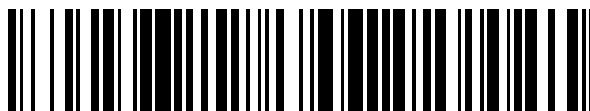


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 763 815**

51 Int. Cl.:

A61K 49/10 (2006.01)

A61K 49/06 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.05.2011 PCT/US2011/036142**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.11.2011 WO11143360**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2011 E 11781241 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2019 EP 2569019**

54 Título: **Composiciones, métodos y sistemas para la síntesis y uso de agentes de formación de imágenes**

30 Prioridad:

21.10.2010 US 405524 P

11.05.2010 US 333618 P

21.10.2010 US 405571 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.06.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

PUROHIT, AJAY;
BENITES, PEDRO;
CHEESMAN, EDWARD, H.;
LAZEWATSKY, JOEL;
LEE, VERONICA;
CESATI, RICHARD R., III;
LOOBY, RICHARD y
RADEKE, HEIKE, S.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 763 815 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones, métodos y sistemas para la síntesis y uso de agentes de formación de imágenes

5 **Campo de la invención**

[0001] La presente descripción se refiere a sistemas, composiciones, métodos y aparatos para sintetizar agentes de formación de imágenes y precursores de los mismos.

10 **Antecedentes de la invención**

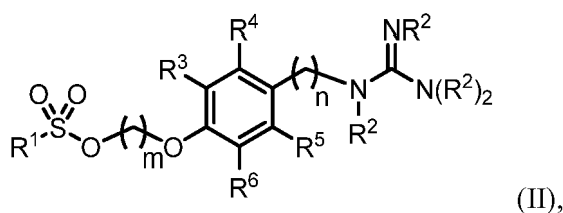
[0002] La insuficiencia cardíaca (HF) se define como la incapacidad del corazón para suministrar órganos periféricos con suficiente flujo de sangre. Se puede caracterizar por un estado hiperadrenérgico por el cual aumentan los niveles sistémicos de norepinefrina (NE) y aumenta la propagación local de catecolaminas. La afección afecta cada vez a más personas cada año y es una etapa final común de muchas enfermedades y afecciones cardíacas, incluido el infarto de miocardio, la sobrecarga de presión/volumen, miocarditis viral, miocardiopatía tóxica, falla valvular y otras anomalías. El daño miocárdico resultante, junto con la activación neurohormonal y de citoquinas, estimula la remodelación de la cámara, que es la fase inicial del desarrollo de la IC. El proceso de remodelación produce una disminución de la eficiencia general del miocardio y una eventual progresión a insuficiencia cardíaca clínica. Hasta la fecha, no existe cura para la afección, por lo que el diagnóstico temprano es un factor clave en su manejo y pronóstico a largo plazo. Un agente de imagen que identifica a los sujetos en la insuficiencia cardíaca temprana permitiría la aplicación del tratamiento y las mejoras en el estilo de vida para los pacientes que viven con la afección.

[0003] En consecuencia, se necesitan métodos, sistemas y aparatos mejorados para la síntesis y administración de agentes de imagen (*p. ej.*, para obtener imágenes del corazón). Además, aunque existen numerosos métodos sintéticos para la preparación de agentes de obtención de imágenes basados en PET, generalmente requieren múltiples sintéticos (por ejemplo, etiquetar un compuesto con un resto de obtención de imágenes) y/o etapas de purificación, tienen baja fidelidad química y/o tienen baja eficiencia química. Por lo tanto, se necesitan métodos y composiciones sintéticas mejoradas para preparar tales compuestos.

30 **Sumario de la invención**

[0004] Las realizaciones de la presente invención se exponen en las reivindicaciones adjuntas.

[0005] En un aspecto, la presente invención proporciona una composición que comprende un compuesto de Fórmula (II):



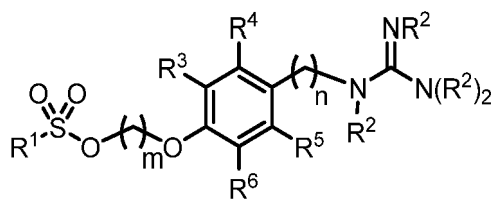
o una sal, base libre, o combinación de los mismos, en donde:

[0005] R^1 es alquilo, haloalquilo, alquinilo, alquenilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heterociclilo, o heteroarilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido;
 cada R^2 puede ser igual o diferente y es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno;
 R^3 , R^4 , R^5 y R^6 pueden ser iguales o diferentes y son individualmente hidrógeno, C_1 - C_6 alquilo, heteroalquilo, haluro, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, o $-C(=O)R^8$, cada uno opcionalmente sustituido;
 cada R^7 puede ser igual o diferente y es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, haloalquilo, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido;
 cada R^8 puede ser igual o diferente y es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-OH$, alcoxi, $-NH_2$, alquilamino, $-SH$ o alquiltiol, cada uno opcionalmente sustituido; m es un número entero entre 1 y 12, inclusive; y n es un número entero entre 1 y 4, inclusive.

[0006] En otro aspecto la presente invención proporciona un método, que comprende: hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (II):

65

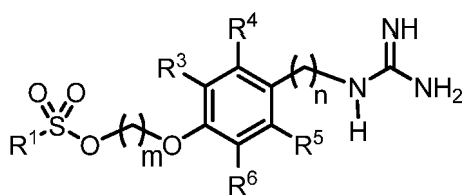
5



(II)

10 o una sal, base libre, o una combinación de las mismas, en condiciones adecuadas para formar un compuesto que comprende la Fórmula (IV):

15



20

(IV),

o una sal, base libre, o combinación de las mismas, en donde:

25

R¹ es alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo o haloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido;

cada R² puede ser el mismo o diferente y es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, proporciona al menos un R² es no hidrógeno;

30

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ pueden ser iguales o diferentes y son individualmente hidrógeno, C₁-C₆ alquilo, heteroalquilo, haluro, -OR⁷, -SR⁷, -N(R⁷)₂, o -C(=O)R⁸, cada uno opcionalmente sustituido;

cada R⁷ puede ser igual o diferente y es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido;

35

cada R⁸ puede ser igual o diferente y es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -OH, alcoxi, -NH₂, alquilamino, -SH o alquiltiol, cada uno opcionalmente sustituido;

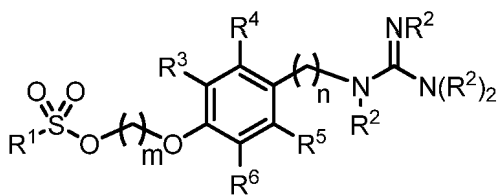
m es un número entero entre 1 y 12, inclusive; y

n es un número entero entre 1 y 4, inclusive.

[0007] En otro aspecto, la presente invención proporciona un método, que comprende: hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (II):

40

45



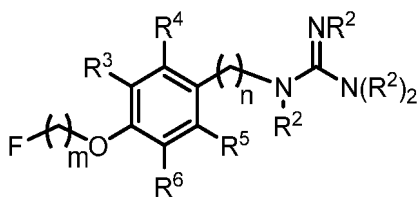
(II)

50

o una sal, base libre, o combinación de las mismas, en condiciones adecuadas para formar un compuesto de Fórmula (I):

55

60



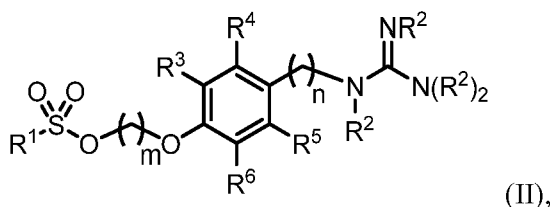
(I),

65 o una sal, base libre, o combinación de las mismas, en donde:

R¹ es alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heterociclilo, heteroarilalquilo, alqueno, alquinilo, o haloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido;
 cada R² puede ser igual o diferente y es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno;
 R³, R⁴, R⁵ y R⁶ pueden ser iguales o diferentes y son individualmente hidrógeno, C₁-C₆ alquilo, heteroalquilo, haluro, -OR⁷, -SR⁷, -N(R⁷)₂, o -C(=O)R⁸, cada uno opcionalmente sustituido;
 cada R⁷ puede ser igual o diferente y es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido;
 cada R⁸ puede ser el mismo o diferente y es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -OH, alcoxi, -NH₂, alquilamino, -SH, o alquiltiol, cada uno opcionalmente sustituido;
 m es un número entero entre 1 y 12, inclusive; y
 n es un número entero entre 1 y 4, inclusive.

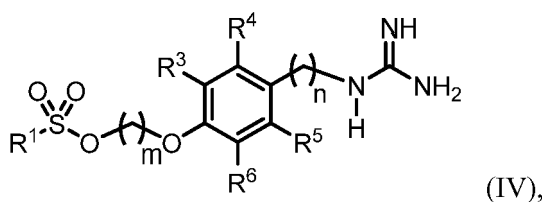
La divulgación proporciona, en un sentido amplio, métodos para sintetizar agentes de imagen y sus precursores, compuestos (incluyendo formas de sal) que son precursores de agentes de imagen o agentes de imagen, y métodos de uso de los mismos.

[0008] En un aspecto, la invención proporciona composiciones. En algunas realizaciones, una composición comprende un compuesto de Fórmula (II):



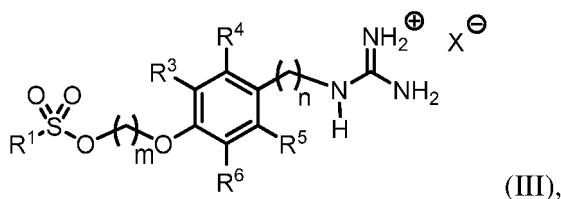
o una sal, base libre, o combinación de las mismas, en donde R¹ es alquilo, haloalquilo, alquinilo, alqueno, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heterociclilo, o heteroarilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido; cada R² puede ser igual o diferente y es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno; R³, R⁴, R⁵ y R⁶ pueden ser iguales o diferentes y son individualmente hidrógeno, C₁-C₆ alquilo, heteroalquilo, haluro, -OR⁷, -SR⁷, -N(R⁷)₂, o -C(=O)R⁸, cada uno opcionalmente sustituido; cada R⁷ puede ser el mismo o diferente y es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, haloalquilo, arilo, o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido; cada R⁸ puede ser igual o diferente y es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -OH, alcoxi, -NH₂, alquilamino, -SH o alquiltiol, cada uno opcionalmente sustituido; m es un número entero entre 1 y 12, inclusive; y n es un número entero entre 1 y 4, inclusive.

[0009] En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (II) comprende la estructura de Fórmula (IV):



o una sal, base libre, o combinación de las mismas.

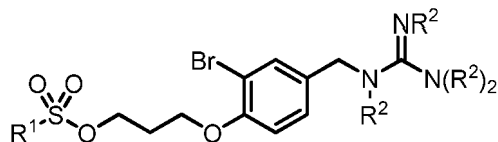
[0010] En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (IV) es de Fórmula (III):



en donde X[⊖] es un contra-anión. En algunas realizaciones, X[⊖] es haluro, fosfato, sulfato, trifluoroacetato, tolunesulfonato, acetato, formiato, cítrico, ascorbato, mesilato (metanosulfonato) o benzoato.

[0011] En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (II) es de la fórmula:

5

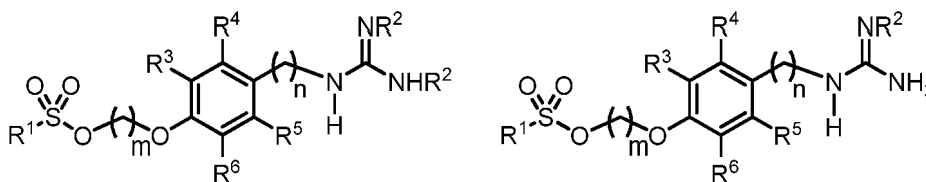


10

En algunas realizaciones, para cualquiera de la composición descrita anteriormente, al menos un R² no es hidrógeno.

[0012] En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (II) es de la fórmula:

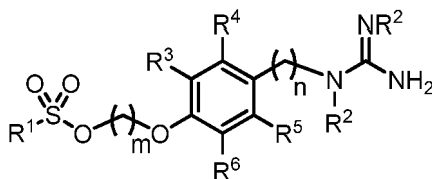
15



20

o

25

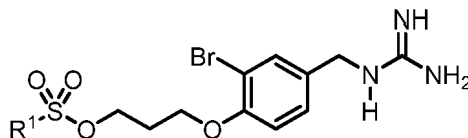


30

o o una sal, base libre, o combinación de las mismas.

[0013] En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (II) es de la fórmula:

40



o o una sal, base libre, o combinación de las mismas.

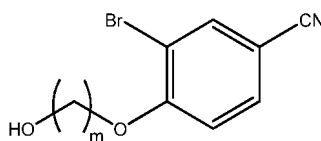
45

[0014] En algunas realizaciones, m es 3. En algunas realizaciones, n es 1. En algunas realizaciones, R³ es Br. En algunas realizaciones, R¹ es C₁-C₆ alquilo, haloalquilo, o arilo. En algunas realizaciones, R¹ es metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *t*-butilo, pentilo, o hexilo. En algunas realizaciones, R¹ es haloalquilo. En algunas realizaciones, R¹ es CF₃. En algunas realizaciones, R¹ es fenilo (Ph), opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R¹ es 4-CH₃Ph, 2,4,6-(CH₃)₃C₆H₂, o C₆H₄X, en donde X es haluro. En algunas realizaciones, m es un número entero entre 1 y 10, inclusive; o entre 1 y 8, inclusive; o entre 1 y 6, inclusive. En algunas realizaciones, R⁴, R⁵ y R⁶ son hidrógeno; y R³ es haluro (por ejemplo, Br). En algunas realizaciones, la composición comprende una sal del compuesto de Fórmula (II). En algunas realizaciones, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, al menos un R² es *t*-butiloxicarbonilo.

55

[0015] En un aspecto, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula:

60

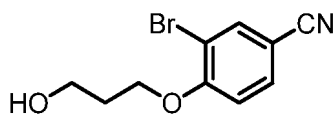


o o una sal del mismo, en donde m es un número entero entre 2 y 12, inclusive. En ciertas realizaciones, m es un número entero entre 3 y 12, inclusive. En una realización, m es 3.

65

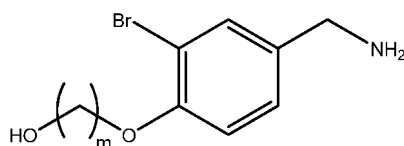
[0016] En una realización, la divulgación proporciona un compuesto que tiene una estructura de:

5



10 [0017] En un aspecto, la La divulgación proporciona un compuesto de fórmula:

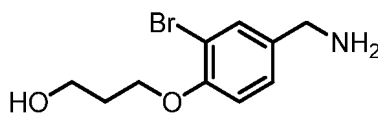
15



20 o una sal, base libre o combinación de los mismos, en donde m es un número entero entre 2 y 12, inclusive. En ciertas realizaciones, m es un número entero entre 3 y 12, inclusive. En una realización, m es 3.

[0018] En una realización, la divulgación proporciona un compuesto que tiene una estructura de

25

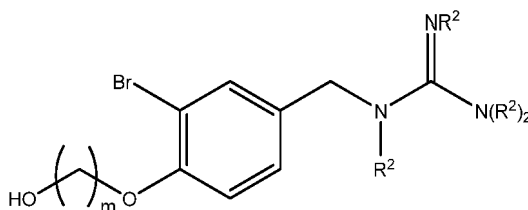


30 o una base libre, sal, o combinación de los mismos.

30

[0019] En un aspecto, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula:

35



40

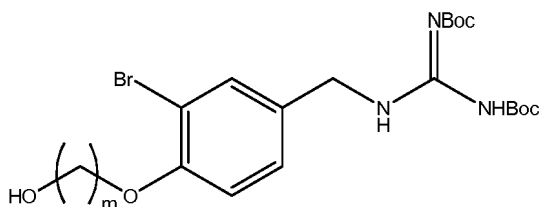
o una sal, base libre, o combinación de las mismas; en donde cada R² puede ser igual o diferente y es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno; y m es un número entero entre 2 y 12, inclusive.

[0020] En ciertas realizaciones, m es un número entero entre 3 y 12, inclusive. En una realización, m es 3.

45

[0021] En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula:

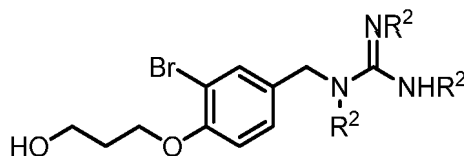
50



55

[0022] En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona un compuesto que tiene una estructura de

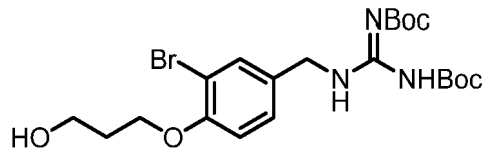
60



65 en donde R² puede ser el mismo o diferente y es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno.

[0023] En una realización, la divulgación proporciona un compuesto que tiene una estructura de

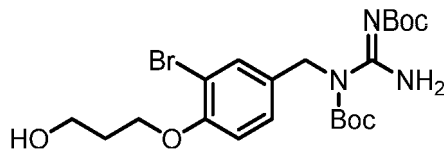
5



10

[0024] En una realización, la divulgación proporciona un compuesto que tiene una estructura de

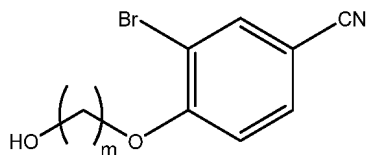
15



20

[0025] En un aspecto, la divulgación proporciona un método que comprende reducir un compuesto de fórmula:

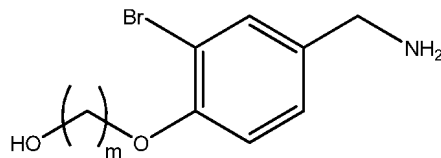
25



30

o una sal del mismo, en donde m es un número entero entre 3 y 12, inclusive, con un reductor en condiciones adecuadas para formar un compuesto de fórmula:

35



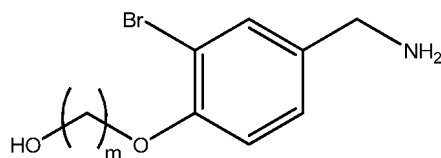
40

o un sal, base libre, o combinación de las mismas. En una realización, m es 3. En una realización, el reductor es BH₃.

45

[0026] En un aspecto, la descripción proporciona un método que comprende hacer reaccionar un compuesto que comprende la fórmula:

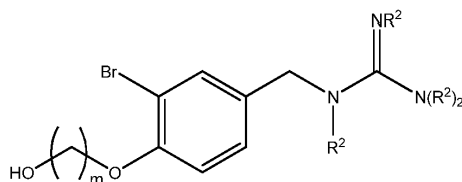
50



55

o una sal, base libre, o combinación de las mismas, en donde m es un número entero entre 2 y 12, inclusive; bajo condiciones adecuadas para formar un compuesto que comprende la fórmula:

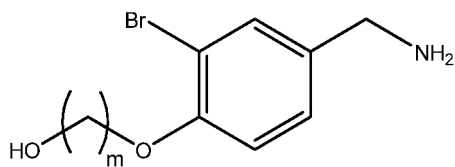
60



65

o una sal, base libre o combinación de los mismos, en donde cada R^2 puede ser igual o diferente y es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno; m es un número entero entre 2 y 12, inclusive. En ciertas realizaciones, m es un número entero entre 3 y 12, inclusive. En una realización, m es 3. En una realización, la etapa de reacción comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

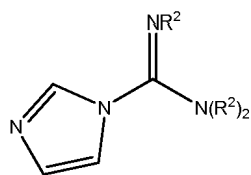
5



10

con un compuesto de fórmula:

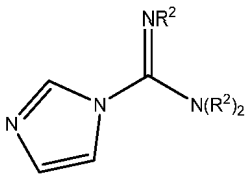
15



20

[0027] En una realización, el compuesto que comprende la fórmula:

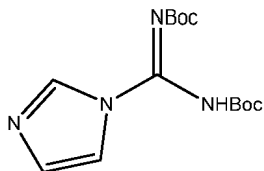
25



30

es de fórmula:

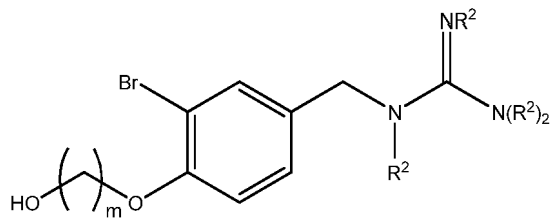
35



40

[0028] En una realización, el compuesto que comprende la fórmula:

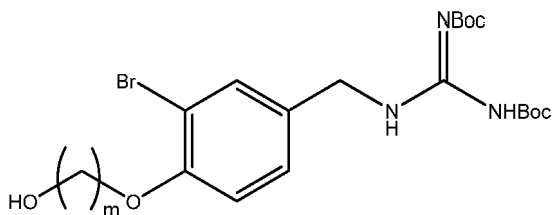
45



50

es de fórmula:

55

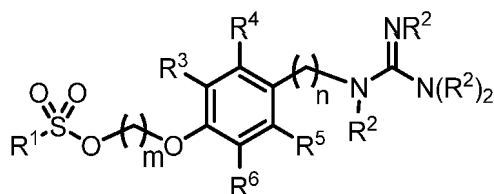


60

65

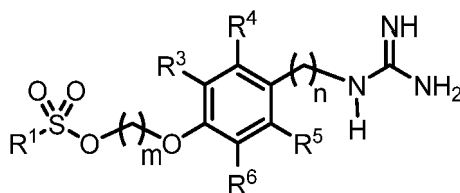
[0029] En otros aspectos, la invención proporciona composiciones que comprenden uno o más de cualquiera de los compuestos anteriores de la invención, que incluye bases libres de los mismos, sales de los mismos y combinaciones de los mismos.

5 **[0030]** En otro aspecto, la presente invención proporciona métodos para formar compuestos. En una primera realización, un método comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (II):



(II)

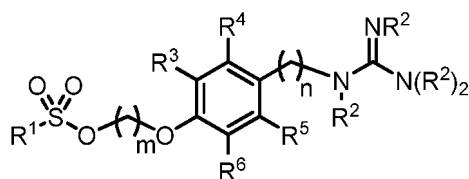
o una sal, base libre o combinación de los mismos, en condiciones adecuadas para formar un compuesto de Fórmula (IV):



(IV),

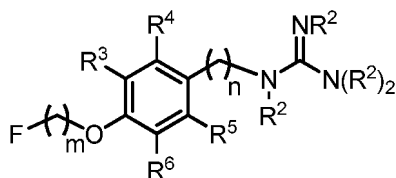
o una sal, base libre, o combinación de las mismas, en donde R^1 es alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquenoilo, alquinoilo, heterociclilo, o haloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido; cada R^2 puede ser igual o diferente y es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, siempre que al menos un R^2 no sea hidrógeno; R^3 , R^4 , R^5 y R^6 pueden ser iguales o diferentes y son individualmente hidrógeno, C_1 - C_6 alquilo, heteroalquilo, haluro, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, o $-C(=O)R^8$, cada uno opcionalmente sustituido; cada R^7 puede ser igual o diferente y es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido; cada R^8 puede ser igual o diferente y es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-OH$, alcoxi, $-NH_2$, alquilamino, $-SH$ o alquiltiol, cada uno opcionalmente sustituido; m es un número entero entre 1 y 12, inclusive; y n es un número entero entre 1 y 4, inclusive.

[0031] En otra realización, un método comprende hacer reaccionar un compuesto que comprende la Fórmula (II):



(II)

o una sal, base libre, o combinación de las mismas, en condiciones adecuadas para formar un compuesto de fórmula que comprende (I):



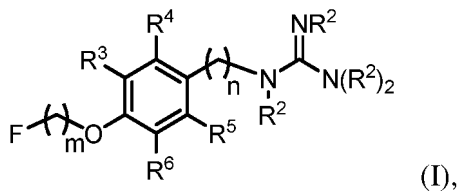
(I),

o una sal, base libre, o combinación de las mismas, en donde R^1 es alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heterociclilo, heteroarilalquilo, alquenoilo, alquinoilo, o haloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido; cada R^2 puede ser igual o diferente y es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno; R^3 , R^4 , R^5 y R^6 pueden ser iguales o diferentes y son individualmente hidrógeno, C_1 - C_6 alquilo, heteroalquilo, haluro, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, o $-C(=O)R^8$, cada uno opcionalmente sustituido; cada R^7 puede ser igual o diferente y es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido; cada R^8 puede ser igual o diferente y es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-OH$, alcoxi, $-NH_2$, alquilamino, $-SH$ o alquiltiol, cada uno opcionalmente sustituido; m es un número entero entre 1 y 12, inclusive; y n es un número entero entre 1 y 4, inclusive.

[0032] En algunas realizaciones, el método comprende además hacer reaccionar el compuesto que comprende la Fórmula (I):

5

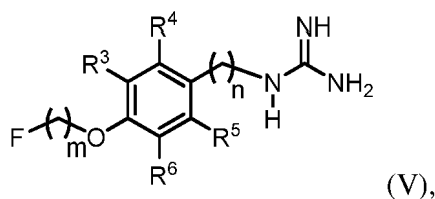
10



o una sal, base libre, o combinación de las mismas, proporcionan a al menos un R² no es H, en condiciones adecuadas para formar un compuesto que comprende la Fórmula (V):

15

20



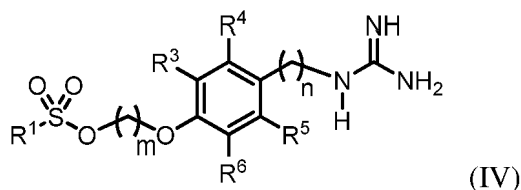
25

o una sal, base libre o combinación de los mismos.

[0033] En aún otra realización, un método comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (IV):

30

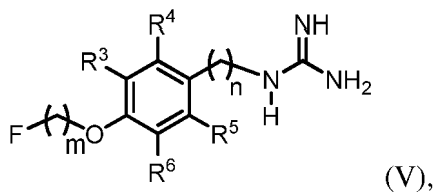
35



40

o una sal, base libre, o combinación de las mismas, en condiciones adecuadas para formar un compuesto de Fórmula (V):

45



50

o una sal, base libre, o combinación de las mismas, en donde R¹ es alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alqueniilo, alquinilo, o haloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido; R³, R⁴, R⁵ y R⁶ pueden ser iguales o diferentes y son individualmente hidrógeno, C₁-C₆ alquilo, heteroalquilo, haluro, -OR⁷, -SR⁷, -N(R⁷)₂, o -C(=O)R⁸, cada uno opcionalmente sustituido; cada R⁷ puede ser igual o diferente y es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido; cada R⁸ puede ser igual o diferente y es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -OH, alcoxi, -NH₂, alquilamino, -SH o alquiltiol, cada uno opcionalmente sustituido; m es un número entero entre 1 y 12, inclusive; y n es un número entero entre 1 y 4, inclusive.

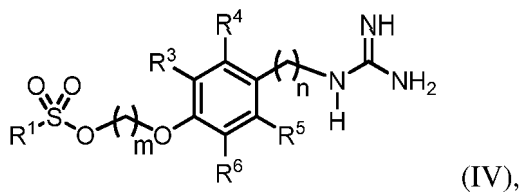
55

[0034] En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (II) es de Fórmula (IV):

60

65

5

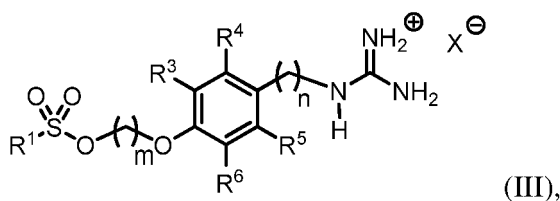


o una sal, base libre, o combinación de las mismas.

10

[0035] En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (IV) es de Fórmula (III):

15

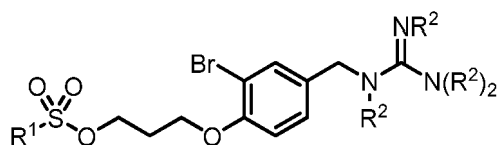


en donde X[⊖] es un contra-anión. En algunas realizaciones, X[⊖] es haluro, fosfato, sulfato, trifluoroacetato, toluensulfonato, acetato, formiato, citrato, ascorbato, mesilato (metanosulfonato) o benzoato.

25

[0036] En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (II) es de la fórmula:

30

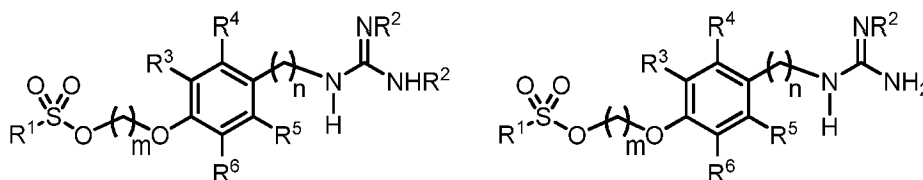


o una sal, base libre, o combinación de las mismas.

35

[0037] En algunas realizaciones, al menos un R² no es hidrógeno, opcionalmente, en donde al menos un R² es *t*-butiloxicarbonilo. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (II) es de la fórmula:

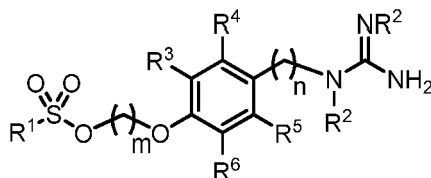
40



45

o

50



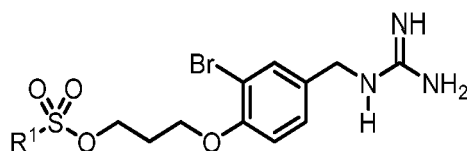
55

o una sal, base libre, o combinación de las mismas.

60

[0038] En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (II), si es de la fórmula:

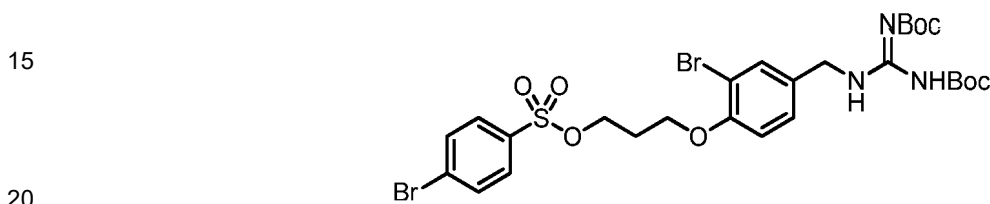
65



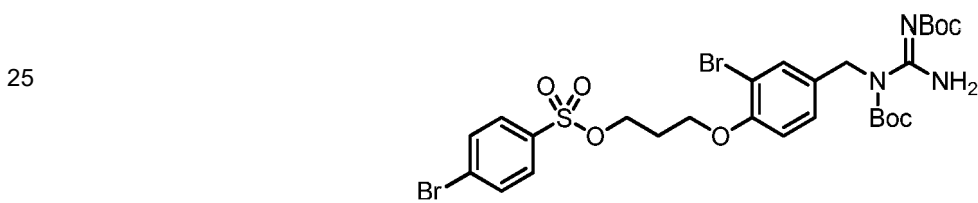
o una sal, base libre, o combinación de las mismas.

[0039] En algunas realizaciones, m es 3. En algunas realizaciones, m es un número entero entre 3 y 12, inclusive. En algunas realizaciones, R³ es haluro; y R⁴ -R⁶ son hidrógeno. En algunas realizaciones, R³ es Br. En algunas realizaciones, R¹ es C₁-C₆ alquilo, haloalquilo, o arilo. En algunas realizaciones, R¹ es metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *t*-butilo, pentilo, o hexilo. En algunas realizaciones, R¹ es haloalquilo. En algunas realizaciones, R¹ es CF₃. En algunas realizaciones, R¹ es fenilo (Ph), opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R¹ es 4-CH₃C₆H₄, 2,4,6-(CH₃)₃C₆H₂, o C₆H₄X, en donde X es haluro. En algunas realizaciones, n es 1. En algunas realizaciones, m es un número entero entre 1 y 10 inclusive, o entre 1 y 8 inclusive, o entre 1 y 6 inclusive. En algunas formas de realización, F es isotópicamente enriquecido con ¹⁸F.

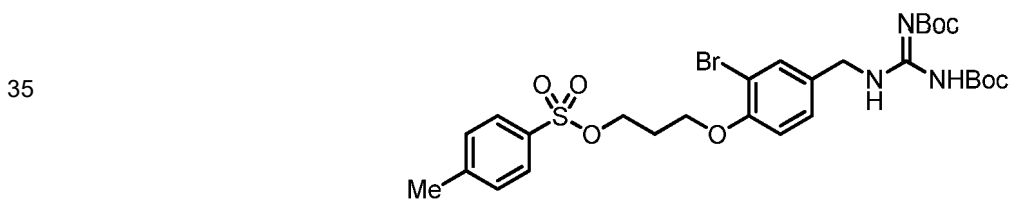
[0040] En una realización, un compuesto de Fórmula (II) es de la fórmula:



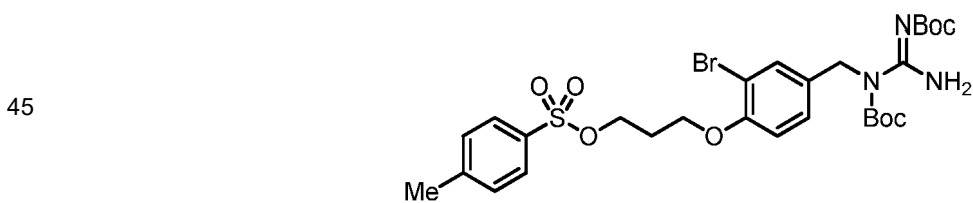
[0041] En un aspecto, un compuesto de Fórmula (II) es de fórmula:



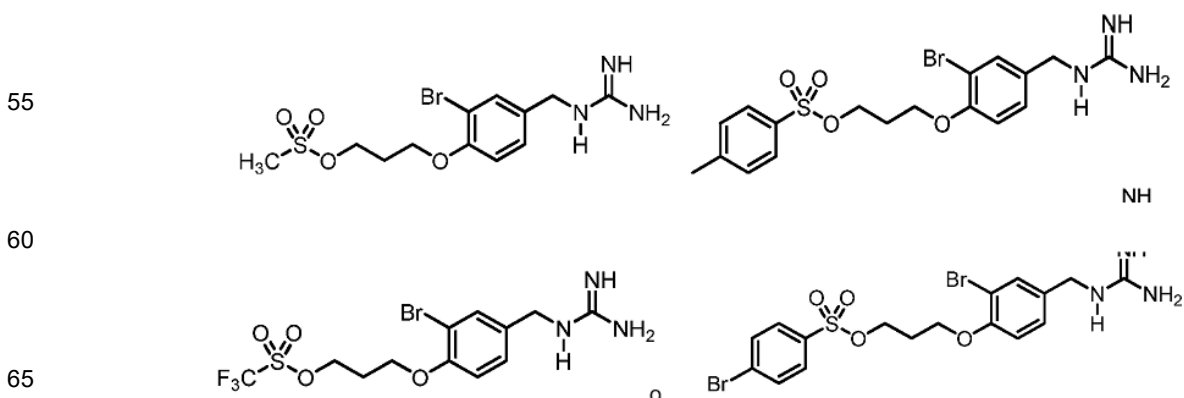
[0042] En un aspecto, un compuesto de Fórmula (II) es de fórmula



[0043] En un aspecto, un compuesto de Fórmula (II) es de la fórmula:



[0044] En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (II) es de la fórmula:



[0045] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II), y/o la Fórmula (IV) se proporciona como una solución en un disolvente.

5 [0046] En algunas realizaciones, las condiciones adecuadas para la desprotección comprenden exponer el compuesto de Fórmula (I) y/o Fórmula (II) a un ácido o a un ambiente ácido. En algunas realizaciones, el ácido es ácido clorhídrico, ácido fórmico, ácido sulfúrico, ácido benzoico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfónico, ácido fosfórico o ácido metanosulfónico. Un entorno ácido puede ser, por ejemplo, un pH igual o inferior a 4, igual o menor que 3, igual o menor que 2, o igual o inferior a 1.

10 [0047] En algunas realizaciones, las condiciones adecuadas comprende reaccionar a temperatura ambiente o superior. En algunas realizaciones, las condiciones adecuadas para la desprotección y/o fluoración pueden comprender una temperatura que varía de aproximadamente 100°C a aproximadamente 150°C, que incluye una temperatura de aproximadamente 100°C.

15 [0048] En algunas realizaciones, las condiciones adecuadas comprenden hacer reaccionar a una temperatura de aproximadamente 50°C, o aproximadamente 60°C, o aproximadamente 70°C, o aproximadamente 80°C, o aproximadamente 90°C, o alrededor de 100°C, o aproximadamente 110°C, o aproximadamente 120°C, o aproximadamente 150°C, o aproximadamente 170°C, o aproximadamente 200°C, o aproximadamente 225°C, o aproximadamente 250°C durante un período de aproximadamente 5 minutos o menos, o aproximadamente 10 minutos o menos, o aproximadamente 20 minutos o menos, o aproximadamente 30 minutos o menos.

20 [0049] En algunas realizaciones, las condiciones adecuadas comprenden un pH de la solución de igual a o menor que aproximadamente 13, o igual o menor que aproximadamente 12, o igual a o menor que aproximadamente 11. En algunas realizaciones, las condiciones adecuadas comprenden una pH de la solución entre aproximadamente 8 y aproximadamente 9, o entre aproximadamente 8 y aproximadamente 10, o entre aproximadamente 7 y aproximadamente 8. En algunas realizaciones, las condiciones adecuadas para la fluoración comprenden un pH en el rango de aproximadamente 8-13, aproximadamente 9-13, aproximadamente 10-13, o aproximadamente 10-12.

30 [0050] En algunas realizaciones, el disolvente es benceno, tolueno, xileno, dietilo éter, glicol, éter dietílico, hexano, pentano, cloruro de metileno, cloroformo, dioxano, tetrahidrofurano, acetato de etilo, agua o mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el compuesto que comprende la Fórmula (V) se aísla usando cromatografía en columna.

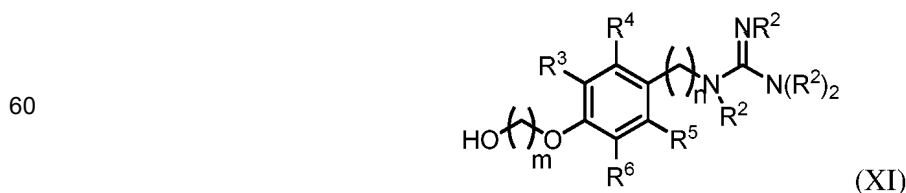
35 [0051] En algunas realizaciones, la etapa de hacer reaccionar comprende la exposición de un compuesto que comprende la Fórmula (IV) a una fuente de fluoruro. En algunas realizaciones, la fuente de fluoruro está enriquecida isotópicamente con ¹⁸F. En algunas realizaciones, la fuente de fluoruro es NaF o KF.

40 [0052] En algunas realizaciones, las condiciones adecuadas comprenden además la exposición de un compuesto que comprende la Fórmula (II) o de Fórmula (IV) a una fuente de fluoruro en presencia de una sal de amonio o una sal de bicarbonato. En algunas realizaciones, la relación molar de sal de amonio o sal de bicarbonato al compuesto de Fórmula (IV) es menor o igual a aproximadamente 10:1, o menor o igual a aproximadamente 9:1, o menor o igual a aproximadamente 8:1, o menor o igual a aproximadamente 7: 1 o menor o igual a aproximadamente 6:1, o menor o igual a aproximadamente 5:1, o menor o igual a aproximadamente 4:1, o menor que o igual a aproximadamente 3:1, o menor o igual a aproximadamente 2:1, o menor o igual a aproximadamente 1: 1. En algunas realizaciones, la sal de amonio es una sal de bicarbonato de amonio, sal de hidróxido de amonio, sal de acetato de amonio, sal de lactato de amonio, sal de trifluoroacetato de amonio, sal de metanosulfonato de amonio, sal de p-toluenosulfonato de amonio, sal de nitrato de amonio, sal de yoduro de amonio o bisulfato de amonio sal. En algunas realizaciones, la sal de bicarbonato es un bicarbonato de tetraalquilamonio. En algunas realizaciones, la sal de amonio o la sal de bicarbonato comprende la fórmula:



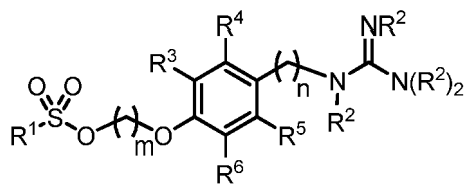
en donde R₄ es alquilo. En algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo en presencia de una cripta.

55 [0053] En formas de realización, un método comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XI):



65 o una sal, base libre, o combinación de las mismas, en condiciones adecuadas para formar un compuesto de Fórmula (II):

5

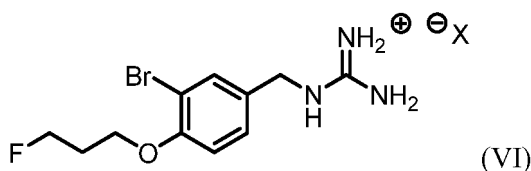


(II),

10 o una sal, base libre o combinación de las mismas, en donde R^1 es alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquenoilo, alquinilo, heterociclilo o haloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido; cada R^2 puede ser igual o diferente y es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, siempre que al menos un R^2 no sea hidrógeno; R^3 , R^4 , R^5 y R^6 pueden ser iguales o diferentes y son individualmente hidrógeno, C_1 - C_6 alquilo, heteroalquilo, haluro, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, o $-C(=O)R^8$, cada uno opcionalmente sustituido; cada R^7 puede ser igual o diferente y es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido; cada R^8 puede ser igual o diferente y es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-OH$, alcoxi, $-NH_2$, alquilamino, $-SH$ o alquiltiol, cada uno opcionalmente sustituido; m es un número entero entre 1 y 12, inclusive; y n es un número entero entre 1 y 4, inclusive.

20 **[0054]** En aún otro aspecto, la invención proporciona sales particulares de agentes de imagen y/o sus precursores. En una realización, una sal es de Fórmula (VI):

25



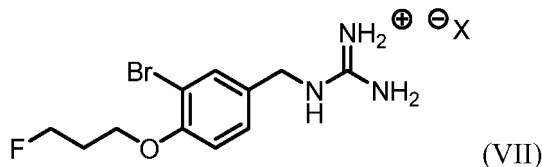
(VI)

30

en donde X^\ominus es formiato.

35 **[0055]** En otra realización, una sal es de Fórmula (VII):

40



(VII)

45

en donde X^\ominus es ascorbato.

[0056] En algunas realizaciones, la sal es una sal de citrato o de una sal trifluoroacetato que comprende el catión de la Fórmula (VI) o (VII).

50 **[0057]** En algunas realizaciones, el flúor de una sal se isotópicamente enriquecido con ^{18}F .

[0058] En algunas realizaciones, una composición farmacéuticamente aceptable que comprende una sal tal como se describe en este documento y, opcionalmente, se proporciona un excipiente farmacéuticamente aceptable.

55 **[0059]** En algunas realizaciones, se proporciona un kit que comprende una sal o composición como se describe en el presente documento e instrucciones para su uso.

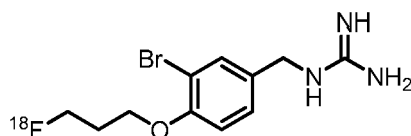
60 **[0060]** En otro aspecto, se proporcionan métodos de formación de imágenes. En una realización, un método de obtención de imágenes de un sujeto comprende administrar una dosis de una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un agente de obtención de imágenes, que incluye sales del mismo, como se describe en el presente documento, en donde el flúor está enriquecido isotópicamente con ^{18}F , y opcionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable, para un sujeto; y adquirir al menos una imagen de una parte del sujeto. En algunas realizaciones, la dosis máxima del agente de obtención de imágenes es de aproximadamente 15 mCi o menos, 14 mCi o menos, 13 mCi o menos, 12 mCi o menos, 11 mCi o menos o 10 mCi o menos.

65

[0061] En un aspecto, la divulgación proporciona el uso de una sal tal como se describe en el presente documento para obtener imágenes de una porción de un sujeto.

5 [0062] En algunas realizaciones, se proporciona un método de formar imágenes de un sujeto que comprende la administración de una dosis de un compuesto de la fórmula:

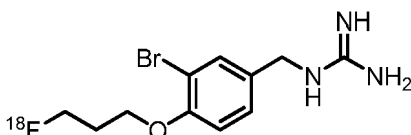
10



15 o una base libre, sal farmacéuticamente aceptable, o combinación de los mismos, a un sujeto, en donde la dosis máxima de la el compuesto administrado al sujeto es aproximadamente 15 mCi o menos; y adquirir al menos una imagen de una parte del sujeto.

20 [0063] En algunas realizaciones, es un método para la detección de transportador de norepinefrina (NET) en una parte de un sujeto proporcionado, comprendiendo el método la administración de una dosis de un compuesto de la fórmula:

25



30 o una base libre, sal farmacéuticamente aceptable, o combinación de los mismos, a un sujeto, en donde la dosis máxima del compuesto administrado al sujeto es menor de aproximadamente 14 mCi; y adquirir al menos una imagen de la porción del sujeto, en donde la imagen detecta NET en el sujeto.

35 [0064] En algunas realizaciones, la dosis máxima del compuesto administrada al sujeto es de aproximadamente 13 mCi o menos, es de entre aproximadamente 10 mCi y aproximadamente 13 mCi, o está entre aproximadamente 8 mCi y aproximadamente 10 mCi.

[0065] En algunas realizaciones, el paso de adquirir emplea tomografía por emisión de positrones. En alguna realización, el parte del sujeto que se está fotografiando es al menos una parte del sistema cardiovascular, el corazón, o es al menos una parte del corazón.

40 [0066] En algunas realizaciones, el método comprende además determinar la presencia o ausencia de una enfermedad cardiovascular enfermedad o afección en el sujeto.

45 [0067] En algunas realizaciones, el compuesto se proporciona para administración en una solución que comprende entre aproximadamente 1% y aproximadamente 10% de etanol y entre aproximadamente 25 mg/ml y aproximadamente 75 mg/ml de ácido ascórbico.

50 [0068] En algunas realizaciones, el método comprende además la administración de una segunda dosis del compuesto a la sujeto en un momento posterior a la primera dosis; y adquirir al menos una imagen de la porción del sujeto después de la administración de la segunda dosis del compuesto. En algunas realizaciones, el método comprende además comparar la al menos una imagen adquirida después de la primera dosis con la al menos una imagen adquirida después de la segunda dosis; y determinar la presencia o ausencia de diferencias entre la inervación simpática cardíaca en el momento de la administración de la primera y segunda dosis del compuesto al sujeto.

55 [0069] En algunas realizaciones, la presencia de NET indica la presencia de una condición. En algunas realizaciones, la condición es un tumor.

[0070] En algunas realizaciones, la detección comprende determinar el nivel, la densidad, la localización y/o la función de NET en la parte del sujeto.

60 [0071] En algunas realizaciones, el método comprende además evaluar la inervación simpática cardíaca en el sujeto. En algunas realizaciones, el paso de determinar comprende determinar el nivel, la densidad, la localización o la función de NET en la parte sel sujeto.

65 [0073] En algunas realizaciones, los datos de imagen de imágenes dinámicas se usan para distinguir cambios en local o global flujo sanguíneo por cambios en la función o distribución NET local o global.

[0074] En algunas realizaciones, el método comprende además proporcionar datos de imagen usando otro agente de imagen, y determinar el flujo sanguíneo en función de los datos de la imagen para distinguir el flujo sanguíneo local o global de los cambios locales o globales en la función o distribución NET.

5 **[0075]** En algunas realizaciones, el método comprende además evaluar la inervación simpática cardíaca en el sujeto.

[0076] En algunas realizaciones, al menos una porción del compuesto está presente como una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la sal es una sal de formiato o la sal de ascorbato del compuesto. En algunas realizaciones, la sal es la sal de citrato o la sal de trifluoroacetato del compuesto.

10

Breve descripción de los dibujos

[0077]

15 La Figura 1 muestra un ejemplo de una reacción de flúor nucleofílica [¹⁸F] usando un precursor de agente de imagen y una fuente de fluoruro para formar un agente de imagen de la descripción.

La Figura 2 muestra un diagrama de flujo que muestra un método ejemplar para sintetizar un agente de obtención de imágenes de la divulgación.

20 Las Figuras 3 y 4 son representaciones esquemáticas de casetes ejemplares con columnas y reactivos asociados para sintetizar un agente de obtención de imágenes de la divulgación usando un módulo químico modificado GE TRACERLab-MX.

La Figura 5 es una representación esquemática de un sistema para sintetizar un agente de imagen de la divulgación usando un módulo químico Explo GN modificado.

25 La Figura 6 muestra una síntesis ejemplar de un precursor de agente de formación de imágenes de la invención.

La Figura 7 muestra gráficos del porcentaje en peso frente al tiempo para la sal de ácido sulfúrico del precursor del agente de obtención de imágenes 1 y la sal de ácido trifluoroacético del precursor del agente de obtención de imágenes 1.

30 La Figura 8 muestra cromatogramas de HPLC para compuestos sintetizados de acuerdo con los métodos descritos aquí.

La Figura 9A muestra un gráfico que ilustra los cambios en la distribución del producto en función de la estequiometría de carbonato.

La Figura 9B muestra varios productos secundarios que pueden formarse durante la síntesis del agente de formación de imágenes 1 a partir del precursor de agente de formación de imágenes-1.

35 La Figura 9C muestra un gráfico que ilustra los cambios en la distribución del producto del agente de imagen 1 en función de la estequiometría Et₄NHCO₃.

La Figura 10 muestra un gráfico que ilustra la distribución tisular del agente de imagen 1 en ratones portadores de tumores.

40 **[0078]** Otros aspectos, realizaciones y características de la invención se harán evidentes a partir de la siguiente detallada descripción cuando se considera en conjunción con los dibujos adjuntos. Las figuras que se acompañan son esquemáticas y no están pensadas para ser dibujadas a escala. Con fines de claridad, no todos los componentes están etiquetados en cada figura, ni se muestran todos los componentes de cada realización de la invención donde la ilustración no es necesaria para permitir que los expertos en la técnica entiendan la invención.

45

Descripción detallada de la invención

50 **[0079]** La presente descripción se refiere en general a compuestos, composiciones de los mismos, los sistemas que comprenden tales compuestos, reactivos, casetes, métodos, kits, y aparatos para la síntesis y/o uso de agentes de formación de imágenes y precursores de los mismos. En algunos aspectos, la invención generalmente se refiere a un agente de imagen de la divulgación (es decir, un agente de imagen de Fórmula (I), que incluye un agente de imagen de Fórmula (V), tal como el agente de imagen-1) sintetizado usando los métodos descritos en este documento. Los agentes de imagen de la divulgación pueden usarse para obtener imágenes de un área de interés en un sujeto, que incluye, pero no se limita a, el corazón, una porción del corazón, el sistema cardiovascular, los vasos cardíacos, el cerebro y otros órganos.

55

60 **[0080]** En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona métodos para sintetizar un agente precursor de formación de imágenes de la invención que se puede hacer reaccionar con un resto de formación de imágenes (o una fuente del mismo) para formar un agente de imagen. Es ventajoso utilizar métodos que impliquen reacciones de alto rendimiento y un número relativamente bajo de eventos sintéticos, de purificación y/o formulación en la preparación de un precursor y/o agente de formación de imágenes. Por consiguiente, muchos de los métodos proporcionados en el presente documento para sintetizar un precursor y/o agente de imagen del agente de obtención de imágenes producen los compuestos en menos pasos que los informados previamente, con mayor facilidad de síntesis y/o con mayor rendimiento. En ciertas realizaciones, la fluoración de un precursor de agente de formación de imágenes que comprende un grupo saliente de sulfonato se realiza con una forma completamente desprotegida del precursor,

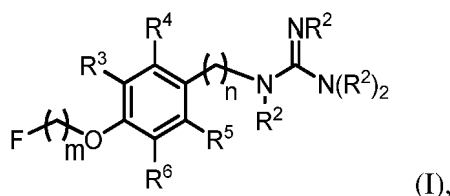
65

eliminando la necesidad de una etapa de desprotección posterior. Por lo tanto, el último paso sintético es la reacción de fluoración que elimina la pérdida de material marcado isotópicamente en los pasos posteriores.

[0081] Los métodos y composiciones de esta descripción proporcionan varias ventajas sobre los métodos, compuestos, y composiciones conocidas en la técnica. Como otro ejemplo, algunos de los compuestos proporcionados aquí son sales asociadas con un contraanión, en donde inesperadamente se ha encontrado que el contraanión mejora la solubilidad, el rendimiento, la estabilidad y/o la facilidad de purificación del compuesto. Por ejemplo, el contraanión en algunos casos influye en numerosos aspectos de la fabricación de un agente de imagen, o precursor del mismo, o una composición del mismo, que incluye (1) solubilidad del precursor y/o agente de imagen del agente de imagen, (2) pureza del precursor del agente de imagen y/o el agente de imagen, y (3) la estabilidad del precursor de imagen y/o el agente de imagen.

