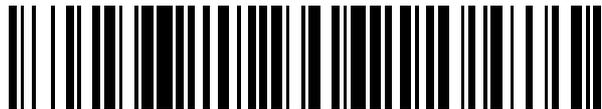


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 651 466**

51 Int. Cl.:

C07D 237/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.02.2011 PCT/US2011/024109**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.08.2011 WO11097649**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.02.2011 E 11740546 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2017 EP 2534136**

54 Título: **Métodos para sintetizar agentes de formación de imágenes e intermediarios del mismo**

30 Prioridad:

08.02.2010 US 302477 P
11.05.2010 US 333693 P
18.03.2010 US 315376 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.01.2018

73 Titular/es:

LANTHEUS MEDICAL IMAGING, INC. (100.0%)
331 Treble Cove Road
North Billerica, MA 01862, US

72 Inventor/es:

CESATI, RICHARD R.;
CHEESMAN, EDWARD H.;
LAZEWATSKY, JOEL;
RADEKE, HEIKE S.;
CASTNER, JAMES F.;
MONGEAU, ENRICO;
ZDANKIEWICZ, DIANNE D.;
SIEGLER, ROBERT WILBURN y
DEVINE, MARYBETH

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 651 466 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).

Métodos para sintetizar agentes de formación de imágenes e intermediarios del mismo**Descripción****5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a métodos para sintetizar los agentes de formación de imágenes, y precursores de los mismos. También se describen sistemas, composiciones y aparatos para sintetizar agentes de formación de imágenes y sus precursores.

10

Antecedentes de la invención

Las mitocondrias son orgánulos encerrados en la membrana distribuidos a través del citosol de la mayoría de las células eucarióticas. Las mitocondrias están especialmente concentradas en el tejido del miocardio. El complejo 1 ("MC-1") es un complejo proteico unido a membrana de 46 subunidades diferentes. Este complejo enzimático es uno de los tres complejos transductores de energía que constituyen la cadena respiratoria en las mitocondrias de los mamíferos. Esta NADH-ubiquinona oxidoreductasa es el punto de entrada para la mayoría de los electrones que atraviesan la cadena respiratoria, lo que finalmente da como resultado la reducción de oxígeno a agua (Q. Rev. Biophys, 1992, 25, 253-324). Los ejemplos de inhibidores de MC-1 incluyen deguelina, piericidina A, ubicidina-3, rolliniastatina-1, rolliniastatina-2 (bullatacina), capsaicina, piridaben, fenpiroximato, amilal, MPP +, quinolinas y quinolonas (BBA 1998, 1364, 222- 235). Los estudios han demostrado que la interrupción de la función normal de las mitocondrias podría concentrar ventajosamente ciertos compuestos en las mitocondrias y, por lo tanto, en el tejido miocárdico rico en mitocondrias. Los compuestos que incluyen un resto de formación de imágenes (por ejemplo, ¹⁸F) pueden ser útiles para determinar dicha acumulación de compuestos, proporcionando así valiosos marcadores de diagnóstico para la formación de imágenes de perfusión miocárdica. Además, tales compuestos pueden encontrar aplicación para el diagnóstico de la enfermedad arterial coronaria (CAD).

La CAD es una causa importante de muerte en los países industrializados modernos y se ha encontrado previamente que las evaluaciones de la perfusión miocárdica regional en reposo y durante el estrés (ejercicio o vasodilatación coronaria farmacológica) son valiosas para el diagnóstico no invasivo de CAD. Aunque se ha demostrado que la formación de imágenes de perfusión miocárdica (MPI) con tomografía de emisión de positrones (PET) es superior en algunas realizaciones en comparación con la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), el uso clínico generalizado de PET MPI ha estado limitado por los disponibles anteriormente trazadores de perfusión miocárdica PET

Varios trazadores de flujo de sangre PET, como rubidio-82 (⁸²Rb) cloruro, nitrógeno-13 (¹³N) amoníaco, y el agua en oxígeno-15 (¹⁵O), se han desarrollado y validado para la evaluación de la perfusión miocárdica. ¹³N y ¹⁵O son isótopos producidos por ciclotrón con semividas cortas. Por lo tanto, su uso está limitado a las instalaciones con un ciclotrón en el sitio. Aunque ⁸²Rb es un trazador producido por un generador, su corta vida media, el alto costo del generador y la incapacidad de realizar estudios junto con el ejercicio en cinta rodante han hecho que este rastreador sea poco práctico para un uso generalizado. Las trazadoras que comprenden ¹⁸F, sin embargo, han encontrado una posible aplicación como agentes de formación de imágenes.

Mientras que los métodos actuales para preparar compuestos que comprenden un resto de formación de imágenes incluyen química nucleofílica [¹⁸F]-fluorinación, muchos métodos se centran en química nucleofílica [¹⁸F]-fluorinación utilizando fluoruro de potasio (KF). Característicamente, estos métodos generan la fuente de fluoruro elemental a través del intercambio de aniones entre, por ejemplo, carbonato de potasio (K₂CO₃) y una especie que contiene ciclotrón [¹⁸F], y a menudo requieren la adición del éter de aza-corona Kryptofix® 222 (4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]-hexacosano) para mejorar la reactividad. Si bien es adecuado para la producción de cantidades clínicas, la eficiencia moderada, la purificación exigente y la implementación compleja de dicho método pueden no ser adecuadas para una amplia aplicación comercial.

Por consiguiente, se necesitan métodos mejorados, sistemas y aparatos para la síntesis de agentes de imagen.

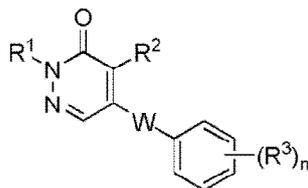
55 Resumen de la invención

La invención proporciona, en un sentido amplio, los métodos para sintetizar los agentes de formación de imágenes y sus precursores. También se describen compuestos que son precursores de agentes de formación de imágenes y métodos de uso de los mismos.

En un aspecto, en invención proporciona un método de síntesis de un agente de formación de imágenes que comprende la fórmula:

65

5

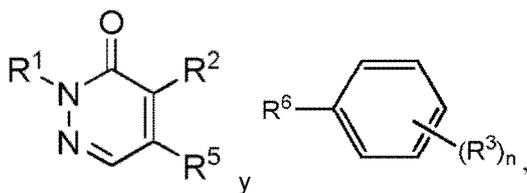


10

en donde W es alquilo o heteroalquilo, opcionalmente sustituido; R¹ es alquilo, opcionalmente sustituido; R² es hidrógeno o haluro; cada R³ puede ser igual o diferente y es alquilo opcionalmente sustituido con un resto de imagen o heteroalquilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes; y n es 1, 2, 3, 4 o 5; comprendiendo el método las etapas de: eterificación de compuestos precursores que comprenden fórmulas:

15

20

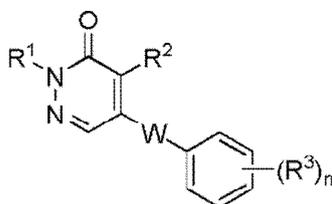


25

donde n es 1, 2, 3, 4 o 5; R¹ es alquilo, opcionalmente sustituido; R² es hidrógeno o haluro; R³ puede ser el mismo o diferentes y son alquilo, heteroalquilo, o un grupo que contiene carbonilo, cada uno opcionalmente sustituido, opcionalmente en el que al menos un R³ comprende un grupo que contiene carbonilo, opcionalmente un éster; R⁵ es hidroxilo o haluro; y R⁶ es alquilo, heteroalquilo, o un grupo que contiene carbonilo, cada uno opcionalmente sustituido, en el que, cuando R⁵ es hidroxilo, al menos uno de R⁶ y R³ comprende un grupo saliente; o en el que R⁵ es haluro, al menos uno de R⁶ o R³ comprende un hidroxilo, opcionalmente seguido de la reducción de la al menos un grupo que contiene carbonilo de la al menos un R³, para producir un compuesto que comprende la fórmula:

30

35



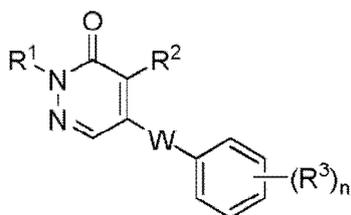
40

en donde W es alquilo o heteroalquilo, opcionalmente sustituido; R¹ es alquilo, opcionalmente sustituido; R² es hidrógeno o haluro; cada R³ puede ser el mismo o diferente y es alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o heteroalquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo; en el que al menos un R³ comprende hidroxilo; y n es 1, 2, 3, 4 o 5;

45

hacer reaccionar un compuesto que comprende fórmula:

50



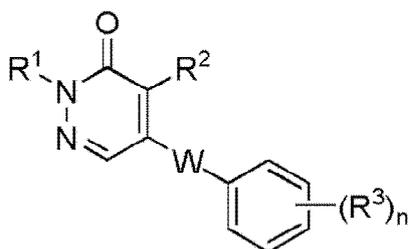
55

en donde W es alquilo o heteroalquilo, opcionalmente sustituido; R¹ es alquilo, opcionalmente sustituido; R² es hidrógeno o haluro; cada R³ puede ser el mismo o diferente y es alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o heteroalquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo; en el que al menos un R³ comprende hidroxilo; y n es 1, 2, 3, 4 o 5; con una especie que contiene sulfonato para producir un compuesto que contiene sulfonato que comprende la fórmula:

60

65

5

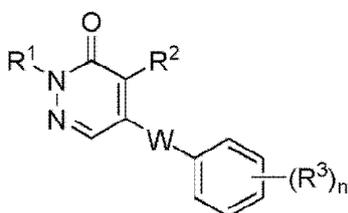


10

15

en donde W es alquilo o heteroalquilo, opcionalmente sustituido; R¹ es alquilo, opcionalmente sustituido; R² es hidrógeno o haluro; cada R³ puede ser el mismo o diferente y es alquilo opcionalmente sustituido con un grupo o heteroalquilo opcionalmente sustituido con un grupo que contiene sulfonato; y n es 1, 2, 3, 4 o 5; reemplazar el grupo que contiene sulfonato del compuesto que contiene sulfonato con un resto de formación de imagen en presencia de una sal de bicarbonato para producir un compuesto que comprende fórmula:

20



25

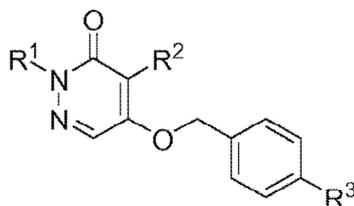
30

en donde W es alquilo o heteroalquilo, opcionalmente sustituido; R¹ es alquilo, opcionalmente sustituido; R² es hidrógeno o haluro; cada R³ puede ser el mismo o diferente y es alquilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes o heteroalquilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes; y n es 1, 2, 3, 4 o 5; con la condición de que al menos una especie de flúor esté presente en el compuesto.

35

En un aspecto, la invención proporciona un método para ¹⁸F-etiquetado de un compuesto que comprende la fórmula:

40



45

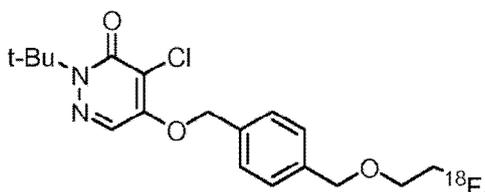
50

en donde R¹ es alquilo; R² es hidrógeno o halógeno; y R³ es alquilo sustituido con un grupo que contiene sulfonato, alcoxi sustituido con un grupo que contiene sulfonato, o alcoxilquilo sustituido con un grupo que contiene sulfonato. El método comprende hacer reaccionar el compuesto con una especie ¹⁸F en presencia de una sal de bicarbonato para formar un producto que comprende las especies ¹⁸F. Se describe que el método puede comprender hacer reaccionar el compuesto con una especie ¹⁸F en presencia de una sal de amonio para formar un producto que comprende las especies ¹⁸F.

55

En algunas realizaciones, R³ es alcoxilquilo sustituido con un grupo que contiene sulfonato. En algunas realizaciones, el grupo que contiene sulfonato es mesilato, tosilato, triflato o sulfato 1,2-cíclico. En algunas realizaciones, R² es un halógeno. En una realización, R² es cloruro. En algunas realizaciones, R¹ es un grupo metilo, etilo, propilo, n-butilo, s-butilo, o t-butilo. En algunas realizaciones, R¹ es t-butilo. En algunas realizaciones, el producto comprende fórmula:

60

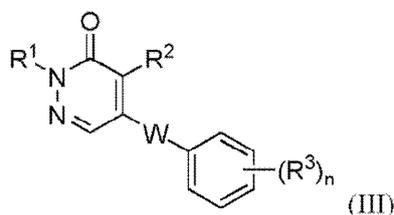


65

En otro aspecto, la invención proporciona un método para sintetizar un precursor de la (o de) un agente de formación de imágenes, que comprende hacer reaccionar un compuesto que comprende la fórmula (III) con un nucleófilo, en el que la fórmula (III) comprende la estructura:

5

10



15

20

en donde W es alquilo o heteroalquilo, opcionalmente sustituido; R¹ es alquilo, opcionalmente sustituido; R² es hidrógeno o haluro; cada R³ puede ser el mismo o diferente y es un alquilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente o heteroalquilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente; y n es 1, 2, 3, 4, o 5, siempre que al menos un R³ está sustituido con un grupo saliente; con un nucleófilo en el que el nucleófilo reemplaza al menos un grupo saliente para producir un producto (o precursor).

25

En algunas realizaciones, el nucleófilo es etileno glicol. En algunas realizaciones, la reacción del compuesto con el nucleófilo se produce en presencia de una base. La base puede ser, pero no está limitada a, un metal o una sal de metal. La base puede ser metal de sodio, hidruro de sodio, t-butóxido de potasio, carbonato de potasio o hidróxido de potasio. En algunas realizaciones, la base es t-butóxido de potasio o hidróxido de potasio. En algunas realizaciones, la base es t-butóxido de potasio.

30

En algunas realizaciones, la reacción del compuesto con el nucleófilo se produce en presencia de un catalizador. El catalizador puede ser un yoduro de tetraalquilamonio que incluye pero no se limita a un yoduro de tetraetilamonio.

35

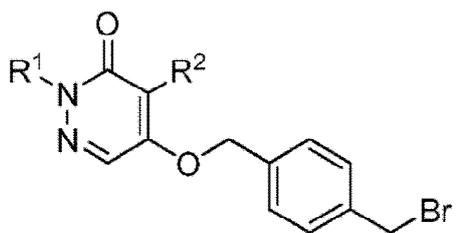
En algunas realizaciones, el grupo saliente es un haluro que incluye, pero no se limita a bromuro.

En algunas realizaciones, W es -O(CH₂)₂-; R¹ es t-butilo; R² es cloruro; y R³ es alquilo sustituido con un grupo saliente.

En algunas realizaciones, el compuesto que comprende la fórmula (III) comprende la estructura:

40

45

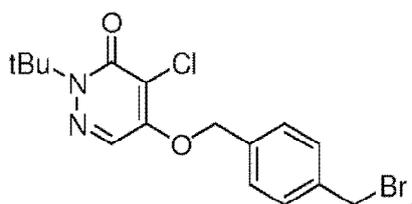


50

En algunas realizaciones, el compuesto que comprende la fórmula (III) comprende la estructura:

55

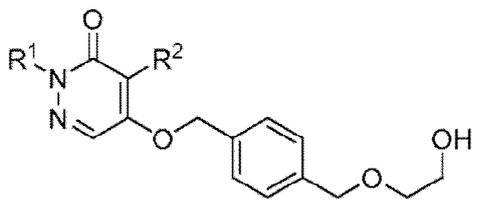
60



65

En algunas realizaciones, el producto (o precursor) comprende fórmula:

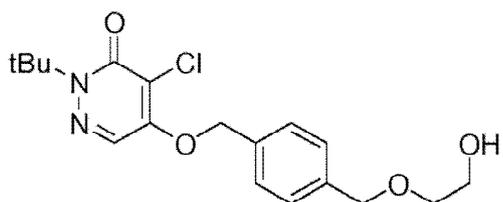
5



10

En algunas realizaciones, el producto (o precursor) comprende fórmula:

15

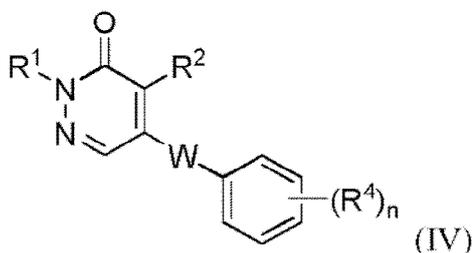


20

25

En algunas realizaciones, el método comprende además hacer reaccionar un compuesto que comprende la fórmula (IV) con un reactivo que comprende un grupo saliente para producir el compuesto que comprende la fórmula (III), en el que la fórmula (IV) comprende la estructura:

30



35

40

en donde W es alquilo o heteroalquilo, opcionalmente sustituido; R¹ es alquilo, opcionalmente sustituido; R² es hidrógeno o haluro; cada R⁴ puede ser igual o diferente y es un alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o heteroalquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo; siempre que al menos un R⁴ está sustituido con hidroxilo; y n es 1, 2, 3, 4 o 5; y en donde al menos un hidroxilo se reemplaza con el grupo saliente.

45

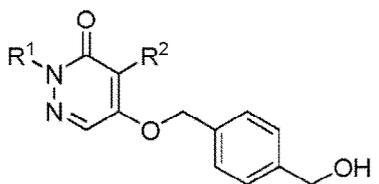
En algunas realizaciones, la reacción del compuesto de fórmula que comprende (IV) se realiza en presencia de un reactivo de halogenación. En algunas realizaciones, el reactivo de halogenación es un reactivo de bromación. El reactivo de bromación puede ser tribromuro de fósforo, dibromuro de piridinio o una combinación de tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina, aunque no es tan limitado.

50

En algunas realizaciones, W es -O(CH₂)_n-; R¹ es t-butilo; R² es cloruro; y R⁴ es alquilo sustituido con hidroxilo.

En algunas realizaciones, el compuesto que comprende la fórmula (IV) comprende la estructura:

55

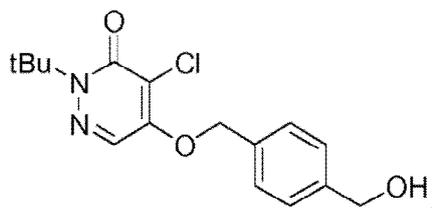


60

65

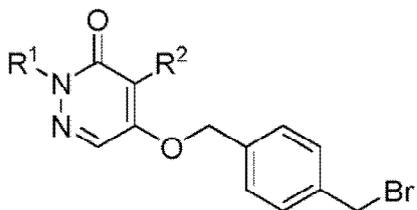
En algunas realizaciones, el compuesto que comprende la fórmula (IV) comprende la estructura:

5



10 En algunas realizaciones, el producto comprende fórmula:

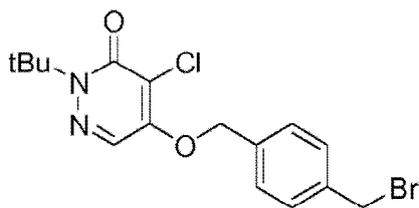
15



20

En algunas realizaciones, el producto comprende fórmula:

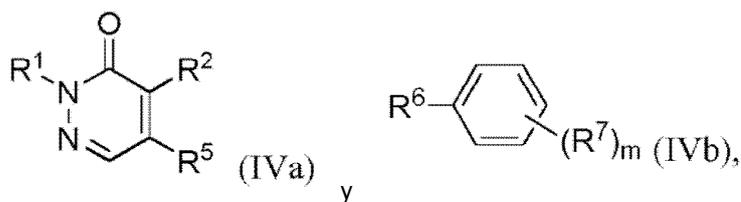
25



30

35 En algunas realizaciones, el compuesto que comprende la fórmula (IV) está formado por eterificación de compuestos precursores que comprenden las fórmulas (IVa) y (IVb):

40

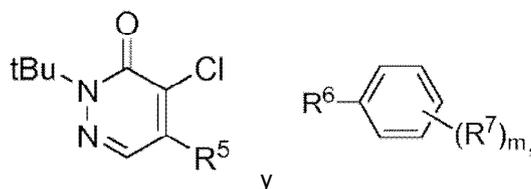


45

50 en donde m es 1, 2, 3, 4 o 5; R¹ es alquilo, opcionalmente sustituido; R² es hidrógeno o haluro; R⁵ es hidroxilo o haluro; y R⁶ y R⁷ pueden ser iguales o diferentes y cada uno es alquilo, heteroalquilo, o un grupo que contiene carbonilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente e independientemente sustituido, en donde cuando R⁵ es hidroxilo al menos uno de R⁶ y R⁷ comprende un grupo saliente o un grupo que puede reemplazarse por un grupo saliente, o cuando R⁵ es haluro, al menos uno de R⁶ y R⁷ comprende un hidroxilo.

55 En algunas realizaciones, el compuesto que comprende la fórmula (IV) está formada por eterificación de los compuestos que comprenden las fórmulas:

60



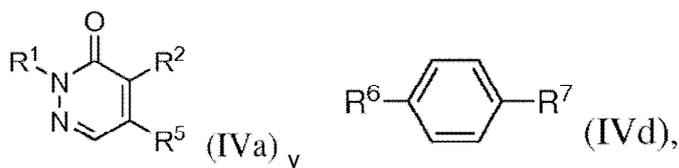
65

5 en donde m es 1; R¹ es alquilo, opcionalmente sustituido; R² es hidrógeno o haluro; R⁵ es hidroxilo o haluro; y R⁶ y R⁷ pueden ser iguales o diferentes y cada uno es alquilo, heteroalquilo, o un grupo que contiene carbonilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido, en donde cuando R⁵ es hidroxilo, al menos uno de R⁶ y R⁷ comprende un grupo saliente o un grupo que puede ser sustituido por un grupo saliente, o cuando R⁵ es haluro, al menos uno de R⁶ y R⁷ comprende un hidroxilo.

10 En alguna realización, el compuesto de fórmula que comprende (IV) está formada por eterificación de compuestos precursores que comprenden las fórmulas (IVa) y (IVd):

15

20



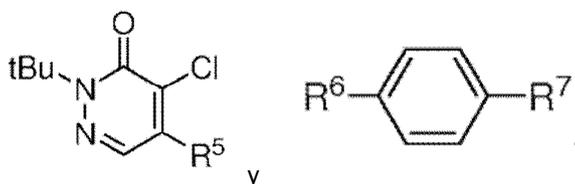
25

en donde R¹ es alquilo, opcionalmente sustituido; R² es hidrógeno o haluro; R⁵ es hidroxilo o haluro; y R⁶ y R⁷ pueden ser iguales o diferentes y cada uno es alquilo, heteroalquilo, o un grupo que contiene carbonilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente e independientemente sustituido, en donde cuando R⁵ es hidroxilo al menos uno de R⁶ y R⁷ comprende un grupo saliente, o cuando R⁵ es haluro, al menos uno de R⁶ y R⁷ comprende un hidroxilo.

30 En algunas realizaciones, el compuesto que comprende la fórmula (IV) está formada por eterificación de compuestos que comprenden las fórmulas:

35

40



45

en donde R¹ es alquilo, opcionalmente sustituido; R² es hidrógeno o haluro; R⁵ es hidroxilo o haluro; y R⁶ y R⁷ pueden ser iguales o diferentes y cada uno es alquilo, heteroalquilo, o un grupo que contiene carbonilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido, en el que cuando R⁵ su hidroxilo al menos uno de R⁶ y R⁷ comprende una dejando el grupo, o cuando R⁵ es haluro, al menos uno de R⁶ y R⁷ comprende un hidroxilo, o cuando R⁵ es haluro, al menos uno de R⁶ y R⁷ comprende un hidroxilo.

50 En algunas realizaciones, la eterificación comprende hacer reaccionar los compuestos precursores en presencia de una base. En algunas realizaciones, la base comprende un ion carbonato.

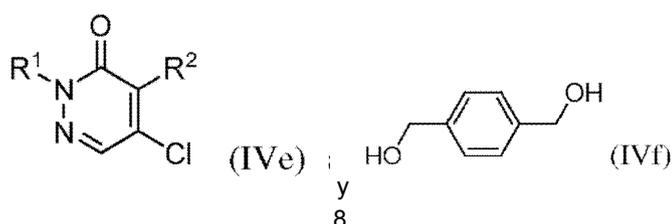
En algunas realizaciones, R⁵ es haluro; y R⁶ y R⁷ son cada uno alquilo sustituido.

55 En algunas realizaciones, R⁵ es cloruro; y R⁶ y R⁷ están cada uno alquilo sustituido con un hidroxilo.

En algunas realizaciones, el compuesto que comprende la fórmula (IV) se sintetiza por eterificación de compuestos precursores que comprenden fórmulas:

60

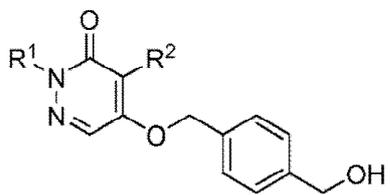
65



en donde R^1 es alquilo, opcionalmente sustituido; R^2 es hidrógeno o haluro; para formar un producto que comprende fórmula:

5

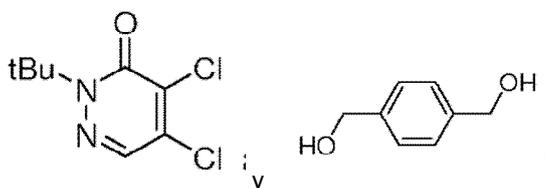
10



En algunas realizaciones, el compuesto que comprende la fórmula (IV) se sintetiza por eterificación de compuestos que comprenden las fórmulas:

15

20

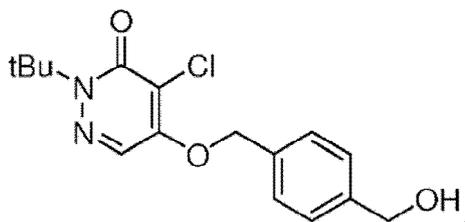


25

para formar un producto que comprende fórmula:

30

35



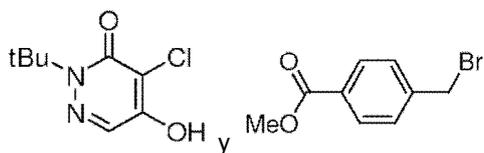
[0036] En algunas realizaciones, R^5 es hidroxilo; y R^6 es un grupo que contiene carbonilo y R^7 es un alquilo sustituido. En algunas realizaciones, R^5 es hidroxilo; y R^6 es un éster y R^7 es alquilo sustituido con un grupo saliente.

40

[0037] En algunas realizaciones, el compuesto que comprende la fórmula (IV) se sintetiza por eterificación de los compuestos que comprenden las fórmulas:

45

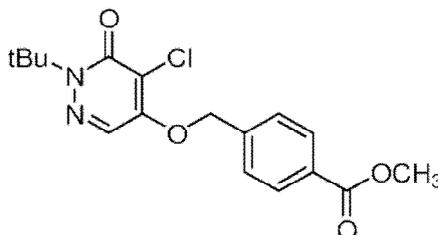
50



para formar un producto que comprende fórmula:

55

60



[0038] En algunas realizaciones, el método comprende además exponer el producto a un agente reductor para convertir el grupo éster a un alcohol. El agente reductor puede ser hidruro de litio y aluminio, borohidruro de litio o

65

hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H), aunque no es tan limitado.

En otro aspecto, la descripción proporciona un método para sintetizar un agente de formación de imágenes comprende poner en contacto un precursor de agente formador de imágenes con una especie de fluoruro y una sal de amonio en condiciones que resultan en las especies de fluoruro que sustituye el grupo saliente para producir un agente de formación de imágenes que comprende el especies de fluoruro en las que la relación molar de sal de amonio a precursor de agente de formación de imágenes es menor que 1,5: 1, que incluye aproximadamente 1: 1 o menos.

En algunos casos, la relación molar de sal de amonio al precursor del agente de formación de imágenes es de aproximadamente 1: 1 o menos, o alrededor 0,75: 1 o menos, o aproximadamente 0,5: 1 o menos, o aproximadamente 0,25: 1 o menos, o aproximadamente 0,05: 1 o menos. En algunos casos, la relación molar de sal de amonio a precursor de agente de formación de imágenes es de aproximadamente 1: 1 a aproximadamente 0,5: 1. En algunos casos, la relación molar de sal de amonio a precursor de agente formador de imágenes varía de aproximadamente 1,4: 1 a aproximadamente 0,05: 1.

En algunos casos, la sal de amonio es bicarbonato de amonio, hidróxido de amonio, acetato de amonio, lactato de amonio, trifluoroacetato de amonio, metanosulfonato de amonio, amonio p-toluenosulfonato, nitrato de amonio, yoduro de amonio o bisulfato de amonio. En algunos casos, la sal de amonio es una sal de tetraalquilamonio. La sal de amonio puede ser R_4NHCO_3 , en el que R es alquilo. La sal de amonio puede ser Et_4NHCO_3 .

En otro aspecto, la invención proporciona un método para sintetizar un agente de formación de imágenes, que comprende poner en contacto un precursor de agente de formación de imágenes con una especie de fluoruro y una sal de bicarbonato en condiciones que resultan en las especies de fluoruro que sustituye el grupo saliente para producir un agente de formación de imágenes que comprende la especie de fluoruro, en la que la relación molar de sal de bicarbonato a precursor de agente de formación de imágenes es menor de 1,5: 1, que incluye aproximadamente 1: 1 o menos.

En algunas realizaciones, la relación molar de sal de bicarbonato a precursor de agente formador de imágenes es aproximadamente 1: 1 o menos, o aproximadamente 0,75: 1 o menos, o aproximadamente 0,5: 1 o menos, o aproximadamente 0,25: 1 o menos, o aproximadamente 0,05: 1. En algunas realizaciones, la relación molar de sal de bicarbonato a precursor de agente de formación de imágenes es de aproximadamente 1: 1 a aproximadamente 0,5: 1. En algunas realizaciones, la relación molar de sal de bicarbonato a precursor de agente formador de imágenes varía de aproximadamente 1,4: 1 a aproximadamente 0,05: 1.

En algunas realizaciones, en donde la relación molar de sal de bicarbonato a precursor de agente de formación de imágenes es de aproximadamente 0,5: 1 a aproximadamente 1: 1.

En algunas realizaciones, la sal de bicarbonato es un bicarbonato de metal. La sal de bicarbonato puede ser bicarbonato de sodio, bicarbonato de calcio, bicarbonato de potasio o bicarbonato de magnesio, aunque no está tan limitada.

En algunas realizaciones, la sal de bicarbonato es bicarbonato amónico. En algunas realizaciones, la sal de bicarbonato es un bicarbonato de tetraalquilamonio. La sal de bicarbonato comprende la fórmula R_4NHCO_3 , en el que R es alquilo. La sal de bicarbonato puede ser Et_4NHCO_3 .

En algunas realizaciones, el precursor de agente de formación de imágenes se expone además a una cripta y, tal como, pero no limitado a 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]-hexacosano.

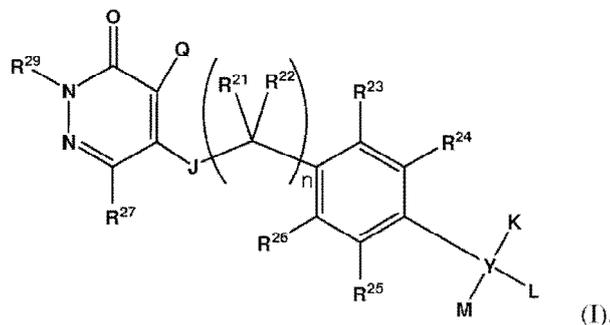
En algunas realizaciones, en contacto se realiza en ausencia de una sal de carbonato tal como, pero no limitado a carbonato de potasio.

En algunas realizaciones, el contacto se realiza en ausencia de un criptando, tal como, pero no limitado a 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]-hexacosano.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para sintetizar un agente de formación de imágenes, que comprende poner en contacto un precursor de agente de formación de imágenes con una especie de fluoruro en condiciones que resultan en las especies de fluoruro que sustituye el grupo saliente para producir un agente de formación de imágenes que comprende las especies de fluoruro, donde la puesta en contacto se realiza a un pH inferior a 7. En algunas realizaciones, la puesta en contacto se realiza a un pH inferior a 6, o a un pH inferior a 5, o a un pH entre 5 y 6.

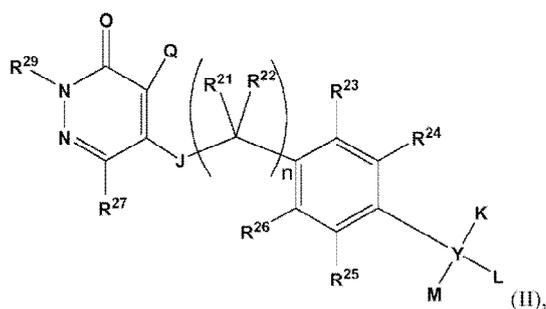
En algunas realizaciones, el grupo saliente es un grupo que contiene sulfonato. El grupo saliente puede ser un grupo mesilato, tosilato, triflato o 1,2-sulfato cíclico. En algunas realizaciones, el grupo saliente es un grupo tosilato. En algunas realizaciones, las especies de fluoruro es un ion de ^{18}F .

Se describe que en algunos casos, el precursor del agente de formación de imágenes comprende la fórmula (I):



15 donde J se selecciona del grupo que consiste en N (R^{28}), S, O, C(=O), C(=O) O, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, un enlace, y C(=O)N(R^{27}); cuando está presente, K se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alcoxilquilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente, alquiloxi opcionalmente sustituido con un grupo, arilo dejando opcionalmente sustituido con un grupo saliente, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente, heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente y un grupo saliente; cuando está presente, L se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxilquilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente, alquiloxi opcionalmente sustituido con un grupo, arilo dejando opcionalmente sustituido con un grupo saliente, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente, heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente y un grupo saliente; M se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alcoxilquilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente, alquiloxi opcionalmente sustituido con un grupo, arilo dejando opcionalmente sustituido con un grupo saliente, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente, heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente y un grupo saliente; o L y M, junto con el átomo al que están unidos, pueden formar un anillo carbocíclico de tres, cuatro, cinco o seis miembros; Q es halo o haloalquilo; n es 0, 1, 2 o 3; R^{21} , R^{22} , R^{27} y R^{28} se seleccionan independientemente de hidrógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente, y un grupo saliente; R^{23} , R^{24} , R^{25} y R^{26} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquiloxi, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente, y un grupo saliente; R^{29} es $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente; e Y se selecciona del grupo que consiste en un enlace, carbono y oxígeno; con la condición de que cuando Y es un enlace, K y L están ausentes, y M se selecciona del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente y heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente; y siempre que cuando Y es oxígeno, K y L están ausentes, y M se selecciona de hidrógeno, alcoxilquilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente, arilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente, y heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente; con la condición de que al menos un grupo saliente esté presente en la fórmula (I).

40 Se describe que, en algunos casos, el agente de formación de imágenes comprende la fórmula (II):



55 donde J se selecciona del grupo que consiste en N (R^{28}), S, O, C(=O), C(=O)O, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, un enlace, y C(=O)N(R^{27}); cuando está presente, K se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alcoxilquilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes, alquiloxi opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes, arilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes, heteroarilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes y un resto de formación de imágenes; cuando está presente, L se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxilquilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes, alquiloxi opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes, arilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes, heteroarilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes y un resto de formación de imágenes; M se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alcoxilquilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes, alquiloxi opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes, arilo opcionalmente

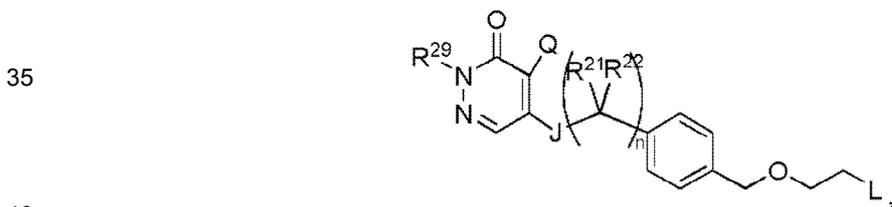
5 sustituido con un resto de formación de imágenes, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes, heteroarilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes y un resto de formación de imágenes; o L y M, junto con el átomo al que están unidos, pueden formar un anillo carbocíclico de tres o cuatro miembros; Q es halo o haloalquilo; n es 0, 1, 2 o 3; R²¹, R²², R²⁷ y R²⁸ se seleccionan independientemente de hidrógeno, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes, y un resto de formación de imágenes; R²³, R²⁴, R²⁵ y R²⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes, y un resto de formación de imágenes; R²⁹ es C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes; e Y se selecciona del grupo que consiste en un enlace, carbono y oxígeno; con la condición de que cuando Y es un enlace, K y L están ausentes, y M se selecciona del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes y heteroarilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes; y siempre que cuando Y es oxígeno, K y L están ausentes, y M se selecciona de hidrógeno, alcoxilquilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes, arilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes, y heteroarilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes; con la condición de que al menos un resto de formación de imágenes esté presente en la fórmula (II), en donde el resto de formación de imágenes es ¹⁸F.

En algunos casos, J es O. En algunos casos, R²⁹ es metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, o t-butilo, cada uno opcionalmente sustituido con un grupo saliente. En algunos casos, R²⁹ es t-butilo. En algunos casos, Q es cloro. En algunos casos, cada uno de R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ y R²⁷ es hidrógeno.

En algunos casos, Y es carbono, K y L son hidrógeno, y M se selecciona del grupo que consiste en alcoxilquilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente, alquilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente, arilo dejando opcionalmente sustituido con un grupo saliente, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente, heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente, y un grupo saliente.

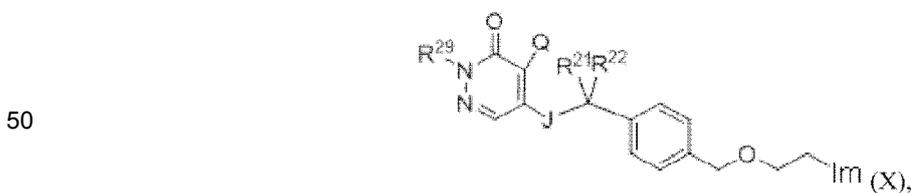
En algunos casos, Y es carbono, K y L es cada uno hidrógeno, y M es alquilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente.

En algunos casos, el precursor del agente de formación de imágenes comprende la fórmula:



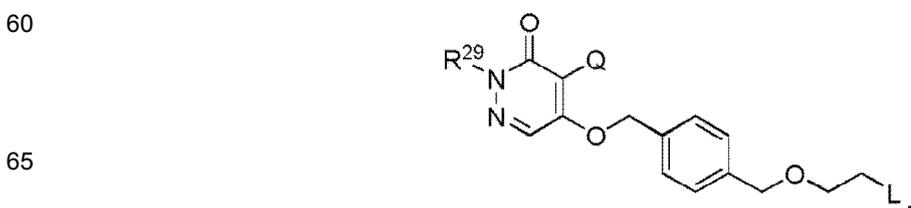
donde L es un grupo saliente.

En algunos casos, el agente de formación de imágenes comprende la fórmula:



en donde Im es un resto de formación de imágenes.

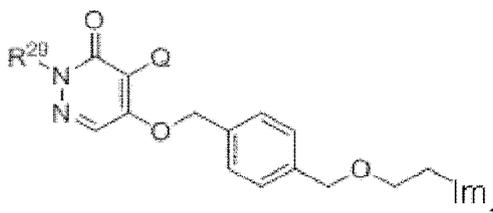
En algunos casos, el precursor de agente formador de imágenes comprende:



donde L es un grupo saliente.

5 En algunos casos, el agente de formación de imágenes comprende la fórmula:

10

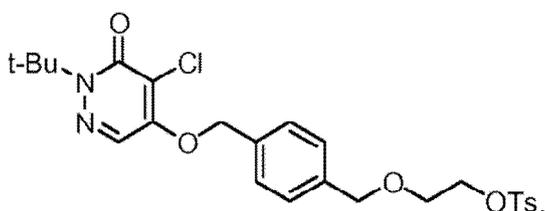


15

en donde Im es un resto de formación de imágenes.

En algunas realizaciones, el precursor del agente de formación de imágenes comprende la fórmula:

20

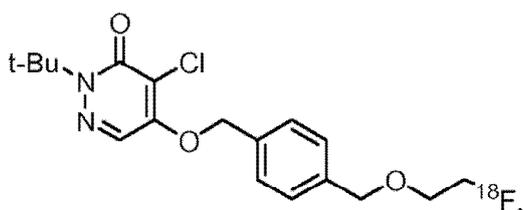


25

30

En algunas realizaciones, el agente de formación de imágenes que comprende la especie de fluoruro comprende fórmula:

35



40

45

En algunas realizaciones, el método comprende además la purificación del agente de imagen usando al menos una técnica de purificación. En algunas realizaciones, la técnica de purificación es cromatografía tal como, pero sin limitación, HPLC. En algunas realizaciones, la técnica de purificación es filtración tal como, pero sin limitación, filtración a través de una resina C-18.

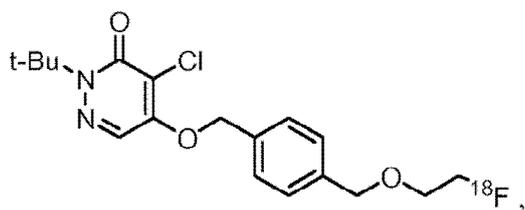
50

En algunas realizaciones, el método comprende además la combinación del agente de formación de imágenes con un agente estabilizante. En algunas realizaciones, el agente estabilizante es ácido ascórbico, o una sal del mismo

55

En otro aspecto, la descripción proporciona un método para la fabricación de un agente de formación de imágenes que comprende la fórmula:

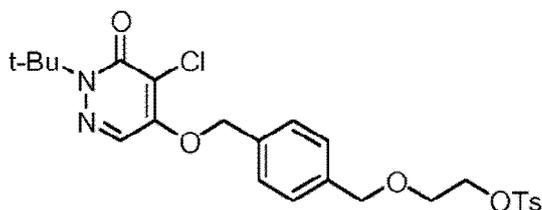
60



65

comprendiendo el método, (a) poner en contacto un precursor de tosilato que comprende la fórmula:

5



10

15

con una especie de fluoruro anhidro asociada con una sal de amonio; (b) calentar la mezcla de (a); (c) enfriar la mezcla calentada; (d) añadir H₂O a la mezcla enfriada; (e) purificar la mezcla de la mezcla hidratada de (d) usando HPLC con un eluyente de H₂O/MeCN; y (f) diluir el eluyente con una solución de ácido ascórbico o una sal del mismo.

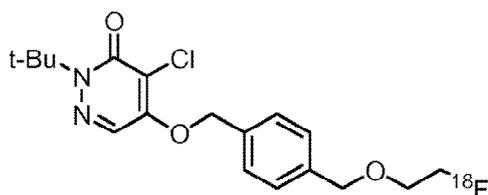
20

En algunos casos, la etapa (b) comprende calentar la mezcla a una temperatura entre 50°C y 250°C. En algunos casos, el paso (b) comprende calentar la mezcla durante menos de 5 minutos, menos de 10 minutos, menos de 20 minutos o menos de 30 minutos.

25

En algunos casos, el método comprende además (g) poner en contacto el eluyente diluido de (f) con una resina C18; (h) lavar la resina C18 en contacto con una solución de ácido ascórbico o una sal del mismo; (i) eluyendo

30



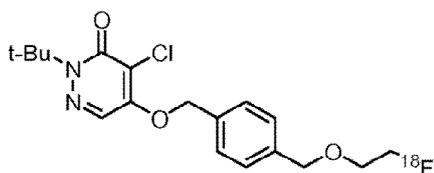
35

de la resina C18 con ETOH absoluto; y (j) diluir el eluyente de (i) con una solución o ácido ascórbico o una sal del mismo.

40

En algunos casos, el método comprende además (k) filtrar asepticamente el eluyente diluido de (j), y (l) opcionalmente, determinar la presencia de

45



50

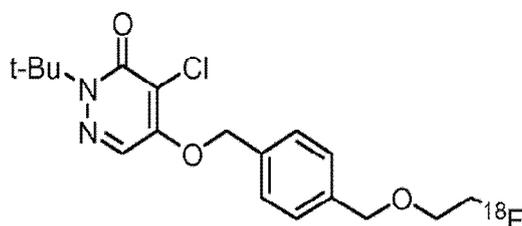
en una muestra del filtrado aseptico de (k).

En otros aspectos, la divulgación proporciona agentes de formación de imágenes realizados mediante cualquiera de los métodos anteriores.

55

Por lo tanto, en un aspecto, la divulgación proporciona un agente de formación de imágenes que comprende la fórmula:

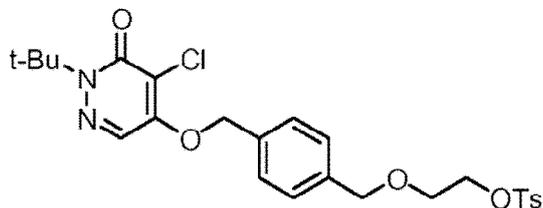
60



65

en el que el agente de formación de imágenes se fabrica (a) poniendo en contacto un precursor de tosilato que comprende la fórmula:

5



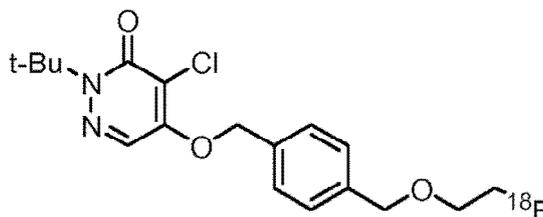
10

15 con una especie de fluoruro anhidro asociada con una sal de amonio; (b) calentar la mezcla de (a); (c) enfriar la mezcla calentada; (d) añadir H₂O a la mezcla enfriada; (e) purificar la mezcla de la mezcla hidratada de (d) usando HPLC con un eluyente de H₂O/MeCN; y (f) diluir el eluyente con una solución de ácido ascórbico o una sal del mismo.

20 En algunos casos, la etapa (b) comprende calentar la mezcla a una temperatura entre 50°C y 250°C. En algunos casos, el paso (b) comprende calentar la mezcla en menos de 5 minutos, menos de 10 minutos, menos de 20 minutos o menos de 30 minutos.

25 En algunos casos, la fabricación comprende además (g) poner en contacto el eluyente diluido de (f) con una resina C18; (h) lavar la resina C18 en contacto con una solución de ácido ascórbico o una sal del mismo; (i) eluyendo

30



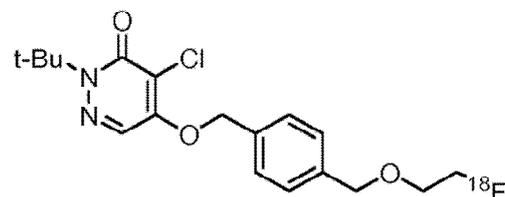
35

de la resina C18 con ETOH absoluto; y (j) diluir el eluyente de (i) con una solución de ácido ascórbico o una sal del mismo.

40

En algunos casos, la fabricación comprende además: (k) filtrar asépticamente el eluyente diluido de (j), y (1) opcionalmente, determinar la presencia de

45



50

55 en una muestra del filtrado aséptico de (k).

En otro aspecto, la invención proporciona un método para sintetizar un compuesto fluorado, que comprende hacer reaccionar, en presencia de un bicarbonato, (i) un precursor del compuesto fluorado que comprende un grupo alcoxilquilo sustituido con un haluro o un sulfonato que contienen grupo, con (ii) una sal que comprende una especie de fluoruro y un catión débilmente coordinante.

60

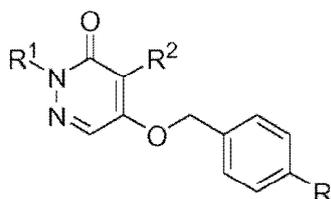
En algunas realizaciones, el grupo alcoxilquilo está sustituido con un grupo que contiene sulfonato. En algunas realizaciones, el grupo que contiene sulfonato es mesilato, tosilato, triflato o sulfato 1,2-cíclico. En algunas realizaciones, el grupo que contiene sulfonato es tosilato. En algunas realizaciones, el catión débilmente coordinante es un catión tetraalquilamonio. En algunas realizaciones, la especie de fluoruro se enriquece para el isótopo ¹⁸F.

65

En otro aspecto, la invención proporciona un método para sintetizar un compuesto fluorado que comprende hacer reaccionar, en presencia de un bicarbonato, (i) un precursor del compuesto fluorado que comprende un alcoxilquilo sustituido con un haluro o un grupo que contiene sulfonato, con (ii) un isótopo de ^{18}F .

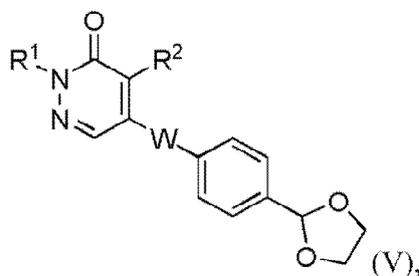
5 En otro aspecto, la invención proporciona un método para sintetizar un compuesto fluorado, que comprende hacer reaccionar (i) un precursor del compuesto fluorado que comprende un alcoxilquilo sustituido con un haluro o un grupo que contiene sulfonato, con (ii) un isótopo ^{18}F , en presencia de un bicarbonato de tetraalquilamonio. En algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo en presencia de un bicarbonato de tetraalquilamonio. En algunas realizaciones, el bicarbonato de tetraalquilamonio es bicarbonato de tetraetilamonio, bicarbonato de tetrabutilamonio, o bicarbonato de tetrahexilamonio.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para etiquetado ^{18}F que comprende la fórmula:

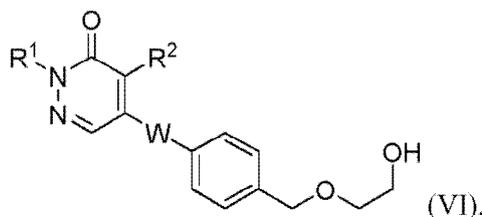


en la que R es -alquilo inferior-sulfonato, R¹ es un C₁-C₁₀ alquilo, y R² es H o un halógeno, que comprende hacer reaccionar el compuesto con ^{18}F en presencia de un bicarbonato de tetraalquilamonio. En algunas realizaciones, R es un grupo que contiene -(CH₂)O(CH₂)_n-sulfonato-, en el que n es un número entero de 1 a 5. En algunas realizaciones, el grupo que contiene sulfonato es mesilato, tosilato, triflato, o sulfato de 1,2-cíclico. En algunas realizaciones, R² es un halógeno. En algunas realizaciones, R² es cloruro. En algunas realizaciones, R¹ es metilo, etilo, propilo o butilo. En algunas realizaciones, R¹ es *t*-butilo. En algunas realizaciones, R es -CH₂-O-CH₂-CH₂-tosilato, R¹ es *t*-butilo y R² es cloruro.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para sintetizar un precursor de un agente de formación de imágenes, que comprende hacer reaccionar un compuesto que comprende la fórmula (V):

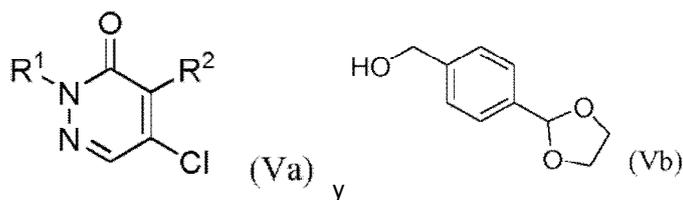


en la que W es alquilo o heteroalquilo, opcionalmente sustituido; R¹ es alquilo, opcionalmente sustituido; y R² es hidrógeno o haluro; con un nucleófilo o una especie de radical para producir un compuesto de fórmula (VI) que comprende:

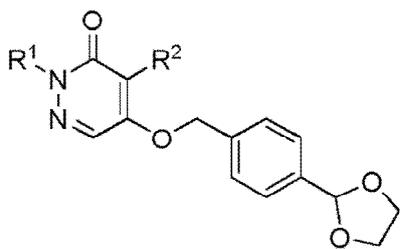


En algunas realizaciones, el nucleófilo es un ion hidruro. En algunas realizaciones, se genera el ion hidruro de hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H). En algunas realizaciones, las especies de radicales es H•.

En algunas realizaciones, el compuesto que comprende la fórmula (V) en la que W es -OCH₂- sintetizada por eterificación de compuestos precursores que comprenden las fórmulas (Va) y (Vb):



10 para formar un producto que comprende la fórmula:



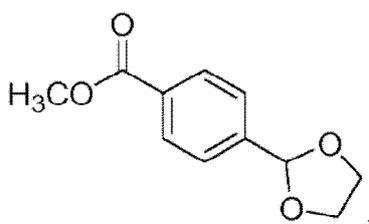
25 En algunas realizaciones, R¹ es *t*-butilo y R² es Cl.

En algunas realizaciones, la eterificación comprende la reacción de los compuestos precursores en presencia de una base. En algunas realizaciones, la base comprende un ión carbonato. En algunas realizaciones, la base comprende un ion hidróxido. En algunas realizaciones, la base es hidróxido de sodio o hidróxido de amonio de tetrametilo. En algunas realizaciones, la reacción de eterificación comprende la exposición a hidróxido de sodio y cloruro de trietilamonio de bencilo.

30

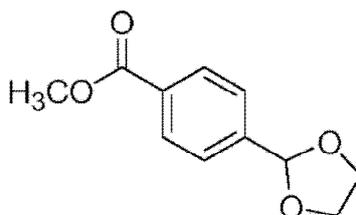
Se describe que, el compuesto que comprende la fórmula (Vb) se produce mediante la exposición del compuesto que comprende la fórmula:

35



a un agente reductor. En algunos casos, el agente reductor es hidruro de litio y aluminio o borohidruro de litio. En algunos casos, el agente reductor es hidruro de litio y aluminio.

50 En algunos casos, el compuesto que comprende la fórmula:

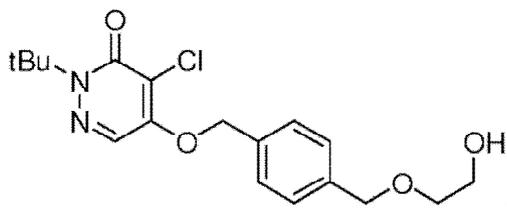


se produce haciendo reaccionar metil 4-formil benzoato con etilenglicol en presencia de un ácido.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para formar un precursor que contiene sulfonato de un agente de formación de imágenes, que comprende hacer reaccionar un compuesto que comprende la fórmula:

65

5

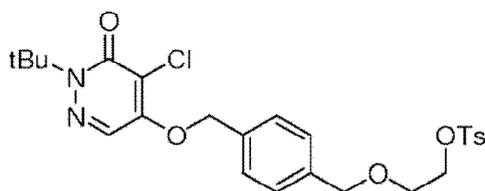


10

con una especie que contienen sulfonato para formar un producto que comprende un precursor que contiene sulfonato de un agente de imagen.

15 En algunas realizaciones, el grupo que contiene sulfonato es mesilato, tosilato o triflato. En algunas realizaciones, el grupo que contiene sulfonato es tosilato. En algunas realizaciones, el precursor que contiene sulfonato de un agente de formación de imágenes que comprende la fórmula:

20



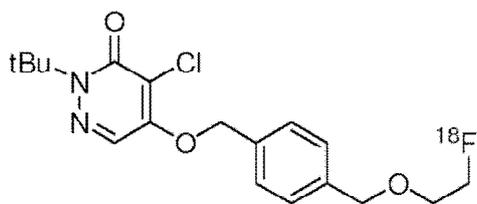
25

En algunos casos, el precursor que contiene sulfonato se hace reaccionar con un resto de formación de imágenes para formar un agente de imagen.

30 En algunas realizaciones, el resto formador de imágenes es un radioisótopo. En algunas realizaciones, el resto formador de imágenes es ^{11}C , ^{13}N , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{95}Tc , ^{111}In , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Ga , o ^{68}Ga . En algunas realizaciones, el resto formador de imágenes es ^{18}F .

35 En algunas realizaciones, el agente de formación de imágenes tiene la estructura:

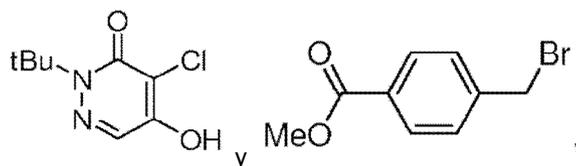
40



45

En otro aspecto, la invención proporciona un método para sintetizar un agente de formación de imágenes, que comprende hacer reaccionar los compuestos precursores que comprenden las fórmulas:

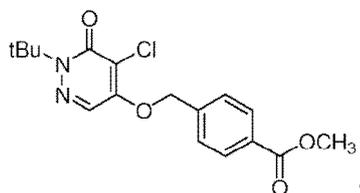
50



55

a través de una reacción de eterificación para formar un primer compuesto que comprende la fórmula:

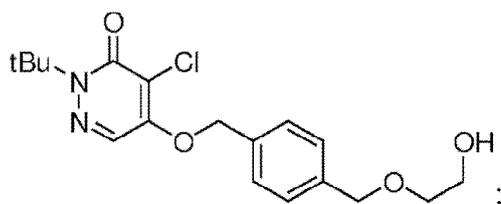
60



65

5 que expone el primer compuesto con un agente reductor para formar un segundo compuesto que comprende un alcohol bencílico; tratar el segundo compuesto con tribromuro de fósforo para formar un tercer compuesto que comprende un bromuro bencílico; hacer reaccionar el tercer compuesto con etilenglicol para producir un cuarto compuesto que comprende la fórmula:

10



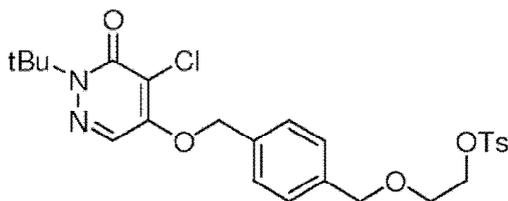
15

20 y reaccionar el cuarto compuesto con una especie que contienen sulfonato, para formar un producto que comprende un precursor que contiene sulfonato de un agente de imagen. En algunos casos, el método comprende además hacer reaccionar el precursor que contiene sulfonato de un agente de formación de imágenes con un resto de formación de imágenes para formar el agente de formación de imágenes.

25

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto que tiene la estructura:

30

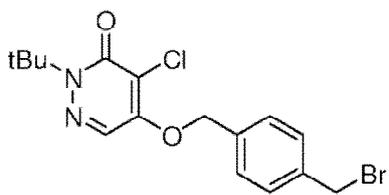


35

en el que el compuesto se sintetizó usando cualquiera de los métodos anteriores.

40 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto que comprende la fórmula:

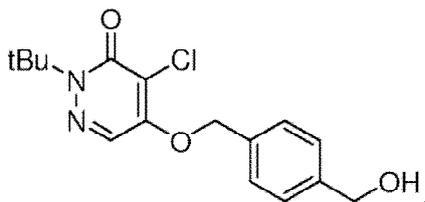
45



50

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto que comprende la fórmula:

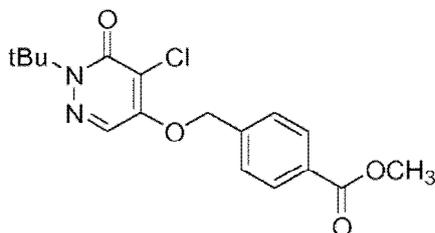
55



60

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto que comprende la fórmula:

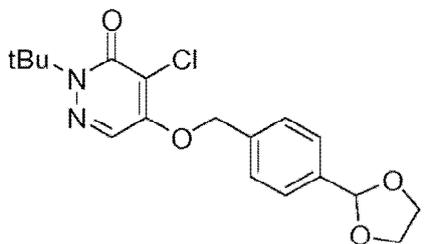
5



10

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto que comprende la fórmula:

15

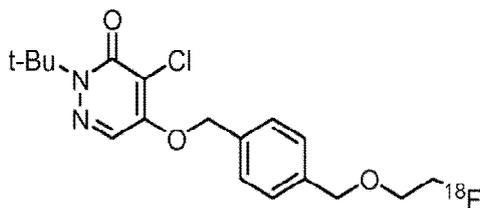


20

25

En otro aspecto, la descripción proporciona un método de formar imágenes de un sujeto, que comprende administrar a un sujeto una primera dosis de agente de formación de imágenes que comprende la fórmula:

30



35

40

en una cantidad entre aproximadamente 1 mCi y aproximadamente 4 mCi; la adquisición de al menos una primera imagen de una parte de la materia; someter el tema al estrés; administrar al sujeto sometido a estrés de una segunda dosis del agente de formación de imágenes en una cantidad mayor que la primera dosis del agente de formación de imágenes en al menos aproximadamente 1,5 veces la primera dosis del agente de formación de imágenes; y la adquisición de al menos una segunda imagen de la parte del sujeto.

45

En algunos casos, la segunda dosis del agente de formación de imágenes se administra dentro de menos de aproximadamente 48 horas, 24 horas, 18 horas, 12 horas, 6 horas, 5 horas, 4 horas, 3 horas, 2 horas, 1 hora, 30 minutos, o 15 minutos después de la adquisición de la al menos una primera imagen. En algunos casos, la segunda dosis del agente de formación de imágenes es al menos 2,0 veces mayor que la primera dosis del agente de formación de imágenes. En algunos casos, se obtiene la primera imagen durante un período de adquisición de imágenes entre 1 y 20 minutos. En algunos casos, se obtiene la segunda imagen durante un período de adquisición de imágenes entre 1 y 20 minutos. En algunos casos, la parte del sujeto es al menos una parte del sistema cardiovascular. En algunos casos, la porción del sistema cardiovascular es al menos una porción del corazón. En algunos casos, la adquisición emplea la tomografía por emisión de positrones.

50

55

En algunos casos, el método comprende además la determinación de la presencia o ausencia de una enfermedad cardiovascular o afección en el sujeto. En algunos casos, la enfermedad cardiovascular es la enfermedad de la arteria coronaria o la isquemia miocárdica.

60

En algunos casos, el agente de formación de imágenes se administra como una formulación que comprende agua, menos de aproximadamente 5% de etanol, y menos de aproximadamente 50 mg de ascorbato de sodio/mL. En algunos casos, la formulación que comprende el agente de formación de imágenes se administra a través de una inyección intravenosa en bolo. En algunos casos, el estrés se induce mediante el ejercicio de la materia. En algunos casos, la segunda dosis del agente de formación de imágenes se administra durante el ejercicio.

65

En algunos casos, la primera dosis del agente de formación de imágenes es de entre aproximadamente 1,0 mCi a aproximadamente 2,5 mCi. En algunos casos, la primera dosis del agente de formación de imágenes es de entre

aproximadamente 1,7 mCi a aproximadamente 2,0 mCi. En algunos casos, la primera dosis del agente de formación de imágenes es de entre aproximadamente 2,5 a aproximadamente 3,0 mCi.

En algunos casos, el tiempo de espera entre la adquisición de al menos una primera imagen de una parte de la materia y administración al sujeto de una segunda dosis del agente de formación de imágenes es de 60 minutos. En algunos casos, la segunda dosis del agente de formación de imágenes se administra en una cantidad que es al menos 2,5, o al menos 3,0 veces mayor que la primera dosis del agente de formación de imágenes. En algunos casos, la segunda dosis del agente de formación de imágenes se administra en una cantidad entre 2,5 y aproximadamente 5,0, o 2,5 y 4,0, 0,3,0 y 4,0 vez mayor, o entre 3,0 y 5,0 veces mayor que la primera dosis del agente de formación de imágenes. En algunos casos, la segunda dosis del agente de formación de imágenes es de entre aproximadamente 8,6 mCi y aproximadamente 9,0 mCi, o entre aproximadamente 8,6 mCi y aproximadamente 9,5 mCi, o entre aproximadamente 9,0 a aproximadamente 9,5 mCi.

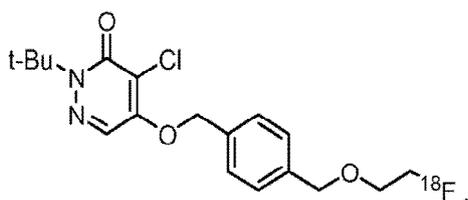
En algunos casos, el estrés es estrés farmacológico. En algunos casos, el estrés farmacológico se induce mediante la administración de un agente de estrés farmacológico para el sujeto. En algunos casos, el agente de estrés farmacológico es un vasodilatador. En algunos casos, el vasodilatador es adenosina. En algunos casos, se administra la segunda dosis del agente de formación de imágenes después de que el sujeto se ha administrado el agente de estrés farmacológico. En algunos casos, la segunda dosis del agente de formación de imágenes se administra cuando el sujeto está en la vasodilatación pico del agente de estrés farmacológico.

En algunos casos, la primera dosis del agente de formación de imágenes es de entre aproximadamente 2,0 mCi a aproximadamente 3,5 mCi. En algunos casos, la primera dosis del agente de formación de imágenes es de entre aproximadamente 2,4 mCi a aproximadamente 3,0 mCi o entre aproximadamente 2,4 mCi a aproximadamente 2,9 mCi. En algunos casos, la primera dosis del agente de formación de imágenes es de entre aproximadamente 2,5 mCi a aproximadamente 3,0 mCi o entre aproximadamente 2,5 mCi y aproximadamente 3,5 mCi.

En algunos casos, el tiempo de espera entre la adquisición de al menos una primera imagen de una parte de la materia y administración al sujeto de una segunda dosis del agente de formación de imágenes es de 30 minutos. En algunos casos, la segunda dosis del agente de formación de imágenes se administra en una cantidad de al menos 2,0 veces mayor que la primera dosis del agente de formación de imágenes. En algunos casos, la segunda dosis del agente de formación de imágenes se administra en una cantidad que es de entre 2 a 3 veces mayor que la primera dosis del agente de formación de imágenes, incluyendo 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, o 2,9 veces mayor.

En algunos casos, la segunda dosis del agente de formación de imágenes es entre aproximadamente 5,7 mCi y aproximadamente 6,2 mCi. En algunos casos, la segunda dosis del agente de formación de imágenes es de entre aproximadamente 6,0 mCi y aproximadamente 6,5 mCi o entre aproximadamente 5,7 mCi y aproximadamente 6,5 mCi. En algunos casos, el total de la primera y segunda dosis del agente de formación de imágenes no excede de aproximadamente 14 mCi.

