

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 783**

51 Int. Cl.:

C07F 13/00 (2006.01)

A61K 51/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2009 E 09719221 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.06.2015 EP 2274312**

54 Título: **Complejos metálicos**

30 Prioridad:

10.03.2008 GB 0804406

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

15.09.2015

73 Titular/es:

**UNIVERSITÄT ZÜRICH (100.0%)
Winterthurerstrasse 190
8057 Zürich, CH**

72 Inventor/es:

**ALBERTO, ROGER y
BRABAND, HENRIK**

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

ES 2 545 783 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

Complejos metálicos

5 La presente invención se refiere a complejos metálicos. En particular, aunque no de forma exclusiva, se refiere a complejos de tecnecio que contienen el núcleo de $[\text{TcO}_3]^+$ y complejos de renio que contienen el núcleo de $[\text{ReO}_3]^+$, en particular aquellos en los que el tecnecio se presenta en forma del isótopo Tc-99m, y el renio se presenta en forma del isótopo Re-186 o Re-188.

10 El núcleo de $[\text{TcO}_3]^+$ representa probablemente el resto más pequeño que existe en la química del tecnecio y que se puede estabilizar con coligandos. Sería altamente deseable encontrar un acceso conveniente a complejos que comprenden esta estructura de núcleo sencilla.

15 Braband y Abram (Inorg. Chem., 2006, 45, 6589-6591) describen la preparación de un complejo que contiene $[\text{TcO}_3]^+$ con el ligando tridentado triazaciclono-nano. El derivado de glicolato correspondiente también se desvela como un compuesto intermedio en la preparación del mismo. Sin embargo, solamente se usa Tc-99 en estado fundamental, y el material de partida que contiene Tc no es adecuado para aplicaciones en medicina nuclear a gran escala. Thomas y Davison (Inorg. Chim. Acta, 1991, 190, 231-235) describen la preparación de complejos de trispirazoliborato que contienen el núcleo de $[\text{TcO}_3]^+$. De nuevo se usó Tc-99 en estado fundamental en forma de un material de partida complejo. Además, en la síntesis se usan condiciones rigurosas, que implican el uso de ácido concentrado; tales condiciones no son adecuadas para aplicaciones en medicina nuclear. Banberry *et al.* (Polyhedron, 1990, 9, 2549-2551) también desvelan complejos que contienen el núcleo de $[\text{TcO}_3]^+$ con Tc-99 en estado fundamental. De nuevo, se usan condiciones rigurosas (ácido peracético). Tooyama *et al.* (Inorg. Chem., 2008, 47, 257-264) describen la preparación de complejos de $[\text{TcO}_3]^+$ y $[\text{ReO}_3]^+$ con los ligandos acetato de bis(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo) y 1,1,1-metanotriiltris(3,5-dimetil-1H-pirazol). La síntesis se realiza usando ácidos de Lewis fuertes como agentes de activación en medios no acuosos. De hecho, los agentes de activación usados no serían compatibles con medios acuosos dado que reaccionarían con el agua. Gable *et al.* (Organometallics, 1999, 18, 173-179) describen complejos que incluyen el núcleo de $[\text{ReO}_3]^+$. Alberto *et al.* (Inorg. Chem, 2008, 47, 257-264) describen la síntesis no acuosa de complejos que incluyen el núcleo de $[\text{TcO}_3]^+$. El documento de patente WO 01/89586 describe agentes terapéuticos y de formación de imágenes con fines de diagnóstico, que incluyen complejos de Tc y Re.

A pesar de ser un núcleo que contiene Tc de interés potencial, hasta el momento no se han descrito enfoques sintéticos para la preparación de complejos que contienen $[\text{TcO}_3]^+$ dado que por lo general se contempla que $[\text{TcO}_3]^+$ como tal, la forma más conveniente de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ para aplicaciones en medicina nuclear y por lo general que está contenido en el eluato del generador, no es demasiado reactivo y es difícil de activar, en particular en agua. Además, los enfoques de la técnica anterior que se han descrito anteriormente usan disolventes orgánicos para la síntesis del núcleo/complejo, siendo tales disolventes incompatibles con síntesis de preparación a escala para aplicaciones en medicina nuclear en seres humanos o animales. Además, en los complejos de la técnica anterior que se ha descrito anteriormente, los ligandos usados para formación de complejos del núcleo de trióxido metálico no llevan restos de dirección, ni llevan grupos espaciadores ni conectores que son adecuados para la unión de tales restos de dirección. Por consiguiente, son de uso limitado para aplicaciones radiofarmacéuticas *in vivo*, en las que frecuentemente se desea la dirección del metal a células o tejidos en particular con fines de formación de imágenes.

45 De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un método para sintetizar un complejo que tiene la fórmula:



50 en la que L^3 representa un ligando tridentado, M representa un metal seleccionado entre Tc y Re, y n es una carga de -2 a +1, método que comprende:

a) reacción de pertecnetato o perrenato con un agente reductor y L^3 , o

55 b) reacción de pertecnetato o perrenato con un ácido de Lewis y L^3 ,

en el que la síntesis (a) o (b) se realiza en un medio acuoso.

En ciertas realizaciones, el método de la presente invención comprende:

60 a) i) reacción de pertecnetato o perrenato con un agente reductor; ii) coordinación de L^3 con la especie resultante de Tc o Re, respectivamente; y iii) oxidación de la especie de Tc o Re al estado de oxidación (VII);
o

65 b) i) reacción de pertecnetato o perrenato con un ácido de Lewis; y ii) coordinación de L^3 con la especie resultante de Tc o Re, respectivamente.

Los métodos de síntesis de la presente invención permiten la preparación de complejos que contienen el núcleo de $[\text{TcO}_3]^+$ o de $[\text{ReO}_3]^+$ directamente a partir de agua/solución salina. Esto es significativo ya que permite la preparación de complejos que contienen el núcleo directamente a partir del eluato del generador. Dado que los complejos resultantes contienen Tc o Re en sus estados de oxidación más elevados, éstos no son propensos a una oxidación posterior, un problema que es particularmente relevante para agentes radiofarmacéuticos en estados de oxidación más bajos, tales como +V. Los isótopos de Tc y Re preferentes para uso en el método incluyen $^{99\text{m}}\text{Tc}$ y ^{186}Re y ^{188}Re . Dada la vida media relativamente corta del isótopo preferente, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (aproximadamente 6 horas), será evidente que la capacidad para preparar complejos útiles para aplicaciones en medicina nuclear directamente a partir del eluato, sin la necesidad de múltiples etapas de procesamiento que consumen mucho tiempo, confiere una ventaja importante. Las propiedades de los complejos también son muy importantes en este aspecto, por ejemplo su estabilidad de oxidación. Los métodos también evitan el uso de disolventes y reactivos potencialmente tóxicos que serían incompatibles con usos en medicina nuclear.

El método de síntesis de la presente invención presenta dos posibilidades para la preparación de complejos con el núcleo de $[\text{TcO}_3]^+$ o de $[\text{ReO}_3]^+$. De acuerdo con la primera posibilidad (a), la reducción del pertechnetato a Tc (V) se realiza por medio de un agente reductor, que puede ser una base de Lewis, con coordinación de las especies reducidas con el ligando L^3 , seguido de posterior oxidación al complejo que contiene TcO_3 . La etapa de oxidación se puede conseguir usando aire (por ejemplo, aire en el recipiente de reacción). El mismo enfoque se puede usar con el perrenato. De acuerdo con la segunda posibilidad (b), el pertechnetato o perrenato se debería activar primero por reacción con un ácido de Lewis compatible en medio acuoso (por ejemplo mediante formación de un éster, un anhídrido mixto o una unidad estructural similar) antes de que se produzca sustitución o coordinación de ligando. Diversas estrategias de activación serían evidentes para la persona experta, aunque se pueden mencionar los ácidos de Lewis basados en elementos del grupo III, IV o V, no reductores. Hasta el momento no se explorado ni sugerido ninguna de estas estrategias en la técnica anterior.

Como bases de Lewis reductoras para uso del método de síntesis de la presente invención, se pueden mencionar las fosfinas. La reacción puede ser homogénea, por ejemplo usando una solución de ácido fosfínico o una fosfina soluble en agua o fosfina sustituida, o puede ser heterogénea, por ejemplo usando una fosfina unida a polímero inorgánica u orgánica o fosfina sustituida. Los agentes reductores poliméricos (por ejemplo, basados en resinas) (tal como fosfinas) o ácidos de Lewis de activación tienen la ventaja de que se pueden separar fácilmente de los productos de reacción, por ejemplo por filtración. El soporte polimérico para los agentes reductores unidos a polímero o ácidos de Lewis de activación para uso de acuerdo con la invención se pueden basar en un polímero inorgánico u orgánico, cada uno de los cuales puede estar presente en forma de perlas. Los agentes reductores poliméricos y ácidos de Lewis están disponibles en el mercado y se pueden basar, por ejemplo, en un polímero orgánico, tal como poliestireno, que puede estar en forma de perlas. Ejemplos de soportes poliméricos inorgánicos adecuados incluyen los basados en sílice. Los soportes poliméricos pueden contener grupos espaciadores (tales como cadenas de poli(alquilenglicol)) a los que se unen agentes reductores o ácidos de Lewis de activación.

En ciertas realizaciones, la fosfina está sustituida, por ejemplo con grupos alquilo (preferentemente C_{1-5}) o arilo que se pueden sustituir adicionalmente por sí mismos. En particular, la fosfina puede estar sustituida con fenilo. Las fosfinas preferentes incluyen di y trifenilfosfinas. Como una realización adicional, se pueden mencionar las fosfinas basadas en el ácido 3,3',3"-fosfotripropanoico.

En realizaciones alternativas, el agente reductor usado en la síntesis (a) se selecciona entre fosfitos, sulfitos, hipofosfitos, e hidruros. De nuevo, en ciertas realizaciones pueden ser preferentes fase sólida, o formas poliméricas inorgánicas u orgánicas, de tales agentes reductores.

En ciertas realizaciones del método de la presente invención, L^3 y el agente reductor, o L^3 y el ácido de Lewis, pueden estar presentes de forma simultánea en forma de un aducto o forma conjugada de estos dos componentes. Por lo tanto, es posible usar un aducto del borohidruro, borano, con un ligando tridentado tal como triazaciclonoano. También es posible usar un aducto de tal ligando con una fosfina (por ejemplo, una trifenilfosfina), por ejemplo en forma de un fosfoiluro (en el ejemplo de triazaciclonoano, un aminofosfoiluro).

El método de síntesis de la presente invención se puede realizar en solución salina. En particular, el método se puede realizar en eluato basado en solución salina a partir de un generador de Tc o Re.

En ciertas realizaciones del método de síntesis, L^3 representa un ligando tridentado que porta uno o más grupos funcionales adecuados para facilitar la unión de un resto de dirección, o que porta uno o más grupos conectores capaces de portar tal grupo funcional. Los grupos funcionales mencionados también, o como alternativa, pueden ser útiles para modificar las propiedades fisicoquímicas del complejo resultante, o para facilitar en la unión de restos adicionales capaces de modificar esas propiedades. Tales restos adicionales pueden incluir, por ejemplo, grupos poli(alquilenglicol) o carbohidratos. Como se usa en el presente documento, la expresión, 'grupo funcional adecuado para facilitar la unión de un resto de dirección' incluye grupos funcionales adecuados para facilitar la unión de restos adicionales capaces de modificar las propiedades fisicoquímicas del complejo resultante.

La capacidad para modificar L^3 con grupos funcionales permite un aumento del grado de control sobre las

propiedades fisicoquímicas (y por lo tanto el comportamiento farmacológico) de los complejos. Cuando los grupos funcionales son adecuados para reacción con grupos correspondientes en restos de dirección, éstos permiten la conjugación del complejo y el resto de dirección. Esto permite la dirección del complejo a sitios biológicos en particular. La conjugación del resto de dirección con L³ se puede realizar antes o después de la formación del complejo, pero preferentemente se realiza antes. Lo mismo se aplica en el caso de conjugación de restos capaces de modificar las propiedades fisicoquímicas de los complejos resultantes.

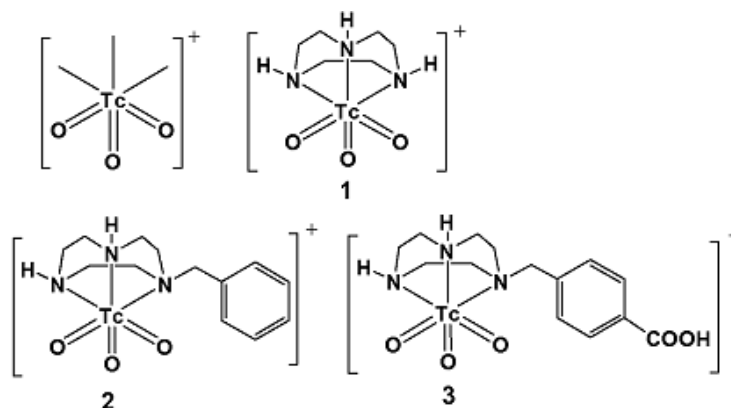
Cuando L³ porta uno o más grupos conectores, ninguno de los cuales porta un grupo funcional adecuado para la unión de un resto de dirección, los grupos conectores pueden contener al menos tres átomos de carbono.

