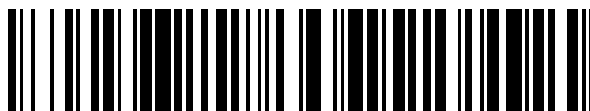


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 763 960**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)
C07D 311/56 (2006.01)
C07D 311/42 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 237/04 (2006.01)
C07D 237/14 (2006.01)
C07D 237/16 (2006.01)
A61K 49/06 (2006.01)
A61K 49/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.08.2013 PCT/US2013/054268**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.02.2014 WO14026079**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.08.2013 E 13828042 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2019 EP 2882719**

54 Título: **Derivados de piridina-3(2H)-ona en tanto que agentes de formación de imágenes para la detección de perfusión miocárdica**

30 Prioridad:

10.08.2012 US 201261682185 P
15.03.2013 US 201361794277 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:

CESATI, RICHARD, R.;
RADEKE, HEIKE, S.;
PANDEY, SURESH, K.;
PUROHIT, AJAY y
ROBINSON, SIMON, P.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 763 960 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

Derivados de piridina-3(2H)-ona en tanto que agentes de formación de imágenes para la detección de perfusión miocárdica

Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere a compuestos útiles como agentes de imagen, composiciones de los mismos, métodos para la síntesis y uso de los mismos, y precursores de los mismos.

Antecedentes de la invención

[0002] Las mitocondrias son orgánulos encerrados en la membrana distribuidos a través del citosol de la mayoría de las células eucariotas. Las mitocondrias se concentran especialmente en el tejido miocárdico.

[0003] mitocondrial complejo 1 ("MC-1") es un complejo de proteína unida a membrana de 46 subunidades diferentes. Este complejo enzimático es uno de los tres complejos transductores de energía que constituyen la cadena respiratoria en las mitocondrias de mamíferos. Esta oxidorreductasa de NADH-ubiquinona es el punto de entrada para la mayoría de los electrones que atraviesan la cadena respiratoria, lo que finalmente resulta en la reducción de oxígeno en agua (Q. Rev. Biophys. 1992, 25, 253-324). Los ejemplos de inhibidores de MC-1 incluyen deguelina, piericidina A, ubicidina-3, rolliniastatina-1, rolliniastatina-2 (bullatacina), capsaicina, piridaben, fenpiroximato, amytal, MPP +, quinolonas y quinolonas (BBA 1998, 1364, 222- 235). Los estudios han demostrado que la interrupción de la función normal de las mitocondrias podría concentrar ventajosamente ciertos compuestos en las mitocondrias y, por lo tanto, en el tejido miocárdico rico en mitocondrias. Los compuestos que incluyen un resto de imagen (*p. ej.*, ^{18}F) pueden ser útil para determinar tal acumulación de compuestos, proporcionando así marcadores de diagnóstico valiosos para la imagen de perfusión miocárdica. Además, dichos compuestos pueden encontrar aplicación para el diagnóstico de enfermedad coronaria (CAD).

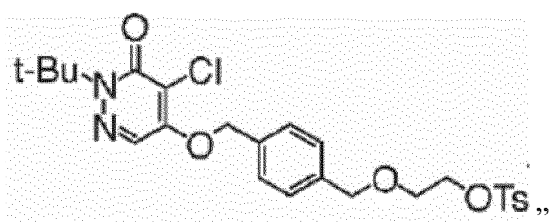
[0004] La CAD es una causa principal de muerte en los países industrializados modernos, y se ha encontrado previamente que las evaluaciones de la perfusión miocárdica regional en reposo y durante el estrés (ejercicio o vasodilatación coronaria farmacológica) son valiosas para el diagnóstico no invasivo de CAD. Mientras que las imágenes de perfusión miocárdica (MPI) con tomografía por emisión de positrones (PET) han demostrado ser superiores en algunas realizaciones en comparación con la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), el uso clínico generalizado de PET MPI se ha visto limitado por los trazadores de perfusión de miocardio PET previamente disponibles.

[0005] Varios trazadores de flujo sanguíneo de PET, tales como rubidio-82 (^{82}Rb) cloruro, nitrógeno-13 (^{13}N) amoníaco, y oxígeno-15 (^{15}O) agua, se han desarrollado y validado para la evaluación de la perfusión miocárdica. ^{13}N y ^{15}O son isótopos producidos por ciclotrón con vidas medias cortas. Por lo tanto, su uso se limita a instalaciones con un ciclotrón en el sitio. Aunque ^{82}Rb es un marcador producido por el generador, su corta vida media, el alto costo del generador y la imposibilidad de realizar estudios en conjunto con el ejercicio en la cinta han hecho que este marcador sea poco práctico para un uso generalizado. Sin embargo, los trazadores que comprenden ^{18}F han encontrado aplicación como agentes de imagen.

[0006] CN102336741 describe "un análogo de piridazinona marcado con flúor-18" que se "aplica a los campos técnicos de la química radiofarmacéutica y la medicina nuclear clínica como un nuevo agente de desarrollo de perfusión miocárdica marcado con flúor-18".

[0007] WO2007066119 (A2) describe "un agente de formación de imágenes que comprende: (i) un aglutinante de lisilo oxidasa (LOX); y (ii) un resto de formación de imágenes en donde dicho resto de formación de imágenes es una parte integral del aglutinante LOX o está conjugado con el aglutinante LOX mediante un grupo químico adecuado".

[0008] WO2011097649 (A2) describe "métodos y sistemas que comprenden el agente de formación de imágenes 1, que incluyen métodos de formación de imágenes en un sujeto que comprende administrar una composición que comprende el agente de formación de imágenes 1 a un sujeto mediante inyección, infusión o cualquier otro método conocido, y formar imágenes del área del sujeto en donde se localiza el evento de interés". "El precursor de agente de formación de imágenes 1 del documento WO2011097649 (A2) tiene la siguiente estructura:



[0009] WO2010/120368 A2 describe "el uso del ácido ascórbico antioxidante, en condiciones tamponadas en un particular intervalo de pH, para estabilizar una composición radiofarmacéutica útil para la obtención de imágenes médicas y, de ese modo, mejorar la vida útil de la composición, mientras se mantiene la composición como adecuada para la administración a un ser humano y a otros mamíferos".

