

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 744 544**

51 Int. Cl.:

A61K 51/04 (2006.01)
A61K 49/00 (2006.01)
C07D 311/70 (2006.01)
C07D 311/58 (2006.01)
C07D 311/22 (2006.01)
A61K 101/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2005 E 10176056 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2019 EP 2253333**

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

30 Prioridad:

28.04.2004 US 566146 P
24.04.2005 US 113486

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.02.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

RADEKE, HEIKE S.;
CASEBIER, DAVID S.;
AZURE, MICHAEL T. y
DISCHINO, DOUGLAS D.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 744 544 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).

DESCRIPCION

Agentes de contraste para obtención de imágenes de perfusión miocárdica

5 La presente divulgación se refiere a nuevos compuestos que comprenden fracciones de obtención de imágenes y su uso para diagnosticar ciertos trastornos en un paciente.

10 Las mitocondrias son orgánulos encerrados en la membrana distribuidos a través del citosol de la mayoría de las células eucariotas. Las mitocondrias se concentran especialmente en el tejido del miocardio.

15 El complejo 1 ("MC-1") es un complejo proteico unido a la membrana de 46 subunidades diferentes. Este complejo enzimático es uno de los tres complejos transductores de energía que constituyen la cadena respiratoria en las mitocondrias de mamíferos. Esta oxidorreductasa de NADH-ubiquinona es el punto de entrada para la mayoría de los electrones que atraviesan la cadena respiratoria, dando como resultado eventualmente la reducción de oxígeno a agua (Q. Rev. Biophys. 1992, 25, 253-324).

20 Los inhibidores conocidos de MC-1 incluyen deguelina, piericidina A, ubicidina-3, rolliniastatina-1, rolliniastatina-2 (bullatacina), capsaicina, piridaben, fenpiroximato, amital, MPP+, quinolinas y quinolonas (BBA 1998,1364, 222-235)

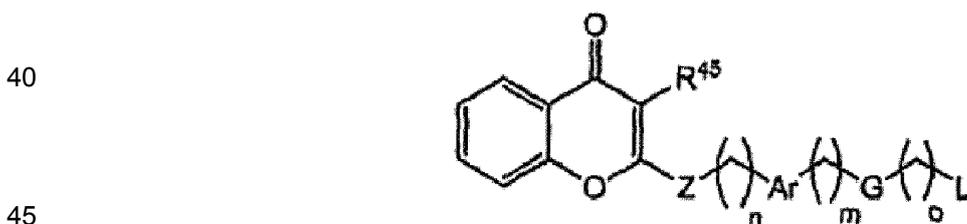
La WO 03/086476 divulga derivados de rotenona marcados con Tc-99m para su uso como agentes de obtención de imágenes del flujo sanguíneo del miocardio.

25 Marshall R C et al, Journal of Nuclear Medicine, vol. 42, N° 2, 2001, páginas 272-281 divulga un estudio que investiga el uso potencial de ¹²⁵I-iodorotenona como trazador del flujo miocárdico.

30 La presente divulgación se basa, en parte, en el reconocimiento de que la interrupción de la función normal de las mitocondrias podría concentrar ventajosamente ciertos compuestos en las mitocondrias y, por lo tanto, en el tejido de miocardio rico en mitocondrias. Si estos compuestos se marcaran con una fracción de obtención de imágenes, se podría detectar tal acumulación, proporcionando de este modo marcadores de diagnóstico valiosos para la obtención de imágenes de perfusión miocárdica. Para los propósitos de esta especificación, un compuesto es referido como "marcado" cuando una fracción de obtención de imágenes está unida al compuesto.

35 Las realizaciones de la presente invención se exponen en las reivindicaciones adjuntas.

En un aspecto, la presente invención proporciona un agente de contraste que tiene la fórmula:



en la que

50 n, m, y o son independientemente 1, 2, 3 o 4;

Z es O, S o NR⁴⁶;

R⁴⁵ es alquilo C₁-C₄;

R⁴⁶ es hidrógeno;

Ar es fenilo;

G está ausente o es O; y

55 L es una fracción de obtención de imágenes, en donde la fracción de obtención de imágenes es ¹⁸F;

siempre que cuando G esté ausente, o sea 3.

60 En otro aspecto, la presente invención proporciona un método de obtención de imágenes de perfusión miocárdica en donde dicho método comprende administrar a un paciente un agente de contraste de la presente invención y escanear al paciente usando obtención de imágenes de diagnóstico.

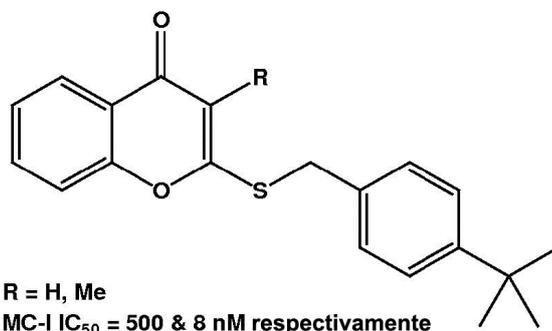
65 En una realización, la presente divulgación proporciona un agente de contraste que comprende un agente de obtención de imágenes y una cromona sustituida. Recientemente, Lindell y sus compañeros de trabajo (Bioorg. Med. Chem. Letters 2004, 14, 511-514) describieron una serie de cromonas sustituidas que son inhibidores

altamente selectivos para MC-I. Estos compuestos comprenden una actividad similar al conocido acaricida piridaben comercial (Sanmite™), un inhibidor de MC-I altamente activo, con requisitos de SAR de cadena lateral similares incorporados en la molécula.

5

10

15

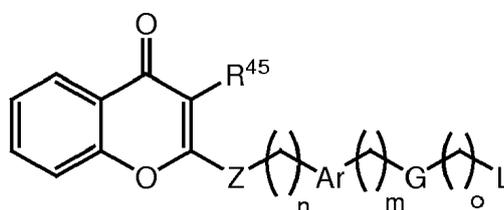


Por tanto, en otra realización, la presente divulgación proporciona un agente de contraste que comprende una fracción de obtención de imágenes y una cromona sustituida en donde el agente de contraste es de fórmula (IV)

20

25

30



(IV),

en la que

35

n, m, y o son independientemente 1, 2, 3 o 4;

Z es O, S o NR⁴⁶;

R⁴⁵ es una fracción de obtención de imágenes o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con una fracción de obtención de imágenes;

R⁴⁶ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

40

Ar es fenilo, furilo, tienilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, naftilo, pirimidinilo o pirazinilo;

G está ausente o es O; y

L es una fracción de obtención de imágenes;

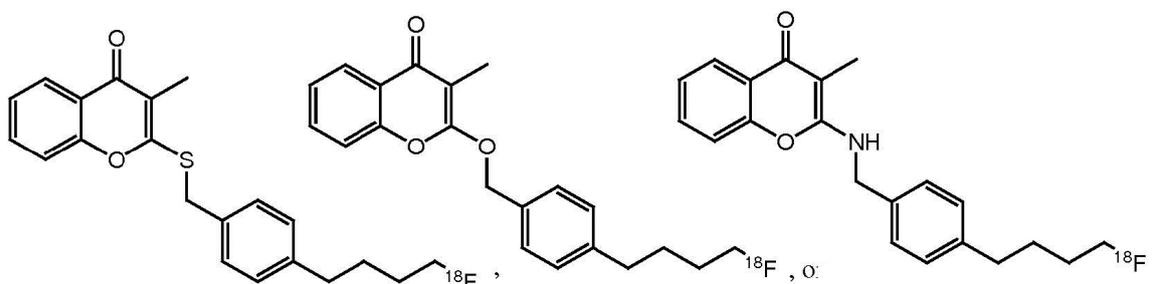
siempre que cuando G esté ausente, o sea 3.

45

En una realización, la presente invención proporciona un agente de contraste que comprende una fracción de obtención de imágenes y una cromona sustituida en la que el agente de contraste es

50

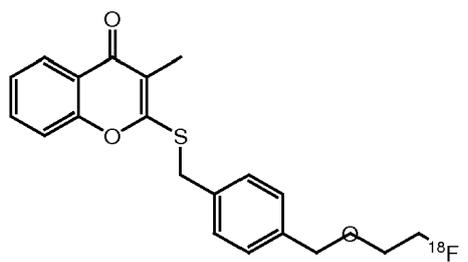
55



60

En otra realización, la presente invención proporciona un agente de contraste que comprende una fracción de obtención de imágenes y una cromona sustituida en la que el agente de contraste es

65



En otra realización de la presente divulgación, la fracción de obtención de imágenes es un radioisótopo para la obtención de imágenes de medicina nuclear, una especie paramagnética para su uso en obtención de imágenes por MRI, una entidad ecogénica para su uso en obtención de imágenes por ultrasonidos, una entidad fluorescente para su uso en obtención de imágenes por fluorescencia, o una entidad activa por luz para su uso en obtención de imágenes ópticas.

En otra realización de la divulgación, la fracción de obtención de imágenes es una especie paramagnética para su uso en obtención de imágenes por MRI en donde la especie paramagnética es Gd^{3+} , Fe^{3+} , In^{3+} o Mn^{2+} .

En otra realización de la divulgación, la fracción de obtención de imágenes es una entidad ecogénica para su uso en obtención de imágenes por ultrasonidos en donde la entidad ecogénica es una microesfera de surfactante encapsulada en fluorocarbono.

En otra realización de la divulgación, la fracción de obtención de imágenes es un radioisótopo para la obtención de imágenes de medicina nuclear en donde el radioisótopo es ^{11}C , ^{13}N , ^{18}F , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{99m}Tc , ^{95}Tc , ^{111}In , ^{76}Br , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Ga o ^{68}Ga . En las realizaciones de la presente invención, la fracción de obtención de imágenes es ^{18}F . En otra realización de la divulgación, la fracción de obtención de imágenes es ^{99m}Tc .

En otra realización, la presente invención proporciona un método de obtención de imágenes de perfusión miocárdica que comprende administrar a un paciente un agente de contraste de la invención; y escanear al paciente usando imágenes de diagnóstico. En otra realización de la divulgación, la fracción de obtención de imágenes es un radioisótopo para la obtención de imágenes de medicina nuclear, una especie paramagnética para su uso en obtención de imágenes por MRI, una entidad ecogénica para su uso en obtención de imágenes por ultrasonidos, una entidad fluorescente para su uso en obtención de imágenes por fluorescencia o una entidad activa con luz para su uso en obtención de imágenes óptica.

Fracciones de obtención de imágenes

Los agentes de contraste de medicina nuclear de la presente divulgación incluyen ^{11}C , ^{13}N , ^{18}F , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{99m}Tc , ^{95}Tc , ^{111}In , ^{76}Br , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Ga y ^{68}Ga . Se ha usado el ^{11}C -palmitato para investigar la oxidación de ácidos grasos y se ha usado el ^{11}C -acetato para evaluar el metabolismo oxidativo en el miocardio (Circulation 1987, 76, 687-696). El ^{13}N -amoniaco se ha usado ampliamente para obtener imágenes de la perfusión miocárdica (Circulation 1989, 80, 1328-37). Los agentes basados en ^{18}F se han usado como agentes de obtención de imágenes para la hipoxia y el cáncer (Drugs of the Future 2002, 27, 655-667). El ácido 15-(p-(^{123}I)-yodofenil)-pentadecanoico y el ácido 15-(p-(^{123}I)-yodofenil)-3(R, S)-metilpentadecanoico son dos agentes yodados que se han usado para obtener imágenes del metabolismo miocárdico. La fracción de obtención de imágenes empleada en los presentes agentes de contraste de la invención es ^{18}F . Las fracciones de obtención de imágenes adicionales de la presente divulgación pueden estar compuestas por uno o más átomos de absorción de rayos X o "pesados" de número atómico 20 o mayor, que comprenden además una fracción de enlace opcional, L, entre la fracción molecular original y los átomos que absorben rayos X. Un átomo pesado usado frecuentemente en los agentes de contraste de rayos X es el yodo. Recientemente, se han divulgado agentes de contraste de rayos X compuestos de quelatos metálicos (Patente de Estados Unidos N° 5.417.959) y poliquelatos compuestos por una pluralidad de iones metálicos (Patente de Estados Unidos. N° 5.679.810). Más recientemente, se han divulgado complejos de conglomerados multinucleares como agentes de contraste de rayos X (Patente de Estados Unidos N° 5.804.161, WO 91/14460 y WO 92/17215). En ciertas realizaciones de la presente divulgación, los metales específicos usados en los agentes de contraste de rayos X incluyen Re, Sm, Ho, Lu, Pm, Y, Bi, Pd, Gd, La, Au, Au, Yb, Dy, Cu, Rh, Ag e Ir.

Los agentes de contraste de MRI de la presente divulgación pueden estar compuestos por una o más fracciones análogas unidas a uno o más iones metálicos paramagnéticos, que comprenden además una fracción de enlace opcional, L, entre las fracciones análogas y los iones metálicos paramagnéticos. Los iones metálicos paramagnéticos pueden estar presentes en forma de quelatos o complejos metálicos o partículas de óxido metálicas. Las Patentes de Estados Unidos N° 5.412.148 y 5.760.191, describen ejemplos de quelantes para iones metálicos paramagnéticos para su uso en agentes de contraste de MRI. Las Patentes de Estados Unidos. N° 5.801.228, 5.567.411 y 5.281.704, describen ejemplos de poliquelantes útiles para formar complejos de más de un ion metálico paramagnético para su uso en agentes de contraste de MRI. La Patente de Estados Unidos N° 5.520.904 describe

composiciones particuladas compuestas de iones metálicos paramagnéticos para su uso como agentes de contraste de MRI. Los ejemplos de metales específicos incluyen Gd^{3+} , Fe^{3+} , In^{3+} y Mn^{2+} .

5 Los agentes de contraste de ultrasonidos de la presente divulgación pueden comprender una pluralidad de fracciones análogas unidas o incorporados a una microburbuja de un gas biocompatible, un portador líquido, y una microesfera surfactante, que comprende además una fracción de enlace opcional, L, entre las fracciones análogas y la microburbuja. En este contexto, el término "portador líquido" significa solución acuosa y el término "surfactante" significa cualquier material anfílico que pueda producir una reducción en la tensión interfacial en una solución. Una lista de surfactantes adecuados para formar microesferas surfactantes se divulga, por ejemplo, en la EP0727225A2. 10 El término "microesfera surfactante" incluye microesferas, nanoesferas, liposomas y vesículas. El gas biocompatible puede ser cualquier gas fisiológicamente aceptado, incluyendo, por ejemplo, aire o un fluorocarburo, como un perfluoroalcano C_3-C_5 , que proporciona la diferencia en la ecogenicidad y, por tanto, el contraste en la obtención de imágenes por ultrasonidos. El gas puede estar encapsulado, contenido o restringido de otro modo en o por la microesfera a la que está unida la fracción análoga, opcionalmente a través de un grupo de enlace. La unión puede ser covalente, iónica o por fuerzas de van der Waals. Los ejemplos específicos de tales agentes de contraste incluyen, por ejemplo, perfluorocarbonos encapsulados en lípidos con una pluralidad de péptidos, polipéptidos o peptidomiméticos de unión al receptor de neovasculatura tumoral. Los ejemplos de fracciones de obtención de imágenes llenas de gas incluyen las encontrados en la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° de serie 09/931.317, presentada el 16 de agosto de 2001 y las Patentes de Estados Unidos N° 5.088.499, 5.547.656, 20 5.228.446, 5.585.112 y 5.846.517.

Métodos de elaboración

25 Típicamente, los compuestos marcados con ^{18}F se sintetizan mediante el desplazamiento de S_N2 de un grupo saliente apropiado. Estos grupos salientes son preferiblemente ésteres de ácido sulfónico como toluenosulfonato (tosilato, TsO), metanosulfonato (mesilato, MsO) o trifluorometanosulfonato (triflato, TfO). El grupo saliente también puede ser un haluro, un óxido de fosfina (a través de la reacción de Mitsunobu) o un grupo saliente interno (como un epóxido o sulfato cíclico). Estos compuestos están hechos de $K^{18}F$ seco altamente activado, que se hace "más caliente" mediante la adición de criptandos como kryptofix[2.2.2]. La purificación se realiza generalmente mediante la eliminación de sal por cromatografía de fase inversa (Sep-Pak). 30

Los métodos representativos para elaborar los agentes de contraste se describen en los ejemplos siguientes. Las transformaciones químicas anteriores pueden realizarse usando técnicas que serían fácilmente evidentes para un experto en la técnica, una vez armado con las enseñanzas de la presente solicitud. Los solventes de reacción representativos incluyen, por ejemplo, DMF, NMP, DMSO, THF, acetato de etilo, diclorometano y cloroformo. La solución de reacción puede mantenerse neutra o básica mediante la adición de una amina como trietilamina o DIEA. Las reacciones pueden llevarse a cabo a temperatura ambiente y protegerse del oxígeno y el agua con una atmósfera de nitrógeno. 35

40 Pueden usarse grupos protectores temporales para evitar que otras funcionalidades reactivas como aminas, tioles, alcoholes, fenoles y ácidos carboxílicos, participen en la reacción. Los grupos protectores de amina representativos incluyen, por ejemplo, *tert*-butoxicarbonilo y tritilo (eliminado bajo condiciones ácidas suaves), Fmoc (eliminado mediante el uso de aminas secundarias como piperidina) y benciloxicarbonilo (eliminado mediante ácido fuerte o mediante hidrogenólisis catalítica). El grupo tritilo también puede usarse para la protección de tioles, fenoles y alcoholes. En ciertas realizaciones, los grupos protectores de ácido carboxílico incluyen, por ejemplo, éster de *tert*-butilo (eliminado mediante ácido suave), éster de bencilo (habitualmente eliminado mediante hidrogenólisis catalítica) y ésteres de alquilo como metilo o etilo (generalmente eliminado mediante base suave). Todos los grupos protectores pueden eliminarse al final de la síntesis usando las condiciones descritas anteriormente para los grupos protectores individuales, y el producto final puede purificarse mediante técnicas que serán fácilmente evidentes para un experto en la técnica, una vez armado con el presente divulgación. 50

Uso

55 Los agentes de contraste de la presente divulgación pueden usarse en un método de obtención de imágenes, que incluye métodos de obtención de imágenes en un paciente que comprende administrar el agente de contraste al paciente mediante inyección, infusión o cualquier otro método conocido, y obtener imágenes del área del paciente en donde se localiza el evento de interés.