L³ normalmente contiene al menos tres átomos de oxígeno y/o nitrógeno que tienen pares de electrones solitarios disponibles para coordinación con el átomo de Tc o Re del núcleo de TcO₃ / ReO₃. En ciertas realizaciones, L³ contiene 2 o 3 átomos de nitrógeno que contienen pares de electrones solitarios. En particular, los átomos de nitrógeno de L³ pueden formar parte de grupos amino primario o secundario. En ciertos ligandos L³, los grupos amino primario o secundario pueden estar presentes en o como parte de restos cíclicos separados que se conectan mediante un grupo o átomo de intervención. Como alternativa o además, dos o más de dos grupos amino primario o secundario pueden estar presentes en o como parte del mismo resto cíclico. En realizaciones en particular, L³ puede ser un triazacilononano, un triaminociclohexano, un trispirazolilmetano, un bispirazolilacetato, un trispirazolilborato o una especie de imidazolilo correspondiente. En tales realizaciones, o de hecho en otras realizaciones en las que L³ contiene átomos de nitrógeno, L³ puede estar N-sustituido con uno o más grupos funcionales que pueden ser adecuados para facilitar la unión de un resto de dirección, o puede estar N-sustituido con uno o más grupos conectores capaces de portar al grupo funcional.

Como grupos conectores adecuados para uso de acuerdo con la presente invención, se pueden mencionar los siguientes: alquilo (por ejemplo, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄ o C₅), alqueno (por ejemplo, alqueno C₁, C₂, C₃, C₄ o C₅), arilo (por ejemplo, anillos aromáticos de cinco a nueve miembros, tales como anillos de cinco, seis o siete miembros), heteroarilo (por ejemplo, anillos de cinco a nueve miembros que incluyen 1, 2 o 3 heteroátomos), cicloalquilo (por ejemplo, anillos no aromáticos de cinco a nueve miembros, tales como anillos de cinco, seis o siete miembros), heterocicloalquilo (por ejemplo, anillos no aromáticos de cinco a nueve miembros que incluyen 1, 2 o 3 heteroátomos), aralquilo (por ejemplo, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄ o C₅, que porta por ejemplo uno o más anillos aromáticos de cinco a nueve miembros, tales como anillos de cinco, seis o siete miembros), y grupos alcarilo (por ejemplo, uno o más anillos aromáticos de cinco a nueve miembros, tales como anillos de cinco, seis o siete miembros, que portan por ejemplo uno o más grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄ o C₅), cualquiera de cuyos grupos conectores pueden estar sustituidos adicionalmente con un grupo funcional adecuado para facilitar la unión de un resto de dirección. Del mismo modo, L³ puede ser sustituido con uno o más grupos básicamente no reactivos que sin embargo son capaces de modificar el comportamiento farmacológico del complejo. Tales grupos incluyen sustituyentes alquilo de cadena corta (por ejemplo, C₁ o C₂), o sustituyentes arilo que no contienen grupos funcionales adicionales, y se pretende que se incluyan, a menos que el contexto lo requiera de otro modo, dentro de la definición de 'grupo conector'. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, tales grupos conectores pueden actuar simplemente como sustituyentes en L³, en lugar de unirse a un grupo funcional en el mismo.

El grupo funcional adecuado para facilitar la unión de un resto de dirección, en ciertas realizaciones, se puede seleccionar entre grupos hidroxilo, carboxilo, amino, amido, halógeno, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonilamido, arilsulfonilamido, tio, alquiltio, ariltio, fosfonilo, fosfato y ciano.

En el Esquema 1 se representan ciertos complejos a modo de ejemplo.



Esquema 1. Parte superior izquierda: Estructura básica del núcleo de [^{99m}TcO₃]⁺ y estructuras de los compuestos 1-3 sintetizados en los Ejemplos de la presente memoria descriptiva.

La presente invención se basa en una nueva estrategia para preparar complejos con los núcleos de $^{99m}\text{TcO}_3^+$ o ^{186}Re o ^{188}Re correspondientes accesibles para fines radiofarmacéuticos de rutina. Sin embargo, se pueden usar otros isótopos de Tc y Re cuando sea necesario. Otros isótopos de Tc incluyen 94m, 94, 95m, 96, 97, 97m, 98 y 99 (es decir, estado fundamental). La presente invención está en cierto modo relacionada con los principios que van más allá de la química de los precursores de tricarbonilo conocidos correspondientes $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3^+$ y $[\text{Re}(\text{CO})_3]^+$, con la excepción de que el nuevo núcleo es básicamente más pequeño y también mucho menos lipófilo. Esta alteración en las propiedades fisicoquímicas se abre potencialmente a nuevas aplicaciones para complejos que contienen el nuevo núcleo. Los complejos pueden ejercer actividad redox que podría permitir usos potenciales adicionales, por ejemplo en la detección de hipoxia o para el marcado de moléculas de dirección. Los complejos son de peso molecular relativamente bajo. En comparación con los complejos de la técnica anterior que se han descrito anteriormente, ciertos complejos también tienen la ventaja de que contienen grupos funcionales que están disponibles para reacción con un grupo apropiado en un resto de dirección (o un grupo capaz de modificar las propiedades fisicoquímicas del complejo, como se ha esquematizado anteriormente) y que de este modo permite que los complejos se dirijan a las células, tejidos, etc., en particular *in vivo*. Como alternativa, o además, ciertos complejos contienen grupos conectores que facilitan la incorporación de tales grupos funcionales en el complejo. Los grupos funcionales para facilitar la unión de restos de dirección preferentemente se distancian más allá del resto del complejo, con el fin de evitar la interferencia con sus propiedades de dirección. Por consiguiente, ciertos complejos contienen preferentemente grupos conectores que tienen al menos tres átomos de carbono.

La nueva estrategia que se desvela en el presente documento para preparar complejos con los núcleos de $^{99m}\text{TcO}_3^+$ y de $[\text{ReO}_3]^+$ hace que estos núcleos sean accesibles para fines radiofarmacéuticos de rutina.

En realizaciones particulares de los complejos, el Tc es ^{99m}Tc . Cuando se usa Re, el Re puede ser, en realizaciones particulares, ^{186}Re o ^{188}Re .

En ciertas realizaciones, el uno o más grupos funcionales adecuados para facilitar la unión de un resto de dirección se unen a L^3 por medio de un grupo conector. Como se ha mencionado anteriormente, la combinación de un grupo funcional adecuado para facilitar la unión o conjugación de un resto de dirección, con un grupo conector intercalado entre el grupo funcional y L^3 , evita la interferencia con las propiedades de dirección del resto de dirección.

L^3 representa una amplia diversidad de ligandos neutros o aniónicos (con una variación correspondiente en la carga global del complejo), con la condición de que sus complejos con Tc(VII) o Re(VII) sean estables en agua. Anteriormente se han descrito ligandos de L^3 adecuados en conexión con el primer aspecto de la invención. La estabilidad de los complejos en agua la puede determinar fácilmente la persona experta, por ejemplo por medio de análisis basado en LC de los complejos. Los presentes inventores han confirmado la estabilidad de los complejos basada en un número de ligandos, que incluyen triazaciclonoanos (tacn) y algunos sistemas basados en trispirazolilmetano. Los complejos que contienen los correspondientes ligandos basados en imidazol también presentan estabilidad. También se ha confirmado que los complejos preparados de acuerdo con la presente invención presentan estabilidad en presencia de proteínas del suero.

Debido a variaciones que se pueden introducir a través del ligando L^3 , se puede producir una gran diversidad de complejos. Por ejemplo, éstos pueden ser útiles como agentes de perfusión, por ejemplo para diagnóstico de disfunciones del miocardio o detección de hipoxia. Como alternativa o además, el ligando L^3 se puede conjugar con uno o más restos de dirección.

En realizaciones de la presente invención a modo de ejemplo, L^3 es un triazaciclonoano, un triaminociclohexano, un trispirazolilmetano, un bispirazolilacetato, un trispirazolilborato o una especie de imidazolilo correspondiente. En ligandos que contienen pirazol o imidazol, los grupos pirazol o imidazol representan los grupos de coordinación y pueden portar grupos funcionales adicionales. En realizaciones tales como aquéllas en las que L^3 contiene uno o más átomos de nitrógeno, L^3 puede estar N-sustituido con el uno o más grupos funcionales adecuados para facilitar la unión de un resto de dirección, o puede estar N-sustituido con el uno o más grupos conectores capaces de portar tal grupo funcional. Como alternativa o además, L^3 puede estar sustituido, por ejemplo N-sustituido, con uno o más grupos básicamente no reactivos que sin embargo son capaces de modificar el comportamiento farmacológico del complejo. Tales grupos incluyen sustituyentes alquilo (por ejemplo, C_1 o C_2) de cadena corta, o sustituyentes arilo que no contienen grupos funcionales adicionales.

Los grupos conectores adecuados, tales como grupos conectores N-sustituidos de L^3 , se pueden seleccionar entre grupos alquilo, alquenoilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo y alcarilo, y cualquier grupo conector se puede sustituir adicionalmente con un grupo funcional adecuado para facilitar la unión de un resto de dirección. Algunos grupos conectores adecuados se han descrito con más detalle anteriormente. Se entenderá que tales grupos cambio son adecuados como los grupos básicamente no reactivos mencionados anteriormente que sin embargo son capaces de modificar el comportamiento farmacológico del complejo. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, tales grupos conectores deben actuar simplemente como sustituyentes en L^3 , en lugar de unirse a un grupo funcional en el mismo.

El grupo funcional adecuado para facilitar la unión de un resto de dirección (o un resto adecuado para alterar las

propiedades fisicoquímicas del complejo) se puede seleccionar entre hidroxilo, carboxilo, amino, amido, halógeno, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonilamido, arilsulfonilamido, tio, alquiltio, ariltio, fosfonilo, fosfato y ciano. En ciertas realizaciones, el grupo funcional es adecuado para reaccionar con un grupo nucleófilo en el resto de dirección. En otras realizaciones, el grupo funcional es adecuado para reaccionar con un grupo electrófilo en el

5

La expresión 'resto de dirección' como se usa en el presente documento representa cualquier grupo que es capaz de unirse de forma selectiva a una diana biológica, tal como un receptor o enzima. Muchos de tales restos son bien conocidos por la persona experta en la materia, e incluyen biomoléculas (que se pueden seleccionar, por ejemplo, entre polipéptidos, péptidos, aminoácidos, azúcares, polisacáridos, nucleósidos, nucleótidos, oligo y polinucleótidos, factores de crecimiento, hormonas, anticuerpos, fragmentos de anticuerpo, neurotransmisores endógenos, y vitaminas) y agentes sintéticos o semisintéticos que son ligandos para la diana biológica. Además, la persona experta sería capaz de determinar fácilmente si un compuesto dado era capaz de unirse de forma selectiva a una diana biológica (por ejemplo, usando técnicas de biosensor o estudios de unión de radioligandos), y por lo tanto capaz de actuar como un resto de dirección dentro del contexto de la presente invención.

10

15

En realizaciones en particular del método de síntesis de la presente invención, al menos un grupo conector en L^3 , tal como un grupo conector unido como un N-sustituyente, puede comprender un resto de bencilo o un resto de fenilo. Un grupo conector de bencilo puede ser preferente en ciertas realizaciones. Tal resto de bencilo o fenilo puede estar sustituido, por ejemplo, con un grupo carboxilo como un grupo funcional adecuado para facilitar la unión de un resto de dirección. El grupo funcional mencionado está presente preferentemente como un sustituyente del anillo en tales casos. Tal sustituyente del anillo puede estar presente en la posición *para* con respecto a la posición de unión del anillo al resto del grupo conector o a L^3 .

20

En ciertos complejos, el ligando L^3 se modifica por conjugación con uno o más restos de dirección (o restos capaces de modificar las propiedades fisicoquímicas del complejo) por medio del grupo o grupos funcionales adecuados para facilitar la unión de los mismos.

25

Tal resto de dirección se puede seleccionar entre los que se han descrito anteriormente.