En otro aspecto, la descripción proporciona una jeringa que comprende una composición que comprende el agente de formación de imágenes comprende la fórmula:



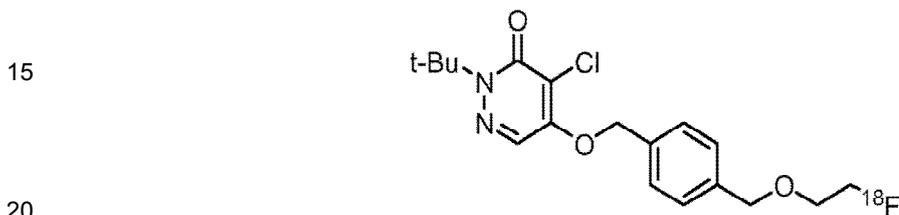
en el que la jeringa adsorbe menos de 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, o 0,5% del agente de formación de imágenes. En algunos casos, la jeringa se adsorbe entre aproximadamente 1% y aproximadamente 20%, o entre aproximadamente 5% y aproximadamente 15%, o entre aproximadamente 1% y aproximadamente 15%, o entre 2% y aproximadamente 10%, o entre aproximadamente 5% y aproximadamente 20%.

En algunos casos, la jeringa comprende un émbolo que se adsorbe menos de 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, o 0,5% del agente de formación de imágenes. En algunos casos, la jeringa comprende un émbolo que no es con punta de goma. En algunos casos, la jeringa es una jeringa sin látex. En algunos casos, la jeringa no comprende caucho, y no hay lubricantes de silicio. En algunos casos, la jeringa es una jeringa no reactiva. En algunos casos, la jeringa se adsorbe entre aproximadamente 1% y aproximadamente 20%, o entre aproximadamente 5% y aproximadamente 15%, o entre aproximadamente 1% y aproximadamente 15%, o entre 2% y aproximadamente 10%, o entre aproximadamente 5% y aproximadamente 20%.

En algunos casos, la jeringa comprende, además, ascorbato de sodio, etanol, y agua. En algunos casos, el agente de formación de imágenes está en una solución que comprende menos de 4% de etanol y menos de 50 mg de ascorbato de sodio/ml en agua.

5 En algunos casos, el agente de formación de imágenes está presente en la jeringa en una dosis entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 14 mCi.

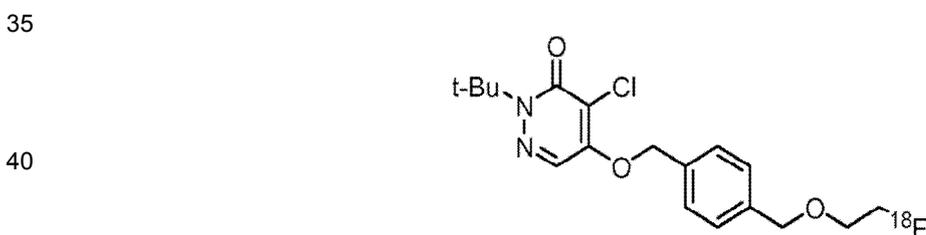
10 En otro aspecto, la descripción proporciona un método de formar imágenes de un sujeto, que comprende someter a un sujeto para a estrés; administrar al sujeto una primera dosis de un agente de formación de imágenes que comprende la fórmula:



25 en una cantidad entre aproximadamente 1 mCi y aproximadamente 4 mCi; la adquisición de al menos una primera imagen de una parte de la materia; administración al sujeto de una segunda dosis del agente de formación de imágenes en una cantidad mayor que la primera dosis del agente de formación de imágenes; y la adquisición de al menos una segunda imagen de la parte del sujeto.

En algunos casos, la cantidad de la segunda dosis es más de 1,5 veces la cantidad de la primera dosis.

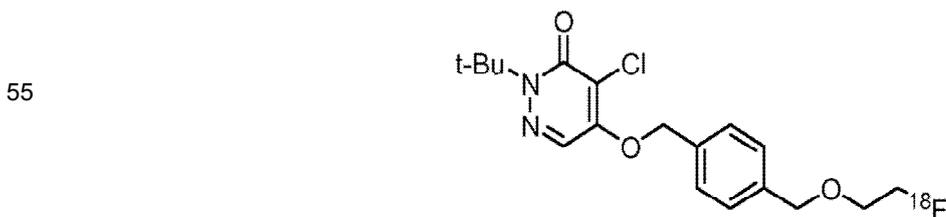
30 En otro aspecto, la descripción proporciona un método de formar imágenes de un sujeto, que comprende someter a un sujeto para estrés; administrar al sujeto una dosis de un agente de formación de imágenes que comprende la fórmula:



45 en una cantidad inferior 20 mCi; y la adquisición de al menos una primera imagen de una parte de la materia.

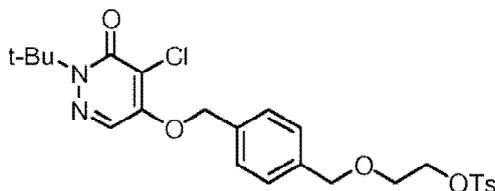
En algunos casos, la cantidad de la dosis es inferior a 14 mCi. En algunos casos, la cantidad de la dosis es de entre 1 mCi y 4 mCi.

50 **[0112]** En otro aspecto, la descripción proporciona un casete para la preparación de un agente de formación de imágenes que comprende la fórmula:



que comprende: (i) un recipiente que contiene un precursor de agente de formación de imágenes que comprende la fórmula:

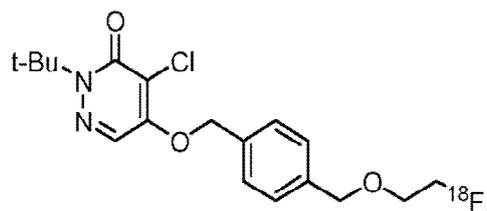
65



10 y (ii) un conducto para la adición de una fuente de ^{18}F .

15 En otro aspecto, la descripción proporciona un sistema de reacción automatizado, que comprende: el casete anterior. En otro aspecto, la descripción proporciona un aparato para la síntesis de un agente de imagen que comprende una organización lineal de una pluralidad de colectores de llaves de paso conectado uno o más de los componentes seleccionados del grupo que consiste de un sistema de recuperación $[\text{}^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$, de entrada de gas, el depósito con una solución de precursor de agente de formación de imágenes, vial, cartucho de intercambio aniónico, cartucho C-18, jeringa, depósito de disolvente, recipiente de reacción, el sistema de HPLC, recipiente de recogida, depósito para solución de ácido ascórbico o sal del mismo, y la salida de escape.

20 En algunos casos, el aparato comprende además tubos. En algún caso, el aparato comprende además un agente de formación de imágenes de síntesis de módulo, en el que el aparato está conectado por fluido al aparato. En algunos casos, el aparato es capaz de llevar a cabo el método como se describe aquí. En algunos casos, el aparato es capaz de preparar un agente de formación de imágenes que comprende la fórmula:



30 En algunos casos, la descripción proporciona un aparato que comprende los componentes dispuestos como se muestra en la Figura 8. En algunos casos, los componentes están dispuestos en el orden: (1) de entrada de gas; (2) sistema de recuperación $[\text{}^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$; (3) de cartucho de intercambio aniónico; (4) depósito de MeCN; (5) jeringa; (6) depósito con una solución de precursor de agente de formación de imágenes; (7) recipiente de reacción; (8) sistema de HPLC; (9) depósito con una solución de ácido ascórbico o una sal del mismo; (10) recipiente de recogida; (11) etanol depósito; (12) vial con el producto final; (13) cartucho Sep-Pack; (14) depósito con una solución de ácido ascórbico o una sal del mismo; (15) recipiente de reacción; y (16) salida de escape.

35 Breve descripción de los dibujos

40 La Figura 1 muestra un ejemplo de una reacción nucleófila de $[\text{}^{18}\text{F}]$ -fluorinación usando un precursor de agente de formación de imágenes y una fuente de fluoruro para formar un agente de imagen.

45 La Figura 2 muestra las diversas vías de reacción de un precursor de agente de formación de imágenes durante una reacción de fluoración nucleófila.

50 La Figura 3 muestra una síntesis ejemplar de un compuesto intermedio.

La Figura 4 muestra una síntesis alternativa de un compuesto intermedio.

La Figura 5 muestra otra síntesis alternativa de un compuesto intermedio.

La Figura 6 muestra un diagrama de flujo que describe un método para sintetizar un agente de imagen.

55 La Figura 7 es una representación esquemática de un sistema para la síntesis de un agente de imagen utilizando un módulo de síntesis Explora GN modificado.

La Figura 8 es una representación esquemática de un casete, con las columnas asociadas y reactivos para la síntesis de un agente de imagen utilizando un módulo de síntesis GE-Tracerlab MX-modificado.

60 La Figura 9 incluye (a) un gráfico que ilustra los cambios en la distribución del producto como una función de la concentración molar de la sal de bicarbonato, (b) un gráfico que ilustra la distribución del producto como una función del tiempo de reacción, y (c) un gráfico que ilustra los cambios en la distribución del producto como una función de la concentración molar de precursor de agente de formación de imágenes.

La Figura 10 ilustra ejemplos no limitativos de agentes de formación de imágenes que se pueden preparar usando los métodos de fluoración tal como se describe en el presente documento, en algunas realizaciones.

65 La Figura 11 muestra secciones coronales de todo el cuerpo a nivel del miocardio de un sujeto humano representante en diferentes puntos temporales después de la administración de agente de formación de imágenes 1.

La Figura 12 muestra imágenes cardíacas representativas de agente de imagen 1 en conejos crónicos infarto de miocardio (MI) de control y.

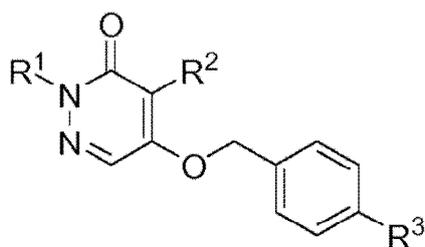
La Figura 13 muestra un gráfico de las puntuaciones de los lectores con respecto al porcentaje disminuye desde el valor máximo de los datos de imagen de descanso de un estudio después de la administración de la inyección de agente de imágenes 1 de a los sujetos, de acuerdo con un caso no limitativo.

Otros aspectos, realizaciones y características de la invención se harán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada cuando se considera en conjunción con los dibujos adjuntos. Las figuras adjuntas son esquemáticas y no están destinadas a ser dibujadas a escala. Para fines de claridad, no todos los componentes están marcados en cada figura, ni se muestra cada componente de cada realización de la invención cuando la ilustración no es necesaria para permitir que los expertos normales en la técnica comprenden la invención. En caso de conflicto, la presente memoria descriptiva, incluyendo definiciones, controlará.

Descripción detallada de ciertas realizaciones de la invención

La presente invención se refiere a un método para sintetizar un agente de imagen que comprende:

(A) hacer reaccionar un compuesto con una especie ^{18}F en presencia de una sal de bicarbonato para formar un agente de imagen, en el que el compuesto comprende la fórmula:



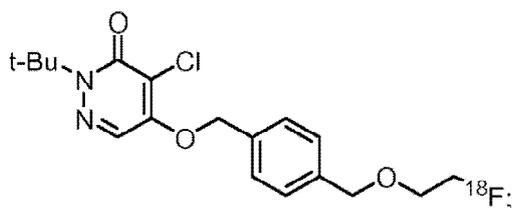
donde:

R¹ es alquilo;

R² es hidrógeno o halógeno; y

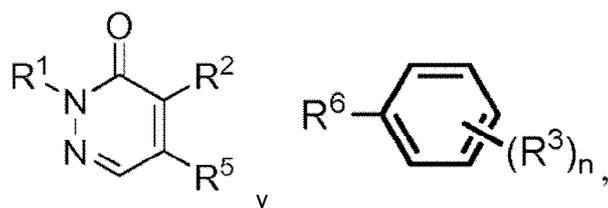
R³ es alquilo sustituido con un grupo que contiene sulfonato, alcoxi sustituido con un grupo que contiene sulfonato, o alcoxialquilo sustituido con un grupo que contiene sulfonato,

opcionalmente, en el que el agente de formación de imágenes comprende la fórmula:



o

(B) hacer reaccionar compuestos precursores que comprenden las fórmulas:



donde:

n es 1, 2, 3, 4, o 5;

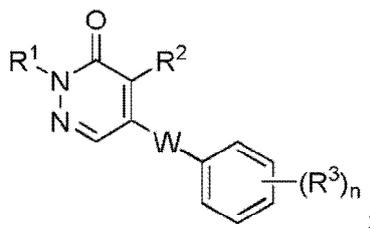
R¹ es alquilo, opcionalmente sustituido;

R² es hidrógeno o haluro;

R³ puede ser el mismo o diferentes y son alquilo, heteroalquilo, o un grupo que contiene carbonilo, cada uno opcionalmente sustituido, opcionalmente en el que al menos un R³ comprende un grupo que contiene carbonilo, opcionalmente un éster;

R⁵ es hidroxilo o haluro; y

R⁶ es alquilo, heteroalquilo, o un grupo que contiene carbonilo, cada uno opcionalmente sustituido, donde, cuando R⁵ es hidroxilo, al menos uno de R⁶ y R³ comprende un grupo saliente; o en el que R⁵ es haluro, al menos uno de R⁶ o R³ comprende un hidroxilo, opcionalmente seguido de la reducción de la al menos un grupo que contiene carbonilo de la al menos un R³, para producir un compuesto que comprende la fórmula:



donde:

W es alquilo o heteroalquilo, opcionalmente sustituido;

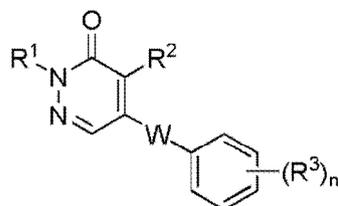
R¹ es alquilo, opcionalmente sustituido;

R² es hidrógeno o haluro;

cada R³ puede ser el mismo o diferente y es alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o heteroalquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo; en el que al menos un R³ comprende hidroxilo; y

n es 1, 2, 3, 4, o 5;

hacer reaccionar un compuesto que comprende la fórmula:



donde:

W es alquilo o heteroalquilo, opcionalmente sustituido;

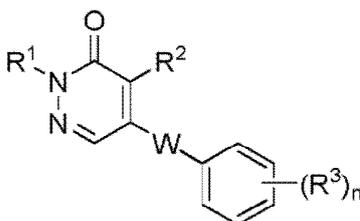
R¹ es alquilo, opcionalmente sustituido;

R² es hidrógeno o haluro;

cada R³ puede ser el mismo o diferente y es alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o heteroalquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo; en el que al menos un R³ comprende hidroxilo; y

n es 1, 2, 3, 4, o 5;

con una especie que contienen sulfonato para producir un compuesto que contiene sulfonato que comprende la fórmula:

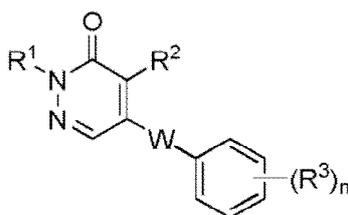


donde:

W es alquilo o heteroalquilo, opcionalmente sustituido;

R¹ es alquilo, opcionalmente sustituido;
 R² es hidrógeno o haluro;
 cada R³ puede ser el mismo o diferente y es alquilo opcionalmente sustituido con un grupo o heteroalquilo
 opcionalmente sustituido con un grupo que contiene sulfonato que contiene sulfonato; en el que al menos un
 R³ comprende un grupo que contiene sulfonato; y
 n es 1, 2, 3, 4, o 5;

sustituyendo el grupo que contiene sulfonato del compuesto que contiene sulfonato con un resto formador de
 imágenes en presencia de una sal de bicarbonato para producir la fórmula que comprende un agente de
 formación de imágenes:

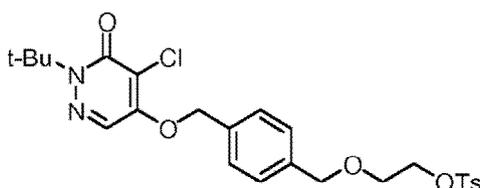


donde:

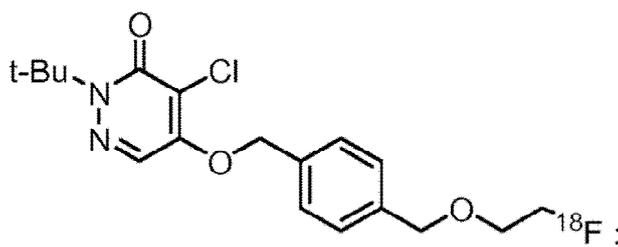
W es alquilo o heteroalquilo, opcionalmente sustituido;
 R¹ es alquilo, opcionalmente sustituido;
 R² es hidrógeno o haluro;
 cada R³ puede ser el mismo o diferente y es alquilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de
 imágenes o heteroalquilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes; y
 n es 1, 2, 3, 4, o 5; siempre que al menos una especie de flúor está presente en el compuesto;

(C)

(a) poner en contacto un precursor tosionato que comprende la estructura:



con una especie de fluoruro anhidro asociado con una sal de bicarbonato;
 (b) calentar la mezcla de (a);
 (c) enfriar la mezcla calentada;
 (d) añadir H₂O a la mezcla enfriada;
 (e) purificar la mezcla de la mezcla hidratada de (d) utilizando HPLC con una H₂O/MeCN eluyente; y
 (f) diluir el eluyente con una solución de ácido ascórbico o una sal del mismo, donde el agente de formación
 de imágenes que comprende la fórmula:

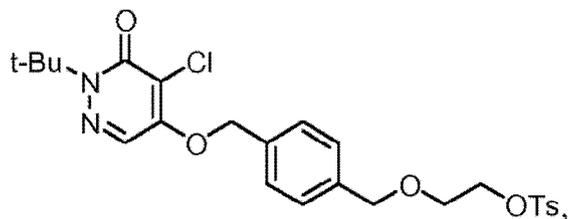


(D) hacer reaccionar, en presencia de una sal de bicarbonato, (i) un precursor de un agente de imagen que

comprende un -(C₁₋₆-alquilo)-O-(C₁₋₆-alquilo)- sustituido con tosilato, con (ii) una sal que comprende una especie de fluoruro y de cationes débilmente coordinantes, para producir el agente de imagen que comprende ¹⁸F; o

5 (E) hacer reaccionar, en presencia de una sal de bicarbonato, (i) un precursor del agente de formación de imágenes que comprende la fórmula

10

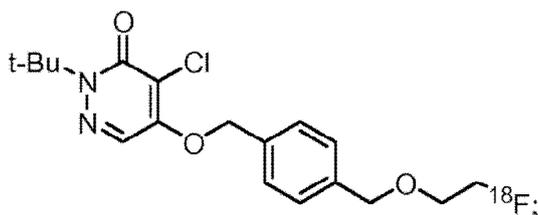


15

con (ii) una sal que comprende una especie de fluoruro y catión débilmente coordinante, para producir el agente de formación de imágenes que comprende ¹⁸F en el que el agente de formación de imágenes comprende la fórmula

20

25



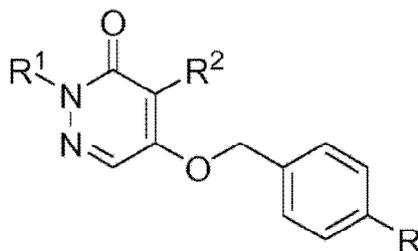
30

o

(F) hacer reaccionar un compuesto con ¹⁸F en presencia de una sal de tetraalquilamonio de bicarbonato, en el que el compuesto comprende la fórmula:

35

40



45

en la que R es - (alquilo inferior) -sulfonato o - (heteroalquilo inferior) -sulfonato, R¹ es un C₁-C₁₀ alquilo, y R² es H o un halógeno, opcionalmente, en el que el - (heteroalquilo inferior) -sulfonato es -(CH₂)_n-sulfonato, en el que n es un número entero de 1 a 5, para producir un agente de imagen que comprende ¹⁸F.

50

La presente invención se refiere en general a métodos para la síntesis de agentes de imagen y precursores de los mismos. La presente descripción se refiere en general a sistemas, composiciones, casetes, y aparatos para la síntesis de agentes de imagen y precursores de los mismos. En algunos aspectos, la divulgación se refiere a agentes de imagen sintetizados utilizando los métodos descritos en el presente documento.

55

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a métodos para la síntesis de un agente de imagen, por ejemplo, por reacción de un precursor de agente de formación de imágenes con una fuente de un resto formador de imágenes. Como se describe aquí, en algunos casos, el método implica el uso de uno o más aditivos (por ejemplo, sales) que pueden facilitar una reacción química. Los métodos pueden exhibir rendimientos mejorados y pueden permitir la síntesis generalizada de agentes de formación de imágenes, que incluyen agentes de formación de imágenes que comprenden un radioisótopo (por ejemplo, ¹⁸F). Los agentes de formación de imágenes pueden ser útiles como sensores, herramientas de diagnóstico y similares. Los métodos sintéticos para preparar un agente de formación de imágenes también se han diseñado para utilizar un sistema de síntesis automatizado para preparar y purificar agentes formadores de imágenes que comprenden un radioisótopo. En algunos aspectos, la invención permite que los agentes de formación de imágenes radiomarcados se hagan usando un sistema de reacción

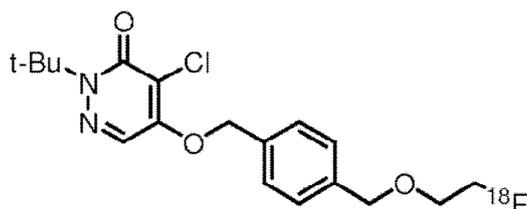
65

nucleófilo, incluyendo, pero no limitado a la GN Explora o sistema de síntesis de RN (Siemens Medical Solutions EE.UU., Inc.), sistema de síntesis de sistema GE-Tracerlab-MX (GE Healthcare), sistema Eckert y Zeigler Modular-Lab Synthesis, etc., que están comúnmente disponibles en las instalaciones de fabricación de PET (PMF).

5 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para sintetizar un precursor de agente de formación de imágenes, en el que el precursor de agente de formación de imágenes se hace reaccionar con una fuente de un resto de formación de imágenes para formar el agente de formación de imágenes. Como se entenderá por los expertos ordinarios en la técnica, es ventajoso utilizar métodos que implican reacciones de alto rendimiento y un número relativamente bajo de etapas de síntesis y/o purificación. En consecuencia, muchos de los métodos proporcionados en este documento para la síntesis de un precursor de agente de imagen proporcionan el precursor de agente de formación de imágenes en menos pasos que se informó anteriormente, con una mayor facilidad de síntesis y/o con un rendimiento más alto.

15 En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona métodos de formación de imágenes, incluyendo los métodos de formación de imágenes en un sujeto, que incluye administrar una composición o formulación (por ejemplo, que comprende un agente de formación de imágenes 1, como se describe aquí) al sujeto por inyección, infusión, o cualquier procedimiento de administración, y la imagen de una región del sujeto que es de interés. Las regiones de interés pueden incluir, pero no se limitan al corazón, el sistema cardiovascular, los vasos cardiacos, los vasos sanguíneos (por ejemplo, Las arterias, las venas), el cerebro y otros órganos. Un parámetro de interés, tal como el flujo sanguíneo, el movimiento de la pared cardíaca, o la perfusión, se pueden obtener imágenes y detectarse usando métodos y/o sistemas de la descripción. En algunos casos, los métodos para la evaluación de la perfusión, incluyendo la perfusión miocárdica, se proporcionan.

25 Tal como se utiliza aquí, el término "agente de formación de imágenes" se refiere a cualquier especie que incluye al menos un átomo o grupo de átomos, que puede generar una señal detectable en sí, o por exposición a una fuente externa de energía (por ejemplo, radiación electromagnética, ultrasonido, etc.). Típicamente, el agente de imagen se puede administrar a un sujeto con el fin de proporcionar información relativa a al menos una parte del sujeto (por ejemplo, humano). En algunos casos, un agente de imagen puede ser usado para resaltar una zona específica de un sujeto, lo que hace órganos, vasos sanguíneos, tejidos y/u otras partes más detectables y más claramente de imágenes. Al aumentar la detectabilidad y/o la calidad de imagen del objeto que se estudiaron, la presencia y grado de la enfermedad y/o lesiones pueden ser determinados. El agente de formación de imágenes puede incluir un radioisótopo para formación de imágenes de medicina nuclear. Un ejemplo no enalado de un agente de formación de imágenes, también se hace referencia en el presente documento como agente de imagen 1, comprende la fórmula:



50 Como se usa en este documento, un "resto de formación de imágenes" se refiere a un átomo o grupo de átomos que es capaz de producir una señal detectable o tras la exposición a una fuente externa de energía (por ejemplo, agentes formadores de imágenes que comprenden restos de formación de imágenes pueden permitir la detección, formación de imágenes, y/o el seguimiento de la presencia y/o la progresión de una enfermedad), el trastorno patológico, y/o enfermedad. Agentes formadores de imágenes de medicina nuclear pueden incluir ^{11}C , ^{13}N , ^{18}F , ^{123}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{95}Tc , ^{111}In , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Ga , y ^{68}Ga como el resto formador de imágenes. En algunas realizaciones, el resto de formación de imágenes es ^{18}F . Agentes de imagen basados en ^{18}F han sido utilizados para obtener imágenes de hipoxia y cáncer (Drugs of the Future 2002, 27, 655-667).

55 En algunas realizaciones, un compuesto (por ejemplo, un agente de imagen, una especie de fluoruro) se puede enriquecer isotópicamente con flúor-18. "Isotópicamente enriquecido" se refiere a una composición que contiene isótopos de un elemento de tal manera que la composición isotópica resultante es distinta de la composición isotópica natural de ese elemento. Con respecto a los compuestos proporcionados en el presente documento, cuando una posición atómica particular, se designa como ^{18}F , es de entenderse que la abundancia de ^{18}F en esa posición es sustancialmente mayor que la abundancia natural de ^{18}F , que es esencialmente cero. En algunas realizaciones, un átomo de flúor designado como ^{18}F puede tener un factor de enriquecimiento isotópico mínimo de aproximadamente 0,01%, aproximadamente el 0,05%, aproximadamente el 0,1%, aproximadamente el 0,2%, aproximadamente el 0,3%, aproximadamente el 0,4%, aproximadamente el 0,5%, aproximadamente el 0,75%, aproximadamente 1%, aproximadamente el 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente el 4%, aproximadamente el 5%, aproximadamente 10%, aproximadamente el 15%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 30%,

aproximadamente el 40%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 95%, o mayor. El enriquecimiento isotópico de los compuestos proporcionados en el presente documento se puede determinar utilizando métodos analíticos convencionales conocidos por un experto ordinario en la técnica, incluyendo espectrometría de masas y HPLC.

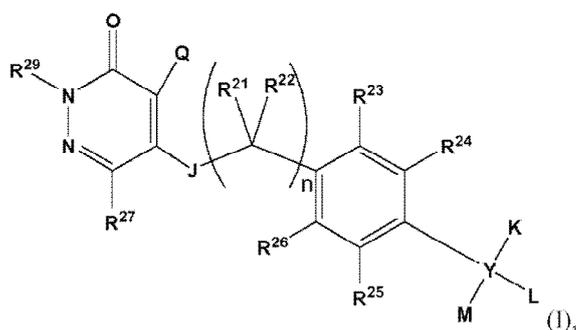
Métodos ejemplares para la síntesis de agentes de imagen

La presente invención proporciona métodos para sintetizar los agentes de formación de imágenes. En algunos casos, el agente de imagen se forma por reacción de un precursor de agente de formación de imágenes con un resto de formación de imágenes. En ciertas realizaciones, un método implica la reacción entre un precursor de agente de formación de imágenes que comprende un grupo saliente con una fuente de un resto de formación de imágenes (por ejemplo, una especie de fluoruro).

Por ejemplo, el resto formador de imágenes reemplaza el grupo saliente a través de una reacción de sustitución, tal como una reacción S_N2 o S_N1 . Es decir, durante la reacción de un resto de formación de imágenes reemplaza el grupo saliente, produciendo de este modo el agente de formación de imágenes.

Los métodos descritos en este documento pueden usarse para la síntesis de una amplia variedad de agentes de imagen a partir de un precursor de agente de formación de imágenes. En general, el precursor del agente de formación de imágenes puede incluir al menos un grupo saliente que puede ser desplazado por un resto de formación de imágenes, tal como una especie ^{18}F . Precursores de agente de imagen se pueden sintetizar usando métodos conocidos por los de experiencia ordinaria en la técnica y como se describen a continuación.

Se describe que en algunos casos, el precursor del agente de formación de imágenes comprende la fórmula (I):



donde:

J se selecciona del grupo que consiste en $N(R^{28})$, S, O, $C(=O)$, $C(=O)O$, $NHCH_2CH_2O$, un enlace, y $C(=O)N(R^{27})$; cuando está presente, K se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alcoxilquilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente, alquilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente, arilo dejando opcionalmente sustituido con un grupo saliente, C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente, heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente, y un grupo saliente;

cuando está presente, L se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxilquilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente, alquilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente, arilo dejando opcionalmente sustituido con un grupo saliente, C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente, heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente, y un grupo saliente;

M se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alcoxilquilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente, alquilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente, arilo dejando opcionalmente sustituido con un grupo saliente, C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente, heteroarilo dejando opcionalmente sustituido con un grupo saliente, y un grupo saliente; o

L y M, junto con el átomo al que están unidos, pueden formar un tres, cuatro, cinco, o seis miembros de anillo carbocíclico;

Q es halo o haloalquilo;

n es 0, 1, 2, o 3;

R^{21} , R^{22} , R^{27} y R^{28} se seleccionan independientemente de hidrógeno, C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente, y un grupo saliente;

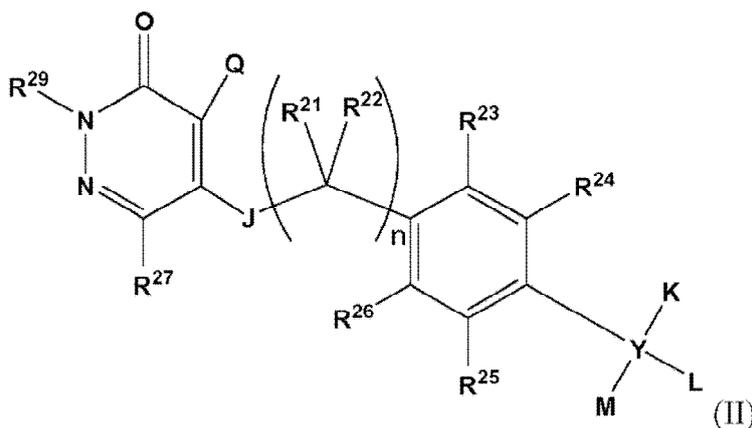
R^{23} , R^{24} , R^{25} y R^{26} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente, y un grupo saliente;

R^{29} es C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente; y

Y se selecciona del grupo que consiste en un enlace, carbono y oxígeno; siempre que cuando Y es un enlace, K

y L están ausentes, y M se selecciona de entre el grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente y heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente; y siempre que cuando Y es oxígeno, K y L están ausentes, y M se selecciona de hidrógeno, alcoxilquilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente, arilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente, y heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente; siempre que al menos un grupo saliente está presente en la fórmula (I).

En algunos casos, un método de la presente divulgación comprende la preparación de un agente de formación de imágenes que comprende la fórmula (II):



donde:

J se selecciona del grupo que consiste en N(R²⁸), S, O, C(=O), C(=O)O, NHCH₂CH₂O, un enlace, y C(=O)N(R²⁷); cuando está presente, K se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alcoxilquilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes, alquiloxi opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes, arilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes, heteroarilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes, y un resto de formación de imágenes;

cuando está presente, L se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxilquilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes, alquiloxi opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes, arilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes, heteroarilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes, y un resto de formación de imágenes;

M se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alcoxilquilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes, alquiloxi opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes, arilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes, heteroarilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes, y un resto de formación de imágenes; o

L y M, junto con el átomo al que están unidos, pueden formar un tres, cuatro, cinco, o seis miembros de anillo carbocíclico;

Q es halo o haloalquilo;

n es 0, 1, 2, o 3;

R²¹, R²², R²⁷ y R²⁸ se seleccionan independientemente de hidrógeno, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes, y un resto de formación de imágenes;

R²³, R²⁴, R²⁵ y R²⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquiloxi, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes, y un resto de formación de imágenes;

R²⁹ es C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes; y

Y se selecciona del grupo que consiste en un enlace, carbono y oxígeno; siempre que cuando Y es un enlace, K y L están ausentes, y M se selecciona de entre el grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido con un resto formador de imágenes y heteroarilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes; y siempre que cuando Y es oxígeno, K y L están ausentes, y M se selecciona de hidrógeno, alcoxilquilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes, arilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes, y heteroarilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes;

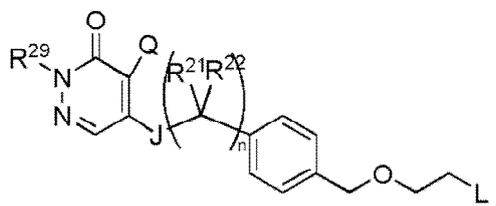
siempre que al menos un resto de formación de imágenes está presente en la fórmula (II). Es decir, el agente de formación de imágenes que comprende la fórmula (II) se forma a partir de un precursor de agente de formación de imágenes que comprende la fórmula (I), en la que un grupo saliente del precursor de agente formador de imágenes que comprende la fórmula (I) se sustituye por un resto de formación de imágenes. En algunas

realizaciones, el resto formador de imágenes es ¹⁸F.

En algunos casos, J se selecciona de N(R²⁷), S, O, C(=O), C(=O)O, NHCH₂CH₂O, un enlace, o C(=O)N(R²⁷). En algunos casos cuando está presente, K se selecciona de hidrógeno, alcoxilquilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente, alquiloxi, arilo, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente, heteroarilo y un grupo saliente. En algunos casos, cuando está presente, L se selecciona de hidrógeno, alcoxilquilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente, alquiloxi, arilo, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente, heteroarilo y un grupo saliente. En algún caso, M se selecciona de hidrógeno, alcoxilquilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente, alquiloxi, arilo, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente, heteroarilo y un grupo saliente. En algunos casos, L y M, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de tres o cuatro miembros. En algunos casos Q es halo o haloalquilo. En algunos casos, n es 0, 1, 2 o 3. En algunos casos, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ y R²⁷ se seleccionan independientemente de hidrógeno, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente, y un grupo saliente. En algunos casos R²⁹ es C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente. En algunos casos, Y se selecciona de un enlace, carbono y oxígeno; siempre que cuando Y es un enlace, K y L están ausentes y M se selecciona de arilo y heteroarilo; y siempre que cuando Y es oxígeno, K y L están ausentes y M se selecciona de hidrógeno, alcoxilquilo opcionalmente sustituido con un grupo, arilo dejando, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente, y heteroarilo.

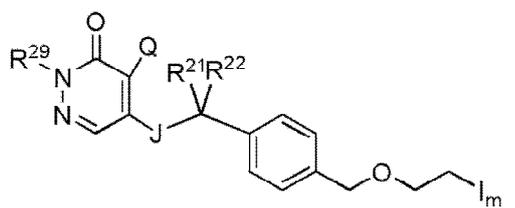
En algunos casos, J es O. En algunos casos R²⁹ es metilo, etilo, n -propilo, i -propilo, n -butilo, i- butilo, o t-butilo, cada uno puede estar opcionalmente sustituido con un saliente grupo. En ciertos casos, R²⁹ es t-butilo. En algunos casos, Q es cloro. En algunos casos, todos los R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ y R²⁷ son hidrógeno. En algunos casos, Y es carbono, K y L son hidrógeno, y M es alcoxilquilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente, alquiloxi opcionalmente sustituido con un grupo, arilo dejando opcionalmente sustituido con un grupo saliente, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido con un grupo, heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente, o un grupo saliente de salir. En algunos casos, Y es carbono, K y L son hidrógeno, y M es alquiloxi opcionalmente sustituido con un grupo saliente.

En algunos casos, el precursor del agente de formación de imágenes comprende la fórmula:



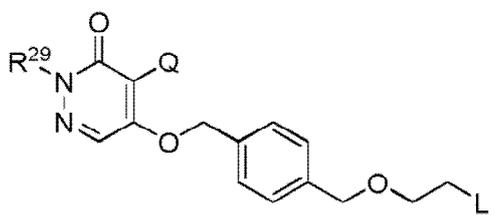
en la que R²¹, R²², R²⁹, Q, J, y n son como se describe aquí, y L es un grupo saliente.

En algunos casos, el agente de formación de imágenes comprende la fórmula:



en la que R²¹, R²², R²⁹, Q, J, y n son como se describen en el presente documento, y yo estoy es un resto de formación de imágenes.

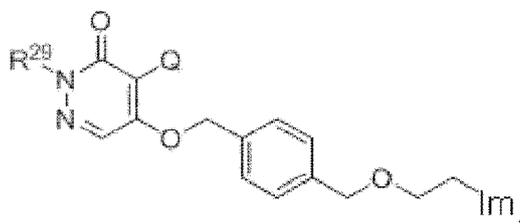
En algunos casos, el precursor del agente de formación de imágenes comprende la fórmula:



en la que R²⁹ y Q son como se describen en la presente memoria, y L es un grupo saliente.

5 En algunos casos, el agente de formación de imágenes comprende la fórmula:

10

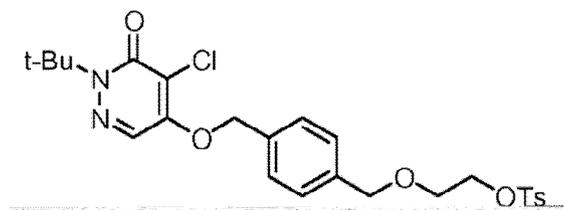


15

en la que R²⁹ y Q son como se describen en el presente documento, y Lm es un resto de formación de imágenes.

20 En un conjunto de realizaciones, el precursor de agente de formación de imágenes comprende la fórmula:

25



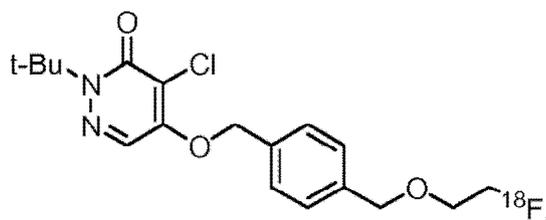
30

en este documento se hace referencia como precursor del agente de formación de imágenes 1 (véase Figura 1).

35 En algunos casos, el agente de formación de imágenes comprende la fórmula:

35

40



45

en este documento se hace referencia como agente de imagen 1 (véase la Figura 1).

50 Otros ejemplos no limitativos de agentes de formación de imágenes que se pueden preparar usando un métodos de fluoración de la presente invención se muestran en la Figura 10. En algunos casos, el precursor del agente de formación de imágenes no es una sal.

55 Varios métodos pueden ser usados para sintetizar un precursor de agente de formación de imágenes de la fórmula (I), incluyendo una reacción eterificación (por ejemplo, la reacción de Mitsunobu) entre dos alcoholes, o entre un fenol y un alcohol. En algunos casos, un grupo saliente puede ser instalado por conversión de un grupo hidroxilo en un grupo tosilato u otro grupo saliente, por ejemplo, por reacción con cloruro de p-toluenosulfonato en presencia de una base (por ejemplo, DMAP). Los métodos adicionales para la síntesis de un agente de imagen que tiene la estructura que comprende la fórmula (II) o un precursor de agente de formación de imágenes que tiene la estructura que comprende la fórmula (I) se describen en la Publicación Internacional N° WO2005/079391.

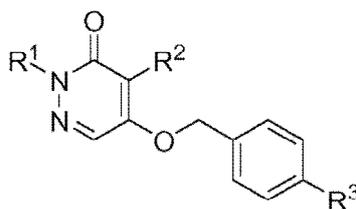
60 En algunas realizaciones, un método para sintetizar un agente de formación de imágenes comprende poner en contacto un precursor de agente formador de imágenes con una especie de fluoruro en presencia de una sal de bicarbonato y una sal de amonio en condiciones que resultan en las especies de fluoruro que sustituye el grupo saliente para producir una agente de formación de imágenes que comprende las especies de flúor en donde la relación molar de sal de amonio al precursor del agente de formación de imágenes es menor que aproximadamente 1,5: 1, o aproximadamente 1: 1 o menos (o cualquier proporción describe en este documento).

65

En algunas realizaciones, un método para sintetizar un agente de formación de imágenes comprende poner en contacto un precursor de agente formador de imágenes con una especie de fluoruro y una sal de bicarbonato en condiciones que resultan en las especies de fluoruro sustitución del grupo saliente para producir un agente de formación de imágenes que comprende las especies de flúor, en el que la relación molar de sal de bicarbonato de precursor de agente de formación de imágenes es menor que aproximadamente 1,5: 1, o es de aproximadamente 1: 1 o menos (o cualquier proporción describe en este documento).

En algunas realizaciones, un método para sintetizar un agente de formación de imágenes comprende poner en contacto un precursor de agente formador de imágenes con una especie de fluoruro en presencia de una sal de bicarbonato en condiciones que resultan en las especies de fluoruro que sustituye el grupo saliente para producir un agente de formación de imágenes que comprende especies de flúor, en las que el contacto se realiza a un pH por debajo de 7.

En algunas realizaciones, un método para etiquetado ^{18}F de un compuesto que comprende la fórmula:



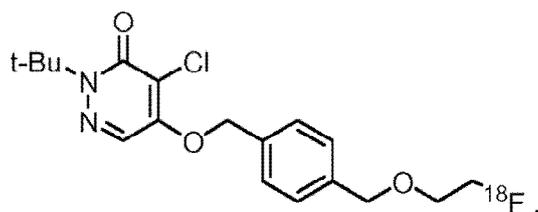
donde:

R¹ es alquilo;

R² es hidrógeno o halógeno; y

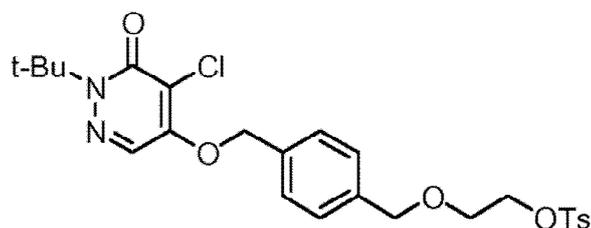
R³ es alquilo sustituido con un grupo que contiene sulfonato, alcoxi sustituido con un grupo que contiene sulfonato, o alcoxialquilo sustituido con un grupo que contiene sulfonato, comprende hacer reaccionar el compuesto con un especies ^{18}F en presencia de una sal de bicarbonato para formar una producto que comprende los especies ^{18}F .

En algunos casos, un método para la fabricación de un agente de formación de imágenes que comprende la fórmula:



comprende

(a) poner en contacto un precursor tosilato que comprende la fórmula:

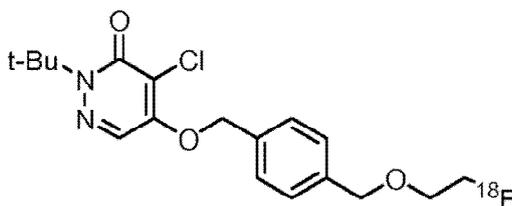


con una especie de fluoruro asociada con una sal de amonio;

- (b) calentar la mezcla de (a);
 (c) enfriar la mezcla calentada;
 (d) añadir H₂O a la mezcla enfriada;
 (e) purificar la mezcla de la mezcla hidratada de (d) utilizando HPLC con un eluyente H₂O/MeCN; y
 (f) diluir el eluyente con una solución de ácido ascórbico o una sal del mismo.

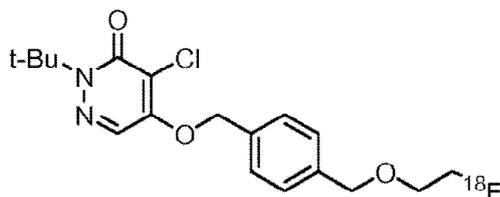
En algunos casos, la etapa (b) comprende calentar la mezcla a una temperatura entre 50°C y 250°C. En algunos casos, la etapa de calentamiento (b) comprende el calentamiento de la mezcla durante menos de 5 minutos, a menos de 10 minutos, menos de 20, minutos, o menos de 30 minutos. En algunos casos, el método comprende además:

- (g) poner en contacto el eluyente diluido de (f) con una resina C18;
 (h) lavar la resina C18 contactada con una solución de ácido ascórbico o una sal del mismo;
 (i) eluir



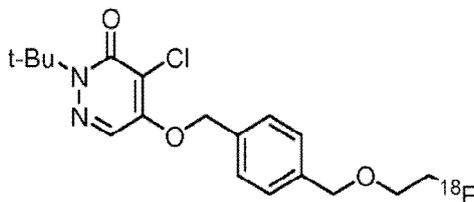
de la resina C18 con etanol absoluto; y

- (j) diluir el eluyente de (i) con una solución de ácido ascórbico o una sal del mismo (por ejemplo, sal de sodio). En algunos casos, el método comprende además
 (k) asépticamente filtrar el eluyente diluido de (j), y
 (l) opcionalmente, determinar la presencia de



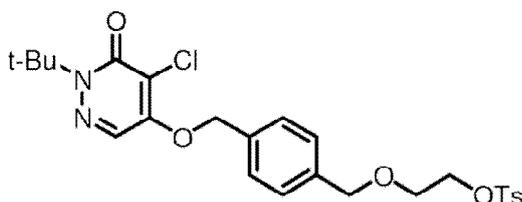
en una muestra del filtrado aséptico de (k).

En algunos casos, un agente de formación de imágenes que comprende la fórmula:



se fabrica por:

- (a) poner en contacto un precursor tosilato que comprende la fórmula:

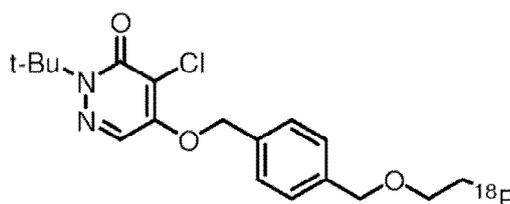


con una especie de fluoruro anhidro asociada con una sal de amonio;

- (b) calentar la mezcla de (a);
 (c) enfriar la mezcla calentada;
 (d) añadir H₂O a la mezcla enfriada;
 (e) purificar la mezcla de la mezcla hidratada de (d) utilizando HPLC con una eluyente H₂O/MeCN; y
 (f) diluir el eluyente con una solución de ácido ascórbico o una sal del mismo.

En algunos casos, la etapa (b) comprende calentar la mezcla a una temperatura entre 50°C y 250°C. En algunos casos, la etapa de calentamiento (b) comprende el calentamiento de la mezcla a menos de 5 minutos, a menos de 10 minutos, menos de 20, minutos, o menos de 30 minutos. En algunos casos, la fabricación comprende además:

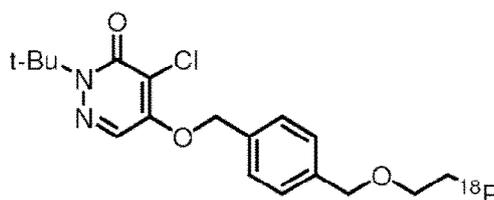
- (g) poner en contacto el eluyente diluido de (f) con una resina C18;
 (h) lavar la resina C18 contacto con una solución de ácido ascórbico o una sal del mismo;
 (i) eluir



de la resina C18 con etanol absoluto; y

- (j) diluir el eluyente de (i) con una solución de ácido ascórbico o una sal del mismo. En algunos casos, la fabricación comprende además:

- (k) filtrar asépticamente el eluyente diluido de (j), y
 (l) opcionalmente, determinar la presencia de



en una muestra del filtrado aséptico de (k).

En algunas realizaciones, un método para sintetizar un compuesto fluorado comprende hacer reaccionar, en las presencias de un ion bicarbonato, (i) un precursor del compuesto fluorado que comprende un grupo alcoxilquilo sustituido con un haluro o un grupo que contiene sulfonato, con (ii) una sal que comprende una especie de fluoruro y cationes débilmente coordinadores.

Tal como se utiliza aquí, el término "grupo saliente" se le da su significado ordinario en la técnica de la química orgánica sintética y se refiere a un átomo o un grupo capaz de ser desplazado por un nucleófilo. Ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen, pero no se limitan a, haluros (tales como cloruro, bromuro, o yoduro), alcóxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, alcanosulfoniloxi, arenosulfoniloxi, alquil-carboniloxi (por ejemplo, acetoxi), arilcarboniloxi, ariloxi, metoxi, N,O-dimetilhidroxilamino, pixilo, haloformiatos, y similares. En algunos casos, el grupo saliente es un éster de ácido sulfónico, tales como toluenosulfonato (tosilato, TsO), metanosulfonato (mesilato, MSO), o trifluorometanosulfonato (triflato, TfO). En algunos casos, el grupo saliente puede ser un brosilato, tal como p-bromobenzenosulfonilo. En algunos casos, el grupo saliente puede ser un nosilato, tal como 2-nitrobenzenosulfonilo. El grupo saliente puede ser también un fosfineóxido (por ejemplo, formado durante una reacción de Mitsunobu) o un grupo saliente interno tal como un epóxido o sulfato cíclico. En algunas realizaciones, el grupo saliente es un grupo que contiene sulfonato. En algunas realizaciones, el grupo saliente es un grupo tosilato.

En ciertas realizaciones, la invención proporciona métodos de síntesis de un agente de imagen que comprende un halógeno. Por ejemplo, el método puede implicar una reacción de halogenación. En algunas realizaciones, los métodos para la síntesis de un agente de imagen que comprende un fluoruro (por ejemplo, enriquecido con ¹⁸F) se proporcionan. El método comprende poner en contacto un precursor de agente formador de imágenes con una fuente de un fluoruro en condiciones que resultan en la sustitución de fluoruro de un grupo saliente del precursor para producir un agente de formación de imágenes que comprende una especie de fluoruro. En ciertas realizaciones, el método implica una reacción de fluoración nucleófila. Es decir, se hace reaccionar un precursor de agente de formación de imágenes que comprende un grupo saliente en presencia de una especie de fluoruro, en el

que desplazamiento S_N2 o S_N1 del grupo saliente por las especies de fluoruro produce el agente de formación de imágenes. En algunas realizaciones, las especies de fluoruro se enriquece con ^{18}F . La Figura 1 muestra un ejemplo ilustrativo, donde el precursor de agente de formación de imágenes 1 se trata con una especie ^{18}F para producir agente de imagen 1 a través de una reacción de sustitución.

En algunas realizaciones, uno o más aditivos se pueden incorporar en la mezcla de reacción del precursor de agente formador de imágenes, las especies de fluoruro y la sal de bicarbonato. El aditivo puede, en algunos casos, facilitar la reacción entre el precursor de agente de formación de imágenes y de las especies de fluoruro y/o pueden ayudar en la estabilización del agente de imagen. Por ejemplo, las especies de fluoruro pueden tener reactividad relativamente baja (por ejemplo, nucleofilicidad), y la adición de un aditivo pueden potenciar la reactividad de las especies de fluoruro. Como una realización ilustrativa, una especie de flúor puede ser un ion fluoruro cargado negativamente (por ejemplo, un ion ^{18}F enriquecido isotópicamente), y un aditivo puede ser utilizado para unirse a cualesquiera contraiones cargados positivamente presentes en la mezcla de reacción, mejorando de este modo la reactividad del ión fluoruro. En algunas realizaciones, los aditivos pueden disminuir la velocidad de las reacciones secundarias no deseadas, como se describe a continuación.

En algunos casos, el aditivo puede combinarse con las especies de fluoruro antes del contacto con el agente del precursor de formación de imágenes. Por ejemplo, en ciertas realizaciones se prepara una solución que comprende las especies de fluoruro y el aditivo, y se añade la solución al precursor de agente de formación de imágenes. En otras realizaciones, un sólido que comprende las especies de fluoruro y se prepara el aditivo, y el sólido se pone en contacto con el precursor de agente formador de imágenes. En ciertas realizaciones, las especies de fluoruro se adsorbe en un soporte sólido (por ejemplo, una columna de intercambio aniónico), y una solución que comprende el aditivo se utiliza para eluir las especies de fluoruro del soporte sólido. La solución eluida se pone en contacto con el precursor de agente de formación de imágenes, o se concentra para producir un sólido, que luego se pone en contacto con el precursor de agente formador de imágenes.

En algunas realizaciones, el aditivo es una sal bicarbonato. En ciertas realizaciones, se ha descubierto que la sustitución de una sal de carbonato con una sal de bicarbonato (como KHCO_3) da como resultado una mejora considerable de la eficiencia de fluoración y comenzando la integridad material. Tal como se utiliza aquí, el término "sal de bicarbonato" se refiere a una sal que comprende un ion bicarbonato o hidrógeno de carbonato (ion HCO_3^-). La sal de bicarbonato puede ser un bicarbonato de metal, tal como bicarbonato de sodio, bicarbonato de calcio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de magnesio, y similares. En ciertas realizaciones, la sal de bicarbonato es bicarbonato de potasio (KHCO_3). En algunas realizaciones, la sal de bicarbonato comprende un contraión no metal, tal como bicarbonato de amonio. Por ejemplo, la sal de bicarbonato puede ser una sal de bicarbonato de tetraalquilamonio que tiene la fórmula, R_4NHCO_3 , en el que R es alquilo. En algunas realizaciones, R puede ser alquilo inferior, tales como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, o similares. En ciertas realizaciones, la sal de amonio es Et_4NHCO_3 . En otras realizaciones, la sal es Me_4NHCO_3 , $i\text{-PR}_4\text{NHCO}_3$, $n\text{-PR}_4\text{NHCO}_3$, $n\text{-Bu}_4\text{NHCO}_3$, $i\text{-Bu}_4\text{NHCO}_3$, o $t\text{-Bu}_4\text{NHCO}_3$.

Como se describe adicionalmente en el Ejemplo 14, se piensa que las condiciones de reacción que activan tasas diferenciales más grandes de fluoración resultarían en un proceso más eficiente y quimioselectivo; es decir, una disminución de la tasa de hidrólisis o aumento de la tasa de fluoración resultaría. Los estudios descritos en el presente documento revelan que aunque necesario para intercambio aniónico, K_2CO_3 hizo poco para mejorar fluoración sobre los niveles de referencia y sirve principalmente un papel perjudicial en la reacción de fluoración. Sin embargo, en contraste, la adición de KHCO_3 produce un aumento marcado en la fluoración durante el mismo intervalo de concentración, mientras que las vías de descomposición permanecieron pobremente diferenciadas. Estos hechos, junto con la observación de que intercambio $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ con cationes de tetraalquilamonio puede producir directamente una fuente de fluoruro nucleofílico altamente activo, condujo a la investigación de una serie de sales en un esfuerzo por identificar contraión relacionada afecta que aumentan la tasa de fluoración.

Un cribado completo de sales de amonio identificó una mejora dramática de la eficiencia de fluoración en presencia de anión bicarbonato (por ejemplo, véase la Tabla 1); se observó sólo una modesta dependencia del tamaño del sustituyente alquilo dentro de la serie de metilo \rightarrow acetato \rightarrow butilo (por ejemplo, Ejemplo 14).

Optimización subsiguiente de estequiometría de sal reveló que a niveles tan bajos como 25% en moles del bicarbonato de tetraalquilamonio a un precursor de agente de formación de imágenes (por ejemplo, 0,25: 1) dio lugar a una conversión casi completa del precursor de agente de imagen para el agente de imagen; una vez más, el consumo improductivo de material de partida se produjo con el aumento de concentración de la base que revela una gama de estequiometría óptima para las condiciones de reacción modificadas. Estudios relacionados dirigidos a la determinación de la concentración de precursor óptima revelaron un umbral de concentración.

Esta combinación de reactivos también demostró conversión rápida y mejoró significativamente la quimioselectividad hacia fluoración sobre el método $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{Kryptofix}^\circledast 222$. De hecho, una evaluación más detallada de las mezclas de reacción en bruto reveló una reducción dramática en las tasas globales de descomposición como se evidencia por la ausencia de impurezas hidrolíticas (por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 14); un resultado que puede atribuirse a un pH inferior de la solución en ausencia de $\text{Kryptofix}^\circledast 222$ (5-6 vs. 9-10).

En algunas realizaciones, el aditivo es una sal que comprende un catión que forma una sal débilmente coordinante con una especie de fluoruro. Como se usa en este documento, un "catión que forma una sal débilmente coordinante con una especie de fluoruro" se refiere a un catión que hace una especie de fluoruro reactiva dentro de una reacción de fluoración. Por ejemplo, el catión puede unirse no fuertemente a las especies de fluoruro, permitiendo que las especies de fluoruro actúen como un nucleófilo durante una reacción de fluoración nucleófila. Los expertos en la técnica serían capaces de seleccionar un catión apropiado que sería adecuado como un contraión débilmente coordinante para una especie de fluoruro. Por ejemplo, el catión puede tener un radio relativamente grande atómico y/o puede ser una base de Lewis débil. En algunos casos, el catión puede seleccionarse para que sea lipófilo. En algunos casos, el catión puede comprender uno o más grupos alquilo. Ejemplos de cationes débilmente coordinantes incluyen iones de cesio, iones de amonio, y similares. Ejemplos de cationes débilmente coordinantes incluyen sales débilmente coordinantes de hexametilpiperidindio, $S(NMe_2)_3$, $P(NMe_2)_4$, sales de tetraalquilfosfonio, sales de tetraarilfosfonio, (por ejemplo, tetrafenilfosfonio), hexaquis (dimetilamino) difosfazenio, tris(dimetilamino)sulfonio, etc.

En algunas realizaciones, el aditivo es una sal de amonio, es decir, una sal que comprende un ion amonio sustituido o no sustituido. En algunos casos, el ion amonio es un catión débilmente coordinante. En algunos casos, la sal de amonio tiene la fórmula, R^4NX , donde cada R puede ser el mismo o diferente y es alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, o heterocíclico, cada uno opcionalmente sustituido, y X es un contraión cargado negativamente. En algunos casos, R es alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, o heterocíclico, cada uno opcionalmente sustituido. La sal de amonio puede incluir una amplia gama de contraiones cargados negativamente, incluyendo haluros, carbonatos, bicarbonatos, y similares. Ejemplos de sales de amonio incluyen, pero no se limitan a, sales de bicarbonato de amonio, sales de hidróxido de amonio, sales de acetato de amonio, sales de lactato de amonio, sales de trifluoroacetato de amonio, sales de metanosulfonato de amonio, sales de amonio p-toluenosulfonato, sales de nitrato de amonio, sales de haluro de amonio (por ejemplo, sales de yoduro de amonio), sales de amonio bisulfato, y similares.

En un conjunto de realizaciones, la sal de amonio es una sal de tetraalquilamonio, tal como una sal de tetraalquilamonio bicarbonato. Por ejemplo, la sal de amonio puede tener la fórmula, R_4NHCO_3 , en la que cada R es independientemente alquilo. En algunos casos, R está opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el grupo alquilo es un inferior C_1 - C_6 grupo alquilo. En algunas realizaciones, la sal de tetraalquilamonio es una sal básica de tetraalquilamonio.

El aditivo de sal (por ejemplo, sal de bicarbonato y/o sal de amonio) se puede utilizar en la reacción tal que la relación molar del aditivo de sal al precursor de agente de imagen es menor que aproximadamente 1,5: 1. En algunos casos, la relación molar es aproximadamente 1,5: 1 o menos, aproximadamente 1,4: 1 o menos, aproximadamente 1,3: 1 o menos, aproximadamente 1,25: 1 o menos, aproximadamente 1,2: 1 o menos, aproximadamente 1,1: 1 o menos, aproximadamente 1: 1 o menos, aproximadamente 0,75: 1 o menos, aproximadamente 0,5: 1 o menos, aproximadamente 0,25: 1 o menos, aproximadamente 0,1: 1 o menos, o aproximadamente 0,05: 1 o menos. En algunos casos, la relación es mayor que aproximadamente 0,05: 1, mayor de aproximadamente 0,01: 1, o mayor que aproximadamente 0,25: 1. En algunas realizaciones, la relación molar de aditivo de sal de precursor de agente de formación de imágenes es de aproximadamente 0,5: 1 a aproximadamente 1: 1, o aproximadamente 0,25: 1 a aproximadamente 1: 1, o aproximadamente 0,25: 1 a aproximadamente 0,75: 1, aproximadamente 1,49: 1 a aproximadamente 0,05: 1, o entre aproximadamente 1,4: 1 a aproximadamente 0,25: 1, o entre aproximadamente 0,25: 1 y aproximadamente 1,4: 1, o entre aproximadamente 0,25: 1 y aproximadamente 1,25: 1.

Sin desear estar ligado por la teoría, el uso de sales de bicarbonato y de amonio puede ayudar en la disminución de la velocidad de las reacciones competidoras, tales como la hidrólisis durante la fluoración nucleófila de un precursor de agente formador de imágenes.

En algunas realizaciones, el aditivo puede usarse en combinación con una especie capaz de mejorar la reactividad de las especies de fluoruro o de otra manera facilitar la conversión del precursor de agente de imagen para el agente de formación de imágenes. Por ejemplo, la especie puede ser un compuesto capaz de quelar uno o más iones (por ejemplo, iones metálicos) que pueden estar presentes dentro de la mezcla de reacción. Sin desear estar ligado por la teoría, las especies se pueden utilizar para quelar un contraión a una especie de fluoruro, tal como un ion de potasio, lo que aumenta la reactividad (por ejemplo, nucleofilia) de las especies de fluoruro. En ciertas realizaciones, el aditivo se utiliza en combinación con un ligando multidentado, tal como un éter corona o un criptando que es capaz de quelar un ion de metal. El ligando multidentado (por ejemplo, criptando) puede ser seleccionado basado en el ion metálico a ser quelado. El ligando multidentado puede ser, por ejemplo, 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]-hexacosano (por ejemplo, Kryptofix® 222). Otros criptandos serán conocidos por los expertos normales en la técnica.

Algunas realizaciones pueden implicar el uso de una sal de bicarbonato en combinación con 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]-hexacosano. En una realización específica, bicarbonato de potasio puede usarse en combinación con 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]-hexacosano.

En otra serie de realizaciones, puede ser ventajoso utilizar los métodos descritos en la presente memoria en ausencia de un criptando. El término "criptando" se le da su significado normal en la técnica y se refiere a un ligando bi- o multidentado policíclico para un catión. Por ejemplo, el método puede llevarse a cabo utilizando una sal de amonio, en ausencia de un criptando (por ejemplo, tal como 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]-hexacosano).

En otra serie de realizaciones, el método se realiza en ausencia de una sal de carbonato.

En algunas realizaciones, el uso de un aditivo de sal en la reacción aumenta el rendimiento en un 10%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 100%, aproximadamente el 200%, aproximadamente el 300%, aproximadamente el 400%, aproximadamente el 500%, o mayor, en relación con la realización de la reacción bajo esencialmente las mismas condiciones pero en ausencia de un aditivo de sal.

Los expertos en la técnica serán capaces de seleccionar y/o determinar el conjunto apropiado de condiciones de reacción (por ejemplo, concentración, temperatura, presión, tiempo de reacción, disolventes, etc.) adecuadas para su uso en una aplicación particular. El agente de formación de imágenes puede ser procesado adicionalmente usando una o más técnicas de purificación, y puede opcionalmente ser combinado con componentes adicionales, tales como un agente estabilizante.

Los expertos en la técnica serán capaces de seleccionar una fuente de una especie de fluoruro adecuada para uso en los métodos descritos aquí. El término "especies de fluoruro" como se utiliza aquí, se refiere a un átomo de flúor o un grupo de átomos que comprende al menos un átomo de flúor, en el que el átomo de fluoruro es capaz de reaccionar con otro compuesto (por ejemplo, un agente precursor de formación de imágenes). En algunas realizaciones, especies enriquecidas isotópicamente ^{18}F pueden ser producidas por la reacción nuclear $^{18}\text{O}(\text{p}, \text{n})^{18}\text{F}$ de bombardeo de protones de ^{18}O H_2O en un ciclotrón. El método puede implicar el tratamiento de una solución de las especies ^{18}F para eliminar cualquier impureza, como ^{18}O H_2O sin reaccionar. Por ejemplo, una solución de las especies ^{18}F se puede filtrar a través de una columna de intercambio aniónico, donde las especies ^{18}F se retienen en la matriz de resina catiónica, mientras que el ^{18}O H_2O se eluye. Las especies ^{18}F se eliminan a continuación mediante lavado de la columna de intercambio de aniones con diversas mezclas de disolventes y aditivos opcionales (por ejemplo, aditivos de sal), la formación de una solución que contiene ^{18}F . En algunos casos, la columna de intercambio de aniones se lava con una solución acuosa de una sal, tal como KHCO_3 o Et_4NHCO_3 .

En algunos casos, la solución que contiene ^{18}F se combina con componentes adicionales antes de la reacción con un precursor de agente de formación de imágenes. Por ejemplo, uno o más disolventes se puede añadir para diluir la solución que contiene ^{18}F a una concentración seleccionada. En un conjunto de realizaciones, la solución que contiene ^{18}F se diluye con acetonitrilo.

En algunos casos, la solución que contiene ^{18}F se puede concentrar a sequedad por la exposición a temperatura elevada y/o presión reducida para formar un anhidro sólido que contiene ^{18}F . En algunas realizaciones, el sólido que contiene ^{18}F puede comprender además uno o más aditivos (por ejemplo, aditivos de sal). La composición química de sólido que contiene ^{18}F puede depender del número y tipo de aditivos utilizados en la preparación de la solución que contiene ^{18}F . Por ejemplo, una solución de bicarbonato de potasio puede ser utilizada para eluir las especies ^{18}F de la columna de intercambio aniónico, lo que resulta en un sólido que comprende ^{18}F que contiene ^{18}F KF . En otro ejemplo, una solución de bicarbonato de amonio se utiliza para eluir las especies ^{18}F de la columna de intercambio aniónico, lo que resulta en un sólido que comprende ^{18}F que contiene ^{18}F Et_4NF .

En algunos casos, la solución que comprende las especies ^{18}F es calentada a una temperatura que varía de temperatura ambiente a aproximadamente 200°C . En algunas realizaciones, la solución se calienta a una temperatura que varía de 90 - 120°C . En algunos casos, la solución se calentó a aproximadamente 75°C , aproximadamente 85°C , aproximadamente 95°C , aproximadamente 105°C , aproximadamente 115°C , aproximadamente 125°C , o mayor. En algunos casos, la solución se coloca bajo una presión reducida de aproximadamente 100 mm Hg, aproximadamente 125 mm Hg, aproximadamente 150 mm Hg, aproximadamente 175 mm Hg, aproximadamente 200 mm Hg, aproximadamente 225 mm Hg, aproximadamente 250 mm Hg, aproximadamente 275 mm Hg, aproximadamente 300 mm Hg, aproximadamente 325 mm Hg, aproximadamente 350 mm Hg, aproximadamente 375 mm Hg, aproximadamente 400 mm Hg, o mayor. En algunos casos, la solución se coloca bajo una presión reducida de aproximadamente 100 mbar, aproximadamente 125 mbar, aproximadamente 150 mbar, aproximadamente 175 mbar, aproximadamente 200 mbar, aproximadamente 225 mbar, aproximadamente 250 mbar, aproximadamente 275 mbar, aproximadamente 280 mbar, sobre 300 mbar, aproximadamente 325 mbar, aproximadamente 350 mbar, aproximadamente 375 mbar, aproximadamente 400 mbar, aproximadamente 450 mbar, aproximadamente 500 mbar, o mayor. Personas de experiencia ordinaria en la técnica serían capaces de seleccionar y/o determinar las condiciones adecuadas para una reacción particular. En algunas realizaciones, la solución se concentra a sequedad a aproximadamente 150 mm Hg y alrededor de 115°C . En algunas realizaciones, la solución se concentra a sequedad a aproximadamente 375 mm Hg y alrededor de 115°C . En algunas realizaciones, la solución se concentra a sequedad a alrededor de 400 mbar y aproximadamente

110-150°C. En algunas realizaciones, la solución se concentra a sequedad a alrededor de 280 mbar y alrededor de 95-115°C.