[0010] WO2009/108376 A2 describe "compuestos que comprenden restos de imagen y su uso en imágenes y/o diagnostican ciertos trastornos en un sujeto".

[0011] WO 2005/07939 1 A2 describe "compuestos que comprenden restos de imagen y su uso para diagnosticar ciertos trastornos en un paciente".

[0012] WO 2010/104818 A1 describe "compuestos de piridona que actúan como antagonistas del receptor 1 de la hormona concentradora de melanina (MCHR₁), composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y métodos para usar tales compuestos para el tratamiento de enfermedades mediadas por MCHR₁ tales como diabetes, obesidad y enfermedad inflamatoria intestinal".

[0013] WO 2009/103478 A1 describe "derivados de piridona y piridazinona, sus sales fisiológicamente aceptables, así como su uso como antagonistas de MCH y su uso en la preparación de una preparación farmacéutica que es adecuada para la prevención y/o tratamiento de síntomas y/o enfermedades causadas por MCH o causalmente relacionadas con MCH de alguna otra manera".

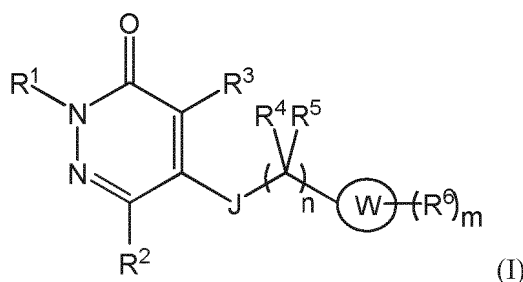
[0014] WO 2008/022979 A1 describe "derivados de piridona, las sales fisiológicamente aceptables de los mismos, así como su uso como antagonistas de MCH y su uso en la preparación de una preparación farmacéutica que es adecuada para la prevención y/o tratamiento de síntomas y/o enfermedades causada por MCH o causalmente conectada con MCH de alguna otra manera".

[0015] EP 1 741 703 A1 describe derivados de piridona que "actúan como antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina, y son útiles para prevenir o tratar agentes de diversas enfermedades del sistema cardiovascular, sistema nervioso, sistemas metabólicos, sistema reproductivo, sistema respiratorio, sistema digestivo y me gusta".

[0016] EP 2 103 653 A1 describe una "composición que comprende: un compuesto que tiene una estructura de anillo de pirazina; y un compuesto emisor de fosforescencia, y un dispositivo emisor de luz que comprende la composición".

Resumen de la invención

[0017] La presente divulgación proporciona, en un sentido amplio, los compuestos y composiciones de los mismos, que son útiles como agentes de imagen o precursores de agentes de formación de imágenes, kits de los mismos, métodos de uso de los mismos, y métodos para sintetizar los compuestos proporcionados. Las realizaciones de la presente invención se exponen en las reivindicaciones adjuntas. En una realización, la invención está dirigida a: Un compuesto A de Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, -NO₂, y un resto de formación de imágenes;

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, -CN, -NO₂, y un resto de

formación de imágenes; J se selecciona del grupo que consiste en N(R⁷), S, O, C(=O), C(=O)O, OC(=O), C(=O)N(R⁷), N(R⁷)C(=O), CH₂O y un enlace;

R₄ y R₅ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes, o opcionalmente dos de R₄ y R₅ se unen para formar un anillo;

n es 0, 1, 2 o 3;

W es arilo;

cada R⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, -N(R⁷)₂, -NO₂, -OH, -C(=O)R⁸, -C(=O)OR⁸, -OC(=O)R⁸, -C(=O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(=O)R⁸, -CN, -Si(R⁹)₃, -B(R⁹)₃, -OR⁸, y un resto de formación de imágenes;

m es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

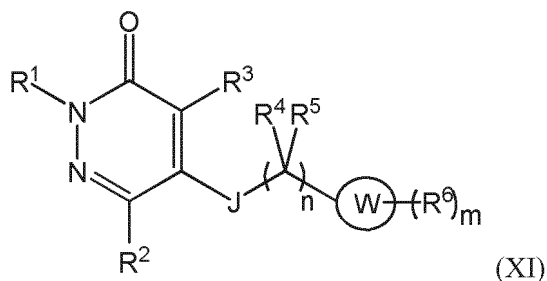
cada R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo y un resto de formación de imágenes, u opcionalmente, se pueden unir dos R⁷ para formar un anillo;

cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, y un resto de formación de imágenes;

cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, halo, y un resto de formación de imágenes; y cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes, siempre que al menos un resto de formación de imágenes esté presente en el compuesto y sea ¹⁸F; y siempre que al menos un R⁶ sea alquino opcionalmente sustituido.

[0018] En otra realización, la invención se refiere a:

Un compuesto de Fórmula (XI):



o una sal del mismo, en donde:

R¹ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y un grupo saliente;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, -NO₂, y un grupo saliente;

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, -CN, -NO₂, y un grupo saliente;

J se selecciona del grupo que consiste en N(R⁷), S, O, C(=O), C(=O)O, OC(=O), C(=O)N(R⁷), N(R⁷)C(=O), CH₂O y un enlace;

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido y un grupo saliente, u opcionalmente dos de R⁴ y R⁵ se unen para formar un anillo;

n es 0, 1, 2 o 3;

W es arilo;

cada R⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, -N(R⁷)₂, -NO₂, -OH, -C(=O)R⁸, -C(=O)OR⁸, -OC(=O)R⁸, -C(=O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(=O)R⁸, -CN, -Si(R⁹)₃, -B(R⁹)₃, -OR⁸, y un resto de formación de imágenes;

opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, $-N(R^7)_2$, $-NO_2$, $-OH$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-OC(=O)R^8$, $-C(=O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(=O)R^8$, $-CN$, $-Si(R^9)_3$, $-B(R^9)_3$, $-OR^8$, y un grupo saliente;

m es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

cada R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo y un grupo saliente, u opcionalmente, dos R^7 se pueden unir para formar un anillo;

cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, haloalquilo y un grupo saliente;

cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, halógeno, y un grupo saliente; y

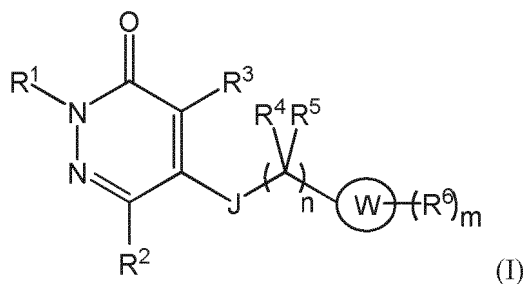
cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y un grupo saliente, siempre que al menos un grupo saliente esté presente en el compuesto y el grupo saliente esté

a) seleccionado de grupo que consiste en bromuro, yoduro o;

b) un éster de ácido sulfónico; y

siempre que al menos un R^6 sea alquino opcionalmente sustituido.

