

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 665 687**

51 Int. Cl.:

C07D 237/16 (2006.01)
C07B 59/00 (2006.01)
A61K 49/00 (2006.01)
A61K 49/10 (2006.01)
A61K 51/04 (2006.01)
A61K 49/22 (2006.01)
A61B 5/055 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.02.2005 PCT/US2005/004687**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **01.09.2005 WO05079391**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.02.2005 E 05723066 (6)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018 EP 1713512**

54 Título: **Agentes de contraste para imágenes de perfusión miocárdica**

30 Prioridad:

13.02.2004 US 544861 P
10.02.2005 US 55498

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.04.2018

73 Titular/es:

LANTHEUS MEDICAL IMAGING, INC. (100.0%)
331 TREBLE COVE ROAD
NORTH BILLERICA, MA 01862, US

72 Inventor/es:

CASEBIER, DAVID S.;
ROBINSON, SIMON P.;
PUROHIT, AJAY;
RADEKE, HEIKE S.;
AZURE, MICHAEL T. y
DISCHINO, DOUGLAS D.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 665 687 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).

Agentes de contraste para imágenes de perfusión miocárdica**Descripción**

- 5 **[0001]** La presente descripción se refiere a nuevos compuestos que comprenden restos de formación de imágenes, y su uso para el diagnóstico de ciertos trastornos en un paciente.
- [0002]** 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.
- 10 **[0003]** 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, dando como resultado la reducción de oxígeno a agua (Q. Rev. Biophys, 1992, 25, 253-324).
- 15 **[0004]** Los inhibidores conocidos de MC-1 incluyen deguelina, piericidina A, ubicidina-3, rolliniastatina-1, rolliniastatina-2 (bulatacina), la capsaicina, piridabeno, fenpiroximato, amital, MPP+, quinolinas y quinolonas (BBA 1998, 1364, 222-235).
- 20 **[0005]** El documento WO 03/086476 describe "la síntesis, radiomarcaje y prueba de complejos de rotenona marcados con Tc-99m como sondas que emiten un solo fotón para una delineación mejorada de la perfusión miocárdica". El documento WO 03/086476 también describe derivados de rotenona marcados con tecnecio-99m que exhiben alta captación y retención en el miocardio en proporción al flujo.
- 25 **[0006]** El documento WO 02/20008 divulga "nuevos inhibidores basados en benzopirano de NADH: oxidoreductasa de ubiquinona [que] se diseñan, sintetizan y muestran que tienen actividad anticancerosa".
- 30 **[0007]** Marshall et al. (Journal of Nuclear Medicine Society of Nuclear Medicine, Reston, VA, US, volumen 42, n° 2, 2001-01-01, páginas 272-281) "evalúan la precisión de 7'-Z-[¹²⁵I]yodorotenona (¹²⁵I-yodorotenona) como un nuevo trazador de flujo de miocardio depositado y comparan los resultados con los de ^{99m}Tc-sestamibi".
- 35 **[0008]** Rona R. Ramsay y col. (Journal of Neurochemistry, volumen 56, n° 4, 1991-04-01, páginas 1184-1190) "sintetizó varios análogos de 4'-alquilo de MPP⁺ [1-metilo-4-fenilpiridinio] ... que tienen valores CI⁵⁰ para deshidrogenasa de NADH que se acercan a los de los inhibidores clásicos". Rona R. Ramsay et al. "evalúa si el sitio de unión de MPP⁺ y sus análogos más lipófilos en oxidoreductasa de NADH-Q es el mismo que el de rotenona y piericidina".
- 40 **[0009]** La presente descripción se basa, en parte, en el reconocimiento de que la interrupción de la función normal de las mitocondrias podría concentrarse ventajosamente ciertos compuestos en la mitocondria, y por lo tanto en el tejido de miocardio rico en mitocondrias. Si estos compuestos se marcaran con un resto de formación de imágenes, tal acumulación podría detectarse, proporcionando así valiosos marcadores de diagnóstico para la formación de imágenes de perfusión miocárdica. Para los fines de esta memoria descriptiva, se hace referencia a un compuesto como "marcado" cuando un resto de formación de imágenes se une al compuesto.
- 45 **[0010]** En un caso, la presente divulgación proporciona un procedimiento de obtención de imágenes de perfusión miocárdica que comprende administrar a un paciente un agente de contraste que comprende un resto de formación de imágenes y un compuesto seleccionado de deguelina, piridabeno, pirimidifeno, tebufenpirad, fenazaquina, un análogo de deguelina, un análogo de piridabeno, un análogo de pirimidifeno, un análogo de tebufenpirad y un análogo de fenazaquina; y escanear al paciente usando imágenes de diagnóstico. En otra realización, el resto de formación de imágenes, que es ¹⁸F, es un radioisótopo para formación de imágenes de medicina nuclear. En otro caso, el resto de formación de imágenes es una especie paramagnética para su uso en imágenes de IRM, una entidad ecogénica para su uso en imágenes por ultrasonidos, una entidad fluorescente para su uso en imágenes fluorescentes o una entidad activa para la luz en imágenes ópticas.
- 50 **[0011]** En otra realización, la presente divulgación proporciona un agente de contraste que comprende: un compuesto seleccionado de piridabeno, pirimidifeno, tebufenpirad, fenazaquina, un análogo de piridabeno, un análogo de pirimidifeno, un análogo de tebufenpirad y un análogo de fenazaquina; en donde el compuesto comprende un resto de formación de imágenes que es ¹⁸F. En otra realización, el resto de formación de imágenes, que es ¹⁸F, es un radioisótopo para formación de imágenes de medicina nuclear. En otro caso, el resto de formación de imágenes es una especie paramagnética para su uso en imágenes de IRM, una entidad ecogénica para su uso en formación de imágenes por ultrasonidos, una entidad fluorescente para su uso en formación de imágenes de fluorescencia o una entidad activa para la luz en imágenes ópticas.
- 55 **[0012]** En otro caso, la especie paramagnética para su uso en imágenes de IRM es Gd³⁺, Fe³⁺, In³⁺ o Mn²⁺.
- 60
- 65

[0013] En otro caso, la entidad ecogénica para su uso en la ecografía es una microesfera de tensioactivo encapsulado con fluorocarbono.

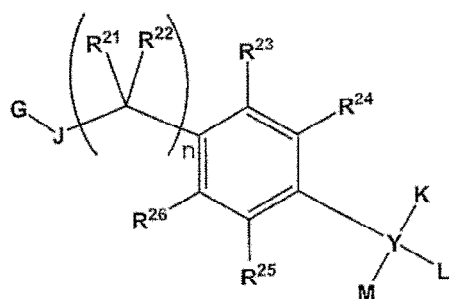
[0014] En otra realización, el radioisótopo para obtención de imágenes de medicina nuclear es ^{18}F .

[0015] En otro caso, el radioisótopo para la obtención de imágenes de medicina nuclear es ^{11}C , ^{13}N , ^{123}I , ^{125}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{95}Tc , ^{111}In , ^{62}Cu , ^{61}Cu , ^{67}Ga , o ^{68}Ga .

[0016] En otra realización, el resto de formación de imágenes es ^{18}F .

[0017] En otro caso, el resto de formación de imágenes es $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

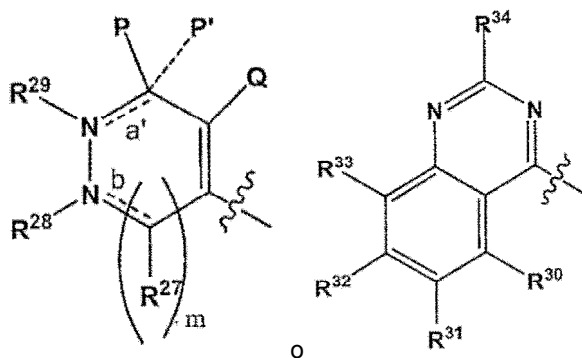
[0018] En otra realización, la presente divulgación proporciona un agente de contraste que comprende: un compuesto seleccionado de, piridabeno, pirimidifeno, tebufenpirad, fenazaquina, un análogo de piridabeno, un análogo de pirimidifeno, un análogo de tebufenpirad y un análogo de fenazaquina; donde el compuesto comprende un resto de formación de imágenes que es ^{18}F ; en donde el agente de contraste que comprende el análogo de piridabeno, el análogo de tebufenpirad o el análogo de fenazaquina tiene una estructura como en la fórmula (II),



(II),

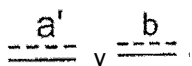
en donde

G es



en donde

m es 0 o 1;



cada uno independientemente representa un enlace simple o doble;

R²⁷, R³⁰, R³¹, R³², R³³ y R³⁴ se seleccionan independientemente de hidrógeno, C₁-C₆ alquilo; cuando está presente, R²⁸ se selecciona de hidrógeno y C₁-C₆ alquilo, siempre que cuando

5



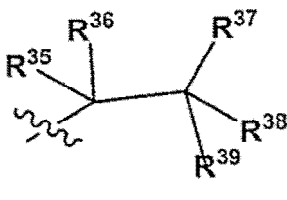
es un enlace doble, R²⁸ está ausente; cuando está presente, R²⁹ es C₁-C₆ alquilo, siempre que cuando

10



15 es un enlace doble, R²⁹ está ausente;
P es

20



25

en donde R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸ y R³⁹ se seleccionan independientemente de hidrógeno, C₁-C₆ alquilo;

30

cuando está presente, P' es hidrógeno; o
P y P' juntos forman un grupo oxo;
siempre que cuando

35



40

es un enlace doble, P' está ausente;
Q es halo o haloalquilo;

J se selecciona de N (R²⁷), S, O, C(=O), C(=O)O, NHCH₂CH₂O, un enlace, y C(=O)N(R²⁷), con cada grupo dibujado con su extremo izquierdo unido a G y su extremo derecho unido al carbono sustituido con R²¹ y R²²;
cuando está presente, K se selecciona de hidrógeno, alcoialquilo, alquiloxi, arilo, C₁-C₆ alquilo, y heteroarilo;
cuando está presente, L se selecciona de hidrógeno, alcoialquilo, alquiloxi, arilo, C₁-C₆ alquilo, y heteroarilo;
M se selecciona de hidrógeno, alcoialquilo, alquiloxi, arilo, C₁-C₆ alquilo, y heteroarilo; o

45

L y M, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de tres o cuatro miembros;
n es 0, 1, 2 o 3;

50

R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵ y R²⁶ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y C₁-C₆ alquilo; y
Y se selecciona de un enlace, carbono y oxígeno; con la condición de 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, alcoialquilo, arilo, C₁-C₆ alquilo, y heteroarilo;
con la condición de que al menos un resto de formación de imágenes esté presente en la fórmula (II).

55

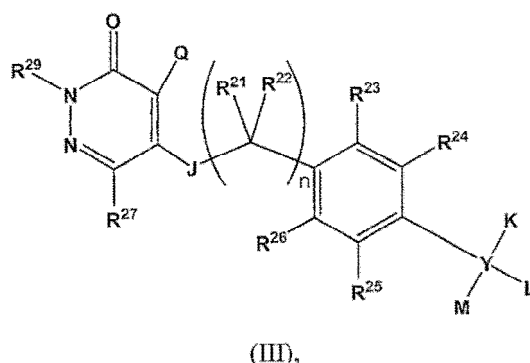
[0019] En otra realización R²⁹ es C₁-C₆ alquilo en donde el C₁-C₆ alquilo es *terc-butilo*.

[0020] En otra forma de realización R²⁸ es C₁-C₆ alquilo en donde el C₁-C₆ alquilo es metilo.

60

[0021] En otra realización, la presente divulgación proporciona un agente de contraste que comprende: un compuesto seleccionado de piridabeno, pirimidifeno, tebufenpirad, fenazaquina, un análogo de piridabeno, un análogo de pirimidifeno, un análogo de tebufenpirad y un análogo de fenazaquina; en donde el compuesto comprende un resto de formación de imágenes que es ¹⁸F; en donde el agente de contraste que comprende el análogo de piridabeno tiene una estructura como en la fórmula (III)

65



15 en donde:

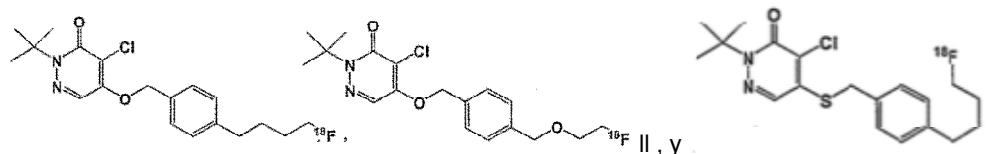
J se selecciona entre N(R²⁷), S, O, C(=O), C(=O)O, NHCH₂CH₂O, un enlace, o C(=O)N(R²⁷);
 cuando está presente, K se selecciona de hidrógeno, alcoxilquilo, alquiloxi, arilo, C₁-C₆ alquilo, y heteroarilo;
 cuando está presente, L se selecciona de hidrógeno, alcoxilquilo, alquiloxi, arilo, C₁-C₆ alquilo, y heteroarilo;
 M se selecciona de hidrógeno, alcoxilquilo, alquiloxi, arilo, C₁-C₆ alquilo, y heteroarilo; o
 L y M, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de tres o cuatro miembros;
 Q es halo o haloalquilo;
 n es 0, 1, 2 o 3;

25 R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ y R²⁷ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y C₁-C₆ alquilo;
 R²⁹ es C₁-C₆ alquilo; y

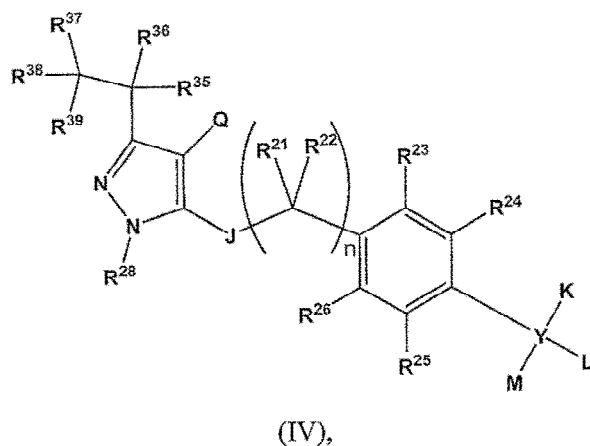
Y se selecciona de un enlace, carbono y oxígeno; con la condición de que cuando Y es un enlace, K y L están ausentes y se selecciona M de arilo y heteroarilo; y siempre que cuando Y es oxígeno, K y L están ausentes y M se selecciona de hidrógeno, alcoxilquilo, arilo, C₁-C₆ alquilo, y heteroarilo;
 con la condición de que al menos un resto de formación de imágenes esté presente en la fórmula (III).

[0022] En otra forma de realización J es O y R²⁹ es C₁-C₆ alquilo en donde el C₁-C₆ alquilo es *terc-butilo*.

[0023] En otra realización, el agente de contraste se selecciona de



[0024] En otra realización, la presente descripción proporciona un agente de contraste que comprende: un compuesto seleccionado de piridabeno, pirimidifeno, tebufenpirad; fenazaquina, un análogo de piridabeno, un análogo de pirimidifeno, un análogo de tebufenpirad y un análogo de fenazaquina; en donde el compuesto comprende un resto de formación de imágenes que es ¹⁸F; en donde el agente de contraste que comprende el análogo de tebufenpirad tiene una estructura como en la fórmula (IV):



en donde:

J se selecciona de N(R²⁷), S, O, C(=O), C(=O)O, NHCH₂CH₂O, un enlace, y C(=O)N(R²⁷), extrayéndose cada grupo con su extremo derecho unido al carbono sustituido con R²¹ y R²²;

cuando está presente, K se selecciona de hidrógeno, alcoxilquilo, alquiloxi, arilo, C₁-C₆ alquilo, y heteroarilo;

cuando está presente, L se selecciona de hidrógeno, alcoxilquilo, alquiloxi, arilo, C₁-C₆ alquilo, y heteroarilo;

M se selecciona de hidrógeno, alcoxilquilo, alquiloxi, arilo, C₁-C₆ alquilo, y heteroarilo; o

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

Q es halo o haloalquilo;

n es 0, 1, 2 o 3;

R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸ y R³⁹ se seleccionan independientemente de hidrógeno, C₁-C₆

alquilo; y

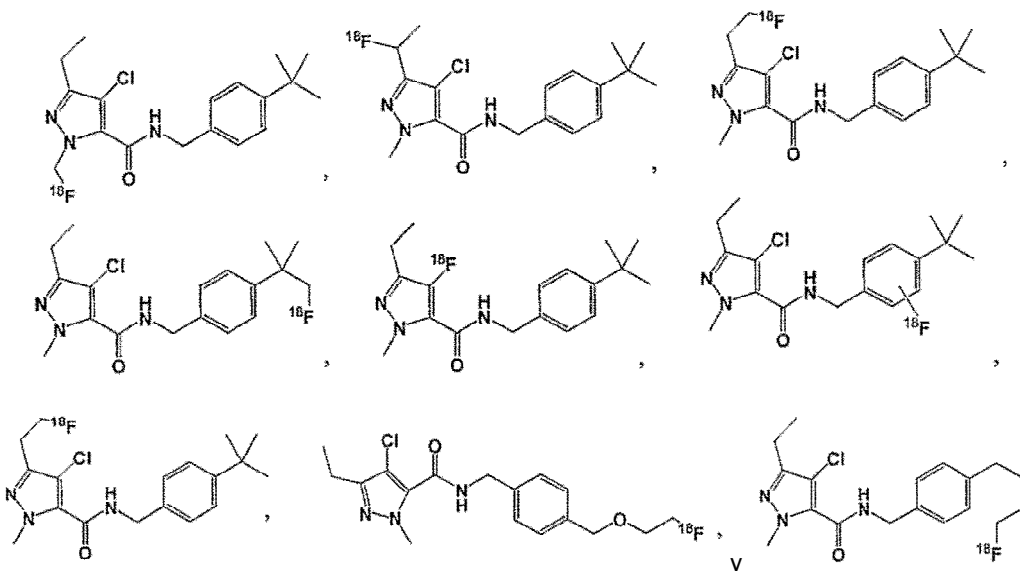
Y se selecciona de un enlace, carbono y oxígeno, con la condición de que cuando Y es un enlace, K y L están ausentes y M se selecciona de arilo y heteroarilo; y siempre que cuando Y es oxígeno, K y L están ausentes y M

se selecciona de hidrógeno, alcoxilquilo, arilo, C₁-C₆ alquilo, y heteroarilo;

con la condición de que al menos un resto de formación de imágenes esté presente en la fórmula (IV).

[0025] En otra forma de realización J es C(=O)N(H), y R²⁸ es C₁-C₆ alquilo en donde el C₁-C₆ alquilo es metilo.

[0026] En otra realización, el agente de contraste se selecciona de



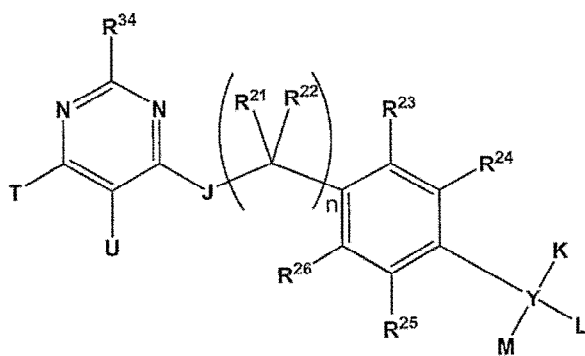
[0027] En otra realización, la presente divulgación proporciona un agente de contraste

que comprende: un compuesto seleccionado de piridabeno, pirimidifeno, tebufenpirad, fenazaquina, un análogo de

piridabeno, un análogo de pirimidifeno, un análogo de tebufenpirad y un análogo de fenazaquina en donde el

compuesto comprende un resto de formación de imágenes que es ¹⁸F; donde el agente de contraste que comprende

el análogo de pirimidifeno tiene una estructura como en la fórmula (V)



(V),

en donde

J se selecciona de N(R²⁷), S, O, C(=O), C(=O)O, NHCH₂CH₂O, un enlace, y C(=O)N(R²⁷);

cuando está presente, K se selecciona de hidrógeno, alcoxilquilo, alquiloxi, arilo, C₁-C₆ alquilo, y heteroarilo;

cuando está presente, L se selecciona de hidrógeno, alcoxilquilo, alquiloxi, arilo, C₁-C₆ alquilo, y heteroarilo;

M se selecciona de hidrógeno, alcoxilquilo, alquiloxi, arilo, C₁-C₆ alquilo, y heteroarilo; o

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

T y U se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alcoxi, alcoxilquilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y halo; o

T y U, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo aromático o no aromático de cinco a seis miembros que contiene de cero a dos heterótopos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre; donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre C₁-C₆ alquilo;

n es 0, 1, 2 o 3; y

R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷ y R³⁴ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y C₁-C₆ alquilo;

Y se selecciona de un enlace, carbono y oxígeno, con la condición de que cuando Y es un enlace, K y L están ausentes y M se selecciona de arilo y heteroarilo; y siempre que cuando Y sea oxígeno, K y L estén ausentes y

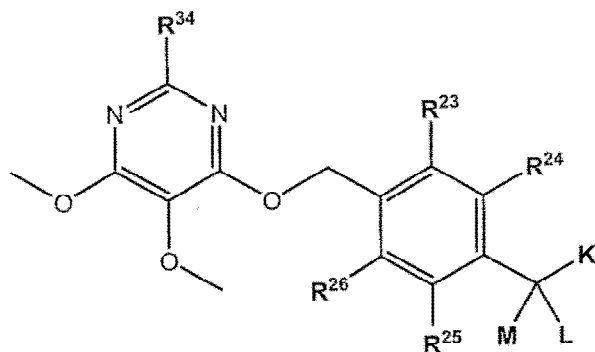
M se seleccione de hidrógeno, alcoxilquilo, arilo, C₁-C₆ alquilo, y heteroarilo;

con la condición de que al menos un resto de formación de imágenes esté presente en la fórmula (V); y en donde el término arilo se refiere a un grupo fenilo o un sistema de anillo fusionado bicíclico en donde uno o más de los anillos es un grupo fenilo.

[0028] En otra realización, J es O.

[0029] En otra realización, la presente divulgación proporciona un agente de contraste

que comprende: un compuesto seleccionado de piridabeno, pirimidifeno, tebufenpirad, fenazaquina, un análogo de piridabeno, un análogo de pirimidifeno, un análogo de tebufenpirad y un análogo de fenazaquina; donde el compuesto comprende un resto de formación de imágenes que es ¹⁸F; donde el agente de contraste que comprende el análogo de pirimidifeno tiene una estructura como en la fórmula (VI)

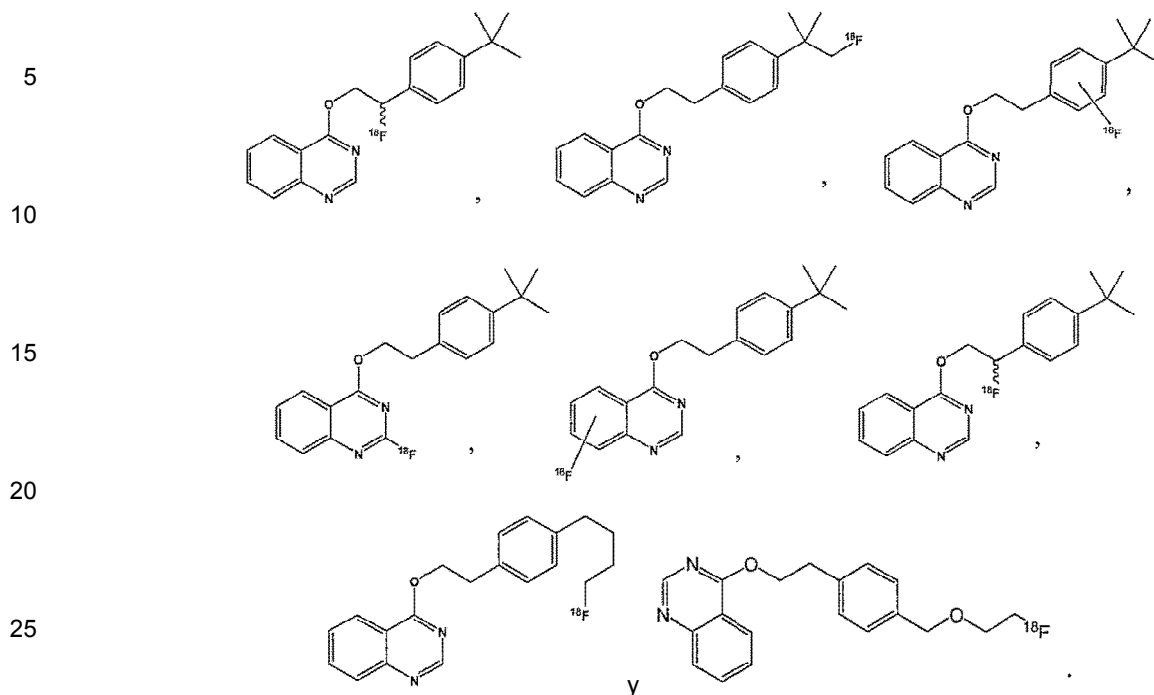


(VI),

en donde

R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ y R³⁴ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y C₁-C₆ alquilo;

con la condición de que al menos un resto de formación de imágenes esté presente en la fórmula (VI). En otra realización, el agente de contraste se selecciona de



Restos de imágenes

[0030] Los agentes de medicina nuclear de contraste de la presente descripción incluyen ^{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 , y ^{68}Ga . ^{11}C se ha usado palmitato para estudiar la oxidación de ácidos grasos y se ha usado ^{11}C -acetato para evaluar el metabolismo oxidativo en el miocardio (Circulation 1987, 76, 687-696). ^{13}N -amoníaco se ha utilizado ampliamente para obtener imágenes de la perfusión miocárdica (Circulation 1989, 80, 1328-37). Los agentes basados en ^{18}F se han usado como agentes de imagen para hipoxia y cáncer (Drugs of the Future 2002, 27, 655-667). El ácido 15-(p-(^{123}I)-yodofenilo)-pentadecanoico y el ácido 15-(p-(^{123}I)-yodofenilo)-3(R,S)-metilpentadecanoico son dos agentes yodados que se han usado para obtener imágenes del metabolismo del miocardio. En una realización, el resto de formación de imágenes empleado en los presentes agentes de contraste es ^{18}F . Los restos de formación de imágenes adicionales de la presente divulgación pueden comprender uno o más átomos absorbentes de rayos X o átomos "pesados" de número atómico 20 o superior, que comprende además un resto de enlace opcional, L, entre el resto molecular precursor y los átomos que absorben rayos X. Un átomo pesado frecuentemente usado en agentes de contraste de rayos X es yodo. Recientemente, se han descrito agentes de contraste de rayos X compuestos de quelatos de metales (Patente de los Estados Unidos N° 5.417.959) y poliquelatos compuestos por una pluralidad de iones metálicos (Patente de los Estados Unidos N° 5.679.810). Más recientemente, se han descrito complejos de agrupamientos multinucleares como agentes de contraste de rayos X (Patente de los Estados Unidos N° 5.804.161, WO 91/14460, y WO 92/17215). En ciertos casos de la presente divulgación, los metales específicos utilizados en los agentes de contraste de rayos X incluyen Re, Sm, Ho, Lu, Pm, Y, Bi, Pd, Gd, La, Au, Au, Yb, Dy, Cu, Rh, Ag e Ir.

[0031] Los agentes de contraste de IRM de la presente divulgación pueden estar compuestos por uno o más restos análogos unidos a uno o más iones metálicos paramagnéticos, que comprenden además un resto de enlace opcional, L, entre los restos análogos y los iones metálicos paramagnéticos. Los iones metálicos paramagnéticos pueden estar presentes en forma de quelatos o complejos metálicos o partículas de óxido metálico. Las patentes de los Estados Unidos N°s 5.412.148 y 5.760.191 describen ejemplos de quelatos para iones metálicos paramagnéticos para su uso en agentes de contraste de IRM. La patente de los Estados Unidos N° 5.801.228, patente de EE.UU. N° 5.567.411, y patente de EE.UU. N° 5.281.704, describen ejemplos de poliquelatos útiles para formar complejos de más de un ion paramagnético metálico para uso en agentes de contraste de IRM. La patente de los Estados Unidos N° 5.520.904, describe composiciones particuladas que comprenden iones metálicos paramagnéticos para uso como agentes de contraste de IRM. Los ejemplos de metales específicos incluyen Gd^{3+} , Fe^{3+} , In^{3+} y Mn^{2+} .

[0032] Los agentes de contraste de ultrasonidos de la presente descripción pueden comprender una pluralidad de restos análogos unidos o incorporados en una microburbuja de un gas biocompatible, un vehículo líquido y una microesfera de tensioactivo, que comprende además un resto de enlace opcional, L, entre los restos análogos y la

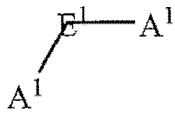
microburbuja. En este contexto, el término "vehículo líquido" significa solución acuosa y el término "agente tensioactivo" significa cualquier material anfílico que puede producir una reducción en la tensión interfacial en una solución. Se da a conocer una lista de tensioactivos adecuados para formar microesferas tensioactivas, por ejemplo, en el documento EP0727225A2. El término "microesfera tensioactiva" incluye microesferas, nanoesferas, liposomas, vesículas y similares. El gas biocompatible puede ser cualquier gas fisiológicamente aceptado, incluido, por ejemplo, aire o un fluorocarbono, tal como un perfluoroalcano C₃-C₅, que proporciona la diferencia en ecogenidad y, por lo tanto, el contraste en la formación de imágenes por ultrasonidos. El gas puede estar encapsulado, contenido o restringido de otro modo en o por la microesfera a la que está unido el resto análogo, opcionalmente a través de un grupo de enlace. El archivo adjunto puede ser covalente, iónico o por las fuerzas de van der Waals. Los ejemplos específicos de tales agentes de contraste incluyen, por ejemplo, perfluorocarbonos encapsulados en lípidos con una pluralidad de péptidos, polipéptidos o peptidomiméticos de unión al receptor de neovascularización tumoral. Los ejemplos de restos de formación de imágenes rellenos de gas incluyen los encontrados en la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° de serie 09/931.317, presentada el 16 de agosto de 2001, y las Patentes de Estados Unidos N° 5.088.499, 5.547.656, 5.228.446, 5.585.112 y 5.846.517.

Queladores

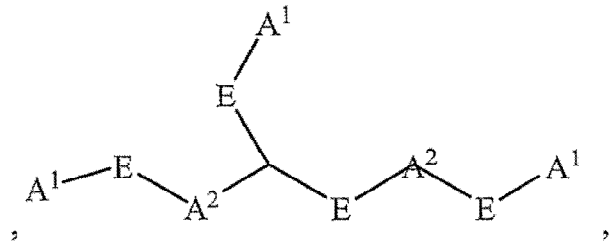
[0033] Se conocen muchos enfoques para compuestos de marcaje con ^{99m}Tc, incluyendo el marcaje directo del compuesto o la inclusión de un resto quelante ("quelante"). En una realización, el quelante es DADT, MAG3, MAMA, PAMA o DOTA.

[0034] Los compuestos de la descripción pueden contener opcionalmente un quelante ("C"). En ciertas realizaciones de los compuestos de la divulgación, el quelante es un tensioactivo capaz de formar una esfera o microburbuja lipídica cargada de sustancia ecogénica. En ciertas otras realizaciones, el quelante es una unidad de unión que tiene una fórmula seleccionada de

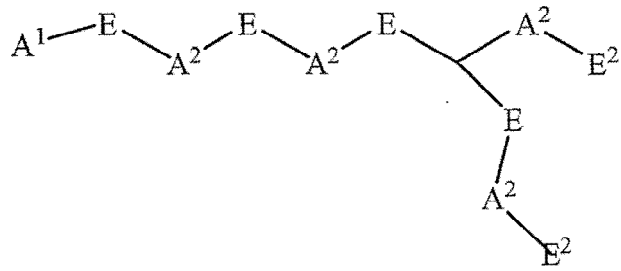
5



10

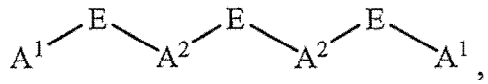


15

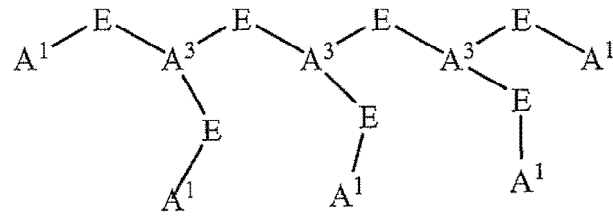


20

25

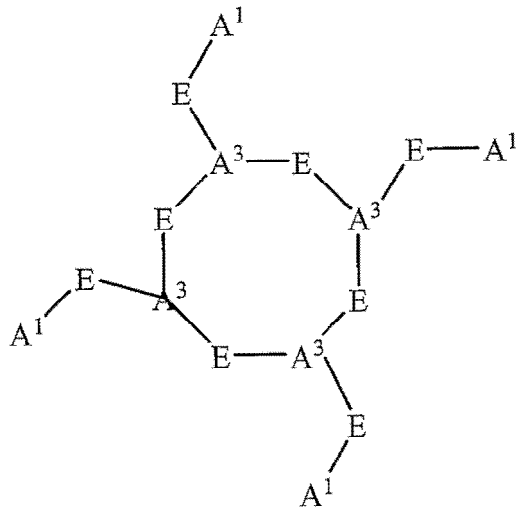


30



35

40

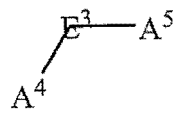


45

50

55

60



65

;

en donde

- 5 cada A¹ se selecciona independientemente de -NR⁴⁶R⁴⁷, -NHR⁵³, -SH, -S(Pg), -OH, -PR⁴⁶R⁴⁷, -P(O)R⁴⁸R⁴⁹,
y un enlace al compuesto que se une a MC-1;
cada A² se selecciona independientemente de N(R⁵³), N(R⁴⁶), S, O, P (R⁴⁶) y -OP (O) (R⁴⁸) O-;
A³ es N;
A⁴ se selecciona de OH y OC(=O)C₁-C₂₀ alquilo;
A⁵ es OC(=O)C₁-C₂₀ alquilo;
10 cada E se selecciona independientemente de C₁-C₁₆ alquileo sustituido con 0-3 R⁵⁰, C₆-C₁₀ arileno
sustituido con 0-3 R⁵⁰, C₃-C₁₀ cicloalquileo sustituido con 0-3 R⁵⁰, heterociclilo-C₁-C₁₀ alquileo sustituido
con 0-3 R⁵⁰, C₆-C₁₀ arilo-C₁-C₁₀ alquileo sustituido con 0-3 R⁵⁰, y heterociclileno sustituido con 0-3 R⁵⁰;
E¹ se selecciona de un enlace y E;
cada E² se selecciona independientemente de C₁-C₁₆ alquilo sustituido con 0-3 R⁵⁰, C₆-C₁₀ arilo sustituido
15 con 0-3 R⁵⁰, C₃-C₁₀ cicloalquilo sustituido con 0-3 R⁵⁰, heterociclilo-C₁-C₁₀ alquilo sustituido con 0-3 R⁵⁰, C₆-
C₁₀ arilo-C₁-C₁₀ alquilo sustituido con 0-3 R⁵⁰, C₁-C₁₀ alquilo-C₆-C₁₀ arilo sustituido con 0-3 R⁵⁰, y
heterociclilo sustituido con 0-3 R⁵⁰;
E₃ es C₁-C₁₀ alquileo sustituido con 1-3 R⁵⁹;
Pg es un grupo protector de tiol;
R⁴⁶ y R⁴⁷ se seleccionan cada uno independientemente de un enlace en el compuesto que se une MC-1,
20 hidrógeno, C₁-C₁₀ alquilo sustituido con 0-3 R⁵⁰, arilo sustituido con 0-3 R⁵⁰, C₃-C₁₀ cicloalquilo sustituido
con 0-3 R⁵⁰, heterociclilo C₁-C₁₀ alquilo sustituido con 0-3 R⁵⁰, C₆-C₁₀ arilo-C₁-C₁₀ alquilo sustituido con 0-3
R⁵⁰, y heterociclilo sustituido con 0-3 R⁵⁰;
R⁴⁸ y R⁴⁹ se seleccionan cada uno independientemente de un enlace en el compuesto que se une MC-1, -
25 OH, C₁-C₁₀ alquilo sustituido con 0-3 R⁵⁰, arilo sustituido con 0-3 R⁵⁰, C₃-C₁₀ cicloalquilo sustituido con 0-3
R⁵⁰, heterociclilo-C₁-C₁₀ alquilo sustituido con 0-3 R⁵⁰, C₆-C₁₀ aril-C₁-C₁₀ alquilo sustituido con 0-3 R⁵⁰ y
heterociclilo sustituido con 0-3 R⁵⁰;
cada R⁵⁰ se selecciona independientemente de un enlace en el compuesto que se une MC-1, = O, halo,
30 trifluorometilo, ciano, -CO₂R⁵¹, -C(=O) R⁵¹, -C(=O)N(R⁵¹)₂, -CHO, -CH₂OR⁵¹,
-OC(=O) R⁵¹, -OC(=O)OR⁵¹, -OR⁵¹, -OC(=O)N(R⁵¹)₂, -NR⁵¹C(=O) R⁵¹, -NR⁵¹ C(=O)OR⁵¹,
-NR⁵¹C(=O)N(R⁵¹)₂, -NR⁵¹ SO₂N(R⁵¹)₂, -NR⁵¹SO₂R⁵¹, -SO₃H, -SO₂R⁵¹,
-SR⁵¹, -S(=O)R⁵¹, -SO₂N(R⁵¹)₂, -N(R⁵¹)₂, -NHC(=S)NHR⁵¹, =NOR⁵¹, NO₂, -C(=O)NHR⁵¹, -C(=O)NHN(R⁵¹)₂,
-OCH₂CO₂H, 2-(1-morfolino)etoxi, C₁-C₅ alquilo, C₂-C₄ alqueno, C₃-C₆ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₂-C₆
alcoxialquilo, arilo sustituido con 0-2 R⁵¹, y heterociclilo;
35 cada R⁵¹ se selecciona independientemente de un enlace en el compuesto que se une MC-1, hidrógeno,
C₁-C₆ alquilo, fenilo, bencilo, y C₁-C₆ alcoxi;
R⁵³ es un enlace coordinado a un metal;
cada R⁵⁹ seleccionado de R⁶¹, =O, -CO₂R⁶⁰, -C(=O) R⁶⁰, -C(=O)N(R⁶⁰)₂ -CH₂OR⁶⁰,
-OR⁶¹, -N(R⁶⁰)₂, y C₂-C₄ alqueno;
40 cada R⁶⁰ se selecciona independientemente de R⁶¹, hidrógeno, C₁-C₆ alquilo, fenilo, bencilo y trifluorometilo;
y
R⁶¹ es un enlace con el compuesto que se une MC-1;
en donde al menos uno de A¹, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁴⁸, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹ y R⁶¹ es un enlace al compuesto que se une a
MC-1.

45 *Métodos de fabricación*

50 **[0035]** Típicamente ¹⁸F Los compuestos marcados son sintetizados por desplazamiento de S_N2 de un grupo saliente apropiado. Estos grupos salientes son preferiblemente ésteres de ácido sulfónico tales como toluensulfonato (tosilato, TsO), metanosulfonato (mesilato, MsO) o trifluorometanosulfonato (triflato, TfO). El grupo saliente también puede ser un haluro, un fosfinóxido (a través de la reacción Mit-sunobu) o un grupo saliente interno (tal como un epóxido o sulfato cíclico). Estos compuestos están hechos de K¹⁸F seco altamente activado, que se hace "más caliente" mediante la adición de criptandos tales como krytofix[2.2.2]. La purificación generalmente se realiza por eliminación de sales mediante cromatografía de fase inversa (Sep-Pak).

55 **[0036]** Se describen métodos representativos para preparar los agentes de contraste en los siguientes ejemplos. Las transformaciones químicas anteriores se pueden llevar a cabo usando técnicas que serían fácilmente evidentes para los expertos en la técnica, una vez provistas de las enseñanzas en las presentes solicitudes. Los disolventes de reacción representativos incluyen, por ejemplo, DMF, NMP, DMSO, THF, acetato de etilo, diclorometano y cloroformo. La solución de reacción puede mantenerse neutra o básica mediante la adición de una amina tal como trietilamina o DIEA. Las reacciones pueden llevarse a cabo a temperatura ambiente y protegerse del oxígeno y el agua con una atmósfera de nitrógeno.

65 **[0037]** Los grupos protectores temporales pueden ser usados para prevenir otra funcionalidad reactiva, tal como aminas, tioles, alcoholes, fenoles y ácidos carboxílicos, de participar en la reacción. Los grupos protectores de amina representativos incluyen, por ejemplo, *tert*-butoxicarbonilo y tritilo (eliminado en condiciones ácidas suaves), Fmoc (eliminado mediante el uso de aminas secundarias tales como piperidina) y benciloxicarbonilo (eliminado por ácido

fuerte o por hidrogenólisis catalítica). El grupo tritilo también puede usarse para la protección de tioles, fenoles y alcoholes. En ciertas realizaciones, los grupos protectores de ácido carboxílico incluyen, por ejemplo, éster *terc*-butílico (eliminado por ácido suave), éster bencílico (habitualmente eliminado por hidrogenólisis catalítica) y ésteres alquílicos tales como metilo o etilo (habitualmente eliminados por una base suave). Todos los grupos protectores pueden eliminarse al final de la síntesis usando las condiciones descritas anteriormente para los grupos protectores individuales, y el producto final puede purificarse mediante técnicas que serían fácilmente evidentes para un experto habitual en la técnica, una vez armado con el presente divulgación.

Utilización

[0038] Los agentes de contraste de la presente descripción se pueden utilizar en un método de formación de imágenes, incluyendo los métodos de formación de imágenes en un paciente que comprende administrar el agente de contraste al paciente mediante inyección, infusión, o cualquier otro método conocido, y la formación de imágenes del área del paciente en el que se encuentra el evento de interés.

[0039] La dosis útil a administrar y el modo particular de administración variará dependiendo de factores tales como la edad, el peso, y la región particular a tratar, así como el agente de contraste particular usado, el uso diagnóstico contemplado, y la forma de la formulación, por ejemplo, suspensión, emulsión, microesfera, liposoma o similar, como será fácilmente evidente para los expertos en la técnica.

[0040] Típicamente, la dosis se administra a niveles inferiores y se incrementa hasta que se consigue el efecto de diagnóstico deseable. En un caso, los agentes de contraste 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 los mismos), o preferiblemente a una dosis de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 mCi. Las imágenes se realizan usando técnicas bien conocidas por los expertos en la materia.

[0041] Para su uso como agentes de contraste de medicina nuclear, las composiciones de la presente descripción, las dosis, administradas por inyección intravenosa, normalmente variarán de aproximadamente 0,5 $\mu\text{mol/kg}$ a aproximadamente 1,5 mmol/kg (y todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos de dosificación y dosificaciones específicas en las mismas), preferiblemente de aproximadamente 0,8 $\mu\text{mol/kg}$ a aproximadamente 1,2 mmol/kg.

[0042] Para su uso como agentes de contraste de IRM, las composiciones de la presente divulgación se pueden usar de una manera similar como otros agentes de IRM como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 5.155.215; Patente de los Estados Unidos N° 5.087.440; Magn. Reson. Medicina. 1986, 3, 808; Radiology 1988, 166, 835; y Radiology 1988, 166, 693. Generalmente, las soluciones acuosas estériles de los agentes de contraste se pueden administrar a un paciente por vía intravenosa en dosis que varían de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1,0 mmoles por kg de peso corporal (y todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos de dosificación y dosis específicas en las mismas).

[0043] Los agentes de contraste de ultrasonidos de la presente divulgación se pueden administrar por inyección intravenosa en una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 μL (y todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos de dosificación y las dosis específicas en las mismas) de gas ecogénico por kg de peso corporal o por infusión a una velocidad de aproximadamente 3 $\mu\text{L/kg/min}$.

[0044] Otro aspecto de la presente descripción es kits de diagnóstico para la preparación de agentes de diagnóstico para la detección, formación de imágenes, y/o el seguimiento de la perfusión miocárdica. Los kits de diagnóstico de la presente divulgación comprenden uno o más viales que contienen la formulación estéril, no pirógena, que comprende una cantidad predeterminada de un reactivo de la presente divulgación, y opcionalmente otros componentes tales como uno o dos ligandos auxiliares tales como tricina y ácido 3-[bis(3-sulfofenilo)fosfina]bencenosulfónico (TPPTS), agentes reductores, ligandos de transferencia, tampones, adyuvantes de liofilización, coadyuvantes de estabilización, coadyuvantes de solubilización y bacteriostáticos. Los kits también pueden comprender un agente reductor, tal como, por ejemplo, estaño (II).

[0045] Los tampones útiles en la preparación de agentes de contraste y kits incluyen, por ejemplo, fosfato, citrato, sulfosalicilato, y tampones de acetato. Se puede encontrar una lista más completa en la Farmacopea de los Estados Unidos.

[0046] Los auxiliares de liofilización útiles en la preparación de agentes de contraste y kits incluyen, por ejemplo, manitol, lactosa, sorbitol, dextrano, polímero FICOLL® y polivinilpirrolidina (PVP).

[0047] Los adyuvantes de estabilización útiles en la preparación de agentes de contraste y kits incluyen, por ejemplo, ácido ascórbico, cisteína, monotioglicerol, bisulfito sódico, metabisulfito sódico, ácido gantésico e inositol.

[0048] Los adyuvantes de solubilización útiles en la preparación de agentes de contraste y kits incluyen, por

ejemplo, etanol, glicerina, polietilenglicol, propilenglicol, monooleato de polioxietilensorbitán, sorbitán monologado, polisorbatos, copolímeros de bloque de poli(oxietileno)-poli(oxipropileno)-poli(oxietileno) ("Pluronic") y lecitina. En ciertas realizaciones, los coadyuvantes de solubilización son polietilenglicol y Pluronic.

5 **[0049]** Los bacteriostatos útiles en la preparación de agentes de contraste y kits incluyen, por ejemplo, alcohol bencílico, cloruro de benzalconio, clorbutanol y metilo, propilo o butilparabeno.

10 **[0050]** Un componente en un kit de diagnóstico también puede servir más de una función. Por ejemplo, un agente reductor para un radionucleido también puede servir como un coadyuvante de estabilización, o un tampón también puede servir como un ligando de transferencia, o un coadyuvante de liofilización también puede servir como un ligando de transferencia, auxiliar o co-ligando.

15 **[0051]** Los compuestos descritos en este documento pueden tener centros asimétricos. A menos que se indique lo contrario, todas las formas quirales, diastereoméricas y racémicas se incluyen en la presente divulgación. Muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C = N y similares también pueden estar presentes en los compuestos descritos en este documento, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente descripción. Se apreciará que los compuestos de la presente descripción pueden contener átomos de carbono sustituidos asimétricamente y pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Es bien conocido en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas, tales como por resolución de formas racémicas o por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. Se conocen dos isómeros distintos (cis y trans) del enlace peptídico; ambos también pueden estar presentes en los compuestos descritos en este documento, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente descripción. Los isómeros D y L de un aminoácido particular se designan aquí usando la abreviatura convencional de 3 letras del aminoácido, como se indica mediante los siguientes ejemplos: D-Leu, o L-Leu.

25 **[0052]** En aras de la simplicidad, los puntos de conexión ("-") no están representados. Cuando se describe un átomo o compuesto para definir una variable, se entiende que está destinado a reemplazar la variable de manera que satisfaga la valencia del átomo o compuesto. Por ejemplo, si una variable "A" fue identificada como C(R⁸⁰) = C (R⁸⁰), los dos átomos de carbono formarían una parte de la cadena con el fin de satisfacer sus respectivas valencias.

30 **[0053]** Cuando cualquier variable se produce más de una vez en cualquier sustituyente o en cualquier fórmula, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Así, por ejemplo, si se muestra que un grupo, o una pluralidad de grupos, está sustituido con 0-2 R⁸⁰, dicho grupo o grupos pueden opcionalmente ser sustituidos con hasta dos R⁸⁰, y R⁸⁰ en cada aparición en cada grupo se selecciona independientemente de la lista definida de R⁸⁰ posible. Además, a modo de ejemplo, para el grupo -N(R⁸¹)₂, cada uno de los dos sustituyentes R⁸¹ en N se selecciona independientemente de la lista definida de R⁸¹ posible. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables. Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza el enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede estar unido a cualquier átomo en el anillo.

40 *Definiciones*

45 **[0054]** El número de átomos de carbono en cualquier grupo particular se denota antes de la recitación del grupo. Por ejemplo, el término "C₆-C₁₀ arilo" indica un grupo arilo que contiene de seis a diez átomos de carbono, y el término "C₆-C₁₀ arilo-C₁-C₁₀ alquilo" se refiere a un grupo arilo de seis a diez átomos de carbono unidos al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo de uno a diez átomos de carbono.

50 **[0055]** El término "alqueno", como se usa aquí, se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono.

[0056] El término "alcoxi", como se usa aquí, se refiere a un grupo C₁-C₆ alquilo unido al resto molecular parental a través de un átomo de oxígeno.

55 **[0057]** El término "alcoxilquilo", como se usa aquí, se refiere a un grupo C₁-C₆ alquilo sustituido con uno, dos, o tres grupos alcoxi.

[0058] El término "alquilo", como se usa aquí, se refiere a un grupo derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada.

60 **[0059]** El término "alquilarilo", como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular parental a través de un grupo arilo.

[0060] El término "alquileno", como se usa aquí, se refiere a un grupo divalente derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada.

65 **[0061]** El término "alquiloxi" como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo C₁-C₆ alquilo unido al

resto molecular parental a través de un átomo de oxígeno.

[0062] El término "resto análogo", como se usa aquí, se refiere a los compuestos de la presente divulgación excluyendo el resto formador de imágenes o restos.

