo de un montaje *in vivo* para monitorizar la función renal e incluye una fuente 12 de luz y un sistema 14 para procesar los datos. En general, la fuente 12 de luz incluye o está interconectada con un dispositivo apropiado para exponer al menos una porción del cuerpo del paciente a luz procedente de la misma. Ejemplos de dispositivos apropiados que pueden interconectarse con o ser una parte de la fuente 12 de luz incluyen, pero no se limitan a, catéteres, endoscopios, fibras ópticas, clips para las orejas, vendas para las manos, sensores

para la frente, serpentines superficiales y sondas para los dedos. Realmente, en el montaje 10 para monitorizar la función renal puede emplearse cualquiera de varios dispositivos capaces de emitir luz visible y/o del infrarrojo cercano de la fuente de luz.

Aún con referencia a la Fig. 2, el sistema 14 para procesar los datos del montaje 10 para monitorizar la función renal puede ser cualquier sistema apropiado capaz de detectar la energía espectral y de procesar los datos indicativos de la energía espectral. Por ejemplo, el sistema 14 para procesar los datos puede incluir una o más lentes (por ej., para dirigir y/o focalizar la energía espectral), uno o más filtros (por ej., para separar por filtración longitudes de onda indeseadas de la energía espectral), un fotodiodo (por ej., para recoger la energía espectral y convertir la misma en una señal eléctrica indicativa de la energía espectral detectada), un amplificador (por ej., para amplificar la señal eléctrica del fotodiodo), y una unidad de procesado (por ej., para procesar la señal eléctrica del fotodiodo). Este sistema 14 para procesar los datos está preferiblemente configurado para manipular los datos espectrales recogidos y generar un perfil intensidad/tiempo y/o una curva concentración/tiempo indicativa de la depuración renal de un derivado de pirazina de la presente invención de un paciente 20. Realmente, el sistema 14 para procesar los datos puede configurarse para generar datos apropiados de la función renal comparando diferencias en las maneras en las que las células normales y dañadas eliminan el derivado de pirazina de la corriente sanguínea, para determinar una tasa o una acumulación del derivado de pirazina en órganos o tejidos del paciente 20, y/o proporcionar tomografías de órganos o tejidos que tienen al derivado de pirazina asociado con los mismos.

En un protocolo para determinar la función renal, se administra al paciente una cantidad efectiva de un derivado de pirazina de la invención (por ej., en forma de una composición farmacéuticamente aceptable). Al menos una porción del cuerpo del paciente 20 está expuesta a luz visible y/o del infrarrojo cercano de la fuente 12 de luz como se indica mediante la flecha 16. Por ejemplo, la luz de la fuente 12 de luz puede suministrarse vía una fibra óptica que está fijada en una oreja del paciente 20. El paciente puede ser expuesto a la luz de la fuente 12 de luz antes o después de la administración del derivado de pirazina al paciente 20. En algunos casos puede ser beneficioso generar una lectura del fondo o de la línea base de la luz que es emitida desde el cuerpo del paciente 20 (debido a la exposición a la luz de la fuente 12 de luz) antes de administrar el derivado de pirazina al paciente 20. Cuando el derivado de pirazina que está en el cuerpo del paciente 20 se expone a la luz de la fuente 12 de luz, el derivado de pirazina emana luz (indicada mediante la flecha 18) que es detectada/recogida por el sistema 14 para procesar los datos.

Inicialmente, la administración del derivado de pirazina al paciente 20 permite en general una señal espectral inicial indicativa del contenido inicial del derivado de pirazina en el paciente 20. La señal espectral tiende entonces a disminuir en función del tiempo cuando el derivado de pirazina es eliminado del paciente 20. Esta disminución de la señal espectral en función del tiempo es indicativa de la función renal del paciente. Por ejemplo, en un primer paciente que exhibe una función renal saludable/normal, la señal espectral puede disminuir hasta el valor de la línea base en un tiempo T. Sin embargo, una señal espectral indicativa de un segundo paciente que exhibe una función renal deficiente puede disminuir hasta el valor de la línea base en un tiempo T+4 horas. Como tal, el paciente 20 puede ser expuesto a la luz de la fuente 12 de luz durante cualquier período de tiempo apropiado para proporcionar los datos deseados de la función renal. Asimismo, se puede dejar que el sistema 14 para procesar los datos recoja/detecte la energía espectral durante cualquier período de tiempo apropiado para proporcionar los datos deseados de la función renal.