[0019] En algunas realizaciones de la divulgación, se proporciona un compuesto que comprende la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, $-NO_2$, y un resto de formación de imágenes;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, $-CN$, $-NO_2$, y una formación de imágenes resto;

J se selecciona del grupo que consiste en $N(R^7)$, S, O, $C(=O)$, $C(=O)O$, $OC(=O)$, $C(=O)N(R^7)$, $N(R^7)C(=O)$, CH_2O y un enlace;

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes, o opcionalmente dos de R^4 y R^5 se unen para formar un anillo;

n es 0, 1, 2 o 3;

W es heteroarilo, naftilo, heterocicilo o arilo;

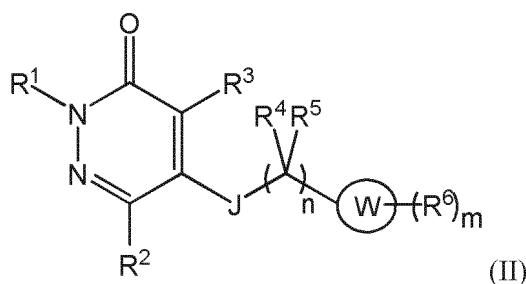
cada R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, $-N(R^7)_2$, $-NO_2$, $-OH$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-OC(=O)R^8$, $-C(=O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(=O)R^8$, $-CN$, $-Si(R^9)_3$, $-B(R^9)_3$, $-OR^8$, y un resto de formación de imágenes;

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

cada R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo

opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo y un resto de formación de imágenes, u opcionalmente, se pueden unir dos R^7 para formar un anillo;
 cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, y un resto de formación de imágenes;
 cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, halo, y un resto de formación de imágenes; y
 cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes,
 siempre que al menos uno el resto de formación de imágenes está presente en el compuesto; y
 siempre que cuando W sea arilo, a) R^3 no sea halo, alquilo o haloalquilo, o b) se seleccione al menos un R^6 del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, alquenoil opcionalmente sustituido, alquilo sustituido con $-CN$, alquilo sustituido con $-C(=O)OR^8$, alquilo sustituido con $-C(=O)R^8$, alquilo sustituido con $-N(R^7)_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^7)_2$, $-C(=O)OR^8$, $-OC(=O)R^8$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)N(R^7)_2$ y $-N(R^7)C(=O)R^8$.

[0020] En algunas realizaciones de la divulgación, se proporciona un compuesto que comprende la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes;
 R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, $-NO_2$, y un resto de formación de imágenes;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, $-CN$, $-NO_2$, y una formación de imágenes resto; J se selecciona del grupo que consiste en $N(R^7)$, S, O, $C(=O)$, $C(=O)O$, $OC(=O)$, $C(=O)N(R^7)_2$, $N(R^7)C(=O)$, CH_2O y un enlace;

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes, o opcionalmente dos de R^4 y R^5 se unen para formar un anillo;

n es 0, 1, 2 o 3;

W es heteroarilo, naftilo o heterociclilo;

cada R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenoil opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, $-N(R^7)_2$, $-NO_2$, $-OH$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-OC(=O)R^8$, $-C(=O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(=O)R^8$, $-CN$, $-Si(R^9)_3$, $-B(R^9)_3$, $-OR^8$, y un resto de formación de imágenes; m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

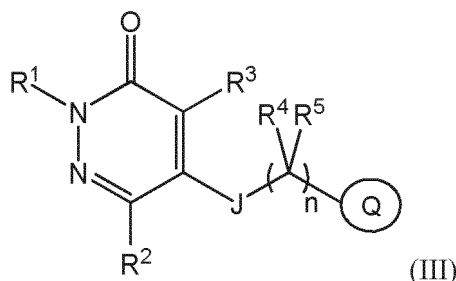
cada R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenoil opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo y un resto de formación de imágenes, u opcionalmente, se pueden unir dos R^7 para formar un anillo;

cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, y un resto de formación de imágenes;

cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, halo, y un resto de formación de imágenes; y

cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes, siempre que al menos un resto de formación de imágenes esté presente en el compuesto.

5 **[0021]** En algunas realizaciones de la divulgación, se proporciona un compuesto que comprende la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, $-NO_2$, y un resto de formación de imágenes;

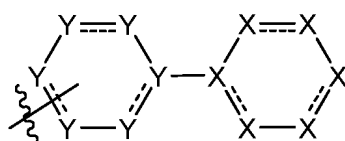
R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, $-CN$, $-NO_2$, y una formación de imágenes resto;

J se selecciona del grupo que consiste en $N(R^7)$, S, O, $C(=O)$, $C(=O)O$, $OC(=O)$, $C(=O)N(R^7)$, $N(R^7)C(=O)$, CH_2O y un enlace;

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes, o opcionalmente dos de R^4 y R^5 se unen para formar un anillo;

n es 0, 1, 2 o 3;

Q tiene la estructura:



en donde cada Y y cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en C, $C(R^6)$, $C(R^6)_2$, N, NR^7 , O y S, siempre que al menos un Y sea no C o $C(R^6)$, opcionalmente, en donde uno X y/o un Y es ausente;

cada ----- es independientemente un enlace simple o doble;

cada R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, $-N(R^7)_2$, $-NO_2$, $-OH$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-OC(=O)R^8$, $-C(=O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(=O)R^8$, $-CN$, $-Si(R^9)_3$, $-B(R^9)_3$, $-OR^8$, y un resto de formación de imágenes;

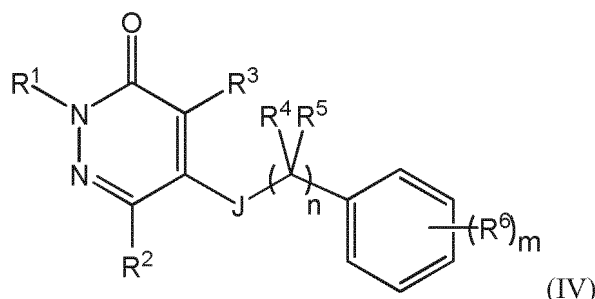
cada R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo y un resto de formación de imágenes, u opcionalmente, se pueden unir dos R^7 para formar un anillo;

cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, y un resto de formación de imágenes;

cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, halo, y un resto de formación de imágenes; y

cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes, siempre que al menos un resto de formación de imágenes esté presente en el compuesto.