[0063] El término "arilo", como se usa aquí, se refiere a un grupo fenilo, o un sistema de anillo bicíclico condensado en el que uno o más de los anillos es un grupo fenilo. Los sistemas de anillos condensados bicíclicos consisten en un grupo fenilo fusionado a un grupo cicloalqueno monocíclico, un grupo cicloalquilo monocíclico u otro grupo fenilo. Los grupos arilo de la presente invención se pueden unir al resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono sustituible en el grupo. Los ejemplos representativos de grupos arilo incluyen, pero sin limitación, antraceno, azuleno, fluoreno, indano, indeno, nafto, fenilo y tetrahidronafto.

[0064] El término "arilalquilo", como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, o tres grupos arilo.

[0065] El término "arilalquilenilo," tal como se utiliza aquí, se refiere a un grupo divalente arilalquilo, donde un punto de unión al resto molecular parental está en la porción arilo y el otro está en la porción alquilo.

[0066] El término "arileno", como se usa aquí, se refiere a un grupo arilo divalente.

[0067] Como se usa en el presente documento, los términos "complementario" o "co-ligandos" se refieren a ligandos que sirven para completar la esfera de coordinación del radionúclido junto con el quelante o la unidad de unión del radionúclido del reactivo. Para los radiofármacos que comprenden un sistema de ligando binario, la esfera de coordinación del radionúclido comprende uno o más quelantes o unidades de unión de uno o más reactivos y uno o más auxiliares o co-ligandos, siempre que haya un total de dos tipos de ligandos, quelantes o unidades de unión. Por ejemplo, un radiofármaco se compone de una unidad quelante o de unión de un reactivo y dos de los mismos auxiliares o co-ligandos y un radiofármaco que comprende dos queladores o unidades de unión de uno o dos reactivos y se considera que un auxiliar o co-ligando comprenden sistemas de ligandos binarios. Para radiofármacos que comprenden un sistema de ligando ternario, la esfera de coordinación de radionúclidos comprende uno o más quelantes o unidades de unión de uno o más reactivos y uno o más de dos tipos diferentes de coligandos auxiliares, siempre que haya un total de tres tipos de ligandos, quelantes o unidades de unión. Por ejemplo, se considera que un radiofármaco compuesto de un quelante o unidad de unión de un reactivo y dos ligandos auxiliares o co-ligandos diferentes comprende un sistema de ligando ternario.

[0068] Ligandos auxiliares o co-ligandos útiles en la preparación de radiofármacos y en kits de diagnóstico útiles para la preparación de dichos radiofármacos comprenden uno o más átomos donantes de oxígeno, nitrógeno, carbono, azufre, fósforo, arsénico, selenio, y telurio. Un ligando puede ser un ligando de transferencia en la síntesis de un radiofármaco y también sirve como un co-ligando auxiliar en otro radiofármaco. Si un ligando se denomina una transferencia o auxiliar o co-ligando depende de si el ligando permanece en la esfera de coordinación del radionúclido en el producto radiofarmacéutico, que se determina por la química de coordinación del radionúclido y el quelador o unidad de unión del reactivo o reactivos.

[0069] Un "bacteriostático" es un componente que inhibe el crecimiento de bacterias en una formulación, ya sea durante su almacenamiento antes de su uso o después de utilizarse un kit de diagnóstico para sintetizar un radiofármaco.

[0070] El término "burbujas" o "microburbujas," como se usa en el presente documento, se refiere a vesículas que generalmente se caracterizan por la presencia de una o más membranas o paredes que rodean un hueco interno que está lleno de un gas o precursor del mismo. Las burbujas o microburbujas ejemplares incluyen, por ejemplo, liposomas, micelas y similares.

[0071] Los términos "agente quelante" y "unidad de unión", como se usa en el presente documento, se refieren al resto o grupo de un reactivo que se une a un ion metálico a través de uno o más átomos donantes.

[0072] El término "agente de contraste", como se usa aquí, se refiere a un agente utilizado para resaltar áreas específicas a fin de que los órganos, los vasos sanguíneos y/o tejidos sean más visibles. Al aumentar la visibilidad de las superficies que se estudian, se puede determinar la presencia y el alcance de la enfermedad y/o lesión.

[0073] El término "cicloalqueno", como se usa aquí, se refiere a un sistema de anillos bicíclico, o tricíclico no aromático, monocíclico parcialmente insaturado que tiene de tres a catorce átomos de carbono y cero heteroátomos. Los ejemplos representativos de grupos cicloalqueno incluyen, pero no se limitan a, ciclohexeno, octahidronaftaleno y norbornileno.

[0074] El término "cicloalquilo", como se usa aquí, se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo bicíclico, o saturado monocíclico tricíclico que tiene de tres a catorce átomos de carbono y cero heteroátomos. Los ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclopentilo, biciclo[3.1.1]heptilo y

adamantilo.

[0075] El término " C_3 - C_{10} cicloalquileno", como se usa aquí, se refiere a un grupo divalente cicloalquilo que contiene de tres a diez átomos de carbono.

[0076] El término "diagnóstico por imagen," como se usa en el presente documento, se refiere a un procedimiento utilizado para detectar un agente de contraste.

[0077] Un "kit de diagnóstico" o "kit" comprende una colección de componentes, denominados la formulación, en uno o más viales que son utilizados por el usuario final practicante en un entorno clínico o de farmacia para sintetizar radiofármacos de diagnóstico. El kit proporciona preferiblemente todos los componentes necesarios para sintetizar y utilizar el producto farmacéutico de diagnóstico, excepto los que están comúnmente disponibles para el usuario final practicante, como agua o solución salina inyectable, una solución del radionúclido, equipo para calentar el equipo durante la síntesis del radiofármaco, si se requiere, el equipo necesario para administrar el radiofármaco al paciente tal como jeringas, blindaje, equipo de formación de imágenes y similares. Los agentes de contraste se proporcionan al usuario final en su forma final en una formulación contenida típicamente en un vial, como un sólido liofilizado o una solución acuosa. El usuario final típicamente reconstituye el material liofilizado con agua o solución salina y retira la dosis del paciente o simplemente retira la dosis de la formulación de la solución acuosa como se proporciona.

[0078] El término "átomo donante", como se usa aquí, se refiere al átomo directamente unido a un metal por un enlace químico.

[0079] Los términos "halo" y "halógeno", como se usa en el presente documento, se refieren a F, Cl, Br, o I.

[0080] El término "haloalquilo", como se usa aquí, se refiere a un grupo C_1 - C_6 alquilo sustituido por uno, dos, tres, o cuatro átomos de halógeno.

[0081] El término "heteroarilo", como se usa aquí, se refiere a un anillo aromático de cinco o seis miembros, donde al menos un átomo se selecciona de entre N, O, y S, y los átomos restantes son carbono. El término "heteroarilo" también incluye sistemas bicíclicos donde un anillo heteroarilo se fusiona con un anillo aromático o no aromático de cuatro a seis miembros que contiene cero, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S. Los grupos heteroarilo están unidos al resto molecular parental a través de cualquier átomo de carbono o nitrógeno sustituible en el grupo. Los ejemplos representativos de grupos heteroarilo incluyen, pero no están limitados a, benzoxadiazolilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, quinolinilo, tiazolilo, tienopiridinilo, tienilo, triazolilo, tiadiazolilo y triazinilo.

[0082] El término "heterociclilo", como se usa aquí, se refiere a un anillo de cinco, seis o siete miembros que contiene uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. El anillo de cinco miembros tiene de cero a dos dobles enlaces y los anillos de seis y siete miembros tienen de cero a tres dobles enlaces. El término "heterociclilo" también incluye grupos bicíclicos en los que el anillo de heterociclilo está condensado con un grupo fenilo, un grupo cicloalqueno monocíclico, un grupo cicloalquilo monocíclico u otro grupo heterociclilo monocíclico. Los grupos heterociclilo de la presente invención se pueden unir al resto molecular parental a través de un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno en el grupo. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, pero sin limitación, benzotienilo, furilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, piperazinilo, piperidinilo, pirazolilo, piridinilo, pirrolidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolilo, tiazolilo, tienilo y tiomorfolinilo. .

[0083] El término "heterociclilalquilo", como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, o tres grupos heterociclilo.

[0084] El término "heterociclilalquileno", como se usa aquí, se refiere a un grupo divalente heterociclilalquilo, donde un punto de unión al radical molecular de origen está en la porción de heterociclilo y el otro está en la parte de alquilo.

[0085] El término "heterociclileno", como se usa aquí, se refiere a un grupo divalente heterociclilo.

[0086] El término "hidroxi", como se usa aquí, se refiere a -OH.

[0087] El término "resto formador de imágenes", como se usa aquí, se refiere a una porción o porciones de una molécula que permite la detección, imágenes, y/o monitoreo de la presencia y/o progresión de una condición, trastorno patológico y/o enfermedad.

[0088] El término "grupo de unión", como se usa aquí, se refiere a una porción de una molécula que sirve como un espaciador entre dos otras porciones de la molécula. Los grupos de enlace también pueden servir para otras

funciones como se describe aquí. Los ejemplos de grupos de enlace incluyen alquilo lineal, ramificado o cíclico, arilo, éter, polihidroxi, poliéter, poliamina, heterocíclico, aromático, hidrazida, péptido, peptoide u otros enlaces covalentes fisiológicamente compatibles o combinaciones de los mismos.

5 **[0089]** Tal como se utiliza aquí, el término "lípidico" se refiere a un compuesto anfipático sintético o natural que comprende un componente hidrófilo y un componente hidrófobo. Los lípidos incluyen, por ejemplo, ácidos grasos, grasas neutras, fosfátidos, glicolípidos, alcoholes alifáticos y ceras, terpenos y esteroides. Las composiciones ejemplares que comprenden un compuesto lipídico incluyen suspensiones, emulsiones y composiciones vesiculares.

10 **[0090]** "Liposoma" se refiere a un clúster o agregado generalmente esférico de compuestos anfipáticos, incluyendo compuestos lipídicos, típicamente en forma de una o más capas concéntricas, por ejemplo, bicapas. También pueden denominarse aquí vesículas de lípidos.

15 **[0091]** Un "auxiliar de liofilización" es un componente que tiene propiedades físicas favorables para la liofilización, tales como la temperatura de transición vítrea, y en general se añade a la formulación para mejorar las propiedades físicas de la combinación de todos los componentes de la formulación para liofilización.

[0092] El término "oxo", como se usa aquí, se refiere a =O.

20 **[0093]** Tal como se utiliza aquí, la frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del buen juicio médico, sean adecuadas para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

25 **[0094]** El término "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en este documento, representa sales o formas zwitteriónicas de los compuestos de la presente invención que son agua o solubles en aceite o dispersables, que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuados para uso en contacto con los tejidos de pacientes sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación acorde con una relación beneficio/riesgo razonable, y son efectivos para su uso previsto. Las sales pueden prepararse durante el aislamiento y purificación final de los compuestos o separadamente haciendo reaccionar un átomo de nitrógeno adecuado con un ácido adecuado. Las sales de adición de ácido representativas incluyen acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato; digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, formiato, fumarato, hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxiacetatosulfonato, lactato, maleato, mesitilensulfonato, metanosulfonato, naftilensulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-toluenosulfonato y undecanoato. Los ejemplos de ácidos que se pueden emplear para formar sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácidos clorhídricos, bromhídricos, sulfúricos y fosfóricos, y orgánicos tales como oxálicos, maleicos, succínicos y cítricos.

40 **[0095]** Por "reactivo" se entiende un compuesto de esta descripción capaz de transformación directa en un metalofarmacéutico de esta descripción. Los reactivos se pueden utilizar directamente para la preparación de los compuestos metalo-farmacéuticos de esta descripción o pueden ser un componente en un kit de esta descripción.

45 **[0096]** Un "agente reductor" es un compuesto que reacciona con un radionúclido, que típicamente se obtiene como un compuesto relativamente no reactivo, de alto estado de oxidación, para rebajar su estado de oxidación mediante la transferencia de electrón(es) al radionúclido, lo que lo hace más reactivo. Los agentes reductores útiles en la preparación de radiofármacos y en kits de diagnóstico útiles para la preparación de dichos radiofármacos incluyen, por ejemplo, cloruro estannoso, fluoruro estannoso, ácido formamidin sulfínico, ácido ascórbico, cisteína, fosfinas y sales cuprosas o ferrosas. Se describen otros agentes reductores, por ejemplo, en Brodack et. al., Solicitud PCT 94/22496.

55 **[0097]** Un "adyuvante de estabilización" es un componente que se añade típicamente al producto farmacéutico de metal o al kit de diagnóstico para estabilizar el producto farmacéutico de metal o para prolongar la vida de almacenamiento del kit antes de que deba usarse. Los adyuvantes de estabilización pueden ser antioxidantes, agentes reductores o eliminadores de radicales y pueden proporcionar estabilidad mejorada al reaccionar preferentemente con especies que degradan otros componentes o los productos metalo-farmacéuticos.

60 **[0098]** Por "compuesto estable" o "estructura estable" se entiende en este documento un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento en un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y formulación en un agente farmacéutico eficaz.

[0099] Un "adyuvante de solubilización" es un componente que mejora la solubilidad de uno o más de otros componentes en el medio requerido para la formulación.

65 **[0100]** El término "grupo protector de tiol," como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo destinado a

proteger un grupo tiol frente a reacciones indeseables durante los procedimientos sintéticos. Se puede usar cualquier grupo protector de tiol conocido en la técnica. Los ejemplos de grupos protectores de tiol incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: acetamidometilo, benzamidometilo, 1-etoxietilo, benzoilo y trifenilmetilo.

5 **[0101]** Un "ligando de transferencia" es un ligando que forma un complejo intermedio con un ion metálico que es lo suficientemente estable como para evitar reacciones secundarias no deseadas, pero lo suficientemente lábil como para convertirse en un agente de contraste. La formación del complejo intermedio se favorece cinéticamente, mientras que la formación del metalofarmacéutico se favorece termodinámicamente. Los ligandos de transferencia
10 útiles en la preparación de agentes de contraste y en kits de diagnóstico útiles para la preparación de productos radiofarmacéuticos de diagnóstico incluyen, por ejemplo, gluconato, glucoheptonato, manitol, glucarato, ácido N,N,N',N'-etilendiaminotetraacético, pirofosfato y metilendifosfonato. En general, los ligandos de transferencia están compuestos por átomos donadores de oxígeno o nitrógeno.

15 **[0102]** Como se usa en la presente memoria, el término "vesícula" se refiere a una entidad esférica que se caracteriza por la presencia de un vacío interno. En una realización, las vesículas se formulan a partir de lípidos, que incluyen los diversos lípidos descritos en este documento. En cualquier vesícula dada, los lípidos pueden estar en forma de una monocapa o bicapa, y los lípidos monocapa o bicapa pueden usarse para formar una o más monocapas o bicapas. En el caso de más de una monocapa o bicapa, las monocapas o bicapas son generalmente concéntricas. Las vesículas de lípidos descritas en este documento incluyen tales entidades comúnmente
20 denominadas liposomas, micelas, burbujas, microburbujas, microesferas y similares. Por lo tanto, los lípidos pueden usarse para formar una vesícula unilaminar (compuesta de una monocapa o bicapa), una vesícula oligolamellar (compuesta de aproximadamente dos o aproximadamente tres monocapas o bicapas) o una vesícula multilamellar (compuesta de más de aproximadamente tres monocapas o bicapas). El vacío interno de las vesículas se puede llenar con un líquido, que incluye, por ejemplo, un líquido acuoso, un gas, un precursor gaseoso y/o un material sólido o soluto, que incluye, por ejemplo, un agente bioactivo, según se desee.

[0103] Tal como se usa en la presente memoria, el término "composición vesicular" se refiere a una composición que se formula a partir de lípidos y que comprende vesículas.

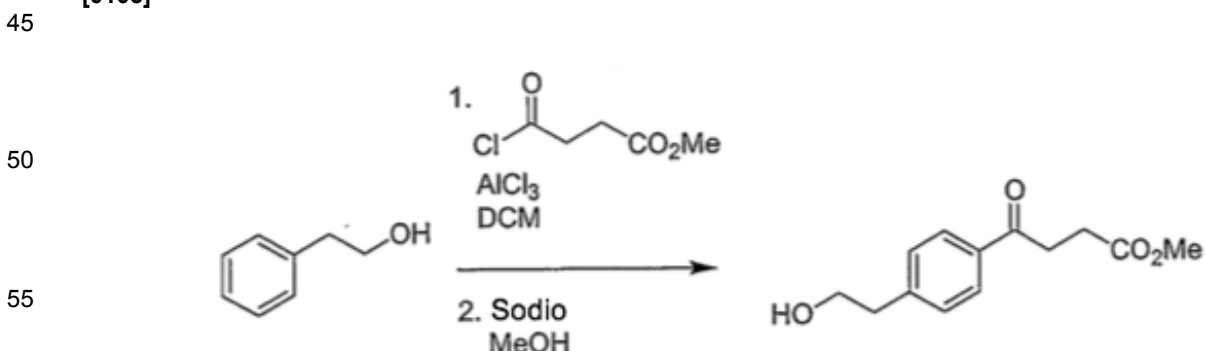
30 **[0104]** La presente descripción se describirá ahora en conexión con ciertas realizaciones que no están destinadas a limitar su alcance. Por el contrario, la presente descripción cubre todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que se pueden incluir dentro del alcance de las reivindicaciones. Por lo tanto, los siguientes ejemplos ilustrarán una práctica de la presente invención, entendiéndose que los ejemplos son para los propósitos de ilustración de ciertas realizaciones y se presentan para proporcionar la que se cree que es la descripción más útil y comprensible de sus procedimientos y aspectos conceptuales. También se describen ejemplos comparativos
35 marcados con un *.

Síntesis del análogo de fenazaquina:

40 Ejemplo 1A

Síntesis del éster metílico del ácido 4-[4-(2-hidroxietilo)fenilo]-4-oxo-butírico

45 [0105]



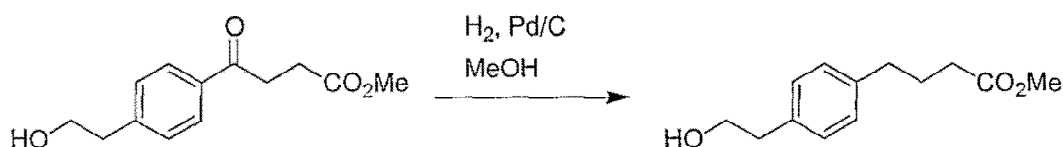
60 **[0106]** A un matraz seca de 250 mL bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió alcohol de fenetilo (2,50 g, 0,02 mol), diclorometano anhidro (150 ml) y metilo-4-cloro-4-oxobutirato (6,02 g, 0,04 mol). El contenido del matraz se enfrió a 0°C con un baño de hielo. A la solución se añadió cloruro de aluminio (25 g, 0,2 mol) en porciones, teniendo cuidado de evitar una exotermia violenta. La mezcla amarillenta resultante se agitó durante 3 horas. En este punto, la reacción se detuvo con agua helada. La mezcla se diluyó con diclorometano y se transfirió a un embudo de decantación. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio. La filtración y la concentración del filtrado a presión reducida proporcionaron un aceite amarillo crudo. El aceite se suspendió en metanol anhidro (100 ml) y se añadió sodio metálico a la mezcla hasta que
65

se obtuvo un pH de 9. La mezcla se agitó durante 3 horas. El volumen se redujo y luego se diluyó con acetato de etilo. La solución se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con ácido clorhídrico acuoso 0,05 N, salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. La solución se concentró a presión reducida para dar un aceite amarillo crudo con una masa de 5,88 g. Cromatografía en columna [gel de sílice; acetato de hexanos-etilo eluyente (3:2)] proporcionó el producto deseado (2,69 g, 57%). ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 2,65 (t, 2H); 2,81 (t, 2 H); 3,19 (t, 2H); 3,6 (s, 3H); 3,75 (t, 2H); 7,22 (d, 2H); 7,81 (d, 2H). ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 27,76, 33,03, 38,66, 51,52, 62,68, 127,97, 128,99, 134,47, 144,78, 173,21, 197,64.

Ejemplo 1B

Síntesis de éster metílico del ácido 4-[4-(2-hidroxietilo)fenilo]butírico

[0107]

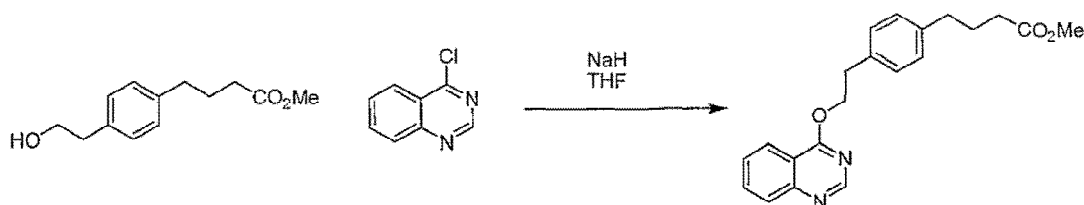


[0108] Una mezcla del Ejemplo 1A (2,50 g, 11 mmol), 10% Pd/C (0,25 g, 0,23 mmol de Pd metal) en metanol anhidro (25 ml) se desgasificó primero para eliminar el aire (dos ciclos de vacío/ H_2) después de lo cual se tapó y un globo lleno de H_2 se aplicó durante 12 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 2,32 g de material bruto. Cromatografía en columna [gel de sílice; acetato de hexanos-etilo eluyente (2:1)] proporcionó el producto deseado (0,92 g, 39%). ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,91-1,96 (m, 2H); 2,32 (t, 2H); 2,62 (t, 2H); 2,83 (t, 2H); 3,66 (s, 3H); 3,85 (t, 2H); 7,11-7,15 (m, 4H).

Ejemplo 1C

Síntesis de éster metílico del ácido 4- {4-[2-(quinazolina-4-iloxi) etil]fenilo}butírico

[0109]

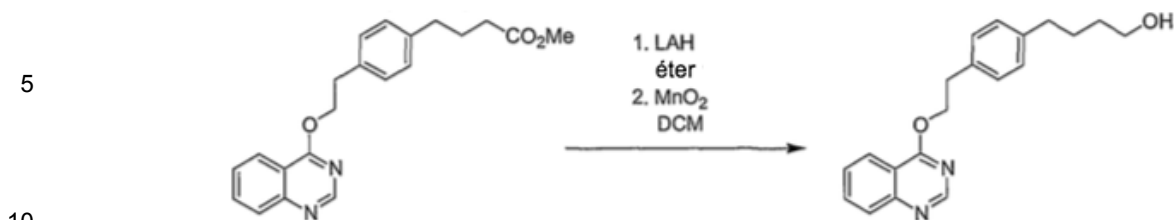


[0110] Un matraz seco de 50 mL se equipó con un embudo de adición. Al matraz se añadieron 4-cloroquinazolina (592 mg, 3,6 mmol), tetrahidrofurano anhidro (10 ml) y 60% en peso de hidruro sódico (187 mg, 4,7 mmol). Se añadió gota a gota una solución del Ejemplo 1B (800 mg, 3,6 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) usando el embudo de adición. La reacción se agitó durante 3,5 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se inactivó mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 0,1 N. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Cromatografía en columna [gel de sílice; acetato de hexanos-etilo eluyente (4: 1)] proporcionó el producto deseado (538 mg, 43%). ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,92-1,98 (m, 2H); 2,33 (t, 2H); 2,64 (t, 2H); 3,19 (t, 2H); 3,66 (s, 3H); 4,79 (t, 2H); 7,15 (d, 2H); 7,27 (d, 2H); 7,57 (t, 1H); 7,83 (t, 1H); 7,94 (d, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,80 (s, 1H). 26,68, 33,59, 34,93, 35,03, 51,67, 67,89, 116,48, 123,72, 127,23, 127,82, 128,87, 129,24, 133,74, 135,76, 139,90, 151,08, 154,56, 166,89, 174,10.

Ejemplo 1D

Síntesis de 4-{4-[2-(quinazolina-4-iloxi)etilo]fenilo}butan-1-ol

[0111]



15 [0112] Se añadieron a un matraz seco de 15 mL de hidruro de litio y aluminio (233 mg, 6,0 mmol) y éter dietílico anhidro (3 mL). La mezcla se enfrió con un baño de hielo. Se añadió lentamente una solución del Ejemplo 1C (538 mg, 1,54 mmol) en éter dietílico anhidro (3 mL) con agitación vigorosa. El baño se retiró y la suspensión se agitó durante 15 minutos. La reacción se inactivó con agua (0,233 mL), hidróxido de sodio acuoso al 15% (0,233 mL) y agua (0,699 mL). El sólido blanco se filtró y el filtrado se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un aceite transparente. El aceite se disolvió entonces en diclorometano anhidro (10 mL) y se añadió óxido de manganeso (IV) (500 mg, 5,8 mmol) a la solución. La mezcla se agitó durante 12 horas. La filtración a través de tierra de diatomeas (Celite®) seguido de la concentración del filtrado a presión reducida produjo 395 mg de producto bruto. Cromatografía en columna [gel de sílice; acetato de pentano-etilo eluyente (2:3)] proporcionó el producto deseado (225 mg, 49%). ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,55-1,61 (m, 2H); 1,65-1,68 (m, 2H); 2,61 (t, 2H); 3,17 (t, 2H); 3,64 (t, 2H); 4,79 (t, 2H); 7,12 (d, 2H); 7,23 (d, 2H); 7,56 (t, 1H); 7,82 (t, 1H); 7,93 (d, 1H); 8,14 (d, 1H); 8,77 (s, 1H). ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 27,52, 32,31, 34,89, 35,21, 62,81, 67,74, 116,67, 123,54, 127,08, 127,49, 128,63, 128,98, 133,61, 135,23, 140,64, 150,68, 154,29, 166,79.

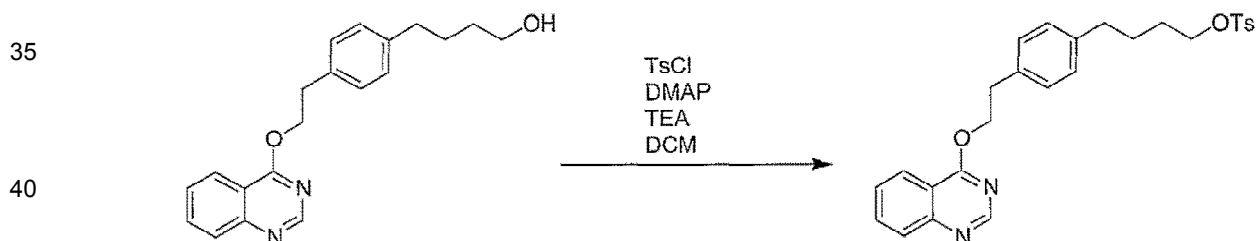
20

25

Ejemplo 1E

Síntesis de 4-{4-[2-(quinazolina-4-iloxietilo)fenilo]butilo}éster del ácido tolueno-4-sulfónico

30 [0113]



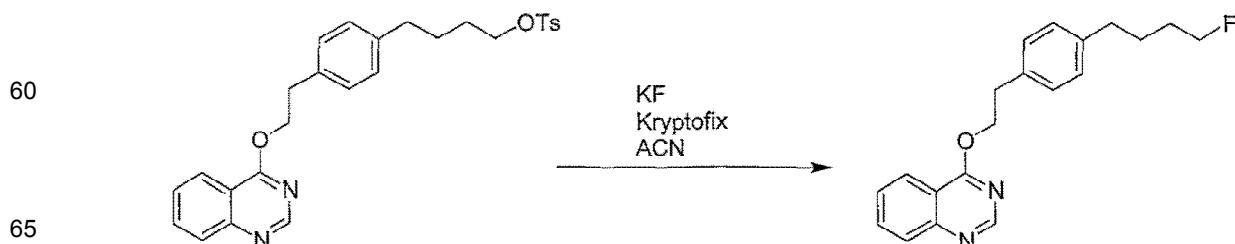
45 [0114] A un matraz de 10 mL se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo seco (32,5 mg, 0,17 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (20,7 mg, 0,17 mmol), Ejemplo 1D (50,0 mg, 0,16 mmol), diclorometano anhidro (1 mL) y trietilamina (17,2 mg, 0,17 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 horas, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice; acetato de pentano-etilo eluyente (1,86:1)] para proporcionar el producto deseado (52 mg, 70%). ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,64-1,68 (m, 4H); 2,44 (s, 3H); 2,56 (t, 2H); 3,19 (t, 2H); 4,04 (t, 2H); 4,78 (t, 2H); 7,08 (d, 2H); 7,26 (d, 2H); 7,57 (t, 1H); 7,78 (d, 2H); 7,84 (t, 1H); 8,14 (d, 1H); 8,80 (s, 1H).

50

Ejemplo 1F

Síntesis de 4-{2-[4-(4-fluorobutilo)fenilo]etoxi}quinazolina

55 [0115]



[0116] Un matraz seco de 5 mL se equipó con un condensador de reflujo. Al matraz se añadió fluoruro de potasio (6,1 mg, 0,1 mmol), kryptofix (40 mg, 0,1 mmol) y acetonitrilo anhidro (0,5 mL). A la solución resultante se añadió una solución del Ejemplo 1E (25 mg, 0,05 mmol) en acetonitrilo anhidro (1 mL). El matraz se colocó en un baño de aceite a 90°C. La solución se agitó durante 1 hora. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se diluyó con éter de dietilo, se transfirió a un embudo de decantación, y se lavó con ácido clorhídrico acuoso 0,1 N, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y luego salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Cromatografía de columna [gel de sílice; acetato de hexanos-etilo eluyente (3:1)] proporcionó el producto deseado (10,7 mg, 63%).

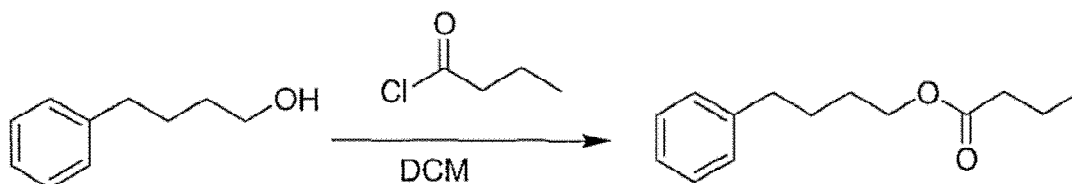
^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,65-1,73 (m, 4H); 2,63 (t, 2H); 3,17 (t, 2H); 4,40 (t, 1H); 4,48 (t, 1H); 4,77 (t, 2H); 7,13 (d, 2H); 7,24 (d, 2H); 7,55 (1H); 7,82 (t, 1H); 7,92 (d, 1H); 8,13 (d, 1H); 8,78 (s, 1H). ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 27,19 (d, $^4J_{\text{CF}} = 4,5$), 30,20 (d, $^3J_{\text{CF}} = 19,5$), 35,15 (d, $^2J_{\text{CF}} = 27,0$), 67,94, 84,17 (d, $^1J_{\text{CF}} = 163,3$), 116,93, 123,75, 127,26, 127,84, 128,82, 129,23, 129,42, 133,77, 135,62, 138,21, 140,54, 151,08, 154,59. ^{19}F (CDCl_3 , CFCl_3 estándar interno) δ (ppm): -218,59 (t de t, $J = -27,6, -50,4$).

15 Síntesis de análogos de piridabeno:

Ejemplo 2A

Síntesis de éster 4-fenilbutílico de ácido butírico

[0117]

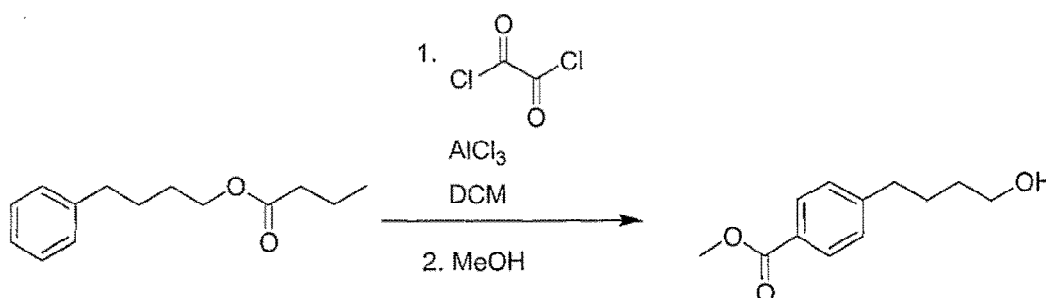


[0118] A 4-fenilo-1-butanol (7,0 g, 0,047 mol) se añadió diclorometano anhidro (20 mL). Se añadió gota a gota una solución de cloruro de butirilo (4,79 g, 0,045 mol) en diclorometano anhidro (20 mL). La solución se agitó durante 36 horas. En este punto, la reacción se concentró a presión reducida para dar un aceite crudo. Cromatografía en columna [gel de sílice; acetato de hexanos-etilo eluyente (3:1)] proporcionó el producto deseado (9,8 g, 94%) en forma de un líquido viscoso transparente. ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,94 (t, 3H); 1,61 - 1,71 (m, 6H); 2,27 (t, 2H); 2,64 (t, 2H); 4,08 (t, 2H); 7,16-7,19 (m, 3H); 7,25-7,29 (m, 2H).

Ejemplo 2 B

Síntesis de éster metílico del ácido 4-(4-hidroxibutilo)benzoico

[0119]



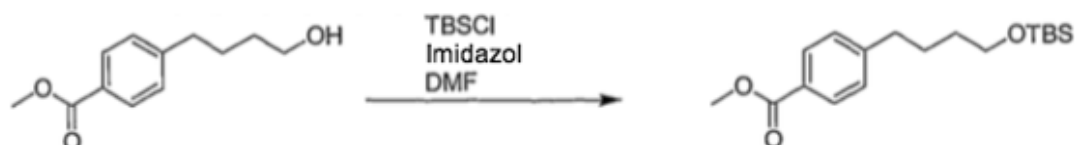
[0120] A cloruro de aluminio (6,7 g, 0,05 mol) en un matraz de fondo redondo seco de 250 mL se le añadió diclorometano anhidro (100 mL). El matraz se enfrió en un baño de hielo a 0°C. Se añadió cloruro de oxalilo (6,4 g, 0,05 mol) gota a gota al matraz. La mezcla se dejó en agitación durante 5 minutos. A continuación, se añadió gota a gota una solución del Ejemplo 2A (9,8 g, 0,044 mol) en diclorometano anhidro (50 mL). La mezcla se dejó en agitación durante 4 horas a 0°C. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación que contenía hielo y salmuera. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. La filtración y la concentración a presión reducida proporcionaron 9,1 g de aceite amarillo. Se suspendieron 9,0 g de este aceite en metanol y se ajustó el pH a 2 y se agitó durante 48 horas. La reacción de la mezcla fue concentrada a baja presión. Cromatografía en columna [gel de sílice; acetato de hexanos-etilo eluyente (2,57:1)] proporcionó el producto

deseado (2,80 g, 31%) en forma de un líquido viscoso transparente. ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,56-1,61 (m, 2H); 1,63-1,73 (m, 2H); 2,67 (t, 2H); 3,64 (t, 2H); 3,88 (s, 3H); 7,23 (d, 2H); 7,93 (d, 2H).

Ejemplo 2C

Síntesis de éster metílico del ácido 4-[4-(terc-butildimetilsilanilo)butilo]benzoico

[0121]

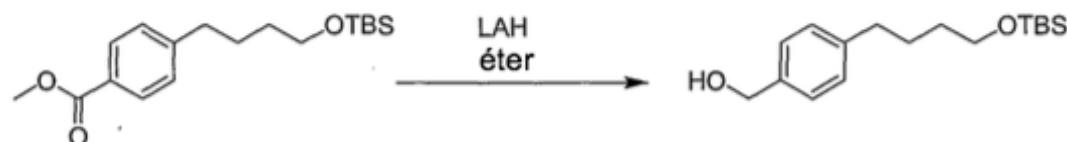


[0122] Al Ejemplo 2B (1,0 g, 4,8 mmol) se añadió dimetilformamida anhidra (10 mL), imidazol (0,5 g, 7,2 mmol) y cloruro de terc-butildimetilsililo (1,08 g, 7,3 mmol). La solución se agitó en un baño de agua durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se vertió en un embudo de decantación, se lavó con agua (20 mL, 5x) y luego se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 mL, 2x). La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto deseado (1,17 g, 75%) que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Ejemplo 2 D

Síntesis de {4-[4-(terc-butildimetilsilanilo)butilo]fenilo}-metanol

[0123]

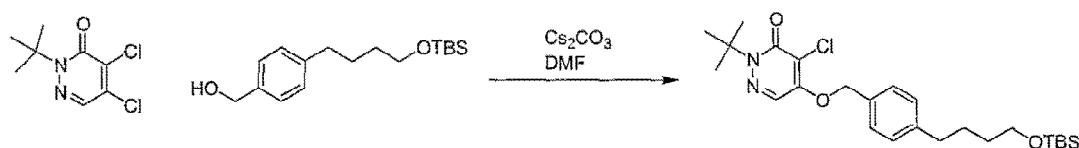


[0124] Al Ejemplo 2C (1,17 g, 3,6 mmol) se añadió éter de dietilo anhidro (14 mL). La solución se enfrió a 0°C con un baño de hielo. Se añadió hidruro de litio y aluminio (0,28 g, 7,2 mmol) a la solución en porciones. La mezcla se agitó durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió agua destilada (0,28 mL) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. A continuación se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio al 15% y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Finalmente, se añadió agua destilada (0,84 mL) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. El sólido blanco se eliminó por filtración. El filtrado se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 1,23 g de producto bruto. Cromatografía de columna [gel de sílice; acetato de hexanos-etilo eluyente (4:1)] proporcionó el producto deseado (1,02 g, 96%) en forma de un líquido viscoso transparente.

Ejemplo 2E

Síntesis de 2-terc-butilo-5-{4-[4-(terc-butildimetilsilanilo)butilo]benciloxi}-4-cloro-2H-piridazina-3-ona

[0125]



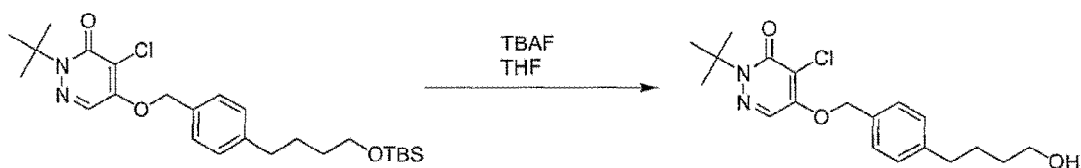
[0126] A un matraz de fondo redondo seco de 25 mL, equipado con un condensador de reflujo, se añadió el producto del Ejemplo 2D (0,41 g, 1,4 mmol), 2-terc-butilo-4,5-dicloro-2H-piridazina-3-ona (0,93 g, 4,2 mmol), carbonato de cesio (1,37 g, 4,2 mmol) y dimetilformamida anhidra (11 mL). El matraz de reacción se colocó en un baño de aceite a 68°C y la reacción se agitó durante 12 horas. El matraz de reacción se retiró del baño de aceite y se dejó enfriar. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con

agua (25 mL, 5x). La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 1,3 g de producto bruto. Cromatografía en columna [gel de sílice; acetato de hexanos-etilo eluyente (9:1)] proporcionó el producto deseado (594 mg, 89%). ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,05 (s, 6H); 0,90 (s, 9 H); 1,64 (s, 9 H); 2,65 (t, 2H); 3,64 (t, 2H); 5,23 (s, 2H); 7,23 (d, 2H); 7,33 (d, 2H); 7,74 (s, 1H). ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 18,57, 26,19, 27,75, 28,09, 32,58, 35,61, 63,14, 66,57, 72,14, 118,46, 125,41, 127,44, 129,23, 132,38, 143,72, 154,02, 159,30.

Ejemplo 2F

Síntesis de 2-terc-butilo-4-cloro-5-[4-(4-hidroxi-butilo)-benciloxi]-2H-piridazina-3-ona

[0127]

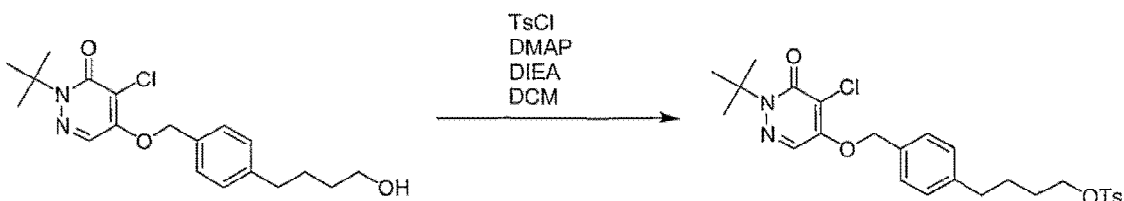


[0128] Al producto del Ejemplo 2E (594 mg, 1,45 mmol) se añadió tetrahidrofurano anhidro (3 mL) y una solución 1,0 M de fluoruro de terc-butilamonio en tetrahidrofurano (2,9 mL, 2,9 mmol). La solución se agitó durante 1 hora y luego se concentró a presión reducida. Cromatografía en columna [gel de sílice; eluyente penta ne-acetato de etilo (1,8:1)] proporcionó el producto deseado (410 mg, 77%). ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,61-1,64 (m, 11H); 1,67-1,74 (m, 2H); 2,68 (t, 2H); 3,68 (t, 2H); 5,23 (s, 2H); 7,23 (d, 2H); 7,33 (d, 2H); 7,74 (s, 1H). ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 27,43, 27,86, 32,56, 35,35, 62,74, 66,36, 71,88, 118,27, 125,18, 127,27, 128,99, 132,28, 143,17, 153,78, 159,07.

Ejemplo 2G

Síntesis del éster 4-[4-(1-terc-butilo-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-4-iloximetilo)-fenilo]-butílico del ácido tolueno-4-sulfónico

[0129]

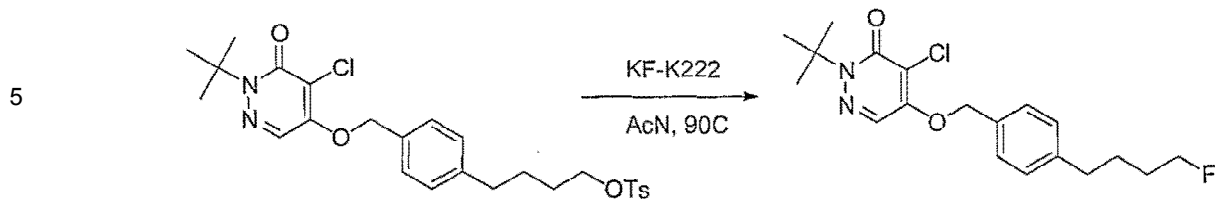


[0130] A un matraz de fondo redondo de 5 mL se añadió el producto del Ejemplo 2F (200 mg, 0,55 mmol), cloruro de p-toluenosulfonilo (125 mg, 0,66 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (80 mg, 0,66 mmol), diisopropilamina (85 mg, 0,66 mmol) y diclorometano anhidro (2 mL). La solución resultante se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con una solución de ácido clorhídrico acuoso 0,1 N y luego se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 299 mg de producto bruto. Cromatografía en columna [gel de sílice; acetato de pentano-etilo eluyente (3:1)] proporcionó el producto deseado (197 mg, 69%). ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,62-1,70 (m, 13H); 2,43 (s, 3H); 2,58 (t, 2H); 4,03 (t, 2H); 7,15 (d, 2H); 7,29-7,33 (m, 4H); 7,72 (s, 1H); 7,77 (d, 2H). ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 21,63, 26,98, 27,86, 28,34, 34,80, 66,37, 70,23, 71,81, 118,25, 125,12, 127,32, 127,87, 128,93, 129,82, 132,48, 133,15, 142,40, 144,72, 153,75, 159,05.

Ejemplo 2H

Síntesis de 2-terc-butilo-4-cloro-5-(4-(4-fluorobutilo)bencilo)oxi 3(2H) piridazina

[0131]

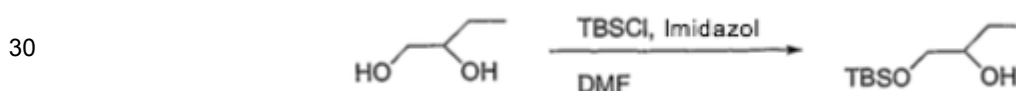


10
15
20
[0132] El producto del Ejemplo 2G (57 mg, 0,10 mmol) se disolvió en 1 ml de acetonitrilo y a esto se añadió una mezcla de KF-K222 (1:1; 0,164 mmol) disuelto en 1 mL de acetonitrilo. La mezcla completa se sumergió a continuación en un baño de aceite a 90°C y se calentó a reflujo durante 15 minutos, momento en el que se demostró que la reacción se había completado por TLC. Los componentes volátiles se eliminaron a vacío y el aceite bruto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (hexanos-acetato de etilo (4:1)) para proporcionar 28 mg del producto deseado en forma de un aceite que se solidificó al reposar. ^1H (CDCl₃) δ (ppm): 1,6 (s, 9H), 1,7 (m, 4H), 2,6 (t, 2H), 4,44 (d de t, 2H, $J = 47,4$ y 6 Hz), 5,2 (s, 2H), 7,2 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,3 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,71 (s, 1H). ^{13}C (CDCl₃) δ (ppm): 26,8 ($^3\text{J}_{\text{CF}} = 4,65$ Hz), 27,8, 29,8 ($^2\text{J}_{\text{CF}} = 19,8$ Hz), 35,1, 66,3, 71,8, 83,8 ($^1\text{J}_{\text{CF}} = 163,8$ Hz), 118,2, 125,1, 127,2, 128,9, 132,3, 142,8, 153, 159. ^{19}F (CDCl₃, CFCl₃ como estándar interno) δ (ppm): - 218,6 (t de t, $J = -27,6$, - 50,4)

Ejemplo 3A

Síntesis de (+)-1-terc-butildimetilsililoxi-2-hidroxibutano

25
[0133]

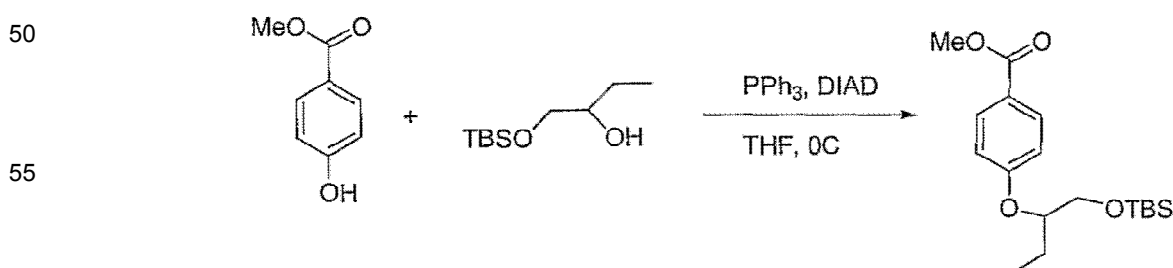


35
40
[0134] Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 mL con (+)-1,2-butanodiol (1 g, 11,09 mmol) y se le añadió dimetilformamida (8 mL) seguido de cloruro de terc-butildimetilsililo (2,5 g, 16,66 mmol) e imidazol (1,88 g, 27,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 horas, después de lo cual se diluyó con diclorometano y se vertió en un embudo de decantación y se lavó con agua (80 mL) y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración y concentración, el aceite bruto se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (hexanos: acetato de etilo) para obtener 1 gm de producto deseado puro con 45% de rendimiento. ^1H (CDCl₃) δ (ppm): 3,6 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 2,4 (s, 1H), 1,44 (m, 2H), 0,99 (t, 3H), 0,9 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

Ejemplo 3B

Síntesis de (+)-4-(1-terc-butildimetilsililoxi but-2-oxi) metilbenzoato

45
[0135]



65
[0136] Se añadieron 4-hidroximetilbenzoato (1,1 g, 7,34 mmol), el producto del Ejemplo 3A (0,75 g, 3,67 mmol) y trifetilfosfina (1,972 g, 7,34 mmol) a un matraz de fondo redondo y se añadieron 8 mL de tetrahidrofurano. El matraz se enfrió en un baño de hielo a 0°C, después de lo cual se añadió diisopropilazodicarboxilato (1,485 g, 7,34 mmol) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, después de lo cual la reacción se consideró completa mediante cromatografía en capa fina. Se eliminó todo el disolvente a presión reducida y el petróleo crudo se sometió directamente a purificación por cromatografía flash en gel de sílice (hexanos: éter dietílico) para obtener

1,0 g (83%) del compuesto deseado como un aceite espeso. ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 7,9 (d, 2H), 6,9 (d, 2H), 4,3 (p, 1H, $J = 5,4$ Hz), 3,9 (s, 3H), 3,7 (2H), 1,78 (m, 1H), 1,7 (m, 1H), 0,9 (t, 3H, $J = 7,8$ Hz), 0,89 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), 0,01 (s, 3H). ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 166,8, 162,8, 131,5, 122,3, 115,2, 80, 64,5, 51,7, 25,8, 24,1, 18,2, 9,5, -5,3.

5 Ejemplo 3C

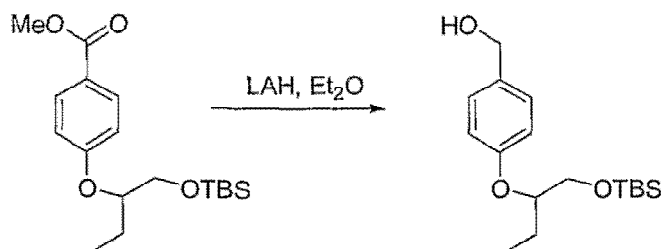
Síntesis de (+)-4-(1-terc-butildimetilsililoxi but-2-oxi) bencilalcohol

[0137]

10

15

20



25

[0138] A una solución del producto del Ejemplo 3B (1 g, 2,95 mmol) en éter (15 mL) se añadió hidruro de litio y aluminio (0,336 g, 8,8 mmol) y la mezcla se agitó en nitrógeno durante 1,5 horas. La reacción se completó como se muestra mediante TLC en este momento y se inactivó mediante la adición de 0,336 mL de agua, 0,336 mL de solución de NaOH al 15% y 1,00 mL de agua en sucesión. La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos adicionales, después de lo cual el precipitado blanco formado se filtró y se lavó con éter. El filtrado se secó luego sobre sulfato de magnesio. La filtración y eliminación del disolvente dio 0,50 g (54%) del producto deseado como un sólido blanco.