30

En el complejo, el Tc puede ser ^{99m}Tc . Como se ha mencionado anteriormente, el ^{99m}Tc se presenta en la forma de Tc de la mayor utilidad en el campo de la medicina nuclear. En tal entorno, el ^{99m}Tc se obtiene por lo general en forma de $[\text{}^{99m}\text{TcO}_4]^-$ (el ión pertechnetato) en el eluato de un generador de tecnecio. La presente invención permite el uso directo del pertechnetato para síntesis de complejos que contienen el núcleo de $[\text{TcO}_3]^+$ directamente a partir de solución salina y sin el uso de reactivos rigurosos o condiciones rigurosas oxidantes o reductoras. Por consiguiente, la presente invención hace que este núcleo esté disponible para uso de rutina en aplicaciones de medicina nuclear. Las mismas consideraciones se aplican a complejos que contienen núcleos de $[\text{ReO}_3]^+$.

35

La presente invención se puede usar para proporcionar una composición farmacéutica que comprende un complejo como se ha descrito anteriormente, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

40

Las composiciones farmacéuticas pueden comprender cualquiera de los complejos preparados con la presente invención, o sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, con cualquier excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede tomar una diversidad de formas. Sin embargo, en general, se presentará en una forma adecuada para administración parenteral, por ejemplo mediante inyección intravenosa, intraarterial (por ejemplo, en la circulación coronaria, o la arteria pulmonar), intracardiaca, intracerebroventricular o intraarteriolar. Por consiguiente, la composición se puede presentar en forma de una solución del complejo, tal como una solución acuosa del complejo. Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en forma de una preparación inyectable estéril, por ejemplo, una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden usar se encuentran solución de manitol, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico (es decir, solución salina normal). Si fuera necesario, se pueden añadir excipientes adicionales para aumentar la solubilidad de los complejos, por ejemplo, tensioactivos no iónicos (por ejemplo, los seleccionados entre los grupos de compuestos Span o Tween) o polialquilenglicoles.

45

50

Cuando la composición farmacéutica se presenta en forma de una solución, el pH de la solución puede ser de aproximadamente 5 a aproximadamente 9, en particular de aproximadamente 6 a aproximadamente 8. Se ha encontrado que los complejos son estables en un amplio intervalo de valores de pH. De forma importante, se ha encontrado que son particularmente estables en el intervalo de pH de la mayor relevancia para uso en medicina nuclear (es decir, de 5 a 9). Para una ilustración de tal estabilidad, se hace referencia a la Figura 6 en el presente documento.

60

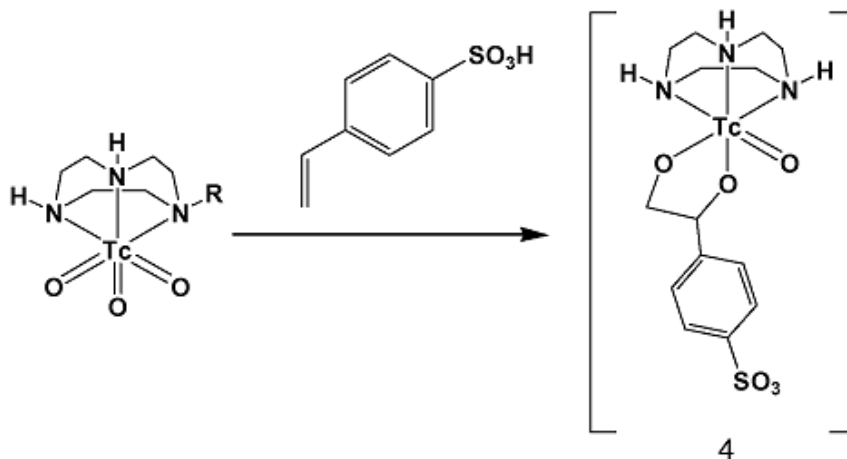
Una solución de complejo se puede purificar poniendo en contacto una solución no purificada de complejo con un sustrato polimérico inorgánico u orgánico que porta grupos funcionales capaces de reaccionar con $[\text{L}^3\text{TcO}_3]^n$ o $[\text{L}^3\text{ReO}_3]^n$, seguido de lavado del sustrato polimérico para retirar material sin unir.

65

Los complejos que se describen en el presente documento son capaces de reaccionar con polímeros inorgánicos u orgánicos funcionalizados de forma apropiada. Los grupos funcionales incluidos en el sustrato polimérico pueden, en realizaciones en particular, ser capaces de actuar como agentes reductores o ácidos de Lewis en reacción con $[L^3MO_3]^n$. Por ejemplo, los complejos reaccionarán con polímeros inorgánicos u orgánicos funcionalizados con fosfina. Después de tal reacción, el resto del material se puede retirar por lavado del complejo unido a la fase sólida. A continuación, el complejo se puede escindir del polímero usando un oxidante suave, tal como agua aireada. En el caso de complejos que contienen el isótopo preferente, ^{99m}Tc , los complejos se unen al polímero inorgánico u orgánico y el material no radiactivo se retira a continuación por lavado del complejo unido. Por lo tanto, la escisión posterior con agua aireada u otro oxidante suave es capaz de proporcionar agentes radiofarmacéuticos sin vehículos añadidos.

Un derivado de diolato de $[L^3MO_3]^n$ se puede preparar por reacción de un complejo como se ha descrito anteriormente, con una especie que contiene un grupo alqueno, alquino o un grupo alquenilo o alquinilo, en el que L^3 , M y n tienen los mismos significados como se ha definido anteriormente en relación al primer aspecto.

Cantidades macroscópicas que se pueden pesar de complejos de $[L^3MO_3]^+$ con Tc-99 en estado fundamental reaccionan en disolvente orgánico (o medio acuoso) con alquenos para recibir los correspondientes derivados de diolato estables en agua. Esta reacción representa un tipo de química "click" (una cicloadición [2+3]). Esta reacción conduce la posibilidad de dirigir el marcado de restos de dirección y biomoléculas que poseen cualquiera de alquenos endógenos (por ejemplo, ácidos grasos insaturados) o que tienen alquenos o alquinos de cualquier tipo acoplados. El grupo alquenilo o alquinilo puede formar parte, o se puede acoplar a, un resto de dirección. El isótopo preferente de Tc es el ^{99m}Tc y el del Re es el ^{186}Re o ^{188}Re . Los derivados de diolato que resultan de la reacción son altamente estables en agua. Además, cuando el grupo alquenilo o alquinilo se une o está presente como parte de un resto de dirección, los derivados de diolato resultante se pueden usar para dirigir ^{99m}Tc órganos o tejidos en particular con fines de diagnóstico y/o formación de imágenes. En el Esquema 2 se muestra una reacción a modo de ejemplo.



Esquema 2: Reacción ilustrativa de un complejo de la invención con una especie que contiene grupo alquenilo

En un aspecto relacionado, la invención también proporciona una composición que comprende una solución acuosa de un derivado de diolato de $[L^3MO_3]^n$ que tiene la fórmula $[L^3MO(OC(R1R2)C(R3R4)O)]^n$ o $[L^3MO(OC(R1) = C(R2)O)]^n$, en las que M, L^3 y n tienen el mismo significado como se ha definido anteriormente en relación al primer aspecto de la invención, en las que R1, R2, R3 y R4 se seleccionan independientemente entre H, un resto de dirección, un grupo funcional unido a, o adecuado para facilitar la unión de, un resto de dirección, y un grupo conector que porta, o es capaz de portar, tal grupo funcional, y en la que para $[L^3MO(OC(R1R2)C(R3R4)O)]^n$, R1, R2, R3 y/o R4 es un resto de dirección que se puede unir al complejo través de un grupo conector, un grupo funcional adecuado para facilitar la unión del resto de dirección o una combinación del mismo; en la que la composición se obtiene o se puede obtener haciendo reaccionar un complejo que tiene la fórmula:



en la que L^3 representa un ligando tridentado, M representa un metal seleccionado entre Tc y Re, y n es una carga de -2 a +1, con la condición de que L^3 no sea acetato de di-1H-pirazol-1-ilo, acetato de bis(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo), 1,1,1-metanotriiltris(1H-pirazol), 1,1,1-metanotriiltris(3,5-dimetil-1H-pirazol), 1,4,7-triazaciclono-nano, 1,4,7-trimetil-triazaciclono-nano, 1,4,7-tritiaciclono-nano, borato de hidrottris(1-pirazolilo) o $[(\eta^5-C_5H_5)Co\{P(OR)_2(=O)\}_3]$, en el que R es metilo o etilo; o un complejo que tiene la fórmula:



en la que L^3 representa un ligando tridentado que porta uno o más grupos funcionales adecuados para facilitar la unión de un resto de dirección, o que porta uno o más grupos conectores capaces de portar tal grupo funcional, M representa un metal seleccionado entre Tc y Re, y n es una carga de -2 a +1,

5 con la condición de que cuando L^3 porta uno o más grupos conectores, ninguno de los cuales porta un grupo funcional adecuado para la unión de un resto de dirección, al menos uno de los grupos conectores contiene al menos tres átomos de carbono,

en la que el grupo funcional adecuado para facilitar la unión de un resto de dirección se selecciona entre hidroxilo, carboxilo, amino, amido, halógeno, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonilamido, arilsulfonilamido, tio, alquiltio, ariltio, fosfonilo, fosfato y ciano,

10 en la que al menos uno de los grupos conectores comprende un resto de bencilo o fenilo, y/o

en la que el ligando L^3 se modifica por conjugación con un resto de dirección por medio del grupo funcional adecuado para facilitar la unión del mismo,

con una especie que contiene alqueno, alquino, o un grupo alqueniilo o alquinilo,

15 en la que el grupo alqueniilo o alquinilo forma parte opcionalmente de, o se acopla con, un resto de dirección; y en la que dicho método se realiza en un medio acuoso.

La composición que comprende una solución acuosa de un derivado de diolato, en ciertas realizaciones, puede comprender un complejo en el que L^3 no es 1,4,7-triazaciclononano.

20 La composición de acuerdo con la invención como se ha descrito anteriormente se puede usar en terapia o diagnóstico.

La composición de acuerdo con la invención como se ha descrito anteriormente también se prevé usarla en el diagnóstico y/o la formación de imágenes de trastornos de estados de hemoperfusión de órganos y/o hipóxicos, o la medida y/o formación de imágenes de hemoperfusión y/o hipoxia tumoral.

25 De una manera similar, la composición de acuerdo con la invención como se ha descrito anteriormente se puede usar en la preparación de un medicamento para el diagnóstico y/o la formación de imágenes de trastornos de estados de hemoperfusión de órganos y/o hipóxicos, o la medida y/o formación de imágenes de hemoperfusión y/o hipoxia tumoral.

30 En un uso relacionado adicional, la composición de la presente invención se puede usar en un método de formación de imágenes de estados de hemoperfusión de órganos y/o hipóxicos, o hemoperfusión y/o hipoxia tumoral, en un sujeto, método que comprende las etapas de: administración al sujeto de una composición de acuerdo con la invención como se ha descrito anteriormente, la adquisición de datos relacionados con la ubicación del complejo dentro del sujeto después de la administración; y generación de una imagen basándose en los datos adquiridos.

35 En los usos de diagnóstico, formación de imágenes y/o terapéuticos que se describen en el presente documento, el órgano cuya hemoperfusión está en consideración se puede seleccionar opcionalmente entre el corazón y los pulmones.

