

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 685 698**

51 Int. Cl.:

C07F 13/00 (2006.01)

A61K 51/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2009 E 13185433 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.06.2018 EP 2708547**

54 Título: **Soluciones acuosas de complejos radiometálicos con ligandos tridentados**

30 Prioridad:

10.03.2008 GB 0804406

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

10.10.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ALBERTO, ROGER y
BRABAND, HENRIK**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 685 698 T3

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

DESCRIPCIÓN

Soluciones acuosas de complejos radiometálicos con ligandos tridentados

- 5 La presente invención se refiere a complejos metálicos. En particular, aunque no exclusivamente, se refiere a complejos de tecnecio que contienen el núcleo de $[\text{TcO}_3]^+$ y complejos de renio que contienen el núcleo de $[\text{ReO}_3]^+$, particularmente aquellos en los que el tecnecio se encuentra en forma del isótopo Tc-99m, y el renio se encuentra en forma del isótopo Re-186 o Re-188.
- 10 El núcleo de $[\text{TcO}_3]^+$ representa probablemente el radical más pequeño que existe en la química de tecnecio y que puede ser estabilizado por coligandos. Sería altamente deseable encontrar un acceso conveniente a los complejos que comprenden esta estructura núcleo simple.
- 15 Braband y Abram (Inorg. Chem., 2006, 45, 6589-6591) describen la preparación de un complejo que contiene $[\text{TcO}_3]^+$ con el ligando tridentado triazaciclonoano. El derivado glicolato correspondiente también se describe como un intermedio en la preparación del mismo. Sin embargo, solo se utiliza Tc-99 en estado fundamental, y el material que contiene Tc inicial no es adecuado para aplicaciones de medicina nuclear a gran escala. Thomas y Davison (Inorg. Chim. Acta, 1991, 190, 231-235) describen la preparación de complejos de tris-pirazolilborato que contienen el núcleo de $[\text{TcO}_3]^+$. De nuevo se utilizó Tc-99 en estado fundamental en forma de un material de partida complejo.
- 20 Además, en la síntesis se utilizan condiciones adversas, que implican el uso de ácido concentrado; tales condiciones no son adecuadas para aplicaciones de medicina nuclear. Banberry et al. (Polyhedron, 1990, 9, 2549-2551) también describen complejos que contienen el núcleo de $[\text{TcO}_3]^+$ con Tc-99 en estado fundamental. De nuevo, se emplean condiciones severas (ácido peracético). Tooyama et al. (Inorg. Chem., 2008, 47, 257-264) describen la preparación de complejos de $[\text{TcO}_3]^+$ y $[\text{ReO}_3]^+$ con los ligandos bis(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)acetato y 1,1,1-metanotriiltris(3,5-dimetil-1H-pirazol). La síntesis se lleva a cabo utilizando ácidos de Lewis fuertes como agentes activadores en medios no acuosos. De hecho, los agentes activadores utilizados no serían compatibles con los medios acuosos ya que reaccionarían con el agua.
- 25 A pesar de ser un núcleo contiene Tc de interés potencial que, no se han descrito hasta ahora enfoques sintéticos para la preparación de complejos que contienen $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcO}_3]^+$ ya que $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcO}_4]^-$ como tal, la forma más conveniente de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ para aplicaciones de medicina nuclear y que típicamente está contenida en el producto eluido del generador, generalmente se considera que es muy poco activa y difícil de activar, particularmente en agua. Además, los enfoques de la técnica anterior descritos anteriormente emplean disolventes orgánicos para la síntesis del núcleo/complejo, siendo tales disolventes incompatibles con la síntesis a escala de fabricación para aplicaciones de medicina nuclear en seres humanos o animales. Además, en los complejos de la técnica anterior descritos anteriormente, los ligandos usados para la formación de complejos del núcleo de trióxido metálico no portan radicales de direccionamiento, ni tienen grupos espaciadores o conectores que sean adecuados para la unión de tales radicales de direccionamiento. En consecuencia, tienen de uso limitado para aplicaciones radiofarmacéuticas *in vivo*, en las que se desea con frecuencia el direccionamiento del metal a células o tejidos concretos con fines de
- 30 obtención de imágenes.
- Tooyama et al. (Inorganic Chemistry, 2008, vol. 47, pág. 257-264) describe la preparación de complejos de tecnecio de alta valencia con núcleos de $[\text{}^{99}\text{TcO}_3]^+$ de anhídridos mixtos preparados *in situ* de $[\text{}^{99}\text{TcO}_4]^-$, y sus reactividades.
- 35 Joachim et al. (Zeitschrift für Naturforschung, 1993, vol. 48, pág. 227-229) describe la síntesis, caracterización e investigación de trióxido de hidrottris(1-pirazolil)borato-tecnecio (VII) y trióxido de hidrottris(3,5-dimetil-1-pirazolil)borato-tecnecio (VII).
- Paulo et al. (Inorganic Chemistry, 1994, vol 33, pág. 4729-4737) describe la síntesis, caracterización y estudio de las propiedades redox de los compuestos de renio (V) y renio (III) con tetrakis(pirazol-1-il)borato.
- 40 Sugimoto et al. (Chemistry Letters, 1997, vol. 6, pág. 541-542) describe una serie de complejos de oxorhenio (V) que contienen tris(2-piridilmetil)amina tridentada que portan un brazo de 2-piridilmetilo libre.
- Herrmann et al. (Química inorgánica, 1005, vol 34, pág. 4701-4707) describe enlaces múltiples entre metales de transición y elementos del grupo principal, particularmente la química de coordinación del heptaóxido de dirhenio.
- 45 Gable et al. (Organometallics, 1999, volumen 18, p173-179) describe la ciclorreversión de diolatos de renio (V) que contienen el hidrottris(3,5-dimetilpirazolil)borato como ligando auxiliar.
- Gable et al. (JACS, 2002, vol 124, p3970-3970) describe los efectos del isótopo cinético en la cicloverción de renio (V) diolatos.
- Gable et al. (JACS, 2003, vol 125, p11018-11026) describe la cinética y el mecanismo de la transferencia del átomo de O catalizada por renio a partir de epóxidos.
- 50 Gable et al. (Organometallics, 2004, vol. 23, pág. 5268-5274) describe la reacción de heterociclos con anillo forzado con un dioxo-complejo de renio (V).
- 60 El documento EP 0386873 describe complejos catiónicos de tecnecio-99m y ligandos correspondientes.

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



en donde L^3 representa un ligando de triazaciclononano que tiene uno o más grupos funcionales adecuados para facilitar el anclaje de un radical de direccionamiento, opcionalmente por medio de un grupo conector, en donde el grupo funcional adecuado para facilitar el anclaje de un radical de direccionamiento se selecciona entre hidroxilo, carboxilo, amino, amido, halógeno, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonilamido, arilsulfonilamido, tio, alquiltio, ariltio, fosfonilo, fosfato y ciano, M representa un metal seleccionado entre Tc y Re, y n es una carga de -2 a +1, siempre que L^3 no sea 1,4,7-triazaciclononano o 1,4,7-trimetiltriazaciclononano.

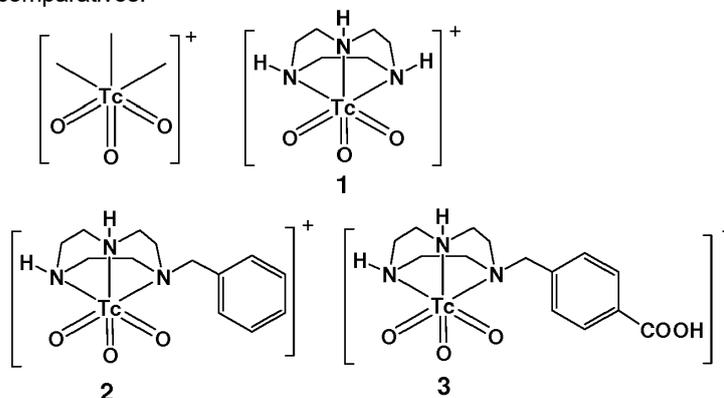
L^3 representa un ligando de triazaciclononano, que porta uno o más grupos funcionales adecuados para facilitar la unión de un radical de direccionamiento, opcionalmente por medio de un grupo conector. Dichos grupos funcionales también pueden, o alternativamente, ser útiles para modificar las propiedades fisicoquímicas del complejo resultante, o para facilitar la unión de más radicales capaces de modificar esas propiedades. Tales radicales adicionales pueden incluir, por ejemplo, grupos poli(alquilenglicol) o carbohidratos. Según se utiliza en la presente memoria, el término "grupo funcional adecuado para facilitar el anclaje de un radical de direccionamiento" incluye grupos funcionales adecuados para facilitar el anclaje de radicales adicionales capaces de modificar las propiedades fisicoquímicas del complejo resultante.

La capacidad de modificar L^3 con grupos funcionales permite un mayor grado de control sobre las propiedades fisicoquímicas (y, por lo tanto, sobre el comportamiento farmacológico) de los complejos. Los grupos funcionales adecuados para la reacción con los grupos correspondientes en los radicales de direccionamiento permiten la conjugación del complejo y el radical de direccionamiento. Esto permite dirigir el complejo a sitios biológicos concretos. La conjugación del radical de direccionamiento a L^3 puede realizarse antes o después de la formación del complejo, pero preferiblemente se lleva a cabo antes. Lo mismo se aplica en el caso de la conjugación de radicales capaces de modificar las propiedades fisicoquímicas de los complejos resultantes.

L^3 contiene al menos tres átomos de nitrógeno que tienen pares únicos de electrones disponibles para la coordinación con el átomo de Tc o Re del núcleo de TcO_3/ReO_3 .

Como grupos conectores adecuados para su uso de acuerdo con la presente invención, se pueden mencionar los siguientes: alquilo (p.ej., alquilo C_1 , C_2 , C_3 , C_4 o C_5), alqueno (p.ej., alqueno C_1 , C_2 , C_3 , C_4 o C_5), arilo (p.ej., anillos aromáticos de cinco a nueve miembros, tales como anillos de cinco, seis o siete miembros), heteroarilo (p.ej., anillos de cinco a nueve miembros que incluyen 1, 2 o 3 heteroátomos), cicloalquilo (p.ej., anillos no aromáticos de cinco a nueve miembros, tales como anillos de cinco, seis o siete miembros), heterocicloalquilo (p.ej., anillos no aromáticos de cinco a nueve miembros que incluyen 1, 2 o 3 heteroátomos), aralquilo (p.ej., alquilo C_1 , C_2 , C_3 , C_4 o C_5 , que portan, p.ej. uno o más anillos aromáticos de cinco a nueve miembros, tales como anillos de cinco, seis o siete miembros) y alcarilo (p.ej., uno o más anillos aromáticos de cinco a nueve miembros, tales como anillos de cinco, seis o siete miembros, que portan uno o más, p.ej., grupos alquilo C_1 , C_2 , C_3 , C_4 o C_5), cualquiera de cuyos grupos conectores puede estar sustituido adicionalmente con un grupo funcional adecuado para facilitar el anclaje de un radical de direccionamiento. Igualmente, L^3 puede estar sustituido con uno o más grupos esencialmente no reactivos que, no obstante, son capaces de modificar el comportamiento farmacológico del complejo. Tales grupos incluyen sustituyentes alquilo cortos (p.ej., C_1 o C_2), o sustituyentes arilo que no contienen más grupos funcionales, y están destinados a ser incluidos, a menos que el contexto requiera lo contrario, dentro de la definición de "grupo conector". Por lo tanto, en ciertas realizaciones, tales grupos conectores pueden actuar simplemente como sustituyentes en L^3 , en lugar de conectar un grupo funcional al mismo.

Ciertos complejos ilustrativos se representan en el Esquema 1. El núcleo de $[TcO_3]^+$ y los compuestos 1 y 2 se proporcionan con fines comparativos.



Esquema 1. Arriba a la izquierda: Estructura básica del núcleo de $[^{99m}TcO_3]^+$ y estructuras de los compuestos 1 - 3 sintetizados en los Ejemplos de la presente memoria descriptiva.