Agentes formadores de imágenes

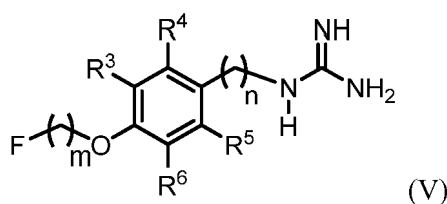
[0082] Se proporcionan en algunos aspectos, agentes formadores de imágenes para obtener imágenes de un área de interés de un sujeto. En ciertas realizaciones, el agente de formación de imágenes está marcado con ^{18}F y es útil en la formación de imágenes de PET. En algunas realizaciones, el agente de obtención de imágenes es un compuesto de Fórmula (I):



o una sal, base libre o combinaciones de los mismos, en donde:

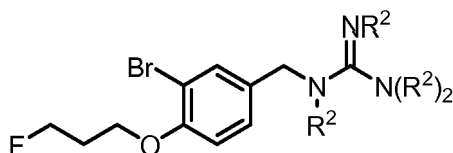
R^3 , R^4 , R^5 y R^6 pueden ser iguales o diferentes y son individualmente hidrógeno, C_1 - C_6 alquilo, heteroalquilo, haluro, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)_2$, o $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$, cada uno opcionalmente sustituido; cada R^2 puede ser igual o diferente y es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno; cada R^7 puede ser igual o diferente y es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido; cada R^8 puede ser igual o diferente y es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-\text{OH}$, alcoxi, $-\text{NH}_2$, alquilamino, $-\text{SH}$ o alquiltiol, cada uno opcionalmente sustituido; m es un número entero entre 1 y 12, inclusive; y n es un número entero entre 1 y 4, inclusive.

[0083] En ciertas realizaciones, el agente de formación de imagen es un compuesto de Fórmula (V):



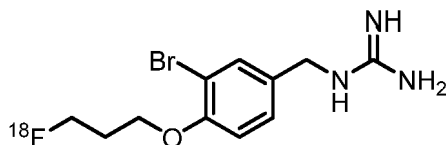
o una sal, base libre, o combinaciones de los mismos, en donde R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , m y n son como se definen encima.

[0084] En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es de fórmula:



en donde al menos un R^2 es un grupo protector de nitrógeno. En ciertas realizaciones, el grupo protector de nitrógeno es un grupo protector de Boc. En ciertas realizaciones, uno, dos o tres grupos R^2 son grupos protectores de nitrógeno (por ejemplo, grupos protectores Boc), y los otros grupos R^2 son hidrógeno. En ciertas realizaciones, el flúor de los compuestos está enriquecido isotópicamente con ^{18}F . Las formas de compuestos completamente protegidos, parcialmente protegidos y completamente desprotegidos que comprenden la Fórmula (I) enriquecida isotópicamente con ^{18}F pueden ser útiles como agentes de formación de imágenes.

[0085] Un ejemplo de un agente de imagen no limitativo, que se refiere en este documento como agente de formación de imágenes 1, de la fórmula:



[0086] Como se usa en este documento, el agente 1 de formación de imágenes término también puede referirse a una sal y/o un libre base, o combinaciones de los mismos, del compuesto anterior, tal como una sal de formiato (Fórmula (VI)), una sal de ascorbato (Fórmula (VII)), una sal de citrato (Fórmula (IX)) o una sal de ácido trifluoroacético (Fórmula (X)), como se describe en este documento.

[0087] En aras de la conveniencia y brevedad, se describen diversos aspectos y realizaciones de la invención en términos de agente de formación de imágenes 1. Sin embargo, debe entenderse que, a menos que se especifique lo contrario, la divulgación contempla la síntesis y el uso de agentes de formación de imágenes distintos del agente de formación de imágenes 1 en estos diversos aspectos y realizaciones. Dichos agentes de formación de imágenes pueden ser compuestos de Fórmula (I) y/o compuestos de Fórmula (V), como se describe en el presente documento.

[0088] Tal como se utiliza aquí, el término "agente de formación de imágenes" se refiere a cualquier compuesto químico que incluye un resto formador de imágenes. Un "resto de formación de imágenes" se refiere a un átomo o grupo de átomos que es capaz de producir una señal detectable por sí mismo, o al exponerse a una fuente externa de energía (por ejemplo, radiación electromagnética, ultrasonido y similares). Los agentes de imagenología de medicina nuclear pueden comprender radioisótopos como el resto de imagen. Por ejemplo, los agentes de imágenes de medicina nuclear pueden incluir ^{11}C , ^{13}N , ^{18}F , ^{76}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{95}Tc , ^{111}In , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Ga , y ^{68}Ga como el resto de imagen. En algunas realizaciones, el resto de formación de imágenes es ^{18}F . Los agentes de formación de imágenes que comprenden ^{18}F se han utilizado para formar imágenes de hipoxia y cáncer (Drugs of the Future 2002, 27, 655-667).

[0089] Agentes formadores de imágenes permiten la detección, formación de imágenes, y/o seguimiento de la presencia y/o la progresión de una afección, trastorno patológico, y/o enfermedad. Típicamente, el agente de formación de imágenes puede administrarse a un sujeto para proporcionar información relacionada con al menos una parte del sujeto (por ejemplo, humano). En algunos casos, se puede usar un agente de imagen para resaltar un área específica de un sujeto, haciendo que los órganos, los vasos sanguíneos, los tejidos y/u otras partes sean más detectables y tengan una imagen más clara. Al aumentar la capacidad de detección y/o calidad de imagen del área estudiada, se puede determinar la presencia y extensión de enfermedad y/o lesión.

[0090] En algunas realizaciones, un agente de formación de imágenes que comprende un isótopo tal como un radioisótopo puede ser denominado como siendo "isotópicamente enriquecido." Una composición "enriquecida isotópicamente" se refiere a una composición que comprende un porcentaje de uno o más isótopos de un elemento que es mayor que el porcentaje (de dicho isótopo) que ocurre naturalmente. Como ejemplo, una composición que está enriquecida isotópicamente con una especie de fluoruro puede estar "enriquecida isotópicamente" con flúor-18 (^{18}F). Por lo tanto, con respecto a una pluralidad de compuestos, cuando una posición atómica particular se designa como ^{18}F , debe entenderse que la abundancia (o frecuencia) de ^{18}F en esa posición (en la pluralidad) es mayor, incluso sustancialmente mayor, que la abundancia natural (o frecuencia) de ^{18}F , que es esencialmente cero. En algunas realizaciones, un flúor designado como ^{18}F puede tener un factor de enriquecimiento isotópico mínimo de aproximadamente 0,001% (es decir, aproximadamente 1 de cada 10 5 especies de flúor es ^{18}F), 0,002%, 0,003%, 0,004%, 0,005%, 0,006%, 0,007%, 0,008%, 0,009%, 0,01%, aproximadamente 0,05%, aproximadamente 0,1%, aproximadamente 0,2%, aproximadamente 0,3%, aproximadamente 0,4%, aproximadamente 0,5%, aproximadamente 0,75%, aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 10%, aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, aproximadamente 30%, aproximadamente 40%, aproximadamente 50%, aproximadamente 60%, aproximadamente 70%, aproximadamente 80%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95% o más. El factor de enriquecimiento isotópico mínimo, en algunos casos, puede variar de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 1%. El enriquecimiento isotópico de los compuestos proporcionados en el presente documento puede determinarse usando métodos analíticos convencionales conocidos por un experto en la materia, que incluyen espectrometría de masas y HPLC.

[0091] En algunas realizaciones, los métodos y sistemas de este uso divulgación o compuestos comprenden de Fórmula (I) o (V), incluyendo, sin limitación, agente de formación de imágenes 1. En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a métodos de formación de imágenes, que incluyen métodos de formación de imágenes en un sujeto que incluye administrar una composición o formulación que incluye un agente de formación de imágenes (por ejemplo, un agente de formación de imágenes que comprende la Fórmula (I) o la Fórmula (V), tales como agente de formación de imágenes 1) al sujeto mediante inyección, infusión o cualquier otro método conocido, y formando

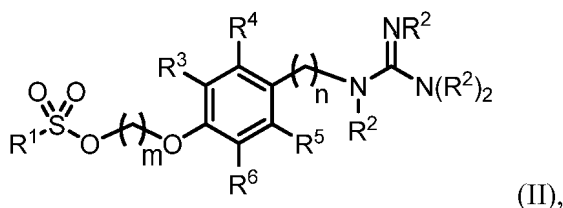
imágenes de una región de interés del sujeto. Las regiones de interés pueden incluir, entre otras, el corazón, una porción del corazón, el sistema cardiovascular, los vasos cardíacos, el páncreas, las glándulas suprarrenales, las glándulas salivales, el timo u otros órganos con alta inervación simpática o alta captación de agentes de imagen. Las regiones de interés también pueden incluir tumores. En ciertas realizaciones, el agente de imagen se usa como un radiotrazador para mapear el terminal del nervio cardíaco *in vivo* usando tomografía por emisión de positrones (PET) u otras técnicas de imagen. Se puede generar una imagen de un evento de interés y detectarlo y/u otra información puede determinarse utilizando métodos y/o sistemas de divulgación.

[0092] Los agentes de formación de imágenes de la descripción, incluyendo el agente de formación de imágenes 1, pueden actuar como ligandos transportadores de norepinefrina que se dirigen a o se unen NET. En algunas realizaciones, los métodos comprenden detectar MET, incluida la determinación de niveles de NET, en un sujeto, en donde la determinación puede comprender determinar el nivel, densidad, función y/o localización de NET en un sujeto. En ciertas realizaciones, sin desear estar sujeto a una teoría particular, el agente de obtención de imágenes se une a los transportadores de noradrenalina (NET) que permiten obtener imágenes de la inervación o actividad simpática cardíaca. Por consiguiente, en algunos aspectos, se proporcionan métodos para evaluar la inervación simpática cardíaca y/o la función simpática miocárdica.

Precusores de agente de formación de imágenes

[0093] En otros aspectos, precursores de agente formador de imágenes útiles en la preparación de agentes de formación de imágenes de la descripción proporcionada. En la Figura 6 se muestra una síntesis ejemplar del precursor del agente de obtención de imágenes 1. En ciertas realizaciones, un precursor del agente de obtención de imágenes de la invención comprende un grupo saliente (por ejemplo, un sulfonato) que puede sustituirse con un nucleófilo en una reacción de sustitución. El precursor del agente de obtención de imágenes también puede incluir varios grupos funcionales que están opcionalmente protegidos. Los precursores anteriores en la síntesis de agentes de imagen de la divulgación también están abarcados por la presente divulgación.

[0094] En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto (por ejemplo, un precursor de agente de imagen) de Fórmula (II):



o una sal, base libre, o combinaciones de los mismos, en donde

R¹ es alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquenilo, alquinilo o haloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido;

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ pueden ser iguales o diferentes y son individualmente hidrógeno, C₁-C₆ alquilo, heteroalquilo, haluro, -OR⁷, -SR⁷, -N(R⁷)₂, o -C(=O)R⁸, cada uno opcionalmente sustituido;

cada R² puede ser igual o diferente y es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno;

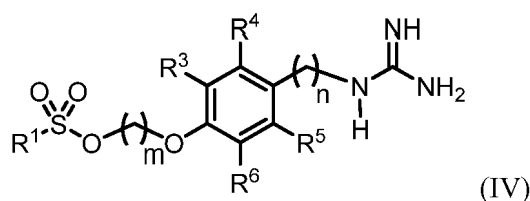
cada R⁷ puede ser igual o diferente y es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, haloalquilo, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido;

cada R⁸ puede ser igual o diferente y es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, -OH, alcoxi, -NH₂, alquilamino, -SH o alquiltiol, cada uno opcionalmente sustituido;

m es un número entero entre 1 y 12, inclusive; y

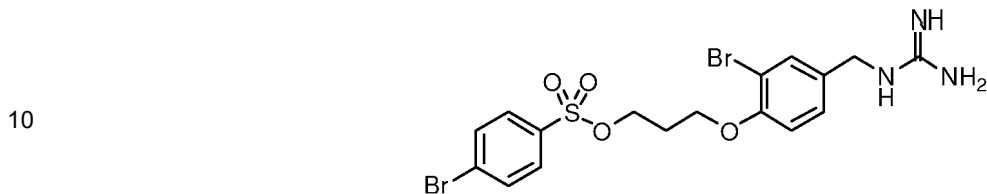
n es y número entero entre 1 y 4, inclusive. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (II) es un precursor de agente de imagen.

[0095] En ciertas realizaciones, el precursor de agente de imagen es un compuesto de Fórmula (IV):



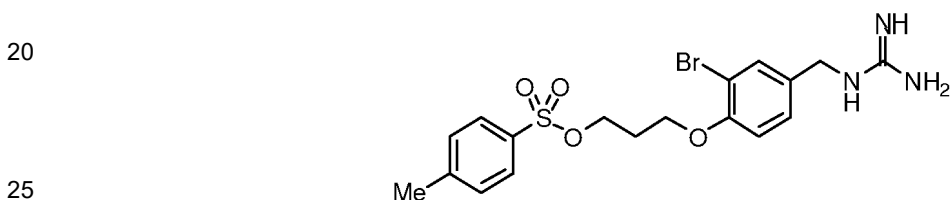
o una sal, base libre, o combinación de las mismas, en donde R¹, R³-R⁶, m y n son como se definen en el presente documento.

5 **[0096]** Un ejemplo de un precursor de agente de imagen no limitante, se hace referencia a la presente memoria como precursor del agente de obtención de imágenes 1, comprende la fórmula:



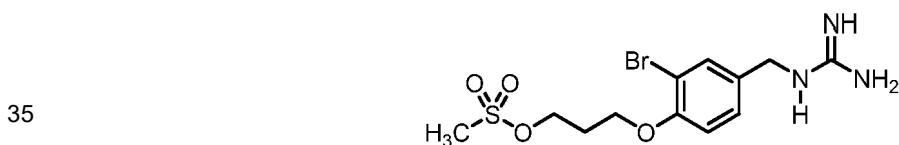
o una sal, base libre, o combinaciones de los mismos.

15 **[0097]** Otro ejemplo no limitativo de un precursor de agente de formación de imágenes, se hace referencia a la presente memoria como precursor del agente de obtención de imágenes 2, es de la fórmula:



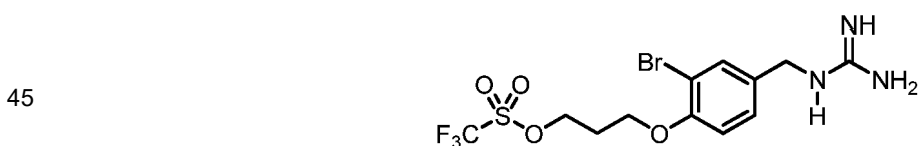
o una sal, base libre, o combinaciones de los mismos.

30 **[0098]** Otro ejemplo no limitativo de un precursor de agente formador de imágenes es de la fórmula:



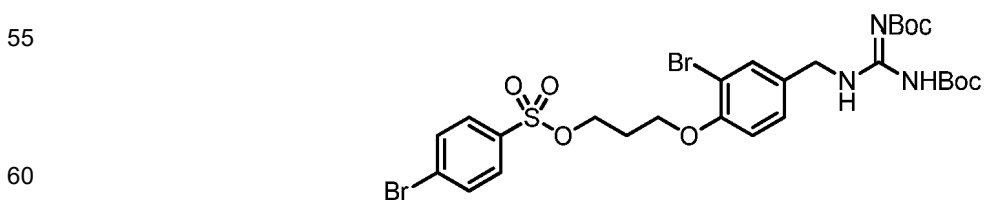
o una sal, base libre, o combinaciones de los mismos.

40 **[0099]** Otro ejemplo no limitativo de un precursor de agente formador de imágenes es de la fórmula:



mismo o una sal, base libre, o combinaciones.

50 **[0100]** Otro ejemplo no limitativo de un precursor de agente de imagen es de fórmula:

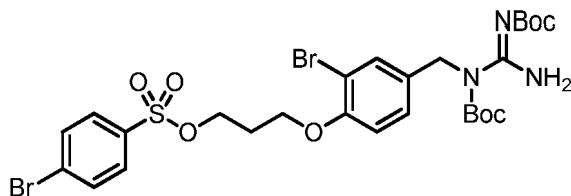


o una sal, base libre o combinaciones de los mismos.

65 **[0101]** Otro ejemplo no limitante de un precursor del agente de obtención de imágenes es de fórmula:

5

10



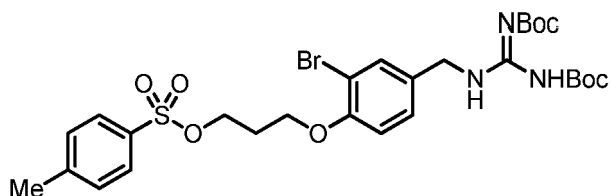
15

o una sal, base libre o combinaciones de los mismos.

[0102] Otro ejemplo no limitativo de un precursor de agente de imagen es de fórmula:

20

25

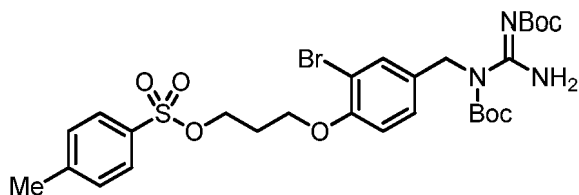


o una sal, base libre o combinaciones de los mismos.

[0103] Otro ejemplo no limitante de un precursor de agente de obtención de imágenes es de fórmula:

30

35



40

o una sal, base libre o combinaciones de los mismos.

[0104] Por conveniencia y brevedad, se describen diversos aspectos y realizaciones de la invención en términos de precursor de agente de imagen 1 y/o precursor de agente de imagen 2. Sin embargo, debe entenderse que, a menos que se especifique lo contrario, la invención contempla la síntesis y el uso de precursores de agentes de obtención de imágenes distintos del precursor del agente de obtención de imágenes 1 y 2 en estos diversos aspectos y realizaciones. Dichos precursores de agentes de obtención de imágenes pueden ser compuestos de Fórmula (II) y/o compuestos de Fórmula (IV) y/o compuestos de Fórmula (III), como se describe en el presente documento.

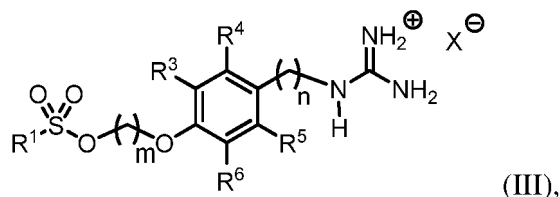
45

50

[0105] En ciertas realizaciones, se proporciona una sal de un compuesto de Fórmula (II). Es decir, un compuesto de Fórmula (II) puede cargarse y puede asociarse con un contraión. En algunos casos, el compuesto de Fórmula (II) está positivamente cargado con. En una realización particular, el grupo funcional guanidina del compuesto de Fórmula (II) está protonado y, por lo tanto, cargado positivamente de modo que una sal de un compuesto de Fórmula (II) es de Fórmula (III):

55

60



65

en donde X^o es un contraión. Como entenderán los expertos en la técnica, en las realizaciones descritas en el presente documento en las que un compuesto comprende un compuesto de Fórmula (II), o una variación del mismo, el compuesto puede estar presente, al menos en parte, en forma de sal. Por ejemplo, cualquier compuesto descrito

en el presente documento que comprende un grupo funcional de guanidina neutral y/o no protonado también puede estar presente como un grupo funcional de guanidina protonado (por ejemplo, asociado con un contraanión).

[0106] Aquellos de experiencia ordinaria en la técnica serán conscientes de contraaniones adecuados. Además, los expertos en la materia serán conscientes de que el contraanión X^{\ominus} puede tener una carga mayor que (-1) (por ejemplo, (-2), (-3)), y en tales realizaciones, cada uno counter anión X^{\ominus} puede estar asociado con más de una molécula de un compuesto de la presente invención. Los ejemplos no limitantes de contraaniones adecuados incluyen la base conjugada de ácidos inorgánicos (por ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro, fluoruro, nitrato, sulfato, fosfato) o de la base conjugada de ácidos orgánicos (por ejemplo, carboxilato, acetato, benzoato, tartrato, adipato, lactato, formiato, maleato, glutamato, ascorbato, citrato, gluconato, oxalato, succinato, pamoato, salicilato, isetionato, succinamato, mono-diglicolato, diisobutirato, glucoheptonato). Otros ejemplos no limitantes de sales incluyen adipato, alginato, aminosalicilato, anhidrometilenitrato, arecolina, aspartato, bisulfato, alcanforado, digluconato, dihidrobromuro, disuccinato, glicerofosfato, hemisulfato, fluoruro, yoduro, metilénbis (salicilato), napadisilato, persalatoato de petoalato, oxalato de sodio, oxalato de sodio, oxalatoato de sodio fenilettilbarbiturato, picrato, propionato, tiocianato, tosilato, undecanoato, acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edentado de calcio, camilato, carbonato, cloruro, citrato, dihidrocloruro, edentado, edisilato, estolato, glucilato, fumarato, gluterato, fumarato, gluconato, fumarato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromuro, cloruro, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, mucate, napsilato, nitrato, pamoato (embonato), pantotenato, fosfato, polifosfato/difosfato/difosfato salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teocloato y trieth yoduro (véase Berge et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 66 (1), 1977, 1-19). En ciertas realizaciones, la sal es un mesilato (es decir, metanosulfonato), fosfato, sulfato, acetato, formiato, benzoato, trifluoroacetato o sal de tosilato de un compuesto de Fórmula (II). En ciertas realizaciones, la sal es un mesilato (es decir, metanosulfonato), acetato, formiato, benzoato, trifluoroacetato o sal de tosilato de un compuesto de Fórmula (II).

[0107] En algunas realizaciones, R^1 es alquilo, haloalquilo, o arilo. En algunos casos, R^1 es alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *t*-butilo, pentilo, hexilo). En algunos casos, R^1 es haloalquilo (p. ej., -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, -CH₂CF₃). En algunos casos, R^1 es arilo, opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R^1 está sustituido o no sustituido fenilo. En ciertas realizaciones, R^1 es fenilo no sustituido. En algunos casos, R^1 es fenilo sustituido (p. ej., 4-CH₃Ph, 2,4,6-(CH₃)₃C₆H₂, C₆H₄X en donde X es haluro (p. ej., 4-BrC₆H₄)).

[0108] En algunas realizaciones, *n* es un número entero entre 1 y 4, inclusive, o es 1, 2, 3 o 4.

[0109] En algunas realizaciones, *m* es un número entero entre 1 y 12, inclusive; o 1 y 10, inclusive; o 1 y 8, inclusive; o 1 y 6, inclusive; o es 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunas realizaciones, *m* es un número entero entre 3 y 12, inclusive.

[0110] Como se describió anteriormente, R^2 puede ser un grupo protector de nitrógeno. Los grupos protectores de nitrógeno son bien conocidos en la técnica e incluyen los descritos en detalle en Protecting Groups in Organic Synthesis, TW Greene y PGM Wuts, tercera edición, John Wiley & Sons, 1999. Por ejemplo, los grupos protectores de nitrógeno incluyen, pero no son limitado a carbamatos (incluidos metilo, etilo y etilo carbamatos sustituidos (por ejemplo, Troc), por nombrar algunos), amidas, derivados de imida cíclica, N-alquilo y N-arilaminas, derivados de imina y derivados de enamina, por nombrar un pocos. En algunas realizaciones, el grupo protector de nitrógeno es carbobenciloxi (Cbz), *p*-metoxibencil carbonilo (MeOZ), *t*-butiloxicarbonilo (Boc), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), acetilo (Ac), benzoilo (Bz), bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (PMB), 3,4-dimetoxibencilo (DMPM), *p*-metoxifenilo (PMP) o *p*-toluenosulfonilo (Ts). En ciertas realizaciones, al menos un R^2 es *t*-butiloxicarbonilo (Boc).

[0111] Grupos protectores de nitrógeno tales como grupos amida incluyen, pero no se limitan a, formamida, acetamida, cloroacetamida, tricloroacetamida, trifluoroacetamida, fenilacetamida, 3-fenilpropanamida, picolinamida, 3-piridilcarboxamida, *n*-benzoilfenilalanilo derivado, benzamida, *p*-fenilbenzamida, *o*-nitrofenilacetamida, *o*-nitrofenoxiacetamida, acetoacetamida, (*N'*-ditiobenciloxiacilamino) acetamida, 3-(*p*-hidroxifenilo) propanamida, 3-(*o*-nitrofenilo) propanamida, 2-metilo-2-(*o*-nitropropinenoxi, 2-metilo-2-(*o*-fenilazofenoxi)propanamida, 4-clorobutanamida, 3-metilo-3-nitrobutanamida, *o*-nitrocinnamida, derivado de *N*-acetilmetionina, *o*-nitrobenzamida y *o*-(benzoiloximetilo)benzamida.

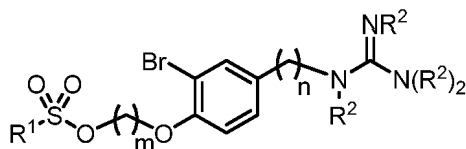
[0112] Grupos protectores de nitrógeno tales como grupos carbamato incluyen, pero no se limitan a, carbamato de metilo, etilo carbamante, carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), 9-(2-sulfo)carbamato de fluorenilmetilo, 9-(2,7-dibromo) fluorenilmetil carbamato, 2,7-di-*t*-butilo-[9-(10,10-dioxo-10,10,10-tetrahidrotioxantil)]metilo carbamato (DBD-Tmoc), 4-metoxifenacil carbamato (Phenoc), 2,2,2-tricloroetilcarbamato (Troc), 2-trimetilsililetilcarbamato (Teoc), 2-feniletilcarbamato (hZ), 1-(1-adamantil)-1-metiletilcarbamato (Adpoc), 1,1-dimetilo-2-haloetil carbamato, 1,1-dimetilo-2,2-dibromoetil carbamato (DB- *t*-BOC), 1,1-dimetilo-2,2,2-tricloroetil carbamato (TCBOC), 1-metilo-1-(4-bifenilil)etilo carbamato (Bpoc), 1-(3,5-di-*t*-butilfenilo)-1-metiletil carbamato (*t*-Bumeoc), 2-(2'- y 4'-piridil)etilo carbamato (Pyoc), 2-(*N,N*-diciclohexilcarboxamido)etilo carbamato, *t*-butilo carbamato (BOC), 1-adamantil carbamato (Adoc), carbamato de vinilo (Voc), carbamato de alilo (Alloc), carbamato de 1-isopropilalilo (Ipaoc), carbamato de cinamilo (COC), carbamato de 4-nitrocinnamilo (Noc), 8-quinolilo carbamato, *n*-hidroxipiperidinil carbamato, alquilditio carbamato, bencil carbamato (Cbz), *p*-metoxibencilo carbamato (Moz), *p*-nitrobenencilo carbamato, *p*-bromobencilo carbamato, *p*-clorobencilo carbamato, 2,4-diclorobencilo carbamato, 4-metilsulfonibencilo carbamato (MSZ), 9-antrilmetilo carbamato, difenilmetil carbamato, 2-carbamato de metiltoetilo, carbamato de 2-metilsulfoniletilo,

carbamato de 2-(*p*-toluenosulfonilo)etilo, [2-(1,3-ditianil)]carbamato de metilo (Dmoc), carbamato de 4-metiltiofenil (Mtpc), carbamato de 2,4-dimetiltiofenilo (Bmpc), carbamato de 2-fosfonioetilo (Peoc), carbamato de 2-trifenilfosfonioisopropilo (Ppoc), carbamato de 1,1-dimetilo-2-cianoetilo, *m*-cloro-*p*-carbamato de aciloxibencilo, carbamato de *p*-(dihidroxiboril) bencilo, carbamato de 5-benzisoxazolimetilo, carbamato de 2-(trifluorometilo)-6-cromonilmetilo (Tcroc), carbamato de *m*-nitrofenilo, 3,5-dimetoxibencilcarbamato de benzo, *o*-nitro 4-dimetoxi-6-nitrobencilo carbamato, fenilo (*o*-nitrofenilo)carbamato de metilo, *t*-amilo carbamato, *S*-bencil tiocarbamato, *p*-cianobencilo carbamato, ciclobutilo carbamato, ciclohexilo carbamato, ciclopentilo carbamato, ciclopropilmetilo carbamato, *p*-deciloxibencilo carbamato, carbamato de 2,2-dimetoxiacilvinilo, carbamato de *o*-(*N,N*-dimetilcarboxamido)bencilo, 1,1-dimetilo-3-(*N,N*-dimetilcarboxamido)propilo, carbamato de 1,1-dimetilpropinilo, di(2-piridilo)carbamato de metilo, carbamato de 2-furanilmetilo, carbamato de 2-yodoetilo, carbamato de isoborinilo, carbamato de isobutilo, carbamato de isonicotinilo, *p*-(*p*'-metoxifenilazo)carbamato de bencilo, 1-metilciclobutil carbamato, 1-metilciclohexil carbamato, 1-metilo-1-ciclopropilmetilo carbamato, 1-metilo-1-(3,5-dimetoxifenilo)etilo carbamato, 1-metilo-1-(*p*-fenilazofenilo)etilo carbamato, 1-metilo-1-feniletilo carbamato, 1-metilo-1-(4-piridil)etilo carbamato, fenilo carbamato, *p*-(fenilazo)carbamato de bencilo, carbamato de 2,4,6-tri-*t*-butilfenilo, 4-(trimetilamonio)bencilo carbamato y 2,4,6-trimetilbencilo carbamato.

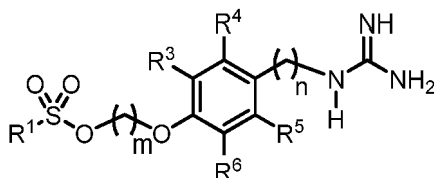
[0113] Grupos protectores de nitrógeno tales como grupos sulfonamida incluyen, pero no se limitan a, *p*-toluenosulfonamida (Ts), bencenosulfonamida, 2,3,6-trimetilo-4-metoxibencenosulfonamida (Mtr), 2,4,6-trimetoxibencenosulfonamida (Mtb), 2,6-dimetilo-4-metoxibencenosulfonamida (Pme), 2,3,5,6-tetrametilo-4-metoxibencenosulfonamida (Mte), 4-metoxibencenosulfonamida (Mbs), 2,4,6-trimetilbencenosulfonamida (Mts), 2,6-dimetoxi-4-metilbencenosulfonamida (iMds), 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonamida (Pmc), metanosulfonamida (Ms), β -trimetilsililetanosulfonamida (SES), 9-antracenosulfonamida, 4-(4',8'-dimetoxinaftilmetilo)bencenosulfonamida (DNMB S), bencilsulfonamida, trifluorometilsulfonamida y fenacilsulfonamida.

[0114] Otros grupos protectores de nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, fenotiazinil-(10) derivado de acilo, *N*'-*p*-toluenosulfonilaminoacilo derivado, derivado *N*'-fenilaminotioacilo, derivado de *n*-benzoilfenilalanilo, derivado de *N*-acetilometionina, 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona, *N*-ftalimida, *N*-ditiasuccinimida (Dts), *N*-2,3-difenilmaleimida, *N*-2,5-dimetilpirrol, *N*-1,1,4,4-aducto de tetrametildisililazaciclopentano (STABASE), 1,3-dimetilo-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona 5-sustituido, 1,3-dibencil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona sustituido por 5,1-sustituido 3,5-dinitro-4-piridona, *N*-metilamina, *N*-alilamina, *N*-[2-(trimetilsilil)etoxi]metilamina (SEM), *N*-3-acetoxipropilamina, *N*-(1-isopropil-4-nitro-2-oxo-3-pirolin-3-ilo) amina, sales de amonio cuaternario, *N*-bencilamina, *N*-di(4-metoxifenilo)metilamina, *N*-5-dibenzosuberilamina, *N*-trifenilmetilamina (Tr), *N*-[(4-metoxifenilo)difenilmetil]amina (MMTr), *N*-9-fenilfluorenilamina (PhF), *N*-2,7-dicloro-9-fluorenilo metilenoamina, *N*-ferrocenilmetilamino (FCM), *N*-2-picolilamino *N*'-óxido, *N*-1,1-dimetiltiometilenoamina, *N*-benciloideneamina, *N*-*p*-metoxibenciloideneamina, *N*-difenilmetilenoamina, *N*-[(2-piridil)mesitilo]metilenoamina, *N*-(*N*',*N*'-dimetilaminometileno)amina, *N,N*-isopropilidendiamina, *N*-*p*-nitrobencilideneamina, *N*-salicilideneamina, *N*-5-clorosalicilideneamina, *N*-(5-cloro-2-hidroxifenilo)fenilmetilenoamina, *N*-ciclohexilideneamina, *N*-(5,5-dimetilo-3-oxo-1-ciclohexenilo)amina, derivado de *N*-borano, derivado de ácido *N*-difenilborínico, *N*-[fenilo(pentaacilcromio- o tungsteno)acil]amina, *N*-quelato de cobre, *N*-quelato de cinc, *N*-nitroamina, *N*-nitrosoamina, amina *N*-óxido, difenilfosfinamida (Dpp), dimetiltiofosfinamida (MPT), difeniltiofosfinamida (Ppt), fosforamidatos de dialquilo, dibencil fosforamidato, fosforamidato de difenilo, bencenosulfenamida, *o*-nitrobencenosulfenamida (Nps), 2,4-dinitrobencenosulfenamida, pentaclorobencenosulfenamida, 2-nitro-4-metoxibencenosulfenamida, trifenilmetilsulfenamida y 3-nitropiridinesulfenamida (Npys).

[0115] En algunas realizaciones, R^4 , R^5 y R^6 son hidrógeno; y R^3 es C_1 - C_6 alquilo, hetero- C_1 - C_6 alquilo, haluro, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$ o $-C(=O)R^8$, cada uno opcionalmente sustituido En algunos casos, R^3 es halo (*p. ej.*, F, Cl, Br, I). En ciertas realizaciones, R^3 es bromo. En una realización particular, R^4 , R^5 y R^6 son hidrógeno; y R^3 es bromo, por ejemplo, de modo que el compuesto de Fórmula (II) es de la estructura:

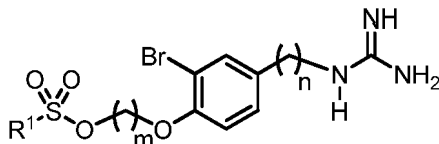


[0116] En algunas realizaciones, cada R^2 es hidrógeno de manera que el compuesto de Fórmula (II) es de la estructura:



en una realización particular, R⁴, R⁵ y R⁶ son hidrógeno; R³ es bromo; y cada R² es hidrógeno, por ejemplo, de modo que el compuesto de Fórmula (II) tiene la estructura:

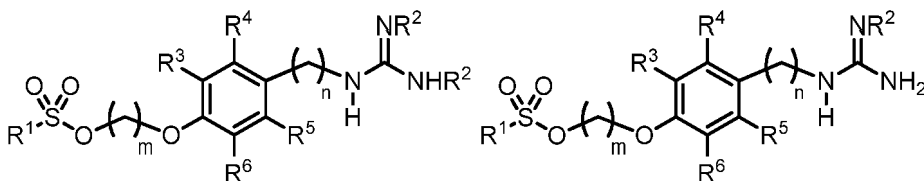
5



10

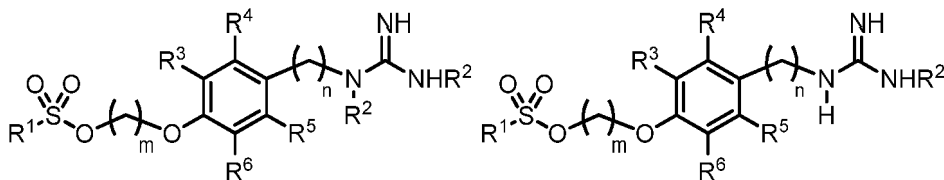
[0117] En otras realizaciones, al menos un R² no es hidrógeno. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula (II) puede ser una de las fórmulas:

15

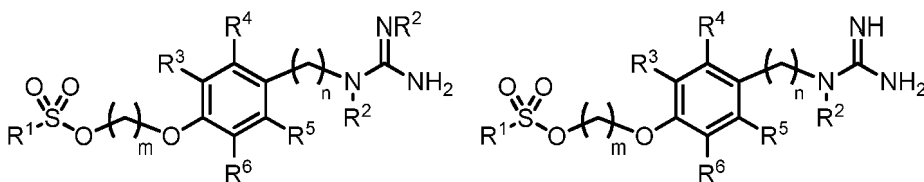


20

25

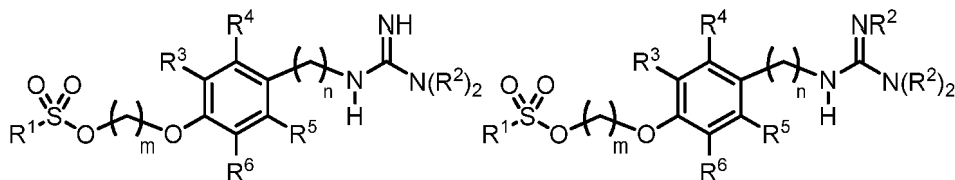


30

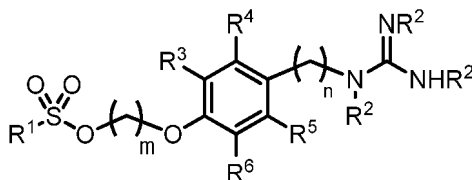


35

40



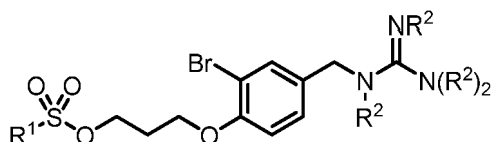
45



Como se describe en el presente documento, estos compuestos pueden estar presentes, como una sal, base libre, o combinación de las mismas.

[0118] En algunas realizaciones, m es 3, n es 1, R³ es Br (u otro halógeno), y R⁴, R⁵ y R⁶ son todos H, de modo que un compuesto de Fórmula (II) es de la estructura:

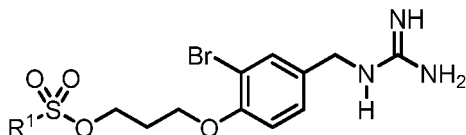
55



60

en donde cada uno de R^1 y R^2 son como se definieron anteriormente y se describen en las realizaciones de este documento, tanto individualmente como en combinación. Además, en algunos casos, cada R^2 es H, de modo que el compuesto de Fórmula (II) es de la estructura:

5

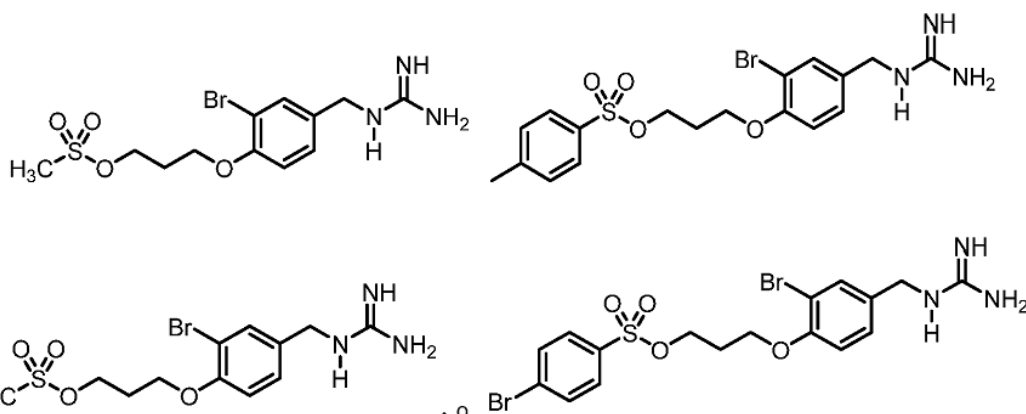


10

en donde R^1 es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones de la presente memoria.

[0119] En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula (II) es de la estructura:

15



20

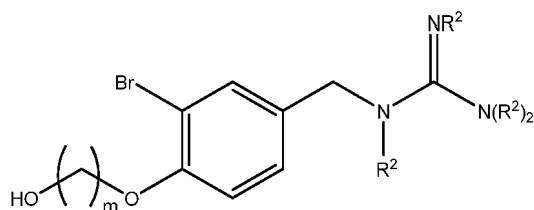
25

30

o una sal, base libre o combinación de las mismas.

[0120] En ciertas realizaciones, la presente descripción proporciona compuestos útiles en la síntesis de compuestos de Fórmula (II). En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula:

35



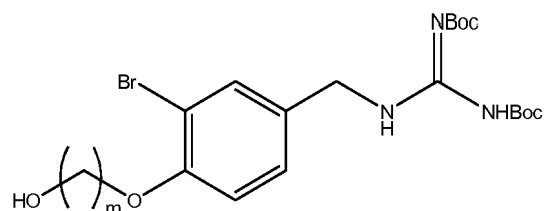
40

45

o una sal, base libre o combinación de los mismos; en donde cada R^2 puede ser igual o diferente y es hidrógeno o un nitrógeno grupo protector; m es un número entero entre 3 y 12, inclusive. En una realización, m es 3.

[0121] En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula:

50



55

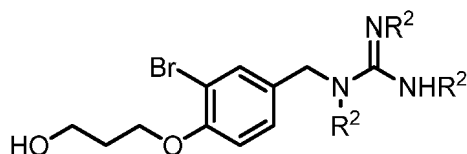
60

o una sal, base libre o combinación de los mismos.

[0122] En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula:

65

5

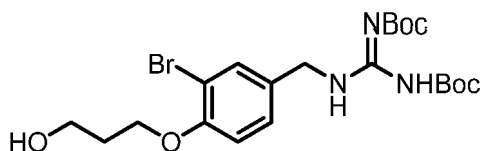


o una sal, base libre o

combinación de los mismos.

[0123] En una realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula:

10



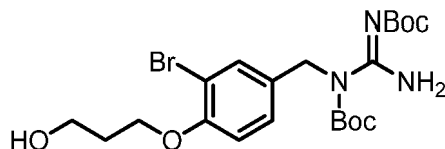
15

o una sal, base libre o combinación de los mismos.

20

[0124] En una realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula:

25



30

o una sal, base libre, o combinaciones de los mismos.

[0125] En ciertas realizaciones, m es un número entero entre 3 y 10, inclusive; entre 3 y 6, inclusive; o entre 3 y 5, inclusive. En ciertas realizaciones, m es 3, 4, 5, o 6. En ciertas realizaciones, m es 3.

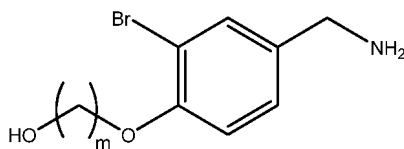
35

[0126] En algunas realizaciones, todos los R² son hidrógeno. En otras realizaciones, al menos un R² es un grupo protector de nitrógeno (por ejemplo, grupos protectores de nitrógeno descritos aquí). En otras realizaciones, al menos dos R² son grupos protectores de nitrógeno (por ejemplo, grupos protectores de nitrógeno descritos aquí). En otras realizaciones, al menos tres R² son grupos protectores de nitrógeno (por ejemplo, grupos protectores de nitrógeno descritos aquí). En algunas realizaciones, el grupo protector de nitrógeno es carbobenciloxi (Cbz), p-metoxibencil carbonilo (MeOZ), t-butiloxicarbonilo (Boc), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), acetilo (Ac), benzoilo (Bz), bencilo (Bn), p-metoxibencilo (PMB), 3,4-dimetoxibencilo (DMPM), p-metoxifenilo (PMP) o p-toluenosulfonilo (Ts). En ciertas realizaciones, al menos un R² es t-butiloxicarbonilo (Boc). En ciertas realizaciones, al menos dos R² son t-butiloxicarbonilo (Boc).

40

[0127] En otro aspecto, la descripción proporciona un compuesto de fórmula:

45



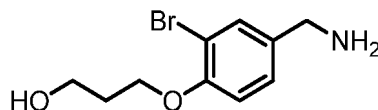
50

o una sal, base libre o combinación de los mismos, en donde m es un número entero entre 3 y 12, inclusive. En ciertas realizaciones, el documento m es un número entero entre 3 y 10, inclusive; entre 3 y 6, inclusive; o entre 3 y 5, inclusive. En ciertas realizaciones, m es 3, 4, 5 o 6. En ciertas realizaciones, m es 3.

55

[0128] En una realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula:

60



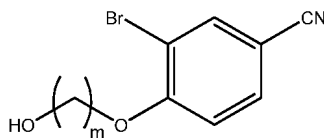
65

o una base libre, sal o combinación de los mismos.

[0129] En un aspecto, la descripción proporciona un compuesto de fórmula:

5

10



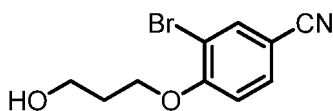
o una sal del mismo, en donde m es un número entero entre 3 y 12, inclusive. En ciertas realizaciones, m es un número entero entre 3 y 10, inclusive; entre 3 y 6, inclusive; o entre 3 y 5, inclusive. En ciertas realizaciones, m es 3, 4, 5 o 6. En ciertas realizaciones, m es 3.

15

[0130] En una realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula:

20

25



Métodos de síntesis de precursores de agentes de obtención de imágenes

[0131] En otros aspectos, se proporcionan métodos para sintetizar precursores de agentes de imagen de la invención y agentes de imagen de la divulgación. En ciertas realizaciones, un precursor de agente de imagen con un grupo saliente (por ejemplo, sulfonato) se hace reaccionar con un nucleófilo en una reacción de sustitución para producir un agente de imagen de la divulgación, o una forma protegida del mismo. También se proporcionan métodos sintéticos para preparar precursores anteriores en la síntesis de agentes de imagen de la divulgación, por ejemplo, métodos sintéticos de los cuales se muestran pasos ejemplares en la Figura 6.

30

[0132] En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona métodos para sintetizar agente de imagen precursores de la invención. Los métodos descritos en este documento pueden usarse para la síntesis de una variedad de precursores de agentes de imagen. En general, el precursor del agente de formación de imágenes incluye un grupo saliente que se sustituye por un resto de formación de imágenes, tal como especies ^{18}F .

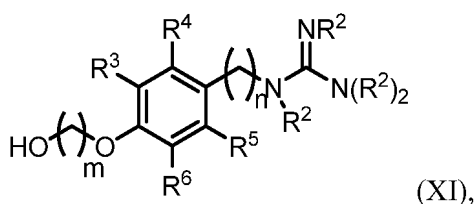
35

[0133] Los precursores de agentes de formación de imágenes de la invención (por ejemplo., Los compuestos de Fórmula (II)) se pueden preparar en una variedad de maneras diferentes. En ciertas realizaciones, el grupo hidroxilo libre de un alcohol que es de Fórmula (XI):

40

45

50



o una sal, base libre o combinaciones de los mismos, en donde

R^3 , R^4 , R^5 y R^6 pueden ser iguales o diferentes y son individualmente hidrógeno, C_1 - C_6 alquilo, heteroalquilo, haluro, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)_2$, o $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$, cada uno opcionalmente sustituido; cada R^2 puede ser igual o diferente y es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno; cada R^7 puede ser igual o diferente y es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, haloalquilo, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido; cada R^8 puede ser igual o diferente y es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, $-\text{OH}$, alcoxi, $-\text{NH}_2$, alquilamino, $-\text{SH}$ o alquiltiol, cada uno opcionalmente sustituido; m es un número entero entre 1 y 12, inclusive; y n es un número entero entre 1 y 4, inclusive,

55

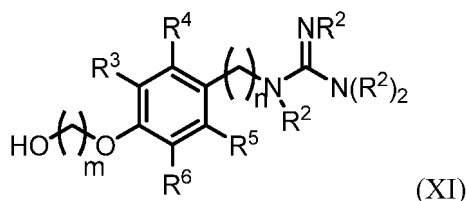
60

se convierte en un grupo saliente adecuado (por ejemplo, un grupo saliente sulfonato) para producir un compuesto que comprende la Fórmula (II). Cada uno de R^2 - R^8 , m y n son como se definieron anteriormente y se describen en realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación, a menos que se indique lo contrario. La metodología del grupo saliente de sulfonato se revisa en Netscher, Recent Res. Dev. Org. Chem 7: 71-

65

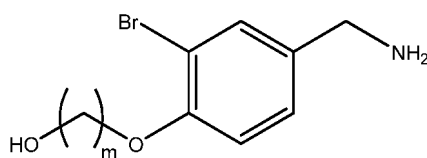
83, 2003. En ciertas realizaciones, el grupo hidroxilo libre se convierte en un tosilato (4-metilbencenosulfonato) usando haluro de tosilo (por ejemplo, cloruro de tosilo). En ciertas realizaciones, el grupo hidroxilo libre se convierte en un besilato (bencenosulfonato) usando un haluro de besilato (por ejemplo, cloruro de besilato). En ciertas realizaciones, el grupo hidroxilo libre se convierte en un nosilato (4-nitrobencenosulfonato) usando un haluro de nosilato (por ejemplo, cloruro de nosilato). En otras realizaciones, el grupo hidroxilo libre se convierte en bromobencenosulfonato usando un haluro de bromobencenosulfonato (por ejemplo, cloruro de bromobencenosulfonato). En otras realizaciones, el grupo hidroxilo libre se convierte en un mesilato (metanosulfonato) usando un haluro de mesilo (por ejemplo, cloruro de mesilo). En otras realizaciones, el grupo hidroxilo libre se convierte en un triflato (trifluorometanosulfonato) usando anhídrido triflico o un haluro triflico. Como apreciaría un experto en la técnica, se pueden usar otros sulfonatos en los precursores de agentes de formación de imágenes de la invención. Típicamente, la preparación del sulfonato que comprende la Fórmula (II) se realiza en un disolvente aprótico (por ejemplo, diclorometano, THF) a temperatura ambiente o alrededor de ella en presencia de una base tal como DMAP y/o una trialkilamina.

[0134] El alcohol de Fórmula (XI):

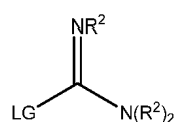


se pueden preparar sobre la base de metodologías de síntesis descritas en la publicación PCT N° WO 2008/083056. Además, se proporcionan síntesis ilustrativas de diversos precursores de agentes de formación de imágenes de Fórmula (II), incluyendo formas de sales de los mismos, en los Ejemplos 1-13 y la figura 6.

[0135] En ciertas realizaciones, el alcohol de Fórmula (XI) se prepara por reacción de un compuesto de fórmula:

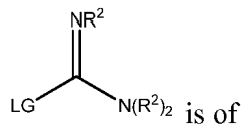


o una sal, base libre o combinación de los mismos, con un compuesto de fórmula:

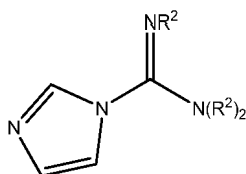


en donde LG es un grupo saliente adecuado. En una realización, m es 3.

[0136] En ciertas realizaciones, el compuesto que comprende la fórmula:



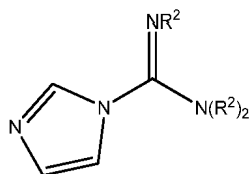
fórmula:



[0137] En una realización, el compuesto que comprende la fórmula:

5

10

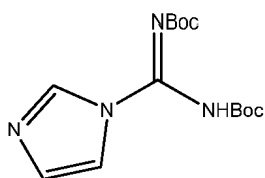


15

es de fórmula:

20

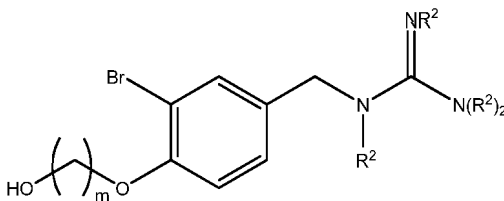
25



[0138] En una realización, el compuesto que comprende la fórmula:

30

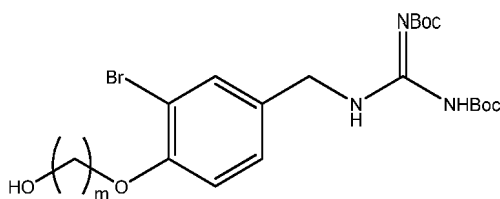
35



es de fórmula:

40

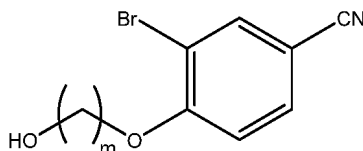
45



[0139] En otro aspecto, la divulgación proporciona un método para preparar el material de partida para la reacción previa reduciendo un compuesto de fórmula:

55

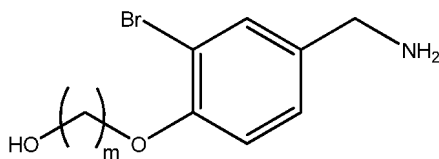
60



o una sal del mismo, en donde m es un número entero entre 3 y 12, inclusive, con un reductor en condiciones adecuadas para formar un compuesto de la siguiente fórmula:

65

5



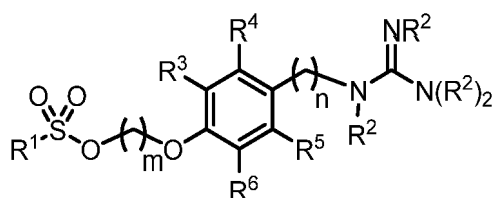
10

o una sal, base libre, o combinación de las mismas. En una realización, m es 3. Agentes ejemplares útiles para reducir un grupo nitrilo (-CN) a un grupo amino primario (-CH₂NH₂), incluyen, pero no se limitan a, LiAlH₄ (LAH); gas de hidrógeno (H₂) en la presencia de un catalizador de metal (por ejemplo, Pd, Pt, Ni); NaBH₄ y una sal de metal de transición para formar el borato metálico *in situ* (por ejemplo, NiCl₂ para formar borato de níquel (NiBH₄) *in situ*; ZnCl₂ para formar el borato de zinc (ZnBH₄) *in situ*); NaBH₄ más I₂; NaBH₄ más H₂SO₄; NiBH₄; ZnBH₄; LiBH₄; y borano (por ejemplo, BH₃/THF, BH₃/DCM). En una realización, el reductor es borano (por ejemplo, BH₃/THF).

15

[0140] En algunas realizaciones, la invención proporciona un método para desproteger un grupo funcional de guanidina de un compuesto de Fórmula (II):

20



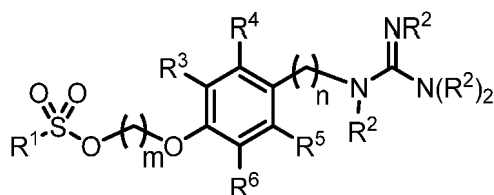
25

(II).