La invención se describirá ahora con más detalle solamente a modo de ejemplo y con referencia a las figuras adjuntas, de las cuales:

45 Las Figuras 1(a) y 1(b) muestran resultados analíticos (HPLC) de un complejo producido con el método de la presente invención (Compuesto 1) (Reacción de $[TcO_4]^-$ + triazaciclononano.3HCl + PPh_3 (polímero cargado)) en dos condiciones de fase móvil para distinguir entre el pertecnetato y los complejos producidos con la invención, con detección con radiactividad γ (Compuesto 1 que contiene ^{99m}Tc) y absorción de UV (que corresponde al complejo que contiene ^{99}Tc en estado fundamental). La Figura 1(a) se refiere al uso de la fase móvil de TEAP/MeCN (debido a la preparación experimental, la señal de γ tiene un retraso de 0,56 min en comparación con la señal de UV), mientras que la Figura 1(b) se refiere al uso de la fase móvil de TFA/MeCN (la señal γ tiene un retraso de 0,54 min en comparación con la señal UV);

55 Las Figuras 2(a) y 2(b) muestran resultados de HPLC de un complejo adicional producido con la invención (Compuesto 2) (Reacción de $[TcO_4]^-$ + N-bencil-triazaciclononano + PPh_3 (polímero cargado)), con detección con radiactividad γ (Compuesto 2 que contiene ^{99m}Tc), y UV (que corresponde al complejo que contiene ^{99}Tc en estado fundamental), usando la fase móvil de TFA / MeCN. Debido a la preparación experimental, la señal γ tiene un retraso de 0,57 min en comparación con la señal UV;

60 La Figura 3 muestra resultados de HPLC para un tercer complejo producido con la invención (Compuesto 3) (Reacción de $[TcO_4]^-$ + N-(4-carboxi)bencil-triazaciclononano.3HCl + PPh_3 (polímero cargado)), con detección con (a) radiactividad γ (Compuesto 3 que contiene ^{99m}Tc), y (b) radiactividad β (que corresponde al complejo que contiene ^{99}Tc en estado fundamental), usando la fase móvil de TEAP/MeCN. Debido a diferentes sistemas de detector, la señal β se detecta aproximadamente 1,5 min después de la señal γ ;

65

La Figura 4 muestra la traza γ del Compuesto 1 (TEAP / MeCN) preparado mediante reacción homogénea de $[\text{TcO}_4]^- + \text{triazaciclono-nano.3HCl} + \text{H}_3\text{PO}_2$;

5 La Figura 5 muestra la traza γ del Compuesto 1 (TEAP / MeCN) preparado por reacción de $[\text{TcO}_4]^- + \text{triazaciclono-nano.3HCl} + \text{P}(\text{EtOOH})_3$ (polímero cargado);

La Figura 6 muestra una serie de trazas para ilustrar estudios de estabilidad del Compuesto 1 a pH = 7 (traza γ , TEAP / MeCN);

10 La Figura 7 muestran la (a) traza γ del Compuesto 4 derivado de diolato (TEAP / MeCN), preparado por la reacción de $[\text{TcO}_3(\text{tactn})]^+ + \text{EstirenoSO}_3\text{Na}$, 1,5 h a 95 °C, y (b) la traza β del mismo;

La Figura 8 ilustra estudios de estabilidad del Compuesto 4 en presencia de Albúmina (TEAP / MeCN);

15 La Figura 9 ilustra estudios de estabilidad del Compuesto 4 en presencia de plasma (TEAP / MeCN);

La Figura 10 muestra la traza γ del Compuesto 1 preparado por reacción homogénea de $[\text{TcO}_4]^-$ y un aducto de triazaciclono-nano y borano;

20 La Figura 11 muestra la traza γ del Compuesto 1 preparado por reacción homogénea de $[\text{TcO}_4]^-$ y un aducto de triazaciclono-nano y trifenilfosfina; y

La Figura 12 muestra la traza γ del Compuesto 1 preparado por reacción homogénea de $[\text{TcO}_4]^-$, triazaciclono-nano y borohidruro sódico.

25 Los presentes inventores han desarrollado un método de síntesis para preparar complejos de la composición general $[\text{L}^3\text{TcO}_3]^+$ (en la que L^3 es como se ha definido anteriormente (para realizaciones a modo de ejemplo de L^3 , véase el esquema 1)) directamente a partir de agua (solución salina). Mientras que algunos complejos de Tc (VII) se han descrito en la técnica anterior para $^{99\text{m}}\text{Tc}$ en estado fundamental, ninguno de éstos se ha preparado con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ o a partir de un medio acuoso. Las condiciones de reacción para los complejos de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ en estado fundamental de la técnica anterior son muy rigurosas e incluyen ácido nítrico o sulfúrico concentrados o soluciones de peróxido al 30 %, condiciones que no son adecuadas para la adaptación a requisitos de rutina que vienen de aplicaciones en medicina nuclear.

30 El compuesto 1 se conoce para el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ en estado fundamental, los compuestos 2 y 3 no se han descrito anteriormente, y el compuesto 3 en particular posee un grupo funcional carboxilato que se puede conjugar fácilmente con restos de dirección, tales como biomoléculas. Ninguno de estos compuestos se conoce a partir de la técnica anterior para $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Los compuestos 1 - 3 (esquema 1) se han sintetizado ahora directamente a partir de eluato del generador, de acuerdo con el método que se esquematiza a continuación.

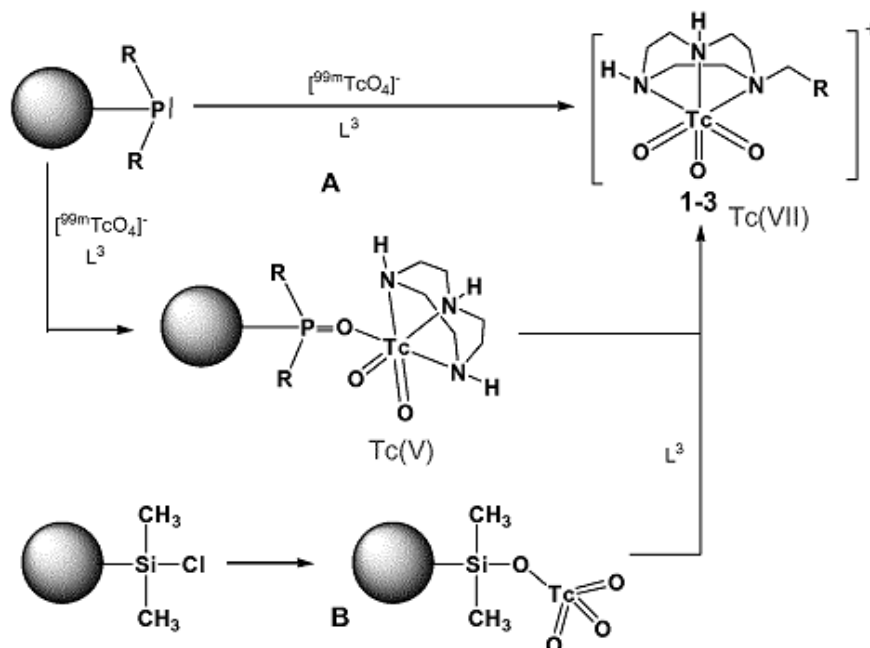
40 *Enfoque de síntesis*

45 Las dos rutas diferentes que se han usado para la preparación de complejos en la presente invención son las que siguen a continuación: *i*) el pertechnetato se activa por formación de un éster o una unidad estructural similar con un ácido de Lewis (normalmente un ácido de Lewis fuerte, es decir, de modo que el pertechnetato actúa como una base de Lewis y la reacción se produce en un átomo de oxígeno del pertechnetato) antes de que se produzca la sustitución del ligando; o *ii*) reducción a Tc (V) y coordinación del ligando, con oxidación posterior con aire. Se cree que la coordinación se produce básicamente de forma simultánea después de la reducción, aunque los inventores no desean quedar ligados a esta creencia. Los mismos procedimientos (i) y (ii) se pueden usar con el perrenato.

50 De forma opcional, se puede usar fosfina unida a polímero orgánico o inorgánico para ambas rutas (véase el Esquema 2 que sigue a continuación). Algunas reacciones ilustrativas de fosfinas con especies que contienen tecnecio, y su uso como agentes reductores, se describen en el documento de patente US 20040042963 y en Greenland y Blower (Bioconjugate Chem., 2005, 16, 939-48), respectivamente.

55 En resumen, el eluato del generador se mezcla con el polímero inorgánico u orgánico en presencia del ligando L^3 . El calentamiento proporciona los complejos deseados 1 - 3 con el núcleo de $[\text{L}^3\text{TcO}_3]^+$. Los compuestos se reciben con una buena pureza radioquímica. La ventaja de este enfoque de síntesis es el hecho de que no se necesitan otras sustancias con la excepción de $[\text{L}^3\text{TcO}_4]^-$ y el ligando L^3 . Por lo tanto, no son necesarios agentes reductores, disolventes o ligandos auxiliares adicionales, a diferencia de lo que sucedía en la técnica anterior. Aunque los inventores no desean quedar ligados mediante ninguna teoría en particular en cuanto a los detalles mecanísticos precisos, los resultados implican que $[\text{L}^3\text{TcO}_4]^-$ podría reaccionar con el polímero inorgánico u orgánico pero no se une al mismo de forma continua en ausencia de ligandos L^3 .

60



Esquema 3: Preparación de compuestos de $[L_3TcO_3]^+$ con fosfinas unidas al polímero a través de la ruta redox (A) o por activación con un ácido de Lewis activo no redox (B)

La persona experta observará que las síntesis de la presente invención se pueden realizar del mismo modo mediante una reacción homogénea, es decir usando agente reductor o ácido de Lewis de activación en solución acuosa (Figura 4).

Ejemplo 1:

Algunos detalles ilustrativos de síntesis tanto homogéneas como heterogéneas, usando pertecnetato como un ejemplo, son como sigue a continuación:

1.1 Fosfina unida a polímero

Kit 1:

- 10 mg de trifetilfosfina unida a polímero (malla de 200-400, extensión del marcado: ~3,0 mmol/g de carga, reticulado al 2 % con divinilbenceno, Aldrich)
- 23,5 mg (10^{-4} mol) de triclorhidrato de 1,4,7-triazaciclononano
- 2,81 μ l de H_2SO_4

Protocolo 1:

El kit 1 preparado se lavó abundantemente con N_2 durante 10 min. Se añadió 1 ml de solución eluida de $[TcO_4^-]$ y la mezcla de reacción se calentó durante 4 h a 95 °C. La solución de reacción se filtró y se neutralizó mediante la adición de NaOH (0,1 M).

Rendimiento: 48 %

Kit 2:

- 10 mg de clorhidrato de tris(2-carboxi-etil)fosfina unido a polímero (resina amino NovaSyn® (90 μ m), extensión del marcado: ~0,3 mmol/g, cargado con técnica de SPPS convencional, la resina es un compuesto de polietilenglicol y una resina de tipo gel de poliestireno de baja reticulación, buenas propiedades de hinchado en agua, Novabiochem)
- 23,5 mg (10^{-4} mol) de triclorhidrato de 1,4,7-triazaciclononano

Protocolo 2:

El kit 2 preparado se lavó abundantemente con N₂ durante 10 min. Se añadió 1 ml de solución eluida de [TcO₄]⁻ y la mezcla de reacción se calentó durante 1 h a 95 °C. La solución de reacción se filtró y se neutralizó mediante la adición de NaOH (0,1 M).

Rendimiento: 70 %

1.2 Ácido fosfínico (es decir, síntesis homogénea)

Kit:

- 0,62 µl al 50 % (5,7 · 10⁻⁵ mol) de ácido fosfínico (Fluka)
- 23,5 mg (10⁻⁴ mol) de triclorhidrato de 1,4,7-triazaciclononano
- 2,81 µl de H₂SO₄

Protocolo

El kit preparado se lavó abundantemente con N₂ durante 10 min. Se añadió 1 ml de solución eluida de [TcO₄]⁻ y la mezcla de reacción se calentó durante 4 h a 95 °C. Después de 2 h, el vial se abrió y se permitió que el aire entrara en el recipiente de reacción. La solución de reacción se neutralizó mediante la adición de NaOH (0,1 M).

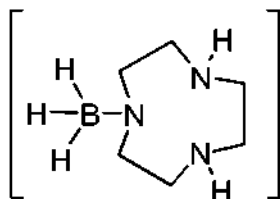
Rendimiento: 64 %.

Se encontró que no había necesidad de permitir que entrara aire adicional en el recipiente de reacción heterogénea después de la etapa de coordinación. Se cree que ya había aire suficiente en el vial para proporcionar la etapa final de oxidación/escisión.

La persona experta observará que la reacción heterogénea se podría realizar en un kit en forma de una columna empaquetada con la fosfina polimérica inorgánica u orgánica (u otro agente reductor/ácido de Lewis de activación), en la que el eluato del generador y L³ se introducen en solución.

1.3 Aductos de borano de aminas (es decir, síntesis homogénea)

Kit: 14,3 mg de H₃B(tacn) (10⁻⁴ mol), que tiene la siguiente estructura:

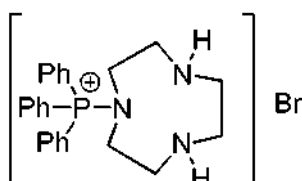


Protocolo: El kit que contiene H₃B(tacn) se lavó abundantemente con N₂ durante 10 min. Se añadió 1 ml de solución eluida de [TcO₄]⁻ y la mezcla de reacción se calentó durante 15 min a 95 °C.

Rendimiento: 96 %. La traza por HPLC para el producto se muestra en la Figura 10.

1.4 Reacción de pertecnetato con un amino-fosfoiluro de tacn

Kit: 10 mg de (Ph₃P(tacn))Br (2 · 10⁻⁵ mol), que tiene la siguiente estructura:



Protocolo: El kit que contiene (Ph₃P(tacn))Br se lavó abundantemente con N₂ durante 10 min. Se añadió 1 ml de solución eluida de [TcO₄]⁻ y la mezcla de reacción se calentó durante 6 h a 95 °C.

Rendimiento: 95 %. La traza por HPLC para el producto se muestra en la Figura 11.

