

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 693 126**

51 Int. Cl.:

C07C 211/49 (2006.01)

C07F 5/00 (2006.01)

C05D 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.02.2012 PCT/US2012/024752**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.08.2012 WO12109611**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.02.2012 E 12744282 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.07.2018 EP 2673257**

54 Título: **Agentes PET/SPECT para aplicaciones en formación de imágenes biomédicas**

30 Prioridad:

11.02.2011 US 201161441732 P

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

07.12.2018

73 Titular/es:

**WASHINGTON UNIVERSITY (100.0%)
One Brookings Drive
St. Louis, MO 63130, US**

72 Inventor/es:

**SHARMA, VIJAY;
SIVAPACKIAM, JOTHILINGAM y
PIWNICA-WORMS, DAVID**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 693 126 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

Agentes PET/SPECT para aplicaciones en formación de imágenes biomédicas

- 5 La presente solicitud es una solicitud PCT que reivindica la prioridad respecto a la solicitud de patente provisional de los EE.UU. nº de serie 61/441.732 depositada el 11 de febrero de 2011.

Campo técnico

- 10 La presente descripción está en el campo de los ligandos y marcadores radioisotópicos que pueden resultar útiles como agentes de formación de imágenes para formación de imágenes por tomografía por emisión de positrones (PET, del inglés "positron emission tomography") o formación de imágenes por tomografía computarizada por emisión de fotones individuales (SPECT, del inglés "single photon emission computed tomography") *in vivo* de tejidos tales como el corazón o los tumores.

15

Antecedentes de la técnica

- La enfermedad cardíaca coronaria (CHD, del inglés "coronary heart disease") es una causa destacada de defunción en los Estados Unidos. Han sido estimados costes anuales de aproximadamente 475 mil millones de dólares por parte del NIH por cardiopatías y enfermedades de accidente cerebrovascular. La escintigrafía de perfusión miocárdica se emplea ampliamente en la evaluación de pacientes con enfermedad de las arterias coronarias (CAD, del inglés "coronary artery disease") conocida o supuesta y la formación de imágenes por perfusión miocárdica (MPI, del inglés "myocardial perfusion imaging") ha adquirido gran valor en la cardiología nuclear. Aunque el ^{99m}Tc -sestamibi y el ^{201}Tl , ambos agentes de un único fotón, han dominado el campo de la MPI durante las últimas dos décadas, ha habido gran interés en el desarrollo de agentes de perfusión de tomografía por emisión de positrones (PET, del inglés "Positron Emission Tomography") para aprovechar el potencial de resolución espacial y dinámica mejorada que PET ofrece. Sin embargo, aún no se dispone clínicamente de ningún agente basado en ^{18}F . Curiosamente, ha habido un aumento reciente a nivel mundial de intensidad por desarrollar radiofármacos basados en ^{68}Ga como nuevos agentes PET potenciales, que puede proporcionar un recurso no basado en ciclotrón para nuevos radiofármacos y aplicaciones PET. Además, recientes amenazas a la producción estable y la cadena de suministro de ^{99m}Tc confieren un carácter más urgente a la búsqueda de un agente de perfusión PET viable. Entre los varios agentes que están disponibles comercialmente para formación de imágenes por perfusión, todos estos adolecen de uno o más inconvenientes que hacen que estén lejos de ser ideales para estudios de perfusión cardíaca. Entre estos inconvenientes están: a) la limitada extracción en la primera pasada a flujo elevado (^{99m}Tc -sestamibi y cloruro talioso Ti-201) y b) escaso aclaramiento hepático (^{99m}Tc -sestamibi, ^{99m}Tc -teboroxima, ^{99m}Tc -tetrofosmina, y complejos de ^{99m}Tc -Q). Aunque el factor anterior puede disminuir la sensibilidad, el último componente puede aumentar el ruido de fondo procedente de tejidos adyacentes afectando así a las relaciones señal-ruido. La calidad de imagen resultante puede estar lejos de ser óptima para la interpretación por los médicos clínicos en medicina nuclear o médicos tales como radiólogos.

40

- La tecnología de tomografía por emisión de positrones (PET) permite una reconstrucción tridimensional de la distribución de radiofármacos *in vivo* para cuantificar niveles de actividad tisular y permite formación de imágenes de alta resolución. El Ga-68 se considera un positrón de vida corta que emite radionúclidos disponibles de sistemas generadores de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. Estos sistemas están disponibles ampliamente en Europa y se emplean para aplicaciones clínicas por todo el continente. Tales sistemas generadores pueden instalarse en cualquier instalación pequeña de medicina nuclear a escala nacional y no dependen de ciclotrones para producir radionúclidos PET. Además, existen dos radioisótopos del galio: Ga-68 y Ga-67. El otro radionúclido, el galio-67, puede producirse desde un ciclotrón a partir de cinc-68 y tiene una semivida de 78,2 horas, y está disponible comercialmente como cloruro de galio radiactivo o citrato de galio para aplicaciones de tomografía computarizada por emisión de fotones individuales (SPECT).

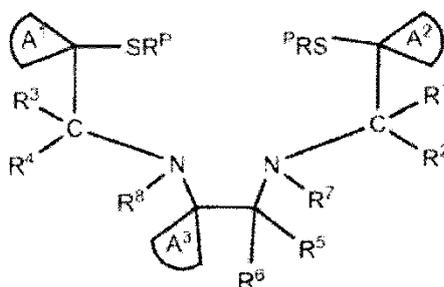
50

- La P-glicoproteína (Pgp; ABCB1) con resistencia a múltiples fármacos (MDR1) es un transportador de membrana dirigido hacia el exterior expresado en la superficie celular de muchos tejidos normales, así como en cánceres con resistencia a múltiples fármacos. Como la Pgp también se expresa en la superficie biliar de los hepatocitos, el transportador funciona para excretar sustancias a la bilis. Así, los agentes MPI que son reconocidos por la Pgp, tales como ^{99m}Tc -sestamibi, muestran perfiles de aclaramiento rápido del hígado, lo que reduce significativamente la contaminación cruzada de señales hepáticas dentro de la pared inferior del miocardio. Esta importante propiedad tiene como resultado un análisis cuantitativo más fiable y mejorado de las imágenes miocárdicas en las clínicas de medicina nuclear.

60

La Pgp también se localiza en la superficie luminal de las células endoteliales vasculares del cerebro y sirve como componente de la barrera hematoencefálica (BBB, del inglés "barrera hematoencefálica"). Actuando como un transportador de eflujo, se cree que la Pgp bloquea la absorción cerebral de fármacos moderadamente hidrófobos excluyendo directamente tales sustancias del compartimento CNS, ofreciendo así un mecanismo de protección natural para el cerebro. Aparte del papel perfectamente caracterizado de la Pgp como mediador de resistencia a múltiples fármacos quimioterapéuticos en pacientes con cáncer, también se ha postulado que la Pgp juega un papel importante en el desarrollo de fisiopatología A β dentro del cerebro, así como en otros trastornos neurodegenerativos. Además, muchos agentes reconocidos por la Pgp son moderadamente hidrófobos, así como catiónicos bajo condiciones fisiológicas; se sabe que algunos cationes hidrófobos penetran en células o tejidos Pgp negativos en respuesta a potenciales transmembranales negativos (potenciales tanto plasmático como mitocondrial), y se localizan dentro de las mitocondrias. De entre diversos tejidos, el miocardio es rico en mitocondrias y también es un tejido Pgp negativo.

El documento WO2008/128058 de H. Kung describe un compuesto de fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde A¹, A² y A³ son el mismo cicloalquilo o un cicloalquilo diferente, donde se sustituye al menos uno de A¹, A² o A³; R¹, R², R³, R⁴, R⁵, y R⁶ son independientemente hidrógeno o alquilo; R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno o alquilo, y R^P es hidrógeno o un grupo protector de sulfhidrilo. Hsiao y col. (Nuclear Medicine and Biology, enero de 2009; 36(1): 39-45) describen la síntesis y biodistribución de radiofármacos de galio lipófilos y monocatiónicos derivados de N,N'-bis(3-aminopropil)-N,N'-dimetiletil enediamina como agentes potenciales para formación de imágenes miocárdicas mediante PET con ⁶⁸Ga.

El documento WO 93/19787 describe radiofármacos para formación de imágenes de tejidos miocárdicos preparados mediante formación de complejos lipófilos catiónicos de iones metálicos radioactivos con ligandos quelantes metálicos que comprenden los aductos de tipo base de Schiff de triaminas y tetraaminas con salicilaldehidos sustituidos opcionalmente. Los complejos lipófilos, catiónicos, radioactivos de la invención presentan elevada absorción y retención en los tejidos miocárdicos. Los complejos de galio-68(III) preferidos de acuerdo con esta invención pueden utilizarse para formación de imágenes del corazón utilizando tomografía por emisión de positrones.

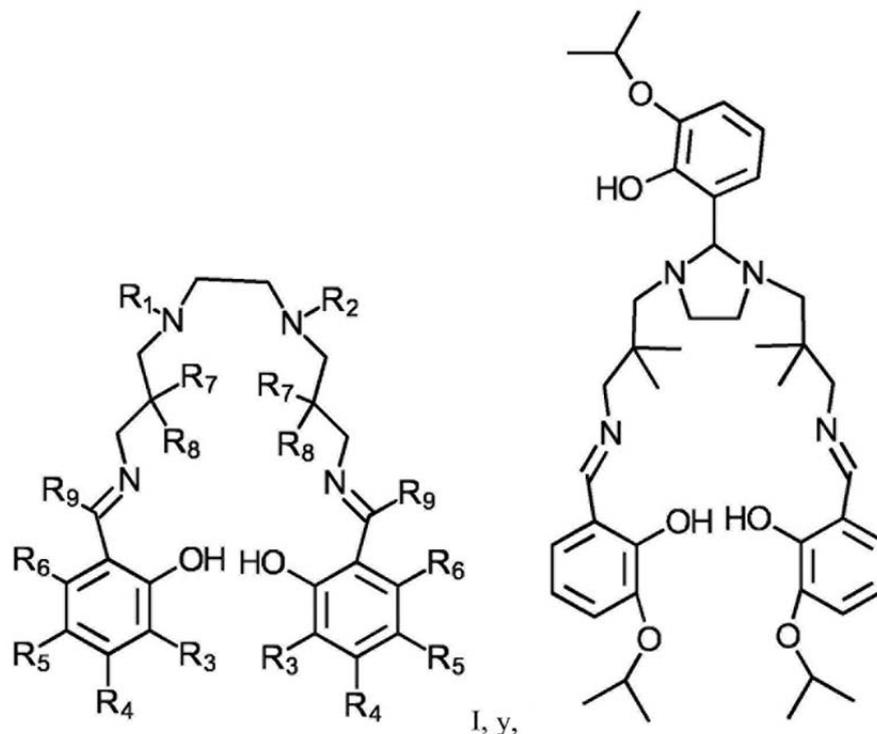
Resumen de la invención

Los presentes inventores se han dado cuenta de que se necesitan sondas MPI que tengan óptimamente una combinación de las siguientes características: a) extracción de primera pasada mejorada en el tejido cardiaco en comparación con las sondas disponibles actualmente, b) linealidad con flujo sanguíneo verdadero, c) detección mejorada de viabilidad miocárdica en comparación con las sondas disponibles actualmente, d) retención hepática reducida en comparación con las sondas disponibles actualmente, y e) aclaramiento más eficiente de tejidos cardiacos y tejidos adyacentes en comparación con las sondas disponibles actualmente. Además, para una sonda que requiere la incorporación de un radionúclido, resultaría ventajoso que la producción del radionúclido no estuviera limitada por la proximidad a un ciclotrón o a un laboratorio de radioquímica sofisticado.

En vista de estas necesidades, los presentes inventores han desarrollado una serie de marcadores. Las presentes enseñanzas describen compuestos, quelatos, complejos y sales. Los compuestos, quelatos, complejos y sales de las presentes enseñanzas pueden utilizarse como sondas en tomografía por emisión de positrones (exploración PET) y tomografía computarizada por emisión de fotones individuales (formación de imágenes SPECT) en formación de imágenes por perfusión miocárdica. En diversas configuraciones, un marcador de las presentes enseñanzas puede resultar beneficioso en la formación de imágenes por perfusión miocárdica para evaluar el flujo sanguíneo regional en el miocardio, monitorizar la función de la barrera hematoencefálica en enfermedades neurodegenerativas, sondear las enfermedades asociadas con la disfunción mitocondrial así como la apoptosis, y

formar imágenes de tumores resistentes a los fármacos en quimioterapia del cáncer para estratificar a los pacientes que es probable que se beneficien de un tratamiento quimioterapéutico dado.

La invención se relata en las reivindicaciones adjuntas a la misma. Más específicamente, la invención está dirigida a un compuesto, quelato, complejo o sal del mismo que comprende una estructura

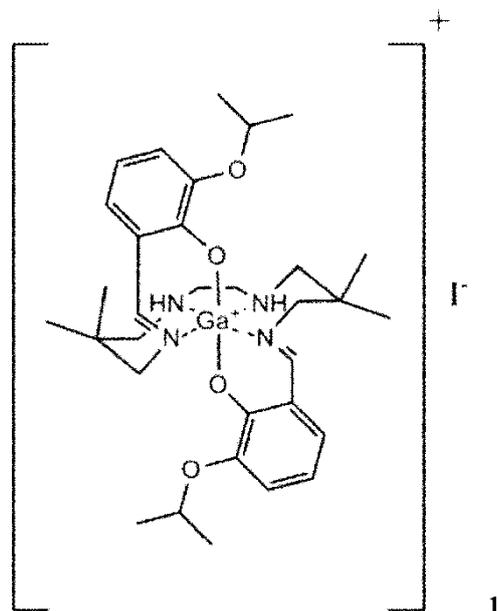


donde cada uno de R_1 y R_2 se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H y metilo;

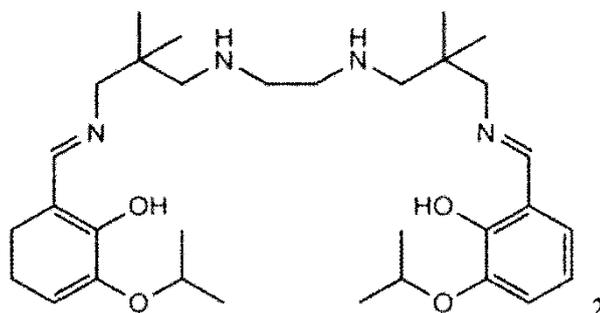
- 10 cada uno de R_7 y R_8 se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H y metilo;
 cada uno de R_3 , R_4 , R_5 y R_6 se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H y alcoxi de cadena ramificada C_3-C_6 ; y R_9 se selecciona de entre el grupo que consiste en H, alquilo lineal C_1-C_5 , alquilo de cadena ramificada C_3-C_5 , cicloalquilo C_3-C_5 , alcoxi lineal C_1-C_5 , alcoxi de cadena ramificada C_3-C_5 y cicloalcoxi C_3-C_5 , con la condición de que al menos uno de R_3 , R_4 , R_5 y R_6 no sea H.