30

^1H (CDCl_3) δ (ppm): 7,2 (d, 2H), 6,9 (d, 2H), 4,3 (p, 1H), 3,77 (d de d, 1H), 3,66 (d de d, 1H), 1,77-1,72 (m, 1H), 1,68-1,61 (m, 1H), 1,5 (t, 1H, $J = 5,4$ Hz), 0,9 (t, 3H, $J = 7,8$ Hz), 0,89 (s, 9H), 0,04 (s, 3H), 0,01 (s, 3H). ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 158,5, 133, 128,4, 116,1, 80,1, 65, 64,5, 25,8, 24,1, 18,2, 9,5, -5,3

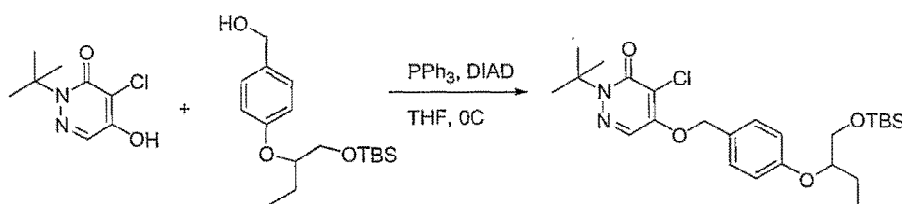
35 Ejemplo 3D

Síntesis de (+)-2-terc-butilo-4-cloro-5-(4-(1-terc-butildimetilsililoxi but-2-oxi)bencilo)oxi-3(2H)-piridazinona

[0139]

40

45



50

[0140] Se cargó (+)-2-terc-butilo-4-cloro-5-hidroxi-3(2H)-piridazinona (0,48 g, 2,417 mmol) en un matraz de fondo redondo de 100 mL y se añadió tetrahidrofurano (40 mL). Después de que la solución se volvió transparente, se añadieron el Ejemplo 3C (0,5 g, 1,611 mmol) y trifetilfosfina (0,633 g, 2,417 mmol) al matraz y el matraz se enfrió a 0°C. Después se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,488 g, 2,417 mmol, 0,468 mL) a través de una jeringa y la reacción se agitó durante dos horas, después de lo cual se demostró que se había completado mediante TLC. El contenido del matraz se concentró entonces *al vacío* y el aceite bruto obtenido se purificó por cromatografía flash usando gel de sílice (hexanos: acetato de etilo) para obtener 0,33 g del compuesto deseado en forma de un aceite.

55

60

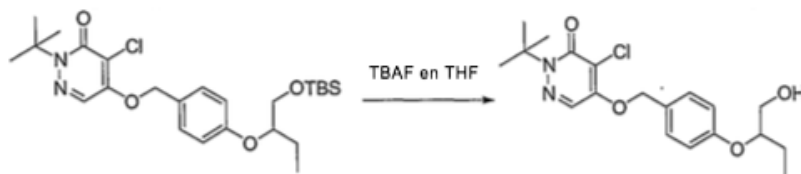
Ejemplo 3E

Síntesis de (+)-2-terc-butilo-4-cloro-5-(4-(1-hidroxi-but-2-oxi)bencilo)oxi-3(2H)-piridazinona

[0141]

65

5



10

[0142] Al producto del Ejemplo 3D (0,3 g, 0,6 mmol) en un matraz de fondo redondo de 10 mL se añadió tetrahidrofurano (2 mL). Después de la solución, se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,8 mmol, 1,8 mL, solución 1M en THF) y la mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos. Los contenidos se concentraron después a presión reducida y la mezcla en bruto se purificó por cromatografía flash usando gel de sílice (hexanos: acetato de etilo) para obtener 185 mg (80%) del producto deseado puro. ^1H (CDCl₃) δ (ppm): 7,74 (s, 1H), 7,3 (d, 2H), 6,9 (d, 2H), 5,2 (s, 2H), 4,3 (m, 1H), 3,81-3,77 (dos br s, 2H), 1,84 (br t, 1H), 1,77-1,69 (m, 2H), 1,64 (s, 9H), 0,98 (t, 3H); ^{13}C (CDCl₃) δ (ppm): 159,2, 158,9, 153,9, 129,2, 127,5, 125,4, 116,6, 80,4, 71,9, 66,5, 64,2, 28, 23,5, 9,7.

15

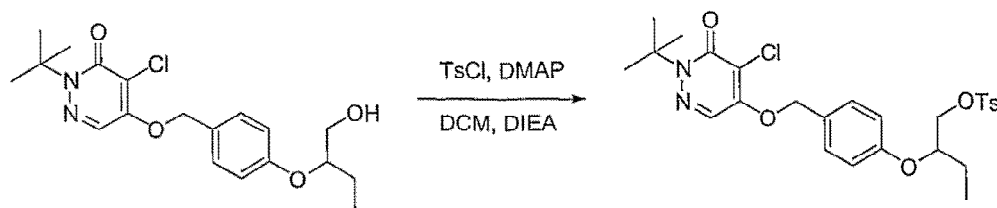
Ejemplo 3F

20

Síntesis de (+)-2-terc-butilo 4-cloro 5-(4-(1-tosiloxi-but-2-oxi)bencilo)oxi 3(2H)-piridazinona

[0143]

25



30

35

[0144] En un matraz de fondo redondo de 10 mL se añadió el producto del Ejemplo 3E (0,05 g, 0,13 mmol) seguido de diclorometano (2 mL). Después se añadieron cloruro de toluenosulfonilo (0,075 g, 0,39 mmol), 4-N, N-dimetilaminopiridina (0,048 g, 0,39 mmol) y diisopropiletilamina (0,05 g, 0,39 mmol, 68,7 mL) en sucesión a la mezcla de reacción y esto se agitó por 35 minutos. Luego se añadió agua a la mezcla y la solución se vertió en un embudo de decantación y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El aceite bruto obtenido después de la filtración y la concentración se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (hexanos: acetato de etilo) para obtener 54 mg (77%) del compuesto deseado como un aceite incoloro grueso. ^1H (CDCl₃) δ (ppm): 7,74 (3H, dos singletes), 7,3 (m, 4H), 6,8 (d, 2H), 5,2 (s, 2H), 4,38 (p, 1H), 4,15 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,72 (m, 2H), 1,6 (s, 9H), 0,95 (t, 3H); ^{13}C (CDCl₃) δ (ppm): 159,2, 158,5, 153,9, 145,1, 133, 130, 129, 128,1, 127,2, 125,4, 118,5, 116,5, 7 1,9, 70,2, 66,6, 28,1, 24,2, 21,8, 9,4.

40

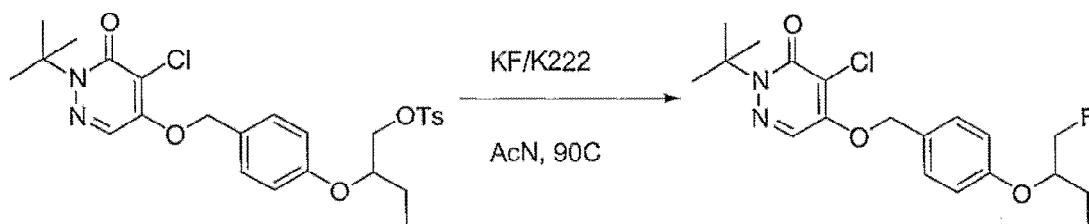
45

Ejemplo 3G

Síntesis de (+)-2-terc-butilo-4-cloro 5-(4-(1-fluoro-but-2-oxi)bencilo)oxi-3(2H)-piridazinona

50

[0145]



55

60

[0146] El producto del Ejemplo 3F (28 mg, 52,4 μmol) se disolvió en 0,5 mL de acetonitrilo en un matraz de 5 y a esto se añadió una solución de fluoruro de potasio (4,5 mg, 78,6 μmol) y Kryptofix 222 (29,6 mg, 78,6 μmol) en 0,5 mL de acetonitrilo. La solución anterior se sumergió luego en un baño de aceite precalentado a 90°C. La reacción se dejó en agitación durante 90 minutos, después de lo cual se eliminaron todos los volátiles a presión reducida y la

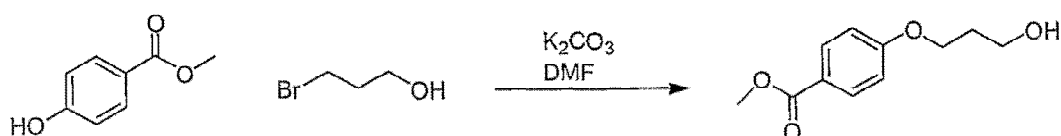
65

mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa para obtener 13 mg (65%) del compuesto deseado puro. ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 7,72 (s, 1H), 7,3 (d, 2H), 6,9 (d, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,57-4,59 (m, 2H), 4,4 (m, 4H), 1,74 (m, 2H), 1,6 (s, 9H), 1,0 (t, 3H). ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 159, 158,7, 153,7, 129, 127,5, 125,2, 118,3, 116,4, 83,85 (d, $^1J_{\text{CF}} = 172,2$), 78, 71,1, 66,3, 27,8, 23,2, 9,48. ^{19}F (CDCl_3 , CFCl_3 como estándar interno) δ (ppm): -228 (d oft, $J = -19, -60$ Hz)

Ejemplo 4A

Síntesis de éster metílico del ácido 4-(3-hidroxiopropoxi)-benzoico

[0147]



[0148] A un matraz de 250 mL se añadió 3-bromo-1-propanol (4,17 g, 0,03 mol), dimetilformamida anhidra (40 mL), 4-hidroxibenzoato de metilo (3,0 g, 0,02 mol) y carbonato de potasio (4,15 g, 0,03 mol). El matraz se colocó en un baño de aceite a 50°C y se agitó durante 12 horas. Después de enfriarse, la reacción se diluyó con acetato de etilo, se transfirió a un embudo de decantación, se lavó con ácido clorhídrico acuoso 0,1 N, agua y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 5,14 g de aceite crudo. Cromatografía en columna [gel de sílice; acetato de hexanos-etilo eluyente (1,68:1)] proporcionó el producto deseado (1,25 g, 30%) como un polvo blanco. ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 2,04-2,08 (m, 2H); 3,86-3,88 (m, 5H); 4,17 (t, 2H); 6,91 (d, 2H); 7,98 (d, 2H); ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 31,89, 51,81, 59,88, 65,50, 114,06, 122,67, 131,57, 162,60, 166,84.

Ejemplo 4B

Síntesis de éster metílico del ácido 4-[3-(terc-butildimetilsilanilo)propoxi]benzoico

[0149]

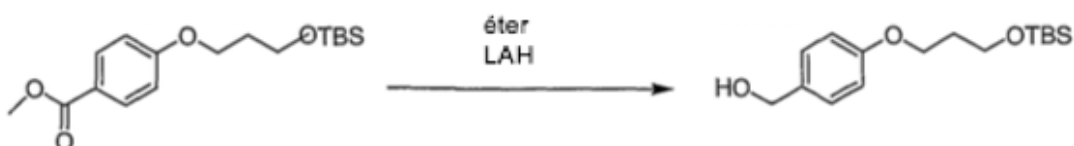


[0150] A un matraz de 50 mL se añadió Ejemplo 4A (300 mg, 1,4 mmol), dimetilformamida anhidra (4 mL), cloruro de terc-butildimetilsililo (317 mg, 2,1 mmol), e imidazol (146 mg, 2,1 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 horas. En este punto, la reacción se diluyó con acetato de etilo y se transfirió a un embudo de decantación. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico acuoso 0,1 N (2x), agua (2x), luego salmuera. La capa orgánica se secó a continuación sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Cromatografía en columna [gel de sílice; acetato de hexanos-etilo eluyente (9,5:1)] proporcionó el producto deseado (413 mg, 91%). ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,03 (s, 6H); 0,87 (s, 9H); 1,97 - 2,01 (m, 2H); 3,79 (t, 2H); 3,87 (s, 3H); 4,11 (t, 2H); 6,90 (d, 2H); 7,97 (d, 2H); ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 18,30, 25,89, 32,3, 51,78, 59,27, 64,67, 114,08, 122,43, 131,56, 162,90, 166,90

Ejemplo 4C

Síntesis de {4-[3-(terc-butildimetilsuanilo)propoxi]fenilo}metanol

[0151]



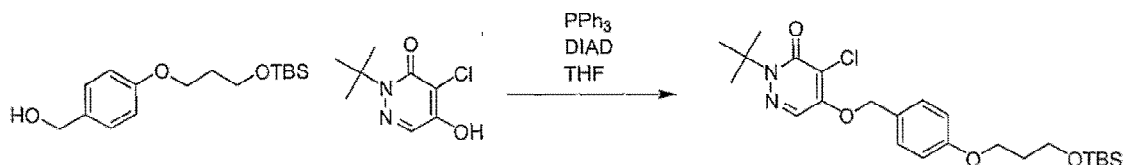
[0152] Ejemplo 4B (396 mg, 1,22 mmol) se añadió a un matraz seco de 50 mL junto con éter dietílico anhidro (10

mL). El matraz se bajó a un baño de hielo. Se añadió hidruro de litio y aluminio (93 mg, 2,44 mmol) en porciones al matraz de reacción. La mezcla se dejó agitar en el baño durante 2 horas. La reacción se inactivó con agua (0,093 mL), hidróxido de sodio acuoso al 15% (0,093 mL) y luego con agua (0,279 mL). El sólido blanco se separó por filtración y el filtrado se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el producto deseado (291 mg, 80%). ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,04 (s, 6H); 0,88 (s, 9H); 1,95-1,99 (m, 2H); 3,79 (t, 2H); 4,05 (t, 2H); 4,60 (s, 2H); 6,88 - 6,89 (m, 2H); 7,25-7,27 (m, 2H); (CDCl_3) δ (ppm): 18,30, 25,91, 32,41, 59,50, 64,57, 65,10, 114,59, 128,60, 132,97, 158,75.

Ejemplo 4D

Síntesis de 2-terc-butilo-4-cloro-5-[4-[3-(terc-butildimetilsilaniloxi)propoxi]benciloxi]-2H-piridazina-3-ona

[0153]

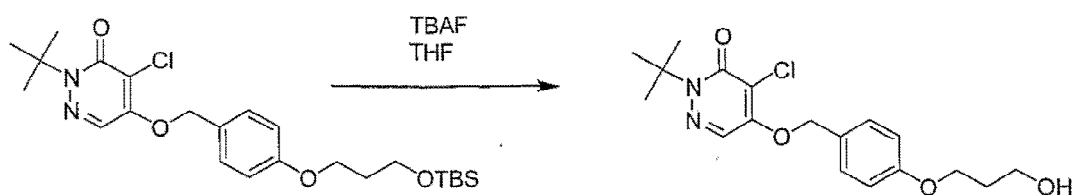


[0154] A un matraz de 25 mL seco se añadió el Ejemplo 4C (211 mg, 0,71 mmol) y tetrahidrofurano anhidro (3 mL). El matraz se enfrió en un baño de hielo. Al matraz se añadieron trifenilfosfina (187 mg, 0,71 mmol) y 2-terc-butilo-4-cloro-5-hidroxi-2H-piridazina-3-ona (142 mg, 0,71 mmol). Por último, se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (144 mg, 0,71 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar en el baño de hielo durante 1 hora. En este punto, la mezcla se diluyó con éter dietílico y se transfirió a un embudo de decantación. La solución orgánica se lavó con agua y luego con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Cromatografía en columna [gel de sílice; acetato de hexanos-etilo eluyente (9:1)] proporcionó el producto deseado (106 mg, 31%). ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,03 (s, 6H); 0,87 (s, 9H); 1,62 (s, 9H); 1,95-1,99 (m, 2H); 3,79 (t, 2H); 4,06 (t, 2H); 5,23 (s, 2H); 6,91 - 6,92 (m, 2H); 7,30 - 7,31 (m, 2H); 7,72 (s, 1H); ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 18,29, 25,90, 27,87, 32,34, 59,41, 64,63, 66,30, 71,89, 114,90, 118,34, 125,34, 126,68, 128,92, 153,79, 159,07, 159,55

Ejemplo 4E

Síntesis de 2-terc-butilo-4-cloro-5-[4-(3-hidroxi)propoxi]-benciloxi]-2H-piridazina-3-ona

[0155]

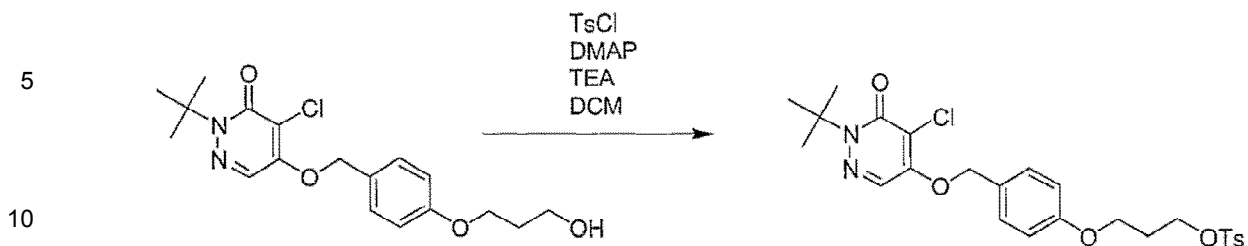


[0156] A un matraz de 10 mL seco se añadió el Ejemplo 4D (100 mg, 0,21 mmol) junto con tetrahidrofurano anhidro (2 mL). Al matraz se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1,0 M en tetrahidrofurano (0,42 mL, 0,42 mmol). La solución se agitó durante 2 horas. En este punto, la reacción se concentró a presión reducida. Tomografía de capa fina preparatoria [gel de sílice; acetato de hexanos-etilo eluyente (1:1)] proporcionó el producto deseado (57,8 mg, 76%). ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,62 (s, 9H); 2,02 - 2,06 (m, 2H); 3,86 (t, 2H); 4,13 (t, 2H); 5,30 (s, 2H); 6,92 - 6,93 (m, 2H); 7,31 - 7,32 (m, 2H); 7,71 (s, 1H); ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 27,87, 31,97, 60,24, 65,67, 66,34, 71,81, 114,91, 118,37, 125,31, 127,06, 128,98, 153,76, 159,07, 159,27.

Ejemplo 4F

Síntesis del ácido tolueno-4-sulfónico éster de 3-[4-(1-terc-butilo-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-4-ilo)imetil]fenoxi]propilo

[0157]



15 **[0158]** A un matraz seco de 5 ml se le añadió Ejemplo 4E (40 mg, 0,11 mmol), cloruro de 4-metilo-bencenosulfonilo (31 mg, 0,16 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (20 mg, 0,16 mmol), diisopropiletilamina (16,6 mg, 0,16 mmol) y diclorometano anhidro (0,6 mL). La solución resultante se agitó durante 1 hora. La reacción de la mezcla fue concentrada a baja presión. Cromatografía de capa fina preparativa [gel de sílice; acetato de pentano-etilo eluyente (3:2)] proporcionó el producto deseado (18,6 mg, 33%). ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,62 (s, 9H); 2,09 - 2,13 (m, 2H); 2,37 (s, 3H); 3,95 (t, 2H); 4,23 (t, 2H); 5,22 (s, 2H); 6,78 (d, 2H); 7,23 (d, 2H); 7,29 (d, 2H); 7,73 - 7,75 (m, 3H). ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 21,60, 27,85, 28,81, 63,15, 66,35, 66,87, 71,75, 114,76, 118,27, 125,18, 127,11, 127,83, 128,94, 129,80, 132,79, 144,80, 163,72, 158,90, 159,03.

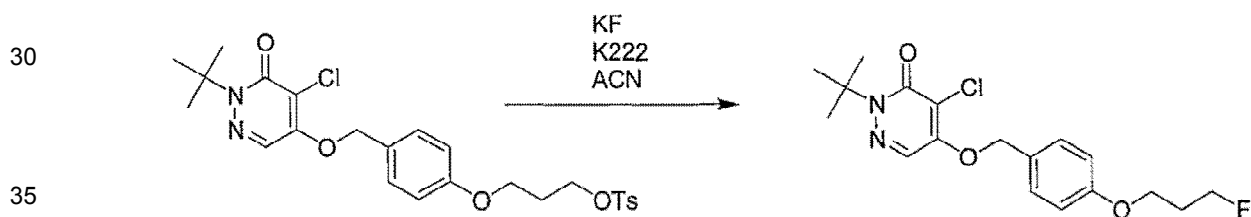
20

Ejemplo 4G

Síntesis de 2-terc-butilo-4-cloro-5-[4-(3-fluoropropoxi)benciloxi]-2H-piridazina-3-ona

25

[0159]



40 **[0160]** A un vial de centelleo que contiene una suspensión del Ejemplo 4F (4,5 mg, $8,64 \times 10^{-3}$ mmol) en acetonitrilo anhidro (0,25 mL) se añadió una solución de fluoruro de potasio (1,6 mg, $4,07 \times 10^{-2}$ mmol) y kryptofix (15,0 mg, $4,07 \times 10^{-2}$ mmol) en acetonitrilo anhidro (0,25 mL). El vial se tapó y bajó a un baño de aceite a 90°C . La reacción se dejó en agitación durante 40 minutos. La reacción se enfrió y se concentró a presión reducida. Cromatografía de capa fina preparatoria [gel de sílice; acetato de pentano-etilo eluyente (3:2)] proporcionó el producto deseado (0,8 mg, 25%). ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,62 (s, 9H); 2,14-2,20 (m, 2H); 4,09-4,11 (m, 2H); 4,60 (t, 1H); 4,68 (t, 1H); 5,24 (s, 2H); 6,92 (d, 2H); 7,32 (d, 2H); 7,72 (s, 1H); ^{19}F (CDCl_3 , CFCl_3 como estándar interno) δ (ppm): -222,66 (t de t, $J = 28,2, -50,4$)

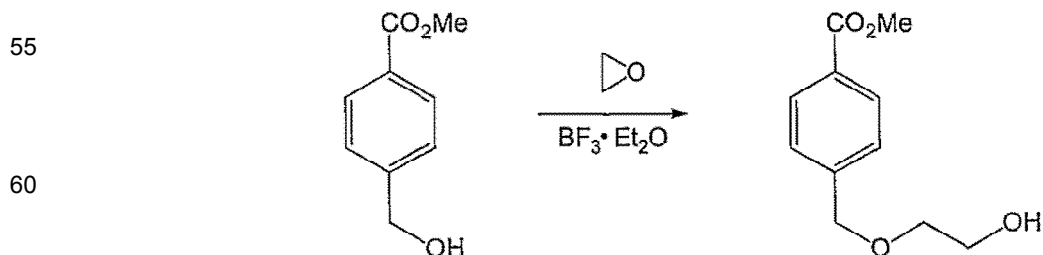
45

Ejemplo 5A

Síntesis de éster metílico del ácido 4-(2-hidroxietoximetilo)benzoico

50

[0161]



65 **[0162]** A un matraz de fondo redondo de dos bocas, que estaba equipado con un condensador Dewar, se enfrió una solución de éster metílico del ácido 4-hidroximetilbenzoico (2,50 g, 0,015 mol) en diclorometano anhidro (30 mL) a

10°C en un baño de sal/hielo. Se añadió óxido de etileno (1,10 mL) a la solución de agitación enfriada gota a gota, seguido de la adición de eterato de trifluoruro de boro (0,51 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos y luego se calentó a temperatura ambiente durante 30 minutos para eliminar por ebullición cualquier exceso de óxido de etileno en la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con salmuera. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 veces). Todas las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un aceite. El material bruto se purificó usando cromatografía sobre 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 (CDCl₃ 8,36, 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); ¹³C (CDCl₃ 167,1, 143,5, 130,0, 129,8, 127,5, 72,9, 72,0, 150 MHz): δ 62,1, 52,3.

Ejemplo 5B

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

[0163]

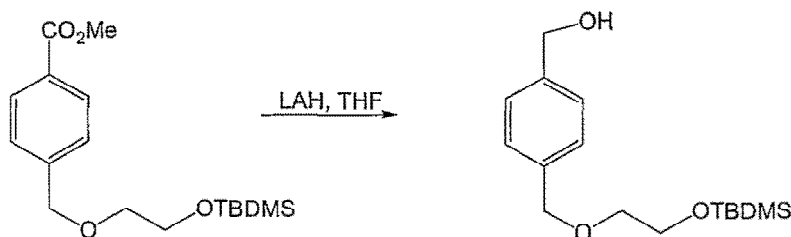


[0164] A una solución del producto del Ejemplo 5A (544,5 mg, 2,59 mmol) en DMF anhidro (26 mL) se añadió imidazol (264 mg, 3,89 mmol) y TBDMS-Cl (586 mg, 3,89 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se inactivó con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). Todas las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. El material bruto se purificó usando cromatografía sobre 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 (CDCl₃ 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); ¹³C (CDCl₃ 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 5C

Síntesis de {4-(2-(*terc*-butildimetilsilanilo)etoximetil]fenilo}metanol

[0165]

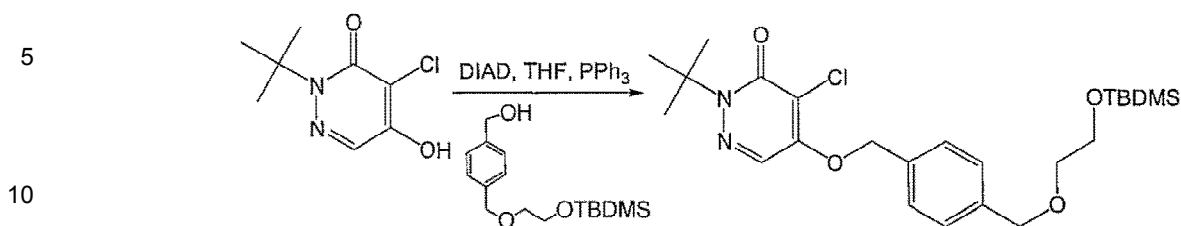


[0166] A una solución del producto del Ejemplo 5B (670 mg, 2,18 mmol) disuelta en THF anhidro (22 mL) se añadió una solución de LAH (solución 1,0 M en THF, 2,18 mL, 2,18 mmol) gota a gota. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla 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% 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 (6 H, 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.

Ejemplo 5D

Síntesis de 2-*terc*-butilo-5-{4-[2-(*terc*-butildimetilsilanilo)etoximetil]benciloxi}-4-cloro-2*H*-piridazina-3-ona

[0167]



15 [0168] A una solución del producto del Ejemplo 5C (437 mg, 1.48 mmol) y 2-*tert*-butilo-4-cloro-5-hidroxi-2H-piridazina-3-ona (250 mg, 1.23 mmol) disueltos en anhídrido se añadió THF (12 mL) sólido PPh₃ (485 mg, 1.85 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD, 0,358 mL, 1,85 mmol). Una vez completada la adición, la mezcla de reacción 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 (pentano 4:1: 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 C₂₄H₃₇ClN₂O₄Si: 481,228389, encontrado 481,2282.

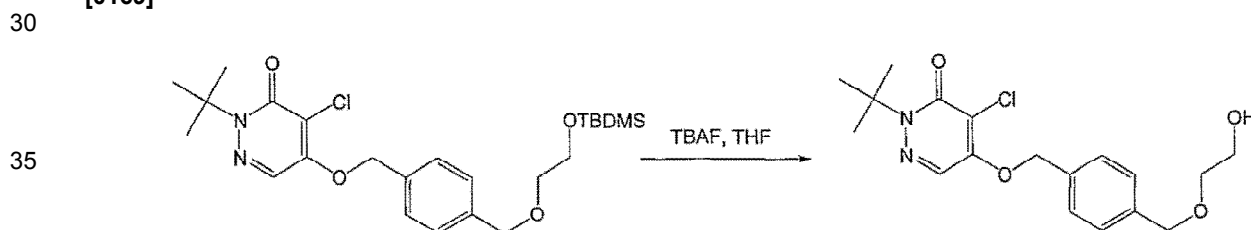
20

25

Ejemplo 5E

Síntesis de 2-*tert*-butilo-4-cloro-5-[4-(2-hidroxi-etoximetilo)enciloxi]-2H-piridazina-3-ona

[0169]



40 [0170] A una solución del producto del Ejemplo 5D (528 mg, 1,09 mmol) disuelto en THF anhídrido (11 mL) se añadió una solución de TBAF (solución 1,0 M en THF, 1,65 mL, 1,65 mmol) gota a gota. Una vez completada la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego 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 sobre gel de sílice (hexanos: acetato de etilo 4:1) para proporcionar el producto deseado (311 mg, 0,850 mmol) con un rendimiento del 78%. ¹H (CDCl₃, 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); ¹³C (CDCl₃ 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; HRMS calculado para C₁₈H₂₃ClN₂O₄: 367,141911, encontrado 367,1419.

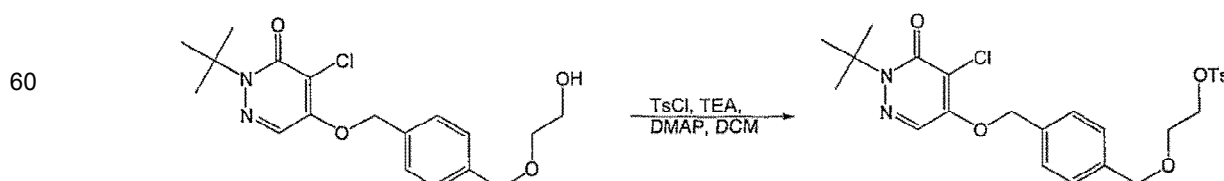
45

50

Ejemplo 5F

Síntesis del ácido tolueno-4-sulfónico éster de 2-[4-(1-*tert*-butilo-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-4-iloximetilo)-enciloxi]-etilo

[0171]



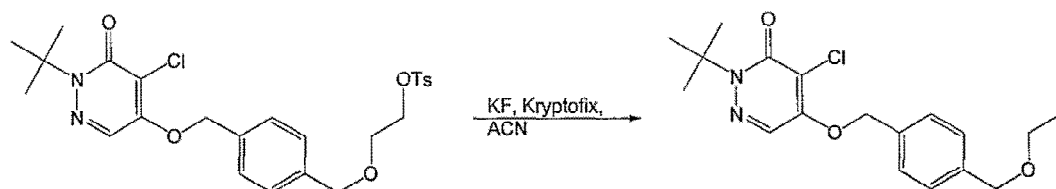
[0172] A una solución del producto del Ejemplo 5E (200 mg, 0,546 mmol) disuelto en diclorometano anhídrido (5,50

mL) se le añadieron TsCl (125 mg, 0.656 mmol), DMAP (100 mg, 0.819 mmol) y trietilamina (0,091 mL, 0,665 mmol). La mezcla de reacción continuó agitándose a temperatura ambiente. Después de 22 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 sobre gel de sílice (3:2 de pentano: acetato de etilo) para proporcionar el producto deseado (232 mg, 0,447 mmol) con un rendimiento del 82%. ¹H (CDCl₃ 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); ¹³C (CDCl₃ 159,0, 153,7, 144,8, 138,8, 150 MHz): δ 134,4, 133,1, 129,8, 128,1, 128,0, 127,2, 125,1, 118,4, 72,8, 71,7, 69,2, 67,8, 66,4, 27,9, 21,6; HRMS calculada para C₂₅H₂₉ClN₂O₆: 521,150762, encontrado 521,1503.

Ejemplo 5G

Síntesis de 2-*terc*-butilo-4-cloro-5-14-(2-fluoro-etoximetilo)-benciloil-2H-piridazina-3-ona

[0173]

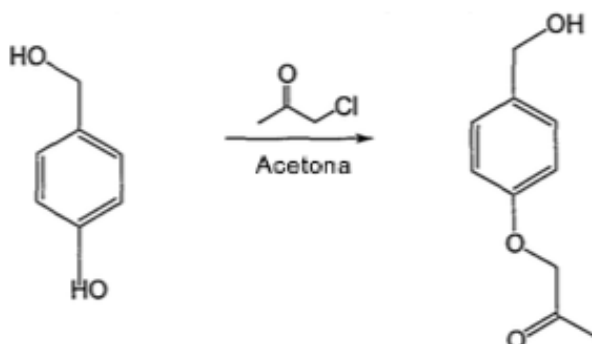


[0174] A una solución del producto del Ejemplo 5F (50 mg, 0.096 mmol) en acetonitrilo anhidro (1,0 mL) se le añadieron KF (11,2 mg, 0,192 mmol) y Kryptofix (72,4 mg, 0,192 mmol). Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se calentó a 90°C. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y 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 sobre gel de sílice (pentano: acetato de etilo 4:1) para proporcionar el producto deseado (28 mg, 0,076 mmol) con un rendimiento del 79%. ¹H (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 8,22 (1H, s), 7,45 (2H, d, *J* = 8,20 Hz), 7,39 (2H, d, *J* = 8,24 Hz), 5,42 (2H, s), 4,60 (1H, m), 4,54 (2H, s), 4,52 (1H, m), 3,71 (1H, m), 3,66 (1H, m), 1,57 (9H, s); ¹³C (DMSO-*d*₆, 150 MHz): δ 134,6, 127,8, 127,7, 126,2, 115,6, 83,5 (82,4), 71,6, 71,2, 69,1 (69,0), 65,3, 27,4; ¹⁹F (DMSO-*d*₆-221,74 (1F, m), 564 MHz): δ HRMS calculado para C₁₈H₂₂ClFN₂O₃: 369,137575, encontrado 369,1377.

Ejemplo 6A

Síntesis de 1-(4-hidroximetilfenoxi)propan-2-ona

[0175]



[0176] A una solución agitada de alcohol 4-hidroxibencilo (1,0 g, 8,06 mmol) en acetona (80 mL) se añadió carbonato de potasio (1,34 g, 9,68 mmol) y cloroacetona (0,771 mL, 9,68 mmol). Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se calentó a reflujo. Después de 20 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó. Se añadieron agua y acetato de etilo al material bruto. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3x, 100 mL). 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 sobre gel de sílice (gradiente de 4:1 a 1:1 de acetato de pentano:etilo) para proporcionar el producto

deseado (0,981 g, 5,45 mmol) con 98% de rendimiento. ^1H (CDCl_3 , 600 MHz): δ 7,30 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 6,87 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 4,63 (2H, d, $J = 5,7$ Hz), 4,54 (2H, s), 2,27 (3H, s), 1,66 (1H, t, $J = 5,8$ Hz); ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz): δ 205,7, 157,3, 134,3, 128,8, 114,6, 73,1, 64,8, 26,6.

5 Ejemplo 6B

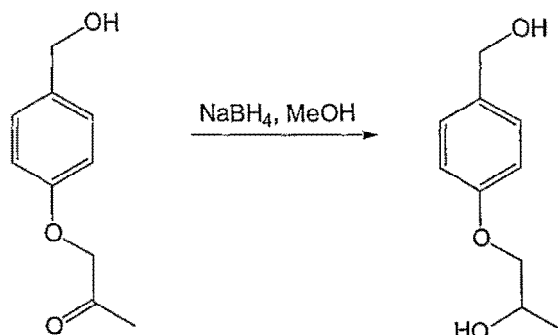
Síntesis de 1-(4-hidroximetilo-fenoxi)-propan-2-ol:

[0177]

10

15

20



25

[0178] A una solución de 1-(4-hidroximetilfenoxi)-propan-2-ona (1,26 g, 6,99 mmol) disuelta en metanol (60 mL) se le añadió NaBH_4 sólido (0,32 g, 8,39 mmol). Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y 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 para proporcionar un aceite (1,24 g, 6,81 mmol), que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional (98% de rendimiento). ^1H (CDCl_3 7.29, 600 MHz): δ (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,90 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 4,62 (2H, s), 4,21 (1H, m), 3,94 (1H, dd, $J = 9,2, 3,1$ Hz), 3,82 (1H, m), 1,29 (3H, d, $J = 6,4$ Hz).

30

Ejemplo 6C

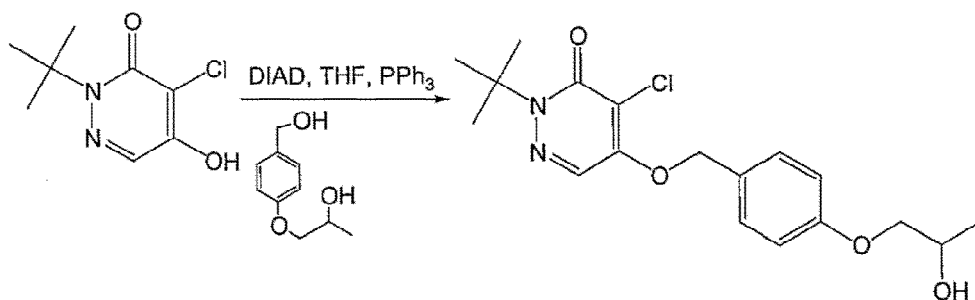
Síntesis de 2-*terc*-butilo-4-cloro-5-[4-(2-hidroxi-propoxi)benciloxi]-2H-piridazina-3-ona

[0179]

40

45

50



55

[0180] A una solución del producto del Ejemplo 6B (269 mg, 1,48 mmol) y 2-*terc*-butilo-4-cloro-5-hidroxi-2H-piridazina-3-ona (250 mg, 1,23 mmol) disueltos en THF anhidro (18,5 mL) se añadió PPh_3 sólido (485 mg, 1,85 mmol) y DIAD (0,358 mL, 1,85 mmol). Una vez completada la adición, la mezcla de reacción 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 Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron para proporcionar un aceite. El material bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (1:1 de acetato de pentano:etilo) para proporcionar el producto deseado (234 mg, 0,634 mmol) con un rendimiento del 51%. ^1H (CDCl_3 7,71 (1H, s), 7,33 (2H, d, 600 MHz): δ $J = 8,7$ Hz), 6,94 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 5,24 (2H, s), 4,19 (1H, m), 3,95 (1H, dd, $J = 9,2, 3,1$ Hz), 3,81 (1H, dd, $J = 9,2, 7,7$ Hz), 1,62 (9H, s), 1,29 (3H, d, $J = 6,4$ Hz)

60

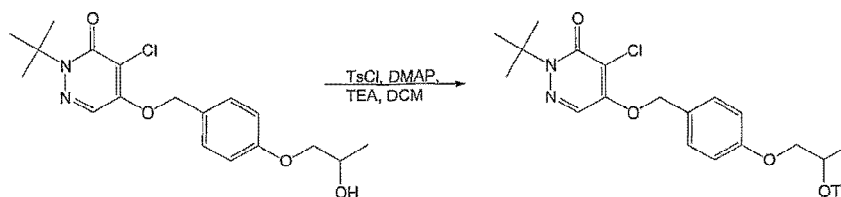
Ejemplo 6D

Síntesis de ácido tolueno-4-sulfónico éster de 2-[4-(1-*terc*-butilo-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-4-ilo-ximetilo)-fenoxi]-1-metilo-etilo

65

[0181]

5



10

15

20

[0182] A una solución del producto del Ejemplo 6C (200 mg, 0,546 mmol) disuelto en diclorometano anhidro (6,0 mL) se añadió TsCl (125 mg, 0,656 mmol), DMAP (100 mg, 0,819 mmol) y trietilamina (0,0914 mL, 0,665 mmol). La mezcla de reacción continuó agitándose a temperatura ambiente. Después de 22 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 Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron para proporcionar un aceite. El material bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice (70:30 acetato de pentano:etilo) para proporcionar el producto deseado (166 mg, 0,319 mmol) con un rendimiento del 58%. ^1H (CDCl_3 7,80 (2H, d, 600 MHz): δ $J = 8,3$ Hz), 7,72 (1H, s), 7,32 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,29 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 6,74 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 5,22 (2H, s), 4,19 (1H, m), 4,02 (1H, dd, $J = 10,4$, 6,0 Hz), 3,93 (1H, dd, $J = 10,4$, 4,5 Hz), 2,44 (3H, s), 1,63 (9H, s) 1,42 (3H, d, $J = 6,5$ Hz); ^{13}C (CDCl_3 158,9, 150 MHz): δ 158,3, 153,6, 144,6, 133,8, 129,6, 128,8, 127,8, 127,4, 125,1, 118,0, 114,7, 76,8, 71,5, 69,7, 66,2, 27,7, 21,5, 17,6; HRMS calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{S}$: 521,150762, encontrado 521,1505.

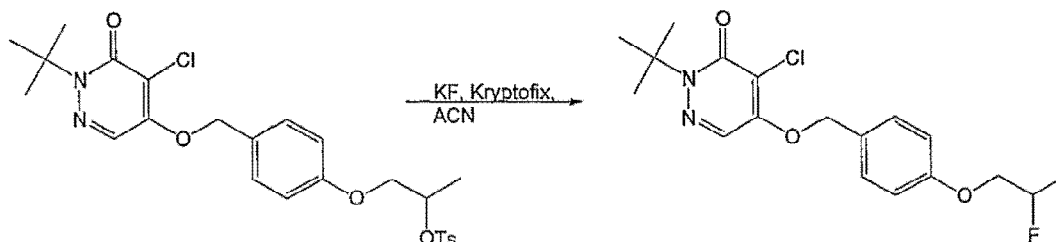
Ejemplo 6E

25

Síntesis de 2-*terc*-butilo-4-cloro-5-[4-(2-fluoropropoxi)bencilo]-2H-piridazina-3-ona

[0183]

30



35

40

45

50

[0184] A una solución del producto del Ejemplo 6E (50 mg, 0,096 mmol) en acetonitrilo anhidro (1,0 mL) se le añadió KF (11,2 mg, 0,192 mmol) y Kryptofix (72,4 mg, 0,192 mmol). Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se calentó a 90°C . Después de 40 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y 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 Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron para proporcionar un aceite. El material bruto se purificó usando una placa de cromatografía de capa fina de gel de sílice preparativa (pentano 4:1: acetato de etilo) para aislar el producto deseado (12,5 mg, 0,034 mmol) con un rendimiento del 41% (basado en el material de partida recuperado), además de material de partida sin reaccionar (5,8 mg, 0,011 mmol). ^1H (CDCl_3 , 600 MHz): δ 7,73 (1H, s) 7,34 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,95 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 5,25 (2H, s), 5,06-4,96 (1H, m), 4,06 (2H, m), 1,63 (9H, s) 1,47 (3H, dd, $J = 6,4$, 23,6 Hz); ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, 158,4, 157,8, 153,9, 129,8, 127,6, 126,2, 115,5, 114,6, 89,0150MHz): δ (88,0), 71,2, 70,4 (70,3), 65,3, 27,4, 16,9 (16,8); ^{19}F ($\text{DMSO}-d_6$, -178,20 (1F, m); 564 MHz): δ HRMS calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClFN}_2\text{O}_3$: 369,137575, encontrado 369,1370.

Ejemplo 7A

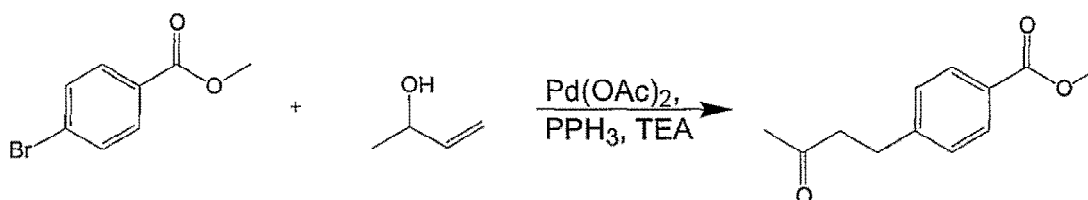
55

Síntesis de éster metílico del ácido 4-(3-oxobutilo)benzoico

[0185]

60

65

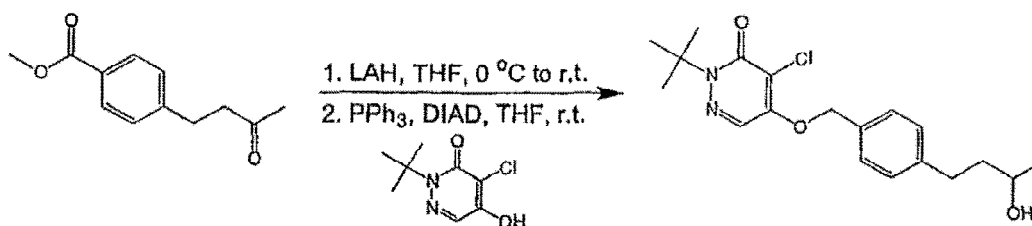


[0186] A una solución de 4-bromobenzoato de metilo (1,0 g, 4,65 mmol) en trietilamina (13 mL) se añadió 3-buten-2-ol (1 mL, 11,63 mmol), acetato de paladio (II) (0,104 g, 0,465 mmol), y luego trifenilfosfina (0,244 g, 0,93 mmol). La reacción se agitó en un baño de aceite a 75°C durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno. El control por TLC (acetato de hexano:etilo 3:1) mostró el producto y el bromuro de arilo. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró. Luego se añadió agua seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de hexano:etilo 5:1 a 3:1) para obtener el producto (250 mg, 26% de rendimiento). ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 7,95 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,25 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,90 (s, 3H), 2,95 (t, 2H, J = 7,45 Hz), 2,77 (t, 2H, J = 7,68 Hz), 2,14 (s, 3H).

Ejemplo 7B

Síntesis de 2-*terc*-butilo-4-cloro-5-[4-(3-hidroxitulilo)benciloxil]-2H-piridazina-3-ona

[0187]

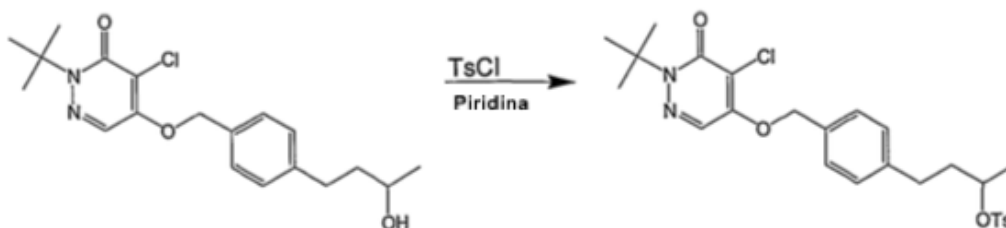


[0188] A una solución del producto del Ejemplo 7A (505 mg, 2,447 mmol) en THF (19 mL) a 0°C se añadió una solución 1 M (en THF) de hidruro de litio y aluminio (12,2 mL, 12,237 mmol) gota a gota. Una vez completada la adición, se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, en sucesión, se agregó agua (183 µL), solución de NaOH al 15% (183 µL) y agua (548 µL). La reacción se agitó durante 15 minutos adicionales antes de filtrarse y lavarse con THF. El filtrado se concentró después a presión reducida para obtener 4-(4-hidroximetilfenilo)butan-2-ol como un aceite marrón (314 mg, 71% de rendimiento). Luego, a una solución de 2-*terc*-butilo-4-cloro-5-hidroxi-2H-piridazina-3-ona (234 mg, 1,155 mmol) en THF (45 mL) se añadió 4-(4-hidroximetilfenilo)butan-2-ol (312 mg, 1,732 mmol), trifenilfosfina (454 mg, 1,732 mmol), y luego azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD, 335 µL, 1,732 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno. La cromatografía en capa fina (acetato de etilo al 100%) indicó el consumo del material de partida de piridazinona y la reacción se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de hexano:etilo 4:1 a acetato de etilo al 100%) para obtener un aceite transparente (200 mg, 48% de rendimiento). ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 7,73 (s, 1H), 7,32 (d, 2H, J = 8,0), 7,24 (d, 2H, J = 8,0), 5,30 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,83 (m, 1H), 2,80-2,76 (m, 1H), 2,71-2,66 (m, 1H), 1,63 (s, 9H), 1,23 (d, 3H, J = 6,2); ¹³C (CDCl₃ 159,3, 153,9, 143,2, 132,5, 129,2, 127,6, 125,4, 118,5, 73,4, 67,6, 66,6, 40,9, 32,0, 28,1, 23,9 150 MHz): δ HRMS calculado para C₁₉H₂₅ClN₂O₃: 365,162647, encontrado 365,1624.

Ejemplo 7C

Síntesis de ácido tolueno-4-sulfónico ester de 3-[4-(1-*terc*-butilo-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-4-ilo)metil]-1-metilpropilo

[0189]



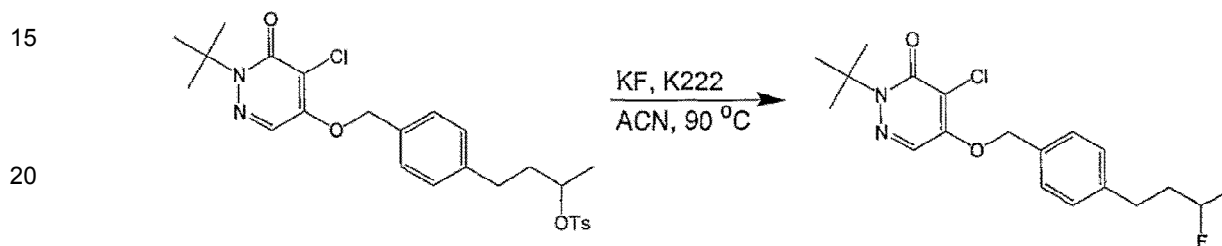
[0190] A una solución del producto del Ejemplo 7B (200 mg, 0,548 mmol) en piridina (10 mL) se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (209 mg, 1,096 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche en atmósfera de nitrógeno. El monitoreo por LC-MS mostró una mezcla 1:1 de material de partida y producto. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con 5% de CuSO₄ hasta que se mantuvo una solución acuosa de color azul

claro. Después, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía flash en columna (acetato de hexano:etilo 3:1 a acetato de etilo al 100%) para recuperar el material de partida (90 mg) y el producto como un aceite transparente (74 mg, rendimiento del 47% basado en el inicio recuperado material). ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): 7,80 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 7,72 (s, 1H), 7,33 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,30 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 7,13 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 5,27 (s, 2H), 4,66 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,94 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,63 (s, 9H), 1,26 (s, 3H).