Referencias

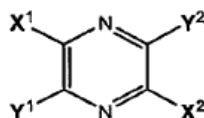
1. Nally, J.V. Acute renal failure in hospitalized patients. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2002, 69(7), 569-574.
2. C.A. Rabito, L.S.T. Fang, and A.C. Waltman. Renal function in patients at risk with contrast material-induced acute renal failure: Noninvasive real-time monitoring. *Radiology* 1993, 186, 851-854.
3. N.L. Tilney, and J.M. Lazarus. Acute renal failure in surgical patients: Causes, clinical patterns, and care. *Surgical Clinics of North America* 1983, 63, 357-377.
4. B.E. VanZee, W.E. Hoy, and 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, and S.-O. Hietala. Iohexol clearance for renal function measurement in gynecologic cancer patients. *Acta Radiologica* 1996, 37, 582-586.
6. P. Guesry, L. Kaufman, S. Orloff, J.A. Nelson, S. Swann, and M. Holliday. Measurement of glomerular filtration rate by fluorescent excitation of non-radioactive meglumine iothalamate. *Clinical Nephrology* 1975, 3, 134-138).

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.
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, pp. 1-24.
11. R. Muller-Suur, and C. Muller-Suur. Glomerular filtration and tubular secretion of MAG_3 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.
13. J.B. Henry (Ed). *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, 17th Edition, W.B. Saunders, Philadelphia, PA, 1984.
14. F. Roch-Ramel, K. Besseghir, and H. Murer. Renal excretion and tubular transport of organic anions and cations. In *Handbook of Physiology, Section 8, Neurological Physiology, Vol. II*, E.E. Windhager, Editor, pp. 2189-2262. Oxford University Press: New York, 1992
15. D.L. Nosco and 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.
16. P.L. Choyke, H.A. Austin, and J.A. Frank. Hydrated clearance of gadolinium-DTPA as a measurement of glomerular filtration rate. *Kidney International* 1992, 41, 1595-1598.
17. N. Lewis, R. Kerr, and C. Van Buren. Comparative evaluation of urographic contrast media, inulin, and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA clearance methods for determination of glomerular filtration rate in clinical transplantation. *Transplantation* 1989, 48, 790-796).
18. W.N. Tauxe. Tubular Function. In *Nuclear Medicine in Clinical Urology and Nephrology*, W.N. Tauxe and E.V. Dubovsky, Editors, pp. 77-105, Appleton Century Crofts: East Norwalk, 1985.
19. A.R. Fritzberg et al. Mercaptoacetylglycylglycylglycine. *Journal of Nuclear Medicine* 1986, 27, 111-120.
20. G. Ekanoyan and N.W. Levin. In *Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification (KDOQI)*. National Kidney Foundation: Washington, D.C. 2002, pp. 1-22.
21. Ozaki, H. et al. Sensitization of europium(III) luminescence by DTPA derivatives. *Chemistry Letters* 2000, 312-313.
22. Rabito, C. Fluorescent agents for real-time measurement of organ function. *U.S. Patent* 2002; 6,440,389.
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, and J.D. Briers, Editors, Proceedings of SPIE, 2000, 3924.
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, pp. 54-56, Optical Society of America, Washington D.C., 1998.
25. Shirai, K. et al Synthesis and fluorescent properties of 2,5-diamino-3,6-dicyanopyrazine dyes. *Dyes and Pigments* 1998, 39(1), 49-68.