[0022] En algunas realizaciones de la divulgación, se proporciona un compuesto que comprende la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, $-NO_2$, y un resto de formación de imágenes;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo no sustituido o alquilo opcionalmente sustituido con un resto que no sea halógeno, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-CN$, y $-NO_2$;

J se selecciona del grupo que consiste en $N(R^7)$, S, O, $C(=O)$, $C(=O)O$, $OC(=O)$, $C(=O)N(R^7)$, $N(R^7)C(=O)$, CH_2O y un enlace;

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes, o opcionalmente dos de R^4 y R^5 se unen para formar un anillo; n es 0, 1, 2 o 3;

cada R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenoil opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, $-N(R^7)_2$, $-NO_2$, $-OH$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-OC(=O)R^8$, $-C(=O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(=O)R^8$, $-CN$, $-Si(R^9)_3$, $-B(R^9)_3$, $-OR^8$, y un resto de formación de imágenes; m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

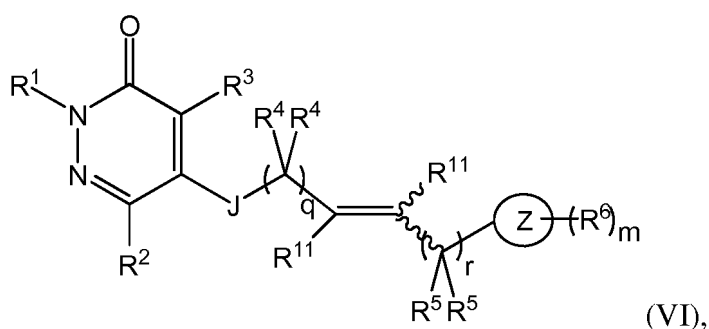
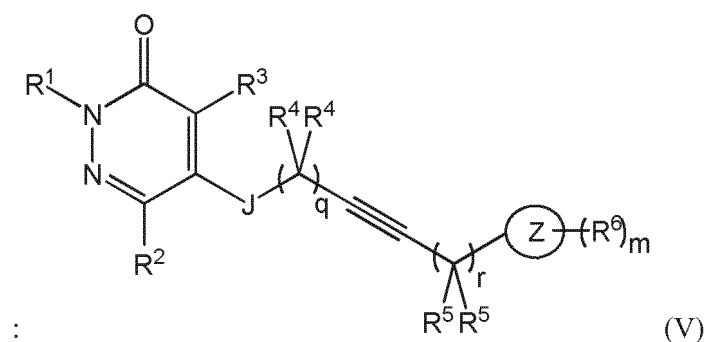
cada R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenoil opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo y un resto de formación de imágenes, u opcionalmente, se pueden unir dos R^7 para formar un anillo;

cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, y un resto de formación de imágenes;

cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, halo, y un resto de formación de imágenes; y

cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes, siempre que al menos un resto de formación de imágenes esté presente en el compuesto.

[0023] En algunas realizaciones de la divulgación, se proporciona un compuesto que comprende la estructura



o del mismo, donde o una sal farmacéuticamente aceptable:

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, -NO₂, y un resto de formación de imágenes;

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, -CN, -NO₂, y una formación de imágenes resto;

J se selecciona del grupo que consiste en N(R⁷), S, O, C(=O), C(=O)O, OC(=O), C(=O)N(R⁷), N(R⁷)C(=O), CH₂O y un enlace;

cada R⁴, R⁵ y R¹¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes, u opcionalmente dos de R⁴ o dos de R⁵ se unen para formar un anillo;

q, y r son cada uno independientemente 0, 1, 2 o 3;

Z se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heterociclilo y un enlace;

cada R⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenoil opcionalmente sustituido, alquinoil opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, -N(R⁷)₂, -NO₂, -OH, -C(=O)R⁸, -C(=O)OR⁸, -OC(=O)R⁸, -C(=O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(=O)R⁸, -CN, -Si(R⁹)₃, -B(R⁹)₃, -OR⁸, y un resto de formación de imágenes;

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

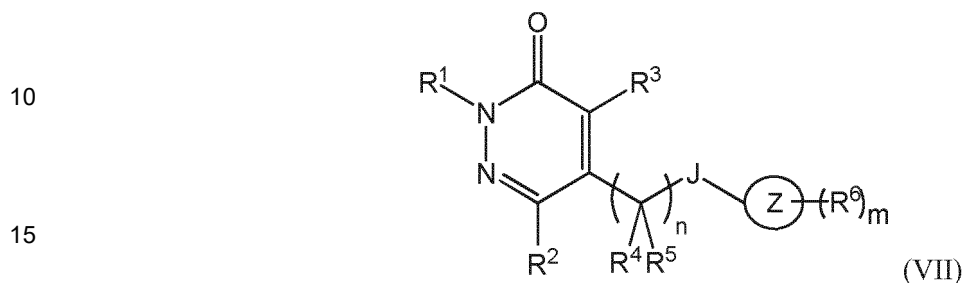
cada R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alquinoil opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo y un resto de formación de imágenes, u opcionalmente, se pueden unir dos R⁷ para formar un anillo;

cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, y un resto de formación de imágenes;

cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, halo, y un resto de formación de imágenes; y

cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes, siempre que al menos uno el resto de formación de imágenes está presente en el compuesto.