15

En la presente invención se reivindica un agente de galio (III):



que incorpora un andamiaje orgánico que posee seis átomos donadores

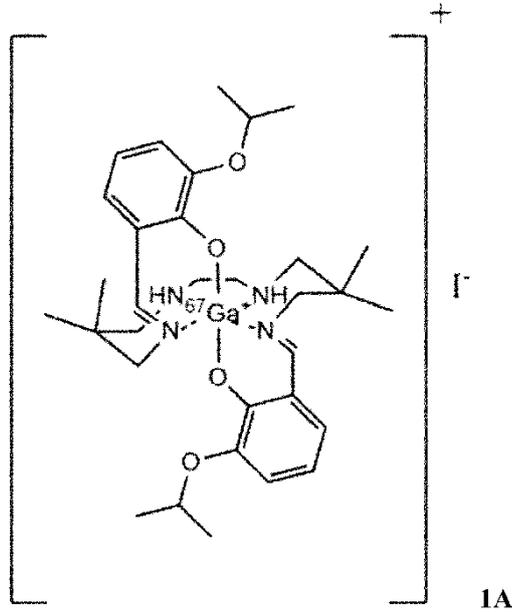


que dan como resultado una geometría octaédrica. La estructura cristalina de **1** mostró un acoplamiento simétrico de los cuatro átomos de nitrógeno en el plano ecuatorial y dos átomos de fenolato axial (FIG. 1). Después de la caracterización química utilizando herramientas analíticas habituales tales como NMR (del inglés "nuclear magnetic resonance", resonancia magnética nuclear) de ^1H , NMR de ^{13}C de protón desacoplado, y análisis HRMS (del inglés "high resolution mass spectrometry", espectrometría de masas de alta resolución), el agente podría ser validado por medio de múltiples bioensayos *in cellulo* e *in vivo*. Un homólogo marcado con ^{67}Ga (**1A**) ha sido sintetizado, caracterizado por medio de HPLC (cromatografía líquida de alta eficiencia) (FIG. 2), y evaluado por medio de estudios de transporte celular y estudios de distribución cuantitativa en ratones con el gen *mdr1a/1b*^(-/-) eliminado y sus homólogos silvestres (WT). En algunas investigaciones, el análogo radiomarcado con ^{67}Ga mostró acumulación elevada en células KB-3-1 (-Pgp) sensibles a fármacos contra el carcinoma epidérmico humano, células MCF-7 (-Pgp) del carcinoma de mama humano y baja acumulación en células MDR KB-8-5 (+Pgp), KB-8-5-11(++Pgp), incluyendo células MCF-7/MDR1 (+Pgp) transfectadas establemente. LY335979 (1 μM), un inhibidor de la Pgp, mejoraba la acumulación en células (MDR, +Pgp) KB-8-5, KB-8-5-11 resistentes a múltiples fármacos, y células MCF-7/MDR1 transfectadas establemente, demostrando así su capacidad de respuesta a la actividad de transporte funcional mediada por Pgp in cellulo (FIG. 3). En ratones con el gen *mdr1a/1b*^(-/-) eliminado, la metalosonda de ^{67}Ga mostró una penetración cerebral y retención 16 veces mayor (%ID/g = 0.96) en comparación con los homólogos WT (%ID/g = 0.06), 2h con posterioridad a la inyección del agente **1A** (Tabla 1 y Tabla 2). Además, **1A** también mostró una retención 2.6 veces superior en sangre de ratones con el gen *mdr1a/1b*^(-/-) eliminado en comparación con sus homólogos WT (Tabla 1 y Tabla 2), consistente con la expresión de Pgp en leucocitos de ratones WT. Estos datos indican la capacidad de **1A** de ser transportado por Pgp y servir como sonda de la BBB mediada por Pgp.

Un agente de formación de imágenes miocárdicas ideal debería mostrar elevada concentración del radiomarcador en el miocardio en relación con los niveles sanguíneos y en relación con su concentración en los tejidos no diana.

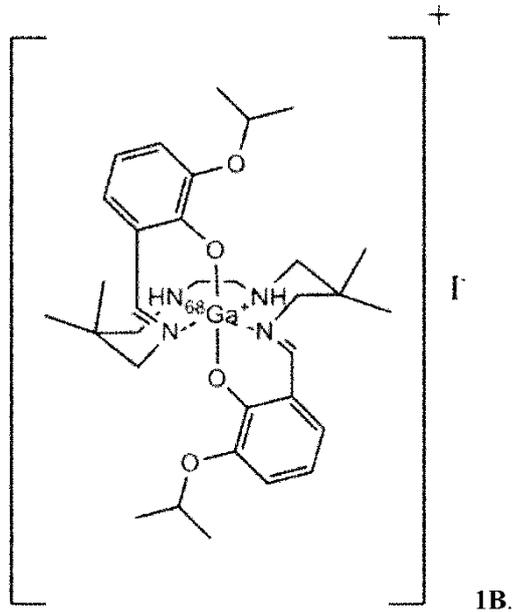
Por lo tanto, las características de diseño para formación de imágenes cardiacas pueden incluir: a) elevada absorción del tejido miocárdico, elevadas relaciones corazón/sangre para una superior señal a ruido, y retención prolongada en el miocardio en relación con la sangre y otros tejidos adyacentes en la cavidad torácica. En algunas configuraciones, el agente

5



10 puede permear el tejido cardiaco, acompañado por aclaramiento rápido de los hígados de ratones (Tabla 1 y Tabla 2) y ratas (Tabla 3), conduciendo así a coeficientes diana/basal elevados. En diversos aspectos, estos rasgos pueden cumplir con características críticas de una sonda ideal para formación de imágenes por perfusión. Además, en algunas investigaciones, se descubrió que las relaciones corazón/sangre y corazón/hígado en tejidos de ratas (Tabla 4) es 138 y 8, respectivamente, a 120 minutos con posterioridad a la inyección (P.I.). Estos coeficientes diana/basal eran 10,4 veces (corazón/sangre) y 10,8 veces (corazón/hígado) mayores que las relaciones reportadas para complejos de galio-bisaminotriolato para formación de imágenes por perfusión miocárdica en la publicación de solicitud PCT WO2008/128058 A1 de Kung. Además, en diversas configuraciones, la síntesis, la purificación, y la formulación del agente puede lograrse en menos de 60 minutos.

20 En algunas realizaciones, la estrategia de los inventores también puede incluir la incorporación de Ga-68, un radionúclido producido por generador, dentro del andamiaje. Las presentes enseñanzas también incluyen el agente



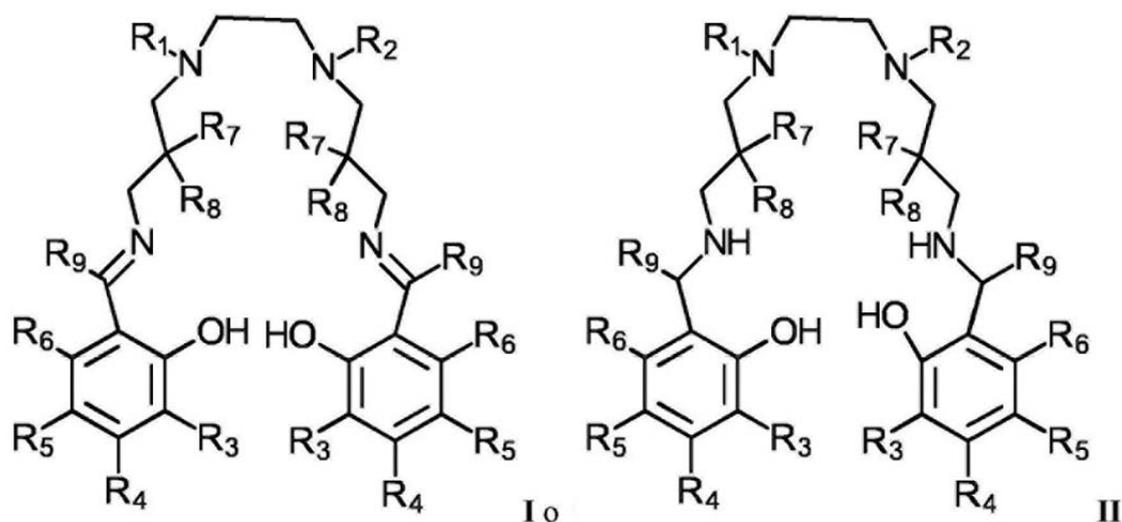
Además, los inventores describen kits que comprenden un ligando de las presentes enseñanzas. En diversas configuraciones, un kit puede utilizarse para distribución y/o síntesis in situ de un agente radiofarmacéutico tal como **1A** y/o **1B**.

En diversas realizaciones, las presentes enseñanzas proporcionan una tecnología de plataforma para el desarrollo de agentes de formación de imágenes por perfusión miocárdica PET o SPECT tales como **1A** y **1B**.

10 Las presentes enseñanzas incluyen la descripción de esquemas de síntesis para algunos agentes de las presentes enseñanzas.

En diversas configuraciones, las sondas de las presentes enseñanzas, tales como ^{67}Ga y metalosondas de ^{68}Ga , también pueden permitir la monitorización no invasiva de la barrera hematoencefálica en enfermedades neurodegenerativas, sondear procesos patológicos asociados con la disfunción del potencial mitocondrial, y la evaluación de tumores para estratificar poblaciones de pacientes para tratamientos quimioterapéuticos.

15 Los presentes inventores han descrito compuestos orgánicos, incluyendo quelatos, complejos y sales de los mismos que comprenden un compuesto de estructura



donde R_1 , R_2 , R_7 y R_8 pueden seleccionarse cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en H, alquilo lineal C_1-C_6 , alquilo de cadena ramificada C_3-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alcoxi lineal C_1-C_6 , alcoxi de cadena ramificada C_3-C_6 y cicloalcoxi C_3-C_6 ; R_3 , R_4 , R_5 y R_6 pueden seleccionarse cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en H, alcoxi lineal C_1-C_6 , alcoxi de cadena ramificada C_3-C_6 , cicloalcoxi C_3-C_6 , haloalcoxi lineal C_1-C_6 , haloalcoxi de cadena ramificada C_3-C_6 , ciclohaloalcoxi C_3-C_6 , hidroxialcoxi lineal C_1-C_6 , hidroxialcoxi de cadena ramificada C_3-C_6 , ciclohidroxialcoxi C_3-C_6 , alcoximetilo, alcoxietilo, alcoxialcoximetilo, alcoxialcoxietilo, bencilo, alcoxibencilo, naftilo y alcoxinaftilo; y R_9 puede seleccionarse de entre el grupo que consiste en H, metileno (con base de Schiff reducida tal como se muestra, II), carbonilo (como un enlace amida), azufre, alquilo lineal C_1-C_5 , alquilo de cadena ramificada C_3-C_5 , cicloalquilo C_3-C_5 , alcoxi lineal C_1-C_5 , alcoxi de cadena ramificada C_3-C_5 y cicloalcoxi C_3-C_5 , con la condición de que al menos uno de R_3 , R_4 , R_5 y R_6 no sea H.

En algunas configuraciones, R_1 y R_2 pueden seleccionarse cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en H, alquilo lineal C_1-C_6 , alquilo de cadena ramificada C_3-C_6 y cicloalquilo C_3-C_6 .

En algunas configuraciones, R_7 y R_8 pueden seleccionarse cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en H, alquilo lineal C_1-C_6 y alquilo de cadena ramificada C_3-C_6 . En algunas realizaciones, R_3 , R_4 , R_5 y R_6 pueden seleccionarse cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en alcoxi lineal C_1-C_6 , alcoxi de cadena ramificada C_3-C_6 , cicloalcoxi C_3-C_6 , alcoxialcoxietilo, haloalcoxi lineal C_1-C_6 , haloalcoxi de cadena ramificada C_3-C_6 , ciclohaloalcoxi C_3-C_6 , hidroxialcoxi lineal C_1-C_6 , hidroxialcoxi de cadena ramificada C_3-C_6 , ciclohidroxialcoxi C_3-C_6 , bencilo, y naftilo.

En algunas configuraciones, R_3 , R_4 , R_5 y R_6 pueden seleccionarse cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en alcoxi lineal C_1-C_6 , alcoxi de cadena ramificada C_3-C_6 , cicloalcoxi C_3-C_6 , alcoxialcoxietilo, haloalcoxi lineal C_1-C_6 , haloalcoxi de cadena ramificada C_3-C_6 , ciclohaloalcoxi C_3-C_6 , hidroxialcoxi lineal C_1-C_6 , hidroxialcoxi de cadena ramificada C_3-C_6 , ciclohidroxialcoxi C_3-C_6 , alcoxibencilo, y alcoxinaftilo.

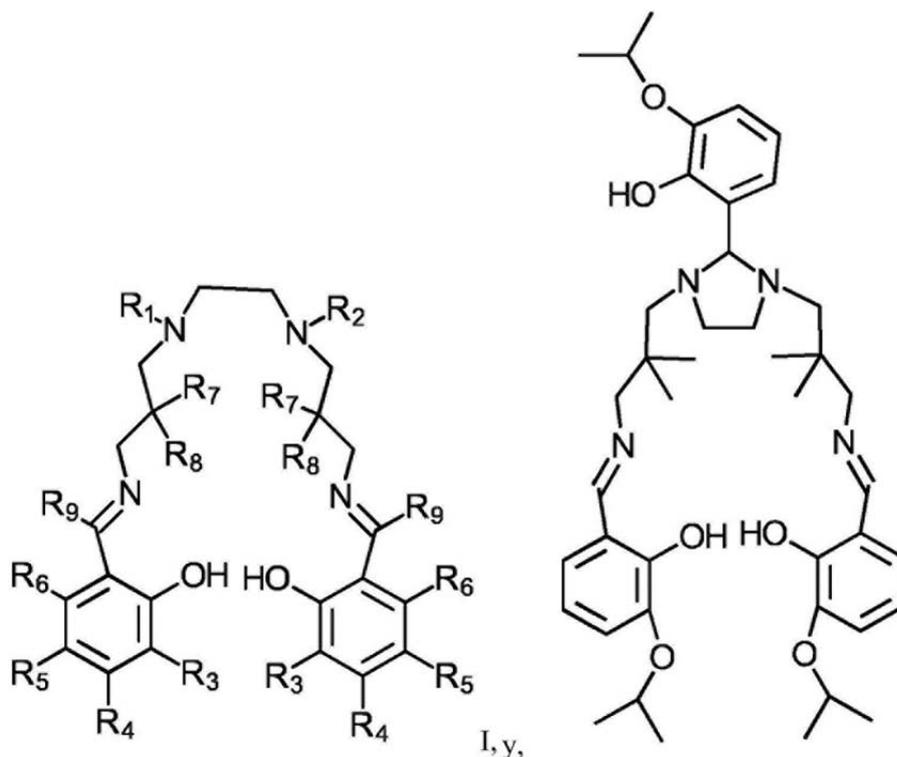
En algunas configuraciones, R_3 , R_4 , R_5 y R_6 pueden seleccionarse cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en alcoxi lineal C_1-C_6 , alcoxi de cadena ramificada C_3-C_6 , alcoxialcoxietilo, haloalcoxi lineal C_1-C_6 , haloalcoxi de cadena ramificada C_3-C_6 , hidroxialcoxi lineal C_1-C_6 e hidroxialcoxi de cadena ramificada C_3-C_6 .