La presente invención se refiere a complejos con los núcleos de $^{99m}\text{TcCO}_3^+$ o de ^{186}Re o ^{188}Re correspondientes para fines radiofarmacéuticos de rutina. Sin embargo, se pueden utilizar según sea necesario otros isótopos de Tc y Re. Otros isótopos de Tc incluyen 94m, 94, 95m, 96, 97, 97m, 98 y 99 (es decir, estado fundamental). La presente invención está relacionada de alguna manera con los principios que subyacen a la química de los correspondientes precursores de tricarbonilo $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3^+$ y $[\text{Re}(\text{CO})_3]^+$, con la excepción de que el nuevo núcleo es sustancialmente más pequeño y también mucho menos lipófilo. Esta alteración en las propiedades fisicoquímicas abre potencialmente nuevas aplicaciones para los complejos que contienen el nuevo núcleo. Además, los complejos de la presente invención pueden ejercer una actividad redox que podría permitir usos potenciales adicionales, por ejemplo en la detección de hipoxia o para el marcaje de moléculas de direccionamiento. Los complejos de la invención son de peso molecular relativamente bajo. En comparación con los complejos de la técnica anterior descritos anteriormente, los complejos de la presente invención también tienen la ventaja de que contienen grupos funcionales que están disponibles para reaccionar con un grupo apropiado en un radical de direccionamiento (o un grupo capaz de modificar las propiedades fisicoquímicas del complejo, como se describió anteriormente) y que de ese modo permiten que los complejos se dirijan a células, tejidos concretos, etc. *in vivo*. Además, ciertos complejos de la invención contienen grupos conectores que facilitan la incorporación de tales grupos funcionales al complejo. Los grupos funcionales para facilitar el anclaje de radicales de direccionamiento están preferiblemente separados del resto del complejo, con el fin de evitar la interferencia con sus propiedades de direccionamiento. Por consiguiente, ciertos complejos de la presente invención preferiblemente contienen grupos conectores que tienen al menos tres átomos de carbono.

En realizaciones concretas de los complejos de la presente invención, el Tc es ^{99m}Tc . Cuando se utiliza Re, el Re puede, en realizaciones concretas, ser ^{186}Re o ^{188}Re .

En ciertas realizaciones, los uno o más grupos funcionales adecuados para facilitar el anclaje de un radical de direccionamiento se unen a L^3 por medio de un grupo conector. Como se mencionó anteriormente, la combinación de un grupo funcional adecuado para facilitar el anclaje o conjugación de un radical de direccionamiento, con un grupo conector interpuesto entre el grupo funcional y L^3 , evita la interferencia con las propiedades de direccionamiento del radical de direccionamiento.

L^3 representa una amplia variedad de ligandos neutros o aniónicos (con una variación correspondiente en la carga global del complejo), siempre que sus complejos con Tc (VII) o Re (VII) sean estables en agua. Los ligandos L^3 adecuados se han descritos más arriba. El experto puede determinar fácilmente la estabilidad de los complejos en agua, p.ej. mediante análisis de los complejos basados en LC. Los autores de la presente invención han confirmado la estabilidad de los complejos basados en sistemas basados en triazaciclonononas (tacn). Los complejos que contienen los ligandos basados en imidazol correspondientes también exhiben estabilidad. También se ha confirmado que los complejos según la presente invención exhiben estabilidad en presencia de proteínas séricas.

Debido a variaciones que pueden ser introducidas a través del ligando L^3 , se puede producir una gran variedad de complejos. Estos pueden, por ejemplo, ser útiles como agentes de perfusión, p.ej. para el diagnóstico de disfunciones del miocardio o detección de hipoxia. Alternativamente o además, el ligando L^3 puede conjugarse con uno o más radicales de direccionamiento.

En la presente invención, L^3 es un ligando de triazaciclononeno, que tiene en cuenta la condición del primer aspecto de la invención. En ligandos que contienen pirazol o imidazol alternativos, los grupos pirazol o imidazol representan los grupos de coordinación y portan funcionalidades adicionales. En realizaciones, L^3 puede estar sustituido en N, opcionalmente por medio de un grupo conector, con los uno o más grupos funcionales adecuados para facilitar el anclaje de un radical de direccionamiento. Además, L^3 puede estar sustituido, p.ej. sustituido en N, con uno o más grupos esencialmente no reactivos que, no obstante, son capaces de modificar el comportamiento farmacológico del complejo. Dichos grupos incluyen sustituyentes alquilo cortos (p.ej., C_1 o C_2), o sustituyentes arilo que no contienen otros grupos funcionales.

Los grupos conectores adecuados, tales como grupos conectores L^3 sustituidos en N se pueden seleccionar entre grupos alquilo, alquenoilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo y alcarilo, cualquiera de cuyos grupos conectores puede estar sustituido adicionalmente con un grupo funcional adecuado para facilitar el anclaje de un radical de direccionamiento. Los grupos conectores adecuados se han descrito con más detalle anteriormente. Se entenderá que dichos grupos también son adecuados como los grupos esencialmente no reactivos antes mencionados que, no obstante, son capaces de modificar el comportamiento farmacológico del complejo. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, tales grupos conectores pueden actuar simplemente como sustituyentes en L^3 , en lugar de conectar un grupo funcional al mismo.

El grupo funcional adecuado para facilitar el anclaje de un radical de direccionamiento (o un radical adecuado para alterar las propiedades fisicoquímicas del complejo) se selecciona entre hidroxilo, carboxilo, amino, amido, halógeno, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonilamido, arilsulfonilamido, tio, alquiltio, ariltio, fosfonilo, fosfato y ciano. En ciertas realizaciones, el grupo funcional es adecuado para reaccionar con un grupo nucleófilo en el radical

de direccionamiento. En otras realizaciones, el grupo funcional es adecuado para reaccionar con un grupo electrófilo en el radical de direccionamiento.

El término "radical de direccionamiento" según se utiliza en la presente memoria indica cualquier grupo que sea capaz de unirse selectivamente a una diana biológica, tal como un receptor o enzima. Muchos de dichos radicales son bien conocidos por el experto en la técnica e incluyen biomoléculas (que pueden seleccionarse, por ejemplo, entre polipéptidos, péptidos, aminoácidos, azúcares, polisacáridos, nucleósidos, nucleótidos, oligo- y polinucleótidos, factores de crecimiento, hormonas, anticuerpos, fragmentos de anticuerpos, neurotransmisores endógenos y vitaminas) y agentes sintéticos o semisintéticos que son ligandos para la diana biológica. El experto en la técnica, además, podría determinar fácilmente si un compuesto dado era capaz de unirse selectivamente a una diana biológica (p.ej., utilizando técnicas de biosensores o estudios de unión de radioligandos), y por lo tanto capaz de actuar como un radical de direccionamiento en el contexto de la presente invención.

En realizaciones concretas del complejo de la presente invención, al menos un grupo conector en L^3 , tal como un grupo de conector anclado como un sustituyente en N, puede comprender un radical bencilo o un radical fenilo. Un grupo conector bencilo puede ser preferido en ciertas realizaciones. Dicho radical bencilo o fenilo puede estar sustituido, por ejemplo, con un grupo carboxilo como un grupo funcional adecuado para facilitar el anclaje de un radical de direccionamiento. Dicho grupo funcional está presente preferiblemente como un sustituyente en el anillo en tales casos. Tal sustituyente anular puede estar presente en la posición *para* relativa a la posición de anclaje del anillo al resto del grupo conector o a L^3 .

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

Dicho radical de direccionamiento se puede seleccionar entre los descritos anteriormente.

En realizaciones preferidas del complejo de la presente invención, el Tc es ^{99m}Tc . Como se ha mencionado más arriba, ^{99m}Tc es la forma de Tc de mayor utilidad en el campo de la medicina nuclear. En tal contexto, ^{99m}Tc se obtiene típicamente en forma de $[\text{}^{99m}\text{TcO}_4]^-$ (el ion pertecnetato) en el producto eluido de un generador de tecnecio. La presente invención permite el uso directo de pertecnetato para la síntesis de complejos que contienen el núcleo de $[\text{TcO}_3]^+$ directamente a partir de solución salina y sin el uso de reactivos fuertes o condiciones oxidativas o reductoras rigurosas. Por consiguiente, la presente invención hace que este núcleo esté disponible para uso rutinario en aplicaciones de medicina nuclear. Las mismas consideraciones se aplican a los complejos de la invención que contienen núcleos de $[\text{ReO}_3]^+$.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un complejo como se describió anteriormente, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

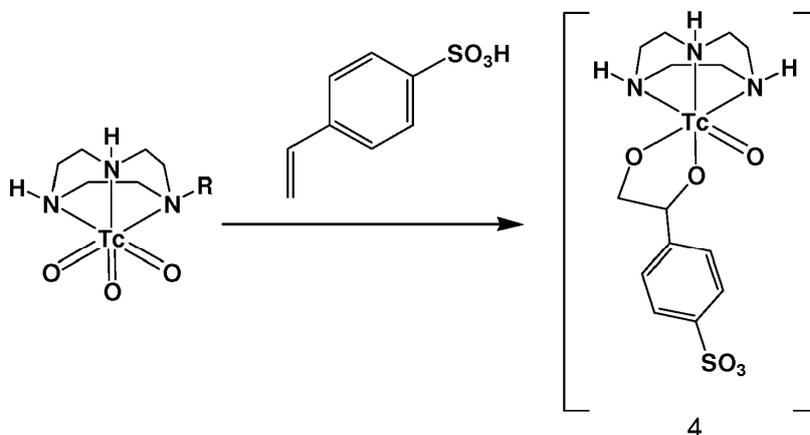
Las composiciones farmacéuticas de esta invención comprenden cualquiera de los complejos de la presente invención, o sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, con cualquier portador, coadyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica de la presente invención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

Cuando la composición farmacéutica de la invención está en forma de una solución, el pH de la solución puede ser de aproximadamente 5 a aproximadamente 9, en particular de aproximadamente 6 a aproximadamente 8. Se ha encontrado que los complejos de la invención son estables a lo largo de una amplia gama de valores de pH. Es importante destacar que se ha encontrado que son particularmente estables en el intervalo de pH más relevante para su uso en medicina nuclear (es decir, de 5 a 9). Los complejos de acuerdo con la presente invención son capaces de reaccionar con polímeros inorgánicos u orgánicos funcionalizados apropiadamente. Los grupos funcionales soportados por el sustrato polimérico pueden, en realizaciones concretas, ser capaces de actuar como agentes reductores o ácidos de Lewis en reacción con $[\text{L}^3\text{MO}_3]^n$. Por ejemplo, los complejos reaccionarán con polímeros inorgánicos u orgánicos funcionalizados con fosfina. Después de tal reacción, todo el otro material se puede eliminar mediante lavado del complejo unido a la fase sólida. El complejo puede escindirse a continuación del

polímero utilizando un oxidante suave, tal como agua aireada. En el caso de complejos que contienen el isótopo preferido, ^{99m}Tc , los complejos están unidos al polímero inorgánico u orgánico y el material no radioactivo se elimina mediante lavado del complejo unido. La posterior escisión con agua aireada u otro oxidante suave es por lo tanto capaz de proporcionar radiofármacos sin portador añadido.