5

1.5 Uso de Na[BH₄] como agente reductor

Kit:

- 10 - 2,4 mg de trichlorhidrato de 1,4,7-triazaciclononano (10⁻⁵ mol)
- 2,6 mg de NaBH₄ (6,9·10⁻⁵ mol)
- 15 - 5,6 mg de NaOH (1,4·10⁻⁴ mol)

Protocolo: El kit preparado se lavó abundantemente con N₂ durante 10 min. Se añadió 1 ml de solución eluida de [TcO₄]⁻ y se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de HCl (0,1 M).

20 Rendimiento: 97 %. La traza de HPLC para el producto se muestra en la Figura 12.

Ejemplo 2:

Un complejo de derivado de diolato se puede preparar como sigue a continuación:

25

Compuesto 4 (Reacción del compuesto 1 con sal sódica del ácido 4-vinilbencenosulfónico):

El compuesto 1 se preparó siguiendo el método heterogéneo usando el clorhidrato de tris(2-carboxi-
 30 etil)fosfina unido a polímero como reactivo reductor. Se añadieron 3,2 mg (1,55 x 10⁻⁵ mol) de diolato de sal
 sódica del ácido 4-vinilbencenosulfónico a la solución filtrada y neutralizada (0,8 ml). La mezcla de reacción
 se calentó a 95 °C durante 1,5 h.

Rendimiento: 78 %.

35 **Ejemplo 3 - Estabilidad**

Estudios de estabilidad con Albúmina:

Se añadieron 38 mg de albúmina de suero bovino (solubilidad: 40 mg/ml) a una solución (1 ml) del compuesto 4. No
 40 se observó descomposición del compuesto 4 en 3 h a 37 °C (Figura 8).

Estudios de estabilidad con plasma:

Se añadieron 0,1 ml de plasma (bovino) a una solución del compuesto 4. No se observó descomposición del
 45 compuesto 4 en 24 h a 25 °C (Figura 9).

Caracterización de Complejos

Detalles de las condiciones para HPLC

50

Se realizaron análisis de HPLC en una bomba Hitachi LaChrom L 7100 de Merck acoplada a un detector de UV
 sintonizable Hitachi LaChrom L7200 de Merck y un radiodetector, separado por un tubo de Teflon que causa un
 retraso de aproximadamente 0,5 min en comparación con la detección de UV/Vis. La detección de UV/Vis se realizó
 a 250 nm. La detección de complejos de ^{99m}Tc radiactivo se realizó con un radiodetector Berthold LB506 equipado
 55 con un detector de centelleo NaI (T1). Debido a la preparación del detector, las señales de ^{99m}Tc aparecen
 generalmente 0,4 - 0,7 min más tarde en comparación con la señal de UV de los complejos de ⁹⁹Tc
 correspondientes. Se consiguieron separaciones en una columna en fase inversa C18 Macherey-Nagel (Nucleosil 10
 lm, 250 4 mm) usando un gradiente de MeCN/CF₃COOH al 0,1 % o MeCN/TEAP 50 mM como eluyente, y caudales
 de 0,5 ml/min. Método 1 (para los compuestos 1 y 2): t = 0 - 3 min: MeCN al 0 %; 3 - 3,1 min: MeCN al 0 - 25 %; 3,1
 60 - 9 min: MeCN al 25 %; 9 - 9,1 min: MeCN al 25 - 34 %; 9,1 - 18 min: MeCN al 34 - 100 %; 18 - 25 min: MeCN al
 100 %, 25 - 25,1 min: MeCN al 100 - 0 %; 25,1 - 30 min: MeCN al 0 %. Método 2 (para los compuestos 3 y 4): t = 0 -
 3 min: MeCN al 0 %; 3 - 3,1 min: MeCN al 0 - 25 %; 3,1 - 9 min: MeCN al 25 %; 9 - 9,1 min: MeCN al 25 - 34 %; 9,1 -
 12 min: MeCN al 34 %; 12 - 12,1 min: MeCN al 34 - 100 %, 12,1 - 15 min: MeCN al 100 %; 15 - 15,1 min: MeCN al
 100 - 0 %; 15,1 - 18 min: MeCN al 100 %.

65

La comparación de los tiempos de retención por HPLC para los compuestos de ^{99m}Tc con los compuestos de ⁹⁹Tc

- 5 correspondientes confirma la identidad (Figuras 1 a 3). La comparación para 1 (Figura 1) es en cierto modo más fuerte dado que se eluyente prácticamente con el frente de la fase móvil en momentos muy iniciales y cercanos a los del pertechnetato. Sin embargo, incluso para 1, se muestra la formación mediante aplicación de diferentes gradientes y disolventes de HPLC. Por lo tanto, mediante el uso de una fase móvil de perclorato de tetraetilamonio/acetoniitrilo (TEAP/MeCN) (en lugar de una fase móvil de ácido trifluoracético (TFA)/MeCN), la resolución entre el complejo y el pertechnetato mejoró. Obsérvese que la diferencia en los tiempos de retención entre los complejos basados en ^{99m}Tc y ^{99}Tc (Figuras 1a y 1b, en el caso del Compuesto 1) por lo general era de aproximadamente 0,4 a 0,7 minutos.
- 10 La fase móvil de TEAP/MeCN se usó posteriormente para los compuestos 2 y 3. La confirmación para los compuestos 2 y 3 es inequívoca (Figuras 2 y 3; obsérvese que el pico en 15,38 en la Figura representa utensilios de la columna). En particular con respecto al compuesto 3, los datos de HPLC (la Figura 3(a) implica la formación del compuesto 1 así como (pico a los 3,12 minutos).
- 15 Se encontró que los compuestos 1 a 3 eran estables en solución salina a pH entre 6 y 8 durante horas sin hidrólisis alguna para el pertechnetato (por ejemplo, para el compuesto 1 véase la Figura 6). Además, los experimentos modelo que usan el compuesto 1 pero con ^{99}Tc mostraron que el complejo se puede mantener a pH 1 durante días sin hidrólisis significativa.
- 20 En conclusión, la ruta de preparación que se desvelan el presente documento no se sugiere en la técnica anterior y permite un enfoque mucho más conveniente a la preparación de complejos deseados tanto conocidos como nuevos que los que se han descrito previamente para el ^{99}Tc en estado fundamental. La presente invención permite de forma potencial una gran diversidad de compuestos nuevos y que se preparan fácilmente de utilidad potencial para la producción de aplicaciones radiofarmacéuticas. La invención también se abre a métodos de marcado a través de reacción de los complejos con alquenos, alquinos y grupos alquenoilo o alquinoilo, y la preparación directa de agentes
- 25 radiofarmacéuticos sin vehículos añadidos.

REIVINDICACIONES

1. Un método para sintetizar un complejo que tiene la fórmula:



en la que L^3 representa un ligando tridentado, M representa un metal seleccionado entre Tc y Re, y n es una carga de -2 a +1, el método comprendiendo:

- 10 a) reacción de pertecnetato o perrenato con un agente reductor y L^3 , o
b) reacción de pertecnetato o perrenato con un ácido de Lewis y L^3 ,

en el que la síntesis (a) o (b) se realiza en un medio acuoso, tal como solución salina.

15 2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el método comprende:

- a) i) reacción de pertecnetato o perrenato con un agente reductor; ii) coordinación de L^3 con la especie resultante de Tc o Re, respectivamente; y iii) oxidación de la especie de Tc o Re al estado de oxidación (VII);
o
20 b) i) reacción de pertecnetato o perrenato con un ácido de Lewis; y ii) coordinación de L^3 con la especie resultante de Tc o Re, respectivamente.

3. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el agente reductor usado en (a) es una base de Lewis, tal como una fosfina, en el que la fosfina se une opcionalmente a un polímero inorgánico u orgánico, y/o en el que la fosfina es opcionalmente alquilo o arilo sustituido; o en el que el agente reductor se selecciona entre fosfitos, sulfitos, hipofosfitos, e hidruros.

4. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que L^3 representa un ligando tridentado que porta uno o más grupos funcionales adecuados para facilitar la unión de un resto de dirección, o que porta uno o más grupos conectores capaces de portar tal grupo funcional, opcionalmente con la condición de que cuando L^3 porta uno o más grupos conectores, ninguno de ellos porta un grupo funcional adecuado para la unión de un resto de dirección, los grupos conectores contienen al menos dos átomos de carbono; y/o en el que L^3 es un triazaciclononano, un triaminociclohexano, un trispirazolilmetano, un bispirazolilacetato, un trispirazolilborato o una especie de imidazolilo correspondiente, en el que L^3 está opcionalmente N-sustituido con uno o más grupos funcionales adecuados para facilitar la unión de un resto de dirección, o está N-sustituido con uno o más grupos conectores capaces de portar tal grupo funcional; en el que al menos uno de los grupos conectores se selecciona opcionalmente entre grupos alquilo, alquenoilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo y alcarilo, cualquiera de los grupos conectores se puede sustituir adicionalmente con un grupo funcional adecuado para facilitar la unión de un resto de dirección, y/o en el que el grupo funcional adecuado para facilitar la unión de un resto de dirección se selecciona entre hidroxilo, carboxilo, amino, amido, halógeno, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonilamido, arilsulfonilamido, tio, alquiltio, ariltio, fosfonilo, fosfato y ciano.

5. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que L^3 y el agente reductor, o L^3 y el ácido de Lewis, se presentan de forma simultánea en forma de un aducto o forma conjugada de estos dos componentes.

6. Una composición que comprende una solución acuosa de un derivado de diolato de $[L^3MO_3]^n$ que tiene las fórmulas $[L^3MO(OC(R1R2)C(R3R4)O)]^3$ o $[L^3MO(OC(R1) = C(R2)O)]^n$, en las que M, L^3 y n tienen el mismo significado como se ha definido en la reivindicación 1, en las que R1, R2, R3 y R4 se seleccionan independientemente entre H, un resto de dirección, un grupo funcional unido a, o adecuado para facilitar la unión de, un resto de dirección, y un grupo conector que porta, o que es capaz de portar, tal grupo funcional, y en la que para $[L^3MO(OC(R1R2)C(R3R4)O)]^n$, R1, R2, R3 y/o R4 es un resto de dirección que se puede unir al complejo a través de un grupo conector, un grupo funcional adecuado para facilitar la unión del resto de dirección o una combinación del mismo; en la que la composición se obtiene o se puede obtener por reacción de un complejo que tiene la fórmula:



en la que L^3 representa un ligando tridentado, M representa un metal seleccionado entre Tc y Re, y n es una carga de -2 a +1, con la condición de que L^3 no sea acetato de di-1H-pirazol-1-ilo, acetato de bis(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo), 1,1,1-metanotriiltris(1H-pirazol), 1,1,1-metanotriiltris(3,5-dimetil-1H-pirazol), 1,4,7-triazaciclononano, 1,4,7-trimetiltriazaciclononano, 1,4,7-tritiaciclononano, borato de hidrottris(1-pirazolilo) o $[(\eta^5-C_5H_5)Co\{P(OR)_2(=O)\}_3]$, en el que R es metilo o etilo; o un complejo que tiene la fórmula:



65

- 5 en la que L^3 representa un ligando tridentado que porta uno o más grupos funcionales adecuados para facilitar la unión de un resto de dirección, o que porta uno o más grupos conectores capaces de portar tal grupo funcional, M representa un metal seleccionado entre Tc y Re, y n es una carga de -2 a +1, con la condición de que cuando L^3 porta uno o más grupos conectores, ninguno de ellos porta un grupo funcional adecuado para la unión de un resto de dirección, al menos uno de los grupos conectores contiene al menos tres átomos de carbono,
- 10 en la que el grupo funcional adecuado para facilitar la unión de un resto de dirección se selecciona entre hidroxilo, carboxilo, amino, amido, halógeno, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonilamido, arilsulfonilamido, tio, alquiltio, ariltio, fosfonilo, fosfato y ciano,
- 15 en la que al menos uno de los grupos conectores comprende un resto de bencilo o fenilo, y/o en la que el ligando L^3 se modifica por conjugación con un resto de dirección por medio del grupo funcional adecuado para facilitar la unión del mismo, con un alqueno, alquino, o una especie que contiene grupo alquenilo o alquinilo, en la que el grupo alquenilo o alquinilo forma parte opcionalmente de, o se acopla a, un resto de dirección;
- 20 y en la que dicho método se realiza en un medio acuoso.
7. Una composición de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el resto de bencilo está sustituido con un grupo carboxilo.
- 25 8. Una composición de acuerdo con la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en la que el resto de dirección se selecciona entre el grupo que consiste en polipéptidos, péptidos, aminoácidos, azúcares, polisacáridos, nucleósidos, nucleótidos, oligo y polinucleótidos, factores de crecimiento, hormonas, anticuerpos, fragmentos de anticuerpo, neurotransmisores endógenos, vitaminas, y agentes sintéticos o semisintéticos que son ligandos para una diana biológica.