5 Las especies de fluoruro y/o el aditivo, si está presente, se pone en contacto con el precursor de agente de imagen en condiciones que resultan en la conversión del precursor de agente de imagen para el producto agente de imagen a través de fluorinación nucleófila. Personas de experiencia ordinaria en la técnica serán capaces de seleccionar las condiciones adecuadas para su uso en una reacción particular. Por ejemplo, la proporción de especies de fluoruro a precursor de agente de formación de imágenes puede seleccionarse para ser aproximadamente 1: 10.000 o más, aproximadamente 1: 5.000 o más, aproximadamente 1: 3.000 o más, aproximadamente 1: 2.000 o más, 1: 1.000 o más, 1: 500 o más, 1: 100 o más, 1:50 o más, 1:10 o más, 1: 5 o más, o, en algunos casos, 1: 1 o más. En algunas realizaciones, las especies de fluoruro pueden estar presentes a aproximadamente 10 mol%, o aproximadamente 5% en moles, o aproximadamente 3 ml%, o aproximadamente 2 ml%, o aproximadamente 1 ml% o aproximadamente 0,5 ml%, o aproximadamente 0,1% en moles, o alrededor de 0,05 ml%, o aproximadamente 0,01% en moles respecto a la cantidad de precursor de agente de formación de imágenes. En algunas realizaciones, al menos una de las especies de fluoruro proporcionadas se enriquece en ^{18}F . Por ejemplo, la relación de especies ^{18}F al precursor de agente de imágenes puede seleccionarse para ser aproximadamente 1: 1.000.000 o más, o aproximadamente 1: 500.000 o más, o aproximadamente 1: 250.000 o más, o aproximadamente 1: 100.000 o más, o aproximadamente 1: 50.000 o más, o aproximadamente 1: 25.000 o más, o aproximadamente 1: 10.000 o más, o aproximadamente 1: 5.000 o más, o aproximadamente 1: 3.000 o más, o aproximadamente 1: 2.000 o más, 1: 1.000 o más, 1: 500 o más, 1: 100 o más, 1:50 o más, 1: 10 o más, 1: 5 o más, o, en algunos casos, 1: 1 o más.

25 En algunas realizaciones, la reacción de fluoración nucleófila se lleva a cabo en presencia de uno o más disolventes, por ejemplo, un disolventes orgánico, un disolvente no orgánico (por ejemplo, un disolvente acuoso), o una combinación de los mismos. En algunos casos, el disolvente es un disolvente polar o un disolvente no polar. En algunas realizaciones, el disolvente es una solución acuosa, tal como agua. El disolvente comprende al menos aproximadamente 0,001% de agua, al menos aproximadamente 0,01% de agua, al menos aproximadamente 0,1% de agua, al menos aproximadamente 1% de agua, al menos aproximadamente 5%, al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 20% de agua, al menos aproximadamente 30% de agua, al menos aproximadamente 40% de agua, al menos aproximadamente 50% de agua, o mayor. En algunos casos, el disolvente puede comprender entre aproximadamente 0,1% y 100% de agua, aproximadamente 1% a aproximadamente 90%, aproximadamente el 1% a aproximadamente 70%, aproximadamente el 1% a aproximadamente 50%, o aproximadamente 10% a aproximadamente 50%. En algunos casos, el disolvente comprende no más de 10% de agua, 5% de agua, 4% de agua, 3% de agua, 2% de agua, 1% de agua, o 0,5% de agua. En algunos casos, el disolvente comprende entre aproximadamente 0,01% el agua y aproximadamente 5% de agua, o entre aproximadamente 0,01% de agua y aproximadamente 2% de agua, o entre el agua de aproximadamente 0,1% y aproximadamente 0,2% de agua.

40 Otros ejemplos no limitativos de disolventes útiles en los métodos de la invención incluyen, pero no se limitan a, disolventes no halogenados de hidrocarburos (por ejemplo, pentano, hexano, heptano, ciclohexano, etc.), disolventes de hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, fluorobenceno, trifluorometilbenceno, etc.), disolventes de hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, tolueno, benceno, xileno, etc.), disolventes de éster (por ejemplo, acetato de etilo, etc.), disolventes de éter (por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico, dimetoxietano, etc.), y disolventes de alcohol (por ejemplo, etanol, metanol, propanol, isopropanol, etc.). Otros ejemplos no limitantes de disolventes incluyen acetona, ácido acético, ácido fórmico, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, acetonitrilo y piridina. En algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo en un disolvente polar, tal como acetonitrilo.

50 En un conjunto de realizaciones, un sólido anhidro que contiene ^{18}F , que comprende opcionalmente un aditivo, puede ponerse en contacto con una solución de un precursor de agente de formación de imágenes (por ejemplo, un precursor de tosilato) en presencia de una sal de bicarbonato, y la solución resultante se calienta a una temperatura elevada durante un período de tiempo seleccionado. La solución puede ser, por ejemplo, una solución en acetonitrilo. En otras realizaciones, una solución de especies ^{18}F y el aditivo, si está presente, se pone en contacto con un precursor de agente de imagen sólida o una solución del precursor de agente formador de imágenes en presencia de una sal de bicarbonato.

60 Algunas realizaciones implican poner en contacto el precursor de agente de formación de imágenes con las especies de fluoruro en una solución que tiene un pH inferior a aproximadamente 7, por debajo de aproximadamente 6, o, por debajo de aproximadamente 5. En algunos casos, la solución tiene un pH entre aproximadamente 5 y aproximadamente 6, o entre aproximadamente 5 y, aproximadamente 7 o entre aproximadamente 4 y aproximadamente 7.

65 En algunos casos, la solución que comprende las especies ^{18}F , precursor de agente de formación de imágenes, y, opcionalmente, un aditivo, se calienta a una temperatura elevada durante un período de tiempo. Por ejemplo, la solución puede ser calentada a aproximadamente 50°C, aproximadamente 60°C, aproximadamente 70°C, aproximadamente 80°C, aproximadamente 90°C, aproximadamente 100°C, aproximadamente 110°C, aproximadamente 120°C, 150°C, aproximadamente 170°C, aproximadamente 200°C, aproximadamente 225°C,

aproximadamente 250°C o mayor, durante un período de 5 minutos o menos, 10 minutos o menos, 20 minutos o menos, 30 minutos o menos. Se debe entender que otras temperaturas y tiempos de reacción pueden ser utilizados. Una vez completada la reacción, se enfría a continuación la mezcla de reacción (por ejemplo, a temperatura ambiente) y, opcionalmente diluido con un disolvente, tal como agua.

Una vez completada la reacción de fluoración, el agente de formación de imágenes resultante se somete opcionalmente a una o más etapas de purificación. En algunos casos, la síntesis, purificación y/o formulación de un agente de formación de imágenes (por ejemplo, un compuesto que comprende la fórmula (II)) se pueden preparar utilizando un sistema de reacción automatizado que comprende un casete, en el que el casete puede comprender un módulo de síntesis, un módulo de purificación, y/o un módulo de formulación. Sistemas y casetes de reacción automatizados se describen en este documento.

La purificación y el aislamiento pueden realizarse usando métodos conocidos para los expertos en la técnica, incluyendo técnicas de separación como cromatografía, o combinaciones de diversas técnicas de separación conocidas en la técnica, por ejemplo, extracciones, destilación y cristalización. En una realización, la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) se usa con un disolvente, o mezcla de disolventes, como eluyente, para recuperar el producto. En algunos casos, el eluyente comprende una mezcla de agua y acetonitrilo, tal como una mezcla de agua:acetonitrilo al 45:55. El contenido de agua en el eluyente puede variar de, por ejemplo, aproximadamente 1% a aproximadamente 50%. En algunos casos, HPLC se puede realizar usando una columna C18.

El producto puede procesarse adicionalmente usando técnicas de purificación adicionales, tales como filtración. En algunos casos, el agente de imagen se puede purificar usando HPLC, para producir una solución de fase móvil de HPLC y el agente de formación de imágenes. La fase móvil de la HPLC puede ser posteriormente cambiada por una solución de ácido ascórbico o una sal del mismo, y la solución de etanol, mediante filtración a través de una resina C18 (por ejemplo, cartucho C18 Sep-Pak®). En algunas realizaciones, la solución de la fase móvil de HPLC y el agente de formación de imágenes se filtraron a través de una resina C-18, donde el agente de imagen permanece en la resina y los otros componentes, tales como acetonitrilo y/o otros disolventes o componentes, se eliminan a través de elución. La resina C-18 se puede lavar adicionalmente con una solución de ácido ascórbico o una sal del mismo, y el filtrado se desecha. Para recuperar el agente de imagen purificado, la resina C-18 se lava con un disolvente, tal como etanol, y la solución resultante está opcionalmente diluida adicionalmente con una solución de ácido ascórbico o una sal del mismo, como se describe en el presente documento.

Opcionalmente, el producto recuperado se combina con uno o más agentes estabilizantes, tales como ácido ascórbico o una sal del mismo. Por ejemplo, una solución que comprende el agente de formación de imágenes purificado puede diluirse adicionalmente con una solución de ácido ascórbico o una sal del mismo. Como se describe aquí, una formulación se puede preparar a través de un sistema de reacción automatizado que comprende un casete.

En algunos casos, una solución que comprende el producto agente de imagen puede ser esterilizado por filtración (por ejemplo, utilizando un diámetro de 13 mm, Millipore, Millex PVDF 0,22 µm filtro de esterilización) en un vial de producto estéril. El vial producto estéril puede ser una unidad disponible comercialmente, pre-esterilizada que no se abre durante el proceso de producción, como cualquiera de los agentes de formación de imágenes (u otros componentes) pueden ser asépticamente insertados a través del septo antes de su uso. Personas de experiencia ordinaria en la técnica serían capaces de seleccionar viales adecuados y componentes de producción, incluyendo las unidades comercialmente disponibles, pre-esterilizadas que comprenden un 0,22 µm de poro de membrana de tamaño de ventilación de filtro y jeringas de muestreo de control de calidad.

Después de la filtración aséptica, las dosis individuales pueden llenarse en jeringas, etiquetadas y enviadas a un sitio clínico. Técnicas de administración de dosis, kits, casetes, el método y los sistemas (por ejemplo, sistemas de reacción automatizados) para la síntesis del agente de formación de imágenes y pruebas de procedimientos se describen en el presente documento. En algunos casos, el producto se dispensa en una jeringa de 3 ó 5 ml y etiquetado para su distribución. Las etiquetas se pueden preparar en una radiofarmacia y se aplicaron a un escudo de jeringa y contenedor de transporte. Etiquetas adicionales pueden ser proporcionadas en el contenedor de envío para su inclusión en los registros del centro clínico.

Los agentes de formación de imágenes se pueden utilizar en un método de formación de imágenes, incluyendo métodos de imágenes de un paciente que comprende administrar el agente de formación de imágenes al paciente mediante inyección, infusión, o cualquier otro método, y de imagen un área del paciente, como se describe en el presente documento. En algunos casos, una parte de un corazón de paciente se forma la imagen.

Métodos Ejemplares para la Síntesis de Precursores de Agente de Imagen

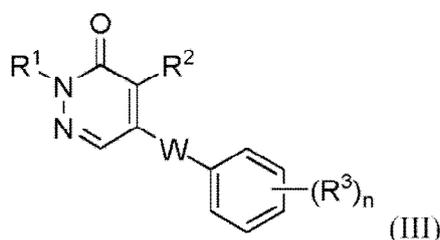
También se proporcionan métodos para la síntesis de precursores de agentes de formación de imágenes, y productos intermedios de los mismos. En algunos casos, los métodos para sintetizar un precursor de agente de formación de imágenes (por ejemplo, un compuesto de fórmula que comprende (i)) presenta rendimientos mejorados

y/o pueden permitir la síntesis a gran escala de los precursores de agentes de formación de imágenes y/o intermedios de los mismos. Algunas formas de realización proporcionan la capacidad de sintetizar un producto deseado sin necesidad de purificación, tales como cromatografía, que puede consumir mucho tiempo y/o caro con la pérdida de producto. Como se ha indicado anteriormente, la Figura 1 muestra un ejemplo ilustrativo de un precursor de agente de imagen que ha sido utilizado en la síntesis de un agente de formación de imágenes para obtener imágenes de perfusión miocárdica. El grupo saliente (es decir, grupo tosilito) se sustituye con un resto de formación de imágenes, por ejemplo, ^{18}F , como se describe en el presente documento, formando de esta manera un agente de imagen.

En algunas realizaciones, un precursor de agente de imagen se forma a través de una reacción en la que se forma un enlace entre un heteroátomo y un grupo alquilo, heteroalquilo, arilo, o un grupo heteroarilo. Por ejemplo, la reacción puede ser una reacción de alquilación, tal como una reacción de eterificación. En algunas realizaciones, la reacción implica una especie nucleófila que contienen grupos hidroxilo que reaccionan con una especie electrófila para formar un enlace éter. Tal como se utiliza aquí, al término "éter" o "enlace éter" se le da su significado ordinario en la técnica y se refiere al grupo, $\text{R}^a\text{-OR}^b$, donde R^a y R^b pueden ser iguales o diferentes y son alquilo, heteroalquilo, arilo, o heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido. Por ejemplo, la reacción puede implicar la adición nucleófila del átomo de oxígeno de las especies que contienen grupos hidroxilo a una especie electrófila. En algunas realizaciones, la reacción puede implicar acoplamiento entre dos alcoholes a través de, por ejemplo, una reacción de Mitsunobu.

En algunos casos, la reacción de eterificación incluye la formación de un enlace entre un átomo de oxígeno y un grupo alquilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico. La Figura 3 muestra una realización ilustrativa de una reacción de eterificación entre bencenodimetanol 12 y dicloropiridazinona 11 para formar el alcohol bencílico 13. En otra realización, la Figura 4 muestra una reacción de eterificación entre hidroxicloropiridazinona 17 y metilo 4-bromometilbenzoato para proporcionar éster de piridazinona 18.

En algunas realizaciones, el método de la invención implica la reacción de un compuesto que comprende la fórmula (III):



donde:

W es alquilo o heteroalquilo, opcionalmente sustituido;

R^1 es alquilo, opcionalmente sustituido;

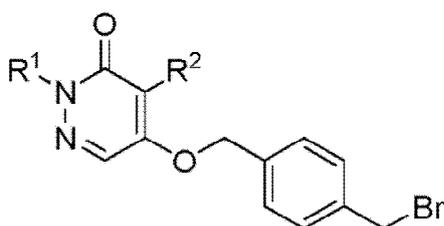
R^2 es hidrógeno o haluro;

cada R^3 puede ser el mismo o diferente y es alquilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente, o heteroalquilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente; y

n es 1, 2, 3, 4, o 5;

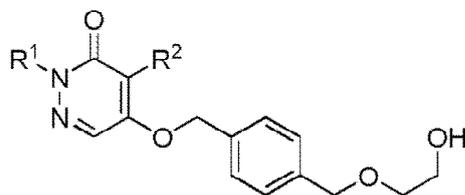
siempre que al menos un R^3 está sustituido con un grupo saliente;

con un nucleófilo, en el que el nucleófilo reemplaza el grupo saliente para producir un producto. Por ejemplo, el nucleófilo puede ser etilenglicol, y una reacción de eterificación puede ser llevado a cabo como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, la reacción se realiza en presencia de una base, tal como potasio *t*-Butóxido o hidróxido de potasio. En algunos casos, R^3 es alquilo sustituido con un grupo saliente y/o n es 1. En algunas realizaciones, el compuesto que comprende la fórmula (III) comprende la estructura:



en el que el grupo saliente es Br, y el producto de la reacción comprende la fórmula:

5

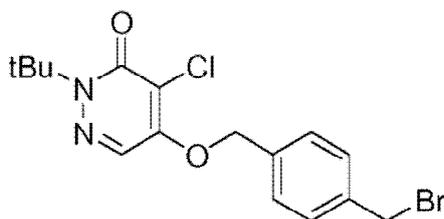


10

en la que R¹ y R² son como se definen en el presente documento.

En algunos casos, un compuesto de fórmula que comprende (III) comprende la estructura:

15

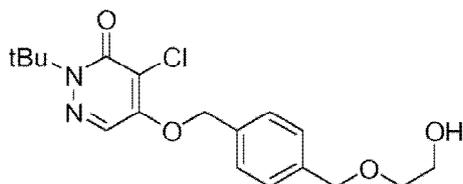


20

25

y el producto de la reacción de eterificación comprende la fórmula:

30



35

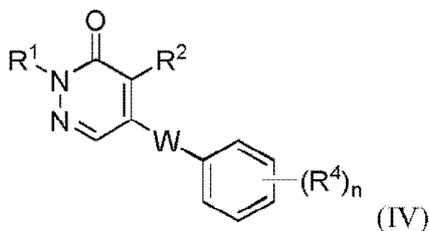
En algunos casos, el compuesto que comprende la fórmula (III) puede actuar como un nucleófilo y se puede hacer reaccionar con un electrófilo, para producir un producto. Por ejemplo, R³ puede ser -CH₂OH, y el electrófilo puede ser óxido de etileno.

40

En algunas realizaciones, el método comprende hacer reaccionar un compuesto que comprende la fórmula (IV):

45

50



55

60 donde:

R¹ es alquilo, opcionalmente sustituido;

R² es hidrógeno o haluro;

W es alquilo o heteroalquilo, opcionalmente sustituido;

65 cada R⁴ puede ser el mismo o diferente y es alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o heteroalquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo; y

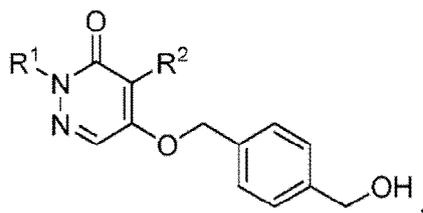
n es 1, 2, 3, 4, o 5;
siempre que al menos un R⁴ está sustituido con hidroxilo;

5 con un reactivo, en el que el grupo hidroxilo se sustituye con una porción de la sustancia reaccionante para formar un grupo saliente asociado con el compuesto. En algunos casos, R⁴ es alquilo sustituido con hidroxilo y/o n es 1. En algunas realizaciones, la reacción del compuesto que comprende la fórmula IV implica la exposición a un reactivo de halogenación, tal como tribromuro de fósforo, dibromuro de piridinio, o una combinación de tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina. En algunas realizaciones, el reactivo de halogenación es tribromuro de fósforo.

10 En algunas realizaciones, W es -O(CH₂)_n-; R¹ es *t*-butilo; R² es cloruro; y R⁴ es alquilo sustituido con hidroxilo. En algunos casos, n es 1.

En algunas realizaciones, el compuesto que comprende la fórmula (IV) comprende la estructura:

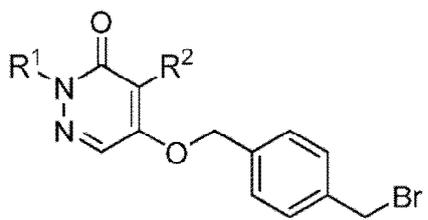
15



20

y el producto comprende la estructura:

25

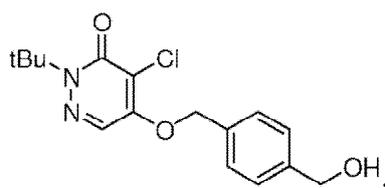


30

35

En algunas realizaciones, el compuesto que comprende la fórmula (IV) comprende la estructura:

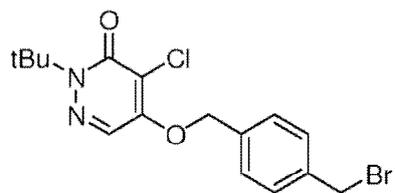
40



45

y el producto comprende la estructura:

50



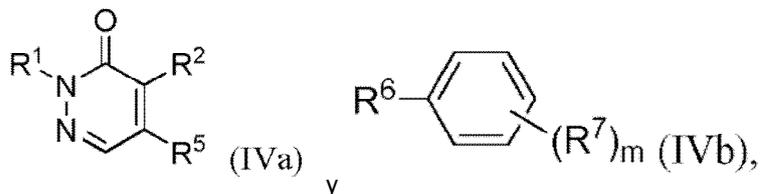
55

60

En algunos casos, se proporciona un método para sintetizar un compuesto que comprende la fórmula (IV). En algunos casos, el procedimiento comprende sintetizar el compuesto que comprende la fórmula (IV) a través de una reacción de eterificación entre los compuestos que comprenden las fórmulas (IVa) y (IVb):

65

5



10

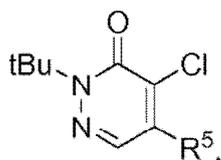
donde:

- 15 R¹ es alquilo, opcionalmente sustituido;
 R² es hidrógeno o haluro;
 m es 1, 2, 3, 4, o 5;
 R⁵ es hidroxilo o haluro; y
 cada R⁶ y R⁷ puede ser el mismo o diferentes y son alquilo, heteroalquilo, o un grupo acilo, cada uno
 opcionalmente sustituido, en el que, cuando R⁵ es hidroxilo, al menos uno de R⁶ y R⁷ comprende un grupo
 saliente o un resto que puede reemplazar por un grupo saliente (por ejemplo, hidroxilo), o cuando R⁵ es haluro, al
 menos uno de R⁶ y R⁷ comprende un hidroxilo.

20

En algunos casos, un compuesto que comprende la fórmula (IVa) comprende la estructura:

25



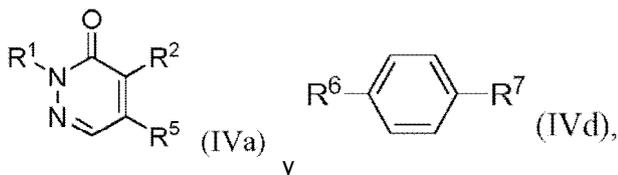
30

en la que R⁵ es como se describe en el presente documento.

35

En una serie de casos, el compuesto que comprende la fórmula II es sintetizado por una reacción de eterificación
 entre los compuestos que comprenden las fórmulas (IVa) y (IVd):

40



45

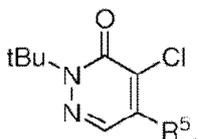
donde:

- 50 R¹ es alquilo, opcionalmente sustituido;
 R² es hidrógeno o haluro;
 R⁵ es hidroxilo o haluro; y
 R⁶ y R⁷ pueden ser iguales o diferentes y son alquilo, heteroalquilo, o un grupo carbonilo, cada uno
 opcionalmente sustituido, en el que, cuando R⁵ es hidroxilo, al menos uno de R⁶ y R⁷ comprende un grupo
 saliente, o cuando R⁵ es haluro, al menos uno de R⁶ y R⁷ comprende un hidroxilo. En un conjunto de
 realizaciones, R⁵ es hidroxilo, R⁶ es un grupo carbonilo, y R⁷ es un alquilo sustituido. En algunos casos, R⁵ es
 hidroxilo, R⁶ es un éster, y R⁷ es alquilo sustituido con un grupo saliente.

55

En algunos casos, un compuesto que comprende la fórmula (IVa) comprende la estructura:

60

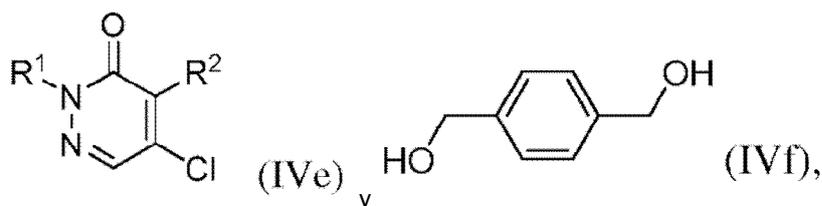


65

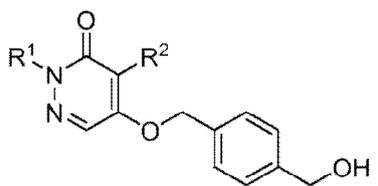
en la que R⁵ es como se define en el presente documento.

La reacción de eterificación se puede llevar a cabo como se describe en el presente documento, y puede comprender la exposición de los compuestos precursores a una base, tal como carbonato potásico.

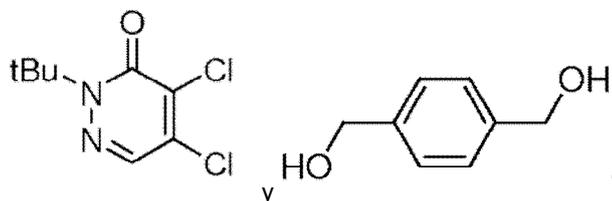
En algunas realizaciones, R⁵ es haluro; y R⁶ y R⁷ son cada uno alquilo, opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R⁵ es cloruro; y R⁶ y R⁷ son cada uno alquilo sustituido con hidroxilo. En una realización, una reacción de eterificación entre los compuestos que comprenden las fórmulas (IVe) y (IVf):



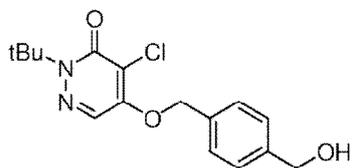
forma un producto que comprende la fórmula:



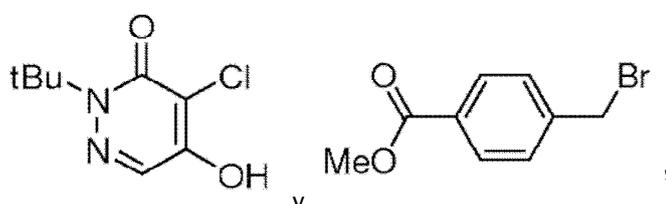
En una realización, una reacción de eterificación entre los compuestos que comprenden las fórmulas:



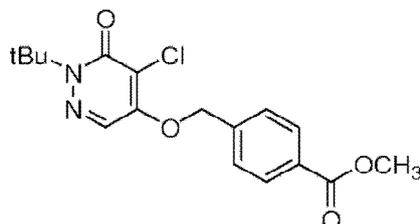
forma un producto que comprende la fórmula:



En una realización, una reacción de eterificación entre los compuestos que comprenden las fórmulas:



forma un producto que comprende la fórmula:



El producto puede ser reducido con un agente reductor, tal como hidruro de litio y aluminio, borohidruro de litio, o hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H), convirtiendo de este modo el grupo éster en un alcohol.

Como se muestra por la forma de realización ilustrativa en la Figura 3, benzenodimetanol 12 y dicloropiridazinona 11 se puede hacer reaccionar a través de una reacción de eterificación en presencia de carbonato de potasio en DMF para formar el alcohol bencílico 13. En algunas realizaciones, una impureza disustituida está también formada en la que benzenodimetanol 12 se convierte en alquilada en ambos grupos hidroxilo, que más tarde pueden eliminarse a través de la purificación cromatográfica. La conversión de alcohol de bencilo 13 a bromuro de bencilo 14 puede llevarse a cabo con una variedad de agentes de bromación, como tribromuro de fósforo en diclorometano. La posterior conversión de bromuro de bencilo 14 a alcohol 15 puede completarse por reacción con etilenglicol en presencia de potasio *t*-butóxido en tetrahidrofurano, en algunos casos, a temperatura elevada. Alcohol 15 se puede purificar a continuación por cromatografía en columna para eliminar las impurezas, incluyendo impurezas disustituidas formadas durante la síntesis de alcohol bencílico 13. El alcohol 15 puede entonces hacerse reaccionar adicionalmente con cloruro de *p*-toluenosulfonilo en presencia de DMAP, trietilamina y diclorometano para formar precursor de agente de imágenes 1, que se puede purificar por medio de recristalización. Usando el método mostrado en la Figura 5, el rendimiento global para la síntesis de alcohol 15 partiendo del compuesto 11 (por ejemplo, 2-(*t*-butilo)-4,5-dicloropiridazina-3(2H)-ona) y el compuesto 12 (por ejemplo, 1, 4-benzenodimetanol) puede ser al menos 10%, al menos 20%, al menos 30%, o al menos 40%, usando cromatografía como el procedimiento de purificación. En algunos casos, el rendimiento global para la síntesis de alcohol 15 partiendo del compuesto 11 y el compuesto 12 es de aproximadamente 43%, utilizando cromatografía como el método de purificación.

La Figura 4 muestra un enfoque alternativo a la síntesis de alcohol 13 que implica la reacción de dicloropiridazinona 11 con hidróxido de potasio en etilenglicol para proporcionar clorohidroxipiridazinona 17, que puede entonces hacerse reaccionar con metilo 4-bromometilbenzoato en presencia de carbonato de potasio en DMF para permitirse éster de piridazinona 18. A continuación, la reducción del éster de piridazinona 18, por ejemplo, utilizando DIBAL-H o hidruro de litio y aluminio, pueden producir alcohol bencílico 13, que luego puede ser convertido a alcohol 15 y de formación de precursor de agente de imágenes 1, como se describe en el presente documento. Una característica ventajosa de la esquema sintética mostrada en la Figura 4 es la reducción o eliminación de impurezas disustituidas que se pueden formar en el esquema sintético mostrado en la Figura 3. Esto proporciona la capacidad de purificar alcohol bencílico 13 sin el uso de cromatografía. En algunos casos, solo métodos de recristalización se pueden usar para proporcionar un compuesto intermedio de muy alta pureza. Por ejemplo, el alcohol bencílico 13 puede ser purificado por recristalización a partir de acetato de isopropilo. Además, el esquema sintético mostrado en la Figura 4 puede proporcionar un procedimiento más simplificado, que puede realizarse con las reacciones de alto rendimiento y sin la necesidad de etapas adicionales de protección/desprotección. Usando el método mostrado en la Figura 4, el rendimiento global para la síntesis de alcohol 15 partiendo del compuesto 17 (por ejemplo, 2-(*t*-butilo)-4-cloro-5-hidroxipiridazina-3(2H)-ona) y metilo 4-bromometilbenzoato puede ser al menos 10%, al menos 20%, al menos 30%, o al menos 40%, sin el uso de cromatografía para la purificación. En algunos casos, el rendimiento global para la síntesis de alcohol 15 partiendo del compuesto 17 y metilo 4-bromometilbenzoato es del 48%, sin el uso de cromatografía como un método de purificación.

En algunas realizaciones, una reacción de eterificación (por ejemplo, véase la Figura 3, la reacción de eterificación para formar alcohol bencílico 13) se realiza en presencia de una base. La base puede ser, por ejemplo, un metal o una sal metálica, tal como un carbonato, un alcóxido de metal, o similares. En algunas realizaciones, la base puede ser un resto orgánico, tal como una amina. Ejemplos de bases incluyen, pero no se limitan a, metales (por ejemplo, metal de sodio), alcóxidos tales como el sodio *t*-Butóxido o potasio *t*-Butóxido, una amida de metal alcalino tal como amida de sodio, diisopropilamida de litio o un bis metal alcalino (trialquilililo) amidas, tales como (amida trimetilsililo) amida de sodio o bis (trimetilsililo), aminas (litio bis por ejemplo, trietilamina, trimetilamina, Et(*i*-Pr)₂N, Cy₂MeN, 4-(dimetilamino)piridina (DMAP), 2,6-lutadina, N-metilpirrolidina (NMP), quinuclidina), 1,5- diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno (DBU), sales de amonio (por ejemplo, hidróxido de amonio, hidróxido de tetrametilo amonio), carbonatos alcalinos y alcalinotérreos, bicarbonatos alcalinos y alcalinotérreos, hidróxidos alcalinos y alcalinotérreos (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio), y hidruros de metales alcalinos y alcalinotérreos, (por ejemplo, NaH, LiH, KH, K₂CO₃, Na₂CO₃, Tl₂CO₃, Cs₂CO₃, K(O*t*-Bu), Li(O*t*-Bu), Na(O*t*-Bu) K(OPh), Na(OPh)). En algunas realizaciones, la base es de metal de sodio, hidruro de sodio, *t*-Butóxido de potasio, metóxido de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, o hidróxido de potasio. En

algunas realizaciones, la base es carbonato de cesio. En algunas realizaciones, la base es hidróxido de potasio. En algunas realizaciones, la base es hidróxido de sodio. En algunas realizaciones, la base es potasio *t*-Butóxido. En algunas realizaciones, la base es hidróxido de tetrametilamonio. Debe entenderse que una reacción de eterificación también puede llevarse a cabo en ausencia de una base.

5 Uno o más aditivos se pueden incorporar en la mezcla de reacción de eterificación para facilitar la reacción. En algunos casos, la reacción de eterificación se puede realizar en presencia de un catalizador. Por ejemplo, el catalizador puede ser una sal, tal como una sal de amonio. En algunas realizaciones, el catalizador puede ser un haluro de tetraalquilamonio, tal como, pero no limitado a, yoduro de tetraetilamonio. En algunas realizaciones, el catalizador puede ser un catalizador de transferencia de fase. Tal como se utiliza aquí, el término "catalizador de transferencia de fase" se refiere a cualquier especie capaz de facilitar la migración de un compuesto a partir de una primera fase a una segunda fase, diferente, por ejemplo, durante el curso de una reacción química. En algunas realizaciones, el catalizador de transferencia de fase mejora la migración de un compuesto de una fase en una fase diferente, en el que una reacción química se lleva a cabo. Algunos ejemplos de catalizadores de transferencia de fase incluyen, pero no se limitan a, cloruro de trietilamonio de bencilo, cloruro de tetrabutilamonio, cloruro de tetraetilo amonio, sulfato de tetrabutilamonio, sulfato de tetraoctilamonio, e hidróxido de tetrametilo amonio. El catalizador de transferencia de fase se puede utilizar en combinación con, por ejemplo, una base u otro reactivo químico. En algunas realizaciones, la reacción implica la exposición a hidróxido de sodio y un catalizador de transferencia de fase, tal como cloruro de trietilamonio de bencilo.

20 Una reacción de eterificación puede opcionalmente llevarse a cabo en presencia de uno o más disolventes. El disolvente puede ser, por ejemplo, un disolvente orgánico (por ejemplo, tolueno), un disolvente acuoso, o una combinación de los mismos. En algunos casos, el disolvente puede ser un disolvente polar (por ejemplo, disolventes próticos polares, disolventes apróticos polares). Ejemplos de disolventes polares incluyen, pero no se limitan a, acetona, acetato de etilo, dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), acetonitrilo, alcoholes, o combinaciones de los mismos. En un conjunto de realizaciones, la reacción de eterificación se lleva a cabo en presencia de DMF. En un conjunto de realizaciones, la reacción de eterificación se lleva a cabo en presencia de THF. En algunos casos, la reacción de eterificación se puede realizar en presencia de un líquido iónico. En algunas realizaciones, la reacción de eterificación se lleva a cabo en ausencia de disolvente. Por ejemplo, el compuesto se puede hacer reaccionar en etilenglicol puro.

25 En algunos casos, los componentes de una reacción de eterificación es calentado o enfriado a cualquier temperatura desde aproximadamente 0°C a aproximadamente 200°C, durante un período de tiempo. En algunas realizaciones, la solución se calienta a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 100°C, o de aproximadamente 40°C a aproximadamente 70°C. En algunos casos, la solución se puede calentar a aproximadamente 20°C, aproximadamente 30°C, aproximadamente 40°C, aproximadamente 50°C, aproximadamente 60°C, aproximadamente 70°C, aproximadamente 80°C, o mayor. En algunas realizaciones, la mezcla de reacción de eterificación se mantiene a aproximadamente 20°C. En algunas realizaciones, la mezcla de reacción de eterificación se mantiene a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, la mezcla de reacción de eterificación se calienta a aproximadamente 60°C. En algunas realizaciones, la mezcla de reacción de eterificación se calienta a aproximadamente 65°C. La reacción se puede calentar/enfriar/mantener a una temperatura particular durante un período de tiempo, tal como hasta aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 15 horas, aproximadamente 20 horas, aproximadamente 25 horas, aproximadamente 30 horas, o más. En un conjunto de realizaciones, la mezcla de reacción se calienta a aproximadamente 65°C durante aproximadamente 4 horas. En otro conjunto de realizaciones, la mezcla de reacción se mantiene a aproximadamente 20°C durante aproximadamente 18 horas. Se debe entender que otras temperaturas y tiempos de reacción también se pueden utilizar.

35 En algunas realizaciones, el método implica una reacción de reducción (por ejemplo, véase la Figura 4, la reducción del éster de piridazinona 18). Al término "reacción de reducción" se le da su significado ordinario en la técnica y se refiere a una reacción química en la que se reduce el estado de oxidación de al menos un átomo. Por ejemplo, la reacción de reducción puede implicar la reducción de un éster o una cetona a un alcohol. La reacción de reducción se puede llevar a cabo utilizando reactivos reductores conocidos por los de experiencia ordinaria en la técnica, incluyendo hidruro de litio y aluminio, borohidruro de litio (con o sin aditivo de metanol), y se añadió hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) en una variedad de disolventes que incluyen tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, y diclorometano. En un conjunto de realizaciones, el reactivo de reducción puede ser un 25% p/p solución de DIBAL-H en tolueno, usando 2-metiltetrahidrofurano como codisolvente.

40 En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para la síntesis de un compuesto (por ejemplo, compuesto intermedio) que comprende un grupo saliente. Los grupos salientes se describen en este documento. En algunas realizaciones, el grupo saliente es un haluro, tal como un bromuro.

45 En algunos casos, el compuesto incluye un resto (por ejemplo, hidroxilo) que se puede convertir fácilmente en un grupo saliente. Por ejemplo, el compuesto puede incluir un grupo hidroxilo que se convierte en un grupo tosilato por reacción con cloruro de *p*-toluenosulfonilo. En otras formas de realización, un compuesto puede incluir un grupo

hidroxilo que puede ser tratado con una fosfina (por ejemplo, trifenilfosfina, TPP) y azodicarboxilato de dietilo (DEAD) usando la química de Mitsunobu para formar un grupo saliente.

En un conjunto de realizaciones, el método implica la conversión de un grupo hidroxilo en un grupo saliente. Por ejemplo, el método puede implicar la sustitución del grupo hidroxilo con un grupo saliente tal como un haluro (por ejemplo, bromuro). En algunas realizaciones, el compuesto sustituido con un grupo hidroxilo se expone a un reactivo de halogenación. En algunos casos, el reactivo de halogenación es un reactivo de bromación, tal como tribromuro de fósforo, dibromuro de piridinio, o una combinación de tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina. En un conjunto de realizaciones, el reactivo de bromación es el fósforo de tribromuro.

Una reacción de halogenación puede llevarse a cabo en presencia de uno o más disolventes. En algunas realizaciones, el disolvente es un disolvente orgánico, tal como diclorometano, cloroformo, benceno, o tolueno. En un conjunto de realizaciones, el disolvente usado es diclorometano.

En algunos casos, la mezcla de reacción de halogenación es calentada o enfriada a cualquier temperatura que varía de 0°C a aproximadamente 200°C, durante un período de tiempo. En algunas realizaciones, la solución se calienta a una temperatura que varía de aproximadamente 20°C a aproximadamente 100°C. En algunos casos, la solución se calentó a aproximadamente 20°C, aproximadamente 30°C, aproximadamente 40°C, aproximadamente 50°C, o mayor, incluyendo las temperaturas en el medio. En algunas realizaciones, la mezcla de reacción de halogenación se mantiene a 20°C. La reacción puede ser calentada/enfriada/mantenida a una temperatura particular durante un período de tiempo, tal como hasta 10 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 10 horas, o más. En otro conjunto de realizaciones, la mezcla de reacción se mantiene a 20°C durante 30 minutos. Se debe entender que otras temperaturas y tiempos de reacción también se pueden utilizar.

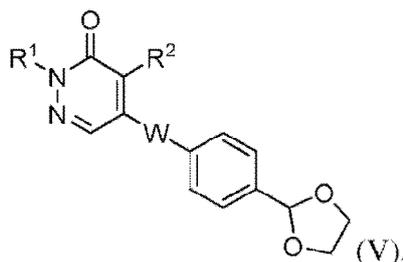
La síntesis de un precursor de agente de formación de imágenes puede incluir otras reacciones, incluyendo reacciones de apertura de anillo, reacciones de reducción, reacciones de protección/desprotección, y similares.

Después de cualquier reacción, los compuestos (por ejemplo, intermedios, productos) descritos en este documento puede ser sometido a una o más etapas de purificación. La purificación y el aislamiento pueden realizarse usando métodos conocidos para los expertos en la técnica, incluyendo técnicas de separación como cromatografía, o combinaciones de diversas técnicas de separación como se conocen en la técnica. En algunas realizaciones, la cromatografía de columna se usa con sílice o alúmina como fase estacionaria y un disolvente, o mezcla de disolventes, como eluyente, para recuperar el producto. En algunos casos, el eluyente puede incluir una mezcla de un disolvente no polar y un disolvente polar. Por ejemplo, el eluyente puede incluir una mezcla de heptano y acetato de etilo.

En algunos casos, la síntesis o una reacción particular puede llevarse a cabo sin necesidad de purificación. En algunas realizaciones, un compuesto o intermedio se pueden purificar usando recristalización, un proceso que puede repetirse hasta que se obtenga el nivel deseado de pureza del producto. En una realización, el compuesto o intermedio se cristalizó al menos una vez, dos veces, tres veces, o cuatro o más veces para lograr el nivel deseado de pureza. Por ejemplo, el compuesto o intermedio se pueden obtener en una pureza mayor que o igual a 50%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 98,5%, o 99,8%. La recristalización se puede conseguir usando un único disolvente, o una combinación de disolventes. En algunos casos, la recristalización se logra disolviendo el compuesto o intermedio en un disolvente tal como hexano a temperaturas elevadas, y después enfriar la solución para producir un precipitado. En ciertas realizaciones, el compuesto se cristalizó a partir de hexano.

Algunas realizaciones pueden implicar una reacción de apertura de anillo. Por ejemplo, una reacción de apertura de anillo puede estar realizada tras la exposición de un compuesto que comprende un anillo de un nucleófilo, opcionalmente en presencia de un catalizador. En algunas realizaciones, el nucleófilo puede ser un hidruro (por ejemplo, H⁻). En algunas realizaciones, la reacción de apertura de anillo se puede realizar en presencia de un catalizador que contiene un metal, tal como cloruro de circonio.

En algunas realizaciones, el método implica la reacción de un compuesto que comprende la fórmula (V):



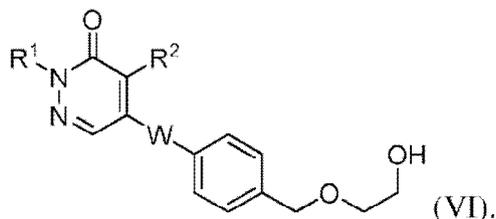
donde:

W es alquilo o heteroalquilo, opcionalmente sustituido;

R¹ es alquilo, opcionalmente sustituido; y

R² es hidrógeno o haluro,

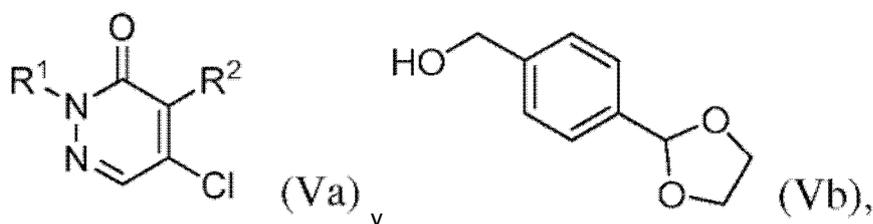
con un nucleófilo o una especie de radical para producir un compuesto que comprende fórmula (VI),



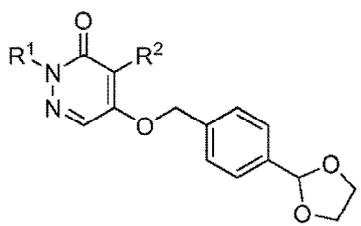
Algunas realizaciones implican la exposición del compuesto que comprende la fórmula (V) a un nucleófilo. En algunas realizaciones, el nucleófilo es un ion hidruro (por ejemplo, H⁻). En algunos casos, la reacción del compuesto implica poner en contacto el compuesto con hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H).

La reacción de apertura de anillo también se puede producir mediante una reacción radical. Por ejemplo, el compuesto que comprende la fórmula (V) puede estar expuesto a una especie de radical, tal como un radical hidrógeno (por ejemplo, H[•]), con el fin de producir el compuesto que comprende la fórmula (VI). En algunas realizaciones, las especies de radicales pueden ser generadas por un catalizador, tal como Sml₂.

En algunas realizaciones, se proporcionan métodos para sintetizar un compuesto que comprende la fórmula (VI). Por ejemplo, una reacción de eterificación se lleva a cabo entre compuestos que comprenden las fórmulas (Va) y (Vb):



para formar un producto que comprende la fórmula:

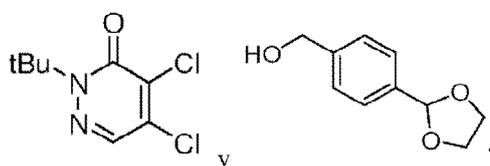


donde:

R¹ es alquilo, opcionalmente sustituido; y

R² es hidrógeno o haluro.

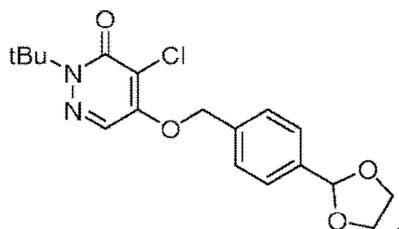
Por ejemplo, una reacción de eterificación entre los compuestos que comprenden las fórmulas:



forma un producto que comprende la fórmula:

5

10



15

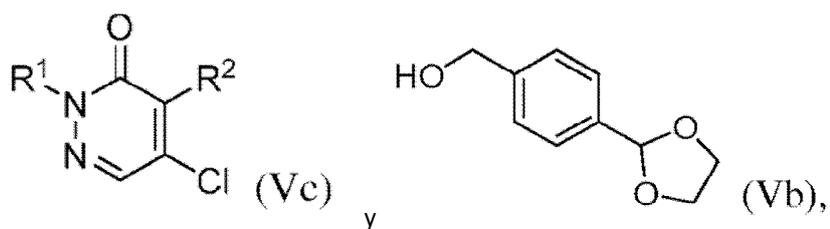
Esta reacción de eterificación se puede realizar como se describe en el presente documento y puede implicar la exposición a una base (por ejemplo, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidróxido de tetrametilo amonio), opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de fase. En algunas realizaciones, la reacción de eterificación implica la exposición a hidróxido de sodio y cloruro de trietilamonio de bencilo. En algunos casos, la reacción de eterificación se lleva a cabo en presencia de un catalizador de transferencia de fase y un líquido iónico.

20

En un conjunto de realizaciones, una reacción de eterificación entre los compuestos que comprenden las fórmulas (Vc) y (Vb):

25

30

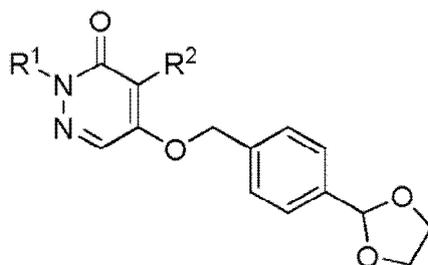


35

en condiciones de Mitsunobu (por ejemplo, PPh₃ y DEAD) forma un producto que comprende la fórmula:

40

45



50

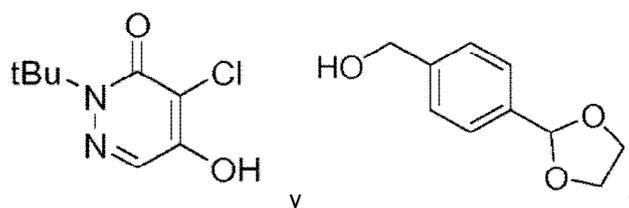
en la que R¹ es alquilo, opcionalmente sustituido; y R² es hidrógeno o haluro.

Por ejemplo, una reacción de eterificación entre los compuestos que comprenden las fórmulas:

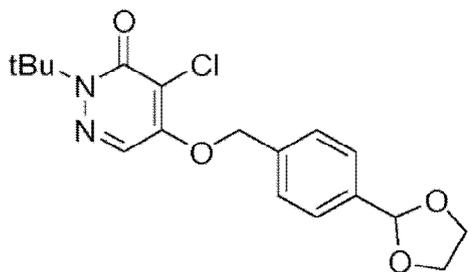
55

60

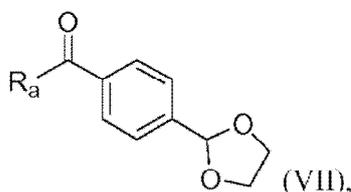
65



(en condiciones de Mitsunobu, por ejemplo, PPh₃ y DEAD) forma un producto que comprende la fórmula:



15 Algunos casos pueden implicar adicionalmente la síntesis de un compuesto que comprende la fórmula (VII):



en la que R^a puede ser hidrógeno, hidroxilo, haluro (por ejemplo, cloruro), O-alquilo, O-heteroalquilo, O-arilo, O-heteroarilo, S-alquilo, S-heteroalquilo, S-arilo, S-heteroarilo, alquilo, heteroalquilo, arilo, o heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. En algunos casos, R una es O-alquilo, tal como O-metilo, O-etilo, O-propilo, y similares. En algunos casos, R una es O-metilo. Por ejemplo, el método puede implicar la reacción de metilo benzoato de 4-formilo con etilenglicol en presencia de un ácido para producir un compuesto que comprende la fórmula (VII). El compuesto de fórmula que comprende (VII) puede hacerse reaccionar, por ejemplo, para instalar un grupo saliente en el compuesto adicional. En algunos casos, el grupo saliente es un grupo hidroxilo. En una serie de casos, R una es metilo, y el grupo carboxi se trata con un agente reductor tal como hidruro de aluminio y litio, sodio y bis (2-metoxietoxi) aluminio o borohidruro de litio para producir un alcohol bencílico.

La Figura 5 muestra una realización ilustrativa para la síntesis de alcohol 15 usando una reacción de apertura de anillo. La primera etapa implica la conversión de éter metilo benzoato de 4-formilo o ácido 4-formilbenzoico al acetal correspondiente a través de la reacción con etilenglicol en presencia de un ácido. En algunos casos, metilo benzoato de 4-formilo y etilenglicol se hacen reaccionar en presencia de ácido toluenosulfónico y tolueno. El disolvente se puede calentar a reflujo, usando destilación azeotrópica para eliminar el agua que se produce con el fin de conducir la reacción hasta su finalización. El ácido derivado o éster 19 pueden entonces reducirse a alcohol bencílico 20 con hidruro de aluminio y litio, sodio y bis (2-metoxietoxi) aluminio, borohidruro de litio (por ejemplo, por un éster), o borano (por ejemplo, para un ácido). En algunos casos, hidruro de sodio o bis litio y aluminio (2-metoxietoxi) hidruro de aluminio y se puede utilizar como el agente reductor. Alcohol bencílico 20 puede entonces hacerse reaccionar con dicloropiridazinona 11 a través de una reacción de eterificación como se describe en el presente documento para proporcionar el compuesto 21. Por ejemplo, la reacción de eterificación puede llevarse a cabo con carbonato de cesio, carbonato de potasio, o hidróxido de sodio en presencia de una variedad de fase transferir los reactivos de catálisis, tales como, pero no limitado a cloruro de amonio, trietilbencilo. En un conjunto de realizaciones, la reacción de eterificación implica el uso de carbonato de cesio en dimetilformamida. En otro conjunto de realizaciones, la reacción de eterificación implica el uso de hidróxido de sodio con 1-10% de cloruro de trietilamonio de bencilo en tolueno.

El anillo de acetal del compuesto 21 se puede abrir después del correspondiente alcohol usando hidruro de diisobutilaluminio 15 (DIBAL-H). En algunos casos, la reacción de apertura de anillo se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador, tal como un catalizador que contiene metal (por ejemplo, cloruro de zirconio) o un catalizador orgánico (por ejemplo, 9-borabicyclononano (9-BBN) dímero).

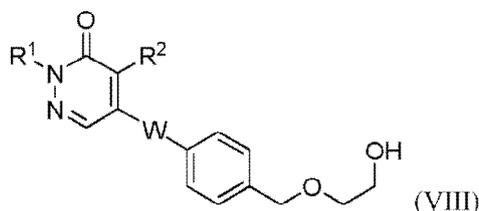
En algunos casos, los componentes de la reacción de apertura de anillo son calentados o enfriados a cualquier temperatura de aproximadamente -78°C a aproximadamente 200°C, durante un período de tiempo. En algunas realizaciones, la mezcla de reacción puede mantenerse a cualquier temperatura desde aproximadamente -78°C a aproximadamente la temperatura ambiente. En algunos casos, la mezcla de reacción puede mantenerse a aproximadamente -60°C, aproximadamente -50°C, aproximadamente -40°C, aproximadamente -30°C, aproximadamente -20°C, aproximadamente -10°C, 0°C, incluyendo todas las temperaturas en el medio, o más. En algunas realizaciones, la mezcla de reacción de apertura de anillo puede mantenerse a -40°C. En algunas realizaciones, la mezcla de reacción de apertura de anillo puede mantenerse a temperatura ambiente. La reacción

puede ser calentada/enfriada/mantenida a una temperatura particular durante un período de tiempo, tal como aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 10 horas, o cualquier cantidad de tiempo en el medio, o más. En otro conjunto de realizaciones, la mezcla de reacción puede mantenerse a aproximadamente -40°C durante aproximadamente 1 hora. Se debe entender que otras temperaturas y tiempos de reacción también se pueden utilizar.

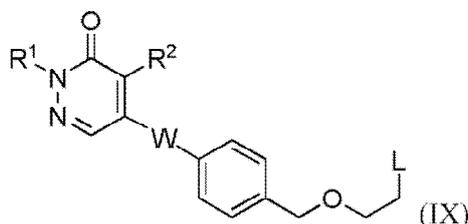
La purificación del compuesto 16 puede ser realizada por recristalizaciones sucesivas a partir de cumeno y/o acetato de isobutilo. Por ejemplo, véase el Ejemplo 37E.

Usando el método mostrado en la Figura 6, el rendimiento global para la síntesis de alcohol 15 partiendo de 4-formilbenzoato puede ser al menos 10%, al menos 20%, al menos 30%, al menos 40%, o al menos 50%, sin o con el uso de cromatografía para la purificación. En algunos casos, el rendimiento global para la síntesis de alcohol 15 partiendo de 4-formilbenzoato es de aproximadamente 50%, sin el uso de cromatografía para la purificación.

Cualquiera de los métodos para sintetizar un precursor de agente de formación de imágenes descrito en este documento puede comprender además el acto de exponer el compuesto que comprende la fórmula (VIII):



con un reactivo que comprende un grupo saliente para formar un compuesto que comprende la fórmula (IX):



en la que W es alquilo o heteroalquilo, opcionalmente sustituido;

R¹ es alquilo, opcionalmente sustituido;

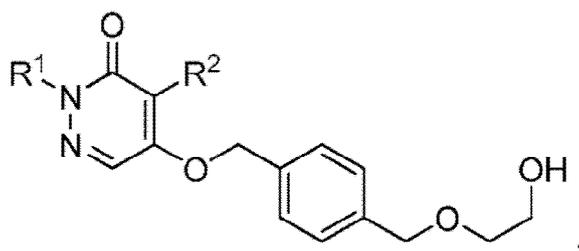
R² es hidrógeno o haluro; y

L es un grupo que contiene sulfonato. También se da a conocer que L es un grupo saliente.

En algunos casos, el reactivo es una especie que contiene sulfonato y el grupo saliente es un grupo que contiene sulfonato (por ejemplo, un precursor que contiene sulfonato de un agente de formación de imágenes).

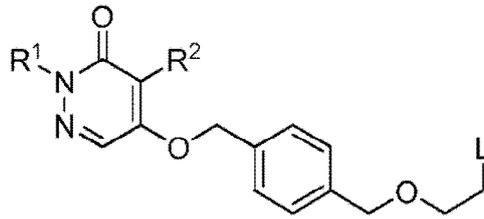
En algunas realizaciones, el grupo que contiene sulfonato es mesilato, tosilato o triflato. En un conjunto de realizaciones, el grupo que contiene sulfonato es tosilato. Ejemplos adicionales de grupos salientes se describen en este documento.

Por ejemplo, el acto de exponer el compuesto que comprende la fórmula:



a un reactivo que comprende un grupo saliente forma un producto que comprende la fórmula:

5



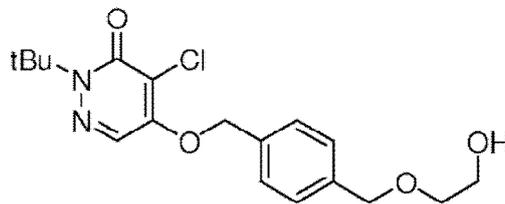
10

en la que R¹, R², y L son como se describen en este documento.

15

En una realización, la exposición de un compuesto que comprende la fórmula:

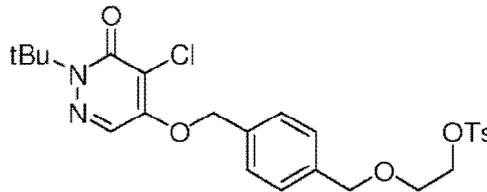
20



25

a un reactivo que comprende un grupo tosilato forma el producto que comprende la fórmula:

30

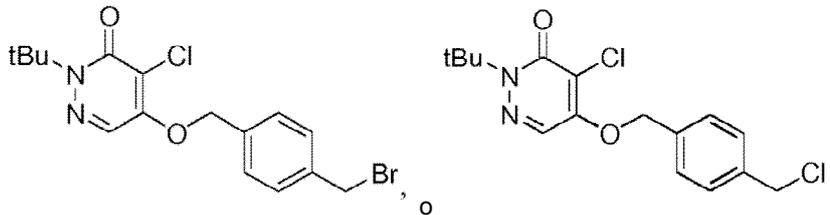


35

40

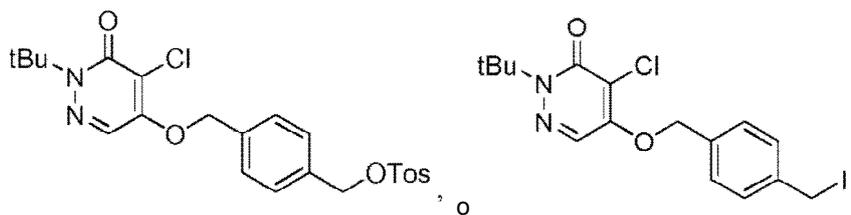
Algunas realizaciones para la síntesis de un precursor de agente de formación de imágenes descrito en este documento proporcionan compuestos novedosos (por ejemplo, productos intermedios). En algunas realizaciones, el compuesto comprende la estructura:

45



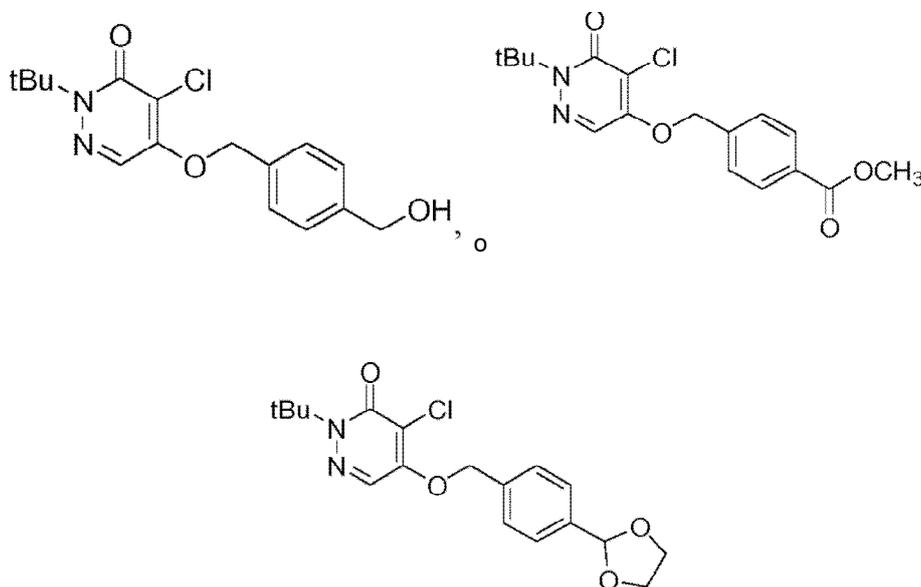
50

55



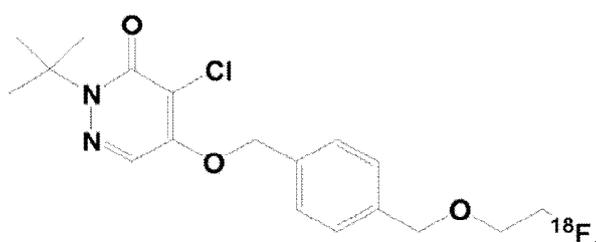
60

65



Los métodos ejemplares y aplicaciones de agentes de imagen

En algunos casos, la presente descripción se refiere a métodos de formación de imágenes, incluyendo los métodos de formación de imágenes en un sujeto, que incluye administrar una composición o formulación que incluye el agente de formación de imágenes 1 al sujeto por inyección, infusión, o cualquier otro método conocido, y la imagen de una región del tema que es de interés. Como se describe en el presente documento, (2-*t*-Butilo-4-cloro-5-[4-(2-(¹⁸F) fluoroethoximetilo)benciloxi]-2H-piridazina-3-1, o el agente de formación de imágenes 1, comprende la fórmula:



El agente de imagen 1 se une al complejo mitocondrial I de la cadena de transporte de electrones con alta afinidad. El agente de imagen 1 muestra la captación selectiva al corazón debido a la alta densidad de las mitocondrias en el miocardio. Las regiones de interés pueden incluir, pero no se limitan al corazón, el sistema cardiovascular, los vasos cardíacos, los vasos sanguíneos (por ejemplo, las arterias, las venas) cerebro, y otros órganos. Un parámetro de interés, tal como el flujo sanguíneo, el movimiento de la pared cardíaca, etc., se pueden obtener imágenes y detectar usando métodos y/o sistemas de la descripción. En algunos aspectos de la divulgación, los métodos para la evaluación de la perfusión, incluyendo la perfusión miocárdica, se proporcionan.

En algunos casos, los métodos de la presente descripción incluyen (a) administrar a un sujeto una composición que incluye el agente de formación de imágenes 1, y (b) la adquisición de al menos una imagen de al menos una parte del sujeto. En algunos casos, la adquisición emplea la tomografía por emisión de positrones (PET) para la visualización de la distribución de agente de imagen 1 dentro de al menos una parte del sujeto. Como se entenderá por los expertos ordinarios en la técnica, formación de imágenes utilizando métodos de la descripción pueden incluir imágenes de cuerpo completo de un sujeto, o formación de imágenes de una región específica del cuerpo o tejido del sujeto que es de interés. Por ejemplo, si un sujeto se sabe que tiene, o se sospecha que la isquemia de miocardio, los métodos de la descripción pueden ser usados para la imagen del corazón del sujeto. En algunos casos, la imagen puede ser limitada al corazón, o puede incluir el corazón y su sistema vascular asociado.

En algunos casos de la descripción, se proporcionan métodos para diagnosticar o ayudar en el diagnóstico de una

enfermedad o condición, la evaluación de la eficacia del tratamiento de una enfermedad o condición, o de formación de imágenes en un sujeto con una enfermedad o afección cardiovascular conocida o sospechada. Una enfermedad cardiovascular puede ser cualquier enfermedad del corazón o de otro órgano o tejido alimentado por el sistema vascular. El sistema vascular incluye arterias coronarias, y todas las arterias periféricas que suministran nutrientes al sistema vascular periférico y el cerebro, así como venas, arteriolas, vénulas y capilares. Ejemplos de enfermedades cardiovasculares incluyen las enfermedades del corazón, tales como enfermedad arterial coronaria, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, angina de pecho, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía (congénita o adquirida), arritmia, o enfermedad cardíaca valvular. En algunos casos, los métodos descritos en este documento son útiles para el seguimiento y la medición de la enfermedad arterial coronaria y/o la perfusión miocárdica. Por ejemplo, un método descrito en este documento puede determinar la presencia o ausencia de enfermedad de la arteria coronaria y/o la presencia o ausencia de infarto de miocardio. Condiciones del corazón pueden incluir daños, no provocados por enfermedad, sino que resulta de lesión - por ejemplo, lesión traumática, lesión quirúrgica. En algunos casos, los métodos de la descripción pueden incluir la determinación de un parámetro de, o la presencia o ausencia de, isquemia miocárdica, de reposo (R) y/o el estrés (S) fluye la sangre de miocardio (MBF), reserva de flujo coronario (CFR), enfermedad arterial coronaria (CAD), la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), volumen telesistólico (VTS), volumen diastólico final (EDV), y similares.

En algunos casos, un sujeto al que se aplica un método de la divulgación, pueden tener signos o síntomas sugestivos de isquemia miocárdica o infarto de miocardio. En algunos casos métodos de la descripción se pueden utilizar para identificar condiciones tempranas o pre-enfermedad que indican que un sujeto está en riesgo aumentado de una enfermedad. En algunos casos, métodos de la descripción se pueden utilizar para determinar el riesgo de un sujeto de acontecimientos cardíacos futuros tales como infarto de miocardio o muerte cardíaca. Los métodos de imagen de la descripción se pueden utilizar para detectar la isquemia miocárdica en sujetos ya diagnosticados por tener un trastorno de isquemia miocárdica o condición, o en sujetos que no tienen historia o diagnóstico de tal condición. En otros casos, métodos de la descripción se pueden utilizar para obtener mediciones que proporcionan un diagnóstico o ayuda en proporcionar un diagnóstico de un trastorno de la isquemia miocárdica o condición. En algunos casos, un sujeto puede ser ya sea de someterse a la terapia con medicamentos para un trastorno de isquemia miocárdica o condición, mientras que en otros casos, un sujeto no puede ser sometido a terapia para la isquemia miocárdica. En algunos casos, los métodos de la descripción se pueden utilizar para evaluar la eficacia de un tratamiento para una enfermedad o condición. Por ejemplo, el corazón puede ser visualizado utilizando agentes formadores de imágenes de la descripción antes, durante y/o después del tratamiento de una condición que afecta el corazón de un sujeto. Tal visualización puede ser usada para evaluar una enfermedad o condición, y ayuda en la selección de un régimen de tratamiento, por ejemplo terapia, cirugía, medicamentos, para el sujeto.