La invención también proporciona, en otro aspecto más, un método para sintetizar un derivado diolato de $[\text{L}^3\text{MO}_3]^n$, comprendiendo el método la reacción de un complejo de $[\text{L}^3\text{MO}_3]^n$, donde L^3 representa un ligando de triazaciclononeno, M representa un metal seleccionado entre Tc y Re, y n es una carga de -2 a +1, siempre que L^3 no sea 1,4,7-triazaciclononano o 1,4,7-trimetiltriazacilononano, o donde L^3 representa un ligando de triazaciclononano, que tiene uno o más grupos funcionales adecuados para facilitar el anclaje de un radical de direccionamiento, o que porta uno o más grupos conectores capaces de portar dicho grupo funcional, en donde el grupo funcional adecuado para facilitar el anclaje de un radical de direccionamiento se selecciona entre hidroxilo, carboxilo, amino, amido, halógeno, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonilamido, arilsulfonilamido, tio, alquiltio, ariltio, fosfonilo, fosfato y ciano, M representa un metal seleccionado entre Tc y Re, y n es una carga de -2 a +1, siempre que, cuando L^3 porta uno o más grupos conectores, ninguno de los cuales porta un grupo funcional adecuado para el anclaje de un radical de direccionamiento, al menos uno de los grupos conectores contiene al menos tres átomos de carbono con un alqueno, alquino o una especie que contiene un grupo alquenilo o alquinilo, en donde el grupo alquenilo o alquinilo opcionalmente forma parte de, o está acoplado a, un radical de direccionamiento.

Cantidades ponderables macroscópicas de complejos $[\text{L}^3\text{MO}_3]^+$ con Tc-99 en estado fundamental reaccionan en un disolvente orgánico (o medio acuoso) con alquenos para recibir los correspondientes derivados diolato estables en agua. Esta reacción representa un tipo de química "clic" (una cicloadición [2 + 3]). Esta reacción conduce a la posibilidad de un marcaje directo de radicales de direccionamiento y biomoléculas que poseen alquenos endógenos (p.ej., ácidos grasos insaturados) o que tienen alquenos o alquinos acoplados de cualquier tipo. En realizaciones concretas de este método, el grupo alquenilo o alquinilo forma parte de, o está acoplado a, un radical de direccionamiento. Como con los otros aspectos de la presente invención, el isótopo preferido de Tc es ^{99m}Tc y el de Re es ^{186}Re o ^{188}Re . Los derivados diolato resultantes de la reacción son altamente estables en agua. Además, cuando el grupo alquenilo o alquinilo se une o se presenta como parte de un radical de direccionamiento, los derivados diolato resultantes se pueden utilizar para dirigir ^{99m}Tc a órganos o tejidos concretos con fines diagnósticos y/o de obtención de imágenes. Una reacción ilustrativa se muestra en el Esquema 2.



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

En un aspecto relacionado, la invención también proporciona un derivado diolato de $[\text{L}^3\text{MO}_3]^n$, que tiene la fórmula $[\text{L}^3\text{MO}(\text{OC}(\text{R}_1\text{R}_2)\text{C}(\text{R}_3\text{R}_4)\text{O})]^n$ o $[\text{L}^3\text{MO}(\text{OC}(\text{R}_1)=\text{C}(\text{R}_2)\text{O})]^n$, en donde M, L^3 y n tienen el mismo significado que el definido anteriormente en relación con el método de síntesis del derivado diolato descrito anteriormente, y en donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se seleccionan independientemente entre H, un radical de direccionamiento, un grupo funcional anclado a, o adecuado para facilitar el anclaje de un radical de direccionamiento y un grupo conector que porta, o es capaz de portar, dicho grupo funcional, siempre que al menos uno de R_1 , R_2 , R_3 y R_4 sea un radical de direccionamiento, que se pueda unir al complejo a través de un grupo conector, un grupo funcional adecuado para facilitar el anclaje del radical de direccionamiento, o una combinación de los mismos, en donde el grupo funcional adecuado para facilitar el anclaje de un radical de direccionamiento se selecciona entre hidroxilo, carboxilo, amino, amido, halógeno, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonilamido, arilsulfonilamido, tio, alquiltio, ariltio, fosfonilo, fosfato y ciano.

Por lo tanto, se entenderá que el radical de direccionamiento se puede unir al complejo a través de un grupo

funcional R1, R2, R3 o R4, o se puede unir a través de un grupo funcional al final de un grupo conector R1, R2, R3 o R4. Alternativamente, cuando el grupo alqueno forma parte de un radical de direccionamiento (tal como una biomolécula endógena), se entenderá que R1, R2, R3 y/o R4 comprenderán todo o parte de ese radical de direccionamiento. Las ventajas de los complejos portadores de radicales de direccionamiento, particularmente en relación con ^{99m}Tc , se describen más arriba.

El derivado diolato de $[\text{L}^3\text{MO}_3]^n$ que tiene la fórmula $[\text{L}^3\text{MO}(\text{OC}(\text{R1R2})\text{C}(\text{R3R4})\text{O})]^n$ o $[\text{L}^3\text{MO}(\text{OC}(\text{R1})=\text{C}(\text{R2})\text{O})]^n$ se puede proporcionar en forma de una composición que comprende una solución acuosa, en donde la composición se obtiene es obtenible mediante el método de síntesis de un derivado diolato descrito anteriormente, en donde dicho método se lleva a cabo en un medio acuoso.

La presente invención también proporciona un complejo o derivado diolato de acuerdo con la invención como se describió anteriormente, para su uso en terapia o diagnóstico.

La presente invención también proporciona un complejo o derivado diolato de acuerdo con la invención como se describió anteriormente, para su uso en el diagnóstico y/o la obtención de imágenes de trastornos de la hemoperfusión de órganos y/o estados hipóxicos, o la medición y/o la obtención de imágenes de hemoperfusión tumoral y/o hipoxia.

En un aspecto similar, la presente invención también proporciona el uso de un complejo o una composición de acuerdo con la invención como se describió anteriormente en la preparación de un medicamento para el diagnóstico y/o la obtención de imágenes de trastornos de la hemoperfusión de órganos y/o estados hipóxicos, o la medición y/o la obtención de imágenes de hemoperfusión y/o hipoxia tumoral.

En los usos diagnósticos, de obtención de imágenes y/o terapéuticos de los complejos de la invención descritos en la presente memoria, el órgano cuya hemoperfusión se está considerando puede, en realizaciones concretas, seleccionarse entre el corazón y los pulmones.

La invención se describirá ahora con más detalle a modo de ejemplo solamente y con referencia a los dibujos adjuntos, de los cuales:

Las Figuras 1 (a) y 1 (b) muestran resultados analíticos (HPLC) para un complejo (Compuesto 1) (Reacción de $[\text{TcO}_4]^-$ + triazaciclononano.3HCl + PPh_3 (polímero cargado) en dos condiciones de fase móvil para distinguir entre pertecnetato y el complejo, con detección mediante radioactividad γ (Compuesto 1 que contiene ^{99m}Tc) y absorción UV (complejo correspondiente que contiene ^{99}Tc en estado fundamental). La Figura 1 (a) se refiere al uso de la fase móvil TEAP/MeCN (debido a la configuración experimental, la señal γ tiene un retraso de 0,56 min en comparación con la señal ultravioleta), mientras que la Figura 1 (b) se refiere al uso de la fase móvil TFA/MeCN (la señal γ tiene un retraso de 0,54 min en comparación con la señal ultravioleta);

Las Figuras 2 (a) y 2 (b) muestran resultados de HPLC para un complejo adicional (Compuesto 2) (Reacción de $[\text{TcO}_4]^-$ + N-bencil-triazaciclononeno + PPh_3 (polímero cargado), con detección por radioactividad γ (Compuesto 2 que contiene ^{99m}Tc) y UV (complejo correspondiente que contiene ^{99}Tc en estado fundamental), utilizando la fase móvil TFA/MeCN. Debido a la configuración experimental, la señal γ tiene un retraso de 0,57 min en comparación con la señal ultravioleta;

La Figura 3 muestra resultados de HPLC para un complejo de la invención (Compuesto 3) (Reacción de $[\text{TcO}_4]^-$ + N-(4-carboxi)bencil-triazaciclononano.3HCl + PPh_3 (polímero cargado), con detección mediante (a) radiactividad γ (Compuesto 3 que contiene ^{99m}Tc) y (b) radioactividad β (complejo correspondiente que contiene ^{99}Tc en estado fundamental), utilizando la fase móvil TEAP/MeCN. Debido a los diferentes sistemas de detección, la señal β se detecta aprox. 1,5 minutos más tarde que la señal γ ;

La Figura 4 muestra la traza γ del Compuesto 1 (TEAP/MeCN) preparado por reacción homogénea de $[\text{TcO}_4]^-$ + triazaciclononano.3HCl + H_3PO_2 ;

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

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

La Figura 7 muestra (a) la traza γ del derivado diolato Compuesto 4 (TEAP/MeCN), preparado por la reacción de $[\text{TcO}_3(\text{taccn})]^+$ + Estireno SO_3Na , 1,5 h a 95°C, y (b) la traza β del mismo;

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

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

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

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

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

Los autores de la presente invención han desarrollado un método sintético para preparar complejos de la composición general $[\text{L}^3\text{TcO}_3]^+$ (donde L^3 se define como antes (para realizaciones ilustrativas de L^3 , véase el esquema 1)) directamente a partir de agua (solución salina). Mientras que algunos complejos de Tc(VII) se han descrito en la técnica anterior para ^{99}Tc en estado fundamental, ninguno de estos ha sido preparado con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ o a partir de un medio acuoso. Las condiciones de reacción para los complejos de ^{99}Tc en estado fundamental de la técnica anterior son muy irregulares e incluyen ácido nítrico o sulfúrico concentrado o soluciones de peróxido al 30%, condiciones no adecuadas para la adaptación a los requisitos de rutina procedentes de aplicaciones de medicina nuclear.

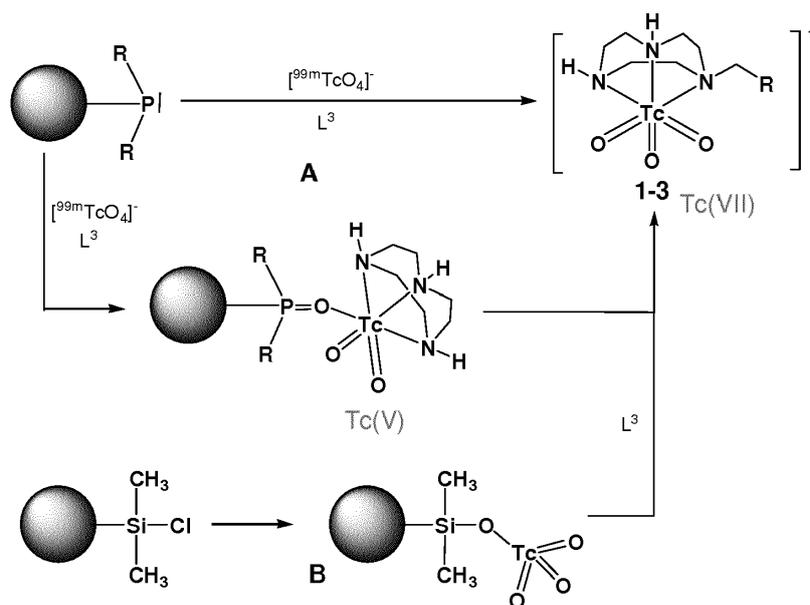
El compuesto 1 es conocido para ^{99}Tc en estado fundamental, el compuesto 2 es comparativo y el compuesto 3 no se ha descrito previamente, y 3 en particular posee una función carboxilato que puede conjugarse fácilmente con radicales de direccionamiento, tales como biomoléculas. Los compuestos 1 - 3 (esquema 1) se sintetizaron directamente a partir del producto eluido del generador, de acuerdo con el método descrito a continuación.

Enfoque sintético

Las dos rutas diferentes que se han empleado para la preparación de complejos de la presente invención son las siguientes: i) el pertecnetato se activa mediante la formación de un éster o una unidad estructural similar con un ácido de Lewis (habitualmente un ácido de Lewis fuerte, es decir, el pertecnetato actúa como una base de Lewis y la reacción tiene lugar en un átomo de oxígeno del pertecnetato) antes de que tenga lugar la sustitución del ligando; o ii) reducción a Tc(V) y coordinación del ligando, con posterior oxidación por aire. Se cree que la coordinación tiene lugar esencialmente simultáneamente a la reducción, aunque los autores de la presente invención no desean estar limitados por esta creencia. Los mismos procedimientos (i) y (ii) se pueden emplear con perrenato.