En algunos aspectos, un alcoxibencilo de al menos uno de R_3 , R_4 , R_5 y R_6 puede ser una fracción orto-, meta-, o parametoxibencilo.

En algunas configuraciones, R_3 , R_4 , R_5 y R_6 pueden seleccionarse cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en H, alcoxi lineal C_1-C_6 , alcoxi de cadena ramificada C_3-C_6 y cicloalcoxi C_3-C_6 .

En algunas configuraciones, R_3 , R_4 , R_5 y R_6 pueden seleccionarse cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en H y alcoxi de cadena ramificada C_3-C_6 .

La presente invención está dirigida a compuestos orgánicos, incluyendo quelatos, complejos y sales de los mismos que comprenden un compuesto de estructura



5 donde cada uno de R_1 y R_2 se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H y metilo; cada uno de R_7 y R_8 se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H y metilo; cada uno de R_3 , R_4 , R_5 y R_6 se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H y alcoxi de cadena ramificada C_3-C_6 ; y R_9 se selecciona de entre el grupo que consiste en H, alquilo lineal C_1-C_5 , alquilo de cadena ramificada C_3-C_5 ,
 10 cicloalquilo C_3-C_5 , alcoxi lineal C_1-C_5 , alcoxi de cadena ramificada C_3-C_5 y cicloalcoxi C_3-C_5 , con la condición de que al menos uno de R_3 , R_4 , R_5 y R_6 no sea H.

En algunas realizaciones, R_3 , R_4 , R_5 y R_6 pueden seleccionarse cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en H e isopropoxi.

15 En algunas realizaciones, R_3 y R_5 pueden ser cada uno isopropoxi y R_4 y R_6 pueden ser H.

En algunas realizaciones, R_4 y R_6 pueden ser cada uno isopropoxi y R_3 y R_5 pueden ser cada uno H.

20 En algunas realizaciones, R_3 , R_4 , R_5 y R_6 pueden ser cada uno isopropoxi o H, donde al menos dos de R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son isopropoxi y al menos uno de R_3 , R_4 , R_5 y R_6 es H.

En algunas realizaciones, R_4 , R_5 y R_6 pueden ser cada uno isopropoxi o H, donde al menos tres de R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son isopropoxi y al menos uno de R_3 , R_4 , R_5 y R_6 es H.

25 R_1 y R_2 se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en H y metilo.

En algunas realizaciones, R_7 y R_8 pueden ser cada uno metilo.

30 En algunas configuraciones, R_3 , R_4 , R_5 y R_6 pueden seleccionarse cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en H, alcoxi lineal C_1-C_6 , alcoxi de cadena ramificada C_3-C_6 , cicloalcoxi C_3-C_6 , haloalcoxi lineal C_1-C_6 , haloalcoxi de cadena ramificada C_3-C_6 , ciclohaloalcoxi C_3-C_6 , hidroxialcoxi lineal C_1-C_6 , hidroxialcoxi de cadena ramificada C_3-C_6 , ciclohidroxialcoxi C_3-C_6 , alcobencilo, naftilo y alcovinaftilo.

En algunas configuraciones, R_4 , R_5 y R_6 pueden ser cada uno H, y R_3 puede seleccionarse de entre el grupo que consiste en alcoxi lineal C_1-C_6 , alcoxi de cadena ramificada C_3-C_6 , cicloalcoxi C_3-C_6 , haloalcoxi lineal $CH_3(CH_2)_n$, $n=0$ a 5, haloalcoxi de cadena ramificada C_3-C_6 , ciclohaloalcoxi C_3-C_6 , hidroxialcoxi lineal C_1-C_6 , hidroxialcoxi de cadena ramificada C_3-C_6 , ciclohidroxialcoxi C_3-C_6 , alcoxibencilo C_1-C_6 , naftilo y alcoxinaftilo C_1-C_6 .

En algunas configuraciones, R_4 , R_5 y R_6 pueden ser cada uno H, y R_3 puede seleccionarse de entre el grupo que consiste en alcoxi lineal C_1-C_6 , alcoxi de cadena ramificada C_3-C_6 y cicloalcoxi C_3-C_6 .

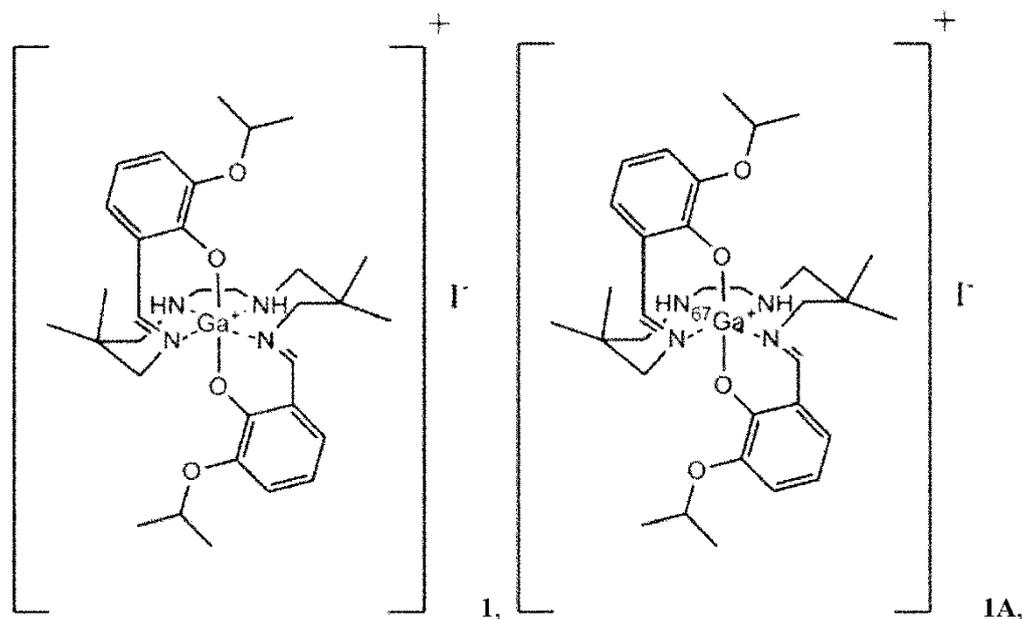
10 En algunas configuraciones, R_4 , R_5 y R_6 pueden ser cada uno H, y R_3 puede seleccionarse de entre el grupo que consiste en alcoxi lineal C_1-C_6 y alcoxi de cadena ramificada C_3-C_6 .

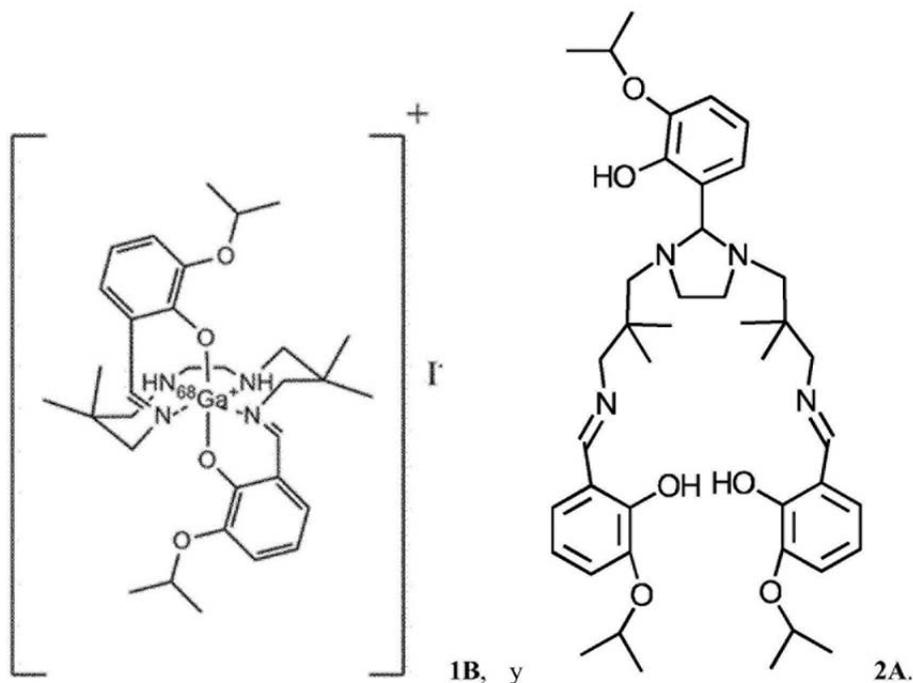
En algunas realizaciones, R_4 , R_5 y R_6 pueden ser cada uno H, y R_3 puede ser un alcoxi de cadena ramificada C_3-C_6 .

15 En algunas realizaciones, R_4 , R_5 y R_6 pueden ser cada uno H, y R_3 puede ser una fracción de isopropoxi.

En algunas realizaciones, R_3 , R_4 , R_5 y R_6 pueden seleccionarse cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en metoximetilo, metoxietoxietilo, p-metoxibencilo, bencilo, naftilo, y $CH_3(CH_2)_n$ -alcoxinaftilo, $n=0$ a 5.

20 En algunas realizaciones, un andamiaje orgánico que comprende seis átomos donadores puede dar como resultado una geometría octaédrica. En diversas configuraciones, un haloalcoxi de las presentes enseñanzas puede ser un bromoalcoxi, un fluoroalcoxi, un cloroalcoxi, o un iodoalcoxi. En diversas configuraciones, una molécula orgánica de las presentes enseñanzas puede servir como un quelato, y puede formar un complejo con un catión metálico, tal como, sin limitación, galio. En algunas configuraciones, el catión metálico puede ser un radionúclido tal como, sin limitación, un ^{67}Ga o un ^{68}Ga . Por ejemplo, la presente invención incluye, sin limitación,

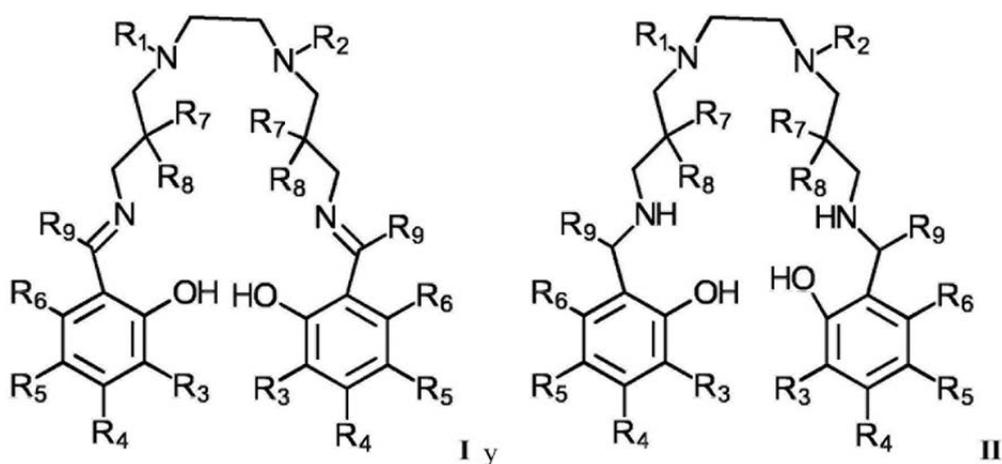




Aspectos

5 Las presentes enseñanzas describen los siguientes aspectos.

1. Un compuesto, quelato, complejo o sal del mismo que comprende una estructura seleccionada de entre el grupo que consiste en



10

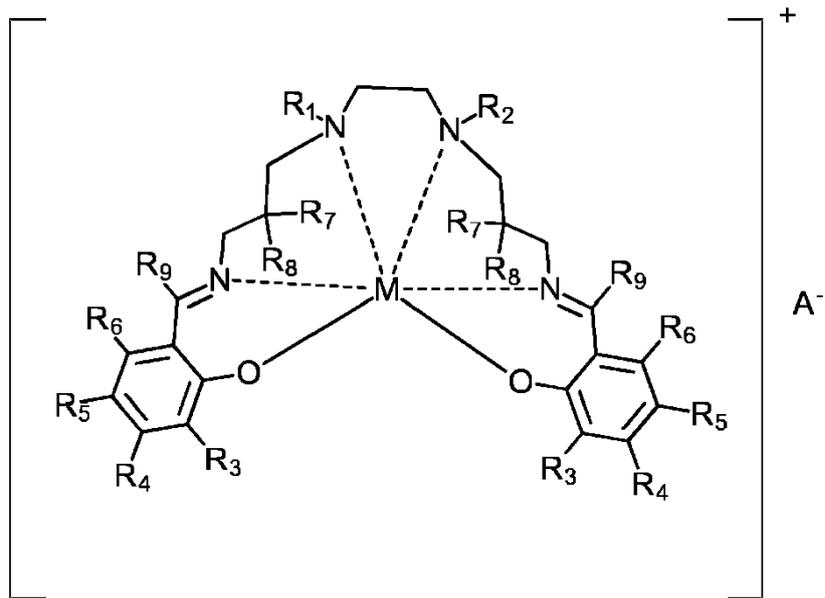
donde R₁, R₂, R₇ y R₈ pueden seleccionarse cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en H, alquilo lineal C₁-C₆, alquilo de cadena ramificada C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi lineal C₁-C₆, alcoxi de cadena ramificada C₃-C₆ y cicloalcoxi C₃-C₆; R₃, R₄, R₅ y R₆ pueden seleccionarse cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en H, alcoxi lineal C₁-C₆, alcoxi de cadena ramificada C₃-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, haloalcoxi lineal C₁-C₆, haloalcoxi de cadena ramificada C₃-C₆, ciclohaloalcoxi C₃-C₆, hidroxialcoxi lineal C₁-C₆, hidroxialcoxi de cadena ramificada C₃-C₆, ciclohidroxialcoxi C₃-C₆, alcoximetilo, alcoxietilo, alcoxialcoximetilo, alcoxialcoxietilo, bencilo, alcoxibencilo, naftilo y alcoxinaftilo; y R₉ puede seleccionarse de entre el grupo que consiste en H, metileno

15

(con base de Schiff reducida tal como se muestra, II), carbonilo (como un enlace amida), azufre, alquilo lineal C₁-C₅, alquilo de cadena ramificada C₃-C₅, cicloalquilo C₃-C₅, alcoxi lineal C₁-C₅, alcoxi de cadena ramificada C₃-C₅ y cicloalcoxi C₃-C₅, con la condición de que al menos uno de R₃, R₄, R₅ y R₆ no sea H.