Un agente de imagen PET puede tener una fracción de extracción alta de primer paso y puede rastrear el flujo sanguíneo miocárdico regional en un amplio intervalo. Estas características pueden permitir la detección de las disminuciones más leves en la reserva de flujo coronario y la estimación precisa de flujo sanguíneo miocárdico (MBF) absoluto. Agentes de formación de imágenes PET de la divulgación proporcionan estas y otras características y también están disponibles como una dosis unitaria de radiofarmacias PET regionales, obviando la necesidad de ciclotrones en el sitio o generadores Rb-82 costosos.

En algunos casos de la descripción, el agente de formación de imágenes 1 se utiliza como un agente de imagen en combinación con tomografía por emisión de positrones (PET) o con otros métodos de imagen, incluyendo, pero no limitado a las imágenes de SPECT. En algunos casos de la descripción, el agente de formación de imágenes 1 se administra a un sujeto y la imagen en el sujeto usando PET. Como se conoce para los expertos ordinarios en la técnica, el PET es una técnica no invasiva que permite que las imágenes de serie y las mediciones se obtengan en un único sujeto durante un período de tiempo. La formación de imágenes PET usadas en los métodos de la descripción pueden llevarse a cabo utilizando sistemas, métodos, y/o dispositivos conocidos. En algunos casos de la descripción, la formación de imágenes PET se lleva a cabo utilizando un sistema de obtención de imágenes cardíacas. Un sistema de imagen cardíaca puede incluir la funcionalidad de formación de imágenes PET y una unidad de control configurada para accionar la funcionalidad de formación de imágenes para realizar un procedimiento de formación de imágenes PET en una parte del sujeto antes, durante y/o después de la administración de agente de imagen 1 al sujeto. En algunos casos, la unidad de control está configurada para impulsar la funcionalidad de imagen para realizar un procedimiento de imágenes PET. La unidad de control puede comprender un sistema y/o software de ordenador. En tal caso, el sistema informático puede ser programado o configurado para ejecutar los métodos necesarios para la adquisición y/o el análisis de las imágenes. Además, el sistema puede incluir un dispositivo de almacenamiento de datos que es legible por una máquina, que incorpora un conjunto de instrucciones ejecutables por la máquina para realizar los métodos requeridos de adquisición y/o el análisis de las imágenes.

La dosificación útil del agente de formación de imágenes a administrarse y el modo particular de administración variará dependiendo de factores tales como la edad, el peso, y la región particular a fotografiarse, así como el agente de imagen particular usado, el uso diagnóstico contempla, y la forma de la formulación, por ejemplo, suspensión, emulsión, microesfera, liposoma, o similar, como se describe en el presente documento, y como será fácilmente evidente para los expertos en la técnica.

En algunos casos, se administra un agente de obtención de imágenes a una dosificación baja y se aumenta la dosificación hasta que se alcanza el efecto de diagnóstico deseable. En un caso, los agentes formadores de imágenes descritos anteriormente pueden administrarse por inyección intravenosa, habitualmente en solución salina, a una dosis de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mCi por 70 kg de peso corporal (y todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos de dosificación y dosificaciones específicas en el mismo).), o entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 50 mCi, o entre aproximadamente 0,1 mCi y aproximadamente 30 mCi, o entre 0,5 mCi y aproximadamente 20 mCi. Para su uso como agentes de formación de imágenes de medicina nuclear, las dosificaciones administradas por inyección intravenosa pueden oscilar entre aproximadamente 0,1 pmol/kg y aproximadamente 1000 pmol/kg (y todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos de dosificación y dosificaciones específicas en el mismo), y en algunos casos, menos de 150 pmol/kg.

Los expertos en la materia conocerán los sistemas de formación de imágenes y sus componentes. Muchos sistemas y componentes de imágenes (por ejemplo, cámaras, software para analizar las imágenes, etc.) son conocidos y están disponibles comercialmente, por ejemplo, un escáner Biograph-64 de Siemens. Cualquier técnica, software o equipo que reduzca o elimine el movimiento en imágenes de perfusión estática se puede usar en métodos de revelación, ya que el movimiento del paciente y los artefactos pueden ser causados por el movimiento del paciente durante la adquisición de la imagen. En algunos casos de la divulgación, las imágenes pueden adquirirse en modo lista, y pueden ser imágenes estáticas, dinámicas o con compuerta. Un experto en la técnica puede determinar un período de tiempo apropiado para adquirir imágenes, y puede variar dependiendo del sistema de formación de imágenes cardíacas, el agente de formación de imágenes (p.ej., cantidad administrada, composición del agente de formación de imágenes, parámetros del sujeto, área de interés). Como se usa en este documento, un "período de adquisición de imágenes" o un "período de adquisición de imágenes" puede ser un período de obtención de una única imagen continua, o puede ser un período durante el cual se obtienen una o más imágenes individuales discretas. Por lo tanto, un período de adquisición de imágenes puede ser un período durante el cual se adquieren una o más imágenes de una o más regiones de un sujeto.

En algunos casos de la divulgación, un período de adquisición de imágenes después de la administración de un agente de formación de imágenes de la divulgación a un sujeto puede estar entre aproximadamente 30 segundos y aproximadamente 60 minutos, entre aproximadamente 1 minuto y aproximadamente 30 minutos, entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 20 minutos, o al menos aproximadamente 1 minuto, aproximadamente 3 minutos, aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 6 minutos, aproximadamente 7 minutos, aproximadamente 8 minutos, aproximadamente 9 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 30 minutos, 4 aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 60 minutos o más. Por ejemplo, en un protocolo de imágenes de reposo/estrés, habría al menos dos periodos de adquisición de imágenes con al menos uno correspondiente al segmento de reposo y al menos uno correspondiente al segmento de estrés. En algunos casos, las imágenes pueden ser continuas durante el período de tiempo de la imagen, o las imágenes pueden adquirirse a intervalos tales como imágenes periódicas o controladas.

En algunos aspectos de la divulgación, la adquisición cerrada se usa para adquirir imágenes de un sujeto al que se le ha administrado un agente de formación de imágenes preparado por métodos tales como el agente de formación de imágenes 1. Las imágenes bloqueadas se pueden usar en diversos aspectos de la divulgación, y por ejemplo, pueden proporcionar imágenes de un corazón palpitante de un sujeto y se pueden usar para obtener una evaluación funcional de lo bien que está latiendo un corazón. La captura de imágenes puede realizarse adquiriendo imágenes separadas del sujeto en intervalos específicos durante un período de adquisición de imágenes. Un ejemplo no limitante de imágenes controladas es un caso en el que un período de adquisición de imágenes es de aproximadamente 10 minutos de duración, y las imágenes se adquieren a intervalos repetidos durante el período de 10 minutos. La frecuencia de adquisición de imágenes durante el período puede ser establecida por el operador, por ejemplo, la frecuencia puede ser de al menos cada 1 mseg, aproximadamente 5 mseg, aproximadamente 10 mseg, aproximadamente 20 mseg, aproximadamente 50 mseg, aproximadamente 100 mseg, aproximadamente 125 mseg, aproximadamente 250 mseg, o más. El operador establece la duración del intervalo para que sea desencadenado por un evento, como una onda R cardíaca, con la duración del intervalo definida por el número de intervalos de tiempo deseados por intervalo de onda R a R. Los expertos en la técnica estarán familiarizados con el concepto y los métodos de adquisición de imágenes bloqueadas y pueden usar métodos conocidos para obtener imágenes bloqueadas usando el agente de formación de imágenes 1 como agente de formación de imágenes.

La adquisición de imágenes en imágenes controladas puede desencadenarse a intervalos específicos, por ejemplo, la adquisición de imágenes puede desencadenarse usando un EKG del corazón. En un ejemplo no limitante, un escáner con compuerta de ondas R puede desencadenar la adquisición de una imagen y la duración media de tiempo entre una onda R de un corazón y la siguiente puede almacenarse. Se puede determinar la cantidad de imágenes a recolectar. Por ejemplo, una primera imagen se puede adquirir a 125 mseg, una segunda imagen puede ser adquirida a 250 mseg, se puede adquirir una tercera imagen a 375 mseg, etc., por lo que las imágenes en ese intervalo R pueden adquirirse a intervalos de 125 mseg. Cuando comienza el siguiente intervalo R, la colección de imágenes se reinicia y los datos de imagen se adquieren en la "primera" imagen a 125 mseg de ese tiempo de inicio del intervalo R, y luego en la "segunda" imagen recopilada 250 mseg desde ese intervalo R tiempo, etc. Por lo tanto,

dentro de cada intervalo R la adquisición de imágenes se agrega a la imagen inicial de la serie y se incrementa en imágenes sucesivas de la serie para que una secuencia de imágenes pueda recopilarse en una frecuencia deseada con el tiempo cero reiniciado en el inicio de cada intervalo R. Las imágenes computadas adquiridas se pueden utilizar para proporcionar una imagen del movimiento cardíaco y pueden proporcionar información sobre el grosor de la pared del corazón, independientemente de si una o más secciones del corazón no se mueven o no (por ejemplo, un defecto en el movimiento de la pared). El uso de imágenes controladas puede proporcionar datos para juzgar la perfusión del corazón, como la fracción de eyección, y para visualizar e identificar el movimiento de la pared reducida, ausente, paradójica o asincrónica. El uso de imágenes controladas también puede proporcionar datos con los que mejorar la evaluación de la perfusión miocárdica, juzgar la función cardíaca y visualizar e identificar el movimiento asincrónico de la pared.

En algunos casos, la formación de imágenes por PET puede usarse para evaluar la viabilidad del miocardio mediante la capacidad de esta técnica para demostrar las consecuencias metabólicas de la isquemia miocárdica. Utilizando imágenes PET, se pueden identificar segmentos de miocardio que probablemente se mejoren después de la revascularización. En algunos casos, las imágenes por TEP pueden usarse en la detección de la enfermedad de las arterias coronarias y también pueden servir como una prueba alternativa para los sujetos que no pueden someterse a las pruebas de esfuerzo para hacer ejercicio en cinta ergométrica. En algunos casos, se puede emplear un método de prueba de estrés (por ejemplo, estrés farmacológico, estrés durante el ejercicio) con PET usando métodos de la divulgación para evaluar cualitativa o cuantitativamente uno o más parámetros de la función cardíaca durante la infusión del agente de formación de imágenes. Los agentes, y los métodos para inducir estrés, por ejemplo, usando ejercicio o estrés farmacológico son bien conocidos en la técnica. La inducción adecuada del estrés se puede llevar a cabo usando agentes y métodos conocidos y conocidos. Las funciones útilmente medidas usando métodos de la divulgación incluyen, pero no se limitan a, en varios casos, imágenes de perfusión miocárdica, formación de imágenes o medición de la función ventricular y medición de la velocidad del flujo sanguíneo coronario.

En algunos casos, los métodos para obtener imágenes del corazón de un sujeto pueden incluir administrar una primera dosis del agente de formación de imágenes 1 al sujeto mientras el sujeto está en reposo, adquiriendo al menos una primera imagen del corazón, seguido de someter al sujeto acentuar (p.ej., estrés de ejercicio o estrés farmacológico) y administrar una segunda dosis de agente de formación de imágenes 1 al sujeto durante el período de estrés y adquirir al menos otra imagen del corazón.

En algunos casos, la dosis de agente de formación de imágenes 1 para ser utilizada durante el estrés inducido por el ejercicio en un protocolo de resto/estrés es mayor que la necesaria para el estrés inducido farmacológicamente con la relación de la dosis de la tensión inducida por el ejercicio a inducida farmacológicamente la dosis de estrés es mayor que o igual a aproximadamente 1,2, aproximadamente 1,3, aproximadamente 1,4, aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,6, aproximadamente 1,7, aproximadamente 1,8, aproximadamente 1,9, o mayor. Con respecto al estrés farmacológico, en algunos casos de divulgación que implica métodos de imagen de reposo/estrés, la dosis de agente de formación de imágenes 1 administrada para imágenes durante el estrés farmacológico es un mínimo de dos veces la dosis del agente de formación de imágenes 1 administrado para imágenes en reposo. Con respecto al estrés del ejercicio, en algunos casos de divulgación que involucra métodos de imagen de reposo/estrés, la dosis de agente de formación de imágenes 1 administrada para imágenes durante el estrés inducido por el ejercicio es un mínimo de tres veces la dosis del agente de imagen 1 administrado para imágenes en reposo. En algunos casos de la divulgación, para obtener imágenes en primer lugar en reposo seguido de imágenes con estrés, la dosis de agente de formación de imágenes 1 administrada en reposo será menor que la dosis del agente de formación de imágenes 1 administrado en condiciones de estrés.

En algunos casos, los métodos de formación de imágenes de la divulgación pueden completarse en un solo día (por ejemplo, menos de aproximadamente 24 horas, menos de aproximadamente 12 horas, menos de aproximadamente 6 horas, menos de aproximadamente 4 horas, menos de aproximadamente 2 horas, menos de aproximadamente 1 hora), como se describe en este documento.

En otros casos, los métodos pueden completarse en periodos de tiempo más largos, por ejemplo, durante más de aproximadamente 24 horas, aproximadamente 36 horas o aproximadamente 48 horas.

El agente de formación de imágenes 1 puede proporcionarse en cualquier forma adecuada, por ejemplo, en una forma farmacéuticamente aceptable. En algunos casos, el agente de formación de imágenes 1 está incluido en una composición farmacéuticamente aceptable. En algunos casos, el agente de obtención de imágenes 1 se proporciona como una composición que comprende etanol, ascorbato de sodio y agua. En algunos casos, la composición comprende menos de 20% en peso de etanol, menos de 15% en peso de etanol, menos de 10% en peso de etanol, menos de 8% en peso de etanol, menos de 6% en peso de etanol, menos de 5% en peso de etanol, menos de 4% en peso de etanol, menos de 3% en peso de etanol o menos de etanol. En algunos casos, la composición comprende menos de 100 mg/ml, menos de 75 mg/ml, menos de 60 mg/ml, menos de 50 mg/ml, menos de 40 mg/ml, menos de 30 mg/ml o menos ascorbato de sodio en agua. En un caso particular no limitante, el agente de formación de imágenes 1 se proporciona como una solución en agua que comprende menos del 4% de etanol y menos de 50 mg/ml de ascorbato de sodio en agua.

Se puede preparar una composición de agente de formación de imágenes 1 para inyección en una jeringa de

inyección. El agente de formación de imágenes 1 puede prepararse mediante radiofarmacia (por ejemplo, usando los métodos descritos en este documento) y/o un centro de fabricación de PET y proporcionarse a un profesional de la salud para su administración. En algunos aspectos de la divulgación, el agente de imagen 1 se proporciona, por ejemplo, en una jeringa u otro recipiente, con ≤ 50 mg/ml de ascorbato de sodio en agua, $\leq 4\%$ en peso de etanol y aproximadamente 1 a 14 mCi de agente de formación de imágenes 1. La cantidad de agente de formación de imágenes 1 puede variar dependiendo de si se administra una dosis de reposo o estrés. Por ejemplo, se puede proporcionar una mayor cantidad de agente de formación de imágenes 1 en una jeringa o recipiente para usarse en una administración de dosis de estrés que la proporcionada en una jeringa para uso en una administración en reposo. Una dosis del agente de formación de imágenes 1 puede diluirse con solución salina (por ejemplo, como se describe en la presente memoria), si es necesario para obtener un volumen de dosis práctica. Por ejemplo, si la concentración de actividad del agente de obtención de imágenes 1 es tan alta que solo se necesita 0,1 ml para una dosis apropiada para un sujeto, la solución puede diluirse, por ejemplo, con solución salina estéril, por lo que la jeringa contiene de 0,5 ml a 4 ml o más de una solución de agente de imagen 1 para administración. En algunos casos de la divulgación, un volumen de inyección para el agente formador de imágenes 1 está entre 0,5 y 5 ml, 1 y 4 ml, 2 y 3 ml, al menos 0,5 ml, 1 ml, 2 ml, 3 ml, 4 ml, 5 ml, 6 ml, 7 ml, 8 ml, 9 ml, 10 ml o más. Los expertos en la técnica reconocerán cómo diluir el agente de formación de imágenes 1 para producir un volumen de dosis suficiente para la administración. En algunos aspectos de la divulgación, el agente de formación de imágenes 1 se proporciona en un recipiente tal como un vial, frasco o jeringa, y se puede transferir, según sea necesario, a un recipiente adecuado, tal como una jeringa para administración.

Las jeringas que incluyen una punta de émbolo adsorbente pueden dar como resultado un 10 a un 25% de actividad del agente de formación de imágenes 1 que permanece en la jeringa después de la inyección. Se pueden usar jeringas que carecen de una punta de émbolo adsorbente, tales como 3 o 5 ml de NORM-JECT (Henke Sass Wolf, Dudley, MA) u otra jeringa equivalente que carezca de una punta de émbolo adsorbente. La reducción de la adsorción en la jeringa puede aumentar la cantidad de agente de formación de imágenes 1 que se transfiere desde la jeringa y se administra al sujeto en los métodos de la divulgación. Una jeringa utilizada en los métodos de la divulgación puede comprender el agente de formación de imágenes 1, y ser una jeringa adsorbente no adsorbente o reducida. En algunos casos, una jeringa no adsorbente o adsorbente reducida es una jeringa que ha sido revestida o tratada para reducir la adsorción del agente de formación de imágenes 1. En algunos casos, una jeringa no adsorbente o adsorbente reducida es una jeringa que carece de una punta de émbolo adsorbente. En algunos casos, una jeringa usada junto con la revelación adsorbe menos del 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% o 0,5% del agente de formación de imágenes 1 que contiene. En ciertos aspectos de la divulgación, una jeringa que contiene el agente de formación de imágenes 1 no incluye una punta de caucho o látex en el émbolo. En algunos casos, una jeringa utilizada en los métodos de la divulgación incluye un émbolo que adsorbe menos del 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% o 0,5% del agente formador de imágenes 1 que contiene la jeringa. Una jeringa de la divulgación también puede comprender ascorbato sódico, etanol y agua, y ciertos casos de la divulgación incluyen una jeringa que contiene un agente formador de imágenes 1 en una solución que comprende menos del 4% de etanol y menos de 50 mg/ml de ascorbato sódico en agua. Una jeringa de la divulgación puede ser una jeringa libre de látex, sin caucho y/o sin lubricante. Una jeringa de la descripción puede contener el agente de formación de imágenes 1 en una cantidad entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 14 mCi. Una jeringa de la descripción puede contener aproximadamente 20 mCi o menos de agente formador de imágenes 1.

Los componentes de una composición que comprende el agente de formación de imágenes 1 se pueden seleccionar dependiendo del modo de administración al sujeto. El experto en la técnica conocerá diversos modos de administración que administren eficazmente agentes de formación de imágenes de la divulgación a un tejido, célula, órgano o fluido corporal deseado. En algunos casos, el agente de formación de imágenes se administra por vía intravenosa (por ejemplo, inyección intravenosa en bolo) usando métodos conocidos por los expertos en la técnica. Como se usa en el presente documento, una dosis que se administra a un sujeto significa una cantidad del agente de formación de imágenes, por ejemplo, agente de imagen 1, que ingresa al cuerpo del sujeto. En algunos casos, debido a factores tales como la retención parcial del agente de formación de imágenes como el agente de formación de imágenes 1 en una jeringa, tubos, agujas, catéter u otro equipo utilizado para administrar el agente de formación de imágenes a un sujeto, la cantidad de un agente de formación de imágenes como el agente de formación de imágenes 1 que se mide o se determina que está en una jeringa u otro equipo preparado para la administración puede ser mayor que la cantidad en la dosis que se administra al sujeto. En algunos casos, una inyección de un agente de formación de imágenes es seguida por una inyección de solución salina normal, en el sujeto, utilizando el mismo tubo, aguja, puerto, etc., utilizado para la administración del agente de formación de imágenes 1. El enjuague puede realizarse inmediatamente después de administración del agente de formación de imágenes 1, o hasta 1 minuto, 2 minutos, 3 minutos, 5 minutos o más, después de la administración. El volumen de solución salina u otro agente para el enjuague puede ser de hasta 5 ml, 6 ml, 7 ml, 8 ml, 9 ml, 10 ml, 15 ml, 20 ml o más. Como comprenderán los expertos habituales en la técnica, en los casos en los que el agente de formación de imágenes 1 se administra utilizando una jeringa u otro recipiente, la verdadera cantidad de agente de formación de imágenes 1 administrada al sujeto puede corregirse por cualquier agente de formación de imágenes 1 que permanezca en el contenedor. Por ejemplo, la cantidad de radioactividad que queda en el recipiente, y el tubo y la aguja o el instrumento de administración que transportaron el agente de formación de imágenes del recipiente al sujeto se puede determinar después de que el agente de imagen se haya administrado al sujeto y la diferencia entre la

cantidad de radioactividad y la cantidad restante después de la administración indica la cantidad que se administró en el sujeto. En algunos casos, el contenedor o dispositivo de inyección (por ejemplo, catéter, jeringa) se puede enjuagar con una solución (por ejemplo, solución salina) después de la administración del agente de formación de imágenes 1.

5 En algunos casos de la divulgación, la cantidad total de agente de formación de imágenes 1 administrada a un sujeto durante un período de tiempo dado, por ejemplo, en una sesión, es menor o igual a aproximadamente 50 mCi, menor o igual que 40 mCi, inferior o igual a 30 mCi, inferior o igual a 20 mCi, inferior o igual a 18 mCi, inferior o igual a 16 mCi, inferior o igual a 15 mCi, inferior o igual a 14 mCi, inferior o igual a 13 mCi, inferior o igual a 12 mCi, inferior o igual a 10 mCi, inferior o igual a 8 mCi, inferior o igual a 6 mCi, inferior o igual a 4 mCi, inferior o igual a 2 mCi, inferior o igual a 1 mCi, inferior o igual a 0,5 mCi. La cantidad total administrada puede determinarse en función de una sola dosis o múltiples dosis administradas a un sujeto dentro de un período de tiempo dado de hasta 1 minuto, 10 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas., 48 horas o más.

15 Sobre la base de estudios de dosis de radiación, la dosis máxima deseable administrada a un sujeto puede basarse en la determinación de la cantidad de agente de formación de imágenes 1 que limita la dosis de radiación a aproximadamente 5 rem para el órgano crítico y/o de aproximadamente 1 rem dosis efectiva (ED) o inferior, como entenderán los expertos en la materia. En un caso particular, la dosis máxima deseable o la cantidad total de agente de formación de imágenes 1 administrada es menor o igual a aproximadamente 25 mCi, o menor o igual a aproximadamente 14 mCi durante un período de hasta 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas o más. En algunos casos, la dosis máxima de agente de formación de imágenes 1 administrada a un sujeto puede ser inferior a 3,5 µg por 50 kg de peso corporal por día. Es decir, en algunos casos de la divulgación, la dosis máxima de agente de formación de imágenes 1 administrada a un sujeto puede ser menor que aproximadamente 0,07 µg de agente de formación de imágenes 1 por kg de peso corporal por día.

25 En algunos casos, los métodos de la descripción incluyen la administración a un sujeto de una primera dosis (por ejemplo, resto de dosis) de agente de imagen 1 mientras el sujeto está en reposo, y la realización de un procedimiento de imagen primero PET (por ejemplo, un resto PET procedimiento de imagen) y la adquisición de al menos una primera imagen de una parte de un sujeto. En algunos casos, después de administrarse un agente de formación de imágenes tal como agente de formación de imágenes 1 mientras el sujeto está en reposo, el sujeto puede estar sometido a estrés y durante el estrés una segunda dosis (por ejemplo, dosis de estrés) de un agente de formación de imágenes tal como agente de formación de imágenes 1 se administra al sujeto, y se realiza un segundo procedimiento de formación de imágenes por PET (por ejemplo, un procedimiento de formación de imágenes de estrés por PET) sobre el sujeto y se puede adquirir al menos otra imagen de una porción del sujeto. Lo anterior es un ejemplo de un método que puede denominarse prueba de estrés en reposo. El tiempo entre la finalización del primer procedimiento de formación de imágenes por PET y la administración de la segunda dosis del agente de formación de imágenes se denomina tiempo de espera. En algunos casos, una prueba de estrés en reposo puede completarse en un período de tiempo de menos de 48 horas, menos de 36 horas, menos de 24 horas, menos de 12 horas, menos de 6 horas, menos de 5 horas, menos de 4 horas, menos de 3 horas, menos de 2 horas, menos de 1 hora, menos de 30 minutos o menos.

45 En algunos casos, la cantidad de agente de formación de imágenes 1 se administra en una primera dosis a un sujeto en reposo (por ejemplo, La dosis de reposo en una prueba resto de estrés) es entre aproximadamente 1 mCi y aproximadamente 5 mCi, entre aproximadamente 2 mCi y aproximadamente 4 mCi, entre aproximadamente 2,5 mCi y aproximadamente 3,5 mCi, o aproximadamente 3 mCi. Después de la administración de la primera dosis del agente de formación de imágenes 1, puede realizarse un procedimiento de formación de imágenes de PET y puede adquirirse al menos una primera imagen de al menos una porción del sujeto.

50 En algunos casos, la cantidad de agente de formación de imágenes 1 administrada a un sujeto durante el estrés puede basarse en la cantidad de agente de formación de imágenes 1 administrado al sujeto en reposo. Es decir, la dosificación durante el estrés puede basarse, al menos en parte, en una relación de dosificación (DR) (por ejemplo, relación de dosis de estrés a dosis de descanso). El DR puede depender de numerosos factores, como sabrán los expertos en la técnica, y en algunos casos, puede depender del método de inducir estrés en el sujeto. En algunos casos, el DR está entre 1 y 5, entre 1 y 4, entre 1 y 3, entre 2 y 5, o entre 2 y 4. En algunos casos, el DR es al menos 1, al menos 1.5, al menos 2, al menos 3, al menos 4 o al menos 5. En algunos casos, la DR está entre 2,5 y 5,0, o 2,5 y 4,0, 0,3,0 y 4,0, o 3,0 y 5,0 veces mayor que la primera dosis de la imagen agente. En algunos casos, el DR requerido para un sujeto sometido a estrés por ejercicio es mayor que el DR y/o el intervalo de tiempo utilizado para un sujeto sometido a estrés farmacológico. Esto puede deberse, en parte, a una menor absorción neta de miocardio de la radioactividad con el ejercicio. En algunos casos, el DR empleado para un sujeto sometido a estrés por ejercicio está entre 2 y 4, entre 2,5 y 3,5, o al menos 3,0, al menos 3,5, al menos 4,0, o más, en casos en que el tiempo de espera sea al menos 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 1,5 horas, 2 horas o similares. En algunos casos, el RD empleado para un sujeto sometido a estrés farmacológico está entre 1 y 3, o entre 1,5 y 2,5, o al menos 2,0, al menos 2,2, o al menos 2,5, o más, en casos donde el tiempo de espera es al menos 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 1,5 horas, 2 horas o similares. En un caso particular, para un sujeto sometido a estrés farmacológico, se emplea un DR de al menos 2,2 para un tiempo de espera de al menos 15 minutos o al menos 30 minutos, y/o para un sujeto sometido a estrés por ejercicio, un DR de Se emplea al menos 3,0 para un tiempo de espera de al menos 30

minutos o al menos 1 hora.

5 En algunos casos, el agente de formación de imágenes es entre aproximadamente 2,0 mCi y aproximadamente 3,5 mCi, o 2,4 mCi a aproximadamente 2,9 mCi, o entre aproximadamente 2,5 mCi a aproximadamente 3,0 mCi, o entre aproximadamente 2,5 mCi y aproximadamente 3,5 mCi.

10 En un caso particular, para el estrés farmacológico (por ejemplo, el estrés vasodilatador inducido por la administración de adenosina o regadenoson), una dosis de aproximadamente 2,9 mCi a aproximadamente 3,4 mCi resto se proporciona durante el reposo, y una dosis de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 2,4 veces la dosis de descanso se proporciona durante el estrés, con un tiempo de espera de al menos alrededor de 15 minutos o al menos alrededor de 30 minutos. En algunos casos, la segunda dosis del agente formador de imágenes está entre aproximadamente 5,7 mCi y aproximadamente 6,2 mCi, o entre aproximadamente 6,0 mCi y aproximadamente 6,5 mCi, y aproximadamente 5,7 mCi y aproximadamente 6,5 mCi.

15 En otro caso, para el estrés ejercicio, una dosis de aproximadamente 1,7 mCi a aproximadamente 2,0 mCi se proporciona durante el reposo, y una dosis de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 3,6 veces se proporciona el resto de dosis durante el estrés, con un tiempo de espera de al al menos aproximadamente 30 minutos o al menos aproximadamente 60 minutos. En algunos casos, la segunda dosis del agente formador de imágenes está entre aproximadamente 8,6 mCi y aproximadamente 9,0 mCi, o entre aproximadamente 9,0 y aproximadamente 9,5 mCi, o entre aproximadamente 8,6 mCi y aproximadamente 9,5 mCi.

20 En otro caso, para el estrés farmacológico, una dosis de entre aproximadamente 2,4 mCi y aproximadamente 2,9 mCi se administra durante el reposo, y una dosis entre aproximadamente 5,7 mCi y aproximadamente 6,2 mCi se administra durante el estrés (por ejemplo, DR de al menos aproximadamente 2), en donde el tiempo de espera es al menos aproximadamente 15 minutos o al menos aproximadamente 30 minutos. En otro caso, para el estrés del ejercicio, se administra una dosis de entre 1,7 mCi y aproximadamente 2,0 mCi durante el reposo, y se administra una dosis de entre 8,6 mCi y aproximadamente 9,0 mCi durante el estrés (p.ej., DR al menos aproximadamente 3), donde el tiempo de espera es de al menos 30 minutos o al menos 60 minutos.

30 En un caso particular, para el estrés farmacológico, se proporciona una dosis de aproximadamente 2,9 mCi a aproximadamente 3,3 mCi resto durante el reposo, y se proporciona una dosis de 2,0 a 2,4 veces el resto de dosis durante el estrés, con un tiempo de espera de al al menos 15 minutos o al menos 30 minutos. En otro caso, para el estrés durante el ejercicio, se proporciona una dosis de aproximadamente 2,9 mCi a aproximadamente 3,3 mCi durante el reposo y una dosis de 3,0 a 3,6 veces la dosis de reposo durante el estrés, con un tiempo de espera de al menos 30 minutos o al menos al menos 60 minutos.

35 En otro caso, por estrés farmacológico, se proporciona una dosis de aproximadamente 2,5 mCi a aproximadamente 3,0 mCi resto durante el descanso y se proporciona una dosis de aproximadamente 6 mCi a aproximadamente 6,5 mCi durante el estrés. En otro caso más, para el estrés por ejercicio, se proporciona una dosis de aproximadamente 2,5 mCi a aproximadamente 3,0 mCi de reposo durante el reposo y se proporciona una dosis de aproximadamente 9 mCi a aproximadamente 9,5 mCi durante el estrés.

40 En algunos casos, la administración durante el estrés incluye comenzar a administrar la segunda dosis dentro de un período de tiempo después de completar el procedimiento de formación de imágenes en reposo (por ejemplo, el período de espera). En algunos casos, la segunda dosis se puede administrar en un período de tiempo de al menos 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 20 minutos, 30 minutos, 40 minutos, 45 minutos, 50 minutos, 60 minutos, 70 minutos, 80 minutos., 90 minutos, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas o más, después de completar el procedimiento de imagen de reposo. En algunos casos, la segunda dosis se administra en un período de tiempo de entre 5 minutos y 30 días, entre 5 minutos y 20 días, entre 5 minutos y 10 días, entre 5 minutos y 5 días, entre 5 minutos y 4 días, entre 5 minutos y 3 días, entre 5 minutos y 48 horas, entre 5 minutos y 24 horas, entre 5 minutos y 12 horas, entre 5 minutos y 2 horas, entre 5 minutos y 90 minutos, entre 10 minutos y 60 minutos después de completar la procedimiento de imagen en reposo

45 Para pruebas de estrés en métodos de la divulgación, un sujeto puede estar sujeto a estrés usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. En algunos casos, el sujeto puede estar sometido a estrés usando procedimientos que incluyen el estrés físico y/o el estrés farmacológico. El estrés farmacológico se puede inducir administrando al sujeto un agente farmacológico tal como un vasodilatador. Los ejemplos de agentes de estrés farmacológico útiles incluyen, entre otros, adenosina, dobutamina, dipiridamol, regadenosón, binodenasón, apadenesón y otros agonistas del receptor A2a de adenosina. La dosificación y administración de agentes inductores de estrés farmacológico, tales como vasodilatadores, son bien conocidos en la técnica y pueden determinarse para su uso junto con los métodos y sistemas de la divulgación. Se puede inducir estrés durante el ejercicio utilizando una cinta de correr, bicicleta de ejercicios, manivela u otro equipo adecuado para aumentar el ritmo cardíaco de un sujeto mediante un mayor esfuerzo.

60 En algunos casos de la divulgación, se sigue un método de reposo/estrés. En un método de reposo/estrés, un período de reposo e imagen es seguido por un período de estrés y formación de imágenes, siendo el orden el

primero en descansar y luego el estrés. En ciertos casos de la divulgación, se puede usar un método de estrés/reposo. En un método de estrés/reposo, un período de estrés y formación de imágenes va seguido de un período de reposo e imagen, siendo el orden primero el estrés y luego el reposo. En algunos aspectos de la divulgación, el agente de formación de imágenes 1 se puede usar en un método de "solo estrés", en el que se induce estrés en un sujeto para obtener imágenes con el agente de formación de imágenes 1 sin imágenes en reposo durante la sesión del sujeto. En algunos casos de la divulgación, el agente de formación de imágenes 1 se puede usar en un método de "solo reposo", en el que un sujeto no experimenta inducción de estrés, pero solo se forma una imagen con el agente de formación de imágenes 1 en reposo en esa sesión.

10 *Casetes ejemplares y sistemas de reacción*

En algunos casos, se proporcionan sistemas, métodos, kits y casetes para la síntesis de un agente de formación de imágenes (por ejemplo, agente de formación de imágenes 1). En algunas realizaciones, se puede preparar un agente de formación de imágenes usando un sistema de reacción automatizado que comprende un casete desechable o de un solo uso. El casete puede comprender todos los reactivos no radioactivos, disolventes, tubos, válvulas, recipientes de reacción y otros aparatos y/o componentes necesarios para llevar a cabo la preparación de un lote dado de agente de formación de imágenes. El casete permite que el sistema de reacción tenga la flexibilidad de fabricar una variedad de diferentes agentes de formación de imágenes con un riesgo mínimo de contaminación cruzada, simplemente cambiando el casete. Por el término "casete" se entiende una pieza de aparato diseñada para ajustarse de forma desmontable e intercambiable sobre sistemas de reacción automatizados, de tal manera que el movimiento mecánico de las partes móviles del sistema de reacción automatizado controla el funcionamiento del casete desde el exterior del casete, es decir, externamente. En ciertas realizaciones, un casete comprende una disposición lineal de válvulas, cada una conectada a un puerto donde se pueden unir varios reactivos, cartuchos, jeringas y/o viales, ya sea por punción con aguja de un vial sellado con septo, o por articulaciones cerradas herméticamente. Cada válvula puede tener una unión macho-hembra que se conecta con un brazo móvil correspondiente del sintetizador automático. La rotación externa del brazo puede controlar la apertura o el cierre de la válvula cuando el casete está conectado al sistema de reacción automatizado. Las partes móviles adicionales del sistema de reacción automatizado están diseñadas para engancharse en las puntas del émbolo de la jeringa, y así elevar o presionar los cilindros de la jeringa. Un sistema de reacción automatizado puede incluir además un controlador y una o más válvulas controlables en comunicación eléctrica con el controlador. Un sistema de reacción automatizado también puede incluir recipientes adicionales, válvulas, sensores, calentadores, elementos de presurización, etc., en comunicación eléctrica con el controlador. Un sistema de reacción automatizado puede ser operado por un controlador usando un software adecuado para controlar aperturas y cierres de válvulas, calefacción, enfriamiento, niveles de presión, movimiento de fluidos, caudal, etc. El sistema de reacción automatizado puede incluir opcionalmente un sistema operativo de computadora, software, controles, etc., u otro componente. Además, el sistema de reacción automatizado puede comprender una montura para el casete.

Ejemplos de sistemas de reacción automatizados (por ejemplo, un sistema de reacción nucleofílica), incluyen, pero no se limitan a, el sistema de síntesis Explora GN o RN (Siemens Medical Solutions USA, Inc.), sistema de síntesis GE-Tracerlab-MX (GE Healthcare), Eckert & Zeigler Modular-Lab Synthesis system, etc., que están comúnmente disponibles en las instalaciones de fabricación de PET.

Los sistemas de reacción automatizados pueden llevar a cabo numerosos pasos, como se describe en la Figura 6, incluidos, pero no limitados a, la preparación de las especies de fluoruro ^{18}F , proporcionando un precursor de agente de imagen, opcionalmente en una solución (por ejemplo, como se describe en el presente documento, por ejemplo, agente de imagen precursor 1 en acetonitrilo), una reacción de radiomarcaje (por ejemplo, la reacción de especies ^{18}F y el precursor de agente de formación de imágenes para formar el agente de formación de imágenes) opcionalmente en un módulo de síntesis, purificación (por ejemplo, por HPLC preparativa), intercambio de disolvente (por ejemplo, por SepPak), filtración aséptica, y liberan en un recipiente. Por ejemplo, véanse los Ejemplos 9, 10, y 11.

En algunas realizaciones, el sistema de reacción automatizado puede hacer uso de un casete que comprende un módulo de reacción en conexión de fluido con un módulo de purificación y/o un módulo de formulación. Las Figuras 7 y 8 muestran representaciones esquemáticas de casetes en conexión con sistemas ejemplares de reacción para la síntesis de un agente de imagen que comprende un módulo de reacción, un módulo de purificación, y/o un módulo de formulación.

Por ejemplo, el módulo de reacción puede incluir una cámara de reacción en la que se realiza la conversión del precursor de agente de imagen para el agente de formación de imágenes. El módulo de reacción puede incluir una fuente de una especie de fluoruro (por ejemplo, ^{18}F), una fuente del precursor de agente de imagen, una fuente de un aditivo (por ejemplo, aditivo de sal), y otras fuentes de componentes adicionales tales como disolventes, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente conectado de manera fluida a la cámara de reacción. El módulo de reacción también puede comprender una columna de intercambio aniónico para la purificación de las especies de fluoruro, antes de la introducción en la cámara de reacción.

Tras la reacción, el producto agente de imagen resultante se transfiere desde el módulo de reacción al módulo de

purificación para su posterior procesamiento, el tratamiento y/o purificación. El módulo de purificación puede incluir, por ejemplo, una columna (por ejemplo, una columna de HPLC) conectada de forma fluida a una o más fuentes de disolventes para utilizarse como eluyentes. El módulo de purificación puede comprender además una fuente de un agente estabilizante (por ejemplo, ácido ascórbico o una sal del mismo), que se puede añadir al agente de formación de imágenes después de la purificación (por ejemplo, por HPLC). El agente de formación de imágenes purificado se transfiere a continuación al módulo de formulación, donde se pueden realizar más purificación y formulación. El módulo de formulación puede incluir un filtro para la filtración aséptica y/o una columna C-18 para el intercambio de disolvente.

En otra realización, un casete comprende un módulo de reacción y un módulo de formulación. Un módulo de reacción de la descripción puede incluir una fuente de ^{18}F , un filtro para eliminar sin reaccionar $[^{18}\text{O}] \text{H}_2\text{O}$, una fuente de una sal de amonio, una fuente de un diluyente para el ^{18}F , una fuente de un agente de imagen precursor, (por ejemplo, agente de imagen precursor 1 se muestra en la Figura 1, u otro precursor de agente de imagen), una fuente para un H_2O diluyente para el precursor de agente de imagen, un recipiente de reacción para hacer reaccionar el ^{18}F y el precursor de agente formador de imágenes, una columna de fase sólida de extracción (por ejemplo, una columna C18, u otra columna adecuada) en comunicación de fluido con el recipiente de reacción. La columna de extracción en fase sólida incluye un sorbente sólido para adsorber el producto agente de imagen radiomarcado en el sorbente. Al menos pasar una porción de las impurezas de la reacción residual a través de la columna de extracción en fase sólida sin adsorber en el sorbente. El módulo de reacción también incluye una fuente de soluciones de lavado en comunicación de fluido con la columna de extracción en fase sólida para proporcionar soluciones de lavado para eluir las impurezas restantes en el sorbente, e incluye una fuente de un eluyente (por ejemplo, como $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$, u otro eluyente adecuado) en comunicación de fluido con la columna de extracción en fase sólida para eluir el producto agente de imagen radiomarcado de la sorbente. El módulo de reacción también puede incluir una fuente de un diluyente para el agente de formación de imágenes marcado radiactivamente eluido.

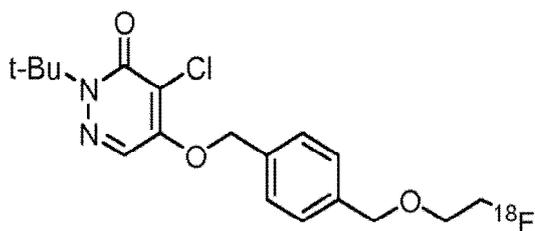
Un módulo de formulación de un aparato de la descripción puede estar en comunicación fluida con un módulo de reacción y puede incluir un cartucho de fase sólida de extracción que incluye un sorbente sólido (por ejemplo, C-18, u otro sorbente adecuado) para adsorber el agente diluido radiomarcado de formación de imágenes, una fuente de soluciones de lavado (por ejemplo, ácido ascórbico que comprende, una sal del mismo, u otra solución de lavado adecuado) en comunicación de fluido con el cartucho de extracción en fase sólida para proporcionar soluciones de lavado para lavar cualquier impureza restante en el sorbente y una fuente de fluido de elución (por ejemplo, etanol, u otro fluido de elución adecuado) en comunicación de fluido con el cartucho de extracción en fase sólida para eluir el producto agente de imagen radiomarcado de la sorbente. El módulo de formulación también puede incluir una fuente de un diluyente (por ejemplo, que comprende ácido ascórbico, una sal del mismo, u otro diluyente adecuado), para diluir el agente de imagen radiomarcado se eluyó. El módulo de formulación también puede estar en comunicación de fluido con un filtro de esterilización (por ejemplo, un filtro de esterilización Millipore Millex GV PVDF, u otro filtro de esterilización adecuado).

En un caso particular, se proporciona un casete para el uso con un módulo de síntesis automatizada, por ejemplo, un módulo de síntesis GE TRACERlab MX. En una realización, un casete comprende un conjunto esterilizado desechable de colectores de llaves de paso moldeados diseñados específicamente para su uso con el módulo automatizado de síntesis (por ejemplo, módulo de síntesis GE TRACERlab MX). Colectores individuales están conectados de una manera lineal o no lineal para formar una matriz direccional que dicta el recorrido de flujo de los reactivos utilizados en la preparación de un agente de formación de imágenes (por ejemplo, agente de imagen 1) de inyección. En algunas realizaciones, el cuerpo principal del casete contiene al menos un colector que comprende una pluralidad de posiciones múltiples (por ejemplo, Stockcocks). Por ejemplo, el cuerpo principal puede comprender al menos uno, dos, tres, cuatro o más, colectores. El casete puede comprender entre 1 a 20 posiciones múltiples, entre 1 a 15 posiciones múltiples, entre 5 y 20 posiciones múltiples, entre 5 y 15 posiciones múltiples. Cada uno de los colectores puede o no ser simétrico. En una realización, el cuerpo principal del casete contiene tres colectores de plástico cada uno equipado con cinco llaves de paso moldeadas estándar, teniendo de ese modo un total de 15 posiciones totales múltiples. Llaves de paso individuales se adaptan con accesorios Luer para acomodar disolventes, reactivos, jeringas, tubos requeridos para el gas y manejo de líquidos, etc. Las llaves de paso están adaptadas para disolventes y reactivos y pueden estar equipadas con picos de plástico sobre las que se encuentran los viales de punzón invertidos, mientras que aquellas con tubos y jeringas están equipadas con conexiones luer macho según la función. En algunas realizaciones, el casete comprende una disposición lineal de una pluralidad de colectores de llaves de paso conectado uno o más de los componentes seleccionados del grupo que consiste de una entrada de gas, el cartucho de intercambio aniónico, C-18 del cartucho, la jeringa, depósito de disolvente, recipiente de reacción, sistema de HPLC, recipiente de recogida, depósito para solución de ácido ascórbico o sal del mismo, y la salida de escape. En algunos casos, el casete comprende además tubos. En algunos casos, el casete comprende además un módulo de síntesis agente de imagen, en el que el aparato está conectado por fluido a la casete. En algunos casos, el aparato es capaz llevar a cabo el método de síntesis de un agente de imagen como se describe en el presente documento (por ejemplo, un método de síntesis de agente de imagen 1).

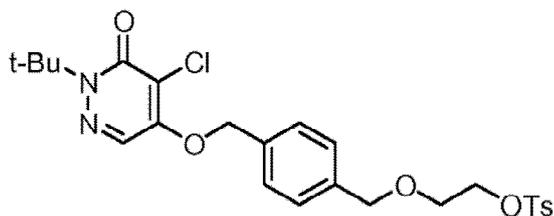
La configuración de casete requerido para la preparación de formación de imágenes 1 de inyección se representa en la Figura 8. A continuación se proporciona una descripción de los archivos adjuntos a cada una de las 15 posiciones múltiples: (2) 1) de conexión luer - entrada de gas y recuperación $[^{18}\text{O}] \text{H}_2\text{O}$; 2) de cartucho de intercambio aniónico -

QMA Light; 3) la espiga de conexión - MeCN; 4) La jeringa - vacío; 5) pico de conexión - agente de formación de precursor de imágenes 1; 6) de conexión luer - recipiente de reacción; 7) de entrada de HPLC; 8) pico de conexión - ácido ascórbico; 9) conexión luer - recipiente de recogida; 10) jeringa - EtOH; 11) conexión luer - vial del producto final; 12) espiga de conexión - SWFI; 13) espiga de conexión - ácido ascórbico; 14) de jeringa - vacío; 15) de conexión luer (2) - recipiente de reacción y de escape. Un colector (llaves de paso 1-5) está unido al colector dos (llaves de paso 6-10) utilizando dos conexiones luer macho equipadas con una longitud corta de tubo de silicona. El colector dos está conectado al colector tres (llaves de paso 11-15) usando un C-18 Sep-Pak® y los adaptadores luer apropiados. Conexiones del colector individuales, accesorios de montaje y todos los tubos de silicio están fácilmente disponibles de proveedores comerciales.

En algunos casos, la presente divulgación proporciona un casete para la preparación de un agente de formación de imágenes que comprende la fórmula:



que comprende: (i) un recipiente que contiene un precursor de agente de formación de imágenes que comprende la fórmula:



y (ii) un conducto para la adición de una fuente de ^{18}F .

Composiciones farmacéuticas

Una vez que un agente de imagen o un precursor de agente de formación de imágenes se ha preparado u obtenido, puede ser combinado con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para formar una composición farmacéutica que es adecuada para la administración a un sujeto, incluyendo un ser humano. Como se apreciará por un experto en esta técnica, los excipientes pueden elegirse, por ejemplo, sobre la base de la vía de administración como se describe a continuación, el agente que se suministra, curso de tiempo de la administración del agente, y/o la salud/condición del sujeto.

Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación y para uso de acuerdo con la presente descripción pueden incluir un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Tal como se utiliza aquí, el término "excipiente farmacéuticamente aceptable" o "vehículo farmacéuticamente aceptable" significa un relleno no tóxico, inerte sólido, semi-sólido o líquido, diluyente, material de encapsulación o auxiliar de formulación de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles tales como propilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; detergentes tales como Tween 80; agentes tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio tamponantes; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; y fosfato soluciones tampón, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como lauril sulfato sódico y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, de acuerdo con el juicio del formulador.

Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación se pueden administrar a seres humanos y/o a los

animales, parenteralmente, por vía intranasal, por vía intraperitoneal, o por medio de un spray nasal. El modo de administración variará en función del uso previsto, como es bien conocido en la técnica. Alternativamente, las formulaciones de la presente divulgación se pueden administrar parenteralmente como inyecciones (intravenosa, intramuscular o subcutánea). Estas formulaciones se pueden preparar por medios convencionales, y, si se desea, las composiciones diana se pueden mezclar con cualquier aditivo convencional.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución estéril inyectable, suspensión, o emulsión en un diluyente no tóxico parenteralmente aceptable o disolvente, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer, USP y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como medio disolvente o de suspensión. Para este propósito cualquier aceite fijo blando se puede emplear incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico se usan en la preparación de inyectables.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su utilizar.

Kits ejemplares

En algunos casos, los sistemas, métodos, kits, y casetes de kits para la preparación de un agente de imagen (por ejemplo, agente de imagen 1) están previstos para la detección, formación de imágenes, y/o el seguimiento de la perfusión miocárdica. En algunos casos, los kits para la administración de un agente de formación de imágenes (por ejemplo, se proporcionan, agente de imagen 1). Kits de la descripción pueden incluir, por ejemplo, que comprende un recipiente de un agente de imagen, o un precursor de agente de formación de imágenes, y las instrucciones para su uso. Los kits pueden incluir una formulación no pirogénica, estéril, que comprende una cantidad predeterminada de un agente de imagen (por ejemplo, agente de imagen 1), y opcionalmente otros componentes. En algunos aspectos de la divulgación, un kit puede incluir una o más jeringas que contienen un agente de imagen (por ejemplo, agente de imagen 1), que se prepara para la administración a un sujeto. Un recipiente que se puede usar en conjunción con un agente de imagen (por ejemplo, agente de imagen 1) (por ejemplo, para administrarlo y/o administrar un agente de formación de imágenes (por ejemplo, agente de imagen 1) a un sujeto) puede ser una jeringa, botella, vial, tubos, etc. jeringas ejemplares que pueden incluirse en un kit de la descripción son jeringas que carecen de una punta de émbolo adsorbente, tal como un NORMA-Ject de 3 o 5 ml (Henke Sass Wolf, Dudley, MA), u otra jeringa equivalente que carece de una punta de émbolo adsorbente. Un agente de formación de imágenes (por ejemplo, agente de imagen 1) se puede proporcionar en un kit y preparaciones adicionales antes de uso puede incluir opcionalmente diluyendo el agente de imagen a una concentración utilizable. Las instrucciones de un kit de la invención pueden referirse a métodos para los métodos de dilución del agente de formación de imágenes, los métodos de administración del agente de formación de imágenes a un sujeto para el diagnóstico por imagen, u otras instrucciones de uso.

En algunos casos, un kit puede también incluir uno o más viales que contienen un diluyente para preparar una composición de agente de formación de imágenes (por ejemplo, agente de imagen 1) para la administración a un sujeto (por ejemplo, humano). Un vial de diluyente puede contener un diluyente tal como solución salina fisiológica, agua, solución tamponada, etc. para diluir un agente de imagen (por ejemplo, agente de imagen 1). Por ejemplo, el agente de formación de imágenes (por ejemplo, agente de imagen 1) se puede envasar en un kit en una formulación lista para inyectar, o puede requerir parte de la reconstitución o dilución mediante la cual se prepara una composición/formulación final para inyección o infusión.

Las instrucciones de un kit de la descripción también pueden incluir instrucciones para administrar el agente de formación de imágenes (por ejemplo, agente de formación de imágenes 1) a un sujeto y puede incluir información sobre la dosificación, el tiempo, la inducción de estrés, etc. Por ejemplo, un kit puede incluir un agente de formación de imágenes descrito en este documento, junto con instrucciones que describen la aplicación prevista y la correcta administración del agente. Como se usa en este documento, "instrucciones" pueden definir un componente de instrucción y/o promoción, y normalmente implican instrucciones escritas en o asociadas con el empaquetado de la descripción. Las instrucciones también pueden incluir las instrucciones orales o electrónicas proporcionadas en cualquier forma tal que un usuario reconocerá claramente que las instrucciones son para asociarse con el kit, por ejemplo, audiovisual (por ejemplo, cinta de vídeo, DVD, etc.), Internet, y/o comunicaciones basadas en web, etc. las instrucciones escritas pueden estar en una forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos o biológicos, cuyas instrucciones también reflejan la aprobación por la agencia de la fabricación, uso o venta para la administración humana. En algunos casos, las instrucciones pueden incluir instrucciones para mezclar una cantidad particular del diluyente con una cantidad particular de una solución concentrada del agente de formación de imágenes o una preparación sólida del agente de formación de imágenes, por lo que una formulación final para inyección o infusión se prepara por ejemplo, de manera que la solución resultante está en una concentración adecuada para la administración a un sujeto (por ejemplo, a una concentración

como se describe en este documento). Un kit puede incluir un régimen de tratamiento conjunto del compuesto de la invención (por ejemplo, una dosis de reposo y una dosis de estrés).

El kit puede contener uno cualquiera o más de los componentes descritos en el presente documento en uno o más recipientes. Como ejemplo, en un caso, el kit puede incluir instrucciones para la mezcla de uno o más componentes del kit y/o aislar y mezclar una muestra y la aplicación a un sujeto. El kit puede incluir un recipiente que aloja un agente descrito en el presente documento. El agente puede ser en forma de un líquido, gel o sólido (polvo). El agente se puede preparar de forma estéril, empaquetado en jeringa y enviado de modo refrigerado. Alternativamente, puede estar alojado en un vial u otro recipiente para el almacenamiento. Un segundo recipiente puede tener otros agentes preparados de forma estéril. Alternativamente, el kit puede incluir un agente premezclado activo y enviado en una jeringa, vial, tubo, u otro recipiente. El kit puede tener uno o más o todos los componentes necesarios para administrar los agentes a un paciente, tal como una jeringa, dispositivos de aplicación tópica, o un tubo de aguja iv y la bolsa.

También se comprenderá que los recipientes que contienen los componentes de un kit de la descripción, si el recipiente es una botella, un vial (por ejemplo, con un septo), una ampolla, una bolsa de infusión, o similar, puede incluir marcas adicionales, tales como marcas convencionales que cambian de color cuando la preparación se ha tratado en autoclave o esterilizado de otro modo. Un kit de la descripción puede incluir además otros componentes, tales como jeringas, etiquetas, viales, tubos, catéteres, agujas, puertos, y similares. En algún aspecto de la divulgación, un kit puede incluir una sola jeringa que contiene el agente de formación de imágenes (por ejemplo, agente de imagen 1) suficiente para la administración y, en algunos aspectos de la divulgación un kit puede incluir dos jeringas separadas, una que comprende agente de imagen 1 que se administra a un sujeto para obtener imágenes de descanso, y una segunda jeringa que comprende agente de imagen 1 para la administración a un sujeto para obtener imágenes de estrés.

Los tampones útiles en la preparación de agentes de imagen y kits incluyen, por ejemplo, fosfato, citrato, sulfosalicilato, y tampones de acetato. Una lista más completa se puede encontrar en la Farmacopea de Estados Unidos. Los adyuvantes de liofilización útiles en la preparación de agentes de formación de imágenes y kits incluyen, por ejemplo, manitol, lactosa, sorbitol, dextrano, polímero FICOLL®, y polivinilpirrolidina (PVP). Ayudas de estabilización útiles en la preparación de agentes de formación de imágenes y kits incluyen, por ejemplo, ácido ascórbico, cisteína, monoioglicerol, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, ácido gentísico, e inositol. Los adyuvantes de solubilización útiles en la preparación de agentes de formación de imágenes y kits incluyen, por ejemplo, etanol, glicerina, polietilenglicol, propilenglicol, monooleato de polioxietilensorbitán, monooleato de sorbitán, polisorbatos, poli(oxietileno)-poli(oxipropileno)-poli(oxietileno) copolímeros de bloque ("Pluronic") y lecitina. En ciertas realizaciones, las ayudas solubilizantes son polietilenglicol, ciclodextrinas, y Pluronic. Bacteriostáticos útiles en la preparación de agentes de formación de imágenes y kits incluyen, por ejemplo, alcohol bencílico, cloruro de benzalconio, clorobutanol y metilo, propilo o butilo parabeno.

Definiciones

Por conveniencia, ciertos términos empleados en la especificación, ejemplos y reivindicaciones adjuntas se enumeran aquí.

Las definiciones de grupos funcionales y términos químicos específicos se describen con más detalle a continuación. Por propósitos de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75a Ed., cubierta interior, y grupos funcionales específicos se definen generalmente como se describe en la misma. Adicionalmente, los principios generales de la química orgánica, así como mitades funcionales específicas y reactividad, se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999.

Ciertos compuestos de la presente divulgación pueden existir, en particular, formas geométricas o estereoisoméricas. La presente invención contempla todos estos compuestos, incluyendo cis- y trans isómeros, R - y S enantiómeros, diastereómeros, (D)-isómeros, (L)-isómeros, las mezclas racémicas de los mismos, y otras mezclas de los mismos, como se que cae dentro del alcance de la invención. Átomos de carbono asimétricos adicionales pueden estar presentes en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Todos estos isómeros, así como mezclas de los mismos, están destinados a estar incluidos en esta invención.

Las mezclas isoméricas que contienen cualquiera de una variedad de proporciones de isómeros se pueden utilizar de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, cuando se combinan sólo dos isómeros, mezclas que contienen 50:50, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10, 95: 5, 96: 4, 97: 3, 98: 2, 99: 1, o 100: 0 proporciones de isómeros están contemplados por la presente invención. Personas de experiencia ordinaria en la técnica apreciarán fácilmente que las proporciones análogas se contemplan para mezclas de isómeros más complejos.

Si, por ejemplo, se desea un enantiómero particular de un compuesto de la presente descripción, se puede preparar mediante síntesis asimétrica, o por derivación con un auxiliar quiral, donde se separa la mezcla diastereómera resultante y el grupo auxiliar se escinde para proporcionar los enantiómeros puros deseados. Alternativamente,

cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, tal como amino, o un grupo funcional ácido, tal como carboxilo, las sales diastereoméricas se forman con un ácido o base ópticamente activa apropiada, seguido por la resolución de los diastereómeros así formados por cristalización fraccionada o cromatografía de medios bien conocidos en la técnica, y posterior recuperación de los enantiómeros puros.

Tal como se utiliza aquí, el término "alquilo" se le da su significado ordinario en la técnica y se refiere al radical de grupos alifáticos saturados, incluyendo grupos alquilo de cadena lineal, grupos alquilo de cadena ramificada, grupos cicloalquilo (alíciclicos), grupos de alquilo cicloalquilo sustituido, y grupos alquilo cicloalquilo sustituidos. En algunos casos, el grupo alquilo puede ser un grupo alquilo inferior, es decir, un grupo alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, o decilo, etc.). En algunas realizaciones, una cadena de alquilo lineal o de cadena ramificada pueden tener 30 o menos átomos de carbono en su cadena principal, y, en algunos casos, 20 o menos. En algunas realizaciones, una cadena de alquilo lineal o de cadena ramificada pueden tener 12 o menos átomos de carbono en su esqueleto (por ejemplo, C₁-C₁₂ para cadena lineal, C₃-C₁₂ para cadena ramificada), 6 o menos, o 4 o menos. Del mismo modo, los cicloalquilos pueden tener de 3-10 átomos de carbono en su estructura de anillo, o 5, 6 o 7 carbonos en la estructura de anillo. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, *t*-butilo, ciclobutilo, hexilo, ciclohexilo, y similares.

A los términos "alqueno" y "alquino" se les da su significado ordinario en la técnica y se refieren a grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un doble o triple enlace respectivamente.

En ciertas realizaciones, los grupos alquilo, alqueno y alquino empleados en la invención contienen 1-20 átomos de carbono alifáticos. En ciertas otras realizaciones, los grupos alquilo, alqueno, y alquino empleados en la invención contienen 1-10 átomos de carbono alifáticos. En aún otras realizaciones, los grupos alquilo, alqueno, y alquino empleados en la invención contienen 1-8 átomos de carbono alifáticos. En todavía otras realizaciones, los grupos alquilo, alqueno, y alquino empleados en la invención contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos. En aún otras realizaciones, los grupos alquilo, alqueno, y alquino empleados en la invención contienen 1-4 átomos de carbono. Por lo tanto grupos alifáticos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, alilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, *sec*-pentilo, isopentilo, *t*-pentilo, *n*-hexilo, *sec*-hexilo, restos y similares, que a su vez, puede llevar uno o más sustituyentes. Los grupos alqueno incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, 1-metilo-2-buten-1-ilo, y similares. Los grupos alquino representativos incluyen, pero no se limitan a, etinilo, 2-propinilo (propargilo), 1-propinilo y similares.

El término "cicloalquilo", como se usa aquí, se refiere específicamente a grupos que tienen de tres a diez, preferiblemente de tres a siete átomos de carbono. Cicloalquilos adecuados incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares, que, como en el caso de otros restos alifáticos, heteroalifáticos, o heterocíclicos, opcionalmente puede estar sustituidos con sustituyentes que incluyen, pero no están limitados a alifático; heteroalifático; arilo; heteroarilo; arilalquilo; heteroarilalquilo; alcoxi; ariloxi; heteroalcoxi; heteroariloxi; alquiltio; ariltio; heteroalquiltio; heteroariltio; -F; -Cl; Br; -YO; -OH; -NO₂; -CN; -CF₃; -CH₂CF₃; -CHCl₂; -CH₂OH; -CH₂CH₂OH; -CH₂NH₂; -CH₂SO₂ CH₃; -C(O)R_x; -CO₂(R_x); -CON(R_x)₂; -OC(O)R_x; -OCO₂R_x; -OCON(R_x)₂; -N(R_x)₂; -S(O)₂R_x; -NR_x(CO)R_x, en donde cada aparición de R_x incluye independientemente, pero no se limita a, alifático, heteroalifático, arilo, heteroarilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo, en donde cualquiera de los sustituyentes alifáticos, heteroalifáticos, de arilalquilo, o sustituyentes heteroarilalquilo descritos arriba y en el presente documento pueden estar sustituidos o no sustituidos, ramificados o no ramificados, cíclicos o acíclicos, y en donde cualquiera de los sustituyentes arilo o heteroarilo descritos arriba y en el presente documento pueden estar sustituidos o no sustituidos. Ejemplos adicionales de sustituyentes generalmente aplicables se ilustran por las modalidades específicas mostradas en los ejemplos que se describen en este documento.

Al término "heteroalquilo" se le da su significado ordinario en la técnica y se refiere a un grupo alquilo como se describe en el presente documento en el que uno o más átomos de carbono están reemplazados por un heteroátomo. Los heteroátomos adecuados incluyen oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, y similares. Ejemplos de grupos heteroalquilo incluyen, pero no se limitan a, alcoxi, amino, tioéster, poli(etilenglicol), amino sustituido con alquilo, tetrahidrofurano, piperidino, morfolino, etc.

A los términos "heteroalqueno" y "heteroalquino" se les da su significado ordinario en la técnica y se refieren a grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los heteroalquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un doble o triple enlace respectivamente.

Algunos ejemplos de sustituyentes de la serie alifática descrita anteriormente (y otros) restos de compuestos de la descripción incluyen, pero no se limitan a alifático; heteroalifático; arilo; heteroarilo; alquilarilo; heteroarilo; alcoxi; ariloxi; heteroalcoxi; heteroariloxi; alquiltio; ariltio; heteroalquiltio; heteroariltio; F; Cl; Br; YO; -OH; -NO₂; -CN; -CF₃; -CHF₂; -CH₂F; -CH₂CF₃; -CHCl₂; -CH₂OH; -CH₂CH₂OH; -CH₂NH₂; -CH₂SO₂ CH₃; -C(O)R_x; -CO₂(R_x); CON(R_x)₂; -OC(O)R_x; -OCO₂R_x; -OCON(R_x)₂; -N(R_x)₂; -S(O)₂R_x; -NR_x(CO)R_x donde cada aparición de R_x incluye independientemente, pero no se limita a, alifático, alíciclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquiheteroarilo, en donde cualquiera de los sustituyentes alifáticos, heteroalifáticos, de alquilarilo, o sustituyentes

alquilheteroarilo descritos anteriormente y en el presente documento pueden estar sustituidos o no sustituidos, ramificados o no ramificados, cíclicos o acíclicos, y en donde cualquiera de los sustituyentes arilo o heteroarilo descritos arriba y en el presente documento pueden estar sustituidos o no sustituidos. Ejemplos adicionales de sustituyentes generalmente aplicables se ilustran por las modalidades específicas mostradas en los ejemplos que se describen en este documento.

Al término "arilo" se le da su significado ordinario en la técnica y se refiere a grupos aromáticos carbocíclicos, opcionalmente sustituido, que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo), múltiples anillos (por ejemplo, bifenilo), o múltiples anillos condensados en los que al menos uno es aromático (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, naftilo, antrilo, o fenantrilo). Es decir, al menos un anillo puede tener un sistema de electrones pi conjugado, mientras que otros, los anillos adyacentes pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos y/o heterociclicos. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido, tal como se describe en el presente documento. Los sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los sustituyentes mencionados anteriormente, es decir, los sustituyentes citados para mitades alifáticas, o para otras mitades como se describe aquí, lo que resulta en la formación de un compuesto estable. En algunos casos, un grupo arilo son restos estables insaturados mono- o policíclicos que tienen preferiblemente 3-14 átomos de carbono, cada uno de los cuales pueden estar sustituidos o no sustituidos. "Grupos arilo carbocíclico" se refieren a grupos arilo en donde los átomos del anillo en el anillo aromático son átomos de carbono. Grupos arilo carbocíclico incluyen grupos arilo monocíclicos carbocíclicos y policíclicos o compuestos fusionados (por ejemplo, dos o más átomos de anillo adyacentes son comunes a dos anillos adyacentes), tales como grupos naftilo.

A los términos "heteroarilo" se les da su significado ordinario en la técnica y se refiere a grupos arilo que comprenden al menos un heteroátomo como un átomo del anillo. Un "heteroarilo" es un heterocíclico estable o restos insaturados poliheterocíclicos que tienen preferiblemente 3-14 átomos de carbono, cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido. Los sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los sustituyentes mencionados anteriormente, es decir, los sustituyentes citados para mitades alifáticas, o para otras mitades como se describe aquí, lo que resulta en la formación de un compuesto estable. En algunos casos, un heteroarilo es un cíclico radical que tiene de cinco a diez átomos de anillo de los cuales se selecciona un átomo del anillo de S, O y N aromático; cero, uno o dos átomos del anillo son heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre S, O y N; y los átomos del anillo restantes son carbono, estando unido el radical al resto de la molécula mediante cualquiera de los átomos en el anillo, tales como, por ejemplo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, y similares.