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

65 Típicamente, la dosificación se administra a niveles más bajos y se aumenta hasta que se logra el efecto diagnóstico deseable. En una realización, los agentes de contraste descritos anteriormente pueden administrarse

5 mediante inyección intravenosa, habitualmente en solución salina, a una dosis de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mCi por 70 kg de peso corporal (y todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos de dosificación y dosificaciones específicas en el mismo), o preferiblemente a una dosis de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 mCi. La obtención de imágenes se realiza usando técnicas bien conocidas por el experto en la técnica.

10 Para su uso como agentes de contraste de medicina nuclear, las composiciones de la presente divulgación, dosificaciones, administradas mediante inyección intravenosa, variarán típicamente de aproximadamente 0,5 $\mu\text{mol/kg}$ a aproximadamente 1,5 mmol/kg (y todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos de dosificación y dosificaciones específicas en el mismo), preferiblemente de aproximadamente 0,8 $\mu\text{mol/kg}$ a aproximadamente 1,2 mmol/kg .

15 Para su uso como agentes de contraste de MRI, las composiciones de la presente divulgación pueden usarse de manera similar a otros agentes de MRI como se describe en la Patente de Estados Unidosent N° 5.155.215; Patente de Estados Unidos N° 5.087.440; Magn. Reson. Med. 1986, 3, 808; Radiology 1988, 166, 835; y Radiology 1988, 166, 693. Generalmente, las soluciones acuosas estériles de los agentes de contraste pueden administrarse a un paciente por vía intravenosa en dosificaciones que varían de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1,0 mmol por kg de peso corporal (y todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos de dosificación y dosificaciones específicas en el mismo).

20 Los agentes de contraste de ultrasonidos de la presente divulgación pueden administrarse mediante inyección intravenosa en una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 μl (y todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos de dosificación y dosificaciones específicas en el mismo) del gas ecogénico por kg de peso corporal o mediante infusión a una tasa de aproximadamente 3 $\mu\text{l/kg/min}$.

25 Otro aspecto de la presente divulgación son kits de diagnóstico para la preparación de agentes de diagnóstico para detectar, obtener imágenes y/o monitorizar la perfusión miocárdica. Los kits de diagnóstico de la presente divulgación comprenden uno o más viales que contienen la formulación estéril, no pirogénica, que comprende una cantidad predeterminada de un reactivo de la presente divulgación, y opcionalmente otros componentes como uno o dos ligandos auxiliares como tricina y ácido 3-[bis(3-sulfofenil)fosfina]bencenosulfónico (TPPTS), agentes reductores, ligandos de transferencia, tampones, adyuvantes de liofilización, adyuvantes de estabilización, adyuvantes de solubilización y bacteriostatos. Los kits también pueden comprender un agente reductor como, por ejemplo, estaño(II).

35 Los tampones útiles en la preparación de agentes de contraste y kits incluyen, por ejemplo, tampones de fosfato, citrato, sulfosalicilato y acetato. Una lista más completa se puede encontrar en la Farmacopea de los Estados Unidos.

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

45 Los adyuvantes de estabilización útiles en la preparación de agentes de contraste y kits incluyen, por ejemplo, ácido ascórbico, cisteína, monoglicérol, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, ácido genticico e inositol.

50 Los adyuvantes de solubilización útiles en la preparación de agentes de contraste y kits incluyen, por ejemplo, etanol, glicerina, polietilenglicol, propilenglicol, monooleato de polioxietilén sorbitán, monooleato de sorbitán, polisorbatos, copolímeros de bloque de poli(oxietileno)-poli(oxipropileno)-poli(oxietileno) ("Plurónicos") y lecitina. En ciertas realizaciones, los adyuvantes de solubilización son polietilenglicol y Plurónicos.

Los bacteriostatos útiles en la preparación de agentes de contraste y kits incluyen, por ejemplo, alcohol bencílico, cloruro de benzalconio, clorbutanol y metil, propil o butil parabeno.

55 Un componente en un kit de diagnóstico también puede cumplir más de una función. Por ejemplo, un agente reductor para un radionúclido también puede servir como un adyuvante de estabilización, o un tampón también puede servir como un ligando de transferencia, o un adyuvante de liofilización también puede servir como una transferencia, auxiliar o co-ligando.

60 Los compuestos descritos en la presente pueden tener centros asimétricos. A menos que se indique lo contrario, todas las formas quirales, diastereoméricas y racémicas se incluyen en la presente divulgación. Muchos isómeros geométricos de olefinas y enlaces dobles C=N también pueden estar presentes en los compuestos descritos en la presente, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente divulgación. Se apreciará que los compuestos de la presente divulgación pueden contener átomos de carbono sustituidos asimétricamente y pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Es bien conocido en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas, como mediante resolución de formas racémicas o mediante síntesis a partir de materiales de

partida ópticamente activos. Se sabe que se producen dos isómeros distintos (cis y trans) del enlace peptídico; ambos también pueden estar presentes en los compuestos descritos aquí, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente divulgación. Los isómeros D y L de un aminoácido particular se designan en la presente usando la abreviatura convencional de 3 letras del aminoácido, como se indica mediante los siguientes ejemplos: D-Leu o L-Leu.

En aras de la simplicidad, no se representan los puntos de conexión ("-"). Cuando se describe un átomo o compuesto para definir una variable, se entiende que se pretende que reemplace la variable de manera que satisfaga la valencia del átomo o compuesto. Por ejemplo, si una variable "A" se identificara como $C(R^{80})=C(R^{80})$, ambos átomos de carbono formarían una parte de la cadena para satisfacer sus valencias respectivas.

Cuando cualquier variable se produce más de una vez en cualquier sustituyente o en cualquier fórmula, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otro caso. Así, por ejemplo, si se muestra que un grupo, o una pluralidad de grupos, está sustituido con 0-2 R^{80} , entonces dicho grupo(s) puede sustituirse opcionalmente con hasta dos R^{80} , y R^{80} en cada caso en cada grupo se selecciona independientemente de la lista definida de posibles R^{80} . También, a modo de ejemplo, para el grupo $-N(R^{81})_2$, cada uno de los dos sustituyentes R^{81} en N se selecciona independientemente de la lista definida de posibles R^{81} . Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables. Cuando se muestra que un enlace para un sustituyente cruza el enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede estar unido a cualquier átomo en el anillo.

Definiciones

En ciertos casos, el número de átomos de carbono en un grupo particular se denota antes de la enumeración del grupo. Por ejemplo, el término "arilo C_6-C_{10} " indica un grupo arilo que contiene de seis a diez átomos de carbono, y el término "arilo C_6-C_{10} -alquilo C_1-C_{10} " se refiere a un grupo arilo de seis a diez átomos de carbono unidos a la fracción molecular original a través de un grupo alquilo de uno a diez átomos de carbono.

El término "alqueno", como se usa en la presente, se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene por lo menos un enlace doble carbono-carbono.

El término "alcoxi", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo C_1-C_6 unido a la fracción molecular original a través de un átomo de oxígeno.

El término "alcoxialquilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido con uno, dos, o tres grupos alcoxi.

El término "alquilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada de uno a veinte átomos de carbono.

El término "alquilenilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo divalente derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada.

El término "fracción análoga", como se usa en la presente, se refiere a los compuestos de la presente divulgación excluyendo la fracción o fracciones de obtención de imágenes.

El término "arilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo fenilo, o un sistema de anillo fusionado bicíclico en el que uno o más de los anillos es un grupo fenilo. Los sistemas de anillos fusionados bicíclicos consisten de un grupo fenilo fusionado con un grupo cicloalqueno monocíclico, un grupo cicloalquilo monocíclico u otro grupo fenilo. Los grupos arilo de la presente divulgación pueden unirse al fracción molecular original a través de cualquier átomo de carbono sustituible en el grupo. Ejemplos representativos de grupos arilo incluyen, pero no están limitados a, antraceno, azuleno, fluoreno, indano, indeno, nafto, fenilo y tetrahidronafto.

El término "arilalquilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos arilo.

El término "arilalquilenilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo arilalquilo divalente, donde un punto de unión a la fracción molecular original está en la porción arilo y el otro está en la porción alquilo.

El término "arileno", como se usa en la presente, se refiere a un grupo arilo divalente.

Como se usa en la presente, los términos "auxiliar" o "co-ligandos" se refieren a ligandos que sirven para completar la esfera de coordinación del radionúclido junto con el quelante o la unidad de enlace de radionúclido del reactivo. Para los radiofármacos que comprenden un sistema de ligando binario, la esfera de coordinación de radionúclidos comprende uno o más quelantes o unidades de enlace de uno o más reactivos y uno o más auxiliares

o co-ligandos, siempre que haya un total de dos tipos de ligandos, quelantes o unidades de enlace. Por ejemplo, se considera que un radiofármaco compuesto por un quelante o unidad de enlace de un reactivo y dos del mismo auxiliar o co-ligandos y un radiofármaco que comprende dos quelantes o unidades de enlace de uno o dos reactivos y un auxiliar o co-ligando comprenden ambos sistemas de ligando binarios. Para los radiofármacos que comprenden un sistema de ligando ternario, la esfera de coordinación de radionúclidos comprende uno o más quelantes o unidades de enlace de uno o más reactivos y uno o más de dos tipos diferentes de auxiliares o co-ligandos, siempre que haya un total de tres tipos de ligandos, quelantes o unidades de enlace. Por ejemplo, se considera que un radiofármaco compuesto por un quelante o unidad de unión de un reactivo y dos auxiliares o co-ligandos diferentes comprende un sistema de ligando ternario.

Los auxiliares o co-ligandos útiles en la preparación de radiofármacos y en kits de diagnóstico útiles para la preparación de dichos radiofármacos comprenden uno o más átomos de oxígeno, nitrógeno, carbono, azufre, fósforo, arsénico, selenio y telurio. Un ligando puede ser un ligando de transferencia en la síntesis de un radiofármaco y también puede servir como auxiliar o co-ligando en otro radiofármaco. Si un ligando se denomina transferencia o auxiliar o co-ligando depende de si el ligando permanece en la esfera de coordinación de radionúclidos en el radiofármaco, lo que está determinado por la química de coordinación del radionúclido y el quelante o unidad de enlace del reactivo o reactivos.

Un "bacteriostato" es un componente que inhibe el crecimiento de bacterias en una formulación, ya sea durante su almacenamiento antes de su uso o después de que se use un kit de diagnóstico para sintetizar un radiofármaco.

El término "burbujas" o "microburbujas", como se usa en la presente, se refiere a vesículas que se caracterizan generalmente por la presencia de una o más membranas o paredes que rodean un vacío interno que se llena con un gas o precursor al mismo. Las burbujas o microburbujas ejemplares incluyen, por ejemplo, liposomas y micelas.

Los términos "quelante" y "unidad de enlace", como se usan en la presente, se refieren a la fracción o grupo en un reactivo que se une a un ion metálico a través de uno o más átomos donantes.

El término "agente de contraste", como se usa en la presente, se refiere a un agente usado para resaltar áreas específicas de tal manera que los órganos, vasos sanguíneos y/o tejidos sean más visibles. Aumentando la visibilidad de las superficies estudiadas, se puede determinar la presencia y extensión de la enfermedad y/o lesión.

El término "cicloalqueno", como se usa en la presente, se refiere a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico no aromático, parcialmente insaturado que tiene de tres a catorce átomos de carbono y cero heteroátomos. Los ejemplos representativos de grupos cicloalqueno incluyen, pero no están limitados a, ciclohexeno, octahidronaftaleno y norbornileno.

El término "cicloalquilo", como se usa en la presente, se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburos monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado que tiene de tres a catorce átomos de carbono y cero heteroátomos. Los ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilo, ciclopentilo, bencilo[3.1.1]heptilo y adamantilo.

El término "cicloalqueno C₃-C₁₀", como se usa en la presente, se refiere a un grupo cicloalquilo divalente que contiene de tres a diez átomos de carbono.

El término "obtención de imágenes de diagnóstico", como se usa en la presente, se refiere a un procedimiento usado para detectar un agente de contraste.

Un "kit de diagnóstico" o "kit" comprende una colección de componentes, denominada la formulación, en uno o más viales que son usados por el usuario final practicante en un entorno clínico o farmacéutico para sintetizar radiofármacos de diagnóstico. El kit proporciona preferiblemente todos los componentes necesarios para sintetizar y usar el producto farmacéutico de diagnóstico, excepto aquellos que están comúnmente disponibles para el usuario final practicante, como agua o solución salina para inyección, una solución de radionúclido, equipo para calentar el kit durante la síntesis del radiofármaco, si es necesario, el equipo necesario para administrar el radiofármaco al paciente, como jeringuillas, protecciones y equipos de obtención de imágenes. Los agentes de contraste se proporcionan al usuario final en su forma final en una formulación contenida típicamente en un vial, como un sólido liofilizado o una solución acuosa. El usuario final típicamente reconstituye el material liofilizado con agua o solución salina y extrae la dosis del paciente o simplemente extrae la dosis de la formulación de solución acuosa como se proporciona.

El término "átomo donante", como se usa en la presente, se refiere al átomo directamente unido a un metal mediante un enlace químico.

El término "halo", como se usa en la presente, se refiere a F, Cl, Br o I.

5 El término "heterociclilo", como se usa en la presente, se refiere a un anillo de cinco, seis o siete miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre. El anillo de cinco miembros tiene de cero a dos enlaces dobles y los anillos de seis y siete miembros tienen de cero a tres enlaces dobles. El término "heterociclilo" también incluye grupos bicíclicos en los que el anillo heterociclilo está fusionado con un grupo fenilo, un grupo cicloalqueno monocíclico, un grupo cicloalquilo monocíclico u otro grupo heterociclilo monocíclico. Los grupos heterociclilo de la presente divulgación pueden unirse a la fracción molecular original a través de un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno en el grupo. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, pero no están limitados a, benzotienilo, furilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, piperazinilo, piperidinilo, pirazolilo, piridinilo, pirrolidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolilo, tiazolilo, tienilo y tiomorfolinilo

15 El término "heterociclilalquilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos heterociclilo.

20 El término "heterociclilalquileno", como se usa en la presente, se refiere a un grupo heterociclilalquilo divalente, donde un punto de unión a la fracción molecular original está en la porción heterociclilo y el otro está en la porción alquilo.

El término "heterociclileno", como se usa en la presente, se refiere a un grupo heterociclilo divalente.

El término "hidroxi", como se usa en la presente, se refiere a -OH.

25 El término "fracción de obtención de imágenes", como se usa en la presente, se refiere a una parte o partes de una molécula que permiten la detección, obtención de imágenes y/o monitorización de la presencia y/o progresión de una afección(es), trastorno(s) patológicos y/o enfermedad(es).

30 El término "grupo de enlace", como se usa en la presente, se refiere a una parte de una molécula que sirve como separador entre otras dos partes de la molécula. Los grupos de enlace también pueden cumplir otras funciones como se describe en la presente. Los ejemplos de grupos de enlace incluyen alquilo lineal, ramificado o cíclico, arilo, éter, polihidroxi, poliéter, poliamina, heterocíclico, aromático, hidrazida, péptido, peptoides u otros enlaces covalentes fisiológicamente compatibles o combinaciones de los mismos.

35 Como se usa en la presente, el término "lípidos" se refiere a un compuesto anfipático sintético o de origen natural que comprende un componente hidrófilo y un componente hidrófobo. Los lípidos incluyen, por ejemplo, ácidos grasos, grasas neutras, fosfátidos, glicolípidos, alcoholes alifáticos y ceras, terpenos y esteroides. Las composiciones ejemplares que comprenden un compuesto lipídico incluyen suspensiones, emulsiones y composiciones vesiculares.