26. Kim, J.H. et al. Self-assembling of aminopyrazine fluorescent dyes and their solid state spectra. *Dyes and Pigments* 1998, 39(4), 341-357.
27. Barlin, G.B. The pyrazines. In *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*. A. Weissberger and E.C. Taylor, Eds. John Wiley & Sons, New York: 1982.
28. Donald, D.S. Synthesis of 3,5-diaminopyrazinoic acid from 3,5-diamino-2,6-dicyanopyrazine and intermediates. *U.S. Patent* 1976; 3,948,895.
29. Donald, D.S. Diaminosubstituted dicyanopyrazines and process. *U.S. Patent* 1974; 3,814,757.
30. Muller et al. Eds, *Medical Optical Tomography*, *SPIE* Volume IS11, 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 et al. Monitoring Physiological Function by Detection of Exogenous Fluorescent Contrast Agents. In *Optical Diagnostics of Biological Fluids IV*, A. Priezzhev and T. Asakura, Editors, *Proceedings of SPIE* 1999, 3599, 2-8).

REIVINDICACIONES

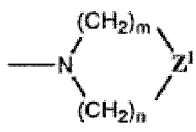
1. Un compuesto de fórmula I, donde:



Fórmula I

5 X^1 y X^2 son independientemente $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^1$, $-\text{CONR}^2\text{R}^3$, $-\text{COR}^4$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SOR}^5$, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{PO}_3\text{R}^8\text{R}^9$, $-\text{CO}(\text{AA})$, o $-\text{CONH}(\text{PS})$, donde al menos uno de X^1 y X^2 es independientemente $-\text{CO}(\text{AA})$ o $-\text{CONH}(\text{PS})$;

Y^1 e Y^2 son independientemente $-\text{OR}^{10}$, $-\text{SR}^{11}$, $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{COR}^{15}$, $-\text{P}(\text{R}^{16})_2$, $-\text{P}(\text{OR}^{17})_2$, o



Z^1 es un enlace simple, $-\text{CR}^{18}\text{R}^{19}$, $-\text{O}$, $-\text{NR}^{20}$, $-\text{NCOR}^{21}$, $-\text{S}$, $-\text{SO}$ y $-\text{SO}_2$;

10 R^1 a R^{21} son independientemente $-\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{OR}^{43}$, $-\text{CH}_2(\text{CHOH})_a\text{R}^{44}$, $-\text{CH}_2(\text{CHOH})_a\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CHCO}_2\text{H})_a\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{NR}^{45}\text{R}^{46}$, $-\text{CH}[(\text{CH}_2)_b\text{NH}_2]_a\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}[(\text{CH}_2)_b\text{NH}_2]_a\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2(\text{CHNH}_2)_a\text{CH}_2\text{NR}^{47}\text{R}^{48}$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_c\text{R}^{49}$, $-(\text{CH}_2)_d\text{CO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_c\text{R}^{50}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{SO}_3\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{SO}_3^-$, $-(\text{CH}_2)_a\text{OSO}_3\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{OSO}_3^-$, $-(\text{CH}_2)_a\text{NHSO}_3\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{NHSO}_3^-$, $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_3\text{H}_2$, $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_3\text{H}^-$, $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_3^{2-}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{OPO}_3\text{H}_2$, $-(\text{CH}_2)_a\text{OPO}_3\text{H}^-$ y $-(\text{CH}_2)_a\text{OPO}_3^-$;

R^{43} a R^{50} son independientemente $-\text{H}$ o $-\text{CH}_3$;

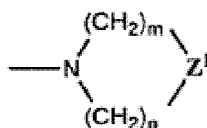
15 (AA) es una cadena polipeptídica que comprende uno o más α -aminoácidos naturales o no naturales unidos conjuntamente por enlaces peptídicos;

(PS) es una cadena de polisacárido sulfatada o no sulfatada que comprende una o más unidades de monosacárido conectadas por enlaces glicosídicos; y

a , b , y d , varían independientemente de 1 a 10, c varía de 1 a 100, y m y n varían independientemente de 1 a 3.

20 2. El compuesto según la reivindicación 1, donde X^1 y X^2 son independientemente $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^1$, $-\text{CONR}^2\text{R}^3$, $-\text{CO}(\text{AA})$, o $-\text{CONH}(\text{PS})$, y donde al menos uno de X^1 y X^2 es independientemente $-\text{CO}(\text{AA})$ o $-\text{CONH}(\text{PS})$.