30

[0141] Por ejemplo, en algunas realizaciones de la descripción, un método comprende desproteger un grupo funcional de guanidina de un compuesto de la Fórmula (II):

35

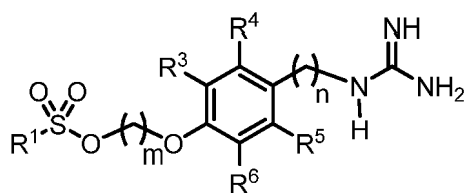


(II)

40

o una sal, base libre, o combinación de las mismas, en condiciones adecuadas para formar un compuesto de Fórmula (IV):

45



50

(IV),

o una sal, base libre, o combinación de las mismas, en donde

55

R¹ es alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo o haloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido;

60

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ pueden ser iguales o diferentes y son individualmente hidrógeno, C₁-C₆ alquilo, heteroalquilo, haluro, -OR⁷, -SR⁷, -N(R⁷)₂, o -C(=O)R⁸, cada uno opcionalmente sustituido;

cada R² puede ser igual o diferente y es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno;

cada R⁷ puede ser igual o diferente y es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido;

cada R⁸ puede ser igual o diferente y es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -OH, alcoxi, -NH₂, alquilamino, -SH o alquitiol, cada uno opcionalmente sustituido;

65

m es un número entero entre 1 y 12, inclusive; y

n es un número entero entre 1 y 4, inclusive.

[0142] Cada uno de R¹-R⁸, m y n son como se definieron anteriormente y se describen en realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación, a menos que se indique de otra manera. Las condiciones adecuadas para la desprotección de un grupo funcional guanidina se describen en el presente documento. Dichas condiciones pueden incluir un entorno ácido (por ejemplo, pH igual o inferior a 4, igual o inferior a 3, igual o inferior a 2 o igual o inferior a 1). Por ejemplo, en ciertas realizaciones, uno o más de R² es *t*-butiloxicarbonilo, y la etapa de desprotección comprende tratar un compuesto de Fórmula (II) con ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido *p*-toluenosulfónico. Dichas condiciones para la desprotección pueden incluir adicional o alternativamente una temperatura que varía de 100-150°C.

[0143] Los métodos descritos en el presente documento pueden llevarse a cabo en cualquier disolvente adecuado, incluyendo, pero no se limitan a, disolventes de hidrocarburo halogenado (por ejemplo, pentano, hexano, heptano, ciclohexano), disolventes de hidrocarburos halogenados (por ejemplo., Diclorometano, cloroformo, fluorobenceno, trifluorometilbenceno), solventes de hidrocarburos aromáticos (*p. ej.*, tolueno, benceno, xileno), solventes de éster (*p. ej.*, acetato de etilo), solventes de éter (*p. ej.*, tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico, dimetoxietano) y solventes de alcohol (*p. ej.*, etanol, metanol, propanol, isopropanol, *tert*-butanol). En ciertas realizaciones, se usa un disolvente prótico. En otras realizaciones, se usa un disolvente aprótico. Ejemplos no limitativos de disolventes útiles incluyen acetona, ácido acético, ácido fórmico, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, acetonitrilo, *p*-cresol, glicol, éter de petróleo, tetracloruro de carbono, triamida hexametilfosfórica, trietilamina, picolina y piridina.

[0144] Los métodos pueden llevarse a cabo a cualquier temperatura adecuada. En algunos casos, el método se lleva a cabo a aproximadamente temperatura ambiente (por ejemplo, aproximadamente 20°C, entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 25°C, aproximadamente 25°C, o similar). Sin embargo, en algunos casos, el método se lleva a cabo a una temperatura inferior o superior a la temperatura ambiente, por ejemplo, a aproximadamente -78°C a aproximadamente -70°C, aproximadamente -50°C, aproximadamente -30°C, aproximadamente -10°C, aproximadamente -0°C, aproximadamente 10°C, aproximadamente 30°C, aproximadamente 40°C, aproximadamente 50°C, aproximadamente 60°C, aproximadamente 70°C, aproximadamente 80°C, aproximadamente 90°C, aproximadamente 100°C, aproximadamente 120°C, aproximadamente 140°C, o similares. En algunas realizaciones, el método se lleva a cabo a temperaturas superiores a la temperatura ambiente, por ejemplo, entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 120°C, o entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 100°C, o entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 120°C, o entre aproximadamente 80°C y aproximadamente 120°C. La temperatura puede mantenerse por reflujo de la solución. En algunos casos, el método se lleva a cabo a temperaturas entre aproximadamente -78°C y aproximadamente 25°C, o entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C.

[0145] Los métodos descritos en el presente documento pueden llevarse a cabo a cualquier pH adecuado, por ejemplo, igual a o menor que aproximadamente 13, igual o menor que aproximadamente 12, igual o menor que aproximadamente 11, igual o menor que aproximadamente 10, igual o menor que aproximadamente 9, igual o menor que aproximadamente 8, igual o menor que aproximadamente 7, o igual o menor que aproximadamente 6. En algunos casos, el pH puede ser mayor o igual que 1, mayor mayor o igual a 2, mayor o igual a 3, mayor o igual a 4, mayor o igual a 5, mayor o igual a 6, mayor o igual a 7, o mayor o igual a 8. En en algunos casos, el pH puede estar entre aproximadamente 2 y aproximadamente 12, o entre aproximadamente 3 y aproximadamente 11, o entre aproximadamente 4 y aproximadamente 10, o entre aproximadamente 5 y aproximadamente 9, o entre aproximadamente 6 y aproximadamente 8, o aproximadamente 7.

[0146] El rendimiento porcentual de un producto puede ser mayor que aproximadamente 60%, mayor que aproximadamente 70%, mayor que aproximadamente 75%, mayor que aproximadamente 80%, mayor que aproximadamente 85%, mayor que aproximadamente 90%, mayor que n aproximadamente 92%, mayor que aproximadamente 95%, mayor que aproximadamente 96%, mayor que aproximadamente 97%, mayor que aproximadamente 98%, mayor que aproximadamente 99% o mayor.

Métodos para sintetizar agentes de formación de imágenes

[0147] En otros aspectos, se proporcionan métodos para sintetizar agentes de imagen. Los métodos descritos en el presente documento pueden usarse para la síntesis de una variedad de agentes de imagen de la descripción de un precursor de agente de imagen de la invención.

Fluoración

[0148] En algunos casos, el agente de imagen se forma por reacción de un precursor de agente de formación de imágenes (por ejemplo, un compuesto que comprende la Fórmula (II)-(IV)) con un resto de formación de imágenes. El agente precursor de formación de imágenes puede incluir al menos un grupo saliente que es susceptible de ser desplazado por un resto formador de imágenes nucleófilo, tal como especies de fluoruro ¹⁸F. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, el método implica hacer reaccionar un precursor de agente de imagen que comprende un grupo saliente con una fuente de un resto de imagen (por ejemplo, una especie de fluoruro). Por ejemplo, durante la reacción, el resto de imagen reemplaza al grupo saliente mediante una reacción de sustitución, como una reacción S_N2 o S_N1, produciendo así el agente de imagen. En ciertas realizaciones, la reacción de fluoración es un procedimiento de una

etapa que no requiere una etapa de desprotección posterior. Es decir, el paso de fluoración se realiza en un precursor de agente de imagen completamente desprotegido. Un ejemplo no limitativo de un método sintético para preparar un agente de obtención de imágenes se muestra en la Figura 1, en donde el precursor del agente de obtención de imágenes 1 se convierte en el agente de obtención de imágenes 1. En algunas realizaciones, pueden producirse reacciones de sustitución múltiple a través de múltiples grupos salientes durante la síntesis de un agente de formación de imágenes a partir de un precursor de agente de formación de imágenes. Los métodos descritos en este documento exhiben rendimientos mejorados que pueden permitir la síntesis de agentes de imagen, incluidos los agentes de imagen que comprenden un radioisótopo (por ejemplo, ^{18}F). Los agentes de formación de imágenes pueden ser útiles como sensores, herramientas de diagnóstico y similares. Los métodos sintéticos para preparar un agente de imagen también se han diseñado para usar un sistema de síntesis automatizado para preparar y purificar agentes de imagen que comprenden un radioisótopo.

[0149] Como se describe en el presente documento, en algunos casos, el método de sintetizar un agente de obtención de imágenes de la divulgación puede implicar el uso de uno o más reactivos (por ejemplo, sales) que pueden facilitar una reacción química (por ejemplo, una reacción de sustitución). En ciertas realizaciones, la elección de la forma de sal puede permitir la fluoración de un precursor de agente de formación de imágenes sin protección. Sin desear estar sujeto a una teoría particular, el contraión puede interactuar con el grupo funcional guanidina evitando que interfiera con la reacción de fluoración y/o puede prevenir reacciones secundarias. En ciertas realizaciones, la sal es un mesilato (es decir, metanosulfonato), fosfato, sulfato, acetato, formiato, benzoato, trifluoroacetato o sal de tosilato de un compuesto de Fórmula (II). En ciertas realizaciones, la sal es un mesilato (es decir, metanosulfonato), acetato, formiato, benzoato, trifluoroacetato o sal de tosilato de un compuesto de Fórmula (II).

[0150] En algunas realizaciones, un método para sintetizar un agente de formación de imágenes comprende poner en contacto un precursor de agente de formación de imágenes de la invención (por ejemplo, un compuesto que comprende la Fórmula (II), (III) o (IV)) con una especie de fluoruro que da como resultado las especies de flúor reemplazan el grupo saliente del precursor para producir un agente de formación de imágenes (por ejemplo, un compuesto que comprende la Fórmula (I)) que comprende la especie de flúor).

[0151] En ciertas realizaciones, el método implica una reacción de fluoración nucleófila. Es decir, un precursor del agente de formación de imágenes que comprende un grupo saliente se hace reaccionar en presencia de una especie de fluoruro, por lo que el desplazamiento $\text{S}_{\text{N}}2$ o $\text{S}_{\text{N}}1$ del grupo saliente por la especie de fluoruro produce el agente de formación de imágenes. En algunas realizaciones, las especies de fluoruro se enriquecen isotópicamente con ^{18}F .

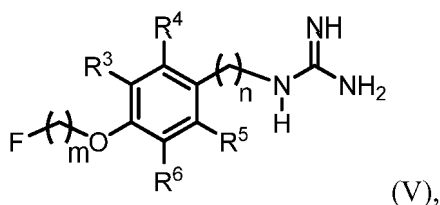
[0152] Los expertos en la técnica serán conscientes de las condiciones adecuadas para la fluoración de un compuesto (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (II), (III), o (IV)). Por ejemplo, véase la Solicitud de Patente Internacional N° PCT/US2011/024109, de Cesati, presentada el 8 de febrero de 2011. En algunos casos, un compuesto de Fórmula (II), (III) o (IV), o una sal, libre la base, o combinación de las mismas, está expuesta a una fuente de flúor, opcionalmente enriquecida con un isótopo de flúor (por ejemplo, enriquecido con ^{18}F). En algunos casos, la fuente de flúor es una sal de fluoruro (por ejemplo, KF, NaF, fluoruro de tetraalquilamonio).

[0153] La fuente de flúor puede comprender o estar asociada o puede usarse en conexión con otro reactivo. El reactivo puede ser capaz de mejorar la reactividad de las especies de flúor o facilitar la conversión del precursor en el agente de obtención de imágenes. Por ejemplo, en un conjunto de realizaciones, el reactivo puede usarse en combinación con un ligando multidentado, tal como un éter corona o un criptón y que es capaz de quelar un ion metálico. El ligando multidentado puede ser, por ejemplo, 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8,8,8]-hexacosano (es decir, Kryptofix® 222). Cuando la fuente de flúor es KF, los criptandos que tienen una alta afinidad por el potasio son útiles, ya que quelan el potasio y, por lo tanto, aumentan la reactividad del ion fluoruro. En algunas realizaciones, se usan criptandos que tienen una afinidad por el potasio cercana a la de Kryptofix® 222 (por ejemplo, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o más de la afinidad de Kryptofix® 222 por potasio). Las condiciones de reacción pueden comprender uno o más disolventes.

[0154] En algunas realizaciones, la fluoración se produce en presencia de K_2CO_3 y Kryptofix® 222 (o cualquier otra cripta y que tenga afinidad por el catión de interés, incluido, por ejemplo, potasio, cercano al de Kryptofix® 222) en MeCN (acetonitrilo) solo o en combinación con *t*-BuOH, como disolvente. La relación molar de K_2CO_3 con respecto al precursor del agente de obtención de imágenes (tal como, pero sin limitación, el precursor del agente de obtención de imágenes 1 o 2) varía de aproximadamente 0,5: 1 a aproximadamente 5:1, más preferiblemente de 0,5: 1 a 1:1. En algunas realizaciones, la relación molar es de aproximadamente 0,66:1.

[0155] En algunas realizaciones, la fluoración se produce en presencia de carbonato de tetraalquilamonio o bicarbonato de tetraalquilamonio en MeCN como disolvente. En algunas realizaciones, la relación molar de carbonato o bicarbonato de tetraalquilamonio con respecto al precursor del agente de obtención de imágenes (tal como el precursor del agente de obtención de imágenes 1 o 2) es 5:1. En algunas realizaciones, la relación molar puede variar de aproximadamente 7: 1 a aproximadamente 3:1, o de aproximadamente 6:1 a aproximadamente 4:1, o aproximadamente 5,5:1 a aproximadamente 4,5:1. El catión tetraalquilamonio puede ser tetraetilamonio o tetrabutylamonio, pero no está tan limitado.

[0156] Los compuestos de Fórmula (V):



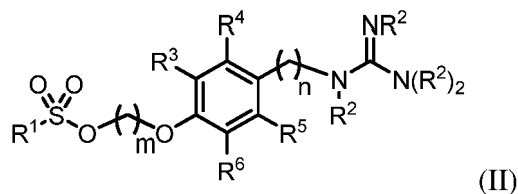
o una sal, base libre, o combinación de las mismas, donde cada uno de R^3 - R^6 , m y n son como se definieron anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación, puede producirse a partir de un precursor utilizando un proceso de dos o tres pasos como el descrito en la publicación internacional PCT WO 2008/083056 de Purohit et al.

[0157] En contraste, los métodos sintéticos proporcionados en este documento pueden implicar una sola preparación por etapas de agentes de formación de imágenes de la divulgación (por ejemplo, compuestos de Fórmula (V), o una sal, base libre o combinación de los mismos). El método de un solo paso implica mínimamente la fluoración de un precursor desprotegido total o parcialmente en presencia de, por ejemplo, K_2CO_3 /Kryptofix® 222 (u otras alternativas adecuadas a Kryptofix® 222) o carbonato o bicarbonato de tetraalquilamonio, solo en MeCN o en una mezcla de MeCN (tal como una mezcla de MeCN y *t*-BuOH). Estos métodos son particularmente adecuados para el documento 32 cuando se usan formas salinas particulares de los precursores del agente de obtención de imágenes de la invención. Dichas sales incluyen haluro, acetato, formiato, cítrico, ascorbato, trifluoroacetato, tolunesulfonato, benzoato, acetato, fosfato, sulfato, tosilato y mesilato.

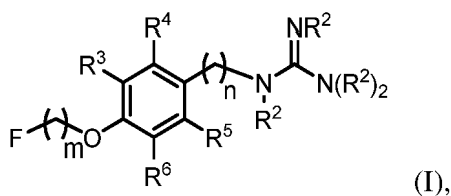
[0158] En algunos casos, los métodos identifican adicionalmente contraaniones importantes en la producción de sales de un compuesto de Fórmula (V). En algunos casos, el contraanión puede afectar: (1) la solubilidad del precursor, (2) la pureza del intermediario farmacéutico activo y (3) la estabilidad del producto farmacológico. En algunos casos, se demostró que el anión trifluoroacetato es particularmente efectivo. En ciertas realizaciones, como se describe en el presente documento, el precursor del agente de formación de imágenes y/o el agente de formación de imágenes está presente en una forma de sal que ayuda en la reactividad y/o la estabilidad del producto de reacción y/o reactivo durante y/o después de una desprotección y/o reacción de fluoración.

[0159] En algunos casos, el precursor del agente de formación de imágenes comprende un grupo funcional guanidina que puede o no desprotegerse antes o, en algunos casos, después de la fluoración. Por ejemplo, el grupo funcional guanidina de un compuesto de Fórmula (II) puede o no desprotegerse antes de la fluoración. Es decir, en algunos casos, un precursor de agente de imagen que comprende un grupo funcional de guanidina protegido es fluorado, opcionalmente seguido de desprotección. Alternativamente, el grupo funcional guanidina de un precursor de agente de obtención de imágenes se desprotege (por ejemplo, de acuerdo con los métodos descritos aquí), seguido de fluoración. Como se describe en este documento, en ciertas realizaciones, la fuente de flúor se enriquece isotópicamente con ^{18}F .

[0160] En ciertas realizaciones, un compuesto que comprende la Fórmula (II) primero se flúora y luego se desprotege. En ciertas realizaciones, el método comprende fluorar un compuesto de Fórmula (II):



o una sal, base libre o combinación de los mismos, en condiciones adecuadas para formar un compuesto de Fórmula (I):



o una sal, base libre o combinación de los mismos, en donde

R^3 , R^4 , R^5 y R^6 pueden ser iguales o diferentes y son individualmente hidrógeno, C_1 - C_6 alquilo, heteroalquilo, haluro, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$ o $-C(=O)R^8$, cada uno opcionalmente sustituido;

cada R^2 puede ser igual o diferente y es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno;

cada R^7 puede ser igual o diferente y es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido;

cada R^8 puede ser igual o diferente y es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-OH$, alcoxi, $-NH_2$, alquilamino, $-SH$ o alquiltiol, cada uno opcionalmente sustituido;

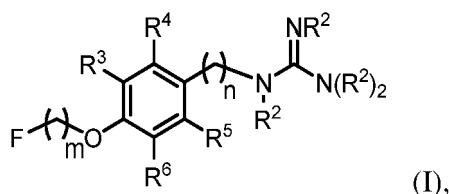
m es un número entero entre 1 y 12, inclusive; y

n es un número entero entre 1 y 4, inclusive.

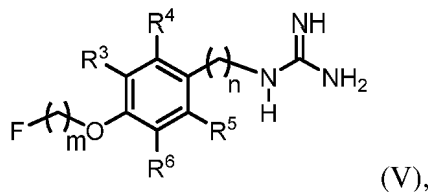
[0161] Cada uno de R^1 - R^8 , m y n son como se definieron anteriormente y se describen en realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación, a menos que sea de otra manera.

[0162] Las condiciones adecuadas para fluorar un compuesto se describen en el presente documento.

[0163] En algunos casos, después de la fluoración de un compuesto que comprende la Fórmula (II) para formar un compuesto que comprende fórmula (I), el compuesto que comprende la Fórmula (I) se desprotege total o parcialmente. En ciertas realizaciones, el método comprende desproteger el compuesto de Fórmula (I):

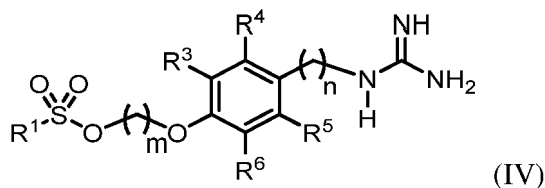


o una sal, base libre o combinación de los mismos, proporcionó al menos un R^2 no es H, en condiciones adecuadas para formar un compuesto de Fórmula (V):

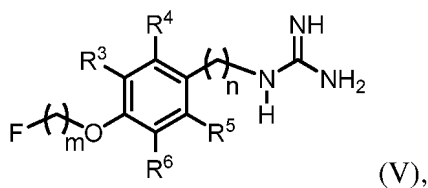


o una sal, base libre o combinación de los mismos. La desprotección puede ocurrir, por ejemplo, en condiciones ácidas (*p. ej.*, PH igual o inferior a 4), y opcionalmente a temperaturas elevadas (*p. ej.*, que varían de aproximadamente 100-150°C).

[0164] En algunos casos, sin embargo, un precursor de agente de imagen que comprende un grupo funcional de guanidina desprotegido está fluorado. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el método comprende fluorar un compuesto de Fórmula (IV):



o una sal, base libre, o combinación de las mismas, en condiciones adecuadas para formar un compuesto de Fórmula (V):



10 o una sal, base libre, o combinación de las mismas, en donde

15 R^1 es alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alqueniilo, alquiniilo, heterociclilo, o haloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido;

15 R^3 , R^4 , R^5 , ad R^6 pueden ser iguales o diferentes y son individualmente hidrógeno, C_1 - C_6 alquilo, heteroalquilo, haluro, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, o $-C(=O)R^8$, cada uno opcionalmente sustituido;

15 cada R^7 puede ser igual o diferente y es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido;

15 cada R^8 puede ser igual o diferente y es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-OH$, alcoxi, $-NH_2$, alquilamino, $-SH$ o alquiltiol, cada uno opcionalmente sustituido;

20 m es un número entero entre 1 y 12, inclusive; y

20 n es un número entero entre 1 y 4, inclusive.

25 **[0165]** Cada uno de R^1 , R^3 - R^8 , m y n son como se definieron anteriormente y se describen en las realizaciones de este documento, tanto individualmente como en combinación, a menos que se indique lo contrario.

25 **[0166]** En algunos casos, se ha encontrado que la estabilidad, solubilidad y/o reactividad de un éster precursor de ácido sulfónico a una contraparte fluorada depende de la forma de sal de guanidinio derivada. Por ejemplo, una investigación de una serie de sales de ácido mineral (por ejemplo, sales de cloruro, fosfato y sulfato) demostró propiedades físicas variables relevantes para la fabricación y la capacidad de almacenamiento a largo plazo. El desarrollo de la forma de sal reveló diferencias de solubilidad en múltiples sistemas de disolventes relevantes para la química moderna de fluoración que incluye, por ejemplo, MeCN, *t*-BuOH y mezclas de los mismos. En algunos casos, la solubilidad del precursor del agente se correlacionó con la eficiencia global de fluoración, ya que se requerían umbrales mínimos de concentración de precursor del agente de obtención de imágenes para lograr tasas preferenciales de fluoración en relación con la descomposición. Además, en algunos casos, las velocidades de reacción también fueron variables con la selección del contraanión, incluso a valores equivalentes de molaridad de la solución.

40 **[0167]** En algunas realizaciones, un método para sintetizar un compuesto fluorado comprende hacer reaccionar, en presencia de un reactivo (por ejemplo, un ion carbonato o bicarbonato), (i) un precursor del compuesto fluorado que comprende un sustituyente sustituido con un haluro o un grupo que contiene sulfonato, con (ii) una sal que comprende una especie de fluoruro y un catión débilmente coordinado.

45 **[0168]** Como se usa en este documento, el término "grupo saliente" se le da su significado ordinario en la técnica de la química orgánica sintética y se refiere a un átomo o un grupo capaz de ser desplazado por un nucleófilo. Los ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen, pero no se limitan a, haluros (tales como cloruro, bromuro o yoduro), alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, alcanosulfonilo, arenosulfonilo, alquilcarbonilo (p. ej., acetoxi), arilcarbonilo, arilo, metoxi, metoxi, O-dimetilhidroxilamino, pixilo y haloformiatos. En algunos casos, el grupo saliente es un éster de ácido sulfónico, como toluenosulfonato (tosilato, Ts), metanosulfonato (mesilato, Ms), *p*-bromobenzenosulfonilo (brosilato, Bs) o trifluorometanosulfonato (triflato, Tf). En algunos casos, el grupo saliente puede ser un brosilato, como *p*-bromobenzenosulfonilo. En algunos casos, el grupo saliente puede ser un nosilato, como el 2-nitrobenzenosulfonilo. El grupo saliente también puede ser un óxido de fosfina (por ejemplo, formado durante una reacción de Mitsunobu) o un grupo saliente interno tal como un epóxido o sulfato cíclico. En algunas realizaciones, el grupo saliente es un grupo que contiene sulfonato. En algunas realizaciones, el grupo saliente es un grupo tosilato.

55 **[0169]** En algunas realizaciones, se usa uno o más reactivos en la mezcla de reacción que comprende el precursor del agente de obtención de imágenes y las especies de fluoruro. Un "reactivo", también denominado "aditivo", es cualquier compuesto químico agregado a una mezcla de reacción. El reactivo puede consumirse o no consumirse durante la reacción. El reactivo puede ser un reactivo estequiométrico o catalítico. Los reactivos ejemplares incluyen catalizadores, sales, oxidantes, reductores, agentes quelantes, bases, ácidos, metales, reactivos de transferencia de fase y otros, como apreciaría un experto en la materia.

65 **[0170]** El reactivo puede, en algunos casos, facilitar la reacción entre el precursor del agente de obtención de imágenes y las especies de fluoruro y/o puede ayudar a estabilizar el agente de obtención de imágenes resultante. Por ejemplo, las especies de fluoruro pueden tener una reactividad relativamente baja (por ejemplo, nucleofilicidad), y la adición de ciertos reactivos puede mejorar la reactividad de las especies de fluoruro. Como una realización ilustrativa, una especie de flúor puede ser un ión fluoruro cargado negativamente (por ejemplo, un ión ^{18}F enriquecido isotópicamente), y un

reactivo puede usarse para unirse a cualquier contra ión cargado positivamente presente dentro de la mezcla de reacción, mejorando así la reactividad del ion fluoruro. Un ejemplo de dicho reactivo es una cripta y tal como, pero no limitado a, Kryptofix (por ejemplo, Kryptofix®-222). En algunas realizaciones, el reactivo disminuye la velocidad de reacciones secundarias no deseadas, como se describe a continuación.

[0171] En algunos casos, el reactivo puede combinarse con la especie de fluoruro antes de su contacto con el precursor del agente de obtención de imágenes. Por ejemplo, en ciertas realizaciones se prepara una solución que comprende las especies de fluoruro y el reactivo, y la solución se agrega al precursor del agente de obtención de imágenes. En otras realizaciones, se prepara un sólido que comprende la especie de fluoruro y el reactivo, y el sólido se pone en contacto con el precursor del agente de obtención de imágenes en solución. En ciertas realizaciones, la especie de fluoruro se adsorbe sobre un soporte sólido (por ejemplo, una columna de intercambio aniónico), y se usa una solución que comprende el reactivo para eluir la especie de fluoruro del soporte sólido. Luego, la solución eluida se pone en contacto con el precursor del agente de imagen, o se concentra para producir un sólido, que luego se pone en contacto con el precursor del agente de imagen en solución.

[0172] En algunas realizaciones, el reactivo es una sal de bicarbonato. Como se usa en el presente documento, el término "sal de bicarbonato" se refiere a una sal que comprende un ion bicarbonato o hidrogenocarbonato (ion HCO_3^-). La sal de bicarbonato puede ser un bicarbonato metálico, como bicarbonato de sodio, bicarbonato de calcio, bicarbonato de potasio y bicarbonato de magnesio. En ciertas realizaciones, la sal de bicarbonato es bicarbonato de potasio (KHCO_3). En algunas realizaciones, la sal de bicarbonato comprende un contraión no metálico, tal como bicarbonato de amonio. Por ejemplo, la sal de bicarbonato puede ser una sal de bicarbonato de tetraalquilamonio que tiene la fórmula, R_4NHCO_3 , en donde R_4 es alquilo. En algunas realizaciones, R puede ser un alquilo inferior, tal como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo o similares. En ciertas realizaciones, la sal de amonio es Et_4NHCO_3 . En otras realizaciones, la sal es Me_4NHCO_3 , $i\text{-Pr}_4\text{NHCO}_3$, $n\text{-Pr}_4\text{NHCO}_3$, $n\text{-Bu}_4\text{NHCO}_3$, $i\text{-Bu}_4\text{NHCO}_3$, o $t\text{-Bu}_4\text{NHCO}_3$.

[0173] En algunas realizaciones, el reactivo es una sal de carbonato. Como se usa en el presente documento, el término "sal de carbonato" se refiere a una sal que comprende un ion carbonato (ion CO_3^{2-}). La sal de carbonato puede ser un carbonato metálico, tal como carbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de potasio y carbonato de magnesio. En ciertas realizaciones, la sal de carbonato es carbonato de potasio (K_2CO_3). En algunas realizaciones, la sal de carbonato comprende un contraión no metálico, tal como carbonato de amonio. Por ejemplo, la sal de carbonato puede ser una sal de carbonato de tetraalquilamonio que tiene la fórmula, $(\text{R}_4\text{N})_2\text{CO}_3$, en donde R es alquilo. En algunas realizaciones, R puede ser un alquilo inferior, tal como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo o similares. En ciertas realizaciones, la sal de amonio es $(\text{Et}_4\text{N})_2\text{CO}_3$. En otras realizaciones, la sal es $(\text{Me}_4\text{N})_2\text{CO}_3$, $(i\text{-Pr}_4\text{N})_2\text{CO}_3$, $(n\text{-Pr}_4\text{N})_2\text{CO}_3$, $(n\text{-Bu}_4\text{N})_2\text{CO}_3$, $(i\text{-Bu}_4\text{N})_2\text{CO}_3$, o $(t\text{-Bu}_4\text{N})_2\text{CO}_3$.

[0174] Sin desear estar sujeto a ninguna teoría particular, el uso de sales de bicarbonato, carbonato y/o amonio puede ayudar a disminuir la velocidad de las reacciones competitivas, tales como la hidrólisis durante la fluoración nucleófila de un precursor de agente de imagen.

[0175] En algunas realizaciones, el reactivo es una sal que comprende un catión que forma una sal débilmente coordinante con una especie de fluoruro. Como se usa en este documento, un "catión que forma una sal débilmente coordinada con una especie de fluoruro" se refiere a un catión que hace que una especie de fluoruro sea reactiva dentro de una reacción de fluoración. Por ejemplo, el catión puede no unirse fuertemente a las especies de fluoruro, permitiendo que las especies de fluoruro actúen como nucleófilos durante una reacción de fluoración nucleófila. Los expertos en la materia podrán seleccionar un catión apropiado que sea adecuado como un contraión débilmente coordinado para una especie de fluoruro. Por ejemplo, el catión puede tener un radio atómico relativamente grande y/o puede ser una base de Lewis débil. En algunos casos, el catión puede seleccionarse para ser lipófilo. En algunos casos, el catión puede comprender uno o más grupos alquilo. Los ejemplos de cationes de coordinación débil incluyen iones de cesio, iones de amonio, sales de coordinación débil de hexametilpiperidindio, $\text{S}(\text{NMe}_2)_3$, $\text{P}(\text{NMe}_2)_4$, sales de tetraalquilfosfonio, sales de tetraarilfosfonio, (por ejemplo, tetrafenilfosfonio), hexakis(dimetilamino)difosfazeno y tris(dimetilamino)sulfonio.

[0176] En algunas realizaciones, el reactivo es una sal de amonio, es decir, una sal que comprende un ion de amonio sustituido o no sustituido. En algunos casos, el ion amonio es un catión débilmente coordinado. En algunos casos, la sal de amonio tiene la fórmula, R_4NX , donde cada R puede ser igual o diferente y es alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo o heterocíclico, cada uno opcionalmente sustituido, y X es un contraión cargado negativamente. En algunos casos, R es alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo o heterocíclico, cada uno opcionalmente sustituido. La sal de amonio puede incluir una gama de iones contrarios con carga negativa, incluidos haluros, carbonatos y bicarbonatos. Los ejemplos de sales de amonio incluyen, entre otros, sales de bicarbonato de amonio, sales de hidróxido de amonio, sales de acetato de amonio, sales de lactato de amonio, sales de trifluoroacetato de amonio, sales de metanosulfonato de amonio, sales de p-toluenosulfonato de amonio, sales de nitrato de amonio, sales de haluro de amonio (por ejemplo, sales de yoduro de amonio) y sales de bisulfato de amonio.

[0177] En un conjunto de realizaciones, la sal de amonio es una sal de tetraalquilamonio, tal como una sal de bicarbonato de tetraalquilamonio. Por ejemplo, la sal de amonio puede tener la fórmula, R_4NHCO_3 , en donde cada R es independientemente alquilo. En algunos casos, R está opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el grupo

alquilo es un grupo inferior C₁-C₆ alquilo. En algunas realizaciones, la sal de tetraalquilamonio es una sal básica de tetraalquilamonio.

[0178] La sal (por ejemplo, sal de bicarbonato y/o sal de amonio) puede utilizarse en la reacción de modo que la relación molar de la sal al precursor del agente de obtención de imágenes sea menor o igual a aproximadamente 10:1, o menor que o igual a aproximadamente 9:1, o menor o igual a aproximadamente 8:1, o menor o igual a aproximadamente 7:1 o menor o igual a aproximadamente 6:1, o menor o igual a aproximadamente 5:1, o menor o igual a aproximadamente 4:1, o menor o igual a aproximadamente 3:1, o menor o igual a aproximadamente 2:1, o menor o igual a aproximadamente 1:1. En algunos casos, la relación molar de la sal al precursor del agente de imagen está entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 8:1, o entre aproximadamente 4:1 y aproximadamente 7:1, o entre aproximadamente 5:1 y aproximadamente 7:1, o entre aproximadamente 5:1 y aproximadamente 8:1.

[0179] En algunas realizaciones, el reactivo se usa en combinación con una especie capaz de mejorar la reactividad de la especie de fluoruro o de otra manera facilitar la conversión del precursor del agente de obtención de imágenes en el agente de obtención de imágenes. Por ejemplo, la especie puede ser un compuesto capaz de quelar uno o más iones (por ejemplo, iones metálicos) que pueden estar presentes dentro de la mezcla de reacción. Sin desear limitarse a la teoría, la especie puede usarse para quelar un contraión a una especie de fluoruro, tal como un ion de potasio, aumentando así la reactividad (por ejemplo, nucleofilicidad) de la especie de fluoruro. En ciertas realizaciones, el reactivo se usa en combinación con un ligando multidentado, tal como un éter corona o un criptón y que es capaz de quelar un ion metálico. El ligando multidentado (*p. ej.*, criptando) se puede seleccionar en base al ion metálico que se desea quelar. El ligando multidentado puede ser, por ejemplo, 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8,8,8]-hexacosano (*p. ej.*, Kryptofix® 222). Otros criptandos serán conocidos por los expertos en la materia.

[0180] Algunas realizaciones implican el uso de una sal de carbonato en combinación con 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8,8,8]-hexacosano. En una realización específica, el carbonato de potasio se usa en combinación con 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8,8,8]-hexacosano.

[0181] En otro conjunto de realizaciones, puede ser ventajoso utilizar los métodos descritos en el presente documento en ausencia de una cripta. El término "criptando" recibe su significado ordinario en la técnica y se refiere a un ligando multidentado bicíclico o policíclico para un catión. Por ejemplo, el método puede llevarse a cabo utilizando una sal de amonio, en ausencia de un criptando (*p. ej.*, 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8,8,8]-hexacosano). En algunos casos, los criptandos pueden aumentar el pH de la solución de reacción, lo que en presencia de otro reactivo (por ejemplo, sal de carbonato) puede afectar negativamente el rendimiento y/o la pureza de la reacción de fluoración. En consecuencia, llevar a cabo la reacción de fluoración, en ausencia de un criptón y, opcionalmente, en presencia de otro reactivo (por ejemplo, sal de amonio y/o bicarbonato) puede aumentar el rendimiento y/o la pureza de la reacción, como se describe en el presente documento.

[0182] En otro conjunto de realizaciones, el método se realiza en ausencia de una sal de carbonato.

[0183] En algunas realizaciones, el uso de una sal en la reacción aumenta el rendimiento en aproximadamente 10%, aproximadamente 20%, aproximadamente 30%, aproximadamente 40%, aproximadamente 50%, aproximadamente 60%, aproximadamente 70%, aproximadamente 80%, aproximadamente 90%, aproximadamente 100%, aproximadamente 200%, aproximadamente 300%, aproximadamente 400%, aproximadamente 500%, o más, en relación con la realización de la reacción bajo esencialmente las mismas condiciones pero en ausencia de una sal.

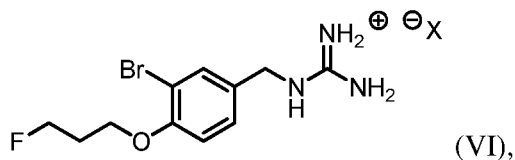
[0184] Como entenderá un experto en la materia, durante la fluoración, cualquier especie aniónica asociada (por ejemplo, en los casos en que el material de partida es una sal) puede intercambiarse. Es decir, el material de partida puede proporcionarse como una primera sal (por ejemplo, trifluoroacetato, cloruro), y el producto aislado (por ejemplo, el producto fluorado) puede aislarse como una segunda sal diferente (por ejemplo, formiato, ascorbato, citrato, o trifluoroacetato). En algunos casos, después de la formación de una sal, el contraión puede intercambiarse en una etapa de reacción adicional. Por ejemplo, la sal de HCl de un compuesto puede exponerse a un reactivo adecuado (por ejemplo, AgOAc o AgOBz) de modo que el compuesto forme la sal correspondiente del reactivo (por ejemplo, sal de acetato o sal de benzoato, respectivamente). Como otro ejemplo, la sal de TFA de un compuesto puede ser expuesta a un reactivo adecuado (por ejemplo, ácido fosfórico o ácido metanosulfónico) de tal manera que las formas compuestas la sal correspondiente del reactivo (*p. ej.*, sal de fosfato o sal metanosulfonato, respectivamente) La sal intermedia (*p. ej.*, sal de trifluoroacetato o sal de cloruro en los ejemplos anteriores) puede aislarse o no antes de la exposición al reactivo.

[0185] Los expertos en la técnica serán capaces de seleccionar y/o determinar el conjunto apropiado de condiciones de reacción (por ejemplo, concentración, temperatura, presión, tiempo de reacción, disolventes) adecuadas para su uso en una aplicación particular. El agente de formación de imágenes puede procesarse adicionalmente usando una o más técnicas de purificación, y opcionalmente puede combinarse con componentes adicionales, tales como un agente estabilizante.

[0186] En algunas realizaciones, el agente de formación de imágenes se forma como una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable).

[0187] En algunas realizaciones, se proporciona una sal de formiato de Fórmula (VI):

5

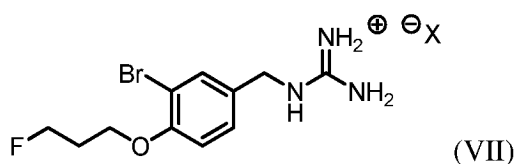


10

en donde X^o) es formiato.

[0188] En otras realizaciones, se proporciona una sal de ascorbato de Fórmula (VII):

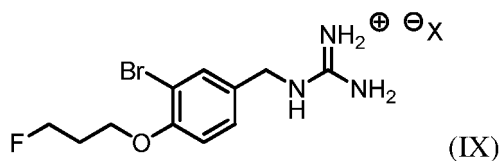
20



25 en donde X^o) es ascorbato.

[0189] En otras realizaciones, se proporciona una sal de citrato de fórmula:

30

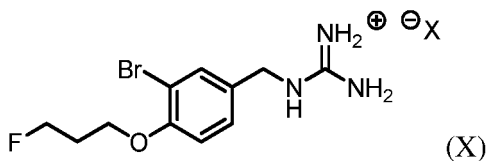


35

en donde X^o) es citrato.

[0190] En otras realizaciones, se proporciona una sal de trifluoroacetato de fórmula:

45



50

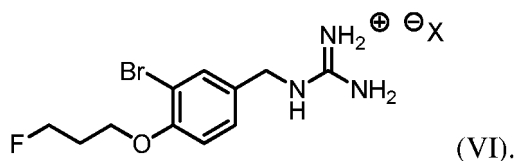
en donde X^o) es trifluoroacetato.

[0191] En ciertas realizaciones, el flúor en la sal de Fórmula (I), (VI), (VII), (IX) o (X) se enriquece isotópicamente con ¹⁸F. En algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéuticamente aceptable.

55

[0192] En ciertas realizaciones, la composición farmacéuticamente aceptable es una sal de Fórmula (VI):

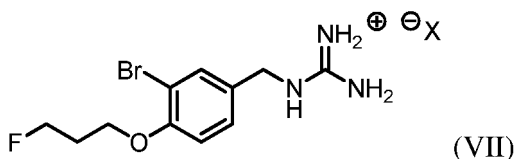
60



65

en donde X^o) es formiato, o una sal de Fórmula (VII):

5



10

en donde X[⊖] es ascorbato, o combinaciones de los mismos, y opcionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable. Otras composiciones farmacéuticamente aceptables comprenden la sal de citrato de Fórmula (IX) o la sal de trifluoroacetato de Fórmula (X).

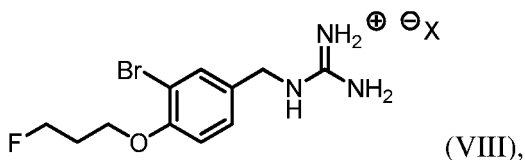
15

[0193] Los excipientes farmacéuticamente aceptables y otros aspectos de las composiciones farmacéuticamente aceptables se describen en el presente documento.

20

[0194] La sal de sal y ascorbato de formiato se ha encontrado que tienen propiedades inesperadas, incluyendo la mejora de la pureza y/o estabilidad en comparación con otras formas de sal del compuesto de Fórmula (VIII):

25



en donde X[⊖] es un contra-anión.

30

[0195] Además, en algunos casos, se ha encontrado que la forma de sal del precursor del compuesto de Fórmula (VI) o (VII) puede influir en la pureza del producto final en una composición farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, para utilizar como agente de imagen). Por ejemplo, con respecto a la sal de formiato (es decir, un compuesto de Fórmula (VI)), se ha encontrado que esta forma de sal tiene características inesperadas con respecto a la purificación (por ejemplo, el compuesto puede aislarse con mayor facilidad y/o en mayores rendimientos en comparación con otras formas de sal). Esto puede deberse a las características de solubilidad de la sal. Además, se ha encontrado que la forma de sal tiene características inesperadas con respecto a la estabilidad. En algunas realizaciones, las sales de ascorbato de agentes de formación de imágenes enriquecidas isotópicamente en ¹⁸F son sustancialmente más estables en comparación con otras formas de sal.

35

40

[0196] En algunas realizaciones, la conversión de un compuesto de Fórmula (VIII) en un compuesto adecuado para usar en una composición farmacéuticamente aceptable implica tres pasos: (1) purificación (por ejemplo, por HPLC), (2) intercambio de disolvente y (3) formulación. En algunos casos, el compuesto de Fórmula (VIII) se purifica por HPLC, y la purificación, retención y/o resolución del compuesto es sensible al pH y/o la capacidad tampón de la fase móvil. Pueden contener diversos reactivos en la fase móvil para purificar eficazmente el compuesto, incluidos modificadores de ácido acético, cítrico y/o ácido fórmico. En una realización particular, la presencia de ácido fórmico en la fase móvil es particularmente efectiva. Además, también se encontró que el aditivo influye en el intercambio de solvente, ya que la elución de un compuesto (por ejemplo, a través de un C-18 Sep-Pak®) puede depender de la composición de la fase móvil. En algunos casos, la formulación de la sal puede verse influenciada tanto por el pH de la solución como por la identidad de la forma de sal. El pH puede ajustarse para controlar la descomposición radiolítica aguda durante el intercambio de solventes, mientras que la selección de contra aniones puede basarse en la capacidad antioxidante a largo plazo.

50

55

[0197] Los expertos en la técnica será capaz de seleccionar una fuente de una especie de fluoruro adecuados para uso en los métodos descritos aquí. El término "especie de flúor", como se usa en el presente documento, se refiere a un átomo de flúor o grupo de átomos que comprende al menos un átomo de flúor, en donde el átomo de flúor es capaz de reaccionar con otro compuesto (por ejemplo, un precursor de agente de obtención de imágenes). En algunas realizaciones, se puede producir una especie de ¹⁸F enriquecida isotópicamente por la reacción nuclear ¹⁸O(p,n) ¹⁸F a partir del bombardeo de protones de [¹⁸O]H₂O en un ciclotrón. El método puede implicar el tratamiento de una solución de las especies de ¹⁸F para eliminar cualquier impureza, como [¹⁸O]H₂O sin reaccionar. Por ejemplo, una solución de las especies ¹⁸F se pueden filtrar a través de una columna de intercambio aniónico, donde la especie ¹⁸F se retiene en la matriz de resina catiónica mientras se eluye el [¹⁸O]H₂O. Las especies ¹⁸F se eliminan a continuación mediante lavado de la columna de intercambio de aniones con diversas mezclas de disolventes y reactivos opcionales (por ejemplo, sal), la formación de una solución que contiene ¹⁸F. En algunos casos, la columna de intercambio aniónico se lava con una solución acuosa de una sal, como K₂CO₃ o Et₄NHCO₃. En otros casos, la columna se lava (*p. ej.*, con K₂CO₃ acuoso), y la solución resultante se diluye (*p. ej.*, con MeCN) y/o se concentra (*p. ej.*, hasta sequedad usando una temperatura elevada y/o presión reducida). Se puede obtener [¹⁸F]KF anhidro y/o [¹⁸F]Et₄NF y hacer reaccionar con un compuesto o una sal del mismo.

65

[0198] En algunos casos, la solución que contiene ^{18}F se combina con componentes adicionales antes de la reacción con un precursor del agente de obtención de imágenes. Por ejemplo, se pueden agregar uno o más solventes para diluir la solución que contiene ^{18}F a una concentración deseada. En ciertas realizaciones, la solución que contiene ^{18}F se diluye con acetonitrilo (MeCN). En ciertas realizaciones, la solución que contiene ^{18}F se diluye con acetonitrilo (MeCN) y *t*-BuOH.

[0199] En algunos casos, la solución que contiene ^{18}F puede concentrarse a sequedad mediante exposición a temperatura elevada y/o presión reducida para formar un sólido que contiene ^{18}F anhidro. En algunas realizaciones, el sólido que contiene ^{18}F puede comprender además uno o más reactivos (por ejemplo, sales). La composición química del sólido que contiene ^{18}F puede depender del número y tipo de reactivos utilizados en la preparación de la solución que contiene ^{18}F . Por ejemplo, se puede usar una solución de carbonato de potasio para eluir las especies ^{18}F de la columna de intercambio aniónico, dando como resultado un sólido que contiene ^{18}F que comprende [^{18}F]-KF. En otro ejemplo, se usa una solución de bicarbonato de tetraetilamonio para eluir las especies ^{18}F de la columna de intercambio aniónico, dando como resultado un sólido que contiene ^{18}F que comprende [^{18}F]-Et₄NF.

[0200] En algunos casos, la solución que comprende las especies ^{18}F se calienta a una temperatura que varía desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 200°C. Por ejemplo, una solución que comprende el fluoruro [^{18}F] puede calentarse a temperaturas elevadas para estimular la evaporación del disolvente (por ejemplo, a aproximadamente 110°C). En algunas realizaciones, la solución se calienta a una temperatura que varía de aproximadamente 90-120°C o de aproximadamente 100-150°C. En algunos casos, la solución se calienta a aproximadamente 75°C, aproximadamente 85°C, aproximadamente 95°C, aproximadamente 105°C, aproximadamente 115°C, aproximadamente 125°C o más. En algunos casos, la solución se coloca a una presión reducida de aproximadamente 100 mm Hg, aproximadamente 125 mm Hg, aproximadamente 150 mm Hg, aproximadamente 175 mm Hg, aproximadamente 200 mm Hg, aproximadamente 225 mm Hg, aproximadamente 250 mm Hg, aproximadamente 275 mm Hg, aproximadamente 300 mm Hg, aproximadamente 325 mm Hg, aproximadamente 350 mm Hg, aproximadamente 375 mm Hg, aproximadamente 400 mm Hg, o mayor. En algunos casos, la solución se coloca a una presión reducida de aproximadamente 100 mbar, aproximadamente 125 mbar, aproximadamente 150 mbar, aproximadamente 175 mbar, aproximadamente 200 mbar, aproximadamente 225 mbar, aproximadamente 250 mbar, aproximadamente 275 mbar, aproximadamente 280 mbar, aproximadamente 300 mbar, aproximadamente 325 mbar, aproximadamente 350 mbar, aproximadamente 375 mbar, aproximadamente 400 mbar, aproximadamente 450 mbar, aproximadamente 500 mbar o más. Los expertos en la materia podrán seleccionar y/o determinar las condiciones adecuadas para un proceso particular. En algunas realizaciones, la solución se concentra a sequedad a aproximadamente 150 mm Hg y aproximadamente 115°C. En algunas realizaciones, la solución se concentra a sequedad a aproximadamente 375 mm Hg y aproximadamente 115°C. En algunas realizaciones, la solución se concentra a sequedad a aproximadamente 400 mbar y aproximadamente 110-150°C. En algunas realizaciones, la solución se concentra a sequedad a aproximadamente 280 mbar y aproximadamente 95-115°C.

[0201] La especie de fluoruro y/o el reactivo, si está presente, se pone en contacto con el precursor del agente de obtención de imágenes en condiciones que dan como resultado la conversión del precursor del agente de obtención de imágenes al producto del agente de obtención de imágenes mediante fluoración nucleofílica. Los expertos en la materia podrán seleccionar condiciones adecuadas para su uso en una reacción particular. Por ejemplo, la relación de especies de flúor a precursor del agente de obtención de imágenes se puede seleccionar para que sea aproximadamente 1: 10,000 o más, aproximadamente 1: 5000 o más, aproximadamente 1: 3000 o más, aproximadamente 1: 2000 o más, aproximadamente 1: 1000 o más, aproximadamente 1: 500 o más, aproximadamente 1: 100 o más, aproximadamente 1:50 o más, aproximadamente 1:10 o más, aproximadamente 1: 5 o más, o, en algunos casos, aproximadamente 1:1 o más. En algunas realizaciones, las especies de fluoruro pueden estar presentes en aproximadamente 10% en moles, o aproximadamente 5% en moles, o aproximadamente 3% en moles, o aproximadamente 2% en moles, o aproximadamente 1% en moles o aproximadamente 0,5% en moles, o aproximadamente 0,1% en moles, o aproximadamente 0,05% en moles, o aproximadamente 0,01% en moles en relación con la cantidad de precursor del agente de formación de imágenes. En algunas realizaciones, la especie de fluoruro se enriquece isotópicamente con ^{18}F . Por ejemplo, la proporción de especies de ^{18}F al precursor del agente de obtención de imágenes se puede seleccionar para que sea aproximadamente 1: 1,000,000 o más, o aproximadamente 1: 500,000 o más, o aproximadamente 1: 250,000 o más, o aproximadamente 1: 100,000 o más, o aproximadamente 1: 50,000 o más, o aproximadamente 1: 25,000 o más, o aproximadamente 1: 10,000 o más, o aproximadamente 1: 5000 o más, aproximadamente 1: 3000 o más, aproximadamente 1: 2000 o más, aproximadamente 1: 1000 o más, aproximadamente 1: 500 o más, aproximadamente 1: 100 o más, aproximadamente 1:50 o más, aproximadamente 1:10 o más, aproximadamente 1: 5 o más, o, en algunos casos, aproximadamente 1:1 o más.

[0202] En algunas realizaciones, la reacción de fluoración nucleofílica se lleva a cabo en presencia de uno o más disolventes, por ejemplo, un disolvente orgánico, un disolvente no orgánico (por ejemplo, un disolvente acuoso), o una combinación de los mismos. En algunos casos, el solvente es un solvente polar o un solvente no polar. En algunas realizaciones, el disolvente es una solución acuosa, tal como agua. El disolvente comprende al menos aproximadamente 0,001% de agua, al menos aproximadamente 0,01% de agua, al menos aproximadamente 0,1% de agua, al menos aproximadamente 1% de agua, al menos aproximadamente 5%, al menos aproximadamente 10%, al

menos aproximadamente 20% de agua, al menos aproximadamente 30% de agua, al menos aproximadamente 40% de agua, al menos aproximadamente 50% de agua o más. En algunos casos, el solvente puede comprender entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 100% de agua, aproximadamente 1% a aproximadamente 90%, aproximadamente 1% a aproximadamente 70%, aproximadamente 1% a aproximadamente 50%, o aproximadamente 10% a aproximadamente 50%. En algunos casos, el disolvente comprende no más de aproximadamente 10% de agua, aproximadamente 5% de agua, aproximadamente 4% de agua, aproximadamente 3% de agua, aproximadamente 2% de agua, aproximadamente 1% de agua o aproximadamente 0,5% de agua. En algunos casos, el solvente comprende entre aproximadamente 0,01% de agua y aproximadamente 5% de agua, o entre aproximadamente 0,01% de agua y aproximadamente 2% de agua, o entre aproximadamente 0,1% de agua y aproximadamente 0,2% de agua.

[0203] Otros ejemplos no limitativos de disolventes útiles en los métodos incluyen, pero no se limitan a, disolventes de hidrocarburos no halogenados (por ejemplo, pentano, hexano, heptano, ciclohexano), disolventes de hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, fluorobenceno, trifluorometilbenceno), solventes de hidrocarburos aromáticos (*p. ej.*, tolueno, benceno, xileno), solventes de éster (*p. ej.*, acetato de etilo), solventes de éter (*p. ej.*, tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico, dimetoxietano) y solventes de alcohol (*p. ej.*, etanol, metanol, propanol, isopropanol, terc-butanol). Otros ejemplos no limitativos de solventes incluyen acetona, ácido acético, ácido fórmico, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, acetonitrilo, *p*-cresol, glicol, éter de petróleo, tetracloruro de carbono, triamida hexametilfosfórica, trietilamina, picolina y piridina. En algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo en un disolvente polar, tal como acetonitrilo. En algunos casos, el solvente puede seleccionarse para reducir y/o minimizar la formación de productos secundarios. En ciertas realizaciones, la reacción de fluoración se lleva a cabo en MeCN como disolvente. En ciertas realizaciones, la reacción de fluoración se lleva a cabo en *t*-BuOH como disolvente. En ciertas realizaciones, la reacción de fluoración se lleva a cabo en una mezcla de MeCN y *t*-BuOH como disolvente. En ciertas realizaciones, la reacción de fluoración se lleva a cabo en DMF como disolvente. En ciertas realizaciones, la reacción de fluoración se lleva a cabo en DMSO como disolvente. En ciertas realizaciones, la reacción de fluoración se lleva a cabo en THF como disolvente.