2. Un compuesto, quelato, complejo o sal del mismo de acuerdo con el aspecto 1, donde R₁ y R₂ pueden seleccionarse cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en H, alquilo lineal C₁-C₆, alquilo de cadena ramificada C₃-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆.
3. Un compuesto, quelato, complejo o sal del mismo de acuerdo con el aspecto 1, donde R₇ y R₈ pueden seleccionarse cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en H, alquilo lineal C₁-C₆ y alquilo de cadena ramificada C₃-C₆.
4. Un compuesto, quelato, complejo o sal del mismo de acuerdo con el aspecto 1, donde R₃, R₄, R₅ y R₆ pueden seleccionarse cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en alcoxi lineal C₁-C₆, alcoxi de cadena ramificada C₃-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, alcóxialcoxietilo, fluoroalcoxi lineal C₁-C₆, haloalcoxi de cadena ramificada C₃-C₆, ciclohaloalcoxi C₃-C₆, hidroxialcoxi lineal C₁-C₆, hidroxialcoxi de cadena ramificada C₃-C₆, ciclohidroxialcoxi C₃-C₆, bencilo, y naftilo.
5. Un compuesto, quelato, complejo o sal del mismo de acuerdo con el aspecto 1, donde R₃, R₄, R₅ y R₆ pueden seleccionarse cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en alcoxi lineal C₁-C₆, alcoxi de cadena ramificada C₃-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, alcóxialcoxietilo, haloalcoxi lineal C₁-C₆, haloalcoxi de cadena ramificada C₃-C₆, ciclohaloalcoxi C₃-C₆, hidroxialcoxi lineal C₁-C₆, hidroxialcoxi de cadena ramificada C₃-C₆, ciclohidroxialcoxi C₃-C₆, alcóxibencilo, y alcóxinaftilo.
6. Un compuesto, quelato, complejo o sal del mismo de acuerdo con el aspecto 1, donde R₃, R₄, R₅ y R₆ pueden seleccionarse cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en alcoxi lineal C₁-C₆, alcoxi de cadena ramificada C₃-C₆, alcóxialcoxietilo, haloalcoxi lineal C₁-C₆, haloalcoxi de cadena ramificada C₃-C₆, hidroxialcoxi lineal C₁-C₆ e hidroxialcoxi de cadena ramificada C₃-C₆.
7. Un compuesto, quelato, complejo o sal del mismo de acuerdo con el aspecto 1, donde un alcóxibencilo de al menos uno de R₃, R₄, R₅ y R₆ puede ser un orto-, meta-, y parametoxibencilo.
8. Un compuesto, quelato, complejo o sal del mismo de acuerdo con el aspecto 1, donde R₃, R₄, R₅ y R₆ pueden seleccionarse cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en H, alcoxi lineal C₁-C₆, alcoxi de cadena ramificada C₃-C₆ y cicloalcoxi C₃-C₆.
9. Un compuesto, quelato, complejo o sal del mismo de acuerdo con el aspecto 1, donde R₃, R₄, R₅ y R₆ pueden seleccionarse cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en H y alcoxi de cadena ramificada C₃-C₆.
10. Un compuesto, quelato, complejo o sal del mismo de acuerdo con el aspecto 1, donde R₃, R₄, R₅ y R₆ pueden seleccionarse cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en H e isopropoxi.
11. Un compuesto, quelato, complejo o sal del mismo de acuerdo con el aspecto 1, donde R₁ y R₂ pueden seleccionarse cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en H y metilo.
12. Un compuesto, quelato, complejo o sal del mismo de acuerdo con el aspecto 11, donde R₇ y R₈ pueden ser un metilo.
13. Un compuesto, quelato, complejo o sal del mismo de acuerdo con el aspecto 12, donde R₃, R₄, R₅ y R₆ pueden seleccionarse cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en H, alcoxi lineal C₁-C₆, alcoxi de cadena ramificada C₃-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, haloalcoxi lineal C₁-C₆, haloalcoxi de cadena ramificada C₃-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, hidroxialcoxi lineal C₁-C₆, hidroxialcoxi de cadena ramificada C₃-C₆, ciclohidroxialcoxi C₃-C₆, alcóxibencilo, naftilo y alcóxinaftilo C₁-C₆.
14. Un compuesto, quelato, complejo o sal del mismo de acuerdo con el aspecto 12, donde R₄, R₅ y R₆ pueden ser cada uno H, y R₃ puede seleccionarse de entre el grupo que consiste en alcoxi lineal C₁-C₆, alcoxi de cadena ramificada C₃-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, haloalcoxi lineal C₁-C₆, haloalcoxi de cadena ramificada C₃-C₆, ciclohaloalcoxi C₃-C₆, hidroxialcoxi lineal C₁-C₆, hidroxialcoxi de cadena ramificada C₃-C₆, ciclohidroxialcoxi C₃-C₆, alcóxibencilo, naftilo y alcóxinaftilo C₁-C₆.
15. Un compuesto, quelato, complejo o sal del mismo de acuerdo con el aspecto 12, donde R₄, R₅ y R₆ pueden ser cada uno H, y R₃ puede seleccionarse de entre el grupo que consiste en alcoxi lineal C₁-C₆, alcoxi de cadena ramificada C₃-C₆ y cicloalcoxi C₃-C₆.
16. Un compuesto, quelato, complejo o sal del mismo de acuerdo con el aspecto 12, donde R₄, R₅ y R₆ pueden ser cada uno H, y R₃ puede seleccionarse de entre el grupo que consiste en alcoxi lineal C₁-C₆ y alcoxi de cadena ramificada C₃-C₆.
17. Un compuesto, quelato, complejo o sal del mismo de acuerdo con el aspecto 12, donde R₄, R₅ y R₆ pueden ser cada uno H, y R₃ puede ser un alcoxi de cadena ramificada C₃-C₆.
18. Un compuesto, quelato, complejo o sal del mismo de acuerdo con el aspecto 12, donde R₄, R₅ y R₆ pueden ser cada uno H, y R₃ puede ser un isopropoxi.
19. Un compuesto, quelato, complejo o sal del mismo de acuerdo con el aspecto 12, donde R₃, R₄, R₅ y R₆ pueden seleccionarse cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en metoximetilo, metoxietoxietilo, p-metoxibencilo, bencilo, naftilo, y alcóxinaftilo C₁-C₆.

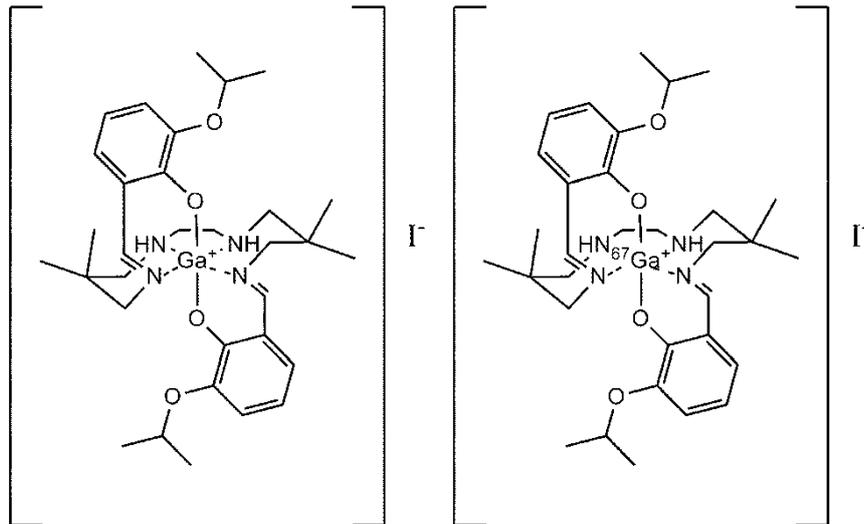
20. Un compuesto, quelato, complejo o sal del mismo de acuerdo con el aspecto 1, donde R_7 y R_8 pueden seleccionarse cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en alquilo lineal C_1-C_6 , alquilo de cadena ramificada C_3-C_6 , alcoxi lineal C_1-C_6 y alcoxi de cadena ramificada C_3-C_6 .
- 5 21. Un compuesto, quelato, complejo o sal del mismo de acuerdo con el aspecto 1, donde R_9 puede seleccionarse de entre el grupo que consiste en H, alquilo lineal C_1-C_5 , alquilo de cadena ramificada C_3-C_5 y cicloalquilo C_3-C_5 .
22. Un compuesto, quelato, complejo o sal del mismo de acuerdo con el aspecto 1, donde R_9 puede seleccionarse de entre el grupo que consiste en alcoxi lineal C_1-C_6 y alcoxi de cadena ramificada C_3-C_6 .
23. Un complejo que comprende un quelato de uno cualquiera de los aspectos 1-22; y un ion metálico.
- 10 24. Un complejo de acuerdo con el aspecto 23, donde el ion metálico tiene un radio iónico en las seis coordenadas entre 0.50-0.85 Å.
25. A complejo de acuerdo con el aspecto 23, donde el ion metálico puede seleccionarse de entre el grupo que consiste en un ion galio, un ion cobalto, un ion indio, un ion hierro, ion talio, un ion renio, un rodio, un ion rubidio, un ion rutenio, un ion estroncio, un ion tecnecio, un ion tungsteno, un ion vanadio, un ion itrio, un ion circonio, y un ion trivalente de metal lantánido o de transición.
- 15 26. Un complejo de acuerdo con el aspecto 23, donde el ion metálico puede ser un radionúclido.
27. Un complejo de acuerdo con el aspecto 23, donde el ion metálico puede ser un emisor de positrones.
28. Un complejo de acuerdo con el aspecto 23, donde el ion metálico puede ser un emisor de rayos gamma.
29. Un complejo de acuerdo con el aspecto 23, donde el ion metálico puede seleccionarse de entre el grupo que consiste en un ion de galio-67, un ion de galio-68, un ion de cobalto-57, un ion de indio-111, un ion de hierro-59, un ion de hierro-52, un ion de talio-201, un ion de renio-188, un ion de rubidio-82, un ion de estroncio-92, un ion de tecnecio-99m, un ion de itrio-86, y un ion de circonio-86.
- 20 30. Un complejo de acuerdo con el aspecto 23, donde el ion metálico puede seleccionarse de entre el grupo que consiste en un ion de galio-67, un ion de galio-68 y una combinación de los mismos.
31. Un complejo de acuerdo con el aspecto 23, donde el ion metálico puede seleccionarse de entre el grupo que
- 25 consiste en un ion galio y un ion hierro.
32. Un complejo de acuerdo con el aspecto 31, que comprende además un halorradiónúclido.
33. Un complejo de acuerdo con el aspecto 32, donde el halorradiónúclido puede seleccionarse de entre el grupo que consiste en ^{18}F , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{123}I , ^{124}I , y ^{131}I y una combinación de los mismos.
34. Una sal que comprende: un complejo de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos 23-31; y un anión.
- 30 35. Una sal de acuerdo con el aspecto 34, donde el anión puede seleccionarse de entre el grupo que consiste en un haluro, un sulfato, un nitrato, un fosfato y un anión orgánico.
36. Una sal de acuerdo con el aspecto 34, donde el anión puede seleccionarse de entre el grupo que consiste en cloruro, fluoruro, ioduro, bromuro, fosfato, sulfato, nitrato, sulfonato, perclorato, tetrafenilborato, hexafluorofosfato y tetrahaloborato.
- 35 37. Una sal de acuerdo con el aspecto 35, donde el anión orgánico puede ser un carboxilato.
38. Una sal de acuerdo con el aspecto 35, donde el anión orgánico puede seleccionarse de entre el grupo que consiste en citrato, carbonato, acetato, maleato, lactato, formato, succinato y oxalato.
39. Una sal de acuerdo con el aspecto 35, donde el anión orgánico puede ser citrato.
40. Una sal de acuerdo con el aspecto 35, donde el anión puede ser un haluro.
- 40 41. Una sal de acuerdo con el aspecto 35, donde el haluro puede seleccionarse de entre el grupo que consiste en un bromuro, un fluoruro, un cloruro y un ioduro.
42. Una sal de acuerdo con el aspecto 34, donde el ion metálico puede ser un ion galio.
43. Una sal de acuerdo con el aspecto 42, donde el ion galio puede seleccionarse de entre el grupo que consiste en un ion de galio-67, un ion de galio-68 y una combinación de los mismos.
- 45 44. Una sal de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos 34-43, que tiene la estructura



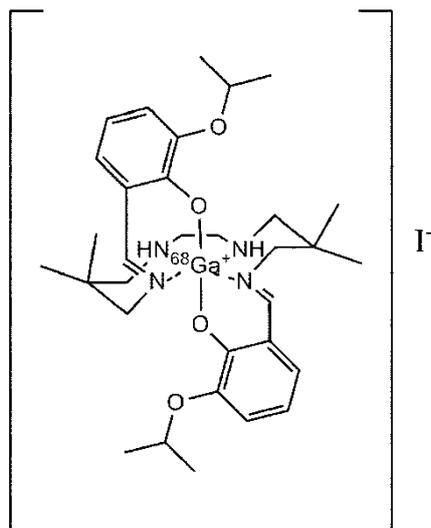
donde M es un ion metálico y A⁻ es un anión.