40 "Liposoma" se refiere a un grupo generalmente esférico o añadido de compuestos anfipáticos, incluidos compuestos lipídicos, típicamente en forma de una o más capas concéntricas, por ejemplo, bicapas. También pueden ser referidos en la presente como vesículas lipídicas.

45 Un "adyuvante de liofilización" es un componente que tiene propiedades físicas favorables para la liofilización, como la temperatura de transición vítrea, y generalmente se añade a la formulación para mejorar las propiedades físicas de la combinación de todos los componentes de la formulación para la liofilización.

50 Como se usa en la presente, la frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable.

55 Los compuestos de la presente divulgación pueden existir como sales farmacéuticamente aceptables. El término "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente, representa sales o formas zwitteriónicas de los compuestos de la presente divulgación que son solubles o dispersables en agua o en aceite, que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de pacientes sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable, y son eficaces para su uso previsto. Las sales pueden prepararse durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos o por separado haciendo reaccionar un átomo de nitrógeno adecuado con un ácido adecuado. Las sales de adición de ácido representativas incluyen acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, benzenosulfonato, bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato; digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, formato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato yodhidrato, 2-hidroxiitanosulfonato, lactato, maleato, mesitilenosulfonato, metanosulfonato, naftilenosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tricloroacetato,

65

trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-toluenosulfonato y undecanoato. Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, y ácidos orgánicos como oxálico, maleico, succínico y cítrico. tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-toluenosulfonato y undecanoato.

5 Por "reactivo" se entiende un compuesto de esta divulgación capaz de transformación directa en un metalofarmacéutico de esta divulgación. Los reactivos pueden utilizarse directamente para la preparación de los metalofarmacéuticos de esta divulgación o pueden ser un componente en un kit de esta divulgación.

10 Un "agente reductor" es un compuesto que reacciona con un radionúclido, que se obtiene típicamente como un compuesto relativamente no reactivo, de alto estado de oxidación, para disminuir su estado de oxidación transfiriendo electrones al radionúclido, haciéndolo de este modo más reactivo. Los agentes reductores útiles en la preparación de radiofármacos y en kits de diagnóstico útiles para la preparación de dichos radiofármacos incluyen, por ejemplo, cloruro estannoso, fluoruro estannoso, ácido formamidina sulfínico, ácido ascórbico, cisteína, fosfinas y sales cuprosas o ferrosas. Otros agentes reductores se describen, por ejemplo, en Brodack et. al., Solicitud de PCT 94/22496.

15 Un "adyuvante de estabilización" es un componente que se añade típicamente al metalofarmacéutico o al kit de diagnóstico ya sea para estabilizar el metalofarmacéutico o para prolongar la vida útil del kit antes de que deba usarse. Los adyuvantes de estabilización pueden ser antioxidantes, agentes reductores o captadores de radicales y pueden proporcionar estabilidad mejorada al reaccionar preferentemente con especies que degradan otros componentes o los metalofarmacéuticos.

20 Por "compuesto estable" se entiende en la presente un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de la reacción, y formulación en un agente farmacéutico eficaz.

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

30 El término "grupo protector de tiol", como se usa en la presente, se refiere a un grupo destinado a proteger un grupo tiol contra reacciones indeseables durante procedimientos sintéticos. Puede usarse cualquier grupo protector de tiol conocido en la técnica. Los ejemplos de grupos protectores de tiol incluyen, pero no están limitados a, los siguientes: acetamidometilo, benzamidometilo, 1-etoxietilo, benzoilo y trifenilmetilo.

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

40 Como se usa en la presente, el término "vesícula" se refiere a una entidad esférica que se caracteriza por la presencia de un vacío interno. En una realización, las vesículas se formulan a partir de lípidos, incluyendo los varios lípidos descritos en la presente. En cualquier vesícula dada, los lípidos pueden estar en forma de monocapa o bicapa, y los lípidos mono- o bicapa pueden usarse para formar una o más mono- o bicapas. En el caso de más de una mono- o bicapa, las mono- o bicapas son generalmente concéntricas. Las vesículas lipídicas descritas en la presente incluyen entidades referidas comúnmente como liposomas, micelas, burbujas, microburbujas y microesferas. Por tanto, los lípidos pueden usarse para formar una vesícula unilamelar (compuesta de una monocapa o bicapa), una vesícula oligolamelar (compuesta de aproximadamente dos o aproximadamente tres monocapas o bicapas) o una vesícula multilamelar (compuesta de más de aproximadamente tres monocapas o bicapas). El vacío interno de las vesículas puede llenarse con un líquido incluyendo, por ejemplo, un líquido acuoso, un gas, un precursor gaseoso y/o un material sólido o soluto, incluyendo, por ejemplo, un agente bioactivo, como se desee.

45 Como se usa en la presente, el término "composición vesicular" se refiere a una composición que se formula a partir de lípidos y que comprende vesículas.

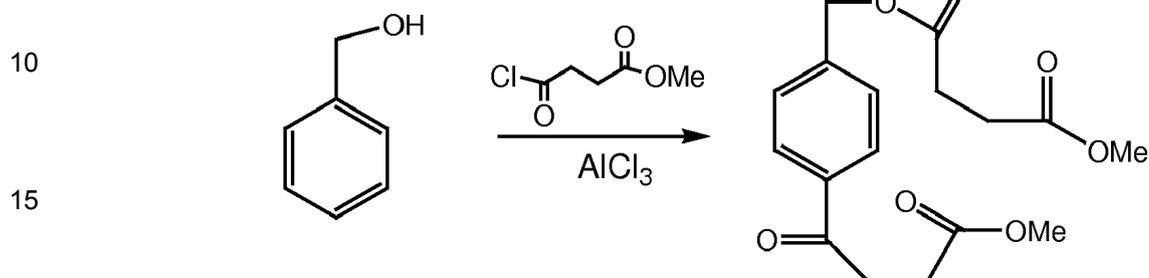
50 La presente divulgación se describirá ahora en relación con ciertas realizaciones que no se pretende que limiten su alcance. Por el contrario, la presente divulgación cubre todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que pueden incluirse dentro del alcance de las reivindicaciones. Por tanto, los siguientes ejemplos ilustrarán una práctica de la presente divulgación, entendiéndose que los ejemplos son para ilustrar ciertas realizaciones y se presentan para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y fácilmente

65

comprensible de sus procedimientos y aspectos conceptuales

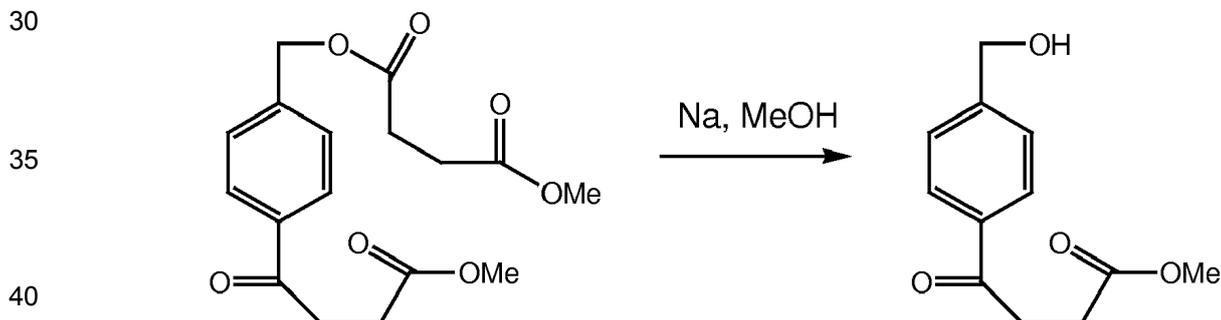
Ejemplo 1

5 1a. Éster metílico de éster bencílico de 4-(éster metílico de ácido 4-oxobutírico) de ácido succínico



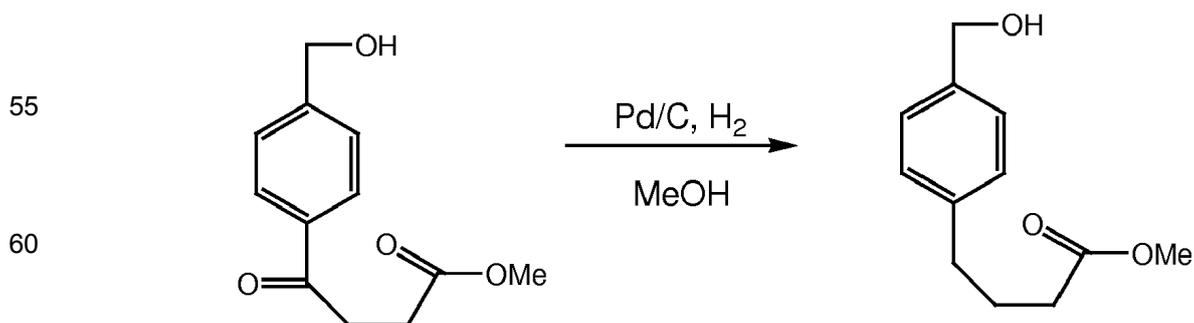
20 Se añade alcohol bencílico (20 g, 0,185 mol) a un matraz de fondo redondo de 100 ml cargado con diclorometano (50 ml). El matraz se enfría a 0° C. Luego se añaden cloruro de aluminio (1,85 mol) y 3-clorocarbonil propionilmetil éster (0,37 mol) al matraz anterior. La mezcla se agita durante 3 horas, después de lo cual se añade agua lentamente al matraz. El contenido se vierte en un embudo de separación y se separan las capas. La capa acuosa se extrae con diclorometano y las capas orgánicas se combinan y lavan con salmuera y se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran al vacío para dar un residuo bruto que se usa directamente en el paso siguiente.

30 1b. Éster metílico de ácido 4-[4-(hidroximetil)-fenil]-4-oxo-butírico



45 Se disuelve éster metílico de éster bencílico de 4-(éster metílico de ácido 4-oxobutírico) de ácido succínico (15 g, 44,6 mmol) en metanol en un matraz de fondo redondo de 50 ml. Luego se añade sodio a la solución anterior hasta que el pH es 9. La solución se agita durante 2 horas, después de lo cual se elimina el metanol en un evaporador rotatorio, el residuo bruto se recoge en acetato de etilo y se lava con agua y salmuera, después de lo cual se seca y se filtra. El solvente orgánico se elimina al vacío y el producto bruto así obtenido se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (acetato de etilo: hexanos) para obtener el producto deseado.

50 1c. Éster metílico de ácido 4-[4-(hidroximetil)-fenil]-butírico



65 Se disuelve éster metílico del ácido 4-[4-(hidroximetil)-fenil]-4-oxo-butírico (8 g, 36 mmol) en metanol. Se

añade Pd/C(0,8 g, 10% en base de peso seco). Luego se sella el matraz con un tabique de goma y se le aplica un globo lleno de gas H₂. La mezcla heterogénea se agita luego durante 4 horas, después de lo cual se retiran el globo y el tapón y se deja escapar el hidrógeno. La mezcla de la reacción se filtra luego a través de una almohadilla de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado así obtenido se concentra al vacío para proporcionar el producto deseado.

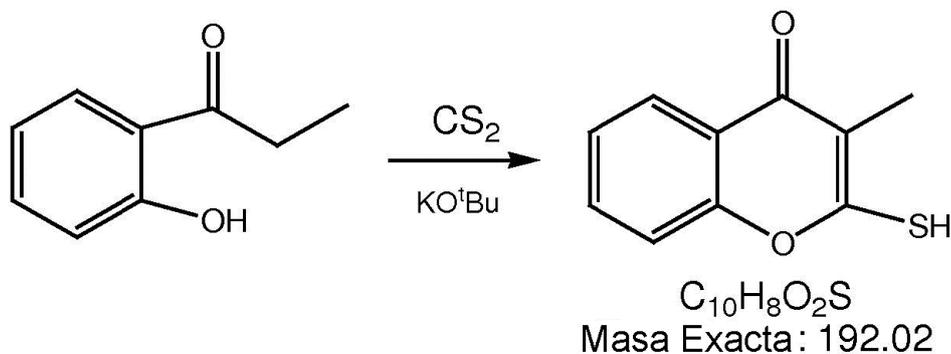
5

1d. 2-tio-3-metil cromen-4-ona

10

15

20



25

30

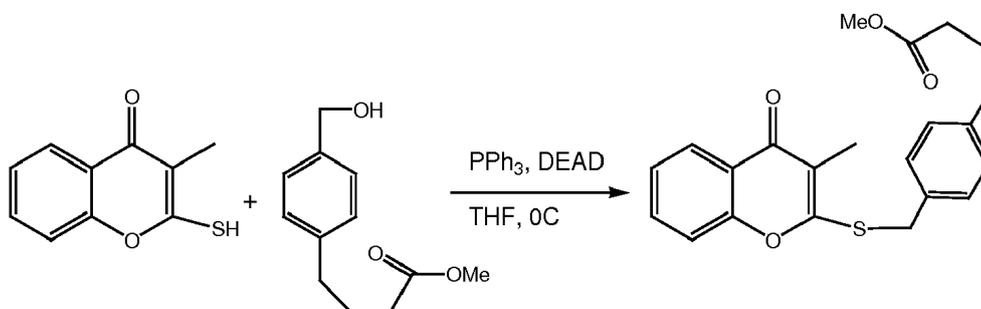
A un matraz de fondo redondo de 250 ml cargado con terc-butóxido de potasio (0,599 mmol) se añade gota a gota una solución de 1-(2-hidroxifenil)-propan-1-ona (30 g, 0,199 mol mmol) y disulfuro de carbono (0,24 mmol) en 75 ml de tolueno con enfriamiento para mantener la temperatura entre 15-22° C. La mezcla de la reacción se agita durante 4 días a temperatura ambiente, después de lo cual se vierte en agua (250 ml). La capa acuosa se separa, se lava con diclorometano y se acidifica con ácido acético hasta que el pH es 5. Esto se agita nuevamente durante 2 horas, después de lo cual se vierte la capa acuosa en un embudo de separación y se extrae con diclorometano (3 x 30 ml). La capa orgánica se lava luego con una solución saturada de bicarbonato de sodio seguido de agua. La capa orgánica se seca luego con salmuera y luego sobre sulfato de sodio y se filtra. El material bruto obtenido después de eliminar el solvente orgánico se purifica mediante cromatografía flash (éter:hexanos) para proporcionar 2-tio-3 metil cromen-4-ona pura.

35

1e. 2-(4-(éster metílico de ácido butírico)fenil metil)tio 3-metil cromen-4-ona

40

45



50

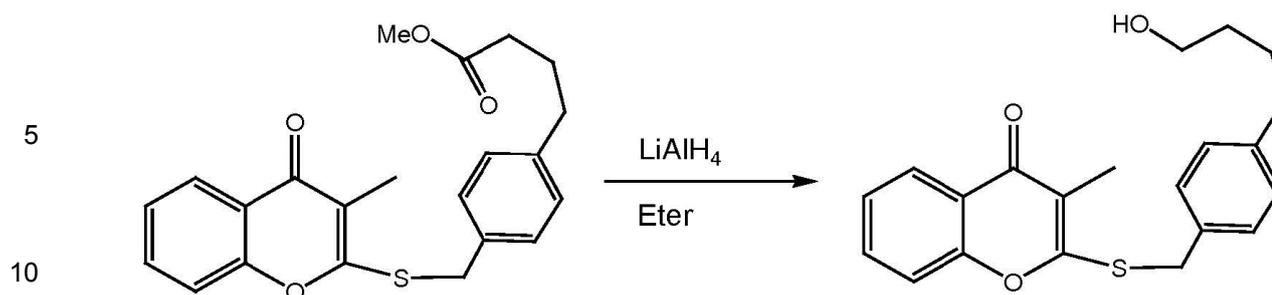
55

Se carga un matraz de fondo redondo de 50 ml con trifetilfosfina (33,6 mmol) y dietilazodicarboxilato (3,6 mmol). Luego se añade THF (30 ml) al matraz y el matraz se enfría a 0° C. La mezcla anterior se agita durante 30 minutos, después de lo cual se añaden 2-tio-3-metil cromen-4-ona (22,4 mmol) y éster metílico de ácido 4-[4-(hidroximetil)-fenil]-butírico (7 g, 33,6 mmol) en un lote. La mezcla de la reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 24 horas. Luego se añade NaHCO₃ al 5% (10 ml) y la mezcla se vierte en un embudo de separación. La capa acuosa se extrae luego con acetato de etilo (2 x 25 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera y luego se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran al vacío. La purificación del residuo por cromatografía flash (acetato de etilo:hexanos) proporciona el producto anterior.