5 **[0024]** En algunas realizaciones de la divulgación, se proporciona un compuesto que comprende la estructura:



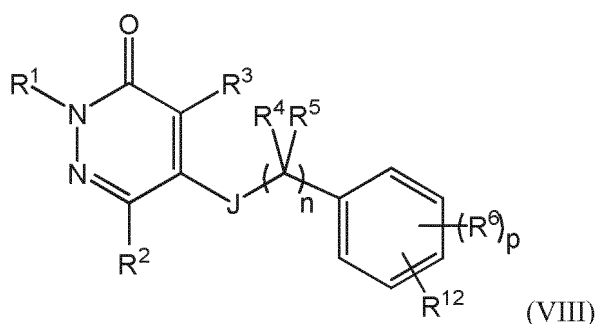
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

20 R^1 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo
opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes;
25 R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo
opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo
opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, $-NO_2$, haloalquilo, y un resto de
formación de imágenes;
30 R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo
opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo
opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, $-CN$, $-NO_2$, y una formación
de imágenes resto; J se selecciona del grupo que consiste en $N(R^7)$, S, O, $C(=O)$, $C(=O)O$, $OC(=O)$,
 $C(=O)N(R^7)$, $N(R^7)C(=O)$, y $-CH_2O$;
35 cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente
sustituido y un resto de formación de imágenes, u opcionalmente dos de R^4 y R^5 se unen para formar un
anillo;
n es 1, 2 o 3;
Z se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heterociclilo y un enlace; cada R^6 se selecciona
independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno
opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi
opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido,
40 alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido,
halo, haloalquilo, $-N(R^7)_2$, $-NO_2$, $-OH$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-OC(=O)R^8$, $-C(=O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(=O)R^8$,
 $-CN$, $-Si(R^9)_3$, $-B(R^9)_3$, $-OR^8$, y un resto de formación de imágenes;
m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;
45 cada R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente
sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo
opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo
opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo y un resto de formación de
imágenes, u opcionalmente, se pueden unir dos R^7 para formar un anillo;
50 cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente
sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente
sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, y un resto de formación de imágenes;
cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente
sustituido, arilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, halo, y un resto de formación de imágenes; y
55 cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo opcionalmente sustituido,
arilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes, siempre que al menos un resto de
formación de imágenes esté presente en el compuesto.

[0025] En algunas realizaciones de la divulgación, se proporciona un compuesto que comprende la estructura:

60

65



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, -NO₂, y un resto de formación de imágenes;

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, -CN, -NO₂, y una formación de imágenes resto;

J se selecciona del grupo que consiste en N(R⁷), S, O, C(=O), C(=O)O, OC(=O), C(=O)N(R⁷), N(R⁷)C(=O), CH₂O y un enlace;

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes, o opcionalmente dos de R⁴ y R⁵ se unen para formar un anillo;

n es 0, 1, 2 o 3;

cada R⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, -N(R⁷)₂, -NO₂, -OH, -C(=O)R⁸, -C(=O)OR⁸, -OC(=O)R⁸, -C(=O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(=O)R⁸, -CN, -Si(R⁹)₃, -B(R⁹)₃, -OR⁸, y un resto de formación de imágenes;

p es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo y un resto de formación de imágenes, u opcionalmente, se pueden unir dos R⁷ para formar un anillo; y

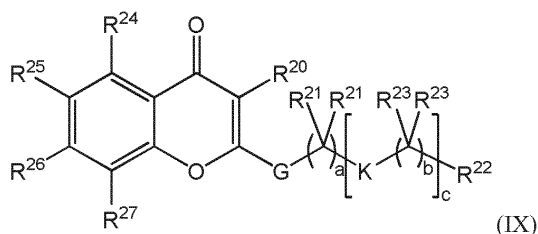
cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, y un resto de formación de imágenes;

R¹² se selecciona del grupo que consiste en alquino opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquilo sustituido con -CN, alquilo sustituido con -C(=O)OR⁸, alquilo sustituido con -C(=O)R⁸, alquilo sustituido con -N(R⁷)₂, -CN, -NO₂, -N(R⁷)₂, -C(=O)OR⁸, -OC(=O)R⁸, -C(=O)R⁸, -C(=O)N(R⁷)₂, y -N(R⁷)C(=O)R⁸;

cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, halo, y un resto de formación de imágenes; y

cada R^{9'} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes, siempre que al menos un resto de formación de imágenes esté presente en el compuesto.

[0026] En algunas realizaciones de la divulgación, se proporciona un compuesto que comprende la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^{20} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, $-\text{CN}$, y $-\text{NO}_2$;

cada R^{21} y R^{23} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo y un resto de formación de imágenes, o opcionalmente dos R^{21} o dos R^{23} pueden unirse para formar un anillo;

R^{22} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, $-\text{OR}^{28}$, $-\text{Si}(\text{R}^9)_3$, $-\text{B}(\text{R}^9)_3$, y un fracción de imagen;

R^{24} , R^{25} , R^{26} y R^{27} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$, $-\text{CN}$, y un resto de formación de imágenes;

cada R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo y un resto de formación de imágenes, u opcionalmente, se pueden unir dos R^7 para formar un anillo; y

cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, y un resto de formación de imágenes;

cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, halo, y un resto de formación de imágenes;

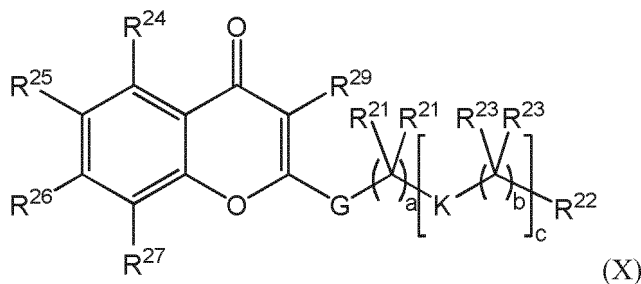
cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y un resto de formación de imágenes, R^{28} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido y heteroalquilo opcionalmente sustituido; G es O, S, o NR^{28} , a es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada K es independientemente arileno, heteroarileno, alquilenilo o alquinenilo, cada uno opcionalmente sustituido; cada b es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; y

c es 1 o 2,

provisto en resto de menos de formación de imágenes uno está presente en el compuesto.