[0204] En ciertas realizaciones, un sólido anhidro que contiene ^{18}F , que comprende opcionalmente un reactivo, puede ponerse en contacto con una solución de un precursor de agente de obtención de imágenes (por ejemplo, un precursor de tosilato), y la solución resultante se calienta a una temperatura elevada durante un período de tiempo selecto. La solución puede ser, por ejemplo, una solución de acetonitrilo. En otras realizaciones, una solución de la especie ^{18}F y el reactivo, si está presente, se pone en contacto con un precursor de agente de imagen sólido o una solución del precursor de agente de imagen.

[0205] Algunas realizaciones implican poner en contacto el precursor del agente de obtención de imágenes con la especie de fluoruro en una solución que tiene un pH inferior a aproximadamente 13, inferior a aproximadamente 12 o inferior a aproximadamente 11. En algunos casos, la solución tiene un pH entre aproximadamente 8 y aproximadamente 9, o entre aproximadamente 8 y aproximadamente 10, o entre aproximadamente 7 y aproximadamente 8. En ciertas realizaciones, el intervalo de pH para la reacción de fluoración es mayor que aproximadamente 6, o mayor que aproximadamente 7, o entre e incluyendo 7-13, entre e incluyendo 6-12, entre e incluyendo 7-12, entre e incluyendo 8-12, entre e incluyendo 9-12, y entre e incluyendo 10-12.

[0206] En algunos casos, la solución que comprende la especie ^{18}F , el precursor del agente de obtención de imágenes y, opcionalmente, el reactivo, se calienta a una temperatura elevada durante un período de tiempo. Por ejemplo, la solución se puede calentar a aproximadamente 50°C, aproximadamente 60°C, aproximadamente 70°C, aproximadamente 80°C, aproximadamente 90°C, aproximadamente 100°C, aproximadamente 110°C, aproximadamente 120°C, aproximadamente 150°C, aproximadamente 170°C, aproximadamente 200°C, aproximadamente 225°C, aproximadamente 250°C o más, durante un período de aproximadamente 5 minutos o menos, aproximadamente 10 minutos o menos, aproximadamente 20 minutos o menos, aproximadamente 30 minutos o menos. Debe entenderse que pueden usarse otras temperaturas y tiempos de reacción. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfría (por ejemplo, a temperatura ambiente) y opcionalmente se diluye con un disolvente, como agua, o mezclas de disolventes, como agua/acetonitrilo. En algunas realizaciones, la mezcla de reacción se calienta a temperaturas elevadas para estimular la evaporación del disolvente (por ejemplo, a aproximadamente 95°C). En algunas realizaciones, la solución se calienta a una temperatura que varía de aproximadamente 55-125°C. En algunos casos, la solución se calienta a aproximadamente 65°C, aproximadamente 75°C, aproximadamente 85°C, aproximadamente 95°C, aproximadamente 105°C, aproximadamente 115°C o más. En algunos casos, la solución se coloca a una presión reducida de aproximadamente 100 mm Hg, aproximadamente 125 mm Hg, aproximadamente 150 mm Hg, aproximadamente 175 mm Hg, aproximadamente 200 mm Hg, aproximadamente 225 mm Hg, aproximadamente 250 mm Hg, aproximadamente 275 mm Hg, aproximadamente 300 mm Hg, aproximadamente 325 mm Hg, aproximadamente 350 mm Hg, aproximadamente 375 mm Hg, aproximadamente 400 mm Hg, o mayor. En algunos casos, la solución se coloca a una presión reducida de aproximadamente 100 mbar, aproximadamente 125 mbar, aproximadamente 150 mbar, aproximadamente 175 mbar, aproximadamente 200 mbar, aproximadamente 225 mbar, aproximadamente 250 mbar, aproximadamente 275 mbar, aproximadamente 280 mbar, aproximadamente 300 mbar, aproximadamente 325 mbar, aproximadamente 350 mbar, aproximadamente 375 mbar, aproximadamente 400 mbar, aproximadamente 450 mbar, aproximadamente 500 mbar o más. Los expertos en la materia podrán seleccionar y/o determinar las condiciones adecuadas para un proceso

particular. En algunas realizaciones, la solución se concentra a sequedad bajo un flujo de gas inerte a aproximadamente 95°C.

[0207] Una vez completada la reacción de fluoración, el agente de formación de imágenes resultante se somete opcionalmente a uno o más pasos de purificación. En algunos casos, el agente de formación de imágenes puede reconstituirse en un disolvente antes de la purificación (por ejemplo, por cromatografía tal como HPLC). En algunos casos, el agente de formación de imágenes se disuelve en agua, acetonitrilo o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, después de la formación de una solución que comprende el agente de formación de imágenes y el disolvente y antes de la purificación (por ejemplo, por HPLC), la solución se calienta. En una realización particular, el agente de formación de imágenes se reconstituye en una mezcla de agua/acetonitrilo y se calienta (por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 90-100°C) durante aproximadamente 1 minuto, aproximadamente 3 minutos, aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 30 minutos o más. Después del calentamiento de la mezcla, la solución puede enfriarse opcionalmente antes de la purificación.

Desprotección

[0208] Los expertos en la técnica serán conscientes de las condiciones adecuadas para la desprotección de grupos funcionales de guanidina. Como se discute a continuación, los grupos protectores pueden eliminarse antes o después de la fluoración. En algunas realizaciones, las condiciones adecuadas comprenden exponer un compuesto que comprende un grupo funcional guanidina protegido a un ácido. El ácido puede añadirse puro o en una solución (por ejemplo, de manera que el ácido esté a una concentración de aproximadamente 0,1 M, aproximadamente 0,2 M, aproximadamente 0,3 M, aproximadamente 0,4 M, aproximadamente 0,5 M, aproximadamente 0,75 M o aproximadamente 1,0 M). En ciertas realizaciones, el grupo protector de nitrógeno es *t*-butiloxicarbonilo, y el ácido usado para la etapa de desprotección es ácido trifluoroacético. En ciertas realizaciones, después de la desprotección, el compuesto es una sal (por ejemplo, una sal de trifluoroacetato).

[0209] En algunos casos, las condiciones adecuadas para la desprotección comprenden condiciones ácidas. El ácido puede proporcionarse en una proporción de aproximadamente 2:1, aproximadamente 1:1, aproximadamente 1: 2, aproximadamente 1: 3 o aproximadamente 1: 4 compuesto: ácido. En ciertas realizaciones, el intervalo de pH para la desprotección de precursores de agentes de obtención de imágenes tales como compuestos de Fórmula (II) (o alternativamente de agentes de obtención de imágenes fluorados protegidos de la descripción) puede ser igual o menor que aproximadamente 4, incluyendo igual o menor que aproximadamente 3, igual o menor que aproximadamente 2, e igual o menor que aproximadamente 1.

[0210] Las condiciones pueden comprender uno o más solventes. En el presente documento se proporcionan ejemplos no limitativos de disolventes. La reacción se puede llevar a cabo a cualquier temperatura adecuada, y en ciertas realizaciones, la reacción de desprotección se lleva a cabo a temperatura ambiente o por encima de la temperatura ambiente. El producto puede ser analizado, aislado, y/o purificarse usando técnicas conocidas por los expertos normales en la técnica (*p. ej.*, cromatografía en columna, HPLC, RMN, MS, IR, UV/Vis). En algunos casos, el producto se aísla como una sal (*p. ej.*, por filtración, cristalización). En ciertas realizaciones, la sal es una sal de ascorbato. En ciertas realizaciones, la sal es una sal de formiato. En otras realizaciones, la sal es una sal de citrato o una sal de trifluoroacetato.

Purificación y formulación

[0211] En algunos casos, la síntesis, purificación y/o formulación de un agente de imagen (*p. ej.*, un compuesto que comprende la Fórmula (I) o (V)) se realiza usando un sistema de reacción automatizado que comprende opcionalmente un casete, en donde el casete comprende un módulo de síntesis, y/o un módulo de purificación, y/o un módulo de formulación. Los sistemas de reacción y casetes automatizados se describen en este documento.

[0212] La purificación y el aislamiento pueden realizarse usando métodos conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen técnicas de separación como cromatografía, o combinaciones de diversas técnicas de separación conocidas en la técnica, por ejemplo, extracciones, destilación y cristalización. En una realización, la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) se usa con un solvente, o una mezcla de solventes, como eluyente, para recuperar el producto. En algunos casos, el eluyente incluye una mezcla de agua y acetonitrilo, como una mezcla de agua: acetonitrilo 20:80. El contenido de agua en el eluyente puede variar, por ejemplo, de aproximadamente 1% a aproximadamente 30%. En algunos casos, la purificación por HPLC puede realizarse usando una columna C18. El producto puede analizarse (por ejemplo, por HPLC) para determinar el rendimiento (por ejemplo, rendimiento radioquímico) y/o la pureza radioquímica. La pureza radioquímica puede ser mayor de aproximadamente 50%, aproximadamente 60%, aproximadamente 70%, aproximadamente 80%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98%, aproximadamente 99% o más. El porcentaje de rendimiento de un producto puede ser mayor que 10%, mayor que 20%, mayor que 30%, mayor que 40%, mayor que 50%, mayor que aproximadamente 60%, mayor que aproximadamente 70%, mayor que aproximadamente 75%, mayor que aproximadamente 80%, mayor que aproximadamente 85%, mayor que aproximadamente 90%, mayor que aproximadamente 92%, mayor que aproximadamente 95%, mayor que aproximadamente 96%, mayor que

aproximadamente 97%, mayor que aproximadamente 98%, mayor que alrededor del 99% o más. En algunas realizaciones, el rendimiento radioquímico varía del 15 al 50%.

[0213] El producto puede procesarse adicionalmente usando técnicas de purificación adicionales, tales como filtración. En algunos casos, el agente de imagen se purifica usando HPLC, para producir una solución de la fase móvil de HPLC y el agente de imagen. La fase móvil de la HPLC puede intercambiarse posteriormente por una solución de ácido ascórbico o una sal del mismo, y la solución de etanol, por filtración a través de una resina C-18 (*p. ej.*, cartucho C18 Sep-Pak®). En algunas realizaciones, la solución de la fase móvil de HPLC y el agente de imagen se filtra a través de una resina C-18, donde el agente de imagen permanece en la resina y los otros componentes, como el acetonitrilo y/u otros solventes o componentes, se eliminan por elución. La resina C-18 puede lavarse adicionalmente con una solución de ácido ascórbico o una sal del mismo, y el filtrado puede descartarse. Para recuperar el agente de imagen purificado, la resina C-18 se lava con un disolvente, tal como etanol, y la solución resultante se diluye opcionalmente adicionalmente con una solución de ácido ascórbico o una sal del mismo, como se describe en el presente documento.

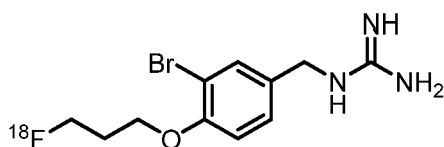
[0214] Opcionalmente, el producto recuperado se combina con uno o más agentes estabilizantes, tales como ácido ascórbico o una sal del mismo. Por ejemplo, una solución que comprende el agente de imagen purificado puede diluirse adicionalmente con una solución de ácido ascórbico o una sal del mismo. Como se describe en el presente documento, se puede preparar una formulación a través de un sistema de reacción automatizado que comprende un casete.

[0215] En algunos casos, una solución que comprende el producto del agente de obtención de imágenes se puede filtrar estéril (por ejemplo, usando un filtro esterilizante Millipore, Millex PVDF de 0,22 µm de diámetro de 13 mm) en un vial de producto estéril. El vial del producto estéril puede ser una unidad preesterilizada disponible en el mercado que no se abre durante el proceso de producción, ya que cualquier agente de imagen (u otros componentes) puede insertarse asépticamente a través del tabique antes del uso. Los expertos en la materia podrán seleccionar viales y componentes de producción adecuados, incluidas unidades preesterilizadas disponibles en el mercado que comprenden un filtro de ventilación de membrana de 0,22 µm de tamaño de poro y jeringas de muestreo de control de calidad.

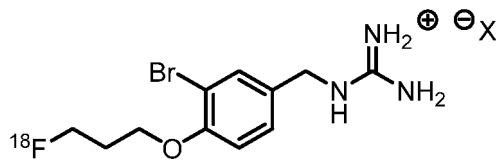
[0216] Después de la filtración aséptica, las dosis individuales se pueden llenar en jeringas, etiquetar y enviar a un sitio clínico. Las técnicas de administración de dosificación, kits, casetes, métodos y sistemas (por ejemplo, sistemas de reacción automatizados) para la síntesis del agente de obtención de imágenes, y los procedimientos de prueba se describen en este documento. En algunas realizaciones, el producto se dispensa en el documento una jeringa de 3 o 5 ml y se etiqueta para su distribución. Las etiquetas pueden prepararse en radiofarmacia y aplicarse a un protector de jeringa y un contenedor de envío. Se pueden proporcionar etiquetas adicionales en el contenedor de envío para su inclusión en los registros del sitio clínico.

Usos de agentes de obtención de imágenes

[0217] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona métodos de obtención de imágenes, que incluyen métodos de obtención de imágenes de un sujeto que incluye administrar una composición o formulación que incluye un agente de obtención de imágenes de la divulgación (es decir, un compuesto de Fórmula (I), que incluye un compuesto de Fórmula (V), tal como, pero no limitado a, agente de obtención de imágenes 1) para el sujeto mediante inyección, infusión o cualquier otro método de administración, y obtención de imágenes de una región de interés del sujeto. Las regiones de interés pueden incluir, entre otras, el corazón, una parte del corazón, el sistema cardiovascular, los vasos cardíacos, los vasos sanguíneos (*p. ej.*, arterias y/o venas), el cerebro, el páncreas, las glándulas suprarrenales, otros órganos, y tumores. Como se describe en el presente documento, el agente de formación de imágenes 1 tiene la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable, base libre o combinación de las mismas. En algunas realizaciones, una sal farmacéuticamente aceptable del agente de formación de imágenes 1 tiene la fórmula:



en donde X^{\ominus} es un contraión. En ciertas realizaciones, X^{\ominus} es formiato o ascorbato. En algunas realizaciones, el X^{\ominus} es citrato o trifluoroacetato.

[0218] En algunas realizaciones, los métodos de esta divulgación incluyen (a) administrar a un sujeto una composición que incluye un agente de imagen de la divulgación que incluye, pero no se limita a, agente de imagen-1, y (b) adquirir al menos una imagen de al menos una parte del tema. En algunos casos, el paso de adquirir emplea tomografía por emisión de positrones (PET) para visualizar la distribución del agente de imagen en al menos una parte del sujeto. Como entenderán los expertos en la técnica, la obtención de imágenes usando los métodos de esta divulgación puede incluir imágenes de cuerpo completo de un sujeto, o imágenes de una región, órgano o tejido específico del cuerpo del sujeto que es de interés. Por ejemplo, si se sabe que un sujeto tiene, o se sospecha que tiene isquemia miocárdica, los métodos de esta divulgación pueden usarse para obtener imágenes del corazón del sujeto. En algunas realizaciones, la formación de imágenes puede limitarse al corazón o puede incluir el corazón y su vasculatura asociada.

[0219] En algunas realizaciones, los agentes de imagen de la descripción, que incluyen pero no se limitan a agente de imagen-1, se usan para controlar y/o evaluar ciertos aspectos del sistema nervioso simpático (SNS). El SNS juega un papel en la regulación cardíaca normal y/o la patogénesis del desarrollo y/o progresión de la insuficiencia cardíaca. En general, después de una lesión miocárdica (*p. ej.*, infarto de miocardio, insuficiencia valvular, hipertensión), se induce la activación compensatoria del SNS para ayudar a mantener un gasto cardíaco suficiente. La elevación sostenida del SNS cardíaco puede causar una liberación elevada de noradrenalina (NE) cardíaca, regulación descendente del receptor adrenérgico beta 1 y/o regulación descendente del transportador NE (NET), lo que puede provocar la propagación del NE. Los niveles elevados de NE se pueden atribuir a la hipertrofia de miocitos cardíacos, la activación de fibroblastos, la deposición de colágeno y/o la apoptosis de los miocitos, lo que puede resultar en la remodelación del ventrículo y/o la susceptibilidad a la arritmia.

[0220] En algunas realizaciones, la evaluación de los cambios y/o la presencia de un neurotransmisor en un sujeto, y ciertos parámetros relacionados con el neurotransmisor proporcionan retroalimentación relacionada con eventos cardíacos. Por ejemplo, la evaluación de NET en un sujeto puede usarse para proporcionar retroalimentación relacionada con eventos cardíacos y/o exposición cardíaca a NE. En algunos casos, el neurotransmisor es una monoamina que no es NE.

[0221] En algunas realizaciones, el neurotransmisor es NE. El uso de un agente de imágenes que se dirige a NET permite obtener imágenes de la ubicación, concentración, densidad y/o distribución de NET y también se puede utilizar para detectar cambios en NET a lo largo del tiempo, por ejemplo, al adquirir una primera imagen NET en un sujeto o región de un sujeto; obtener una imagen NET posterior del sujeto o la región del sujeto y comparar la primera y las imágenes posteriores. Las diferencias entre las imágenes del pueden proporcionar información sobre el cambio en el estado NET en el sujeto o región del sujeto. Los cambios en un parámetro NET (por ejemplo, ubicación, densidad, concentración y/o distribución) a lo largo del tiempo pueden evaluarse y correlacionarse con el inicio, la progresión y/o la regresión de la enfermedad. En algunas realizaciones, un método comprende administrar una dosis de una composición farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, agente de imagen 1) a un sujeto, y adquirir al menos una imagen de una porción del sujeto, en donde la imagen permite la evaluación y/o detección de NET en el sujeto. En algunos casos, la detección comprende la detección del nivel (por ejemplo, concentración) de NET, la detección de la densidad de NET, la detección de la función de NET y/o la detección de la localización de NET.

[0222] En algunas realizaciones, los cambios en NET (por ejemplo, densidad, localización, concentración, función) pueden usarse para evaluar la presencia y/o ausencia de una afección, enfermedad y/o trastorno. Por ejemplo, en algunos casos, los cambios en NET pueden usarse para evaluar la inervación simpática cardíaca y/o la función simpática miocárdica en un sujeto. Por ejemplo, un aumento o disminución en la concentración de NET en una porción del sujeto (por ejemplo, corazón) puede indicar la inervación simpática cardíaca en esa porción del sujeto. En algunos casos, los sujetos con funciones NET deterioradas se correlacionan con insuficiencia cardíaca y/o reorganización rápida del miocardio.

[0223] En algunas realizaciones, un agente de obtención de imágenes que se dirige a NET también se puede usar para observar, estimar y/o cuantificar el flujo sanguíneo localizado al tejido. Más específicamente, puede haber casos en los que el nivel de agente de imagen (o radioactividad) observado en el miocardio disminuye en comparación con el umbral normal o inferior. Puede haber varias causas de esta disminución de la señal, una de las cuales puede ser la reducción del flujo sanguíneo hacia y a través del miocardio. Para determinar la causa, se puede obtener una imagen

del sujeto usando un agente de imagen diferente y/o una modalidad de imagen diferente adecuada para detectar el flujo sanguíneo. La comparación de las imágenes obtenidas usando los diferentes métodos puede revelar si la disminución o ausencia de señal del agente de imagen que se dirige a NET es atribuible al flujo sanguíneo en lugar de a una diferencia en el nivel de NET, actividad y similares. En otras realizaciones de la divulgación, el miocardio se puede formar una imagen en serie, por ejemplo, inmediatamente después de la administración del agente de imagen, para observar el movimiento del agente de imagen en el corazón. Dichas imágenes en serie deberían proporcionar información sobre el flujo sanguíneo a través del corazón. También se obtienen imágenes posteriores, ya que revelan un estado más constante del flujo sanguíneo dentro y fuera del corazón, así como la retención de sangre en el corazón. De esta manera, las alteraciones en el flujo sanguíneo global, local o regional pueden distinguirse de los cambios locales o regionales en la densidad, localización, concentración y función de NET como se describió anteriormente. En algunas realizaciones, se usa un agente de obtención de imágenes que se dirige a NET para evaluar la capacidad de un agente terapéutico y/o tratamiento para modificar NET. Por ejemplo, las imágenes adquiridas de un sujeto al que se administró un agente de imagen del agente de imagen 1 incluido, entre otros, antes del tratamiento terapéutico se pueden comparar con las imágenes adquiridas del mismo sujeto después del tratamiento terapéutico del sujeto para determinar si el tratamiento ha afectado el ubicación, concentración y/o densidad de NET para el sujeto. De manera similar, las imágenes en diferentes momentos y/o antes y después del tratamiento pueden usarse para detectar cambios en la NET en un sujeto a lo largo del tiempo y/o con el tratamiento.

[0224] En algunos aspectos, se obtienen imágenes globales (por ejemplo, imágenes NET globales), y en otros aspectos de la divulgación, se obtienen imágenes regionales (por ejemplo, imágenes NET regionales) después de la administración de un agente de obtención de imágenes que se dirige a NET, en donde una imagen global es una imagen de todo o sustancialmente todo un órgano (*p. ej.*, corazón, riñón, páncreas), y una imagen regional es una imagen de solo una parte de un órgano. Las imágenes se pueden adquirir utilizando un sistema de recolección de imágenes, como un sistema PET, un sistema SPECT o cualquier otro sistema de imagen adecuado.

[0225] En algunas realizaciones, las imágenes pueden adquirirse durante un único intervalo de tiempo, y en otras realizaciones, pueden adquirirse como una serie de imágenes de la misma duración de adquisición o diferentes, comenzando en el momento de la administración o en un momento posterior.

[0226] En algunas realizaciones, se proporcionan métodos para diagnosticar o ayudar a diagnosticar una enfermedad o afección, evaluar la eficacia de un tratamiento de una enfermedad o afección, o obtener imágenes de un sujeto con una enfermedad cardiovascular conocida o sospechada o inervaciones simpáticas que cambian la afección. Una enfermedad cardiovascular puede ser cualquier enfermedad del corazón u otro órgano o tejido suministrado por el sistema vascular. El sistema vascular incluye arterias coronarias y todas las arterias periféricas que irrigan el sistema vascular periférico y el cerebro, así como las venas, arteriolas, vénulas y capilares. En algunos casos, se puede examinar la inervación cardíaca, ya que las anomalías en la inervación cardíaca se han implicado en la fisiopatología de muchas enfermedades cardíacas, incluida la muerte cardíaca súbita, insuficiencia cardíaca congestiva, neuropatía diabética autónoma, isquemia miocárdica y arritmias cardíacas. Otros ejemplos no limitantes de enfermedades cardiovasculares del corazón incluyen enfermedades como la arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, angina de pecho, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía (congénita o adquirida), arritmia o enfermedad cardíaca valvular. En algunas realizaciones, los métodos descritos en este documento son útiles para monitorizar y medir la inervación cardíaca. Por ejemplo, un método descrito aquí puede determinar la presencia o ausencia de inervación cardíaca. Las condiciones del corazón pueden incluir daños, no provocados por una enfermedad, sino que resultan de una lesión, por ejemplo, lesión traumática, lesión quirúrgica. Los métodos descritos en este documento pueden usarse en algunas realizaciones para determinar cambios globales o regionales en la inervación simpática cardíaca.

[0227] En algunos casos, un sujeto al que se puede administrar un agente de imagen de la divulgación puede tener signos o síntomas sugestivos de una enfermedad o afección asociada con anomalías en la inervación cardíaca. En algunos casos, el uso del agente de imagen puede usarse para diagnosticar afecciones tempranas o previas a la enfermedad que indican que un sujeto tiene un mayor riesgo de contraer una enfermedad. Los métodos de imagen descritos en este documento pueden usarse para detectar la inervación cardíaca en sujetos que ya tienen diagnosticados con una enfermedad o afección asociada con anomalías en la inervación cardíaca, o en sujetos que tienen sin antecedentes o diagnóstico de tal enfermedad o condición. En otros casos, los métodos pueden usarse para obtener mediciones que proporcionan un diagnóstico o ayudan a proporcionar un diagnóstico de una enfermedad o afección asociada con anomalías en la inervación cardíaca. En algunos casos, un sujeto puede estar recibiendo terapia farmacológica para una enfermedad o afección asociada con anomalías en la inervación cardíaca, mientras que en otros casos puede estar sin terapia actual para una enfermedad o afección asociada con anomalías en la inervación cardíaca. En algunas realizaciones, el método puede usarse para evaluar la eficacia de un tratamiento para una enfermedad o afección. Por ejemplo, el corazón se puede visualizar usando los agentes de contraste/imagen descritos aquí antes, durante y/o después del tratamiento de una afección que afecta el corazón de un sujeto. Dicha visualización puede usarse para evaluar una enfermedad o afección, y ayudar en la selección de un régimen de tratamiento, por ejemplo, terapia, cirugía, medicamentos, para el sujeto.

[0228] En algunas realizaciones, se emplea un compuesto de la presente divulgación para determinar la presencia o ausencia de un tumor en un sujeto. En algunas realizaciones, el tumor es un tumor que expresa NET. En algunas

realizaciones, se emplea un agente de obtención de imágenes de la divulgación para determinar la respuesta a la terapia de un tumor en un sujeto. Los métodos para determinar la presencia de un tumor y/o para determinar la respuesta a la terapia de un tumor en un sujeto pueden seguir los mismos métodos o métodos similares a los descritos para los métodos de obtención de imágenes de un sujeto.

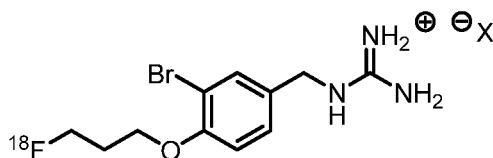
5
 [0229] En algunas realizaciones, un agente de formación de imágenes de la divulgación (*p. ej.*, agente de formación de imágenes 1) se utiliza como un agente de imagen en combinación con tomografía por emisión de positrones (PET) o con otros métodos de imagen, incluyendo, pero no limitado a, imágenes de tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT). En algunos casos, la imagen PET puede usarse en imágenes neuronales simpáticas
 10 cardíacas en un sujeto después de la administración del agente de imagen 1 al sujeto. Por ejemplo, el agente de formación de imágenes 1 puede administrarse a un sujeto e imágenes en el sujeto usando PET. Como sabrán los expertos en la materia, el PET es una técnica no invasiva que permite obtener imágenes en serie y mediciones en un solo sujeto durante un período de tiempo. Las imágenes de PET utilizadas pueden llevarse a cabo utilizando sistemas, métodos y/o dispositivos conocidos. En algunas realizaciones, la imagen PET se realiza usando un sistema de imagen cardíaca. Un sistema de imagen cardíaca puede incluir la funcionalidad de imagen PET; y una unidad de control configurada para controlar la funcionalidad de imagen para realizar un procedimiento de imagen de PET en una parte del sujeto de interés antes, durante y/o después de la administración del agente de imagen 1 al sujeto. En algunos casos, la unidad de control está configurada para controlar la funcionalidad de imagen para realizar un procedimiento de imagen PET. La unidad de control puede comprender un sistema informático y/o software. En tal caso, el sistema informático puede programarse o configurarse para ejecutar los métodos requeridos para adquirir y/o analizar las imágenes. Además, el sistema puede incluir un dispositivo de almacenamiento de datos que puede ser leído por una máquina, que incorpora un conjunto de instrucciones ejecutables por la máquina para realizar los métodos requeridos para adquirir y/o analizar las imágenes.

25 [0230] Los expertos en la técnica conocerán los sistemas de imágenes (por ejemplo, los sistemas de imágenes cardíacas) y sus componentes. Muchos sistemas y componentes de imágenes (*p. ej.*, cámaras, software para analizar imágenes) son conocidos y están disponibles comercialmente, por ejemplo, un escáner Siemens Biograph-64 u otro escáner adecuado para imágenes. En algunas realizaciones, los datos de imagen se adquieren en modo de lista, y dichos datos de lista se pueden usar para crear imágenes estáticas, dinámicas o bloqueadas. Un experto en la materia puede determinar un período de tiempo apropiado para la adquisición de imágenes, y puede variar dependiendo del sistema de imágenes cardíacas, el agente de imágenes (por ejemplo, cantidad administrada, composición del agente de imágenes, parámetros del sujeto, área de interesar). Como se usa en el presente documento, un "período de adquisición de imágenes" o un "período de adquisición de imágenes" puede ser un período de tiempo para obtener una única imagen continua, y/o puede ser un período durante el cual se obtienen una o más imágenes discretas
 30 individuales. Por lo tanto, un período de adquisición de imágenes puede ser un período durante el cual se adquieren una o más imágenes de una o más regiones de un sujeto.

[0231] El término "modo de lista", como se usa en el presente documento, recibe su significado ordinario en la técnica. Con respecto al PET, el modo de lista es una forma en donde los datos que se utilizan para crear una imagen PET se pueden recopilar inicialmente. En el modo de lista, cada uno o una parte de los eventos de coincidencia (es decir, cada una de las porciones de pares de fotones detectados) genera una entrada en una lista de eventos. Cada entrada incluye información variada que incluye, entre otros, qué detectores estuvieron involucrados, la energía de los fotones detectados, el momento de la detección y/o si hubo una marca de activación cardíaca. La información se puede convertir en una o más imágenes mediante el proceso de reingeniería y/o histograma, en donde se suman todos o una parte de los eventos para cada par de detectores, seguido del conjunto resultante de proyecciones (por ejemplo, en el formulario de un sinograma en donde para cada corte, cada línea horizontal en el sinograma representa las proyecciones para las coincidencias en un ángulo dado). El modo de lista puede contrastarse con el "modo de histograma" en donde las sumas se completan durante la adquisición, de modo que el único dato sin procesar es el sinograma. En algunas realizaciones, se puede emplear el modo de histograma.

50 [0232] En algunas realizaciones, un período de adquisición de imágenes después de la administración del agente de imagen 1 a un sujeto puede estar entre aproximadamente 0 segundos y aproximadamente 60 minutos, entre aproximadamente 1 minuto y aproximadamente 30 minutos, entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 20 minutos, o al menos aproximadamente 1 minuto, al menos aproximadamente 3 minutos, al menos aproximadamente 5 minutos, al menos aproximadamente 6 minutos, al menos aproximadamente 7 minutos, al menos aproximadamente 8 minutos, al menos aproximadamente 9 minutos, al menos aproximadamente 10 minutos, al menos aproximadamente 15 minutos, al menos aproximadamente 20 minutos, al menos aproximadamente 30 minutos, al menos aproximadamente 45 minutos, al menos aproximadamente 60 minutos, al menos aproximadamente 90 minutos, al menos aproximadamente 2 horas, al menos aproximadamente 3 horas, al menos aproximadamente 4 horas, al menos aproximadamente 5 horas o más. En algunas realizaciones, un período de adquisición de imágenes puede comenzar antes de la administración del agente de imagen 1 a un sujeto. Por ejemplo, un período de adquisición de imágenes puede comenzar más de aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 4 minutos, aproximadamente 3 minutos, aproximadamente 2 minutos, aproximadamente 1 minuto, aproximadamente 0 minutos antes de la administración del agente de imagen 1 al sujeto. En algunas realizaciones, la formación de imágenes puede ser continua durante el período de tiempo de formación de imágenes, o las imágenes pueden adquirirse a intervalos tales como en formación de imágenes periódica o cerrada.

[0233] En algunas realizaciones, un agente de imagen de la divulgación (por ejemplo, la imagen se proporciona en etanol/ácido ascórbico. En algunas realizaciones, un agente de imagen de la divulgación (por ejemplo, la imagen se proporciona como una composición que comprende etanol, ascórbico) ácido (*p. ej.*, como ascorbato de sodio) y agua. En algunos casos, la composición comprende menos de aproximadamente 20 % en peso de etanol, menos de aproximadamente 15% en peso de etanol, menos de aproximadamente 10% en peso de etanol, menos de aproximadamente 8% en peso de etanol, menos de aproximadamente 6% en peso de etanol, menos de aproximadamente 5% en peso de etanol, menos de aproximadamente 4% en peso de etanol, menos de aproximadamente 3% en peso de etanol o menos etanol. En algunos casos, la composición comprende menos de aproximadamente 100 mg/ml, menos de aproximadamente 75 mg/ml, menos de aproximadamente 60 mg/ml, menos de aproximadamente 50 mg/ml, menos de aproximadamente 40 mg/ml, menos de aproximadamente 30 mg/ml, menos de aproximadamente 20 mg/ml, menos de aproximadamente 10 mg/ml, o menos ácido ascórbico (*p. ej.*, ascorbato de sodio) en agua. Una formulación ejemplar no limitativa del agente de obtención de imágenes 1 incluye aproximadamente 5% en peso de etanol y aproximadamente 50 mg/ml de ácido ascórbico. En una realización particular no limitante, se proporciona un compuesto que comprende la Fórmula (VI) o (VII) como una solución en agua que comprende menos de aproximadamente 5% en peso de etanol y menos de aproximadamente 50 mg/ml de ascorbato de sodio en agua. Como entenderán los expertos en la técnica, en presencia de ácido ascórbico, al menos una porción del agente de formación de imágenes 1 puede estar presente como la sal de ascorbato de modo que el agente de formación de imágenes 1 tenga la fórmula:



en donde X^o es ascorbato

[0234] Se pueden seleccionar componentes adicionales de una composición que comprende un agente de obtención de imágenes de la descripción (por ejemplo, el agente de formación de imágenes 1) dependiendo del modo de administración al sujeto. Un experto en la técnica conocerá varios modos de administración que administran de manera efectiva los agentes farmacológicos de la divulgación a un tejido, célula, órgano o fluido corporal deseado. En algunas realizaciones, un agente de formación de imágenes de la divulgación (*p. ej.*, un agente de formación de imágenes 1) se administra por vía intravenosa (por ejemplo, inyección en bolo intravenoso) usando métodos conocidos por los expertos normales en la técnica. Como se usa en el presente documento, una dosis que se "administra a un sujeto" significa una cantidad del agente de obtención de imágenes, por ejemplo, el agente de obtención de imágenes 1, que ingresa al cuerpo del sujeto.

[0235] En algunas realizaciones, el volumen del agente de obtención de imágenes administrado puede estar entre 0 y aproximadamente 3 ml, entre aproximadamente 3 ml y aproximadamente 5 ml, o entre aproximadamente 5 ml y aproximadamente 10 ml.

[0236] En algunas realizaciones, debido a factores tales como la retención parcial del agente de imagen como el agente de imagen 1 en una jeringa, tubo, agujas u otro equipo utilizado para administrar el agente de imagen a un sujeto, la cantidad de un agente de imagen tal como el agente de imagen 1 que se mide o se determina que está en una jeringa u otro equipo preparado para la administración puede ser mayor que la cantidad en la dosis que se administra al sujeto. En algunas realizaciones, una inyección de un agente de obtención de imágenes es seguida por una inyección de solución salina normal en el sujeto, utilizando el mismo tubo, aguja, puerto, *etc.*, utilizados para la administración del agente de obtención de imágenes.

[0237] El enjuague se puede realizar inmediatamente después de la administración del agente de obtención de imágenes 1, o hasta aproximadamente 1 minuto, aproximadamente 2 minutos, aproximadamente 3 minutos, aproximadamente 5 minutos o más después de la administración. En algunas realizaciones, el lavado puede realizarse entre 0 y 10 segundos, entre 10 segundos y 25 segundos, o entre 25 segundos y 60 segundos.

[0238] El volumen de solución salina u otro agente para enjuagar puede ser de hasta aproximadamente 5 ml, aproximadamente 6 ml, aproximadamente 7 ml, aproximadamente 8 ml, aproximadamente 9 ml, aproximadamente 10 ml, aproximadamente 15 ml, aproximadamente 20 ml o más. Como entenderán los expertos en la técnica, en las realizaciones en las que el agente de imagen 1 se administra utilizando una jeringa u otro recipiente, la cantidad real de agente de imagen 1 administrada al sujeto puede corregirse para cualquier agente de imagen 1 que queda en el contenedor. Por ejemplo, la cantidad de radiactividad que queda en el recipiente y el tubo y la aguja o instrumento de administración que transportó el agente de imagen desde el recipiente al sujeto puede determinarse después de que el agente de imagen se haya administrado al sujeto y la diferencia entre el inicio la cantidad de radiactividad y la cantidad restante después de la administración indica la cantidad que se entregó al sujeto. En algunos casos, el

recipiente o dispositivo de inyección (*p. ej.*, catéter, jeringa) puede enjuagarse con una solución (*p. ej.*, solución salina) después de la administración del agente de imagen 1.

5 **[0239]** Una composición de un agente de obtención de imágenes de la descripción (por ejemplo, la obtención de imágenes para inyección puede prepararse en una jeringa de inyección. Los agentes de obtención de imágenes pueden prepararse por radiofarmacia (por ejemplo, usando los métodos descritos en este documento) y/o un centro de fabricación de PET y se proporciona a un profesional de la salud para su administración. Una dosis del agente de imagen 1 puede diluirse con solución salina (*p. ej.*, como se describe aquí), si es necesario para obtener un volumen de dosis práctico. Por ejemplo, si la concentración de actividad del agente de imagen 1 es tan alto que solo se necesitan aproximadamente 0,1 ml para una dosis apropiada para un sujeto, la solución se puede diluir, por ejemplo, con solución salina estéril, por lo que la jeringa contiene aproximadamente 0,5 ml a aproximadamente 6 ml o más ml de una solución de administración del agente de obtención de imágenes 1. En algunas realizaciones, un volumen de inyección para el agente de obtención de imágenes 1 está entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 5 ml, aproximadamente 1 y aproximadamente 4 ml, aproximadamente 2 y aproximadamente 3 ml, al menos aproximadamente 0,5 ml, aproximadamente 1 ml, aproximadamente 2 ml, un aproximadamente 3 ml, aproximadamente 4 ml, aproximadamente 5 ml, aproximadamente 6 ml, aproximadamente 7 ml, aproximadamente 8 ml, aproximadamente 9 ml, aproximadamente 10 ml o más. Los expertos en la materia reconocerán cómo diluir el agente de imagen 1 para producir un volumen de dosis suficiente para la administración. En algunos aspectos, el agente de formación de imágenes 1 se proporciona en un recipiente como un vial, botella o jeringa, y puede transferirse, según sea necesario, a un recipiente adecuado, como una jeringa para administración.

25 **[0240]** Componentes de una composición que comprende un agente de formación de imágenes de la divulgación (por ejemplo, la formación de imágenes puede seleccionarse dependiendo del modo de administración al sujeto. Diversos modos de administración que suministran efectivamente agentes de formación de imágenes de la divulgación a un tejido, célula deseada, órgano o fluido corporal será conocido para un experto normal en la técnica. En algunas formas de realización, el agente de formación de imágenes se administra por vía intravenosa (por ejemplo, inyección en bolo intravenoso) usando métodos conocidos por los de experiencia ordinaria en la técnica.

30 **[0241]** La dosificación útil del agente de imagen que se va a administrar y el modo particular de administración variará dependiendo de factores tales como la edad, el peso y la región particular a ser fotografiada, así como el agente de imagen particular utilizado, el uso de diagnóstico contemplado y el forma de la formulación, por ejemplo, suspensión, emulsión, microesfera, liposoma, o similar, como se describe en el presente documento, y como será fácilmente evidente para los expertos en la técnica.

35 **[0242]** En la realización, el agente de imagen 1 se administra por inyección intravenosa, generalmente en solución salina, a una dosis de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 20 mCi (y todas las combinaciones y subcombinaciones de rangos de dosificación y dosis específicas en el mismo, y como se describe a continuación), o entre una dosis de aproximadamente 0,5 y aproximadamente 14 mCi. La obtención de imágenes se realiza usando técnicas bien conocidas por el experto en la materia y/o como se describe en este documento.

40 **[0243]** Basado en estudios de dosificación, la dosis máxima deseable administrada a un sujeto puede basarse en determinar la cantidad de agente de imagen de la divulgación (por ejemplo, agente de imagen 1), que limita la dosis de radiación a aproximadamente 5 rem a la crítica órgano (*p. ej.*, vejiga urinaria) y/o aproximadamente 1 dosis efectiva remota (DE) o inferior, como entenderán los expertos en la materia. En algunas realizaciones de la divulgación, la dosis máxima deseable o la cantidad total de agente de obtención de imágenes 1 administrada está entre aproximadamente 8 mCi y aproximadamente 13 mCi. En algunas realizaciones de la divulgación, la dosis máxima deseable o la cantidad total de agente de obtención de imágenes 1 administrada está entre aproximadamente 10 mCi y aproximadamente 13 mCi. En algunas realizaciones de la divulgación, la dosis máxima deseable o la cantidad total de agente de obtención de imágenes 1 administrada está entre aproximadamente 8 mCi y aproximadamente 10 mCi. En algunas realizaciones, una dosis deseable puede ser menor o igual a aproximadamente 15 mCi, menor o igual a aproximadamente 14 mCi, menor o igual a aproximadamente 13 mCi, menor o igual a aproximadamente 12 mCi, menor o igual a aproximadamente 11 mCi, o menor o igual a aproximadamente 10 mCi durante un período de tiempo de hasta aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 24 horas, o unas 48 horas. En algunas realizaciones, la dosis máxima del agente de formación de imágenes 1 administrada a un sujeto puede ser inferior a aproximadamente 14 µg por aproximadamente 50 kg de peso corporal por día. Es decir, en algunas realizaciones de la descripción, la dosis máxima de una composición que comprende el agente de imagen 1 administrada a un sujeto puede ser inferior a aproximadamente 0,28 µg de un agente de imagen 1 por kg de peso corporal por día.

60 **[0244]** En algunas realizaciones, la cantidad total de agente de imagen 1 administrado a un sujeto está entre aproximadamente 0,1 mCi y aproximadamente 30 mCi, o entre aproximadamente 0,5 mCi y aproximadamente 20 mCi. En algunas realizaciones, la cantidad total de agente de imagen 1 administrado a un sujeto es menor o igual a aproximadamente 50 mCi, menor o igual a aproximadamente 40 mCi, menor o igual a aproximadamente 30 mCi, menor o igual a aproximadamente 20 mCi, menor o igual a aproximadamente 18 mCi, menor o igual a aproximadamente 16 mCi, menor o igual a aproximadamente 15 mCi, menor o igual a aproximadamente 14 mCi,

menor o igual a aproximadamente 13 mCi, menor que o igual a aproximadamente 12 mCi, menor o igual a aproximadamente 10 mCi, menor o igual a aproximadamente 8 mCi, menor o igual a aproximadamente 6 mCi, menor o igual a aproximadamente 4 mCi, menor o igual a aproximadamente 2 mCi, menor o igual a aproximadamente 1 mCi, o menor o igual a aproximadamente 0,5 mCi. La cantidad total administrada puede determinarse en base a una dosis única o dosis múltiples administradas a un sujeto dentro de un período de tiempo de hasta o al menos aproximadamente 30 segundos, aproximadamente 1 minuto, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 24 horas, aproximadamente 48 horas o aproximadamente 1 semana.

5 [0245] En algunos aspectos de la divulgación, se administra entre aproximadamente 10 y aproximadamente 13 mCi, o entre aproximadamente 8 y aproximadamente 10 mCi del agente de formación de imágenes 1 a un sujeto, y un primer período de adquisición de imágenes comienza en el momento de la administración (*p. ej.* inyección) o comienza en más de aproximadamente 0 minutos, aproximadamente 1 minuto, aproximadamente 2 minutos, aproximadamente 3 minutos, aproximadamente 4 minutos, aproximadamente 5 minutos, antes de la administración del agente de obtención de imágenes 1. En algunas realizaciones de la divulgación, la primera formación de imágenes continúa durante al menos aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 45 minutos, aproximadamente 60 minutos, aproximadamente 75 minutos, aproximadamente 90 minutos, aproximadamente 105 minutos, unos 120 minutos o más. Después del primer período de imágenes, el sujeto puede someterse a uno o más períodos adicionales de adquisición de imágenes durante aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6 o más horas después de la administración del agente de imagen 1. Uno o más períodos adicionales de adquisición de imágenes pueden tener una duración de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 40 minutos, aproximadamente 5 y aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 7 y aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 9 y aproximadamente 15 minutos, y pueden durar aproximadamente 10 minutos. El sujeto, en algunas realizaciones, puede regresar una, dos o tres o más veces para la obtención de imágenes adicionales después de la primera inyección del agente de obtención de imágenes 1 en donde se puede administrar una segunda, tercera o más inyecciones del agente de obtención de imágenes 1. Un ejemplo no limitativo de un método de administración y adquisición de imágenes para el agente de imagen 1 para un sujeto comprende la inyección de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 13 mCi, o entre aproximadamente 8 a aproximadamente 10 mCi de agente de imagen 1 para el sujeto, con la adquisición de imágenes comenzando menos de aproximadamente 10 minutos antes de la inyección y continuando durante aproximadamente 60 minutos. En algunas realizaciones, el sujeto experimenta una adquisición de imagen adicional durante aproximadamente 10 minutos, o durante aproximadamente 20 minutos, o durante aproximadamente 30 minutos, o durante aproximadamente 40 minutos, o durante aproximadamente 50 minutos, o durante aproximadamente 60 minutos, aproximadamente aproximadamente una hora, o aproximadamente dos horas, o aproximadamente 3 horas, o aproximadamente 4 horas, y aproximadamente a las 4 horas, o aproximadamente 5 horas, o aproximadamente 6 horas, o aproximadamente 7 horas, o aproximadamente 8 horas, después de la inyección del agente de obtención de imágenes 1.

40 [0246] En algunas realizaciones, los estudios también se pueden realizar usando un agente especializado para el flujo sanguíneo de tejidos usando métodos conocidos por los familiarizados con la técnica. Las imágenes de estos estudios se pueden utilizar para distinguir las anomalías observadas en las imágenes, por ejemplo, del agente 1, debido a cambios en NET de los debidos a alteraciones del flujo sanguíneo global, regional o local.

45 *Casetes y sistemas de reacción ejemplares*

50 [0247] En algunas realizaciones, se proporcionan sistemas, métodos, kits y casetes para la síntesis de un agente de formación de imágenes de la divulgación (por ejemplo, agente de formación de imágenes 1). En algunas realizaciones, se puede preparar un agente de formación de imágenes usando un sistema de reacción automatizado que comprende un casete desechable o de un solo uso. El casete puede comprender todos los reactivos no radiactivos, solventes, tubos, válvulas, recipientes de reacción y otros aparatos y/o componentes necesarios para llevar a cabo la preparación de un lote dado de agente de imagen. El casete permite que el sistema de reacción tenga la flexibilidad de hacer una variedad de diferentes agentes de imagen con un riesgo mínimo de contaminación cruzada, simplemente cambiando el casete. Por el término "casete" se entiende una pieza de aparato diseñada para ajustarse de manera removible e intercambiable en sistemas de reacción automatizados, de tal manera que el movimiento mecánico de las partes móviles del sistema de reacción automatizado controla el funcionamiento del casete desde el exterior del casete, es decir, externamente. En ciertas realizaciones, un casete comprende una disposición lineal de válvulas, cada una unida a un puerto donde se pueden unir varios reactivos, cartuchos, jeringas y/o viales, ya sea por punción con aguja de un vial sellado con septum, o por articulaciones conjuntas de estanqueidad a los gases. Cada válvula puede tener una unión macho-hembra que interactúa con un brazo móvil correspondiente del sintetizador automático. La rotación externa del brazo puede controlar la apertura o el cierre de la válvula cuando el casete está conectado al sistema de reacción automatizado. Las partes móviles adicionales del sistema de reacción automatizado están diseñadas para engancharse en las puntas del émbolo de la jeringa, y así elevar o presionar los barriles de la jeringa. Un sistema de reacción automatizado puede incluir además un controlador y una o más válvulas controlables en comunicación eléctrica con el controlador. Un sistema de reacción automatizado también puede incluir recipientes adicionales, válvulas, sensores, calentadores, elementos de presurización, *etc.*, en comunicación eléctrica con el controlador. Un sistema de reacción automatizado puede ser operado por un controlador utilizando un software adecuado para el

control de aperturas y cierres de válvulas, calentamiento, enfriamiento, niveles de presión, movimiento de fluidos, velocidad de flujo, etc. El sistema de reacción automatizado puede incluir opcionalmente un sistema operativo de computadora, software, controles, etc., u otro componente. Además, el sistema de reacción automatizado puede comprender un soporte para el casete.

[0248] Los ejemplos de sistemas de reacción automatizados (por ejemplo, un sistema de reacción nucleofílica), incluyen, entre otros, el sistema de síntesis exploradora GN o RN (Siemens Medical Solutions USA, Inc.), el sistema de síntesis GE-Tracerlab-MX (GE Healthcare), el sistema de síntesis de laboratorio modular Eckert & Zeigler, etc., que están comúnmente disponibles en las instalaciones de fabricación de PET.

[0249] Los sistemas de reacción automatizados pueden llevar a cabo numerosos pasos, como se indica en la Figura 2, incluyendo, pero no limitado a, proporcionando especies de fluoruro ^{18}F , y un precursor de agente de imagen, opcionalmente en una solución (*p. ej.*, como se describe en el presente documento, por ejemplo, la formación de precursor de agente de formación de imágenes 1 en acetonitrilo), una reacción de radiomarcaje (*p. ej.*, la reacción de las especies ^{18}F y el precursor de agente de formación de imágenes para formar el agente de formación de imágenes) opcionalmente en un módulo de síntesis, purificación (por ejemplo, por HPLC preparativa), intercambio de solventes (por ejemplo, por SepPak), filtración aséptica y liberación en un recipiente.

[0250] En algunas realizaciones, el sistema de reacción automatizado puede hacer uso de un casete que comprende un módulo de reacción en conexión fluida con un módulo de purificación y/o un módulo de formulación. Las Figuras 3 y 4 muestran representaciones esquemáticas de casetes en conexión con sistemas de reacción ejemplares para sintetizar un agente de formación de imágenes que comprende un módulo de reacción, un módulo de purificación y/o un módulo de formulación. La Figura 5 muestra una representación esquemática de un sistema de reacción ejemplar para sintetizar un agente de formación de imágenes que comprende un módulo de reacción. Por ejemplo, el módulo de reacción puede incluir una cámara de reacción en donde se realiza la conversión del precursor del agente de imagen en el agente de imagen. El módulo de reacción puede incluir una fuente de una especie de fluoruro (por ejemplo, ^{18}F), una fuente del precursor del agente de obtención de imágenes, una fuente de un reactivo (por ejemplo, sal) y otras fuentes de componentes adicionales tales como solventes, cada uno de los cuales opcionalmente puede estar conectado de forma fluida a la cámara de reacción. El módulo de reacción también puede comprender una columna de intercambio aniónico para la purificación de las especies de fluoruro, antes de la introducción en la cámara de reacción.

[0251] Tras la reacción, el producto del agente de obtención de imágenes resultante se transfiere desde el módulo de reacción al módulo de purificación para su posterior procesamiento, tratamiento y/o purificación. El módulo de purificación puede incluir, por ejemplo, una columna (por ejemplo, una columna de HPLC) conectada de forma fluida a una o más fuentes de solventes para ser utilizadas como eluyentes. El módulo de purificación puede comprender además una fuente de un agente estabilizante (por ejemplo, ácido ascórbico o una sal del mismo), que puede añadirse al agente de formación de imágenes tras la purificación (por ejemplo, por HPLC). El agente de imagen purificado se transfiere luego al módulo de formulación, donde se puede realizar una purificación y formulación adicionales. El módulo de formulación puede incluir una columna C-18 para intercambio de solvente y/o un filtro para filtración aséptica.

[0252] En otra realización, un casete comprende un módulo de reacción y un módulo de formulación. Un módulo de reacción de la divulgación puede incluir una fuente de ^{18}F , un intercambio aniónico para eliminar $[\text{O}^{18}]\text{H}_2\text{O}$ sin reaccionar, una fuente de una sal de amonio, una fuente de un diluyente para el ^{18}F , una fuente para un precursor de agente de formación de imágenes, (por ejemplo, un precursor de agente de formación de imágenes 1 se muestra en la Figura 1, u otro precursor de agente de imagen), una fuente para un diluyente MeCN/ H_2O para la mezcla de reacción, un recipiente de reacción para hacer reaccionar el ^{18}F y el precursor de agente de formación de imágenes, una columna de extracción en fase sólida (por ejemplo, una columna C18 u otra columna adecuada) en comunicación fluida con el recipiente de reacción. La columna de intercambio aniónico incluye un sólido sorbente para adsorber el ^{18}F . Impurezas de $[\text{O}^{18}]\text{H}_2\text{O}$ sin reaccionar y de reacción residual pasan a través de la matriz de resina catiónica sin adsorber en el sorbente. El módulo de reacción también incluye una fuente de soluciones de lavado en comunicación fluida con la columna de intercambio aniónico para proporcionar soluciones de lavado para eluir ^{18}F fuera del sorbente, e incluye una fuente de un eluyente (*p. ej.*, como $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$, u otro eluyente adecuado que comprende una sal) en comunicación fluida con la columna de intercambio aniónico para eluir el producto del agente de formación de imágenes del sorbente. El módulo de reacción también puede incluir una fuente de un diluyente para el ^{18}F eluido.