También se apreciará que restos arilo y heteroarilo, como se define en el presente documento pueden estar unidos a través de un resto alquilo o heteroalquilo y por lo tanto también incluye - arilo (alquilo), - (heteroalquilo) arilo, - heteroarilo (heteroalquilo), y - (heteroalquilo) restos heteroarilo. Por lo tanto, como se usa en el presente documento, las frases "restos arilo o heteroarilo" y "arilo, heteroarilo, - (alquilo) arilo, - (heteroalquilo) arilo, - (heteroalquilo) heteroarilo, y - heteroarilo (heteroalquilo)" son intercambiables. Los sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los sustituyentes mencionados anteriormente, es decir, los sustituyentes citados para mitades alifáticas, o para otras mitades como se describe aquí, lo que resulta en la formación de un compuesto estable.

Se apreciará que los grupos arilo y heteroarilo (incluyendo grupos arilo bicíclicos) pueden estar no sustituidos o sustituidos, en donde la sustitución incluye la sustitución de uno o más de los átomos de hidrógeno del mismo independientemente con uno cualquiera o más de los siguientes restos que incluyen, pero no limitado a: alifático; alicíclico; heteroalifático; heterocíclico; aromático; heteroaromático; arilo; heteroarilo; alquilarilo; heteroalquilarilo; heteroarilo; heteroalquilheteroarilo; alcoxi; ariloxi; heteroalcoxi; heteroariloxi; alquiltio; ariltio; heteroalquiltio; heteroariltio; F; Cl; Br; YO; -OH; -NO₂; -CN; -CF₃; -CH₂F; -CHF₂; -CH₂CF₃; -CHCl₂; -CH₂OH; -CH₂CH₂OH; -CH₂NH₂; -CH₂SO₂CH₃; -C(O)R_x; -CO₂(R_x); -CON(R_x)₂; -OC(O)R_x; -OCO₂R_x; -OCON(R_x)₂; -N(R_x)₂; -S(O)R_x; -S(O)₂R_x; -NR_x(CO)R_x donde cada aparición de R_x independientemente incluye, pero no se limita a, alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, aromático, heteroaromático, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, heteroalquilarilo o heteroalquilheteroarilo, donde cualquiera de los alifáticos, alicíclicos, heteroalifáticos, heterocíclicos, de alquilarilo, o sustituyentes de alquilheteroarilo descritos anteriormente y en el presente documento pueden estar sustituidos o no sustituidos, ramificados o no ramificados, saturados o insaturados, y donde cualquiera de los sustituyentes aromáticos, heteroaromáticos, de arilo, heteroarilo, -(alquilo)arilo o -(alquilo)heteroarilo descritos anteriormente y en el presente documento pueden estar sustituidos o no sustituidos. Además, se apreciará, que dos grupos adyacentes tomados juntos pueden representar un resto alicíclico o heterocíclico sustituido o no sustituido de 4, 5, 6, o 7 miembros. Ejemplos adicionales de sustituyentes generalmente aplicables se ilustran por las realizaciones específicas descritas en el presente documento.

Al término "heterociclo" se le da su significado normal en la técnica y se refiere a grupos cíclicos que contienen al menos un heteroátomo como un átomo de anillo, en algunos casos, de 1 a 3 heteroátomos como átomos de anillo, siendo el resto de átomos de anillo átomos de carbono. Los heteroátomos adecuados incluyen oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, y similares. En algunos casos, el heterociclo puede ser estructuras de anillo de 3 a 10 miembros o anillos de 3 a 7 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen de uno a cuatro heteroátomos.

El término "heterociclo" puede incluir grupos de heteroarilo, grupos de heterociclos saturados (por ejemplo, cicloheteroalquilo), o combinaciones de los mismos. El heterociclo puede ser una molécula saturada, o puede comprender uno o más dobles enlaces. En algunos casos, el heterociclo es un heterociclo de nitrógeno, en el que al menos un anillo contiene al menos un átomo de nitrógeno del anillo. Los heterociclos pueden estar fusionados a otros anillos para formar un heterociclo policíclico. El heterociclo también puede estar fusionado a un grupo espirocíclico. En algunos casos, el heterociclo puede estar unido a un compuesto a través de un nitrógeno o un átomo de carbono en el anillo.

Los heterociclos incluyen, por ejemplo, tiofeno, benzotiofeno, tiantreno, furano, tetrahidrofurano, pirano, isobenzofurano, cromeno, xanteno, fenoxatiin, pirrol, dihidropirrol, pirrolidina, imidazol, pirazol, pirazina, isotiazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, triazol, tetrazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, fenantridina, acridina, pirimidina, fenantrolina, fenazina, fenarsazina, fenotiazina, furazan, fenoxazina, pirrolidina, oxolano, tiolano, oxazol, oxazina, piperidina, homopiperidina (hexamnetileneimina), piperazina (por ejemplo, piperazina N-metilo), morfolina, lactonas, lactamas tales como azetidionas y pirrolidinonas, sultamas, sultonas, otros alcoholes saturados y/o derivados insaturados de los mismos, y similares. El anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido en una o más posiciones con tales sustituyentes como se describe en el presente documento. En algunos casos, el heterociclo puede estar unido a un compuesto mediante un átomo de anillo de heteroátomo (por ejemplo, nitrógeno). En algunos casos, el heterociclo puede estar unido a un compuesto mediante un átomo de anillo de carbono. En algunos casos, el heterociclo es piridina, imidazol, pirazina, pirimidina, piridazina, acridina, acridina-9-amina, biperidina, naftiridina, quinolina, benzoquinolina, benzoisoquinolina, fenantridina-1,9-diamina, o similares.

Los términos "halo" y "halógeno" como se usa en este documento se refieren a un átomo seleccionado entre flúor, cloro, bromo, y yodo.

El término "haloalquilo" indica un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que tiene uno, dos, o tres átomos de halógeno unidos a ellos y se ejemplifica mediante grupos tales como clorometilo, bromoetilo, trifluorometilo, y similares.

El término "amino", como se usa aquí, se refiere a una amina primaria (-NH₂), secundaria (-NHR_x), terciaria (-NR_xR_y), o cuaternaria (-N⁺R_xR_yR_z), en el que R_x, R_y y R_z son independientemente un resto alicíclico, heterocíclico, arilo, o alifático heteroalifático, heteroarilo, como se define aquí. Ejemplos de grupos amino incluyen, pero no se limitan a, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, dietilaminocarbonilo, metiletilamino, iso-propilamino, piperidino, trimetilamino, y propilamino.

Al término "alquino" se le da su significado normal en la técnica y se refiere a grupos de hidrocarburo insaturado ramificado o no ramificado que contiene al menos un enlace triple. Los ejemplos no limitantes de alquinos incluyen acetileno, propino, 1-butino, 2-butino, y similares. El grupo alquino puede estar sustituido y/o tienen uno o más átomos de hidrógeno reemplazados con un grupo funcional, tal como un grupo hidroxilo, halógeno, alcoxi, y/o arilo.

El término "alcoxi" (o "alquiloxi"), o "tioalquilo", como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo, como se define anteriormente, unido al resto molecular parental a través de un átomo de oxígeno o a través de un átomo de azufre. En ciertas realizaciones, el grupo alquilo contiene 1-20 átomos de carbono alifáticos. En ciertas otras realizaciones, el grupo alquilo contiene 1-10 átomos de carbono alifáticos. En aún otras realizaciones, los grupos alquilo, alquenilo, y alquinilo empleados en la invención contienen 1-8 átomos de carbono alifáticos. En todavía otras realizaciones, el grupo alquilo contiene 1-6 átomos de carbono alifáticos. En aún otras realizaciones, el grupo alquilo contiene 1-4 átomos de carbono alifáticos. Los ejemplos de alcoxi, incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, *t*-butoxi, neopentoxi y n-hexoxi. Ejemplos de tioalquilo incluyen, pero no se limitan a, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, n-butiltio, y similares.

El término "ariloxi" se refiere al grupo, -O-arilo. El término "aciloxi" se refiere al grupo, -O-acilo.

El término "alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con al menos un grupo alcoxi (por ejemplo, uno, dos, tres, o más, grupos alcoxi). Por ejemplo, un grupo alcoxialquilo puede ser -(C₁₋₆alquilo)-O-(C₁₋₆alquilo), opcionalmente sustituido. En algunos casos, el grupo alcoxialquilo puede estar opcionalmente sustituido con otro grupo alcoxialquilo (por ejemplo, -(C₁₋₆alquilo)-O-(C₁₋₆alquilo)-O-(C₁₋₆alquilo), opcionalmente sustituido.

Se apreciará que los grupos y/o compuestos anteriores, como se describe en el presente documento, pueden estar opcionalmente sustituidos con cualquier número de sustituyentes o fracciones funcionales. Es decir, cualquiera de los grupos anteriores pueden estar opcionalmente sustituidos. Tal como se utiliza aquí, el término "sustituido" se contempla para incluir todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos, "admisibles" estar en el contexto de las reglas químicas de valencia conocidas por personas de experiencia ordinaria en la técnica. En general, el término "sustituido" si está precedido por el término 'opcionalmente' o no, y sustituyentes contenidos en fórmulas de esta invención, se refieren a la sustitución de radicales hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. Cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más

de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición. Se entenderá que "sustituido" incluye también que los resultados de sustitución en un compuesto estable, por ejemplo, que no espontáneamente sufren una transformación tal como mediante reorganización, ciclación, eliminación, etc. En algunos casos, "sustituido" puede generalmente referirse a sustitución de un hidrógeno con un sustituyente como se describe en el presente documento. Sin embargo, "sustituido", como se usa en la presente memoria, no abarca la sustitución y/o alteración de un grupo clave funcional por el cual se identifica una molécula, por ejemplo, de tal manera que el grupo funcional "sustituido" se convierte, a través de sustitución, en un grupo funcional diferente. Por ejemplo, un "grupo fenilo sustituido" debe todavía comprender el resto fenilo y no puede ser modificado por sustitución, en esta definición, para convertirse, por ejemplo, un anillo de piridina. En un aspecto amplio, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, por ejemplo, los descritos en el presente documento. Los sustituyentes permisibles pueden ser uno o más y el mismo o diferentes para compuestos orgánicos apropiados. Para los propósitos de esta invención, los heteroátomos tales como nitrógeno pueden tener sustituyentes hidrógenos y/o cualesquiera sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos descritos en este documento que satisfagan las valencias de los heteroátomos. Además, esta invención no pretende estar limitada de ninguna manera por los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. Las combinaciones de sustituyentes y variables previstas por esta invención son preferiblemente aquellas que resultan en la formación de compuestos estables útiles para la formación de un agente de formación de imágenes o un precursor de agente de formación de imágenes. El término "estable", como se usa aquí, se refiere preferentemente a compuestos que poseen estabilidad suficiente para permitir la fabricación y que mantienen la integridad del compuesto durante un período de tiempo suficiente para ser detectado y preferiblemente durante un periodo de tiempo suficiente para ser útil para los fines detallados en la presente memoria.

Los ejemplos de sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, heterocíclico, aromático o restos heteroaromáticos, -CF₃, -CN, arilo, ariloxi, perhaloalcoxi, aralcoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroaralcoxi, azido, amino, haluro, alquiltio, oxo, acilalquilo, ésteres carboxi, carboxamido, aciloxi, aminoalquilo, alquilaminoarilo, alquilarilo, alquilaminoalquilo, alcoxiarilo, arilamino, aralquilamino, alquilsulfonilo, -carboxamidoalquilarilo, -carboxamidoarilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alquilaminoalquilcarboxi-, aminocarboxamidoalquilo-, ciano, alcoxialquilo, perhaloalquilo, arilalquiloalquilo, y similares.

Tal como se utiliza aquí, el término "determinar" generalmente se refiere al análisis de una especie o de la señal, por ejemplo, cuantitativa o cualitativamente, y/o la detección de la presencia o ausencia de las especies o señales. "Determinación" puede referirse también al análisis de una interacción entre dos o más especies o señales, por ejemplo, cuantitativa o cualitativamente, y/o mediante la detección de la presencia o ausencia de la interacción.

Tal como se utiliza aquí, el término "adquisición" de una imagen significa la obtención de una imagen.

El término "diagnóstico por imagen," como se usa en el presente documento, se refiere a un procedimiento utilizado para detectar un agente de imagen.

Un "kit de diagnóstico" o "kit" comprende una colección de componentes, denominada formulación, en uno o más viales, que se utilizan en un entorno clínico o farmacia para sintetizar los radiofármacos de diagnóstico. Por ejemplo, el kit puede ser utilizado por el usuario final practicante en un entorno clínico o farmacia para sintetizar y/o utilizar radiofarmacéutica de diagnóstico. En algunos casos, el kit puede proporcionar todos los componentes requeridos para sintetizar y/o utilizar la farmacéutica de diagnóstico excepto los que están comúnmente disponibles para el usuario final practicante, tal como agua o solución salina para inyección, una solución del radionúclido, equipo para el kit de procesamiento durante la síntesis y la manipulación del producto radiofarmacéutico, si se requiere, equipo necesario para administrar el radiofármaco al sujeto tales como jeringas, blindaje, equipo de formación de imágenes, y similares. En algunas realizaciones, los agentes de formación de imágenes se pueden proporcionar al usuario final en su forma final en una formulación contenida típicamente en un vial o jeringa, ya sea como un sólido liofilizado o una solución acuosa.

Como se usa en el presente documento, una "porción de un sujeto" se refiere a una región particular de un sujeto, la ubicación del sujeto. Por ejemplo, una porción de un sujeto puede ser el cerebro, el corazón, sistema vascular, los vasos cardíacos, de un sujeto.

Como se usa en el presente documento una "sesión" de las pruebas puede ser un único protocolo de pruebas que se somete a un sujeto. En algunos casos, una sesión puede incluir imágenes de resto de protocolo/estrés; protocolo de imagen de estrés/reposo; protocolo de formación de imágenes de solo descanso; o un protocolo de formación de imágenes de tensión solamente. Una sesión de prueba se puede realizar en menos de 24 horas o menos de 48 horas.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un mamífero o animal humano o no humano.

Mamíferos no humanos incluyen animales de ganado, animales de compañía, animales de laboratorio, y primates no humanos. Sujetos no humanos también incluyen específicamente, sin limitación, caballos, vacas, cerdos, cabras, perros, gatos, ratones, ratas, cobayas, hámsteres, jerbos, visones y conejos. En algunos casos de la descripción, un sujeto se denomina "paciente". En algunos casos, un paciente o sujeto pueden estar bajo el cuidado de un médico u otro profesional de la salud, incluyendo, pero no limitado a, alguien que ha consultado con, recibido asesoramiento de o recibido una prescripción u otra recomendación de un médico o de otro trabajador de la salud.

Cualquiera de los compuestos descritos en este documento pueden estar en una variedad de formas, tales como, pero no limitado a, sales, solvatos, hidratos, tautómeros, e isómeros.

En ciertas realizaciones, el agente de formación de imágenes es una sal farmacéuticamente aceptable del agente de formación de imágenes. El término "sal farmacéuticamente aceptable" tal como se utiliza aquí, se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuadas para uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y que corresponden a una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, Berge et al., describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta descripción incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicas y orgánicas adecuadas. Ejemplos de farmacéuticamente aceptables, sales de adición de ácido no tóxicas son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros métodos utilizados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilo sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y sales $N^+(C_{1-4}alquilo)_4$. Sales de metales alcalinos o alcalinotéreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Además sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando apropiadas, amonio no tóxico, amonio cuaternario, y cationes de amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

En ciertas realizaciones, el compuesto está en la forma de un hidrato o solvato. El término "hidrato", como se usa aquí, se refiere a un compuesto asociado no covalentemente con una o más moléculas de agua. Asimismo, el término "solvato" se refiere a un compuesto asociado no covalentemente con uno o más moléculas de un disolvente orgánico.

En ciertas realizaciones, el compuesto descrito en el presente documento pueden existir en diversas formas tautoméricas. El término "tautómero" como se usa en este documento incluye dos o más compuestos interconvertibles resultantes de al menos una migración formal de un átomo de hidrógeno y al menos un cambio en valencia (por ejemplo, un enlace sencillo a un doble enlace, un triple enlace a un enlace sencillo, o viceversa). La proporción exacta de los tautómeros depende de varios factores, incluyendo la temperatura, disolvente y pH. Tautomerizaciones (es decir, la reacción de proporcionar un par tautomérico) puede catalizarse por ácido o base. Tautomerizaciones ejemplares incluyen ceto-a-enol; amida-a-imida; lactama-a-lactima; enamina-a-imina; y enamina-a-(a diferentes) tautomerizaciones de enamina.

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento pueden existir en diversas formas isoméricas. El término "isómero" como se usa en este documento incluye cualquier y todos los isómeros geométricos y estereoisómeros (por ejemplo, enantiómeros, diastereómeros, etc.). Por ejemplo, "isómero" incluyen cis- y trans isómeros, isómeros E y Z, enantiómeros R y S, diastereómeros, isómeros (D), (L) isómeros, mezclas racémicas de los mismos, y otras mezclas de los mismos, que caen dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, un isómero/enantiómero puede, en algunas realizaciones, proporcionarse sustancialmente libre del enantiómero correspondiente, y también puede denominarse como "ópticamente enriquecido." "Ópticamente enriquecido," tal como se usa en el presente documento, significa que está hecho el compuesto de una proporción significativamente mayor de un enantiómero. En ciertas realizaciones, el compuesto de la presente divulgación se compone de al menos aproximadamente 90% en peso de un enantiómero preferido. En otras realizaciones, el compuesto se compone de al menos aproximadamente 95%, 98%, o 99% en peso de un enantiómero preferido. Los enantiómeros preferidos pueden aislarse a partir de mezclas racémicas por cualquier método conocido por los expertos en la técnica, incluyendo cromatografía quiral líquida de alta presión (HPLC) y la formación y cristalización de sales quirales o preparadas por síntesis asimétricas. Véase, por ejemplo, Jacques, et al, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, SH, et al, *Tetrahedron* 33: 2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, Nueva York, 1962); Wilen, SH *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (EL Eliel, Ed., Univ. Of Notre Dame Press, Notre Dame, en 1972).

Estos y otros aspectos de la presente invención se apreciarán adicionalmente tras la consideración de los siguientes ejemplos, que están destinados para ilustrar ciertas realizaciones particulares de la invención pero no están destinados a limitar su alcance, como se define por las reivindicaciones. También se describen los siguientes ejemplos comparativos.

5

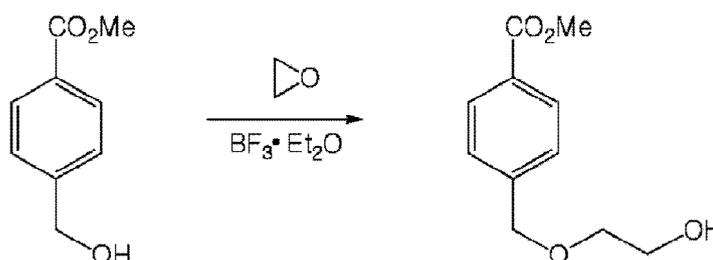
Ejemplos

Ejemplo 1

10 Síntesis de 4-(2-hidroxi-etoximetil)éster de metilo de ácido benzoico

15

20



25

30

35

A un matraz de fondo redondo de dos bocas, que estaba equipado con un condensador Dewar, una solución de éster 4-metílico del ácido hidroximetilbenzoico (2,50 g, 0,015 mol) en diclorometano anhidro (30 ml) se enfrió a -10°C en un baño de sal/hielo. Se añadió óxido de etileno (1,10 ml) gota a gota a la solución en agitación enfriada seguido de la adición de eterato de trifluoruro de boro (0,51 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos y después se calentó a temperatura ambiente durante 30 minutos para hervir cualquier exceso de óxido de etileno a partir de la mezcla de reacción. Después se diluyó la mezcla de reacción con salmuera. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 veces). Todas las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite. El material bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice (4: 1 de pentano: acetato de etilo) para proporcionar el producto deseado (537 mg, 2,56 mmol) con un rendimiento del 17%. ^1H (CDCl_3 , 36, 600 MHz): δ (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,41 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 4,62 (3H, s), 3,92 (2H, s), 3,78 (m, 2H), 3,63 (2H, m); ^{13}C (CDCl_3 , 167,1, 143,5, 130,0, 129,8, 127,5, 72,9, 72,0, 150 MHz): δ 62,1, 52,3.

Ejemplo 2

40

Síntesis de 4-[2-(*t*-Butildimetilsilaniloxi)etoximetil]éster metílico del ácido benzoico

45

50



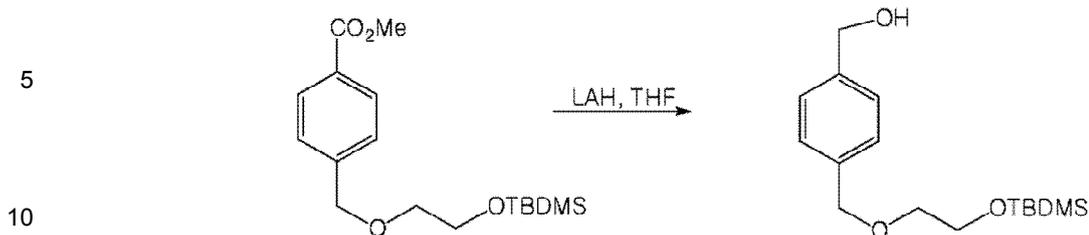
55

60

Imidazol se añadió a una solución del producto del Ejemplo 1 (544,5 mg, 2,59 mmol) en DMF anhidro (26 ml) (264 mg, 3,89 mmol) y TBDMSC-1 (586 mg, 3,89 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se inactivó con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). Todas las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron. El material bruto se purificó usando cromatografía de gel de sílice (4: 1 de pentano: acetato de etilo) para proporcionar el producto deseado (677,5 mg, 2,19 mmol) con un rendimiento del 84%. ^1H (CDCl_3 , 8,01, 600 MHz): δ (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,42 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 4,63 (2H, s), 3,91 (2H, s), 3,82 (2H, t, $J = 5,0$), 3,58 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 0,91 (9H, s), 0,07 (6H, s); ^{13}C (CDCl_3 , 166,5, 143,5, 129,2, 128,8, 126,5, 72,1, 71,6, 150 MHz): δ 62,3, 51,5, 25,4, 17,9, -5,8.

Ejemplo 3

Síntesis de {4-[2-(*t*-Butildimetilsilaniloxi)etoximetil]fenilo}metanol

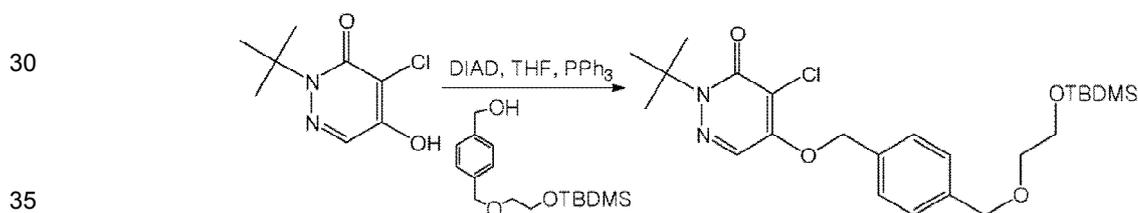


15 A una solución del producto del Ejemplo 2 (670 mg, 2,18 mmol) disuelto en THF anhidro (22 ml) se añadió una solución de LAH (solución 1,0 M en THF, 2,18 ml, 2,18 mmol) gota a gota. Después de completar la adición la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). Todas las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite (587 mg, 1,98 mmol), que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional (91% de rendimiento). ¹H (CDCl₃ 7,34 (4H, s), 4,68 (2H, s), 4,57 (2H, s), 3,80, 600 MHz): δ (2H, t, J = 5,2 Hz), 3,56 (2H, t, J = 5,3 Hz), 1,69 (1H, br s), 0,90 (9H, s), 0,07 (6H, s); ¹³C (CDCl₃ 140,4, 138,3, 128,0, 127,2, 73,2, 71,9, 65,4, 150 MHz): δ 63,0, 26,2, 18,6, -5,0.

20

Ejemplo 4

25 Síntesis de 2-*t*-Butilo-5-[4-[2-(*t*-Butildimetilsilanilo)etoximetil]benciloxi]-4-cloro-2H-piridazina-3-ona

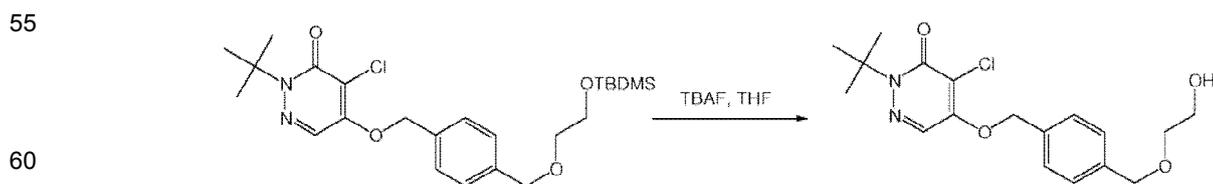


40 A una solución del producto del Ejemplo 3 (437 mg, 1,48 mmol) y 2-*t*-Butilo-4-cloro-5-hidroxi-2H-piridazina-3-ona (250 mg, 1,23 mmol) disuelto en THF anhidro (12 ml) se añadió sólido PPh₃ (485 mg, 1,85 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD, 0,358 ml, 1,85 mmol). Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se continuó agitando a temperatura ambiente. Después de 20 horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3x). Todas las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron para proporcionar un aceite. El material bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice (4: 1 de pentano: acetato de etilo) para proporcionar el producto deseado 528 mg, 1,10 mmol) con un rendimiento del 89%. ¹H (CDCl₃ 7,70 (1H, s), 7,38 (4H, m), 5,30 (2H, s), 4,58, 600 MHz): δ (2H, s), 3,80 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,57 (2H, t, J = 5,4 Hz), 1,63 (9H, br s), 0,90 (9H, s), 0,07 (6H, s); ¹³C (CDCl₃ 159,0, 153,7, 138,8, 134,4, 128,3, 127,3, 150 MHz): δ 125,1, 118,5, 72,8, 71,7, 71,6, 66,4, 61,9, 29,7, 27,9, 25,6, -5,1; HRMS calculada para C₂₄H₃₇ClN₂O₄ Si: 481,228389, encontrado 481,2282.

45

Ejemplo 5

50 Síntesis de 2-*t*-Butilo-4-cloro-5-[4-(2-hidroxietoximetil)benciloxi]-2H-piridazina-3-ona

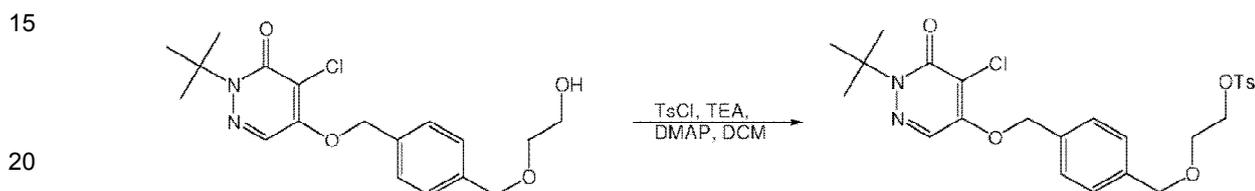


65 A una solución del producto del Ejemplo 4 (528 mg, 1,09 mmol) disuelto en THF anhidro (11 ml) se añadió una solución de TBAF (solución 1,0 M en THF, 1,65 ml, 1,65 mmol) gota a gota. Después de completarse la adición la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se inactivó con agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3x). Todas las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron,

y se concentraron para proporcionar un aceite. El material bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice (4: 1 hexanos: acetato de etilo) para proporcionar el producto deseado (311 mg, 0,850 mmol) con un rendimiento del 78%. ^1H (CDCl_3 , 600 MHz): δ 7,70 (1H, s), 7,38 (4H, m), 5,30 (2H, s), 4,56 (2H, s), 3,76 (2H, t, $J = 4,9$ Hz), 3,60 (2H, t, $J = 4,8$ Hz), 2,00 (1H, br s), 1,61 (9H, br s); ^{13}C (CDCl_3 159,0, 153,6, 150 MHz): δ 138,8, 134,4, 128,2, 127,2, 125,1, 118,3, 72,8, 71,6, 71,6, 66,4, 61,9, 27,8; HR MS calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_4$: 367,141911, encontrado 367,1419.

Ejemplo 6

Síntesis de ácido tolueno-4-sulfónico 2-[4-(1-*t*-Butilo-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-4-iloximetilo)-benciloxi]-etilo éster

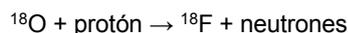


A una solución del producto del Ejemplo 5 (200 mg, 0,546 mmol) disuelto en diclorometano anhidro (5,50 ml) se añadió TsCl (125 mg, 0,656 mmol), DMAP (100 mg, 0,819 mmol) y trietilamina (0,091 ml, 0,656 mmol). La mezcla de reacción se continuó agitando a temperatura ambiente. Después de 22 horas se diluyó la mezcla de reacción con agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3x). Todas las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron para proporcionar un aceite. El material bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice (3: 2 pentano: acetato de etilo) para proporcionar el producto deseado (232 mg, 0,447 mmol) con un rendimiento del 82%. ^1H (CDCl_3 7,79, 600 MHz): δ (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,71 (1H, s), 7,38 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,32 (4H, m), 5,30 (2H, s), 4,50 (2H, s), 4,21 (2H, m), 3,69 (2H, m), 2,43 (3H, s), 1,63 (9H, br s); ^{13}C (CDCl_3 159,0, 153,7, 144,8, 138,8, 150 MHz): δ 134,4, 133,1, 129,8, 128,1, 128,0, 127,2, 125 0,1, 118,4, 72,8, 71,7, 69,2, 67,8, 66,4, 27,9, 21,6; HRMS calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_6$: 521,150762, encontrado 521,1503.

Ejemplo 7

Preparación de ^{18}F fluoruro

^{18}F fluoruro fue producido por bombardeo de protones de ^{18}O H_2O en un ciclotrón; la transformación química nuclear se muestra a continuación y puede ser resumida como ^{18}O (p, n) ^{18}F . Para los propósitos del bombardeo, la forma química de ^{18}O es $\text{H}_2\text{ }^{18}\text{O}$. La forma química de la ^{18}F resultante es el ión fluoruro.



De acuerdo con los procedimientos establecidos de la industria, ^{18}O H_2O (23 ml) alojado dentro de un cuerpo objetivo de tántalo usando papel Havar®, fue bombardeado con protones de 11 MeV de energía (nominal); donde la energía umbral de protones para la reacción es 2,57 MeV y la energía de la sección transversal máxima es de 5 MeV. El volumen de destino, el tiempo y la energía de bombardeo de protones pueden ajustarse para administrar la cantidad de ^{18}F fluoruro F) producida.

Ejemplo 8

Preparación de concentrado de acetonitrilo de precursor de agente de imágenes 1

Precursor de agente de imagen 1 (20,4 g, 39,2 mmol), como se muestra en la Figura 1, se disolvió en MeCN anhidro (3400 ml) y después se transfirió a través de un filtro Opticap XL2 Durapore (0,2 μm) en 5 viales de vidrio ml; 2,0 ml de volumen de llenado. Los viales fueron entonces equipados con septos de goma, sellados con un reborde de aluminio y se almacenaron a temperatura ambiente antes de su uso.

Ejemplo 9

Preparación general de agente de imagen 1

El siguiente ejemplo describe un procedimiento general para la síntesis de agente de imagen 1, como se muestra en la Figura 1. Fluoruro acuoso ^{18}F , tal como se preparó en el Ejemplo 7, se transfirió desde el ciclotrón a un módulo de síntesis, después se filtró a través de una columna de anión de intercambio para eliminar sin reaccionar ^{18}O

H₂O; [¹⁸F] fluoruro fue retenido dentro de la matriz de resina catiónica. A continuación, la columna se lavó con Et₄NHCO₃ acuosa con la transferencia al recipiente de reacción. La solución resultante se diluyó con MeCN después se concentró hasta sequedad usando temperatura elevada y presión reducida. La mezcla de anhídrido [¹⁸F] Et₄NF y y Et₄NHCO₃ así obtenido se trató con la solución de acetonitrilo de precursor de agente de formación de imágenes 1, tal como se preparó en el Ejemplo 8, después se calentó a 90-100°C y se mantuvo 10-20 min. Después de enfriarse, la solución se diluyó con H₂O y después se purificó directamente por HPLC en una columna Waters Xterra MS C18 usando un H₂O/MeCN eluyente. Se recogió el pico principal del producto, se diluyó con ácido ascórbico después se transfirió al módulo de formulación. En otro caso, los pasos y condiciones similares fueron empleados como anteriormente, excepto la solución se calentó a 85-120°C y se mantuvieron 5-20 min, seguido de enfriamiento y dilución con 1: 1 H₂O/MeCN.

Ejemplo 10

Preparación de agente de imagen 1 usando el Módulo de Síntesis Explora RN

El producto del Ejemplo 7 se transfirió de ciclotrón al módulo de síntesis después se filtró a través de una columna de intercambio aniónico para eliminar sin reaccionar [¹⁸O] H₂O; [¹⁸F] fluoruro fue retenido dentro de la matriz de resina catiónica. A continuación, la columna se lavó con Et₄NHCO₃ (5,75 μmol; 0,500 ml de una solución 11,5 mM en H₂O) con la transferencia al recipiente de reacción. La solución resultante se diluyó con MeCN (0,500 ml), después se concentró hasta sequedad; 150 mm Hg a 115°C durante 4 min. La mezcla de anhídrido [¹⁸F] Et₄NF y Et₄NHCO₃ así obtenido se trató con el producto del Ejemplo 8 (11,5 μmol; 1,00 ml de una solución 11,5 mM en MeCN) después se calentó a 90°C y se mantuvo 20 min. Después de enfriarse a 35°C, la solución se diluyó con H₂O (1,00 ml) y después se purificó directamente por HPLC en una columna Waters Xterra MS C18 (10 μm; 10 x 250 mm) usando un 45:55 H₂O/eluyente MeCN a una velocidad de flujo de 5 ml/min. Se recogió el pico del producto principal que eluyó a 11 min, se diluyó con ácido ascórbico (10 ml de una solución 0,28 M en H₂O; pH 2) luego se transfirió al módulo de formulación; 58% de rendimiento radioquímico de descomposición corregida.

En otro caso, los pasos y condiciones similares fueron empleados como anteriormente, excepto el Et₄NHCO₃ fue 11,5 μmol (0,500 ml de una solución 23,0 mM en H₂O); la solución se concentró a sequedad a 280 mbar, 95-115°C, 4 min; la mezcla de anhídrido [¹⁸F] Et₄NF y Et₄NHCO₃ se trató con el producto del Ejemplo 8 se calentó a 90°C y se mantuvieron 10 min; y que el producto tenía 61% de rendimiento radioquímico de descomposición corregida.

Ejemplo 11a

Preparación de agente de imagen 1 usando el Módulo de Síntesis de Eckhart & Ziegler Modular-Lab

El producto del Ejemplo 7 se transfirió de ciclotrón al módulo de síntesis después se filtró a través de una columna de intercambio aniónico para eliminar sin reaccionar [¹⁸O] H₂O; [¹⁸F] fluoruro fue retenido dentro de la matriz de resina catiónica. A continuación, la columna se lavó con Et₄NHCO₃ (11,5 μmol; 0,500 ml de una solución 23,0 mM en H₂O) con la transferencia al recipiente de reacción. La solución resultante se diluyó con MeCN (0,500 ml), después se concentró a sequedad; 375 mm Hg a 115°C durante 10 min. La mezcla de [¹⁸F] Et₄NF y Et₄NHCO₃ anhídrido así obtenido se trató con el producto del Ejemplo 8 (11,5 μmol; 1,00 ml de una solución 11,5 mM en MeCN) después se calentó a 110°C y se mantuvo 10 min. Después de enfriarse a 20°C, la solución se diluyó con H₂O (1,00 ml) y después se purificó directamente por HPLC en una columna Waters Xterra MS C18 (10 μm; 10 x 250 mm) usando un eluyente 45:55 H₂O/MeCN a un caudal de 5 ml/min. Se recogió el pico del producto principal que eluyó a 11 min, se diluyó con ácido ascórbico (10 ml de una solución de 0,28 M en H₂O; pH 2) luego se transfirió al módulo de formulación; 68% rendimiento radioquímico de descomposición corregida.

En otro caso, los pasos y condiciones similares fueron empleadas como anteriormente, excepto la solución se concentró a sequedad a 400 mbar, 110-150°C, 10 min; la mezcla de [¹⁸F] Et₄NF y Et₄NHCO₃ anhídrido tratada con el producto del Ejemplo 8 se calentó a 120°C y se mantuvieron durante 10 min; y el enfriamiento se llevó a cabo a 35°C.

Ejemplo 11b

Preparación del agente de imagen 1 usando el GN módulo de síntesis Explora

El producto del Ejemplo 7 se transfirió de ciclotrón al módulo de síntesis después se filtró a través de una columna de intercambio aniónico para eliminar sin reaccionar [¹⁸O] H₂O; [¹⁸F] fluoruro fue retenido dentro de la matriz de resina catiónica. A continuación, la columna se lavó con Et₄NHCO₃ (11,5 μmol; 1,00 ml de una solución 11,5 mM en H₂O) con la transferencia al recipiente de reacción. La solución resultante se diluyó con MeCN (1,00 ml), después se concentró hasta sequedad; 110-115°C. Después, se añadió MeCN adicional (1,50 ml) y la solución se concentró a sequedad una vez más. La mezcla de [¹⁸F] Et₄NF y Et₄NHCO₃ anhídrido así obtenido se trató con el producto del Ejemplo 8 (11,5 μmol; 1,00 ml de una solución 11,5 mM en MeCN) después se calentó a 120°C y se mantuvo 10 min. Después de enfriarse a 60°C, la solución se diluyó con H₂O/MeCN (3,00 ml; 2: 1 v/v) y después se purificó directamente por HPLC en una columna Waters Xterra MS C18 (10 μm; 10 x 250 mm) utilizando un 45:55 eluyente

H₂O/MeCN a un caudal de 5 ml/min. Se recogió el pico del producto principal que eluyó a 11 min, se diluyó con ácido ascórbico (10 ml de una solución 0,28 M en H₂O; pH 2) luego se transfirió al módulo de formulación; 68% rendimiento radioquímico de descomposición corregida.

5 Ejemplo 11c

Preparación del agente de imagen 1 usando el módulo de síntesis GE TRACERlab MX

10 El producto del Ejemplo 7 se transfirió de ciclotrón al módulo de síntesis después se filtró a través de una columna de intercambio aniónico para eliminar [¹⁸O] H₂O no reaccionado; [¹⁸F] fluoruro fue retenido dentro de la matriz de resina catiónica. A continuación, la columna se lavó con Et₄NHCO₃ (23,0 μmol; 0,500 ml de una solución 46,0 mM en 1: 1 H₂O/MeCN) con la transferencia al recipiente de reacción. La solución resultante se diluyó con MeCN y después se concentró hasta sequedad; 150 mbar, 105°C, 8 min. Después, se añadió MeCN adicional y el proceso de secado se repitió; el proceso de adición de MeCN seguido de evaporación se repitió tres veces. La mezcla de [¹⁸F] Et₄NF y Et₄NHCO₃ anhidro así obtenido se trató con el producto del Ejemplo 8 (23,0 μmol; 2,00 ml de una solución 11,5 mM en MeCN) después se calentó a 85°C y se mantuvo 10 min. Después, la solución resultante se diluyó con H₂O (2,00 ml) y se purificó directamente por HPLC en una columna Waters Xterra MS C18 (10 μm; 10 x 250 mm) usando un eluyente 45:55 H₂O/MeCN a un caudal de velocidad de 5 ml/min. Se recogió el pico del producto principal que se eluyó a 11 min, se diluyó con ácido ascórbico (10 ml de una solución de 0,28 M en H₂O; pH 2) luego se transfirió al módulo de formulación; 63% rendimiento radioquímico de descomposición corregida.

Ejemplo 12

Proceso de cambio de disolvente

25 El producto del Ejemplo 10 o 11 se transfirió de purificación para el módulo de la formulación después se filtró a través de un cartucho C18 Sep-Pak® para eliminar MeCN; agente de imagen 1 se retiene dentro de la matriz de resina C18 y el filtrado se desecha. El cartucho se lavó sucesivamente con ácido ascórbico (10 ml de una solución 0,28 M en H₂O; pH 2), el filtrado descartado, luego EtOH absoluto (0,50 ml), y el filtrado se recogió. El concentrado de etanol de agente de imagen 1 así obtenido se diluyó adicionalmente con ácido ascórbico (10,0 ml de una solución 0,28 M en H₂O) en preparación para la filtración aséptica final.

Ejemplo 13

35 Proceso de filtración aséptica

El conjunto de vial producto final se construyó a partir de los siguientes componentes pre-esterilizados: un vial de producto de 30 ml, un filtro de ventilación de Millipore Millex GV4 (0,22 μm x 4 mm), una jeringa de tuberculina (1 ml) y una jeringa de insulina (0,5 ml). El producto del Ejemplo 12 a continuación, se transfirió desde la formulación hasta el conjunto de vial del producto final a través de un filtro esterilizante Millipore Millex GV PVDF (0,22 μm x 13 mm). Muestras de control de calidad se retiraron entonces, usando los conjuntos de jeringa, para completar todos los requisitos de liberación de producto.

Ejemplo 14

45 Tras la evaluación de varios parámetros experimentales en la fluoración nucleófila de precursor de agente de imagen 1 (Figura 1) utilizando complejidad de reacción global de K₂CO₃/Kryptofix® 222 ha demostrado aumentar con adición de K₂CO₃; se observó eficiencia de fluoración comparativa independientemente de la estequiometría del reactivo. Niveles de base elevada (por ejemplo, carbonato) eran simplemente correlacionados con consumo improductivo de material de partida (por ejemplo, precursor de agente de formación de imágenes). La sustitución de K₂CO₃ con KHCO₃ resultó en una mejora considerable de la eficiencia de fluoración y integridad de material de inicio. El pH de la solución se mantuvo uniforme independientemente de la identidad de base y la estequiometría del reactivo; la presencia o ausencia de Kryptofix® 222 determina el pH global de la solución. La eficiencia de fluoración se mantuvo estable independientemente de esteoquímica reactiva, lo que indica un papel más complejo de base añadida dentro de la coordenada de reacción.

La Figura 2 muestra diversas rutas de reacción posibles, que sigue el consumo improductivo del material de partida para una serie de reacciones de hidrólisis mediada por base y eventos de dimerización. Experimentos de tiempo y temperatura variables confirmaron las tasas comparables de hidrólisis y de fluoración en la reacción de fluoración nucleófila mostrada en la Figura 1, usando el K₂CO₃/Kryptofix® 222 en presencia de K₂CO₃. Por lo tanto, se desean condiciones de reacción que activan tasas diferenciales más grandes de fluoración con el fin de avanzar en un proceso más eficiente y quimioselectivo; es decir, una disminución de la tasa de hidrólisis y/o aumento de la tasa de fluoración.

65 Como se señaló anteriormente, K₂CO₃ hizo poco para mejorar fluoración sobre los niveles de referencia y sirve principalmente un papel perjudicial en la reacción. Por el contrario, KHCO₃ añadido produce un marcado aumento en

la fluoración en el mismo rango dinámico, mientras que las vías de descomposición permanecieron pobremente diferenciadas. Se sabe que estos hechos, junto con el conocimiento de que intercambio de [¹⁸F] NaF con cationes de tetraalquilamonio, producen directamente una fuente de fluoruro nucleofílico altamente activo, condujo a la investigación de una serie de sales comercialmente disponibles en un esfuerzo por identificar efectos de contraíón relacionados que amplifican la tasa de fluoración (por ejemplo, véase la Figura 1).

Se utilizó una serie de diferentes bases en la fluoración nucleófila de un precursor de tosilato usando TBAF como una fuente de fluoruro (se muestra más arriba), de acuerdo con el siguiente procedimiento. Un vial de vidrio de 2 ml se cargó con Bu₄NF (1,15 μmol; 13,4 μL de una solución de 85,9 mM en H₂O) y Bu₄NHCO₃ (10,4 μmol; 138 μL de una solución 75,0 mM en H₂O), después se calentó a 95°C y se mantuvo 10 min bajo una corriente de nitrógeno seco. La mezcla sólida resultante se trató con el producto del Ejemplo 8 (11,5 μmol; 1,00 ml de una solución 11,5 mM en MeCN) después se calentó a 90°C y se mantuvo durante 10 min. Después de enfriarse a 22°C, la solución resultante se diluyó con H₂O después se analizaron directamente por HPLC en una columna Zorbax SB-C18 (4,6 x 50 mm) utilizando un gradiente H₂O/MeCN que contiene 0,1% HCO₂H con una tasa de 1,00 ml/min de caudal. A continuación, el rendimiento de la reacción se calculó por comparación del área del pico integrada para el producto en la mezcla de reacción en bruto a la del producto estándar auténtico (Tabla 1); También se proporcionan los resultados obtenidos a través de la sustitución de varias formas de sales alternativas para la comparación.

Una mejora de eficiencia de fluoración se observó en presencia de aniones de bicarbonato. Adicionalmente, se observó una dependencia modesta del tamaño del sustituyente alquilo cuando R = metilo → acetato → butilo (no se muestra los datos).

Una mejora de ~ 1,5 veces en rendimiento se observó usando el método KF-Kryptofix® 222 cuando se cambia de sin sal añadida, a un carbonato de potasio equivalente, a un bicarbonato de potasio equivalente.

Tabla 1. Comparación de la identidad de forma de sal y el rendimiento de fluoración.

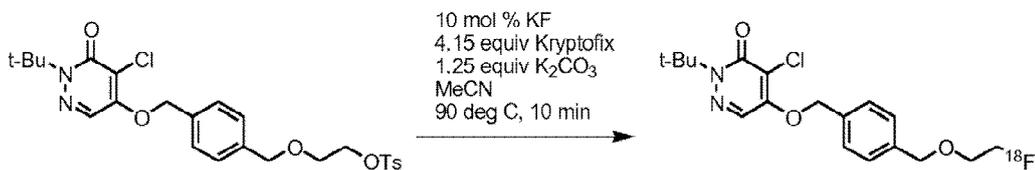
forma de sal	% rendimiento
bicarbonato	81,4
hidróxido	35,5
acetato	2,8
lactato	38,7
trifluoroacetato	3,7
metanosulfonato	39,6
p-toluenosulfonato	15,0
nitrato	45,1
yoduro	44,6
bisulfato	<2%
ninguno	44,1

Además, se varió la cantidad de aditivo de sal, con relación a la cantidad de material de partida (por ejemplo, precursor de agente de formación de imágenes), con el fin de investigar el efecto de la concentración de aditivo de sal en la reacción. La Figura 9 muestra (A) un gráfico que ilustra los cambios en la distribución del producto como una función de la concentración molar de la sal de bicarbonato y (B) un gráfico que ilustra la distribución del producto como una función del tiempo de reacción. Investigación de la estequiometría de sal reveló que se necesitaban 25% en moles (o 0,25 equivalentes, con respecto al precursor de agente de imagen) de bicarbonato de tetraalquilamonio para la conversión completa y el consumo improductivo de material de partida se produjo con el aumento de la concentración de base revelando una gama de estequiometría óptima para condiciones de reacción modificadas. Estudios relacionados dirigidos a la determinación de la concentración de precursor óptimo revelaron un umbral de concentración en lugar distinto. Figura 9C ilustra un umbral de >3 mg/ml.

El uso de bicarbonato de tetraalquilamonio como aditivo en la ausencia de Kryptofix® 222 durante la fluoración nucleófila resultó en una rápida conversión en el producto deseado y mejoró significativamente la quimioselectividad hacia fluoración, en relación con el uso del método K₂CO₃/Kryptofix® 222. Una evaluación detallada de mezclas de reacción en bruto reveló una reducción dramática en las tasas globales de descomposición cuando se utilizó bicarbonato de tetraalquilamonio, como se evidencia por la ausencia de cuatro impurezas hidrolíticas presentes cuando se utilizó K₂CO₃/Kryptofix® 222. Sin desear estar ligado por la teoría, esto puede atribuirse al hecho de que el uso de un bicarbonato de tetraalquilamonio permite que la reacción se lleve a cabo a un pH inferior absoluto (por ejemplo, un pH de aproximadamente 5-6).

Ejemplo Comparativo 15

5



10

Precursor de agente de imágenes 1

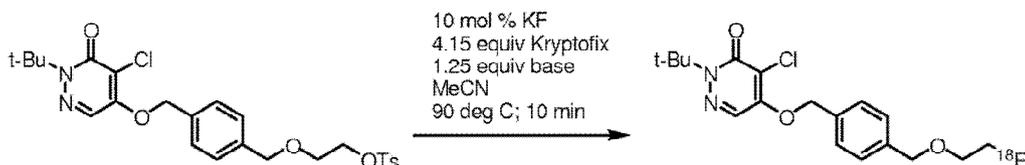
Agente de formación de imágenes 1

15

El siguiente ejemplo investiga el efecto de la presencia de carbonato de potasio en una reacción de fluorinación nucleófila. Se obtuvo un rendimiento de 36% se obtiene en presencia de carbonato de potasio, mientras que se obtiene un rendimiento de 35% en ausencia de carbonato potásico.

Ejemplo 16

20



30

Precursor de agente de imágenes 1

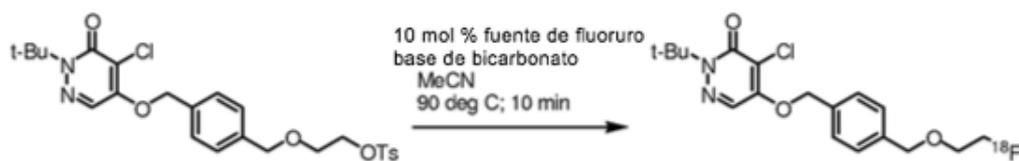
Agente de formación de imágenes 1

35

El siguiente ejemplo describe el efecto que diferentes aditivos de sal pueden tener sobre la fluoración nucleófila. Se obtuvo un rendimiento de 35% en presencia de carbonato de potasio, mientras que se obtuvo un rendimiento del 71% en presencia de bicarbonato de potasio.

Ejemplo 17

40



45

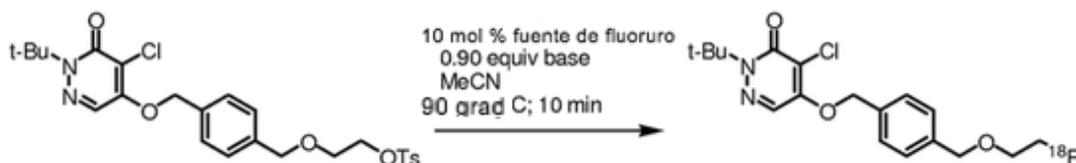
Agente de formación de imágenes 1

50

El siguiente ejemplo describe los resultados obtenidos usando diferentes fuentes de fluoruro en una reacción de fluoración nucleófila. Se obtuvo un rendimiento del 71% en presencia de KF/Kryptofix® 222, mientras que se obtiene un rendimiento de 83% en presencia de fluoruro de tetrabutilamonio.

Ejemplo 18

60



65

Precursor de agente de imágenes 1

Agente de formación de imágenes 1

El siguiente ejemplo describe los resultados obtenidos usando diferentes bases en una reacción de fluoración nucleófila utilizando fluoruro de tetrabutilamonio como la sal de fluoruro. Se obtuvo un rendimiento del 83% se obtiene en presencia de la base de bicarbonato, mientras que se obtiene un rendimiento de 36% en presencia de la base de hidróxido.

Ejemplo Comparativo 19

A continuación se describe una comparación de agente de imagen 1 y ^{82}Rb PET frente a SPECT para la detección de la isquemia miocárdica. En estudios preclínicos, la captación miocárdica de agente de imagen 1 exhibe una relación más fuerte con el flujo sanguíneo miocárdico en toda la gama de flujo alcanzable de ^{201}Tl , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ sestamibi y ^{82}Rb . Se llevaron a cabo los siguientes experimentos para determinar si la extracción mejorada y retención de agente de formación de imágenes 1 se traduciría en una mayor diferencia entre el PET y la detección de la isquemia SPECT por el agente de formación de imágenes 1 frente a ^{82}Rb .

Métodos: Veintiséis pacientes (20 hombres) que se sometieron a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ sestamibi SPECT y el agente 1 de PET dentro de los 6 meses en un solo centro en un ensayo clínico de fase II se compararon con 23 pacientes (emparejados por puntuación diferencial de suma (SDS) en SPECT) que se sometieron a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ sestamibi SPECT y ^{82}Rb PET (25-50mCi) dentro de 6 meses sin cambio en el estado clínico. PET se realizó con el agente de formación de imágenes 1 en reposo (2,3-3,9 mCi) seguido 60 min o 24 h más tarde con el ejercicio o estrés de adenosina (7,3-8,6 mCi). Defectos de perfusión en SPECT y PET fueron evaluados por interpretación visual asistida por ordenador, usando el segmento estándar 17, modelo de puntuación de 5 punto (0 = normal; 4 = captación ausente). La extensión y la gravedad de la isquemia (SDS) se deriva de la diferencia entre la puntuación sumada de estrés (SSS) y puntuaciones de reposo sumadas (SRS).

Resultados: En 14 pacientes con SPECT anormal (SSS \geq 4), SDS medio fue mayor con el agente de formación de imágenes 1 que con SPECT ($9,6 \pm 1,8$ frente a $5,4 \pm 0,7$, $p = 0,02$). En un grupo de referencia de 13 pacientes con SPECT anormal, SDS media fue similar con ^{82}Rb PET y SPECT ($4,9 \pm 1,4$ frente a $4,6 \pm 1,3$, $p = 0,8$). En pacientes con SPECT normal (SSS $<$ 4), no se observaron diferencias en SDS con cualquiera de los agentes de formación de imágenes 1 ($n = 12$) o ^{82}Rb ($n = 10$) PET en comparación con SPECT.

El agente de imagen 1 PET mostró un aumento en la cantidad de isquemia detectada en relación con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ SPECT sestamibi que no se observa al comparar ^{82}Rb PET a SPECT en un grupo de pacientes comparable. Estos resultados sugieren que el agente de formación de imágenes 1 muestran una mayor mejora en la detección de la isquemia de miocardio cuando PET se compara con SPECT que está asociado con el uso de ^{82}Rb .

Ejemplo Comparativo 20

A continuación se describe el desarrollo multicéntrico de los límites de perfusión y función normales de estrés y PET cardíaco de reposo. El estudio incluyó el desarrollo de límites de distribución de perfusión normales y caracterización de la función cardíaca normal medidos por un agente basado en ^{18}F de perfusión cardíaca (agente de imagen 1).

Métodos: límites normales se establecieron a partir de 15 pacientes de baja probabilidad (7F/8M) edad media de 54,7 y, peso medio de 74,2 kg con conjuntos de datos de estrés/descanso de ejercicio en cinta ergométrica (30 conjuntos de datos en total), reclutados en un ensayo clínico (fase 2) para el agente ^{18}F de imagen 1 agente de perfusión, adquirido en un escáner Siemens Biograph-64 PET/CT en modo de lista. Reconstrucción estándar (2D Attenuation Weighted Ordered Subsets Expectation Maximization) con tamaño de vóxel de $2,6 \times 2,6 \times 2,0$ (mm) gating 8-bin se utilizó para la reconstrucción cerrada. Reconstrucciones de 5 minutos se consideraron obtenidas aproximadamente 5 min después de la inyección de isótopos para el estrés y reposo. La función y el software de análisis de la perfusión Cedars-Sinai QPET PET se utiliza para todo el procesamiento y la creación de bases de datos normal de perfusión. 2 de 30 exploraciones (6,7%) para los estudios de gating y 1 de cada 30 para los estudios no de gating (3,3%) requirieron intervención manual en la definición del ventrículo izquierdo (LV) todo otro procesamiento era totalmente automático.

Resultados: Recuentos del ventrículo izquierdo fueron $33,33 \pm 644$ millones recuentos, rango (22,76-44,29) para el estrés y $7,56 \pm 1,86$ millones de recuentos, gama (5,12 -11,77) para el descanso. El índice de recuento de esfuerzo/reposo era $4,53 \pm 0,88$ (2,88-6,16). La dilatación media trans-isquémica (TID) era $0,974 \pm 0,124$ con límite normal superior de 1,22. Los límites normales de perfusión relativa QPET fueron creados para el estrés y las exploraciones de descanso. Hubo pruebas de adelgazamiento apical sobre el estrés y resto con recuentos apicales en 80/79%, respectivamente. La variación de recuentos en la base de datos normal fue de entre 5-9% en los 17 segmentos de la AHA. Los parámetros funcionales se dan en la Tabla 2:

Tabla 2. Parámetros funcionales de esfuerzo y en reposo Scans

	EDV	ESV	EF	PFR	TTPF	
5	Estrés	96,1 ± 25,2ml	33,5 ± 14,2ml	65,9 ± 6,3% (52,5-74,4%)	2,12 ± 0,49	205 ± 51ms
	Reposo	91,2 ± 20,0ml	31,6 ± 12,7ml	66,5% ± 8,4% (50-80%)	2,39 ± 0,50	162 ± 24,8ms

Ejemplo Comparativo 21

10 A continuación se describen resultados de la cuantificación absoluta de flujo sanguíneo miocárdico de descanso y
estrés con el agente de formación de imágenes 1 PET en pacientes con enfermedad arterial normales y coronarios.
El agente de imagen 1 es un nuevo trazador PET de perfusión miocárdica que se dirige complejo mitocondrial 1. En
este estudio, la cuantificación de reposo (R) y la tensión (S) fluye la sangre de miocardio (MBF) y la reserva de flujo
15 coronario (CFR) fue explorado con este trazador en pacientes de enfermedad de la arteria normales y coronarios
(CAD).

20 *Métodos:* Once pacientes (8 con una baja probabilidad de CAD y 3 con CAD y la presencia de defectos reversibles)
recibieron la inyección IV de agente de imagen 1 en reposo y en el pico de la vasodilatación farmacológica
adenosina. Imágenes PET dinámicas se obtuvieron durante 10 minutos, a partir de la administración del trazador. En
las imágenes de eje corto reorientadas, las regiones de interés fueron colocadas en las regiones normales y
defectos del miocardio y la piscina de sangre del ventrículo izquierdo, a partir del cual se generaron las curvas de
25 actividad de tiempo (TAC). Anal Patlak Ysis se aplicó a TAC miocárdica (~0,4-1,5 min) usando la reserva de sangre
TAC como la función de entrada para dar la constante de absorción (K) en el miocardio. Correcciones parciales de
volumen y secundarias se aplicaron a la acumulación de sangre y TAC de miocardio para asegurar la interceptación
de la línea de regresión en la parcela Patlak era cercana a cero. La primera fracción de extracción de pase para el
agente de formación de imágenes 1 en los seres humanos se asumió que era 0,94 (es decir, MBF = K/0,94),
equivalente a la observada en estudios previos (por ejemplo, véase Huisman et al, J Nucl Med 2008; 49: 630-6).

30 *Resultados:* S MBF fue similar (p = NS) en pacientes LL y en las regiones miocárdicas que fueron suministradas por
arterias coronarias normales en pacientes con CAD (NCA). R MBF, sin embargo, fue mayor (p <0,05) en NCA frente
LL, resultando en un menor (p <0,05) en pacientes CFR NCA. En contraste, S MBF y CFR fueron significativamente
inferiores en regiones CAD (véase la Tabla 3). Estos resultados están de acuerdo con la literatura publicada el uso
de N-13 PET amoníaco.

Tabla 3.

	MBF en reposos	MBF en estrés	CFR	
40	LL	0,66 ± 0,12	2,36 ± 0,49	3,73 ± 1,24
	NCA	0,90 ± 0,15	2,38 ± 0,23	2,68 ± 0,32
	CAD	0,76 ± 0,13	1,18 ± 0,25	1,58 ± 0,33

45 Los datos del estudio mostraron que MBF absoluta se pudo cuantificar en reposo y en estrés en seres humanos
usando agente de imagen 1 de formación de imágenes PET de perfusión miocárdica.

Ejemplo Comparativo 22

50 A continuación se describe una técnica iterativa para la optimización de la dosis de trazador inyectado y el tiempo de
adquisición de agente de formación de imágenes 1 de perfusión miocárdica marcado con ¹⁸F. Las preocupaciones
del público y del personal sobre exposición a la radiación requieren la optimización del producto de tiempo de
adquisición de dosificación (DATP) para obtener el equilibrio óptimo entre la dosis, el tiempo de adquisición, y ruido
de la imagen. Un algoritmo iterativo fue desarrollado para determinar el tiempo de dosificación y la adquisición
55 óptima en función de un nivel de ruido tarea limitada.

60 *Métodos:* la media y la desviación estándar (SD) se determinaron a partir de una región de interés (ROI) del
miocardio para definir una relación de: media/SD (MSD). El uso de SD y un sustituto de "ruido" tiene sus
limitaciones: 1) variabilidad de recuento intrínseco debido a volumen parcial, y la captación de trazador y, 2) la
naturaleza no-Poisson de datos post filtrados reconstruidos. El algoritmo iterativo se utilizó para ajustar un modelo
para el MSD limitante. De esto, se determinó un tiempo de adquisición óptima para un objetivo MSD para detectar
un defecto de perfusión 5%.

65 *Adquisiciones de datos:* Datos fantasma simulando distribuciones de pacientes y un defecto septal 40% se adquirieron
en un rebanada Biograph 64 PET escáner/CT usando una adquisición de modo de lista de 30 minutos. La técnica
también se ensayó en 18 sujetos. Los pacientes recibieron un 2 mCi en reposo y □ 2 mCi estrés al día siguiente. Una
serie dinámica para 10, 20, 40, 80, 160, y 320 segundos fue adquirida después de la inyección de 10 minutos. La

ROI de miocardio fue tomada de una segunda adquisición separada de 600 > 70% del límite de voxel máximo miocárdico.

Análisis de datos: Los datos fantasma convergieron para DATP teórica de 9,5 mCi (simulado) * min. En los pacientes, el algoritmo iterativo convergió a una solución en 18 reposo, 9 Ad y 8 Ex. Los resultados se resumen en la Tabla 4:

Tabla 4. DATP para la detección de 5% de defectos. 95% de tiempo es el límite en el que 95% de los pacientes tendría detección del defecto 5%.

	MEDIA	DES. EST.	95% TIEMPO ADQ (para 1 mCi)
REPOSO	2,48	1,25	4,98
EX estrés	1,80	0,57	2,94
AD estrés	1,22	0,55	2,32

La técnica iterativa para resolución para el producto de tiempo óptimo de adquisición de dosificación convergente para estudios de trazos y de pacientes. Utilizando este resultado, se determinó un tiempo de adquisición óptimo para el descanso, la adenosina y el esfuerzo. Además, se determinó que el algoritmo puede ser utilizado para ensayar el filtrado de alternativa, y límite de detección y se utiliza para extrapolar con el desempeño de los escáneres de sensibilidad más bajos.

Ejemplo Comparativo 23

A continuación se describe la independencia de los parámetros funcionales de miocardio (FEVI, EDV y ESV) a través de una amplia gama de tiempos de adquisición como se mide desde radiotrazador, agente de formación de imágenes 1. La medición precisa de los parámetros funcionales utilizando PET de perfusión miocárdica requiere una adecuada densidad de recuento. La correlación de los parámetros funcionales [fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), volumen telesistólico (VTS), y el volumen diastólico final (EDV)] se examinaron con el tiempo de adquisición.

Métodos: Para analizar la robustez de las mediciones funcionales a las variaciones en la densidad de recuento, una serie de bajo recuento [1, 3, 5 minutos de adenosina (AD), 3, 5 minutos de descanso, 5, 10 minutos de ejercicio (EX)] a alto recuento (15 minutos AD, 10 minutos de reposo, 15 minutos EX) ECG cerrada (16 tiempo agrupación) conjuntos de datos de PET a partir de datos en "modo de lista" fueron producidos. FEVI, ESV y EDV se midieron utilizando el programa de análisis QPET.

Adquisición de datos: de 23 pacientes de dos centros de estudio. Los datos para este estudio fueron adquiridos utilizando un mismo día, el estudio del estrés reposo. Los pacientes recibieron ~ 2 mCi en reposo y también recibieron una dosis de estrés del "mismo día" ~ 6 mCi (8 EX, 13 AD). Los valores funcionales de los tiempos más cortos de reagrupación se compararon con el conjunto de datos de más largo tiempo de adquisición. Las correlaciones se determinaron usando análisis de regresión lineal.

Resultados: Para todos los tiempos de adquisición examinados, las pendientes de regresión estuvieron dentro del 10% de la unidad (con la excepción de la adenosina de 1 minuto, 20%). Los coeficientes de correlación están en la Tabla 5.

Tabla 5. El coeficiente de correlación entre la lista de reagrupación y la adquisición más larga.

	EDV	ESV	LVEF
3 min-reposo	0,970	0,985	0,985
5 min-reposo	0,995	0,990	0,985
1 min-AD	0,970	0,975	0,906
10 min-AD	0,997	0,998	0,995
5 min-EX	0,990	0,995	0,990
10 min-EX	0,999	0,999	0,999

Es posible que la alta densidad de recuento presente en imágenes PET de perfusión miocárdica de agente de imagen cardiaca 1 mostraron mediciones funcionales sólidas a través de una amplia gama de densidades de recuento. Variaciones modestas en los parámetros que afectan a la densidad de recuento, tal como BMI y las variaciones en la dosificación, es poco probable que se alteren las mediciones funcionales.

Ejemplo Comparativo 24

A continuación se describe el desarrollo de un método para la determinación de intervalo mínimo de inter-inyección para un protocolo de resto de estrés de un día con el agente de formación de imágenes 1 PET de perfusión miocárdica. Un protocolo de resto de estrés de un día para imágenes de perfusión miocárdica (MPI) necesita minimización del tiempo de espera entre las inyecciones (WT) como tiempos más cortos requieren mayores proporciones de esfuerzo/resto de dosificación (DR) y el resto de dosis mínima está dictado por las estadísticas de imagen. Se desarrolló un método para determinar la dependencia de DR en WT y para identificar a un WT para dosis total aceptable.