La fosfina unida a un polímero orgánico o inorgánico puede, opcionalmente, usarse para ambas vías (ver el Esquema 2 a continuación). Las reacciones ilustrativas de fosfinas con especies que contienen tecnecio y su uso como agentes reductores se describen en el documento US 20040042963 y Greenland y Blower (Bioconjugate Chem., 2005, 16, 939-48), respectivamente.

En resumen, el producto eluido del generador se mezcla con el polímero inorgánico u orgánico en presencia del ligando L^3 . El calentamiento proporciona los complejos 1 - 3 deseados con núcleo de $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcO}_3]^+$. Los compuestos se reciben con buena pureza radioquímica. La ventaja de este enfoque sintético es el hecho de que no se requieren otras sustancias con la excepción de $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcO}_4]^-$ y el ligando L^3 . Por lo tanto, no se necesitan agentes reductores, disolventes o ligandos auxiliares adicionales, a diferencia de la técnica anterior. Aunque los autores de la presente invención no desean estar sujetos a ninguna teoría concreta en cuanto a los detalles mecánicos precisos, los resultados implican que $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcO}_4]^-$ puede reaccionar con el polímero inorgánico u orgánico pero no se une a él persistentemente en ausencia de ligandos L^3 .



Esquema 3: Preparación de compuestos $[L_3TcO_3]^+$ con fosfinas unidas a polímeros a través de la vía rédox (A) o mediante activación con un ácido de Lewis activo no rédox (B)

5

El experto en la técnica apreciará que las síntesis de la presente invención se pueden llevar a cabo igualmente mediante una reacción homogénea, es decir, utilizando un agente reductor o activando el ácido de Lewis en solución acuosa (Figura 4).

10 **Ejemplo 1 (para fines de referencia):**

Los detalles ilustrativos de síntesis homogénea y heterogénea, utilizando pertecnetato como ejemplo, son los siguientes:

15 **1.1 Fosfina unida a polímero**

Kit 1:

- 10mg de trifenilfosfina unida al polímero (malla 200-400, grado de marcaje: carga de -3.0 mmoles/g, 2% entrecruzado con divinilbenceno, Aldrich)
- 23,5 mg (10^{-4} moles) de Trihidrocloruro de 1,4,7-triazacilononano
- 2,81 μ l de H_2SO_4

Protocolo 1:

El kit 1 preparado se lavó con un chorro de N_2 durante 10 minutos. Se añadió 1 ml de solución eluída de $[TcO_4]^-$ y la mezcla de reacción se calentó durante 4 h a $95^\circ C$. La solución de reacción se filtró y neutralizó mediante la adición de NaOH (0,1 M).
Rendimiento: 48%

30

Kit 2:

- 10 mg de hidrocloreuro de tris(2-carboxietil)fosfina unido a polímero (resina amínica NovaSyn® (90 μ m), grado de marcaje: -0,3 mmoles/g, cargado mediante la técnica SPPS estándar, la resina es un material compuesto de polietilenglicol y resina de tipo gel de poliestireno con poco entrecruzamiento, buenas propiedades de hinchamiento en agua, Novabiochem)
- 23,5 mg (10^{-4} moles) de Trihidrocloruro de 1,4,7-triazacilononano

Protocolo 2

El kit 2 preparado se lavó con un chorro de N_2 durante 10 minutos. Se añadió 1 ml de solución eluída de $[TcO_4]^-$ y la mezcla de reacción se calentó durante 1 h a $95^\circ C$. La solución de reacción se filtró y neutralizó mediante la adición

40

de NaOH (0,1 M).
Rendimiento: 70%

1.2 Ácido fosfínico (es decir, síntesis homogénea)

5

Kit:

- 0,62 µl de Ácido fosfínico (Fluka) al 50% ($5,7 \cdot 10^{-5}$ mol)
- 23,5 mg (10^{-4} moles) de Trihidrocloruro de 1,4,7-triazaciclononano
- 2,81 µl de H_2SO_4

10

Protocolo

El kit preparado se lavó con un chorro de N_2 durante 10 minutos. Se añadió 1 ml de solución eluída de $[TcO_4]^-$ y la mezcla de reacción se calentó durante 4 h a $95^\circ C$. Después de 2 h, se abrió el vial y se dejó entrar aire en el recipiente de reacción. La solución de reacción se neutralizó mediante la adición de NaOH (0,1 M).
Rendimiento: 64%

15

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

20

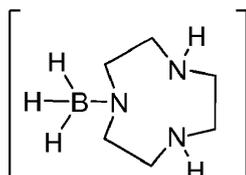
El experto en la técnica apreciará que la reacción heterogénea podría llevarse a cabo en un kit en forma de una columna empaquetada con la fosfina polimérica inorgánica u orgánica (u otro agente reductor/ácido de Lewis activador), en la que el producto eluido del generador y L^3 se introducen en solución.

25

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

Kit: 14,3 mg de $H_3B(tacn)$ (10^{-4} moles), que tiene la siguiente estructura:

30



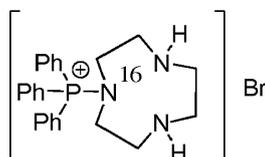
Protocolo: El kit que contiene $H_3B(tacn)$ se lavó con un chorro de N_2 durante 10 minutos. Se añadió 1 ml de solución eluída de $[TcO_4]^-$ y la mezcla de reacción se calentó durante 15 minutos a $95^\circ C$.
Rendimiento: 96%. La traza de la HPLC para el producto se muestra en la Figura 10.

35

1.4 Reacción de pertecnetato con un amino-fosfoilido de tacn

Kit: 10 mg ($Ph_3P(tacn)Br$) ($2 \cdot 10^{-5}$ moles), que tiene la siguiente estructura:

40



Protocolo: El kit que contiene ($Ph_3P(tacn)Br$) se lavó con un chorro de N_2 durante 10 min. Se añadió 1 ml de solución eluída de $[TcO_4]^-$ y la mezcla de reacción se calentó durante 6 h a $95^\circ C$.
Rendimiento: 95%. La traza de HPLC para el producto se muestra en la Figura 11.

45

1.5 Uso de $Na[BH_4]$ como agente reductor

- 2,4 mg de Trihidrocloruro 1,4,7-triazaciclononano (10^{-5} moles)
- 2,6 mg de $NaBH_4$ ($6,9 \cdot 10^{-5}$ moles)
- 5,6 mg de NaOH ($1,4 \cdot 10^{-4}$ moles)

50

Protocolo: El kit preparado se lavó con un chorro de N_2 durante 10 minutos. Se añadió 1 ml de solución eluída de

[TcO₄] y se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de HCl (0,1 M).

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

5 Ejemplo 2:

Un derivado diolato de la presente invención se puede preparar de la siguiente manera:

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

10 El Compuesto 1 se preparó siguiendo el método heterogéneo utilizando hidrocloreto de tris (2-carboxietil)fosfina unido a polímero como reactivo reductor. Se añadió hidrato de sal sodio de ácido 4-vinilbencenosulfónico 3,2 mg (1,55 x 10⁻⁵ moles) a la solución filtrada y neutralizada (0,8 ml). La mezcla de reacción se calentó a 95°C durante 1,5 h.

15 Rendimiento: 78%

Ejemplo 3 - Estabilidad

Estudios de estabilidad con albúmina:

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

Estudios de estabilidad con plasma:

25 Se añadió 0,1 ml de plasma (bovino) a una solución del Compuesto 4. No se observó descomposición del compuesto 4 durante 24 horas a 25°C (Figura 9).

Caracterización de Complejos

Detalles de las condiciones de HPLC

35 Los análisis de HPLC se realizaron en una bomba Merck Hitachi LaChrom L 7100 acoplada a un detector UV sintonizable Merck Hitachi LaChrom L7200 y un radiodetector, separados por un tubo de Teflón que ocasiona un retraso de aproximadamente 0,5 minutos en comparación con la detección Uv/vis. La detección Uv/vis se realizó a 250 nm. La detección de los complejos radiactivos de ^{99m}Tc se realizó con un radiodetector Berthold LB506 equipado con un detector de centelleo NaI(Tl). Debido a la configuración del detector, las señales de ^{99m}Tc aparecen generalmente 0,4 - 0,7 minutos más tarde en comparación con la señal UV de los correspondientes complejos de ⁹⁹Tc. Las separaciones se lograron en una columna de fase inversa Macherey-Nagel C18 (Nucleosil 10 Im, 250 4 mm) utilizando un gradiente de MeCN/CF₃COOH al 0,1% o MeCN/TEAP 50 mM como eluyente, y caudales de 0,5 ml/min. Método 1 (para el compuesto 1 y 2): t = 0 - 3 min: MeCN al 0%; 3 - 3,1 min: MeCN al 0 - 25%; 3,1 - 9 min: MeCN al 25%; 9 - 9,1 min: MeCN al 25 - 34%; 9,1 - 18 min: MeCN al 34 - 100%; 18 - 25 min: MeCN al 100%, 25 - 25,1 min: MeCN al 100 - 0%; 25,1 - 30 min: MeCN al 0%. Método 2 (para el compuesto 3 y 4): t = 0 - 3 min: MeCN al 0%; 3 - 3,1 min: MeCN al 0 - 25%; 3,1 - 9 min: MeCN al 25%; 9 - 9,1 min: MeCN al 25 - 34%; 9,1 - 12 min: MeCN al 34%; 12, - 12,1 min: MeCN al 34 - 100%, 12,1 - 15 min: MeCN al 100%; 15 - 15,1 min: MeCN al 100 - 0%; 15,1 - 18 min: MeCN al 100%.

45 La comparación de los tiempos de retención de HPLC para los compuestos de ^{99m}Tc con los correspondientes compuestos de Tc⁹⁹ confirman la identidad (Figuras 1 a 3). La comparación para 1 (Figura 1) es algo más difícil ya que eluye prácticamente con el frente de la fase móvil en tiempos muy tempranos y cerca del pertecnetato. Sin embargo, incluso para 1, la formación se muestra aplicando diferentes gradientes y disolventes de HPLC. Por lo tanto, al emplear una fase móvil de perclorato de tetraetilamonio/acetoniitrilo (TEAP/MeCN) (en lugar de una fase móvil de ácido trifluoroacético (TFA)/MeCN), se mejoró la resolución entre el complejo y el pertecnetato. Obsérvese que la diferencia en los tiempos de retención entre los complejos basados en ^{99m}Tc y ⁹⁹Tc (Figuras 1a y 1b, en el caso del Compuesto 1) generalmente estaba alrededor de 0,4. a 0,7 minutos.

50 La fase móvil de TEAP/MeCN se utilizó posteriormente para los Compuestos 2 y 3. La confirmación para los Compuestos 2 y 3 no es ambigua (Figuras 2 y 3, obsérvese que el pico en 15,38 en la Figura 2 representa un artefacto de la columna). Particularmente en relación con el Compuesto 3, los datos de HPLC (Figura 3(a) implican también la formación del Compuesto 1 (pico a 3,12 minutos).

60 Se descubrió que los compuestos 1 a 3 eran estables en solución salina entre pH 6 y 8 durante horas sin ninguna hidrólisis para el pertecnetato (p.ej., para el compuesto 1, véase la Figura 6). Además, experimentos modelo utilizando el compuesto 1 pero con ⁹⁹Tc mostró que el complejo se puede mantener a pH 1 durante días sin hidrólisis

significativa.

5 En conclusión, la presente invención proporciona compuestos nuevos y fácilmente preparados de utilidad potencial para aplicaciones radiofarmacéuticas. La invención también abre métodos de marcaje a través de la reacción de los complejos de la invención con alquenos, alquinos y grupos alquenoilo o alquinoilo, y la preparación directa de radiofármacos sin portador añadido.