[0253] Un módulo de formulación de un aparato de la descripción puede estar en comunicación fluida con un módulo de reacción y puede incluir un cartucho de extracción en fase sólida que incluye un sólido sorbente (*p. ej.*, C-18 u otro sorbente adecuado) para adsorber el agente de imagen diluido, una fuente de soluciones de lavado (*p. ej.*, que comprende ácido ascórbico, una sal del mismo u otra solución de lavado adecuada) en comunicación fluida con el cartucho de extracción en fase sólida para el suministro de soluciones de lavado para lavar cualquier impureza restante en el sorbente, y una fuente de elución de fluido (*p. ej.*, etanol/ H_2O , u otro adecuado eluyendo fluido) en comunicación de fluido con el cartucho de extracción en fase sólida para eluir el agente de imagen del sorbente. El módulo de formulación también puede incluir una fuente de un diluyente (por ejemplo, que comprende ácido ascórbico, una sal del mismo u otro diluyente adecuado), para diluir el agente de imagen eluido. El módulo de formulación también puede

estar en comunicación fluida con un filtro de esterilización (por ejemplo, un filtro de esterilización Millipore Millex GV PVDF u otro filtro de esterilización adecuado).

5 **[0254]** En algunas realizaciones, un procedimiento general para la síntesis de un agente de formación de imágenes de la divulgación (*p. ej.*, imágenes de agente 1) utilizando un módulo de síntesis automatizado es como sigue. Una especie [¹⁸F]-fluoruro (*p. ej.*, en una solución acuosa) se proporciona a un módulo de síntesis. En algunos casos, la especie de fluoruro (por ejemplo, en una solución acuosa) se filtra a través de una columna de intercambio aniónico para eliminar [¹⁸O]H₂O sin reaccionar, en donde la especie de fluoruro [¹⁸F]se retiene dentro de la matriz de resina catiónica. La columna se lava con solución (*p. ej.*, una base acuosa) para eluir las especies de [¹⁸F]-fluoruro en un
10 recipiente de reacción. La solución resultante se diluye (*p. ej.*, con MeCN), y después se concentró a sequedad (por ejemplo, usando temperatura elevada y presión reducida). El material resultante se expone a la solución de un precursor de agente de imagen (*p. ej.*, precursor de agente de imagen 1), opcionalmente en presencia de uno o más reactivos (*p. ej.*, un agente activador). La solución se calienta opcionalmente para el período de tiempo (*p. ej.*, a 90-110°C y se mantuvo 5-15 min), seguido de enfriamiento. La solución se evaporó a sequedad (*p. ej.*, usando elevada
15 temperatura y/o presión reducida), y luego se reconstituyó en una solución de reconstitución (*p. ej.*, H₂O/MeCN), seguido de purificación (*p. ej.*, por HPLC en una columna Agilent BONUS-RP) usando un eluyente selecto (*p. ej.*, una solución de NH₄HCO₂ en H₂O/MeCN). El producto se recoge, opcionalmente diluido (por ejemplo, con solución de ácido ascórbico), seguido de transferencia a un módulo de formulación.

20 **[0255]** En una realización particular, se proporciona un casete para usar con un módulo de síntesis automatizado, por ejemplo, un módulo de síntesis GE TRACERlab MX. En una realización, un casete comprende un conjunto esterilizado desechable de múltiples colectores moldeados específicamente diseñados para su uso con el módulo de síntesis automatizado (por ejemplo, el módulo de síntesis GE TRACERlab MX). Los colectores individuales se conectan de
25 forma lineal o no lineal para formar una matriz direccional que dicta la ruta de flujo de los reactivos utilizados en la preparación de un agente de formación de imágenes (por ejemplo, agente de formación de imágenes 1). En algunas realizaciones, el cuerpo principal del casete contiene al menos un colector que comprende una pluralidad de posiciones del colector (por ejemplo, llaves de paso). Por ejemplo, el cuerpo principal puede comprender al menos uno, dos, tres, cuatro o más, múltiples. El casete puede comprender entre 1 y 20 posiciones múltiples, entre 1 y 15
30 posiciones múltiples, entre 5 y 20 posiciones múltiples, entre 5 y 15 posiciones múltiples. Cada uno de los múltiples puede o no ser simétrico. En una realización, el cuerpo principal del casete contiene tres colectores de plástico, cada uno equipado con cinco llaves de paso moldeadas estándar, con lo que tiene un total de 15 posiciones de colector total. Las llaves de paso individuales están adaptadas con accesorios luer para acomodar solventes, reactivos, jeringas, tubos necesarios para el manejo de gases y líquidos, etc. Las llaves de paso están adaptadas para solventes y reactivos y pueden estar provistas de puntas de plástico sobre las cuales se encuentran los viales de punzón
35 invertido, mientras que con tubos y jeringas están equipadas con conexiones luer macho según la función. En algunas realizaciones, el casete comprende una disposición lineal de una pluralidad de múltiples llaves de paso conectadas a uno o más de los componentes seleccionados del grupo que consiste en una entrada de gas, cartucho de intercambio aniónico, cartucho C-18, jeringa, depósito de disolvente, recipiente de reacción, sistema de HPLC, recipiente de recolección, depósito para solución de ácido ascórbico o sal del mismo, y salida de escape. En algunos casos, el casete comprende además tubos. En algunos casos, el casete comprende además un módulo de síntesis de agente de imagen, en donde el aparato está conectado de manera fluida al casete. En algunos casos, el aparato es capaz de llevar a cabo el método de síntesis de un agente de obtención de imágenes como se describe en el presente documento (por ejemplo, un método de síntesis del agente de obtención de imágenes 1).

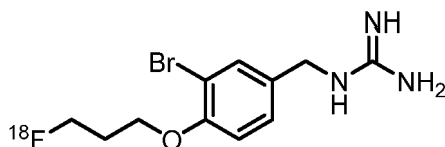
45 **[0256]** Un ejemplo no limitativo de una configuración de casete que puede usarse para la preparación del agente de obtención de imágenes 1 se representa en la Figura 3. Lo siguiente proporciona una descripción de los archivos adjuntos a cada una de las 15 posiciones múltiples: 1) conexiones luer - entrada de gas y recuperación de [¹⁸O]H₂O; 2) cartucho de intercambio aniónico - QMA Light; 3) conexión luer - SWFI; 4) jeringa que contiene H₂O y/o MeCN; 5) conexión luer - precursor del agente de obtención de imágenes 1; 6) conexión luer - recipiente de reacción; 7) entrada de HPLC; 8) conexión luer - etanol; 9) conexión luer - ácido ascórbico; 10) conexión luer - recipiente de recolección; 11) conexión luer - vial del producto final; 12) conexión luer - entrada de columna Sep Pak de luz tC18; 13) conexión luer - salida de columna Sep Pak de luz tC18; 14) jeringa que contiene ácido ascórbico; 15) conexiones luer - recipiente de reacción y escape. El colector uno (llaves de paso 1-5) está unido al colector dos (llaves de paso 6-10) y el colector dos está conectado al colector tres (llaves de paso 11-15) usando dos conexiones luer macho provistas de un tubo de silicio de longitud corta. Las conexiones individuales del colector, los accesorios luer y todos los tubos de silicio están
55 fácilmente disponibles en proveedores comerciales.

[0257] Otro ejemplo no limitativo de una configuración de casete que se puede usar para la preparación del agente de imagen 1 se representa en la Figura 4. A continuación se proporciona una descripción de los archivos adjuntos a cada una de las 15 posiciones múltiples: 1) conexiones luer - entrada de gas y recuperación de [¹⁸O]H₂O; 2) cartucho de intercambio aniónico - QMA Light; 3) conexión luer - MeCN; 4) jeringa - vacía; 5) conexión luer - precursor de agente de imagen 1 (por ejemplo, en MeCN); 6) conexión luer - recipiente de reacción; 7) entrada de HPLC; 8) conexión luer - ácido ascórbico; 9) conexión luer - recipiente de recolección; 10) jeringa que contiene etanol y/o SFWI; 11) conexión luer - vial del producto final; 12) conexión pico - H₂O y/o MeCN; 13) conexión luer - ácido ascórbico; 14) -jeringa - vacía; 15) conexiones luer - recipiente de reacción y escape. El colector uno (llaves 1-5) se une al colector dos (llaves 6-10) utilizando dos conexiones luer macho provistas de una pequeña longitud de tubo de silicio. El colector dos está
65

conectado al colector tres (llaves de paso 11-15) utilizando un tC-18 Sep-Pak® y los adaptadores luer apropiados. Las conexiones individuales del colector, los accesorios luer y todos los tubos de silicio están fácilmente disponibles en proveedores comerciales.

- 5 **[0258]** En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona un casete para la preparación de un agente de formación de imágenes de la fórmula:

10



- 15 o una sal, base libre y/o fórmula farmacéuticamente aceptable, o una combinación de los mismos.

Composiciones farmacéuticas

- 20 **[0259]** Una vez que se ha preparado u obtenido un compuesto de la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), (V), (VI), (VII), (IX) o (X)) se puede combinar con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para formar una composición farmacéutica que sea adecuada para la administración a un sujeto, incluido un ser humano. Como apreciaría un experto en esta técnica, los excipientes pueden elegirse, por ejemplo, en función de la ruta de administración como se describe a continuación, el agente de obtención de imágenes que se administra, el transcurso del tiempo de administración del agente y/o la salud/condición del sujeto. La composición farmacéutica puede ser sólida o líquida.

- 30 **[0260]** Las composiciones farmacéuticas de la presente invención y para su uso de acuerdo con la presente divulgación pueden incluir un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Como se usa en el presente documento, el término "excipiente farmacéuticamente aceptable" o "vehículo farmacéuticamente aceptable" significa un relleno, diluyente, material encapsulante o formulación no tóxica, inerte, sólida, semisólida o auxiliar de formulación de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de maní, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles tales como propilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar detergentes tales como Tween 80; agentes tamponantes tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; La solución de Ringer; alcohol etílico; y soluciones tampón de fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos como laurilo sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, según el juicio del formulador.

- 45 **[0261]** Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen cualquiera y todos los solventes, diluyentes u otros vehículos líquidos, ayudas de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, según sea adecuado para el particular. forma de dosificación deseada. Se pueden encontrar consideraciones generales en la formulación y/o fabricación de agentes de composiciones farmacéuticas, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª edición, EW Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania, 1980) y Remington: The Science y Practice of Pharmacy, 21ª edición (Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

- 55 **[0262]** Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden prepararse mediante cualquier método conocido en la técnica de farmacología. En general, dichos métodos preparatorios incluyen los pasos de poner el compuesto de la presente invención (el "ingrediente activo") en asociación con un vehículo y/o uno o más ingredientes accesorios adicionales y luego, si es necesario y/o deseable, dar forma y/o empaquetar el producto en una unidad de dosis única o multidosis deseada.

- 60 **[0263]** Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse, envasarse y/o vender a granel, como una dosis de unidad única, y/o como una pluralidad de dosis unitarias individuales. Como se usa en el presente documento, una "dosis unitaria" es una cantidad discreta de la composición farmacéutica que comprende una cantidad predeterminada del ingrediente activo. La cantidad del ingrediente activo es generalmente igual a la dosis del ingrediente activo que se administraría a un sujeto y/o una fracción conveniente de dicha dosis tal como, por ejemplo, la mitad o un tercio de dicha dosis.

- 65 **[0264]** Las cantidades relativas del ingrediente activo, el excipiente farmacéuticamente aceptable y/o cualquier ingrediente adicional en una composición farmacéutica de la invención variarán, dependiendo de la identidad, el

tamaño y/o la condición del sujeto tratado y más dependiendo de la ruta por la cual se administrará la composición. A modo de ejemplo, la composición puede comprender entre 0,1% y 100% (p/p) de ingrediente activo.

5 **[0265]** Los excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en la fabricación de las composiciones farmacéuticas proporcionadas incluyen diluyentes inertes, agentes dispersantes y/o granulantes, agentes tensioactivos y/o emulsionantes, agentes desintegrantes, agentes aglutinantes, conservantes, agentes tamponantes, agentes lubricantes y/o aceites excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios, agentes colorantes, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes también pueden estar presentes en la composición.

10 **[0266]** Los diluyentes ejemplares incluyen carbonato de calcio, carbonato de sodio, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, hidrógeno fosfato de calcio, fosfato de sodio lactosa, sacarosa, celulosa, celulosa microcristalina, caolín, manitol, sorbitol, inositol, cloruro de sodio, almidón seco, almidón de maíz, azúcar en polvo y combinaciones de los mismos.

15 **[0267]** Los conservantes ejemplares incluyen antioxidantes, agentes quelantes, conservantes antimicrobianos, preservantes antifúngicos, conservantes de alcohol, conservantes ácidos y otros conservantes.

20 **[0268]** Los antioxidantes ejemplares incluyen alfa tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de acorbil, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, monotioglicerol, metabisulfito de potasio, ácido propiónico, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, yoduro de sodio, metabisulfito de sodio, nitrito de sodio, sulfito de sodio y tiosulfato de sodio.

25 **[0269]** Los ejemplos de agentes quelantes incluyen ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y sus sales e hidratos (*p. ej.*, edetato de sodio, edetato de disodio, edetato de trisodio, edetato de disodio de calcio, edetato de dipotasio y similares), ácido cítrico y sales e hidratos. del mismo (por ejemplo, ácido cítrico monohidratado), ácido fumárico y sus sales e hidratos, ácido málico y sus sales e hidratos, ácido fosfórico y sus sales e hidratos, y ácido tartárico y sus sales e hidratos. Conservantes antimicrobianos ejemplares incluyen cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, bronopol, cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cloroxilenol, cresol, alcohol etílico, glicerina, hexetidina, imidurea, fenol, fenoxietanol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico, propileno glicol y timerosal.

30 **[0270]** Los conservantes antifúngicos ejemplares incluyen butilo parabeno, metilo parabeno, etilo parabeno, propilo parabeno, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, benzoato de potasio, sorbato de potasio, benzoato de sodio, propionato de sodio y ácido sórbico.

35 **[0271]** Los conservantes de alcohol ejemplares incluyen etanol, polietilenglicol, fenol, compuestos fenólicos, bisfenol, clorobutanol, hidroxibenzoato y alcohol feniletílico.

40 **[0272]** Los conservantes ácidos ejemplares incluyen vitamina A, vitamina C, vitamina E, betacaroteno, ácido cítrico, ácido acético, ácido deshidroacético, ácido ascórbico, ácido sórbico y ácido fítico.

45 **[0273]** Otros conservantes incluyen tocoferol, acetato de tocoferol, deteroxima mesilato, cetrimida, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), etilendiamina, laurilo sulfato de sodio (SLS), sodio laurilo éter sulfato (SLES), bisulfito de sodio, sodio metabisulfito, sulfito de potasio, metabisulfito de potasio, Glydant Plus, Phenonip, metilparabeno, Germall 115, Germaben II, Neolone, Kathon y Euxyl. En ciertas realizaciones, el conservante es un antioxidante. En otras realizaciones, el conservante es un agente quelante.

50 **[0274]** Los ejemplos de agentes tamponantes incluyen soluciones tampón de citrato, soluciones tampón de acetato, soluciones tampón de fosfato, cloruro de amonio, carbonato de calcio, cloruro de calcio, citrato de calcio, glubionato de calcio, gluceptato de calcio, gluconato de calcio, ácido D-glucónico, glicerofosfato de calcio, lactato de calcio, ácido propanoico, levulinato de calcio, ácido pentanoico, fosfato de calcio dibásico, ácido fosfórico, fosfato de calcio tribásico, fosfato de hidróxido de calcio, acetato de potasio, cloruro de potasio, gluconato de potasio, mezclas de potasio, fosfato de potasio dibásico, fosfato de potasio monobásico, mezclas de fosfato de potasio, sodio acetato, bicarbonato de sodio, cloruro de sodio, citrato de sodio, lactato de sodio, fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio monobásico, mezclas de fosfato de sodio, trometamina, hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio, ácido algínico, agua libre de pirógenos, solución salina isotónica, solución de Ringer, alcohol etílico, *etc.*, y combinaciones de los mismos.

55 **[0275]** Las formas de dosificación líquidas para administración oral y parenteral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los ingredientes activos, las formas de dosificación líquidas pueden comprender diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (*p. ej.*, semillas de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino, y aceites de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán, y sus mezclas. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes

emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes. En ciertas realizaciones para administración parenteral, los conjugados de la invención se mezclan con agentes solubilizantes tales como Cremophor, alcoholes, aceites, aceites modificados, glicoles, polisorbatos, ciclodextrinas, polímeros y combinaciones de los mismos.

5 **[0276]** Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable
10 estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, la solución de Ringer, la USP y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como solvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos como el ácido oleico se usan en la
15 preparación de inyectables.

[0277] Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención bacteriana, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de utilizar.

20 **[0278]** Los dispositivos adecuados para uso en la entrega de composiciones farmacéuticas intradérmicas descritas en este documento incluyen cortos dispositivos de aguja tales como los descritos en las Patentes de EE.UU. 4,886,499; 5,190,521; 5,328,483; 5,527,288; 4,270,537; 5,015,235; 5,141,496; y 5,417,662. Las composiciones intradérmicas pueden administrarse mediante dispositivos que limitan la longitud efectiva de penetración de una aguja en la piel, como las descritas en la publicación PCT WO 99/34850 y equivalentes funcionales de la misma. Son adecuados los
25 dispositivos de inyección de chorro que suministran vacunas líquidas a la dermis a través de un inyector de chorro líquido y/o a través de una aguja que perfora el estrato córneo y produce un chorro que llega a la dermis. Los dispositivos de inyección por chorro se describen, por ejemplo, en las patentes de los Estados Unidos 5,480,381; 5,599,302; 5,334,144; 5,993,412; 5,649,912; 5,569,189; 5,704,911; 5,383,851; 5,893,397; 5,466,220; 5,339,163; 5,312,335; 5,503,627; 5,064,413; 5,520,639; 4,596,556; 4,790,824; 4,941,880; 4,940,460; y publicaciones PCT WO 97/37705 y WO 97/13537. Son adecuados los dispositivos balísticos de suministro de polvo/partículas que usan gas comprimido para acelerar la vacuna en forma de polvo a través de las capas externas de la piel hasta la dermis. Alternativa o adicionalmente, se pueden usar jeringas convencionales en el método clásico de administración intradérmica de mantoux.

35 **[0279]** Aunque las descripciones de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento están dirigidas principalmente a composiciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración a humanos, los expertos en la materia entenderán que tales composiciones son generalmente adecuadas para la administración a animales de todo tipo. La modificación de las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración a humanos con el fin de hacer que las composiciones sean adecuadas para la administración a varios animales se
40 entiende bien, y el farmacólogo veterinario con experiencia ordinaria puede diseñar y/o realizar dicha modificación con experimentación ordinaria.

[0280] Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar a humanos y/o animales por vía parenteral (por ejemplo, por inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea o intraperitoneal). El modo de
45 administración variará dependiendo del uso previsto, como es bien conocido en la técnica.

Kits

50 **[0281]** Se proporcionan sistemas, métodos, kits y/o casetes que comprenden un agente de formación de imágenes o un precursor de agente de formación de imágenes como se describe en el presente documento o una composición del mismo y/o para la preparación de un agente de formación de imágenes (por ejemplo, agente de formación de imágenes 1). En algunas realizaciones, se proporcionan kits para la administración de un agente de formación de imágenes (por ejemplo, agente de formación de imágenes 1). En algunos casos, la composición provista con el kit puede usarse para o en la preparación de un agente de imágenes para detectar, obtener imágenes y/o controlar un
55 trastorno o afección. Los kits de la divulgación pueden incluir, por ejemplo, un recipiente que comprende un agente de formación de imágenes o un precursor de agente de formación de imágenes e instrucciones de uso. Los kits pueden comprender una formulación estéril, no pirogénica, que comprende una cantidad predeterminada de un agente de formación de imágenes o un precursor del agente de formación de imágenes, y opcionalmente otros componentes. Un recipiente que se puede usar junto con un agente de imagen (*p. ej.*, agente de imagen 1), por ejemplo, para administrar y/o administrar el agente de imagen a un sujeto, puede ser una jeringa, frasco, vial o tubo. Las instrucciones en un kit de la divulgación pueden relacionarse con métodos para sintetizar un agente de imagen o un precursor del agente de imagen, métodos de diluir el agente de imagen o el precursor del agente de imagen, métodos de administrar el agente de imagen a un sujeto para diagnóstico por imágenes u otras instrucciones para usar. Se puede proporcionar un agente de imagen o un precursor de agente de imagen en un kit y las preparaciones adicionales antes del uso
60 pueden incluir opcionalmente la dilución del agente de imagen o precursor del agente de imagen a una concentración utilizable.

[0282] En algunos casos, un kit también puede incluir uno o más viales que contienen un diluyente para preparar una composición de agente de obtención de imágenes (por ejemplo, agente de obtención de imágenes 1) para la administración a un sujeto (por ejemplo, un humano). Un vial de diluyente puede contener un diluyente tal como solución salina fisiológica o agua para diluir el agente de imagen 1. Por ejemplo, el agente de formación de imágenes 1 puede empaquetarse en un kit en una formulación lista para inyectar, o puede requerir cierta reconstitución o dilución mediante la cual se prepara una composición/formulación final para inyección o infusión.

[0283] Las instrucciones en un kit de la divulgación también pueden incluir instrucciones para administrar el agente de imagen a un sujeto y pueden incluir información sobre la dosificación, el momento, la inducción de estrés, *etc.* Por ejemplo, un kit puede incluir un agente de imagen o precursor de agente de imagen como se describe en este documento junto con las instrucciones que describen la aplicación prevista y la administración adecuada del agente a un sujeto. Como se usa en el presente documento, las "instrucciones" pueden definir un componente de instrucción y/o promoción, y típicamente implican instrucciones escritas o asociadas con el empaque de la divulgación. Las instrucciones también pueden incluir instrucciones orales o electrónicas proporcionadas de cualquier manera, de modo que el usuario reconozca claramente que las instrucciones deben asociarse con el kit, por ejemplo, audiovisuales (por ejemplo, cintas de video, DVD), internet y/o comunicaciones basadas en la web. Las instrucciones escritas pueden estar en una forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, cuyas instrucciones también pueden reflejar la aprobación de la agencia de fabricación, uso, o venta para administración humana. En algunos casos, las instrucciones pueden incluir instrucciones para mezclar una cantidad particular del diluyente con una cantidad particular de una solución concentrada del agente de imagen o una preparación sólida del agente de imagen, por lo que se prepara una formulación final para inyección o infusión, por ejemplo, de modo que la solución resultante esté a una concentración adecuada para la administración a un sujeto (por ejemplo, a una concentración como se describe aquí). Un kit puede incluir un régimen de tratamiento completo del compuesto de la invención.

[0284] El kit puede contener uno o más de los componentes descritos en este documento en uno o más contenedores. Como ejemplo, en una realización, el kit puede incluir instrucciones para mezclar uno o más componentes del kit y/o aislar y mezclar una muestra y aplicarla a un sujeto. El kit puede incluir un contenedor que contiene un agente descrito en este documento (por ejemplo, un precursor de agente de imagen o un agente de imagen). El agente puede estar en forma de líquido, gel o sólido (por ejemplo, polvo). El agente puede prepararse estérilmente, envasarse en una jeringa y enviarse refrigerado. Alternativamente, se puede alojar en un vial u otro contenedor para su almacenamiento. Un segundo recipiente puede tener otros agentes preparados estérilmente. Alternativamente, el kit puede incluir un agente premezclado y enviado en una jeringa, vial, tubo u otro recipiente. El kit puede tener uno o más o todos los componentes necesarios para administrar los agentes a un sujeto, como una jeringa o un tubo y una bolsa de aguja iv.

[0285] También se entenderá que los recipientes que contienen los componentes de un kit de la descripción, si el recipiente es una botella, un vial (por ejemplo, con un tabique), una ampolla, una bolsa de infusión, o similares, pueden incluir indicios adicionales, como marcas convencionales que cambian de color cuando la preparación ha sido esterilizada en autoclave o esterilizada. Un kit de la divulgación puede incluir además otros componentes, tales como jeringas, etiquetas, viales, tubos, catéteres, agujas, puertos y similares. En algún aspecto de la divulgación, un kit puede incluir una jeringa única que contiene el agente de formación de imágenes de la divulgación (por ejemplo, agente de formación de imágenes 1) suficiente para la administración y en algunos aspectos de la divulgación, un kit puede incluir más de una jeringa.

[0286] Los tampones útiles en la preparación de agentes de formación de imágenes y kits incluyen, por ejemplo, tampones de fosfato, citrato, sulfosalicilato, y acetato. Se puede encontrar una lista más completa en la Farmacopea de los Estados Unidos. Las ayudas de liofilización útiles en la preparación de agentes de imagen y kits incluyen, por ejemplo, manitol, lactosa, sorbitol, dextrano, polímero FICOLL® y polivinilpirrolidina (PVP). Las ayudas de estabilización útiles en la preparación de agentes de imagen y kits incluyen, por ejemplo, ácido ascórbico, cisteína, monoioglicerol, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, ácido genticico e inositol. Las ayudas para la solubilización útiles en la preparación de agentes y kits de formación de imágenes incluyen, por ejemplo, bloque de etanol, glicerina, polietilenglicol, propilenglicol, polioxietileno sorbitano, monooleato de sorbitán, polisorbato, copolímeros poli(oxietileno)-poli(oxipropileno)-poli(oxietileno) (*p. ej.*, Pluronic®) y lecitina. En ciertas realizaciones, las ayudas solubilizantes son polietilenglicol, ciclodextrinas y Pluronic. Los bacteriostatos útiles en la preparación de agentes y kits de formación de imágenes incluyen, por ejemplo, alcohol bencílico, cloruro de benzalconio, clorbutanol y metilo, propilo o butilo paraben.

Definiciones

[0287] Por conveniencia, aquí se enumeran ciertos términos empleados en la especificación, ejemplos y reivindicaciones adjuntas.

[0288] Las definiciones de grupos funcionales específicos y términos químicos se describen con más detalle a continuación. Para los propósitos de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Periodic

Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics 75^a Ed., cubierta interior, y los grupos funcionales específicos se definen generalmente como se describe allí. Además, los principios generales de la química orgánica, así como los restos funcionales específicos y la reactividad, se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999.

5
 [0289] Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas particulares o estereoisoméricas. La presente invención contempla todos estos compuestos, incluidos los *isómeros cis* y *trans*, los enantiómeros *R* y *S*, los diastereómeros, los isómeros (D), los isómeros (L), las mezclas racémicas de los mismos y otras mezclas de los mismos, que caen dentro del alcance de la invención. Pueden estar presentes átomos de carbono asimétricos adicionales en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Todos estos isómeros, así como sus mezclas, están destinados a ser incluidos en esta invención.

15
 [0290] Se pueden utilizar mezclas isoméricas que contienen cualquiera de una variedad de relaciones de isómeros de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, donde solo se combinan dos isómeros, mezclas que contienen 50:50, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10, 95: 5, 96: 4, 97: 3, 98: 2, 99: La presente invención contempla todas las relaciones de isómero 1 o 100: 0. Los expertos en la materia apreciarán fácilmente que se contemplan relaciones análogas para mezclas de isómeros más complejos.

20
 [0291] Si, por ejemplo, se desea un enantiómero particular de un compuesto de la presente invención, puede prepararse por síntesis asimétrica, o por derivación con un auxiliar quiral, donde la mezcla diastereomérica resultante se separa y el grupo auxiliar se escinde a proporcionar los enantiómeros puros deseados. Alternativamente, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, como amino, o un grupo funcional ácido, como carboxilo, se forman sales diastereoméricas con un ácido o base ópticamente activo apropiado, seguido de la resolución de los diastereómeros así formados por cristalización fraccionada o medios cromatográficos bien conocidos en la técnica, y la posterior recuperación de los enantiómeros puros.

30
 [0292] Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" tiene su significado ordinario en la técnica y se refiere al radical de grupos alifáticos saturados, que incluyen grupos alquilo de cadena lineal, grupos alquilo de cadena ramificada, grupos cicloalquilo (alícíclico), grupo alquilo cicloalquilo sustituidos y grupos alquilo sustituidos con cicloalquilo. En algunos casos, el grupo alquilo puede ser un grupo alquilo inferior, es decir, un grupo alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo o decilo). En algunas realizaciones, un alquilo de cadena lineal o ramificada puede tener 30 átomos de carbono o menos en su cadena principal y, en algunos casos, 20 o menos. En algunas realizaciones, una cadena alquilo lineal o de cadena ramificada pueden tener 12 o menos átomos de carbono en su estructura (*p. ej.*, C₁-C₁₂ para cadena lineal, C₃-C₁₂ para cadena ramificada), 6 o menos, o 4 o menos. del mismo modo, los cicloalquilos pueden tener de 3 a 10 átomos de carbono en su estructura de anillo, o 5, 6 o 7 carbonos en la estructura de anillo. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, *t*-butilo, ciclobutilo, hexilo y ciclohexilo.

40
 [0293] Los términos "alqueno" y "alquino" tienen su significado ordinario en la técnica y se refieren a grupos alifáticos insaturados de longitud análoga y posible sustitución a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un enlace doble o triple respectivamente.

45
 [0294] En ciertas realizaciones, los grupos alquilo, alqueno y alquino empleados en la invención contienen 1-20 átomos de carbono alifáticos. En ciertas otras realizaciones, los grupos alquilo, alqueno y alquino empleados en la invención contienen 1-10 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, los grupos alquilo, alqueno y alquino empleados en la invención contienen 1-8 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, los grupos alquilo, alqueno y alquino empleados en la invención contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, los grupos alquilo, alqueno y alquino empleados en la invención contienen 1-4 átomos de carbono. Los grupos alifáticos ilustrativos incluyen, por ejemplo, pero no se limitan a, por ejemplo, metilo, etilo, *N*-propilo, isopropilo, alilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, *sec*-pentilo, isopentilo., *t*-pentilo, *n*-hexilo, *sec*-hexilo, restos y similares, que de nuevo, pueden tener uno o más sustituyentes. Los grupos alqueno incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, 1-metilo-2-buten-1-ilo y similares. Los grupos alquino representativos incluyen, pero no se limitan a, etinilo, 2-propinilo (propargilo), 1-propinilo y similares.

55
 [0295] El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere específicamente a grupos que tienen de tres a diez, preferiblemente de tres a siete átomos de carbono. Los cicloalquilos adecuados incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares, que, como en el caso de otros restos alifáticos, heteroalifáticos o heterocíclicos, pueden estar opcionalmente sustituidos con sustituyentes que incluyen, pero no se limitan a alifático heteroalifático; arilo; heteroarilo; arilalquilo; heteroarilalquilo; alcoxi; ariloxi; heteroalcoxi; heteroariloxi; alquiltio; ariltio; heteroalquiltio; heteroariltio; -F; -Cl; -Br; -I; -OH; -NO₂; -CN; -CF₃; -CH₂CF₃; -CHCl₂; -CH₂OH; -CH₂CH₂OH; -CH₂NH₂; -CH₂SO₂CH₃; -C(O)R_x; -CO₂(R_x); -CON(R_x)₂; -OC(O)R_x; -OCO₂R_x; -OCON(R_x)₂; -N(R_x)₂; -S(O)₂R_x; -NR_x(CO)R_x, en donde cada aparición de R_x incluye independientemente, pero no se limita a, sustituyentes alifáticos, heteroalifáticos, arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, en donde cualquiera de los sustituyentes alifáticos, heteroalifáticos, arilalquilo o heteroarilalquilo descritos anteriormente y en el presente documento pueden estar sustituidos o no sustituidos, ramificados o no ramificados, cíclicos o acíclicos, y en donde

cualquiera de los sustituyentes arilo o heteroarilo descritos anteriormente y en el presente documento pueden estar sustituidos o no sustituidos. Ejemplos adicionales de sustituyentes generalmente aplicables se ilustran mediante las realizaciones específicas mostradas en los Ejemplos que se describen en el presente documento.

5 **[0296]** El término "heteroalquilo" tiene su significado ordinario en la técnica y se refiere a un grupo alquilo como se describe en el presente documento en donde uno o más átomos de carbono se reemplazan por un heteroátomo. Los heteroátomos adecuados incluyen oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo y similares. Los ejemplos de grupos heteroalquilo incluyen, pero no se limitan a, alcoxi, amino, tioéster, poli(etilenglicol) y amino sustituido con alquilo.

10 **[0297]** Los términos "heteroalquenoil" y "heteroalquinoil" tienen su significado ordinario en la técnica y se refieren a grupos alifáticos insaturados de longitud análoga y posible sustitución de los heteroalquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un enlace doble o triple respectivamente.

15 **[0298]** Algunos ejemplos de sustituyentes de los restos alifáticos (y otros) de compuestos de la invención descritos anteriormente incluyen, pero no se limitan a alifáticos; heteroalifático; arilo; heteroarilo; alquilarilo; alquilheteroarilo; alcoxi; ariloxi; heteroalcoxi; heteroariloxi; alquiltio; ariltio; heteroalquiltio; heteroariltio; F; Cl; Br; I; -OH; -NO₂; -CN; -CF₃; -CHF₂; -CH₂F; -CH₂CF₃; -CHCl₂; -CH₂OH; -CH₂CH₂OH; -CH₂NH₂; -CH₂SO₂CH₃; -C(O)R_x; -CO₂(R_x); -CON(R_x)₂; -OC(O)R_x; -OCO₂R_x; -OCON(R_x)₂; -N(R_x)₂; -S(O)₂R_x; -NR_x(CO)R_x en donde cada aparición de R_x incluye independientemente, pero no se limita a, alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, en donde cualquier de los sustituyentes alifáticos, heteroalifáticos, alquilarilo o alquilheteroarilo descritos anteriormente y en el presente documento pueden estar sustituidos o no sustituidos, ramificados o no ramificados, cíclicos o acíclicos, y en donde cualquiera de los sustituyentes arilo o heteroarilo descritos anteriormente y en el presente documento puede estar sustituido o no sustituido. Ejemplos adicionales de sustituyentes generalmente aplicables se ilustran mediante las realizaciones específicas mostradas en los Ejemplos que se describen en el presente documento.

25 **[0299]** El término "arilo" tiene su significado ordinario en la técnica y se refiere a grupos carbocíclicos aromáticos, opcionalmente sustituidos, que tienen un solo anillo (por ejemplo, fenilo), múltiples anillos (por ejemplo, bifenilo) o múltiples anillos fusionados en los que al menos uno es aromático (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, naftilo, antrilo o fenantrilo). Es decir, al menos un anillo puede tener un sistema de electrones pi conjugado, mientras que otros anillos adyacentes pueden ser cicloalquilos, cicloalquenoilos, cicloalquinoilos, arilos y/o heterocíclicos. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido, como se describe en el presente documento. Los sustituyentes incluyen, entre otros, cualquiera de los sustituyentes mencionados anteriormente, es decir, los sustituyentes mencionados para restos alifáticos, o para otros restos como se describe en el presente documento, dando como resultado la formación de un compuesto estable. En algunos casos, un grupo arilo es un resto insaturado mono o policíclico estable que tiene preferiblemente 3-14 átomos de carbono, cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido. Los "grupos arilo carbocíclicos" se refieren a grupos arilo en los que los átomos del anillo en el anillo aromático son átomos de carbono. Los grupos arilo carbocíclicos incluyen grupos arilo carbocíclicos monocíclicos y compuestos policíclicos o fusionados (por ejemplo, dos o más átomos de anillo adyacentes son comunes a dos anillos adyacentes) tales como grupos naftilo.

30 **[0300]** Los términos "heteroarilo" tienen su significado ordinario en la técnica y se refieren a grupos arilo que comprenden al menos uno heteroátomo como un átomo del anillo. Un "heteroarilo" es un resto insaturado heterocíclico o poliheterocíclico estable que tiene preferiblemente 3-14 átomos de carbono, cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido. Los sustituyentes incluyen, entre otros, cualquiera de los sustituyentes mencionados anteriormente, es decir, los sustituyentes mencionados para restos alifáticos, o para otros restos como se describe en el presente documento, dando como resultado la formación de un compuesto estable. En algunos casos, un heteroarilo es un radical aromático cíclico que tiene de cinco a diez átomos en el anillo, de los cuales un átomo en el anillo se selecciona entre S, O y N; cero, uno o dos átomos en el anillo son heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de S, O y N; y los átomos del anillo restantes son carbono, el radical se une al resto de la molécula a través de cualquiera de los átomos del anillo, como, por ejemplo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo y similares.

45 **[0301]** También se apreciará que los restos arilo y heteroarilo, como se definen en el presente documento, se pueden unir mediante un resto alquilo o heteroalquilo y, por lo tanto, también incluyen -(alquilo)arilo, -(heteroalquilo)arilo, -(heteroalquilo)heteroarilo, y -restos (heteroalquilo)heteroarilo. Así, como se usa en el presente documento, las frases "restos arilo o heteroarilo" y "arilo, heteroarilo, -(alquilo)arilo, -(heteroalquilo)arilo, -(heteroalquilo)heteroarilo y -(heteroalquilo)heteroarilo" son intercambiables. Los sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los sustituyentes mencionados anteriormente, es decir, los sustituyentes mencionados para restos alifáticos, o para otros restos como se describe en el presente documento, dando como resultado la formación de un compuesto estable.

55 **[0302]** Se apreciará que los grupos arilo y heteroarilo (incluyendo grupos arilo bicíclicos) pueden estar no sustituidos o sustituidos, en donde la sustitución incluye la sustitución de uno o más de los átomos de hidrógeno del mismo de forma independiente con uno o más de los siguientes restos que incluyen, pero no limitado a: alifático; alicíclico; heteroalifático; heterocíclico; aromático; heteroaromático; arilo; heteroarilo; alquilarilo; heteroalquilarilo;

65

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

[0303] El término "heterociclo" tiene su significado ordinario en la técnica y se refiere a grupos cíclicos que contienen al menos un heteroátomo como átomo de anillo, en algunos casos, 1 a 3 heteroátomos como átomos de anillo, con el resto del los átomos del anillo son átomos de carbono. Los heteroátomos adecuados incluyen oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo y similares. En algunos casos, el heterociclo puede ser estructuras de anillo de 3 a 10 miembros o anillos de 3 a 7 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen uno a cuatro heteroátomos.

[0304] El término "heterociclo" puede incluir grupos heteroarilo, grupos heterociclos saturados (por ejemplo, cicloheteroalquilo) o combinaciones de los mismos. El heterociclo puede ser una molécula saturada, o puede comprender uno o más dobles enlaces. En algunos casos, el heterociclo es un heterociclo de nitrógeno, en donde al menos un anillo comprende al menos un átomo de anillo de nitrógeno. Los heterociclos pueden fusionarse con otros anillos para formar un heterociclo policíclico. El heterociclo también puede fusionarse con un grupo espirocíclico. En algunos casos, el heterociclo puede estar unido a un compuesto a través de un nitrógeno o un átomo de carbono en el anillo.

[0305] Los heterociclos incluyen, por ejemplo, tiofeno, benzotiofeno, tiantreno, furano, tetrahydrofurano, pirano, isobenzofurano, cromeno, xanteno, fenoxatiina, pirrol, dihidropirrol, pirrolidina, imidazol, pirazol, pirazina, isotiazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, triazol, tetrazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, fenantridina, acridina, pirimidina, fenantrolina, fenazina, fenarsazina, fenotiazina, furazan, fenoxazina, pirrolidina, oxolano, tiolano, oxazol, oxazina, piperidina, homopiperidina (hexamnetilenoimina), piperazina (*p. ej.*, N-metilo piperazina), morfolina, lactonas, lactamas como azetidionas y pirrolidinonas, sultams, sultonas, otros derivados saturados y/o insaturados de los mismos, y similares. El anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido en una o más posiciones con tales sustituyentes como se describe aquí. En algunos casos, el heterociclo puede estar unido a un compuesto a través de un átomo de anillo de heteroátomo (por ejemplo, nitrógeno). En algunos casos, el heterociclo puede estar unido a un compuesto mediante un átomo de anillo de carbono. En algunos casos, el heterociclo es piridina, imidazol, pirazina, pirimidina, piridazina, acridina, acridina-9-amina, biperidina, naftiridina, quinolina, benzoquinolina, benzoisoquinolina, fenantridina-1,9-diamina o similares.

[0306] Los términos "halo" y "halógeno", como se usan en el presente documento, se refieren a un átomo seleccionado de flúor, cloro, bromo y yodo.

[0307] El término "haloalquilo" indica un grupo alquilo, como se define anteriormente, que tiene uno, dos, o tres átomos de halógeno unidos a él y está ejemplificado por grupos tales como clorometilo, bromoetilo, trifluorometilo, y similares.

[0308] El término "amino", como se usa aquí, se refiere a una primaria (-NH₂), secundaria (-NHR_x), terciaria (-NR_xR_y), o cuaternaria (-N⁺R_xR_yR_z)amina, donde R_x, R_y y R_z son independientemente un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo o heteroarilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos de grupos amino incluyen, pero no se limitan a, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, metiletilamino, iso-propilamino, piperidino, trimetilamino y propilamino.

[0309] El término "alquino" tiene su significado ordinario en la técnica y se refiere a grupos hidrocarbonados insaturados ramificados o no ramificados que contienen al menos un triple enlace. Ejemplos no limitantes de alquinos incluyen acetileno, propino, 1-butino, 2-butino y similares. El grupo alquino puede estar sustituido y/o tener uno o más átomos de hidrógeno reemplazados con un grupo funcional, tal como un grupo hidroxilo, halógeno, alcoxi y/o arilo.

[0310] El término "alcoxi" (o "alquiloxi"), o "tioalquilo" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo, como se definió previamente, unido al resto molecular parental a través de un átomo de oxígeno o a través de un átomo de azufre. En ciertas realizaciones, el grupo alquilo contiene 1-20 átomos de carbono alifáticos. En ciertas otras realizaciones, el grupo alquilo contiene 1-10 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo empleados en la invención contienen 1-8 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, el grupo alquilo contiene 1-6 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, el grupo alquilo contiene 1-4 átomos de carbono alifáticos. Los ejemplos de alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi,

propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *t*-butoxi, neopentoxi y *n*-hexoxi. Los ejemplos de tioalquilo incluyen, pero sin limitación, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, *n*-butiltio y similares.

[0311] El término "ariloxi" se refiere al grupo, -O-arilo. El término "aciloxi" se refiere al grupo, -O-acilo.

[0312] El término "alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con al menos un grupo alcoxi (por ejemplo, uno, dos, tres o más, grupos alcoxi). Por ejemplo, un grupo alcoxialquilo puede ser -(C₁₋₆ alquilo)-O-(C₁₋₆ alquilo), opcionalmente sustituido. En algunos casos, el grupo alcoxialquilo puede estar opcionalmente sustituido con otro grupo alcoxialquilo (*p. ej.*, -(C₁₋₆ alquilo)-O-(C₁₋₆ alquilo)-O-(C₁₋₆ alquilo), opcionalmente sustituido).

[0313] Se apreciará que los grupos y/o compuestos anteriores, como se describe en el presente documento, pueden estar opcionalmente sustituidos con cualquier número de sustituyentes o restos funcionales. Es decir, cualquiera de los grupos anteriores puede estar opcionalmente sustituido. Tal como se utiliza aquí, el término "sustituido" se contempla para incluir todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos, siendo "permitidos" en el contexto de las reglas químicas de valencia conocidas por personas de experiencia ordinaria en la técnica. En general, el término "sustituido" ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, y los sustituyentes contenidos en las fórmulas de esta invención, se refieren al reemplazo de radicales de hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. Cuando hay más de una posición en cualquier la estructura puede ser sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Se entenderá que "sustituido" también incluye que la sustitución da como resultado un compuesto estable, por ejemplo, que no sufre una transformación espontánea tal como por reordenamiento, ciclación, eliminación, etc. En algunos casos, "sustituido" puede referirse generalmente a reemplazo de un hidrógeno con un sustituyente como se describe aquí. Sin embargo, "sustituido", como se usa en el presente documento, no abarca el reemplazo y/o la alteración de un grupo funcional clave por el cual se identifica una molécula, *p. ej.*, de modo que el grupo funcional "sustituido" se convierte, por sustitución, en un grupo funcional diferente. Por ejemplo, un "grupo fenilo sustituido" todavía debe comprender el resto fenilo y no puede modificarse por sustitución, en esta definición, para convertirse, por ejemplo, en un anillo de piridina. En un aspecto amplio, los sustituyentes permitidos incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, por ejemplo, los descritos aquí. Los sustituyentes permitidos pueden ser uno o más e iguales o diferentes para compuestos orgánicos apropiados. Para los fines de esta invención, los heteroátomos tales como el nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente permisible de compuestos orgánicos descritos en el presente documento que satisfagan las valencias de los heteroátomos. Además, esta invención no pretende estar limitada de ninguna manera por los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. Las combinaciones de sustituyentes y variables previstas por esta invención son preferiblemente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables útiles para la formación de un agente de formación de imágenes o un precursor de agente de formación de imágenes. El término "estable", como se usa en el presente documento, se refiere preferiblemente a compuestos que poseen estabilidad suficiente para permitir la fabricación y que mantienen la integridad del compuesto durante un período de tiempo suficiente para ser detectado y preferiblemente durante un período de tiempo suficiente para ser útil para los propósitos detallados en este documento.

[0314] Los ejemplos de sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, heterociclilo, restos aromáticos o heteroaromáticos, -CF₃, -CN, arilo, ariloxi, perhaloalcoxi, aralcoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroaralcoxi, azaro, aminoaralcoxi, aza haluro, alquiltio, oxo, acialquilo, ésteres carboxi, carboxamido, aciloxi, aminoalquilo, alquilaminoarilo, alquilarilo, alquilaminoalquilo, alcoxiarilo, arilamino, aralquilamino, alquilsulfonilo, -carboxamidoalquilarilo, -carboxamidoarilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alquilaminoalquilcarboxi-, aminocarboxamidoalquil-, ciano, alcoxialquilo, perhaloalquilo, arilalquiloalquilo y similares.

[0315] Como se usa en este documento, el término "determinar" generalmente se refiere al análisis de una especie o señal, por ejemplo, cuantitativa o cualitativamente, y/o la detección de la presencia o ausencia de la especie o señales.

[0316] El término "diagnóstico por imagen", como se usa en el presente documento, se refiere a un procedimiento usado para detectar un agente de diagnóstico por imagen.

[0317] El término "diagnóstico" tal como se usa en el presente documento abarca la identificación, confirmación y/o caracterización de una afección, una enfermedad y/o un trastorno.

[0318] Un "kit de diagnóstico" o "kit" comprende una colección de componentes, denominada formulación, en uno o más viales que son utilizados por el usuario final practicante en un entorno clínico o de farmacia para sintetizar radiofármacos de diagnóstico. Por ejemplo, el usuario final practicante puede usar el kit en un entorno clínico o de farmacia para sintetizar y/o usar radiofármacos de diagnóstico. En algunas realizaciones, el kit puede proporcionar 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 y/o el radioisótopo (*p. ej.*, ¹⁸F). equipo para procesar el kit durante la síntesis y manipulación del radiofármaco, si es

necesario, equipo necesario para administrar el radiofármaco al sujeto, tal como jeringas, escudos, equipos de imágenes y similares. En algunas realizaciones, los agentes de formación de imágenes pueden proporcionarse al usuario final en su forma final en una formulación contenida típicamente en un vial o jeringa, como un sólido liofilizado o una solución acuosa.

5 **[0319]** Como se usa en el presente documento, una "porción de un sujeto" se refiere a una región particular de un sujeto, la ubicación del sujeto. Por ejemplo, una parte de un sujeto puede ser el cerebro, el corazón, la vasculatura, los vasos cardíacos, *etc.*, de un sujeto.

10 **[0320]** Tal como se usa en el presente documento, una "sesión" de prueba puede ser un único protocolo de prueba al que se somete un sujeto.

15 **[0321]** Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un mamífero o animal humano o no humano. Los mamíferos no humanos incluyen animales de ganado, animales de compañía, animales de laboratorio y primates no humanos. Los sujetos no humanos también incluyen específicamente, sin limitación, caballos, vacas, cerdos, cabras, perros, gatos, ratones, ratas, cobayas, jerbos, hámsters, visones y conejos. En algunas realizaciones de la divulgación, un sujeto se denomina "paciente". En algunas realizaciones, un paciente o sujeto puede estar bajo el cuidado de un médico u otro profesional de la salud, incluido, entre otros, alguien que haya consultado, recibido asesoramiento o recibido una receta u otra recomendación de un médico u otro trabajador de la salud.

20 **[0322]** Cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento puede estar en una variedad de formas, tales como, pero sin limitación, sales, solvatos, hidratos, tautómeros e isómeros.

25 **[0323]** En ciertas realizaciones, el agente de formación de imágenes es una sal farmacéuticamente aceptable del agente de formación de imágenes. El término "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a aquellas sales que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuadas para usar en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares indebidas, y son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, Berge et al., describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o mediante el uso de otros métodos utilizados en la técnica, como el intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforado, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucohefato de fosfato, glucofosfato de fosfato, fosfato de fosfato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, sales de valerato y similares. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y $N^+(C_{1-4} \text{ alquilo})_4$. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea apropiado, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina formados usando iones contrarios tales como haluro, hidróxido de hidrógeno, carboxilato, sulfato, carboxilato, sulfato de sodio, fosfato, nitrato, alquilo sulfonato bajo y arilo sulfonato.

50 **[0324]** En ciertas realizaciones, el compuesto está en forma de un hidrato o solvato. El término "hidrato" como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto asociado no covalentemente con una o más moléculas de agua. del mismo modo, el término "solvato" se refiere a un compuesto asociado de forma no covalente con una o más moléculas de un disolvente orgánico.

55 **[0325]** En ciertas realizaciones, el compuesto descrito en el presente documento puede existir en diversas formas tautoméricas. El término "tautómero", como se usa en el presente documento, incluye dos o más compuestos interconvertibles que resultan de al menos una migración formal de un átomo de hidrógeno y al menos un cambio en la valencia (por ejemplo, un enlace simple a un doble enlace, un triple enlace a un solo enlace o *viceversa*). La proporción exacta de los tautómeros depende de varios factores, incluidos la temperatura, el disolvente y el pH. Tautomerizaciones (es decir, proporcionando la reacción un par tautomérico) pueden ser catalizadas por ácido o base. Las tautomerizaciones ejemplares incluyen ceto a enol; amida a imida; lactama a lactim; enamina a imina; y tautomerizaciones de enamina a (una diferente) enamina.

60 **[0326]** En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento pueden existir en diversas formas isoméricas. El término "isómero" como se usa en el presente documento incluye cualquiera y todos los isómeros y estereoisómeros geométricos (por ejemplo, enantiómeros, diastereómeros, *etc.*). Por ejemplo, "isómero" incluye isómeros *cis* y *trans*, isómeros *E* y *Z*, enantiómeros *R* y *S*, diastereómeros, isómeros (D), isómeros (L), mezclas

racémicas de los mismos y otras mezclas de los mismos., como dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, un isómero/enantiómero puede, en algunas realizaciones, proporcionarse sustancialmente libre del enantiómero correspondiente, y también puede denominarse "enriquecido ópticamente". "Enriquecido ópticamente", como se usa en el presente documento, significa que el compuesto está constituido por una proporción significativamente mayor de un enantiómero. En ciertas realizaciones, el compuesto de la presente invención está constituido por al menos aproximadamente 90% en peso de un enantiómero preferido. En otras realizaciones, el compuesto está constituido por al menos aproximadamente 95%, 98% o 99% en peso de un enantiómero preferido. Los enantiómeros preferidos pueden aislarse de mezclas racémicas por cualquier método conocido por los expertos en la técnica, incluyendo cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC) y la formación y cristalización de sales quirales o prepararse mediante síntesis asimétrica. Véanse, por ejemplo, Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, SH, y col., *Tetrahedron* 33: 2725 (1977); Eliel, EL *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, SH *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (EL Eliel, Ed., Univ. De Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

[0327] Estos y otros aspectos de la presente invención se apreciarán adicionalmente al considerar los siguientes Ejemplos, que están destinados a ilustrar ciertas realizaciones particulares de la invención pero no están destinados a limitar su alcance, tal como se define en las reivindicaciones.

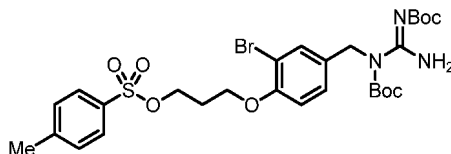
Ejemplos

[0328] En los siguientes ejemplos, los ejemplos 1-4, 5D, 5D-1, 5E, 5E1 y 6-21 son ejemplos de la invención. Los ejemplos restantes son ejemplos de referencia.

Ejemplo 1

Síntesis de 3-(4-((1,2-Bis (*tert*-butoxicarbonilo)guanidino)metilo)-2-bromofenoxi)propilo 4-metilbencenosulfonato

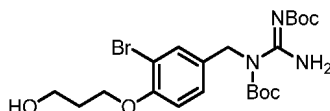
[0329]



Ejemplo 1A

Síntesis de 1,2-bis (*tert*-butoxicarbonilo)-1-[3-bromo-4-(3-hidroxipropoxi)bencilo]-guanidina

[0330]

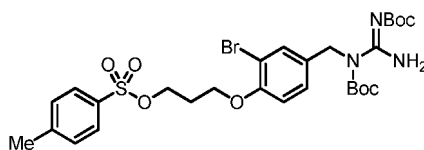


[0331] A una solución de 1,2-bis(*tert*-butoxicarbonilo)-1-[3-bromo-4-hidroxibencilo]-guanidina (para síntesis, ver, por ejemplo, Purohit *et al.*, Publicación de Patente Internacional PCT N° WO2008/083056) (2,0 g, 4,51 mmol) disuelto en DMF anhidro (45 ml) se añadió K₂CO₃ (1,12 g, 8,13 mmol), y 3-bromopropanol (816 mg, 5,87 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50°C usando un baño de aceite. Después de 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml), y la capa acuosa se separó y luego se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta un sólido. El material bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice (4:1 a 3: 2 hexanos: EtOAc) para producir un producto sólido blanco (2,00 g, 88% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃, 600 MHz): δ 9,42 (s ancho, 1H), 9,27 (brs, 1H), 7,54 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,85 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,08 (brs, 2H), 4,19 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,92 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 2,18 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,43 (s, 9H); ¹³C RMN (CDCl₃, 150 MHz): δ 163,8, 160,8, 155,0, 154,3, 144,8, 133,1, 132,6, 127,9, 113,0, 111,7, 84,7, 79,2, 67,8, 60,6, 46,7, 31,9, 28,5, 28,3.