[0027] En algunas realizaciones de la divulgación, se proporciona un compuesto que comprende la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada R^{21} y R^{23} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo y un resto de formación de imágenes, o opcionalmente dos R^{21} o dos R^{23} pueden unirse para formar un anillo;

R^{22} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, $-\text{OR}^{28}$, $-\text{Si}(\text{R}^9)_3$, $-\text{B}(\text{R}^9)_3$, y un fracción de imagen;

R^{24} , R^{25} , R^{26} y R^{27} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$, $-\text{CN}$, y un resto de formación de imágenes; cada R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno

opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo y un resto de formación de imágenes, u opcionalmente, se pueden unir dos R⁷ para formar un anillo; y

5 cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, y un resto de formación de imágenes;

cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, halo, y un resto de formación de imágenes;

10 cada R^{9'} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y un resto de formación de imágenes,

R²⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido y heteroalquilo opcionalmente sustituido;

15 R²⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, -CN, -NO₂, y un resto de formación de imágenes;

G es O, S, o NR²⁸;

a es 0, 1, 2, 3 o 4;

20 cada K es independientemente arileno, heteroarileno, alquenileno o alquinileno, cada uno opcionalmente sustituido, siempre que al menos un K sea alquenileno o alquinileno;

cada b es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; y

c es 1 o 2, provisto en resto de menos de formación de imágenes uno está presente en el compuesto.

25 **[0028]** En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados anteriormente son agentes de formación de imágenes. En algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito anteriormente y opcionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, se proporciona una solución acuosa estéril que comprende un compuesto como se describe anteriormente. En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto como se describe anteriormente para su uso como agente de formación de imágenes. En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto como se describe anteriormente para su uso en imágenes de perfusión miocárdica. En algunas realizaciones de la divulgación, se proporciona el uso de un compuesto como se describe anteriormente en la fabricación de un medicamento para detectar, formar imágenes o monitorizar la perfusión miocárdica. En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto como se describe anteriormente para usar en un método de obtención de imágenes de una porción de un sujeto que comprende administrar dicho sujeto y adquirir al menos una imagen de una porción del sujeto. En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto como se describe anteriormente para usar en un método de obtención de imágenes de una parte de un sujeto que comprende administrar a un sujeto dicho compuesto, detectar la radiación emitida por el compuesto y formar una imagen a partir del mismo. En algunas realizaciones, se proporciona un kit de diagnóstico que comprende uno o más viales que contienen un precursor de un compuesto como se describe anteriormente y opcionalmente otros componentes. En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto como se describe anteriormente para su uso en un método de obtención de imágenes de perfusión miocárdica que comprende administrar a un paciente dicho compuesto y escanear al paciente usando imágenes de diagnóstico. En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto como se describe anteriormente para usar en un método de detección de perfusión miocárdica que comprende administrar a un paciente dicho compuesto y escanear al paciente usando imágenes de diagnóstico. En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto como se describe anteriormente para usar en un método de monitorización de la perfusión miocárdica que comprende administrar a un paciente dicho compuesto y escanear al paciente usando imágenes de diagnóstico. En algunas realizaciones, se proporcionan precursores de los compuestos descritos anteriormente. En algunas realizaciones, el al menos un agente de formación de imágenes se reemplaza con al menos un grupo saliente.

50 **[0029]** En algunas realizaciones de la divulgación, se proporciona un casete para la preparación de un agente de imagen que comprende los componentes dispuestos como se muestra en la Figura 17.

[0030] En algunas realizaciones de la divulgación, un aparato para la síntesis de un agente de imagen que comprende una disposición lineal de una pluralidad de múltiples llaves de paso dispuestas en el orden:

- 1) conexiones luer (2) a la entrada de gas y recuperación [¹⁸O]H₂O;
- 2) cartucho de intercambio aniónico - solución de elución de columna;
- 3) conexión de punta para acetonitrilo;
- 4) jeringa vacía;
- 5) depósito con solución de precursor de agente de imagen;
- 6) recipiente de reacción;
- 7) salida a HPLC;
- 8) jeringa con solución de un agente estabilizante;
- 9) entrada de HPLC;
- 10) depósito de etanol;
- 11) jeringa con solución de un agente estabilizante;

- 12) jeringa con agua;
- 13) vial del producto final;
- 14) jeringa vacía; y
- 15) recipiente de reacción y escape.

5 **[0031]** En algunas realizaciones de la divulgación, un aparato para la síntesis de un agente de imagen que comprende una lineal disposición de una pluralidad de colectores de llaves de paso dispuesto en el orden:

- 10 1) las conexiones luer (2) para entrada de gas y recuperación $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$;
- 2) cartucho de intercambio aniónico - solución de elución de columna;
- 3) depósito con solución de precursor de agente de imagen;
- 4) jeringa vacía;
- 5) conexión de punta para acetonitrilo;
- 15 6) recipiente de reacción;
- 7) salida a HPLC;
- 8) jeringa con solución de un agente estabilizante;
- 9) entrada de HPLC;
- 10) depósito de etanol;
- 11) jeringa con solución de un agente estabilizante;
- 20 12) jeringa con agua;
- 13) vial del producto final;
- 14) jeringa vacía; y
- 15) recipiente de reacción y escape.

25 **[0032]** En algunas realizaciones de la divulgación, un aparato para la síntesis de un agente de imagen que comprende una disposición lineal de una pluralidad de colectores de llaves de paso dispuesto en el orden:

- 30 1) las conexiones luer (2) para entrada de gas y recuperación $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$;
- 2) cartucho de intercambio aniónico - solución de elución de columna;
- 3) depósito con solución de precursor de agente de imagen;
- 4) jeringa vacía;
- 5) conexión de punta para acetonitrilo;
- 6) recipiente de reacción;
- 7) salida a HPLC;
- 35 8) jeringa con solución de un agente estabilizante;
- 9) entrada de HPLC;
- 10) depósito de etanol;
- 11) vial del producto final;
- 12) jeringa con agua;
- 40 13) jeringa con solución de un agente estabilizante
- 14) jeringa vacía; y
- 15) recipiente de reacción y escape.