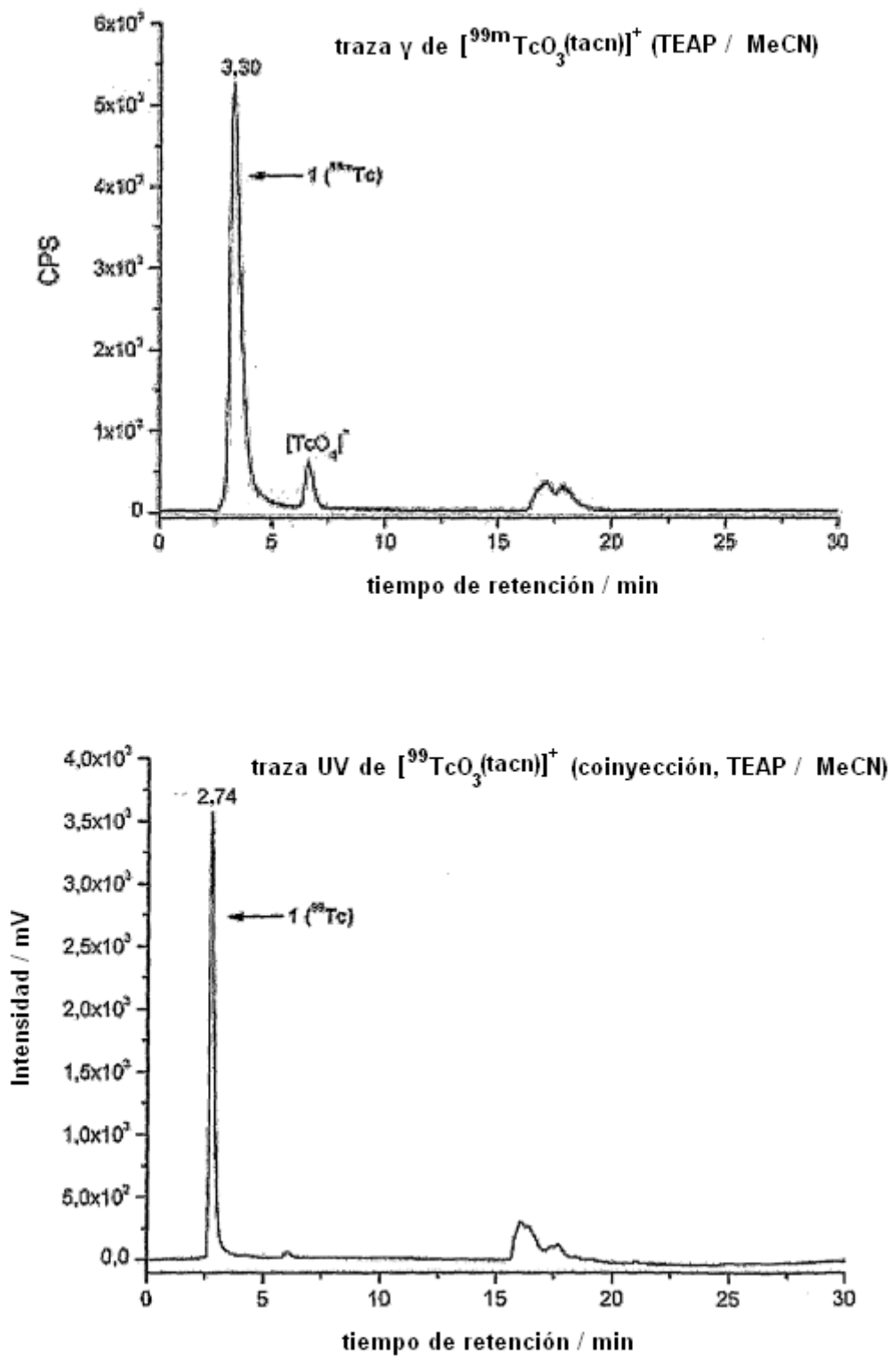


Figura 1(a)

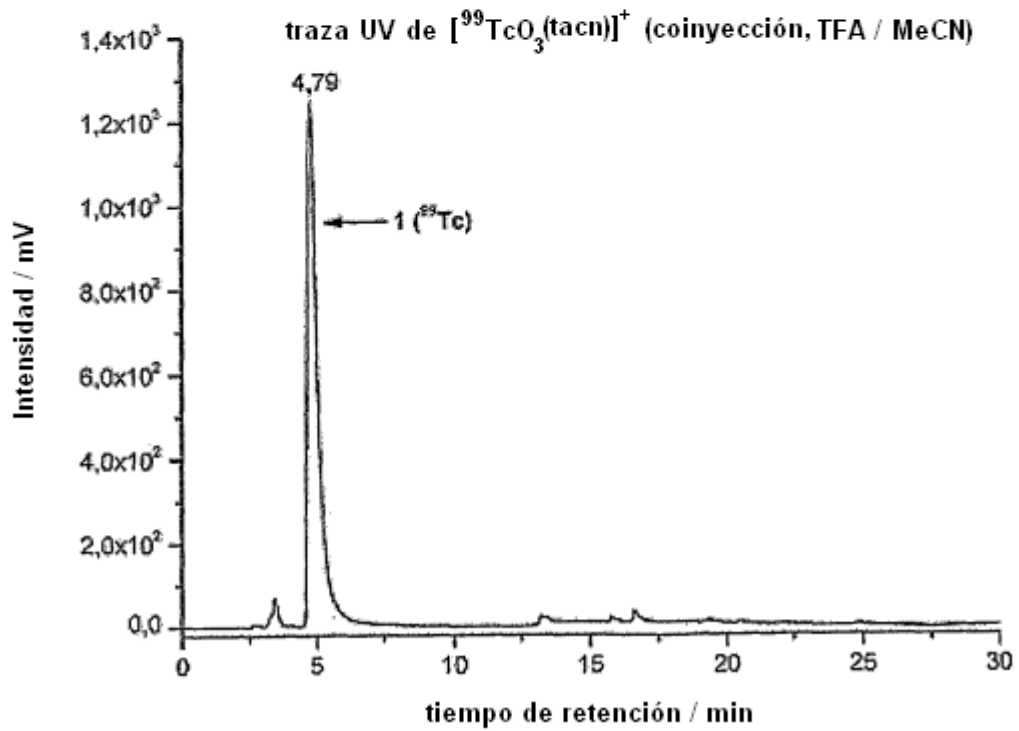
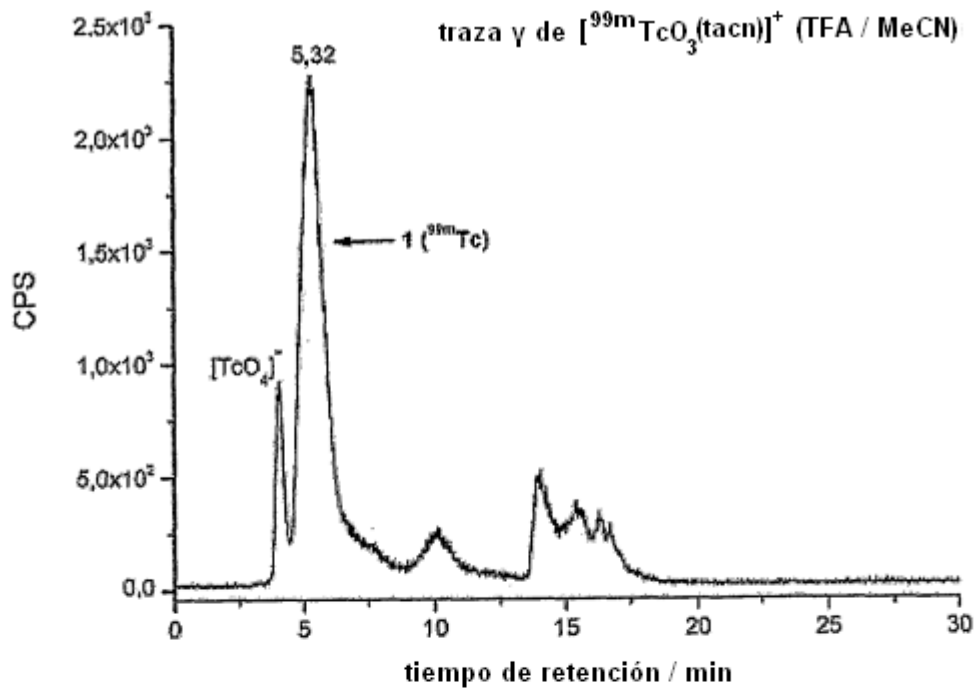
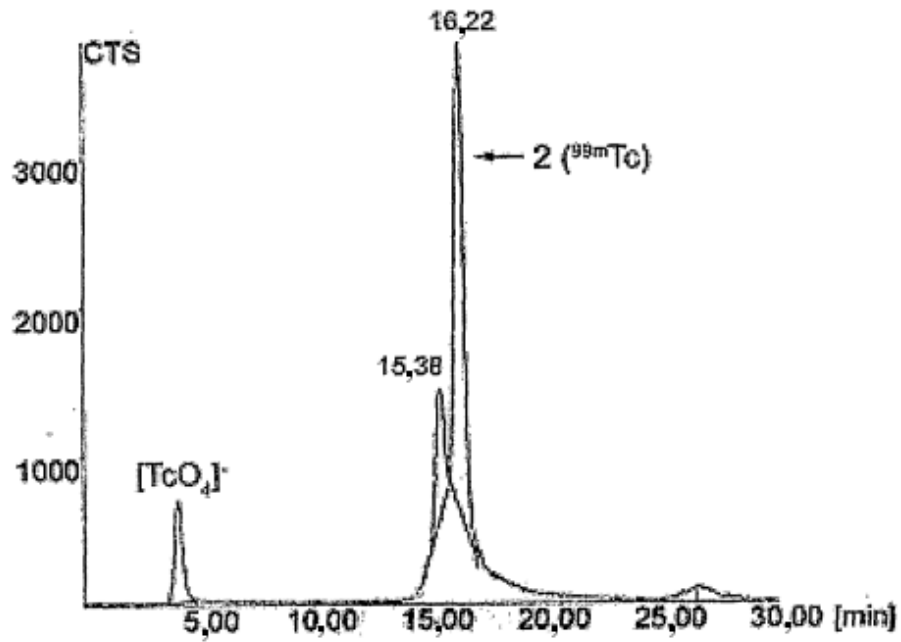


Figura 1(b)

traza γ de $[\text{TcO}_3(\text{tacnCH}_2\text{Ph})]^+$ (TFA / MeCN)



traza UV de $[\text{TcO}_3(\text{tacnCH}_2\text{Ph})]^+$ (coinyección, TFA / MeCN)