Ejemplo 1B

Síntesis de 3-(4-((1,2-bis(*tert*-butoxicarbonilo)guanidino)metilo)-2-bromofenoxi)propilo 4-metilbencenosulfonato

[0332]

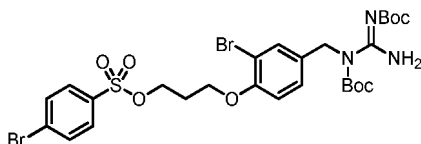


[0333] A una solución del producto del Ejemplo 1A (339 mg, 0,676 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ anhidro (6,76 ml) se añadió TsCl (155 mg, 0,812 mmol), DMAP (99 mg, 0,812 mmol) y Et₃N (0,141 ml, 1,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, luego se concentró hasta un aceite amarillo. El material bruto se purificó directamente usando cromatografía en gel de sílice (4:1 hexanos: EtOAc) para producir un aceite incoloro (384,3 mg, 87% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃, 600 MHz): δ 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,21 (m, 3H), 6,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,08 (brs, 2H), 4,30 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,00 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,16 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,43 (s, 9H); ¹³C RMN (CDCl₃, 150 MHz): δ 160,6, 154,9, 154,0, 145,0, 133,0, 132,9, 132,7, 130,0, 128,0, 112,9, 111,9, 84,7, 79,0, 67,0, 64,1, 46,4, 29,0, 28,5, 28,2, 21,8

Ejemplo 2

Síntesis de 3-(4-((1,2-bis(*tert*-butoxicarbonilo)guanidino)metilo)-2-bromofenoxi)propilo 4-bromobenzenosulfonato

[0334]

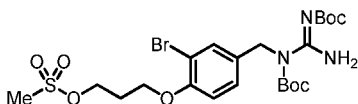


[0335] A una solución del producto del Ejemplo 1A (300 mg, 0,598 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ anhidro (6,0 ml) se añadió BsCl (183,3 mg, 0,718 mmol), DMAP (87,7 mg, 0,718 mmol) y Et₃N (0,125 ml, 0,897 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h, luego se concentró hasta un aceite. El material crudo se purificó directamente usando cromatografía sobre gel de sílice (4:1 hexanos: EtOAc) para producir un aceite incoloro (395,6 mg, 92% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,40 (brs, 2H), 7,72-7,67 (m, 2H), 7,55-7,50 (m, 3H), 7,24 (dd, J = 3, 9 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 9 Hz, 1H), 5,11 (brs, 2H), 4,35 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,97 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,39 (s, 9H); ¹³C RMN (4:1, CDCl₃: DMSO-*d*₆, 150 MHz): δ 160,7, 160,5, 157,1, 153,5, 134,0, 132,0, 131,6, 130,3, 130,2, 128,6, 128,3, 127,2, 127,2, 112,4, 111,3, 84,5, 79,0, 66,8, 63,4, 42,3, 27,4.

Ejemplo 3

Síntesis de 3-(4-((1,2-bis(*tert*-butoxicarbonilo)guanidino)metilo)-2-bromofenoxi)propilo metanosulfonato

[0336]

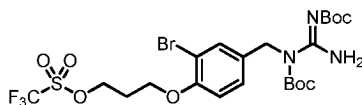


[0337] a una solución del producto del Ejemplo 1A (300 mg, 0,598 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ anhidro (6,0 ml) se añadió MsCl (55,8 μL, 0,718 mmol), DMAP (87,7 mg, 0,718 mmol) y Et₃N (0,125 ml, 0,897 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos y luego se concentró para producir un aceite. El material bruto se purificó directamente usando cromatografía en gel de sílice (4:1 hexanos: EtOAc) para producir un aceite incoloro (245,6 mg, 71% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,35 (brs, 2H), 7,56 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,84 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,09 (brs, 2H), 4,53 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,15 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,29 (m, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,43 (s, 9H); ¹³C (CDCl₃, 150 MHz): δ 160,7, 154,9, 154,1, 133,3, 133,1, 128,0, 132,2, 113,2, 110,7, 128,3, 84,7, 80,5, 66,9, 64,6, 46,7, 29,9, 28,5, 28,2.

Ejemplo 4

Síntesis de 3-(4-((1,2-bis(*tert*-butoxicarbonilo)guanidino)metilo)-2-bromofenoxi)propilo trifluorometanosulfonato

[0338]



5

[0339] A una solución del producto del Ejemplo 1A (300 mg, 0,598 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ anhidro (6,0 mL) se añadió Tf₂O (203 mg, 0,718 mmol), DMAP (87,7 mg, 0,718 mmol) y Et₃N (0,125 mL, 0,897 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, luego se concentró para producir un aceite. El material bruto se purificó directamente usando cromatografía en gel de sílice (4:1 a 1:1 hexanos: EtOAc) para producir un aceite incoloro (312 mg, 82% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,39 (brs, 2H), 7,54 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,84 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,08 (brs, 2H), 4,16 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,81 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,27 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,39 (s, 9H); ¹³C RMN (CDCl₃, 150 MHz): δ 160,7, 154,9, 154,3, 133,2, 132,8, 128,1, 113,2, 112,0, 84,7, 79,3, 65,8, 46,7, 40,7, 32,4, 28,5, 28,2; ¹⁹F RMN (CDCl₃, 282 MHz): δ -75,5 (s).

15

Ejemplo 5

[0340] El siguiente Ejemplo describe la síntesis de compuestos de Fórmula (II), que incluye pero no se limita al precursor de agente de formación de imágenes 1. El Ejemplo proporciona más específicamente la síntesis de la sal del ácido trifluoroacético del agente de obtención de imágenes precursor 1, de acuerdo con el esquema que se muestra en la Figura 6.

20

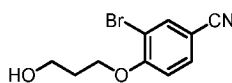
Ejemplo 5A

Síntesis de 3-bromo-4-(3-hidroxiopropoxi)benzonitrilo (Compuesto 1)

25

[0341]

30



[0342] 3-Bromo-4-hidroxi benzonitrilo (10,0 g, 50,5 mmol) se disolvió en acetona y se trató sucesivamente con 1-bromo-3-propanol (19,0 g, 138 mmol) y K₂CO₃ (20,9 g, 151 mmol) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se calentó a 50°C y se mantuvo 3 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, los sólidos se eliminaron por filtración, exhaustivamente con acetona y el filtrado se concentró. La purificación por cromatografía sobre SiO₂ (A: hexanos; B: EtOAc; 0-100% de B durante 35,4 min; 200 ml/min; 330 g columna) proporcionó un sólido. La purificación adicional por recristalización en MTBE caliente (131 ml) y pentano (130 ml), con enfriamiento a -20°C (12 h) para inducir la precipitación, proporcionó un sólido (7,2 g, 58%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 4,23 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 3,88 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 2,08 (m, *J* = 6 Hz, 2H).

40

Ejemplo 5A-1

45

[0343] El siguiente Ejemplo describe la síntesis del Compuesto 1, usando un método sintético alternativo al Ejemplo 5A. Se añadió 3-bromo-4-hidroxibenzonitrilo (0,100 kg, 0,505 mol) a un recipiente de reacción seguido de 2-butanona (1,00 L), 3-cloro-1-propanol (50 ml, 0,598 mol), Na₂CO₃ (80,6 g, 0,760 mol) y NaI (15,0 g, 0,100 mol). La mezcla de reacción se protegió de la luz usando papel de aluminio, se calentó a reflujo y se agitó durante la noche. Después de 23 h, quedaba material de partida sin reaccionar. Luego se añadió 3-cloro-1-propanol adicional (8,7 ml, 0,10 mol), y la mezcla volvió a reflujo. Después de 34 h de tiempo de reflujo total, se eliminó el calor y el recipiente se enfrió lentamente durante 19 h a 22,8°C antes de la adición de MTBE (1,00 l). La solución resultante se agitó durante 44 minutos y luego se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado de clase C que contenía un lecho de Celite de 5 cm. El recipiente de reacción y el lecho de Celite se enjuagaron con varias porciones pequeñas de MTBE, y los filtrados combinados se concentraron *al vacío*.

55

[0344] El sólido se disolvió en calentamiento a reflujo de MTBE (410 ml) y después se trató con heptano (410 ml) durante 14 min a crudo formar un aceite. Una vez completada la adición, se retiró el manto calefactor y la bifase se enfrió a 29,9°C. Después de 1 h, la suspensión resultante se diluyó con heptano (1,18 l), se agitó 66 minutos y luego se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado de clase C. Los sólidos se lavaron con heptano: MTBE 9:1 (398 ml), luego se transfirieron a una bandeja de secado y se colocaron en un horno de vacío. Después de secar a 35 ± 5°C durante 36 h, se obtuvieron 118,4 g del sólido (0,462 mol; 91,5%).

60

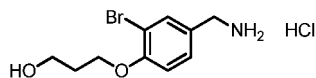
Ejemplo 5B

65

Síntesis de clorhidrato de 3-bromo-4-(3-hidroxiopropoxi)benciloamina (Compuesto 2)

[0345]

5



10 **[0346]** El compuesto 1 (5,0 g, 19,5 mmol) se suspendió en THF y luego se agitó a temperatura ambiente hasta que se observó la disolución completa. $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (42,9 mmol; 42,9 ml de una solución 1,0 M en THF) se añadió gota a gota y la mezcla resultante se calentó a reflujo. Después de 5 h, la mezcla se enfrió a 4°C y luego se trató cuidadosamente con MeOH (50 ml). Se burbujeó HCl (g) a través de la solución durante 30 minutos y luego todos los volátiles se eliminaron *al vacío*. El sólido blanco así obtenido se disolvió en MeOH (17,8 ml) y luego se trató sucesivamente con MTBE (36 ml) y hexanos (40 ml). La suspensión resultante se agitó 30 minutos, los sólidos blancos se recogieron y luego se secaron hasta peso constante (4,7 g, 81%). Este material se usó directamente en la etapa posterior sin purificación adicional.

Ejemplo 5B-1

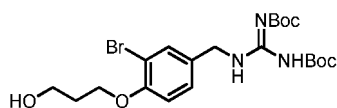
20 **[0347]** El siguiente Ejemplo describe la síntesis del Compuesto 2, usando un método sintético alternativo al Ejemplo 5B. El compuesto 1 (118,4 g, 0,462 mol) se transfirió, bajo nitrógeno, a un recipiente de reacción junto con THF anhidro (1,16 l). La mezcla se agitó hasta que se observó la disolución completa, luego se trató lentamente con $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1,02 mol; 1,02 L de una solución 1,0 M en THF) durante 20 min. Después de la adición completa, el recipiente de reacción se calentó a reflujo y se mantuvo durante la noche. La suspensión resultante se enfrió luego a 29,9°C antes de aplicar un baño de agua con hielo para reducir aún más la temperatura interna a 4,9°C. Luego se añadió gota a gota ácido clorhídrico (1,25 mol; 1,00 l de solución 1,25 M en MeOH) durante 94 min; un valor medido de pH_3 confirmó la hidrólisis completa de las especies de boronato intermedias. La mezcla resultante se concentró a sequedad *a vacío* (<35°C) para producir un sólido (172,1 g).

30 **[0348]** El producto bruto se transfirió a un nuevo recipiente de reacción limpio junto con MeOH (279 ml). Después de agitar durante 20 minutos, la suspensión resultante se trató con MTBE (550 ml), se agitó durante 16 minutos y luego se diluyó con heptano (1,10 l). Después de 2,5 h, los sólidos se aislaron por filtración a través de un embudo de vidrio sinterizado de clase C y luego se lavaron con heptano: MTBE 1:1 (410 ml) antes de transferirlos a un horno de vacío. Después de secar a $35 \pm 5^\circ\text{C}$ durante 10 h, se obtuvieron 119,2 g de un material sólido.

35

Ejemplo 5C

Síntesis de 1,3-bis(*tert*-butoxicarbonilo)-[3-bromo-4-(3-hidroxiopropoxi)bencilo]guanidina (CompuestO₃)

40 **[0349]**

45

50 **[0350]** El compuesto 2 (0,438 g, 1,48 mmol) se disolvió en MeOH (7,00 ml) y se trató sucesivamente con *N,N'*-bis-*tert*-butoxicarbonilo-1H-pirazol carboxamidina (0,412 g, 1,33 mmol) y *i*-Pr₂NEt (0,380 g, 2,95 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó 3 h, luego se concentró y se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (A: hexanos; B: EtOAc; 0-100% de B durante 19,2 min; 40 ml/min; columna de 40 g) para obtener el producto como un blanco. espuma (0,61 g, 82%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,5 (t, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,2 (dd, 1H), 6,85 (d, 1H), 4,52 (d, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,9 (t, 2H), 2,1 (m, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,47s (s, 9H).

Ejemplo 5C-1

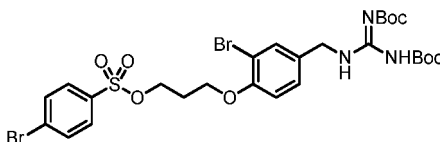
55

60 **[0351]** El siguiente Ejemplo describe la síntesis del Compuesto 3, usando un método sintético alternativo al Ejemplo 5C. El compuesto 2 (119,1 g, 0,401 mol) se transfirió a un recipiente de reacción con MeOH (1,13 l), *N,N'*-bis-*tert*-butoxicarbonilo-1H-pirazol carboxamidina (126,4 g, 0,408 mol) e *i*-Pr₂NEt (82,0 ml, 0,461 mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 13 h, luego se trató con EtOAc (150 ml) y se concentró a sequedad *al vacío* (305,7 g). El petróleo crudo así obtenido se transfirió a un embudo de decantación utilizando 1,31 l de EtOAc y luego se lavó con agua desionizada (417 ml). La capa acuosa se lavó adicionalmente con EtOAc (600 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavó sucesivamente con 307 ml 0,5 M NaHSO₄·H₂O, 300 mL de agua desionizada y 300 ml de 0,5 M NaHCO₃ después se secó sobre exceso de Na₂SO₄. El agente de secado se eliminó por filtración a través de un embudo de vidrio sinterizado de clase C y luego se lavó con EtOAc (190 ml). Los filtrados combinados se concentraron *al vacío* para producir un aceite viscoso marrón claro (213 g).

65

Ejemplo 5D

Síntesis de 3-(4-((2,3-bis(*tert*-butoxicarbonilo)guanidino)metilo)-2-bromofenoxi)propilo 4-bromobencenosulfonato (Compuesto 4)

[0352]

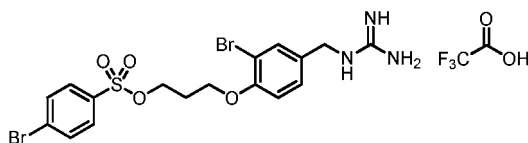
[0353] Compuesto 3 (0,2 g, 0,4 mmol) se trató sucesivamente con cloruro de 4-bromobencenosulfonilo (173 mg, 0,677 mmol), Et₃N (80,62 mg, 0,796 mmol), DMAP (4,86 mg, 3,98 μmol) y CH₂Cl₂ (8 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó 24 h, luego se eliminaron todos los volátiles *al vacío*. El residuo se trituró con hexanos: EtOAc (10 ml; 9:1 v/v) para obtener un sólido blanco que se recogió por filtración. La purificación por cromatografía sobre SiO₂ (A: hexanos; B: EtOAc; 0-100% de B durante 15,4 min; 35 ml/min; 24 g de columna) proporcionó el producto como un sólido blanco pegajoso (174 mg, 60%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (t, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,5 (m, 3H), 7,17 (m, 1H), 6,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 5 Hz, 2H), 4,33 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 3,93 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,47 (s, 9H).

Ejemplo 5D-1

[0354] El siguiente Ejemplo describe la síntesis del Compuesto 4, usando un método sintético alternativo con respecto al Ejemplo 5D. Compuesto 3 (212,9 g, 0,424) se transfirió a un recipiente de reacción, en atmósfera de nitrógeno, utilizando anhídrido CH₂Cl₂ (2,00 L) a continuación se agitó 15 min hasta que se produjo la disolución completa. La solución resultante se trata sucesivamente con cloruro de 4-bromobencenosulfonilo (125,5 g, 0,491 mol), Et₃N (80,0 ml, 0,573 mol) y DMAP (2,06 g, 0,017 mol) y después se agitó vigorosamente 16 h a temperatura ambiente. NOTA: el proceso fue relativamente exotérmico ya que la temperatura interna alcanzó los 33,9°C luego de la adición del DMAP. Luego se añadió cloruro de 4-bromobencenosulfonilo adicional (10,5 g, 0,041 mol) y la mezcla resultante se agitó durante 19 h. Este proceso se repitió una vez más usando adicional 4- bromobencenosulfonilo (20,9 g, 0,082 mol) y Et₃N (11,3 ml, 0,081 mol) seguido de 8 h de agitación vigorosa a temperatura ambiente. La solución resultante se trató luego con agua desionizada (600 ml) con transferencia a un embudo separador. Las capas se separan entonces y la capa acuosa se lavó con CH₂Cl₂ (290 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron adicionalmente con NaHCO₃ acuoso al 5% (380 ml), se secaron sobre un exceso de Na₂SO₄, luego se filtraron y se concentraron en vacío. El producto en bruto se purificó parcialmente por cromatografía en gel de sílice (~ 20 g SiO₂/g de producto) usando EtOAc al 10-20%/heptano; las fracciones similares se combinaron y se concentraron hasta un sólido *en vacío*. El material bruto así obtenido se purificó adicionalmente mediante trituración a partir de MTBE (804 ml) y heptano (1580 ml), luego se aisló por filtración a través de un embudo de vidrio sinterizado de clase C. La torta del filtro se lavó con heptano/MTBE 9:1 (467 ml), luego se transfirió a un horno de vacío y se secó 15 h a temperatura ambiente (149,4 g, 0,207 mol; 48,9%).

Ejemplo 5E

Síntesis de 3-(2-Bromo-4-(guanidinometilo)fenoxi)propilo 4-bromobencenosulfonato, sal trifluoroacetato (sal de TFA de precursor de agente de formación de imágenes 1)

[0355]

[0356] Un matraz de 25 mL de fondo redondo se cargó con Compuesto 4 (3,00 g, 4,15 mmol) luego CH₂Cl₂ (6 mL), y la suspensión resultante se agitó hasta que se observó la disolución completa. Luego se añadió ácido trifluoroacético (6 ml, 78,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 h adicionales. Todos los volátiles se eliminaron y el residuo se trató con EtOAc (20 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, tiempo durante el cual precipitó

un sólido blanco. Los sólidos se recogieron en un embudo de vidrio sinterizado de porosidad media, luego se lavaron exhaustivamente con EtOAc (20 ml) y se secaron hasta peso constante (2,5 g, 95%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,54 (m, 4H), 7,4 (d, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,9 (d, 1H), 4,15 (m, 4H), 3,86 (m, 2H), 1,92 (m, 2H).

5 Ejemplo 5E-1

[0357] El siguiente Ejemplo describe la síntesis de la sal TFA del precursor del agente de obtención de imágenes 1, usando un método sintético alternativo con respecto al Ejemplo 5E. Compuesto 4 (149,4 g, 0,207 mol) se disolvió en CH_2Cl_2 (1,20 L) y luego se trató con TFA (300 ml) en una porción a temperatura ambiente. Después de 14 h, todos los volátiles se eliminaron al vacío y el petróleo crudo se trató directamente con EtOAc (1,32 l). Después de 3 h, la suspensión resultante se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado de clase C y los sólidos se lavaron con EtOAc (2 x 140 ml). La torta del filtro se transfirió luego a una bandeja de secado de vidrio y se colocó en un horno de vacío durante 12 h a temperatura ambiente.

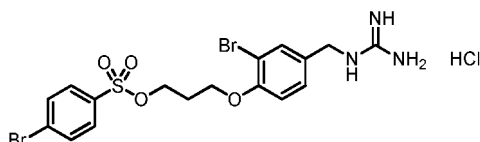
15 Ejemplo 6

Síntesis de 3-(2-bromo-4-(guanidinometilo)fenoxi)propilo 4-bromobenzenosulfonato, sal de ácido clorhídrico

20 [0358]

20

25



[0359] Se cargó un matraz de fondo redondo de 25 ml con el compuesto 4 (2,00 g, 2,77 mmol) luego HCl (28,0 mmol; 7,00 mL de una solución 4,0 M en dioxano), y la solución resultante se agitó 4 h. El sólido blanco así obtenido se recogió, se lavó exhaustivamente con MTBE (20 ml) y luego se secó hasta peso constante (1,4 g, 2,51 mmol; 90,6%). ^1H RMN (400 MHz, D_2O + DMSO- d_6) δ 6,94 (d, 2H), 6,76 (d, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,17 (d, 1H), 3,53 (m, 4H), 3,15 (t, 2H), 1,36 (m, 2H), 0,5 (s, 1H).

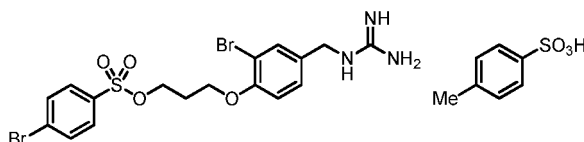
35 Ejemplo 7

Síntesis de 3-(2-Bromo-4-(guanidinometilo)fenoxi)propilo 4-bromobenzenosulfonato, sal de ácido *p*-toluenosulfónico

40 [0360]

40

45



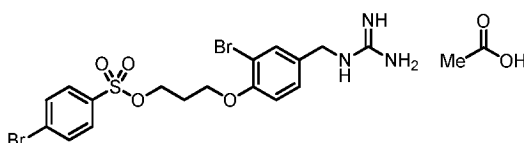
[0361] Un matraz de fondo redondo de 25 ml se cargó con Compuesto 4 (0,50 g, 0,69 mmol), hidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (1,32 g, 6,93 mmol) y THF (6 ml). La solución resultante se calentó a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno, se mantuvo 6 h y luego se enfrió lentamente a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado sólido blanco así obtenido se recogió, se lavó exhaustivamente con Et_2O y se secó hasta un peso constante (0,328 g, 0,473 mmol; 68,3%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,74 (m, 5H), 7,48 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,23 (dd, J = 3 Hz, 1H), 7,08 (m, 3H), 6,99 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,25 (m, J = 6 Hz, 3H), 3,97 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,04 (m, 2H)

55 Ejemplo 8

Síntesis de 3-(2-bromo-4-(guanidinometilo)fenoxi)propilo 4-bromobenzenosulfonato, sal de ácido acético

60 [0362]

60



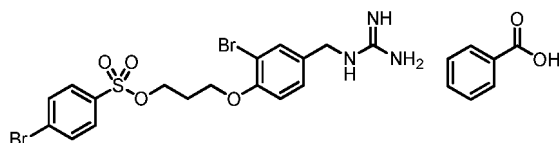
[0363] El producto del Ejemplo 6 (200 mg, 0,359 mmol) se disolvió en THF/ H_2O (2 ml; 1:1 v/v) y después se trató con AgOAc (3 ml de una solución 22 mg/ml en 1: 4 de MeCN/ H_2O); se observó precipitación inmediata. La suspensión se

agitó durante 20 minutos, luego se filtró a través de un disco de filtro PVDF de 0,45 μm , y el filtrado se liofilizó. La sal amorfa obtenida de este modo se disolvió en CH_2Cl_2 (1 ml), se agitó 2 h a temperatura ambiente después se enfrió a 5°C y se mantuvo 3 h. Los sólidos cristalinos blancos resultantes se recogieron por filtración y luego se secaron al aire (0,100 g, 0,172 mmol; 48,0%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,6 (brs, 1H), 7,77 (m, 4H), 7,49 (d, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,0 (d, 1H), 4,26 (m, 4H), 3,97 (t, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,66 (s, 3H)

Ejemplo 9

Síntesis de 3-(2-Bromo-4-(guanidinometilo)fenoxi)propilo 4-bromobenzenosulfonato, sal de ácido benzoico

[0364]

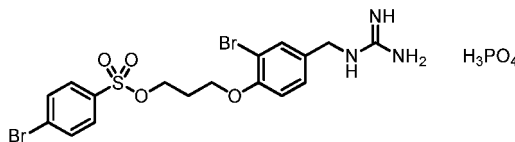


[0365] El producto del Ejemplo 6 (415 mg, 0,744 mmol) se disolvió en THF/ H_2O (4,2 ml; 1:1 v/v) y después se trató con AgOBz (10 ml de una 16 mg/ml de solución en 1: 4 de MeCN/ H_2O); Se observó precipitación inmediata. La suspensión se agitó durante 20 minutos, luego se filtró a través de un disco de filtro PVDF de 0,45 μm y el filtrado se liofilizó. La sal amorfa así obtenida se disolvió en EtOAc (10 ml), se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, luego se enfrió a 5°C y se mantuvo durante 3 h. Los sólidos cristalinos blancos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con EtOAc (1 ml) y luego se secaron al aire (0,090 g, 0,140 mmol; 18,8%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,27 (brs, 1H), 7,88 (brs, 3H), 7,76 (m, 4H), 7,52 (d, 2H), 7,31 (m, 4H), 7,0 (d, 1H), 4,26 (m, 4H), 3,97 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,66 (s, 3H)

Ejemplo 10

Síntesis de 3-(2-Bromo-4-(guanidinometilo)fenoxi)propilo 4-bromobenzenosulfonato, sal de ácido fosfórico

[0366]

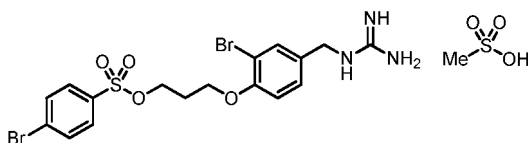


[0367] El compuesto 4 (0,200 g, 0,277 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 /TFA (2 ml, 4:1 v/v) luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Todos los volátiles se eliminaron luego al vacío, y el aceite espeso resultante se secó adicionalmente en un horno de vacío (2 h a 25°C y 5 mbar). Luego se añadieron EtOAc (2 ml) y ácido fosfórico (0,30 mmol; 62 μl de solución 5 M en THF), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3-5 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió MTBE (1 ml). La suspensión resultante se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado, se secó al aire y luego se colocó en un horno de vacío (48 h a 25°C y 5 mbar; 0,164 g, 2,65 mmol; 96,2%). ^1H RMN (400 MHz, D_2O + $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,92 (q, 4H), 7,55 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,33 (m, 4H), 4,03 (t, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,25 (s, 1,5H).

Ejemplo 11

Síntesis de 3-(2-Bromo-4-(guanidinometilo)fenoxi)propilo 4-bromobenzenosulfonato, sal de ácido metanosulfónico

[0368]



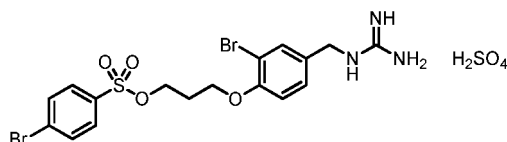
[0369] El compuesto 4 (1,00 g, 1,38 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (8 ml) luego se trató con TFA destilado (2 ml) gota a gota a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Todos los volátiles se eliminaron y el residuo se trató sucesivamente con EtOAc (10 ml) y MsOH (1,52 mmol; 153 μl de una solución 10 M en THF). La solución resultante se calentó a reflujo, se mantuvo 3-5 minutos y luego se enfrió lentamente a temperatura ambiente en el baño de aceite.

El producto sólido se aisló por filtración, se secó al aire y luego se colocó en un horno de vacío (48 h a 25°C y 5 mbar; 0,838 g, 1,36 mmol; 98,6%). ¹H RMN (400 MHz, D₂O + DMSO-*d*₆) δ 7,75 (d, 4H), 7,5 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,0 (d, 1H), 4,31 (m, 4H), 3,95 (t, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,07 (m, 2H).

5 Ejemplo 12

Síntesis de 3-(2-bromo-4-(guanidinometilo)fenoxi)propilo 4-bromobenzenosulfonato, sal de ácido sulfúrico

10 [0370]

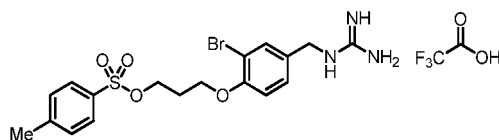


20 [0371] El compuesto 4 (0,100 g, 0,157 mmol) se suspendió en dioxano (0,5 mL) y luego se trató con ácido sulfúrico (0,158 mmol; 158 µl de solución 1 M en THF) a temperatura ambiente; Se requirió dioxano adicional (400 µl) para la disolución completa. La solución resultante se agitó durante varios minutos y luego se concentró al vacío (durante la noche a 25°C y 5 mbar). La masa sólida bruta se trituró con EtOAc caliente, se sonicó brevemente y se enfrió antes de la filtración. El material sólido resultante se secó adicionalmente al vacío para obtener el producto final. ¹H RMN (400 MHz, D₂O + DMSO-*d*₆) δ 9,8 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,75 (q, 4H), 7,5 (d, 1H), 7,25 (brs y m, 4H), 7,0 (d, 1H), 4,25 (m, 4H), 3,95 (t, 2H), 2,0 (m, 2H).

30 Ejemplo 13

Síntesis de 3-(2-Bromo-4-(guanidinometilo)fenoxi)propilo 4-metilbenzenosulfonato, sal trifluoroacetato (sal TFA del precursor de agente de formación de imágenes 2)

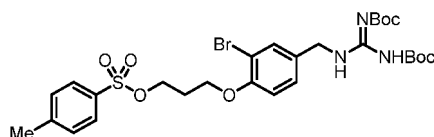
35 [0372]



45 Ejemplo 13A

Síntesis de 3-(4-((2,3-bis(*tert*-butoxicarbonilo)guanidino)metilo)-2-bromofenoxi)propilo 4-metilbenzenosulfonato

50 [0373]



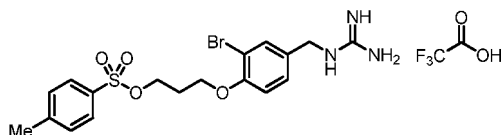
55 [0374] Un matraz de fondo redondo fue sucesivamente cargó con el compuesto 3 (2,00 g, 3,98 mmol), cloruro de 4-toluenosulfonilo (0,987 g, 5,17 mmol), Et₃N (0,604 g, 5,97 mmol), DMAP (0,139 g, 1,19 mmol), y CH₂Cl₂ (16 ml) a temperatura ambiente. Después de 5 h, la mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación, se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), después se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró hasta una espuma. El sólido se redisolvió en CH₂Cl₂ (4 ml), luego se cargó en una columna de sílice de 40 g (Redisep R_f) y se purificó usando un instrumento Teledyne ISCO Combiflash (A: hexanos; B: EtOAc; 0-100% B sobre 19,2 min; 40 mL/min) para obtener el producto como un sólido blanco (1,89 g, 72,3%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 11,54 (s, 1H), 8,56 (t ancho, 1H), 7,75 (d, 2H, *J* = 4,5 Hz), 7,47 (d, 1H, *J* = 3 Hz), 7,22 (m, 3H), 6,75 (d, 1H, *J* = 4,5 Hz), 4,55 (d, 2H, *J* = 6 Hz), 4,32 (t, 2H, *J* = 6 Hz), 3,98 (t, 2H, *J* = 6 Hz), 2,36 (s, 3H), 2,16 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,50 (s, 9H).

65 Ejemplo 13B

Síntesis de 3-(2-Bromo-4-(guanidinometilo)fenoxi)propilo 4-bromobenzenosulfonato, sal de trifluoroacetato (sal TFA del precursor del agente de formación de imágenes 2)

5 **[0375]**

10



15 **[0376]** Se cargó un matraz de fondo redondo con el producto del Ejemplo 13A (1,50 g, 2,28 mmol) y después se trató con una solución de TFA en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente (52 mmol: 1:1 v/v, 8 ml). Después de 3,5 h, la mezcla se concentró hasta un aceite espeso, luego se trató con acetona (2 ml) y se concentró una vez más. El proceso de evaporación de acetona se repitió dos veces más, y el residuo así obtenido se disolvió en CH₂Cl₂. (4 ml). El CH₂Cl₂ fue de nuevo eliminado en vacío, y el proceso se repitió dos veces adicionales para obtener el producto bruto como un sólido amarillo pálido. El sólido se lavó finalmente con MTBE (2 x 10 ml) y EtOAc (5 ml) para producir la sal de TFA del precursor de agente de imagen 2 como un polvo blanco que fluye libremente. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,98 (t, 1H, *J* = 6 Hz), 7,74 (d, 2H, *J* = 9 Hz), 7,51 (d, 1H, *J* = 3 Hz), 7,34 (d, 2H, *J* = 9 Hz), 7,26 (dd, 1H, *J* = 3, 9 Hz), 7,02 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 4,30 (d, 2H, *J* = 6 Hz), 4,22 (t, 2H, *J* = 6 Hz), 3,99 (t, 2H, *J* = 6 Hz), 2,35 (s, 3H), 2,07 (m, 2H).

25 Ejemplo 14

Estudio de estabilidad de la sal

30 **[0377]** Se evaluó la integridad química a largo plazo de varias formas de sal del precursor del agente de obtención de imágenes a través del monitoreo del porcentaje en peso de pureza de muestras sólidas envejecidas en condiciones de almacenamiento controladas: 40 y 70°C y 60% de humedad relativa. Los datos mostrados en la Figura 7 y tabulados en la Tabla 1 detallan algunas de las diferencias observadas.

Ejemplo 15

35

Propiedades físicas de formas de sal seleccionadas

[0378] Las propiedades físicas seleccionadas de las sales de los ejemplos 5-6 y 8-12, determinadas usando métodos de caracterización establecidos, se tabulan a continuación (Tabla 1).

40

45

50

55

60

65

Tabla 1: Resumen de las propiedades físicas de las formas de sal

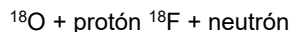
	Clorhidrato	Mesilato	Fosfato	Sulfato	Acetato	Benzoato	Trifluoroacetato
Cristalinidad	Cristalino	Cristalino	Cristalino	Cristalino	Cristalino	Cristalino	Cristalino
Estequiometría	1 equiv	1 equiv	1 equiv	1 equiv	1 equiv	1 equiv	1 equiv
Higroscopicidad	Indica la formación de hidratos.	Leve higroscopicidad	Leve higroscopicidad	Higroscópico	-N/A-	-N/A-	Leve higroscopicidad
Estabilidad a GVS y 40°C/75%HR	Estable	Estable	Estable	Mezcla de fases	-N/A-	-N/A-	Estable
Estabilidad térmica	Primer evento a 117°C	Primer evento a 152°C	Primer evento a 155°C	Primer evento a 103°C	-N/A	-N/A	Primer evento a 142°C
Solubilidad (acetón/trilo; mg/ml)	-N/A-	1,28	0,3	-N/A-	0,4 0,4	1,5	4,68

[0379] Los siguientes ejemplos (16-20) detallan el desarrollo de la combinación de etapas utilizadas para la fabricación del agente de formación de imágenes 1. En la Figura 2 se muestra un diagrama de flujo del proceso global.

Ejemplo 16

Preparación de fluoruro [^{18}F]

[0380] Se produjo fluoruro [^{18}F] por bombardeo de protones de [^{18}O]H₂O en un ciclotrón; la transformación química nuclear se muestra a continuación y se puede resumir como $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$. A los efectos del bombardeo, la forma química del ^{18}O es H₂ ^{18}O . La forma química del ^{18}F resultante es el ion de flúor.

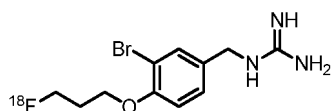


[0381] De acuerdo con los procedimientos establecidos de la industria, [^{18}O]H₂O (2-3 ml) alojado dentro de un cuerpo objetivo de tántalo utilizando lámina de Havar®, fue bombardeado con 11 protones MeV (nominal energía); donde la energía umbral de protones para la reacción es 2,57 MeV y la energía de la sección transversal máxima es 5 MeV. El volumen objetivo, el tiempo de bombardeo y la energía de protones se pueden ajustar para administrar la cantidad de fluoruro [^{18}F] producido.

Ejemplo 17

Síntesis de 1- {3-Bromo-4-[3- ^{18}F]fluoropropoxi]bencil}guanidina (agente de imagen 1)

[0382]

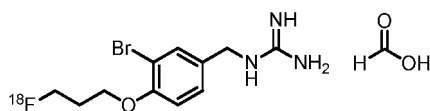


[0383] El producto del Ejemplo 16 se transfirió del ciclotrón al módulo de síntesis, luego se filtró a través de una columna de intercambio aniónico para eliminar [^{18}O]H₂O sin reaccionar; el fluoruro [^{18}F] se retuvo dentro de la matriz de resina catiónica. La continuación, la columna se lavó con solución acuosa de K₂CO₃ con la transferencia al recipiente de reacción. La solución resultante se diluyó con MeCN y luego se concentró a sequedad usando temperatura elevada y presión reducida. El [^{18}F]KF anhidro así obtenido se trató individualmente con soluciones de MeCN de los productos del Ejemplo 5E, 7 u 11 y Kryptofix® 222, luego se calentó a 110°C y se mantuvo durante 15 minutos.

Ejemplo 17A

Síntesis de 1- {3-Bromo-4-[3- ^{18}F]fluoropropoxi]bencil}guanidina, sal de ácido fórmico (sal de ácido fórmico del agente de obtención de imágenes 1)

[0384]



Ejemplo 17B

Desarrollo del método de purificación por HPLC preparativa

[0385] La selección de parámetros adecuados para la purificación del producto del Ejemplo 17 se logró a través del estudio detallado del comportamiento cromatográfico del producto de diversas sales del precursor del agente de obtención de imágenes 1. El cribado inicial de la columna se realizó usando un gradiente de 9,5%/min de 5-95% de MeCN que contenía 0,1% de HCO₂H y 10% de H₂O a 1,00 mL/min, lo que reveló una especificidad mejorada sobre las impurezas conocidas al usar Agilent Zorbax BONUS Columna RP (4,6 x 150 mm); los cromatogramas seleccionados se proporcionan en la Figura 8.

[0386] Después de la selección de la columna, se realizó un estudio detallado del modificador de disolvente óptimo,

donde el contraión, la concentración y la fuerza iónica se ajustaron para equilibrar la resolución y retención del compuesto. A continuación se presenta un resumen de los parámetros experimentales evaluados (Tabla 2).

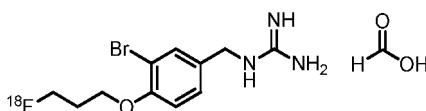
Tabla 2: Resumen de la purificación por HPLC: sal de TFA del precursor de agente de formación de imágenes 1 usando Agilent Zorbax BONUS-RP

<i>Modificador</i>	<i>Concentración (mM)</i>	<i>pH</i>	<i>fuerza iónica</i>	<i>Retención (min)</i>	<i>Factor de colas</i>
HCO ₂ H	22	2,81	-	6,88	0,91
HCO ₂ NH ₄	10	3,13	0,001	6,74	0,89
HCO ₂ NH ₄	10	3,97	0,006	7,45	1,08
HCO ₂ NH ₄	10	4,5	0,008	7,71	1,14
HCO ₂ NH ₄	5	4,5	0,004	7,76	1,18
HCO ₂ NH ₄	15	4,5	0,012	7,91	1,24
MeCO ₂ NH ₄	10	4,03	0,001	6,77	0,82
MeCO ₂ NH ₄	10	4,46	0,003	7,34	1,04
MeCO ₂ NH ₄	10	5,48	0,008	8,01	1,32

Ejemplo 17C

Síntesis de 1- {3-Bromo-4-[3-[¹⁸F]fluoropropoxi]bencil}guanidina, sal de ácido fórmico

[0387]



[0388] El producto del Ejemplo 17 se enfrió a temperatura ambiente y la solución se concentró. El producto crudo se diluyó con H₂O/MeCN (1 ml, 4:1 v/v) y después se purificó directamente por HPLC en una columna de BONUS-RP Agilent Zorbax usando una solución de NH₄HCO₂ en H₂O/MeCN. El pico principal del producto se recogió y luego se analizó para determinar el rendimiento radioquímico y la pureza.

Tabla 3: Resumen del rendimiento radioquímico y la pureza de diversas formas de sal precursora

	<i>Precursor del agente de obtención de imágenes 1</i>	<i>Ejemplo 7</i>	<i>Ejemplo 11</i>
Rendimiento radioquímico	60%	35%	15%
Pureza radioquímica	99%	100%	99%

Ejemplo 18

Preparación general del agente de imagen 1

[0389] El siguiente ejemplo describe un procedimiento general para sintetizar el agente de imagen 1, utilizando un módulo de síntesis automatizado. El fluoruro acuoso [¹⁸F], como se preparó en el Ejemplo 16, se transfirió desde el ciclotrón a un módulo de síntesis, luego se filtró a través de una columna de intercambio aniónico para eliminar [¹⁸O]H₂O sin reaccionar; El fluoruro [¹⁸F] se retuvo dentro de la matriz de resina catiónica. La columna se lavó luego con una base acuosa con transferencia al recipiente de reacción. La solución resultante se diluyó opcionalmente con MeCN y luego se concentró a sequedad usando temperatura elevada y presión reducida. La mezcla de fluoruro [¹⁸F]anhidro y la base así obtenida se trató con una solución de precursor de agente de formación de imágenes 1 (o una sal del mismo), opcionalmente un agente activador que luego se calentó a 90-110°C y se mantuvo durante 5-15 min. Después de enfriar, la solución se evaporó a sequedad usando temperatura elevada y presión reducida y después reconstituido en H₂O/MeCN y se purificó directamente por HPLC en una columna BONUS-RP Agilent usando una solución de NH₄HCO₂ en H₂O/MeCN. Se recogió el pico principal del producto, se diluyó con ácido ascórbico y luego se transfirió al módulo de formulación.

Ejemplo 18A-1

Preparación de sal de ácido fórmico del agente de formación de imágenes 1 usando el módulo de síntesis Eckert & Ziegler ModularLab

[0390] El producto del Ejemplo 15 se transfirió desde un ciclotrón al módulo de síntesis luego se filtró a través de una columna de intercambio aniónico para eliminar [¹⁸O]H₂O sin reaccionar; El fluoruro [¹⁸F] se retuvo dentro de la matriz de resina catiónica. La continuación, la columna se lavó con K₂CO₃ (11,5 μmol; 0,500 ml de una solución 23,0 mM en H₂O) con la transferencia a la reacción del vaso. La solución resultante se diluyó con MeCN (0,500 ml) y luego se concentró a sequedad usando un procedimiento de dos pasos; calentar a 135°C durante 5 minutos bajo vacío y flujo de nitrógeno (500 ml/min) y luego a 100°C durante 10 minutos bajo vacío y flujo de nitrógeno (500 ml/min). La mezcla de [¹⁸F]KF anhidro y K₂CO₃ así obtenida se trató con una solución de la sal TFA del precursor del agente de obtención de imágenes 1 5,00 mg, 7,87 μmol) y Kryptofix® 222 (22,5 mg, 59,7 μmol) en *t*-BuOH: MeCN (4:1 v/v; 1,5 mL) luego se calentó a 110°C y se mantuvo 15 min. La solución resultante se enfrió a 95°C y luego se concentró durante 5 minutos bajo un flujo de nitrógeno. A continuación, la mezcla se trató con H₂O/MeCN (4:1 v/v; 1,00 ml) y se calentó a 100°C durante 5 min. Después de enfriar durante 60 s, la solución resultante se purificó directamente por HPLC en un Agilent BONUS-RP (10 μm ; 9,4 x 250 mm) de columna utilizando un 82:18 H₂O/MeCN eluyente que contiene NH₄HCO₂ (pH 3,8) a un caudal de 5 ml/min. Se recogió el pico del producto principal que eluyó a 12-14 min, se diluyó con ácido ascórbico (10 ml de una 0,28 solución M en H₂O; pH₄) luego se transfiere al módulo de formulación; 50% de disminución del rendimiento radioquímico corregido.

Ejemplo 18A-2

Preparación de la sal de ácido fórmico del agente de formación de imágenes 1 usando el módulo de síntesis Eckert & Ziegler

[0391] El producto del Ejemplo 16 se transfirió desde el ciclotrón al módulo de síntesis y luego se filtró a través de una columna de intercambio aniónico para eliminar sin reaccionar [¹⁸O]H₂O; El fluoruro [¹⁸F] se retuvo dentro de la matriz de resina catiónica. La continuación, la columna se lavó con K₂CO₃ (2,01 μmol; 0,500 ml de una solución 4,02 mM en H₂O) con la transferencia a la reacción del vaso. La solución resultante se diluyó con MeCN (0,500 ml) y luego se concentró a sequedad usando un procedimiento de dos pasos; calentar a 135°C durante 3 minutos bajo vacío y flujo de nitrógeno (500 ml/min) y luego a 100°C durante 9 minutos bajo vacío y flujo de nitrógeno (500 ml/min). La mezcla de [¹⁸F]KF anhidro y K₂CO₃ así obtenida se trató con una solución del producto del Ejemplo 7 (1,00 mg, 1,44 μmol) y Kryptofix® 222 (4,11 mg, 11,0 μmol) en *t*-BuOH: MeCN (4:1 v/v; 1,5 mL) luego se calentó a 110°C y se mantuvo 15 min. La solución resultante se enfrió a 95°C y luego se concentró durante 5 minutos bajo un flujo de nitrógeno. A continuación, la mezcla se trató con H₂O/MeCN (4:1 v/v; 1,00 ml) y se calentó a 100°C durante 5 min. Después de enfriar durante 60 s, la solución resultante se purificó directamente por HPLC en una BONUS-RP Agilent (10 μm ; 9,4 x 250 mm) de columna utilizando un 82:18 H₂O/MeCN eluyente que contiene NH₄HCO₂ (pH 3,8) a un caudal de 5 ml/min. Se recogió el pico del producto principal que eluyó a 12-14 min, se diluyó con ácido ascórbico (10 ml de una solución 0,28 M en H₂O; pH₄) luego se transfiere al módulo de formulación; 33% de disminución del rendimiento radioquímico corregido.

Ejemplo 18A-3

Preparación de la sal de ácido fórmico del agente de formación de imágenes 1 usando el módulo de síntesis Eckert & Ziegler ModularLab

[0392] El producto del Ejemplo 16 se transfirió desde el ciclotrón al módulo de síntesis y luego se filtró a través de una columna de intercambio aniónico para eliminar sin reaccionar [¹⁸O]H₂O; el fluoruro [¹⁸F] se retuvo dentro de la matriz de resina catiónica. La continuación, la columna se lavó con K₂CO₃ (2,01 μmol; 0,500 ml de una solución 4,02 mM en H₂O) con la transferencia a la reacción del vaso. La solución resultante se diluyó con MeCN (0,500 ml) y luego se concentró a sequedad usando un procedimiento de dos pasos; calentar a 135°C durante 3 minutos bajo vacío y flujo de nitrógeno (500 ml/min) y luego a 100°C durante 9 minutos bajo vacío y flujo de nitrógeno (500 ml/min). La mezcla de [¹⁸F]KF anhidro y K₂CO₃ así obtenida se trató con una solución del producto del Ejemplo 11 (0,88 mg, 1,44 μmol) y Kryptofix® 222 (4,11 mg, 11,0 μmol) en *t*-BuOH: MeCN (4:1 v/v; 1,5 mL) luego se calentó a 110°C durante 15 min. La solución resultante se enfrió a 95°C y luego se concentró durante 5 minutos bajo un flujo de nitrógeno. A continuación, la mezcla se trató con H₂O/MeCN (4:1 v/v; 1,00 ml) y se calentó a 100°C durante 5 min. Después de enfriar durante 60 s, la solución resultante se purificó directamente por HPLC en una BONUS-RP Agilent (10 μm ; 9,4 x 250 mm) de columna utilizando un 82:18 H₂O/MeCN eluyente que contiene NH₄HCO₂ (pH 3,8) a un caudal de 5 ml/min. Se recogió el principal pico del producto eluyendo a 12-14 min, se diluyó con ácido ascórbico (10 ml de una solución 0,28 M en H₂O; pH 4) luego se transfiere al módulo de formulación; 15% de disminución del rendimiento radioquímico corregido.

Ejemplo 18A-4

Preparación de sal de ácido fórmico del agente de formación de imágenes 1 usando el módulo de síntesis Eckert & Ziegler ModularLab

[0393] El producto del Ejemplo 16 se transfirió desde ciclotrón al módulo de síntesis y luego filtrado a través de una columna de intercambio aniónico para eliminar [¹⁸O]H₂O sin reaccionar; el fluoruro [¹⁸F] se retuvo dentro de la matriz de resina catiónica. A continuación, la columna se lavó con Et₄NHCO₃ (39,4 μmol; 0,500 ml de una solución 78,8 mM

5 en H₂O) con la transferencia a la reacción del vaso. La solución resultante se diluyó con MeCN (0,500 ml) y luego se concentró a sequedad usando un procedimiento de dos pasos; calentar a 135°C durante 5 minutos bajo vacío y flujo de nitrógeno (500 ml/min) y luego a 100°C durante 10 minutos bajo vacío y flujo de nitrógeno (500 ml/min). La mezcla de [¹⁸F]Et₄NF y Et₄NHCO₃ anhidro así obtenida se trató con una solución de precursor del agente de obtención de imágenes 1 (5,00 mg, 7,87 μmol) en *t*-BuOH: MeCN (4:1 v/v; 1,0 ml) luego se calentó a 110°C durante 15 min. La solución resultante se enfrió a 95°C y luego se concentró durante 5 minutos bajo un flujo de nitrógeno. La mezcla entonces se trató con H₂O/MeCN (4:1 v/v; 1,00 ml) y se calentó a 100°C durante 5 min. Después de enfriar durante 60 s, la resultante solución se purificó directamente por HPLC en BONUS-RP Agilent (10 μm ; 9,4 x 250 mm) de columna utilizando un 82:18 H₂O/MeCN eluyente que contiene NH₄HCO₂ (pH 3,8) a un caudal de 5 ml/min. Se recogió el pico del producto principal que eluyó a 12-14 min, se diluyó con ácido ascórbico (10 ml de una solución 0,28 M en H₂O; pH₄) luego se transfiere al módulo de formulación; 46% de disminución del rendimiento radioquímico corregido.

Ejemplo 18A-5

15 Preparación de la sal de ácido fórmico del agente de formación de imágenes 1 usando el módulo de síntesis Eckert & Ziegler ModularLab

20 **[0394]** El producto del Ejemplo 16 se transfirió desde el ciclotrón al módulo de síntesis y luego se filtró a través de una columna de intercambio aniónico para eliminar sin reaccionar [¹⁸O]H₂O; el fluoruro [¹⁸F] se retuvo dentro de la matriz de resina catiónica. La continuación, la columna se lavó con Et₄NHCO₃ (31,5 μmol; 0,500 ml de una solución 63,0 mM en H₂O) con la transferencia a la reacción del vaso. La solución resultante se diluyó con MeCN (0,500 ml) y luego se concentró a sequedad usando un procedimiento de dos pasos; calentar a 135°C durante 5 minutos bajo vacío y flujo de nitrógeno (500 ml/min) y luego a 100°C durante 10 minutos bajo vacío y flujo de nitrógeno (500 ml/min). La mezcla de [¹⁸F]Et₄NF anhidro y Et₄NHCO₃ así obtenida se trató con una solución de la sal TFA del precursor del agente de obtención de imágenes 1 (4,00 mg, 6,30 μmol) en MeCN (1,0 ml) y luego se calentó hasta 110°C durante 15 min. La solución resultante se enfrió a 95°C y luego se concentró durante 5 minutos bajo un flujo de nitrógeno. La mezcla entonces se trató con H₂O/MeCN (4:1 v/v; 1,00 ml) y se calentó a 100°C durante 5 min. Después de enfriar durante 60 s, la resultante solución se purificó directamente por HPLC en una BONUS-RP Agilent (10 μm ; 9,4 x 250 mm) de columna utilizando un 82:18 H₂O/MeCN eluyente que contiene NH₄HCO₂ (pH 3,8) a un caudal de 5 ml/min. Se recogió el pico del producto principal que eluyó a 12-14 min, se diluyó con ácido ascórbico (10 ml de una solución 0,28 M en H₂O; pH₄) luego se transfiere al módulo de formulación; 42% de disminución del rendimiento radioquímico corregido.

Ejemplo 18A-6

35 Preparación de la sal de ácido fórmico del agente de formación de imágenes 1 usando el módulo de síntesis Eckert & Ziegler ModularLab

40 **[0395]** El producto del Ejemplo 16 se transfirió desde el ciclotrón al módulo de síntesis y luego se filtró a través de una columna de intercambio aniónico para eliminar sin reaccionar [¹⁸O]H₂O; el fluoruro [¹⁸F] se retuvo dentro de la matriz de resina catiónica. La continuación, la columna se lavó con Et₄NHCO₃ (39,5 μmol; 0,500 ml de una solución 79,0 mM en H₂O) con la transferencia a la reacción del vaso. La solución resultante se diluyó con MeCN (0,500 ml) y luego se concentró a sequedad usando un procedimiento de dos pasos; calentar a 135°C durante 5 minutos bajo vacío y flujo de nitrógeno (500 ml/min) y luego a 100°C durante 10 minutos bajo vacío y flujo de nitrógeno (500 ml/min). La mezcla de [¹⁸F]Et₄NF anhidro y Et₄NHCO₃ así obtenida se trató con una solución de la sal TFA del precursor del agente de imagen 2 (4,50 mg, 7,87 μmol) en MeCN (1,0 ml) y luego se calentó a 110°C y mantenido 15 min. La solución resultante se enfrió a 95°C y luego se concentró durante 5 minutos bajo un flujo de nitrógeno. A continuación, la mezcla se trató con H₂O/MeCN (4:1 v/v; 1,00 ml), se calentó a 100°C y se mantiene 5 min. Después de enfriar 60 seg, la solución resultante se purificó directamente por HPLC en una BONUS-RP Agilent (10 μm ; 9,4 x 250 mm) de columna utilizando un 82:18 H₂O/MeCN eluyente que contiene NH₄HCO₂ (pH 3,8) a un caudal de 5 ml/min. El pico principal producto de elución se recogió en 12-14 min, se diluyó con ácido ascórbico (10 ml de una solución 0,28 M en H₂O; pH₄) y luego transferido al módulo de formulación; 46% de disminución del rendimiento radioquímico corregido.