1f. 2-(4-(4-hidroxibutil)fenil metil)tio 3-metil cromen-4-ona

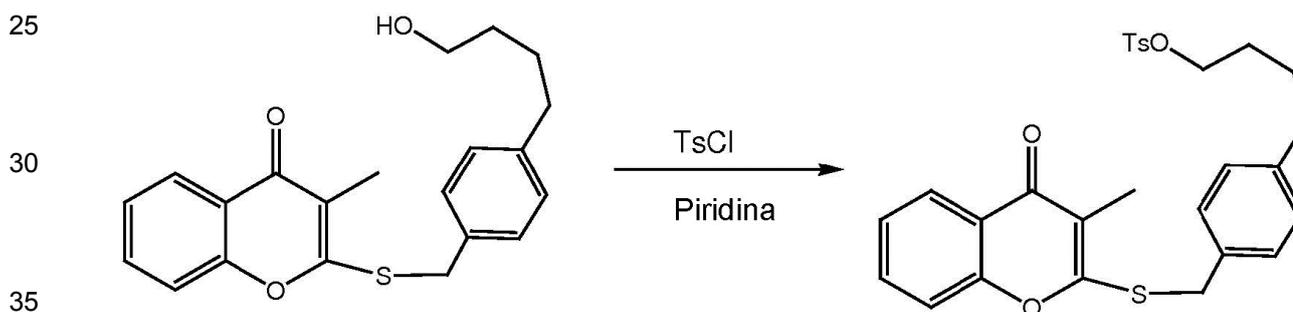
60

65



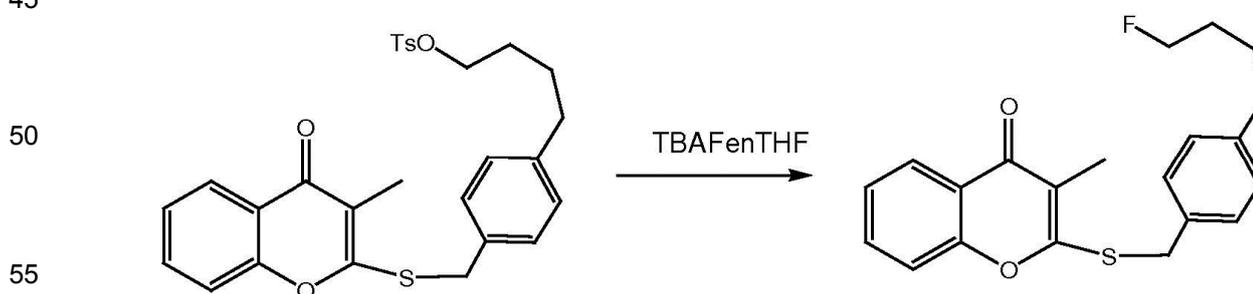
15 Se carga hidruro de litio y aluminio (33,2 mmol) en un matraz de fondo redondo de 50 ml y se le añade éter (25 ml) y el matraz se enfría a 0° C. Se añade lentamente al matraz anterior 2-(4-(metiléster de ácido butírico)fenil metil)tio 3-metil cromen-4-ona (7,5 g, 22,15 mmol) disuelto en éter mediante un embudo de adición igualando la presión. La mezcla de la reacción se agita durante 3 horas, después de lo cual se añade secuencialmente agua (1,25 ml), NaOH al 15% (1,25 ml) y agua (3,7 ml). Esto se deja agitar durante 20 minutos, después de lo cual se filtran los contenidos. El filtrado se lava con agua y salmuera y se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra al vacío para dar un residuo que se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (éter etílico:hexanos) para proporcionar el producto anterior.

20 *1g. 2-(4-(4-tosiloxibutil)fenil metil)tio 3-metil cromen-4-ona*



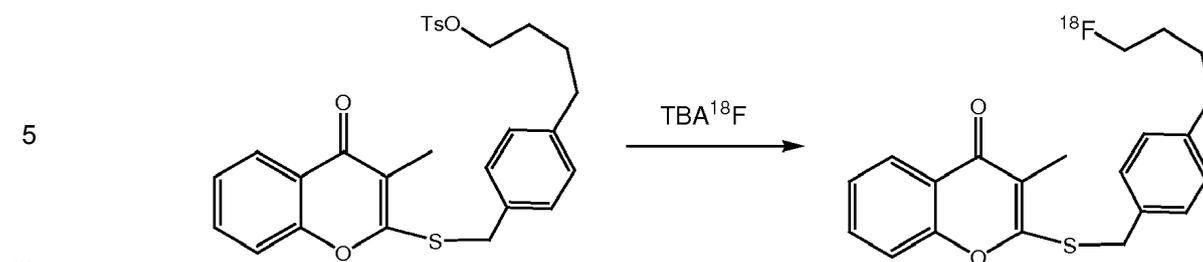
40 Un matraz de fondo redondo de 50 ml se carga con 2-(4-(4-hidroxibutil)fenil metil)tio 3-metil cromen-4-ona (6,0 g, 16,9 mmol) y se le añade piridina (15 ml). Luego se añade cloruro de toluenosulfonilo (25,4 mmol) en un lote y la mezcla se agita durante 8 horas, después de lo cual se le añade agua y acetato de etilo. El contenido se vierte en un embudo de separación y las capas se separan. La capa orgánica se lava con CuSO_4 al 5% (2 x 10 ml) y luego con agua y salmuera. Luego se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra al vacío. El residuo obtenido se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (acetato de etilo: hexanos) para proporcionar el producto.

45 *1h. 2-(4-(4-fluorobutil)fenil metil)tio 3-metil cromen-4-ona*



60 Se disuelve 2-(4-(4-tosiloxibutil)fenil metil)tio 3-metil cromen-4-ona (7,5 g, 14,7 mmol) en THF en un matraz de fondo redondo de 25 ml. Luego se le añade una solución de fluoruro de tetrabutiramonio (14,7 mmol) (1M en THF) y la solución se calienta a reflujo durante 2 horas. Los contenidos se concentran en el evaporador rotatorio y el residuo obtenido se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (acetato de etilo: hexanos).

65 *1i. 2-(4-(4-[18F]-fluorobutil)fenil metil)tio 3-metil cromen-4-ona*

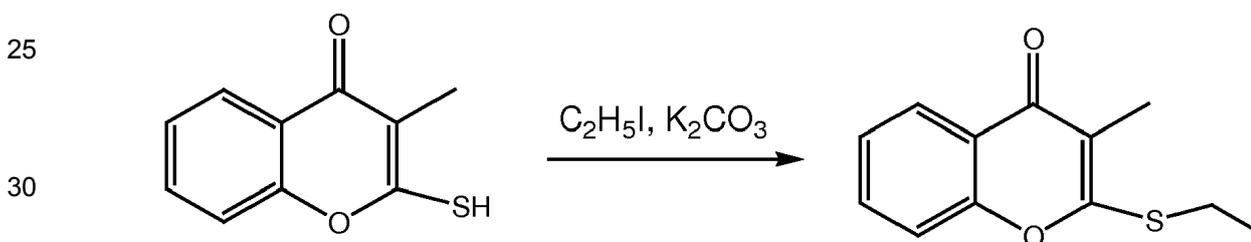


15

Se añade ^{18}F acuoso (16 mCi, 0,1 ml) a un vacutainer que contiene 5 μl de hidróxido de tetrabutilamonio (40% en peso de solución en agua). La mezcla se concentra bajo nitrógeno en un baño de aceite a 100° C y se añaden 250 μl de acetonitrilo y esto también se concentra bajo nitrógeno. El procedimiento se repite dos veces y luego se le añaden 100 μl de acetonitrilo y los contenidos se someten a vacío. Se añade THF antes del punto de sequedad, seguido de 5 mg de 2-(4-(4-tosiloxibutil)fenil metil)tio 3-metil cromen-4-ona. La mezcla se calienta luego en un baño de aceite a 70° C durante 30 minutos. Esto luego se diluye con agua, se aplica a un Sep-Pak C18, se enjuaga con agua y se eluye con acetonitrilo para obtener el compuesto mencionado anteriormente.

20 Ejemplo de referencia 2

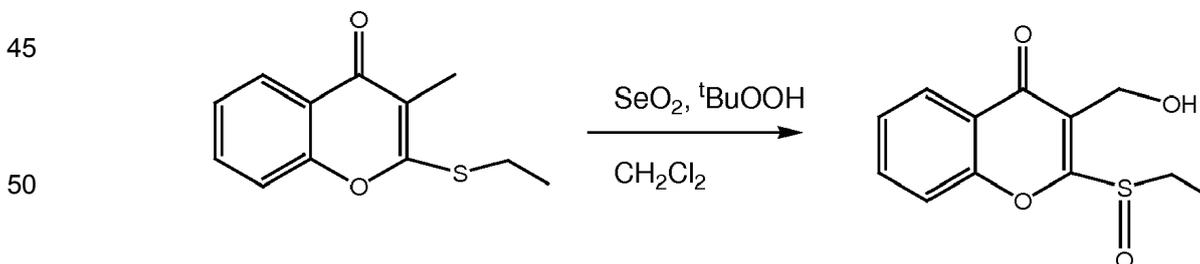
2a. Síntesis de 2-etiltio-3-metilcromen-4-ona



35

A un matraz de fondo redondo que contiene 2-tio-3-metil cromen-4-ona (10 g, 52 mmol) se añade DMF. Luego se añaden al matraz yodoetano (62,4 mmol) y carbonato de potasio (62,4 mmol) y la mezcla de la reacción se agita durante 3 horas. Luego se añade agua a la reacción y se vierte en un embudo de separación. La capa acuosa se extrae luego con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan luego con agua y salmuera y se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El residuo obtenido después de la concentración de la capa orgánica se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (éter etílico: hexanos) para proporcionar el producto deseado.

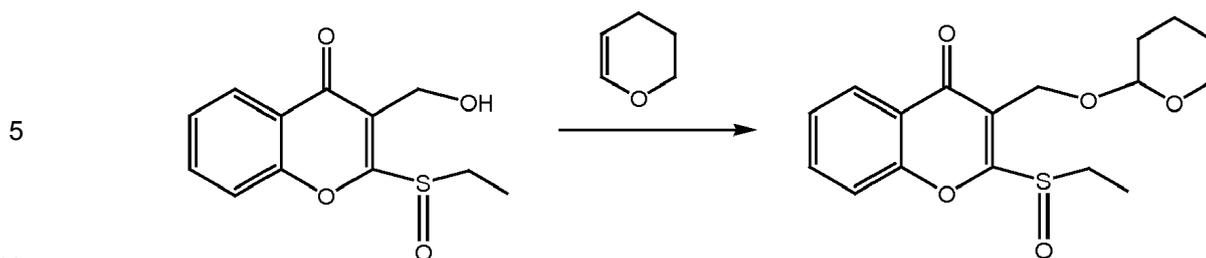
40 2b. 2-etilsulfinil-3-hidroximetil cromen-4-ona



55

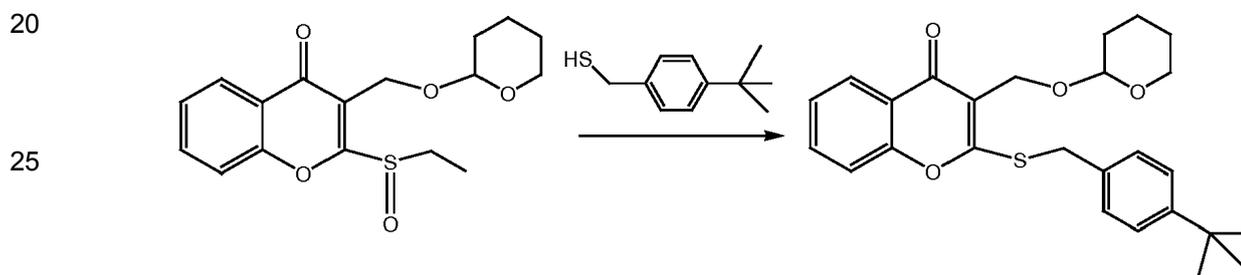
Un matraz de fondo redondo de 50 ml se carga con dióxido de selenio (13,6 mmol) e hidropéroxido de terc-butilo al 90% (54,5 mmol). A esto se añade luego diclorometano (25 ml) y la mezcla se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añade 2-etiltio-3-metil cromen-4-ona (6 g, 27,2 mmol) al matraz y la mezcla de la reacción se agita durante 10 horas. El diclorometano se elimina en el evaporador rotatorio y se añade éter al residuo. La fase orgánica se lava con KOH al 10% y una vez con salmuera. El solvente se elimina nuevamente y se añaden al matraz ácido acético frío y sulfuro de metilo. Los contenidos se agitan durante unas pocas horas, después de lo cual se añade al matraz K_2CO_3 al 20%. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera y se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El residuo obtenido después de la concentración se purifica usando cromatografía flash en gel de sílice (éter etílico: hexanos).

65 2c. 2-etilsulfinil-3-((2-tetrahidropirani)loxi)metil) cromen-4-ona



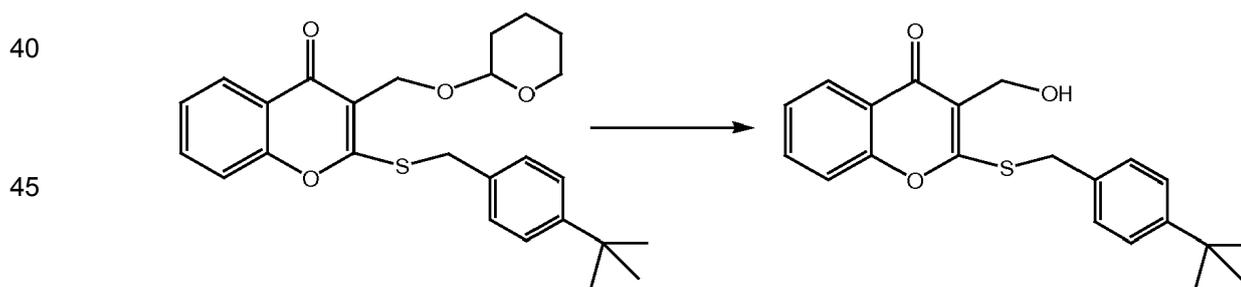
15 A 2-etilsulfenil-3-hidroxi metilcromen-4-ona (5 g, 19,8 mmol) disuelto en diclorometano (20 ml) en un matraz de fondo redondo de 25 ml se añade dihidropirano (29,7 mmol) y ácido toluenosulfónico (0,99 mol). La mezcla de la reacción se agita durante 3 horas, después de lo cual se vierte en un embudo de separación y se añade agua. Luego se añade acetato de etilo y se separan las capas. La capa orgánica se lava con agua (3 x 10) y salmuera y se seca sobre sulfato de sodio y se filtra. El filtrado se concentra al vacío y el residuo obtenido se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (éter etílico: hexanos) para proporcionar el producto anterior.

2d. 2-(4-tercbutilencil)tio-3-((2-tetrahidropiraniloxi) metil) cromen-4-ona



30 En un matraz de fondo redondo de 25 ml se introduce 2-etilsulfenil-3-((2-tetrahidropiraniloxi)metil) cromen-4-ona (5 g, 14,87 mmol). Luego se le añade acetonitrilo seguido de 4-tercbutilencil mercaptano (74,3 mmol). La mezcla de la reacción se agita durante 10 horas a temperatura ambiente, después de lo cual el solvente se elimina al vacío. El residuo bruto obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo: hexanos) para obtener el producto.

2e. 2-(4-terc-butilencil)tio-3-hidroxi metilcromen-4-ona

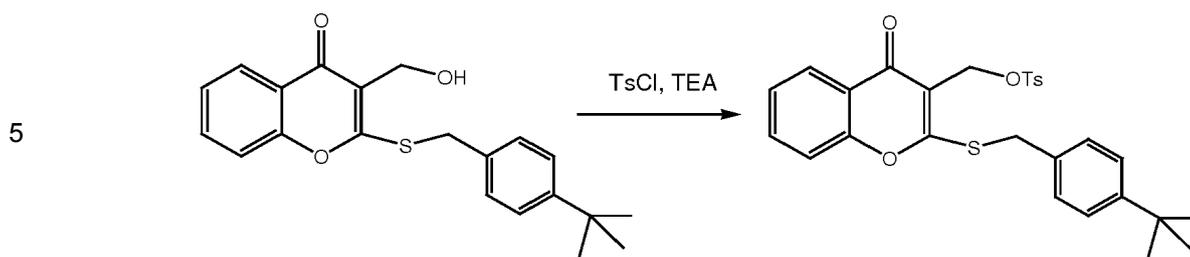


50 Se disuelve 2-(4-tercbutilencil)tio-3-((2-tetrahidropiraniloxi)metil) cromen-4-ona (5,5 g, 12,55 mmol) en tetrahidrofurano en un matraz de fondo redondo de 50 ml. Luego se añaden ácido acético y agua de tal manera que la proporción de THF:ácido acético:agua es 4:2:1 (28 ml). El matraz se calienta a 45° C y la mezcla se agita durante 3 horas. Después de enfriar el matraz, los contenidos se vierten en un embudo de separación y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua y salmuera y se seca sobre sulfato de sodio y se filtra. El filtrado se concentra al vacío y el residuo obtenido se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (acetato de etilo: hexanos) para dar el producto mencionado anteriormente.