Métodos: Conjuntos de datos PET de agente de imagen 1 de reposo-estrés de dos días del corazón (estrés de 5 adenosina (AD) y 5 ejercicio (EX)) de 20 pacientes con defectos reversibles conocidos de Tc-99m MPI para crear imágenes mezcladas artificiales mediante la adición de 16%, 23%, 48% o 100% de la imagen a la imagen del resto de estrés. Estos se combinan con imágenes de descanso, imágenes de estrés de 2 días y se leen por los lectores 3 cegados. Los resultados se registraron por segmento como la respuesta del lector (RR) (0 a 4) y como la gravedad de defecto cuantitativo (QDS) en % de disminución.

Resultados: Se encontró que RR era linealmente relacionada con los QDS. En general, disminuciones mayores de 80% del máximo se leyeron como 0, 70% a 80% como 1, 60% a 70% como "2", 50% a 60% como "3" y por debajo de 50% como "4." Análisis de RR indicó que se observó mayor que 1 unidad de cambio de los datos de 2 días en la respuesta del lector en general sólo para los 48% y 100% conjuntos de imágenes mezcladas. Por lo tanto 23% se consideró la contaminación máxima tolerable de reposo al estrés. Usando la relación entre la contaminación de reposo-estrés y la dosificación, se encontró que, para la EA se requería un DR mínimo de 2,2 con un WT de 0,5 horas, y para EX se necesitaba un DR mínimo de 3,0 con un WT de 1 hora.

Niveles de contaminación de reposo a estrés máximos tolerados se determinaron a partir de imágenes modeladas. Las propiedades de absorción de agente de imagen 1 con flujo coronario elevado hicieron posible tolerar una DR relativamente baja y WT corta para los estudios de AD mientras que una WT más larga y DR mayor es necesaria para estudios EX.

Ejemplo Comparativo 25

A continuación se describe el diseño de un protocolo de PET MPI de 1 día de reposo-estrés que requiere la selección de dosis y tiempos de formación de imágenes para ambas fases de reposo y de estrés, así como el intervalo entre dosis de descanso y el estrés.

Estos parámetros se determinaron utilizando tres propiedades de agente de imagen 1 en imágenes de perfusión miocárdicas: 1) la dosis inyectada en reposo que produce una imagen de calidad de diagnóstico para un tiempo de adquisición dado, 2) la contribución máxima aceptable de la dosis de reposo a la imagen de estrés y 3) la dosis máxima total inyectada que puede ser administrada en base a consideraciones de dosis de radiación.

Se determinó la dosis mínima de descanso por un tiempo de adquisición de imagen dada en la que la relación señal a ruido relacionada con el recuento no contribuyó significativamente a un error del lector. Esto se hizo mediante la simulación de dosis crecientes usando múltiples reagrupaciones de estudio de reposo del paciente con cada vez mayores cantidades de datos. Este método utiliza el creciente número de eventos de coincidencia en reagrupaciones secuenciales para crear imágenes que el modelo de aumento de la dosis y/o la adquisición de duración. Este método es válido para concentraciones relativamente bajas de radiactividad, como se utilizan aquí.

Cuando se conocen la relación entre la dosis y el tiempo de adquisición, se calculó la dosis de descanso para la cohorte 2. Después de considerar la dosificación requerida para una gama de tiempos de adquisición a partir de dos minutos hasta un máximo práctico de 10 minutos, se seleccionaron cinco minutos. Esto permitió una dosis inicial de 2,9 mCi para la adquisición de descanso.

Para determinar la dosis de estrés para una dosis de resto dada, se determinó la relación de la dosificación. Para ello, en primer lugar, se determinó la contribución máxima tolerable de la dosis de reposo a la imagen de estrés. Esto se evaluó mediante la creación de imágenes de estrés simuladas con una serie de contribuciones de dosis de descanso que utilizan combinaciones de estudios reposo de día de estudio 1 y estrés de día de estudio 2.

El paso final del método es la necesidad de mantener la dosis total por debajo de un límite de 14 mCi, con cierto margen adicional, para limitar la dosis de radiación a 5 rem al órgano crítico y dosis efectiva 1 rem (ED) o inferior.

El uso de la contribución máxima de reposo a la imagen de estrés del análisis, una gama de intervalos de dosificación se consideró desde un mínimo de 15 minutos (esencialmente inmediatamente) a un límite máximo práctico de 2 horas. Basado en esto, fue posible seleccionar un intervalo de 30 minutos para el estrés de adenosina que produjo una proporción correspondiente de la dosis de estrés al resto de dosis de 2,0.

Para el estrés del ejercicio, se necesitaba una combinación de un intervalo de dosificación más largo y una mayor proporción de la dosis debido a la captación miocárdica neta más baja de la radiactividad con el ejercicio. Por lo tanto, un intervalo de dosificación de 60 minutos se eligió que correspondía a una relación de dosis de 3,0. El tiempo de adquisición resto se aumentó a 7 minutos y el resto de dosis se redujo a 1,7 mCi para permitir la mayor proporción de dosis de tensión/reposo requerida mientras que todavía mantiene el total cómodamente dentro del límite 14 mCi.

Con el fin de permitir una cierta gama de dosificación y para evitar variaciones en la dosificación que podrían poner en peligro la integridad del estudio, la dosis y los valores de relación de dosis y anteriormente se establece como el límite inferior de rangos de 15% a 20% para cada variable y los tiempos de adquisición se aumentaron a un mínimo de 15 minutos para todas las adquisiciones para tener en cuenta la posibilidad de una menor sensibilidad de los escáneres PET 2D. La adquisición de datos se divide en secciones para que las imágenes derivadas de tiempos de adquisición más cortos pueden ser obtenidos a partir de los mismos datos como sea necesario. Esto dio lugar a la dosificación final especificada de 2,9 mCi a 3,4 mCi de reposo con una dosis de estrés de 2,0 a 2,4 veces la dosis de reposo para el estrés de adenosina. Para el estrés del ejercicio, las dosis finales se ajustaron a 1,7 mCi a 2,0 mCi para el descanso con una tensión de dosis de 3,0 a 3,6 veces la dosis de reposo. Estas dosis están destinadas a reflejar la radiactividad inyectada de red real de manera que se requiere radiactividad adicional en la jeringa antes de la inyección para compensar las pérdidas debidas a la adsorción y el volumen muerto de la jeringa.

Ejemplo Comparativo 26

A continuación se describe la seguridad humana, dosimetría, biodistribución, y formación de imágenes de características de imagen miocárdica de reposo-estrés de agente de imagen 1 marcado con ¹⁸F trazador PET de perfusión miocárdica. El agente de imágenes 1 marcado con ¹⁸F es un trazador de PET de imágenes de perfusión miocárdica que se dirige a complejos mitocondriales 1. Estudios de seguridad humana, dosimetría, biodistribución, y las características de formación de imágenes del miocardio de este trazador fueron evaluados.

Métodos: 25 sujetos normales se inscribieron en 2 estudios: 13 recibieron 222 MBq I.V. En reposo (R) solamente y 12 sujetos más recibieron 94 MBq en R y, en un segundo día, 124 MBq al estrés de adenosina pico (Adeno, n = 6) o al ejercicio en cinta ergométrica pico (Ex, n = 6). Examen físico, laboratorio, signos vitales, ECG y EEG fueron monitoreados antes y después de la inyección. Valores de acumulación estandarizados miocárdicos (Myo), de hígado, depósitos de sangre y de pulmón (SUV) se determinaron a partir de imágenes de PET secuenciales a lo largo del tiempo. Dosis medias para diversos órganos y dosis media eficaz (ED en mSv/MBq) se estimaron.

Resultados: No hubo eventos adversos relacionados con el trazador. Los órganos de dosis más alta superiores eran riñones en R y el corazón con Adeno y Ex. ED era 0,019 en R y con Adeno y 0,015 con Ex. Myo SUV se mantuvieron alta durante la exploración. Ex myo SUV fue menor con Ex debido a la absorción del músculo esquelético superior. Ex myo SUV fue menor con Ex debido a la absorción del músculo esquelético superior. Myo/hígado fue más alto con Ex, seguido de Adeno y R (véase la Tabla 6). Myo/sangre y Myo/pulmón eran altos y mejorados rápidamente con el tiempo.

Tabla 6.

	10 mins	30 mins	60 mins	90 mins	149 mins
Reposo Myo SUV	3,9 ± 0,9	4,2 ± 1,1	4,5 ± 1,2	4,3 ± 1,3	4,1 ± 1,4
Reposo Myo/hígado	1,0 ± 0,3	0,9 ± 0,2	1,1 ± 0,2	1,4 ± 0,2	2,1 ± 0,3
Adeno Myo SUV	10,5 ± 1,5	10,8 ± 2,1	10,3 ± 2,1	9,6 ± 2,1	8,4 ± 2,1
Adeno Myo/hígado	1,9 ± 0,6	2,0 ± 0,5	2,2 ± 0,5	2,6 ± 0,5	3,8 ± 1,0
Ejercicio Myo SUV	6,2 ± 2,1	5,5 ± 1,0	5,1 ± 0,9	4,9 ± 0,9	4,5 ± 0,8
Ejercicio Myo/ hígado	28,0 ± 33,6	5,6 ± 1,0	5,6 ± 1,3	5,8 ± 1,5	5,5 ± 1,5

Ejemplo Comparativo 26

Los estudios se realizaron en sujetos para determinar los protocolos de dosificación para agente de imagen 1 en diversas condiciones. La determinación de protocolos de dosificación incluye la evaluación de parámetros tales como mCi de agente de imagen 1 inyectado en el cuerpo del sujeto; mCi de agente de imagen 1 inyectado desde la jeringa; tiempo de adquisición de imágenes después de la inyección; retraso entre los estudios de descanso y el estrés, etc. Parámetros variados para el descanso y el estrés, por ejemplo, la dosis inyectada (en el cuerpo) para el estrés de ejercicio era al menos tres veces la dosis inyectada (en el cuerpo) en reposo. Además, la dosis inyectada (en el cuerpo) para el estrés farmacológico era al menos dos veces la dosis inyectada (en el cuerpo) en reposo. Los resultados se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7. Dosis de agente de imágenes 1, tiempos de adquisición y la dosificación de retardo para el ejercicio y el estrés farmacológico.

Prueba de estrés	Estudio	Dosis inyectada en el cuerpo (mCi)	Dosis inyectada en la jeringa (mCi)	Tiempo de adquisición (min)	Retraso entre estudios (min)
Ejercicio	Reposo	1,7 - 2,0	2,5-3,0	10	60
	Estrés	8,6 to 9,0	9,0-9,5		
Farmacológico	Relación de reposo a estrés	Dosis de reposo inyectada mínima x3			
	Reposo	2,4 - 2,9	2,5 - 3,0	10	30
	Estrés	5,7 - 6,2	6,0 - 6,5		
	Relación de reposo a estrés	Mínimo x2 inyectado			
		Dosis de reposo			

Varios parámetros se han determinado para la dosificación de agente de imagen 1 en sujetos humanos, incluyendo dosis inyectada, el retraso entre los estudios, relación de dosificación de descanso al estrés, y la cantidad en la jeringa en comparación con la cantidad inyectada de la jeringa.

Ejemplo Comparativo 28

Lo siguiente proporciona los resultados obtenidos de un estudio con respecto a una dosis única de la dosimetría, biodistribución, y ensayo de seguridad de agente de imagen 1 en sujetos sanos. Datos de imagen PET de todo el cuerpo para los 12 voluntarios sanos se obtuvieron usando agente de imagen 1 a aproximadamente 10 minutos, 30 minutos, 50 minutos, 2 horas, 2,5 horas, 3,83 horas, y 4,5 horas después de la inyección. Los datos de imagen eran atenuación corregida en el lugar de la imagen, y se cuantificaron en base a la dosis de radiación de medicina interna (MIRD) 16 metodología de análisis por el Laboratorio de Dosimetría, Servicios de Dosimetría CDE (CDE) para determinar los datos cinéticos en todos los órganos que presenten una absorción importante de la actividad. Dosimetría estimada se crearon a través de modelado cinético de los datos de imagen cuantificados para determinar los tiempos de residencia, y la metodología MIRD estándar. Estas estimaciones se determinaron utilizando 3 supuestos con respecto a los intervalos de micción de vejiga urinaria (2,0, 3,5 y 4,8 h). Los datos cinéticos, tiempos de permanencia, y las estimaciones de dosimetría son reportados por las personas, y estadísticas de resumen.

Terminología. Dosis efectiva (ED): Desarrollada por el ICRP para la protección radiológica ocupacional, la ED permite la comparación de detrimento de radiación de una dosis externa uniforme y una dosis interna no uniforme. El riesgo de un ED 1 rem determinada para una dosis interna no uniforme es igual al riesgo de una exposición externa 1 rem uniforme (dosis corporal total). Como se define en la publicación ICRP 60 [ICRP-60 1991].

Dosis Efectiva Equivalente (EDE): Desarrollada por el ICRP de protección radiológica ocupacional, la EDE permite la comparación de detrimento de radiación de una dosis externa uniforme y una dosis interna no uniforme. El riesgo de una EDE 1 rem determinada para una dosis interna no uniforme es igual al riesgo de una exposición externa 1 rem uniforme (dosis corporal total). Como se define en la publicación ICRP 30 [ICRP-30 1981].

Metodología MIRD: La metodología desarrollada por el Comité de Dosis de Radiación Interna Médica para la determinación de la dosis de radiación absorbida. Esta metodología incluye el uso de factores de transporte de radiación (Valores S), y los parámetros bio-cinéticos (tiempos de residencia). tal como se define en el cebador MIRD, Sociedad de Medicina Nuclear, 1991.

% CV es el coeficiente de variación (relación de la desviación estándar para los tiempos medios 100).

Porcentaje de dosis inyectada frente a tiempo de imágenes de todo el cuerpo. Porcentaje de actividad inyectada como una función del tiempo se determinó para el cerebro, de la pared del corazón, riñones, hígado, pulmones, médula roja (región lumbar), las glándulas salivales, el bazo, la pared del estómago, tiroides, y la vejiga urinaria. En promedio, el órgano que mostró el consumo máximo más grande fue el hígado con aproximadamente 19,1% de la actividad inyectada (datos no mostrados). El consumo máximo de siguiente más grande se produjo en los riñones con aproximadamente 9,4% de la actividad inyectada (datos no mostrados).

Estimaciones de Dosimetría. En promedio, para el intervalo de micción de vejiga urinaria de 3,5 horas el órgano que recibe la dosis absorbida más grande era los riñones a 0,24 rem/mCi (0,066 mSv/MBq) y la pared del corazón en

0,18 rem/mCi (0,048 mSv/MBq). La ED media (dosis efectiva) era 0,071 rem/mCi (0,019 mSv/MBq). La Tabla 8 muestra las estimaciones de dosis absorbida (REM/mCi). La dosis adsorbida media para los órganos enumerados se encuentra en la columna uno de la Tabla 8.

5

Tabla 8.

10

15

20

25

30

35

40

	Media	%CV	Min	Max
Glándulas suprarrenales	5,8E-02	7%	4,9E-02	6,4E-02
Cerebro	9,4E-02	25%	5,7E-02	1,3E-01
Pecho	3,2E-02	8%	2,8E-02	3,5E-02
Pared de vesícula	6,4E-02	8%	5,4E-02	7,1E-02
Pared LLI	4,3E-02	8%	3,7E-02	4,8E-02
Intestino delgado	4,7E-02	8%	4,0E-02	5,2E-02
Pared de estómago	1,5E-01	26%	9,0E-02	2,3E-01
Pared ULI	4,7E-02	7%	4,1E-02	5,2E-02
Pared de corazón	1,8E-01	17%	1,2E-01	2,4E-01
Riñones	2,4E-01	22%	1,6E-01	3,5E-01
Hígado	1,5E-01	19%	1,0E-01	1,9E-01
Pulmones	4,2E-02	7%	3,6E-02	4,6E-02
Músculo	3,8E-02	8%	3,2E-02	4,1E-02
Ovarios	4,5E-02	8%	3,9E-02	5,0E-02
Páncreas	5,9E-02	8%	4,8E-02	6,7E-02
Médula roja	6,0E-02	11%	4,7E-02	6,9E-02
Células osteogénicas	6,9E-02	8%	5,7E-02	7,8E-02
Salivario	1,3E-01	38%	8,6E-02	2,5E-01
Piel	2,9E-02	8%	2,5E-02	3,2E-02
Bazo	6,0E-02	21%	4,0E-02	7,6E-02
Testículos	3,4E-02	9%	3,0E-02	3,8E-02
Timo	4,1E-02	8%	3,5E-02	4,5E-02
Tiroide	1,2E-01	30%	7,1E-02	1,8E-01
Pared de vejiga urinaria	8,4E-02	18%	6,5E-02	1,1E-01
Útero	4,6E-02	8%	4,0E-02	5,1E-02
Cuerpo total	4,5E-02	7%	3,7E-02	4,9E-02
EDE	8,0E-02	11%	6,3E-02	9,1E-02
ED	7,1E-02	12%	5,5E-02	8,9E-02

Ejemplo Comparativo 29

45

Los resultados relacionados con un estudio en seres humanos de agente de imagen 1, un trazador novelo ^{18}F marcado para formación de imágenes PET de perfusión miocárdica; se describen dosimetría, biodistribución, de seguridad, y características de imagen después de una sola inyección en reposo.

50

Métodos: Población del estudio. Los adultos sanos (según lo determinado por la historia clínica, examen físico, signos vitales, ECG, EEG, examen neurológico y pruebas de laboratorio clínico), edades 18-40 años, participaron en el estudio. Con el fin de estar inscritos, los sujetos tenían que cumplir todos los criterios de inclusión especificados en el protocolo y ninguno de los criterios de exclusión.

55

Diseño del estudio. Este fue un estudio de dosis única no aleatorizado, de etiqueta abierta. A un total de 13 sujetos adultos sanos se les administró una dosis única de 1 agente de imagen en un solo centro de estudio en los Estados Unidos. Los sujetos fueron seleccionados dentro de los 14 días anteriores a la inscripción para confirmar la elegibilidad de sujeto, y comenzaron las evaluaciones de referencia en el centro de estudio el día antes de la administración del fármaco del estudio. Los sujetos permanecieron en el centro de estudio hasta la finalización de las evaluaciones de seguridad de 2 día del estudio (24 ± 8 horas después de la dosis). Se hizo una llamada telefónica para estudiar sujetos 48 ± 8 horas después de la dosis para la supervisión de eventos adversos (AE). Todos los sujetos volvieron al centro de estudio aproximadamente una semana (5-7 días) después de la dosis para una visita de seguimiento de seguridad, y fueron contactados por teléfono aproximadamente 14-17 días después de la dosis de monitoreo AE serio final.

65

Determinación de la dosis y forma de administración. La dosis diana 8 mCi fue seleccionada para proporcionar

estadísticas de recuento adecuadas y se prevé que sea muy por debajo de la máxima exposición de radiación aceptable basada en los datos preclínicos. Estos datos demostraron que la dosis máxima de agente de imagen 1 que se puede administrar a un ser humano sin exceder 50 mSv (5 rem) a la diana fue 742 MBq (20,0 mCi) y la dosis inyectada que produjo una dosis eficaz (ED) de ≤ 10 mSv (1 rem) fue 666 MBq (18,0 mCi) (Stabin, M G, Sparks, RB, et al, OLINDA/EXM: el software del ordenador personal de segunda generación para la evaluación de dosis interna en medicina nuclear." J Nucl Med 2005. 46 (6): 1023-7).

En el día 1, cada sujeto recibió una inyección intravenosa en bolo ml 1-3 de agente de imagen 1 en una solución estéril de $\leq 5\%$ de etanol que contiene ≤ 50 mg/ml de ascorbato de sodio en agua, calculado para administración aproximadamente de la dosis diana de agente de imagen 1 en el momento de la inyección. La dosis se administró en menos de 10 segundos, seguido inmediatamente por una solución salina de 3-5 mL.

La dosis inyectada neta se calculó restando la radiactividad de descomposición corregida en el tubo de la jeringa y la inyección después de la inyección de la radiactividad ensayada y de descomposición corregida en la jeringa antes de la inyección.

Protocolo de formación de imágenes PET. Todo el cuerpo de formación de imágenes PET de la cabeza a la mitad del muslo se realizó a ventanas de tiempo especificadas en el protocolo.

Análisis de dosimetría. Las estimaciones de dosimetría de la radiación de los órganos normales del adulto de sexo masculino y los modelos femeninos y de las glándulas salivales, así como el equivalente de dosis efectiva (EDE) (Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP), las recomendaciones de la Comisión Internacional de Protección de Radiología, Publicación 26. Ann ICRP 1977; 1(3)) y la dosis eficaz (ED) (Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP), 1990 Recomendaciones de la Comisión Internacional de Protección Radiológica, 60. Ann ICRP 1990;. 21 (1-3)) se determinaron utilizando el software OLINDA/EXM (Stabin, MG, Sparks, RB, et al, OLINDA/EXM: el software del ordenador personal de segunda generación para la evaluación de dosis interna en medicina nuclear" J Nucl Med 2005 46 (6): 1023-7). La evaluación de dosimetría de la radiación se basa en el método MIRD, con datos derivados de los estudios de imagen, usando métodos consistentes con el Panfleto MIRD N° 16 (Siegel JA, Thomas SR, Stubbs JB, et al. Panfleto MIRD N° 16: Técnicas para la adquisición de datos de biodistribución cuantitativa radiofarmacológica y análisis para su uso en la estimación de dosis de radiación humana. J Nucl Med. 1999 Feb; 40 (2): 37S-61S).

Los planos de rebanada de datos de imagen de atenuación corregida transversal se combinaron en una matriz de la imagen tridimensional única para cada sujeto y cada punto de tiempo usando el software personalizado. Estas imágenes fueron luego divididas en 6 conjuntos de imágenes ("anterior", "posterior", "salival", "tiroides", "fuente", y "lleno") de los datos de imagen de plano coronal combinado para cada sujeto en cada punto de tiempo, agrupando órganos con profundidades similares anteriores a posteriores. Esto se hizo para optimizar la creación de retorno de la inversión, y minimizar la contribución de fondo a los órganos contenidos de cada imagen de plano coronal combinado. Las imágenes "anteriores" contenían la pared del estómago, la pared del corazón, y la vejiga urinaria. Las imágenes "posteriores" contenían los riñones, la columna lumbar y el bazo (cuando es visible). Las imágenes "salivales" contenían las glándulas salivales (parótida y submandibular). Las imágenes "tiroides" contenían la tiroides. Las imágenes "completas" combinaron todos los planos de imagen coronales que contenían datos de imagen sujetos y se usó para la cuantificación del cerebro y el hígado. Las imágenes "fuente" contenían la fuente de calibración.

Las regiones de interés se extrajeron alrededor de todos los órganos que mostraban absorción por encima del fondo usando software personalizado desarrollado y validado para este propósito. La radioactividad absoluta se determinó mediante la normalización de sumas de ROI por un factor de calibración derivada de la fuente de calibración. Recuentos de región también se ajustaron para la actividad que contiene el tejido subyacente y superpuesta que no formaba parte del órgano o tejido que se está cuantificando por la utilización de las regiones de fondo de interés. Los recuentos totales de región del cuerpo también se corrigieron para el cuerpo fuera de las cuentas de fondo. Se hicieron normalización adecuada de tamaños de región para órgano y regiones adyacentes. También se emplearon en caso necesario regiones sin obstáculos de órganos con solapamiento significativo de otros órganos de actividad que contengan. Con el fin de estimar la actividad en las patas inferiores (que no fueron imágenes), se utilizó una región de interés en la parte superior del muslo. Las actividades también se normalizaron cuando sea necesario para dar cuenta de 100% de la actividad inyectada, y para asegurar (exceso leve de estimaciones) determinación conservadora de la dosis absorbida. Cuando estaban disponibles más allá del final del régimen de formación de imágenes de datos de excreción urinaria, se utilizaron estos datos para determinar la retención de todo el cuerpo.

Los datos cinéticos para el cerebro, pared del corazón, riñones, hígado, médula roja (se utilizaron regiones de la espina dorsal lumbar), las glándulas salivales, el bazo, la pared del estómago, tiroides, y la vejiga urinaria para los sujetos en el estudio se determinaron utilizando la metodología de cuantificación de imagen. Actividad absoluta se convirtió en dosis fraccionada dividiendo por la actividad total administrada. Datos de órganos y tejidos se ajustaron usando regresión no lineal de mínimos cuadrados con sumas de exponenciales de la forma mostrada en la Ecuación 1, donde f y λ son los parámetros del modelo que se determinan en el proceso de adaptación, $F_{ij}(t)$ es la fracción de la actividad total inyectada, t es el tiempo después de la inyección, i es el $i^{\text{ésimo}}$ ROI, j es el $j^{\text{ésimo}}$ sujeto, y k es el $k^{\text{ésimo}}$

término exponencial. Se emplearon entre uno y cuatro términos exponenciales, según sea apropiado.

$$F_{ij}(t) = \sum_k f_{ijk} e^{-\lambda_{ijk} t_j}$$

Ecuación 1.

La regresión se realizó utilizando software personalizado que determina valores de los parámetros iniciales basadas en la variación temporal de los datos cinéticos, y el uso de estimaciones pre-tabuladas para diversos escenarios de actividad de tiempo seleccionada por el usuario. Una vez que estos datos se ajustaron, tiempos de residencia se determinaron por integración de estas funciones determinadas empíricamente (sumas de exponenciales) desde tiempo igual a cero a infinito, teniendo en cuenta la descomposición física. El resto de los tiempos de residencia de cuerpo se determinaron por diferencia de tiempos de residencia de órganos apropiados de los tiempos de permanencia de todo el cuerpo. Tiempos de residencia de vejiga urinaria se determinaron usando los parámetros determinados mediante el ajuste de los datos de actividad de cuerpo entera con un modelo de vejiga urinaria tal como se aplica en el software OLINDA/EXM con intervalo de micción de vejiga de 3,5 horas. Se determinó el tiempo de residencia de médula roja basada en una región de interés dibujado en una porción de la columna vertebral lumbar. Se asumió la columna lumbar para contener el 16,1% (Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP) Publicación 23, Informe del Grupo de Trabajo sobre el Hombre de Referencia. Pergamon Press. 1975, página 125) de la médula roja total.

Estimaciones de Dosimetría de Órgano/Tejido. Las estimaciones de dosis absorbida para todos los órganos diana se determinaron utilizando el software OLINDA/EXM utilizando el modelo adulto "macho". Las estimaciones de las dosis absorbidas resultantes se escalan en base a la masa corporal total de los sujetos individuales en relación a la del fantasma transporte de radiación. Dosimetría de las glándulas salivales se determinó mediante el uso de una estimación conservadora del valor S para las glándulas salivales basadas en la masa total del hombre de referencia de las glándulas parótidas y submaxilar salivales (Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP) Publicación 23, Informe del Grupo de Grupo de Hombre de Referencia. Pergamon Press. 1975, página 125) y asumiendo una forma esférica. Valores S para esferas fueron producidos por el software OLINDA/EXM, y se escalaron linealmente sobre la base de la masa corporal total relativa de hombre de referencia a la del sujeto. Estos valores S se multiplican a continuación por los tiempos de residencia para producir las estimaciones finales de dosis de la glándula salival.

Análisis estadísticos. Todos los análisis estadísticos y todas las tablas de resumen y los listados se prepararon utilizando SAS versión 9.1.3 (SAS Institute, Inc., Cary, NC). Resúmenes descriptivos estándar incluyen la N, media, mediana, desviación estándar (SD) y/o coeficiente de variación (% CV), mínimo y máximo para las variables continuas, y el número y porcentaje para las variables categóricas.

Resultados: Demografía de los pacientes. De los 26 sujetos que fueron examinados, 13 sujetos (12 varones y una mujer) se administraron agente de imagen 1, y completaron todas las evaluaciones de seguridad. La edad media fue de 23,4 años (rango: 19-34 años) y la media del IMC fue de 23,4 (rango: 20-26). Un paciente no se incluyó en los análisis de dosimetría, biodistribución y radiocinética, debido a la incapacidad para confirmar los datos de ensayo de dosis calibrador para la preparación estándares.

Dosimetría de la radiación. La inyección intravenosa en bolo se calculó para administración de no más de 8 mCi de ^{18}F en el momento de la inyección. La dosis de descomposición corregida final media (SD) fue de 6 (0,6) mCi de ^{18}F , con un rango de 4,6 a 6,6 mCi (170 a 244 MBq). La diferencia entre la dosis diana y la dosis final fue debida a la retención de agente de imagen 1 en la jeringa.

Las estadísticas de resumen dosis absorbida se presentan en la Tabla 9 (mSv/MBq). El órgano que recibe la mayor media dosis absorbida era los riñones en 0,066 mSv/MBq (0,24 rem/mCi), seguida de la pared del corazón en 0,048 mSv/MBq (0,18 rem/mCi). La media ED fue 0,019 mSv/MBq (0,072 rem/mCi).

Tabla 9. dosis absorbida estimaciones (mSv/MBq), N = 12, nula Intervalo = 3,5 horas.

	Media	%CV	Min	Max	
5	Glándulas suprarrenales	1,6E ^a -02	7%	1,3E-02	1,7E-02
	Cerebro	2,5E-02	25%	1,5E-02	3,6E-02
	Pecho	8,8E-03	8%	7,5E-03	9,6E-03
	Pared de vesícula	1,7E-02	8%	1,5E-02	1,9E-02
10	Pared LLI	1,2E-02	8%	1,0E-02	1,3E-02
	Intestino delgado	1,3E-02	8%	1,1E-02	1,4E-02
	Pared de estómago	4,0E-02	26%	2,4E-02	6,2E-02
	Pared de ULI	1,3E-02	7%	1,1E-02	1,4E-02
15	Pared de corazón	4,8E-02	17%	3,4E-02	6,4E-02
	Riñones	6,6E-02	22%	4,4E-02	9,5E-02
	Hígado	3,9E-02	19%	2,7E-02	5,2E-02
	Pulmones	1,1E-02	7%	9,7E-03	1,2E-02
20	Músculo	1,0E-02	8%	8,7E-03	1,3E-02
	Ovarios	1,2E-02	8%	1,1E-02	1,3E-02
	Páncreas	1,6E-02	8%	1,3E-02	1,8E-02
	Médula roja	1,6E-02	11%	1,3E-02	1,9E-02
25	Células Osteogénicas	1,9E-02	8%	1,6E-02	2,1E-02
	Salivales	3,5E-02	38%	2,3E-02	6,8E-02
	Piel	7,9E-03	8%	6,8E-03	8,7E-03
	Bazo	1,6E-02	21%	1,1E-02	2,1E-02
30	Testículos	9,2E-03	9%	8,1E-03	1,0E-02
	Timo	1,1E-02	8%	9,6E-03	1,2E-02
	Tiroides	3,2E-02	30%	1,9E-02	4,9E-02
	Pared de vejiga urinaria	2,3E-02	18%	1,7E-02	3,0E-02
35	Útero	1,2E-02	8%	1,1E-02	1,4E-02
	Cuerpo total	1,2E-02	7%	1,0E-02	1,3E-02
	EDE	2,2E-02	11%	1,7E-02	2,5E-02
	ED	1,9E-02	12%	1,5E-02	2,4E-02
40	a"E" seguido por un "-" es el múltiplo exponente de 3 convención para la presentación dccimal				

45 *Biodistribución de órgano entero.* La biodistribución del agente de formación de imágenes 1, calculada como la radiactividad inyectada de porcentaje de todo el órgano como una función del tiempo, se determinó para el cerebro, de la pared del corazón, riñones, hígado, pulmones, médula roja (región lumbar), las glándulas salivales, el bazo, la pared del estómago, tiroides, y la vejiga urinaria (Tabla 10 y Figura 11). La Figura 11 muestra imágenes coronales de cuerpo entero a través del cuerpo a nivel del miocardio de un sujeto representativo en diferentes puntos temporales después de la administración de agente de formación de imágenes 1. Las imágenes se han corregido para decadencia de ¹⁸F. Se puede observar que el corazón exhibe alta retención y sostenida de ¹⁸F desde las primeras imágenes a través de aproximadamente 5 horas después de la inyección. También aparece el hígado, generalmente exhibe una intensidad similar a la del corazón, alcanzando un máximo entre 10 y 30 minutos después de la inyección y la limpieza por aproximadamente 2 horas. El órgano que mostró el mayor consumo máximo de media fue el hígado con aproximadamente 19,1% de la actividad inyectada. La siguiente mayor absorción máxima media se produjo en los riñones con aproximadamente 9,4% de la actividad inyectada, seguido por el cerebro con aproximadamente 8,3% de la actividad inyectada. Se utilizaron datos de los sujetos en el estudio para determinar la velocidad de excreción urinaria para cada sujeto y el tiempo de residencia para la radiactividad en la vejiga mediante un modelo estándar, con un intervalo de micción fijo teórico de 3,5 horas después de la dosis. Los mayores tiempos de residencia medios eran para tejidos restantes (1,8 horas), el hígado (0,28 horas), y el cerebro (0,14 horas). Estadísticas de tiempo de residencia de resumen se presentan en la Tabla 11.

65

Tabla 10. Porcentaje Medio (%) dosis administrada frente al tiempo (horas después de la dosis) N = 12, ¹⁸F, descomposición corregida.

	0,17 h ^a	0,50 h	0,83 h	2,0 h	2,5 h	3,83 h	4,5 h
Cuerpo entero	100,0 %	99,8%	99,7%	98,2%	98,1%	96,8%	96,9%
Cerebro	8,3%	7,9%	7,3%	4,7%	4,1%	3,2%	2,9%
Pared de estómago GI	2,5%	2,4%	2,2%	0,7%	0,7%	0,6%	0,6%
Pared de corazón	3,1%	3,2%	3,4%	2,4%	2,5%	2,1%	2,1%
Riñones	9,4%	6,5%	4,9%	1,6%	1,6%	1,2%	1,1%
Hígado	19,1%	18,0%	16,4%	7,5%	7,0%	4,5%	4,7%
Médula (lumbar)	0,3%	0,3%	0,3%	NA	NA	NA	NA
Salival	0,6%	0,7%	0,6%	0,5%	0,5%	0,4%	0,4%
Bazo	0,9%	0,6%	0,4%	0,3%	0,3%	0,3%	NA
Tiroides	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%
Vejiga urinaria	0,3%	0,2%	0,3%	0,9%	1,1%	1,4%	1,7%

^a Tiempos nominales en horas post dosis (comienzo de ventana de tiempo) NA=No disponible

Tabla 11. Tiempos de residencia (horas) resumen de estadísticas (N = 12, intervalo de vacío = 3,5 horas).

	Media	%CV	Min	Max
Cerebro	1,38E-01	2,69E-01	8,68E-02	2,08E-01
Pared de estómago GI	3,30E-02	4,46E-01	1,53E-02	6,11E-02
Pared de corazón	7,28E-02	1,83E-01	4,82E-02	1,01E-01
Riñones	9,52E-02	2,35E-01	6,10E-02	1,43E-01
Hígado	2,77E-01	2,22E-01	1,83E-01	3,94E-01
Médula (lumbar)	8,86E-02	2,10E-01	6,72E-02	1,17E-01
Salival	1,48E-02	3,24E-01	9,68E-03	2,63E-02
Bazo	1,01E-02	1,87E-01	7,26E-03	1,25E-02
Tiroides	3,31E-03	3,13E-01	1,72E-03	5,06E-03
Vejiga urinaria	2,65E-02	3,35E-01	1,40E-02	4,50E-02
Resto del cuerpo	1,84E+00	7,86E-02	1,65E+00	2,08E+00

^a "E" seguida de un "-" es el múltiplo exponente de 3 convenciones para la presentación decimal

Eliminación temprana de ¹⁸F en la orina. Orina recogida antes de la dosis (línea de base), y todos los huecos de hasta 8 horas después de la dosis se recogieron y se ensayaron para ¹⁸F. Sin embargo, como en la recogida de sangre, la recogida de orina terminada cerca del mínimo de 7 horas especificado en el protocolo. La excreción urinaria media sobre el intervalo de 7 horas de vacío aproximado fue de 4,83% ID con un CV% de 64,7 y una gama de 0,64% ID a 12,41% ID. Esta conclusión está de acuerdo razonable con la excreción urinaria acumulada de 5%, medido con imágenes PET.

Discusión: El órgano crítico para el agente de formación de imágenes 1 era los riñones, con una dosis media estimada de 0,066 mSv/MBq (0,24 rem/mCi) La dosis máxima inyectada del compuesto que puede ser administrada sin exceder 50 mSv al órgano crítico es por lo tanto de 770 MBq. Esto es algo superior a los 185 MBq a 370 MBq recomendadas en la guía ampliamente utilizada por el Centro para la Evaluación e Investigación de Fármacos (CDER) que describe inserción de redacción de paquete recomendada para las instalaciones que se aplican a la producción [¹⁸F] FDG (PET Drug Applications - Content and Format for NDAs and ANDAs: Fludeoxyglucose F 18 Injection, Ammonia N 13 Injection, Sodium Fluoride F 18 Injection, Attachment II, Sample Formats; Labeling for Ammonia N 13 Injection, Fludeoxyglucose F 18 Injection and Sodium Fluoride F 18 Injection, Attachment II (CDER 2000)). Este comportamiento es un resultado de la excreción urinaria muy rápida de una gran fracción de [¹⁸F] FDG en breve después de la administración, lo que resulta en una exposición sustancialmente más alta a la vejiga urinaria para ese compuesto en comparación con la de agente de imagen 1. El ED debido a agente de imagen 1 (0,019 mSv/MBq), es el mismo que el ED de [¹⁸F] FDG (Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP), la dosis de radiación para pacientes de radiofármacos, Addendum 2 a ICRP publicación 53, publicación 80, Ann

ICRP 1999; 28 (3)). Por lo tanto, se puede concluir que la dosis de radiación de agente de imagen 1 es comparable o menor que debido a [¹⁸F] FDG.

Dado que la dosis efectiva estimada media (ED) para el agente de formación de imágenes 1 es 0,019 mSv/MBq (0,072 rem/mCi), la dosis inyectada máxima que puede administrarse sin superar por lo tanto 10 mSv ED es 521 MBq.

Las estimaciones de dosis de radiación de este estudio son consistentes con los derivados de primates no humanos (Lazewatsky J, Azure M, Guaraldi M et al. Dosimetría de BMS747158, un trazador marcado novelo ¹⁸F para la formación de imágenes de perfusión miocárdica, en primates no humanos en reposo. J Nucl Med. 2009; 49 (Suplemento 1): 15P) y la retención alta y sostenida de agente de imagen 1 en el corazón es consistente con los datos en ambos primates no humanos y en otras especies (Yu M, Guaraldi MT, Mistry M, Kagan M., McDonald JL, Drew K, Radeke H, Purohit a, Azure M, Casebier DS, Robinson SP BMS-747158-02: a Novel PET Myocardial Perfusion Imaging Agent. Journal Nuclear Cardiology 2007 Nov-Dic;14(6):789-98). Aunque el órgano crítico en las estimaciones de primates derivado se observó para ser la pared del corazón, la dosis de radiación humana estimada para la pared del corazón en ese estudio era 0,067 mSv/MBq, que es muy similar al valor órgano crítico de 0,066 mSv/MBq visto por los riñones en este estudio. Las dosis a ambos órganos estaban entre las más altas de ambos los resultados derivados de primates no humanos y en el estudio actual y están dentro de dos desviaciones estándar de uno al otro.

El agente de imagen 1 fue bien tolerada y no clínicamente se plantearon problemas significativos de seguridad. Los cambios desde la línea base en los signos vitales, valores de laboratorio (hematología, coagulación, química clínica y análisis de orina), ECG y EEG no fueron clínicamente significativos. Cardiotoxicidad potencial (señalizada a través de estudios de coagulación y los cambios en los niveles de troponina-T) no fueron exhibidos. Examen físico y neurológico no revelaron ninguna anomalía antes de la dosis o después de la dosis. La DMC no plantea problemas de seguridad tras revisiones periódicas de los datos de seguridad.

Los resultados obtenidos en este estudio demostraron que el agente de formación de imágenes 1 pareció ser seguro y fue bien tolerado y exhibió una retención sustancial y sostenida en el miocardio. El órgano crítico después de descansar la inyección de agente de formación de imágenes 1 se determinó que era los riñones con 0,066 mSv/MBq. Sobre la base de la media observada ED, la dosis inyectada máxima que puede administrarse sin exceder 1 rem ED es 14 mCi (521 MBq). El ED de agente de imagen es igual que el de [¹⁸F] FDG, mientras que la dosis de órgano crítico (riñón) de agente de imagen 1 es significativamente menor que la dosis de órgano crítico (vejiga urinaria) de [¹⁸F] FDG.

Ejemplo Comparativo 30

El siguiente ejemplo describe estudios relativos a la obtención de imágenes cardíacas y evaluación de seguridad de agente de imagen 1, un nuevo agente de formación de imágenes PET de perfusión miocárdica, en conejos crónicos de miocardio comprometido.

El agente de imagen 1 es un agente de imagen etiquetada ¹⁸F para formación de imágenes de perfusión miocárdica (MPI) con la tomografía de emisión de positrones (PET) (Yu M, Guaraldi MT, Mistry M, Kagan M, McDonald JL, Drew K et al.: un agente formador de imágenes de perfusión miocárdica novela PET J Nucl Cardiol 2007; 14: 789-98). Imagen cardíaca con este agente muestra miocardio claro y la identificación de la isquemia miocárdica aguda y necrosis tisular en modelos animales de lesión coronaria ligadura y la isquemia de reperfusión aguda (Yu M, Guaraldi MT, Mistry M, Kagan M, McDonald JL, Drew K et al.: a novel PET myocardial perfusion imaging agent. J Nucl Cardiol 2007; 14: 789-98; Nekolla SG, Reder S, Higuchi T, Dzewas G, Poethko T, Preissl A et al. Assessment of Imaging Properties of a New F-18 Labelled Flow Tracer in a Pig Model. J Am Coll Cardiol 2008; 51: A170; y Maddahi J, Schiepers C, Czernin J, Huang H, Schelbert H, Wijatyk A et al. First human study of BMS747158, a novel F-18 labeled tracer for myocardial perfusion imaging. J Nucl Med 2008; 49: 70P). En sistemas de modelo, el agente de imagen 1 ha demostrado características superiores en los agentes MPI actualmente disponibles. En comparación con los agentes de fotón único de tomografía computerizada de emisión (SPECT) (^{99m}Tc-sestamibi y ²⁰¹Tl), el agente de imagen 1 tiene la ventaja de la tecnología de PET con corrección de atenuación precisa y cuantificación de la perfusión miocárdica en términos absolutos. Además, la captación de corazón de agente de imagen 1 se correlaciona mejor con la perfusión miocárdica en una amplia gama de velocidades de flujo invitrol y en condiciones de reposo y de estrés en-vivo (Nekolla SG, Reder S, Saraste A, Higuchi T, Dzewas G, Preissel A et al. Evaluation of the novel myocardial perfusion positron-emission tomography tracer 18F-BMS-747158-02: comparison to 13N-ammonia and validation with microspheres in a pig model. Circulation 2009; 119: 2333-42). En comparación con los agentes de PET actuales, al igual que ¹³N-amoníaco y ⁸²rubidio, la larga vida media (110 minutos) de ¹⁸F permite agente de imagen 1 para ser de radio-sintetizado y suministrado por el centro. También proporciona la oportunidad para formación de imágenes bajo tensión especial, además de estrés farmacológico.

Los estudios de seguridad y radio-dosimetría en múltiples especies normales muestran agente de imagen 1 tiene margen de seguridad aceptable para el desarrollo clínico (Mistry M, Onthank D, Verde J, Cicio S, Casebier D, Robinson S et al. oxicolical Evaluation of BMS-747158, a PET Myocardial Perfusion Imaging Agent. The

Toxicologist 2008; 102: 476; y Lazewatsky J, Azure M, Guaraldi M, Kagan M, MacDonald J, Yu M et al. Dosimetry of BMS747158, a novel ^{18}F labeled tracer for myocardial perfusion imaging, in nonhuman primates at rest. J Nucl Med 2009; 49: 15p). El órgano crítico para la radiación es el corazón y las dosis de radiación fueron comparables con el agente disponible comercial ^{18}F -fluorodesoxiglucosa (Lazewatsky J, Azure M, Guaraldi M, Kagan M, MacDonald J, Yu M et al. Dosimetry of BMS747158, a novel ^{18}F labeled tracer for myocardial perfusion imaging, in nonhuman primates at rest. J Nucl Med 2009; 49: 15p).

Métodos: Modelo de conejo de infarto de miocardio. Conejos macho de Nueva Zelanda (peso corporal 2,5-3,5 kg) fueron adquiridos de Harlan (Oakwood, MI) y se mantienen en el Fondo para el Cuidado de Animales acreditado por la AAALAC en Lantheus Medical Imaging. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Cuidado y Uso de Animales Institucional. El procedimiento de desarrollo de un modelo de conejo de infarto de miocardio (MI) fue similar al método descrito previamente (Fujita M, Morimoto Y, Ishihara M, Shimizu M, Takase B, Maehara T et al. A new rabbit model of myocardial infarction without endotracheal intubation. J Surg Res 2004; 116: 124-8). Brevemente, el conejo se anestesió con ketamina (40 mg/Kg, im) y xilazina (9 mg/kg, im) y se coloca en una posición supina. La cirugía se realizó bajo condiciones asépticas. Una midesternotomía se llevó a cabo con cuidado para evitar lesiones de la pleura parietal. El saco pericárdico se expuso y se realizó una incisión. La pared anterior ventricular izquierda y lateral se reveló y se ligó una rama principal de la arteria coronaria izquierda. El éxito de la ligación fue verificado por el cambio de color pálido en el área afectada de la pared ventricular izquierda. El pecho se cerró después y el animal se dejó recuperar. Cuatro semanas después de la cirugía, se utilizó el conejo para la formación de imágenes y estudio de evaluación cardiovascular.

Evaluación de imagen y cardiovascular. Las imágenes de PET y los parámetros cardiovasculares se evaluaron en ambos conejos normales y MI. Antes de la formación de imágenes, el conejo se anestesió con ketamina (25 mg/Kg, im) y xilazina (5 mg/Kg, im) y la vena marginal de la oreja se cateterizó para agente de imagen 1 de inyección. La arteria femoral derecha se aisló y se canuló con un catéter Millar (SPC340, Millar Instruments, Houston, TX) para la medición de la presión arterial. A continuación, el animal se coloca en una cámara de microPET (Focus220, CTI Molecular Imaging, Inc. Knoxville, TN) para obtención de imágenes cardíacas. El catéter Millar estaba conectado a un sistema de adquisición de datos dirigido por ordenador (MP35, BIOPAC Systems, Goleta, CA) para la grabación de la presión arterial media (MAP), y presión arterial sistólica y diastólica (SAP y DAP). Además, el electrocardiograma (ECG) también se registró con 3 derivaciones de los miembros no invasivos en la configuración II usando el sistema BIOPAC. La frecuencia cardíaca (HR) y el intervalo QT se derivaron de registro del ECG. Después de un período de estabilización, parámetros cardiovasculares: MAP, SBP, DBP y ECG, se registraron 5 minutos antes de inyección intravenosa de agente de imagen 1 (\square 1,5 mCi) y la grabación continuó durante 20 minutos adicionales después de la inyección. El conejo fue fotografiado durante 30 minutos.

Reconstrucción de la imagen y análisis. Después de la adquisición, las imágenes se reconstruyeron en una matriz de 256 x 256 píxeles con 95 rebanadas transversales utilizando el algoritmo OSEM2D y descomposición corregida (microPET Manager y ASIPro, CTI Molecular Imaging, Inc. Knoxville, TN). El tamaño de pixel era 0,47 mm y el grosor del corte fue de 0,80 mm. Las imágenes se reorientaron con respecto a eje cardíaco y cuadros de imagen tomográficos cardíacos en serie luego fueron generados durante un período de 10 minutos de 20 a 30 minutos. Imágenes de mapas polares fueron generadas de imagen reconstruida de eje corto cardíaca utilizando el software QPS 2008 (Cedars-Sinai Medical Center, Los Ángeles, CA).

Agente radiofarmacéutico. La estructura química y radiosíntesis de agente de imagen 1 se han descrito previamente (Yu M, Guaraldi MT, Mistry M, Kagan M, McDonald JL, Drew K et al.: a novel PET myocardial perfusion imaging agent. J Nucl Cardiol 2007; 14.: 789-98; y Purohit A, Radeke H, Azure M, Hanson K, Benetti R, Su F et al. Synthesis and biological evaluation of pyridazinone analogues as potential cardiac positron emission tomography tracers. J Med Chem 2008; 51: 2954-70). La pureza radioquímica utilizada en este estudio fue 99,1-99,9%, y la actividad específica era de 3265-7016 Ci/mmol. El agente se preparó en etanol al 5% (v/v) y 50 mg/ml de ácido ascórbico en agua siguiendo el protocolo clínico.

Análisis de Datos. Los datos se expresan como media \pm SD y la prueba t de student no emparejado (suponiendo varianzas desiguales) fue utilizada para la comparación de los valores de línea de base entre el control y conejos MI. $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativa. En cada punto de tiempo (antes y 1, 5, 10 y 20 minutos después de agente 1 de inyección de la formación de imágenes), MAP, SAP y DAP medidos intraarterialmente se promediaron cada 10 segundos, y HR y el intervalo QTc derivado de grabación de ECG promedio de cada 12 latidos del corazón. El intervalo QT se definió manualmente por un investigador y QTc se generó a partir de QT corregido por intervalo RR utilizando el método de Fridericia ($\text{QTc} = \text{QT}/\text{RR}^{1/3}$).⁹

Resultados: El peso corporal de los conejos de control y MI en el momento de estudio fue similar ($3,35 \pm 0,19$ frente a $3,06 \pm 0,28$ kg).

Imágenes cardíacas Imágenes representativas cardíacas de eje corto, largo y mapas polares de conejos de control y MI se muestran en la Figura 12. La Figura 12 muestra imágenes cardíacas representativas de agente de imagen 1 en conejos de infarto de miocardio crónico (MI) de control. Estas imágenes fueron adquiridas a 20-30 minutos después de la inyección de agente de imagen 1 y se presentan en puntos de vista cardíaca de eje corto y largo, y los

mapas polares. Áreas defectuosas fueron claramente identificadas en el conejo MI. En el conejo de control, el miocardio era claramente visible con una distribución uniforme de la radiactividad y mínima interferencia de fondo. En el conejo MI, un área del defecto de perfusión en la pared ventricular izquierda se detectó claramente en el corto cardíaco y de eje largo y vistas de los mapas polares.

Evaluación de ECG. Como se muestra en la Tabla 12, el rastreo de ECG basal (antes de inyección de agente de formación de imágenes 1) registrado en la configuración de plomo II mostró una forma de onda normal con complejos QRS positivos y las ondas T en el conejo de control. En contraste, el complejo QRS y la onda T fueron negativos con la onda Q ampliada en el conejo MI. El estudio obtuvo trazado de ECG antes, 1-min y 5 min después del agente de formación de imágenes 1 de inyección en conejos de infarto de miocardio (MI) y de control. La Tabla 12 muestra los valores de referencia de intervalo QTc (corregido por el método de Fridericia) y cambios promediados con respecto a la línea de base en 1, 5, 10 y 20 min después del agente de formación de imágenes 1 de inyección en conejos de control y MI. Similar al control, no se observaron cambios en la forma de onda de ECG y el intervalo QTc después de la inyección en conejos MI.

Tabla 12.

QTc (mseg)	Línea de base	Cambios de línea de base tras inyección			
		1 min	5 min	10 min	20 min
Control (n=3)	319 ± 17	2 ± 15	-1 ± 11	6 ± 20	9 ± 15
MI (n=4)	288 ± 17	8 ± 5	4 ± 6	4 ± 8	3 ± 12

Sin embargo, los valores basales de QTc y HR (Tabla 12 y Tabla 13) fueron comparables en estos dos grupos. La administración intravenosa de agente de formación de imágenes 1 no alteró la forma de onda ECG, ritmo cardíaco, HR y el intervalo QTc a partir de los valores basales en 1, 5, 10 y después de la inyección de 20 minutos, ya sea en conejos MI o control. El estudio, la frecuencia cardíaca en parte, mostró un promedio de (HR) trazados de conejos infarto de miocardio (MI) de control y 5-min antes y 20 min después de administración de agente de formación de imágenes 1. La Tabla 13 muestra los valores basales de HR y un promedio de los cambios desde la línea de base en 1, 5, 10 y 20 min después de la inyección en conejos de control y MI. Al igual que en el control, no se observaron cambios en la FC después de la inyección en conejos MI.

Tabla 13.

Velocidad cardíaca (latido/min)	Línea de base	Cambios de línea de base tras inyección			
		1 min	5 min	10 min	20 min
Control	159 ± 8	-4 ± 2	-2 ± 1	-2 ± 4	-4 ± 4
MI	162 ± 36	6 ± 5	3 ± 8	1 ± 6	-7 ± 10

Medición de la presión arterial. En contraste con HR y QTc, los valores basales de MAP, SAP y DAP (Tabla 14 y Tabla 15) fueron significativamente menores en conejos MI que en los conejos de control. En los conejos de control, la inyección de agente de formación de imágenes 1 no indujo cambios en la MAP (Tabla 14), SAP y DAP (Tabla 15). De acuerdo con el animal de control, no se observaron alteraciones de estos parámetros en los conejos MI durante y después de la administración de agente de imagen 1. El estudio, en parte, demostró un promedio de la presión arterial media (AP) trazados de control y conejos de infarto de miocardio (MI) 5 min antes y 20 min después de la administración del agente de formación de imágenes 1. La Tabla 14 muestra los valores basales de media AP y un promedio de los cambios desde la línea de base en 1, 5, 10 y 20 min después de la inyección en conejos de control y MI. Al igual que en el control, no se observaron cambios en los valores medios AP después de la inyección en conejos MI. * Indica de $p < 0,05$ vs. control. El estudio, en parte, demostró un promedio de los trazados de presión arterial diastólica (AP) de los conejos del infarto de miocardio (MI) de control y 5-min antes y 20 min después de la administración de agente de formación de imágenes 1. La Tabla 15 muestra los valores basales de AP sistólica y diastólica y un promedio de los cambios desde la línea de base a los 1, 5, 10, y 20 min después de la inyección en conejos de control y MI. Al igual que en el control, no se observaron cambios en los valores medios AP después de la inyección en conejos MI. * Indica de $p < 0,05$ vs. control.

Tabla 14.

		Cambios de línea de base tras inyección			
AP Media (mmHg)	Línea de base	1 min	5 min	10 min	20 min
Control	89 ± 11	0 ± 0	-2 ± 0	-2 ± 3	-1 ± 6
MI	61 ± 6*	2 ± 1	2 ± 2	-1 ± 2	2 ± 3

Tabla 15.

		Cambios de línea de base tras inyección			
AP (mmHg)	Línea de base	1 min	5 min	10 min	20 min
Control AP Sistólico	114 ± 11	0 ± 1	-2 ± 1	-1 ± 6	0 ± 5
M1	79 ± 11*	1 ± 2	2 ± 2	0 ± 1	1 ± 7
Control AP Diastólico	76 ± 10	0 ± 1	-1 ± 2	0 ± 5	0 ± 5
MI	53 ± 4*	1 ± 1	2 ± 2	1 ± 1	2 ± 2

Discusión: El estudio se diseñó para estudiar agente de imagen 1 como agente de formación de imágenes PET para la evaluación de la perfusión miocárdica en el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad cardíaca coronaria. Se evaluó la seguridad en animales normales y la imagen en modelos animales de la isquemia miocárdica aguda y MI inducida por la lesión por isquemia-reperfusión (Yu M, Guaraldi MT, Mistry M, Kagan M, McDonald JL, Drew K et al.: a novel PET myocardial perfusion imaging agent J Nucl Cardiol 2007; 14: 789-98; Nekolla SG, Reder S, Higuchi T, Dzewas G, Poethko T, Preissl A et al. Assessment of Imaging Properties of a New F-18 Labelled Flow Tracer in a Pig Model. J Am Coll Cardiol 2008; 51: A170, y Mistry M, Onthank D, verde J, Cicio S, Casebier D, Robinson S et al. Toxicological Evaluation of BMS-747158, a PET Myocardial Perfusion Imaging Agent. The Toxicologist 2008; 102: 476). Este estudio fue diseñado para evaluar aún más este agente en un modelo animal comprometido cardíaco crónico. El modelo fue creado por ligadura crónica de la arteria coronaria en conejos. Este modelo de conejo fue elegido en base a varias características: 1) similares a los humanos y en comparación con otras especies, los conejos tienen mala circulación colateral en el corazón y se desarrollan MI fácilmente después de la oclusión de la arteria coronaria súbita (Bell DR Special Circulations. In: Rhoades R, Bell DR, editores Medical Physiology: Principles for Clinical Medicine. 3ª ed 2008. p 290-304; y Maxwell MP, Hearse DJ, Yellon DM. Species variation in the coronary collateral circulation during regional myocardial ischaemia: a critical determinant of the rate of evolution and extent of myocardial infarction. Cardiovasc Res 1987; 21: 737-46). 2) Los fibroblastos cardíacos y la regulación de la biosíntesis de colágeno, que son críticos en la curación de heridas después de la lesión miocárdica, en conejos son similares a lo observado en los seres humanos con respecto a la angiotensina (Gallagher AM, Bahnsen TD, Yu H, Kim NN, Printz MP. Species variability in angiotensin receptor expression by cultured cardiac fibroblasts and the infarcted heart. Am J Physiol 1998; 274: H801-H809). 3) Después de la ligadura coronaria, plasma y el infarto de aumento los niveles de norepinefrina (Makino T, Hattori Y, Matsuda N, Onozuka H, Sakuma I, Kitabatake A. Effects of angi-otensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II type 1 receptor blockade on beta-adrenoceptor signaling in heart failure produced by myocardial infarction in rabbits: reversal of altered expression of beta-adrenoceptor kinase and G i alpha. J Pharmacol Exp Ther 2003; 304: 370-9; y Fujii T, Yamazaki T, Akiyama T, Sano S, Mori H. Extraneuronal enzymatic degradation of myocardial interstitial norepinephrine in the ischemic region. Cardiovasc Res 2004; 64: 125-31). Aclaramiento de norepinefrina en el corazón de conejo es principalmente a través de transportador de norepinefrina neuronal (Gao DW, Stillson CA, O'Connell JW. Absence of MIBG uptake in the denervated rabbit heart. J Nucl Med 1996; 37: 106p), similar a en los seres humanos (Eisenhofer G, Friberg P, Rundqvist B, Quyyumi AA, Lambert G, DM et al. Cardiac sympathetic nerve function in congestive heart failure. Circulation 1996; 93: 1667-1676). 4) Tamaño de especies es apropiado para imágenes PET de alta calidad en una cámara microPET al tiempo que permite la monitorización del ECG concurrente. En contraste con forma de onda ECG en el conejo de control, se observó un complejo QRS negativo con una onda Q ampliada y la onda T invertida en la configuración II plomo en el conejo MI, indicando una despolarización ventricular anormal y la repolarización. Después de una obstrucción completa de una rama de la arteria coronaria (ligadura coronaria), oxígeno transportado a la región se reduce o se dejó en función de la circulación colateral, lo que lleva a la muerte celular y necrosis tisular. A continuación se inicia un proceso de reparación de tejido rápida, incluyendo la inflamación inicial seguida de la angiogénesis, aumento de la proliferación de fibroblastos y la producción de colágeno y la deposición. Estos cambios en última instancia resultan en la formación de tejido cicatricial para 10 reconstruir la región necrótica en el corazón (Abbate A, Biondi-Zoccai GG, Van Tassell BW, Cellular preservation therapy in acute myocardial infarction. Am J Physiol Corazón Circ Physiol 2009.; 296: H563-H565; y Sun y, Weber KT. Infarct scar: a dynamic tissue. Cardiovasc Res 2000; 46: 250-6). El examen histológico ha indicado que el aumento de la proliferación de fibroblastos y la formación de cicatrices inician en alrededor de 2 y 18 días, respectivamente tras ligadura coronaria en conejos (Morales C, González GE, Rodríguez M, Bertolasi CA, Gelpi RJ. Histopathologic time course of myocardial infarct in rabbit hearts. Cardiovasc Pathol 2002; 11: 339-. 45). En este estudio, la formación de tejido de cicatriz en el ventrículo izquierdo de nuestros conejos 4-semanas tras ligadura coronaria es consistente con los

hallazgos de la onda Q ampliada en el ECG 20 y en otros estudios similares (González GE, Palleiro J, Monroy S, Perez S, Rodríguez M, Masucci A et al. Effects of the early administration of losartan on the functional and morphological aspects of postmyocardial infarction ventricular remodeling in rabbits. *Cardiovasc Pathol* 2005; 14: 88-95; y Connelly CM, Vogel WM, Wiegner AW, Osmer EL, Bing OH, Kloner RA et al. Effects of reperfusion after coronary artery occlusion on post-infarction scar tissue *Circ Res* 1985; 57: 562-77). Anteriormente, agente de formación de imágenes 1 se ha demostrado que es capaz de detectar las regiones de la isquemia miocárdica aguda y necrosis inducida por la lesión de la ligadura y la isquemia-reperusión coronaria en ratas, conejos y cerdos (Yu M, Guaraldi MT, Mistry M, Kagan M, McDonald JL, Drew K et al.: a novel PET myocardial perfusion imaging agent. *J Nucl Cardiol* 2007; 14: 789-981; Nekolla SG, Reder S, Saraste A, Higuchi T, Dzewas G, Preissel A et al. Evaluation of the novel myocardial perfusion positron-emission tomography tracer 18F-BMS-747158-02: comparison to 13N-ammonia and validation with microspheres in a pig model. *Circulation* 2009; 119: 2333-42; y Higuchi T, Nekolla SG, Huisman MM, Reder S, Poethko T, Yu M et al. A new 18F-labeled myocardial PET tracer: myocardial uptake after permanent and transient coronary occlusion in rats. *J Nucl Med* 2008; 49: 1715-1722). La formación de imágenes en este estudio en un modelo de conejo de MI crónica demostró claramente que las imágenes de agente 1 de formación de imágenes puede detectar MI crónica, posiblemente tejido de la cicatriz sugerido por ECG y otros estudios. agente de imagen 1 tiene una alta afinidad para el complejo mitocondrial I y, a muy altas concentraciones (≥ 200 m g/kg), induce signos clínicos de tránsito, tales como respiración rápida y forzada, disminución de la actividad, postura encorvada, micción, en ratas y perros normales (Mistry M, Onthank D, verde J, Cicio S, Casebier D, Robinson Evaluación S et al. Toxicological Evaluation of BMS-747158, a PET Myocardial Perfusion Imaging Agent. *The Toxicologist* 2008; 102: 476). Sin embargo, estas señales no se observaron cuando la dosis era igual o por debajo de 100 μ g/kg. En perros anestesiados ingenuos, no se observaron cambios cardiovasculares (MAP, recursos humanos, la contractilidad ventricular izquierda etc.) durante y después de la inyección intravenosa de agente de imagen 1 a dosis de igual o inferior a 10 μ g/kg (datos no publicados). Esto representa un gran margen de seguridad por encima del agente de imagen clínica máximo 1 dosis de 0,07 m g/kg.

En el presente estudio, los valores basales de MAP, SAP y DAP fueron más bajos en los conejos MI que en los conejos de control, indicando MI crónica había comprometido el sistema cardiovascular en estos conejos. La dosis de agente de formación de imágenes 1 se utiliza para obtener imágenes de conejo en la formulación clínica y aproximadamente 0,5 mCi/kg ($\sim 1,5$ mCi en un conejo 3-kg), que es también aproximadamente 3 veces mayor que la dosis clínica (descanso total y estrés 11 dosis: ~ 10 mCi en 60 kg individual). Con esta dosis y en una condición comprometida cardíaca, no hay cambio en la presión arterial, tasas cardíacas de una forma de onda de ECG se produjeron. Estos hallazgos indican que la imagen con el agente de formación de imágenes 1 es segura, incluso en un estado comprometido cardíaco.

Los resultados muestran que la PET cardíaca con el agente de formación de imágenes 1 detecta infarto de miocardio crónico (fibrosis y formación de cicatrices), además de la isquemia miocárdica y necrosis bajo una condición aguda. A niveles de dosis de formación de imágenes, el agente de imagen 1 es seguro para ser utilizado incluso en estado comprometido cardíaco, al menos en conejos.

Ejemplo Comparativo 31

El siguiente ejemplo describe las imágenes del cerebro de agente de imagen 1 y la evaluación de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica en ratas. PET en animales y seres humanos indican que este compuesto cruza la barrera normal de sangre en el cerebro (BBB) y enfermedad de CNS de imagen. Los estudios realizados hasta la fecha no han evaluado cómo las imágenes de manera efectiva el agente 1 cruza la barrera hematoencefálica. Los presentes estudios compararon captación cerebral en ratas en presencia y ausencia de interrupción de la BHE.

Métodos: ratas macho Sprague-Dawley se anestesiaron con pentobarbital de sodio y la arteria carótida externa izquierda se canuló cerca de la bifurcación de la carótida interna y externa. El uso de solución salina como control y 25% de D-manitol como solución hipertónica, cada uno fueron perfundidos retrógradamente en seis animales (0,3 ml/kg/seg) durante 30 segundos. Dos minutos más tarde, ~ 1 mCi de agente de imagen 1 se inyectó a través de vena de la cola y el cerebro fue fotografiado con una cámara de microPET durante 30 minutos. Azul de Evans (2%, 5 ml/kg) se inyectó también por vía intravenosa y únicos animales que demuestran interrupción BBB clara por tinción con azul de Evans se incluyó en el estudio. Tras la finalización de las imágenes, se cosechó el cerebro, se fotografió y se diseccionó en hemisferios y el cerebelo izquierdo y derecho. El contenido de tejido de agente de imagen 1 midió la radiactividad mediante un contador gamma y los niveles de azul de Evans se determinaron por el método de fluorescencia para el cálculo del % de tejido dosis/gramo inyectado y μ g Evan tejido azul/gramo, respectivamente.

Resultados: Véase la Tabla 16. La infusión de 25% de D-manitol resultó en un marcado incremento en la absorción de Evans azul en el hemisferio izquierdo (633%) y cierto aumento de la captación en el hemisferio derecho (216%) y el cerebelo (186%) en comparación con control de solución salina. En ratas normales y ratas de control infundidas con solución salina, un alto nivel de agente de imagen 1 acumula en el cerebro poco después de la administración. La formación de imágenes PET mostró esta alta absorción de agente de imagen 1 en las ratas de control de solución salina se aumentó sólo mínimamente en la región del cerebro tras interrupción de la BHE.