Ejemplo 7D

10 Síntesis de 2-*terc*-butilo-4-cloro-5-[4-(3-fluorobutilo)benciloxi]-2H-piridazina-3-ona

[0191]



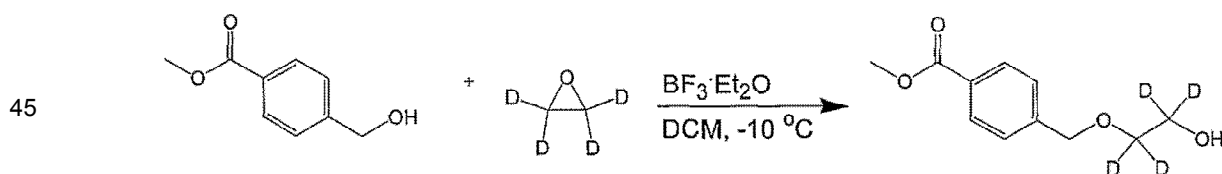
25 [0192] A una solución del producto del Ejemplo 7C (18,2 mg, 0,035 mmol) en acetonitrilo (400 μL) se le añadió fluoruro de potasio (4,1 mg, 0,070 mmol) y K222 (26,4 mg, 0,070 mmol). La reacción se agitó a 90°C durante 20 minutos bajo atmósfera de nitrógeno, controlando mediante LC-MS. La reacción se llevó luego a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (acetato de hexano:etilo 4:1 como eluyente) para obtener el producto como un aceite (5 mg, 39% de rendimiento). ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): δ 7,70 (s, 1H), 7,34 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz), 7,24 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 5,28 (s, 2H), 4,71-4,60 (m, 2H), 2,84-2,80 (m, 1H), 2,73-2,69 (m, 1H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,87-1,77 (m, 1H), 1,63 (s, 9H), 1,35 (dd, 3H, $J = 6,2$ y 23,9 Hz); ^{13}C (CDCl_3 , 159,1, 153,8, 150MHz): δ 142,4, 132,5, 129,0, 127,4, 125,2, 118,3, 90,4 (89,3), 71,9, 66,3, 38,5 (38,4), 31,1 (31,0), 27,9, 21,1 (21,0); ^{19}F (CDCl_3 -174,7, 564 MHz): δ (1F, m); HRMS calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClFN}_2\text{O}_2$: 367,158310, encontrado 367,1582.

35

Ejemplo 8A

Síntesis del tetradeterato de éster metílico del ácido 4-[2-hidroxietoximetilo]benzoico

40 [0193]



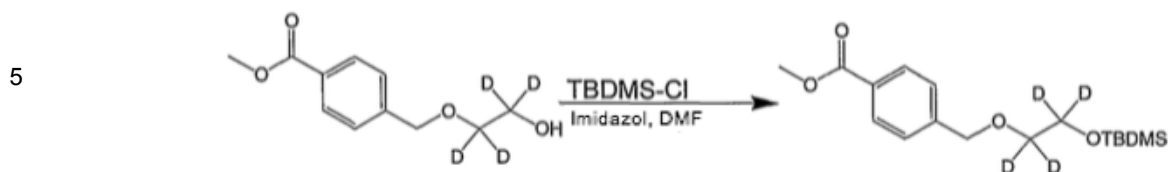
50 [0194] A un matraz de 2 bocas secado a llama se añadió una solución de metilo-4-(hidroxietilo)benzoato (2,5 g, 15 mmol) en diclorometano (30 mL). La reacción se purgó con nitrógeno y se llevó a -5°C . Se fijó al matraz un condensador dewar (también secado a la llama) que contenía un baño de hielo seco/acetona (-78°C) y se añadió óxido de etileno-tetradeuterato (~55 gotas). Entonces $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (510 μL , 0,0041 mmol) se añadió gota a gota y la reacción se agitó a -5°C durante 35 minutos bajo atmósfera de nitrógeno. El control por TLC (acetato de etilo al 100%) mostró el consumo completo del material de partida. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se ventiló para eliminar cualquier exceso de gas de óxido de etileno. La reacción se diluyó luego con salmuera y se extrajo con diclorometano (2 veces). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un aceite bruto. La purificación por cromatografía en columna flash (4:1 acetato de pentano:etilo) proporcionó el producto en forma de un aceite transparente (520 mg, 16% de rendimiento). ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,41 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 4,62 (s, 2H), 3,92 (s, 3H); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3 167,1, 143,5, 130,8) δ 129,9, 127,5, 72,8, 52,4.

60

Ejemplo 8B

65 Síntesis del tetradeuterato de éster metílico del ácido 4-[2-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)etoximetil]benzoico

[0195]



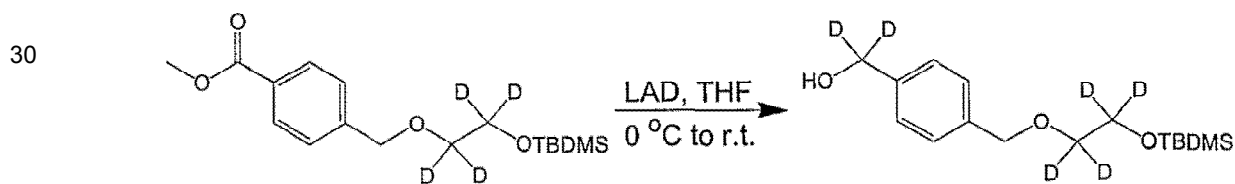
15 **[0196]** A una solución del producto del Ejemplo 8A (500 mg, 2,334 mmol) en DMF (23 mL) se añadió cloruro de terc-butildimetilsililo (528 mg, 3,501 mmol) e imidazol (238 mg, 3,501). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas bajo atmósfera de nitrógeno, controlando mediante TLC (3:1 de acetato de pentano:etilo). Otra porción de 0,5 eq. de *cloruro de terc-butildimetilsililo* (176 mg) e imidazol (79 mg) se añadieron y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mayoría del material de partida se consumió en 16 horas, como se indica mediante cromatografía en capa fina. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un aceite bruto que se purificó por paso a través de espesor de la almohadilla de gel de sílice (3:1 de acetato de pentano:etilo) para obtener el producto como un aceite claro (602 mg). ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): 8,00 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz), 7,40 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 4,62 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

20

Ejemplo 8C

Síntesis de hexadeuterato de {4-[2-(*terc*-butildimetilsilanilo)etoximetil]fenilo}metanol

25 [0197]



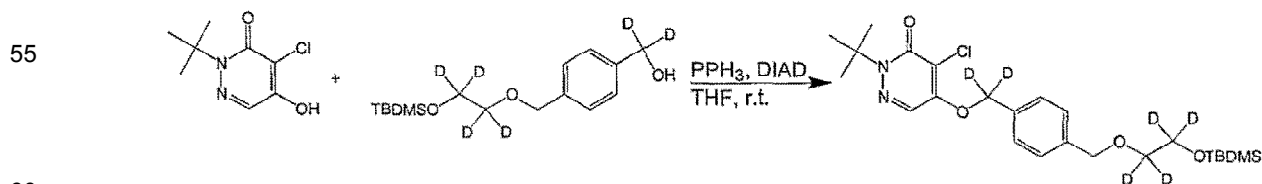
40 **[0198]** A una solución del producto del Ejemplo 8B (610 mg, 1,857 mmol) en THF (19 mL) a 0°C se añadió una solución 1M (en THF) de deuteruro de litio y aluminio (1,9 mL, 1,857 mmol) gota a gota. Una vez completada la adición, se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas bajo atmósfera de nitrógeno, controlando mediante TLC (3:1 de acetato de pentano:etilo). La reacción se diluyó luego con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 veces). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un aceite transparente (482 mg, 86% de rendimiento). El material fue llevado al siguiente paso sin más purificación. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): 7,33 (s, 4H), 4,56 (s, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

45

Ejemplo 8D

Síntesis de 2-*terc*-butilo-4-cloro-5-{4-[2-(*terc*-butildimetilsilanilo)etoximetil]benciloxi}-2H-piridazina-3-ona hexadeuterato

50 [0199]



65 **[0200]** A una solución de 2-*terc*-butilo-4-cloro-5-hidroxi-2H-piridazina-3-ona (212 mg, 1,047 mmol) en THF (15 mL) se añadió el producto del Ejemplo 8C (475 mg, 1,570 mmol), trifenilfosfina (412 mg, 1,570 mmol), y luego azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD, 304 μL, 1,570 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La cromatografía en capa fina (1:1 acetato de hexano:etilo) indicó el consumo del material de partida de piridazinona y la reacción se concentró *al vacío*. El material bruto se purificó mediante

cromatografía en columna flash (90:10 acetato de pentano:etilo) para obtener un aceite transparente (336 mg, 66% de rendimiento). ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): 7,70 (s, 1H), 7,39 (m, 4H), 4,58 (s, 2H), 1,63 (s, 9H), 0,90 (s, 9H), 0,07 (s, 6H); HRMS calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{D}_6\text{ClN}_2\text{O}_4\text{Si}$: 509,24738, encontrado 509,2480.

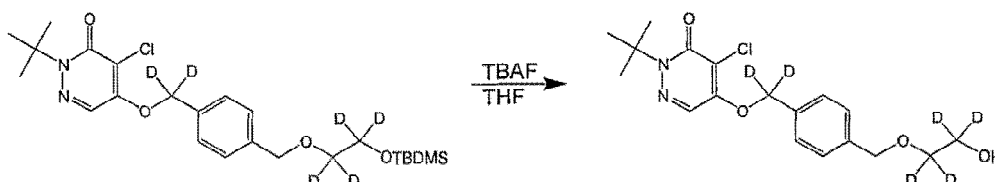
5 Ejemplo 8E

Síntesis de hexadeuterato de 2-terc-butilo-4-cloro-5-[4-(2-hidroxi-etoximetilo)-benciloxi]-2H-piridazina-3-ona

[0201]

10

15



20 [0202] A una solución del producto del Ejemplo 8D (330 mg, 0,677 mmol) en THF (7 mL) se añadió una solución 1 M (en THF) de fluoruro de tetrabutilamonio (1 mL, 1,016 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas bajo atmósfera de nitrógeno, controlando mediante TLC (1:1 de acetato de hexano:etilo). La reacción se concentró después a presión reducida y se pasó a través de una almohadilla gruesa de sílice (acetato de etilo al 100%) para obtener el producto como un aceite que contiene un porcentaje menor del silanol correspondiente. El material fue llevado al siguiente paso sin más purificación. ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): 7,72 (s, 1H), 7,41 (s, 4H), 4,59 (s, 2H), 1,64 (s, 9H); ^{13}C RMN (150 MHz, ta, CDCl_3): 159,2, 153,9, 139,5, 134,5, 128,5, 127,5, 125,3, 118,6, 73,0, 66,6, 28,1; HRMS calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{D}_6\text{ClN}_2\text{O}_6\text{S}$: 549,169754, encontrado 549,1705.

25

Ejemplo 8F

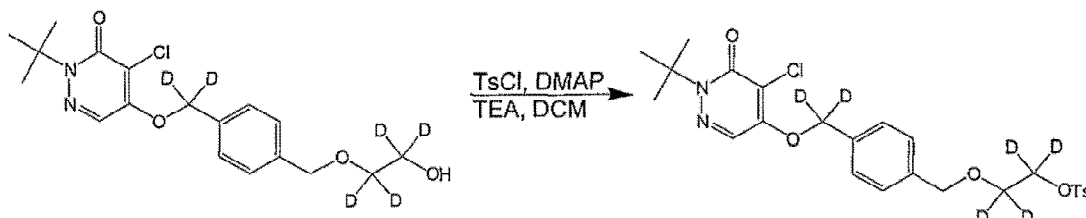
30

Síntesis del ácido tolueno-4-sulfónico hexadeuterato de éster etílico 2-[4-(1-terc-butilo-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-4-iloximetilo)-benciloxi]

[0203]

35

40



45

50

55

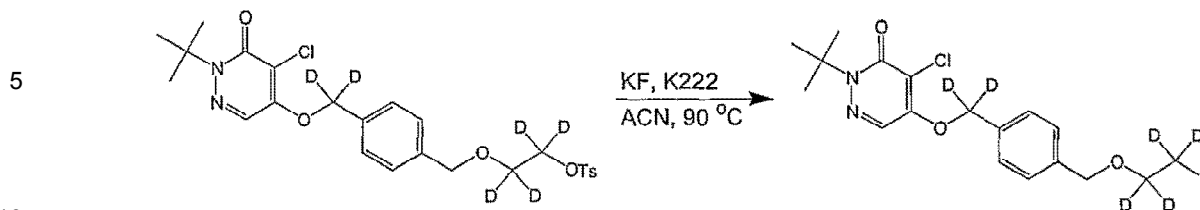
[0204] A una solución del producto del Ejemplo 8E (250 mg, 0,670 mmol) en diclorometano (7 mL) se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (153 mg, 0,805 mmol), N, N-dimetilaminopiridina (DMAP, 98 mg, 0,805 mmol) y trietilamina (140 mL, 1,005 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche en atmósfera de nitrógeno. La cromatografía en capa fina (acetato de hexano:etilo 1:1) indicó un consumo casi completo del alcohol. La reacción se concentró a presión reducida y el material bruto se purificó por cromatografía flash (acetato de hexano:etilo 2:1 a acetato de hexano:etilo 1:1 a acetato de etilo al 100%) para recuperar el material de partida (9 mg) y el producto (261 mg, 77% de rendimiento basado en el material de partida recuperado) como un aceite transparente. ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): 7,76 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 7,73 (s, 1H), 7,36 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 7,29 (m, 4H), 4,47 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,61 (s, 9H); ^{13}C RMN (150 MHz, ta, CDCl_3): 159,0, 153,8, 145,0, 138,5, 134,4, 133,1, 129,9, 128,1, 128,0, 127,3, 125,2, 118,1, 72,7, 71,0, 37,0, 63,4, 28,0, 21,7.

Ejemplo 8G

[0205]

60

65



15 **[0206]** A una solución del producto del Ejemplo 8F (14 mg, 0,027 mmol) en acetonitrilo (300 mL) se añadió fluoruro de potasio (3,1 mg, 0,053 mmol) y K222 (20 mg, 0,053 mmol). La reacción se agitó a 90°C durante 10 minutos bajo atmósfera de nitrógeno, controlando por TLC (acetato de hexano:etilo 1:1). La reacción se enfrió luego a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por TLC preparativa (acetato de hexano:etilo 2:1) para obtener el producto como un aceite (6,2 mg, 62% de rendimiento). ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): 7,70 (s, 1H), 7,40 (s, 4H), 4,61 (s, 2H), 1,63 (s, 9H); ¹³C RMN (150 MHz, ta, CDCl₃): 158,5, 153,1, 138,2, 133,8, 127,7, 126,8, 124,6, 117,8, 72,4, 65,9, 27,3; ¹⁹F RMN (564 MHz, CDCl₃): -225,2 (m, 1F).

20 Procedimientos radiosintéticos y de purificación para la preparación de complejos de Fenazaquina y Piridaben radiomarcados con el radionucleido Fluorine-18.

25 **[0207]** El Fluor-18 (¹⁸F) utilizado en la investigación se produce a través del bombardeo de protones de oxígeno enriquecido-18 (¹⁸O) como H₂ ¹⁸O con el uso de protones de aproximadamente 10 MeV por PETnet (Woburn, MA). La expresión para esta reacción nuclear es: O¹⁸ (p, γ) ¹⁸F.

30 **[0208]** Para todas las reacciones radiosintéticas se usó un procedimiento similar. Todo el material de vidrio se silanizó para evitar la adhesión del material a las paredes del recipiente y optimizar las transferencias. Se usó una unidad de HPLC específica dedicada para la purificación de todos los compuestos. Se utilizó una unidad de HPLC específica dedicada para análisis radioanalíticos del producto final.

35 **[0209]** El ¹⁸F típicamente se recibió del proveedor depositado en una columna procesada (columna de ¹⁸F) envuelta en blindaje de plomo. La columna ¹⁸F contenía la sal de sodio coordinada a cualquiera de alúmina o una sal de amonio cuaternario alojada en una columna de vidrio. Los extremos de la columna están conectados a tubos Tygon™ con accesorios de bloqueo Luer™ macho y hembra. El ¹⁸F se elimina de la columna usando el siguiente método.

40 1. Una solución de 15 mg de carbonato de potasio (K₂CO₃) en 1 ml de agua destilada/desionizada (H₂O) y una solución de 90 mg de 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]hexacosano (Kryptofix™; K222) disuelto en 4 mL de acetonitrilo anhidro (CH₃CN) y se agitó suavemente, asegurando que no se separaran las capas, formando la solución en columna eluyendo (CES).

45 2. Se extrajo una alícuota de un mL del CES del vial descrito en el paso tres usando una jeringa de 3 mL y se conectó la jeringa al cierre macho Luer™ del tubo Tygon™ conectado a la columna de ¹⁸F.

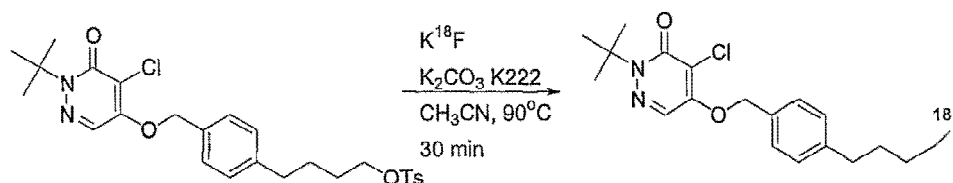
3. Se conectó una aguja de calibre estrecho al cierre hembra Luer™ del otro tubo Tygon™ conectado a la columna de ¹⁸F, y la aguja se insertó a través del septo de goma montado en un matraz de vidrio en forma de pera Pyrex™ 24/40 de 15 ml.

4. El matraz en forma de pera de 15 ml se ventiló con una aguja y el matraz se purgó con nitrógeno seco. La aguja de enjuague se conectó a una línea de vacío y se ajustó el flujo de manera que CES se extrajera lentamente a través de la columna de ¹⁸F en el matraz en forma de pera de 15 mL.

50 5. El vacío y N₂ de flujo de gas se ajustaron de tal manera que el contenido del matraz se redujeron a sequedad. CH₃CN anhidro se añadió (1 mL) mediante una jeringa al matraz, usando vacío para conducir la transferencia. El vacío y N₂ de flujo de gas se equilibraron para eliminar el acetonitrilo. Este procedimiento se repitió dos veces, después de lo cual se eliminó el vacío.

55 6. El contenido del matraz se eliminó mediante una jeringa y se cuantificó la radiactividad. La solución de ¹⁸F se usó directamente en las síntesis radiomarcadas.

Los próximos pasos describen el radiomarcaje de fenazaquina y análogos de piridabeno con ¹⁸F. Como se indicó anteriormente, estos pasos fueron los mismos para cada uno de los compuestos. El siguiente esquema de reacción representa un escenario representativo para todos los análogos de ¹⁸F-fenazaquina y piridabeno:



7. El precursor de éster de toluenosulfonato a la fenazaquina deseada o análogo de piridabeno (2,5 mg) se disolvió en CH₃CN (0,5 mL) en un vial de vidrio Wheaton™ de 5 ml cónico silanizado con una barra de agitación magnética. El vial se sumergió en un baño de aceite calentado a 90°C. La solución de ¹⁸F descrita anteriormente se añadió al vial de reacción, la mezcla resultante se calentó a 90°C durante 30 minutos.

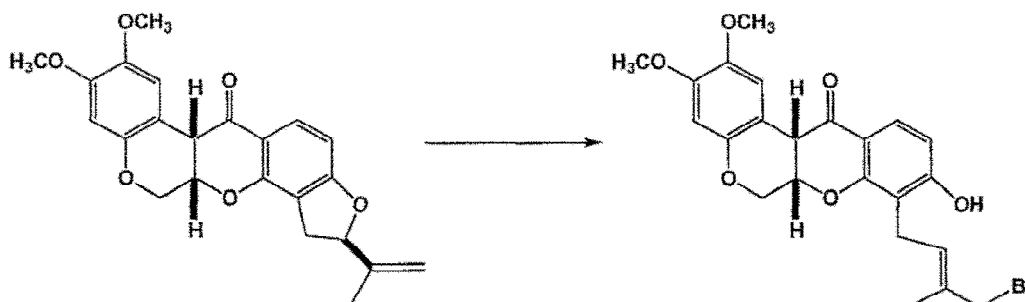
8. Los contenidos se transfirieron a un matraz de fondo redondo silanizado de 50 mL que contenía agua destilada/desionizada (25 mL) y los contenidos del matraz se retiraron mediante una jeringa y se depositaron en una columna Waters™ Oasis HLB (equilibrio hidrófilo-lipófilo), permitiendo que el fluoruro que no ha reaccionado y las sales no deseadas pasen a través del eluato.

9. Los componentes orgánicos se eluyeron de la columna en un vial de 5 mL cónico usando diclorometano, (3 mL, CH₂Cl₂). El eluyente se purificó por HPLC preparativa (columna Phenomenex LUNA C-18 250 x 10 mm, partícula 5u, poro de 100 Å). La elución en gradiente de 90/10 H₂O/CH₃CN - CH₃CN). Las fracciones apropiadas se concentraron y analizaron para determinar el rendimiento radioquímico y la pureza radioquímica (HPLC analítica). La solución se concentró a sequedad al vacío, y se disolvió en el volumen apropiado de solución salina etanólica al 10% para inyección y/o estudios biológicos.

[0210] Adicionalmente, los siguientes compuestos se pueden preparar siguiendo los procedimientos descritos:

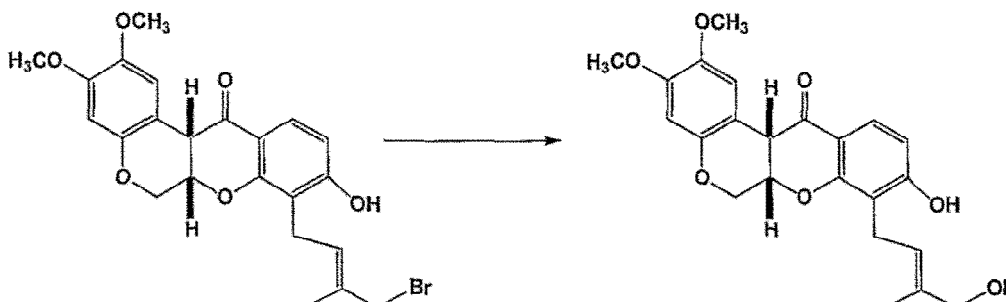
***Ejemplo 1- Análogos de deguelina (ejemplos comparativos)**

[0211]



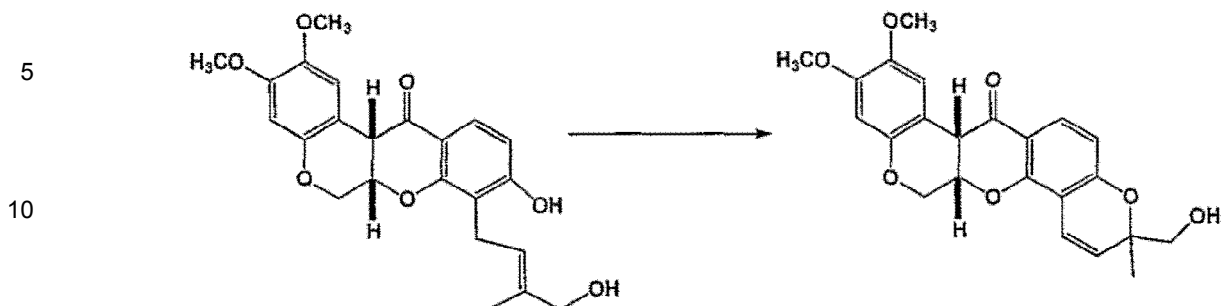
***Síntesis del ácido 4'-bromo-rot-2'-enoico (ejemplo comparativo):**

[0212] La rotenona (5,0 g, 12,7 mmol) disuelta en diclorometano (30 mL) se añade rápidamente a una solución enfriada (-10°C) de tribromuro de boro (3,15 g, 12,7 mmol) en diclorometano (32,7 mL). La mezcla de reacción se agita durante exactamente dos minutos y luego se evapora a sequedad. El material bruto marrón resultante se disuelve en la cantidad mínima de metanol y se enfría a 0°C para iniciar la cristalización. Los cristales marrones se recogen y se secan para proporcionar ácido 4'-bromo-rot-2'-enónico (3,24 g).



***Síntesis del ácido 4'-hidroxi-rot-2'enoico (ejemplo comparativo):**

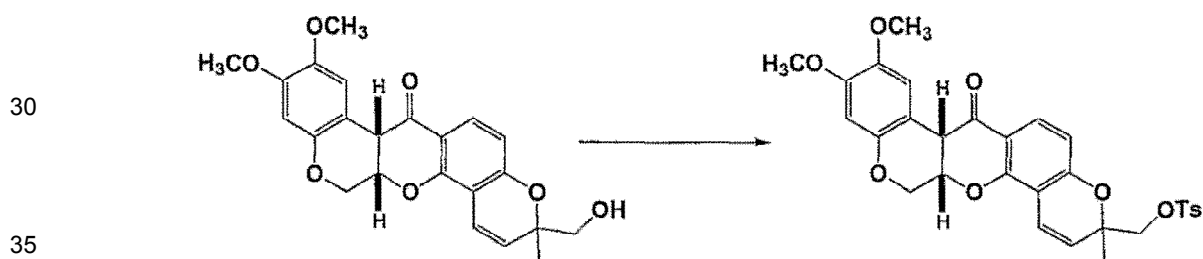
[0213] Se añadió óxido de plata (1,0 g, 4,24 mmol) a una solución de ácido 4'-bromo-rot-2'enoico (2,0 g, 4,24 mmol) disuelto en acetona (80 mL). Una vez completada la adición, la mezcla de reacción continúa revolviendo en la oscuridad. Después de 24 h, la mezcla de reacción se filtra a través de celita y el filtrado se concentra para producir un aceite amarillo. El material bruto se disuelve en la cantidad mínima de diclorometano y se enfría a 0°C para iniciar la cristalización. Se puede recoger ácido 4'-hidroxi-rot-2'enoico (1,0 g) en forma de cristales amarillos.



15 ***Síntesis de (6aS, 12aS)-7'-hidroxideguelina (ejemplo comparativo):**

20 **[0214]** Se agrega PhSe-Cl sólido (370,87 mg, 1,94 mmol) a una solución enfriada (-30°C) de ácido 4-hidroxi-rot-2'enónico (725.5 mg, 1,71 mmol) en diclorometano (20 mL). Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente durante 2 horas y continúa agitándose a temperatura ambiente durante una hora adicional. Después de tres horas de tiempo de reacción total, la mezcla de reacción se concentra para producir un aceite amarillo. El material bruto se disuelve en THF (20 mL) y se enfría a 0°C. Se agrega peróxido de hidrógeno (30% en agua, 0,354 mL). Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se agita a 0°C durante una hora y luego se agita a temperatura ambiente durante la noche. Al día siguiente, la mezcla de reacción se diluye con éter dietílico. La capa orgánica se separó y se lavó con 5% NaHCO₃ (2x), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para producir (6aS, 12aS)-7'-hidroxideguelina como un sólido amorfo amarillo.

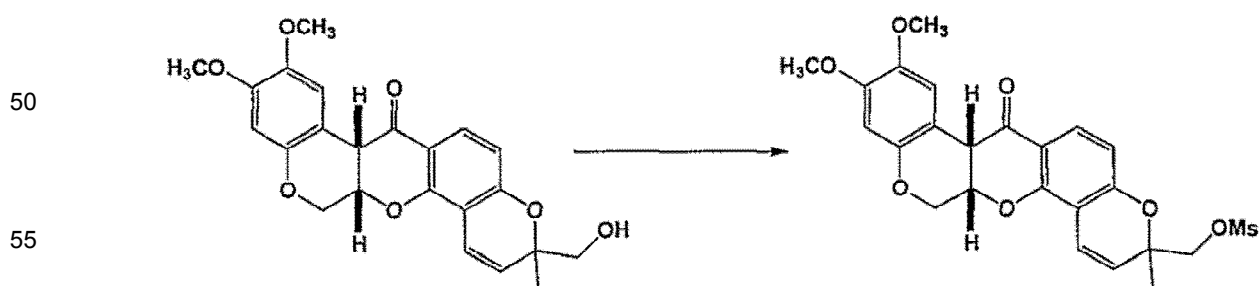
25



40 ***Síntesis de (6aS, 12aS)-7'-toluenosulfonyldeguelina (ejemplo comparativo):**

45 **[0215]** A una solución en agitación de (6aS, 12aS)-7'-hidroxideguelina (30 mg, 0,073 mmol) en diclorometano (1,5 mL) se agrega TsCl (15,3 mg, 0,080 mmol) y piridina (6,47 µL, 0,080 mmol). Una vez completada la adición, la mezcla de reacción continúa agitándose a temperatura ambiente. Después de 48 h, la reacción es ~ 50% completa de acuerdo con LCMS y está concentrada. El material bruto se purifica usando cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de 100% de diclorometano a 25% de acetona en diclorometano) para producir (6aS, 12aS)-7'-toluenosulfonyldeguelina como un aceite amarillo.

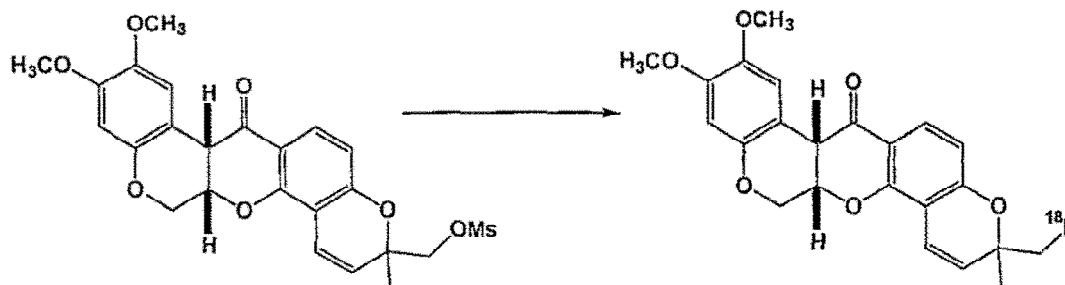
50



60 ***Síntesis de (6aS, 12aS)-7'-metanosulfonyldeguelina (ejemplo comparativo):**

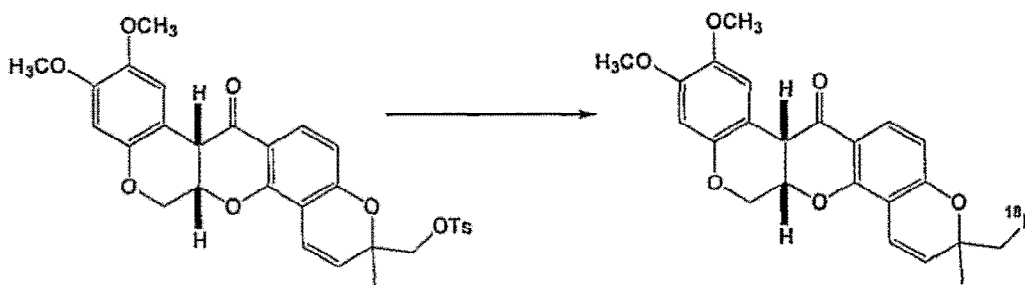
65 **[0216]** A una solución en agitación de (6aS, 12aS)-7'-hidroxideguelina (50 mg, 0,122 mmol) en diclorometano (0,5 mL) se agrega MsCl (9,48 µL, 0,122 mmol) y trietilamina (17,0 µL, 0,122 mmol). Una vez completada la adición, la mezcla de reacción continúa agitándose a temperatura ambiente. Después de 3 h, se agregan equivalentes adicionales de MsCl y trietilamina porque la reacción está solo ~ 80% completa. Después de 24 horas, la reacción se

completa y se diluye con agua. La capa acuosa se extrae con diclorometano. Todas las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran para producir un aceite amarillo. La cromatografía en gel de sílice (gradiente de 100% de diclorometano a 5% de acetona en diclorometano) proporciona (6aS, 12aS)-7'-metanosulfonildeguelina (48 mg) como un aceite amarillo.



***Síntesis de (6aS, 12aS)-7'-[^{18}F]fluorodeguelina (ejemplo comparativo):**

[0217] Un vacutainer silanizado de 10 mL de pared fina con un tapón silanizado se carga con hidróxido de tetrabutilamonio (5 uL, solución al 40% p/v en agua) y una solución de $^{18}\text{F}^-$ en agua (10 mCi, 200 uL). La mezcla resultante se evapora a sequedad bajo un flujo de nitrógeno a 100°C . El residuo se seca adicionalmente por adición y evaporación repetidas de CH_3CN (3 x 200 uL). Una alícuota adicional de CH_3CN se añade y se concentra a vacío sin calentamiento. Antes de completar la eliminación del disolvente, se agrega THF (150 uL), el vial no se pliega y se agrega (6aS, 12aS)-7'-metanosulfonildeguelina (2 mg) en una porción. El vial se vuelve a tapar y se calienta a 65°C durante 30 minutos. Después de enfriarse, el vial se diluye con agua (4 mL) y se pasa a través de un cartucho de gel de sílice (Waters Light C-18 Sep-Pak precargado) para cargar la muestra. El cartucho se enjuaga con agua y se eluye con CH_3CN (2 mL). El acetonitrilo se evapora y el residuo se purifica por HPLC para proporcionar fluorodeguelina (6aS, 12aS)-7'-[^{18}F] puro libre de soporte.



***Síntesis de (6aS, 12aS)-7'-[^{18}F]fluorodeguelina (ejemplo comparativo):**

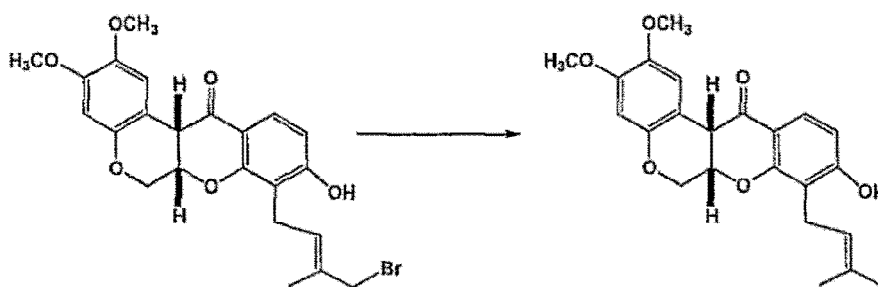
[0218] Un vacutainer silanizado de 10 mL de pared delgada con un tapón silanizado se carga con hidróxido de tetrabutilamonio (5 uL, solución al 40% p/v en agua) y una solución de $^{18}\text{F}^-$ en agua (10 mCi, 200 uL). La mezcla resultante se evapora a sequedad bajo un flujo de nitrógeno a 100°C . El residuo se seca adicionalmente por adición y evaporación repetidas de CH_3CN (3 x 200 uL). Una alícuota adicional de CH_3CN se añade y se concentra a vacío sin calentamiento. Antes de completar la eliminación del disolvente, se agrega THF (150 uL), el vial no se pliega y se agrega (6aS, 12aS)-7'-toluenosulfonildeguelina (2 mg) en una porción. El vial se vuelve a tapar y se calienta a 65°C durante 30 minutos. Después de enfriarse, el vial se diluye con agua (4 mL) y se pasa a través de un cartucho de gel de sílice (Waters Light C-18 Sep-Pak precargado) para cargar la muestra. El cartucho se enjuagó con agua y se eluyó con CH_3CN (2 mL). El acetonitrilo se evapora y el residuo se purifica por HPLC para proporcionar el portador puro (6aS, 12aS)-7'-[^{18}F]fluorodeguelina.

Síntesis de ácido (-)-rot-2'enónico (ejemplo comparativo):

[0219]

5

10

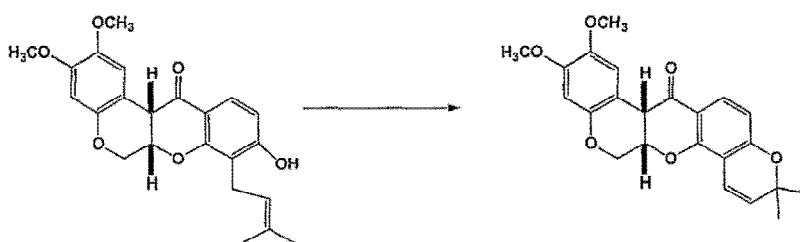


15

[0220] Cianoborohidruro de sodio sólido (264 mg, 4,20 mmol) se añade a una solución de ácido 4'-bromo-rot-2-enónico (500 mg, 1,05 mmol) disuelto en HMPA. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se calienta a 70°C. Después de 2,5 h la

20

25



30

reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con agua. La capa acuosa se extrae con una mezcla de éter dietílico/hexano (3/1). La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra para producir un aceite claro. La cromatografía en gel de sílice (gradiente de 20% de hexano en diclorometano a 5% de acetona en diclorometano) proporciona ácido (-)-rotenarónico (162,2 mg) en forma de un aceite transparente.

***Síntesis de (6aS, 12aS)-deguelina (ejemplo comparativo):**

35

40

[0221] Se agrega PhSe-Cl sólido (185 mg, 0,972 mmol) a una solución enfriada (-30°C) de ácido (-)-rot-2-enónico (350 mg, 0,884 mmol) en diclorometano (10,5 mL). Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente durante 2 horas y continúa agitándose a temperatura ambiente durante una hora adicional. Después de tres horas de tiempo de reacción total, la mezcla de reacción se concentra para producir un aceite amarillo. El material bruto se disuelve en THF (10,5 mL) y se enfría a 0°C. Se agrega peróxido de hidrógeno (30% en agua, 0,177 mL). Una vez completada la adición, la mezcla de reacción continúa agitándose a 0°C durante una hora y luego se agita a temperatura ambiente durante la noche. Al día siguiente, la mezcla de reacción se diluye con éter dietílico. La capa orgánica se separó y se lavó con 5% NaHCO_3 (2x), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para producir (6aS, 12aS)-deguelina como un sólido amorfo amarillo.

45

***Síntesis de (6aS)-deguelina enol éter (ejemplo comparativo):**

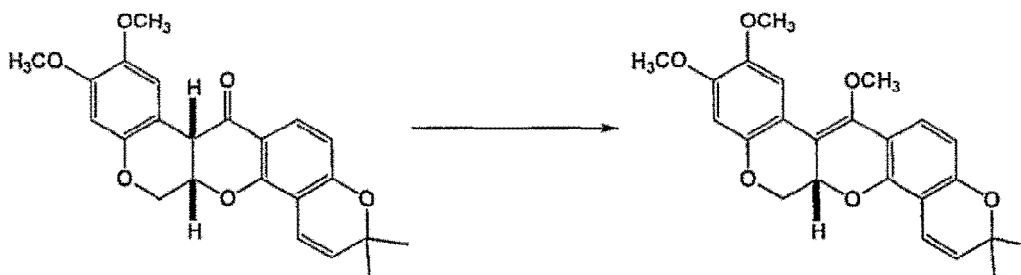
[0222]

50

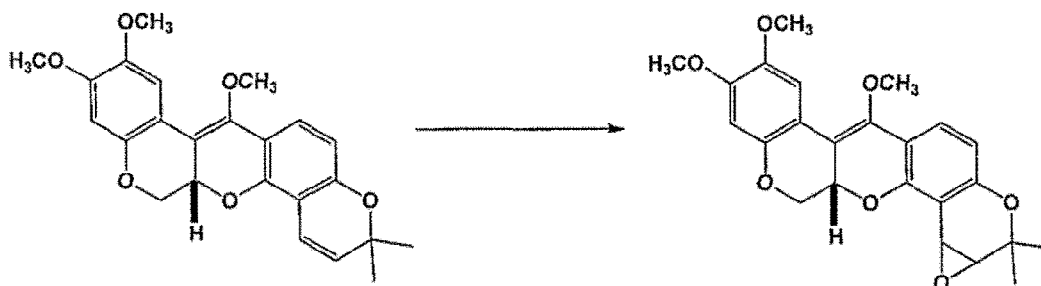
55

60

65

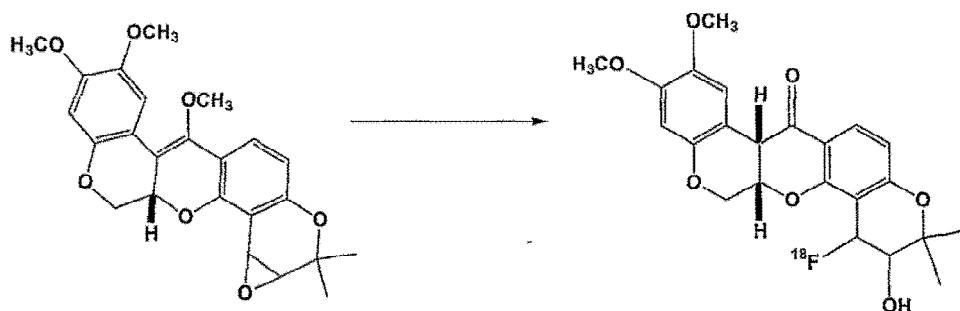


[0223] A una solución de deguelina (245 mg, 0,622 mmol) en metanol (20 mL) se agrega monohidrato de p-TsOH (118,3 mg, 0,622 mmol) y ortoformiato de trimetilo (68,14 mL, 0,622 mmol). Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 8 h y luego continúa agitándose a temperatura ambiente durante la noche. Al día siguiente, la mezcla de reacción se diluye con agua. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con NaHCO₃ sat., se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para producir (6aS)-deguelina enol éter como un sólido amorfo amarillo.



***Síntesis de (6aS)-4',5'-dihidro-4', 5'epoxideguelina enol éter (ejemplo comparativo):**

[0224] A una solución enfriada (0°C) de (6aS)-deguelina enol éter (50 mg, 0,123 mmol) en diclorometano (0,5 mL) se agrega *m*-CPBA (45 mg, 0,184 mmol). Una vez completada la adición, la mezcla de reacción continúa agitándose a temperatura ambiente. Después de 6,5 h, la reacción se diluye con agua. La capa acuosa se extrae con diclorometano. Todas las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se concentran y se purifican usando cromatografía en gel de sílice (gradiente 100 diclorometano a 30%



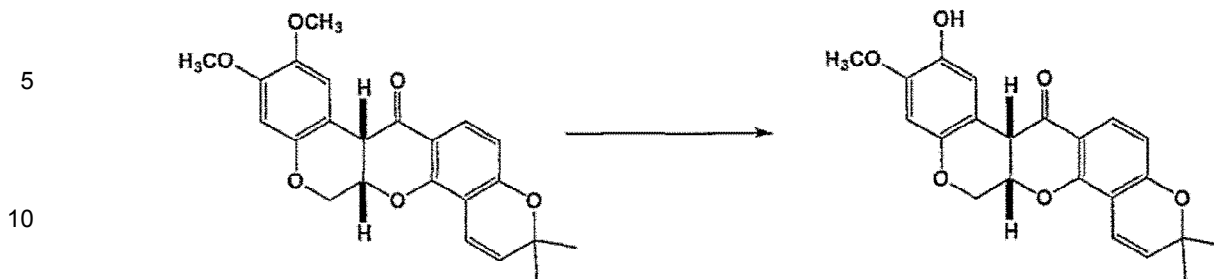
en diclorometano) para producir (6aS)-4',5'-dihidro-4', 5'epoxideguelina enol éter.

***Síntesis de (6aS, 12aS)-4',5',-dihidro-4' [¹⁸F]flouro,5'hidroxideguelina (ejemplo comparativo):**

[0225] Un vacutainer silanizado de 10 mL de pared fina con un tapón silanizado se carga con hidróxido de tetrabutilamonio (5 uL, solución al 40% p/v en agua), y una solución de ¹⁸F⁻ en agua (10 mCi, 200 uL). La mezcla resultante se evapora a sequedad bajo un flujo de nitrógeno a 100°C. El residuo se seca adicionalmente por adición y evaporación repetidas de CH₃CN (3 x 200 uL). Una alícuota adicional de CH₃CN se añade y se concentra a vacío sin calentamiento. Antes de completarse la eliminación del disolvente, se agrega THF (150 uL), el vial no se pliega y se agrega (6aS)-4',5'-dihidro-4',5'epoxydeguelina enol éter (2 mg) en una porción. El vial se vuelve a tapar y se calienta a 65°C durante 30 minutos. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se agrega lentamente una solución de ácido trifluoroacético (500 mL) y agua (300 mL). El recipiente de reacción se cierra y se deja reposar a 60°C durante 2 min. Después de enfriarse a temperatura ambiente, el vial se diluye con agua (4 mL) y se pasa a través de un cartucho de gel de sílice (Waters Light C-18 Sep-Pak precargado) para cargar la muestra. El cartucho se enjuagó con agua y se eluyó con CH₃CN (2 mL). El acetonitrilo se evapora y el residuo se purifica por HPLC para proporcionar (6aS, 12aS)-4',5',-dihidro-4' [¹⁸F]flouro, 5'hidroxideguelina libre de portador puro.

Síntesis de (6aS, 12aS)-2-0-desmetildeguelina (ejemplo comparativo):

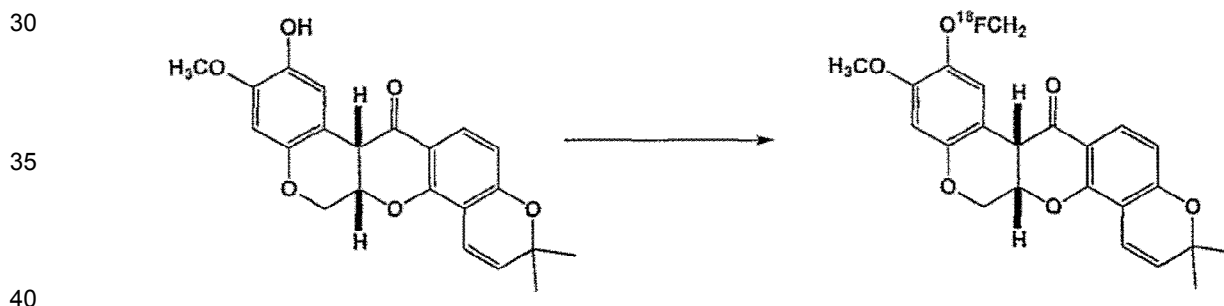
[0226]



15 **[0227]** (6aS, 12aS)-Deguelina (251 mg, 0,638 mmol) y metanolato de sodio (125 mg, 1,78 mmol) se disuelven en 4 ml de N,N-dimetilacetamida y se calientan a 80°C durante 26 h. La mezcla de reacción se diluye a 50 mL con agua y se extrae con diclorometano. La capa acuosa se acidifica luego con HCl al 5% y se extrae de nuevo con diclorometano. Todas las capas orgánicas se secan sobre Na₂SO₄, se concentran, y se purifican usando cromatografía en gel de sílice (100% de diclorometano a 30% de acetona en diclorometano) para producir (6aS, 12aS)-2-O-desmetildeguelina.

20 ***Síntesis de (6aS, 12aS)-2-[¹⁸F]fluorometoxideguelina (ejemplo comparativo):**

25 **[0228]** [¹⁸F]F se prepara irradiando [¹⁸O]agua (>94% en peso; 400 µL) en cámaras diana de plata con protones de 17 meV de un ciclotrón AVF de 103 cm. Las irradiaciones típicas son de duración de 45 min. con una corriente de haz de 10 mA produciendo aproximadamente 18 GBq [¹⁸F] fluoruro. Después de la irradiación, el agua diana se transporta a través de un tubo de silicona al aparato de síntesis. Este aparato consiste en un recipiente de borosilicato (5 mL), que



45 contiene carbonato de potasio (5 mg, 36 µmol) y K2.2.2 (18 mg, 48 µmol) en acetonitrilo (1 mL). El agua diana se evapora a presión reducida y He-flow. Se añaden tres porciones de acetonitrilo a 110°C. La cámara de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se agrega dibromometano (50 mL) en acetonitrilo (1 mL) a la mezcla seca de ¹⁸F/K2.2.2. La mezcla de reacción se calienta de nuevo a 110°C y los productos volátiles se transfieren a un GC preparativo con He como vehículo. La columna se calienta a 100°C y [¹⁸F]CH₂BrF se separa de los solventes y otros reactivos.

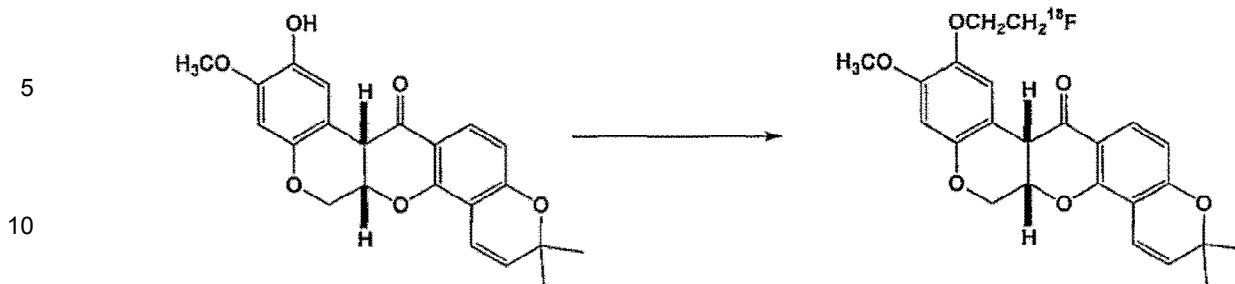
50 **[0229]** [¹⁸F]CH₂BrF recién obtenido se añade a un vial que contiene (6aS, 12aS)-2-O-desmetildeguelina (2 mg) en ACN (150 µL). El vial se vuelve a tapar y se calienta a 65°C durante 30 minutos. Después de enfriarse, el vial se diluye con agua (4 mL) y se pasa a través de un cartucho de gel de sílice (Waters Light C-18 Sep-Pak precargado) para cargar la muestra. El cartucho se enjuagó con agua y se eluyó con CH₃CN (2 mL). El acetonitrilo se evapora y el residuo se purifica por HPLC para proporcionar el vehículo puro (6aS, 12aS)-2-[¹⁸F]fluorometoxideguelina.