REIVINDICACIONES

1. Un complejo que tiene la fórmula:



en donde L^3 representa un ligando de triazaciclononano que porta uno o más grupos funcionales adecuados para facilitar el anclaje de un radical de direccionamiento, opcionalmente por medio de un grupo conector, en donde el grupo funcional adecuado para facilitar el anclaje de un radical de direccionamiento se selecciona entre hidroxilo, carboxilo, amino, amido, halógeno, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonilamido, arilsulfonilamido, tio, alquiltio, ariltio, fosfonilo, fosfato y ciano, M representa un metal seleccionado entre Tc y Re, y n es una carga de -2 a +1, siempre que L^3 no sea 1,4,7-triazaciclononano o 1,4,7-trimetiltriazaciclononano.

15 2. Un complejo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el Tc es ^{99m}Tc , ^{94}Tc o ^{94m}Tc , o en donde el Re es ^{186}Re o ^{188}Re .

3. Un complejo de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde uno o más grupos funcionales adecuados para facilitar el anclaje de un radical de direccionamiento se unen a L^3 por medio de un grupo conector.

20 4. Un complejo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde L^3 está sustituido en N, opcionalmente por medio de un grupo conector, con uno o más grupos funcionales adecuados para facilitar el anclaje de un radical de direccionamiento, o está N-sustituido con uno o más grupos conectores capaces de portar tal grupo funcional.

25 5. Un complejo de acuerdo con la reivindicación 4, en donde al menos uno de los sustituyentes en N es un grupo conector seleccionado entre grupos alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo y alcarilo, cualquiera de cuyos grupos conectores puede estar sustituido adicionalmente con un grupo funcional adecuado para facilitar el anclaje de un radical de direccionamiento.

30 6. Un complejo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 5, en donde al menos uno de los grupos conectores comprende un radical bencilo o fenilo, en donde el radical bencilo está opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo.

35 7. Un complejo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 6, en donde el ligando L^3 se modifica por conjugación a un radical de direccionamiento por medio del grupo funcional adecuado para facilitar el anclaje del mismo, donde el radical de direccionamiento se selecciona del grupo que consiste en polipéptidos, péptidos, aminoácidos, azúcares, polisacáridos, nucleósidos, nucleótidos, oligo- y polinucleótidos, factores de crecimiento, hormonas, anticuerpos, fragmentos de anticuerpos, neurotransmisores endógenos, vitaminas y agentes sintéticos o semisintéticos que son ligandos para una diana biológica.

40 8. Una composición farmacéutica que comprende un complejo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

45 9. Una composición de acuerdo con la reivindicación 8, en forma de una solución acuosa del complejo, en donde el pH de la solución es opcionalmente de aproximadamente 5 a aproximadamente 9.

10. Un método para sintetizar un derivado diolato de $[L^3MO_3]^n$, comprendiendo el método la reacción de un complejo de $[L^3MO_3]^n$,

50 en donde L^3 representa un ligando de triazaciclononano, M representa un metal seleccionado entre Tc y Re, y n es una carga de -2 a +1, siempre que L^3 no sea 1,4,7-triazaciclononano o 1,4,7-trimetiltriazaciclononano, o en donde L^3 representa un ligando de triazaciclononano que porta uno o más grupos funcionales adecuados para facilitar el anclaje de un radical de direccionamiento, o que porta uno o más grupos conectores capaces de portar dicho grupo funcional, en donde el grupo funcional adecuado para facilitar el anclaje de un radical de direccionamiento se selecciona entre hidroxilo, carboxilo, amino, amido, halógeno, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonilamido, arilsulfonilamido, tio, alquiltio, ariltio, fosfonilo, fosfato y ciano, M representa un metal seleccionado entre Tc y Re, y n es una carga de -2 a +1, siempre que, cuando L^3 porta uno o más grupos conectores, ninguno de los cuales tiene un grupo funcional adecuado para la unión de un radical de direccionamiento, al menos uno de los grupos conectores contiene al menos tres átomos de carbono con un alqueno, alquino o una especie que contiene un grupo alquenilo o alquinilo, en donde el grupo alquenilo o alquinilo opcionalmente forma parte de, o está acoplado a, un radical de direccionamiento.

60 11. Un derivado diolato de $[L^3MO_3]^n$, que tiene la fórmula $[L^3MO(OC(R1R2)C(R3R4)O)]^n$ o $[L^3MO(OC(R1)=C(R2)O)]^n$,

en donde L^3 representa un ligando de triazacicloroano, M representa un metal seleccionado entre Tc y Re, y n es una carga de -2 a +1, siempre que L^3 no sea 1,4,7-triazaciclononano o 1,4,7-trimetiltriazaciclononano, o en donde L^3 representa una especie de ligando de triazaciclonona que porta uno o más grupos funcionales adecuados para facilitar el anclaje de un radical de direccionamiento, o que porta uno o más grupos conectores capaces de portar dicho grupo funcional, en donde el grupo funcional adecuado para facilitar el anclaje de un radical de direccionamiento se selecciona entre hidroxilo, carboxilo, amino, amido, halógeno, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonilamido, arilsulfonilamido, tio, alquiltio, ariltio, fosfonilo, fosfato y ciano, M representa un metal seleccionado entre Tc y Re, y n es una carga de -2 a +1, siempre que, cuando L^3 porta uno o más grupos conectores, ninguno de los cuales tiene un grupo funcional adecuado para la unión de un radical de direccionamiento, al menos uno de los grupos conectores contiene al menos tres átomos de carbono,

R1, R2, R3 y R4 se seleccionan independientemente entre H, un radical de direccionamiento, un grupo funcional anclado a, o adecuado para facilitar el anclaje de, un radical de direccionamiento, y un grupo conector que porta, o es capaz de portar, tal grupo funcional, siempre que al menos uno de R1, R2, R3 y R4 sea un radical de direccionamiento, que se pueda unir al complejo a través de un grupo conector, un grupo funcional adecuado para facilitar el anclaje del radical de direccionamiento, o una combinación de los mismos, en donde el grupo funcional adecuado para facilitar el anclaje de un radical de direccionamiento se selecciona entre hidroxilo, carboxilo, amino, amido, halógeno, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonilamido, arilsulfonilamido, tio, alquiltio, ariltio, fosfonilo, fosfato y ciano.

12. Un complejo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y 11, para su uso en terapia o diagnóstico.

13. Un complejo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y 11, para uso en el diagnóstico y/o la obtención de imágenes de trastornos de hemoperfusión de órganos y/o estados hipóxicos, o la medición y/o la obtención de imágenes de hemoperfusión y/o hipoxia tumoral.

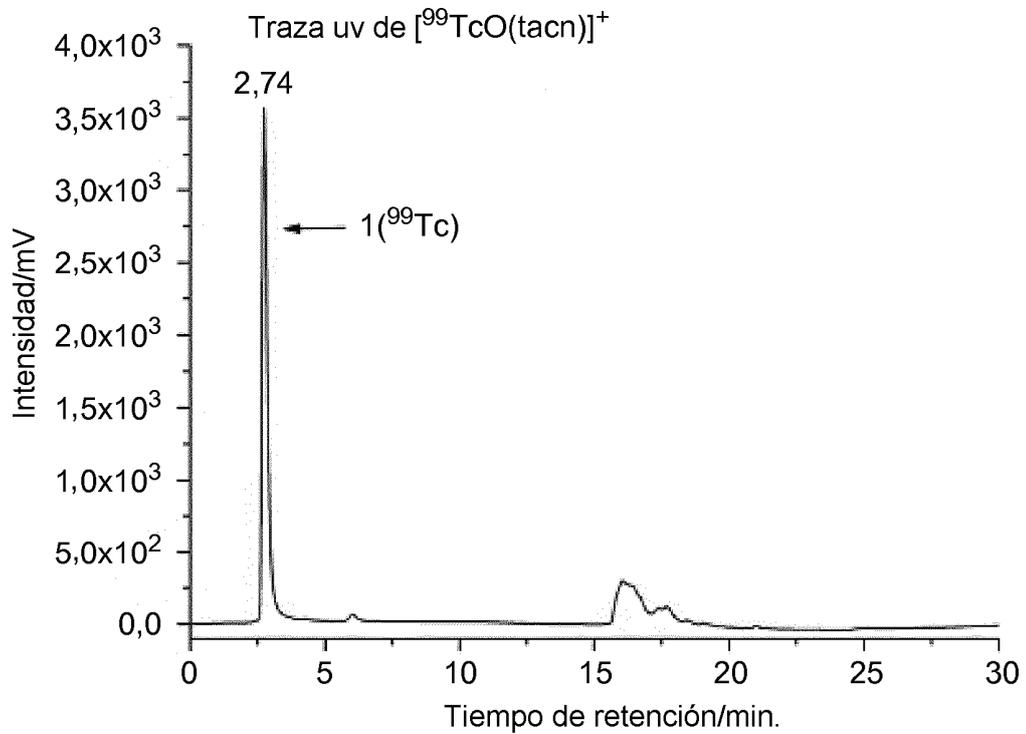
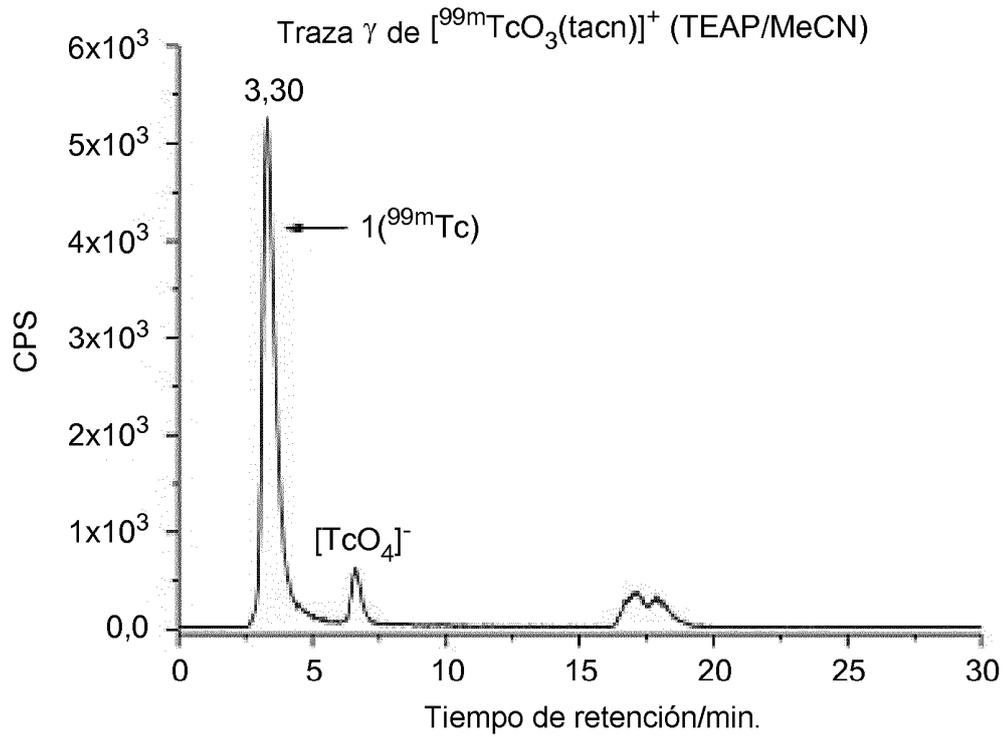


FIG. 1(a)