45. Una sal de acuerdo con el aspecto 44, seleccionada de entre el grupo que consiste en

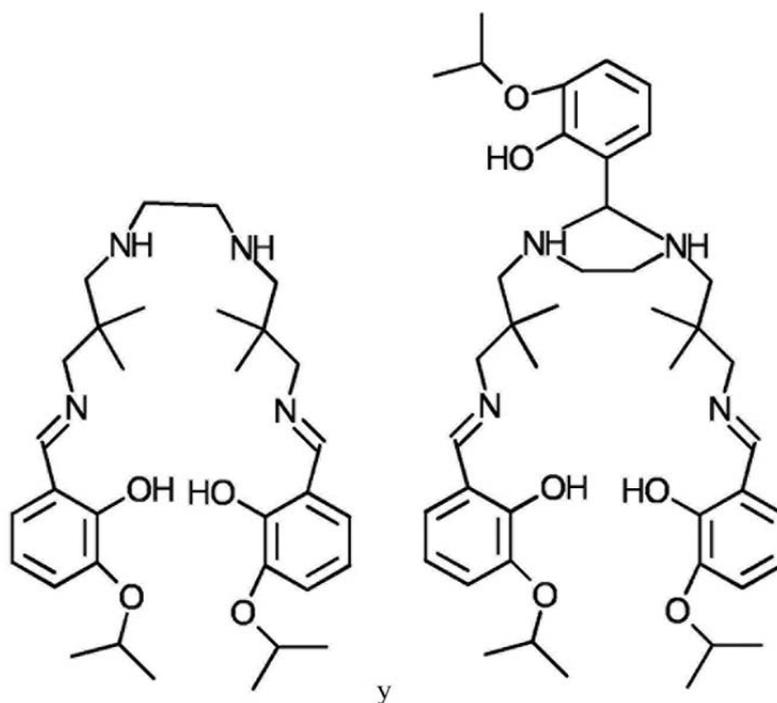
5



y



46. Un quelato, un complejo del mismo, o una sal del mismo seleccionado de entre el grupo que consiste en



47. Un procedimiento de formación de una sal de uno cualquiera de los aspectos 34-45, que comprende poner en contacto un quelato, un complejo del mismo o sal del mismo de uno cualquiera de los aspectos 1-33 con una sal metálica.

10 48. Un procedimiento de formación de un complejo de acuerdo con el aspecto 47, done la sal metálica comprende un ion metálico seleccionado de entre el grupo que consiste en un ion galio, un ion cobalto, un ion indio, un ion hierro, un ion talio, un ion renio, un rodio, un ion rubidio, un ion rutenio, un ion estroncio, un ion tecnecio, un ion tungsteno, un ion vanadio, un ion itrio, un ion circonio y un ion trivalente de metal lantánido o de transición.

15 49. Un procedimiento de formación de un complejo de acuerdo con el aspecto 47, donde la sal metálica comprende un ion de galio-67, un ion de galio-68, un ion de cobalto-57, un ion de indio-111, un ion de hierro-59, un ion de hierro-52, un ion de talio-201, un ion de renio-188, un ion de rubidio-82, un ion de estroncio-92, un ion de tecnecio-99m, un

- ion de itrio-86, y un ion de circonio-86.
50. Un procedimiento de formación de un complejo de acuerdo con el aspecto 47, donde la sal metálica comprende un ion de galio-67 o un ion de galio-68.
51. Un kit para formación de un complejo, que comprende: un compuesto, quelato, complejo o sal de uno cualquiera de los aspectos 1-46; y una sal metálica que comprende un ion metálico y un anión.
52. Un kit de acuerdo con el aspecto 51, donde el ion metálico se selecciona de entre el grupo que consiste en un ion galio, un ion cobalto, un ion indio, un ion hierro, un ion talio, un ion renio, un rodio, un ion rubidio, un ion rutenio, un ion estroncio, un ion tecnecio, un ion tungsteno, un ion vanadio, un ion itrio, un ion circonio, un ion lantánido y un ion trivalente de metal de transición.
53. Un kit de acuerdo con el aspecto 51, donde el ion metálico se selecciona de entre el grupo que consiste en un ion de galio-67, un ion de galio-68, un ion de cobalto-57, un ion de indio-111, un ion de hierro-59, un ion de hierro-52, un ion de talio-201, un ion de renio-188, un ion de rubidio-82, un ion de estroncio-92, un ion de tecnecio-99m, un ion de itrio-86, un ion de circonio-86.
54. Un kit de acuerdo con el aspecto 51, donde el ion metálico se selecciona de entre el grupo que consiste en un ion de galio-67, un ion de galio-68, una combinación de los mismos.
55. Un kit de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos 51-54, que comprende además instrucciones para utilizar el compuesto para formar imágenes de una región en un sujeto.
56. Un procedimiento de formación de imágenes de Distribución de Pgp en una región en un sujeto, que comprende las etapas:
- 20 administrar a un sujeto un complejo o sal de uno cualquiera de los aspectos 23-46; someter a una región de interés del sujeto a radiación; y someter al sujeto a exploración PET o exploración SPECT.
57. Un procedimiento de formación de imágenes de la distribución de P-glicoproteína (Pgp; ABCB1) con MDR1 (resistencia a múltiples fármacos) en un sujeto mamífero, que comprende:
- 25 administrar al sujeto una composición que comprende un quelato, complejo o sal de uno cualquiera de los aspectos 1-46; y someter al sujeto a formación de imágenes PET, donde el quelato, complejo o sal comprende un isótopo emisor de positrones.
58. Un procedimiento de acuerdo con el aspecto 57, donde el isótopo emisor de positrones es galio-68.
59. Un procedimiento de formación de imágenes de la distribución de P-glicoproteína (Pgp; ABCB1) con MDR1 (resistencia a múltiples fármacos) en un sujeto mamífero, que comprende:
- 30 administrar al sujeto una composición que comprende un quelato, complejo o sal de uno cualquiera de los aspectos 1-46; y someter al sujeto a formación de imágenes SPECT, donde el quelato, complejo o sal comprende un isótopo emisor de rayos gamma.
60. Un procedimiento de acuerdo con el aspecto 59, donde el isótopo emisor de rayos gamma es galio-67.
61. Un procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos 56-60, donde la formación de imágenes de una región en un sujeto comprende formar imágenes de la distribución de un transportador de casete de unión a ATP (ABC, del inglés "ATP binding cassette").
62. Un procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos 56-61, donde el sujeto es un humano.
63. Un procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos 56-62, donde la formación de imágenes de la distribución de un transportador ABC comprende la formación de imágenes del aclaramiento hepático del complejo o sal.
- 40 64. Un procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos 56-62, donde la formación de imágenes de la distribución de un transportador ABC comprende la formación de imágenes de retención miocárdica del complejo o sal.
65. Un procedimiento de formación de imágenes de perfusión miocárdica, que comprende administrar un complejo o sal de uno cualquiera de los aspectos 34-43 a un sujeto y someter al sujeto a formación de imágenes PET, SPECT, o MRI.
- 45 66. Un procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos 56-62, donde la formación de imágenes de la distribución de Pgp comprende la formación de imágenes de un tumor.
67. Un procedimiento de acuerdo con el aspecto 66, donde la formación de imágenes de un tumor comprende la formación de imágenes de un tumor resistente a los fármacos.
- 50 68. Un procedimiento de acuerdo con el aspecto 66, donde la formación de imágenes de un tumor comprende la formación de imágenes de un tumor sensible a los fármacos.
69. Un procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos 57-62, donde la formación de imágenes de la distribución de Pgp comprende la formación de imágenes del cerebro del sujeto.
- 55 70. Un procedimiento de acuerdo con el aspecto 69, donde la formación de imágenes del cerebro comprende la formación de imágenes de la barrera hematoencefálica.
71. Un procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos 57-62, donde la formación de imágenes comprende la formación de imágenes de la despolarización del potencial de membrana.
72. Un procedimiento de tratamiento de una anemia, que comprende administrar a un sujeto con necesidad de la misma una composición farmacéutica que comprende un complejo o sal del mismo de uno cualquiera de los
- 60

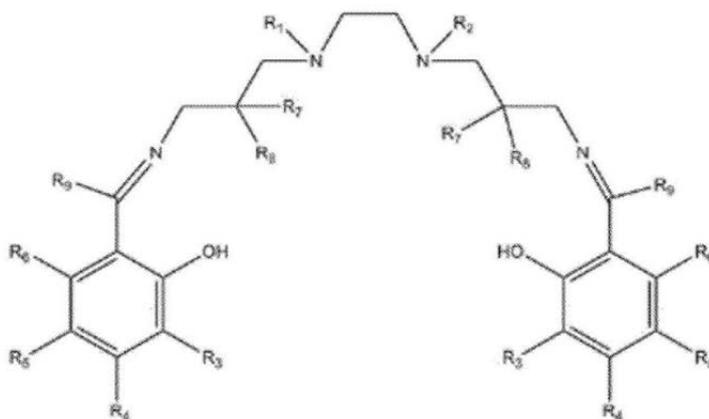
aspectos 1-46.

73. Un procedimiento de tratamiento de una anemia de acuerdo con el aspecto 72, donde el complejo o sal comprende un ion hierro.

74. Un fertilizante que comprende un compuesto, un quelato, un complejo del mismo o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos 1-46.

75. Un fertilizante de acuerdo con el aspecto 74, donde el complejo o sal comprende un ion hierro.

76. Un compuesto de fórmula



(Fórmula I)

10

o un complejo aceptable farmacológicamente o sal del mismo, donde:

R₁ y R₂ pueden seleccionarse cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en H, metilo, etilo, propilo de cadena recta, butilo de cadena recta, pentilo de cadena recta, hexilo de cadena recta, propilo de cadena ramificada, butilo de cadena ramificada, pentilo de cadena ramificada y hexilo de cadena ramificada;

15 R₃, R₄, R₅, y R₆ pueden seleccionarse cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en H, metilo, etilo, propilo de cadena recta, propilo de cadena ramificada, butilo de cadena recta, butilo de cadena ramificada, pentilo de cadena recta, pentilo de cadena ramificada, hexilo de cadena recta y hexilo de cadena ramificada, etoxi, fluoroalcoxi, hidroxialcoxi C₁-C₆, alcoxialcoxi etilo C₁-C₆, propoxi de cadena recta, propoxi de cadena ramificada, butoxi de cadena recta, butoxi de cadena ramificada, pentiloxi de cadena recta, pentiloxi de cadena ramificada, hexiloxi de cadena recta y hexiloxi de cadena ramificada, metoximetilo, metoxietoxi etilo, p-metoxibencilo, bencilo, naftilo y naftilo sustituido con alcoxi C₁-C₆;

R₇, R₈ pueden seleccionarse cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en H, metilo, etilo, propilo de cadena recta, propilo de cadena ramificada, butilo, pentilo y hexilo;

25 R₉ puede seleccionarse de entre el grupo que consiste en H, metilo, etilo, propilo de cadena recta, y un alquilo ramificado seleccionado de entre el grupo que consiste en isopropilo, isobutilo, isopentil tertbutilo y tertpentilo, con la condición de que al menos uno de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ no sea H.

77. Un compuesto o un complejo aceptable farmacológicamente o sal del mismo de acuerdo con el aspecto 76, donde al menos uno de R₃, R₄, R₅, y R₆ no es H.

78. Un compuesto o un complejo aceptable farmacológicamente o sal del mismo de acuerdo con el aspecto 76,

30 donde R₃, R₄, R₅, y R₆ pueden seleccionarse cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en propoxi de cadena ramificada, butoxi de cadena ramificada, pentiloxi de cadena ramificada y hexiloxi de cadena ramificada.

79. Un compuesto o un complejo aceptable farmacológicamente o sal del mismo de acuerdo con el aspecto 76, donde R₃, R₄, R₅, y R₆ pueden seleccionarse cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en metoxi, etoxi, fluoroalcoxi, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi etilo, propoxi de cadena recta, butoxi de cadena recta, pentiloxi de cadena recta, hexiloxi de cadena recta, propoxi de cadena ramificada, butoxi de cadena ramificada, pentiloxi de cadena ramificada y hexiloxi de cadena ramificada.

80. Un compuesto o un complejo aceptable farmacológicamente o sal del mismo de acuerdo con el aspecto 77, donde R₃, R₄, R₅ y R₆ pueden ser cada uno independientemente propoxi de cadena ramificada.

40 81. Un compuesto o un complejo aceptable farmacológicamente o sal del mismo de acuerdo con el aspecto 76, donde R₁ y R₂ pueden seleccionarse cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en H, propilo de

ramificado seleccionado de entre el grupo que consiste en isopropilo, isobutilo, isopentil tertbutilo y tertpentilo;
M puede ser un ion metálico;

A⁻ puede ser un anión;

con la condición de que al menos uno de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ no sea H.