55 ***Síntesis de (6aS, 12aS)-2-[¹⁸F]nuoroetoxideguelina (ejemplo comparativo):**

60 **[0230]**

65

65

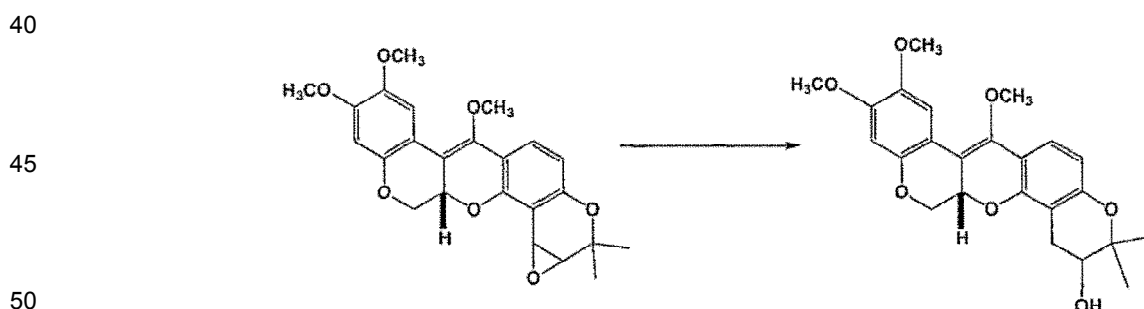


15 **[0231]** Se añaden toluenosulfonilcloruro (38,3 g, 0,201 mol) y piridina (15,9 g, 0,201 mol) a una solución de etano-1,2-diol (5 g, 0,081 mol) en diclorometano (100 mL) a 0°C. Una vez completada la adición, la reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. Por la mañana, la mezcla de reacción se diluye con agua. La capa acuosa se extrae con diclorometano, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. El material bruto se purifica usando cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo de hexanos 4:1 a acetato de etilo al 100%) para obtener etano de ditosilo con buen rendimiento.

20 Un vacutainer silanizado de pared delgada de 10 mL con un tapón silanizado se carga con hidróxido de tetrabutilamonio (8,5 uL, solución al 40% p/v en agua) y una solución de ¹⁸F⁻ en agua (10 mCi, 340 uL). La mezcla resultante se evapora a sequedad bajo un flujo de nitrógeno a 100°C. El residuo se seca adicionalmente por adición y evaporación repetidas de CH₃CN (3 x 200 uL). Una alícuota adicional de CH₃CN se añade y se concentra a vacío sin calentamiento. Antes de completarse la eliminación del disolvente, se agrega THF (150 uL), el vial no se pliega y se agrega etano de 1,2-ditoluenosulfonato (3,4 mg) en una porción. El vial se vuelve a tapar y se calienta a 85°C durante 30 minutos. Después de enfriarse a temperatura ambiente, el disolvente se elimina a presión reducida para dar el precursor de tosilato de [¹⁸F]fluoroetilo (2,0 mg, 0,010 mmol). (6aS, 12aS)-2-O-desmetildeguelina (3,8 mg, 0,010 mmol) e hidróxido de tetrabutilamonio (2,6 mg, 0,010 mmol) se agregan en DMF (0,25 mL) y la mezcla de reacción se calienta de nuevo a 60°C. Después de 15 min. la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, el vial se diluye con agua (4 mL) y se pasa a través de un cartucho de gel de sílice (Waters Light C-18 Sep-Pak precargado) para cargar la muestra. El cartucho se enjuagó con agua y se eluyó con CH₃CN (2 mL). El acetonitrilo se evapora y el residuo se purifica por HPLC para proporcionar el vehículo puro (6aS, 12aS)-2[¹⁸F]fluoroetoxideguelina.

35 ***Síntesis de (6aS)-4',5'-dihidro-5'-hidroxideguelina enol éter (ejemplo comparativo):**

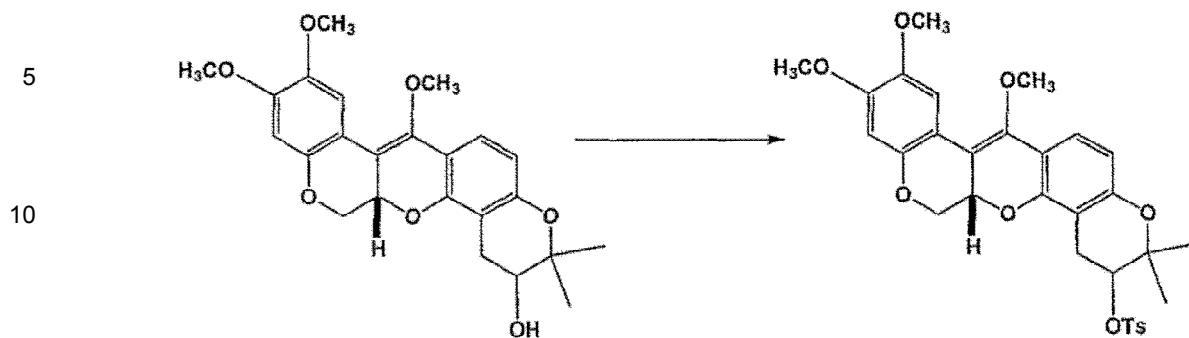
40 **[0232]**



55 **[0233]** Se disuelve (6aS)-4',5'-dihidro-4',5'-epoxideguelina enol éter (1,0 g, 2,35 mmol) en THF (20 mL) y se enfría a 0°C. Se agrega hidruro de litio y aluminio (2,35 mL de solución 1 M de THF) gota a gota a la solución de agitación. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. Por la mañana, la reacción se calma con agua. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Todas las capas orgánicas se secan sobre Na₂SO₄, se concentran y se purifican usando cromatografía en gel de sílice (100% de diclorometano a 30% de acetona en diclorometano) para producir (6aS)-4',5'-dihidro-5'-hidroxideguelina enol éter.

60

65



***Síntesis de (6aS)-4',5'-dihidro-5'-toluenosulfonildeguelina enol éter (ejemplo comparativo):**

20 **[0234]** A una solución en agitación de (6aS)-4',5'-dihidro-5'-hidroxideguelina enol éter (31 mg, 0,073 mmol) en diclorometano (1,5 mL) se agrega TsCl (15,3 mg, 0,080 mmol) y piridina (6,47 μ L, 0,080 mmol). Una vez completada la adición, la mezcla de reacción continúa agitándose a temperatura ambiente. Después de 28 h, la reacción se completa de acuerdo con LCMS y se concentra. El material bruto se purifica usando cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de 100% de diclorometano a 25% de acetona en diclorometano) para producir (6aS)-4',5'-dihidro-5'-toluenosulfonildeguelinenoléter.

25

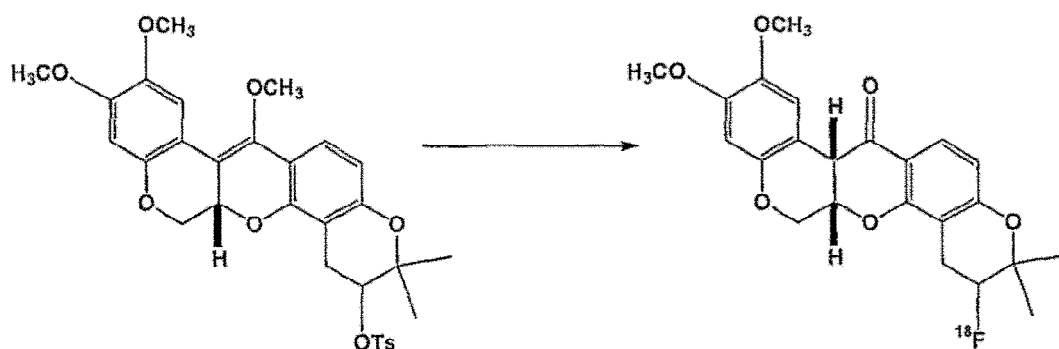
***Síntesis de (6aS, 12aS)-4',5'-dihidro-5'-[18 F]flourodeguelina (ejemplo comparativo):**

[0235]

30

35

40



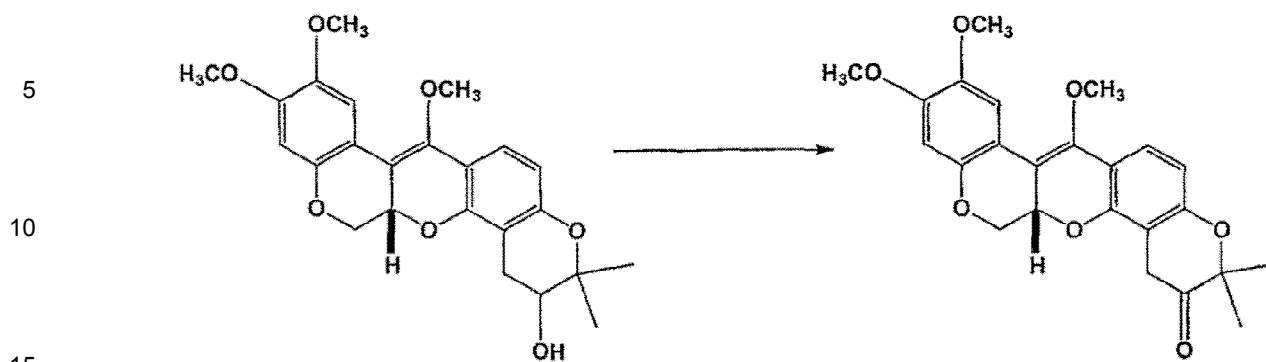
45 **[0236]** Un vacutainer silanizado de 10 mL de pared fina con un tapón silanizado se carga con hidróxido de tetrabutilamonio (5 μ L, solución al 40% p/v en agua) y una solución de 18 F $^-$ en agua (10 mCi, 200 μ L). La mezcla resultante se evaporó a sequedad bajo un flujo de nitrógeno a 100 grados C. El residuo se seca adicionalmente mediante la adición repetida y la evaporación de CH_3CN (3 x 200 μ L). Una alícuota adicional de CH_3CN se añade y se concentra a vacío sin calentamiento. Antes de completarse la eliminación del disolvente, se agrega THF (150 μ L), el vial no se pliega y se agrega (6aS)-4',5'-dihidro-5'-toluenosulfonilo-deguelina enol éter (2 mg) en una porción. El vial se vuelve a tapar y se calienta a 65 grados C durante 30 minutos. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se agrega lentamente una solución de ácido trifluoroacético (500 μ L) y agua (300 μ L). El recipiente de reacción se cierra y se deja reposar a 60°C durante 2 min. Después de enfriarse a temperatura ambiente, el vial se diluye con agua (4 mL) y se pasa a través de un cartucho de gel de sílice (Waters Light C-18 Sep-Pak precargado) para cargar la muestra. El cartucho se enjuagó con agua y se eluyó con CH_3CN (2 mL). El acetonitrilo se evapora y el residuo se purifica por HPLC para proporcionar (6aS, 12aS)-4',5'-dihidro-5'-[18 F]flourodeguelina libre de vehículo libre.

55

***Síntesis de (6aS)-4',5'-dihidro-5'-carbonildeguelina enol éter (ejemplo comparativo):**

60 **[0237]**

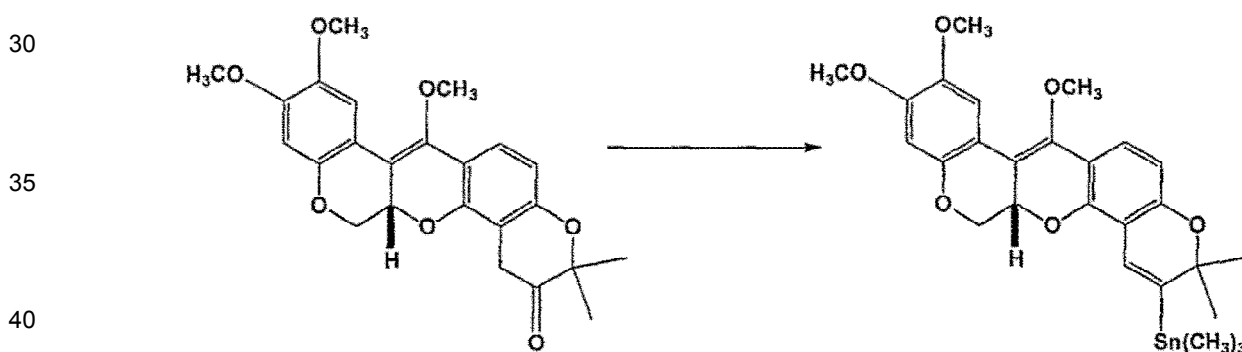
65



20 **[0238]** Se agrega (6aS)-4',5'-dihidro-5'-hidroxideguelina enol éter (1,0 g, 2,3 mmol) disuelto en diclorometano (20 mL) a una solución de PCC (0,51 g, 2,3 mmol) en diclorometano (20 mL). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se filtra a través de una almohadilla de celite y se concentra. El material bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (100% de diclorometano a 30% de acetona en diclorometano) para producir (6aS)-4',5'-dihidro-5'-carbonildeguelina enol éter.

25 ***Síntesis de (6aS)-5'-trimetilestannildeguelina enol éter (ejemplo comparativo):**

30 **[0239]**



45 **[0240]** A una solución de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilhidrazida (33,0 g, 0,10 mol) en ACN (100 mL) se le agrega (6aS)-4',5'-dihidro-5'-carbonildeguelina enol éter (42,4 g, 0,10 mol) de 5'-carbonilo deguelina enol éter y 10 mL de ácido clorhídrico concentrado. La solución se agita a temperatura ambiente y luego se enfría a 0°C durante 4 h. El derivado de trisilhidrazona se recoge como un sólido.

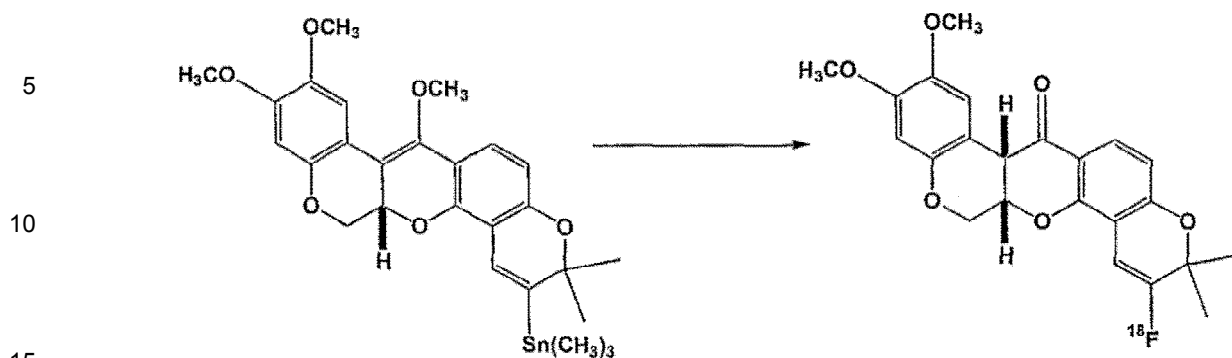
50 **[0241]** Una solución del derivado de hidrazona de trisilo (38,3 mmol, 22,67 g) en 200 mL de TMEDA-hexanos (1:1) es metalado con exactamente 2,0 equivalentes de sec-butilitio/ciclohexano (76,6 mmoles s-BuLi, - 80°C) y se dejó calentar a -10°C hasta N₂ que cesó la evolución (40 min.) Una solución de cloruro de trimetilestaño recién sublimado (50 mmoles, 9,97g, 1,3 equiv.) en 30 ml de hexano se añade todo de una vez. El tratamiento acuoso se sigue por destilación a través de un aparato de paso corto a presión reducida para dar (6aS)-5'-trimetilestannildeguelina enol éter.

55 ***Síntesis de (6aS, 12aS)-5' [¹⁸F]flourodeguelina (ejemplo comparativo):**

60 **[0242]**

65

65



20

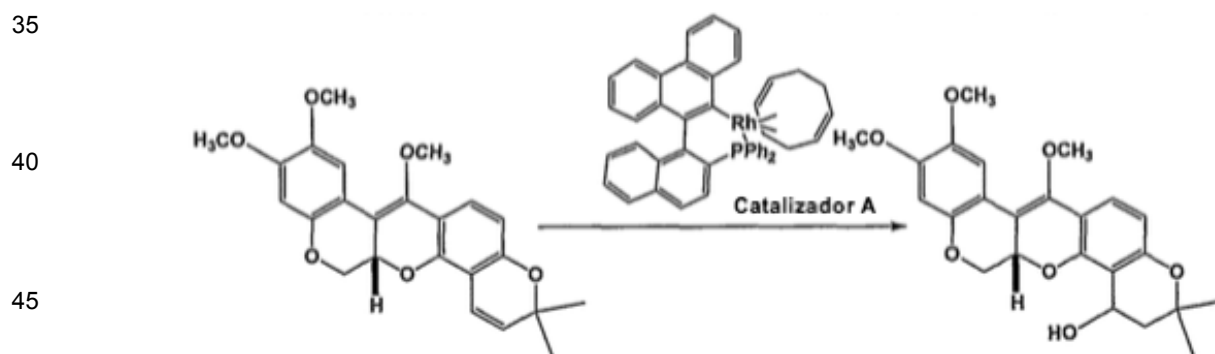
25

30

[0243] Un vacutainer silanizado de 10 mL de pared fina con un tapón silanizado se carga con hidróxido de tetrabutilamonio (5 uL, solución al 40% p/v en agua), y una solución de $^{18}\text{F}^-$ en agua (10 mCi, 200 uL). La mezcla resultante se evaporó a sequedad bajo un flujo de nitrógeno a 100 grados C. El residuo se seca adicionalmente mediante la adición repetida y la evaporación de CH_3CN (3 x 200 uL). Una alícuota adicional de CH_3CN se añade y se concentra a vacío sin calentamiento. Antes de completarse la eliminación del disolvente, se agrega THF (150 uL), el vial no se pliega y se agrega (6aS)-5'-trimetilestannildeguelina enol éter (2 mg) en una porción. El vial se vuelve a tapar y se calienta a 65 grados C durante 30 minutos. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se agrega lentamente una solución de ácido trifluoroacético (500 mL) y agua (300 mL). El recipiente de reacción se cierra y se deja reposar a 60°C durante 2 min. Después de enfriarse a temperatura ambiente, el vial se diluye con agua (4 mL) y se pasa a través de un cartucho de gel de sílice (Waters Light C-18 Sep-Pak precargado) para cargar la muestra. El cartucho se enjuagó con agua y se eluyó con CH_3CN (2 mL). El acetonitrilo se evapora y el residuo se purifica por HPLC para proporcionar flourodeguelina libre de portador (6aS, 12aS)-5 [^{18}F].

***Síntesis de (6aS)-4',5'-dihidro-4' hidroxideguelina enol éter (ejemplo comparativo):**

[0244]



50

55

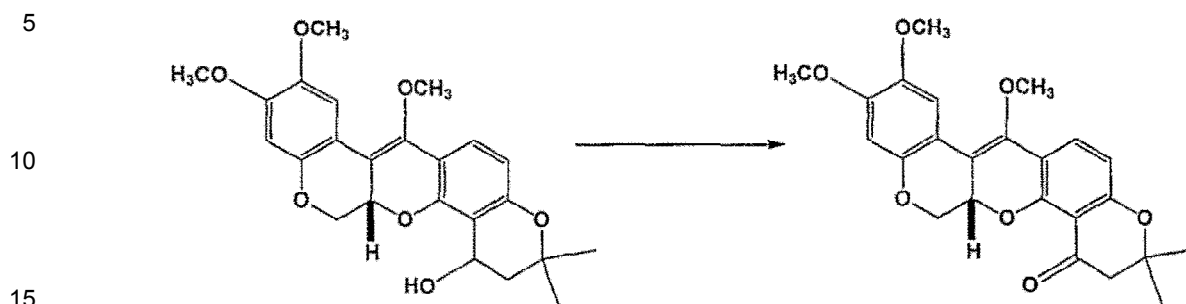
[0245] Se añaden (6aS)-deguelina enol éter (155,0 mg, 0,38 mmol) y catecolborano (0,40 mL de solución 1,0M de THF, 0,40 mmol) a una solución de catalizador A (0,003 g, 1% mol) en THF (0,5 mL). El catalizador A se prepara según los procedimientos que se encuentran en WO 95/13284. La mezcla se agita en nitrógeno durante 2 h, luego se inactiva con EtOH (0,5 mL), NaOH (2,0 M en agua, 0,5 mL) y peróxido de hidrógeno (30% en agua, 0,5 mL), con agitación durante dos horas adicionales. La mezcla de reacción se extrae con dietilo éter. La capa orgánica se lava con NaOH 1,0 M, se seca sobre Na_2SO_4 , y se purifica usando cromatografía en gel de sílice (100% de diclorometano a 30% de acetona en diclorometano para producir (6aS)-4',5'-dihidro-4' hidroxideguelina éter enol.

***Síntesis de (6aS)-4',5'-dihidro-4'-carbonildeguelina enol éter (ejemplo comparativo):**

60

65

[0246]

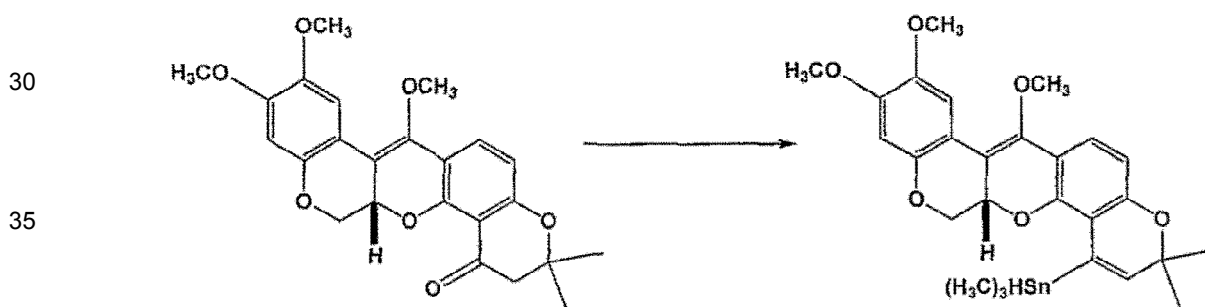


[0247] (6aS)-4',5'-dihidro-5'-hidroxideguelina enol éter (1,0 g, 2,3 mmol) disuelto en diclorometano (20 mL) se agrega a una solución de PCC (0,51 g, 2,3 mmol) en diclorometano (20 mL). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se filtra a través de una almohadilla de celite y se concentra. El material bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (100% de diclorometano a 30% de acetona en diclorometano) para producir (6aS)-4',5'-dihidro-4'-carbonyldeguelina enol éter.

20

*Síntesis de (6aS)-4'-trimetilestannildeguelina enol éter (ejemplo comparativo):

[0248]



[0249] Se agrega a una solución de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilhidrazida (33,0 g, 0,10 mol) en ACN (100 mL) (6aS)-4',5'-dihidro-4'-carbonyldeguelina enol éter (42,4 g), 0,10 mol) y 10 mL de ácido clorhídrico concentrado. La solución se agita a temperatura ambiente y luego se enfría a 0°C durante 4 h. El derivado de trisilhidrazona se recoge como un sólido.

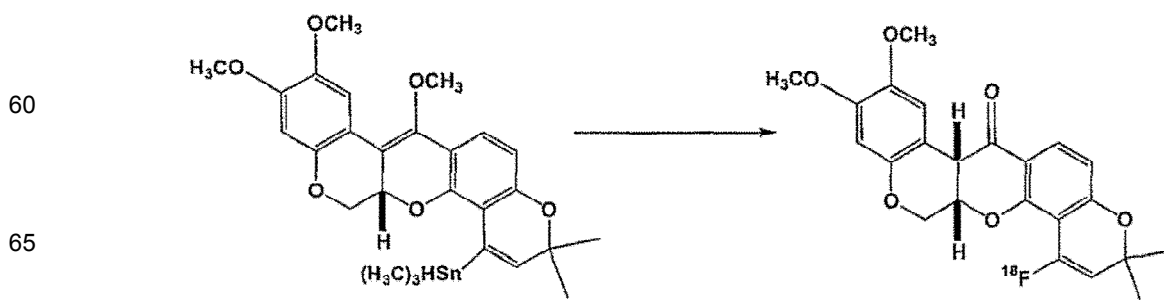
45

[0250] Una solución del derivado de trisilo hidrazona (38,3 mmol, 22,67 g) en 200 mL de TMEDA-hexanos (1:1) es metalada con exactamente 2,0 equivalentes de sec-butilitio/ciclohexano (76,6 mmoles s-BuLi, -80°C) y se dejó calentar a -10°C hasta que cesó la evolución N₂ (40 min.). Una solución de cloruro de trimetilestaño recién sublimado (50 mmoles, 9,97g, 1,3 equiv.) en 30 ml de hexano se añade todo de una vez. El tratamiento acuoso se sigue por destilación a través de un aparato de paso corto a presión reducida para dar (6aS)-4'-trimetilestannildeguelina enol éter.

50

*Síntesis de (6aS, 12aS)-4' [¹⁸F]fluorodeguelina (ejemplo comparativo):

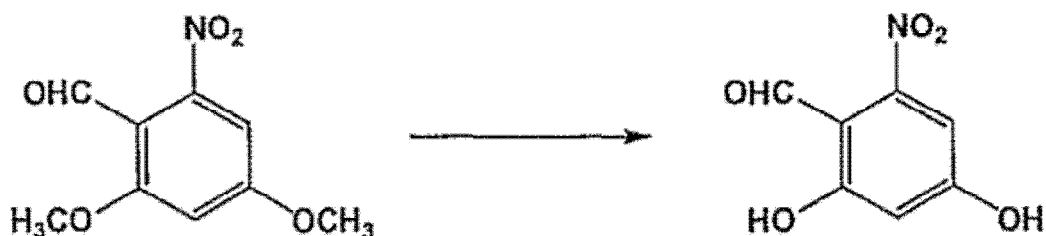
[0251]



[0252] Un vacutainer silanizado de 10 mL de pared fina con un tapón silanizado se carga con hidróxido de tetrabutilamonio (5 uL, solución al 40% p/v en agua) y una solución de $^{18}\text{F}^-$ en agua (10 mCi, 200 uL). La mezcla resultante se evaporó a sequedad bajo un flujo de nitrógeno a 100 grados C. El residuo se seca adicionalmente mediante la adición repetida y la evaporación de CH_3CN (3 x 200 uL). Una alícuota adicional de CH_3CN se añade y se concentra a vacío sin calentamiento. Antes de completarse la eliminación del disolvente, se agrega THF (150 uL), el vial no se pliega y se agrega (6aS)-5'-trimetilestannildeguelina enol éter (2 mg) en una porción. El vial se vuelve a tapar y se calienta a 65 grados C durante 30 minutos. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se agrega lentamente una solución de ácido trifluoroacético (500 mL) y agua (300 mL). El recipiente de reacción se cierra y se deja reposar a 60°C durante 2 min. Después de enfriarse a temperatura ambiente, el vial se diluye con agua (4 mL) y se pasa a través de un cartucho de gel de sílice (Waters Light C-18 Sep-Pak precargado) para cargar la muestra. El cartucho se enjuagó con agua y se eluyó con CH_3CN (2 mL). El acetonitrilo se evapora y el residuo se purifica por HPLC para proporcionar flourodeguelina libre de portador (6aS, 12aS)-4-[^{18}F].

*Síntesis de 2,4-dihidroxi-6-nitro-benzaldehído (ejemplo comparativo):

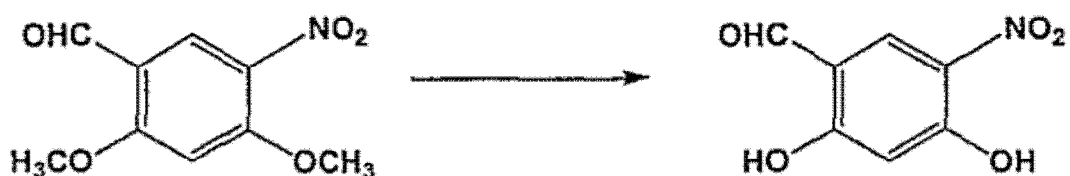
[0253]



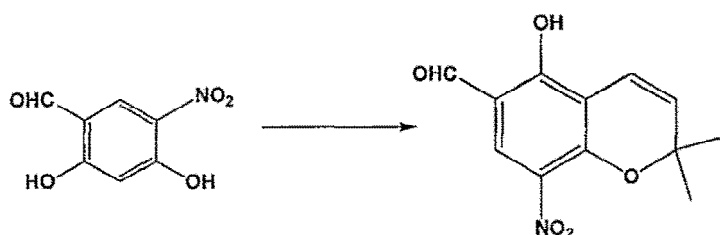
[0254] Se disuelven 2,4-dimetoxi-6-nitro-benzaldehído (135 mg, 0,638 mmol) y metano-tiolato sódico (125 mg, 1,78 mmol) en 4 ml de N,N-dimetilacetamida y se calientan a 80°C durante 26 h. La mezcla de reacción se diluye a 50 ml con agua y se extrae con diclorometano. La capa acuosa se acidifica con HCl al 5% y se extrae de nuevo con diclorometano. Todas las capas orgánicas se secan sobre Na_2SO_4 , se concentran, y se purifican usando cromatografía de gel de sílice (100% de diclorometano a 30% de acetona en diclorometano) para producir 2,4-dihidroxi-6-nitro-benzaldehído.

Síntesis de 2,4-dihidroxi-5-nitro-benzaldehído (ejemplo comparativo):

[0255]



[0256] Se disuelven 2,4-dimetoxi-5-nitro-benzaldehído (135 mg, 0,638 mmol) y metano-tiolato sódico (125 mg, 1,78 mmol) en 4 ml de N,N-dimetilacetamida y se calientan a 80°C durante 26 h. La mezcla de reacción se diluye a 50 mL con agua y se extrae con diclorometano. La capa acuosa se acidifica a continuación con HCl al 5% y se extrae de nuevo con diclorometano. Todas las capas orgánicas se secan sobre Na_2SO_4 , se concentran, y se purifican usando cromatografía de gel de sílice (100% de diclorometano a 30% de acetona en diclorometano) para producir 2,4-dihidroxi-5-nitro-benzaldehído.

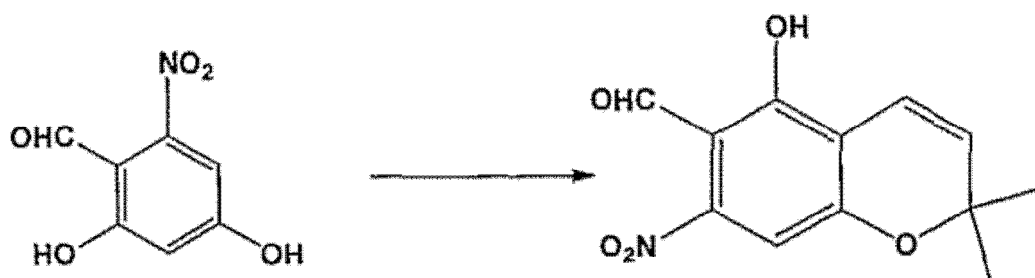


***Síntesis de 5-hidroxi-2,2-dimetilo-8-nitro-2H-cromeno-6-carbaldehído (ejemplo comparativo):**

[0257] Una solución de 2,4-dihidroxi-5-nitro-benzaldehído (10,61 g, 58 mmol) en ME²CO (6 mL) se añade durante un período de 5,5 h a una solución en agitación de 3-metilo-but-2-enal (4,00 g, 29 mmol) en piridina (2,29 g, 2,34 mL, 29 mmol) a 120°C. Después de la finalización de la adición, el calentamiento continúa durante 18 horas adicionales. El ME²CO se evapora y la piridina se elimina por destilación azeotrópica con tolueno para dar un producto crudo. El producto bruto se purifica utilizando cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 1% en hexanos para proporcionar 5-hidroxi-2,2-dimetilo-8-nitro-2H-cromeno-6-carbaldehído.

***Síntesis de 5-hidroxi-2,2-dimetilo-7-nitro-2H-cromeno-6-carbaldehído (ejemplo comparativo):**

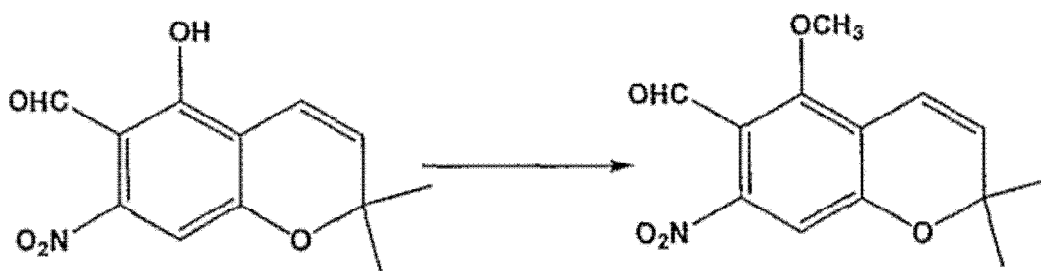
[0258]



[0259] Una solución de 2,4-dihidroxi-6-nitro-benzaldehído (10,61 g, 58 mmol) en ME²CO (6 mL) se añade durante un período de 5,5 h a una solución en agitación de 3-metilo-but-2-enal (4,00 g, 29 mmol) en piridina (2,29 g, 2,34 mL, 29 mmol) a 120°C. Después de la finalización de la adición, el calentamiento continúa durante 18 horas adicionales. El ME²CO se evapora y la piridina se elimina por destilación azeotrópica con tolueno para dar un producto crudo. El producto bruto se purifica usando cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo al 1% en hexanos para proporcionar 5-hidroxi-2,2-dimetilo-7-nitro-2H-cromeno-6-carbaldehído.

***Síntesis de 5-metoxi-2,2-dimetilo-7-nitro-2H-cromeno-6-carbaldehído (ejemplo comparativo):**

[0260]



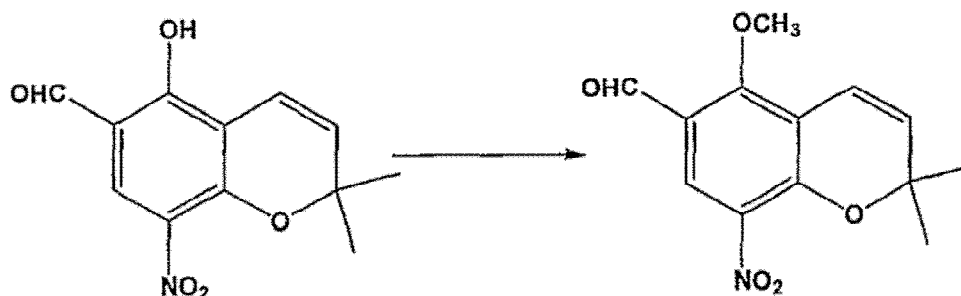
[0261] Una mezcla de 5-hidroxi-2,2-dimetilo-7-nitro-2H-cromeno-6-carbaldehído (2,34 g, 10 mmol), K₂CO₃ (4,12 g, 29,8 mmol) y MeI (2,13 g, 0,94 mL, 15 mmol) en ME₂CO (40 mL) se calienta a reflujo durante 4 h y se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentra, se trata con agua (15 mL) y se extrae con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre Na₂SO₄, y el disolvente se elimina a *vacío* para proporcionar un aceite, que se cromatografía con Me₂CO al 3% en hexano para dar 5-metoxi-2,2-dimetilo-7-nitro-2H-cromeno-6-carbaldehído.

***Síntesis de 5-metoxi-2,2-dimetilo-8-nitro-2H-cromeno-6-carbaldehído (ejemplo comparativo):**

[0262]

5

10



15

20

[0263] Una mezcla de 5-hidroxi-2,2-dimetilo-8-nitro-2H-cromeno-6-carbaldehído (2,34 g, 10 mmol), K₂CO₃ (4,12 g, 29,8 mmol) y MeI (2,13 g, 0,94 mL, 15 mmol en ME₂CO (40 mL) se calienta a reflujo durante 4 h y se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentra, se trata con agua (15 mL) y se extrae con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre Na₂SO₄, y el disolvente se elimina *a vacío* para proporcionar un aceite, que se cromatografía con Me₂CO al 3% en hexano para dar 5-metoxi-2,2-dimetilo-8-nitro-2H-cromeno-6-carbaldehído.

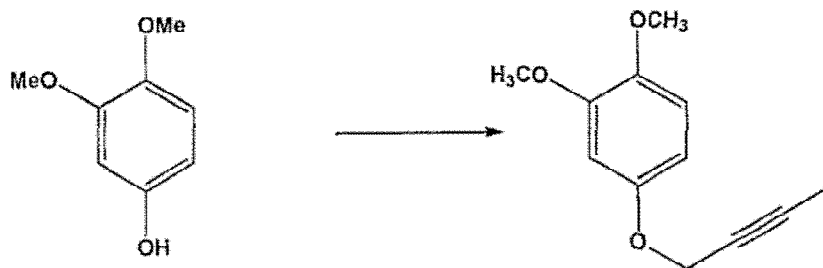
***Síntesis de 4-but-2-iniloxi-1,2-dimetoxibenceno (ejemplo comparativo):**

25

[0264]

30

35



40

[0265] A 3,4-dimetoxifenol (15,4 g, 0,1 mol) en DMF (100 mL) se le añade bromuro de propargilo (14,15 g, 0,12 mol) y carbonato de potasio (11,88 g, 0,12 mol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 h, NH₄Cl sat. y éter dietílico se añaden. Las capas orgánicas se lavan con agua, salmuera y se secan sobre Na₂SO₄. El material bruto se filtra a través de una almohadilla de sílice (1:1 de hexanos:diclorometano) para proporcionar 4-but-2-iniloxi-1,2-dimetoxibenceno como un aceite amarillo.

45

***Síntesis de 4-(3,4-dimetoxi-feniloxi)-1-(5-metoxi-2,2-dimetilo-8-nitro-2H-cromen-6-il)-but-2-in-1-ona (ejemplo comparativo):**

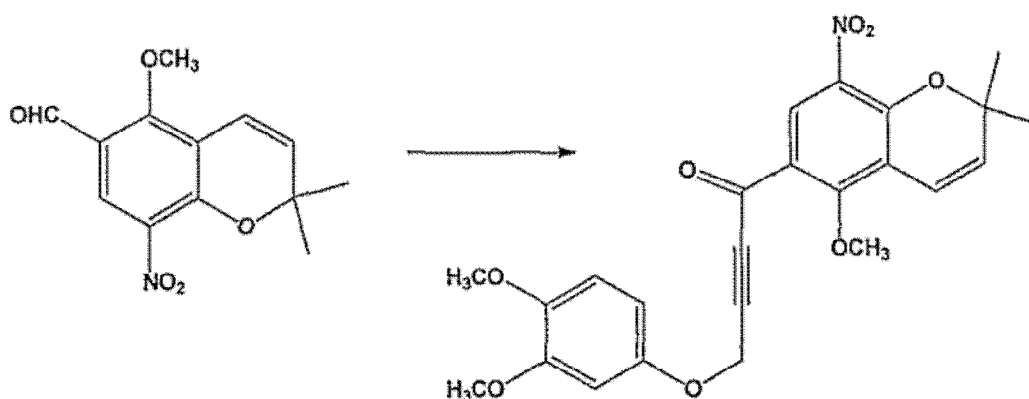
[0266]

50

55

60

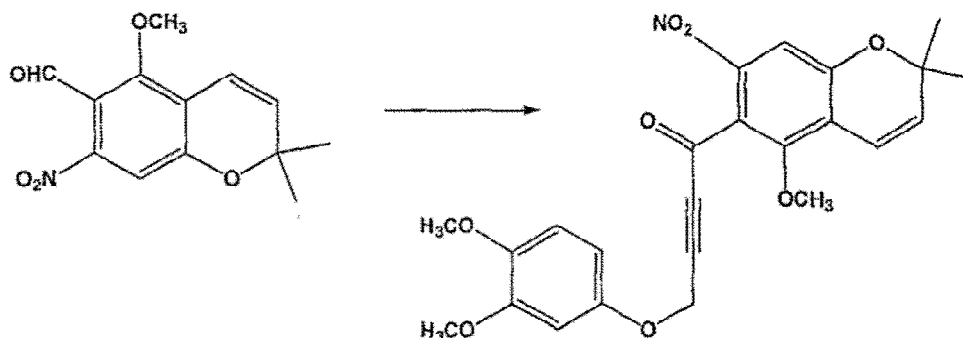
65



[0267] A una solución de 4-but-2-iniloxi-1,2-dimetoxibenceno (1,66 g, 8,66 mmol) en THF (75 mL) se agrega n-butilo litio (5,54 ml de solución 1,6 M en THF, 8,86 mmol) a -78°C . Después de 30 minutos, se agrega 5-metoxi-2,2-dimetilo-8-nitro-2H-cromeno-6-carbaldehído (2,17 g, 8,25 mmol) en THF (50 mL). La reacción se agita durante 1 hora y luego se inactiva con solución NH_4Cl sat. y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan sobre Na_2SO_4 . El material en bruto resultante se disolvió en diclorometano (20 mL) y se añade MnO_2 (5,3 g, 61 mmol). Después de agitarse la reacción durante la noche a temperatura ambiente, se agrega éter y la suspensión se filtra a través de una almohadilla de celite y gel de sílice para proporcionar 4-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-1-(5-metoxi-2,2-dimetilo-8-nitro-2H-cromen-6-il)-but-2-in-1-ona.

*Síntesis de 4-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-1-(5-metoxi-2,2-dimetilo-7-nitro-2H-cromen-6-il)-but-2-in-1-ona (ejemplo comparativo):

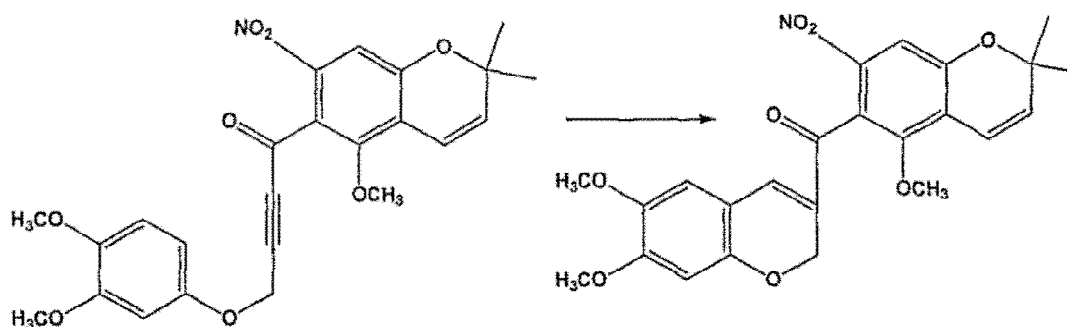
[0268]



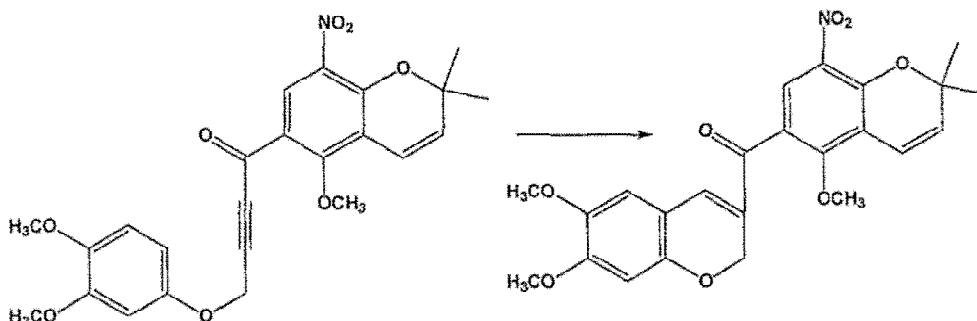
[0269] A una solución de 4-but-2-iniloxi-1,2-dimetoxibenceno (1,66 g, 8,66 mmol) en THF (75 mL) se agrega n-butilo litio (5,54 ml de solución 1,6 M en THF, 8,86 mmol) a -78°C . Después de 30 minutos, se agrega 5-metoxi-2,2-dimetilo-7-nitro-2H-cromeno-6-carbaldehído (2,17 g, 8,25 mmol) en THF (50 mL). La reacción se agita durante 1 hora y luego se inactiva con solución NH_4Cl sat. y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan sobre Na_2SO_4 . El material en bruto resultante se disolvió en diclorometano (20 mL) y se añade MnO_2 (5,3 g, 61 mmol). Después de agitarse la reacción durante la noche a temperatura ambiente, se agrega éter y la suspensión se filtra a través de una almohadilla de celite y gel de sílice para proporcionar 4-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-1-(5-metoxi-2,2-dimetilo-7-nitro-2H-cromen-6-il)-but-2-in-1-ona.

*Síntesis de (6,7-dimetoxi-2H-croman-3-il)-(5-metoxi-2,2-dimetilo-7-nitro-2H-cromen-6-il)-metanona (ejemplo comparativo):

[0270]



[0271] En un matraz de fondo redondo de 10 mL secado a llama se agrega 4-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-1-(5-metoxi-2,2-dimetilo-7-nitro-2H-cromen-6-il)-but-2-in-1-ona (61,6 mg, 0,135 mmol) y PtCl_2 (1,8 mg, 5% mol). El matraz se evacúa y se lava con argón tres veces, seguido de la adición de tolueno (1,8 mL, 0,1 m). La reacción se agita a 55°C durante 10 h y luego se concentra. El material bruto se purifica usando cromatografía en gel de sílice (7:3 de acetato de hexanos:etilo) para



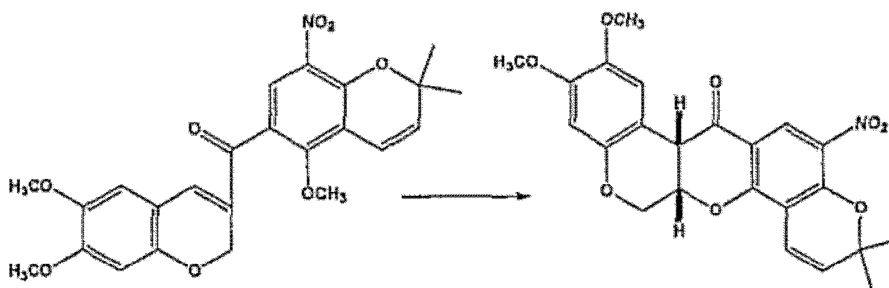
proporcionar (6,7-dimetoxi-2H-croman-3-ilo)-(5-metoxi-2,2-dimetilo-7-nitro-2H-cromen-6-il)-metanona.

***Síntesis de (6,7-dimetoxi-2H-croman-3-ilo)-(5-metoxi-2,2-dimetilo-8-nitro-2H-cromen-6-ilo)-metanona (ejemplo comparativo):**

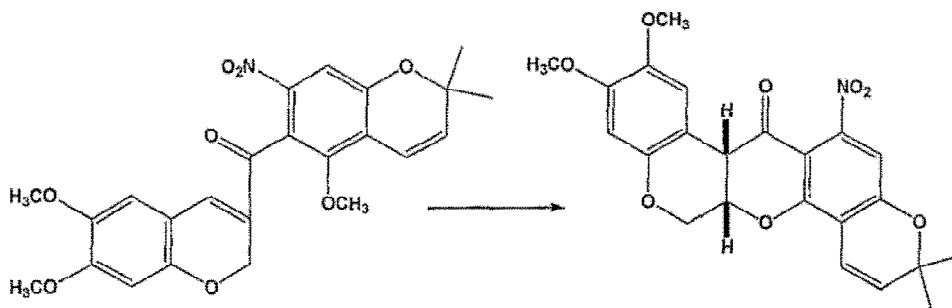
[0272] En un matraz de fondo redondo de 10 mL secado a llama se agrega 4-(3,4-dimetoxi-fenoxy)-1-(5-metoxi-2,2-dimetilo-8-nitro-2H-cromen-6-ilo)-but-2-1-ona yn (61,6 mg, 0,135 mmol) y $PtCl_2$ (1,8 mg, 5% mol). El matraz se evacúa y se lava con argón tres veces, seguido de la adición de tolueno (1,8 mL, 0,1 m). La reacción se agita a 55°C durante 10 h y luego se concentra. El material bruto se purifica usando cromatografía sobre gel de sílice (7:3 de acetato de hexanos:etilo) para proporcionar (6,7-dimetoxi-2H-croman-3-ilo)-(5-metoxi-2,2-dimetilo-8-nitro)-2H-cromen-6-ilo)-metanona.

***Síntesis de (+/-)-10-nitrodeguelina (ejemplo comparativo):**

[0273] Se agrega a un matraz de fondo redondo de 10 mL secado a llama (6,7-dimetoxi-2H-croman-3-ilo)-(5-metoxi-2,2-dimetilo-8-nitro-2H-cromen-6-ilo)-metanona (50,2 mg, 0,111 mmol) y diclorometano (2,0 mL). La solución se enfría a -78°C y se agrega tricloruro de boro (0,133 mL, solución 1 M en diclorometano, 0,133 mmol). Después de agitarse durante 1 h, la reacción se inactivó con NH_4Cl sat., extraído con



acetato de etilo, secado sobre Na_2SO_4 y concentrado. El material bruto se disuelve en EtOH, se satura con acetato de potasio y se calienta a reflujo durante 1 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añaden acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Se lavan capas orgánicas combinadas



con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran. El material bruto se filtra a través de una almohadilla de

silice (3:1 de hexanos, acetato de etilo) para producir (+/-)-10-nitrodeguelina.

***Síntesis de (+/-)-11-nitrodeguelina (ejemplo comparativo):**

5 **[0274]** Para un secado a llama redondo de 10 mL se añade matraz de fondo (6,7-dimetoxi-2H-croman-3-ilo)-(5-metoxi-2,2-dimetilo-7-nitro-2H-cromen-6-ilo)-metanona (50,2 mg, 0,111 mmol) y diclorometano (2,0 mL). La solución se enfría a -78°C y se agrega tricloruro de boro (0,133 mL, solución 1 M en diclorometano, 0,133 mmol). Después de agitarse durante 1 h, la reacción se inactivó con NH₄Cl sat., se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El material bruto se disuelve en EtOH, se satura con acetato de potasio y se calienta a reflujo durante 1 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añaden acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El material bruto se filtra a través de una almohadilla de sílice (3:1 de hexanos, acetato de etilo) para producir (+/-)-11-nitrodeguelina.