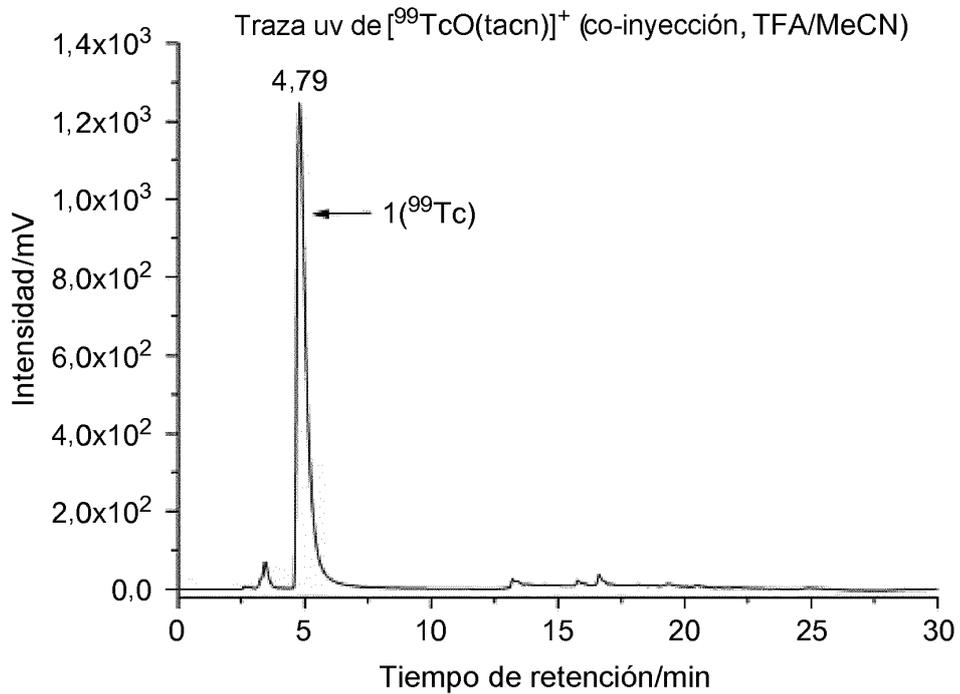
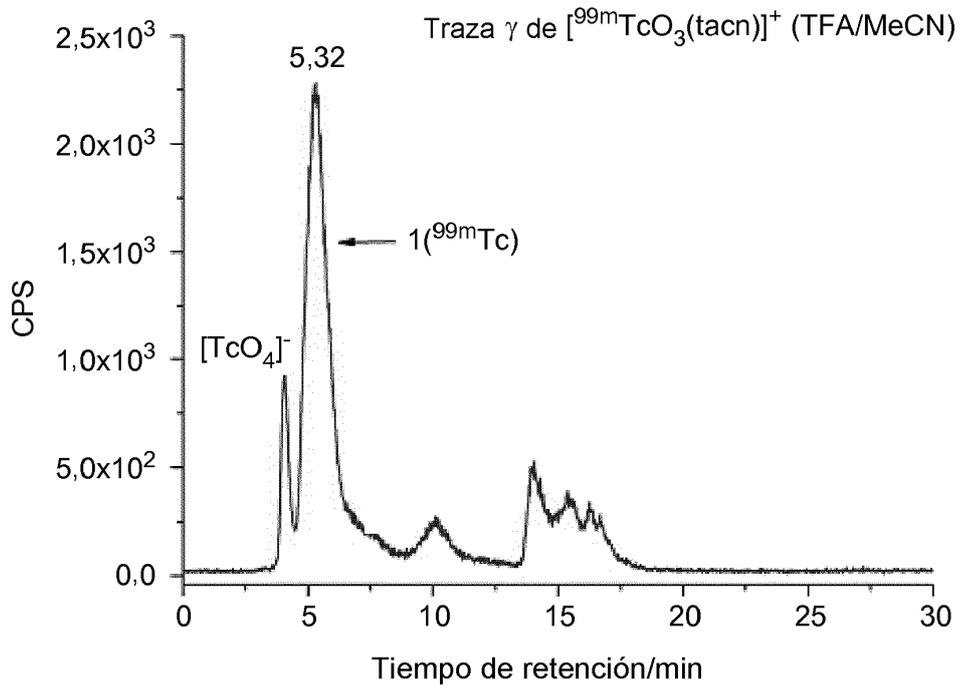
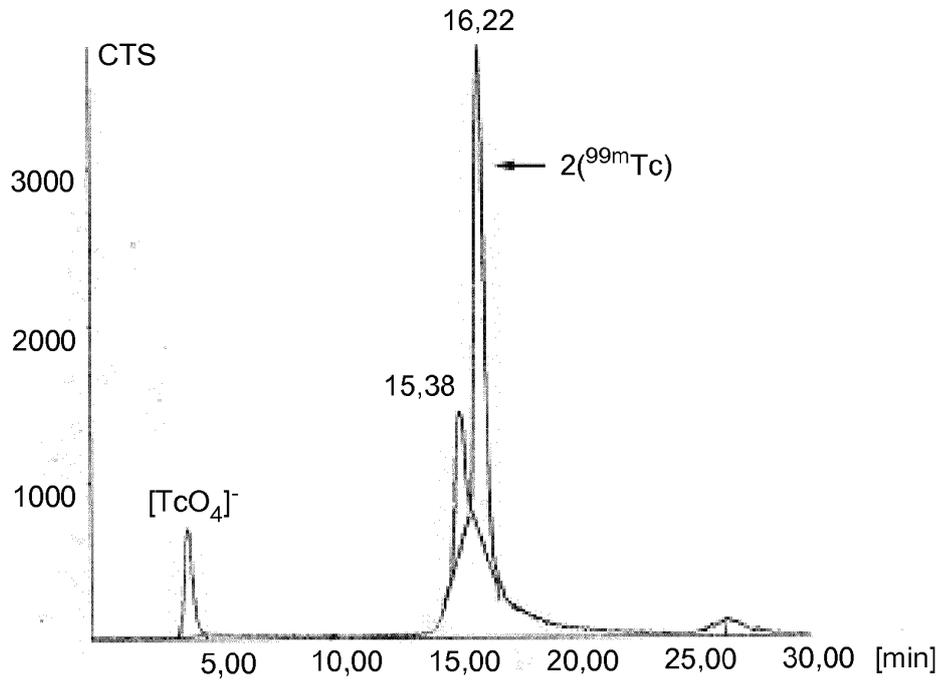


FIG. 1(b)

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



Traza uv de $[\text{TcO}_3(\text{tacnCH}_2\text{Ph})]^+$ (co-inyección, TFA/MeCN)

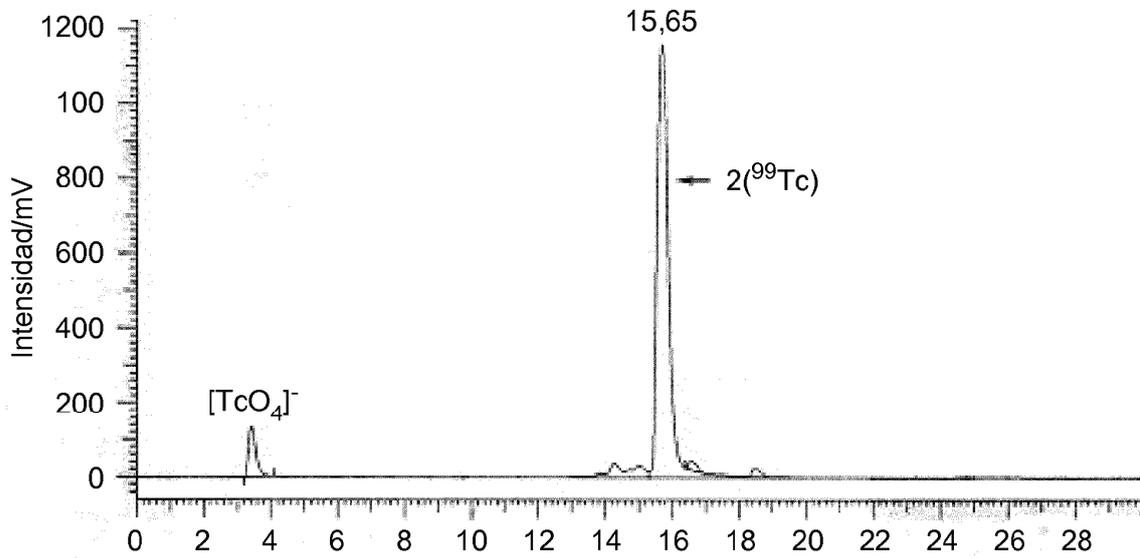


FIG. 2

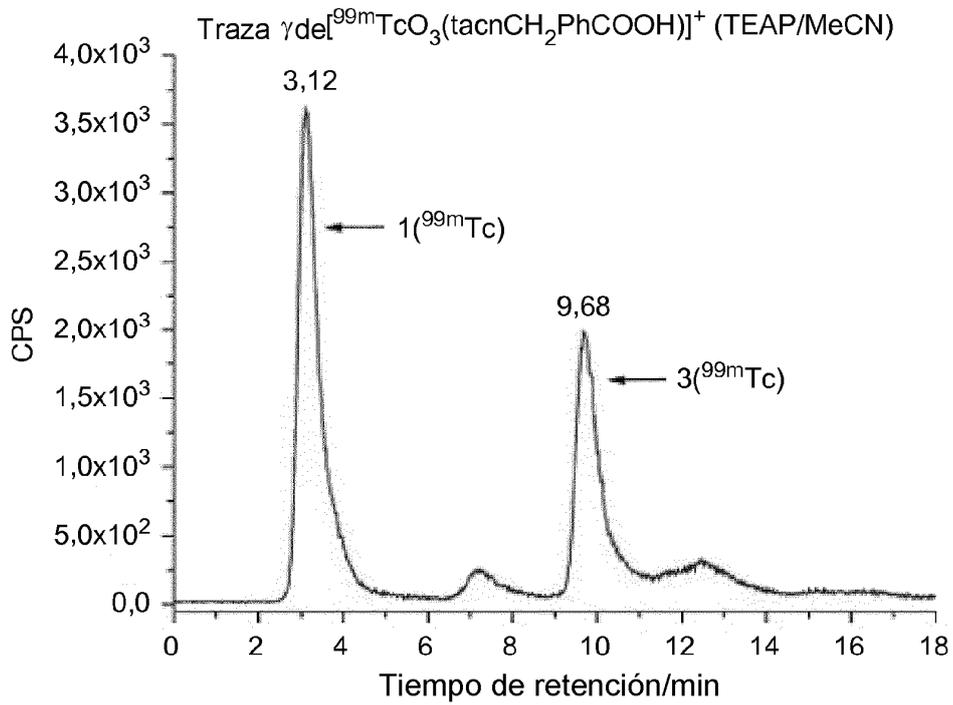


FIG. 3(a)

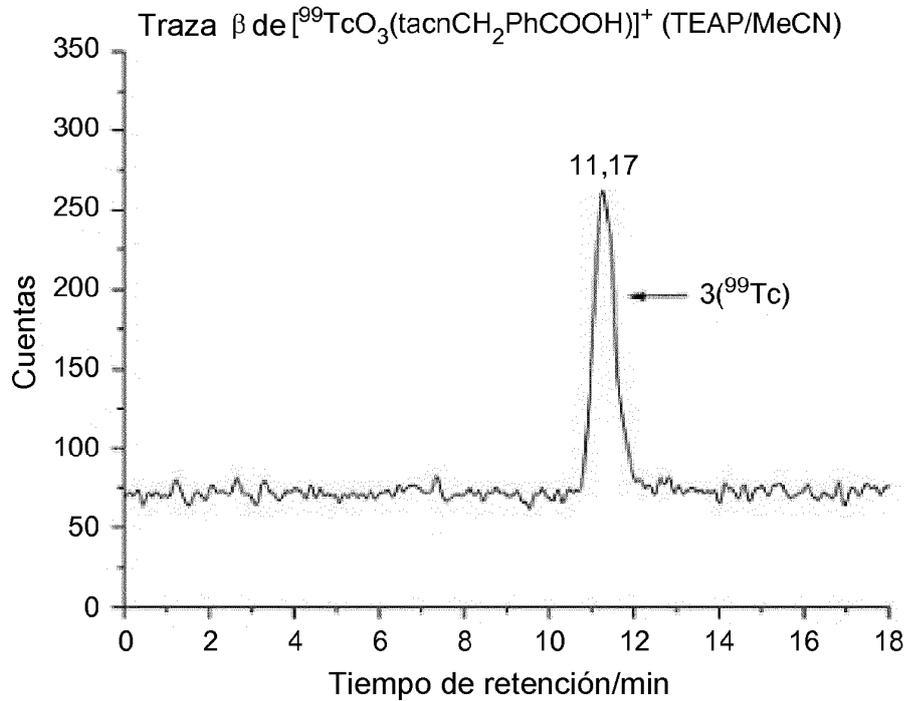


FIG. 3(b)