- 5 88. Una sal de acuerdo con el aspecto 87, donde M puede ser un ion metálico seleccionado de entre el grupo que consiste en galio, cobalto, indio, hierro, renio, rodio, estroncio, tungsteno, vanadio, iterbio y circonio.
89. Una sal de acuerdo con el aspecto 87, donde M puede ser un ion metálico seleccionado de entre el grupo que consiste en galio, cobalto, indio, hierro, renio, rutenio, rodio, rubidio, estroncio, tungsteno, vanadio, itrio, y circonio.
90. Una sal de acuerdo con el aspecto 87, donde A⁻ puede ser un anión seleccionado de entre el grupo que consiste
- 10 en Cl⁻, F⁻, I⁻, Br⁻, fosfato, sulfato, nitrato, sulfonato, perclorato, tetrafenilborato, hexafluorofosfato y tetrafluoroborato.
91. Una sal de acuerdo con el aspecto 87, donde al menos uno de R₃, R₄, R₅, y R₆ no es H.
92. Una sal de acuerdo con el aspecto 91, donde R₃, R₄, R₅, y R₆ pueden seleccionarse cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en H, propoxi de cadena ramificada, butoxi de cadena ramificada, pentiloxi de cadena ramificada y hexiloxi de cadena ramificada.
- 15 93. Una sal de acuerdo con el aspecto 91, donde R₃, R₄, R₅ y R₆ pueden ser cada uno independientemente un propoxi de cadena ramificada.
94. Una sal de acuerdo con el aspecto 87, donde R₁ y R₂ pueden seleccionarse cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en H, propilo de cadena ramificada, butilo de cadena ramificada, pentilo de cadena ramificada y hexilo de cadena ramificada.
- 20 95. Una sal de acuerdo con el aspecto 87, donde R₁ y R₂ pueden seleccionarse cada uno de entre el grupo que consiste en H y un propilo de cadena ramificada.
96. Una sal de acuerdo con el aspecto 87, donde M puede ser un núclido radioactivo.
97. Una sal de acuerdo con el aspecto 87, donde M puede ser un ion metálico radioactivo seleccionado de entre el grupo que consiste en galio-67 radioactivo, galio-68, cobalto-57, indio-111, hierro-59, hierro-52, criptón-81, renio-
- 25 188, rubidio-82, estroncio-92, tecnecio-99m, itrio-86, and circonio-86.
98. Una sal de acuerdo con el aspecto 87, donde M puede ser galio-67.
99. Una sal de acuerdo con el aspecto 87, donde M puede ser galio-68.
100. Una sal de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos 87-99, donde M es un metal que tiene un radio iónico en las seis coordenadas entre 0.50-0.85 Å.
- 30 101. Una sal de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos 87-100, donde A⁻ se selecciona de entre el grupo que consiste en un haluro, un sulfato, un nitrato, un fosfato y un carboxilato.
102. Una sal de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos 87-101, donde M es un galio y A⁻ se selecciona de entre el grupo que consiste en citrato y cloruro.
103. Un procedimiento de realización de una sal, que comprende mezclar un compuesto de uno cualquiera de los
- 35 aspectos 76-86 con una sal metálica.
104. Un procedimiento de realización de una sal de acuerdo con el aspecto 103, donde la sal metálica se selecciona de entre el grupo que consiste en citrato de galio y cloruro de galio.
105. Una sal realizada por el procedimiento del aspecto 103 o el aspecto 104.
106. A kit para formación de un agente radioactivo que comprende: un compuesto de uno cualquiera de los aspectos
- 40 76-86; y una sal metálica que comprende un metal radioactivo.
107. A kit de acuerdo con el aspecto 106, que comprende además instrucciones para mezclar el compuesto y la sal metálica bajo condiciones que forman un complejo radiométrico adecuado para aplicación como un agente de formación de imágenes.
108. Un procedimiento de formación de imágenes de distribución de Pgp en un sujeto, que comprende: administrar a
- 45 un sujeto un complejo o sal de uno cualquiera de los aspectos 1-46 or 76-102; y someter al sujeto a formación de imágenes por perfusión, donde el complejo o sal comprende un isótopo metálico radioactivo.
109. Un procedimiento de formación de imágenes de distribución de Pgp en un sujeto de acuerdo con el aspecto 108, donde la formación de imágenes comprende exploración PET.
110. Un procedimiento de formación de imágenes de distribución de Pgp en un sujeto de acuerdo con el aspecto
- 50 108, donde la formación de imágenes comprende formación de imágenes SPECT.
111. Un procedimiento de formación de imágenes de distribución de Pgp en un sujeto de acuerdo con el aspecto 108, que comprende además la formación de imágenes de defectos de perfusión en el corazón del sujeto.
112. Un procedimiento de formación de imágenes de distribución de Pgp en un sujeto de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos 108-111, donde someter al sujeto a formación de imágenes por perfusión comprende
- 55 formación de imágenes utilizando una cámara PET o una cámara SPECT.
113. Un procedimiento de evaluación de viabilidad de la barrera hematoencefálica en una enfermedad neurodegenerativa en un sujeto, que comprende:
administrar a un sujeto un compuesto, quelato, complejo o sal de uno cualquiera de los aspectos 1-46 o 76-102; y someter al sujeto a formación de imágenes del cerebro, donde el complejo o sal comprende un isótopo metálico
- 60 radiactivo.

114. Un procedimiento de evaluación de viabilidad de la barrera hematoencefálica en una enfermedad neurodegenerativa de acuerdo con el aspecto 113, donde la formación de imágenes comprende exploración PET.

115. Un procedimiento de evaluación de viabilidad de la barrera hematoencefálica en una enfermedad neurodegenerativa de acuerdo con el aspecto 113, donde la formación de imágenes comprende formación de imágenes SPECT.

116. Un procedimiento de formación de imágenes de un tumor en un sujeto, que comprende: administrar al sujeto un complejo o sal de uno cualquiera de los aspectos 1-43 o 66-97; y detectar la distribución del complejo o sal en el sujeto, donde el complejo o sal comprende un isótopo metálico radioactivo.

117. Un procedimiento de formación de imágenes de un tumor en un sujeto de acuerdo con el aspecto 116, donde la detección de la distribución del complejo o sal comprende la formación de imágenes de tumores sensibles a los fármacos (-Pgp) y resistentes a los fármacos (+Pgp) en el sujeto.

Breve descripción de los dibujos

15 La FIG. 1 presenta una vista en proyección del complejo de galio catiónico (III) [ENBDMP-3-isopropoxi-PI-Ga]⁺ (**1**). La FIG. 2 presenta datos de HPLC para [ENBDMP-3- isopropoxi -PI-⁶⁷Ga]⁺ (**1A**) coinyectado con el complejo 1 sin marcar.

FIG. 3 presenta una caracterización de [ENBDMP-3- isopropoxi -PI-⁶⁷Ga]⁺ (**1A**).

FIG. 4 ilustra la formación de imágenes con NanoSPECT/CT utilizando [ENBDMP-3- isopropoxi -PI-⁶⁷Ga]⁺ (**1A**) 30 min con posterioridad a la inyección en una rata.

FIG. 5 ilustra la formación de imágenes con NanoSPECT/CT utilizando [ENBDMP-3- isopropoxi -PI-⁶⁷Ga]⁺ (**1A**) 250 min con posterioridad a la inyección en una rata.

FIG. 6 ilustra la formación de imágenes con MicroPET de perfusión miocárdica utilizando [ENBDMP-3- isopropoxi -PI-⁶⁸Ga]⁺ (**1B**) 60 min con posterioridad a la inyección en una rata

Descripción detallada

Tal como se utiliza en el presente documento, un “compuesto” es una estructura covalente orgánica.

Tal como se utiliza en el presente documento, un “quelato” es una estructura covalente que puede unirse de manera no covalente con un catión.

Tal como se utiliza en el presente documento, un “complejo” es una estructura o quelato covalente unido con un catión.

Tal como se utiliza en el presente documento, una “sal” es un complejo combinado con un anión.

Tal como se utiliza en el presente documento, una “sal metálica” comprende un catión metálico y un anión. El anión puede ser orgánico o inorgánico.

Tal como se utiliza en el presente documento, con respecto a procedimientos químicos, “poner en contacto” puede incluir mezclar, combinar, remover en, o similares, y puede incluir, p. ej., mezclar sustancias químicas bajo condiciones que promueven o dan como resultado una reacción química.

En algunas configuraciones, un agente galio (III) tal como **1**, **1A** o **1b** que incorpora un andamiaje orgánico que comprende seis átomos donadores, p. ej. **2** o **2A**, puede dar como resultado una geometría octaédrica.

En diversos aspectos, los compuestos, quelatos, complejos y sales de la presente enseñanza pueden utilizarse como marcadores para formación de imágenes de tejido cardíaco en mamíferos tales como humanos. En diversos aspectos, los compuestos, quelatos, complejos y sales de la presente enseñanza pueden utilizarse como fertilizante.

En algunas configuraciones, un complejo o sal de las presentes enseñanzas puede comprender un ion hierro, y puede utilizarse para proporcionar hierro a las plantas. En algunas configuraciones, un complejo o sal de las presentes enseñanzas puede comprender un ion hierro, y puede resultar útil en el tratamiento de la anemia.

Las presentes enseñanzas, incluyendo las descripciones proporcionadas en los Ejemplos, no pretenden limitar el alcance de ninguna reivindicación. A menos que se presente específicamente en tiempo pasado, un ejemplo puede ser un ejemplo profético o un ejemplo real. Los ejemplos no pretenden limitar el alcance de los aspectos. Los procedimientos descritos en el presente documento utilizan técnicas de laboratorio bien conocidas por los expertos, y puede encontrarse orientación en manuales de laboratorio y libros de texto tales como Sambrook, J., y col., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3rd ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY,

- 2001; Spector, D. L. y col., *Cells: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 1998; y Harlow, E., *Using Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 1999; Hedrickson y col., *Organic Chemistry 3rd edition*, McGraw Hill, New York, 1970; Carruthers, W., y Coldham, I., *Modern Methods of Organic Synthesis (4th Edition)*, Cambridge University Press, Cambridge, U.K., 2004; Curati, W.L., *Imaging in Oncology*, Cambridge University Press, Cambridge, U.K., 1998; Welch, M.J., y Redvanly, C.S., eds. *Handbook of Radiopharmaceuticals: Radiochemistry and Applications*, J. Wiley, New York, 2003.

EJEMPLOS

10

Ejemplo 1

Este ejemplo ilustra la estructura de un complejo de las presentes enseñanzas. La estructura cristalina de [ENBDMP-3-isopropoxi-PI-Ga]⁺ expuesta en la FIG. 1 muestra un acoplamiento simétrico de los cuatro átomos de nitrógeno en el plano ecuatorial y dos átomos de fenolato axial. La FIG. 1 presenta una vista en proyección del complejo de galio catiónico (III) [ENBDMP-3-isopropoxi-PI-Ga]⁺ (**1**), pero sin yoduro (I⁻) como el anión contrario. La FIG. 1 incluye el esquema de numeración cristalográfica. Los átomos están representados por elipsoides térmicos que corresponden al 50 % de probabilidad. También puede usarse NMR de ¹H, NMR de protón desacoplado de ¹³C, y análisis HRMS para validar la estructura.

20

Ejemplo 2

Este ejemplo ilustra datos de HPLC que confirman la síntesis y el radiomarcado de [ENBDMP-3-isopropoxi-PI-⁶⁷Ga]⁺. En estos experimentos el complejo marcado con ⁶⁷Ga (**1A**) fue sintetizado y caracterizado mediante HPLC. La FIG. 2 presenta datos de HPLC para [ENBDMP-3-isopropoxi-PI-⁶⁷Ga]⁺ **1A** coinyectado con **1** sin marcar. En la FIG. 2, los picos han sido desplazados para su visualización.

25

Ejemplo 3

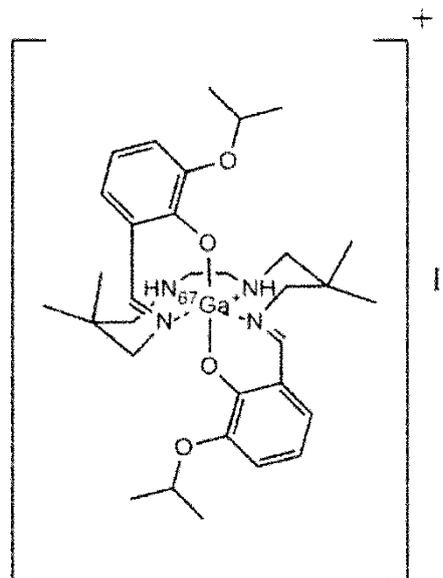
Este ejemplo ilustra la caracterización de [ENBDMP-3-isopropoxi-PI-⁶⁷Ga]⁺ para **1A**. La FIG. 3 muestra la acumulación celular de **1A** en células KB-3-1 (-Pgp), células MCF-7 (-Pgp), MDR KB-8-5 (+Pgp), células KB-8-5-11 (Pgp++) y células MCF-7/MDR1 transfectadas establemente tal como se indica. Se muestra la absorción neta a los 90 minutos (fmol (mg de proteína)⁻¹ (nM₀)⁻¹) utilizando tampón de control en ausencia o presencia de LY335979 (1 μM) inhibidor de MDR1Pgp. Cada barra representa la media de 4 determinaciones; la línea por encima de la barra indica +SEM.

35

Ejemplo 4

Este Ejemplo presenta bioensayos *in cellulo* e *in vivo* para ilustrar algunas funciones de algunos complejos descritos. En estos experimentos, la sal marcada con ⁶⁷Ga **1A**

40



fue evaluada utilizando estudios de transporte celular y estudios de biodistribución cuantitativa en ratones con el gen *mdr1a/1b*^(-/-) eliminado y sus homólogos silvestres (WT). En estos experimentos, el análogo radiomarcado con ⁶⁷Ga
 5 mostró acumulación elevada en células KB-3-1 (Pgp⁻) sensibles a fármacos contra el carcinoma epidérmico humano y células MCF-7 (Pgp⁻) del carcinoma de mama humano, y baja acumulación en células MDR KB-8-5 (+Pgp), KB-8-5-11(++Pgp) y células MCF-7/MDR1 (+Pgp) transfectadas establemente. El inhibidor de la Pgp LY335979 (Zosuquidar trihydrochloride, Selleck Chemicals, Houston, TX) (1μM), mejoró la acumulación en células (MDR, Pgp⁺) KB-8-5, KB-8-5-11 resistentes a múltiples fármacos, y células MCF-7/MDR1 transfectadas establemente,
 10 demostrando así su capacidad de respuesta a la actividad de transporte funcional mediada por Pgp in cellulo (FIG. 3). En ratones con el gen *mdr1a/1b*^(-/-) eliminado, el complejo marcado con ⁶⁷Ga mostró una penetración cerebral y retención 16 veces mayor (%ID/g = 0.96) en comparación con sus homólogos WT (%ID/g = 0.06), 2h con posterioridad a la inyección de 1A (Tablas 1 y 2). Además, **1A** también mostró una retención 2.6 veces superior en sangre de ratones con el gen *mdr1a/1b*^(-/-) eliminado en comparación con sus homólogos WT (Tabla 1 y 2),
 15 consistente con la expresión de Pgp en leucocitos de ratones WT. Estos datos indicaban la capacidad de **1A** de ser transportado fuera de las células que expresan Pgp y servir como sonda del componente mediado por Pgp de la función de barrera hematoencefálica (BBB).

Ejemplo 5

20 Este ejemplo describe la síntesis de [ENBDMP-3-isopropoxi-PI-Ga]⁺ I⁻ **1**. El ligando (100 mg, 0,18 mmol) fue disuelto en metanol (5 mL) y fue tratado añadiendo gota a gota acetilacetato de galio(III) (66,2 mg, 0,18 mmol) disuelto en metanol. El contenido fue refluído durante 3 h. Después, se añadió ioduro de potasio (30 mg, 0,18 mmol) disuelto en agua caliente (0,5 mL) y la mezcla de reacción fue refluída nuevamente durante 15 min, llevada a temperatura
 25 ambiente lentamente. La evaporación lenta durante unos pocos días produjo material cristalino. 30 % de rendimiento. NMR de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,79 (s, 6H), 0,96 (s, 6H), 1,30-1,33 (dd, 12H), 2,63(d, 2H), 2,79 (d, 4H) 2,94 (br, s, 2H), 3,61-3,75 (m 4H), 4,63 (quinteto, 2H), 4,79 (br, s, 2H), 6,62 (t, 2H), 6,87 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 8,18 (s, 2H); NMR de ¹³C (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 22,0, 22,1, 22,2, 26,2, 35,6, 47,7, 59,2, 68,9, 69,5, 115,7, 119,2, 119,5, 125,8, 148,6, 158,1, 170,3. MS(HRESI) Calcd para [C₃₂H₄₈N₄O₄Ga]⁺; 621,2926; hallado: m/z = 621,2930 y
 30 Calcd para [¹³C₃₂H₄₈N₄O₄Ga]⁺ 622.2959; hallado: m/z = 622.2967.