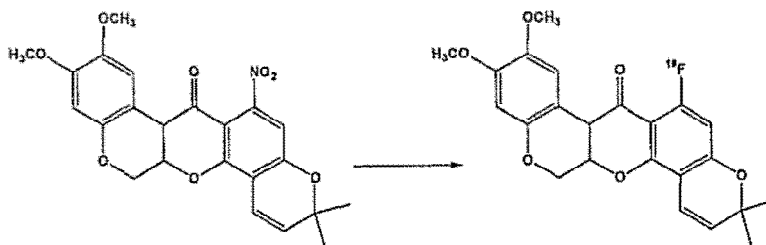
15 ***Síntesis de (+/-)-11-[¹⁸F]fluorodeguelina (ejemplo comparativo):**

20 **[0275]** Una pared delgada de 10 mL, vacutainer silanizado con un tapón silanizado se carga con hidróxido de tetrabutilamonio (5 uL, solución al 40% p/v en agua), y una solución de ¹⁸F⁻ en agua (10 mCi, 200 uL). La mezcla resultante se evapora a

20

25

30



35

40

sequedad bajo un flujo de nitrógeno a 100°C. El residuo se seca adicionalmente por adición y evaporación repetidas de CH₃CN (3 x 200 uL). Una alícuota adicional de CH₃CN se añade y se concentra a vacío sin calentamiento. Antes de completarse la eliminación del disolvente, se agrega THF (150 uL), el vial no se pliega y se agrega (+/-)-11-nitrodeguelina (2 mg) en una porción. El vial se vuelve a tapar y se calienta a 65°C durante 30 minutos. Después de enfriarse a temperatura ambiente, el vial se diluye con agua (4 mL) y se pasa a través de un cartucho de gel de sílice (Waters Light C-18 Sep-Pak precargado) para cargar la muestra. El cartucho se enjuaga con agua y se eluye con CH₃CN (2 mL). El acetonitrilo se evapora y el residuo se purifica por HPLC para proporcionar (+/-)-11-[¹⁸F]fluorodeguelina pura sin portador.

40

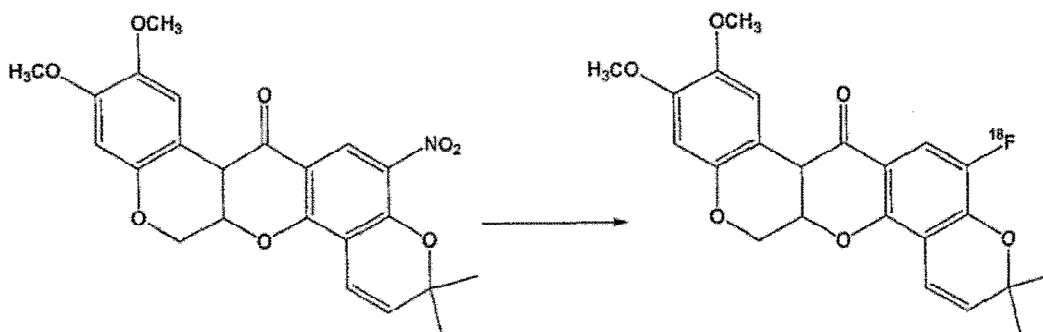
***Síntesis de (+/-)-10-[¹⁸F]fluorodeguelina (ejemplo comparativo):**

[0276]

45

50

55



60

65

[0277] Un vacutainer silanizado de pared delgada de 10 mL, con un tapón silanizado se carga con hidróxido de tetrabutilamonio (5 uL, 40% p/v de solución en agua), y una solución de ¹⁸F⁻ en agua (10 mCi, 200 uL). La mezcla resultante se evapora a sequedad bajo un flujo de nitrógeno a 100°C. El residuo se seca adicionalmente por adición y evaporación repetidas de CH₃CN (3 x 200 uL). Una alícuota adicional de CH₃CN se añade y se concentra a vacío sin calentamiento. Antes de completarse la eliminación del disolvente, se agrega THF (150 uL), el vial no se pliega y se agrega (+/-)-10-nitrodeguelina (2 mg) en una porción. El vial se vuelve a tapar y se calienta a 65°C durante 30 minutos. Después de enfriarse a temperatura ambiente, el vial se diluye con agua (4 mL) y se pasa a través de un

cartucho de gel de sílice (Waters Light C-18 Sep-Pak precargado) para cargar la muestra. El cartucho se enjuaga con agua y se eluye con CH₃CN (2 mL). El acetonitrilo se evapora y el residuo se purifica por HPLC para proporcionar (+/-)-10-[¹⁸F]fluorodeguelina libre de portador.

5 Ejemplo 2 - Análogos de tebufeniprad

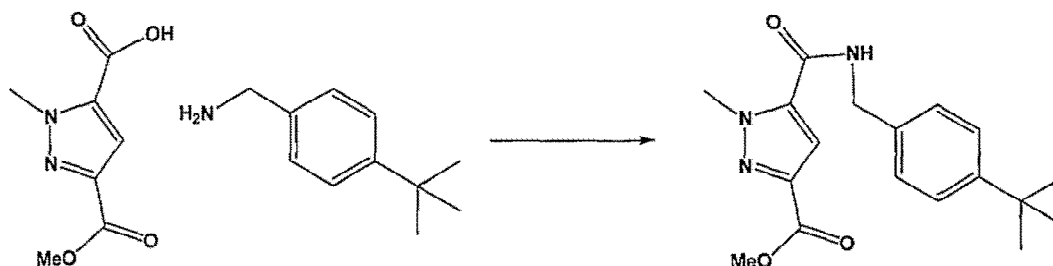
Síntesis de 5-N-(4-*terc*-butilbencilo)carboxamido-3-(metoxicarbonilo)-1-metilpirazol:

[0278]

10

15

20



25

30

[0279] Una mezcla de ácido 3-(metoxicarbonilo)-1-metilo-5-carboxílico (20 mmol) y cloruro de tionilo (30 mmol) se calienta a reflujo durante 30 minutos. El exceso de cloruro de tionilo se elimina al vacío, y el residuo se seca mediante azeótropo con benceno seco. El cloruro de acilo en bruto resultante se disuelve en THF (10 mL) y se agita mientras se enfría a 0 grados C mientras que se agrega gota a gota una solución de 4-*terc*-butilbencilamina (22 mmol) y diisopropiletilamina (25 mmol) en THF (5 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y se calienta a reflujo brevemente para completar la reacción. La mezcla se enfría y se vierte en agua helada (100 mL) y se extrae con éter (3 x 100 mL). Los orgánicos combinados se secan (NaCl sat. ac., Na₂SO₄), se filtran y se concentran. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, gradiente de elución con 0-20% de acetato de etilo/hexanos) proporciona 5-N-(4-*terc*-butilbencilo)carboxamido-3-(metoxicarbonilo)-1-metilpirazol.

35

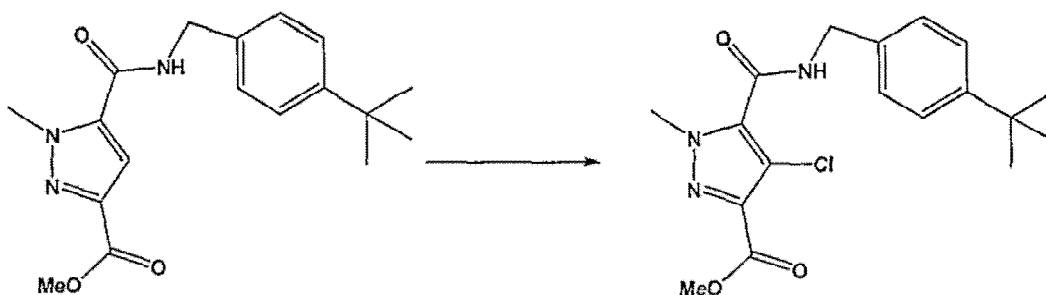
Síntesis de 5-N-(4-*terc*-butilo) bencilcarboxamido-4-cloro-1-metilo-3-pirazolilcarboxilato de metilo:

[0280]

40

45

50



55

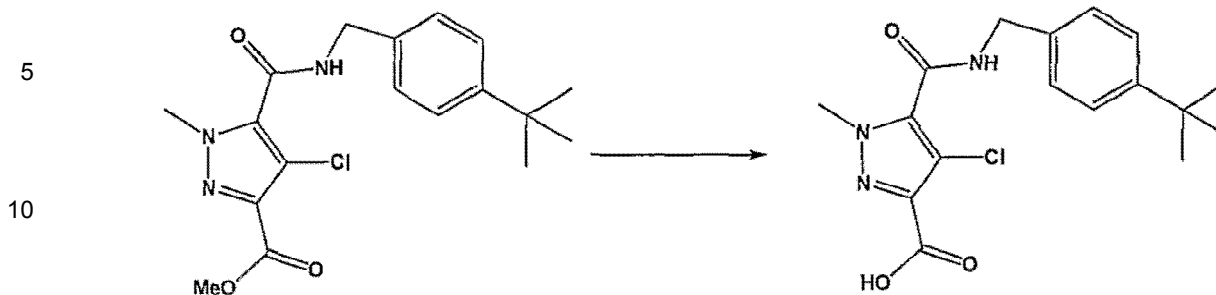
[0281] Una solución de 5-N-(4-*terc*-butilbencilo)carboxinadio-3-(metoxicarbonilo)-1-metilpirazol (0,1 mol) y cloruro de tionilo (0,13 mol) en 1,2-dicloroetano (15 mL)) se calienta a reflujo durante dos horas. La mezcla de reacción se enfría y se concentra al vacío. El residuo se reparte entre diclorometano (100 mL) y solución acuosa saturada NaHCO₃ (100 mL), asegurando que el pH de la fase acuosa es >7. La capa acuosa se separa y se extrae con diclorometano (2 x 100 mL), y los orgánicos combinados se secan (NaCl ac. saturado., Na₂SO₄), se filtran y se concentran. La recristalización del residuo (EtOH-agua) proporciona 5-N-(4-*terc*-butilo)bencilcarboxamido-4-cloro-1-metilo-3-pirazolilcarboxilato de metilo puro.

60

Síntesis de ácido 5-N-(4-*terc*-butilo)bencilcarboxamido-4-cloro-1-metilo-3-pirazolilcarboxílico:

[0282]

65



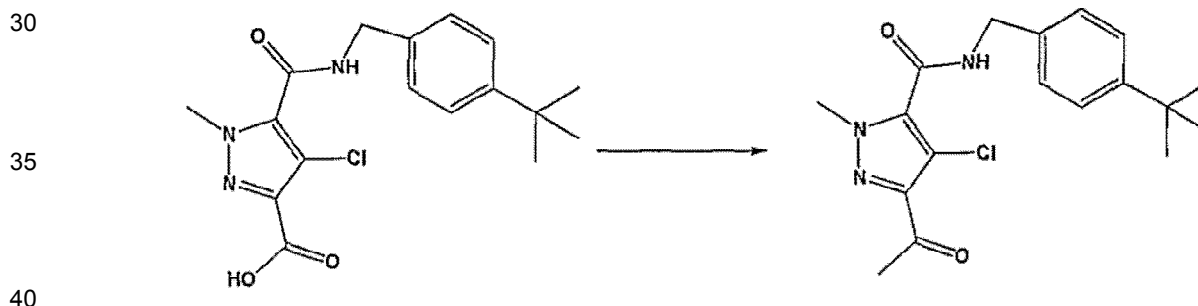
15

20

[0283] Una solución de 5-N-(4-*tert*-butilo)benzilcarboxamido-4-cloro-1-metilo-3-pirazolilcarboxilato de metilo (50 mmol) en dioxano (33 mL) y agua (75 mL) se trata con una solución de H₂SO₄ (conc., 1 mL) en agua (1,5 mL). La mezcla resultante se calienta a reflujo hasta el agotamiento del material de partida. La mezcla resultante se concentra a vacío hasta el punto de saturación (eliminación del dioxano) y se enfría a 0°C durante la noche. El precipitado resultante se recoge por filtración y se seca. El filtrado se extrajo con diclorometano (3 x 100 mL) y los orgánicos combinados se secan (NaCl ac. saturado, Na₂SO₄), se filtran y se concentran. La recristalización del residuo (acetato de etilo-metanol) proporciona ácido 5-N-(4-*tert*-butilo)benzilcarboxamido-4-cloro-1-metilo-3-pirazolilcarboxílico puro.

25 **Síntesis de 1-(5-N-(4-*tert*-butilo)benzilcarboxamido-4-cloro-1-metilo-3-pirazolilo)-1-etanona:**

[0284]



45

[0285] Una solución de ácido 5-N-(4-*tert*-butilo)benzilcarboxamido-4-cloro-1-metilo-3-pirazolilcarboxílico (20 mmol) en cloruro de tionilo (30 mmol) se calienta a reflujo durante 15 minutos. La mezcla se enfría y se concentra al vacío. Se agrega benceno (10 mL) y se elimina primero a presión atmosférica, luego a vacío. El cloruro de ácido resultante se usa directamente en el siguiente paso.

50

55

60

[0286] Se carga un matraz con bromuro cuproso anhidro sólido (25 mmol), y se purga con argón. Se agrega tetrahidrofurano (125 mL). La suspensión resultante se enfría a -78°C mientras que se agrega gota a gota una solución de bromuro de metilmagnesio (17,8 mL, 2,9M en dietilo éter). La mezcla se agita mientras que se enfría a -78°C durante 20 minutos. El cloruro de ácido preparado anteriormente se disuelve en THF (10 mL) y se enfría a -78°C. El cloruro de ácido se agrega lentamente al cuprato mediante una cánula, permitiendo que la solución de adición corra por el lateral del matraz de reacción para volver a enfriarse. El matraz de cloruro de ácido se enjuaga con THF (5 mL), que se enfría de nuevo y se añade mediante una cánula. El baño se retira y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añade metanol (4 mL) para extinguir la reacción, y la mezcla se vierte en solución acuosa saturada de NH₄Cl (200 mL). La mezcla se agita durante una hora para disolver las sales de cobre y la capa orgánica se separa. La fase acuosa se lavó con diclorometano (2 x 200 mL) y los orgánicos combinados se secaron (NaCl sat. ac., Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, gradiente de elución, 10-30% de acetato de etilo-hexanos) para proporcionar 1-(5-N-(4-*tert*-butilo)benzilcarboxamido-4-cloro-1-metilo-3-pirazolilo)-1-etanona pura.

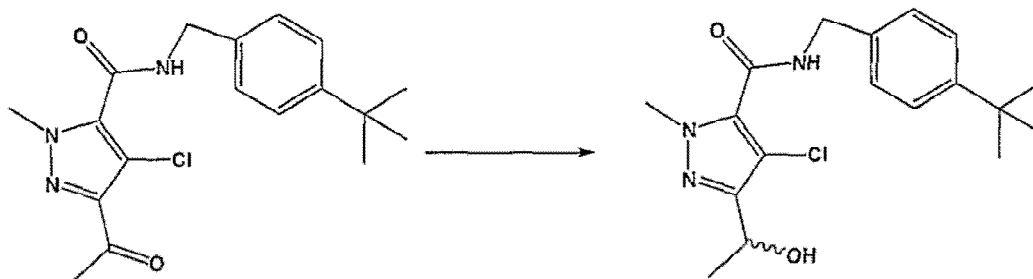
Síntesis de 5-N-(4-*tert*-butilo)benzilcarboxamido-4-cloro-3-(1-hidroxietilo)-1-metilpirazolina:

[0287]

65

5

10



15

20

[0288] Se añade borohidruro sódico (20 mmol) como un sólido en una porción a una solución agitada de 1-(5-N-(4-*tert*-butilo)benzilcarboxamido-4-cloro-1-metilo-3-pirazolo)-1-etanona (10 mmoles) en etanol (15 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agita hasta el agotamiento de la cetona de partida. Se agrega más borohidruro sódico si es necesario. Se agrega agua (2 mL), la mezcla se concentra y la mezcla se reparte entre agua (100 mL) y diclorometano (2 x 100 mL). Los orgánicos combinados se secan (NaCl sat. ac., Na₂SO₄), se filtran y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, gradiente de elución al 10-30% de acetato de etilo-hexanos) para proporcionar 5-N-(4-*tert*-butilo)benzilcarboxamido-4-cloro-3-(1-hidroxiethyl) puro.)-1-metilpirazolina.

Síntesis de 5-N-(4-*tert*-butilo)benzilcarboxamido-4-cloro-1-metilo-3-(1-p-toluenosulfonatoetilo) pirazolina:

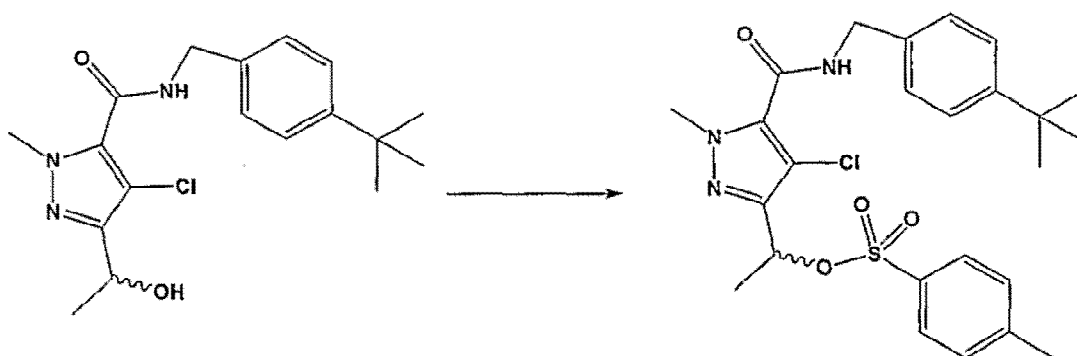
25

[0289]

30

35

40



45

50

[0290] Una solución de 5-N-(4-*tert*-butilo)benzilcarboxamido-4-cloro-3-(1-hidroxiethyl)-1-metilpirazolina (5 mmol) y cloruro de p-toluenosulfonilo (5,5 mmol) en piridina (12 mL) se agita a temperatura ambiente durante cuatro horas. La solución se concentra y se reparte entre agua (100 mL) y diclorometano (2 x 100 mL). Los orgánicos combinados se secan (NaCl sat. ac., Na₂SO₄), se filtran y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, gradiente de elución 2-20% de acetato de etilo-hexanos) para proporcionar 5-N-(4-*tert*-butilo)benzilcarboxamido-4-cloro-1-metilo-3-(1-p-toluenosulfonatoetilo)pirazolina pura.

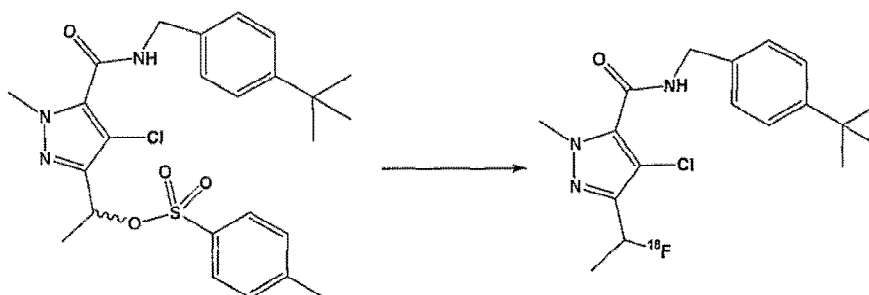
55

Síntesis de 5-N-(4-*tert*-butilo)benzilcarboxamido-4-cloro-1-metilo-3-(1-[¹⁸F]fluoroetilo)pirazolina (a través de tosilato):

[0291]

60

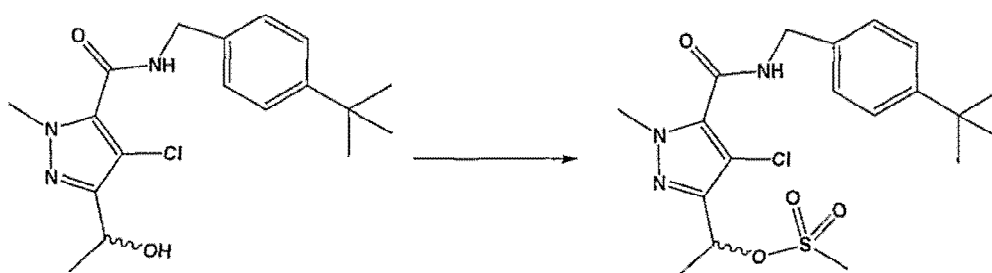
65



[0292] Un vacutainer silanizado de 10 mL de pared fina con un tapón silanizado se carga con hidróxido de tetrabutilamonio (5 uL, solución al 40% p/v en agua) y una solución de $^{18}\text{F}^-$ en agua (10 mCi, 200 uL). La mezcla resultante se evapora a sequedad bajo un flujo de nitrógeno a 100°C. El residuo se seca adicionalmente por adición y evaporación repetidas de CH_3CN (3 x 200 uL). Una alícuota adicional de CH_3CN se añade y se concentra a vacío sin calentamiento. Antes de completarse la eliminación del disolvente, se agrega THF (150 uL), el vial no se disgrega y 5-N-(4-*terc*-butilo)encilcarboxamido-4-cloro-1-metilo-3-(1-p-toluenosulfonatoetilo)pirazolina pura (2 mg) se agrega en una porción como un sólido. El vial se vuelve a tapar y se calienta a 65°C durante 30 minutos. Después de enfriarse, el vial se diluye con agua (4 mL) y se pasa a través de un cartucho de gel de sílice (Waters Light C-18 Sep-Pak precargado) para cargar la muestra. El cartucho se enjuagó con agua y se eluyó con CH_3CN (2 mL). El acetonitrilo se evapora y el residuo se purifica por HPLC para proporcionar 5-N-(4-*terc*-butilo)enciloxicarboxamido-4-cloro-1-metilo-3-(1-[^{18}F]fluoroetilo)pirazolina libre de portador puro.

Síntesis de 5-N-(4-*terc*-butilo)encilcarboxamido-4-cloro-1-metilo-3-(1-metanosulfonatoetilo)pirazolina:

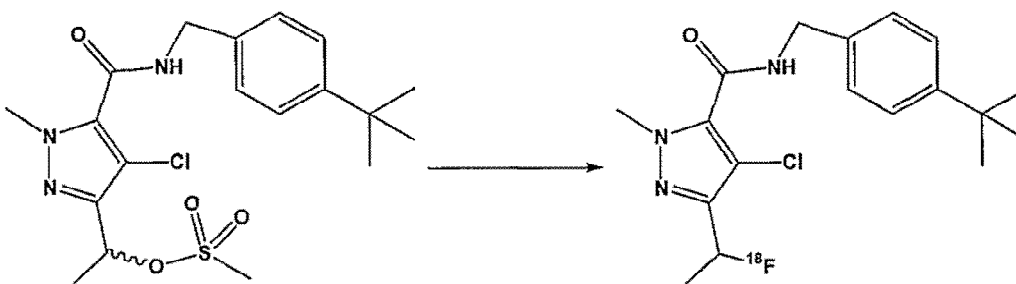
[0293]



[0294] Una solución de 5-N-(4-*terc*-butilo)encil carboxamido-4-cloro-3-(1-hidroxi-etilo)-1-metilpirazolina (5 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (5,5 mmol) en piridina (12 mL) se agita a temperatura ambiente durante cuatro horas. La solución se concentra y se reparte entre agua (100 mL) y diclorometano (2 x 100 mL). Los orgánicos combinados se secaron (NaCl sat. ac., Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, gradiente de elución 2-20% de acetato de etilo-hexanos) para proporcionar 5-N-(4-*terc*-butilo)encilcarboxamido-4-cloro-1-metilo-3-(1-metanosulfonatoetilo)pirazolina pura.

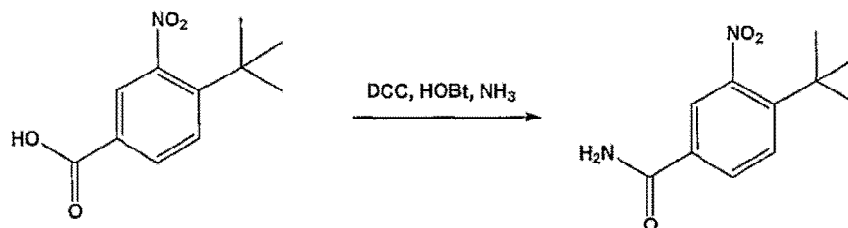
Síntesis de 5-N-(4-*terc*-butilo)encilcarboxamido-4-cloro-1-metilo-3-(1-[^{18}F]fluoroetilo)pirazolina (a través de mesilato):

[0295]



[0296] Un vacutainer silanizado de 10 mL de pared delgada con un tapón silanizado se carga con hidróxido de tetrabutilamonio (5 uL, solución al 40% p/v en agua), y una solución de $^{18}\text{F}^-$ en agua (10 mCi, 200 uL). La mezcla resultante se evapora a sequedad bajo un flujo de nitrógeno a 100°C. El residuo se seca adicionalmente por adición y evaporación repetidas de CH_3CN (3 x 200 uL). Una alícuota adicional de CH_3CN se añade y se concentra a vacío sin calentamiento. Antes de completarse la eliminación del disolvente, se agrega THF (150 uL), el vial no se disgrega y 5-N-(4-*terc*-butilo)encilcarboxamido-4-cloro-1-metilo-3-(1-metanosulfonatoetilo)pirazolina pura (2 mg) se agrega en una porción como un sólido. El vial se vuelve a tapar y se calienta a 65 grados C durante 30 minutos. Después de enfriarse, el vial se diluye con agua (4 mL) y se pasa a través de un cartucho de gel de sílice (Waters Light C-18 Sep-Pak precargado) para cargar la muestra. El cartucho se enjuaga con agua y se eluye con CH_3CN (2 mL). El acetonitrilo se evapora y el residuo se purifica por HPLC para proporcionar 5-N-(4-*terc*-butilo)encilcarboxamido-4-cloro-1-metilo-3-(1-[^{18}F]fluoroetilo)pirazolina libre de portador puro.

5



10

Síntesis de 4-*tert*-butilo-3-nitrobenzamida:

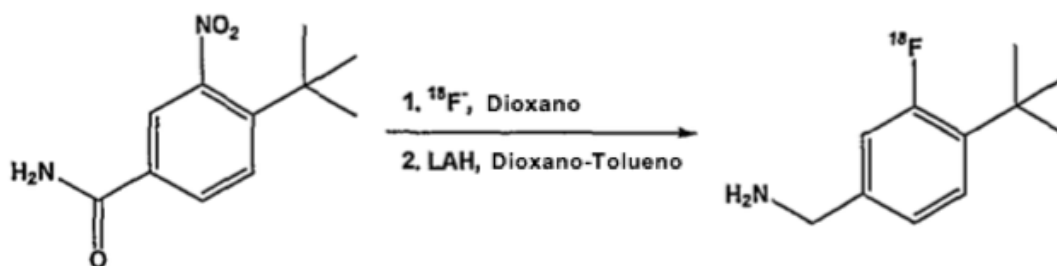
15

[0297] Una mezcla de ácido 4-*tert*-butilo-3-nitrobenzoico (0,1 mol), hidroxibenzotriazol (HOBT, 0,12 moles) y diciclohexilcarbodiimida (DCC, 0,11 moles) en diclorometano (100 mL) se agita a temperatura ambiente mientras que una solución de amoníaco en 2-propanol (2,0 M, 75 mL, 0,12 mol) se agrega rápidamente. La mezcla se agitó durante dos horas a temperatura ambiente, y se vertió en NaHCO₃ acuoso (5%, 200 mL). Las capas se separan y la fase acuosa se extrae con diclorometano (2 x 200 mL). Los orgánicos combinados se lavaron (2 x 200 mL 5% ac. NaHCO₃), se secaron (NaCl sat. ac., Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto se recristaliza en EtOH-agua para proporcionar 4-*tert*-butilo-3-nitrobenzamida pura.

20

Síntesis de 4-*tert*-butilo-3-[¹⁸F]fluorobencilamina F]:

25 [0298]



30

35

40

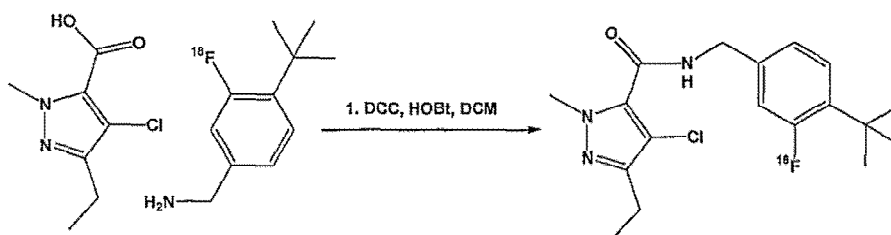
[0299] Un vacutainer silanizado de pared delgada de 10 mL con un tapón silanizado se carga con hidróxido de tetrabutilamonio (5 uL, solución al 40% p/v en agua), y una solución de ¹⁸F⁻ en agua (10 mCi, 200 uL). La mezcla resultante se evapora a sequedad bajo un flujo de nitrógeno a 100°C. El residuo se seca adicionalmente por adición y evaporación repetidas de CH₃CN (3 x 200 ul). Una alícuota adicional de CH₃CN se añade y se concentra a vacío sin calentamiento. Antes de la eliminación completa del disolvente, se agrega dioxano (150 uL), el vial no se pliega y se agrega 4-*tert*-butilo-3-nitrobenzamida (1 mg, aproximadamente 4,5 umoles) en una porción como un sólido. El vial se vuelve a tapar y se calienta a 100°C durante 25 minutos. Después de enfriarse, se agrega una solución de hidruro de litio y aluminio bis(tetrahidrofurano) en tolueno (1,0 M, 50 uL, 50 umoles), y la mezcla se calienta a 50 grados C durante cinco minutos. El vial se enfría y el contenido se diluye con agua (4 mL) y se pasa a través de un cartucho de gel de sílice (Waters Light C-18 Sep-Pak precargado) para cargar la muestra. El cartucho se enjuagó con agua y se eluyó con CH₃CN (2 mL). El acetonitrilo se evaporó y el residuo se purificó a través de HPLC para proporcionar 4-*tert*-butilo-3-[¹⁸F]fluorobencilamina libre de portador puro. El solvente se evapora y el material se usa directamente en el siguiente procedimiento.

45

50

Síntesis de 5-N-(4-*tert*-butilo-3-[¹⁸F]fluoro)bencilcarboxamido-4-cloro-3-etilo-1-metilpirazolina:

55 [0300]



60

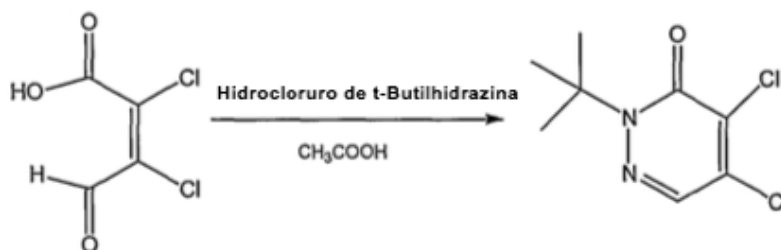
65

[0301] A una mezcla agitada de ácido 3-etilo-1-metilpirazol-5-carboxílico (50 umoles), diciclohexilcarbodiimida (DCC, 50 umoles, suministrado como una alícuota a partir de una solución madre en diclorometano), hidroxibenzotriazol (HOBt, 60 umoles) en cloruro de metileno (200 uL), se agrega una solución de 4-*terc*-butilo-3-[¹⁸F]fluorobencilamina (preparada anteriormente) en diclorometano (100 uL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante diez minutos a temperatura ambiente, se concentra y se disuelve en acetonitrilo-agua (1:4, 3 mL). La mezcla se pasa a través de un cartucho de gel de sílice (Waters Light C-18 Sep-Pak precargado) para cargar la muestra. El cartucho se enjuagó con agua y se eluyó con CH₃CN (2 mL). El acetonitrilo se evapora y el residuo se purifica por HPLC para proporcionar 5-N-(4-*terc*-butilo-3-[¹⁸F]fluoro)bencilcarboxamido-4-cloro-3-etilo-1-metilpirazolina libro de portador puro.

10 Ejemplo 3 - Análogos de piridabeno

Síntesis de 2-*terc*-butilo-4, 5-dicloro-3(2H)-piridazinona:

[0302]

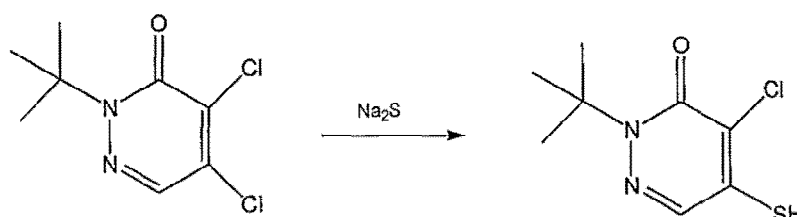


[0303] A ácido mucoclórico (4,0 g, 23,6 mmol) en agua (35 mL) a 0°C se añadió anhidro Na₂CO₃ (1,21 g, 11,5 mmol). Esto se agitó hasta que se obtuvo una solución clara y a ésta se añadió hidrocloreuro de *terc*-butilhidrazina (2,94 g, 23,6 mmol). Un precipitado comenzó a formarse después de unos minutos. La reacción se agitó durante otras 2,5 horas, después de lo cual se filtró. El precipitado amarillo se lavó con agua fría y se secó para dar 4,81 g de hidrazona bruta.

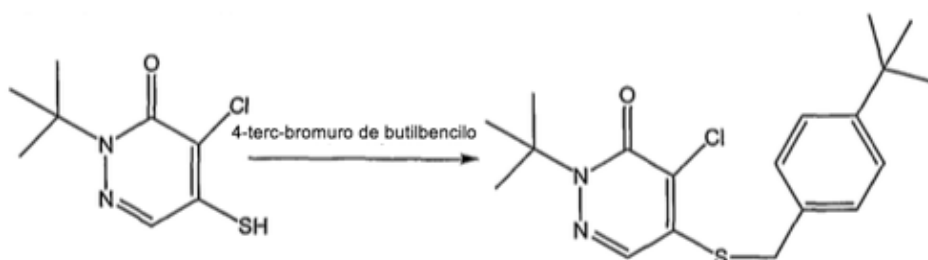
[0304] A 4,32 g de la hidrazona bruta se añadieron 40 ml de ácido acético y la solución se calentó a reflujo durante 25 minutos. La solución se enfrió y se concentró. Se recogió luego en diclorometano y se lavó con carbonato sódico 1M y agua. La capa orgánica se secó luego y se concentró para dar un sólido amarillo que se purificó por cromatografía en columna usando hexanos:cloroformo (1:1 a 0:100) como disolvente de elución. Esto proporcionó 2,4 g de lo anterior como un sólido blanco.

40 Síntesis de 2-*terc*-butilo-4-cloro-5-tio-3(2H)-piridazinona:

[0305]



[0306] A 0,5 g de 2-*terc*-Butilo-4,5-dicloro-3(2H)-piridazinona se añadieron 7 ml de agua y sulfuro de sodio (0,53 g, 6,81 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C hasta que todo el sólido se disolvió. La solución se enfrió luego a temperatura ambiente y se añadió cuidadosamente HCl concentrado para dar un precipitado amarillo, que se filtró



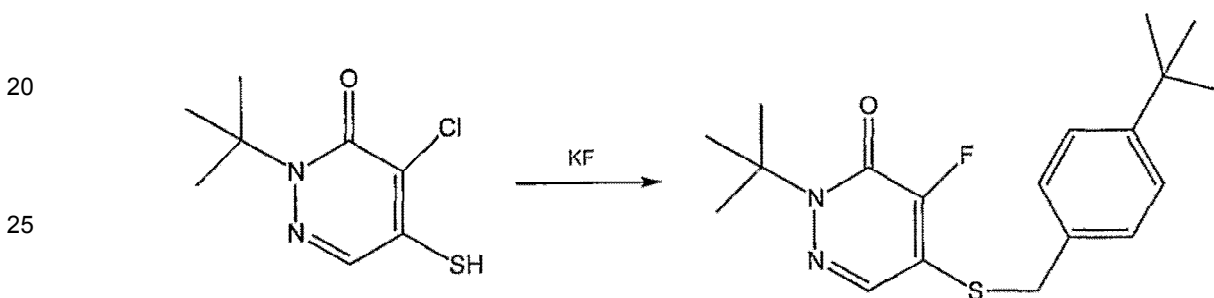
y se lavó con agua fría. La cristalización en hexanos proporcionó el producto como un sólido blanco (270 mg).

Síntesis de 2-*terc*-butilo-4-cloro-5-(4-*terc*-butilbencilo) tio 3(2H)-piridazinona:

5 **[0307]** A 220 mg de 2-*terc*-butilo-4-cloro-5-tio-3 (2H) piridazinona en 4 ml de DMF se le añadió 4-*terc*-bromuro de butilbencilo (226 mg, 1 mmol) y Na₂CO₃. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, después de lo cual se extrajo en acetato de etilo, se lavó con agua y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos) como eluyente. Esto proporcionó el compuesto mencionado anteriormente.

10 **Síntesis de 2-*terc*-butilo-4-fluoro-5-(4-*terc*-butilbencilo) tio 3(2H)-piridazinona:**

15 **[0308]** Un matraz de fondo redondo se cargó con 2-*terc*-butilo-4-cloro-5-(4-*terc*-butilbencilo) tio 3(2H) piridazinona (100 mg, 0,27 mmol) y se añadió fluoruro de potasio (23,4 mg, 0,40 mmol) y 2 ml de dimetilsulfóxido. Esto se calienta a 120°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se vierte luego en agua y se extrae con acetato de etilo. Esto se lava con agua y se seca. Purificación por cromatografía flash



(gel de sílice, acetato de etilo/hexanos) proporcionó el compuesto mencionado anteriormente.

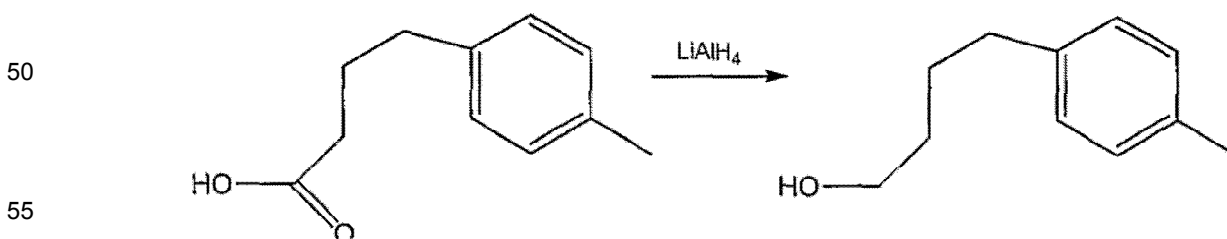
Síntesis de 2-*terc*-butilo-4-[¹⁸F]-fluoro-5-(4-*terc*-butilbencilo) tio 3(2H)-piridazinona:

35 **[0309]** A un vial de reacción de 5 ml que contiene 500 mCi de ¹⁸F en 350 mg de ¹⁸O agua se añade una solución de 1 ml que consiste en 10 mg de Kryptofix, 1 mg de carbonato de potasio, 0,005 ml de agua y 0,95 ml de acetonitrilo. El vial se calienta para eliminar todos los disolventes y se agrega acetonitrilo seco (1 mL) al vial. Esto también se elimina por evaporación. Luego se le agrega 2-*terc*-butilo-4-cloro-5-(4-*terc*-butilbencilo) tio 3(2H)-piridazinona (5 mg) en acetonitrilo. El vial se sella y se calienta durante 30 minutos a 100°C. La mezcla se diluye con diclorometano y se pasa a través de Sep-Pak y se eluye con tetrahidrofurano. El disolvente se evapora para obtener el compuesto mencionado anteriormente.

40

Síntesis de 4-(4-metilfenilo)butanol:

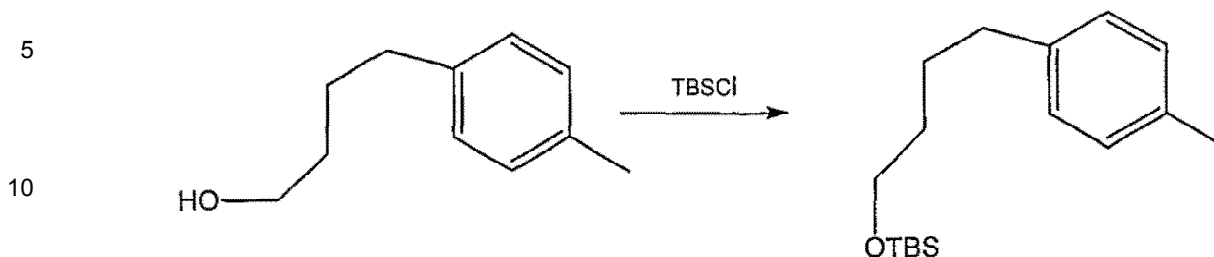
45 **[0310]**



60 **[0311]** A hidruro de aluminio de litio (427 mg, 11,2 mmol) suspendido en éter seco (5 mL) a 0°C se agrega 1 g de ácido 4-(4-metilfenilo)butanoico (5,614 mmol) disuelto en éter seco (10 mL) durante un período de 30 minutos. La mezcla de reacción se calienta luego a temperatura ambiente y se agita durante 4 horas. Luego se añaden agua (0,43 mL), NaOH (solución al 15%, 0,43 g) y agua (1,29 mL) sucesivamente y la solución resultante se agita durante 30 minutos. El precipitado se filtra y se lava con éter y se seca. Se concentra luego y se purifica mediante cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos) como medio de elución.

65 **Síntesis de 4-(4-metilfenilo)-butilo *terc*-butildimetilsililo éter:**

[0312]

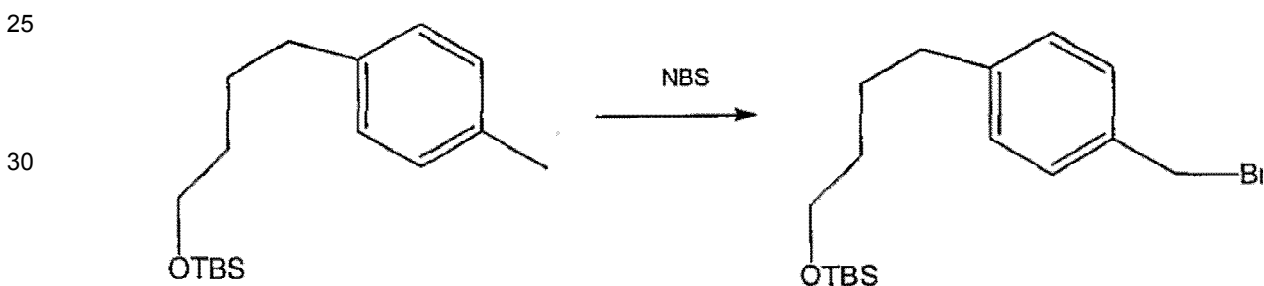


15 [0313] Se disuelve 4-(4-metilfenilo)butanol (0,5 g, 3,04 mmol) en 5 ml de DMF y se le añade imidazol (310 mg, 4,56 mmol) y cloruro de terc-butildimetilsililo (685 mg, 4,56 mmol). La reacción se agita durante 4 horas, después de lo cual se extrae en acetato de etilo y se lava con agua para eliminar todo el DMF. La capa orgánica se seca y se concentra. La mezcla cruda se purifica después por cromatografía flash usando una mezcla de acetato de etilo-hexanos como medio de elución para proporcionar el producto mencionado anteriormente.

20

Síntesis de 4-(4-bromometilfenilo)butilo terc-butildimetilsililo éter:

[0314]

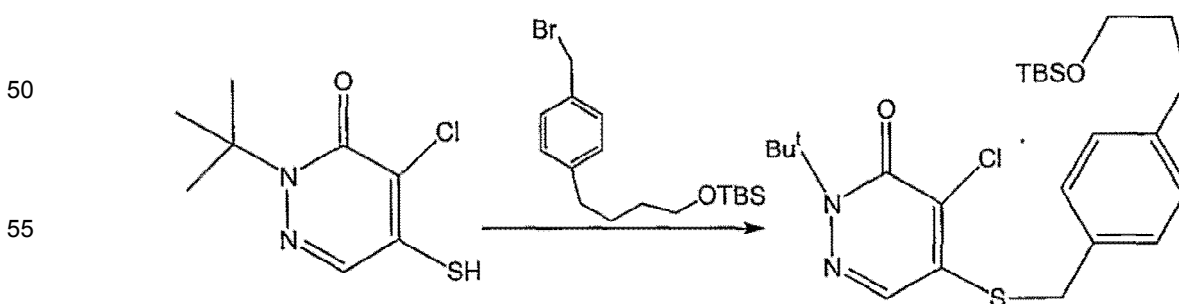


40 [0315] A un matraz de fondo redondo de 50 mL se añade 4-(4-metilfenilo)butilo terc-butildimetilsililo éter (0,25 g, 0,89 mmol), N-bromosuccinimida (0,158 g, 0,89 mmol), peróxido de benzoílo (2,17 mg, 0,0089 mmol) y 10 mL de tetracloruro de carbono. Esta mezcla se somete a reflujo durante la noche, después de lo cual se enfría y se filtra. El filtrado se concentra y el residuo bruto resultante se purifica por cromatografía flash en acetato de etilo-hexanos para proporcionar el producto.

40

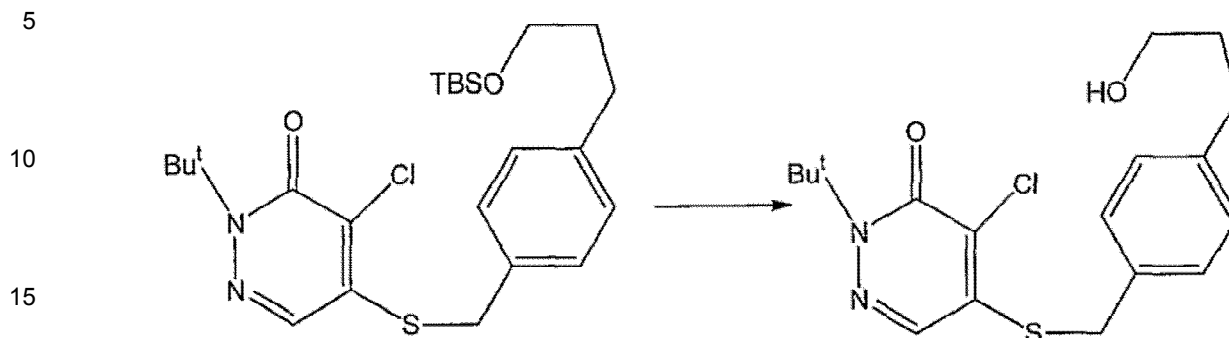
Síntesis de 2-terc-butilo-4-cloro-5-(4-(4-terc-butildimetilsililoxi butilo)bencilo)tio-3(2H)-piridazinona:

[0316]

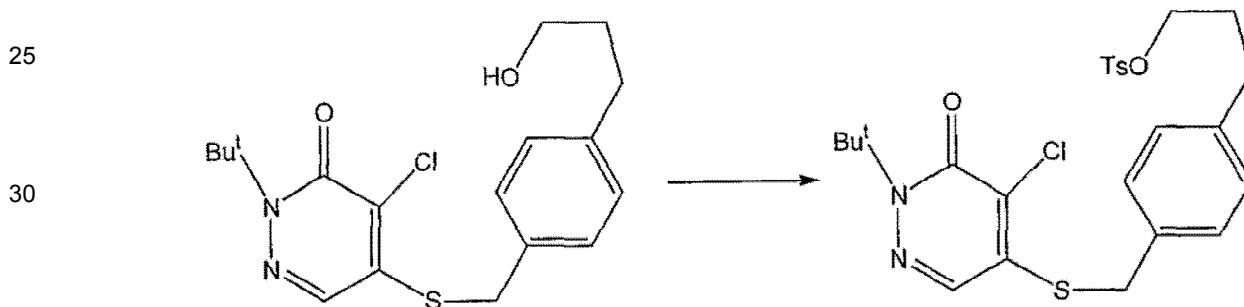


60 [0317] A un matraz que contiene 2-terc-butilo-4-cloro-5-tio-3(2H)-piridazinona (0,2 g, 0,917 mmol) se añade 5 ml de DMF seguido de carbonato de cesio (0,358 g, 1,1 mmol) y 4-(4-bromometilfenilo)-butilo terc-butildimetilsililo éter (0,391 g, 1,1 mmol). La mezcla se calienta a 60°C durante 2 horas, después de lo cual se enfría, se extrae en acetato de etilo, se lava, se seca y se concentra. La mezcla bruta se purifica después por cromatografía usando gel de sílice y una mezcla de acetato de etilo-hexanos como eluyente. Esto permite el producto mencionado anteriormente.

65

Síntesis de 2-terc-butilo-4-cloro-5-(4-(4-hidroxibutilo)bencilo)tio-3(2H) piridazona:**[0318]**

20 **[0319]** Se añaden a 0,2 g de 2-terc-butilo-4-cloro-5-(4-(4-terc-butildimetilsililoxi butilo)bencilo)tio-3(2H)-piridazinona (0,404 mmol) 5 ml de 1% conc. HCl

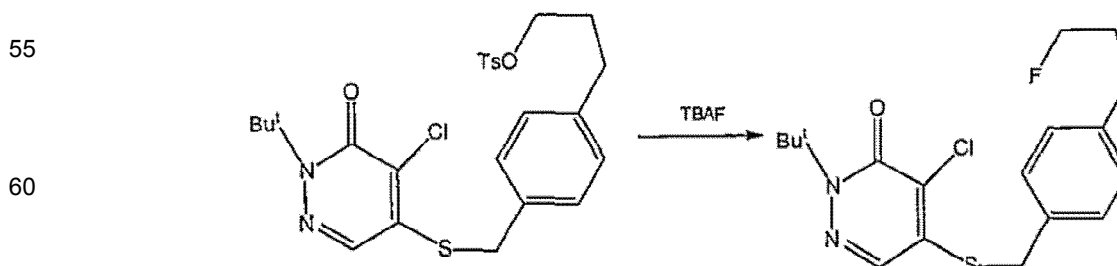


40 en etanol La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos, después de lo cual se extrae en acetato de etilo, se lava con agua y se seca. La purificación (gel de sílice, EtOAc/hexanos) de la mezcla en bruto obtenida después de la concentración produce el producto deseado

Síntesis de 2-terc-butilo-4-cloro-5-(4-(4-toluenosulfoniloxibutilo)bencilo)tio-3(2H)-piridazinona:

45 **[0320]** A un matraz de fondo redondo de 15 ml cargado con 2-terc-butilo-4-cloro-5-(4-(4-hidroxibutilo)bencilo)tio-3(2H)-piridazinona (0,15 g, 0,39 mmol) se agrega piridina. Luego se agrega cloruro de toluenosulfonilo (88,9 mg, 0,42 mmol) y la mezcla se agita durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con solución de sulfato de cobre al 5% y luego con agua y se seca. Después de eliminarse el disolvente en el evaporador rotatorio, el producto bruto se purifica por cromatografía flash usando acetato de etilo - hexanos como mezcla eluyente.