2f. 2-(4-terc-butilencil)tio-3-tosiloximetil cromen-4-ona

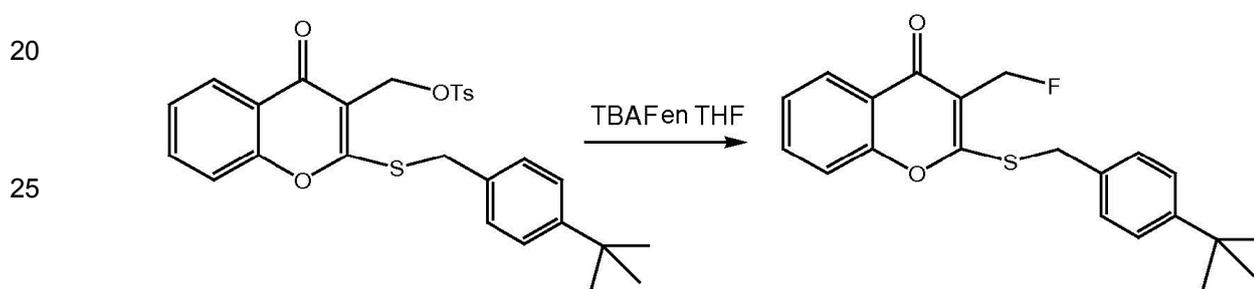
60

65



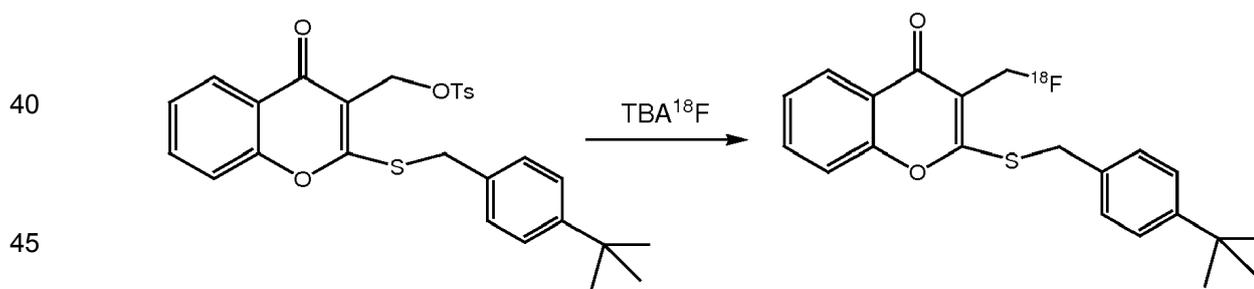
15 En un matraz de fondo redondo de 25 ml se introduce 2-(4-terc-butilbencil)tio-3-hidroxi metil cromen-4-ona (3 g, 8,47 mmol) y se disuelve en diclorometano (10 ml). Luego se le añaden cloruro de toluenosulfonilo (12,7 mmol) y trietilamina (12,7 mmol) y la mezcla de la reacción se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. El solvente se elimina luego al vacío y el residuo obtenido se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (acetato de etilo: hexanos) para obtener el compuesto mencionado anteriormente.

2g. 2-(4-terc-butilbencil)tio-3-fluorometil cromen-4-ona



30 Se introduce 2-(4-terc-butilbencil)tio-3-tosiloximetilcromen-4-ona (3 g, 5,9 mmol) en un matraz de fondo redondo de 15 ml y se le añade solución de fluoruro de tetrabutilamonio (5,9 mmol; 1M en THF). La solución se calienta a reflujo durante 3 horas, después de lo cual se eliminan todos los volátiles y el residuo obtenido se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (acetato de etilo: hexanos).

35 2h. 2-(4-terc-butilbencil)tio-3-[¹⁸F]-fluorometil cromen-4-ona



50 Se añade ¹⁸F acuoso (16 mCi, 0,1 ml) a un vacutainer que contiene 5 µl de hidróxido de tetrabutilamonio (40% en peso de solución en agua). La mezcla se concentra bajo nitrógeno en un baño de aceite a 100° C y se añaden 250µl de acetonitrilo y esto también se concentra bajo nitrógeno. El procedimiento se repite dos veces y luego se le añaden 100 µl de acetonitrilo y los contenidos se someten a vacío. Antes de completar la sequedad, se añade THF, seguido de 5 mg de 2-(4-terc-butilbencil)tio-3-tosiloximetilcromen-4-ona. La mezcla se calienta luego en un baño de aceite a 70° C durante 30 minutos. Luego esto se diluye con agua, se aplica a un Sep-Pak C18, se enjuaga con agua y se eluye con acetonitrilo para obtener el compuesto mencionado anteriormente.

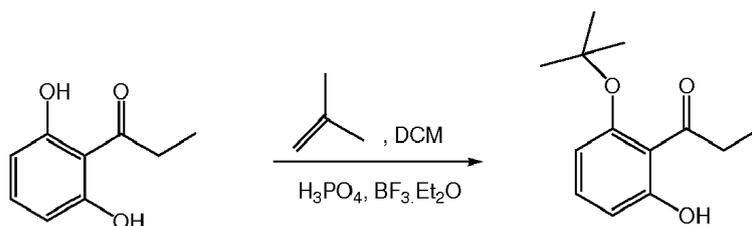
55 Ejemplo de referencia 3

60 3a. 2'-tercbutoxi-6'-hidroxi propiofenona

65

65

5



10

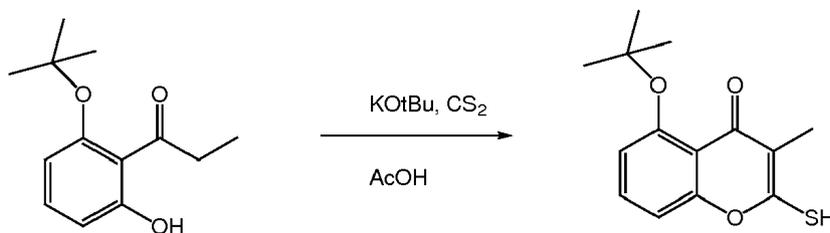
15

A un matraz de fondo redondo de 100 ml se añade 2',6' dihidroxipropiofenona (25 g, 0,15 mol) y luego se le añade diclorometano (50 ml). Esto se enfría luego a $-75^\circ C$ y luego se le añaden 2,6 ml de H_3PO_4 seguido de 6,22 ml de eterato de trifluoruro de boro y luego isobutileno (125 ml). La reacción se agita luego a $-75^\circ C$ durante 1,5 horas y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de la reacción se vierte luego en una solución de hidróxido de amonio 2N (200 ml) y se extrae con diclorometano. La capa orgánica se lava luego con agua y luego con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio y se filtra. El residuo bruto obtenido después de la concentración del filtrado se purifica por cromatografía flash usando gel de sílice (acetato de etilo: hexanos) para proporcionar el producto anterior.

20

3b. 5-tercbutoxi-2-tio-3-metil cromen-4-ona

25



30

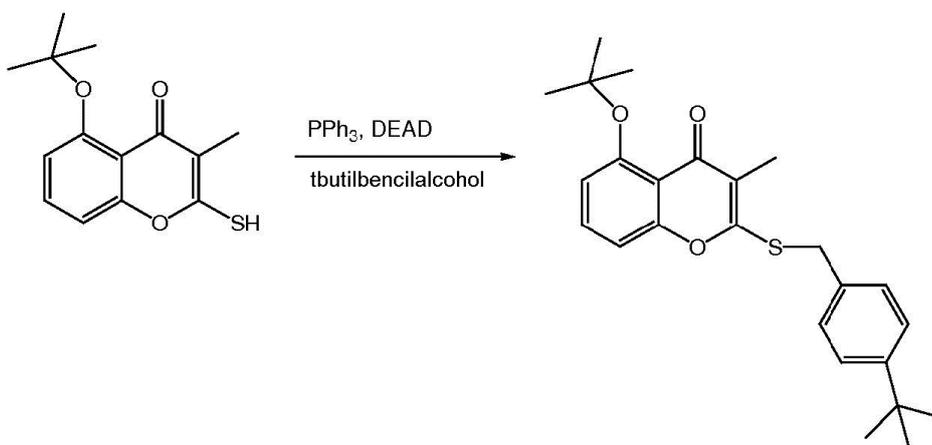
35

A un matraz de fondo redondo de 100 ml cargado con terc-butóxido de potasio (270 mmol) se añade gota a gota una solución de 2'-tercbutoxi-6'-hidroxi propiofenona (20 g, 90 mmol) y disulfuro de carbono (99 mmol) en 50 ml de tolueno con enfriamiento para mantener la temperatura entre $15-22^\circ C$. La mezcla de la reacción se agita durante 4 días a temperatura ambiente, después de lo cual se vierte en agua (250 ml). La capa acuosa se separa, se lava con diclorometano y se acidifica con ácido acético hasta que el pH es 5. Esto se agita de nuevo durante 2 horas, después de lo cual la capa acuosa se vierte en un embudo de separación y se extrae con diclorometano (3 x 40 ml). La capa orgánica se lava luego con una solución saturada de bicarbonato de sodio seguido de agua. La capa orgánica se seca luego con salmuera y luego sobre sulfato de sodio y se filtra. El material bruto obtenido después de concetrar el filtrado se purifica por cromatografía flash para proporcionar 2-tio-3-metil cromen-4-ona pura.

40

3c. 2-(4-tercbutilbencilmercapto)-3-metil-5-tercbutoxi cromen-4-ona

45



50

55

60

Se carga un matraz de fondo redondo de 50 ml con trifetilfosfina (37,8 mmol) y dietilazodicarboxilato (37,8 mmol). Luego se añade THF (20 ml) al matraz y el matraz se enfría a $0^\circ C$. La mezcla anterior se agita durante 30 minutos, después de lo cual se añaden 2-tio-3-metil 5-tercbutoxicromen-4-ona (10 g, 37,8 mmol) y alcohol 4-tercbutilbencilico (38 mmol) en un lote. La mezcla de la reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 24 horas. Luego se añade $NaHCO_3$ al 5% y la mezcla se vierte en un embudo de separación. La capa acuosa se extrae luego con acetato de etilo (2 x 25 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera y

65

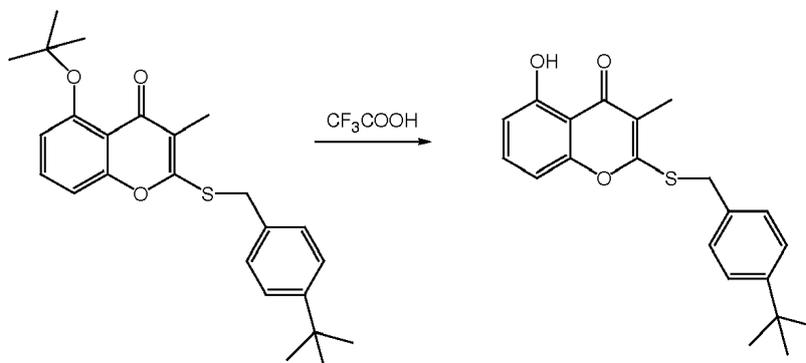
luego se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran al vacío. La purificación del residuo por cromatografía flash proporciona el producto anterior.

3d. 2-(4-tercbutilbencilmercapto)-3-metil-5-hidroxi cromen-4-ona

5

10

15



20

Se carga un matraz de fondo redondo de 50 ml con 2-(4-tercbutilbencilmercapto)-3-metil-5-tercbutoxi cromen-4-ona (10 g, 24,3 mmol). A esto se le añade luego ácido trifluoroacético anhidro (15 ml) y la mezcla de la reacción se agita durante 8 horas a 0° C. Luego se añade diclorometano al matraz y la mezcla se vierte en un embudo de separación. Luego se lava con agua y luego con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio y se filtra. El filtrado se concentra luego al vacío y el residuo obtenido se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (acetato de etilo: hexanos) para obtener el producto deseado.

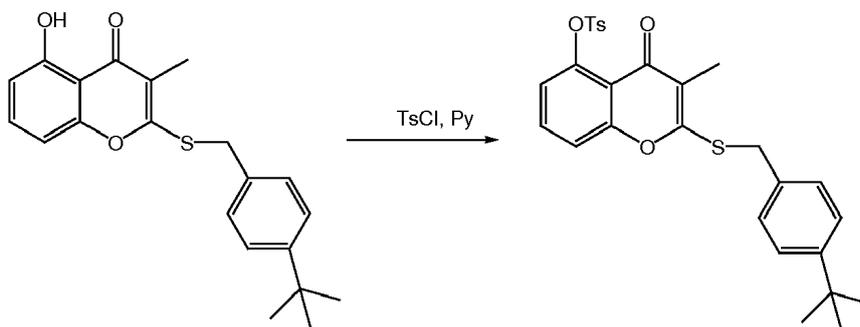
25

3e. 2-(4-tercbutilbencilmercapto)-3-metil-5-tosiloxi cromen-4-ona

30

35

40



45

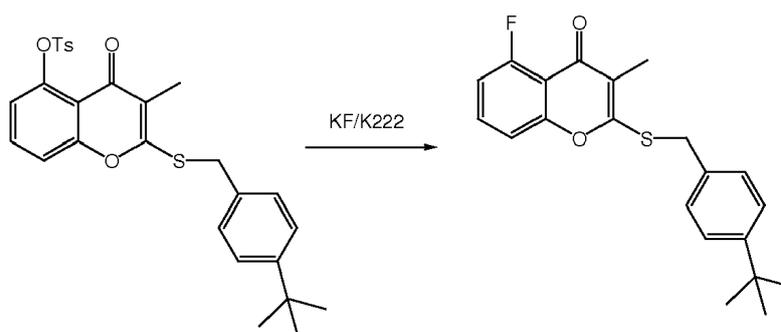
Se disuelve 2-(4-terc-butilbencilmercapto)-3-metil-5-hidroxi cromen-4-ona (5 g, 14,1 mmol) en piridina en un matraz de fondo redondo de 25 ml y se le añade cloruro de p-toluenosulfonilo (15 mmol) lo. La mezcla de la reacción se agita durante 8 horas. Luego se añade agua al matraz y el contenido se vierte en un embudo de separación. Se añade acetato de etilo y se separan las capas. La capa orgánica se lava con agua y salmuera y se seca sobre sulfato de sodio y se filtra. El filtrado se concentra al vacío y el residuo obtenido se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (hexanos: acetato de etilo) para proporcionar el producto anterior.

50

3f. 2-(4-tercbutilbencilmercapto)-3-metil-5-fluoro cromen-4-ona

55

60

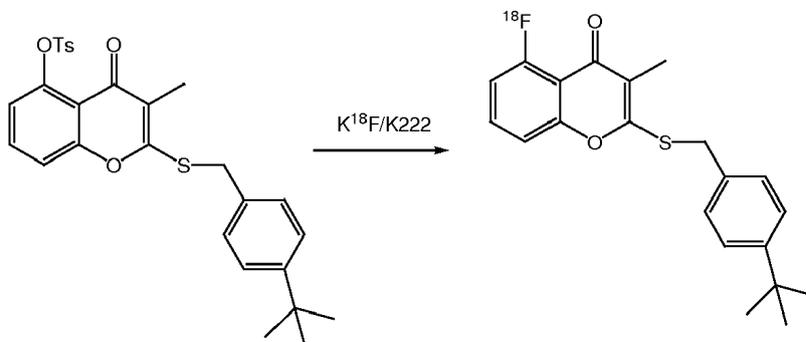


65

Se disuelve 2-(4-tercbutilbencilmercapto)-3-metil-5-tosiloxi cromen-4-ona (200 mg, 0,39 mmol) en THF en

un matraz de fondo redondo de 15 ml y se le añade fluoruro de potasio (0,39 mmol) y Kryptofix (0,39 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 3 horas, después de lo cual se enfría a temperatura ambiente. Luego se concentra la mezcla de la reacción y el residuo bruto obtenido se purifica por cromatografía flash en gel de sílice para obtener el producto anterior.

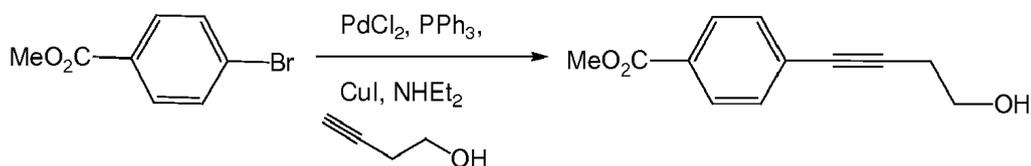
3g. 2-(4-tercbutilbencilmercapto)-3-metil-5-[¹⁸F]-uoro cromen-4-ona



A un vial de reacción de 5 ml que contiene 100 mCi de ¹⁸F en 300 mg de agua ¹⁸O se añade una solución de 1 ml que consiste de 10 mg de Kryptofix, 1 mg de carbonato de potasio, 0,005 ml de agua y 0,95 ml de acetonitrilo. El vial se calienta para eliminar todos los solventes y se añade al vial acetonitrilo seco (1 ml). Esto también se elimina por evaporación. Luego se le añade 2-(4-tercbutilbencilmercapto)-3-metil-5-tosiloxi cromen-4-ona (5 mg) en acetonitrilo. El vial se sella y se calienta durante 30 minutos a 100° C. La mezcla se diluye con diclorometano y se pasa a través de un Sep-Pak y se eluye con tetrahidrofurano. El solvente se evapora para obtener el compuesto deseado.