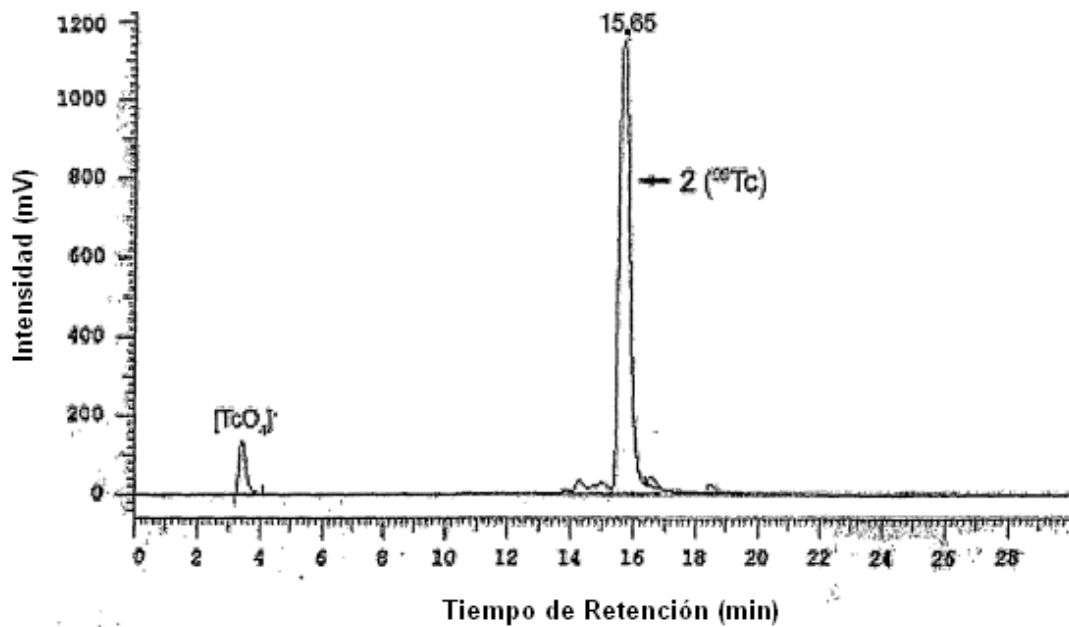


Figura 2

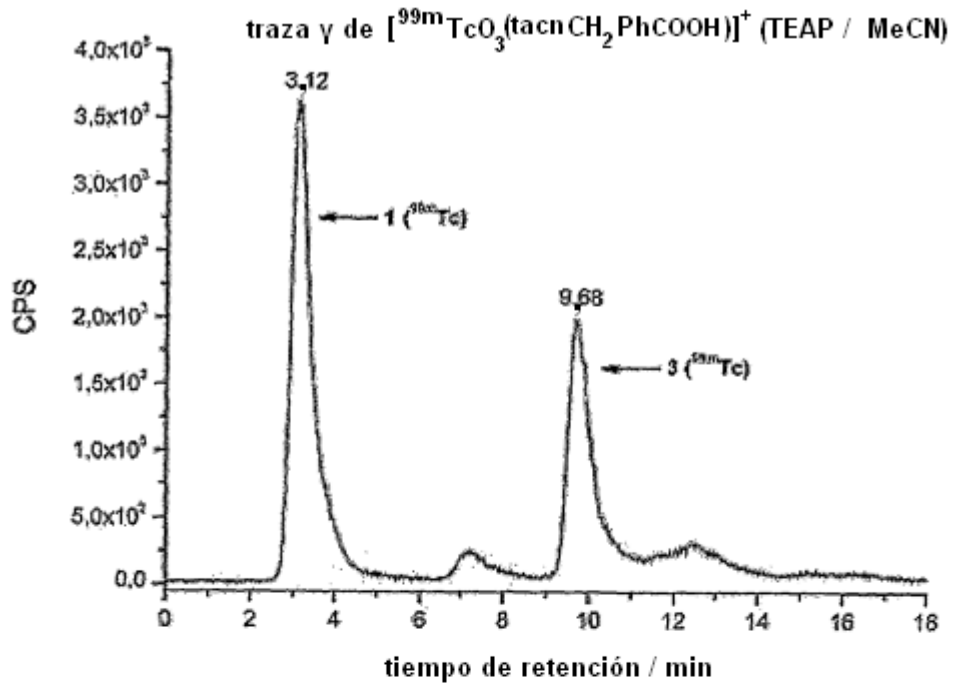


Figura 3(a)

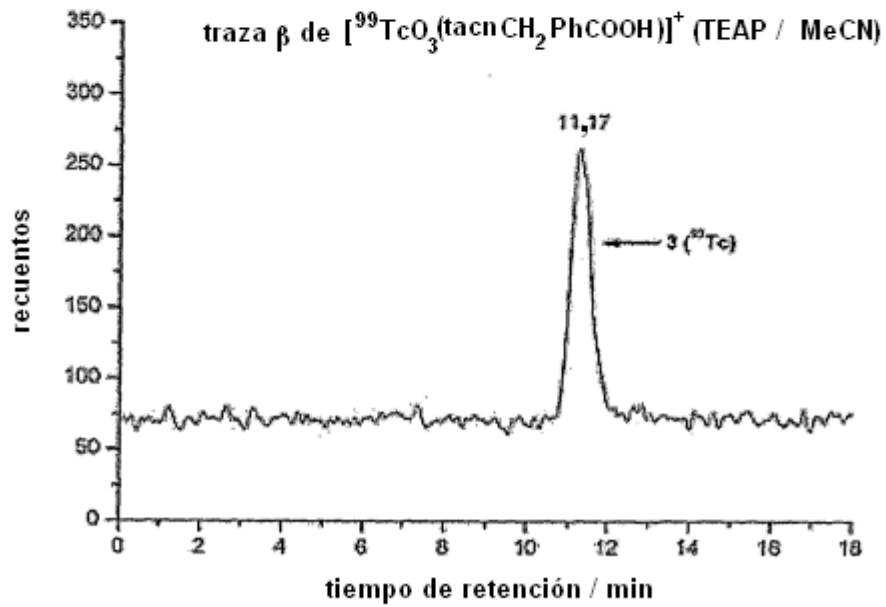


Figura 3(b)

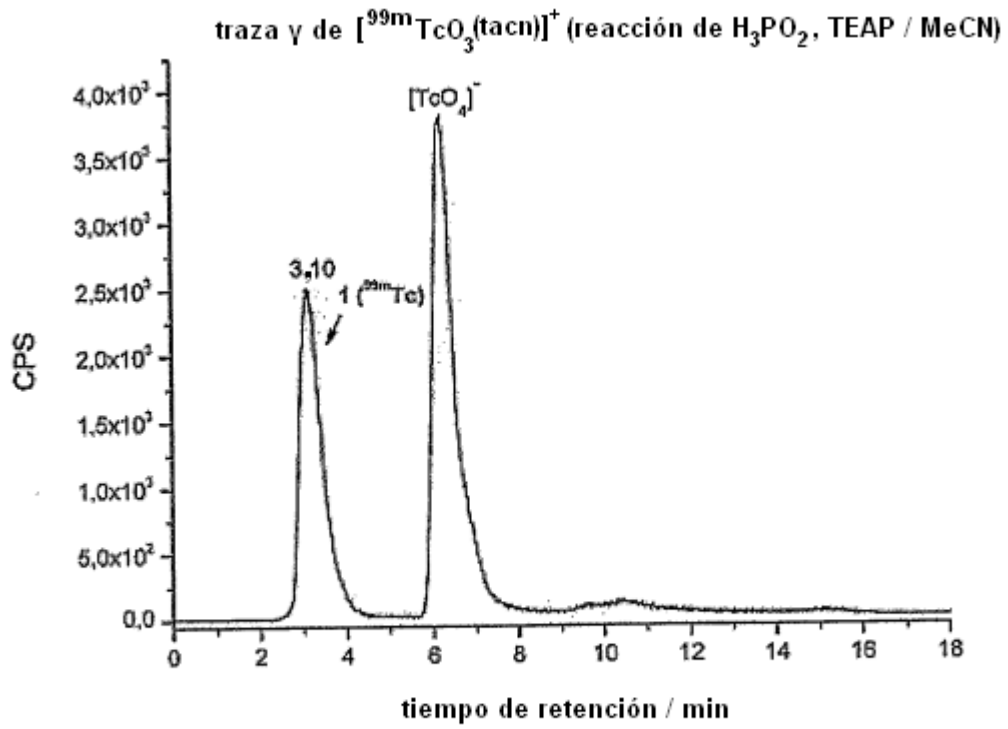


Figura 4

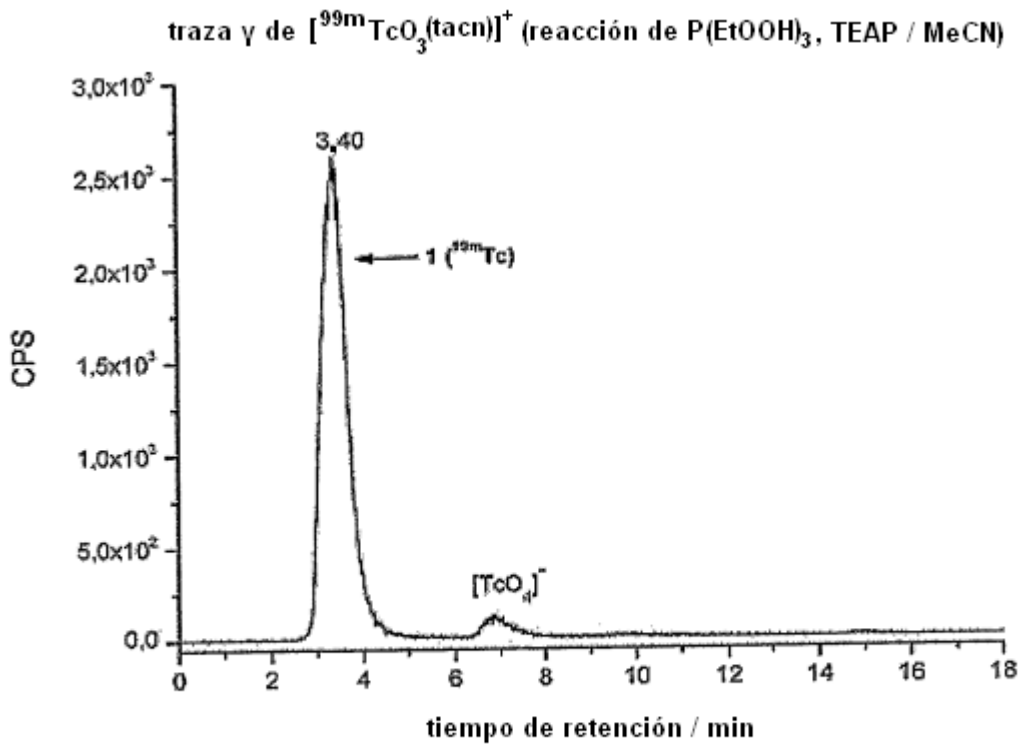


Figura 5

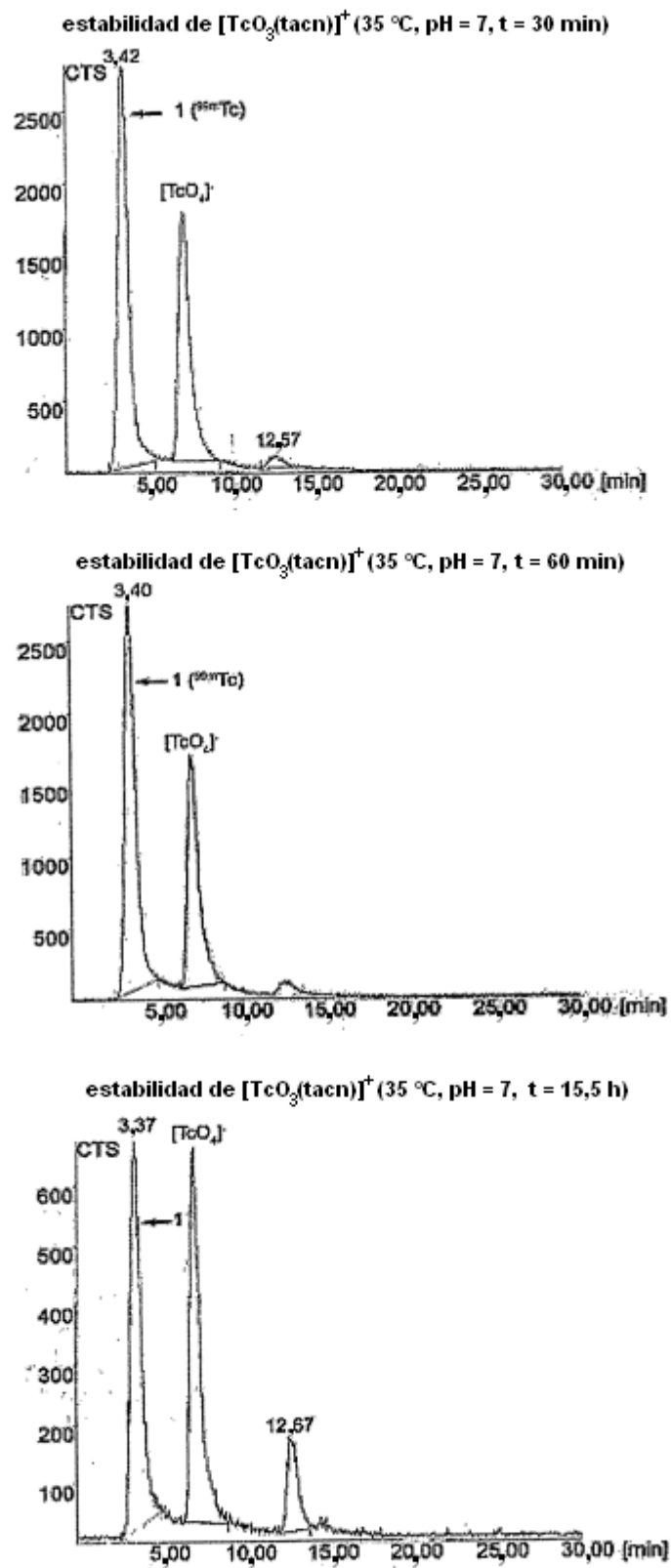


Figura 6

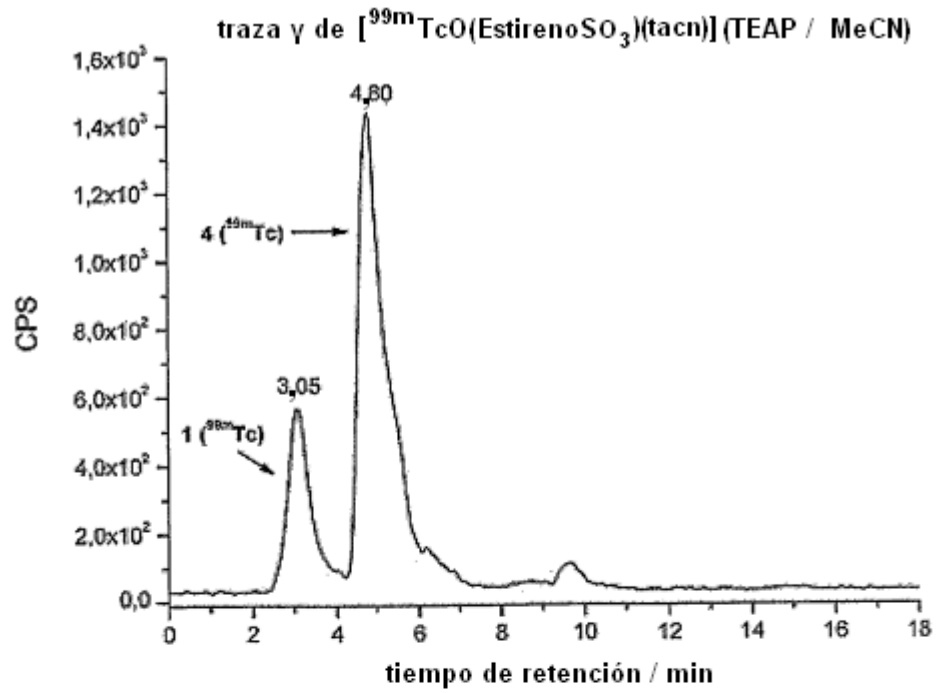


Figura 7 (a)