Ejemplo 18B-1

55 Preparación de sal de ácido fórmico del agente de imagen que contiene el módulo de síntesis GE TRACERLab MX

60 **[0396]** El producto del Ejemplo 16 se transfirió del ciclotrón a el módulo de síntesis luego se filtró a través de una columna de intercambio aniónico para eliminar [¹⁸O]H₂O sin reaccionar; el fluoruro [¹⁸F] se retuvo dentro de la matriz de resina catiónica. La continuación, la columna se lavó con K₂CO₃ (11,5 μmol; 0,800 ml de una solución 14,4 mM en H₂O) con la transferencia a la reacción del vaso. La solución resultante se concentró luego a sequedad usando un procedimiento de dos pasos; calentar a 95°C durante 3 minutos bajo vacío y flujo de nitrógeno y luego a 115°C durante 7 minutos bajo vacío y flujo de nitrógeno. La mezcla de [¹⁸F]KF anhidro y K₂CO₃ así obtenida se trató con una solución de la sal TFA del precursor del agente de formación de imágenes 1 (5,00 mg, 7,87 μmol) y Kryptofix® 222 (22,5 mg, 59,7 μmol) en *t*-BuOH: MeCN (4:1 v/v; 1,5 mL) luego se calentó a 110°C y se mantuvo 15 min. La solución resultante se enfrió a 95°C y luego se concentró durante 7 minutos bajo un flujo de nitrógeno. El luego mezcla se trató con H₂O/MeCN (4:1 v/v; 5,00 ml) y después se calentó a 95°C durante 5 min. Después de enfriar a 50°C, la solución

resultante se purificó directamente por HPLC en una BONUS-RP Agilent (10 μm ; 9,4 x 250 mm) de columna utilizando un 82:18 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ eluyente que contiene NH_4HCO_2 (pH 3,8) a un caudal de 5 ml/min. El pico del producto principal que eluyó a se recogió 10-12 min, se diluyó con ácido ascórbico (10 ml de una solución 0,28 M en H_2O ; pH₄), y después se transfirió al módulo de formulación; Rendimiento radioquímico corregido con decaimiento del 20%. En la figura 3 se proporciona un diagrama de flujo para el proceso descrito anteriormente.

Ejemplo 18B-2

Preparación de la sal de ácido fórmico del agente de formación de imágenes 1 usando el módulo de síntesis GE TRACERLab MX

[0397] El producto del Ejemplo 16 se transfiere del ciclotrón a la síntesis. el módulo luego se filtró a través de una columna de intercambio aniónico para eliminar $[\text{O}^{18}]\text{H}_2\text{O}$ sin reaccionar; fluoruro $[\text{F}^{18}]$ se retiene dentro de la matriz de resina catiónica. La columna se lava después con Et_4NHCO_3 (39,5 μmol ; 0,500 ml de una solución 79,0 mM en H_2O) con la transferencia al recipiente de reacción. La solución resultante se concentra luego a sequedad usando un procedimiento de dos pasos; calentar a 95°C durante 3 minutos bajo vacío y flujo de nitrógeno y luego a 115°C durante 7 minutos bajo vacío y flujo de nitrógeno. La mezcla de $[\text{F}^{18}]\text{Et}_4\text{NF}$ y Et_4NHCO_3 anhidro así obtenida se trata con una solución de la sal de TFA del precursor del agente de imagen 2 (4,50 mg, 7,87 μmol) en MeCN (1,0 ml) y luego se calienta a 90°C y mantenido 10 min. La solución resultante se enfría a 95°C y luego se concentra durante 7 minutos bajo un flujo de nitrógeno. La mezcla se trata a continuación con $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ (4:1 v/v; 2,00 ml), se calentó a 90°C y mantenida 5 min. Después de enfriar a 50°C, la solución resultante se purifica directamente por HPLC en una columna Agilent BONUS-RP (10 μm ; 9,4 x 250 mm) usando un eluyente 82:18 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ que contiene NH_4HCO_2 (pH 3,8) a un caudal de 5 ml/min. El pico del producto principal que eluyó a 10-12 min se recoge, se diluyó con ácido ascórbico (10 ml de una solución 0,28 M en H_2O ; pH₄) luego se transfiere al módulo de formulación. En la Figura 4 se proporciona un diagrama de flujo para el proceso descrito anteriormente.

Ejemplo 18C

Preparación de la sal de ácido fórmico del agente de formación de imágenes 1 usando el módulo de síntesis GE TRACERLab FX

[0398] El producto del Ejemplo 16 se transfirió desde el ciclotrón al módulo de síntesis. filtrado a través de una columna de intercambio aniónico para eliminar $[\text{O}^{18}]\text{H}_2\text{O}$ sin reaccionar; el fluoruro $[\text{F}^{18}]$ se retuvo dentro de la matriz de resina catiónica. La continuación, la columna se lavó con K_2CO_3 (11,5 μmol ; 0,800 ml de una solución 14,4 mM en H_2O) con la transferencia a la reacción del vaso. La solución resultante se concentró luego a sequedad usando un procedimiento de dos pasos; calentar a 68°C durante 3 minutos bajo vacío y flujo de helio y luego a 95°C durante 4 minutos bajo vacío y flujo de helio. La mezcla de $[\text{F}^{18}]\text{KF}$ anhidro y K_2CO_3 así obtenida se enfrió a 70°C, se trató con una solución de la sal TFA del precursor del agente de formación de imágenes 1 (5,00 mg, 7,87 μmol) y Kryptofix® 222 (22,5 mg, 59,7 μmol) en t-BuOH: MeCN (4:1 v/v; 1,5 mL) luego se calentó a 95°C y se mantuvo 15 min. La solución resultante se enfrió a 55°C y luego se concentró durante 7 minutos bajo un flujo de helio. La mezcla se trató adicionalmente con H_2O (0,1 ml), mantenido 2 min después se enfrió a 40°C y se diluyó con $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ (4:1 v/v; 3,00 ml). La solución resultante se purificó directamente por HPLC en una BONUS-RP Agilent (10 μm ; 9,4 x 250 mm) de columna utilizando un 82:18 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ eluyente que contiene NH_4HCO_2 (pH 3,8) a una velocidad de flujo de 5 ml/min. El principal producto se recogió el pico que eluye a 9-11 min, se diluyó con ácido ascórbico (10 ml de una solución 0,28 M en H_2O ; pH₄) y luego transferido al módulo de formulación; rendimiento radioquímico corregido de descomposición del 40%.

Ejemplo 18D

Preparación de sal de ácido fórmico del agente de formación de imágenes 1 usando el módulo de síntesis Siemens Explora RN

[0399] El producto del Ejemplo 16 se transfirió del ciclotrón al el módulo de síntesis luego se filtró a través de una columna de intercambio aniónico para eliminar $[\text{O}^{18}]\text{H}_2\text{O}$ sin reaccionar; el fluoruro $[\text{F}^{18}]$ se retuvo dentro de la matriz de resina catiónica. La continuación, la columna se lavó con K_2CO_3 (11,5 μmol ; 0,800 ml de una solución 14,4 mM en H_2O) con la transferencia a la reacción del vaso. La solución resultante se concentró luego a sequedad usando un procedimiento de dos pasos; calentar a 95°C durante 2 minutos bajo vacío y flujo de nitrógeno y luego a 115°C durante 5 minutos bajo vacío y flujo de nitrógeno. La mezcla de $[\text{F}^{18}]\text{KF}$ anhidro y K_2CO_3 así obtenida se trató sucesivamente con una solución de la sal TFA del precursor del agente de formación de imágenes 1 (4,00 mg, 6,30 μmol) en MeCN (1,00 ml) y Kryptofix® 222 (18,0 mg, 47,8 μmol) también en MeCN (0,50 mL) luego se calentó a 110°C y se mantuvo 15 min. La solución resultante se enfrió a 95°C y luego se concentró durante 5 minutos bajo un flujo de nitrógeno. La mezcla se enfrió luego a 55°C, se trató con $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ (4:1 v/v; 1,00 ml) y se purificó directamente por HPLC en un BONUS-RP Agilent (10 μm ; 9,4 x 250 mm) de columna utilizando un 82:18 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ eluyente que contiene NH_4HCO_2 (pH 3,8) a una velocidad de flujo de 5 ml/min. Se recogió el pico del producto principal que eluyó a 12-14 min, se diluyó con ácido ascórbico (10 ml de una solución 0,28 M en H_2O ; pH₄) luego se transfiere al módulo de formulación; 32% de disminución del rendimiento radioquímico corregido.

Ejemplo 18E

Preparación de la sal de ácido fórmico del agente de formación de imágenes 1 usando el módulo de síntesis Explora GN

5
 10
 15
 20

[0400] El producto del Ejemplo 16 se transfiere desde el ciclotrón al módulo de síntesis y luego se filtra a través de una columna de intercambio aniónico para eliminar [¹⁸O]H₂O; el fluoruro [¹⁸F] se retuvo dentro de la matriz de resina catiónica. La columna se lava después con Et₄NHCO₃ (39,5 μmol; 1,00 ml de una solución 39,5 mM en H₂O) con la transferencia al recipiente de reacción. La solución resultante se diluye con MeCN (1,00 ml) y luego se concentra a sequedad; 110-115°C. Luego se agrega MeCN adicional (1,50 mL) y la solución se concentra a sequedad una vez más. La mezcla de [¹⁸F]Et₄NF y Et₄NHCO₃ anhidro así obtenida se trata con una solución de la sal de TFA del precursor del agente de imagen 2 (4,50 mg, 7,87 μmol) en MeCN (1,0 ml) y luego se calienta a 90°C y se mantiene 10 min. La solución resultante se enfría a 60°C y luego se concentra a sequedad; 95°C. La mezcla se trata a continuación con H₂O/MeCN (4:1 v/v; 2,00 ml), se calienta a 100°C y se mantiene 5 min. Después de enfriar a 60°C, la solución resultante se purifica directamente por HPLC en una columna Agilent BONUS-RP (10 μm ; 9,4 x 250 mm) usando un eluyente 82:18 H₂O/MeCN que contiene NH₄HCO₂ (pH 3,8) a un caudal de 5 ml/min. El principal pico de producto que eluye a 12-14 min se recogió, se diluyó con ácido ascórbico (10 ml de una solución 0,28 M en H₂O; pH₄) y luego se transfirió al módulo de formulación. En la Figura 5 se proporciona un diagrama de flujo para el proceso descrito anteriormente.

Ejemplo 19

Intercambio de solvente

25
 30

[0401] El agente de formación de imágenes 1 se transfirió desde la purificación al módulo de formulación y luego se filtró a través de un cartucho tC18 SepPak® para eliminar MeCN; el agente de formación de imágenes 1 se retuvo en la matriz C18, y el filtrado se descartó. El cartucho se lavó sucesivamente con ácido ascórbico (10 ml de una solución 0,28 M en H₂O; pH₄), el filtrado se descartó, a continuación EtOH/H₂O (1,00 ml; 1:1 v/v), y se recogió el filtrado. El concentrado de etanol así obtenido se diluyó adicionalmente con ácido ascórbico (9,0 ml de una solución 0,28 M en H₂O; pH 5,8) en preparación para la filtración aséptica final.

Ejemplo 20

Proceso de filtración aséptica

35
 40

[0402] El conjunto del vial del producto final se construyó a partir de los siguientes componentes preesterilizados: un vial del producto de 30 ml, un filtro de ventilación Millipore Millex GV4 (0,22 μm x 4 mm), una jeringa de tuberculina (1 ml) y una jeringa de insulina (0,5 ml). El producto del Ejemplo 19 se transfirió luego de la formulación al conjunto del vial del producto final a través de un filtro esterilizante Millipore Millex GV PVDF (0,22 μm x 13 mm). Luego se extraen muestras de control de calidad, utilizando los conjuntos de jeringas, para completar todos los requisitos de liberación del producto.

Ejemplo 21

45
 50

[0403] La evaluación de varios parámetros experimentales en la fluoración nucleófila de precursor del agente de obtención de imágenes 1 usando la combinación reactiva K₂CO₃/Kryptofix® 222 inicialmente reveló que si bien la complejidad general de la reacción aumentó con la adición de K₂CO₃, la eficiencia de fluoración permaneció sin cambios por encima de 0,66 equivalentes molares (FIG. 9A). Los niveles elevados de base (*p. ej.*, carbonato) se correlacionaron principalmente con el consumo improductivo de material de partida (*p. ej.*, precursor del agente de obtención de imágenes 1), con hidrólisis en el alcohol derivado como la ruta de descomposición primaria. Varias combinaciones de bases alternativas (Tabla 4), incluida la modificación del contraión de potasio, así como la sustitución de bases de aminas orgánicas, resultaron menos eficaces como promotores de la reacción de fluoración (<10% de conversión).

55 **Tabla 4.** Comparación de identidad de base y rendimiento de fluoración.

Base	% rendimiento
K ₂ CO ₃	45-60
KHSO ₄	<10
K ₂ HPO ₄	<10
KH ₂ PO ₄	<10
<i>i</i> -Pr ₂ NEt	<10
Tetrametilguanidina	<10
Piridina	<10

65

[0404] El rendimiento de fluoración más bajo también se observó en la ausencia de Kryptofix® 222, independientemente de estequiometría K_2CO_3 . Sin embargo, la presencia de Kryptofix® 222 aumentó notablemente pH de la solución (10-12).

5 **[0405]** La reacción de fluoración también se evaluó en varios sistemas de disolventes, incluyendo MeCN, *t*-BuOH, y mezclas de los mismos; DMF, DMSO y THF solo. MeCN y *t*-BuOH: las combinaciones de MeCN resultaron ser las más efectivas. El análisis de las mezclas de reacciones crudas de cada combinación de solventes reveló un perfil de impurezas específico resultante del consumo improductivo del agente de obtención de imágenes precursor 1 (FIG. 9B). MeCN solo proporcionó la mejor combinación de eficiencia de fluoración y perfil general de impurezas.

10 **[0406]** Una serie posterior de estudios reveló que tanto la liberación de ^{18}F de la columna de intercambio aniónico como la eficiencia de fluoración están marcadamente influenciadas por la identidad, la concentración y la composición de la solución básica utilizada durante la transferencia de ^{18}F desde el ciclotrón al recipiente de reacción. Específicamente, notamos que independientemente de la identidad del catión (p. ej., potasio o tetraalquilamonio como el tetraetilamonio o tetrabutilamonio), existe un umbral de concentración del componente de solución aniónica (HO^- , HCO_3^- , MsO^- , TsO^- , I^-), debajo del cual se produjo una disminución de la eficiencia de la liberación de ^{18}F . Sin embargo, notablemente, la liberación efectiva de ^{18}F no se asoció necesariamente con una fluoración eficiente. Dentro de la serie de tetrabutilamonio solo (Tabla 5), determinamos que si bien el anión bicarbonato era superior a otro anión, la eficiencia de la reacción fue menor que con la combinación de K_2CO_3 /Kryptofix® 222 descrita anteriormente (p. ej., Tablas 4-5) El aumento de la concentración de bicarbonato mejoró la eficiencia general de fluoración. La figura 9C muestra el efecto de concentración de bicarbonato de tetraalquilamonio utilizado para el intercambio aniónico en la eficiencia de fluoración. La combinación de cinco equivalentes molares de Et_4NHCO_3 y el precursor del agente de formación de imágenes 1 o 2 proporcionó la misma eficiencia de fluoración, así como un perfil de impurezas global mejorado en comparación con el sistema K_2CO_3 /Kryptofix® 222 original.

25

Tabla 5. Comparación de la forma de sal de tetrabutilamonio y el rendimiento de fluoración.

Forma de sal	% rendimiento
Mesilato	<2
Hidróxido	<5
Tosilato	<10
Yoduro	18,7
Bicarbonato (8,8 mM)	28,0
Bicarbonato (34,7 mM)	60,0

30

35

[0407] Los experimentos no radiactivos anteriormente esbozados fueron adaptados para la fabricación de agente de formación de imágenes 1 tanto en el Siemens Explora RN y módulos de síntesis remotos Eckert & Ziegler ModularLab. Los estudios de detección multivariados (base, tiempo y temperatura) en los módulos individuales proporcionaron los parámetros específicos de la unidad necesarios para mantener la fidelidad química a través de instrumentos discretos; parámetros específicos se describen en el Ejemplo 18.

40

Ejemplo 22

45 **[0408]** Se realizó un estudio en humanos que determinó la cuantificación del patrón normal de concentración de radioactividad miocárdica regional del agente de formación de imágenes 1.

50 **[0409] Métodos:** Los sujetos normales ($n = 6$) fueron inyectados con ~ 220 MBq de agente de formación de imágenes 1 por vía intravenosa, y imágenes dinámicas PET fueron adquiridas durante 80 min sin movimiento del paciente. Las imágenes corregidas de atenuación se reorientaron en ejes específicos cardíacos estándar, y la captación miocárdica regional máxima se cuantificó sector por sector utilizando el software WLCQ. Los corazones se dividieron en tres cortes de eje corto (Base-B; Media-M; Apical-A) y cuatro sectores radiales (Anterior-A; Septal-S; Inferior-I; Lateral-L) y fue calculada la captación regional media para cada sector. La actividad se expresó como Bq/ml.

55 **[0410] Resultados:** El radiotrazador se eliminó rápidamente de la sangre y demostró una biodistribución favorable para la obtención de imágenes cardíacas tempranas. La actividad miocárdica regional y global alcanzó su punto máximo dentro de los primeros 10 minutos y alcanzó una meseta a ~ 60 minutos después de la inyección. No hubo variación significativa ($p = 0,69$, ANOVA) en la captación miocárdica regional en este momento alrededor de la circunferencia del corazón (A: 11592 ± 2474 Bq/ml; S: 11647 ± 2829 Bq/ml; I: 11818 ± 1991 Bq/ml; L: 11424 ± 2439 Bq/ml). Tampoco hubo un gradiente de base a ápice significativo ($p = 0,08$, ANOVA) en la absorción miocárdica (B: 11284 ± 2844 Bq/ml; M: 11898 ± 2047 Bq/ml; A: 11678 ± 2148 Bq/ml).

60

65 **[0411]** La concentración de radioactividad miocárdica del agente de obtención de imágenes 1 fue uniforme en todo el corazón en voluntarios normales. Este estudio estableció el patrón normal de concentración cuantitativa regional de radioactividad del miocardio. Este tipo de análisis miocárdico regional ofrece ventajas sobre la evaluación de las relaciones corazón/mediastínico en futuros estudios de pacientes con enfermedad cardíaca.

Ejemplo 23

5 **[0412]** Se examinó la dosimetría en primates no humanos del agente de formación de imágenes 1. El agente de formación de imágenes 1, que está marcado con ^{18}F , es un nuevo ligando transportador de noradrenalina (NET) y fue un radiotrazador útil para mapear el terminal del nervio cardíaco *in vivo* usando tomografía por emisión de positrones. Se realizó un estudio en cuatro primates no humanos para estimar la dosimetría de radiación humana.

10 **[0413] Métodos:** en este estudio se tomaron imágenes de dos monos cynomolgus machos y dos hembras usando un escáner Concord Focus 220 MicroPET para la distribución de ^{18}F en todo el cuerpo después de una inyección intravenosa única de 4 a 5 mCi (0,65 a 1,6 μg) del agente de formación de imágenes 1. Bajo anestesia con isoflurano, se obtuvieron imágenes de los animales desde la cabeza hasta la parte inferior del abdomen en 5 segmentos durante cuatro horas y media después de la inyección. La radiactividad en los órganos identificables y el resto del cuerpo se determinó en función del tiempo mediante el análisis de la región de interés. El número total de desintegraciones por unidad de dosis inyectada se determinó normalizando mediante la radioactividad inyectada e integrando con el tiempo los datos de radioactividad versus tiempo. Usando el software OLINDA/EXM (Evaluación de dosis interna a nivel de órganos/Software de modelado exponencial, publicado por la Universidad de Vanderbilt), el número normalizado de desintegraciones de ^{18}F para cada órgano se combinó con la energía liberada por cada desintegración, y usando el esquema MIRD, estimaciones se hicieron de la fracción de la energía total liberada que se retuvo en cada órgano fuente y la contribución de cada órgano fuente a la energía depositada en los órganos diana circundantes para un humano adulto. Al dividir la energía fraccional total depositada en cada órgano por la masa del órgano correspondiente se obtuvo la dosis de radiación para ese órgano por unidad (mCi o MBq) de dosis inyectada.

25 **[0414] Resultados:** A partir de las estimaciones de dosis de radiación, se predijo que el órgano humano que recibiría la dosis más alta era la pared de la vejiga urinaria con un promedio de $0,41 \pm 0,089$ rem/mCi. Los siguientes cinco órganos con la dosis más alta y sus respectivas estimaciones de dosis media fueron riñones ($0,15 \pm 0,088$ rem/mCi), glándulas suprarrenales ($0,14 \pm 0,027$ rem/mCi), pared del corazón ($0,085 \pm 0,014$ rem/mCi), células osteogénicas ($0,084 \pm 0,0048$ rem/mCi) y médula ósea roja ($0,083 \pm 0,0099$ rem/mCi). La estimación media de la dosis de todo el cuerpo fue de $0,044 \pm 0,00031$ rem/mCi, y la dosis efectiva media como se define en ICRP 60 fue $0,070 \pm 0,0059$ rem/mCi. Consulte El Ejemplo 25 a continuación para obtener más información sobre la dosis efectiva.

30 **[0415]** En base a los valores promedio, la dosis máxima del agente de formación de imágenes 1 que se puede administrar a un humano sin exceder los 50 mSv (5 rem) a la vejiga urinaria se estimó en 12 mCi. De manera similar, la dosis máxima administrada que no excede la dosis efectiva de 10 mSv se estimó en 14 mCi.

Ejemplo 24

35 **[0416]** El siguiente ejemplo describe la biodistribución y dosimetría de órganos para el agente de formación de imágenes 1.

40 **[0417]** La biodistribución y la dosimetría de órganos completos para el agente de formación de imágenes 1 marcado con ^{18}F se determinaron en base a datos de imágenes PET de doce sujetos sanos. Se realizó cuantificación de imágenes, modelado cinético para determinar los tiempos de residencia y análisis de dosimetría.

45 **[0418]** Se obtuvieron datos de imagen PET de la cabeza a la mitad del muslo para doce sujetos sanos usando el agente de obtención de imágenes 1 marcado con ^{18}F a aproximadamente 17, 31, 45, 117, 190 y 225 minutos después de la inyección. Además, también se obtuvieron imágenes de las piernas aproximadamente a los 66 y 274 minutos después de la inyección. Los datos de la imagen se corrigieron en la atenuación en el sitio de imagen y se cuantificaron según la metodología de la dosimetría de radiación interna médica (MIRD) 16 para determinar los datos cinéticos en todos los órganos que muestran una captación significativa de actividad. Las estimaciones de dosimetría se crearon mediante el modelado cinético de los datos de imagen cuantificados para determinar los tiempos de residencia, y la metodología estándar MIRD utilizando un método similar. Los datos cinéticos, los tiempos de residencia y las estimaciones de dosimetría se informaron para cada sujeto y como estadísticas resumidas.

Resultados

55 **[0419]** No se observaron eventos adversos debido al agente de formación de imágenes 1. Aproximadamente el 1,6% de la dosis inyectada (ID) se observó inicialmente en el miocardio, permaneciendo por encima del 1,5% de la ID (corregida por descomposición) hasta 4 horas después de la inyección. La relación de radioactividad miocárdica a hepática fue aproximadamente una inicialmente aumentando a más de dos a las 4 horas. La radiactividad de la sangre se eliminó rápidamente y la actividad pulmonar fue baja durante todo el estudio. En promedio, el órgano que mostró la mayor absorción máxima fue la vejiga urinaria con aproximadamente el 18,3% de la actividad inyectada. La siguiente absorción máxima más grande ocurrió en el hígado con aproximadamente el 15,5% de la actividad inyectada.

60 **[0420] Estimaciones de dosimetría:** En promedio, el órgano que recibió la dosis absorbida más grande fue la pared de la vejiga urinaria a 0,38 rem/mCi (0,10 mSv/MBq) seguido de los riñones a 0,31 rem/mCi (0,083 mSv/MBq). La DE

media (dosis efectiva) fue de 0,096 rem/mCi (0,026 mSv/MBq). La Tabla 9 muestra las estadísticas de resumen de dosis absorbida en rem/mCi para todos los sujetos. La Tabla 10 muestra las estadísticas de resumen de dosis absorbida en mGy/MBq para todos los sujetos.

5 **[0421] Términos:** Los siguientes términos se utilizan en relación con este ejemplo.

[0422] Dosis efectiva (DE): desarrollada por la ICRP para la protección radiológica ocupacional, la DE permite la comparación del detrimento de la radiación de una dosis externa uniforme y una dosis interna no uniforme. El riesgo de un ED de 1 rem determinado para una dosis interna no uniforme es igual al riesgo de una exposición externa uniforme de 1 rem (dosis corporal total). Como se define en la publicación 60 de ICRP [ICRP-60 1991].

10 **[0423]** Equivalente de dosis efectiva (EDE): desarrollado por la Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP) para la protección radiológica ocupacional, el EDE permite la comparación del detrimento de la radiación de una dosis externa uniforme y una dosis interna no uniforme. El riesgo de un EDE de 1 rem determinado para una dosis interna no uniforme es igual al riesgo de una exposición externa uniforme de 1 rem (dosis corporal total). Como se define en la publicación 30 de ICRP [ICRP-30 1981].

Tabla 9: Todos los sujetos - Estimaciones de dosis absorbida (rem/mCi) n = 12

	Media	Desviación estándar	Min	Max
Adrenales	0,051	0,003	0,045	0,056
Cerebro	0,019	0,003	0,017	0,026
Senos	0,024	0,002	0,022	0,029
25 Pared de la vesícula biliar	0,059	0,005	0,050	0,069
Pared LLI	0,047	0,003	0,041	0,051
Pequeño intestino	0,170	0,029	0,121	0,215
Pared del estómago	0,114	0,028	0,088	0,193
Pared ULI	0,059	0,005	0,051	0,066
30 Pared del corazón	0,105	0,016	0,083	0,146
Riñones	0,309	0,052	0,225	0,387
Hígado	0,141	0,039	0,092	0,229
Pulmones	0,108	0,019	0,075	0,146
Músculo	0,030	0,002	0,028	0,035
35 Ovarios	0,053	0,003	0,046	0,057
Páncreas	0,050	0,003	0,044	0,057
Médula ósea roja	0,072	0,009	0,056	0,090
Células osteogénicas	0,060	0,005	0,049	0,069
Glándulas salivales	0,127	0,053	0,075	0,280
40 Piel	0,020	0,002	0,019	0,025
Bazo	0,111	0,029	0,072	0,165
Testículos	0,027	0,002	0,025	0,031
Timo	0,029	0,003	0,027	0,036
Tiroides	0,243	0,039	0,172	0,294
45 Pared de vejiga urinaria	0,376	0,073	0,179	0,463
Útero	0,062	0,003	0,057	0,068
Cuerpo total	0,038	0,002	0,036	0,043
EDE	0,115	0,006	0,103	0,121
50 DE	0,096	0,005	0,090	0,107

50

55

60

65

Tabla 10: Todos los sujetos - Estimaciones de dosis absorbida (mSv/MBq) n = 12

	Media	Desviación estándar	Min	Max	
5	Adrenales	0,0138	0,0009	0,0121	0,0152
	Cerebro	0,0052	0,0007	0,0046	0,0069
	Senos	0,0065	0,0006	0,0060	0,0079
	Pared de la vesícula biliar	0,0159	0,0014	0,0136	0,0187
	Pared LLI	0,0128	0,0007	0,0112	0,0137
10	Pequeño intestino	0,0460	0,0079	0,0327	0,0581
	Pared del estómago	0,0308	0,0077	0,0238	0,0520
	Pared ULI	0,0159	0,0013	0,0136	0,0178
	Pared del corazón	0,0285	0,0043	0,0223	0,0395
	Riñones	0,0834	0,0141	0,0608	0,1046
15	Hígado	0,0382	0,0104	0,0249	0,0619
	Pulmones	0,0291	0,0053	0,0201	0,0395
	Músculo	0,0081	0,0005	0,0077	0,0095
	Ovarios	0,0143	0,0009	0,0123	0,0155
	Páncreas	0,0136	0,0009	0,0120	0,0155
20	Médula ósea roja	0,0196	0,0023	0,0150	0,0242
	Células osteogénicas	0,0163	0,0015	0,0133	0,0187
	Glándulas salivales	0,0343	0,0144	0,0204	0,0758
	Piel	0,0055	0,0005	0,0051	0,0068
	Bazo	0,0300	0,0080	0,0195	0,0446
25	Testículos	0,0074	0,0005	0,0067	0,0085
	Timo	0,0080	0,0007	0,0074	0,0098
	Tiroides	0,0657	0,0106	0,0465	0,0795
	Pared de vejiga urinaria	0,1015	0,0197	0,0484	0,1251
	Útero	0,0169	0,0009	0,0155	0,0183
30	Cuerpo total	0,0104	0,0004	0,0098	0,0115
	EDE	0,0309	0,0015	0,0278	0,0327
	DE	0,0260	0,0012	0,0244	0,0288

35 **[0424]** Estos datos mostraron que el agente de formación de imágenes 1 fue bien tolerado y produjo una dosis de radiación comparable a la de otros radiofármacos de PET de uso común. La captación de miocardio y la actividad de órganos adyacentes mostraron que era posible obtener buenas imágenes con una dosis de radiación aceptable para el paciente.

40 Ejemplo 25

45 **[0425]** El agente de formación de imágenes 1 se diseñó como un sustrato para el transportador de noradrenalina (NET) para obtener imágenes del sistema nervioso simpático cardíaco. Los experimentos de competición utilizando membranas de las células que sobreexpresan el NET humano indican un valor K_i de $5,16 \pm 0,93 \mu\text{m}$. En una línea celular humana neuroblastoma (SH-SY5Y), la captación de agente de formación de imágenes 1 fue inhibida por desipramina, un inhibidor selectivo de NET, y la cinética de absorción se determinó con valores de K_m y V_{max} de $6,78 \pm 1,94 \mu\text{m}$ y $5,18 \pm 1,23 \text{ pmol/min/millón de células}$, respectivamente. Estos valores fueron similares a los de MIBG ($2,12 \pm 0,26 \mu\text{m}$ y $4,76 \pm 0,78 \text{ pmol/min/millón de células}$). En animales, la biodistribución tisular del agente de formación de imágenes 1 se evaluó por muestreo de tejido a los 15 y 60 minutos después de la administración. La captación cardíaca fue de $2,36 \pm 0,16$ y $2,17 \pm 0,12\%$ de dosis inyectada por g de tejido (% ID/g) en ratas y $0,25 \pm 0,03$ y $0,28 \pm 0,03\%$ ID/g en conejos. En conejos, la desipramina (1 mg/kg) inhibió la captación cardíaca del agente de formación de imágenes 1 en un 68% y la captación de ^{123}I -MIBG en un 55% a 1 hora después de la dosis. Además, la denervación simpática con 6-hidroxidopamina (6-OHDA, i.v.) también resultó en una disminución marcada en la captación del agente de formación de imágenes 1 en el corazón en un 79%. Las imágenes cardíacas con el agente de formación de imágenes 1 mostraron consistentemente un miocardio claro con mínima interferencia de fondo de sangre, pulmón o hígado en ratas, conejos y primates no humanos (NHP). De acuerdo con los estudios de biodistribución, los estudios de imagen en conejos, el tratamiento previo con desipramina demostró niveles reducidos de radioactividad en el corazón de una manera dependiente de la dosis. del mismo modo, la denervación simpática inducida por 6-OHDA resultó en una baja intensidad de imagen cardíaca con el agente de formación de imágenes 1 pero imágenes de perfusión normales con el agente de perfusión PET, (2-*terc*-butilo-4-cloro-5-[4-(2-[^{18}F]fluoroetoximetilo)-benciloxi]-2H-piridazina-3-1 (véase la Publicación internacional PCT N° WO2005/079391, publicada el 1 de septiembre de 2005, incorporada aquí como referencia). La formación de imágenes cardíacas con el agente de formación de imágenes 1 en NHP pretratados con desipramina (0,5 mg/kg) mostró una disminución de la radioactividad en el corazón en un 68%. Colectivamente, los hallazgos *in vitro* e *in vivo* indican que el agente de formación de imágenes 1 puede usarse como un agente de imagen de PET cardíaco transportado al corazón a través de NET y puede usarse para la evaluación de la función neuronal cardíaca.

Ejemplo 26

[0426] El valor pronóstico del agente de formación de imágenes 1 se evaluó en ratas Dahl Salt Sensitive (DSS), un modelo de insuficiencia cardíaca (IC) en ratas, y se comparó con ¹²³I-meta-yodobencilguanidina (¹²³I-MIBG). Las ratas DSS se alimentaron con poca sal (0,1% como control) o dieta de alto contenido de sal (8%) durante 5 o 9 semanas. Para determinar la progresión de la insuficiencia cardíaca en estas ratas, se midieron los niveles plasmáticos de noradrenalina y los pesos cardíacos y pulmonares. En comparación con los grupos de dieta baja en sal, las ratas DSS alimentadas con una dieta alta en sal durante 5 semanas tuvieron aumentos marcados en los niveles de noradrenalina (258 ± 28 vs. 1242 ± 184 pg/mL) y la relación de peso de corazón a cuerpo (3,3 ± 0,1 vs. 4,5 ± 0,3 mg/g). A las 9 semanas, los niveles de noradrenalina (656 ± 219 frente a 1508 ± 165 pg/ml) y la relación entre el corazón y el peso corporal (3,2 ± 0,1 frente a 6,1 ± 0,3 mg/g) habían aumentado aún más y la relación entre el pulmón y el peso corporal había aumentado. convertido elevada (3,9 ± 0,1 vs. 14,0 ± 1,4 mg/g). Se demostró que estas ratas alimentadas con una dieta alta en sal desarrollaron IC desde la etapa inicial de la IC con hipertrofia miocárdica (5 semanas) hasta la etapa tardía de la IC con congestión pulmonar severa (9 semanas). La captación del agente de formación de imágenes 1 y MIBG del corazón se examinó en ratas HF en etapa temprana y tardía mediante muestreo de tejido después de la administración intravenosa. La absorción se midió usando un contador gamma y se expresó como relación de absorción diferencial (DAR). La captación cardíaca del agente de formación de imágenes 1 disminuyó después de la progresión de la insuficiencia cardíaca desde la fase inicial hasta la etapa tardía (grupo con bajo contenido de sal versus grupo con alto contenido de sal: 6,9 ± 0,6 vs. 5,1 ± 0,6 y 8,1 ± 0,2 vs. 3,1 ± 0,2 DAR a las 5 y 9 semanas respectivamente). Estos hallazgos fueron comparables con la absorción cardíaca de ¹²³I-MIBG en estas ratas (7,3 ± 0,1 vs. 3,8 ± 0,5 y 7,9 ± 0,5 vs. 2,3 ± 0,3 DAR respectivamente). Las imágenes de PET cardíacas con el agente de formación de imágenes 1 en ratas DSS alimentadas con una dieta baja en sal mostraron un miocardio claro con una mínima interferencia de fondo de sangre, pulmón e hígado. De acuerdo con los hallazgos en el muestreo de tejido, las imágenes en ratas DSS alimentadas con una dieta alta en sal mostraron una radiactividad progresivamente reducida en el corazón de estas ratas de 5 a 9 semanas. Estos resultados sugieren que el perfil del agente de formación de imágenes 1 es similar al ¹²³I-MIBG, y la imagen cardíaca con el agente de formación de imágenes 1 se puede utilizar para detectar la progresión de la insuficiencia cardíaca en ratas DSS.

Ejemplo 27

[0427] Se ha demostrado que las imágenes con ¹²³I-meta-yodobencilguanidina (MIBG) predicen la progresión de la insuficiencia cardíaca, pero la calidad de la imagen es pobre. Al igual que MIBG, el agente de formación de imágenes 1 fue diseñado como un sustrato para el transportador de noradrenalina (NET), pero etiquetado con ¹⁸F para aprovechar las ventajas de la tecnología PET. Este estudio evaluó la calidad de imagen cardíaca del agente de formación de imágenes 1 y su afinidad y selectividad hacia la NET y la cinética de absorción, en comparación con la noradrenalina (NE).

[0428] Métodos: La afinidad (Kⁱ) se determinó en un ensayo de unión competitiva incubando el agente de formación de imágenes 1 ¹⁹F, un análogo frío del agente de formación de imágenes 1, o NE con ³H-desmetilimipramina en la membrana celular que sobreexpresa NET humana. La selectividad de captación se evaluó midiendo la captación de las células H-NE del agente de formación de imágenes 1 o 3 con y sin pretratamiento de desipramina, un inhibidor selectivo de NET, en células SK-N-SH (neurblastoma humano) y PC-12 (feocromocitoma de rata). En las células SK-N-SH, se evaluó la cinética de absorción (K_m y V_{max}) midiendo la absorción mediada por NET del agente de obtención de imágenes 1 o NE a diversas concentraciones. La calidad de imagen cardíaca del agente de formación de imágenes 1 se evaluó mediante imagen PET (~1,5 mCi, i.v.) en conejos en presencia y ausencia de desipramina (1 mg/kg).

[0429] Resultados: En el ensayo de unión de competición, valores Kⁱ para agente de formación de imágenes 1 y NE fueron similares (5,2 ± 1,1 y 3,4 ± 1,3 μm). En estudios celulares, el bloqueo de NET inhibió la captación de agente de formación de imágenes 1 y NE en 66 ± 7 y 93 ± 1% en células PC-12, y 91 ± 1 y 97 ± 1% en células SK-N-SH. En las células SK-N-SH, los valores de K_m y V_{max} para el agente de formación de imágenes 1 fueron 1,4 ± 0,3 μm y 6,0 ± 1,3 pMol/millón de células/min similar al de NE (2,0 ± 0,4 μm y 6,2 ± 0,7 pMol/millón de células/min). Además, la captación de células del agente de formación de imágenes 1 fue inhibida por el agente de formación de imágenes 1 o NE dependiente de la concentración. Las imágenes en conejos con el agente de formación de imágenes 1 mostraron una clara absorción de miocardio con baja actividad hepática. La captación cardíaca podría ser inhibida por la desipramina.

[0430] El perfil de captación celular del agente de formación de imágenes 1 fue similar al NE con alta selectividad. Las imágenes cardíacas de imágenes agente-1 eran claras, y la captación del corazón fue mediada por NET.

Ejemplo 28

[0431] Se ha sugerido que la denervación simpática cardíaca (CSD) evaluada por ¹²³I-metaiodobencilguanidina (MIBG) predice eventos cardíacos que incluyen arritmia y muerte en pacientes con insuficiencia cardíaca (ensayo ADMIRE-HF). Este estudio evaluó las imágenes con el agente de formación de imágenes 1 para identificar CSD.

[0432] Métodos: Se usaron modelos de conejo de CSD regional y sistémica. Para desarrollar CSD regional, se realizó

una esternotomía media y se pintó fenol (89% en líquido) en las paredes anterior y posterior del ventrículo izquierdo. Para desarrollar la denervación sistémica, la neurotoxina, 6-hidroxidopamina (25 mg/kg en los días 1, 2, 7 y 8), se administró por vía intravenosa. Dos semanas después de estos procedimientos, se tomaron imágenes de conejos con el agente de formación de imágenes 1 (~ 1,5 mCi, iv) usando una cámara microPET durante 30 minutos. Para garantizar que los procedimientos de denervación no produjeran cambios en la perfusión, los conejos también se tomaron imágenes con el agente de imagen de perfusión ¹⁸F (2-*terc*-butilo-4-cloro-5-[4-(2-[¹⁸F]fluoroetoximetilo)-benciloxi]-2*H*-piridazina-3-1).

[0433] Resultados: En conejos con denervación simulada, las imágenes cardíacas del agente de formación de imágenes 1 mostraron un miocardio claro con una distribución uniforme de la radiactividad. La radiactividad fue baja en el pulmón y el hígado y se eliminó rápidamente en la sangre. En conejos con denervación sistémica, la cuantificación basada en imágenes indicó una reducción global de ~ 80% en la captación cardíaca del agente de formación de imágenes 1 en comparación con los animales de control. De manera similar, la denervación regional resultó en una reducción marcada en el agente de formación de imágenes 1 en las regiones tratadas., las imágenes cardíacas con (2-*terc*-butilo-4-cloro-5-[4-(2-[¹⁸F]fluoroetoximetilo)-benciloxi]-2*H*-piridazina-3-1 demostraron un miocardio bien perfundido, y no se observaron diferencias entre el control y los conejos desnervados.

[0434] Reducción de la captación cardíaca del agente de formación de imágenes 1 en conejos con CSD se descubrió que se debía a una inervación deteriorada, no a alteraciones en la perfusión. Las imágenes de PET cardíacas con el agente de formación de imágenes 1 se utilizaron para la detección de CSD, como ¹²³I-MIBG, pero con mejor calidad de imagen y cuantificación.

Ejemplo 29

[0435] El siguiente ejemplo describe los roles de la captación de norepinefrina cardíaca 1 y 2 en la evaluación del agente de formación de imágenes 1 en ratas, conejos y primates no humanos

[0436] Objetivos: La noradrenalina (NE) liberada de los nervios simpáticos cardíacos es sustancialmente eliminada por la captación neuronal 1 (transportador NE) en conejos, primates no humanos y humanos, y por la captación 1 y 2 en ratas. El agente de formación de imágenes 1 está diseñado, en parte, como un sustrato para la absorción 1 como NE y ¹²³I-meta-yodobencilguanidina (MIBG). Este estudio examinó las diferencias de especies asociadas con la captación cardíaca 1 y 2 para la captación cardíaca del agente de formación de imágenes 1.

[0437] Métodos: Se usó desipramina, un inhibidor selectivo de la captación 1, para bloquear la captación cardíaca 1 en ratas (10 mg/kg, i.p.), conejos (1 mg/kg i.v.) y NHP (0,5 mg/kg, iv). Se inyectó 6-hidroxidopamina, una neurotoxina, para inducir la denervación simpática en ratas (100 mg/kg i.p. durante 7 días) y conejos (25 mg/kg i.v. los días 1, 2, 7 y 8). La captación cardíaca del agente de formación de imágenes 1 en comparación con MIBG se evaluó mediante muestreo de tejido a los 60 minutos después de la inyección del agente de imagen. Las imágenes también se realizaron con (2-*terc*-butilo-4-cloro-5-[4-(2-[¹⁸F]fluoroetoximetilo)-benciloxi]-2*H*-piridazin-3-1).

[0438] Resultados: En ratas, el bloqueo de la captación 1 no alteró la captación cardíaca del agente de formación de imágenes 1 en comparación con el control (1,41 ± 0,07 vs. 1,47 ± 0,22% de la dosis inyectada por gramo de tejido (% ID/g)). En contraste, la captación cardíaca del agente de formación de imágenes 1 se redujo en un 68% en los conejos bloqueados con la absorción 1. En las ratas denervadas simpáticas, la absorción cardíaca del agente de formación de imágenes 1 fue comparable al grupo control (2,18 ± 0,39 frente a 2,58 ± 0,76% ID/g). Sin embargo, la absorción disminuyó notablemente (79%) en conejos denervados simpáticos. Se encontraron resultados similares en la captación cardíaca MIBG en ratas y conejos con bloqueo de captación 1 y denervación simpática. Consistentemente, (2-*terc*-butilo-4-cloro-5-[4-(2-[¹⁸F]fluoroetoximetilo)-benciloxi]-2*H*-piridazin-3-1 en imágenes cardíacas mostró una actividad miocárdica comparable en ratas denervadas simpáticas con respecto al control, pero una reducción marcada de la actividad en conejos y captación denervados 1 conejos bloqueados y NHPs.

[0439] Conclusiones: En conejos y primates no humanos con captación 1 como el principal transportador cardíaco de NE, similar a los humanos, el agente de formación de imágenes 1 demostró una alta selectividad a la captación neuronal 1 y puede usarse en la evaluación de la denervación simpática cardíaca. Debido a la alta expresión cardíaca de la captación 2, en algunas realizaciones, la evaluación de los agentes de imagen neuronal basados en sustrato de captación 1 en ratas debe hacerse con precaución.

Ejemplo 30

[0440] El siguiente ejemplo describe la evaluación de los medicamentos para la insuficiencia cardíaca en la captación cardíaca del agente de formación de imágenes 1.

[0441] Objetivos: Este estudio investigó si los medicamentos para la insuficiencia cardíaca de uso común afectan al agente de imagen mediado por captación de NET-1.

[0442] Métodos: se detectó la captación mediada por NET del agente de obtención de imágenes 1 en células SK-N-SH (neuroblastoma humano conocido por expresar NET) mediante incubación 1 millones de células con el ligando durante 60 minutos en presencia o ausencia de desipramina (1 μm), un inhibidor selectivo de NET. Para evaluar el impacto del fármaco en la captación del agente de formación de imágenes 1, las células se preincubaron (15 minutos) con vehículo o diversas concentraciones (0,001 a 1000 μm) de propranolol (bloqueador del receptor), captopril (inhibidor de la ECA), losartán (inhibidor del receptor de angiotensina II) o verapamilo (bloqueador de los canales de calcio) antes de la adición del agente de formación de imágenes 1 (1 μCi).

[0443] Resultados: la captación de células del agente de formación de imágenes 1 fue $26 \pm 2\%$ en células SK-N-SH, y la mayoría (88%) fue inhibida por la desipramina. La reducción sustancial de la captación del agente de formación de imágenes 1 solo se observó mediante la incubación previa con propranolol a concentraciones superiores a 1 μm y con verapamilo a concentraciones superiores a 10 μm . Losartán y captopril no tuvieron ningún efecto sobre la captación del agente de formación de imágenes 1 incluso a las concentraciones más altas probado (1000 μm) Las concentraciones de estos medicamentos para la insuficiencia cardíaca que producen inhibición de la captación del agente de formación de imágenes 1 fueron sustancialmente superiores a los niveles de estado estacionario logrados para estos medicamentos cuando se usan clínicamente.

[0444] Conclusiones: En base a estos estudios *in vitro*, varios medicamentos para la insuficiencia cardíaca comúnmente utilizados no inhiben la captación mediada por NET del agente de formación de imágenes 1 a concentraciones clínicamente relevantes.

Ejemplo 31

[0445] El siguiente ejemplo describe la evaluación de la denervación cardíaca, la reinervación y la susceptibilidad asociada a la arritmia usando el agente de formación de imágenes 1.

[0446] Objetivos: la denervación simpática cardíaca regional (RCSD) puede estar asociada con arritmia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca. Este estudio evaluó si la imagenología del agente-1 podría usarse para medir la reinervación posterior de RCSD y la posible asociación con la susceptibilidad a la arritmia.

[0447] Métodos: Se desarrollaron modelos de conejo de RCSD aplicando fenol directamente sobre la superficie de la pared ventricular izquierda durante una esternotomía. Dos y doce semanas después del procedimiento, se realizaron imágenes de PET cardíaca con agente de formación de imágenes 1 (~ 1,5 mCi, i.v.) en estos conejos. El área del miocardio con radioactividad >50% máximo se cuantificó como región inervada para la comparación. Para evaluar la susceptibilidad de la arritmia en conejos, se evaluaron los cambios inducidos por dofetilida (10 y 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.v., un inhibidor I_{Kr} retrasado) midiendo el ECG, incluida la frecuencia cardíaca (FC), el intervalo QTc (corregido por el método de Fridericia) y la frecuencia de arritmia.

[0448] Resultados: Las imágenes cardíacas mostraron una clara y homogénea captación miocárdica del agente de formación de imágenes 1 en conejos con denervación simulada y niveles reducidos en conejos inducidos con fenol RCSD a las 2 semanas después de la cirugía (20702 ± 2190 frente a 12245 ± 905 vóxeles respectivamente). La región desnervada se redujo en 12 semanas (16812 ± 503 vóxeles) indicando reinervación. La obtención de imágenes con (2-*terc*-butilo-4-cloro-5-[4-(2-[^{18}F]fluoroetoximetilo)-benciloxi]-2*H*-piridazin-3-1), un agente de imagen de perfusión PET, mostró una distribución homogénea del miocardio en todos los conejos, incluidos aquellos con regiones RCSD que indicaban desnervación, no alteraron el flujo sanguíneo. La prolongación del QTc inducida por dofetilida, la frecuencia de contracción ventricular prematura y las torsades de pointes fueron más prominentes en el grupo RCSD que en el control. Sin embargo, los cambios en la FC fueron comparables en los dos grupos.

[0449] Conclusiones: La imagen cardíaca del agente de formación de imágenes 1 detectó RCSD y reinervación. La RCSD aumentó la susceptibilidad de prolongación de QTc inducida por el fármaco y arritmia.

Ejemplo 32

[0450] El siguiente ejemplo describe la evaluación del agente de formación de imágenes 1 en ratones portadores de tumores.

Ejemplo 32A

Preparación de modelos de ratones portadores de tumores

[0451] Modelo de xenoinjerto: Se anestesiaron ratones desnudos hembra de cuatro a seis semanas para inmovilizarlos para la inoculación subcutánea con un rango de $1,0 \times 10^6/0,1 \text{ mL}$ - $1,0 \times 10^8/0,1 \text{ mL}$ de células en medios de cultivo de células estériles luego regresaron a sus jaulas para recuperarse. Las líneas celulares se coinyectaron con una matriz de crecimiento disponible comercialmente (50/50 v/v) para facilitar el desarrollo del tumor (Matrigel®-BD Bioscience). Las líneas celulares humanas incluyeron PC12 (feocromocitoma), SH-SY-5Y y SK-N-SH (neuroblastoma).

[0452] *Modelo Oncomouse*: Obtenido a través del programa de mejoramiento interno.

Ejemplo 32B

5

Biodistribución de tejidos

[0453] R ratones portadores de tumor (tamaño tumoral de 100-1500 mm³) se anestesiaron por vía intramuscular con 0,1 ml de ketamina/acepromazina (1,8 ml de solución salina, 1,0 ml de ketamina y 0,2 ml de acepromacina) antes de la dosificación y el muestreo de tejido. Luego, se inyectaron ratones individuales a través de la vena de la cola con el agente de formación de imágenes 1 (0,5-2,0 mCi/kg en 0,1 ml). Los ratones se sacrificaron y se realizó biodistribución a 1 h después de la inyección. Se eliminaron los tejidos seleccionados, se pesaron y se contaron en un contador gamma. Los resultados se expresan como el porcentaje de dosis inyectada por gramo de tejido (% ID/g; Figura 10). Como el c-neu Oncomouse® desarrolla espontáneamente tumores en las glándulas mamarias, la mayoría de los ratones tenían más de un tumor. Se tomó una muestra de cada tumor y se contó por separado, y se promedió la absorción radioactiva de los tumores para obtener una representación general de la absorción tumoral. Los ratones de xenoinjerto tenían solo un tumor implantado y recogido en el momento del análisis de distribución de tejido.

Términos y equivalentes

20

[0454] Si bien se han descrito e ilustrado varias realizaciones de la presente invención en el presente documento, los expertos en la materia podrán imaginar fácilmente una variedad de otros medios y/o estructuras para realizar las funciones y/u obtener los resultados y/o una o más de las ventajas descritas en el presente documento, y cada una de tales variaciones y/o modificaciones se considera dentro del alcance de la presente invención. De manera más general, los expertos en la materia apreciarán fácilmente que todos los parámetros, dimensiones, materiales y configuraciones descritos en este documento tienen la intención de ser ejemplares y que los parámetros, dimensiones, materiales y/o configuraciones reales dependerán de la aplicación o aplicaciones específicas para lo cual se usan las enseñanzas de la presente invención. Los expertos en la materia reconocerán, o podrán determinar utilizando no más que la experimentación de rutina, muchos equivalentes a las realizaciones específicas de la invención descritas aquí. Por lo tanto, debe entenderse que las realizaciones anteriores se presentan solo a modo de ejemplo. La presente divulgación se dirige a cada característica individual, sistema, artículo, material, kit y/o método descritos en este documento. Además, cualquier combinación de dos o más de tales características, sistemas, artículos, materiales, kits y/o métodos, si tales características, sistemas, artículos, materiales, kits y/o métodos no son mutuamente inconsistentes, se incluye dentro del alcance de la presente divulgación.

35

[0455] Los artículos indefinidos "un" y "una", como se usan en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones, a menos que se indique claramente lo contrario, deben entenderse que significan "al menos uno".

[0456] La frase "y/o", como se utiliza aquí en la especificación y en las reivindicaciones, debe entenderse en el sentido "ya sea o ambos" de los elementos unidos de modo, es decir, elementos que están conjuntamente presentes en algunos casos y presentes disyuntivamente en otros casos. Opcionalmente, pueden estar presentes otros elementos que no sean los elementos específicamente identificados por la cláusula "y/o", ya sean relacionados o no relacionados con aquellos elementos específicamente identificados a menos que se indique claramente lo contrario. Por lo tanto, como un ejemplo no limitativo, una referencia a "A y/o B", cuando se usa junto con un lenguaje abierto como "que comprende", puede referirse, en una realización, a A sin B (incluyendo opcionalmente otros elementos que B); en otra realización, a B sin A (que incluye opcionalmente elementos distintos de A); en otra realización más, tanto para A como para B (que incluye opcionalmente otros elementos); etc.