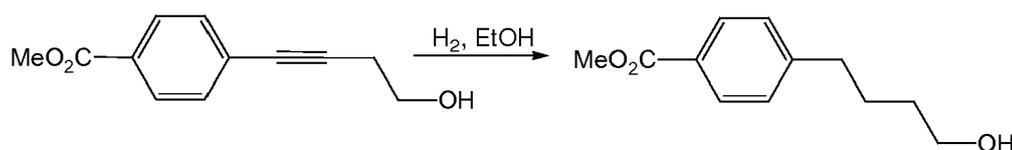
Ejemplo 4

Ejemplo 4a: Síntesis de éster metílico de ácido 4-(4-hidroxi-but-1-inil)-benzoico:



A una solución en agitación de 4-bromobenzoato de metilo (13,4 g, 0,62 mmol) en dietilamina (200 ml) se añadió cloruro de paladio (0,55 g, 3,06 mmol) y trifetilfosfina (0,16 g, 0,62 mmol). La solución se desgasificó y se añadieron yoduro de cobre (0,12 g, 0,62 mmol) y 3-butin-1-ol (4,34 g, 62 mmol). La mezcla de la reacción continuó agitándose a temperatura ambiente durante la noche. Durante los siguientes dos días, se añadieron 0,5% en moles adicionales de cloruro de paladio, 1,0% en moles de trifetilfosfina y 12% en moles de 3-butin-1-ol. Una vez que la reacción se hubo completado de acuerdo con LCMS, la mezcla de la reacción se concentró y el material bruto se recogió en una lechada de gel de sílice y acetato de etilo. El solvente orgánico se eliminó y el gel de sílice seco restante se envasó en un embudo sinterizado. Lavados extensos con una mezcla de hexano: acetato de etilo (1:4) seguido de lavados con acetato de etilo (100%) proporcionaron el éster metílico de ácido 4-(4-hidroxi-but-1-inil)-benzoico deseado (11,9 g, 0,58 mmol) como el producto deseado (94% de rendimiento). ¹H (CDCl₃, 600 MHz): δ 7.95 (2H, d, J=8.4Hz), 7.45 (2H, d, J=8.4 Hz), 3.9 (s, 3H), 3.83 (2H, t, J=6.6Hz), 2.71 (2H, t, J=6.0 Hz).

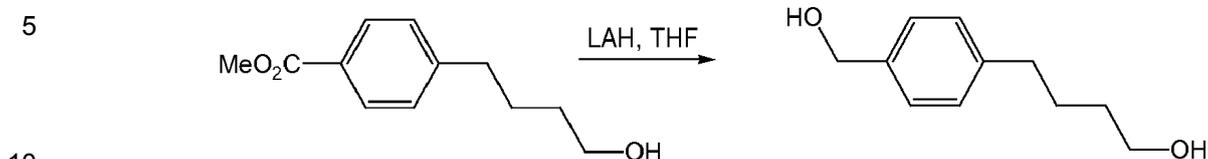
Ejemplo 4b: Síntesis de éster metílico de ácido 4-(4-hidroxi-butil)-benzoico:



A una solución en agitación de éster metílico de ácido 4-(4-hidroxi-but-1-inil)-benzoico (6,29 g, 0,031 mol) en etanol (60 ml) se le añadió paladio sobre carbono (5 g, 10% sobre carbono) y la mezcla de la reacción se hidrogenó a 50 psi. Después de 20 horas, la mezcla de la reacción se filtró para eliminar el catalizador y el filtrado se concentró para proporcionar éster metílico de ácido 4-(4-hidroxi-butil)-benzoico (5,67 g, 0,027 mol) como el producto deseado (rendimiento del 89%). ¹H (CDCl₃, 600 MHz): δ 7.94 (2H, d, J=8.4Hz), 7.24 (2H, d, J=8.4 Hz), 3.89 (s, 3H),

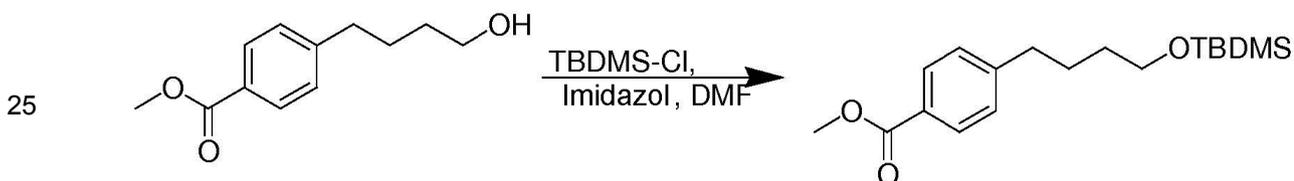
3.65 (2H, t, J=6.6Hz), 2.65 (2H, t, J=7.8 Hz), 1.71 (2H, m), 1.58 (2H, m).

Ejemplo 4c: Síntesis de 4-(4-hidroximetil-fenil)-butan-1-ol:



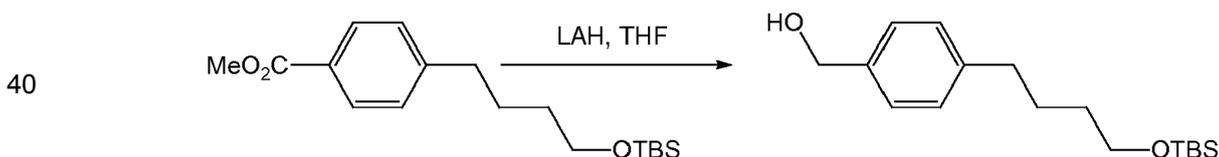
15 A una solución en agitación de éster metílico de ácido 4-(4-hidroxi-butil)-benzoico (2,24 g, 0,01 mol) en THF (100 ml) se añadió gota a gota una solución de hidruro de litio y aluminio (8,0 ml, 1M en THF). Después de completar la adición, la mezcla de la reacción continuó agitándose a temperatura ambiente. Después de 6 horas, la mezcla de la reacción se neutralizó con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Todas las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar 4-(4-hidroximetil-fenil)-butan-1-ol como un aceite amarillo (1,90 g, 0,01 mol, 98% de rendimiento). ^1H (CDCl_3 , 600 MHz): δ 7.29 (2H, d, J=8.1Hz), 7.16 (2H, d, J=8.1 Hz), 4.60 (2H, s), 3.60 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.62 (2H, t, J=7.5 Hz), 1.67 (2H, m), 1.56 (2H, m); ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz): δ 141.7, 138.5, 128.5, 127.0, 65.0, 62.5, 35.2, 32.1, 27.5.

20 *Ejemplo 4d: Síntesis de éster metílico de ácido 4-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-butil]-benzoico:*



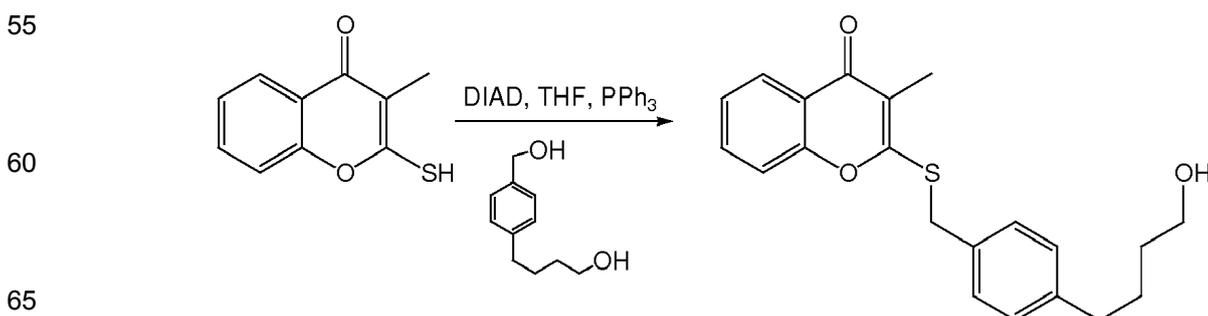
35 A una solución de éster metílico de ácido 4-(4-hidroxi-butil)-benzoico (300 mg, 1,44 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió imidazol (147 mg, 2,16 mmol) seguido de TBDMS-Cl (324 mg, 2,16 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, monitorizando por TLC(3:1 hexano: acetato de etilo). Después del consumo del material de partida, la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (3x) y bicarbonato de sodio saturado (1x). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener un aceite amarillo (360 mg, 77% de rendimiento). Este aceite bruto se llevó al paso siguiente sin purificación adicional.

Ejemplo 4d: Síntesis de {4-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-butil]-fenil}-metanol:



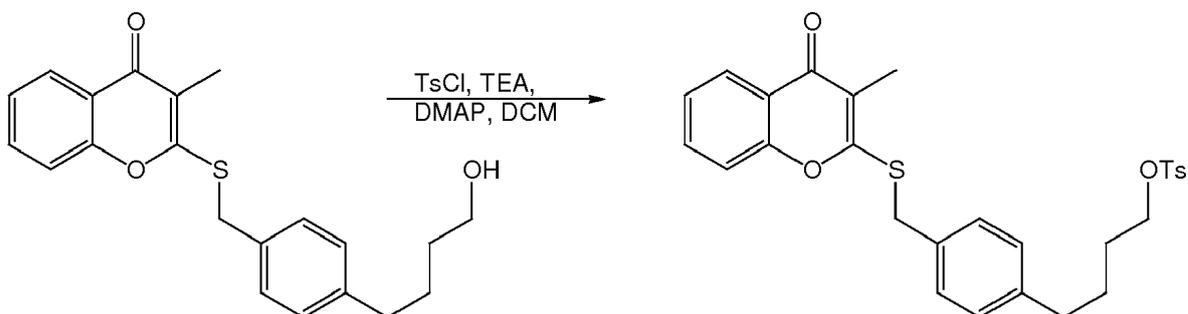
50 A una solución enfriada en agitación (0°C) de éster metílico de ácido 4-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-butil]-benzoico (0,80 g, 2,48 mol) en THF (5,5 ml) se añadió gota a gota un solución de hidruro de litio y aluminio (4,96 ml, 1M en THF). Después de completar la adición, la mezcla de la reacción continuó agitándose a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla de la reacción se neutralizó con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Todas las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para producir un aceite amarillo. El material bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice (1:2 acetato de etilo: hexanos) para proporcionar {4-[4-(terc-butildimetil-silanilo)-butil]-fenil}-metanol (0,65 g, 2,21 mol, 89% rendimiento).

Ejemplo 4e: Síntesis de 2-[4-(4-hidroxi-butil)-bencilsulfanil]-3-metil-cromen-4-ona:



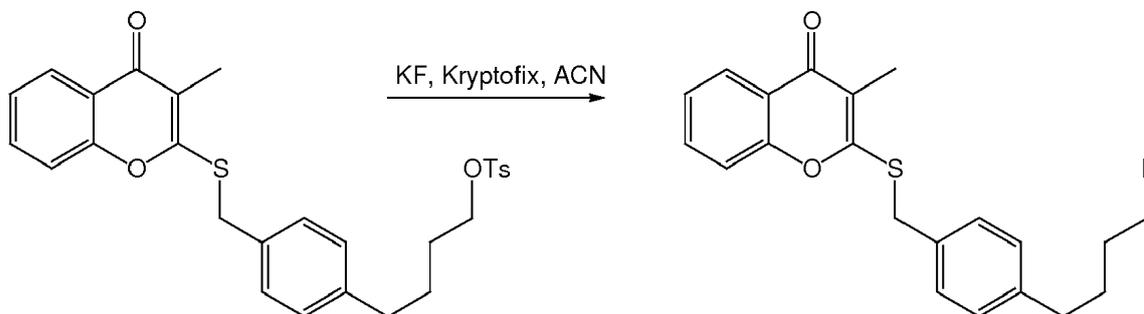
A una solución de 2-mercapto-cromen-4-ona (1,52 g, 7,90 mmol) y 4-(4-hidroximetil-fenil)-butan-1-ol (1,90 g, 9,90 mmol) disuelta en THF anhidro (80 ml) se le añadió PPh₃ sólido (3,11 g, 11,90 mmol) y DIAD (2,30 ml, 11,90 mmol). Después de completar la adición, la mezcla de la reacción continuó agitándose a temperatura ambiente. Después de 20 horas, la mezcla de la reacción se diluyó con agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3x). Todas las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para producir un aceite. El material bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice (1:1 pentano: acetato de etilo) para producir 2-[4-(4-hidroxi-butil)-bencilsulfanil]-3-metil-cromen-4-ona (1,29 g, 3,64 mmol) con rendimiento moderado (46%). ¹H (CDCl₃, 600 MHz): δ 8.18 (1H, dd, J=7.9,1.3 Hz), 7.60 (1H, ddd, J=8.6, 7.2, 1.7 Hz), 7.31 (2H, t, J=8.5 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.1Hz), 7.12 (2H, d, J=8.1 Hz), 4.36 (2H, s), 3.62 (2H, m), 2.61 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.00 (3H, s), 1.67 (2H, m), 1.56 (2H, m); ¹³C (CDCl₃, 150 MHz): δ 174.9, 161.3, 156.0, 141.5, 133.2, 132.3, 128.3, 128.2, 125.7, 124.5, 122.2, 117.2, 116.3, 62.3, 34.7, 31.8, 29.2, 26.9, 10.1.; HRMS calculado para C₂₁H₂₂O₃S 355.1363.; encontrado 355.1364

Ejemplo 4f: Síntesis de éster de 4-[4-(3-metil-4-oxo-4H-cromen-2-ilsulfanilmetil)-fenil]-butil de ácido tolueno-4-sulfónico:



A una solución 2-[4-(4-hidroxi-butil)-bencilsulfanil]-3-metil-cromen-4-ona (300 mg, 0,85 mmol) disuelta en diclorometano anhidro (8,0 ml) se le añadió TsCl (194 mg, 1,01 mmol), DMAP (124 mg, 1,01 mmol) y TEA (0,213 ml, 1,52 mmol). La mezcla de la reacción continuó agitándose a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la mezcla de la reacción se diluyó con agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3x). Todas las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para producir un aceite. El material bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice (1:1 pentano: acetato de etilo) para producir éster de 4-[4-(3-metil-4-oxo-4H-cromen-2-ilsulfanilmetil)-fenil]-butil de ácido tolueno-4-sulfónico (280 mg, 0,55 mmol) con rendimiento moderado (65%). ¹H (CDCl₃, 600 MHz): δ 8.18 (1H, dd, J=7.9,1.3 Hz), 7.77 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.62 (1H, m), 7.39 (2H, t, J=8.0 Hz), 7.33 (2H, d, J= 8.0 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.0Hz), 7.07 (2H, d, J=8.0 Hz), 4.37 (2H, s), 4.02 (2H, t, J=5.8 Hz), 2.55 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.05 (3H, s), 1.65 (4H, m); ¹³C (CDCl₃, 150 MHz): δ 175.5, 162.2, 156.7, 144.9, 141.5, 134.1, 133.4, 133.0, 130.0, 129.1, 129.0, 128.1, 126.5 125.3, 122.9, 117.5, 117.0, 70.5, 35.3, 34.9, 28.6, 27.2, 21.8, 10.8.; HRMS calculado para C₂₈H₂₈O₅S₂ 509.1450.; encontrado 509.1441

Ejemplo 4g: Síntesis de 2-[4-(4-fluoro-butil)-bencilsulfanil]-3-metil-cromen-4-ona



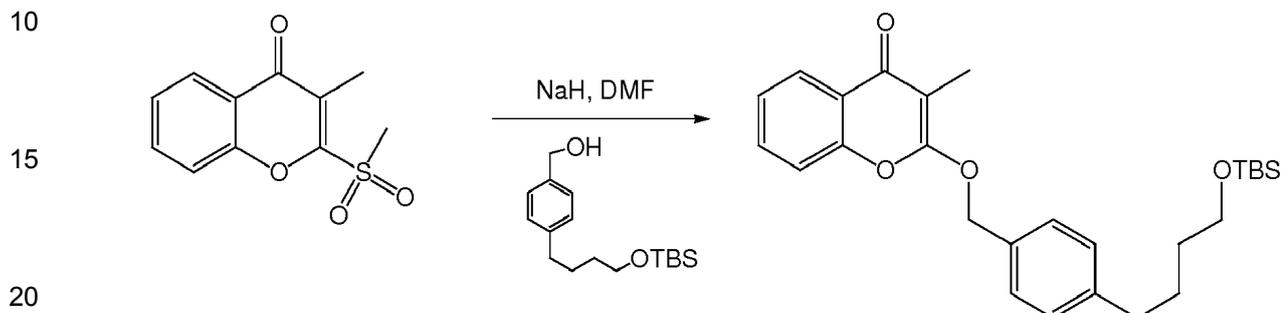
A una solución de éster de 4-[4-(3-metil-4-oxo-4H-cromen-2-ilsulfanilmetil)-fenil]-butil de ácido tolueno-4-sulfónico (10 mg, 0,020 mmol) en acetontirilo anhidro (0,2 ml) se añadió KF (2,28 mg, 0,04 mmol) y Kryptofix (14,8 mg, 0,04 mmol). Después de completar la adición, la mezcla de la reacción se calentó a 90° C. Después de 25 minutos, la mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3x). Todas las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para producir un aceite. El material bruto se purificó usando cromatografía de fase inversa (Luna, 10u, C18, 250x21,2mm 10 micro, 20% de agua en acetonitrilo al 90% en agua con TFA al 0,1% como modificador en ambas fases móviles) para producir 2-[4-(4-fluoro-butil)-bencilsulfanil]-3-metil-cromen-4-ona (3,3 mg, 0,01 mmol) con

rendimiento moderado (46%). ^{19}F (CDCl_3 , 564 MHz): δ -218.67(1F, m). ^1H (CDCl_3 , 600 MHz): δ 8.18 (1H, dd, $J=7.8, 1.8$ Hz), 7.60 (1H, m), 7.36 (2H, m), 7.31 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.13 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 4.47 (1H, m), 4.39 (1H, m), 4.36 (2H, s), 2.63 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.03 (3H, s), 1.69 (4H, m); ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz): δ 175.3, 162.0, 156.5, 141.7, 133.8, 132.7, 128.8, 126.2, 125.2, 122.6, 117.3, 116.8, 84.4 (83.3), 35.1, 35.0, 29.9 (29.8), 26.9, 10.5