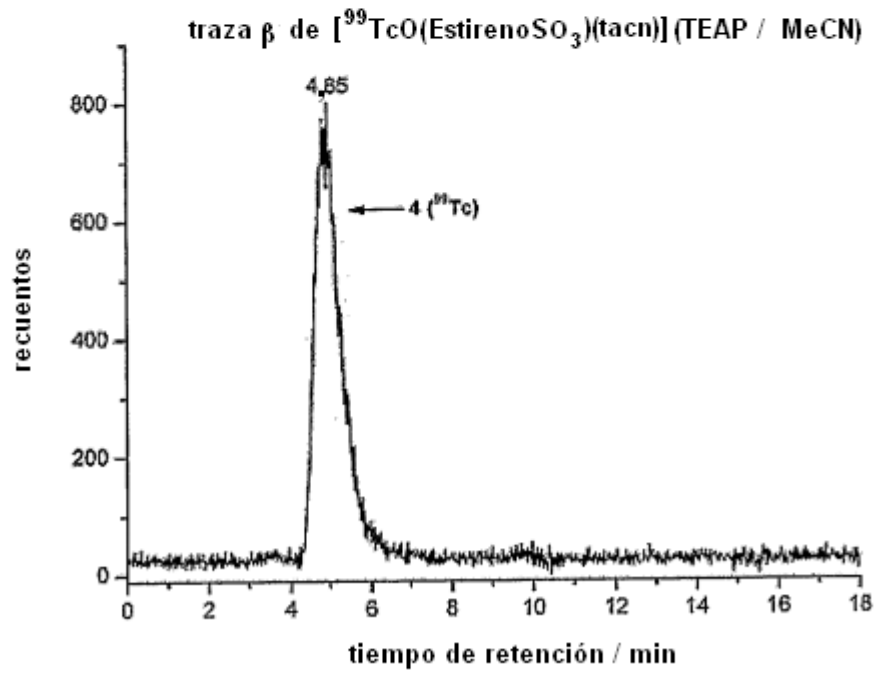


Figura 7 (b)

$[^{99m}\text{TcO}(\text{EstirenoSO}_3)(\text{tacn})] + 38 \text{ mg de Albúmina (pH = 7,37 } ^\circ\text{C, TEAP / MeCN)}$

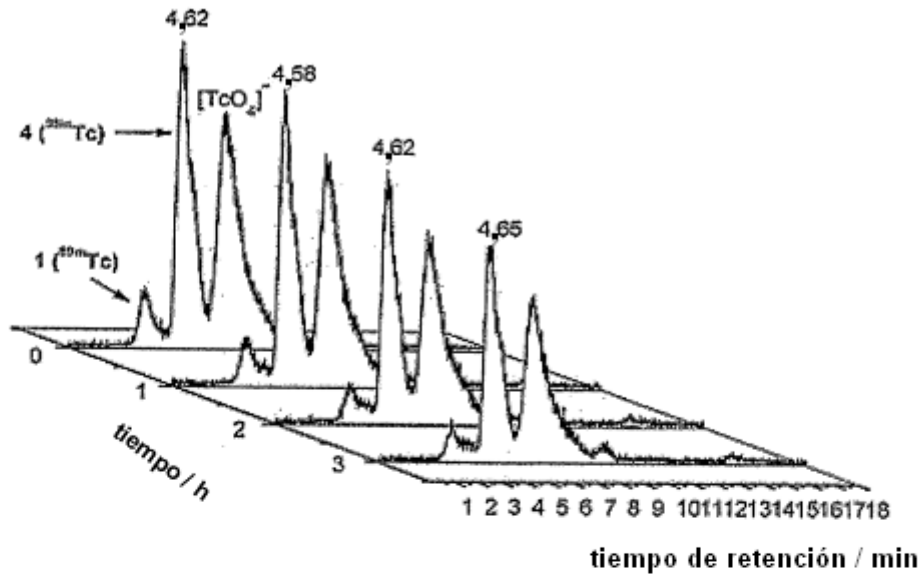


Figura 8

$[^{99m}\text{TcO}(\text{EstirenoSO}_3)(\text{tacn})] + 0,1 \text{ ml de plasma (pH = 7,25 } ^\circ\text{C, TEAP / MeCN)}$

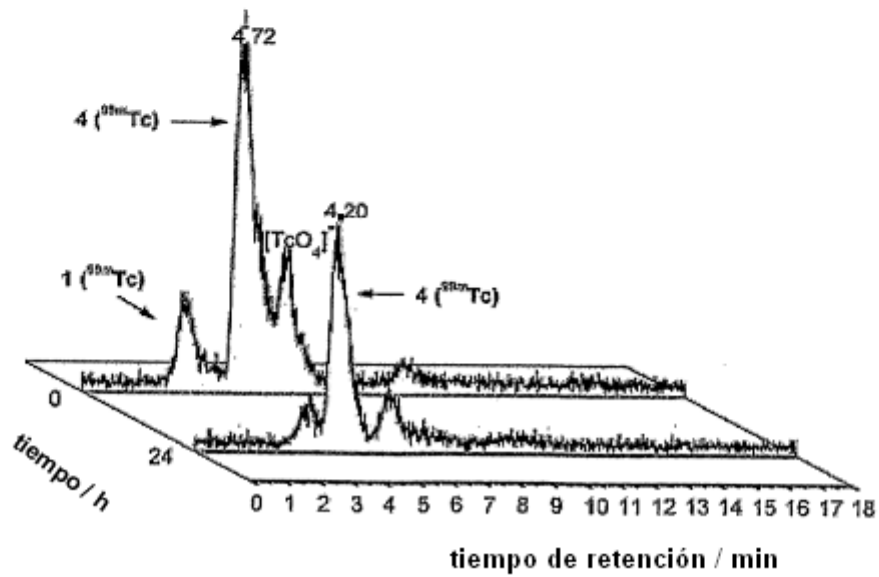


Figura 9

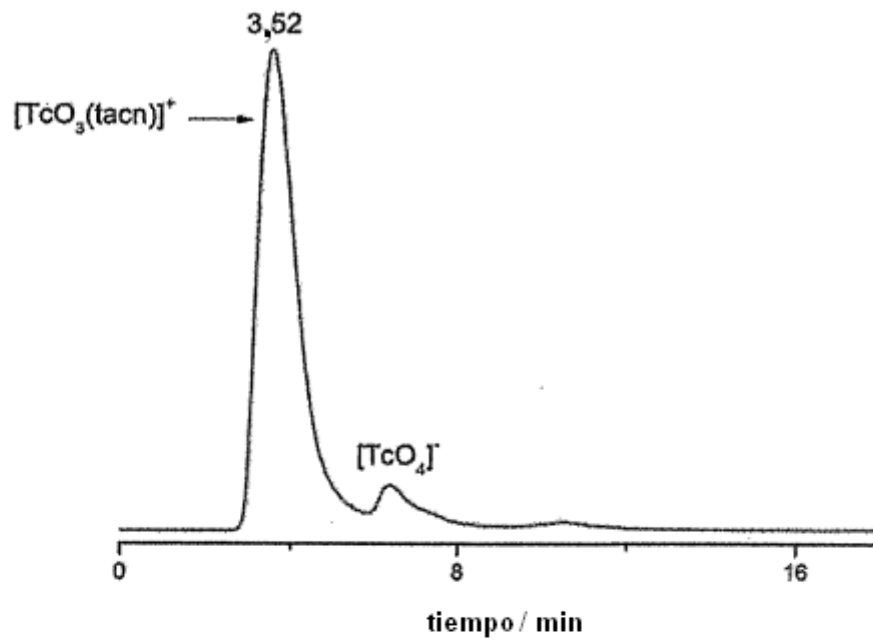


Figura 10

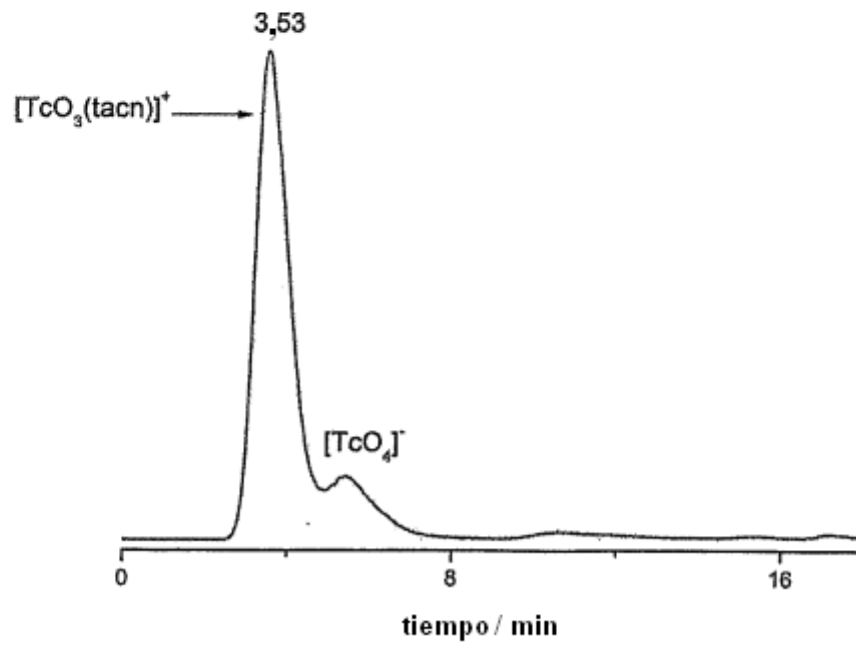


Figura 11

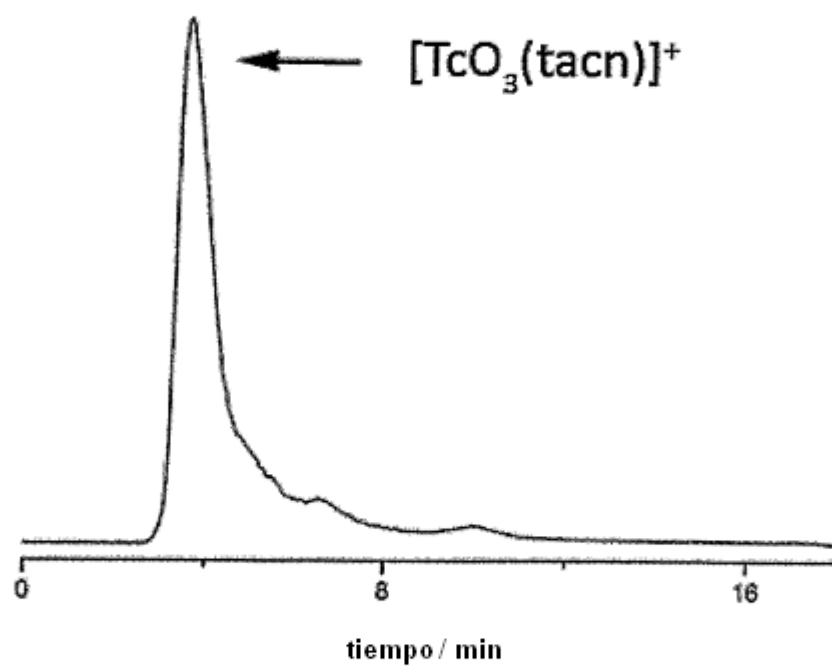


Figura 12