3. El compuesto según la reivindicación 1 ó 2, donde Y^1 e Y^2 son independientemente $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ o



4. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde Z^1 es $-\text{O}$, $-\text{NR}^{20}$, $-\text{S}$, $-\text{SO}$ o $-\text{SO}_2$.

5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde Z^1 es $-\text{O}$ o $-\text{NR}^{20}$.

25 6. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde R^1 a R^{21} son independientemente $-\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{OR}^{43}$, $-\text{CH}_2(\text{CHOH})_a\text{R}^{44}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{NR}^{45}\text{R}^{46}$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_c\text{R}^{49}$, o $-(\text{CH}_2)_d\text{CO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_c\text{R}^{50}$.

7. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde R^1 a R^{21} son independientemente $-\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{OR}^{43}$, $-\text{CH}_2(\text{CHOH})_a\text{R}^{44}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{NR}^{45}\text{R}^{46}$, o $-(\text{CH}_2)_d\text{CO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_c\text{R}^{50}$.

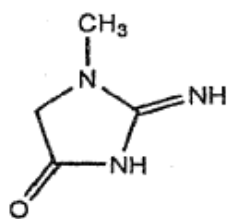
8. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde a , b , y d , varían independientemente de 1 a 6.

30 9. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde c varía de 1 a 20.

10. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde el uno o más α -aminoácidos de la cadena polipeptídica (AA) se seleccionan de ácido aspártico, asparagina, arginina, histidina, lisina, ácido glutámico,

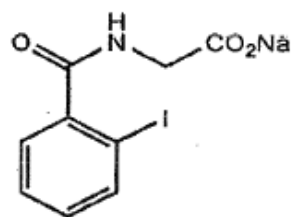
glutamina, serina y homoserina.

- 5 **11.** El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde el uno o más α -aminoácidos de la cadena polipeptídica (AA) se seleccionan de ácido aspártico, ácido glutámico, serina y homoserina.
- 5 **12.** El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde la cadena polipeptídica (AA) es una cadena homopolipeptídica.
- 5 **13.** El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde la cadena polipeptídica (AA) es una cadena heteropolipeptídica.
- 5 **14.** El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde la cadena polipeptídica (AA) es ácido aspártico o serina.
- 10 **15.** El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-14, donde la una o más unidades de monosacárido de la cadena de polisacárido (PS) se seleccionan de glucosa, fructosa, manosa, xilosa y ribosa.
- 10 **16.** El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-14, donde la cadena de polisacárido (PS) es glucosa o fructosa.
- 15 **17.** El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-15, donde la cadena de polisacárido (PS) es una cadena de homopolisacárido que consiste en unidades de monosacárido pentosa o hexosa.
- 15 **18.** El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-15, donde la cadena de polisacárido (PS) es una cadena de heteropolisacárido que consiste en una o ambas unidades de monosacárido pentosa y hexosa.



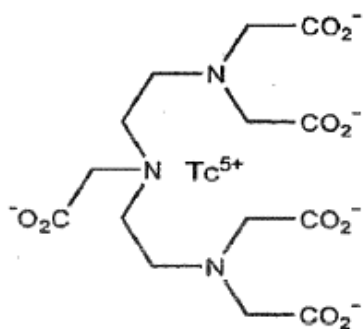
Creatinina (1)

MW: 113



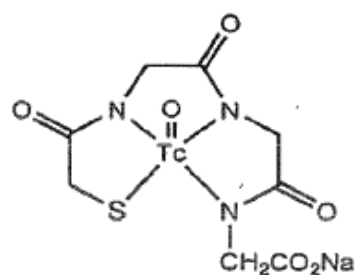
o-Yodohipurato (2)

MW: 327



^{99m}Tc-DTPA (3)

MW: 487



^{99m}Tc-MAG3 (4)

MW: 364

Fig. 1

Fig. 2