45

[0457] Como se usa en el presente documento en la especificación y en las reivindicaciones, "o" debe entenderse que tiene el mismo significado que "y/o" como se definió anteriormente. Por ejemplo, cuando se separan elementos en una lista, "o" o "y/o" se interpretarán como inclusivos, es decir, la inclusión de al menos uno, pero también incluye más de uno, de un número o lista de elementos y, opcionalmente, elementos adicionales no listados. Solo los términos claramente indicados en sentido contrario, como "solo uno de" o "exactamente uno de" o, cuando se usan en las reivindicaciones, "que consiste en", se referirán a la inclusión de exactamente un elemento de un número o lista de elementos. En general, el término "o", como se usa en este documento, solo se interpretará como indicativo de alternativas exclusivas (es decir, "uno u otro pero no ambos") cuando esté precedido por términos de exclusividad, como "cualquiera", "uno de" "solo uno de" o "exactamente uno de". "Consistente esencialmente en", cuando se usa en las reivindicaciones, tendrá su significado ordinario como se usa en el campo del derecho de patentes.

50

[0458] Como se usa en el presente documento en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, la frase "al menos uno", en referencia a una lista de uno o más elementos, debe entenderse que significa al menos un elemento seleccionado de uno o más de los elementos en la lista de elementos, pero no necesariamente incluye al menos uno de cada uno de los elementos enumerados específicamente en la lista de elementos y no excluye ninguna combinación de elementos en la lista de elementos. Esta definición también permite que los elementos puedan estar presentes opcionalmente además de los elementos específicamente identificados dentro de la lista de elementos a los que se refiere la frase "al menos uno", ya sea relacionado o no con aquellos elementos específicamente identificados. Por lo

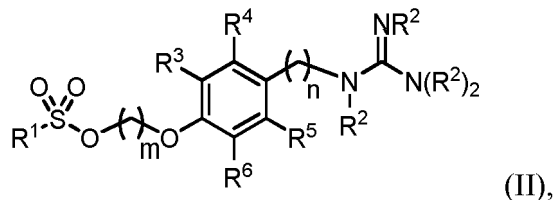
65

5 tanto, como un ejemplo no limitativo, "al menos uno de A y B" (o, equivalentemente, "al menos uno de A o B" o, equivalentemente "al menos uno de A y/o B") puede referirse, en una realización, para al menos uno, que incluye opcionalmente más de uno, A, sin B presente (y opcionalmente incluyendo elementos distintos de B); en otra realización, para al menos uno, que incluye opcionalmente más de uno, B, sin A presente (y opcionalmente incluyendo elementos distintos de A); en otra realización más, para al menos uno, que incluye opcionalmente más de uno, A, y al menos uno, que incluye opcionalmente más de uno, B (y que incluye opcionalmente otros elementos); *etc.*

10 **[0459]** En las reivindicaciones, así como en la especificación anterior, todas las frases de transición tales como "que comprende", "que incluye", "que lleva", "que tiene", "que contiene", "que implica", "que sostiene" debe entenderse que tiene un final abierto, es decir, significa que incluye pero no se limita a. Solo las frases de transición "que consisten en" y "que consisten esencialmente en" serán frases de transición cerradas o semi cerradas, respectivamente, según lo establecido en la Patente de los Estados Unidos Manual de la Oficina de Procedimientos de Examen de Patentes, Sección 2111,03.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende un compuesto que comprende la Fórmula (II):



o una sal, base libre, o combinación de las mismas, en donde:

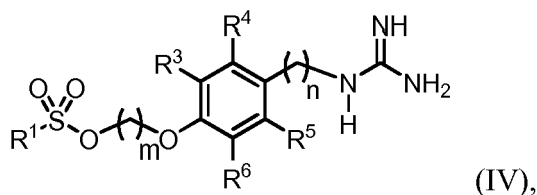
15

20

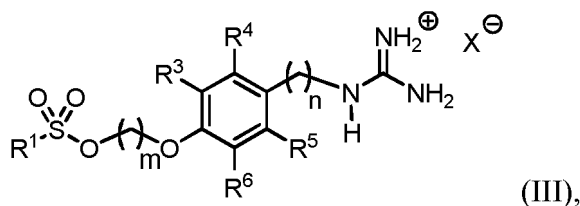
25

R^1 es alquilo, haloalquilo, alquinilo, alquenilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heterociclilo, o heteroarilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido;
 cada R^2 puede ser igual o diferente y es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno;
 R^3 , R^4 , R^5 y R^6 pueden ser iguales o diferentes y son individualmente hidrógeno, C_1 - C_6 alquilo, heteroalquilo, haluro, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, o $-C(=O)R^8$, cada uno opcionalmente sustituido;
 cada R^7 puede ser igual o diferente y es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, haloalquilo, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido;
 cada R^8 puede ser igual o diferente y es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-OH$, alcoxi, $-NH_2$, alquilamino, $-SH$ o alquiltiol, cada uno opcionalmente sustituido;
 m es un número entero entre 1 y 12, inclusive; y
 n es un número entero entre 1 y 4, inclusive.

2. Una composición de la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula (II) es de la estructura de Fórmula (IV):



o una sal, base libre, o combinación de las mismas, opcionalmente, en donde el compuesto de Fórmula (IV) es de Fórmula (III):



en donde X^\ominus es un contraanión que tiene una carga de (-1), (-2) o (-3), opcionalmente en donde X^\ominus es haluro, fosfato, sulfato, trifluoroacetato, tolunesulfonato, acetato, formiato, cítrico, ascorbato, mesilato (metanosulfonato) o benzoato.

3. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde m es 3;

y/u opcionalmente, en donde n es 1;
 y/o opcionalmente, en donde R^3 es Br.
 y/o opcionalmente, en donde R^1 es

- (a) C_1 - C_6 alquilo, haloalquilo, o arilo;
 (b) metilo, etilo, *N*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *t*-butilo, pentilo o hexilo;
 (c) haloalquilo;
 (d) CF_3 ;

(e) fenilo, opcionalmente sustituido; o

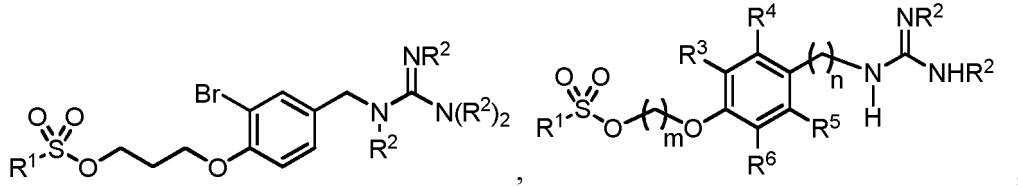
(f) 4-CH₃Ph, 2,4,6-(CH₃)₃C₆H₂, o C₆H₄X, en donde X es haluro,

5 y/u opcionalmente, en donde m es un número entero entre 1 y 10, inclusive; o entre 1 y 8, inclusive; o entre 1 y 6, inclusive;

y/u opcionalmente, en donde R⁴, R⁵ y R⁶ son hidrógeno; y R³ es haluro o Br.

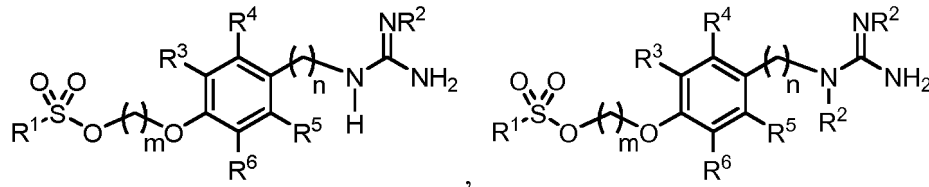
4. La composición de la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula (II) es de la fórmula:

10



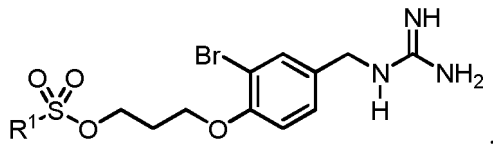
15

20

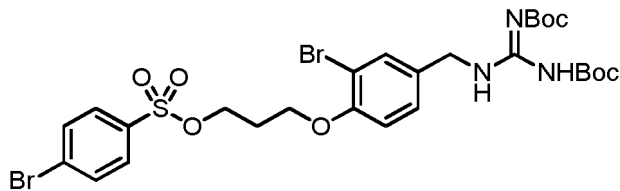


25

30

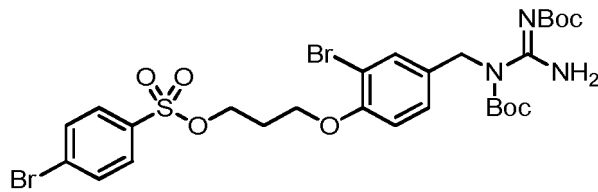


35



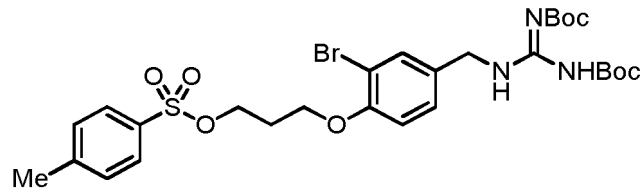
40

45

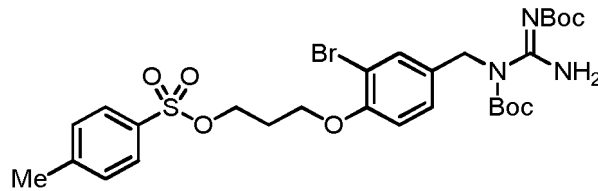


50

5

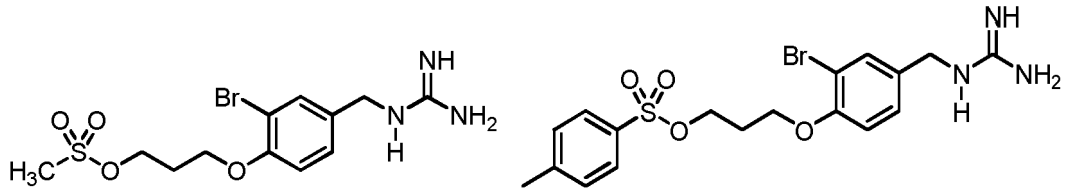


10



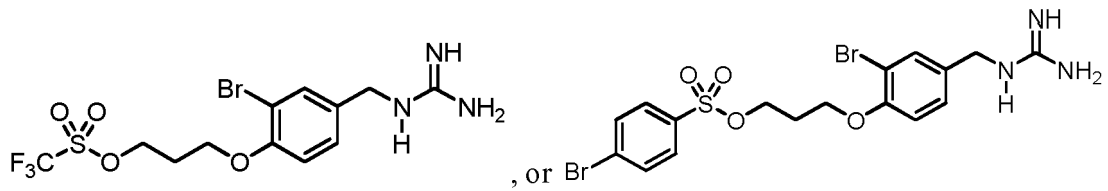
15

20



25

30



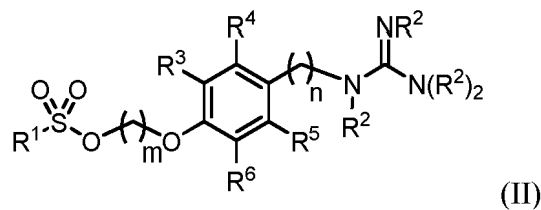
35

o una sal, base libre o combinación de los mismos.

40

5. Un método que comprende:
hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (II):

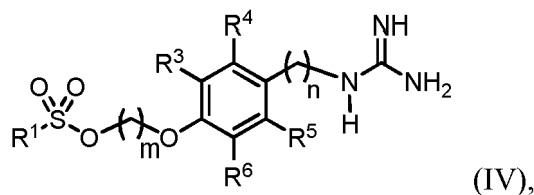
45



50

o una sal, base libre o combinación de los mismos, en condiciones adecuadas para formar un compuesto de Fórmula (IV):

55



60

o una sal, base libre o combinación de los mismos, en donde:

65

R¹ es alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alqueno, alquino, heterociclilo, o haloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido;

cada R² puede ser igual o diferente y es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, siempre que al menos un R² no sea hidrógeno;

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ pueden ser iguales o diferentes y son individualmente hidrógeno, C₁-C₆ alquilo, heteroalquilo, haluro, -OR⁷, -SR⁷, -N(R⁷)₂, o -C(=O)R⁸, cada uno opcionalmente sustituido;

cada R⁷ puede ser igual o diferente y es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido;

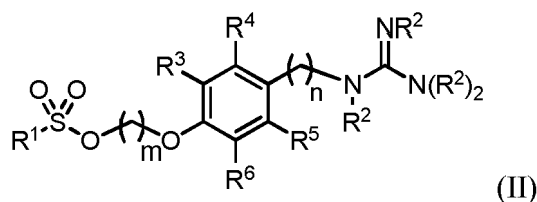
cada R⁸ puede ser igual o diferente y es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -OH, alcoxi, -NH₂, alquilamino, -SH o alquiltiol, cada uno opcionalmente sustituido;

m es un número entero entre 1 y 12, inclusive; y

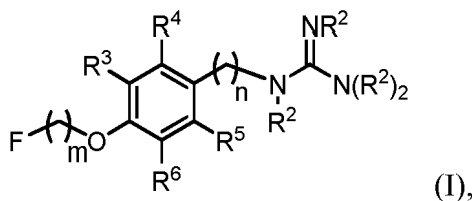
n es un número entero entre 1 y 4, inclusive.

6. Un método que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (II):



o una sal, base libre o combinación de los mismos, en condiciones adecuadas para formar un compuesto de Fórmula (I):



o una sal, base libre o combinación de los mismos, en donde:

R¹ es alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heterociclilo, heteroarilalquilo, alquenilo, alquinilo, o haloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido;

cada R² puede ser igual o diferente y es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno;

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ pueden ser iguales o diferentes y son individualmente hidrógeno, C₁-C₆ alquilo, heteroalquilo, haluro, -OR⁷, -SR⁷, -N(R⁷)₂, o -C(=O)R⁸, cada uno opcionalmente sustituido;

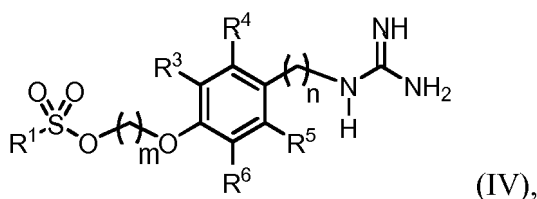
cada R⁷ puede ser igual o diferente y es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido;

cada R⁸ puede ser igual o diferente y es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -OH, alcoxi, -NH₂, alquilamino, -SH o alquiltiol, cada uno opcionalmente sustituido;

m es un número entero entre 1 y 12, inclusive; y

n es un número entero entre 1 y 4, inclusive.

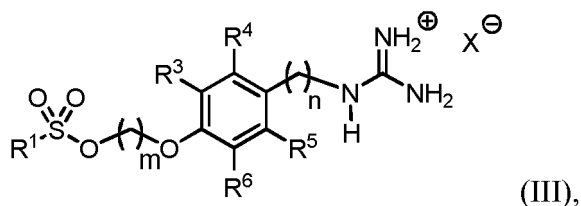
7. El método de la reivindicación 6, en donde el compuesto de Fórmula (II) es un compuesto de Fórmula (IV):



o una sal, base libre o combinación de los mismos.

8. El método de la reivindicación 7, en donde el compuesto de Fórmula (IV) es un compuesto de Fórmula (III):

5



10

en donde X[⊖] es un contraión,
preferiblemente haluro, fosfato, sulfato, trifluoroacetato, tolunesulfonato, acetato, formiato, citrato, ascorbato,
mesilato (metanosulfonato) o benzoato;
y preferiblemente formiato o ascorbato.

15

9. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 5, 6, 7 u 8,
en donde m es 3;
y/o opcionalmente, en donde R³ es haluro; y R⁴-R⁶ son hidrógeno;
y/o opcionalmente en donde R³ es Br;
y/o opcionalmente, en donde R¹ es:

20

- (a) C₁-C₆ alquilo, haloalquilo, o arilo;
- (b) metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *t*-butilo, pentilo o hexilo;
- (c) haloalquilo;
- (d) R¹ es CF₃;
- (e) fenilo, opcionalmente sustituido; o
- (f) 4-CH₃C₆H₄, 2,4,6-(CH₃)₃C₆H₂, o C₆H₄X, donde X es haluro;

25

y/u opcionalmente, en donde n es 1;

30

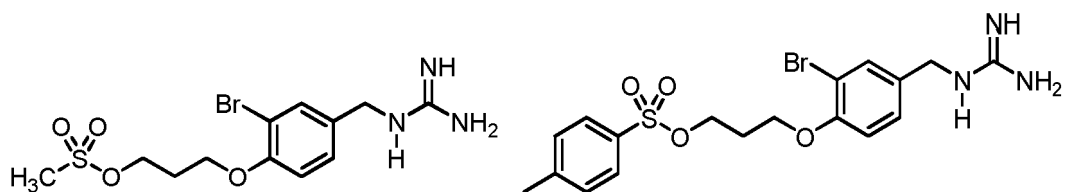
y/u opcionalmente, en donde m es un número entero entre 1 y 10 inclusive, o entre 1 y 8 inclusive, o entre 1 y 6 inclusive.

10. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 6, 7, 8 o 9, en donde F está enriquecido isotópicamente con ¹⁸F.

35

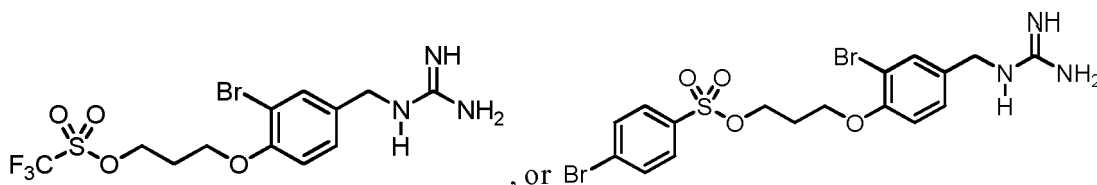
11. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10, en donde el compuesto de Fórmula (II) o (IV) es de la estructura:

40



45

50



55

o una sal, o combinación de las mismas.

60

12. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 o 4, o el método de una cualquiera de las reivindicaciones 5, 6, 9 o 10, en donde los grupos protectores de nitrógeno se seleccionan individualmente del grupo que consiste en carbobenciloxi (Cbz), *p*-metoxibencil carbonilo (MeOZ), *t*-butiloxicarbonilo (Boc), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), acetilo (Ac), benzoilo (Bz), bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (PMB), 3,4-dimetoxibencilo (DMPM), *p*-metoxifenilo (PMP) y *p*-toluenosulfoniloxi (Ts), o opcionalmente, en donde los grupos protectores de nitrógeno son cada uno *t*-butiloxicarbonilo (Boc).

65

13. El método de la reivindicación 6, 7 u 8, en donde las condiciones adecuadas comprenden exponer un compuesto que comprende la Fórmula (II) o la Fórmula (IV) a una fuente de fluoruro en presencia de una sal de amonio o una sal de bicarbonato; opcionalmente, en donde la relación molar de sal de amonio o sal de bicarbonato al compuesto de Fórmula (II) o Fórmula (IV) es menor o igual a aproximadamente 10:1, o menor o igual a aproximadamente 9:1, o

menor que o igual a aproximadamente 8:1, o menor o igual a aproximadamente 7:1 o menor o igual a aproximadamente 6:1, o menor o igual a aproximadamente 5:1, o menor o igual a aproximadamente 4:1, o menor o igual a aproximadamente 3:1, o menor o igual a aproximadamente 2:1, o menor o igual a aproximadamente 1:1; opcionalmente, en donde la sal de bicarbonato es un bicarbonato de tetraalquilamonio; u opcionalmente, en donde la sal de amonio o la sal de bicarbonato comprende la fórmula:

5



en donde R₄ es alquilo.

10

14. El método de la reivindicación 5, en donde las condiciones adecuadas comprenden exponer el compuesto de Fórmula (II) a un ácido, opcionalmente, en donde el ácido es ácido clorhídrico, ácido fórmico, ácido sulfúrico, ácido benzoico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido fosfórico o ácido metanosulfónico.

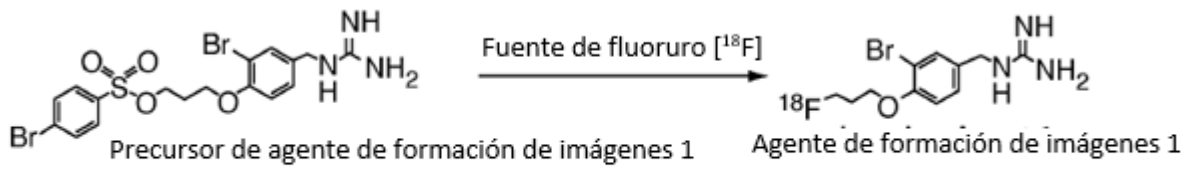


Fig. 1

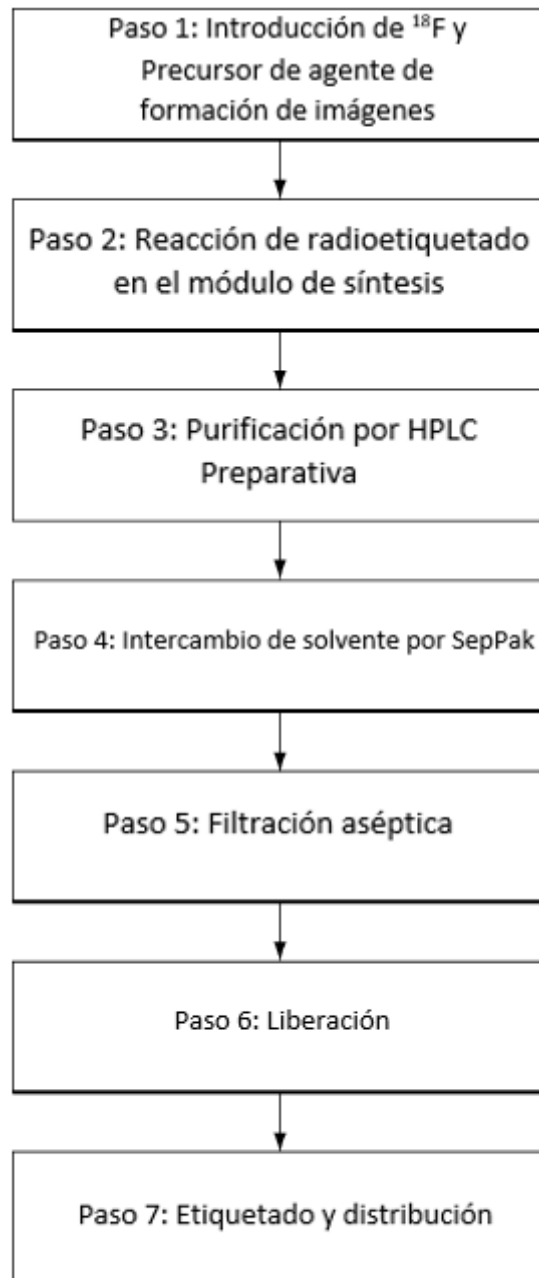


Fig. 2

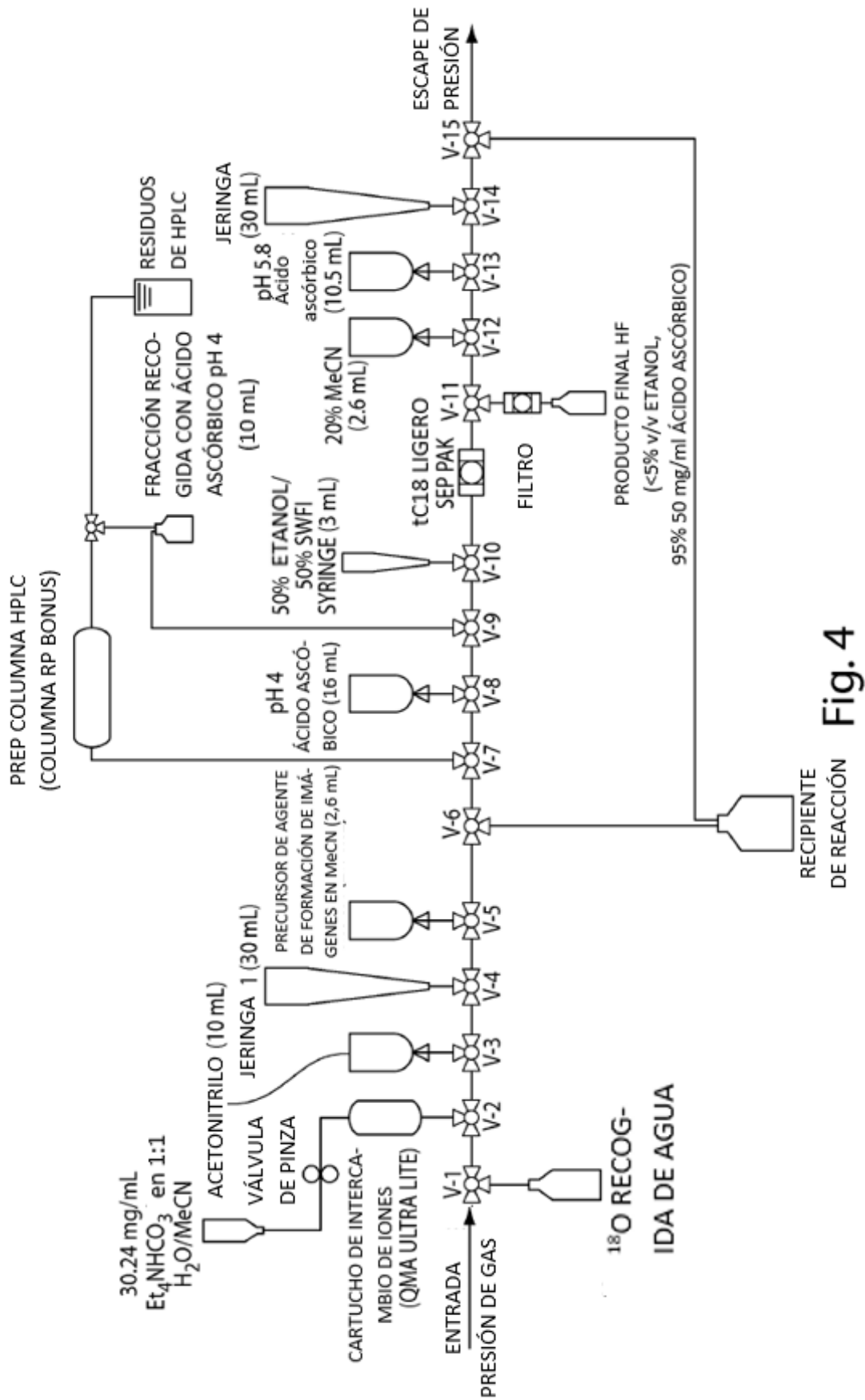


Fig. 4

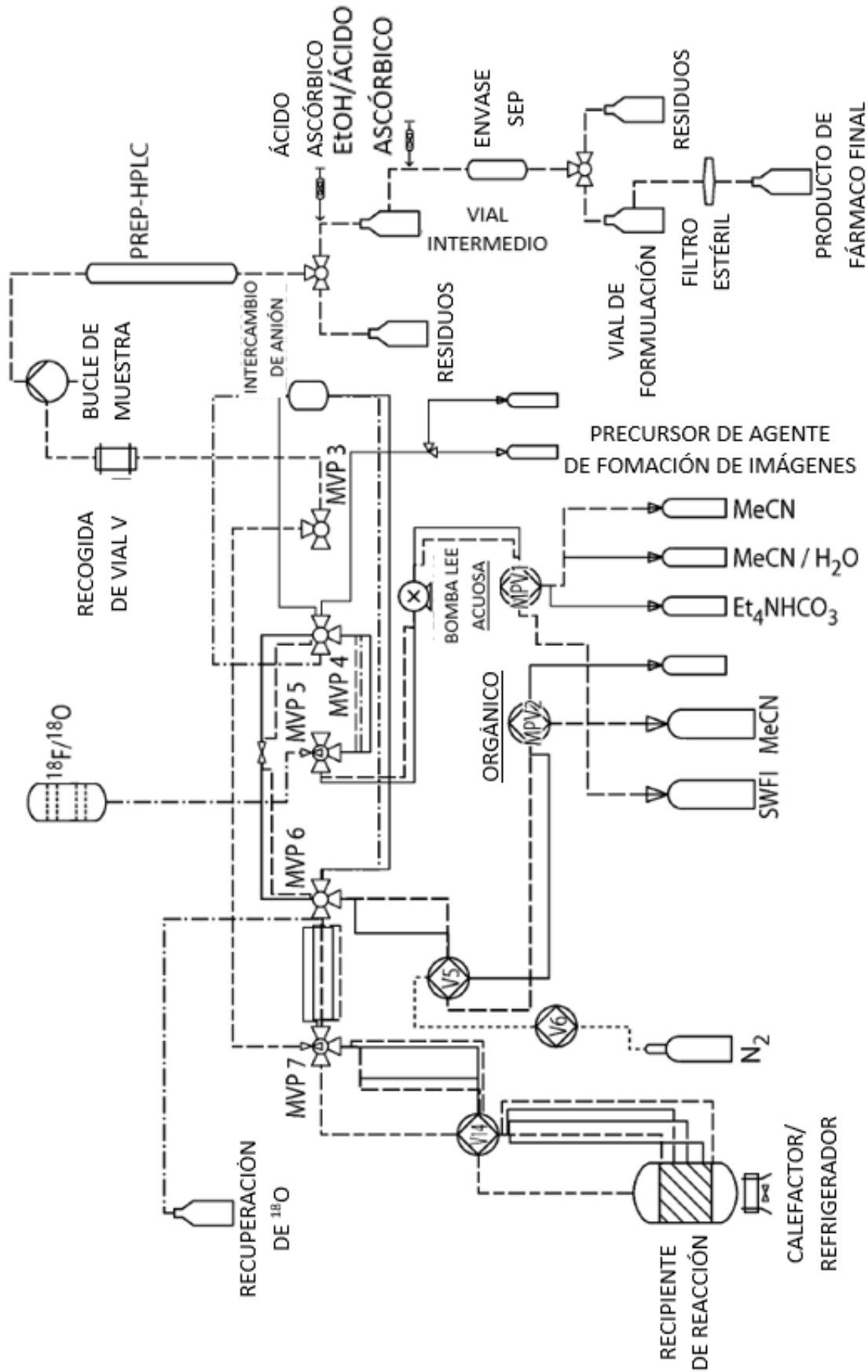


Fig. 5

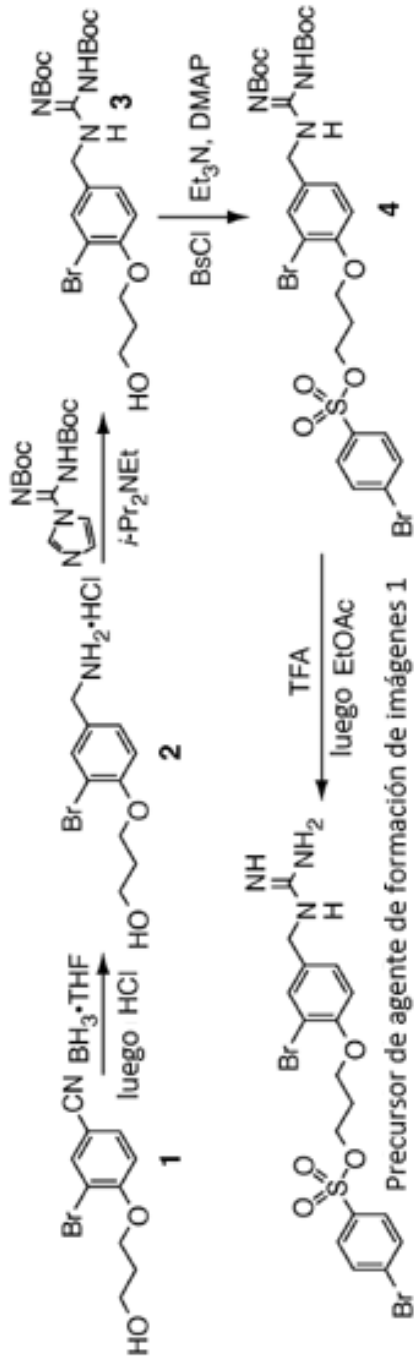


Fig. 6

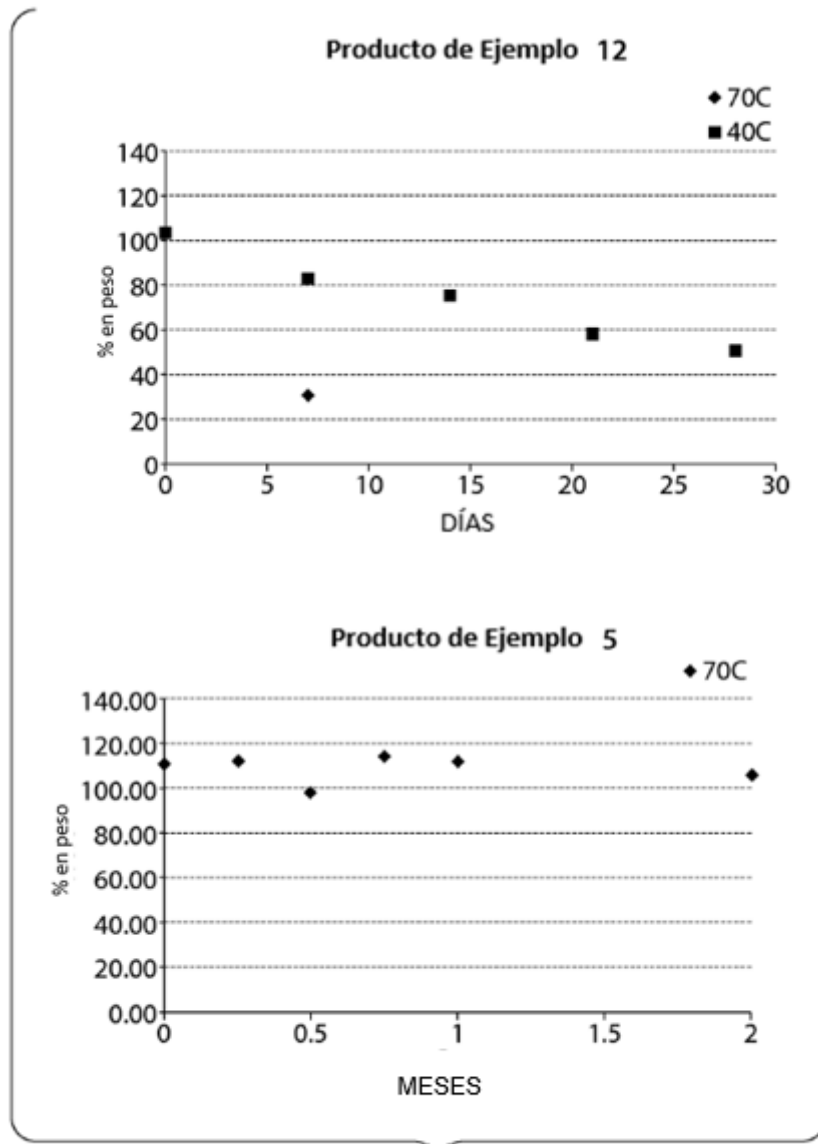


Fig. 7

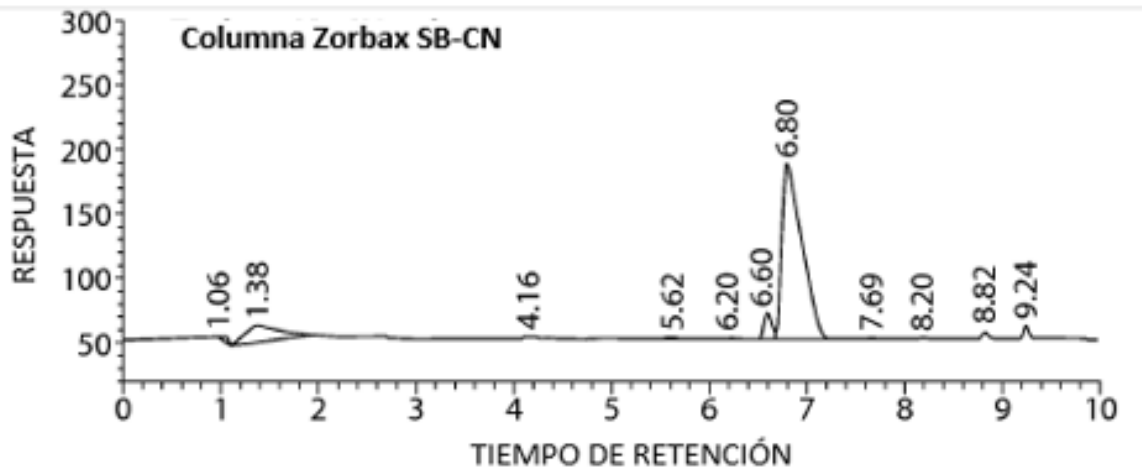


Fig. 8A

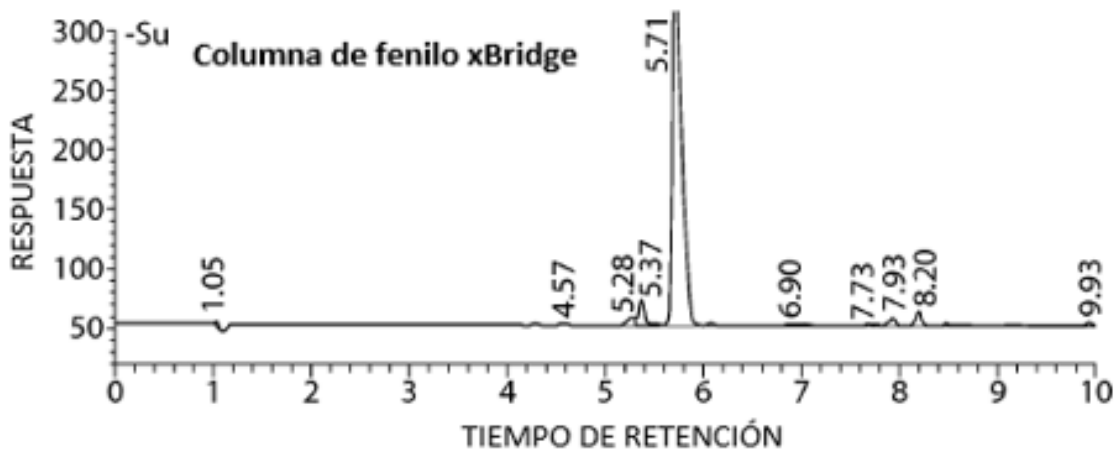


Fig. 8B

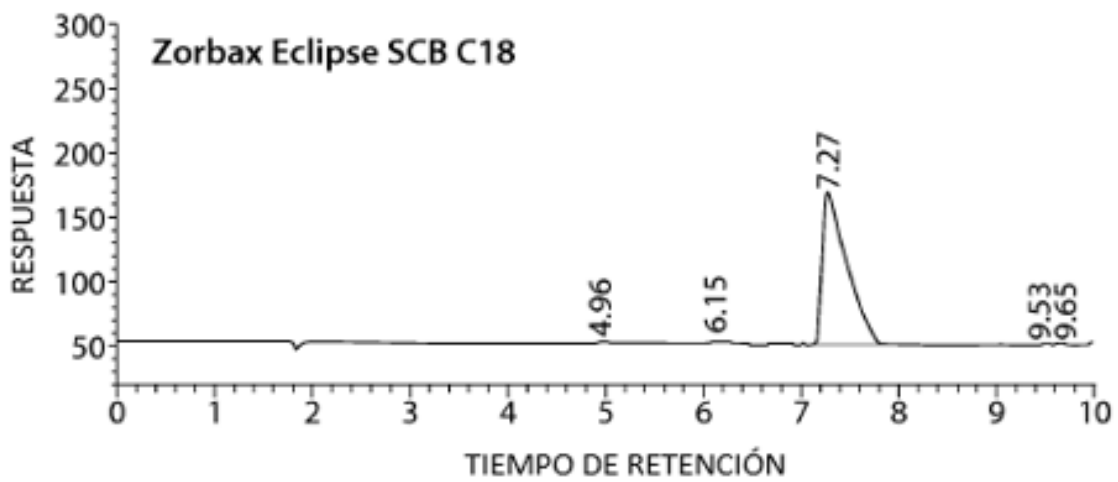


Fig. 8C

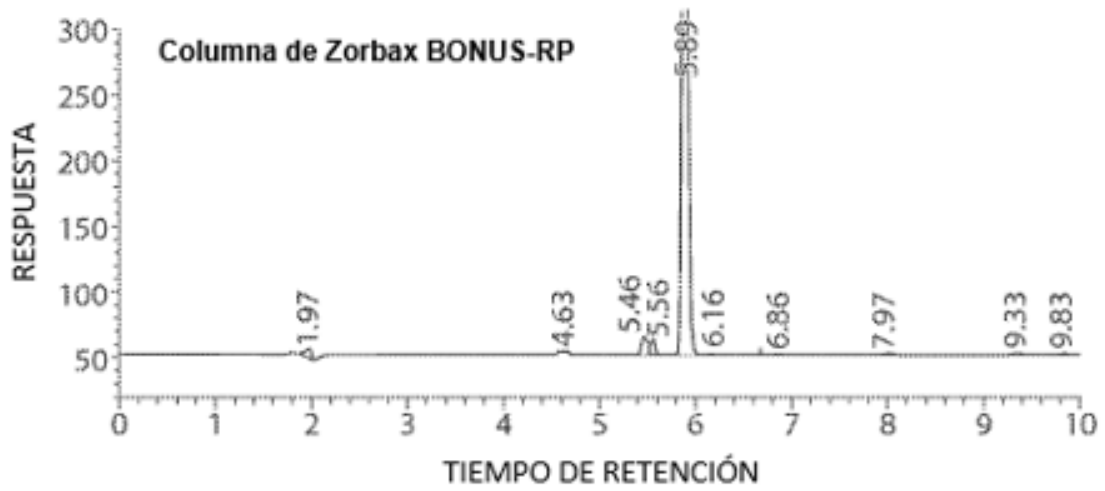


Fig. 8D

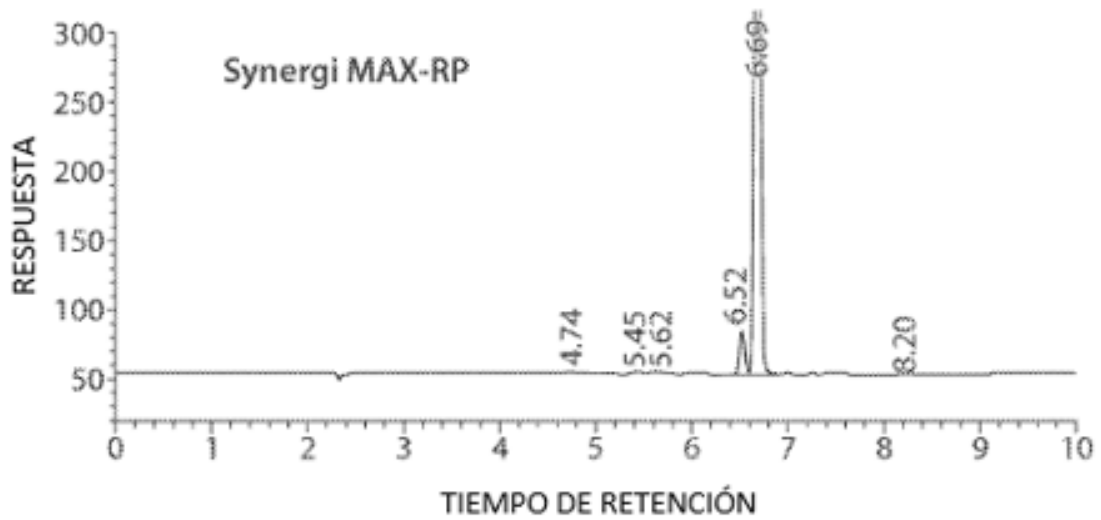


Fig. 8E

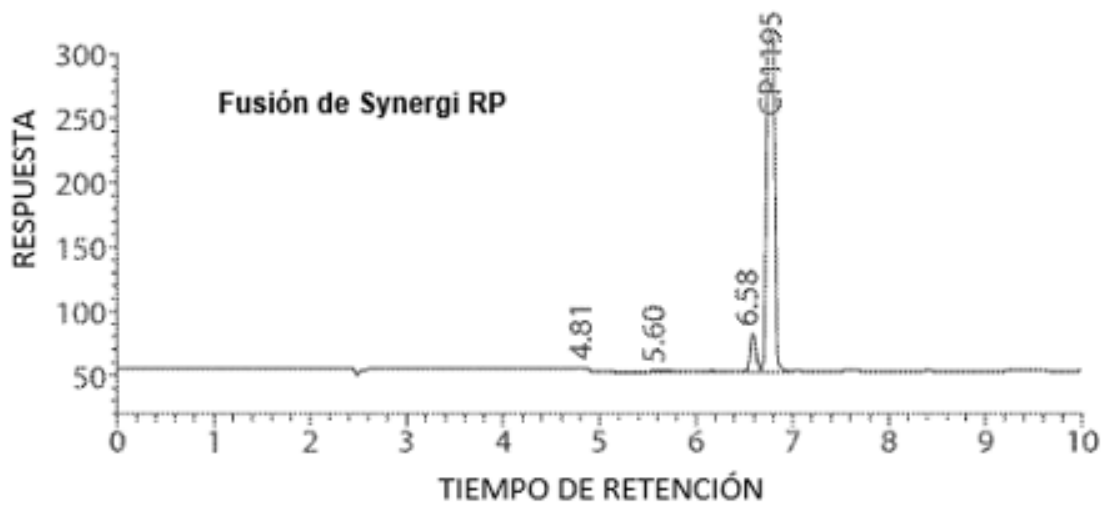


Fig. 8F

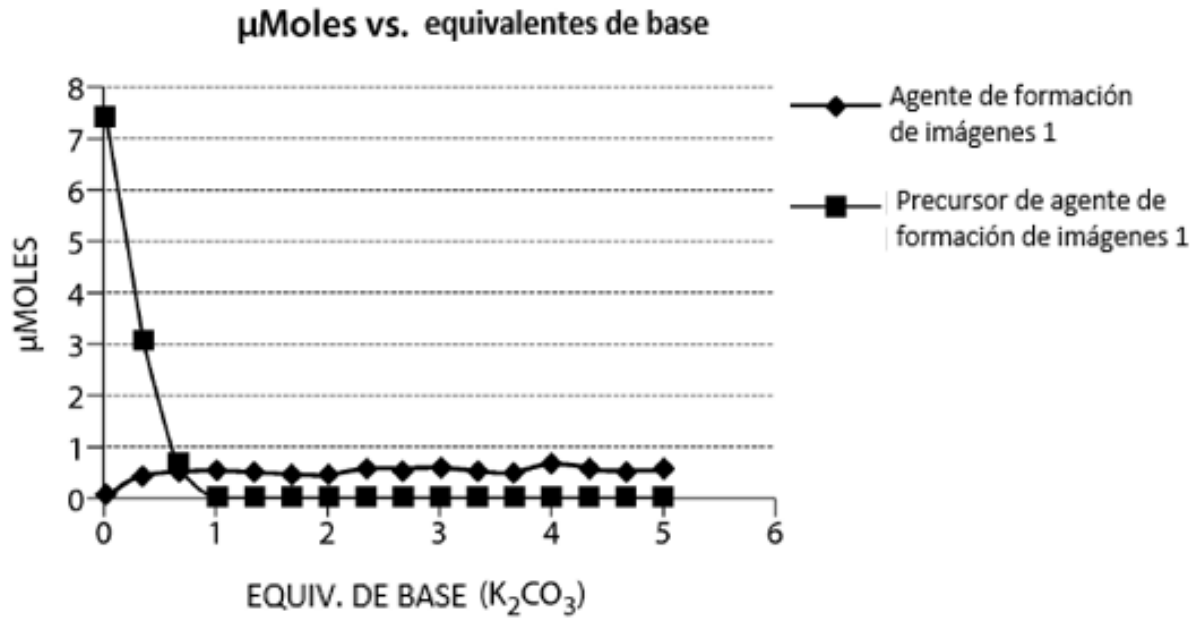


Fig. 9A

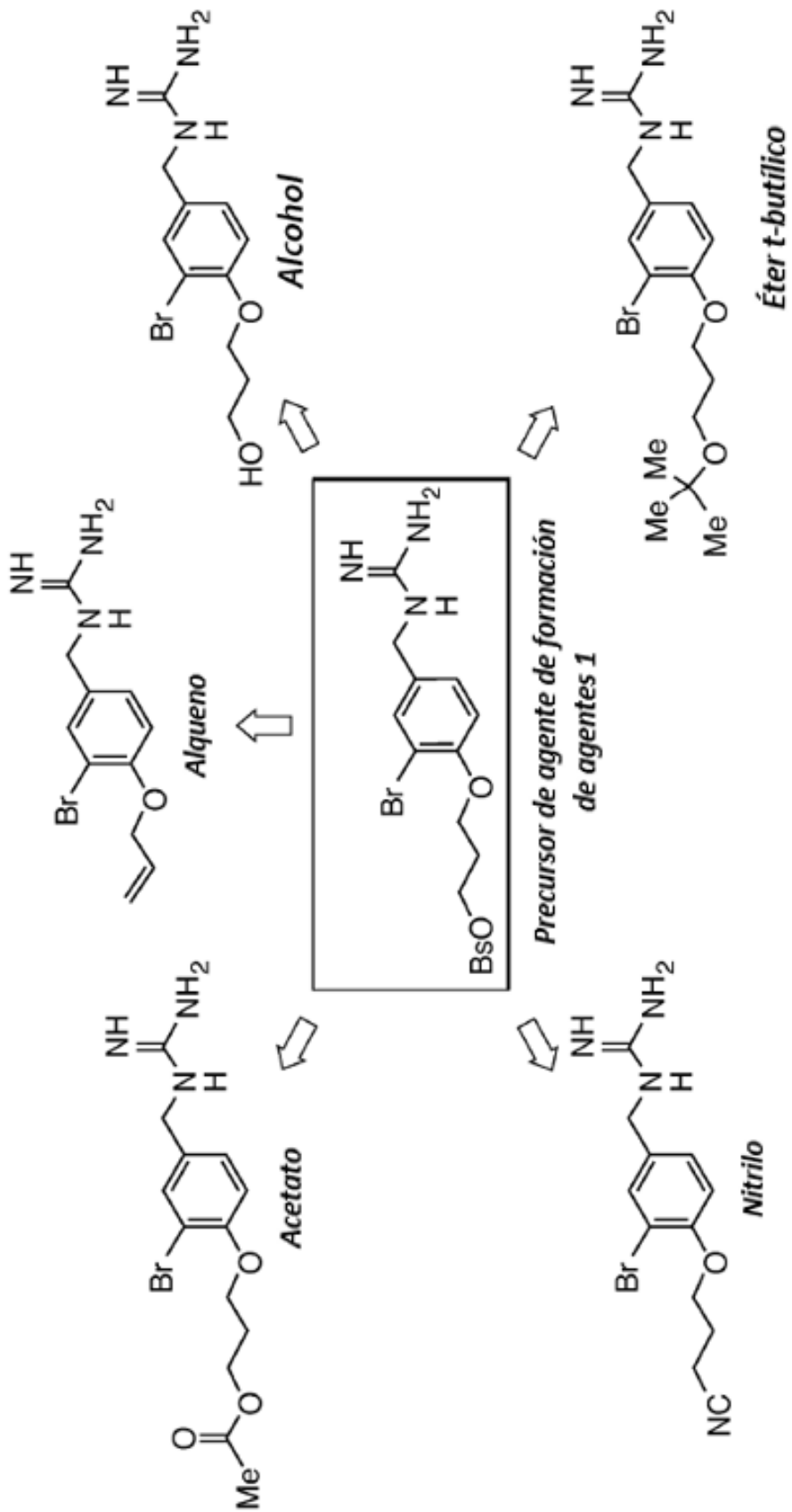


Fig. 9B

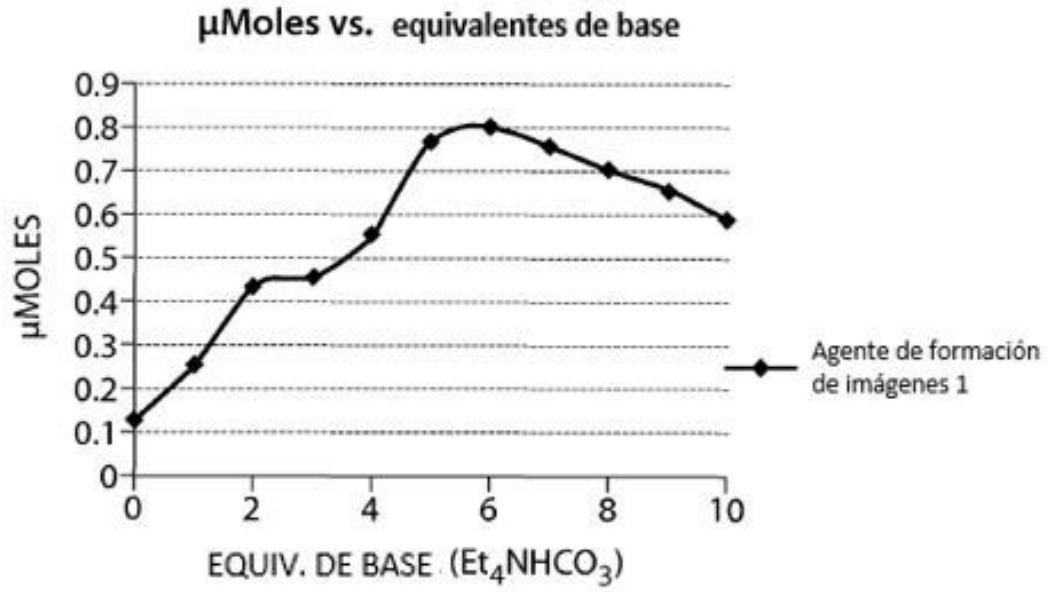


Fig. 9C