El agente de imagen 1 tiene una alta permeabilidad BBB que se aumentó sólo mínimamente tras interrupción y

puede utilizarse para obtener imágenes del cerebro.

Tabla 16.

Captación por cerebro	hemisferio derecho		hemisferio izquierdo		cerebelo	
	control	BBBD	control	BBBD	control	BBBD
Evan azul (mg/g)	19 ± 2	60 ± 8	21 ± 2	154 ± 13	29 ± 4	83 ± 12
agene de imagen 1 (%ID/g)	0,72 ± 0,03	0,81 ± 0,04	0,72 ± 0,03	0,93 ± 0,06	0,78 ± 0,03	0,95 ± 0,05

Ejemplo Comparativo 32

El siguiente ejemplo se relaciona con imágenes de perfusión miocárdica PET de agente de imagen 1 marcado con ¹⁸F para detectar el estrés más severo y extenso inducido por isquemia de miocardio que Tc-99m sestamibi SPECT. En este estudio, el descanso de estrés Tc-99m sestamibi SPECT y de formación de imágenes agente 1 PET MPI se compararon para la evaluación de la tensión inducida por anomalías de perfusión miocárdica.

Métodos: Trece pacientes, de un solo centro, se sometieron a estrés de reposo Tc-99m sestamibi SPECT MPI, agente de imagen estrés de reposo 1 PET MPI y la angiografía coronaria. En cada paciente, 17 segmentos de miocardio se puntuaron visualmente en busca de descanso e imágenes de estrés observadoras independientes que fueron cegadas a todos los demás resultados. Para cada paciente, puntuaciones de estrés sumadas (SSS), sumadas las puntuaciones de descanso (SRS), y las puntuaciones de diferencia sumadas (SDS) fueron determinadas a partir de las puntuaciones segmentarias. Porcentaje de estrechamiento en cada arteria coronaria se evaluó a ciegas y el estrechamiento 70% del diámetro luminal fue considerado significativo.

Resultados: Hubo 15 arterias coronarias enfermas; 7 descendente anterior izquierda, 5 circunfleja izquierda y arterias coronarias derechas 3. En los segmentos del miocardio que fueron suministrados por arterias coronarias enfermas, SSS y SDS fueron significativamente superior por PET de SPECT (Tabla 17).

Estos datos mostraron que en comparación con Sestamibi SPECT, agente de imagen 1 etiquetado por ¹⁸F de estrés de reposo PET MPI demostró anomalías de perfusión inducidas por estrés más grave y extenso en las regiones miocárdicas que son suministradas por las arterias coronarias enfermas.

Tabla 17.

	Agente de imagen 1 PET	Tc-99m Sestamibi SPECT	Valor P
SSS	16,1 ± 7,8	8,6 ± 5,8	<0,001
SDS	12,3 ± 7	5,4 ± 4,2	<0,05
SRS	3,8 ± 6,6	3,1 ± 3,3	NS

Ejemplo Comparativo 33

El siguiente ejemplo describe una comparación de la evaluación de defecto de perfusión de estrés miocárdico utilizando ^{99m}Tc sestamibi SPECT frente a agente de imagen 1 PET. La captación miocárdica de agente de imagen 1 exhibe una relación más fuerte con el flujo sanguíneo miocárdico en toda la gama de flujo alcanzable de ^{99m}Tc sestamibi. La evaluación de los defectos de perfusión miocárdica por el agente de formación de imágenes 1 PET y ^{99m}Tc sestamibi SPECT se compararon.

Métodos y Resultados: Veintiséis pacientes (20 varones) fueron sometidos a SPECT y PET dentro de 6- meses. PET se realizó con el agente de formación de imágenes 1 en reposo (2,3-3,9 mCi) tras 60 min (n = 18) o 24 h (n = 8) más tarde con el ejercicio (n = 16) o adenosina (n = 10) estrés (7,3- 8,6 mCi). La calidad de imagen de SPECT y PET se evaluó consensuadamente por 2 lectores cegados independientemente y calificados como excelente, buena o justa. El estrés y defectos de perfusión de reposo en SPECT y PET fueron evaluados por los mismos lectores por interpretación visual asistida por ordenador, usando el segmento 17 estándar, modelo de puntuación de 5 puntos (0 = normal; 4 = captación ausente). La extensión y la gravedad de la isquemia (diferencia de puntuación sumada (SDS)) se deriva de la diferencia entre la tensión sumada (SSS) y puntuaciones de reposo sumadas (SRS). La calidad de imagen con PET fue excelente en 24 y buena en 2 pacientes. En contraste, había 7 excelente, 18 bueno, y 1 estudio de calidad razonable, p <0,001 por SPECT. En 14 pacientes con SPECT anormal (SSS ≥ 4), SDS media fue mayor con PET que con SPECT (9,6 ± 1,8 vs. 5,4 ± 0,7, p = 0,02). En los 12 pacientes con SPECT normal (SSS <4), SDS fue cero por PET y SPECT.

En comparación con ^{99m}Tc sestamibi SPECT, agente de imagen 1 PET proporciona una mejor calidad de imagen y resulta en un aumento significativo en la SDS en pacientes con SPECT anormal. Estos resultados mostraron que las imágenes de PET con el agente de formación de imágenes 1 proporcionó una mejor evaluación de la magnitud de la

isquemia de miocardio que SPECT.

Ejemplo Comparativo 34

5 A continuación se describe la simulación fantasma cardíaca de los parámetros de inyección de dosis para una perfusión miocárdica de descanso/estrés de un día (MP1) de formación de imágenes PET con el agente de formación de imágenes 1 trazador. Un protocolo de 1-día de descanso/estrés (RS) para MPI con el agente de formación de imágenes 1 puede crear contaminación cruzada (CC) en el imagen de estrés. Una simulación fantasma se realizó para evaluar el impacto de la CC en características de la imagen para una serie de condiciones.

10 *Métodos:* Un fantasma F18 con miocardio (M) = 0,21 uCi/ml y el hígado (L) = 0,22, simulando descanso normal, se escaneó en un Siemens Biograph-64 PET/CT para 30 min. Se lavó y se volvió a llenar con L = 0,42, torso = 0,09 y M = 0,9 con un defecto de 40% en la pared septal, a continuación, escaneada durante otros 30 min. SUV de 12 pacientes en un ensayo de fase II se utilizó para asegurar la simulación realista. Imágenes de RS registrados eran mezclados para simular CC para las combinaciones de relación de dosis (DR = 1-5) y tiempo de espera (WT = 30-120 min) entre inyecciones RS utilizando coeficientes de mezcla determinados por M-SUV, DR, decaimiento de dosis de descanso y WT. Cada conjunto de imágenes de mezclado se midió para el contraste por defecto (DC) utilizando $(SUV_n - SUV_d) / SUV_n$, el volumen de defecto (DV) usando valores de pixel $\geq (SUV_n + SUV_d) / 2$ en defecto, y la uniformidad de la pared (WU) usando (SD/media) en la pared normal. La degradación \leq se aplicó 10% para DC, DV y WU para determinar el WT mínimo para DR.

15 *Resultados:* WU (<7,6%) y DV (<2%) para cualquier tipo de estrés no fueron significativamente afectados por cualquier combinación. La degradación DC se redujo a la gama aceptable mediante el aumento de DR, WT o ambos.

Ejemplo Comparativo 35

25 A continuación se describe la alta definición de PET de perfusión cardíaca utilizando un nuevo agente de imagen ^{18}F , agente de imagen 1. La tecnología HD•ET mejora la resolución espacial y la relación señal-ruido en las imágenes de PET reconstruidas (IEEE TMI 2006: 25: 7: 907-921), pero la trayectoria térmica del positrón emitido por el rubidio limita sus beneficios en 82 imágenes de perfusión Rb. Para evaluar su potencial para la obtención de imágenes cardíacas de alta resolución, HD•PET con imágenes de perfusión miocárdica obtenida con un nuevo agente basado en ^{18}F (agente de imagen 1) se evaluó.

30 *Métodos:* Imágenes de 15 sujetos en un estudio de agente de imagen 1 agente de perfusión se adquirieron en un 4-anillo Siemens Biograph-64. Imágenes de sincronización ECG estática y 8 bandejas se generaron utilizando la reconstrucción estándar (SR - maximización de expectativa de subconjuntos ordenados ponderada 2D por atenuación) y HD•PET. El contraste de pared/cavidad y la relación de contraste a ruido (CNR), y el contraste máximo a defecto se calcularon. El espesor de pared en tres niveles diferentes de corazón (basal, mediado, apical), movimiento de la pared, engrosamiento de la pared y la fracción de eyección (EF) también se estimó con cuantificación automática.

35 *Resultados:* HD•PET mostraron cambio de contraste significativo en comparación con SR ($32,3 \pm 17,9\%$, $p < 0,05$). CNR también se ha mejorado con HD•PET ($26,7 \pm 22,3\%$ vs. SR, $p < 0,05$). El contraste medio entre el máximo en el miocardio y los 22 defectos en los 15 pacientes se incrementó con HD•PET ($4,0 \pm 1,7$) en comparación con SR ($3,2 \pm 1,2$, $p < 0,05$). El espesor medio de la pared era 16: $3 \pm 2,9$ mm, $16,7 \pm 2,9$ mm y $15,6 \pm 2,2$ mm (basal, mediado, apical) con SR en comparación con $14,7 \pm 2,8$ mm, $14,1 \pm 3,0$ mm y $13,0 \pm 1,7$ mm con HD•PET ($p < 0,05$). EF, movimiento de la pared y el engrosamiento de la pared no mostró diferencias significativas con HD•PET.

40 *Conclusión:* Los estudios de perfusión con agente de imagen 1 muestran resolución de la imagen mejorada significativamente, el contraste y el contraste-ruido con reconstrucción de HD•PET en comparación con la técnica de reconstrucción estándar.

Ejemplo Comparativo 36

55 Mediante el uso de modelado cinético de trazador con el agente de formación de imágenes 1 PET, la cuantificación absoluta del flujo sanguíneo miocárdico (MBF) se demostró que era factible, incluso a altas velocidades de flujo. El estudio examinó si la retención y cálculos de SUV también eran adecuados para la evaluación de la reserva de flujo coronario (CFR) en un modelo de cerdo.

60 *Métodos:* Nueve cerdos se sometieron a formación de imágenes PET dinámica de 100-200MBq agente de imagen 1 en reposo y el estrés. MBF se evaluó utilizando tanto agente de imagen 1 PET modelado 3-compartmental y las microesferas co-inyectadas. La retención se calcula como la absorción de entre 5-10 y 10-20 minutos dividido por la integral bajo la función de entrada. También se utilizó el cálculo SUV estándar para los mismos puntos de tiempo.

65 *Resultados:* MBF oscilaron entre 0,5-2,8 ml/min/g. Tanto la retención como SUV mostraron una buena correlación

con tanto agente de imagen 1 como microesfera MBF (5-10 minutos: $r = 0,69$, $p < 0,05$ y $0,69$, $p < 0,05$ para la retención, $r = 0,86$, $p < 0,001$ y $0,88$, $p < 0,001$ para SUV). El análisis de regresión lineal reveló buenos resultados sólo para el intervalo anterior ($y = 8,27x + 1,45$ y $7,11x + 3,63$ para la retención, $1,1x + 0,01$ y $0,99x + 0,26$ para SUV), pero a más tarde se encontró intervalo de una subestimación. El cálculo de la relación de esfuerzo/reposo para la retención y SUV permite la evaluación de CFR. El acuerdo entre la retención y CFR derivado de SUV y tanto agente de imágenes 1 como microesferas CFR, produjeron modestas diferencias medias en el intervalo temprano (0,1 y -0,05, para la retención, 0,05 y -0,09 para SUV) y las desviaciones más grandes a finales del intervalo (- 0,47 y -0,62 para la retención, -0,4 y -0,54 para SUV).

Mediante el uso de agente de imagen 1, un modelo de análisis cinético simplificado para la evaluación del índice de MBF y CFR era factible. Además, los valores derivados de SUV fueron adecuados para la inyección del marcador fuera del dispositivo de formación de imágenes y permitido para una prueba de esfuerzo físico. Estos resultados proporcionan una base para un enfoque cuantitativo simplificado en el ámbito clínico de rutina.

15 Ejemplo 37

El siguiente ejemplo describe la síntesis del precursor de agente de formación de imágenes 1, de acuerdo con el esquema mostrado en la Figura 3.

20 Ejemplo 37A

Síntesis de 2-(*t*-butilo)-4,5-dicloropiridazina-3(2H)-ona (Compuesto 11)

El clorhidrato de hidrazina de *t*-butilo sólido se añadió (1 equiv) a una solución agitada de hidróxido de sodio (0,95 equiv) disuelto en 10% de mezcla de agua/tolueno (6 vol) a temperatura ambiente. La suspensión blanca resultante se enfrió ligeramente, mientras que se añadió lentamente ácido mucoclórico (1 equiv). Después de la terminación de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20-30 minutos, seguido de adición gota a gota de ácido acético (0,95 equiv). La mezcla de reacción se calentó a 45 - 50°C y se agitó durante 18 h, hasta que se consumió el material de partida, tal como se mide por HPLC. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se diluyó con agua (□ 7 vol) y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se enfrió a 0°C y se lavó con NaOH al 30% (3,6 vol), seguido de 35% de HCl (3,6 vol) y agua (2 x 3,6 vol). La solución orgánica se concentró a vacío y se le aplicó con metanol (1,5 vol) para dar el compuesto 11 como un sólido marrón que se secó a vacío a 35°C (rendimiento 65-75%, 100% de pureza por HPLC).

35 Ejemplo 37B

Síntesis de 2-(*t*-butilo)-4-cloro-5-((4-(hidroximetilo)bencilo)oxi)piridazina-3(2H)-ona (Compuesto 13)

Una solución del compuesto 11 (222 g) en dimetilformamida seca (780 ml) se añadió lentamente a una mezcla agitada de 1,4-fenilenedimetanol (compuesto 2, 690 g) y carbonato de cesio (1,3 kg) en dimetilformamida seca (2,22L) calentada a 65°C. La mezcla resultante se agitó a 65°C durante 4 h adicionales, cuando la reacción se enfrió y se filtró. El filtrado se diluyó con salmuera al 5% y se extrajo con tolueno. Los extractos de tolueno combinados se lavaron dos veces con salmuera al 5% y se concentraron bajo presión reducida. El producto bruto resultante se cristalizó en mezcla de metanol/agua caliente, se filtró, se lavó con metanol/agua y se secó a vacío a 40-45°C para proporcionar el compuesto 3 (224 g) como un polvo de color blanco con un rendimiento 69%, contaminado con 6% del producto de dialquilación del compuesto 12 con el compuesto 11.

Ejemplo 37C

50 Síntesis de 5-((4-(bromometilo)bencilo)oxi)-2-(*t*-butilo)-4-cloropiridazina-3(2H)-ona (Compuesto 14)

Un recipiente seco se cargó con diclorometano anhidro (670 ml) y el compuesto 13 (224 g). Se añadió una solución 1,0 M de tribromuro de fósforo en diclorometano (345 ml) a la mezcla durante 30 min a 25°C y la solución se agitó durante otros 30 min. La reacción se diluyó con diclorometano (450 ml) y agua (670 ml), las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (670 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera al 5%, se concentraron a vacío, y se secaron durante 34 h bajo vacío a 40°C para producir el compuesto 14 como un sólido blanquecino (258 g, rendimiento del 96%) de color blanquecino.

Ejemplo 37D

60 Síntesis de 2-(*t*-butilo)-4-cloro-5-((4-((2-hidroxietoxi) metilo)bencilo)oxi)piridazina-3(2H)-ona (Compuesto 15)

Se cargó etilenglicol (2,9 L) en un recipiente seco y se trató con potasio sólido *t*-Butóxido (74 g). La suspensión se calentó a 60°C para formar una solución y después se enfrió a 20-25°C. Se añadió una solución del compuesto 14 (290 g) en THF seco (1,45 L) en una porción a la solución de glicóxido de etileno en agitación. La mezcla resultante se calentó a 60°C y se agitó a esta temperatura durante 16,5 h cuando después se enfrió a 25°C y se diluyó con

agua (2,9 litros) y tolueno (4,35L). La capa orgánica se separó, se lavó tres veces con agua y se concentró bajo vacío. Se añadió otra carga de tolueno (4,35 L) y se concentró a vacío de nuevo para proporcionar el compuesto crudo 15 como un aceite viscoso marrón (260 g, 95% de rendimiento)

- 5 El compuesto bruto 15 (690 g) se disolvió en diclorometano (0,5 kg/L) y se purificó por cromatografía (columna de sílice, 1: 1 heptano/acetato de etilo, velocidad = 6 L/min, fracciones de 10 l de flujo). Las fracciones combinadas se combinaron y se concentraron bajo vacío para proporcionar el compuesto 15 como un aceite viscoso (520 g, rendimiento del 70%) claro.

10 Ejemplo 37D-1

El siguiente ejemplo describe la síntesis del compuesto 15, usando un método sintético alternativo en relación con el Ejemplo 37D. En un reactor limpio, seco, equipado con agitador era sonda y temperatura de cabeza glicol anhidro de etileno cargado (2,900 ml), seguido de potasio *t*-Butóxido (42,2 g) a temperatura ambiente. La solución se calentó a 15 55 a 60°C para formar una solución clara de glicóxido de etileno y después se enfrió a 20°C a 30°C bajo una atmósfera inerte. Esta solución se ensayó para el contenido de base total. Un recipiente separado se cargó con tetrahidrofurano anhidro (725 ml) y el compuesto 14 (145 g) con agitación para formar una solución a temperatura ambiente. Esta solución se añadió en una sola porción directamente a la solución glicóxida de etileno de 20 a 30°C. 20 La mezcla se calentó a 60°C y se agitó a esta temperatura. Cuando la reacción era completa, se enfrió a 20°C y tolueno (2200 ml) y agua (2200 ml) se añadieron con agitación para formar dos capas cuando se dejan calmarse. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con 2200 ml de cada uno de solución de bicarbonato sódico y agua (dos veces). La capa orgánica se concentró a $\leq 50^\circ\text{C}$ bajo vacío para dar el compuesto 15 como un aceite viscoso (133,4 g, 91% cuando se corrige para tolueno residual).

25 Ejemplo 37E

Síntesis de Precursor de Agente de Contraste 1

30 Un reactor seco se cargó secuencialmente con diclorometano (6,6 L), el compuesto 15 (510 g) disuelto en diclorometano (1,1L), trietilamina (0,25 L), *p*-toluenosulfonilo (305 g), y dimetilaminopiridina (7 g). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 28 h cuando se lavó con 1,0 M HCl (2x 10 L), agua (10 L), bicarbonato de sodio al 5% (2 x 10 L), y agua (10 L). La solución orgánica se filtró y diclorometano se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el precursor de agente de formación de imágenes 1 como un aceite espeso.

35 El precursor de agente de formación de imágenes en bruto 1 (21,5 g) se añadió a cumeno (125 ml) y se calentó a 60°C para disolver los sólidos. Se enfrió a 40°C y 1% p/p de cristales de precursor de agente de imágenes 1 añadidos para sembrar la cristalización. La solución se mantuvo durante 3 horas a 35°C para permitir la cristalización, y después se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 6 h para completar la cristalización. Los sólidos se filtraron, se secaron brevemente bajo vacío, y después se añadieron a acetato de isobutilo (125 ml). 40 Después de calentarse a 70°C, se disolvieron los sólidos, y después la solución se enfrió a 40-50°C y se sembraron con 1% p/p precursor de agente de formación de imágenes 1. Después de mantenerse a 40-50°C durante cinco horas, la suspensión se enfrió a temperatura ambiente durante 2 horas y se mantuvo durante 12 h. Los sólidos resultantes se filtraron, se enjuagaron con acetato de isobutilo frío, y se secaron a vacío para proporcionar 12,8 g de precursor de agente de formación de imágenes 1 (60% a partir del compuesto 15).

45 En algunos casos, la estequiometría trietilamina se aumentó desde aproximadamente 1,15 a aproximadamente 1,40 equiv. En algunos casos, la estequiometría de cloruro *p*-toluenosulfonilo se aumentó desde aproximadamente 1,15 a aproximadamente 1,20 equiv. En algunos casos, la estequiometría de dimetilaminopiridina se aumentó de aproximadamente 0,04 a aproximadamente 0,10 equiv.

50 En algunas realizaciones, la cristalización de cumeno fue completada en las condiciones siguientes: Dilución: 10,0 volúmenes; Temperatura de siembra: 45°C; Tiempo de retención de cristalización a temperatura de siembra: 3 h; Velocidad de enfriamiento: 5°C/h; Temperatura de granulación: 20°C; Tiempo de granulación: > 3 h; Temperatura de filtración: 20°C.

55 En otras realizaciones, la cristalización de cumeno se completó bajo las siguientes condiciones: Dilución: 6,5 volúmenes; Temperatura de siembra: 50°C; Tiempo de retención de cristalización a temperatura de siembra: 6 h; Velocidad de enfriamiento: 10°C/h; Temperatura de granulación: 10°C; Tiempo de granulación: > 8 h; Temperatura de filtración: 10°C.

60 En una cierta realización, se suspendió el compuesto 16 (20,0 g) en cumeno (6,5 volúmenes) y después se calentó a 68°C. La solución resultante se enfrió a 50°C y luego se sembró con el compuesto 16; se observó la formación lenta de un precipitado. La suspensión resultante se mantuvo a 50°C durante 6 h, después se enfrió a 10°C/h a 10°C, se mantuvo durante 12 h, se filtró y se lavó. Siguiendo en el secado al vacío a 60°C, se obtuvo 16,4 g de compuesto 6 65 (recuperación 82%; 96% de disolvente y la pureza ajustada).

En algunas realizaciones, la cristalización de acetato de isobutilo se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones: Dilución: 8 volúmenes; Temperatura de siembra: 50°C; Tiempo de retención de cristalización a temperatura de siembra: 3 h; Velocidad de enfriamiento: 5°C por hora; Temperatura de granulación: 20°C; Tiempo de granulación: > 10 h; Temperatura de filtración: 20°C.

5 En otras realizaciones, la cristalización de acetato de isobutilo se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones: Dilución: 5 volúmenes; Temperatura de siembra: 48°C; Tiempo de retención de cristalización a temperatura de siembra: 10 h; Velocidad de enfriamiento: 2,5°C/h; Tiempo de granulación: 0 h; Temperatura de filtración: 10°C.

10 En una cierta realización, el compuesto de cumeno cristalizado 16 (15,40 g) se suspendió en acetato de isobutilo (5 volúmenes) y luego se calentó a 68°C. La solución resultante se enfrió a 48°C y luego se sembró con BMS-747155-01 (0,1% p/p); se observó la formación inmediata de un precipitado. La suspensión resultante se mantuvo a 48°C durante 10 h, después se enfrió a 2,5°C/h a 10°C, se filtró y se lavó. Siguiendo en el secado al vacío a 60°C, se obtuvo 13,10 g de compuesto 16 (recuperación 85%), que pasó todas las especificaciones.

15 Ejemplo 38

El siguiente ejemplo describe una ruta alternativa para la síntesis de 2-(*t*-butilo)-4-cloro-5-((4-(hidroximetilo)bencilo)oxi)piridazina-3(2H)-ona (compuesto 13), como se muestra en la Figura 4.

20 Ejemplo 38A

Síntesis de 2-(*t*-butilo)-4-cloro-5-hidroxipiridazina-3(2H)-ona (Compuesto 17)

25 Un recipiente seco se cargó secuencialmente mientras se agita con el compuesto 11 (100 g), hidróxido de potasio (76,1 g), y etilenglicol (1 L). La suspensión resultante se calentó a 115°C y se agitó a esta temperatura durante 5 h. La solución marrón se enfrió a 0°C y una solución 1 M de ácido clorhídrico (1 L) se añadió lentamente con agitación durante 60 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de 25°C durante la adición, dando como resultado la precipitación de un sólido marrón claro. La suspensión se agitó durante 2 horas y se filtró, lavando la torta con agua fría (4 x 500 ml) y etanol (100 ml). El compuesto bruto 17 así obtenido se recrystalizó en etanol caliente (1 L), se filtró y se secó a vacío durante 34 h a 45°C para producir el compuesto puro 17 (68,3 g, 75% de rendimiento).

30 Ejemplo 38B

35 Síntesis de 4-(((1-(*t*-butilo)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-4-ilo)oxi) metilo)benzoato de metilo (Compuesto 18)

Un recipiente seco, bajo atmósfera de nitrógeno se cargó secuencialmente con el compuesto 17 (66 g), dimetilformamida (660 ml) y carbonato de potasio (45 g). A esto se añadió 4-(bromometilo)benzoato de metilo (78 g) y la suspensión resultante se agitó durante 18 h a 20°C. Se añadió agua (700 ml) durante 30 minutos para precipitar el producto y disolver las sales restantes. La suspensión se agitó durante 1,5 h y los sólidos resultantes por filtración, se lavó con agua (4 x 300 ml) y ciclohexano (2 x 150 ml) y se secó a vacío a 45°C para proporcionar el compuesto 18 (112,8 g, 99%) como un polvo blanco.

40 Ejemplo 38C

45 Síntesis alternativa de 2-(*t*-butilo)-4-cloro-5-((4-(hidroximetilo)bencilo)oxi)piridazina-3(2H)-ona (Compuesto 13)

Un recipiente seco con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno seco, se cargó secuencialmente con 2-metiltetrahydrofurano (500 ml) y el compuesto 18 (50 g) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se enfrió a -7°C y una solución de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno (1,5 M, 119 ml) añadido gota a gota durante 1 h manteniendo la temperatura por debajo de 3°C. Después de agitarse durante 1,5 h a -5°C - 0°C, la reacción se inactivó por adición de propan-2-ol (50 ml) a una velocidad para mantener la temperatura por debajo de 4°C. Después, la mezcla de reacción inactivada se añadió gota a gota a una solución de ácido clorhídrico (2 M, 500 ml) durante 75 min, manteniendo la temperatura por debajo de 7°C. La solución bifásica se calentó a 22°C y se separaron las capas. Después, la capa orgánica se lavó con 500 ml de cada uno de ácido clorhídrico 2M, solución de bicarbonato de sodio saturado y agua y luego se concentró a presión reducida para proporcionar compuesto crudo 13 como un sólido blanquecino (42,4 g) de color blanco apagado. Este se recrystalizó en acetato de isopropilo caliente (200 ml), la siembra de la solución a 65°C y manteniendo a esta temperatura durante una hora, seguido de enfriamiento a 0°C durante 4 h. El sólido blanco resultante se filtró y se secó bajo vacío a 45°C para proporcionar el compuesto 13 (35 g, 76% de rendimiento).

En algunos casos, el experimento anterior se realizó con tanto hidruro de sodio como bis litio y aluminio (2-metoxietoxi) aluminio (Al Rojo), así como hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H). En algunos casos, se emplearon soluciones de DIBAL-H en diclorometano, tolueno y hexano. En algunos casos, la selección de 2-MeTF (frente a THF) como co-disolvente se lleva a cabo debido a su solubilidad en agua reducida. En algunos casos, los estudios de estrés revelaron que se realizó bien la reducción de DIBAL, en particular, a temperaturas de entre -15 a +10°C.

En algunos casos, el DIBAL-H se cargó en dos porciones; 2,20 equiv seguido de reactivo adicional si se observó una reacción incompleta. En algunos casos, se encontró que el agua residual hidrolizó DIBAL-H y el perfil de impurezas se mantuvo sin cambios.

- 5 En algunas realizaciones, la reacción se llevó a cabo con arreglo a las siguientes condiciones: -15 a +10°C; hasta ~ 2,35 equiv DIBAL-H; hasta 5% de H₂O (p/p) en precursor; <0,75% precursor restante en la conversión completa.

Ejemplo 39

- 10 El siguiente ejemplo describe una ruta sintética alternativa a 2-(*t*-butilo)-4-cloro-5-((4-((2-hidroxietoxi)metilo)benzilo)oxi)piridazina-3(2H)-ona (Compuesto 15), como se muestra en la Figura 5.

Ejemplo 39A

- 15 Preparación de 4-(1,3-dioxolan-2-ilo)benzoato de metilo (compuesto 19)

Metilo 4-formilbenzoato (3,28 g, 20,0 mmol) se suspendió en etilenglicol (4,46 ml, 80,0 mmol), después se trató sucesivamente con ortoformiato de trietilo (3,66 ml, 22,0 mmol) y Me₃NPhBR₃ (376 mg, 1,00 mmol) a 22°C; dentro de 5 min, todos los sólidos se disolvieron. La solución naranja resultante se agitó 0,5 h, después se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml), se transfirió a un embudo de separación y se lavó con EtOAc (3 x 50 ml). Los lavados de EtOAc combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un aceite incoloro (*R_f* 0,4 en 4: 1 de pentano/EtOAc, KMnO₄). Este material se usó sin purificación adicional en la etapa de reducción posterior.

- 25 Ejemplo 39B

Preparación de 4-(1,3-dioxolan-2-ilo)fenilo)metanol (Compuesto 20)

El acetal crudo (20,0 mmol teórico) se disolvió en THF seco (100,0 ml), se enfrió a 0°C y se trató con LiAlH₄ (20,00 mmol; 20,00 ml de una solución 1,0 M en THF) a una velocidad de 1,0 mL/min utilizando una bomba de jeringa. Tras la finalización de la adición, el exceso de LiAlH₄ fue consumido por la adición cuidadosa de H₂O (800 m l). **PRECAUCIÓN: ¡desprendimiento vigoroso de gas!** La suspensión blanca resultante se trató sucesivamente con 15% NaOH acuoso (800 m l) y H₂O (2,40 ml), después se agitó 0,5 h a una suspensión blanca y fina. Los sólidos se retiraron por filtración a través de una almohadilla de Celite, y después se lavaron exhaustivamente con Et₂O. Los filtrados combinados se concentraron a vacío hasta un aceite incoloro y se purificaron por cromatografía sobre sílice (50 x 175 mm) usando 1: 1 de pentano/EtOAc. Se recogió el pico principal de producto que eluía 470-790 ml, se juntaron y se concentraron en vacío hasta un aceite incoloro, que se solidificó en el congelador (2,46 g, 13,7 mmol; 68,3% en dos etapas).

- 40 Ejemplo 39C

Síntesis de 4-(1,3-dioxolan-2-ilo)fenilo)metanol (Compuesto 20)

Metilo 4-formilbenzoato (4,92 g, 30,0 mmol) se disolvió en tolueno seco (50,0 ml), se trató sucesivamente con etilenglicol (1,84 ml, 33,0 mmol) y *p*-TsOH·H₂O (57,1 mg, 0,30 mmol), luego se calentó a reflujo bajo condiciones de Dean-Stark; la formación del acetal fue completa dentro de 1 h. Después, la solución se enfrió a 22°C y se trató con bis hidruro de sodio (2-metoxietoxi) aluminio (45,0 mmol; 12,7 ml de una solución 70,3% en peso en tolueno) a una velocidad de 0,5 ml/min utilizando una bomba de jeringa. **PRECAUCIÓN: ¡desprendimiento vigoroso de gas!** Al término de la adición, la solución resultante se enfrió más a 0°C, se trató cuidadosamente con una solución acuosa saturada de K₂Na-tartrato (100 ml), después se agitó vigorosamente 1 h; se observó la formación constante de una solución clara. A continuación, la bifase resultante se diluyó con EtOAc (50 ml), con la transferencia a un embudo cónico, y se separaron las capas. Después, la capa acuosa se lavó con EtOAc (3 x 50 ml) y la EtOAc se combinó y soluciones de tolueno se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío hasta un aceite incoloro. El producto bruto se purificó luego por cromatografía sobre sílice (50 x 135 mm) usando 1: 1 de pentano/EtOAc. Se recogió el pico principal de producto que eluía 425-725 ml, se agrupó y se concentró a vacío hasta un aceite incoloro, que se solidificó en el congelador (4,50 g, 83,2% en dos etapas).

Ejemplo 39D

- 60 Síntesis de 2-(*t*-butilo)-4-cloro-5 - [(4-(1,3-dioxolan-2-ilo)fenilo)metoxi]-2-hidropiridazina-3-ona (Compuesto 21)

Una solución de 2-(*t*-butilo)-4,5-dicloro-2-hidropiridazina-3-ona (829 mg, 3,75 mmol) y el compuesto 10 (451 mg, 2,50 mmol) en DMF seca (12,5 ml) se trató con Cs₂CO₃ (1,63 g, 5,00 mmol) en una porción a 22°C. Después, la suspensión resultante se sumergió en un baño de aceite precalentado (65°C) y se mantuvo 6 h con agitación vigorosa. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la suspensión se repartió entre EtOAc y H₂O (50 ml de cada uno), con la transferencia a un embudo cónico, y se separaron las capas. La capa acuosa restante se lavó con

EtOAc adicional (3 x 50 ml), después se desechó. Las soluciones de EtOAc combinadas se lavaron adicionalmente con NaCl acuoso saturado (5 x 50 ml), después se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un sólido de color blanquecino. En algunos casos, la trituración con varios pequeños volúmenes de pentano se realizó para generar el sólido. Después, el producto bruto se recristalizó en EtOAc caliente/hexanos para proporcionar agujas incoloras que se recogieron en un embudo de vidrio sinterizado de porosidad media, exhaustivamente lavado con pentano y se secó a vacío (573 mg, 62,8%).

Ejemplo 39E

10 Síntesis de 2-(*t*-butilo)-4-cloro-5-[(4-(1,3-dioxolan-2-ilo)fenilo)metoxi]-2-hidropiridazina-3-ona (Compuesto 21)

A un recipiente cargado con (4-(1,3-dioxolan-2-ilo)fenilo)metanol (20 g, 110 mmol), cloruro de benciltrietilamonio (2,27 g, 10 mmol), tolueno (100 ml) y sodio hidróxido de (50% en agua, 22 ml, 420 mmol) se añadió una solución de 2-(*t*-butilo)-4,5-dicloro-2-hidropiridazina-3-ona (22,1 g, 100 mmol) en tolueno (100 ml) durante 5 min. Una exotermia gradual y aceleración se produjo alcanzándose la temperatura interna final 39°C. Después de 2,5 h se detuvo la agitación y se añadió MTBE (50 ml) y agua (100 ml). Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron a vacío para proporcionar un sólido de color tostado (39 g). Los sólidos se suspendieron en tolueno/heptano (430 ml, 1: 1) a 40°C durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se secó bajo vacío a 40°C durante 24 h (29,7 g, 69%).

Ejemplo 39F

Síntesis de 2-(*t*-butilo)-4-cloro-5-[(4-[(2-hidroxietoxi)metilo]fenilo)metoxi]-2-hidropiridazina-3-ona (Compuesto 15)

25 Una solución del compuesto 21 (365 mg, 1,00 mmol) en CH₂Cl₂ (10,0 ml) se enfrió a -40°C usando un baño de hielo seco/MeCN, luego se trató con DIBAL-H (4,00 mmol; 4,00 ml de una solución 1,0 M en CH₂Cl₂) a una velocidad de 0,25 ml/min usando una bomba de jeringa. La solución se mantuvo durante 1 h con la adición periódica de hielo seco para el baño de enfriamiento, a continuación se trató cuidadosamente con MeOH húmedo (1 ml) y se calentó a 22°C. La solución resultante se diluyó con EtOAc (20 ml), se trató con un volumen igual de K,Na-tartrato acuoso saturado, después se agitó vigorosamente durante 1 h; debe observarse la formación constante de una solución clara. La bifase resultante se diluyó adicionalmente con H₂O (50 ml), con la transferencia a un embudo cónico, y se separaron las capas. Después, la capa acuosa se lavó con EtOAc (3 x 50 ml) y se desechó. Los lavados de EtOAc combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un aceite incoloro (*R_f* 0,2 en 1: 1 de pentano/EtOAc, KMnO₄). El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (30 x 190 mm) usando un gradiente de paso de 1: 1 de pentano/EtOAc (250 ml) a 3: 2 pentano/EtOAc (500 ml). Se recogió el producto principal que eluye entre 415 a 580 ml, se juntó y se concentró a vacío para dar un aceite incoloro (286 mg, 0,780 mmol; 78,0%).

Ejemplo 40

40 Síntesis de 2-(((4-(((1-(*t*-butilo)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-4-ilo)oxi)metilo)bencilo)oxi)etilo 4-metilbencenosulfonato (precursor de agente de formación de imágenes 1)

45 Un reactor seco se cargó secuencialmente con diclorometano (6,6 L), el compuesto 15 (510 g) disuelto en diclorometano (1,1 l), trietilamina (0,25 L), cloruro de *p*-toluenosulfonilo (305 g), y dimetilaminopiridina (7 g). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 28 h cuando se lavó con HCl 1,0 M (2x 10 L), agua (10 L), bicarbonato de sodio al 5% (2 x 10 L), y agua (10 L). La solución orgánica se filtró y el diclorometano se cambió por acetato de etilo. El producto se cristalizó en caliente 1: 1 heptano/acetato de etilo (~ 11 l) enfriándose lentamente a 0-5°C. Los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con acetato de etilo frío/heptano y se secaron bajo vacío a 40°C durante 42 h para dar precursor de agente de imagen 1 (555 g, 77% de rendimiento).

Ejemplo Comparativo 41

55 La siguiente describe la cualificación remota de la cámara (RCQ) de escáneres de PET y PET/CT para agente de imagen 1 de perfusión miocárdica usando un procedimiento fantasma estandarizado.

60 Como será conocido por los expertos ordinarios en la técnica, en un ensayo clínico de imágenes médicas, la cualificación de cámara es un paso crítico en evaluar si el sitio clínico individual (CS) posee la capacidad de ejecutar el protocolo. En algunos casos, un desafío radica en cómo estandarizar un fantasma de tarea específica y el procedimiento de cualificación asociado que puede determinar si efectivamente escáneres específicos del sitio cumplen con el requisito estudio para inscribirse en el estudio.

65 *Métodos.* El uso de varias cámaras, el procedimiento RCQ con un manual de imagen personalizada para cada instrucción utilizó el modelo de escáner paso a paso para el CS a seguir. Un fantasma de bajo costo, estandarizado utilizando una botella de refresco de 2 litros con una varilla acrílica (L = 21 cm, D = 2 cm) sellado dentro de la tapa se proporcionó a cada CS (véase el Ejemplo 42 para más detalles). CS inyectó 3-4 solución F18 mCi al fantasma

llo de agua para adquirir datos de imágenes y para probar software de corrección de los errores de registro existente cardíaco (RM) en cada sistema. El procedimiento se llevó a cabo RCQ por el CS con la ayuda del teléfono según sea necesario. Todos los datos de imagen se envían al laboratorio central de imágenes para análisis en términos de parámetros cuantitativos de imagen. Se establecieron criterios mínimos de rendimiento para identificar las cámaras cuyo rendimiento era incompatible con las normas aceptadas. Los resultados se muestran en la Tabla 18.

Tabla 18.

	Consistencia de la dinámica ac.	Consistencia de Ac. Gated	Variación de ruido Ac. Gated	Contraste de imagen	Resolución espacial (mm)	Uniformidad de imagen	Exactitud de factor de calibración
PET dedicado (no MR)	93,36% ± 2,72%	98,25% ± 1,88%	19,94% ± 6,18%	0,91 ± 0,04	8,36 ± 1,40	2,58% ± 0,86%	64,62% ± 20,00%
PET/CT (no MR)	93,57% ± 3,96%	98,24% ± 0,66%	14,30% ± 5,41%	0,97 ± 0,03	6,77 ± 1,20	2,58% ± 0,46%	93,66% ± 3,84%
PET/CT (corrección MR)	93,70% ± 3,60%	98,05% ± 0,91%	16,02% ± 4,44%	0,95 ± 0,03	7,42 ± 0,75	3,18% ± 0,56%	94,37% ± 2,87%
Exigencia mínima	>85%	>85%	<25%	>0,9	<10 mm	<5%	>90%

Conclusiones. Cualificación de cámara remota cuando se integra con un espectro normalizado, manuales de imagen integrales, soporte técnico completo y análisis de datos centralizada puede ser un método rentable y eficiente para evaluar el rendimiento de los escáneres de PET y PET/CT en un ensayo clínico a gran escala.

Ejemplo Comparativo 42

El siguiente ejemplo describe un coste fantasma rellenable bajo para la normalización de los escáneres de PET.

La normalización y armonización de la metodología de imagen y el rendimiento del scanner es fundamental para el éxito de los estudios clínicos utilizando PET (por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 41). Generalmente, esto puede conseguirse con un objeto de prueba llamado fantasma que se carga con una cantidad apropiada de material radiactivo y la imagen de la misma manera con cada escáner. Fantasmas se pueden construir de cualquiera de los materiales sólidos con positrones emisores de larga vida embebidos o pueden ser llenados con agua y radiactividad de corta duración añadida según sea necesario. Las diferencias en el rendimiento de imagen observada permiten el ajuste de los métodos o reparación de equipos como sea necesario para asegurar la uniformidad de la calidad de la imagen entre todos los sistemas utilizados. Fantasmas convencionales, tanto sólidos como rellenables son suficientemente caros que el coste de la evaluación simultánea en un gran número de sitios es prohibitivo. El dispositivo descrito en este ejemplo es un fantasma de tarea específica simple para PET cardíaca utilizando materiales fácilmente disponibles que pueden ser contruidos por aproximadamente 1% del precio de un fantasma rellenable convencional. Cuando se combina con el control de calidad de rutina, permite la caracterización simultánea de un gran número de sistemas PET y PET-TC para la normalización en ensayos clínicos cardíacos PET.

Materiales y Métodos. El fantasma se construyó a partir de una botella estándar de refresco de 2 litros. Una varilla de plástico acrílico de 8 1/4 pulgadas y 3/4 pulgadas de diámetro se centra y se fija al interior de la tapa de la botella mediante un tornillo externo. La superficie entre el extremo de la varilla y el interior de la tapa y debajo de la cabeza del tornillo se selló con pegamento apropiado para los materiales antes del apriete final del tornillo y el fantasma se examinó para fugas.

El fantasma se llenó de la siguiente manera:

1. El fantasma se colocó sobre una superficie absorbente o, preferiblemente, en un fregadero y llenó el fantasma con agua del grifo a la parte superior. Burbujas fueron minimizadas utilizando una tasa lenta de flujo de agua en la botella.
2. La varilla acrílica (unida a la tapa) se insertó en la botella de refresco completamente y la tapa atornillada en su lugar. Se dejó todo el desbordamiento de ser eliminado del fantasma. Era importante no apretar el fantasma mientras que se hacía esto. La tapa estaba desenroscada y la varilla retirada lentamente para permitir que cualquier ferramiento de agua se drenara de nuevo en el fantasma.
3. Una jeringa limpia se utiliza para dibujar 2 ml de agua del fantasma. Aproximadamente 10 gotas de jabón líquido se añadió al fantasma para evitar que FDG u otros compuestos F18 se pegaran a la superficie interior de

la botella o la varilla. El fantasma se agitó inclinándola hacia arriba y hacia abajo verticalmente durante al menos 30 seg para asegurar la distribución uniforme de jabón líquido.

4. Actividad ^{18}F (3-4 mCi) y el volumen (varios ml) en una jeringa se midió y se registró a continuación, incluyendo el volumen y tiempo de ensayo.

5. ^{18}F se inyectó en el fantasma lentamente y la jeringa se movió hacia atrás y adelante para eliminar la actividad restante de la jeringa vigorosamente tres veces.

6. La misma jeringa se utiliza para extraer cuidadosamente un volumen de líquido desde el fantasma igual al volumen más 1 ml de la solución ^{18}F inyectado en ella. Esto aseguró que la solución no se desbordará cuando se sustituye la varilla e incluirá una pequeña burbuja para facilitar la mezcla.

7. La actividad ^{18}F en la jeringa se midió y se registró el tiempo de radiactividad y ensayo.

8. La varilla se reinsertó en el fantasma y la tapa se apretó a mano y se aseguró que estaba seguro y libre de fugas.

9. La superficie del fantasma se limpió con una toalla de papel que se examinó por contaminación radiactiva antes de desecharlo.

10. Los datos de imagen después fueron adquiridos usando cualquier escáner de PET que iba a ser evaluado, bajo cualesquiera condiciones o ajustes de adquisición que se van a evaluar.

Los datos de imagen resultantes se evaluaron utilizando herramientas convencionales. Una gran región de interés que cubre la central 60% de varias rodajas que no incluyen la varilla acrílica puede ser utilizada para determinar el grado de uniformidad y la corrección de los factores de calibración. El análisis de región-de-interés con una o más rebanadas que contienen la varilla acrílica también puede ser usado para determinar el contraste entre el volumen radiactividad-llenado y el área dentro de la varilla acrílica a partir de la cual se excluye la radiactividad. Integración de un perfil de línea que incluye el borde entre la varilla y el líquido puede ser utilizada para evaluar la resolución. Una variedad de otros factores también se puede evaluar, incluyendo la linealidad de calibración y de la capacidad y precisión de corrección de desajuste PET-CT usando adquisición de datos adecuada.

Ejemplo Comparativo 43

El siguiente ejemplo describe una comparación de agente de imagen 1 y fluorodeoxiglucosa ^{18}F (FDG) para la evaluación de la viabilidad del ventrículo izquierdo después de un infarto de miocardio en ratas.

Fluorodeoxiglucosa ^{18}F (FDG) de formación de imágenes del corazón se utiliza para evaluar la viabilidad miocárdica. Este ejemplo describe una comparación del volumen de tejido viable en el ventrículo izquierdo de ratas normales y de miocardio infartadas (MI) determinadas por el agente de formación de imágenes 1 con el detectado por imágenes de FDG.

Métodos. MI fue inducida en ratas durante 30 minutos de\ oclusión coronaria seguido de reperfusión. El agente de imagen 1 (1 mCi) y FDG (1 mCi) de imagen cardiaca en 2 días de diferencia se llevó a cabo en ratas antes, dos días (temprano MI) y cuatro semanas después de la cirugía (finales MI). Un régimen de glucosa y de insulina se inyecta antes de formación de imágenesFDG para asegurar una alta captación cardiaca. El ventrículo izquierdo viable se cuantificó en las imágenes como el volumen con $\geq 50\%$ de la actividad máxima.

Resultados. En las ratas de control, la imagen cardiaca con tanto agente de imagen 1 como FDG mostró pared ventricular izquierda bien definida y el volumen del ventrículo izquierdo se midió como $1,17 \pm 0,04$ y $1,11 \pm 0,07$ cm³, respectivamente, antes de la cirugía. En ratas MI de etapa temprana y tardía, el área del defecto de miocardio se identificó claramente mediante formación de imágenes con ambos agentes. El volumen de tejido ventricular izquierdo viable medido con el agente de formación de imágenes 1 era ligeramente más grande que el área de tejido viable medido con FDG ($0,94 \pm 0,01$ vs. $0,75 \pm 0,04$ y $1,18 \pm 0,04$ vs. $0,99 \pm 0,09$ cm³ en etapa MI temprana y tardía). Además, el agente de formación de imágenes 1 de formación de imágenes mostró áreas ventriculares izquierdas detectables similares a los 20 y 80 minutos después de la inyección (sin recarga-in) en fase tanto temprana como tardía MI. Este ejemplo muestra que el agente de formación de imágenes 1 tiene el potencial de ser utilizado para evaluar la viabilidad miocárdica, como FDG, sin embargo, sin la necesidad de insulina pre-tratamiento.

Ejemplo Comparativo 44

Lo siguiente demuestra que una severidad de defecto cuantitativa y percibida son proporcionales con el agente de formación de imágenes 1 PET imágenes de perfusión miocárdica.

Con el fin de identificar la dosis mínima de descanso de agente de imagen 1, se hizo una comparación entre la variación relacionada con recuento en miocardio normal y el cambio mínimo en la gravedad de defectos que pueda dar lugar a 50% de probabilidad de un lector de cambiar una puntuación segmental en 1. Con el fin de determinar este cambio limitante en la severidad del defecto, se hizo una comparación entre las puntuaciones del lector de una lectura cegada y la correspondiente gravedad de defecto cuantitativo.

Método. Los pacientes seleccionados para uno o más, al menos, defectos parcialmente reversibles en los estudios SPECT se evaluaron como parte del primer cohorte en el estudio de fase 2 del agente de imagen 1. Imágenes de

5 reposo y esfuerzo fueron leídas por un panel de tres lectores ciegos. Las puntuaciones del lector utilizando un modelo de 17 segmentos de los datos de imagen de descanso solamente derivados de los primeros 20 pacientes se compararon con la disminución de porcentaje desde el valor máximo en cada imagen tal como se calcula por el software de análisis de MPI cardíaco estándar (Cedars QPS). Los valores se representaron gráficamente y una regresión lineal calculada para los datos de cada lector (véase Figura 13).

10 *Resultados.* Aunque hubo gama significativa en los valores de gravedad cuantitativos en cada valor de lector de puntuación (% SD ~ 20% de imagen máxima), los datos fueron bien modelados con la regresión lineal simple que resulta en valores R^2 de 1,00, 0,978 y 0,984 para los lectores 1, 2 y 3 respectivamente. Los valores de intersección eran 84,18%, 82,33% y 84,96%, respectivamente, mientras que las pendientes eran -13,8, -9,86 y -8,53 respectivamente.

15 *Discusión.* Estos resultados sugieren que, al menos con el agente de formación de imágenes 1, puede ser posible estimar respuestas de los lectores utilizando una simple relación lineal y la fracción cuantitativa del valor máximo sin la necesidad de una base de datos normal. Basado en una pendiente media de -10,7, se estimó que una probabilidad del 50% de un cambio de 1 en la puntuación de lector correspondía a un cambio en la gravedad cuantitativa por 5,4%

20 Ejemplo Comparativo 45

Los siguientes ejemplos describen una comparación de agente de imagen 1 y imágenes de perfusión miocárdica Tc-99m marcado SPECT para la identificación de gravedad y la extensión de la tensión inducida por la isquemia de miocardio en la fase 2 de ensayos clínicos.

25 En este estudio multicéntrico de Fase 2, agente de formación de imágenes 1 y Tc-99m marcado SPECT reposo-estrés MPI se compararon para la evaluación de la tensión inducida por anomalías de perfusión miocárdica en pacientes (pts) con enfermedad arterial coronaria (CAD).

30 *Métodos:* 84 Pts de 21 centros, que se presentan con una probabilidad pre-ensayo de CAD intermedio a alto, se sometieron a reposo-estrés SPECT MPI marcado con Tc-99m, agente de imagen 1 PET MPI y la angiografía coronaria. Su edad media era de 64,5 años (rango: 36-85) y 68 eran varones. En cada paciente, 17 segmentos de miocardio se puntuaron visualmente en reposo y esfuerzo por imágenes 3, lectores independientes ciegos. Para cada pt, puntuaciones de diferencia sumadas (SDS) se determinaron a partir de puntuaciones segmentarias. El estrechamiento de porcentaje en cada arteria coronaria se determinó cuantitativamente y ciegamente y \geq estrechamiento 50% del diámetro luminal fue considerado significativo. De los 84 pts, 52 tenían CAD y 32 tenían arterias coronarias CAD/normales insignificantes.

35 *Resultados.* Había 105 arterias coronarias enfermas en 52 pacientes; 40 descendente anterior, 30 circunflejo izquierda y 35 coronaria derecha. En los pacientes con al menos una arteria enferma, la media (SD) de puntuación PET SDS varió entre los tres lectores de 6,8 (5,75) a 9,4 (7,51) y la puntuación media (SD) SPECT SDS osciló entre 4,1 (4,75) a 5,7 (6,51). Las diferencias en las puntuaciones de SDS entre PET y SPECT fueron estadísticamente significativas en todos los lectores ($p < 0,01$). En 52 pacientes con enfermedad de múltiples vasos y los lectores múltiples, la puntuación media ajustada PET SDS fue significativamente mayor que la de puntuación SPECT SDS ($p < 0,001$).

45 *Conclusiones.* Estos datos sugieren que, en comparación con Tc-99m SPECT, agente de imagen de reposo-estrés 1 PET MPI demuestra alteraciones de la perfusión inducidas por estrés más grave y extenso en las regiones del miocardio que son suministrados por las arterias coronarias enfermas.

50 Ejemplo Comparativo 46

El siguiente ejemplo describe una comparación clínica de fase 2 de agente de imagen 1 de inyección de PET y Tc-99m marcado SPECT imágenes de perfusión miocárdica para el diagnóstico de enfermedad de la arteria coronaria.

55 En el estudio de fase 2, se evaluó la seguridad clínica de agente de imagen 1 de inyección y su rendimiento diagnóstico para la detección de enfermedad arterial coronaria (CAD) se comparó con resto de estrés Tc-99m marcado SPECT MPI.

60 *Métodos.* 143 pacientes (pts) de 21 centros, presentándose con un amplio espectro de probabilidades CAD pre-prueba, se sometieron a reposo-estrés Tc-99m marcado SPECT MPI y agente de imagen 1 PET MPI. 84/143 que tenía un intermedio para alta probabilidad de CAD se sometieron a angiografía coronaria. Su edad media fue de 64,5 (rango: 36-85) años y 68 eran varones. % de estrechamiento en cada arteria coronaria se cuantificó a ciegas. 52/84 Pts tenía CAD significativa ($\geq 350\%$ estrechamiento diámetro luminal) y 32/84 tenía arterias insignificantes CAD/normales coronarias. En cada paciente, de 17 miocardio segmentos ial se puntuaron visualmente en reposo y esfuerzo por imágenes 3, lectores independientes ciegos y se determinó la interpretación mayoritaria en cada paciente, tanto para los estudios PET y SPECT. El rendimiento diagnóstico de la PET se comparó con la de la

SPECT utilizando el análisis ROC.

Resultados. Un % significativamente mayor de las imágenes fue calificado como excelente o bueno en PET vs imágenes SPECT de estrés (99,2% vs. 88,8%, $p < 0,01$) e imágenes de reposo (96,8% vs. 64,8%, $p < 0,01$). La certeza de diagnóstico de interpretación (% de los casos con interpretación claramente anormal/normal) fue significativamente mayor para PET vs. SPECT (92,0% vs. 76,8%, $P < 0,01$). El área bajo la curva ROC para el diagnóstico general de CAD fue significativamente mayor para PET vs. SPECT ($0,79 \pm 0,05$ vs. $0,67 \pm 0,05$, $p < 0,05$). 61/143 pacientes reportaron 100 acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (AA). De éstos, 7 adversos reportados en 2 pacientes se consideraron relacionados con el estudio de arrastre, pero ninguno fue grave. No hubo cambios clínicos de laboratorio desde la línea de base informada como TEAEs o considerados como clínicamente significativos. Los datos de ECG en reposo no revelaron evidencia de ningún efecto clínicamente relevante sobre la frecuencia cardíaca, la conducción atrio-ventricular (intervalo PR), la despolarización (duración QRS) o la repolarización (duración QTcF).

Conclusiones. Dentro de esta Fase 2, el agente de imagen de ensayo clínico de 1 pareció ser seguro y superior al de Tc-99m SPECT marcado con respecto a la calidad de la imagen, la certeza de la interpretación de las imágenes y el diagnóstico general de CAD.

Ejemplo Comparativo 47

El siguiente describe una cuantificación simplificada de flujo sanguíneo miocárdico absoluto en reposo y el estrés con el agente de formación de imágenes 1 de inyección de PET en sujetos normales y pacientes con enfermedad de la arteria coronaria.

Objetivos. Se evaluó la viabilidad de la cuantificación simplificada de flujos sanguíneos de reposo (R) y tensión (S) de miocardio (MBF) y la reserva de flujo coronario (CFR) con el agente de formación de imágenes 1 para uso clínico en sujetos normales y pacientes con enfermedad de la arteria coronaria (CAD) (pts).

Métodos. Diez Pts [6 con una baja probabilidad de CAD y 4 con CAD (> 50% de estenosis) y defectos reversibles] recibieron agente de imagen 1 de inyección en Rand en adenosina pico S seguida de adquisición dinámica de 10 min. El protocolo de formación de imágenes R-S era el mismo día en 5 Pts y día separado en 5 Pts. Mapas polares Rand S se generaron automáticamente a partir de exploraciones sumadas dinámicas (después de la inyección 0,5-2 min) y los 3 territorios coronarios (LAD, RCA, LCX) y la reserva de sangre del ventrículo izquierdo (LV) se define de forma automática. Defectos reversibles fueron asignados de forma manual en los mapas polares, de los que se generaron curvas de actividad de tiempo (TAC). Un modelo de un solo compartimiento que incluye una constante de absorción irreversible (K) y un desbordamiento de la actividad de la reserva de sangre se utilizó para ajustar los TAC de tejido en los primeros tiempos (0-2 min). LV TAC fue utilizada como la función de entrada. El coeficiente de recuperación debido al efecto de volumen parcial de miocardio se estimó como (1-spf), con spf que denota la fracción de derrame de sangre determinada a partir del modelo apropiado. La primera fracción de extracción de paso para el agente de formación de imágenes 1 en los seres humanos se asumió que era 0,94 equivalente a la observada en los estudios pre-clínicos. CFR se calculó como S/R MBF.

Resultados. MBF y CFR se compararon entre los 18 territorios normales (en 6 Pts de baja probabilidad) y 5 territorios de defectos reversibles que fueron suministrados por coronarias CAD (Tabla 19, $*=p<0,05$). Los resultados están de acuerdo con la literatura publicada mediante el uso de N-13 PET amoníaco.

Tabla 19.

	Normal			CAD
	LAD	RCA	LCX	Defecto reversible
RMBF	$0,76 \pm 0,15$	$0,75 \pm 0,17$	$0,74 \pm 0,10$	$0,69 \pm 0,22$
SMBF	$2,48 \pm 0,50$	$2,78 \pm 0,43$	$2,66 \pm 0,62$	$1/12 \pm 0,19^*$
CFR	$3,25 \pm 0,25$	$3,72 \pm 0,49$	$3,60 \pm 0,86$	$1,71 \pm 0,41^*$

Conclusiones. Cuantificación de MBF usando agente de imagen 1 de inyección de PET imágenes de perfusión miocárdica puede ser simplificado en aplicaciones clínicas para dar resultados robustos MBF.

Ejemplo 48

Síntesis de 5-((4-((2-bromoetoxi)metilo)encilo)oxi)-2-(*t*-butilo)-4-cloropiridazina-3(2H)-ona

Una solución de precursor de agente de formación de imágenes 1 (0,521 g, 1,00 mmol) en acetona seca (10,0 ml) se trató con LiBr (0,261 g, 3,00 mmol) en una porción a 22°C después se calentó a 56°C y se mantuvo 2,5 h. La mezcla de reacción ahora heterogénea se enfrió a temperatura ambiente y todos los volátiles se eliminaron a vacío. El producto bruto se purificó luego por cromatografía sobre sílice (30 x 190 mm) usando 3:1 de pentano/EtOAc. Se recogió el pico principal de producto que eluía 180-360 ml, se agrupó y se concentró a vacío hasta un aceite incoloro. La purificación final a través de recristalización a partir de EtOAc caliente y pentano proporcionó un sólido cristalino blanco (0,369 g, 0,859 mmol; 85,9%).

Ejemplo Comparativo 48

Adsorción de jeringa de agente de imagen 1

Tres jeringas de dos componentes (Henke Sass Wolf), así como tres jeringas de tres componentes (Becton y Dickinson) fueron cada una llenadas con una solución de 1 ml de agente de formación de imágenes 1 (<5% en volumen de EtOH en H₂O que contiene < 50 mg/ml de ácido ascórbico); la radiactividad total inicial en cada jeringa fue comparable. Los dos conjuntos de jeringas llenas se mantuvieron a temperatura ambiente y humedad durante un período de tres horas, momento en el que se inyectaron los contenidos en un vial de vidrio de 5 cc limpio; un volumen constante de agente de imagen 1 (0,1 ml) se mantuvo en el centro de cada jeringa. El contenido total de radiactividad del vial y la jeringa se midieron, se corrigió la descomposición y el porcentaje de retención se calculó. Los valores de porcentaje de radioactividad retenida en cada jeringa se resumen en la Tabla 20. La diferencia en el porcentaje de actividad retenida es estadísticamente significativa al nivel de confianza del 95% (es decir Prob> | t | 0,0005).

Tabla 20: Datos compilados para agente de imagen 1 retenido en jeringas

Jeringa	Actividad retenida [%]
B&D	32,4
B&D	35,2
B&D	38,9
HSW	11,3
HSW	7,0
HSW	5,1

B&D = Becton & Dickinson - HSW = Henke Sass Wolf

Ejemplo Comparativo 49

Adsorción de componentes de jeringa de agente de imagen 1

Para identificar adicionalmente el material de la superficie de contacto que contribuyó a la retención de jeringa de agente de imagen 1, tres jeringas adicionales B & D fueron cada una llenadas con una solución de 1 ml de agente de imagen 1 después se mantuvieron a temperatura y humedad ambiente durante un período de tres horas. Después de la transferencia de las dosis individuales como se describe en el Ejemplo 1, se separaron entonces el cilindro de la jeringa y el caucho de butilo punta del émbolo, se midieron para radioactividad retenida y se corrigió la descomposición. Los valores de radiactividad porcentual retenida para cada componente de la jeringa se resumen en la Tabla 21. La diferencia en el porcentaje de actividad retenida es estadísticamente significativa al nivel de confianza del 95% (es decir Prob> | t | 0,0017).

Tabla 21: Agente de imagen porcentual 1 retenido en Componentes de Jeringa Post-Inyección B & D

Parte de jeringa	Retained Activity [%]
Embolo	30,9
Embolo	27,7
Embolo	21,8
Barril	6,9
Barril	5,5
Barril	7,0

B&D = Becton & Dickinson

Será evidente para un experto en la técnica que la presente divulgación no se limita a los ejemplos ilustrativos anteriores, y que puede ser realizada en otras formas específicas sin apartarse de los atributos esenciales. Por lo tanto, se desea que los ejemplos sean considerados en todos los aspectos como ilustrativos y no restrictivos,

haciéndose referencia a las reivindicaciones adjuntas, en lugar de a los ejemplos anteriores, y todos los cambios que entran dentro del significado y rango de equivalencia de las reivindicaciones están por lo tanto destinadas a ser abarcadas en ella.

5 Aunque se han descrito e ilustrado aquí varias realizaciones de la presente invención, los expertos en la técnica fácilmente imaginarán una variedad de otros medios y/o estructuras para realizar las funciones y/u obtener los resultados y/o una o más de las ventajas descritas en el presente documento, y cada una de tales variaciones y/o modificaciones se consideran para estar dentro del alcance de la presente invención. Más en general, los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que todos los parámetros, dimensiones, materiales y configuraciones descritas en este documento están destinados a ser ejemplares y que los parámetros reales, dimensiones, materiales, y/o configuraciones dependerán de la aplicación o aplicaciones específicas para las que se utilizan las enseñanzas de la presente invención. Los expertos en la técnica reconocerán, o serán capaces de determinar usando no más que experimentación de rutina, muchos equivalentes a las realizaciones específicas de la invención aquí descrita. Por lo tanto, debe entenderse que las realizaciones precedentes se presentan solamente a modo de ejemplo y que, dentro de 10 el alcance de las reivindicaciones y equivalentes de las mismas adjuntas, la invención puede practicarse de otro modo que como se describe específicamente y reivindica. La presente descripción se dirige a cada característica, sistema, artículo, material, kit, y/o método individual descrito en este documento. Además, cualquier combinación de dos o más de tales características, sistemas, artículos, materiales, equipos, y/o métodos, si tales características, sistemas, artículos, materiales, equipos, y/o métodos no son mutuamente incompatibles, se incluye dentro del 20 alcance de la presente descripción.

Los artículos indefinidos "un" y "una" como se utiliza aquí en la especificación y en las reivindicaciones, a menos que se indique claramente lo contrario, debe entenderse que significa "al menos uno".

25 La frase "y/o", como se utiliza aquí en la especificación y en las reivindicaciones, debe entenderse que significa "uno o ambos" de los elementos así unidos, es decir, elementos que son conjuntivos presentes en algunos casos y disyuntivamente presentes en otros casos. Otros elementos pueden opcionalmente estar presentes aparte de los elementos identificados específicamente por la cláusula de "y/o", ya sea relacionados o no relacionados con los elementos identificados específicamente a menos que se indique claramente lo contrario. Por lo tanto, como un ejemplo no limitativo, una referencia a "A y/o B", cuando se usa en conjunción con el lenguaje de extremo abierto tales como "que comprende" puede referirse, en una realización, a A sin B (incluyendo opcionalmente otros elementos de B); en otra realización, a B sin A (que incluye opcionalmente elementos distintos de A); en aún otra realización, para tanto A como B (que incluye opcionalmente otros elementos); etc.