5

Ejemplo 5

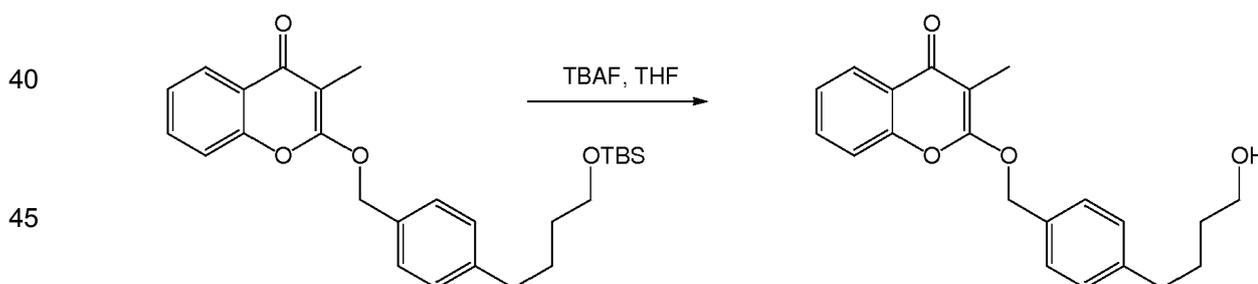
Síntesis de 2-[4-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)butil]-fenil]oxi-3-metil-cromen-4-ona:



25 Se colocó NaH sólido (37 mg, 1,5 mmol) en un matraz de reacción y se enfrió a 0° C en un baño de hielo. Se añadió una solución de 4-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)butil]-fenil]-metanol (377 mg, 1,28 mmol) en DMF seco (23 ml) al matraz de reacción gota a gota mientras se agitaba. Una vez completada la adición, la mezcla de la reacción continuó agitándose a 0° C durante una hora adicional. Se añadió gota a gota a la mezcla de la reacción en agitación una solución de 2-metanosulfonilo-3-metil-cromen-4-ona (0,92 g, 3,84 mmol) disuelta en DMF seco (20 ml). Después de que se hubo completado la adición, la mezcla de la reacción continuó agitándose a temperatura ambiente. Una vez que la reacción se hubo completado como se juzgó por TLC, la mezcla de la reacción se enfrió a 0° C y se neutralizó con agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3x). Todas las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para producir un aceite. El material bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice (1:1 hexanos: acetato de etilo) para producir 2-[4-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)butil]-fenil]oxi-3-metil-cromen-4-ona (258 mg, 0,73 mg, 49%). HRMS calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Si}$: 453.2455, encontrado 453.2457.

35

Ejemplo 5b: Síntesis de 2-[4-(4-hidroxi-butil)-benciloxi]-3-metil-cromen-4-ona:



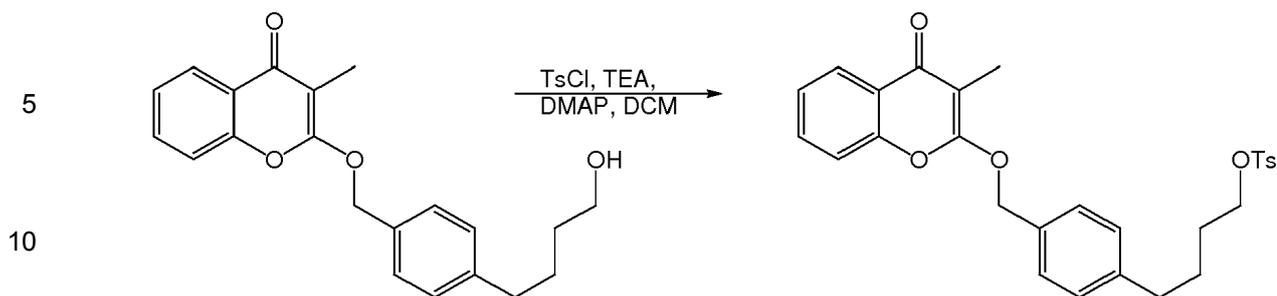
50 A una solución de 2-[4-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)butil]-fenil]oxi-3-metil-cromen-4-ona (258 mg, 0,57 mmol) disuelta en THF anhidro (5 ml) se añadió una solución de TBAF (solución 1,0 M en THF, 1,15 ml, 1,15 mmol) gota a gota. Después de que se hubo completado la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se neutralizó con agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3x). Todas las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para producir un aceite. El material bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice (1:2 hexanos: acetato de etilo) para producir 2-[4-(4-hidroxi-butil)-benciloxi]-3-metil-cromen-4-ona (101 mg, 0,30 mmol) con rendimiento moderado (52%). HRMS calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_4$ 339.1590., encontrado 339.1591.

55

Ejemplo 5c: Síntesis de éster de 4-[4-(3-metil-4-oxo-4H-cromen-2-ilo)metil]-fenil]-butil de ácido tolueno-4-sulfónico:

60

65

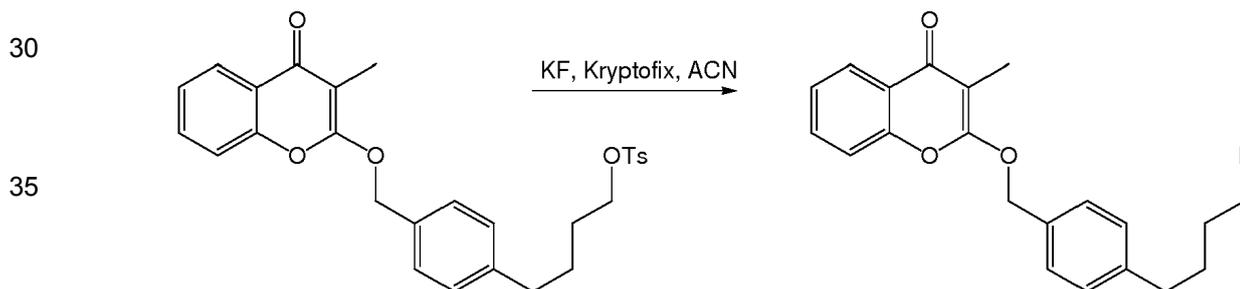


15 A una solución 2-[4-(4-hidroxi-butil)-benciloxi]-3-metil-cromen-4-ona (101 mg, 0,30 mmol) disuelta en diclorometano anhidro (3,0 ml) se le añadió TsCl (68 mg, 0,36 mmol), DMAP (55 mg, 0,45 mmol) y TEA (0,050 ml, 0,36 mmol). La mezcla de la reacción se continuó agitando a temperatura ambiente. Después de 20 h, la mezcla de la reacción se diluyó con agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3x). Todas las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para producir un aceite. El material bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice (4:1 pentano: acetato de etilo) para producir éster de 4-[4-(3-metil-4-oxo-4H-cromen-2-iloximetil)-fenil]-butil de ácido tolueno-4-sulfónico (75,2 mg, 0,15 mmol) con rendimiento moderado (51%). ¹H (CDCl₃, 600 MHz): δ 8.21 (1H, dd, J=8.2, 1.5 Hz), 7.77 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.60 (1H, m), 7.33 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.36 (2H, d, J= 8.0 Hz), 7.39 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.33 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.99 (2H, d, J=7.9 Hz), 5.43 (2H, s), 4.04 (2H, t, J=5.9 Hz), 2.59 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.44 (3H, s), 1.99 (3H, s), 1.68 (4H, m); ¹³C (CDCl₃, 150 MHz): δ 178.2, 161.8, 152.2, 144.2, 141.9, 132.7, 132.2, 131.9, 129.3, 128.3, 127.7, 127.4, 125.6, 127.7, 122.1, 116.1, 70.1, 69.8, 34.3, 27.9, 26.5, 21.1, 6.7. HRMS calculado para C₂₈H₂₈O₆S: 545.1498, encontrado. 515.1493.

20

25

Ejemplo 5d: Síntesis de 2-[4-(4-fluoro-butil)-benciloxi]-3-metil-cromen-4-ona:

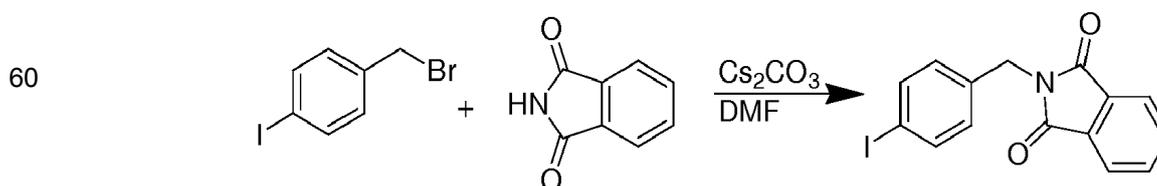


45 A una solución de éster de 4-[4-(3-metil-4-oxo-4H-cromen-2-iloximetil)-fenil]-butil de ácido tolueno-4-sulfónico (20 mg, 0,04 mmol) en acetonitrilo anhidro (0,5 ml) se añadió KF (4,72 mg, 0,08 mmol) y Kryptofix (30,6 mg, 0,08 mmol). Después de completar la adición, la mezcla de la reacción se calentó a 90° C. Después de 15 minutos, la mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3x). Todas las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para producir un aceite. El material bruto se purificó usando cromatografía de fase inversa (Luna, 10u, C18, 250x21,2mm 10 micro, 30% de agua en 90% de acetonitrilo en agua con 0,1% de TFA como modificador en ambas fases móviles) para producir 2-[4-(4-fluoro-butil)-benciloxi]-3-metil-cromen-4-ona (6,8 mg, 0,02 mmol) con bajo rendimiento (13,6%). ¹⁹F (CDCl₃, 564 MHz): δ -218.72 (1F, m). HRMS calculado para C₂₁H₂₁FO₃: 341.1547, encontrado 341.1547. ¹H (CDCl₃, 600 MHz): δ 8.21 (1H, dd, J=8.3, 1.6 Hz), 7.60 (1H, m), 7.39 (2H, m), 7.22 (2H, d, J= 8.0 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.0 Hz), 5.44 (2H, s), 4.50 (1H, m), 4.41 (1H, m), 2.68 (2H, t, J=7.1 Hz), 1.99 (3H, s), 1.75 (4H, m).

50

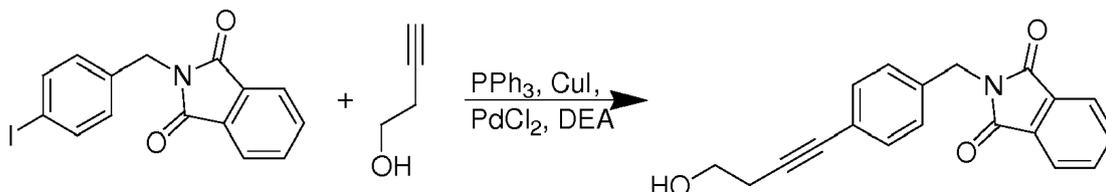
Ejemplo 6

Ejemplo 6a: Síntesis de 2-(4 yodo-bencil)-isoindol-1,3-diona:



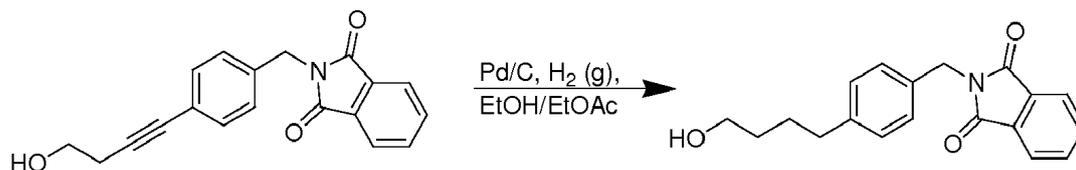
A una solución de bromuro de 4-yodo-bencilo (9,04 g, 30,4 mmol) en DMF (316 ml) se le añadió ftalimida (4,47 g, 30,4 mmol) y carbonato de cesio (14,86 g, 45,6 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno. Al día siguiente, la mezcla de la reacción se neutralizó con agua. El producto precipitó de la mezcla de la reacción neutralizada y se filtró, se lavó con agua y se recogió como un sólido blanco (9,5 g, 86% de rendimiento). $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 7.84 (m, 2H), 7.71 (m, 2H), 7.63 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.17 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 4.77 (s, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 168.1, 138.0, 136.2, 134.3, 132.2, 130.8, 123.6, 93.7, 41.3.

Ejemplo 6b: Síntesis de 2-[4-(4-hidroxi-but-1-ynil)-bencil]-isoindol-1,3-diona:



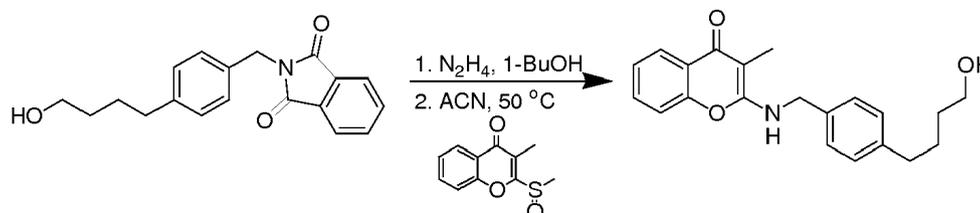
A una lechada de 2-(4-yodo-bencil)-isoindol-1,3-diona (2,0 g, 5,51 mmol), trifetilfosfina (14,4 mg, 0,055 mmol) y cloruro de paladio (5 mg, 0,028 mmol) en DEA (20 ml) se añadió DMF (4 ml) y yoduro de cobre (11 mg, 0,055 mmol) seguido de 3-butin-1-ol (417 μl , 5,51 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno. Al día siguiente, la mezcla de la reacción se concentró y se purificó por cromatografía flash en columna (2:1 hexano: acetato de etilo) para producir el producto como un sólido amarillo (0,76 g, 45% de rendimiento). $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 7.86 (m, 2H), 7.76 (m, 2H), 7.36 (s, 4H), 4.83 (s, 2H), 3.80 (q, 2H, $J = 6.3$ Hz), 2.68 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 1.80 (t, 1H, $J = 6.4$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 167.5, 135.5, 133.6, 131.5, 131.4, 128.0, 122.9, 122.5, 86.3, 81.5, 60.6, 40.8, 23.3.

Ejemplo 6c: Síntesis de 2-[4-(4-hidroxi-butil)-bencil]-isoindol-1,3-diona:



A una solución de 2-[4-(4-hidroxi-but-1-ynil)-bencil]-isoindol-1,3-diona (2,0 g, 6,55 mmol) en etanol/acetato de etilo (3:1, 163 ml) se añadió paladio sobre carbono (10% en peso, 1,04 g). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo 50 psi de hidrógeno. La reacción se monitorizó mediante $^1\text{H NMR}$ para ver la conversión en producto. Una vez completada, la mezcla de la reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®), se lavó con acetato de etilo y se concentró para obtener el producto como un aceite amarillo (1,88 g, rendimiento del 93%). $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 7.81 (2H, m), 7.67 (m, 2H), 7.33 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.10 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 4.79 (s, 2H), 3.69 (q, 3H, $J = 7.0$ Hz), 3.60 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz), 2.58 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 1.64 (m, 2H), 1.55 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): 168.3, 142.2, 134.1, 134.0, 132.3, 128.8, 128.8, 123.5, 62.9, 41.5, 35.4, 32.4, 27.6.

Ejemplo 6d: Síntesis de 2-[4-(4-hidroxi-butil)-bencilamino]-3-metil-cromen-4-ona:



Una solución de 2-[4-(4-hidroxi-butil)-bencil]-isoindol-1,3-diona (964 mg, 3,12 mmol) e hidrazina (215 μl , 6,86 mmol) en n-butanol (59 ml) se colocó a reflujo durante 1 h. Se formó un precipitado tras enfriarse a temperatura ambiente, que se filtró y se lavó con n-butanol. El filtrado se concentró luego para obtener el producto como un sólido amarillo, que se usó en el paso siguiente sin ninguna purificación adicional. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.22 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz), 7.11 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz), 3.69 (s, 2H), 3.39 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 2.54 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 1.56 (m, 2H), 1.41 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): 168.3, 142.2, 134.1, 134.0, 132.3, 128.8, 128.8, 123.5, 62.9, 41.5, 35.4, 32.4, 27.6.