45 **[0033]** En algunas realizaciones de la divulgación, un aparato para la síntesis de un agente de imagen que comprende una disposición lineal de una pluralidad de colectores de llaves de paso dispuestos en el orden:

- 50 1) las conexiones luer (2) para entrada de gas y recuperación $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$;
- 2) cartucho de intercambio aniónico - solución de elución de columna;
- 3) conexión de punta para acetonitrilo;
- 4) jeringa vacía;
- 5) depósito con solución de precursor de agente de imagen;
- 6) recipiente de reacción;
- 7) salida a HPLC;
- 55 8) jeringa con solución de un agente estabilizante;
- 9) entrada de HPLC;
- 10) depósito de etanol;
- 11) vial del producto final;
- 12) jeringa con agua;
- 13) jeringa con solución de un agente estabilizante;
- 60 14) jeringa vacía; y
- 15) recipiente de reacción y escape.

Breve descripción de los dibujos

65 **[0034]**

Las figuras 1-15 muestran imágenes representativas de compuestos no limitantes en rata.

La figura 16 muestra un diagrama de flujo que describe un método para sintetizar un agente de formación de imágenes, de acuerdo con algunas realizaciones.

La figura 17 muestra una representación esquemática de un casete, con columnas y reactivos asociados para sintetizar un agente de formación de imágenes usando un módulo de síntesis automatizado, de acuerdo con algunas realizaciones.

[0035] 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. En caso de conflicto, prevalecerá la presente especificación, incluidas las definiciones.

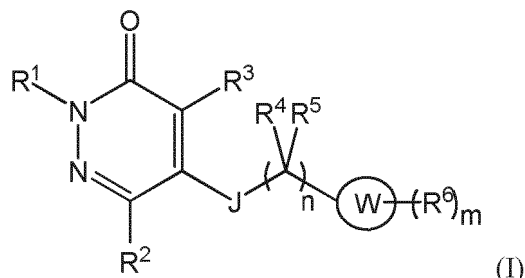
Descripción detallada de ciertas realizaciones de la invención

[0036] La presente divulgación proporciona compuestos, composiciones de los mismos, sistemas que comprenden tales compuestos, reactivos, casetes, métodos, kits y aparatos para la síntesis y/o uso de los compuestos como agentes de imagen y precursores de los mismos. Los agentes de imagen de la presente invención 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. En algunas realizaciones, el agente de formación de imágenes comprende un resto de formación de imágenes, en donde el resto de formación de imágenes se selecciona del grupo que consiste en ^{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 . En ciertas realizaciones, el agente de formación de imágenes comprende ^{18}F como el resto de formación de imágenes. En ciertas realizaciones, el área del sujeto que se está fotografiando se toma una imagen por tomografía por emisión de positrones (PET).

[0037] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición o formulación para uso en métodos de formación de imágenes, incluyendo los métodos de formación de imágenes de un sujeto que incluye la administración de dicha composición o formulación (por ejemplo, que comprende un agente de formación de imágenes como se describe en este documento) al sujeto mediante inyección, infusión o cualquier otro método conocido de administración, y formando imágenes de una región del sujeto que sea de interés. Las regiones de interés pueden incluir, entre otras, el corazón, el sistema cardiovascular, los vasos cardíacos, los vasos sanguíneos (*p. ej.*, arterias, venas), el cerebro y otros órganos. Las regiones de interés también pueden incluir tumores o regiones del cuerpo del sujeto que pueden incluir un tumor. Un parámetro de interés, como el flujo sanguíneo, el movimiento de la pared cardíaca o la perfusión, se puede obtener imágenes y detectar utilizando los métodos y/o sistemas descritos aquí. 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. En algunas realizaciones, se proporciona una composición o formulación para usar en métodos para evaluar la perfusión, incluida la perfusión miocárdica.

Agentes formadores de imágenes

[0038] En un aspecto, la invención proporciona compuestos útiles como agentes formadores de imágenes para obtener imágenes de un área de interés de un sujeto. En algunas realizaciones, el agente de formación de imágenes comprende un resto de formación de imágenes, en donde el resto de formación de imágenes se selecciona del grupo que consiste en ^{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 . En ciertas realizaciones, el agente de imagen está marcado con ^{18}F y es útil en la imagen PET. En algunas realizaciones de la descripción del documento, se proporciona un compuesto que comprende la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, - NO₂, y un resto de formación de imágenes;

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, - CN, -NO₂, y una formación de imágenes resto;

J se selecciona del grupo que consiste en N(R⁷), S, O, C(=O), C(=O)O, OC(=O), C(=O)N(R⁷), N(R⁷)C(=O), CH₂O y un enlace;

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes, o opcionalmente dos de R⁴ y R⁵ se unen para formar un anillo;

n es 0, 1, 2 o 3;

W es heteroarilo, naftilo, heterociclilo o arilo;

cada R⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenoil opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, -N(R⁷)₂, -NO₂, - OH, -C(=O)R⁸, -C(=O)OR⁸, -OC(=O)R⁸, -C(=O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(=O)R⁸, -CN, -Si(R⁹)₃, -B(R⁹)₃, -OR⁸, y un resto de formación de imágenes;

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

cada R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenoil opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo y un resto de formación de imágenes, u opcionalmente, se pueden unir dos R⁷ para formar un anillo;

cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, y un resto de formación de imágenes;

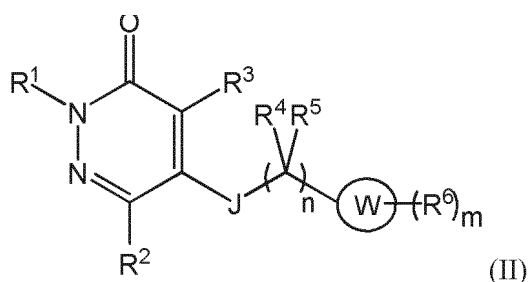
cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, halo, y un resto de formación de imágenes; y

cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes,

siempre que al menos un resto de formación de imágenes esté presente en el compuesto; y

siempre que cuando W sea arilo, a) R³ no sea halo, alquilo o haloalquilo, o b) se seleccione al menos un R⁶ del grupo que consiste en alquinilo opcionalmente sustituido, alquenoil opcionalmente sustituido, alquilo sustituido con -CN, alquilo sustituido con -C(=O)OR⁸, alquilo sustituido con -C(=O)R⁸, alquilo sustituido con -N(R⁷)₂, -CN, -NO₂, -N(R⁷)₂, -C(=O)OR⁸, - OC(=O)R⁸, -C(=O)R⁸, -C(=O)N(R⁷)₂ y -N(R⁷)C(=O)R⁸.