Ejemplo 6

35 Este ejemplo describe la preparación de la metalosonda de ⁶⁷Ga **1A**. La metalosonda radiomarcada con ⁶⁷Ga fue sintetizada siguiendo un procedimiento descrito anteriormente y leves modificaciones. El ⁶⁷Ga fue obtenido como una sal de citrato comercial en agua (Mallinckrodt, Inc., Saint Louis, MO), convertida en cloruro, y finalmente en ⁶⁷Ga(acetilacetato)₃ por reacción con acetilacetato utilizando procedimientos estándar. Se obtuvieron metalosondas radiomarcadas con ⁶⁷Ga por medio de una reacción de
 40 intercambio de ligandos que implica o bien ⁶⁷Ga(acetilacetato)₃ o bien ⁶⁷GaCl₃ y hexadentato(2) o ligandos con

base de Schiff de heptadentato (**2A**) disueltos en etanol a 100 °C durante 40 min. La reacción se siguió utilizando placas de cromatografía de capa delgada (C-18) empleando un escáner radiométrico (Bioscan), utilizando una mezcla de eluentes de etanol/solución salina (90/10; R_f: 0,23). Finalmente, la metalsonda de ⁶⁷Ga **1A** fue purificada mediante radio-HPLC utilizando una columna de fase inversa Vydac TP C-18 (10 µm, 300 Å) (Grace Discovery Sciences, Deerfield, IL) utilizando una mezcla de eluentes de etanol y solución salina como sistema de gradiente. La fracción que eluye en un tiempo de retención de 16,8 min (**1A**) fue recogida, concentrada, y empleada para bioensayos.

Ejemplo 7

Este ejemplo describe la preparación de metalsonda de ⁶⁸Ga **1B**.

La metalsonda radiomarcada con ⁶⁸Ga fue sintetizada siguiendo un procedimiento descrito anteriormente y leves modificaciones. El ⁶⁸Ga fue obtenido del generador como una sal de cloruro, convertida en ⁶⁸Ga(acetylacetonate)₃ por reacción con acetilacetato (solución del 0,01 % en etanol) utilizando procedimientos estándar. Se obtuvieron metalsondas radiomarcadas con ⁶⁸Ga a través de una reacción de intercambio de ligandos que implica o bien ⁶⁸Ga(acetylacetonato)₃ o bien ⁶⁸GaCl₃ y hexadentato(2) o ligandos con base de Schiff de heptadentato (**2** o **2A**) disueltos en etanol a 100 °C durante 40 min. La reacción se siguió utilizando placas de cromatografía de capa delgada (C-18) empleando un escáner radiométrico (Bioscan), utilizando una mezcla de eluentes de etanol/solución salina (90/10; R_f: 0,23). Finalmente, la metalsonda de ⁶⁸Ga **1B** fue purificada mediante radio-HPLC utilizando una columna de fase inversa Vydac TP C-18 (10 µm, 300 Å) utilizando una mezcla de eluentes de etanol y solución salina como sistema de gradiente. La fracción que eluye en un tiempo de retención de 16,8 min (**1B**) fue recogida, concentrada, y empleada para bioensayos.

Ejemplo 8

Este ejemplo describe la preparación de 1,2-etilendiamino-bis[1-((3-isopropoxifenileno-2-ol)metilenoimino-2,2-dimetil)propano] (**2**).

Para obtener **2**, la amina precursora de partida, 1,2-etilendiamino-bis(2,2-dimetilaminopropano) fue sintetizada como se describe (Sivapackiam, J., y col., Dalton Transactions 39, 5842-5850, 2010). Además, el segundo precursor de partida, 2-hidroxi-3-isopropoxi-1-benzaldehído también fue obtenido utilizando un procedimiento descrito a continuación: 3-isopropoxifenol(1,34 mmol), cloruro de magnesio anhidro (6,73 mmol), y trietilamina anhidra (13,4 mmol) fueron suspendidos en acetonitrilo anhidro (50 mL), y la suspensión fue agitada durante 1 h a temperatura ambiente. Después, p-formaldehído (6,72 mmol) fue añadido a la mezcla y el contenido fue calentado a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, hidrolizada, acidificada con 10% de HCl (50 mL), y extraída con éter (3 × 200 mL). El extracto orgánico combinado fue secado sobre sulfato de sodio anhidro, filtrado, concentrado, y el residuo fue purificado en gel de sílice GF254 (Analtech, USA) utilizando hexanos/acetato de etilo (70/30) como mezcla eluyente, 57% de rendimiento. NMR de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,28(d, 6H), 4,48 (quinteto, 1H), 6,84 (t, 1H), 7,03 – 7,11 (dd, 2H), 9,81 (s, 1H), 10,87 (s, 1H); NMR de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 22,1, 72,2, 119,6, 121,4, 122,8, 125,3, 146,5, 153,0, 196,6; MS(HRESI) Calcd para [C₁₀H₁₂O₃]⁺: 163,0754; hallado: 163,0759.

Finalmente, para obtener **2** precursores de partida, 2-hidroxi-3-isopropoxi-1-benzaldehído (1,80 mmol) y 1,2-etilendiamino-bis(2,2-dimetilaminopropano) (0,90 mmol) fueron disueltos en etanol (10 mL) refluído durante 45 min, y purificados por procedimientos descritos anteriormente. NMR de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,90 (s, 12H), 1,39 (d, 12H), 2,05-2,80 (m, 12H), 2,75 (bs, 2H) 4,60 (q, 2H), 6,80 (t, 2H), 6,850-6,95 (dd, 4H), 7,45 (d, 2H), 8,28(s, 2H); MS(HRESI) Calcd para [C₃₂H₅₀N₄O₄]; 554,3832; hallado: m/z = 555.3918.

Ejemplo 9

Este ejemplo describe una formulación de kit de los ligandos **2** y **2A**.

2 o **2A** (10 mg) fue disuelto en etanol (500 µl) y tratado con acetato de potasio (1 mM, 15 ml, pH 5,5) y el contenido fue agitado en un vial de color ámbar purgado con argón. La mezcla fue filtrada a través de un filtro de jeringa de nailon (0.2 µM), y alicuotada en viales estériles de color ámbar (5 ml), y liofilizada a -50°C. Estos kits fueron almacenados en un refrigerador durante 3 meses sin ninguna descomposición apreciable y utilizados para preparación de **1** y su homólogo marcado con ⁶⁷Ga (**1A**) o el homólogo de ⁶⁸Ga (**1B**) como se describió anteriormente.

60

Ejemplo 10

Este ejemplo describe la formación y el análisis de un cristal.

- 5 En estos experimentos, se hicieron crecer cristales adecuados para cristalografía de rayos X disolviendo **1** en metanol de reflujo, llevando lentamente la solución a temperatura ambiente y una concentración extremadamente lenta de la solución de metanol durante la noche. Un monocristal con dimensiones aproximadas de 0,28 x 0,18 x 0,17 mm³ fue montado en una fibra de vidrio en una orientación aleatoria. El examen preliminar y la recogida de datos se realizaron utilizando un difractómetro de rayos X monocristalino Bruker Kappa Apex II (sistema detector de
10 dispositivo acoplado por carga (CCD), Bruker AXS, Inc., Madison, WI), equipado con un dispositivo Oxford Cryostream LT.

Ejemplo 11

- 15 Este ejemplo describe bioensayos.

Todos los bioensayos fueron realizados como se describe en publicaciones previas. (Sivapackiam, J., y col., Dalton Transactions 39, 5842-5850, 2010; Harpstrite, S.E., y col., J. Inorg. Biochem. 101, 1347-1353, 2007; Sharma, V., y col., J. Nucl. Med. 46, 354-364 2005).

20

- El agente de Galio(III) (**1**) incorpora un compuesto que posee seis átomos donadores y da como resultado una geometría octaédrica (FIG. 1). Cristales adecuados para análisis fueron obtenidos por medio de evaporación lenta de una solución de metanol del complejo de galio(III) **1**. La estructura del cristal mostró un acoplamiento simétrico de los cuatro átomos de nitrógeno ecuatoriales y los dos átomos de oxígeno fenólico. Tras caracterización química
25 utilizando herramientas analíticas habituales tales como NMR de ¹H, NMR de ¹³C de protón desacoplado, y análisis HRMS, el agente fue validado por medio de múltiples bioensayos *in cellulo* e *in vivo*. El agente radiomarcado con ⁶⁷Ga (**1A**) fue obtenido por medio de reacción de intercambio de ligandos utilizando ⁶⁷Ga(acac)₃ y ligando **2** o **2A**. El producto fue purificado por medio de HPLC utilizando un radiodetector y (FIG. 2) y caracterizado por medio de múltiples bioensayos. El homólogo marcado con ⁶⁷Ga (**1A**) fue evaluado por medio de estudios de transporte celular
30 utilizando células (Pgp⁻; Pgp⁺) del carcinoma epidérmico humano y estudios de biodistribución cuantitativa en ratones con el gen *mdr1a/1b*^(-/-) eliminado y sus homólogos silvestres (WT). El análogo radiomarcado con ⁶⁷Ga (**1A**) mostró acumulación elevada en células KB-3-1 (Pgp⁻) sensibles a fármacos contra el carcinoma epidérmico humano, células MCF-7 (Pgp⁻) del carcinoma de mama humano; un inhibidor (LY335979, 1μM) indujo acumulación en células (MDR, Pgp⁺) KB-8-5, KB-8-5-11 resistentes a múltiples fármacos, y células MCF-7/MDR1 transfectadas
35 establemente, demostrando así su capacidad para interrogar a la actividad de transporte funcional mediada por Pgp *in cellulo* (FIG. 3). En ratones con el gen *mdr1a/b*^(-/-) eliminado, la metalosonda de ⁶⁷Ga mostró una absorción cerebral y retención 16 veces mayor en comparación con los homólogos WT (Tabla 1 y Tabla 2). Además, el agente permeó el tejido cardíaco acompañado por un aclaramiento fácil de los hígados de los ratones (Tabla 1 y Tabla 2) y las ratas (Tabla 3), condicionando así a coeficientes diana/basal extremadamente elevados (Tabla 4 y Tabla 5), que muestran el potencial del agente para formación de imágenes por perfusión cardíaca. Así, la formación de imágenes moleculares de la actividad de transporte funcional de MDR1 Pgp (ABCB1) utilizando la metalosonda de ⁶⁷Ga/⁶⁸Ga descrita permite la monitorización no invasiva de la barrera hematoencefálica en enfermedades neurodegenerativas, la evaluación de tumores para estratificar las poblaciones de pacientes para tratamientos quimioterapéuticos, así como sondear la presencia o ausencia de tejidos Pgp *in vivo*, sondeando la despolarización del potencial de
40 membrana, y también puede proporcionar un agente de formación de imágenes PET/SPECT por perfusión miocárdica. Además, nuestra síntesis, purificación y formulación del agente podría lograrse en menos de 60 minutos.

Ejemplo 12

- 50 Este Ejemplo ilustra la formación de imágenes por NanoSPECT/CT utilizando el agente radiofarmacéutico de ⁶⁷Ga (**1A**). En estos experimentos, el agente radiofarmacéutico de ⁶⁷Ga **1A** fue inyectado de manera intravenosa dentro de una vena de cola de rata; Las imágenes por NanoSPECT/CT fueron obtenidas 30 min. (FIG. 4) y 250 min. (FIG. 5) con posterioridad a la inyección. Las flechas indican la absorción cardíaca.

Ejemplo 3

- Este Ejemplo ilustra la formación de imágenes por MicroPET de perfusión miocárdica en una rata. En estos experimentos, el agente radiofarmacéutico de ⁶⁸Ga **1B** fue inyectado de manera intravenosa dentro de una vena de cola de rata; Las imágenes por MicroPET fueron obtenidas 60 min. (FIG. 6) con posterioridad a la inyección.
60 Obsérvese el bajo nivel de la señal procedente del hígado en comparación con el corazón.

Tablas

Tabla 1. Datos de biodistribución (%ID/g) para el agente ⁶⁷Ga 1a en ratones WT (n=3).

tiempo (min) P.I.	5		15		60		120	
%ID/g	Promedio	SEM	Promedio	SEM	Promedio	SEM	Promedio	SEM
sangre	1,26	0,33	0,29	0,04	0,10	0,01	0,07	0,01
hígado	44,95	1,24	33,80	1,80	7,44	0,44	2,90	0,24
riñones	81,04	17,46	83,46	10,00	93,35	14,49	67,91	5,59
corazón	9,21	1,64	8,37	0,98	11,98	0,74	9,81	1,90
cerebro	0,14	0,01	0,12	0,02	0,09	0,01	0,06	0,01

Tabla 2. Datos de biodistribución (%ID/g) para el agente ⁶⁷Ga 1a en ratones mdr 1a/1b (-/-) (dKO) (n=3).

tiempo (min) P.I.	5		15		60		120	
%ID/g	Promedio	SEM	Promedio	SEM	Promedio	SEM	Promedio	SEM
sangre	1,54	0,22	0,64	0,10	0,34	0,03	0,19	0,05
hígado	46,34	3,71	46,45	3,42	42,54	5,61	29,82	2,66
riñones	86,12	4,33	84,19	7,62	95,60	10,38	115,23	10,09
corazón	17,02	2,42	10,59	0,58	14,61	0,64	20,29	4,45
cerebro	1,05	0,03	0,65	0,08	0,99	0,10	0,96	0,13

Tabla 3. Datos de biodistribución (%ID/g) para el agente ⁶⁷Ga 1a en ratas (n=3).

tiempo (min) P.I.	5		15		60		120	
%ID/g	Promedio	SEM	Promedio	SEM	Promedio	SEM	Promedio	SEM
sangre	0,175	0,016	0,041	0,003	0,028	0,003	0,012	0,002
pulmón	0,814	0,069	0,626	0,018	0,559	0,023	0,591	0,006
hígado	2,615	0,148	0,657	0,029	0,328	0,017	0,203	0,028
riñones	8,142	0,620	5,168	0,144	4,201	0,101	3,543	0,108
corazón	1,443	0,046	1,306	0,038	1,386	0,026	1,516	0,013
cerebro	0,024	0,003	0,015	0,001	0,018	0,001	0,016	0,001

Tabla 4. Relación corazón a tejido del agente ⁶⁷Ga 1a en ratas (n=3).