35 Como se usa en el presente documento en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, "o" debe entenderse a tener el mismo significado que "y/o" como se definió anteriormente. Por ejemplo, cuando la separación de elementos de una lista, "o" o "y/o" deberá interpretarse como inclusivo, es decir, la inclusión de al menos uno, pero incluyendo también más de uno, de un número o una lista de elementos, y, opcionalmente, elementos no listados adicionales. Solamente los términos que claramente indican lo contrario, como "sólo uno de" o "exactamente uno de", o, cuando se utiliza en las reivindicaciones, "que consiste en" se referirá a la inclusión de exactamente un elemento o una lista de elementos. En general, el término "o" como se usa en el presente documento deberá solamente ser interpretado como una indicación de alternativas exclusivos (es decir, "uno o el otro, pero no ambos") cuando precedido por términos de exclusividad, tales como "ya sea", "uno de", "sólo uno de", o "exactamente uno de." "Que consiste esencialmente en," cuando se utiliza en las reivindicaciones, tendrá su significado ordinario tal como se utiliza en el campo de la ley de patentes. 40 45

Tal como se utiliza aquí en la especificación y en las reivindicaciones, la frase "al menos uno", en referencia a una lista de uno o más elementos, debe entenderse que significa al menos un elemento seleccionado de uno cualquiera o más de los elementos en la lista de elementos, pero no necesariamente que incluye al menos uno de cada uno y cada elemento enumerado específicamente dentro de la lista de elementos y sin excluir cualquier combinación de elementos en la lista de elementos. Esta definición también permite que elementos pueden estar opcionalmente presentes aparte de los elementos identificados específicamente dentro de la lista de elementos a los que la frase "al menos uno" se refiere, relacionados o no relacionados a los elementos identificados específicamente. Por lo tanto, como un ejemplo no limitativo, "al menos uno de A y B" (o, equivalentemente, "al menos uno de A o B", o, de manera equivalente "al menos uno de A y/o B") puede referirse, en una realización, al menos una, incluyendo opcionalmente más de uno, A, sin B presente (y que incluye opcionalmente elementos distintos de B); en otra realización, al menos una, incluyendo opcionalmente más de uno, B, sin A presentes (y opcionalmente incluyendo elementos distintos de A); En todavía otra realización, al menos una, incluyendo opcionalmente más de uno, A, y al menos uno, incluyendo opcionalmente más de uno, B (y que incluye opcionalmente otros elementos); etc. 50 55 60

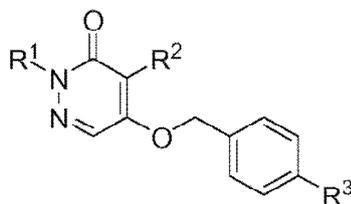
En las reivindicaciones, así como en la especificación anterior, todas las frases de transición, tales como "que comprende", "incluye", "que lleva", "que tiene", "que contiene", "que implica", y "que sostiene", se entenderán para ser abiertas, es decir, en el sentido de ser inclusivas, pero no limitadas. Sólo las frases de transición "que consiste en" y "consiste esencialmente en" deberán ser frases de transición cerradas o semicerradas, respectivamente, como se establece en el Manual de Oficina de Patentes de los Estados Unidos de Procedimientos de Examen de Patentes, Sección 2111.03. 65

Reivindicaciones

1. Un método para sintetizar un agente de imagen que comprende:

5 (A) hacer reaccionar un compuesto con una especie ^{18}F en presencia de una sal de bicarbonato para formar un agente de imagen, en el que el compuesto comprende la fórmula:

10



15

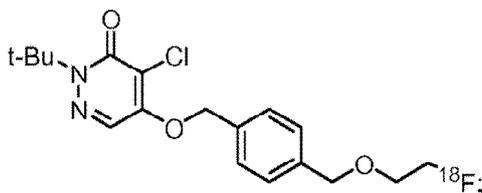
donde:

R¹ es alquilo;

R² es hidrógeno o halógeno; y

20 R³ es alquilo sustituido con un grupo que contiene sulfonato, alcoxi sustituido con un grupo que contiene sulfonato, o alcoxialquilo sustituido con un grupo que contiene sulfonato, opcionalmente, en el que el agente de formación de imágenes comprende la fórmula:

25

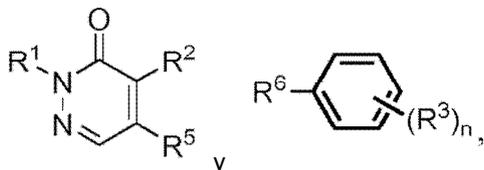


30

o

35 (B) hacer reaccionar compuestos precursores que comprenden las fórmulas:

40



45

en el que:

50

n es 1, 2, 3, 4, o 5;

R¹ es alquilo, opcionalmente sustituido;

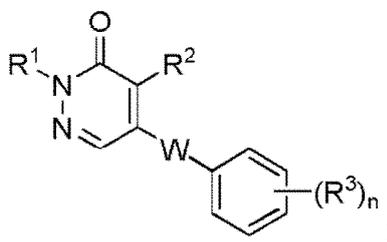
R² es hidrógeno o haluro;

50 R³ puede ser el mismo o diferentes y son alquilo, heteroalquilo, o un grupo que contiene carbonilo, cada uno opcionalmente sustituido, opcionalmente en el que al menos un R³ comprende un grupo que contiene carbonilo, opcionalmente un éster;

R⁵ es hidroxilo o haluro; y

55 R⁶ es alquilo, heteroalquilo, o un grupo que contiene carbonilo, cada uno opcionalmente sustituido, donde, cuando R⁵ es hidroxilo, al menos uno de R⁶ y R³ comprende un grupo saliente; o en el que R⁵ es haluro, al menos uno de R⁶ o R³ comprende un hidroxilo, opcionalmente seguido por la reducción del grupo que contiene al menos un carbonilo de la al menos un R³, para producir un compuesto que comprende la fórmula:

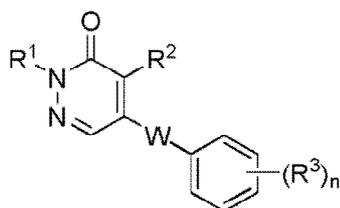
60



65

donde:

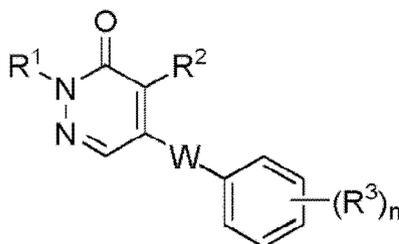
- 5
 W es alquilo o heteroalquilo, opcionalmente sustituido;
 R¹ es alquilo, opcionalmente sustituido;
 R² es hidrógeno o haluro;
 cada R³ puede ser el mismo o diferente y es alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o heteroalquilo
 10 opcionalmente sustituido con hidroxilo; en el que al menos un R³ comprende hidroxilo; y
 n es 1, 2, 3, 4, o 5;
 hacer reaccionar un compuesto que comprende la fórmula:



donde:

- 25
 W es alquilo o heteroalquilo, opcionalmente sustituido;
 R¹ es alquilo, opcionalmente sustituido;
 R² es hidrógeno o haluro;
 cada R³ puede ser el mismo o diferente y es alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o heteroalquilo
 30 opcionalmente sustituido con hidroxilo; en el que al menos un R³ comprende hidroxilo; y
 n es 1, 2, 3, 4, o 5;

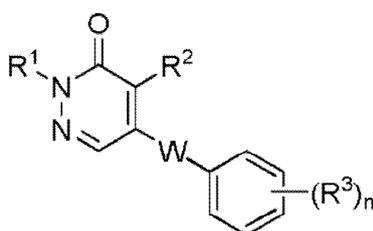
con una especie que contienen sulfonato para producir un compuesto que contiene sulfonato comprende fórmula:



donde:

- 45
 W es alquilo o heteroalquilo, opcionalmente sustituido;
 R¹ es alquilo, opcionalmente sustituido;
 R² es hidrógeno o haluro;
 cada R³ puede ser el mismo o diferente y es alquilo opcionalmente sustituido con un sulfonato que contiene un grupo
 50 o heteroalquilo opcionalmente sustituido con un grupo que contiene sulfonato; en donde al menos un R³ comprende
 un grupo que contiene sulfonato; y
 n es 1, 2, 3, 4, o 5;

sustituyendo el grupo que contiene sulfonato del compuesto que contiene sulfonato con un resto formador de
 55 imágenes en presencia de una sal de bicarbonato para producir la fórmula que comprende un agente de formación
 de imágenes:

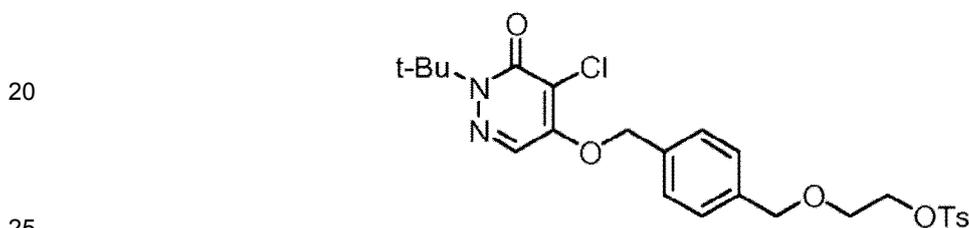


donde:

- 5 W es alquilo o heteroalquilo, opcionalmente sustituido;
 R¹ es alquilo, opcionalmente sustituido;
 R² es hidrógeno o haluro;
 cada R³ puede ser el mismo o diferente y es alquilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes
 o heteroalquilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes; y
 10 n es 1, 2, 3, 4, o 5; siempre que al menos una especie de flúor está presente en el compuesto;

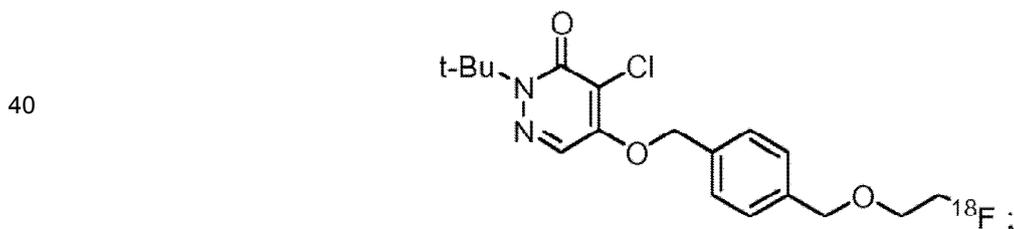
o
(C)

- 15 (a) poner en contacto un precursor de tosilato que comprende la estructura:



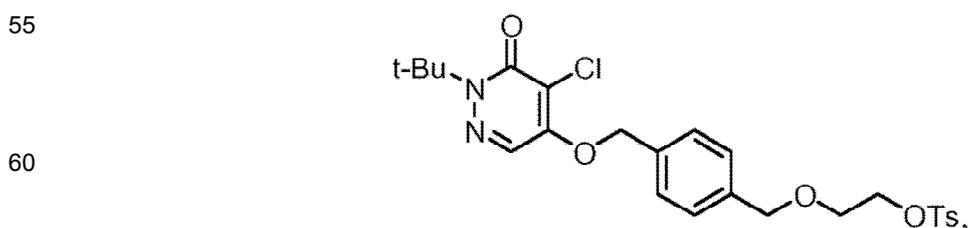
con una especie de fluoruro anhidro asociado con una sal de bicarbonato;

- (b) calentar la mezcla de (a);
 30 (c) enfriar la mezcla calentada;
 (d) añadir H₂O a la mezcla enfriada;
 (e) purificar la mezcla de la mezcla hidratada de (d) utilizando HPLC con un eluyente H₂O/MeCN; y
 (f) diluir el eluyente con una solución de ácido ascórbico o una sal del mismo, donde el agente de formación de
 35 imágenes que comprende la fórmula:



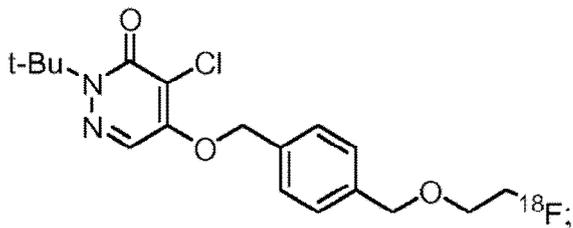
o
(D) hacer reaccionar, en presencia de una sal de bicarbonato, (i) un precursor del agente de imagen que comprende
 un -(C₁₋₆-alquilo)-O-(C₁₋₆-alquilo)- sustituido con tosilato, con (ii) una sal que comprende una especie de fluoruro y
 50 catión débilmente coordinante, para producir el agente de formación de imágenes que comprende ¹⁸F; o

(E) hacer reaccionar, en presencia de una sal de bicarbonato, (i) un precursor del agente de formación de imágenes
 que comprende la fórmula



- 65 con (ii) que comprende una sal de una especie de fluoruro y catión débilmente coordinante, para producir el agente
 de formación de imágenes que comprende ¹⁸F en el que el agente de formación de imágenes comprende la fórmula

5

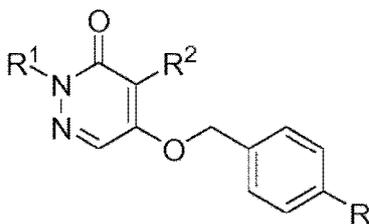


10

o

(F) hacer reaccionar un compuesto con ^{18}F en presencia de una sal de tetraalquilamonio de bicarbonato, en el que el compuesto comprende la fórmula:

15



20

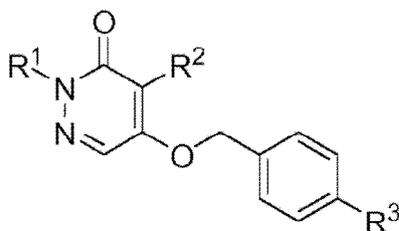
25

en la que R es-(alquilo inferior)-sulfonato o-(heteroalquilo inferior)-sulfonato, R^1 es un $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alquilo, y R^2 es H o un halógeno, opcionalmente, en el que el-(heteroalquilo inferior)-sulfonato es $-(\text{CH}_2)\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{-sulfonato}$, en que n es un número entero de 1 a 5, para producir un agente de imagen que comprende ^{18}F .

30

2. El método para sintetizar un agente de formación de imágenes de la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto con una especie ^{18}F en presencia de una sal de bicarbonato para formar el agente de formación de imágenes, en el que el compuesto comprende la fórmula:

35



40

45 donde:

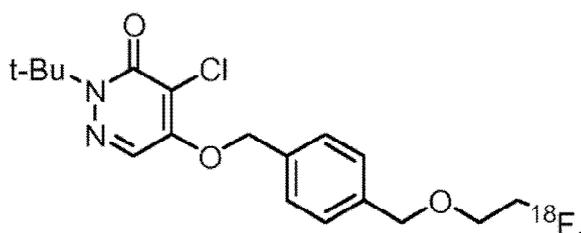
R^1 es alquilo;

R^2 es hidrógeno o halógeno; y

R^3 es alquilo sustituido con un grupo que contiene sulfonato, alcoxi sustituido con un grupo que contiene sulfonato, o alcoxialquilo sustituido con un grupo que contiene sulfonato, opcionalmente, en el que el agente de formación de imágenes comprende la fórmula:

50

55



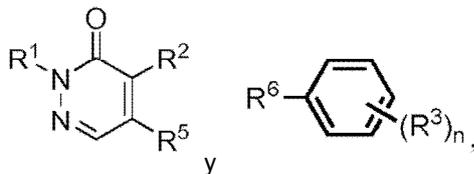
60

65

3. El método para sintetizar un agente de formación de imágenes de la reivindicación 1, comprendiendo el método los pasos de:

hacer reaccionar compuestos precursores que comprenden las fórmulas:

5



10

donde:

n es 1, 2, 3, 4, o 5;

R¹ es alquilo, opcionalmente sustituido;

15

R² es hidrógeno o haluro;

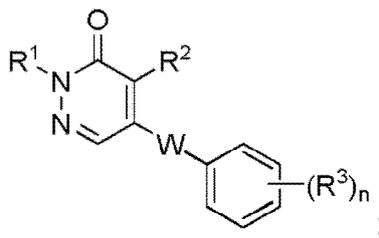
R³ puede ser el mismo o diferente y son alquilo, heteroalquilo, o un grupo que contiene carbonilo, cada uno opcionalmente sustituido, opcionalmente en el que al menos un R³ comprende un grupo que contiene carbonilo, opcionalmente un éster;

R⁵ es hidroxilo o haluro; y

20

R⁶ es alquilo, heteroalquilo, o un grupo que contiene carbonilo, cada uno opcionalmente sustituido, donde, cuando R⁵ es hidroxilo, al menos uno de R⁶ y R³ comprende un grupo saliente; o en el que R⁵ es haluro, al menos uno de R⁶ o R³ comprende un hidroxilo, opcionalmente seguido por la reducción del grupo que contiene al menos un carbonilo de la al menos un R³, para producir un compuesto que comprende la fórmula:

25



30

35

donde:

W es alquilo o heteroalquilo, opcionalmente sustituido;

R¹ es alquilo, opcionalmente sustituido;

40

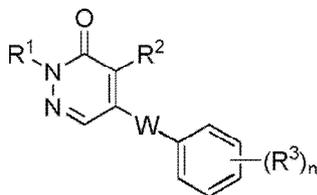
R² es hidrógeno o haluro;

cada R³ puede ser el mismo o diferente y es alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o heteroalquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo; en el que al menos un R³ comprende hidroxilo; y

n es 1, 2, 3, 4, o 5;

hacer reaccionar un compuesto que comprende la fórmula:

45



50

55

donde:

W es alquilo o heteroalquilo, opcionalmente sustituido;

R¹ es alquilo, opcionalmente sustituido;

R² es hidrógeno o haluro;

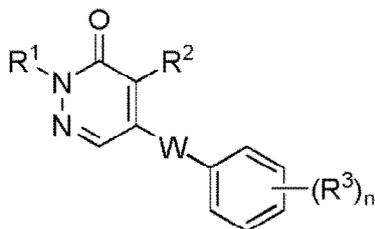
60

cada R³ puede ser el mismo o diferente y es alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o heteroalquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo; en el que al menos un R³ comprende hidroxilo; y

n es 1, 2, 3, 4, o 5;

con una especie que contienen sulfonato para producir un compuesto que contiene sulfonato comprende fórmula:

5



10

15 donde:

W es alquilo o heteroalquilo, opcionalmente sustituido;

R¹ es alquilo, opcionalmente sustituido;

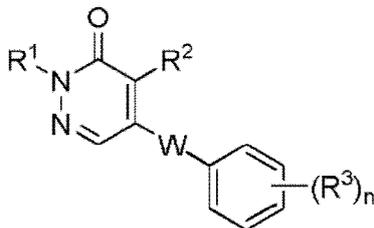
R² es hidrógeno o haluro;

20 cada R³ puede ser el mismo o diferente y es alquilo opcionalmente sustituido con un sulfonato que contiene un grupo o heteroalquilo opcionalmente sustituido con un grupo que contiene sulfonato; en donde al menos un R³ comprende un grupo que contiene sulfonato; y

n es 1, 2, 3, 4, o 5;

25 sustituyendo el grupo que contiene sulfonato del compuesto que contiene sulfonato con un resto formador de imágenes en presencia de una sal de bicarbonato para producir la fórmula que comprende un agente de formación de imágenes:

30



35

40

donde:

W es alquilo o heteroalquilo, opcionalmente sustituido;

R¹ es alquilo, opcionalmente sustituido;

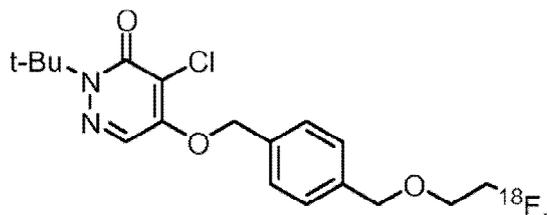
45 R² es hidrógeno o haluro;

cada R³ puede ser el mismo o diferente y es alquilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes o heteroalquilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes; y

n es 1, 2, 3, 4, o 5; siempre que al menos una especie de flúor está presente en el compuesto.

50 **4.** El método para sintetizar un agente de formación de imágenes de la reivindicación 3, en el que el agente de formación de imágenes comprende la fórmula:

55

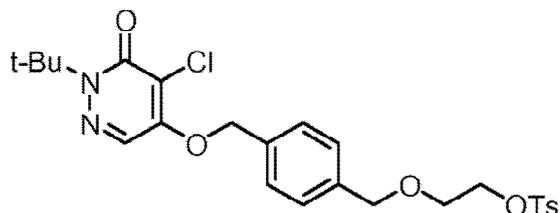


60

5. El método para sintetizar un agente de formación de imágenes de la reivindicación 1, comprendiendo el método:

65 (a) poner en contacto un precursor de tosilato que comprende la estructura:

5



10

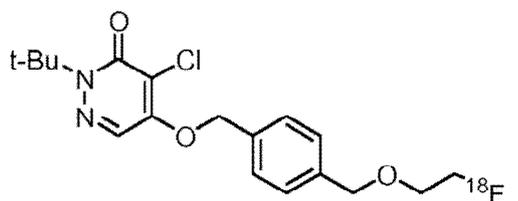
con una especie de fluoruro anhidro asociado con una sal de bicarbonato;
 (b) calentar la mezcla de (a);
 (c) enfriar la mezcla calentada;
 (d) añadir H₂O a la mezcla enfriada;
 (e) purificar la mezcla de la mezcla hidratada de (d) utilizando HPLC con un eluyente H₂O/MeCN; y
 (f) diluir el eluyente con una solución de ácido ascórbico o una sal del mismo,

15

20

en el que el agente de formación de imágenes comprende la fórmula:

25



30

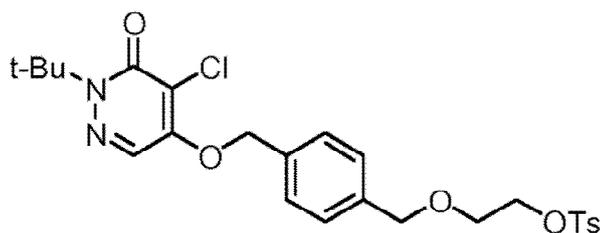
6. El método para sintetizar un agente de formación de imágenes de la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar, en presencia de una sal de bicarbonato, (i) un precursor del agente de imagen que comprende un grupo-(C₁₋₆alquilo)-O-(C₁₋₆alquilo)- sustituido con tosilato, con (ii) una sal que comprende una especie de fluoruro y catión débilmente coordinante, para producir el agente de formación de imágenes que comprende ¹⁸F.

35

7. El método para sintetizar un agente de formación de imágenes de la reivindicación 1, que comprende:

hacer reaccionar, en presencia de una sal bicarbonato, (i) un precursor del agente de formación de imágenes que comprende la fórmula

40

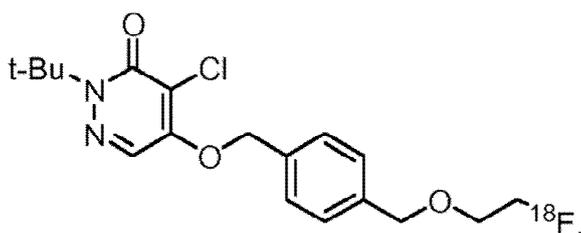


45

50

con (ii) que comprende una sal de una especie de fluoruro y catión débilmente coordinante, para producir el agente de formación de imágenes que comprende ¹⁸F en el que el agente de formación de imágenes comprende la fórmula

55



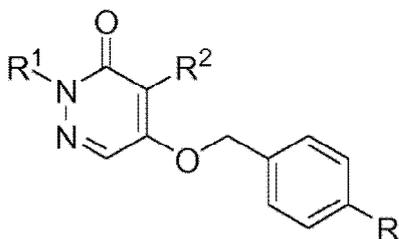
60

65

8. El método para sintetizar un agente de formación de imágenes de la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto con ¹⁸F en presencia de una sal de tetraalquilamonio de bicarbonato, en el que el

compuesto comprende la fórmula:

5



10

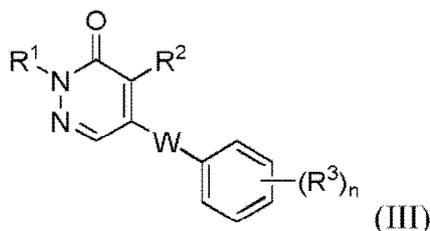
15 en la que R es -(alquilo inferior)-sulfonato o-(heteroalquilo inferior)-sulfonato, R¹ es un C₁-C₁₀ alquilo, y R² es H o un halógeno, opcionalmente, en el que el-(heteroalquilo inferior)-sulfonato es -(CH₂)O(CH₂)_n-sulfonato, en el que n es un número entero de 1 a 5, para producir un agente de imagen que comprende ¹⁸F.

20 **9.** El método para sintetizar un agente de formación de imágenes de la reivindicación 8, en el que R es -(CH₂)O(CH₂)_n-sulfonato la que n es un número entero de 1 a 5.

25 **10.** Un método para sintetizar un agente de imagen como se ha definido en la reivindicación 1, comprendiendo dicho método:

hacer reaccionar un compuesto que comprende la fórmula (III):

25



30

35

donde:

W es alquilo o heteroalquilo, opcionalmente sustituido;

R¹ es alquilo, opcionalmente sustituido;

40 R² es hidrógeno o haluro;

cada R³ puede ser el mismo o diferente y es alquilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente o heteroalquilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente; y

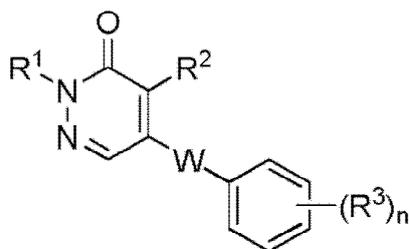
n es 1, 2, 3, 4, o 5;

45 siempre que al menos un R³ está sustituido con un grupo saliente;

50

con un nucleófilo, en el que el nucleófilo reemplaza el al menos un grupo dejando para producir un compuesto que comprende la estructura:

55



60

donde:

65 W es alquilo o heteroalquilo, opcionalmente sustituido;

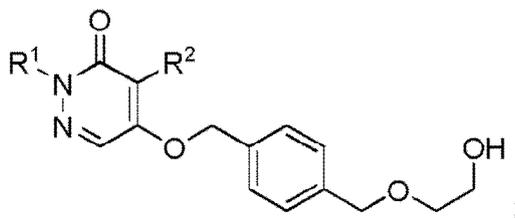
R¹ es alquilo, opcionalmente sustituido;

R² es hidrógeno o haluro;

cada R³ puede ser el mismo o diferente y es alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o heteroalquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo; en el que al menos un R³ comprende hidroxilo; y

5 n es 1, 2, 3, 4, o 5
opcionalmente, en el que el compuesto comprende la estructura:

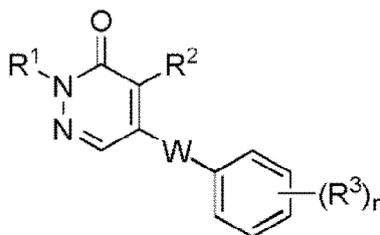
10



15

20 hacer reaccionar dicho compuesto con una especie que contienen sulfonato para producir un compuesto que contiene sulfonato que comprende la fórmula:

25



30

donde:

35 W es alquilo o heteroalquilo, opcionalmente sustituido;

R¹ es alquilo, opcionalmente sustituido;

R² es hidrógeno o haluro;

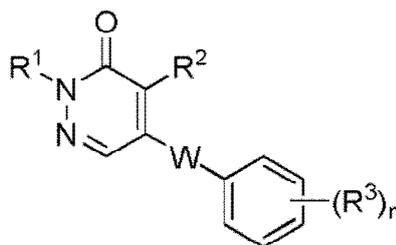
cada R³ puede ser el mismo o diferente y es alquilo opcionalmente sustituido con un grupo o heteroalquilo opcionalmente sustituido con un grupo que contiene sulfonato que contiene sulfonato; en el que al menos un R³

40 comprende un grupo que contiene sulfonato; y

n es 1, 2, 3, 4, o 5;

45 sustituyendo el grupo que contiene sulfonato del compuesto que contiene sulfonato con un resto formador de imágenes en presencia de una sal de bicarbonato para producir la fórmula que comprende un agente de formación de imágenes:

50



55

60

donde:

65 W es alquilo o heteroalquilo, opcionalmente sustituido;

R¹ es alquilo, opcionalmente sustituido;

R² es hidrógeno o haluro;

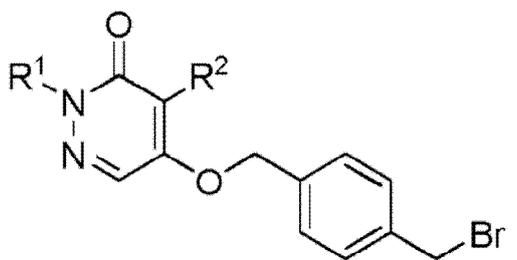
cada R³ puede ser el mismo o diferente y es alquilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes o heteroalquilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes; y

n es 1, 2, 3, 4, o 5; siempre que al menos una especie de flúor está presente en el compuesto;

5

opcionalmente, en el que el compuesto de fórmula que comprende (III) comprende la estructura:

10



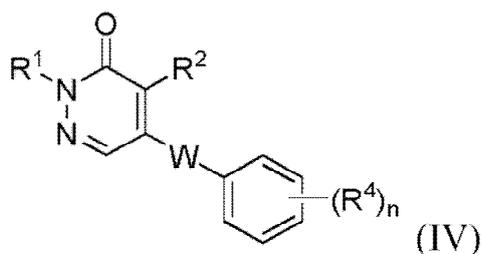
15

20

11. Un método de la reivindicación 10, que comprende además:

hacer reaccionar un compuesto que comprende la fórmula (IV):

25



30

35

donde:

R¹ es alquilo, opcionalmente sustituido;

R² es hidrógeno o haluro;

40

W es alquilo o heteroalquilo, opcionalmente sustituido;

cada R⁴ puede ser el mismo o diferente y es alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o heteroalquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo; y

n es 1, 2, 3, 4, o 5;

siempre que al menos un R⁴ está sustituido con hidroxilo;

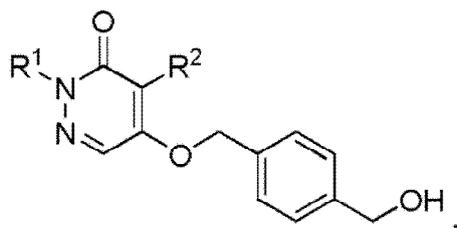
45

con un reactivo que comprende un grupo saliente para producir un compuesto de fórmula que comprende (III), en el que el al menos un hidroxilo se reemplaza con el grupo saliente,

opcionalmente, en el que el compuesto que comprende la fórmula (IV) comprende la estructura:

50

55



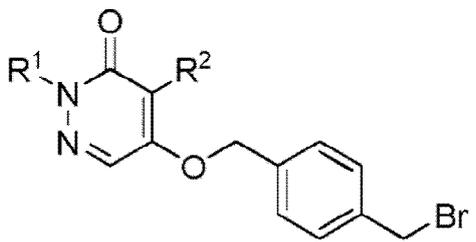
60

y

opcionalmente, en el que el compuesto de fórmula que comprende (III) comprende la estructura:

65

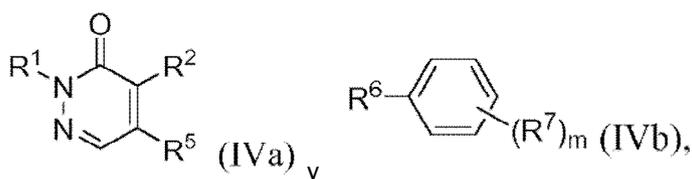
5



10

12. Un método de la reivindicación 11, en el que el compuesto que comprende la fórmula (IV) se forma por una reacción de compuestos precursores que comprenden fórmulas (IVa) y (IVb):

20



25

donde:

m es 1, 2, 3, 4, o 5;

R¹ es alquilo, opcionalmente sustituido;

R² es hidrógeno o haluro;

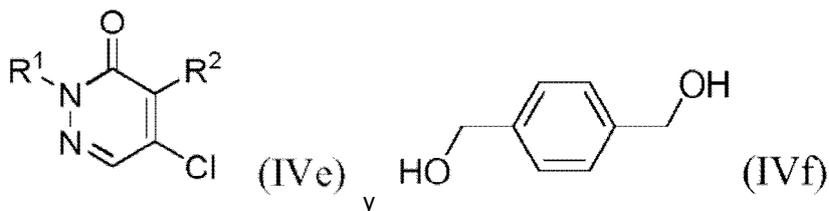
R⁵ es hidroxilo o haluro; y

R⁶ y R⁷ pueden ser iguales o diferentes y son alquilo, heteroalquilo, o un grupo que contiene carbonilo, cada uno opcionalmente sustituido,

donde, cuando R⁵ es hidroxilo, al menos uno de R⁶ y R⁷ comprende un grupo saliente o un grupo que puede ser sustituido por un grupo saliente o, cuando R⁵ es haluro, al menos uno de R⁶ y R⁷ comprenden un hidroxilo.

opcionalmente, en el que el compuesto que comprende la fórmula (IV) se sintetiza mediante la reacción de compuestos precursores que comprenden las fórmulas:

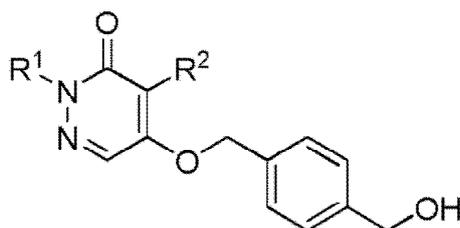
40



45

para formar un producto que comprende la fórmula:

55



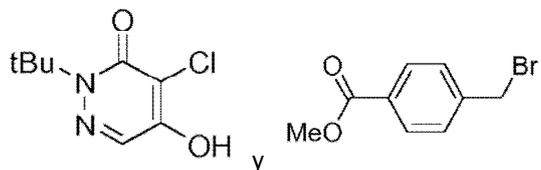
60

en la que R¹ es alquilo, opcionalmente sustituido; y R² es hidrógeno o haluro, o

65

opcionalmente, en el que el compuesto que comprende la fórmula (IV) se sintetiza por reacción de los compuestos que comprenden las fórmulas:

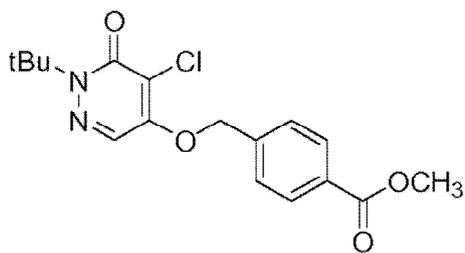
5



10

para formar un producto que comprende la fórmula:

15



20

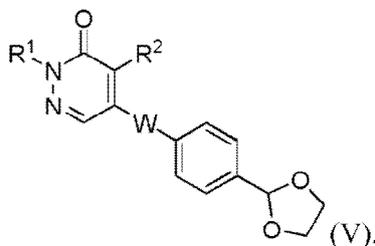
25

y opcionalmente en el que el método comprende además el acto de exponer el producto a un agente reductor para convertir el grupo éster a un alcohol.

30 **13.** Un método para sintetizar un agente de formación de imágenes tal como se define en la reivindicación 1, comprendiendo dicho método:

hacer reaccionar un compuesto que comprende la fórmula (V):

35



40

45

donde:

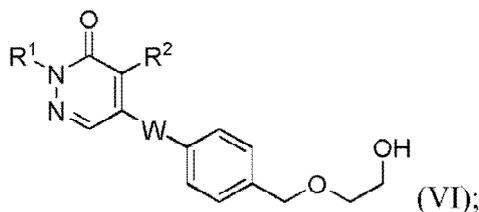
W es alquilo o heteroalquilo, opcionalmente sustituido;

50 R¹ es alquilo, opcionalmente sustituido; y

R² es hidrógeno o haluro,

con un nucleófilo o una especie de radical para producir un compuesto de fórmula (VI) que comprende:

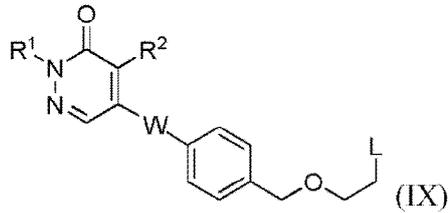
55



60

65 exponer un compuesto de fórmula (VI) con un reactivo que comprende un grupo saliente para formar un compuesto que comprende la fórmula (IX):

5



10

en la que W es alquilo o heteroalquilo, opcionalmente sustituido;

R¹ es alquilo, opcionalmente sustituido;

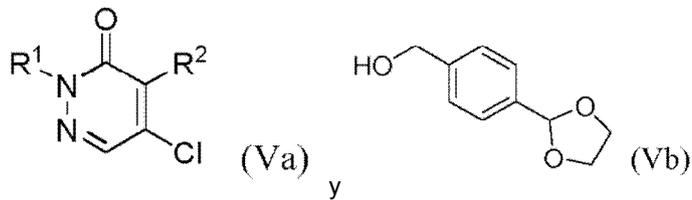
R² es hidrógeno o haluro; y

15 L es un grupo que contiene sulfonato;

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IX) con ¹⁸F en presencia de una sal de bicarbonato para formar el agente de formación de imágenes; opcionalmente, en el que el compuesto que comprende la fórmula (V) en la que W es -O(CH₂)- se sintetiza mediante la reacción de compuestos precursores que comprenden las fórmulas (Va) y (Vb):

20

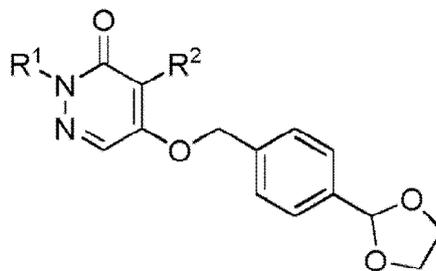
25



30

para formar una fórmula que comprende el producto:

35



40

45 en la que R¹ es alquilo, opcionalmente sustituido; y R² es hidrógeno o haluro.

14. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la sal de bicarbonato es una sal de tetraalquilamonio de bicarbonato.

50 **15.** El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la relación molar de sal de bicarbonato de precursor de agente de formación de imágenes es menor que aproximadamente 1,5: 1.

55

60

65

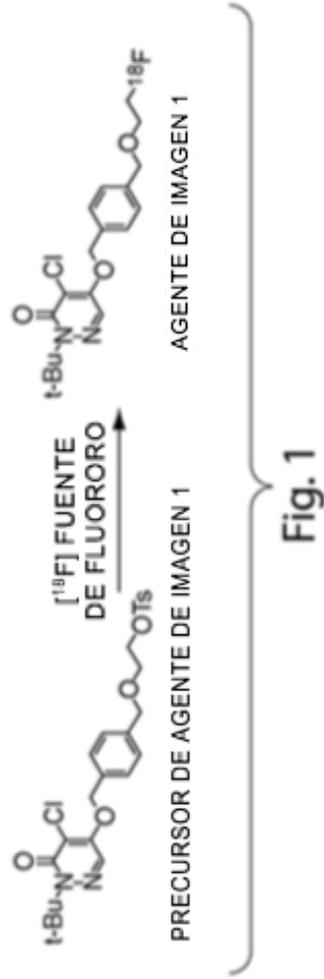
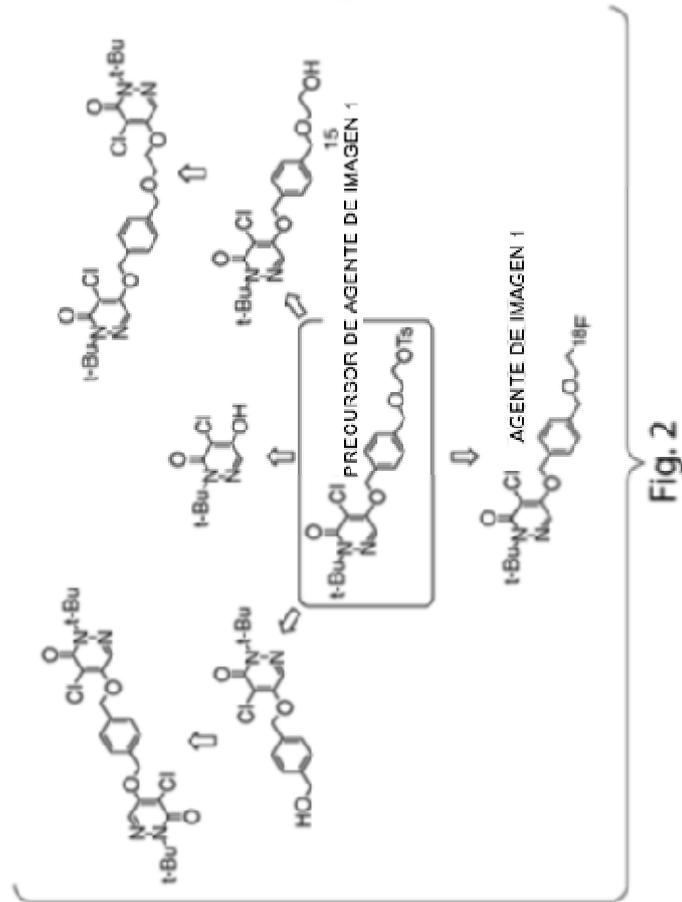
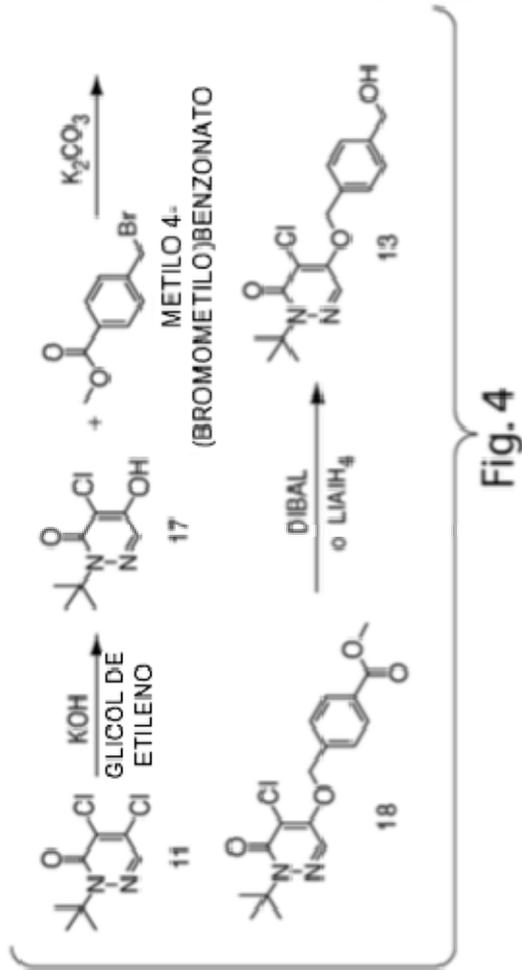


Fig. 1





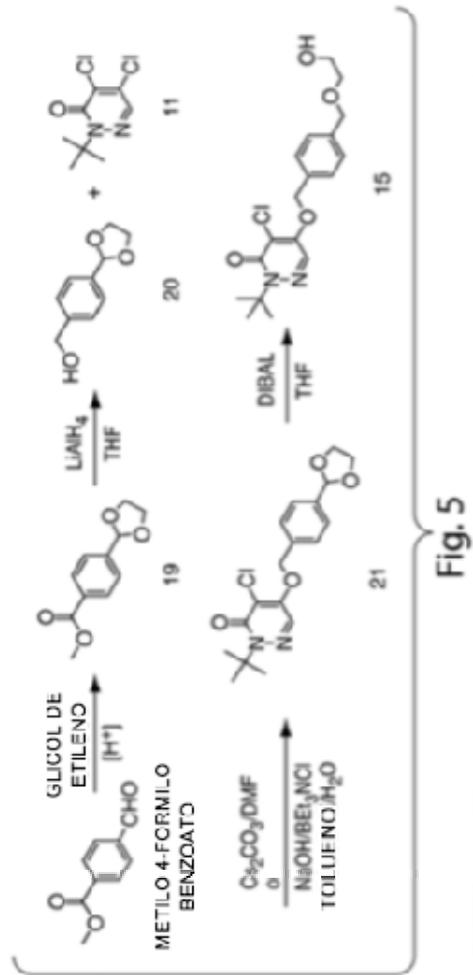


Fig. 5

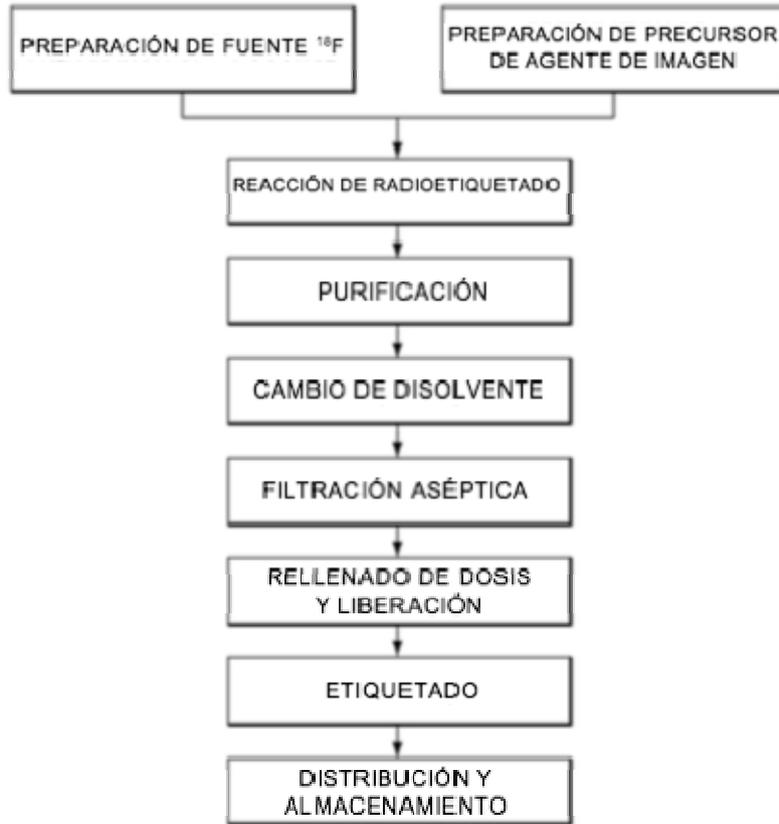


Fig. 6

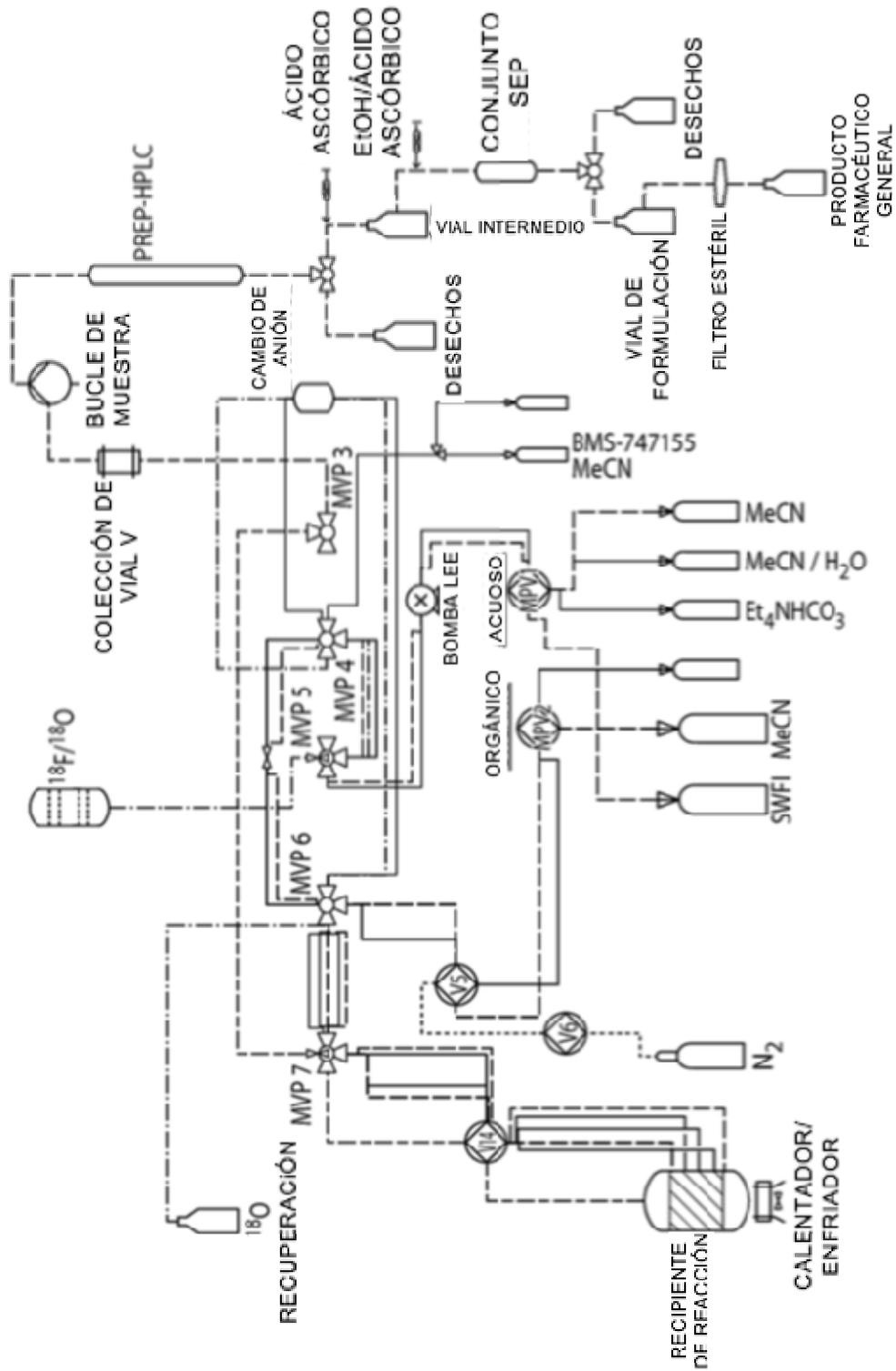


Fig. 7

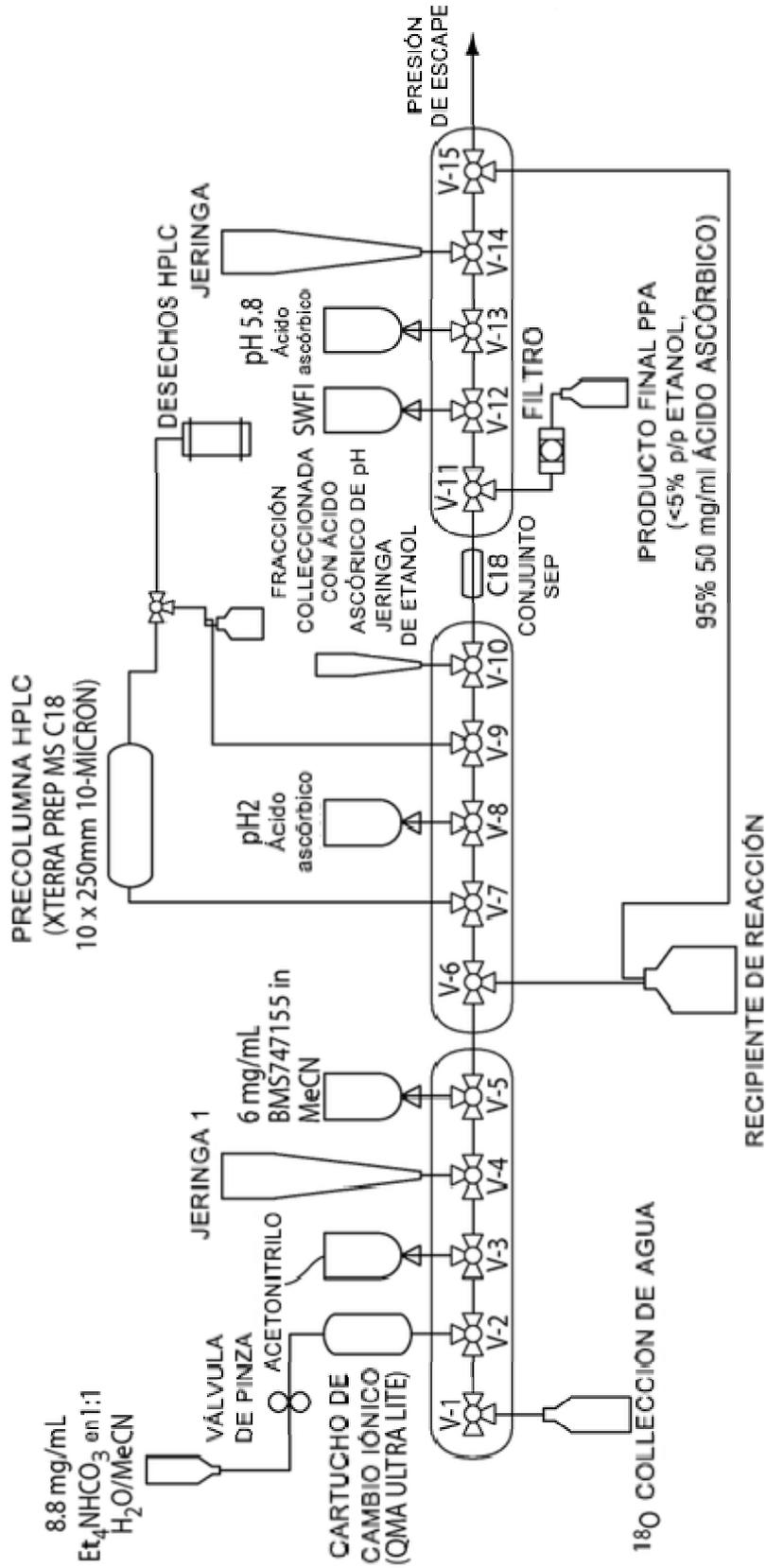


Fig. 8

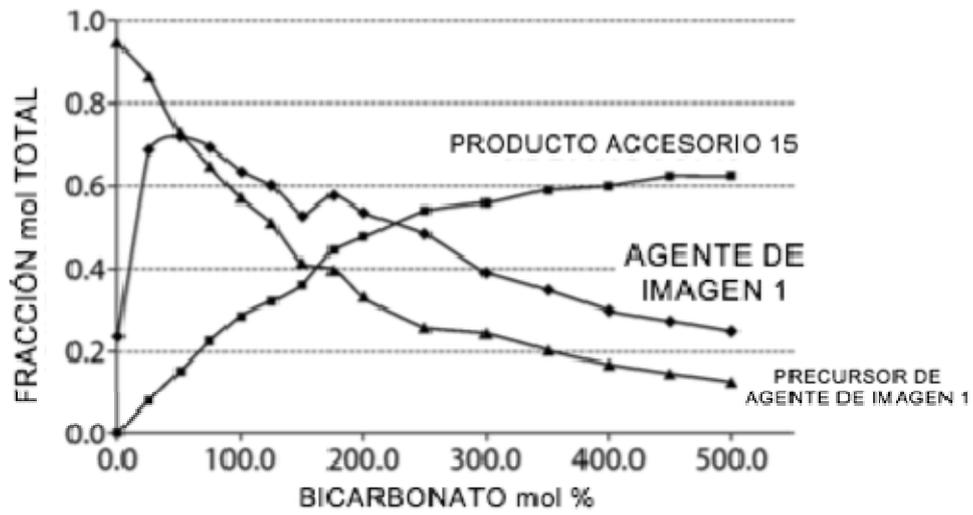


Fig. 9A

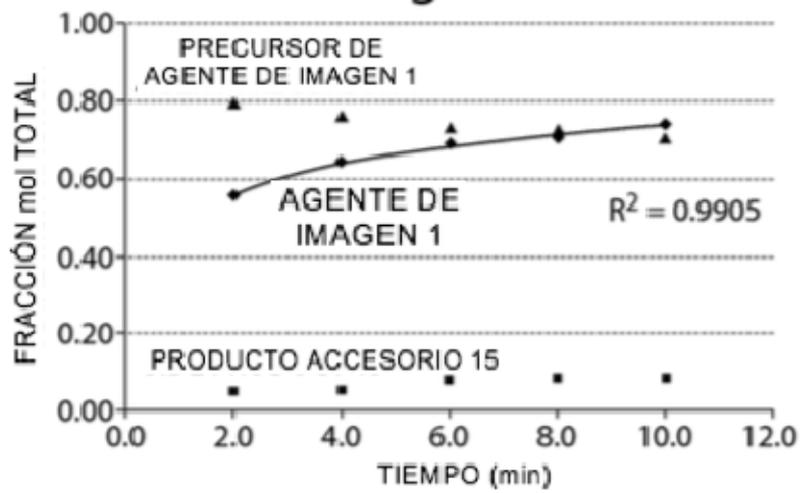


Fig. 9B

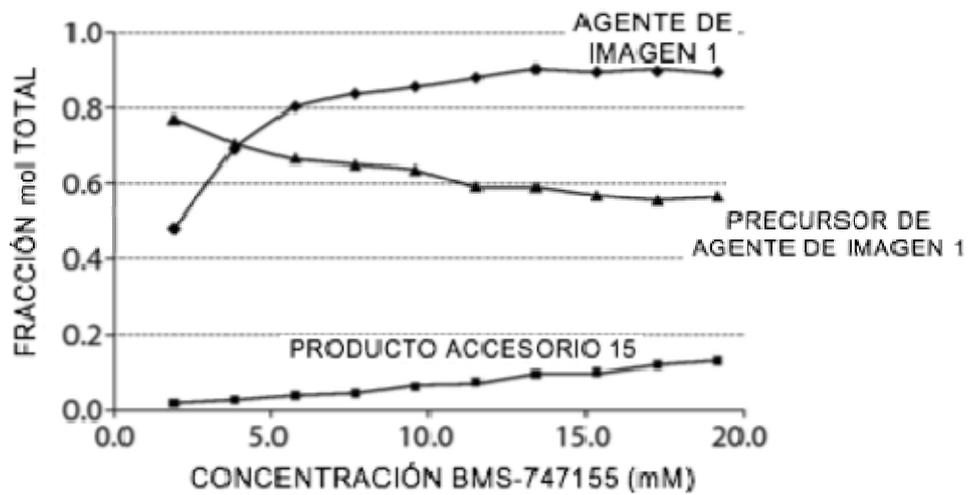


Fig. 9C

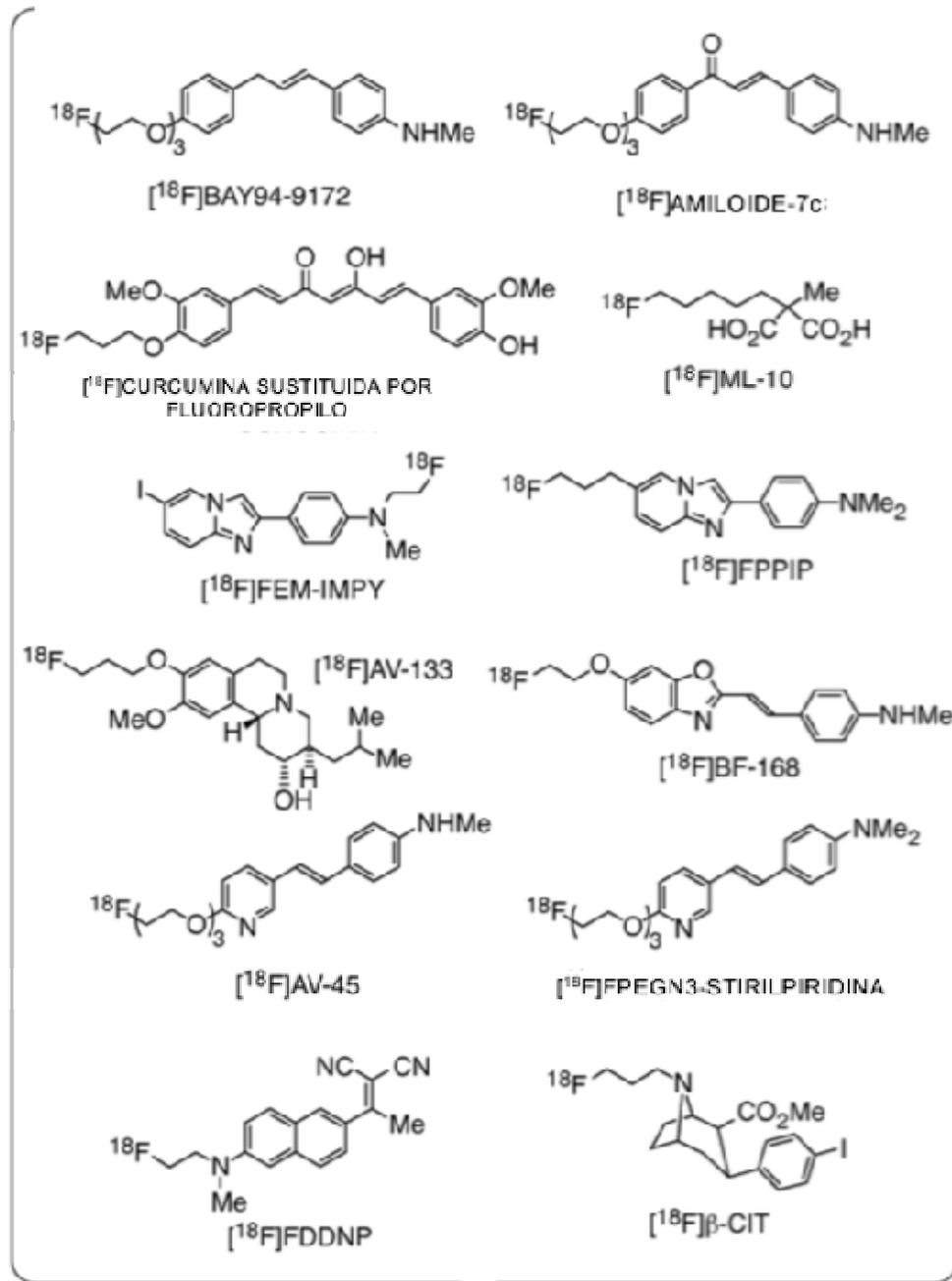


Fig. 10

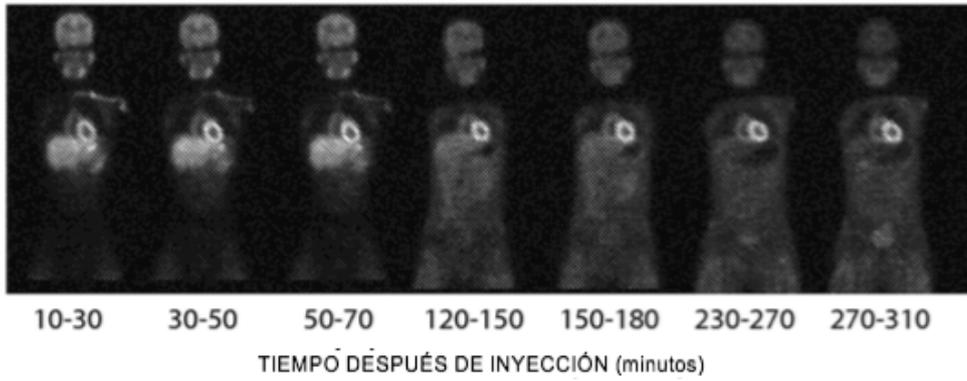


Fig. 11

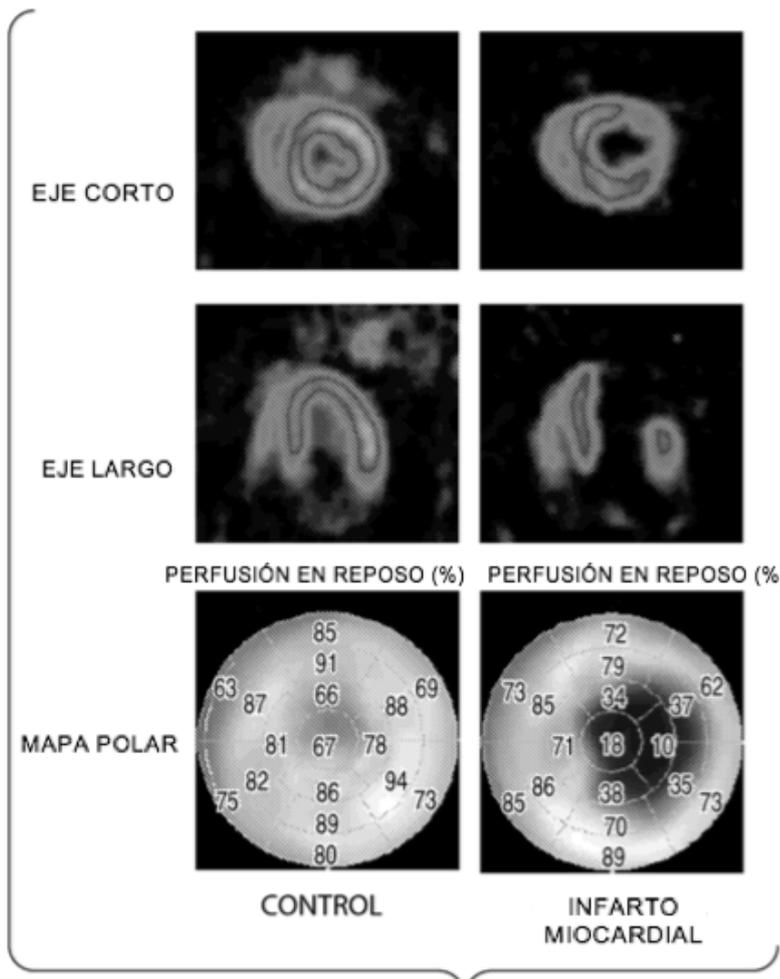


Fig. 12

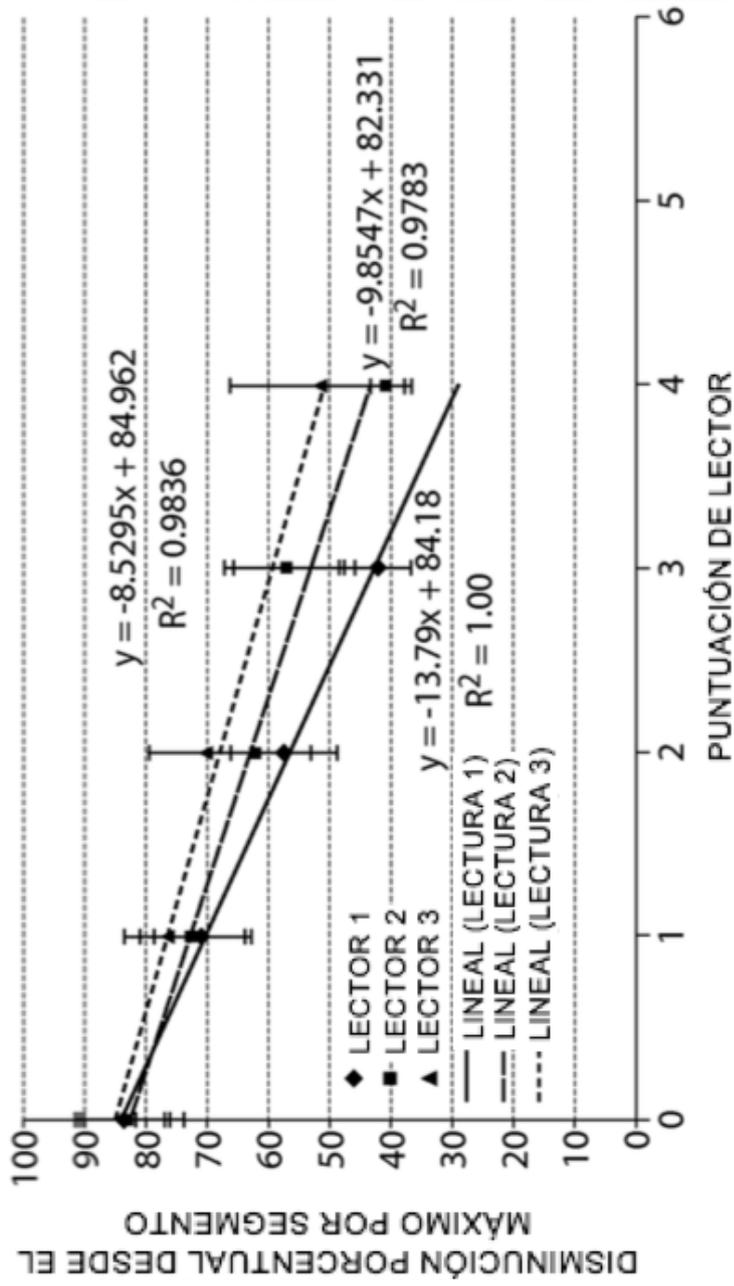


Fig. 13