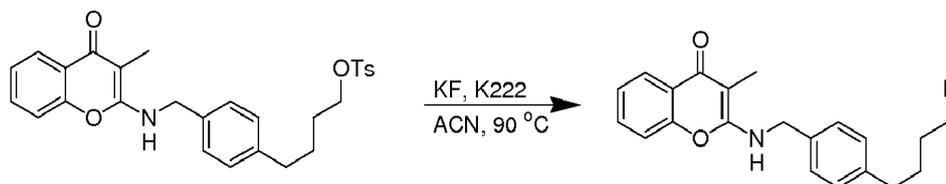
A una solución de 2-metanosulfinil-3-metil-cromen-4-ona (0,35 g, 1,78 mmol) en acetonitrilo (37 ml), se añadieron 4-(4-aminometil-fenil)-butan-1-ol (0,47 g, 2,13 mmol) y DMF (18 ml). La reacción se agitó en un baño de aceite a 50° C durante la noche bajo atmósfera de N₂. Al día siguiente, la mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para producir un aceite. La purificación del aceite por cromatografía en columna flash (acetato de etilo al 100%) proporcionó el producto deseado como un sólido blanco (120 mg, 20% de rendimiento). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 8.20 (d, 1H, J= 7.9 Hz), 7.53 (t, 1H, J=7.8 Hz), 7.35 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.29 (d, 2H, J= 7.9 Hz), 7.21 (d, 2H, J=7.9 Hz), 4.82 (bt, 1H, J = 5.9 Hz), 4.66 (d, 2H, J= 5.6 Hz), 3.68 (m, 2H), 2.66 (t, 2H, J= 7.5 Hz), 1.97 (s, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.24 (bt, 1H, J = 5.3 Hz); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 174.0, 160.3, 152.2, 141.4, 135.5, 130.7, 128.2, 126.9, 125.0, 123.8, 122.3, 115.8, 92.7, 61.5, 44.6, 34.8, 31.8, 27.2, 7.3.

Ejemplo 6e: Síntesis de éster de 4-{4-[(3-metil-4-oxo-4H-cromen-2-ilamino)-metil]-fenil}-butil de ácido tolueno-4-sulfónico:



A una solución de 2-[4-(4-hidroxi-butil)-bencilamino]-3-metil-cromen-4-ona (100 mg, 0,30 mmol) en diclorometano (37 ml) se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (68 mg, 0,36 mmol), dimetilaminopiridina (43,4 mg, 0,36 mmol) y trietilamina (62 µl, 0,44 mmol) en un baño de hielo a 0° C. La lechada de la reacción se agitó durante la noche bajo atmósfera de N₂, calentando a temperatura ambiente lentamente durante la noche. Al día siguiente, la mezcla de la reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna flash (3:1 → 1:1 Hexano: acetato de etilo → acetato de etilo al 100%) para obtener el producto como un aceite (45 mg, 31% de rendimiento). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 8.19 (dd, 1H, J= 1.5 and 7.9 Hz), 7.76 (d, 2H, J= 8.3 Hz), 7.76 (m, 1H), 7.32 (d, 2H, J=7.9 Hz), 7.29 (d, 2H, J=8.1 Hz), 7.26 (d, 2H, J=8.0 Hz), 7.13 (d, 2H, J= 8.0 Hz), 4.90 (t, 1H, J = 5.1 Hz), 4.64 (d, 2H, J= 5.6 Hz), 4.02 (t, 2H, J= 5.9 Hz), 2.57 (t, 2H, J= 7.3 Hz), 2.43 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.65 (m, 4H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 174.9, 160.2, 152.8, 144.7, 141.5, 135.4, 133.1, 131.4, 129.8, 128.9, 127.9, 127.7, 125.9, 124.6, 122.8, 116.2, 93.4, 70.3, 45.5, 34.7, 28.4, 27.1, 21.6, 7.6.

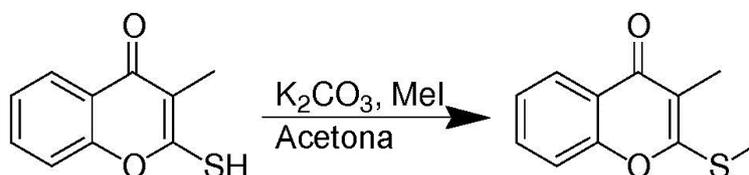
Ejemplo 6f: Síntesis de 2-[4-(4-fluoro-butil)-bencilamino]-3-metil-cromen-4-ona



A una solución de éster 4-{4-[(3-metil-4-oxo-4H-cromen-2-ilamino)-metil]-fenil}-butil de ácido tolueno-4-sulfónico (24 mg, 0,049 mmol) en ACN (1,1 ml) se añadió K222 (37 mg, 0,098 mmol) seguido de KF (6 mg, 0,098 mmol). La reacción se agitó en un baño de aceite a 90° C durante 30 minutos bajo atmósfera de nitrógeno, monitorizado por LC-MS. Luego, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inyectó directamente en la cromatografía de columna de HPLC preparativa (Luna, 10u, C18, 250x21.2 mm 10 micro, 60% de agua en acetonitrilo al 90% en agua con TFA al 0,1% como modificador en ambas fases móviles). Las fracciones deseadas se recogieron y neutralizaron a pH 7,6, luego se liofilizaron. El material se volvió a purificar mediante cromatografía en columna flash (3:1 hexano: acetato de etilo) para obtener el producto deseado como un sólido (0,3 mg, <2% de rendimiento). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃/DMSO-d₆): δ 8.03 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.16 (m, 4H), 7.07 (m, 2H), 4.52 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 2.58 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.24 (m, 4H).

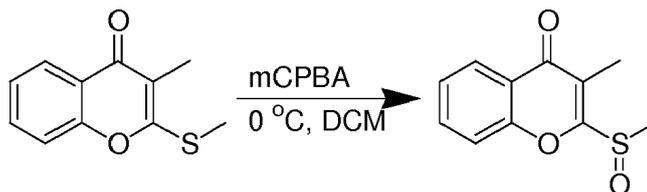
Ejemplo 7

Ejemplo 7a: Síntesis de 3-metil-2-metilsulfanil-cromen-4-ona:



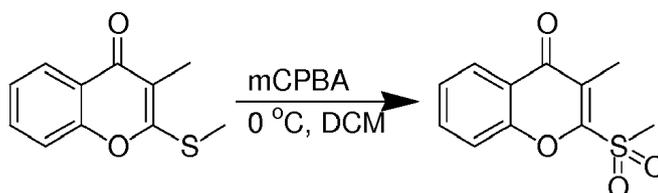
A una solución que contenía 2-mercapto-3-metil-cromen-4-ona (2,26 g, 11,76 mmol) y carbonato de potasio (1,62 g, 11,76 mmol) en acetona (120 ml) se añadió yodometano (807 μ l, 12,93 mmol). La reacción se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas antes de concentrarse para producir un aceite bruto. El residuo se recogió en agua y se ajustó a pH 7 con HCl al 5%. La capa acuosa resultante se lavó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó luego con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el producto deseado como un sólido amarillo (1,95 g, 80% de rendimiento), que se pasó al siguiente paso sin purificación adicional. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 8.21 (d, 1H, $J=6.6$ Hz), 7.61 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

Ejemplo 7b: Síntesis de 2-metanosulfinil-3-metil-cromen-4-ona:



A una solución que contenía 3-metil-2-metilsulfanil-cromen-4-ona (1,95 g, 9,45 mmol) en diclorometano (75 ml) a 0°C se añadió mCPBA (2 g, 11,82 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas. Después del consumo del material de partida, la mezcla de la reacción se filtró y el filtrado resultante se lavó con carbonato de sodio al 5% frío, agua y bisulfato de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el producto deseado como un sólido amarillo claro (1,74 g, 83% de rendimiento), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.08 (dd, 1H, $J=7.8, 1.2$ Hz), 7.88 (m, 1H), 7.76 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.55 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).

Ejemplo 7c: Síntesis de 2-metanosulfonyl-3-metil-cromen-4-ona:



A una solución que contenía 3-metil-2-metilsulfanil-cromen-4-ona (2,39 g, 11,6 mmol) en diclorometano (75 ml) a 0°C se añadió mCPBA (4 g, 11,82 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas. Después del consumo del material de partida, la mezcla de la reacción se filtró y el filtrado resultante se lavó con carbonato de sodio al 5% frío, agua y bisulfato de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el producto deseado como un sólido amarillo claro (0,685 g, 33% de rendimiento), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 8.22 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 7.76 (m, 1H), 7.52 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.48 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

Procedimientos radiosintéticos y de purificación para la preparación de análogos de cromona radiomarcados con el radionúclido flúor-18.

El flúor-18 (^{18}F) usado en la investigación fue producido a través de bombardeo de protones de oxígeno-18 (^{18}O) enriquecido como H_2^{18}O con el uso de protones de aproximadamente 10 MeV por Petnet (Woburn, MA). La expresión para esta reacción nuclear es: $\text{O}^{18}(\text{p},\gamma)^{18}\text{F}$.

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

El ^{18}F típicamente se recibió del proveedor depositado en una columna procesada (columna ^{18}F) encerrada una protección de plomo. La columna ^{18}F contenía la sal de sodio coordinada con alúmina o una sal de amonio cuaternario alojada en una columna de vidrio. Los extremos de la columna están conectados al tubo Tygon™ con accesorios de bloqueo Luer™ macho y hembra. El ^{18}F se elimina de la columna usando el método siguiente.

1. Se combinaron y se agitaron suavemente una solución de 15 mg de carbonato de potasio (K_2CO_3) en 1 ml de agua (H_2O) destilada/desionizada y una solución de 90 mg de 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-

diazabicyclo[8.8.8]hexacosano (Kryptofix™; K222) disuelta en 4 ml de acetonitrilo anhidro (CH₃CN), asegurándose que las capas no se separasen, formando la solución de elución de la columna (CES).

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

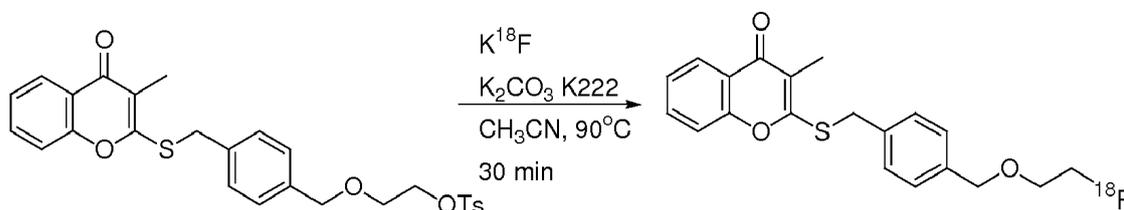
3. Se conectó una aguja de calibre estrecho al cierre Luer™ hembra del otro tubo Tygon™ conectado a la columna ¹⁸F, y la aguja se insertó a través del tabique de goma ajustado a un matraz de vidrio con forma de pera Pyrex™ 24/40 de 15 ml.

4. El matraz con forma de pera de 15 ml se ventiló con una aguja y el matraz se lavó con nitrógeno seco. La aguja de lavado se conectó a una línea de vacío y el flujo se ajustó de tal manera que el CES se extrajese lentamente a través de la columna ¹⁸F al matraz con forma de pera de 15 ml.

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

6. Los contenidos del matraz se eliminaron con una jeringuilla y se cuantificó la radiactividad. La solución de ¹⁸F se usó directamente en síntesis de radiomarcaje.

Los siguientes pasos describen el radiomarcaje de los análogos de cromona con ¹⁸F. Como se ha indicado anteriormente, estos pasos fueron los mismos para cada uno de los compuestos. El siguiente esquema de reacción representa un escenario representativo para todos los análogos de cromona ¹⁸F:



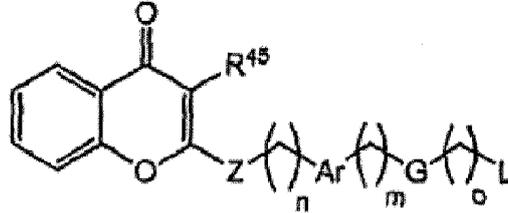
7. El precursor de éster toluenosulfonato al análogo cromona deseado (2,5 mg) se disolvió en CH₃CN (0,5 ml) en un vial de vidrio cónico silanizado de 5 ml Wheaton™ con una barra de agitación magnética. El vial se sumergió en un baño de aceite calentado a 90° C. La solución de ¹⁸F descrita anteriormente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

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

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

REIVINDICACIONES

1. Un agente de contraste que tiene la fórmula:



en donde

n, m, y o son independientemente 1, 2, 3 o 4;

Z es O, S o NR⁴⁶;

R⁴⁵ es alquilo C₁-C₄;

R⁴⁶ es hidrógeno;

Ar es fenilo;

G está ausente o es O; y

L es una fracción de obtención de imágenes, en donde la fracción de obtención de imágenes es ¹⁸F;

siempre que cuando G esté ausente, o sea 3.

2. El agente de contraste de la reivindicación 1, en donde Z es O.

3. El agente de contraste de la reivindicación 1, en donde Z es S.

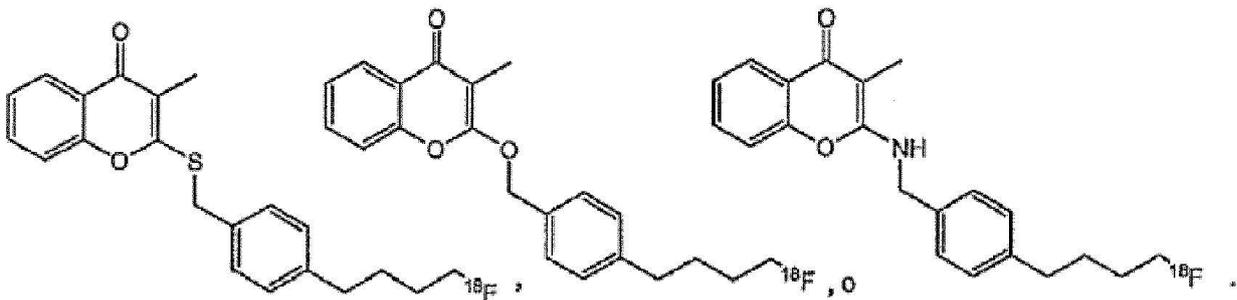
4. El agente de contraste de la reivindicación 1, en donde Z es NH.

5. El agente de contraste de la reivindicación 1, en donde o es 3.

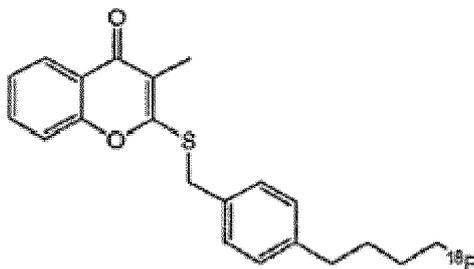
6. El agente de contraste de la reivindicación 1, en donde n es 1.

7. El agente de contraste de la reivindicación 1, en donde G está ausente y o es 3.

8. El agente de contraste de la reivindicación 1, en donde el agente de contraste es

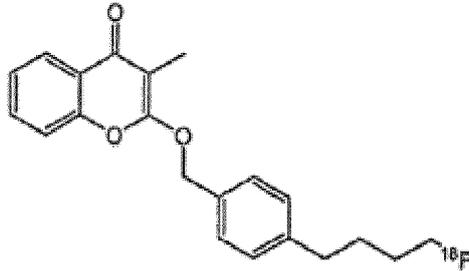


9. El agente de contraste de la reivindicación 1, en donde el agente de contraste es



10. El agente de contraste de la reivindicación 1, en donde el agente de contraste es

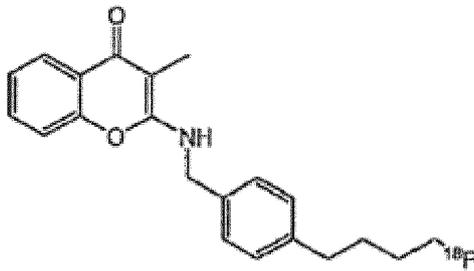
5



10

11. El agente de contraste de la reivindicación 1, en donde el agente de contraste es

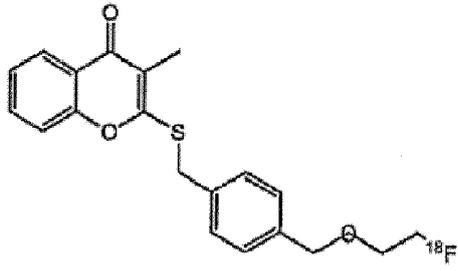
20



25

12. El agente de contraste de la reivindicación 1, en donde el agente de contraste es

30



35

40

13. Un método para obtener imágenes de perfusión miocárdica que comprende administrar a un paciente un agente de contraste de cualquier reivindicación anterior y escanear al paciente usando obtención de imágenes de diagnóstico.

45

50

55

60

65