50 Síntesis de 2-terc-butilo-4-cloro-5-(4-(4-fluorobutilo)bencilo)tio-3(2H)-piridazinona:

[0321]

[0322] A un matraz de fondo redondo se agrega 2-terc-butilo-4-cloro-5-(4-(4-toluenosulfoniloxibutilo)bencilo)tio-

3(2H)-piridazinona (0.05 g, 0.093 mmol) y se le añade fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 M en THF, 0,93 mL, 0,93 mmol) seguido de 0,2 ml de THF. La reacción se calienta a 60°C y se agita a esa temperatura durante 30 minutos. La mezcla se enfría luego y se concentra y el producto bruto se somete a cromatografía flash para obtener el compuesto mencionado anteriormente.

5

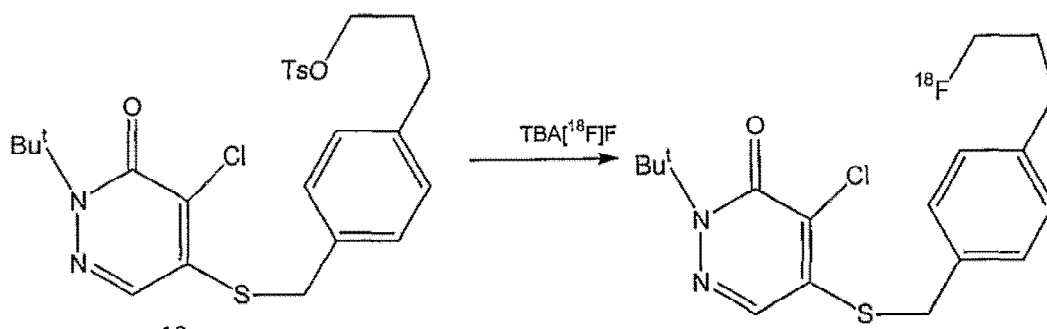
Síntesis de 2-terc-butilo-4-cloro-5-(4-(4-[¹⁸F]-fluorobutilo)bencilo)tio-3(2H)-piridazinona:

[0323]

10

15

20



25

[0324] ¹⁸F acuoso (16 mCi, 0,1 mL) se añade a un vacutainer que contenía 5 µL de hidróxido de tetrabutilamonio (40% en peso sol. en agua). La mezcla se concentra bajo nitrógeno en un baño de aceite y se añaden 250 mL de acetonitrilo y esto también se concentra en nitrógeno. Luego se le añaden 100 mL de THF seguido de 5 mg de 2-terc-butilo-4-cloro-5-(4-(4-toluenosulfoxibutilo)bencilo)tio-3(2H)-piridazinona. La mezcla luego se calienta en un baño de aceite a 70°C durante 30 minutos. Esto se diluye luego con agua, se aplica a un C18 Sep-Pak y se eluye con acetonitrilo para obtener el compuesto mencionado anteriormente.

30

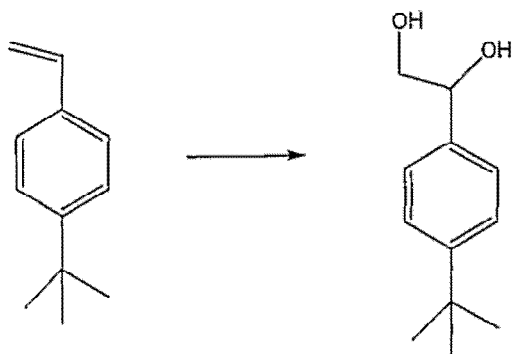
Síntesis de (4-terc-butilfenilo) etano 1,2 diol:

[0325]

35

40

45



50

[0326] A un matraz de fondo redondo de 100 mL se añaden 20 ml de terc butanol, 20 ml de agua y 5,6 g de AD-mix-β. La solución se agita y se enfría a 0°C. Se añade terc-butilo-estireno (0,64 g, 4 mmol) a la mezcla y la solución resultante se agita por la noche a 0C. Se agrega sulfito de sodio sólido (6 g) y la mezcla se agita durante 30 minutos adicionales. La solución luego se extrae en acetato de etilo, se lava con agua y se seca. El producto bruto se purifica después por cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el producto.

55

Síntesis de 1-terc-butildimetilsililoxi-2-hidroxi-2-(4-tercbutilfenilo) etano

[0327]

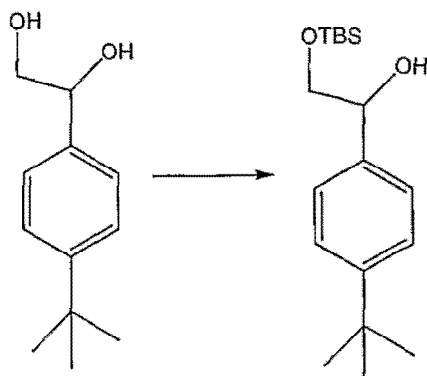
60

65

5

10

15



20

[0328] Se disuelve (4-terc-butilfenilo) etano 1,2-diol (0,5 g, 2,57 mmol) en DMF en un matraz de fondo redondo de 25 ml y a esto se añadieron imidazol (0,210 g, 3,09 mmol) y cloruro de terc-butildimetilsililo (0,46 g, 3,09 mmol). La mezcla se agita durante 6 horas, después de lo cual se extrae en diclorometano y la capa orgánica se lava con agua y se seca. La purificación por cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos) proporciona el producto mencionado anteriormente.

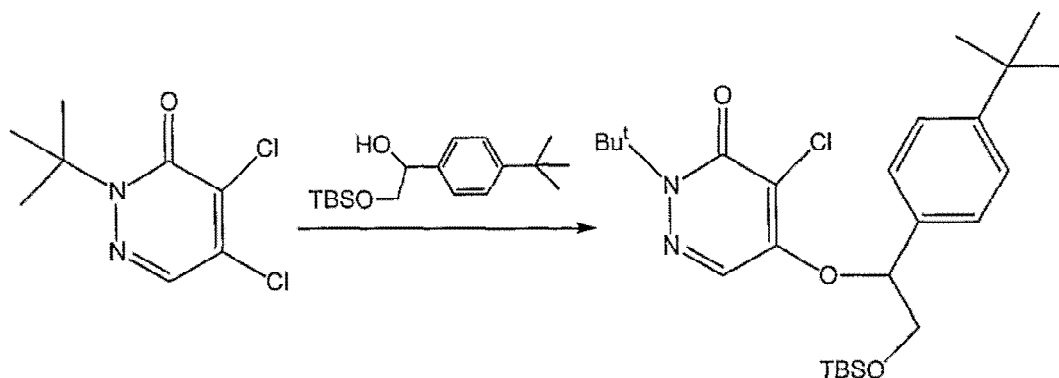
25

Síntesis de 2-terc-butilo-4-cloro-5-(2-terc-butildimetilsililoxi-1-(4-terc-butilfenilo)-1-etilo)oxi-3(2H)-piridazinona

30

35

40



45

[0330] A una solución de 2-terc-butilo-4,5-dicloro-3(2H)-piridazinona (0,5 g, 2,27 mmol) en DMF (10 mL) se añadieron carbonato de cesio anhidro (0,74 g, 2,27 mmol) y 1-terc-butildimetilsililoxi 2-hidroxi 2-(4-terc-butilfenilo) etano (0,7 g, 2,27 mmol). La mezcla se agita durante 2 horas a 70°C y luego se enfría a temperatura ambiente y se le agrega acetato de etilo. La solución se lava después con agua, se seca y se concentra y el residuo se somete a purificación por cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos) para dar el compuesto anterior.

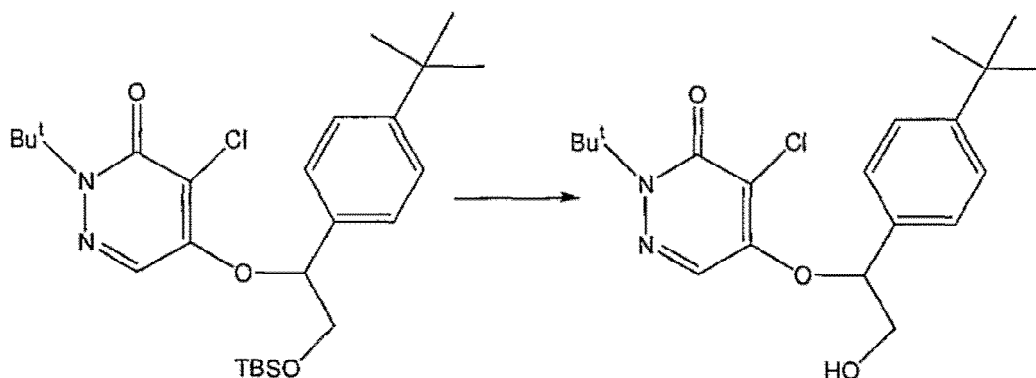
50

Síntesis de 2-terc-butilo-4-cloro-5-(2-hidroxi-1-(4-terc-butilfenilo)-1-etilo)oxi-3(2H)-piridazinona:

55

60

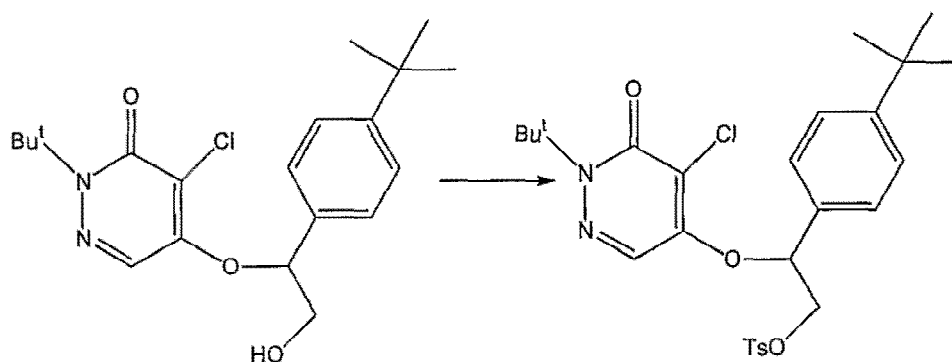
65



[0332] Se carga un matraz de fondo redondo de 25 ml de 2-terc-butilo-4-cloro-5-(2-terc-butildimetilsililoxi-1-(4-terc-butilfenilo)-1-etilo)oxi-3(2H)-piridazinona (0,5 g, 1,01 mmol) y se le añaden 5 ml de 1% de HCl conc. en etanol. La solución se agita durante una hora, después de lo cual se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. El acetato de etilo se elimina usando el evaporador rotatorio y se somete a cromatografía flash usando una mezcla de gel de sílice y acetato de etilo/hexanos como medio de elución.

Síntesis de 2-terc-butilo-4-cloro-5-(2-p-toluenosulfoniloxi-1-(4-terc-butilfenilo)-1-etilo)oxi-3(2H)-piridazinona:

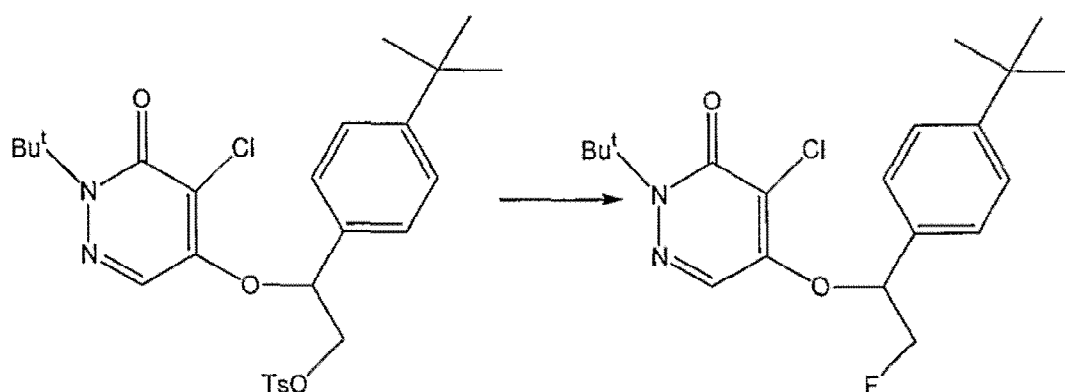
[0333]



[0334] A un matraz de fondo redondo de 15 ml cargado con 2-terc-butilo-4-cloro-5-(2-hidroxi-1-(4-terc-butilfenilo)-1-etilo)oxi-3(2H)-piridazinona (0,25 g, 0,66 mmol) se agrega piridina. Luego se agrega cloruro de toluenosulfonilo (0,15 g, 0,79 mmol) y la mezcla se agita durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con solución de sulfato de cobre al 5% y luego con agua y se seca. Después de eliminar el disolvente en el evaporador rotatorio, el producto bruto se purifica por cromatografía flash usando acetato de etilo-hexanos como mezcla eluyente.

Síntesis de 2-terc-butilo-4-cloro-5-(2-fluoro-1-(4-terc-butilfenilo)-1-etilo)oxi-3(2H)-piridazinona:

[0335]



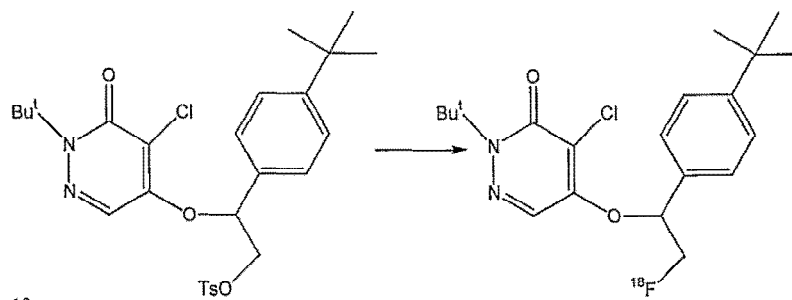
[0336] A un matraz de fondo redondo de 15 ml cargado con 2-terc-butilo-4-cloro-5-(2-p-toluenosulfoniloxi-1-(4-terc-butilfenilo)-1-etilo)oxi-3(2H)-piridazinona (0,2 g, 0,375 mmol) se añadió 3,75 ml de solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1M en THF, 3,75 mmol). La mezcla se agita primero a temperatura ambiente durante 15 minutos, después de lo cual se calienta durante 15 minutos a 100°C. La solución luego se enfría a temperatura ambiente y se le agrega diclorometano seguido de agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua y luego se secó. La capa orgánica se concentra luego y se somete a purificación usando cromatografía flash en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) para obtener el compuesto anterior.

Síntesis de 2-terc-butilo-4-cloro-5-(2-[¹⁸F]fluoro-1-(4-terc-butilfenilo)-1-etilo)oxi-3(2H)-piridazinona:

[0337]

5

10



15 **[0338]** ^{18}F acuoso (16 mCi, 0,1 mL) se añade a un vacutainer que contenía 5 μL de hidróxido de tetrabutilamonio (40% en peso sol. en agua). La mezcla se concentra bajo nitrógeno en un baño de aceite y se añaden 250 mL de acetonitrilo y esto también se concentra en nitrógeno. Luego se le añaden 100 mL de THF, seguido de 5 mg de 2-terc-butilo-4-cloro-5-(2-p-toluenosulfoniloxi-1-(4-terc-butilfenilo)-1-etilo)oxi-3(2H)-piridazinona. La mezcla luego se calienta en un baño de aceite a 70°C durante 30 minutos. Esto se diluye luego con agua, se aplica a un C18 Sep-Pak y se eluye con acetonitrilo para obtener el compuesto mencionado anteriormente.

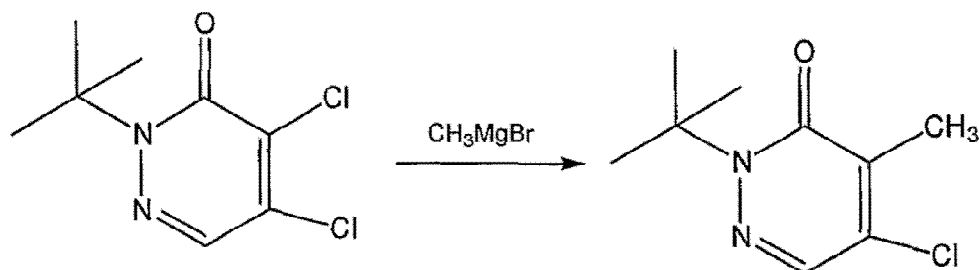
20

Síntesis de 2-terc-butilo-4-metilo-5-cloro 3(2H)-piridazinona:

25 **[0339]**

30

35

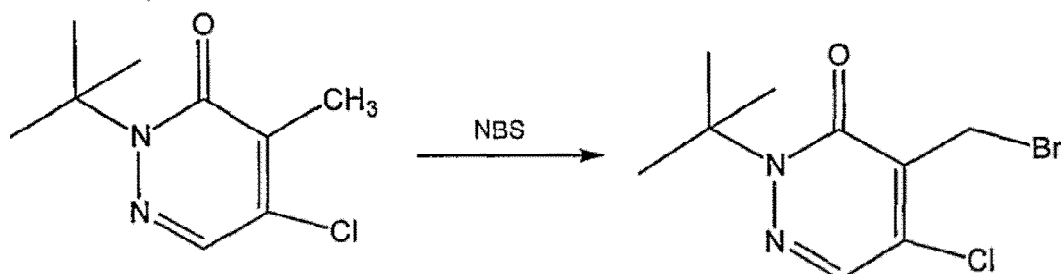


40 **[0340]** 2-terc-butilo-4,5-dicloro-3(2H)-piridazinona (5 g, 22,72 mmol) disuelto en 12 ml de éter se añadieron gota a gota a 15 ml de una solución en éter de bromuro de metilmagnesio (3M en éter) a 5°C se añadió. Una vez completada la adición, la solución se agitó a 5°C durante 2 horas. Luego se le añaden lentamente 10 mL de solución de 6N HCl y la solución se agita durante 10 minutos. La mezcla se extrae luego con éter de dietilo. La capa de éter se lava luego con agua y se seca. El producto bruto obtenido después de concentrar el éter se somete a cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos: 9:1) para dar el producto.

45

50 **[0341]**

55

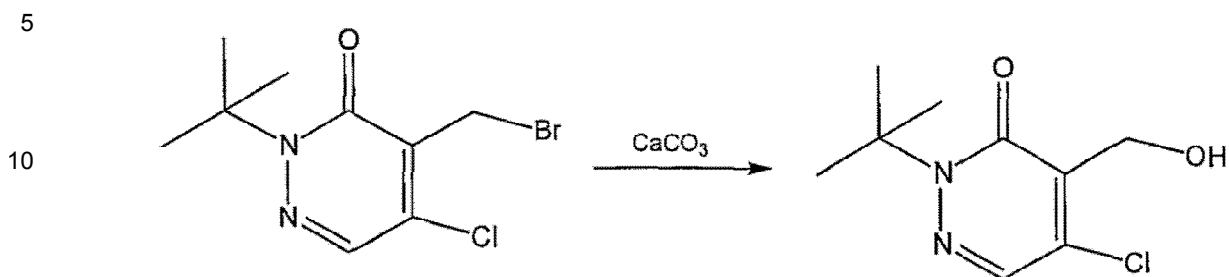


60

65 **[0342]** Se disuelve 2-terc-butilo-4-metilo-5-cloro 3(2H)-piridazinona (3g, 15 mmol) en 25 ml de tetracloruro de carbono y se le añade N-bromosuccinimida (2,6 g, 15 mmol) y peróxido de benzoilo (14 mg). La mezcla se calienta a refluxo durante 6 horas, después de lo cual se enfría y se filtra. El filtrado se lava con agua y se seca. Después de eliminar el disolvente orgánico, el residuo bruto obtenido se purifica por cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos: 9:1) para obtener el producto.

Síntesis de 2-terc-butilo-4-hidroximetilo-5-cloro 3(2H)-piridazinona:

[0343]



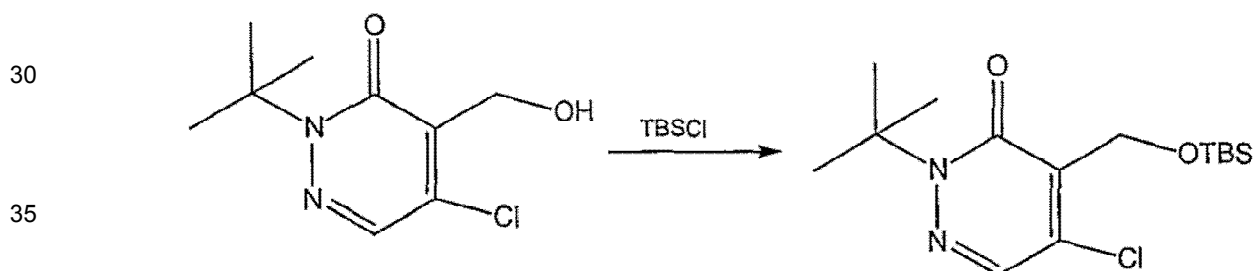
20

Se añaden 2-terc-butilo-4-bromometilo-5-cloro 3(2H)-piridazinona (2 g, 7,19 mmol) y carbonato de calcio (3,5 g) a una mezcla 1:1 de dioxano-agua (40 mL). La mezcla se somete a reflujo durante 6 horas, después de lo cual se le añaden 30 ml de solución de HCl_3N . La solución se agita durante 10 minutos, después de lo cual el dioxano se elimina a presión reducida. La solución resultante se extrae luego con diclorometano y la capa de diclorometano se lava y se seca. El crudo obtenido después de la concentración se purifica por cromatografía flash (acetato de etilo/hexanos: 1:2).

Síntesis de 2-terc-butilo-4-terc-butildimetilsilioximetilo-5-cloro 3(2H)-piridazinona:

25

[0344]



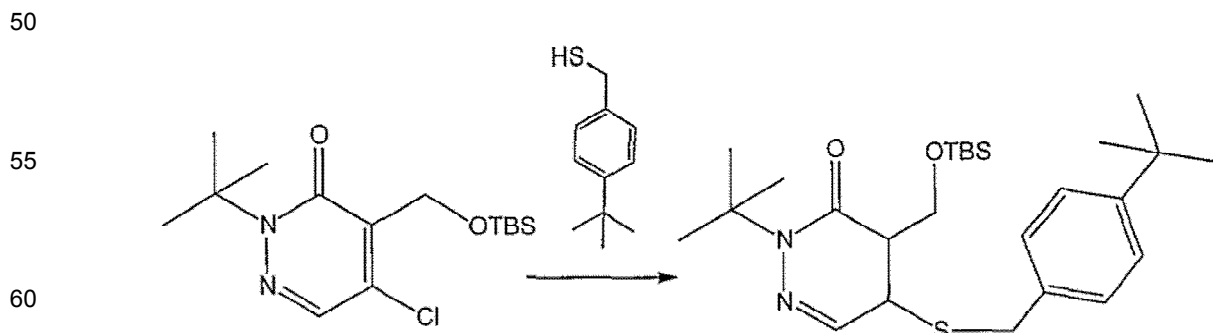
40

[0345] Se disuelve 2-terc-butilo-4-hidroximetilo-5-cloro 3(2H)-piridazinona (1 g, 4,62 mmol) en DMF en un matraz de fondo redondo de 25 ml y a esto se añadieron imidazol (0,377 g, 5,0 mmol) y cloruro de terc-butildimetilsililo (0,762 g, 3,09 mmol). La mezcla se agita durante 10 horas, después de lo cual se extrae en diclorometano y la capa orgánica se lava con agua y se seca. La purificación por cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos) proporciona el producto mencionado anteriormente.

45

Síntesis de 2-terc-butilo-4-terc-butildimetilsilioximetilo-5-(4-terc-butilo-bencil)tio-3(2H)-piridazinona:

[0346]



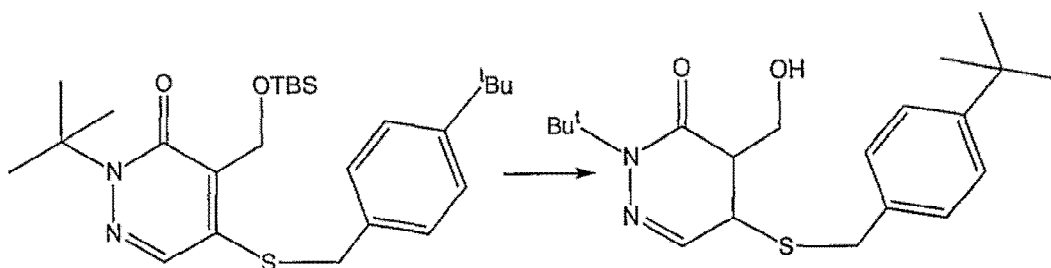
65

[0347] A una solución de 2-terc-butilo-4-terc-butildimetilsilioximetilo-5-cloro 3(2H)-piridazinona (1,5 g, 4,54 mmol) en DMF (10 mL) se agrega carbonato de cesio anhidro (2,9 g, 9,09 mmol) y 4-terc-butylbenzylmercaptano (1,02 g, 4,54 mmol). La mezcla se agita durante 2 horas a 70°C y luego se enfría a temperatura ambiente y se le agrega acetato

de etilo. La solución se lava después con agua, se seca y se concentra y el residuo se somete a purificación por cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos) para dar el compuesto anterior.

Síntesis de 2-terc-butilo-4-hidroxi-metilo-5-(4-terc-butilbencilo)tio-3(2H)-piridazinona:

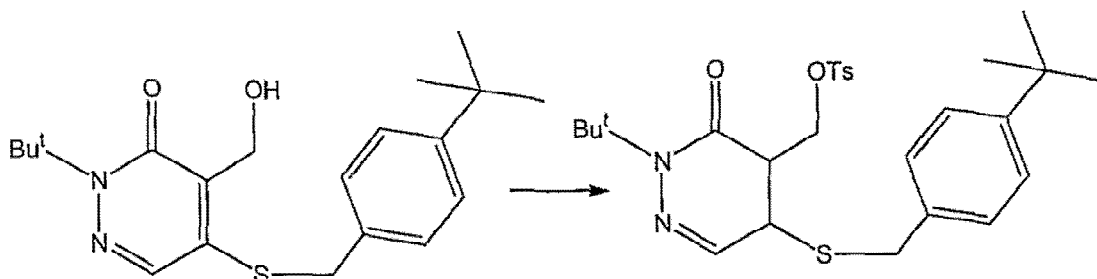
[0348]



[0349] A un matraz de fondo redondo de 15 ml cargado con 2-terc-butilo-4-terc-butildimetilsiloximetilo-5-(4-terc-butilbencilo)tio-3(2H)-piridazinona (2 g, 4,2 mmol) es solución de fluoruro de tetrabutilamonio añadida (1M en THF, 21 mL, 21 mmol). La mezcla se agita primero a temperatura ambiente durante 5 horas y se le agrega diclorometano seguido de agua. Las capas se separan y la capa orgánica se lava con agua y se seca. La capa orgánica se concentra luego y se somete a purificación usando cromatografía flash en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) para obtener el compuesto anterior.

Síntesis de 2-terc-butilo-4-p-toluenosulfoniloximetilo-5-(4-terc-butilbencilo)tio-3(2H)-piridazinona:

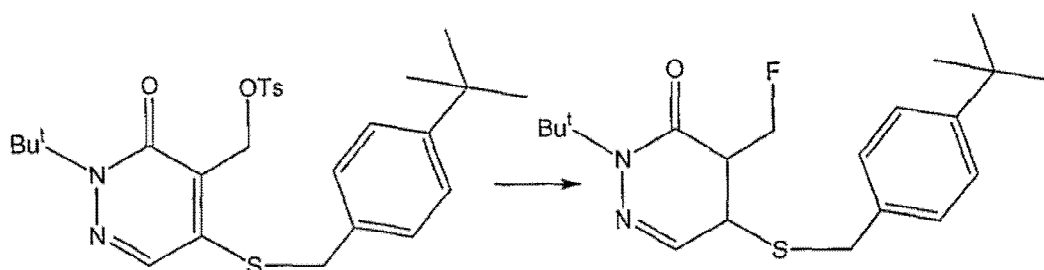
[0350]



[0351] A un matraz de fondo redondo de 15 ml cargado con 2-terc-butilo-4-hidroxi-etilo-5-(4-terc-butilbencilo)tio-3(2H)-piridazinona (1,0 g, 2,77 mmol) se agrega piridina. Luego se agrega cloruro de p-toluenosulfonilo (0,79 g, 4,15 mmol) y la mezcla se agita durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con solución de sulfato de cobre al 5% y luego con agua y se seca. Después de eliminar el disolvente en el evaporador rotatorio, el producto bruto se purifica por cromatografía flash usando (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos) como la mezcla eluyente para dar el producto.

Síntesis de 2-terc-butilo-4-fluorometilo-5-(4-terc-butilbencilo)tio-3(2H)-piridazinona:

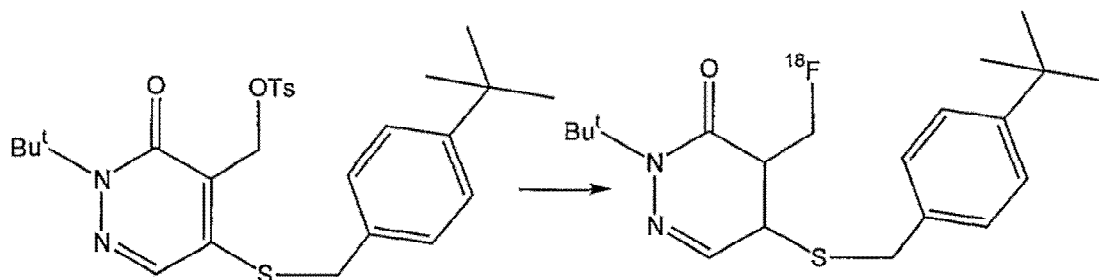
[0352]



[0353] Se añade un matraz de fondo redondo de 15 ml cargado con 2-terc-butilo-4-p-toluenosulfoniloximetilo-5-(4-terc-butilbencilo)tio-3(2H)-piridazinona (0,5 g, 0,972 mmol) 4,86 ml de solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1M en THF, 4,86 mmol). La mezcla se agita primero a temperatura ambiente durante 15 minutos, después de lo cual se calienta durante 15 minutos a 100°C. La solución luego se enfría a temperatura ambiente y se le agrega diclorometano seguido de agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua y luego se secó. La capa orgánica se concentra luego y se somete a purificación usando cromatografía flash en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) para obtener el compuesto anterior.

Síntesis de 2-terc-butilo-4-[¹⁸F]fluorometilo-5-(4-terc-butilbencilo)tio-3(2H)-piridazinona:

[0354]

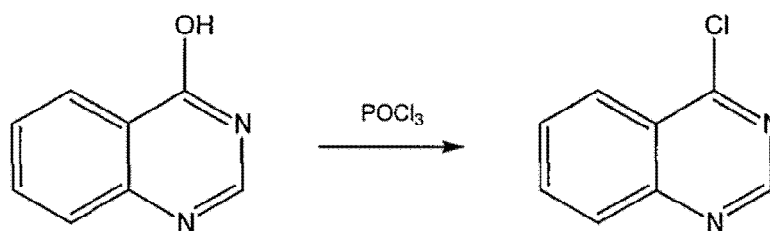


[0355] ¹⁸F acuoso (50 mCi, 0,1 mL) se añade a un vacutainer que contenía 5 µL de hidróxido de tetrabutilamonio (40% en peso sol. en agua). La mezcla se concentra bajo nitrógeno en un baño de aceite y se añaden 250 mL de acetonitrilo y esto también se concentra en nitrógeno. Después se le añaden 100 mL de THF seguido de 5 mg de 2-terc-butilo-4-p-toluenosulfoniloximetilo-5-(4-terc-butilbencilo)tio-3(2H)-piridazinona. La mezcla luego se calienta en un baño de aceite a 70°C durante 30 minutos. Esto se diluye luego con agua, se aplica a un C18 Sep-Pak y se eluye con acetonitrilo para obtener el compuesto mencionado anteriormente.

Ejemplo 4 - Análogos de Fenazaquina

Síntesis de quinazolina de 4-cloro:

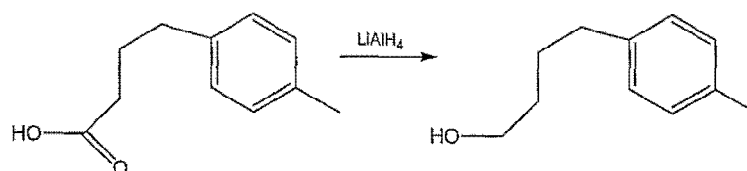
[0356]



[0357] Se sometieron a reflujo 4-quinazolona (5 g, 34,2 mmol), pentacloruro de fósforo (10,26 g, 47,9 mmol) y oxiclorigo de fósforo (40 mL) durante dos horas a 115-118°C. El oxiclorigo de fósforo se eliminó a vacío y el residuo se extrajo en éter. La mezcla completa se vertió luego en un recipiente que contenía hielo triturado y se extrajo de nuevo con éter. La capa de éter se lavó a continuación con bicarbonato sódico y se secó. El éter se eliminó después a presión reducida y el material en bruto se recristalizó en hexanos para proporcionar el producto.

Síntesis de 4-(4-metilfenilo)butanol:

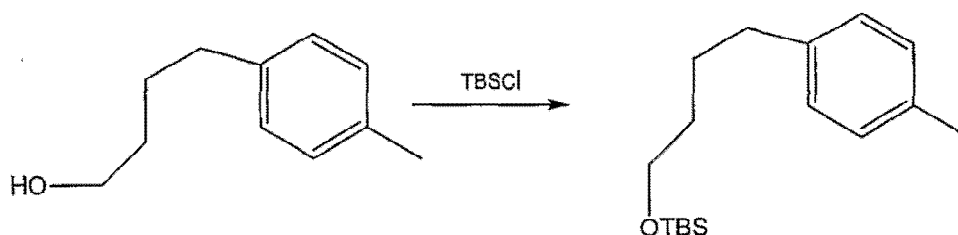
[0358]



[0359] A hidruro de litio y aluminio (427 mg, 11,2 mmol) suspendido en éter seco (5 mL) a 0°C se agrega 1 g de ácido 4-(4-metilfenilo)butanoico (5,614 mmol) disuelto en éter seco (10 mL) durante un período de 30 minutos. La mezcla de reacción luego se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 4 horas. Entonces se añadieron sucesivamente agua (0,43 mL), NaOH (solución al 15%, 0,43 g) y agua (1,29 mL) y la solución resultante se agitó durante 30 minutos. El precipitado resultante se filtra y se lava con éter y se seca. El filtrado se concentra luego y se purifica por cromatografía flash usando acetato de etilo - hexanos como medio de elución.

Síntesis de 4-(4-metilfenilo)butilo terc-butildimetilsililo éter:

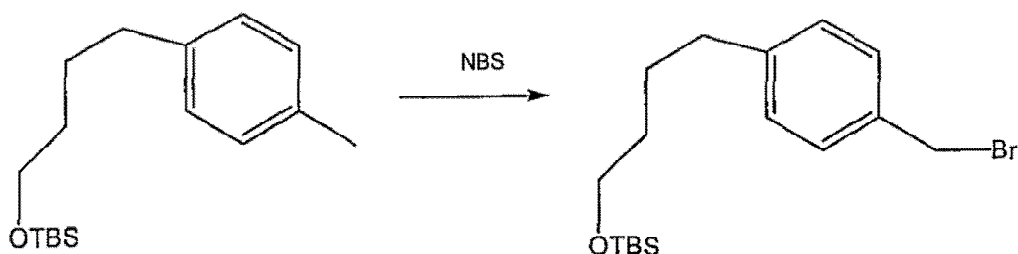
[0360]



[0361] 4-(4-metilfenilo)butanol (0,5 g, 3,04 mmol) se disuelve en 5 ml de DMF y se añadió imidazol (310 mg, 4,56 mmol) y cloruro de terc-butildimetilsililo (685 mg, 4,56 mmol). La reacción se agita durante 4 horas, después de lo cual se extrae en acetato de etilo y se lava con agua para eliminar todo el DMF. La capa orgánica se seca y se concentra. La mezcla cruda se purifica después por cromatografía flash usando una mezcla de acetato de etilo-hexanos como medio de elución para proporcionar el producto mencionado anteriormente.

Síntesis de 4-(4-bromometilfenilo) butilo terc-butildimetilsililo éter:

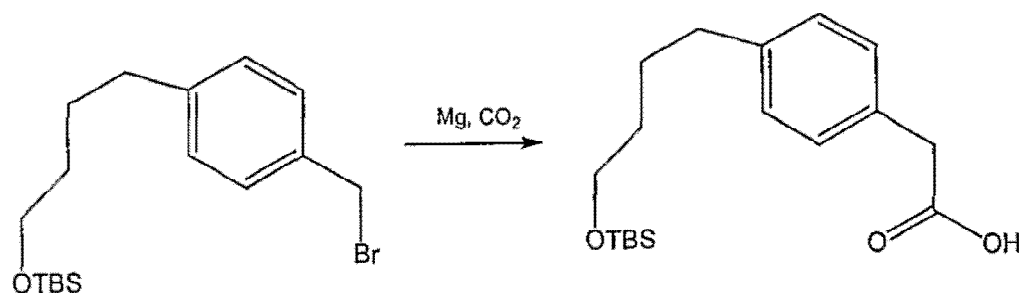
[0362]



[0363] A un matraz de fondo redondo de 50 mL se le agrega 4-(4-metilfenilo)butilo terc-butildimetilsililo éter (0,25 g, 0,89 mmol), N-bromosuccinimida (0,158g, 0,89 mmol), peróxido de benzoilo (2,17 mg, 0,0089 mmol) y 10 ml de tetracloruro de carbono. Esta mezcla se somete a reflujo durante la noche, después de lo cual se enfría y se filtra. El filtrado se concentra y el residuo bruto resultante se purifica por cromatografía flash en acetato de etilo-hexanos para proporcionar el producto.

Síntesis de ácido 4-(4-terc-butildimetilsililoxibutilo)fenilacético:

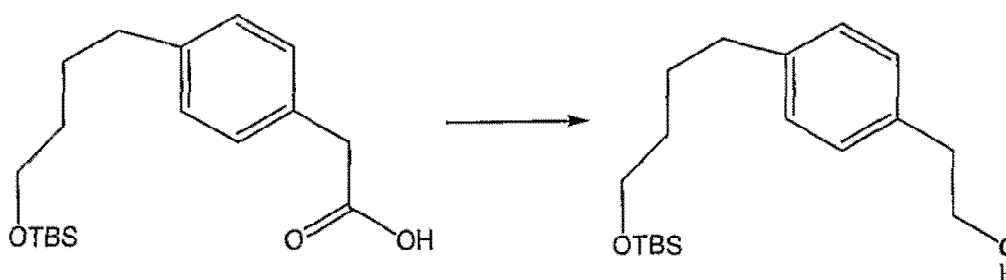
[0364]



[0365] Se añadió 4-(4-bromometilfenilo)butilo terc-butildimetilsililo éter (0,2 g, 0,561 mmol) en éter seco gota a gota a virutas de Mg (13,77 mg, 0,561 mmol). A continuación, se añaden unos pocos cristales de yodo para iniciar la reacción y la mezcla se somete a reflujo durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno. La solución se enfría entonces y gas CO₂ se burbujea en ella durante 10 minutos. La agitación se continúa durante otras 2 horas, después de lo cual se agrega agua a la mezcla de reacción. La mezcla luego se extrae con acetato de etilo, se lava y se seca. Después de eliminar el disolvente orgánico a presión reducida, el producto bruto se purifica por cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos) para producir el producto deseado.

Síntesis de 2-hidroxietilo-4-(4-terc-butildimetilsililoxibutilo) benceno:

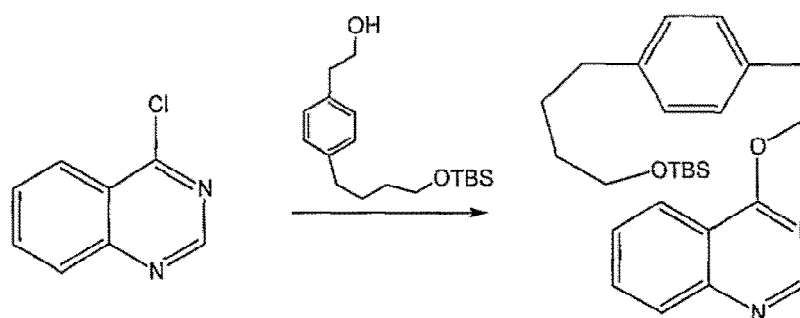
[0366]



[0367] El ácido 4-(4-terc-butildimetilsililoxibutilo)fenilacético (0,25 g, 0,775 mmol) disuelto en éter seco se agrega gota a gota a una suspensión de hidruro de litio y aluminio en éter (44,2 mg, 1,16 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 5 horas, después de lo cual se añaden sucesivamente agua (45 mL), NaOH (solución al 15%, 45 mL) y agua (135 mL) y la mezcla de reacción se agita durante otros 30 minutos. El precipitado resultante se filtra y se lava con éter. El filtrado de éter se lava a continuación con agua y se seca. Después de concentrar el éter, el producto obtenido se purifica por cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos)

Síntesis de 4-(2-(4-(4-terc-butildimetilsililoxibutilo)fenilo)etoxi)quinazolina:

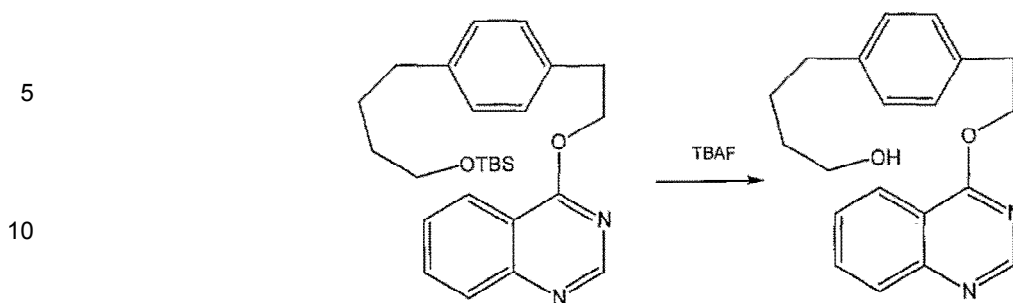
[0368]



[0369] Se disuelve 2-hidroxietilo-4-(4-terc-butildimetilsililoxibutilo)benceno (0,3 g, 0,97 mmol) en tetrahidrofurano seco y se le agrega hidruro de sodio (24 mg, 1 mmol). La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, después de lo cual se agrega 4-cloroquinazolina (0,164 g, 1 mmol) a la solución anterior. La solución se agita luego durante 6 horas, después de lo cual se agrega agua a la mezcla. La solución luego se extrae en diclorometano. La capa orgánica se lava, se seca y luego se concentra para dar el producto bruto que se purifica por cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos) para dar el producto.

Síntesis de 4-(2-(4-(4-hidroxibutilo)fenilo)etoxi)quinazolina:

[0370]

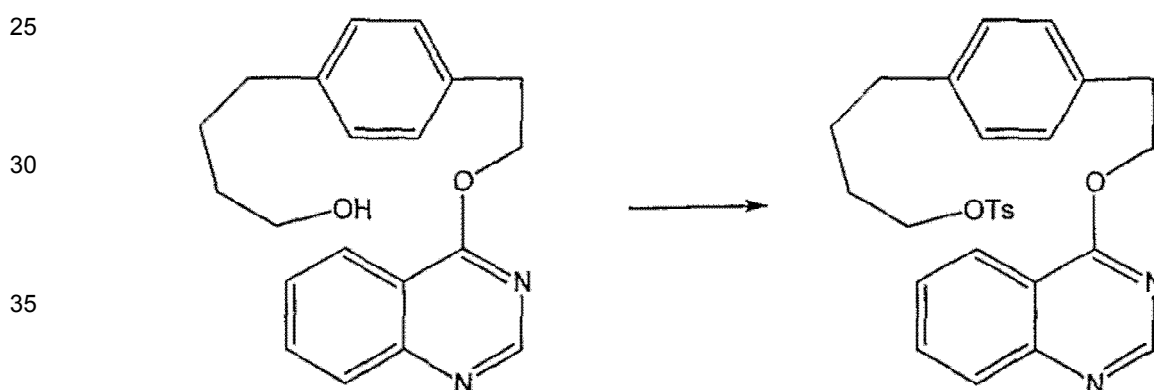


15 A 4-(2-(4-(4-*tert*-butildimetilsiloxibutilo)fenilo)etoxi) quinazolina (0,4 g, 0,916 mmol) se le añade una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1M TBAF en THF, 4,58 mL, 4,58 mmol). La solución se agita durante 2 horas, después de lo cual se agrega agua a la reacción y esta se extrae en acetato de etilo. La capa orgánica se lava luego con agua, se seca y se concentra. El residuo obtenido se purifica por cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos)

20

Síntesis de 4-(2-(4-(4-*p*-toluenosulfoniloxibutilo)fenilo)etoxi) quinazolina:

[0371]

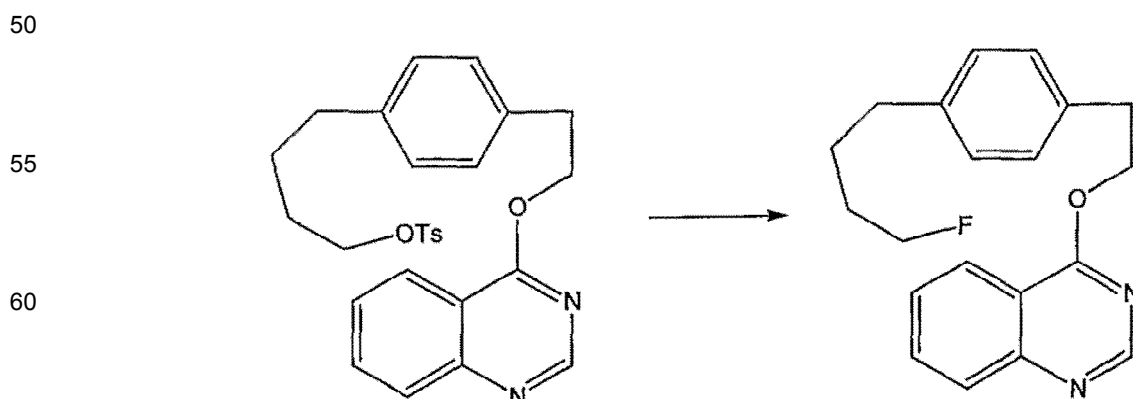


40 **[0372]** Se disuelve un matraz de fondo redondo de 15 ml con 4-(2-(4-(4-hidroxibutilo)fenilo)etoxi) quinazolina (0,25 g, 0,77 mmol) en piridina (5 mL). Luego se agrega cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,15 g, 0,79 mmol) y la mezcla se agita durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con solución de sulfato de cobre al 5% y luego con agua y secado. Después de eliminar el disolvente en el evaporador rotatorio, el producto bruto se purifica por cromatografía flash usando gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) para dar el producto.

45

Síntesis de 4-(2-(4-(4-fluorobutilo)fenilo)etoxi) quinazolina:

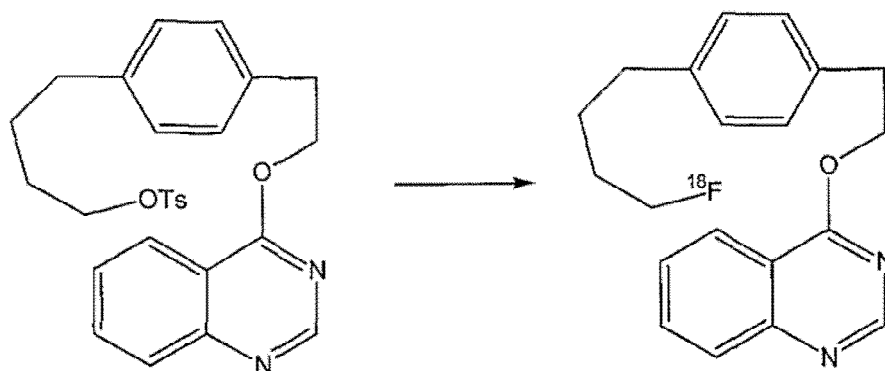
[0373]



[0374] Se agrega 4-(2-(4-(4-p-toluenosulfoniloxibutilo)fenilo)etoxi) quinazolina (0,3 g, 0,63 mmol) a una solución de fluoruro de potasio/kryptofix 222 en 5 ml de THF (relación 1:1, 3,15 mmol cada uno). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 15 minutos, la solución se calienta a reflujo durante 20 minutos. Luego se enfría y se le agrega agua. La solución luego se extrae en diclorometano y se lava con agua y se seca. El producto bruto se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el producto.

Síntesis de 4-(2-(4-(4-[¹⁸F]-fluorobutilo)fenilo)etoxi) quinazolina:

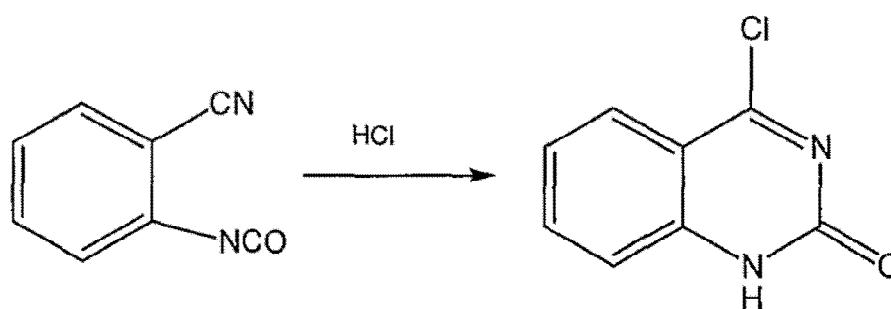
[0375]



[0376] A un vial de reacción de 5 ml que contiene 100 mCi de ¹⁸F en 300 mg de ¹⁸O agua se añade una solución de 1 ml que consiste en 10 mg de Kryptofix, 1 mg de carbonato de potasio, 0,005 ml de agua y 0,95 ml de acetonitrilo. El vial se calienta para eliminar todos los disolventes y se agrega acetonitrilo seco (1 ml) al vial. Esto también se elimina por evaporación. Luego se le agrega 4-(2-(4-(4-p-toluenosulfoniloxibutilo)fenilo)etoxi) quinazolina (5 mg) en acetonitrilo. El vial se sella y se calienta durante 30 minutos a 100°C. La mezcla se diluye con diclorometano y se pasa a través de Sep-Pak y se eluye con tetrahidrofurano. El disolvente se evapora para obtener el compuesto mencionado anteriormente.