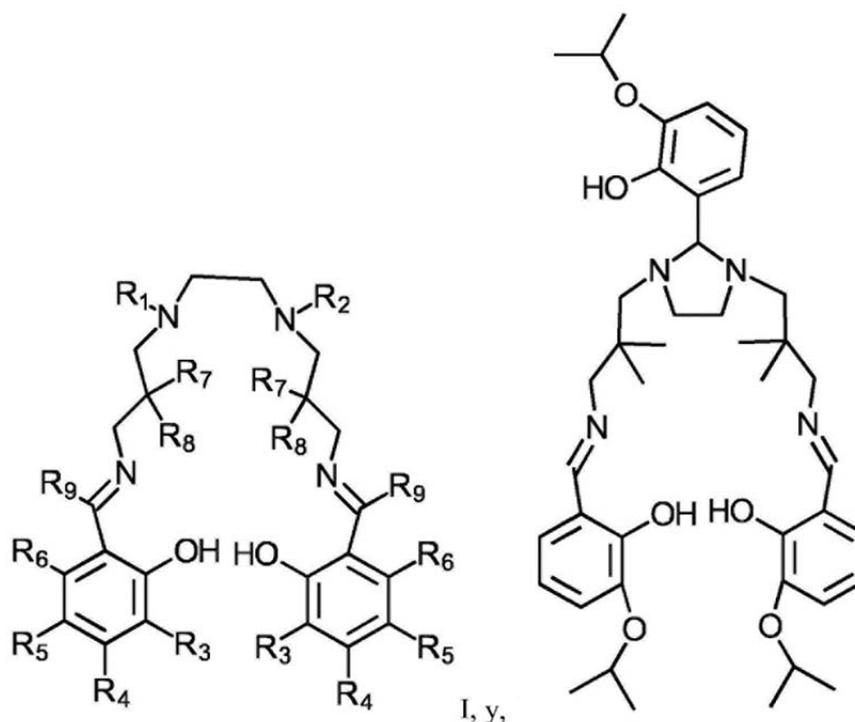
tiempo (min) P.I.	5		60		120	
%ID/g	Promedio	SEM	Promedio	SEM	Promedio	SEM
Corazón/Sangre	8,386	0,017	49,677	4,275	138,825	32,596
Corazón/Hígado	0,554	0,069	4,246	0,166	7,782	1,127

Tabla 5. Relación corazón a tejido del agente ⁶⁷Ga 1a en ratones WT (n=3).

tiempo (min) P.I.	5		60		120	
%ID/g	Promedio	SEM	Promedio	SEM	Promedio	SEM
Corazón/Sangre	7,772	1,13	126,918	18,45	146,618	24,53
Corazón/Hígado	0,206	0,04	1,617	0,12	3,526	0,88

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, quelato, complejo o sal del mismo que comprende una estructura:



5

donde cada uno de R_1 y R_2 se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H y metilo; cada uno de R_7 y R_8 se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H y metilo; cada uno de R_3 , R_4 , R_5 y R_6 se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H y alcoxi de cadena ramificada C_3-C_6 ; y

10 R_9 se selecciona de entre el grupo que consiste en H, alquilo lineal C_1-C_5 , alquilo de cadena ramificada C_3-C_5 , cicloalquilo C_3-C_5 , alcoxi lineal C_1-C_5 , alcoxi de cadena ramificada C_3-C_5 y cicloalcoxi C_3-C_5 , con la condición de que al menos uno de R_3 , R_4 , R_5 y R_6 no sea H.

15 2. Un compuesto, quelato, complejo o sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde cada uno de R_3 , R_4 , R_5 y R_6 se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H e isopropoxi.

3. Un compuesto, quelato, complejo o sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde cada uno de R_4 , R_5 y R_6 es H, y R_3 es un isopropoxi.

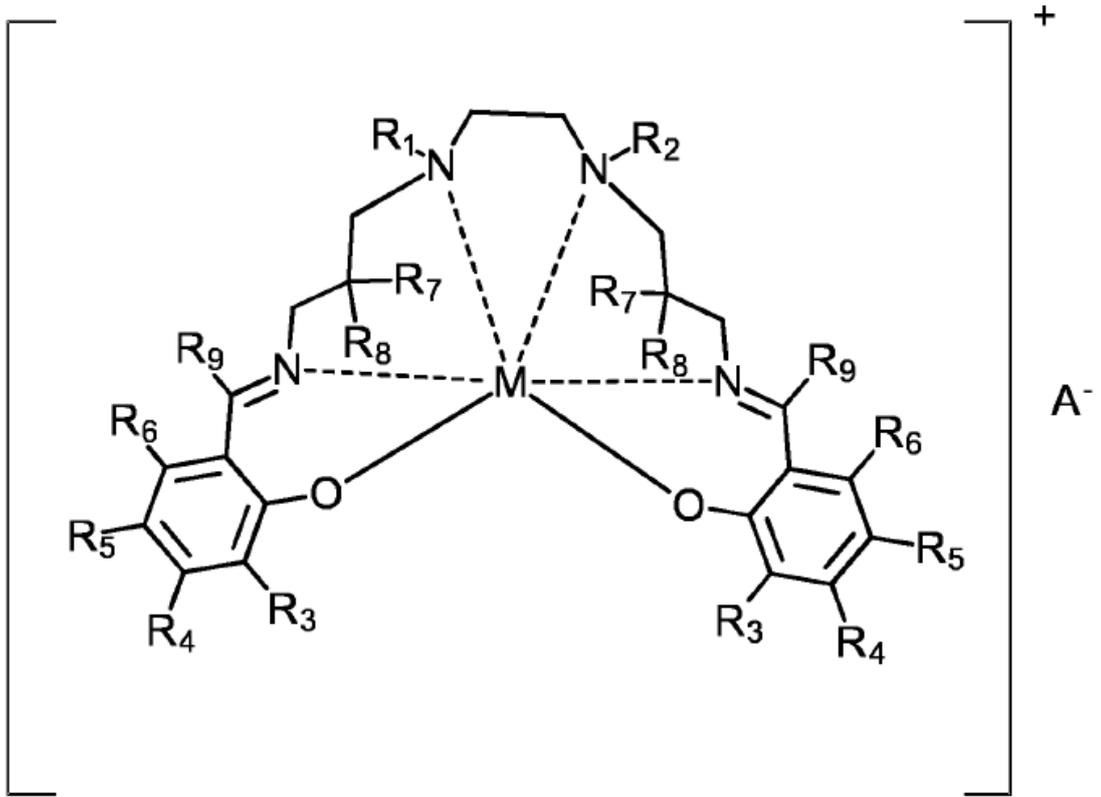
20

4. Un complejo que comprende:

un quelato de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3; y

25 un ion metálico.

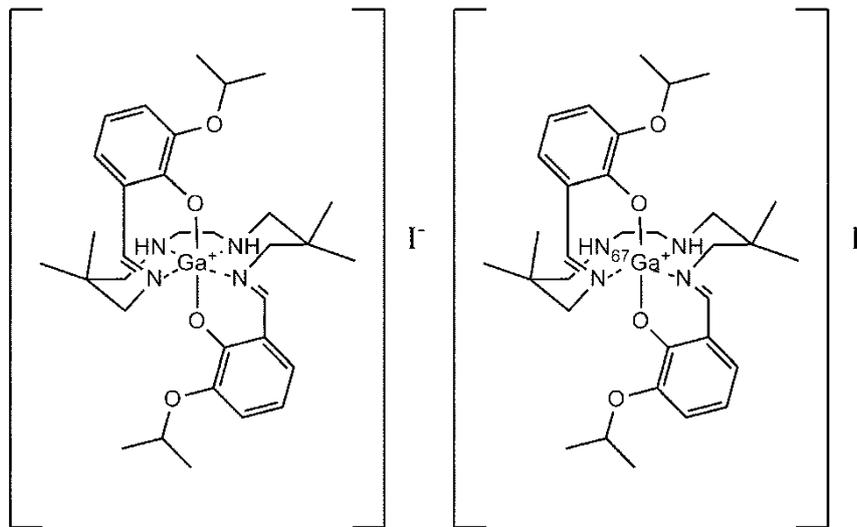
5. Una sal que comprende un complejo de acuerdo con la reivindicación 4, que tiene la estructura



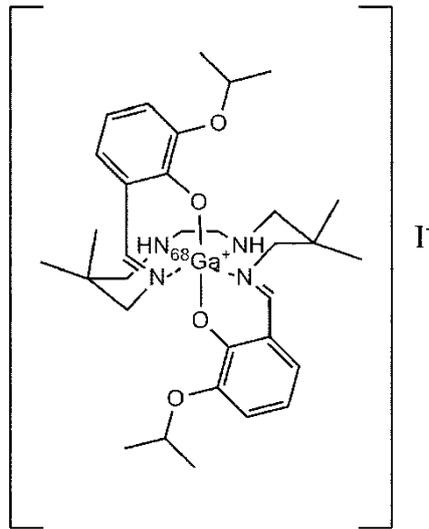
donde M es un ion metálico y A^- es un anión.

6. Una sal de acuerdo con la reivindicación 5, seleccionada de entre el grupo que consiste en

5

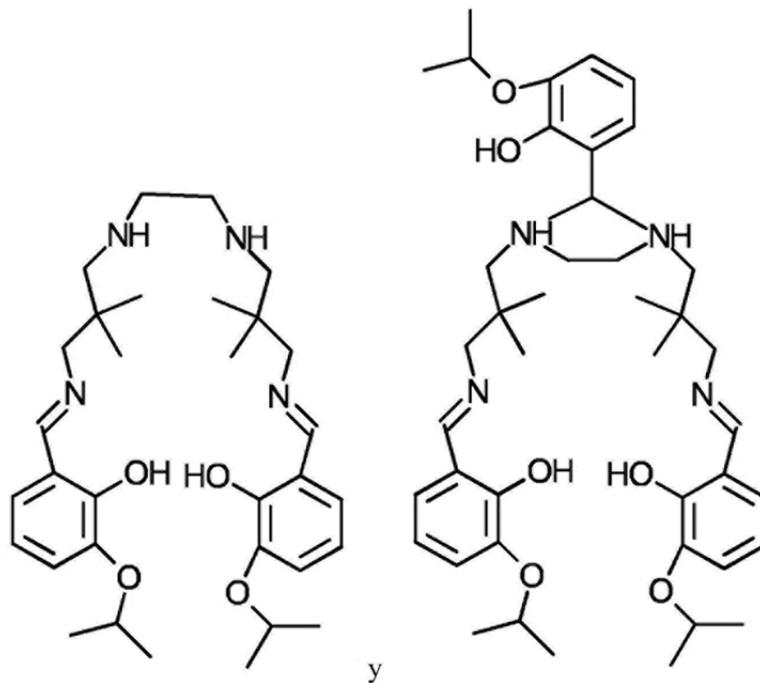


y



7. Un quelato, un complejo del mismo o una sal del mismo de la estructura I de la reivindicación 1, seleccionado de entre que consiste en

5

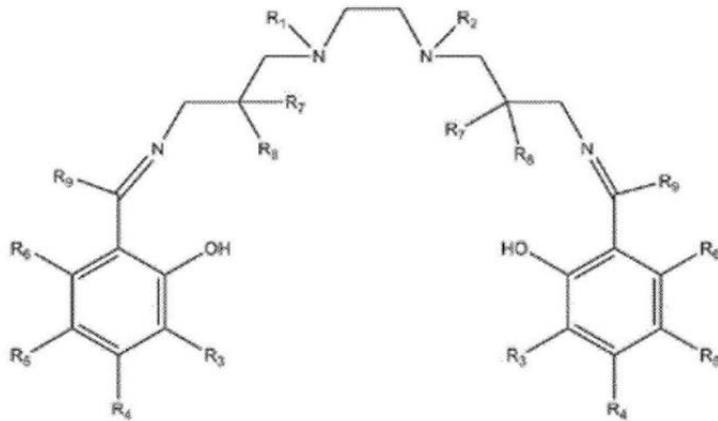


8. Un kit para formar un complejo, que comprende:

10 un compuesto, quelato, complejo o sal de la reivindicación 1; y una sal metálica que comprende a) un ion metálico seleccionado de entre el grupo que consiste en un ion galio, un ion cobalto, un ion indio, un ion hierro, un ion talio, un ion renio, un rodio, un ion rubidio, un ion rutenio, un ion estroncio, un ion tecnecio, un ion tungsteno, un ion vanadio, un ion itrio, un ion circonio y un ion trivalente de metal lantánido y b) un anión.

15

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula



(Fórmula I)

o un complejo aceptable farmacológicamente o sal del mismo, donde:

cada uno de R₁ y R₂ puede seleccionarse independientemente de entre el grupo que consiste en H y metilo;

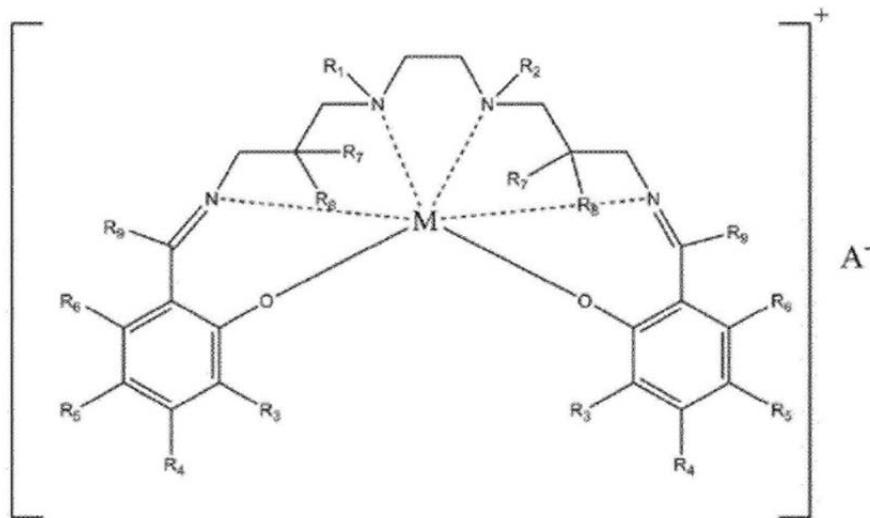
5 cada uno de R₃, R₄, R₅, y R₆ puede seleccionarse independientemente de entre el grupo que consiste en H y alcoxi de cadena ramificada C₃-C₆ opcionalmente isopropoxi;

cada uno de R₇ y R₈ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H y metilo;

R₉ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, metilo, etilo, propilo de cadena recta, y un alquilo ramificado

10 con la condición de que al menos uno de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ no sea H.

10. Una sal de acuerdo con la reivindicación 9 de fórmula



(Fórmula I)

15

donde:

M es un ion metálico;

20 A⁻ es un anión;

con la condición de que al menos uno de R₃, R₄, R₅ y R₆ no sea H.

11. Un kit para formación de un agente radioactivo que comprende:
un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10; y
5 una sal metálica que comprende un ion metálico radioactivo.