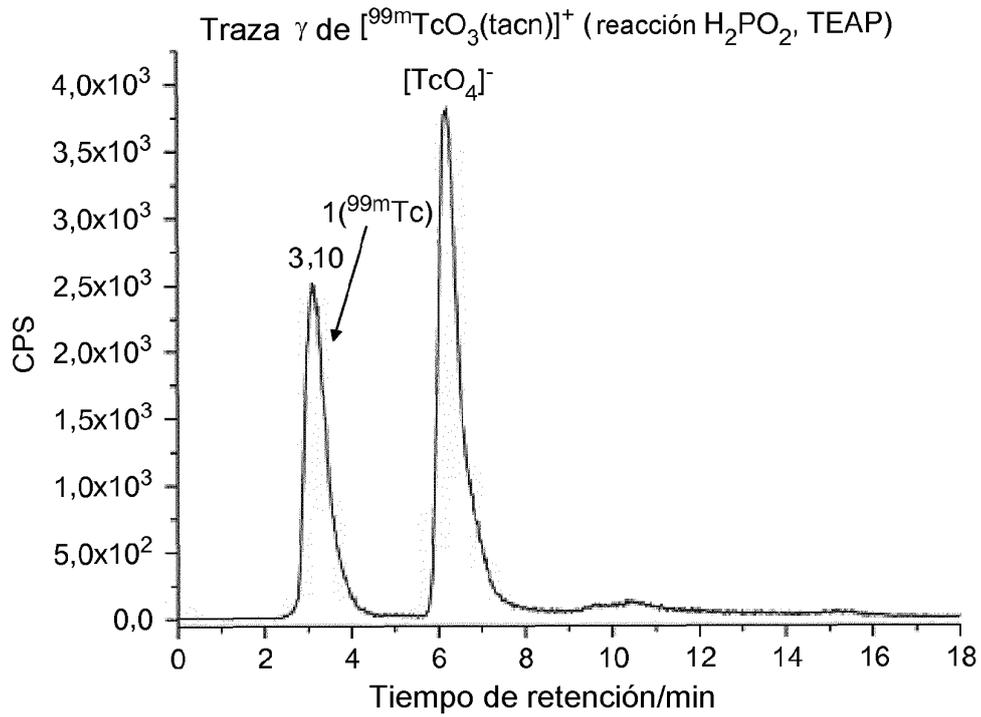


FIG. 4

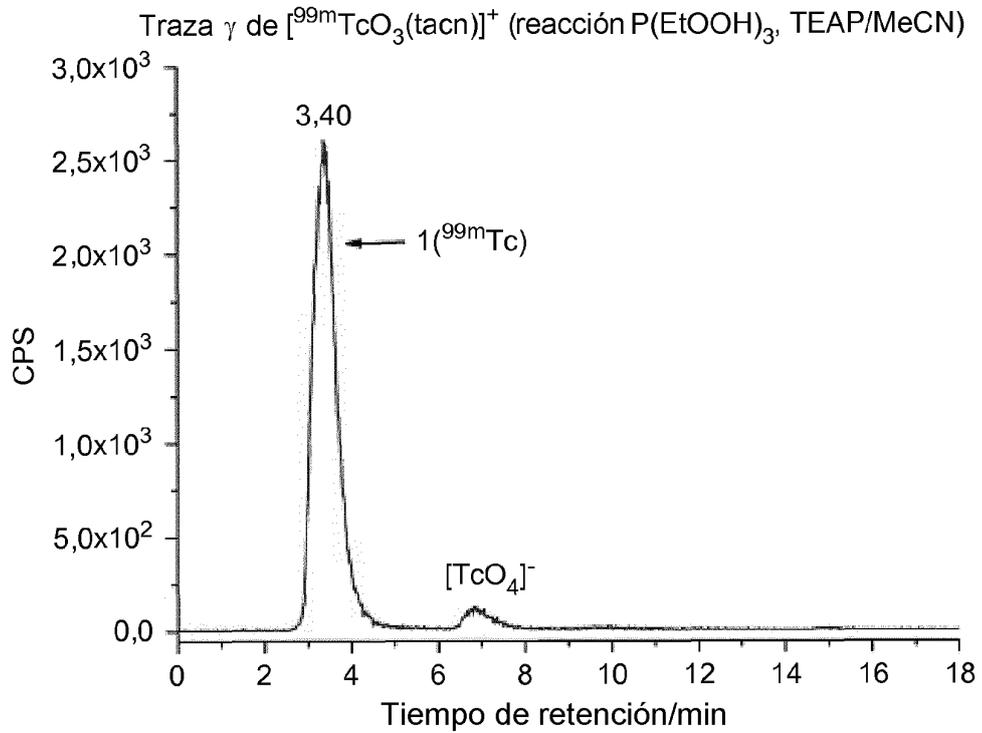
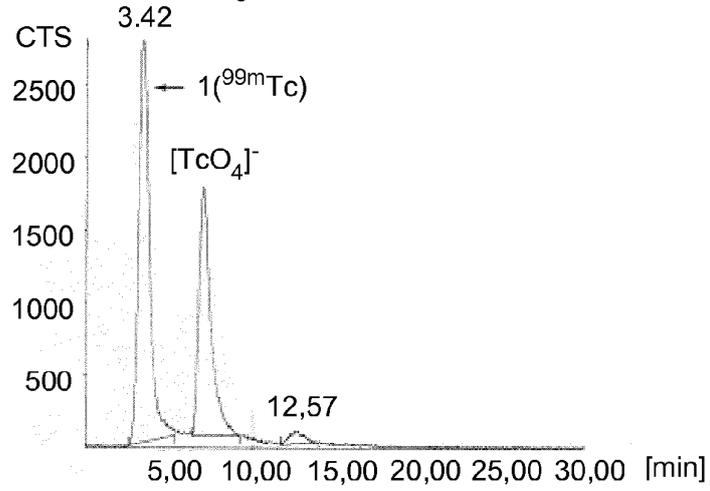
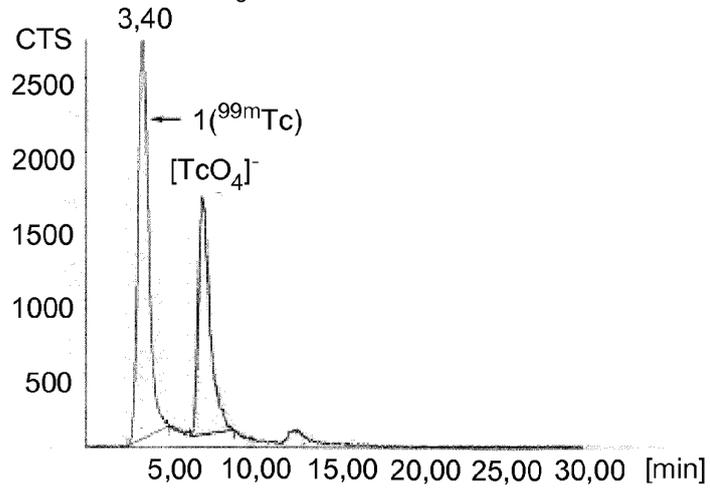


FIG. 5

Estabilidad de $[\text{TcO}_3(\text{tacn})]^+$ (35°C, pH=7, t=30min)



Estabilidad de $[\text{TcO}_3(\text{tacn})]^+$ (35°C, pH=7, t=60min)



Estabilidad de $[\text{TcO}_3(\text{tacn})]^+$ (35°C, pH=7, t=15,5h)

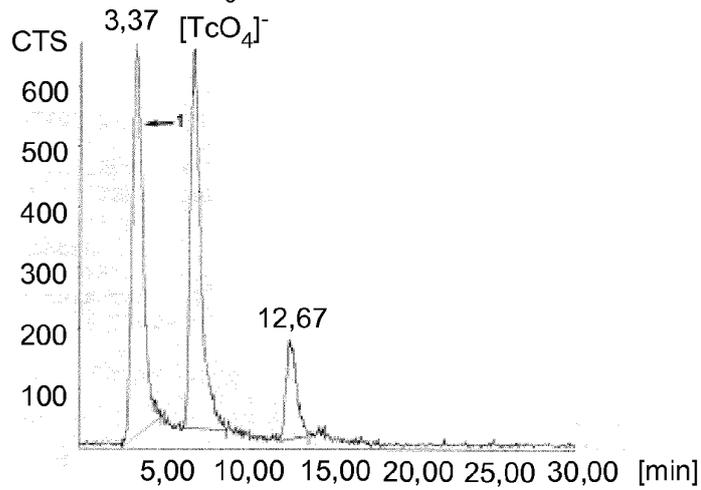


FIG. 6

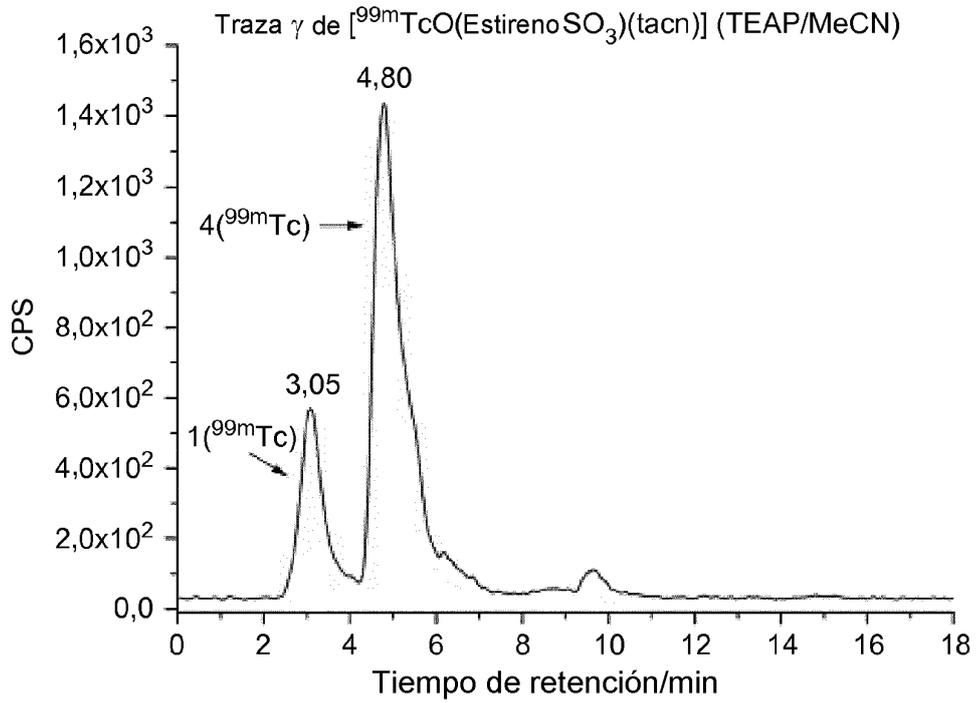


FIG. 7(a)