Síntesis de 4-cloro-2-quinazolona:

[0377]



[0378] Se suspende isocianato de 2-cianofenilo (5 g, 34,7 mmol) en di-n-butilo éter. A continuación se pasa HCl gaseoso a la suspensión a 80°C durante 7 horas. El precipitado resultante se filtra, se seca y se recristaliza en clorobenceno para proporcionar el producto anterior.

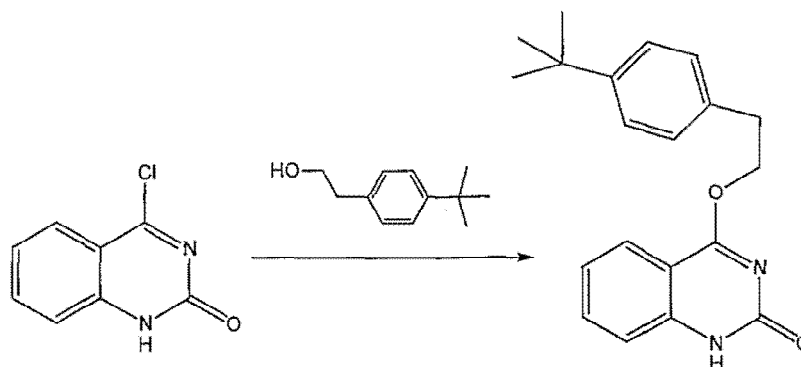
Síntesis de 4-(2-(4-terc-butilfenilo)-etoxi)-2-quinazolona:

[0379]

5

10

15



[0380] 2-(4-*tert*-butilfenilo) etanol (0,3 g, 1,68 mmol) se disuelve en tetrahidrofurano seco (7 ml) y a ello se añadió hidruro de sodio (48,5 mg, 2,02 mmol). La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, después de lo cual se agrega 4-cloro-2-quinazolona (0,302 g, 1,68 mmol) a la solución anterior. La solución se agita luego durante 6 horas, después de lo cual se agrega agua a la mezcla. La solución luego se extrae en diclorometano. La capa orgánica se lava, se seca y luego se concentra para dar el producto bruto que se purifica por cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos) para dar el producto.

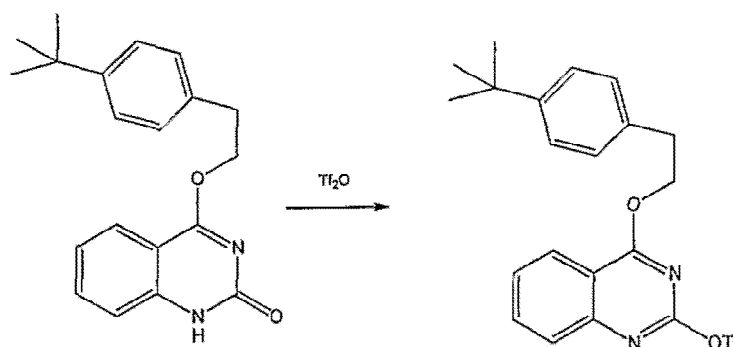
Síntesis de 4-(2-(4-*tert*-butilfenilo)-etoxi)-2-(trifluorometanosulfonyloxi)-quinazolina:

[0381]

30

35

40



[0382] Se disuelve 4-(2-(4-*tert*-butilfenilo)-etoxi)-2-quinazolona (0,25 g, 0,775 mmol) en diclorometano (5 ml) y anhídrido trifluorometanosulfónico (0,328 g, 1,16 mmol) y diisopropilamina (0,3 g, 2,32 mmol) se le agrega. La reacción se agita durante la noche, después de lo cual se diluye adicionalmente con diclorometano y se lava con agua. La capa orgánica se seca y se concentra. El producto bruto obtenido se aísla por cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos).

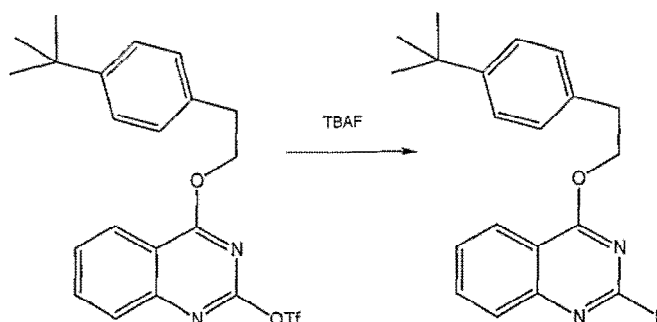
Síntesis de 4-(2-(4-*tert*-butilfenilo)-etoxi)-2-fluoro-quinazolina:

[0383]

55

60

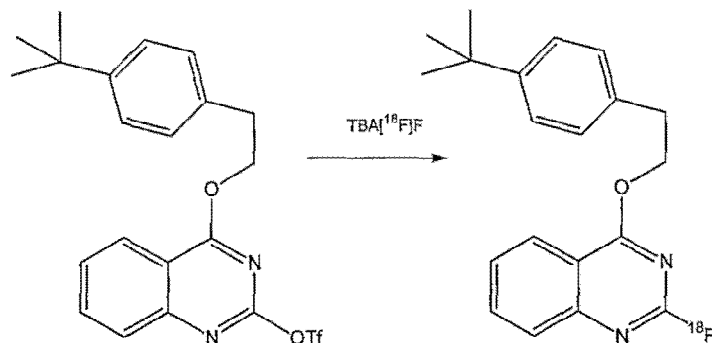
65



[0384] Un matraz de fondo redondo de 15 ml se carga con 4-(2-(4-terc-butilfenilo)-etoxi)-2-(trifluorometanosulfonyloxi)-quinazolina (0,3 g, 0,66 mmol). Luego se agrega solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1M en THF, 3,3 mL, 3,3 mmol) y la solución se somete a reflujo durante 60 minutos. La mezcla se enfría y se le agrega agua. Luego se extrae con diclorometano, se lava con agua y se seca. El crudo obtenido después de la concentración se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) para obtener el compuesto deseado.

Síntesis de 4-(2-(4-terc-butilfenilo)etoxi)-2-[¹⁸F]fluoro-quinazolina:

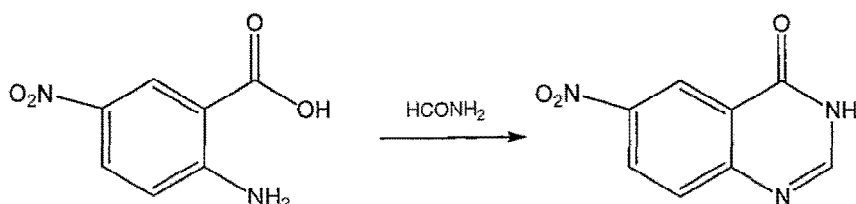
[0385]



[0386] ¹⁸F acuoso (16 mCi, 0,1 mL) se añade a un vacutainer que contenía 5 µL de hidróxido de tetrabutilamonio (40% en peso sol. en agua). La mezcla se concentra bajo nitrógeno en un baño de aceite a 100°C y se añaden 250 mL de acetonitrilo y esto también se concentra en nitrógeno. El procedimiento se repite dos veces y luego se le añaden 100 mL de acetonitrilo y los contenidos se someten al vacío. Sin dejarlo secar, se le agrega THF seguido de 5 mg de 4-(2-(4-terc-butilfenilo)-etoxi)-2-(trifluorometanosulfonyloxi)-quinazolina. La mezcla luego se calienta en un baño de aceite a 70°C durante 30 minutos. Luego se diluye con agua, se aplica a un C18 Sep-Pak, se enjuaga con agua y se eluye con acetonitrilo para obtener el compuesto mencionado anteriormente.

Síntesis de 6-nitro-4(3H)-quinazolona:

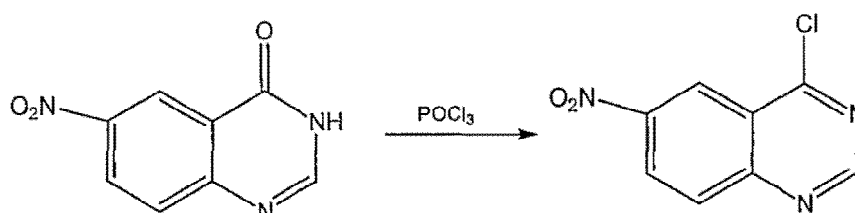
[0387]



[0388] Una mezcla de ácido 5-nitroantranílico (2 g, 14,6 mmol) y formamida (2,9 mL, 72 mmol) se irradia a 150°C en un microondas (potencia: 60W) hasta que la TLC muestra la finalización de la reacción (20 minutos). Después de enfriarse, la mezcla de reacción se enjuaga con acetato de etilo y se evapora a presión reducida. El producto bruto se purifica por cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos) para dar el producto anterior.

Síntesis de 6-nitro-4-cloroquinolina:

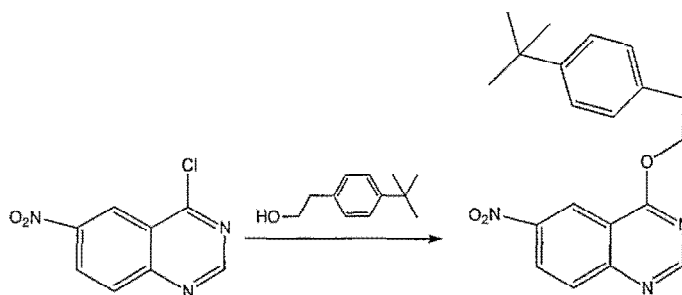
[0389]



[0390] 6-nitro-4(3H)-quinazolona (1 g, 5,23 mmol) y POCl_3 (7,1 ml) se mezclan entre sí y se irradian a 100°C (potencia: 70W) durante 10 minutos. El POCl_3 se evapora a vacío y el residuo se disuelve en acetato de etilo y se lava con solución saturada de NaHCO_3 , se seca y se concentra. Se purifica por cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos) para dar el producto anterior.

Síntesis de 6-nitro-4-(2-(4-terc-butilfenilo)etoxi) quinazolina:

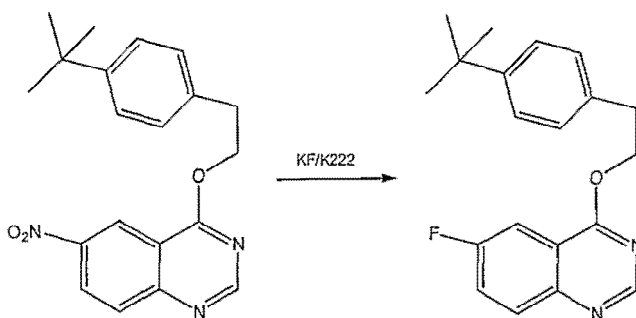
[0391]



[0392] 2-(4-terc-butilfenilo) etanol (1,0 g, 5,59 mmol) se disuelve en tetrahidrofurano seco (7 mL) y a ello se añadió hidruro de sodio (48,5 mg, 2,02 mmol). La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, después de lo cual se agrega 6-nitro-4-cloroquinazolona (1,17 g, 5,6 mmol) a la solución anterior. La solución se agita luego durante 6 horas, después de lo cual se agrega agua a la mezcla. La solución luego se extrae en diclorometano. La capa orgánica se lava, se seca y luego se concentra para dar el producto bruto que se purifica por cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos) para dar el producto.

Síntesis de 6-fluoro-4-(2-(4-terc-butilfenilo)etoxi) quinazolina:

[0393]



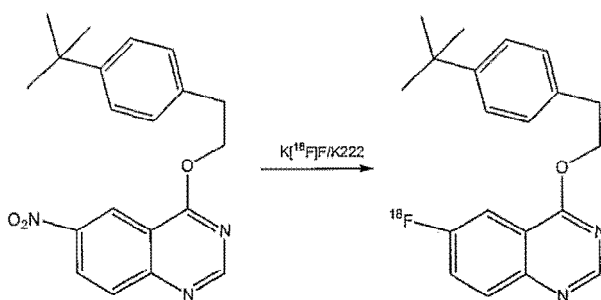
[0394] A un matraz de fondo redondo de 25 ml se añade fluoruro de potasio (82,6 mg, 1,42 mmol) y Kryptofix 222 (0,53 g, 1,42 mmol). La mezcla anterior se agita en THF durante 20 minutos, después de lo cual se le añade 6-nitro-4-(2-(4-terc-butilfenilo)etoxi) quinazolona (0,1 g, 0,284 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 30 minutos, después de lo cual se enfría y se le agrega agua. A continuación se extrae en diclorometano, se lava con agua y se seca. La purificación por cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos) proporciona el compuesto anterior.

Síntesis de 6-[^{18}F]-Fluoro-4-(2-(4-terc-butilfenilo)etoxi) quinazolina:

[0395]

5

10



15

20

[0396] A un vial de reacción de 5 ml que contiene 50 mCi de ^{18}F en 300 mg de ^{18}O agua se añade una solución de 1 ml que consiste en 10 mg de Kryptofix, 1 mg de carbonato de potasio, 0,005 ml de agua y 0,95 ml de acetonitrilo. El vial se calienta para eliminar todos los disolventes y se agrega acetonitrilo seco (1 mL) al vial. Esto también se elimina por evaporación. A continuación se le agrega 6-nitro-4-(2-(4-terc-butilfenilo)etoxi) quinazolina (5 mg) en acetonitrilo. El vial se sella y se calienta durante 30 minutos a 100°C . La mezcla se diluye con diclorometano y se pasa a través de Sep-Pak y se eluye con tetrahidrofurano. El solvente se evapora para obtener el compuesto mencionado anteriormente

Síntesis de (4-terc-butilfenilo) etano 1,2 diol:

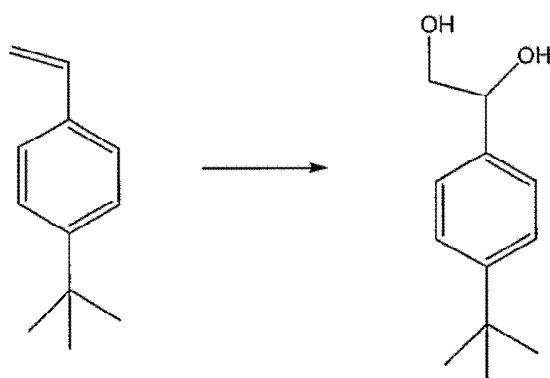
25

[0397]

30

35

40



45

[0398] A un matraz de fondo redondo de 100 ml se añaden 20 ml de terc butanol, 20 ml de agua y 5,6 g de AD-mix- β . La solución se agita y se enfría a 0°C . Se agrega terc-butilo estireno (0,64 g, 4 mmol) a la mezcla y la solución resultante se agita durante la noche a 0°C . Se agrega sulfito de sodio sólido (6 g) y la mezcla se agita durante 30 minutos adicionales. A continuación la solución se extrae en acetato de etilo, se lava con agua y se seca. El producto bruto se purifica después por cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el producto.

50

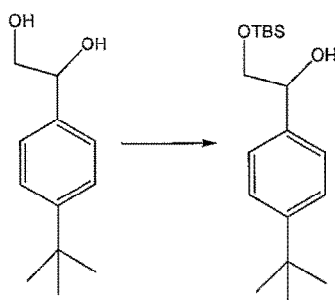
Síntesis de 1-terc-butildimetilsililoxi-2-hidroxi-2-(4-tercbutilfenilo) etano:

[0399]

55

60

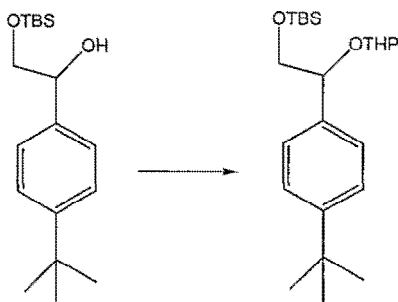
65



[0400] (4-terc-butilfenilo) etano 1,2 diol (0,5 g, 2,57 mmol) se disuelve en DMF en un matraz de 25 ml de fondo redondo y a esta se le añadieron imidazol (0,210 g, 3,09 mmol) y terc-butildimetilsililo cloruro (0,46 g, 3,09 mmol). La mezcla se agita durante 6 horas, después de lo cual se extrae en diclorometano y la capa orgánica se lava con agua y se seca. La purificación por cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos) proporciona el producto mencionado anteriormente.

Síntesis de 1-terc-butildimetilsililoxi-2-tetrahidropiraniloxi-2-(4-terc-butilfenilo) etano:

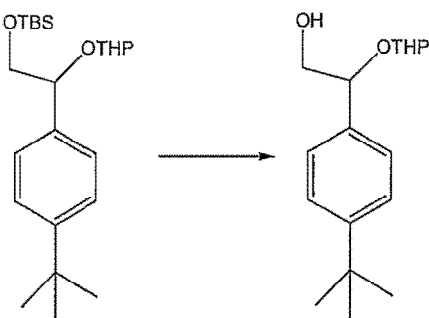
[0401]



[0402] 1-Terc-butildimetilsililoxi-2-hidroxi-2-(4-terc-butilfenilo) etano (0,5 g, 1,622 mmol) se disuelve en diclorometano y se añade dihidropirano (0,163 g, 1,94 mmoles) y ácido toluenosulfónico (33 mg, 0,194 mmol). La reacción se agita durante 2 horas, después de lo cual la mezcla se lava con agua y se seca. El residuo bruto obtenido después de la concentración se purifica por cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos) para obtener el producto.

Síntesis de 1-hidroxi-2-tetrahidropiraniloxi-2-(4-terc-butilfenilo)etano:

[0403]



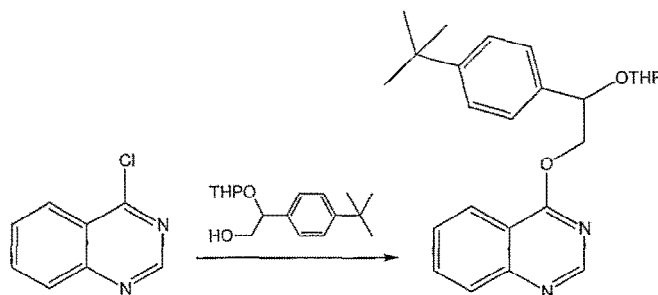
[0404] A 1-terc-butildimetilsililoxi-2-tetrahidropiraniloxi-2-(4-terc-butilfenilo) etano (0,4 g, 1,01 mmol) se le añade una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF 1M en THF, 5 ml, 5,0 mmol). La solución se agita durante 2 horas, después de lo cual se agrega agua a la reacción y esta se extrae en acetato de etilo. La capa orgánica se lava luego con agua, se seca y se concentra. El residuo obtenido se purifica por cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos).

Síntesis de 4-(2-tetrahidropiraniloxi-2-(4-terc-butilfenilo)etoxi) quinazolina:

[0405]

5

10



15

20

[0406] Se disuelve 1-hidroxi-2-tetrahidropirani-2-(4-terc-butilfenilo) etano (0,3 g, 1,07 mmol) en tetrahidrofurano seco (7 mL) y se le agrega hidruro de sodio (30,96 mg, 1,29 mmol). La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, después de lo cual se agrega 4-cloroquinazolina (0,175 g, 1,07 mmol) a la solución anterior. La solución se agita luego durante 6 horas, después de lo cual se agrega agua a la mezcla. La solución luego se extrae en diclorometano. La capa orgánica se lava, se seca y luego se concentra para dar el producto bruto que se purifica por cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos) para dar el producto.

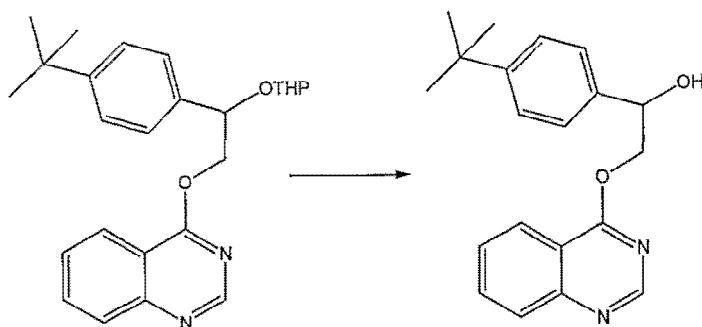
Síntesis de 4-(2-hidroxi-2-(4-terc-butilfenilo)etoxi) quinazolina:

25

[0407]

30

35



40

[0408] Se disuelve 4-(2-tetrahidropirani-2-(4-terc-butilfenilo)etoxi) quinazolina (0,25 g, 0,615 mmol) en 5 ml de etanol y se le agrega p-toluenosulfonato de piridinio (15,4 mg, 0,061 mmol). La solución se calienta a 55°C y se agita a esa temperatura durante 4 horas. El etanol se elimina y el producto bruto se purifica por cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos).

45

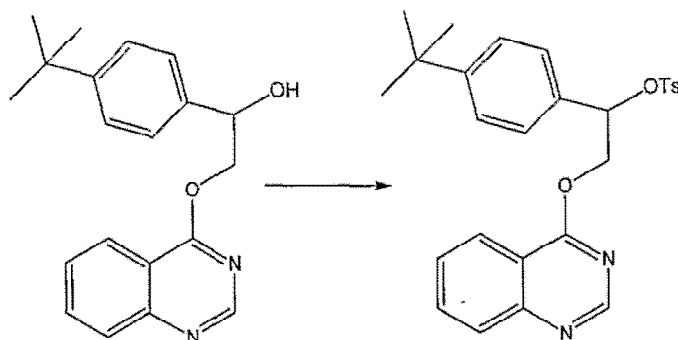
Síntesis de 4-(2-p-toluenosulfonilo-2-(4-terc-butilfenilo)etoxi) quinazolina:

[0409]

50

55

60



65

[0410] Un matraz de fondo redondo de 15 ml se carga con 4-quinazolina (2-hidroxi-2-(4-terc-butilfenilo)etoxi) (0,25 g, 0,77 mmol) se disuelve en piridina (5 mL). A continuación se le agrega cloruro de p-toluenosulfonilo (0,15 g, 0,79 mmol) y la mezcla se agita durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con

solución de sulfato de cobre al 5% y luego con agua y se seca. Después de eliminar el disolvente en el evaporador rotatorio, el producto bruto se purifica por cromatografía flash usando gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) para dar el producto.

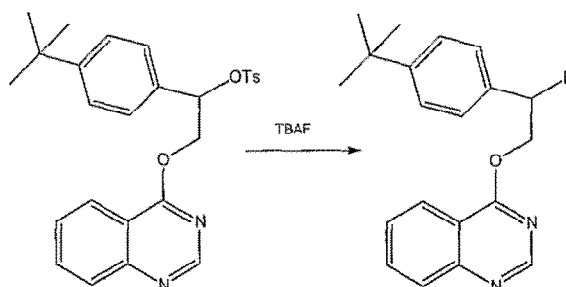
5 Síntesis de 4-(2-fluoro-2-(4-terc-butilfenilo)etoxi) quinazolina:

[0411]

10

15

20



25

[0412] Un matraz de fondo redondo de 15 ml se carga con 4-(2-p-toluenosulfoniloxi-2-(4-terc-butilfenilo)etoxi) quinazolina (0,3 g, 0,84 mmol). A continuación se le agrega una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1M en THF, 4,2 mL, 4,2 mmol) y la solución se calienta a reflujo durante 60 minutos. La mezcla se enfría y se le agrega agua. A continuación se extrae con diclorometano, se lava con agua y se seca. El crudo obtenido después de la concentración se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) para obtener el compuesto deseado.

30

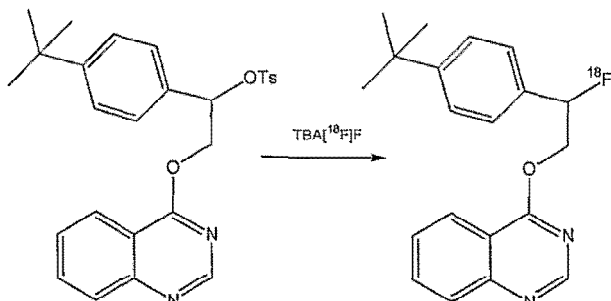
Síntesis de 4-(2-[¹⁸F]fluoro-2-(4-terc-butilfenilo)etoxi) quinazolina:

[0413]

35

40

45



50

[0414] ¹⁸F acuoso (16 mCi, 0,1 mL) se añade a un vacutainer que contenía 5 µL de hidróxido de tetrabutilamonio (40% en peso sol. en agua). La mezcla se concentra bajo nitrógeno en un baño de aceite a 100°C y se añaden 250 mL de acetonitrilo y esto también se concentra bajo nitrógeno. El procedimiento se repite dos veces y luego se le añaden 100 mL de acetonitrilo y los contenidos se someten al vacío. Sin dejar que se seque, se agrega THF seguido de 5 mg de 4-(2-p-toluenosulfoniloxi-2-(4-terc-butilfenilo)etoxi) quinazolina. La mezcla luego se calienta en un baño de aceite a 70°C durante 30 minutos. A continuación se diluye con agua, se aplica a un C18 Sep-Pak, se enjuaga con agua y se eluye con acetonitrilo para obtener el compuesto mencionado anteriormente.

55

[0415] Será evidente para un experto en la técnica que la presente descripción no se limita a los ejemplos ilustrativos anteriores, y que puede incorporarse en otras formas específicas sin apartarse de los atributos esenciales de la misma. Por lo tanto, se desea que los ejemplos se consideren en todos los aspectos como ilustrativos y no restrictivos, haciendo 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 por lo tanto deben entenderse incluidos.

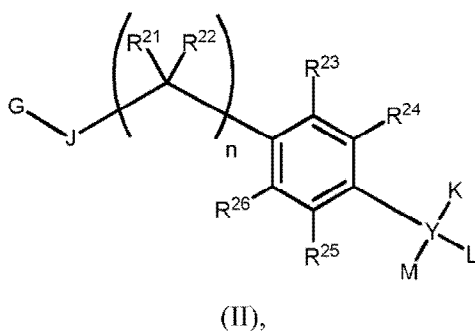
60

65

Reivindicaciones

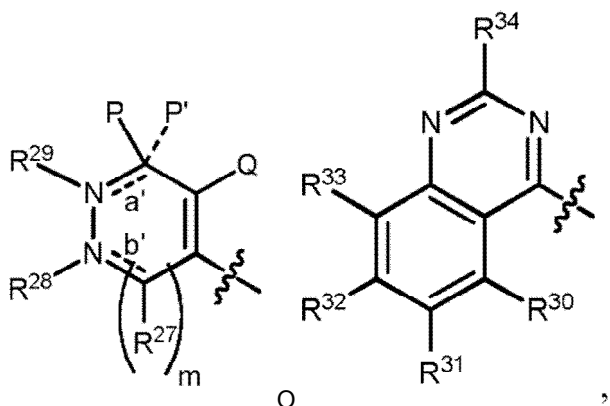
1. Un agente de contraste que comprende:

5 un compuesto seleccionado de piridabeno, pirimidifeno, tebufenpirad, fenazaquina, un análogo de piridabeno, un análogo de pirimidifeno, un análogo de tebufenpirad y un análogo de fenazaquina; donde el compuesto comprende un resto de formación de imágenes que es ¹⁸F; en donde el agente de contraste que comprende el análogo de piridabeno, el análogo de tebufenpirad o el análogo de fenazaquina tiene una estructura como en la fórmula (II),



25 en donde:

G es



en donde:

m es 0 o 1;



cada uno independientemente representa un enlace simple o doble;

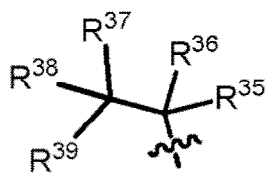
R²⁷, R³⁰, R³¹, R³², R³³ y R³⁴ se seleccionan independientemente de hidrógeno, y C₁-C₆ alquilo; cuando está presente, R²⁸ se selecciona de hidrógeno y C₁-C₆ alquilo, siempre que cuando



65 es un enlace doble, R²⁸ está ausente;

cuando está presente, R²⁹ es C₁-C₆ alquilo, siempre que cuando es un doble enlace, R²⁹ está ausente;
P es

5



10

en donde R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸ y R³⁹ se seleccionan independientemente de hidrógeno, y C₁-C₆ alquilo;
cuando está presente, P' es hidrógeno; o
P y P' juntos forman un grupo oxo;
siempre que cuando

15

20



es un enlace doble, P' está ausente;
Q es halo o haloalquilo;

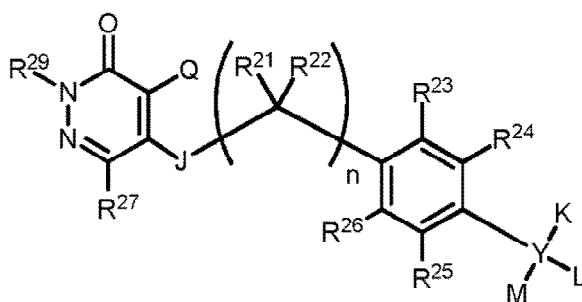
25

J se selecciona de N(R²⁷), S, O, C(=O), C(=O)O, NHCH₂CH₂O, un enlace, y C(=O)N(R²⁷), con cada grupo con su extremo izquierdo unido a G y su extremo derecho unido al carbono sustituido con R²¹ y R²²;
cuando está presente, K se selecciona de hidrógeno, alcoxialquilo, alquiloxi, arilo, C₁-C₆ alquilo, y heteroarilo;
cuando está presente, L se selecciona de hidrógeno, alcoxialquilo, alquiloxi, arilo, C₁-C₆ alquilo, y heteroarilo;
M se selecciona de hidrógeno, alcoxialquilo, alquiloxi, arilo, C₁-C₆ alquilo, y heteroarilo; o
L y M, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de tres o cuatro miembros; n es 0, 1, 2 o 3;

30

R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵ y R²⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, y C₁-C₆ alquilo; y
Y se selecciona de un enlace, carbono y oxígeno; con la condición de 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, alcoxialquilo, arilo, C₁-C₆ alquilo, y heteroarilo;
con la condición de que al menos un resto de formación de imágenes esté presente en la fórmula (II);
alternativamente, en donde el agente de contraste que comprende el análogo de piridabeno tiene una estructura como en la fórmula (III),

40



45

50

(III),

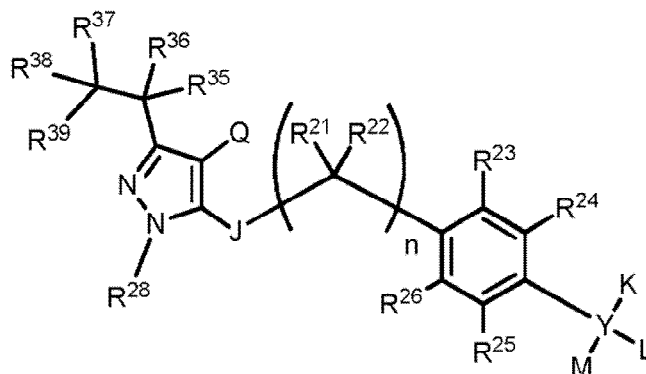
55

en donde:

J se selecciona de N(R²⁷), S, O, C(=O), C(=O)O, NHCH₂CH₂O, un enlace, y C(=O)N(R²⁷);
cuando está presente, K se selecciona de hidrógeno, alcoxialquilo, alquiloxi, arilo, C₁-C₆ alquilo, y heteroarilo;
cuando está presente, L se selecciona de hidrógeno, alcoxialquilo, alquiloxi, arilo, C₁-C₆ alquilo, y heteroarilo;
M se selecciona de hidrógeno, alcoxialquilo, alquiloxi, arilo, C₁-C₆ alquilo, y heteroarilo; o
L y M, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de tres o cuatro miembros;
Q es halo o haloalquilo;
n es 0, 1, 2 o 3;
R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ y R²⁷ se seleccionan independientemente de hidrógeno, y C₁-C₆ alquilo;
R²⁹ es C₁-C₆ alquilo; y

65

Y se selecciona de un enlace, carbono y oxígeno; con la condición de 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, arilo, C₁-C₆ alquilo, y heteroarilo; con la condición de que al menos un resto de formación de imágenes esté presente en la fórmula (III);
 5
 10
 15
 20
 25



(IV),

donde:

J se selecciona de N(R²⁷), S, O, C(=O), C(=O)O, NHCH₂CH₂O, un enlace, y C(=O)N(R²⁷), con cada grupo dibujado con su extremo derecho unido al carbono sustituido con R²¹ y R²²;

cuando está presente, K se selecciona de hidrógeno, alcoxilquilo, alquilo, arilo, C₁-C₆ alquilo, y heteroarilo;

cuando está presente, L se selecciona de hidrógeno, alcoxilquilo, alquilo, arilo, C₁-C₆ alquilo, y heteroarilo;

M se selecciona de hidrógeno, alcoxilquilo, alquilo, arilo, C₁-C₆ alquilo, y heteroarilo; o

L y M, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de tres o cuatro miembros; Q es halo o haloalquilo;

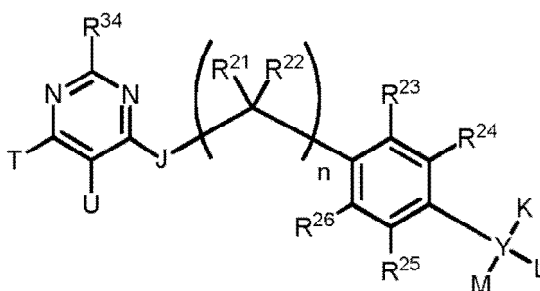
n es 0, 1, 2 o 3;

R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸ y R³⁹ se seleccionan independientemente de hidrógeno, y C₁-C₆ alquilo; y

Y se selecciona de un enlace, carbono y oxígeno, con la condición de 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, arilo, C₁-C₆ alquilo, y heteroarilo;

con la condición de que al menos un resto de formación de imágenes esté presente en la fórmula (IV);

alternativamente, en donde el agente de contraste que comprende el análogo de pirimidifeno tiene una estructura como en la fórmula (V),



(V),

en donde:

J se selecciona entre N(R²⁷), S, O, C(=O), C(=O)O, NHCH₂CH₂O, un enlace, y C(=O)N(R²⁷);

cuando está presente, K se selecciona de hidrógeno, alcoxilquilo, alquilo, arilo, C₁-C₆ alquilo, y heteroarilo;

cuando está presente, L se selecciona de hidrógeno, alcoxilquilo, alquilo, arilo, C₁-C₆ alquilo, y heteroarilo;

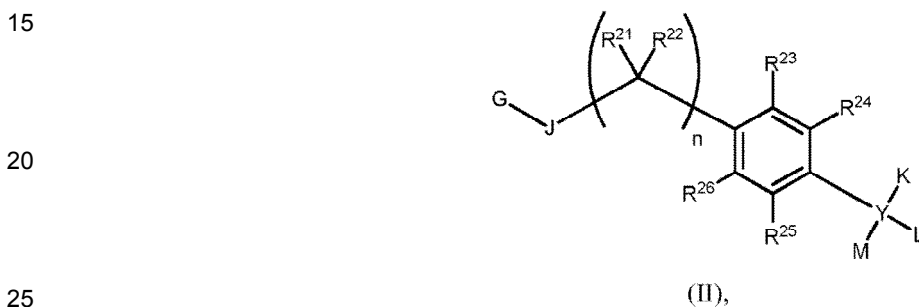
M se selecciona de hidrógeno, alcoxilquilo, alquilo, arilo, C₁-C₆ alquilo, y heteroarilo; o

L y M, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de tres o cuatro miembros; T y U se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alcoxi, alcoxilquilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y halo; o

T y U, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo aromático o no aromático de cinco a seis miembros que contiene de cero a dos heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre; donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de C₁-C₆ alquilo; n es 0, 1, 2 o 3; y

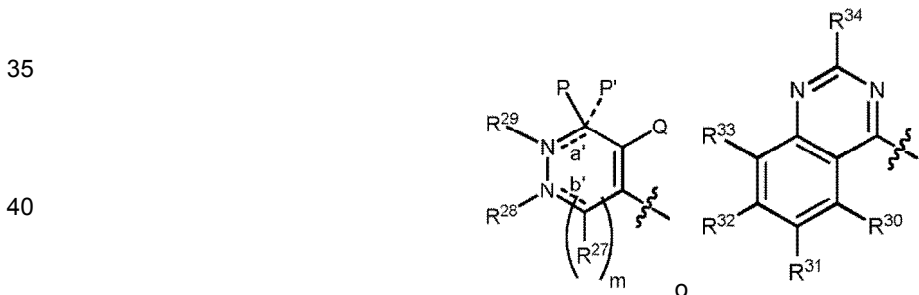
5 R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷ y R³⁴ se seleccionan independientemente de hidrógeno y C₁-C₆ alquilo; Y se selecciona de un enlace, carbono y oxígeno, con la condición de que cuando Y es un enlace, K y L están ausentes y M se selecciona de arilo y heteroarilo; y siempre que cuando Y es oxígeno, K y L están ausentes y M se selecciona de hidrógeno, alcoxilalquilo, arilo, C₁-C₆ alquilo, y heteroarilo; con la condición de que al menos un resto de formación de imágenes esté presente en la fórmula (V); y
10 en donde el término arilo se refiere a un grupo fenilo o un sistema de anillo condensado bicíclico en donde uno o más de los anillos es un grupo fenilo.

2. El agente de contraste de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (II),



en donde:

30 G es



en donde:

m es 0 o 1;

50

$\frac{a'}{\text{---}}$ y $\frac{b}{\text{---}}$

55 cada uno independientemente representa un enlace simple o doble; R²⁷, R³⁰, R³¹, R³², R³³ y R³⁴ se seleccionan independientemente de hidrógeno, y C₁-C₆ alquilo; cuando está presente, R²⁸ se selecciona de hidrógeno y C₁-C₆ alquilo, siempre que cuando

60 $\frac{b}{\text{---}}$

sea un enlace doble, R²⁸ está ausente; cuando está presente, R²⁹ es C₁-C₆ alquilo, siempre que cuando

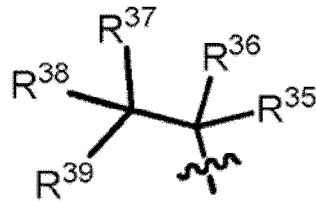
65



5

es un enlace doble, R²⁹ está ausente;
P es

10



15

20 en la que R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸ y R³⁹ se seleccionan independientemente de hidrógeno, y C₁-C₆ alquilo; cuando está presente, P' es hidrógeno; o P y P' juntos forman un grupo oxo; siempre que cuando

25



30

es un enlace doble, P' está ausente;
Q es halo o haloalquilo;

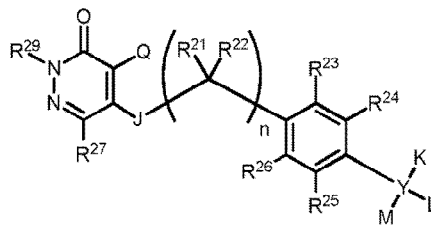
35

J se selecciona de N(R²⁷), S, O, C(=O), C(=O)O, NHCH₂CH₂O, un enlace, y C(=O)N(R²⁷), con cada grupo con su extremo izquierdo unido a G y su extremo derecho unido al carbono sustituido con R²¹ y R²²; cuando está presente, K se selecciona de hidrógeno, alcoxilquilo, alquiloxi, arilo, C₁-C₆ alquilo, y heteroarilo; cuando está presente, L se selecciona de hidrógeno, alcoxilquilo, alquiloxi, arilo, C₁-C₆ alquilo, y heteroarilo; M se selecciona de hidrógeno, alcoxilquilo, alquiloxi, arilo, C₁-C₆ alquilo, y heteroarilo; o L y M, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de tres o cuatro miembros; n es 0, 1, 2 o 3; R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵ y R²⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, y C₁-C₆ alquilo; y Y se selecciona de un enlace, carbono y oxígeno; con la condición de 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, arilo, C₁-C₆ alquilo, y heteroarilo; con la condición de que al menos un resto de formación de imágenes esté presente en la fórmula (II).

45

3. El agente de contraste según la reivindicación 1 de fórmula (III),

50



55

(III),

60

en donde:

65

J se selecciona de N(R²⁷), S, O, C(=O), C(=O)O, NHCH₂CH₂O, un enlace, y C(=O)N(R²⁷); cuando está presente, K se selecciona de hidrógeno, alcoxilquilo, alquiloxi, arilo, C₁-C₆ alquilo, y heteroarilo; cuando está presente, L se selecciona de hidrógeno, alcoxilquilo, alquiloxi, arilo, C₁-C₆ alquilo, y heteroarilo; M se selecciona de hidrógeno, alcoxilquilo, alquiloxi, arilo, C₁-C₆ alquilo, y heteroarilo; o L y M, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de tres o cuatro miembros; Q es halo

o haloalquilo;

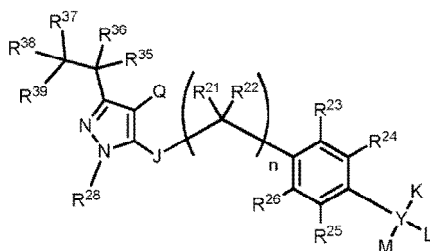
n es 0, 1, 2 o 3;

R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ y R²⁷ se seleccionan independientemente de hidrógeno, y C₁-C₆ alquilo;

R²⁹ es C₁-C₆ alquilo; y

- 5 Y se selecciona de un enlace, carbono y oxígeno; con la condición de 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, arilo, C₁-C₆ alquilo, y heteroarilo; con la condición de que al menos un resto de formación de imágenes esté presente en la fórmula (III).

- 10 4. El agente de contraste de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (IV),

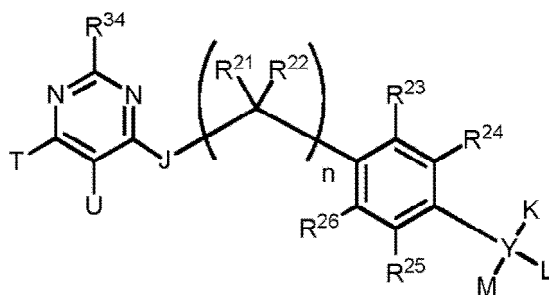


(IV),

en donde:

- 25 J se selecciona de N(R²⁷), S, O, C(=O), C(=O)O, NHCH₂CH₂O, un enlace, y C(=O)N(R²⁷), con cada grupo con su extremo derecho unido al carbono sustituido con R²¹ y R²²;
- cuando está presente, K se selecciona de hidrógeno, alcoxilquilo, alquiloxi, arilo, C₁-C₆ alquilo, y heteroarilo;
- 30 cuando está presente, L se selecciona de hidrógeno, alcoxilquilo, alquiloxi, arilo, C₁-C₆ alquilo, y heteroarilo;
- M se selecciona de hidrógeno, alcoxilquilo, alquiloxi, arilo, C₁-C₆ alquilo, y heteroarilo; o
- L y M, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de tres o cuatro miembros; Q es halo
- o haloalquilo;
- n es 0, 1, 2 o 3;
- 35 R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸ y R³⁹ se seleccionan independientemente de hidrógeno, y C₁-C₆ alquilo; y
- Y se selecciona de un enlace, carbono y oxígeno, con la condición de 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, arilo, C₁-C₆ alquilo, y heteroarilo;
- 40 con la condición de que al menos un resto de formación de imágenes esté presente en la fórmula (IV).

5. El agente de contraste según la reivindicación 1 de fórmula (V),



(V),

en donde:

- 60 J se selecciona de N(R²⁷), S, O, C(=O), C(=O)O, NHCH₂CH₂O, un enlace, y C(=O)N(R²⁷);
- cuando está presente, K se selecciona de hidrógeno, alcoxilquilo, alquiloxi, arilo, C₁-C₆ alquilo, y heteroarilo;
- cuando está presente, L se selecciona de hidrógeno, alcoxilquilo, alquiloxi, arilo, C₁-C₆ alquilo, y heteroarilo;
- M se selecciona de hidrógeno, alcoxilquilo, alquiloxi, arilo, C₁-C₆ alquilo, y heteroarilo; o
- L y M, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de tres o cuatro miembros;
- 65 T y U se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alcoxi, alcoxilquilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y halo; o

T y U, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo aromático o no aromático de cinco a seis miembros que contiene de cero a dos heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre; donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de C₁-C₆ alquilo;

5 n es 0, 1, 2 o 3; y

R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷ y R³⁴ se seleccionan independientemente de hidrógeno y C₁-C₆ alquilo;

Y se selecciona de un enlace, carbono y oxígeno, con la condición de 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, alcoxialquilo, arilo, C₁-C₆ alquilo, y heteroarilo;

10 con la condición de que al menos un resto de formación de imágenes esté presente en la fórmula (V).

6. El agente de contraste según la reivindicación 3, en donde:

J se selecciona de N(R²⁷), S, O, C(=O), C(=O)O, NHCH₂CH₂O, un enlace, o C(=O)N(R²⁷), con cada grupo con su extremo derecho unido al carbono sustituido con R²¹ y R²²;

15 cuando está presente, K se selecciona de hidrógeno, alcoxialquilo, alquiloxi, arilo, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes, heteroarilo, y un resto de formación de imágenes;

cuando está presente, L se selecciona de hidrógeno, alcoxialquilo, alquiloxi, arilo, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes, heteroarilo, y un resto de formación de imágenes;

20 M se selecciona de hidrógeno, alcoxialquilo, alquiloxi, arilo, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes, heteroarilo, y un resto de formación de imágenes; o

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

Q es halo o haloalquilo;

n es 0, 1, 2 o 3;

25 R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ y R²⁷ se seleccionan independientemente de hidrógeno, 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 de un enlace, carbono y oxígeno; con la condición de 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, alcoxialquilo, arilo, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido con un resto de formación

30 de imágenes, y heteroarilo; con la condición de que al menos un resto de formación de imágenes esté presente en la fórmula (III).

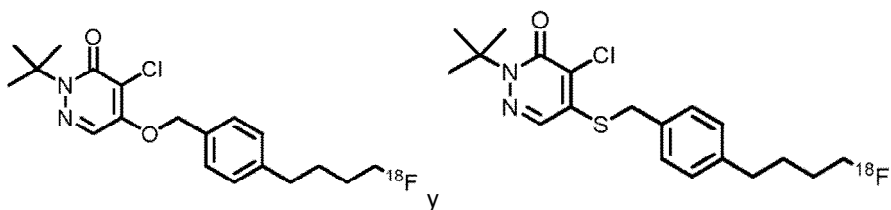
7. El agente de contraste de acuerdo con la reivindicación 6, en donde J es O y R²⁹ es terc-butilo.

35

8. El agente de contraste según la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en donde Q es halo.

9. El agente de contraste de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 o 6, en donde el agente de contraste se selecciona de

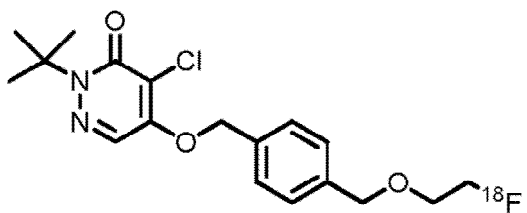
40



50

10. El agente de contraste según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 6, 7 u 8, en donde el agente de contraste es

55

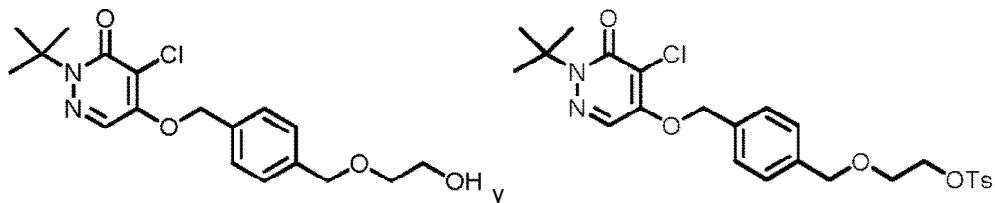


65

11. Un intermedio para hacer que el agente de contraste de la reivindicación 10 sea seleccionado de

65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



12. Un compuesto que incluye un grupo saliente que puede ser reemplazado en una reacción de desplazamiento S_N2 para producir un agente de contraste marcado con ^{18}F como se establece en la reivindicación 9 o la reivindicación 10.

13. El compuesto de la reivindicación 12, en donde el grupo saliente es un éster de ácido sulfónico.

14. El compuesto de la reivindicación 13, en donde el éster de ácido sulfónico se selecciona de toluenosulfonato, metanosulfonato y trifluorometanosulfonato.

15. El compuesto de la reivindicación 12, en donde el grupo saliente es un haluro o un fosfina óxido.

16. Una solución acuosa estéril que comprende el agente de contraste de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

17. Un agente de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o la solución de la reivindicación 16, para uso en formación de imágenes de perfusión miocárdica.

18. Un kit de diagnóstico adecuado para la preparación de un agente de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 adecuado para detectar, formar imágenes y/o monitorizar perfusión miocárdica, en donde el agente está marcado con ^{18}F , y en el que el kit comprende uno o más viales que contiene una formulación estéril, no pirógena, que comprende una cantidad predeterminada de un reactivo que incluye un grupo saliente que puede ser reemplazado en una reacción de desplazamiento S_N2 para producir un agente marcado con ^{18}F , y opcionalmente otros componentes.

19. El kit de diagnóstico según la reivindicación 18, en donde los otros componentes se seleccionan del grupo que consiste en: uno o dos ligandos auxiliares, agentes reductores, ligandos de transferencia, tampones, auxiliares de liofilización, ayudas de estabilización, auxiliares de solubilización y bacteriostáticos.