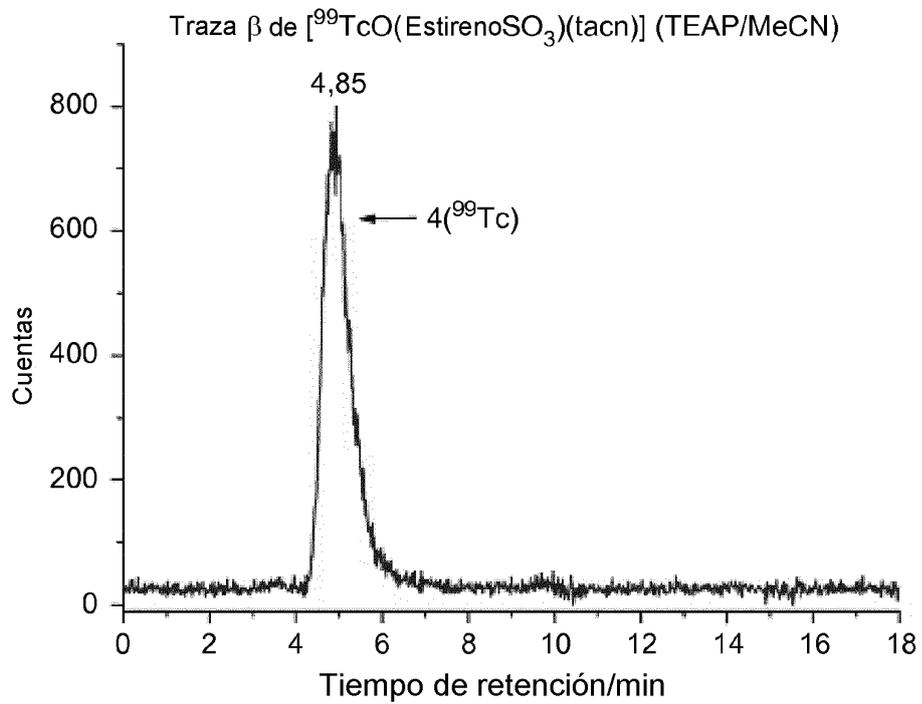


FIG. 7(b)

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

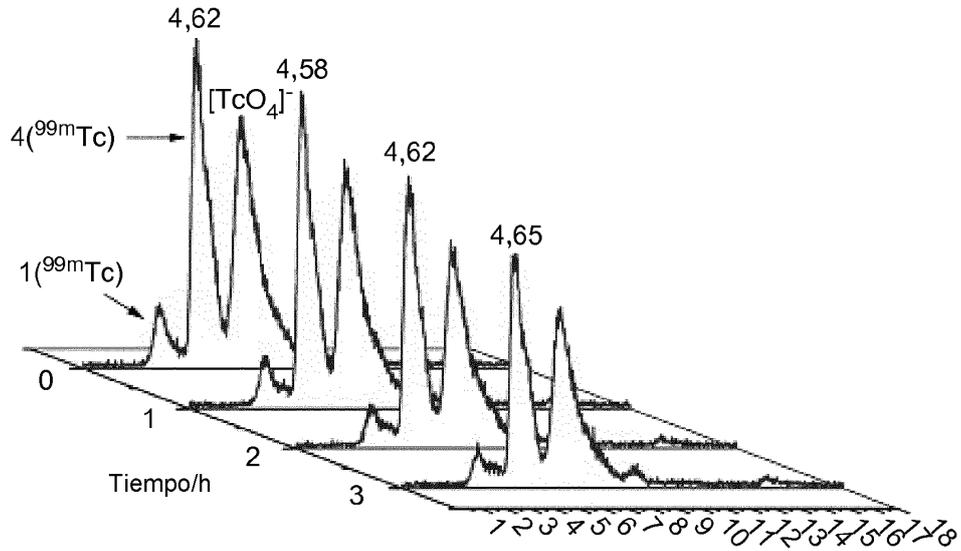


FIG. 8 Tiempo de retención/min

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

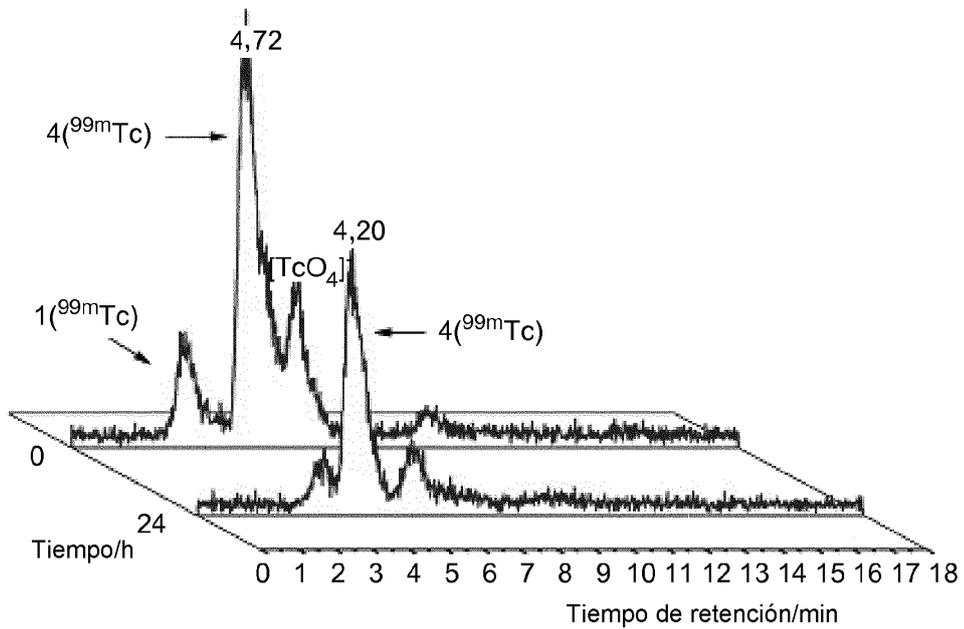


FIG. 9

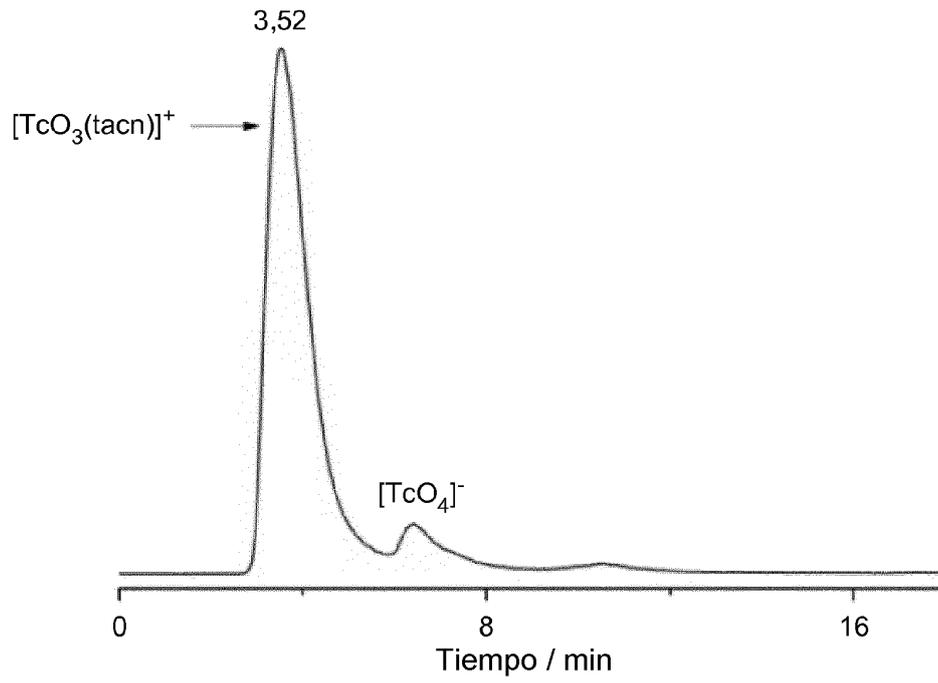


FIG. 10

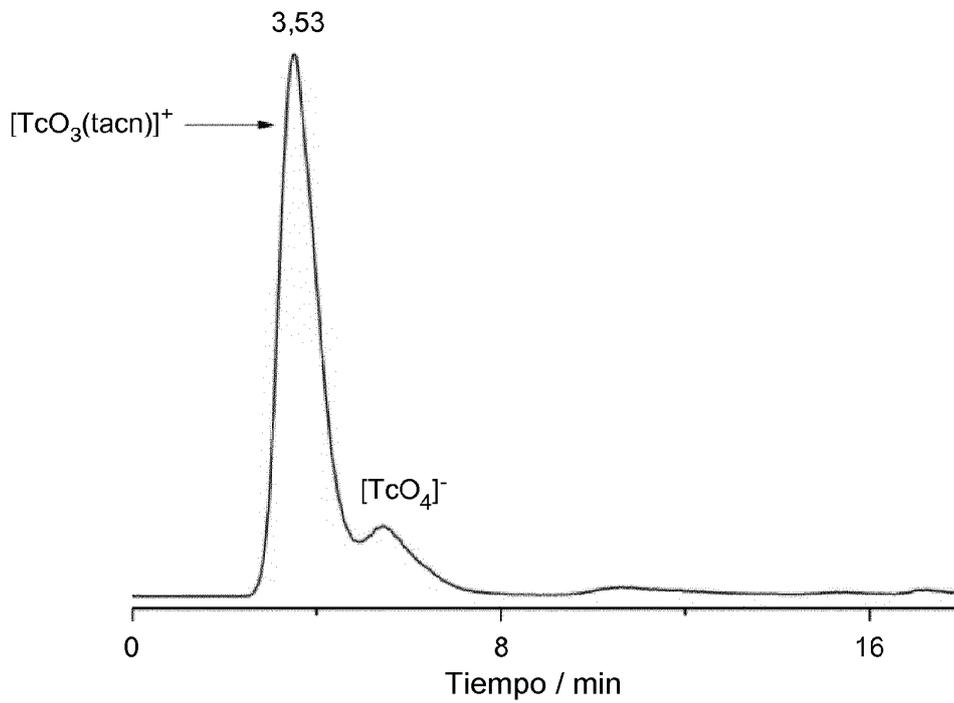


FIG. 11

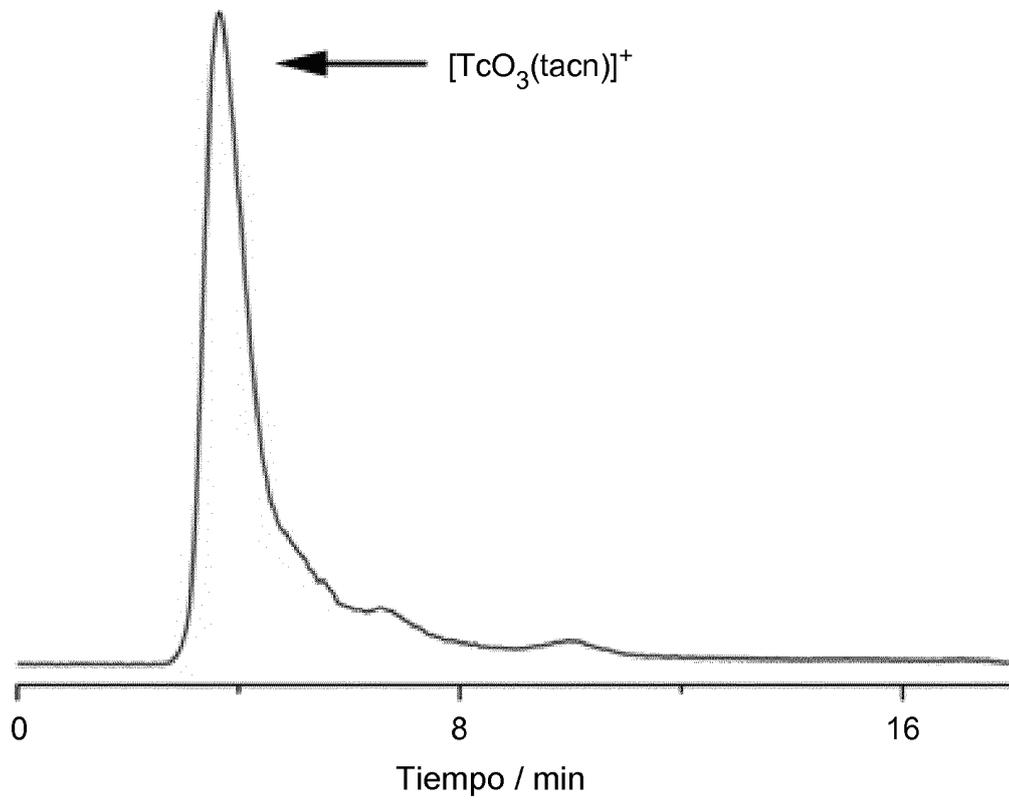


FIG. 12