[0039] En algunas realizaciones de la divulgación, se proporciona un compuesto que comprende la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, - NO₂, y un resto de formación de imágenes;

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, - CN, -NO₂, y una formación de imágenes resto;

J se selecciona del grupo que consiste en $N(R^7)$, S, O, $C(=O)$, $C(=O)O$, $OC(=O)$, $C(=O)N(R^7)$, $N(R^7)C(=O)$, CH_2O y un enlace;

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes, o opcionalmente dos de R^4 y R^5 se unen para formar un anillo;

n es 0, 1, 2 o 3;

W es heteroarilo, naftilo o heterociclilo;

cada R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, $-N(R^7)_2$, $-NO_2$, $-OH$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-OC(=O)R^8$, $-C(=O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(=O)R^8$, $-CN$, $-Si(R^9)_3$, $-B(R^9)_3$, $-OR^8$, y un resto de formación de imágenes;

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

cada R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo y un resto de formación de imágenes, u opcionalmente, se pueden unir dos R^7 para formar un anillo;

cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, y un resto de formación de imágenes;

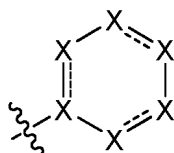
cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, halo, y un resto de formación de imágenes; y

cada $R^{9'}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes,

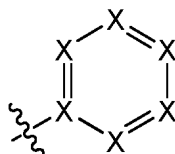
siempre que al menos un resto de formación de imágenes esté presente en el compuesto.

[0040] En algunas realizaciones, para un compuesto de Fórmula (I), W es arilo. En algunas realizaciones, para un compuesto de Fórmula (I), W es un grupo arilo de 5 o 6 miembros.

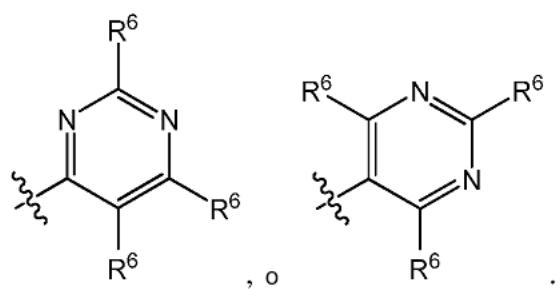
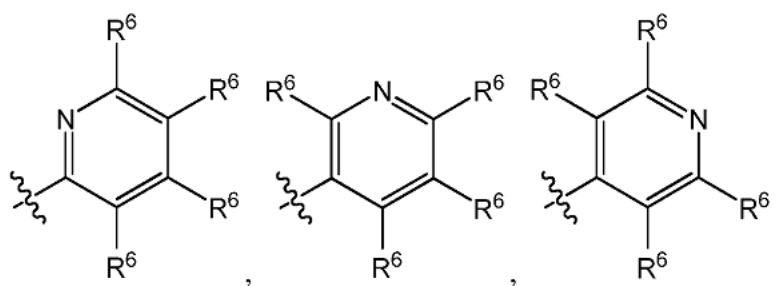
[0041] La siguiente descripción de los grupos W puede ser usado en conexión con un compuesto de Fórmula (I) o (II), o como se indica aquí. En algunas realizaciones, W es heteroarilo. En algunas realizaciones, W es heteroarilo de cinco miembros. En algunas realizaciones, W es heteroarilo de seis miembros. En algunas realizaciones, W es heteroarilo monocíclico. En algunas realizaciones, W es heteroarilo bicíclico. En algunas realizaciones, W es heteroarilo tricíclico. En algunas realizaciones, W es naftilo. En algunas realizaciones, W es heterociclilo. En algunas realizaciones, W es:



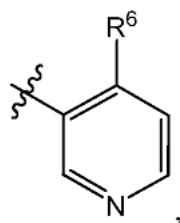
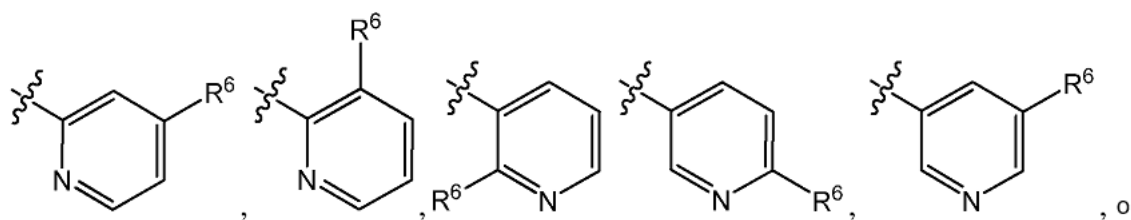
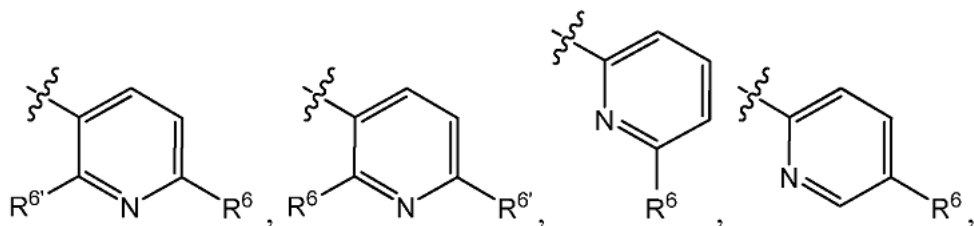
en donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en C, $C(R^6)$, $C(R^6)_2$, N, NR^7 , O y S; y en donde cada ----- es independientemente un enlace sencillo o doble, siempre que al menos un X no es C o $C(R^6)$. En algunas realizaciones, al menos una X es N. En algunas realizaciones, al menos una X es $N(R^7)$. En algunas realizaciones, al menos una X es O. En algunas realizaciones, al menos una X es S. En algunas realizaciones, W es:



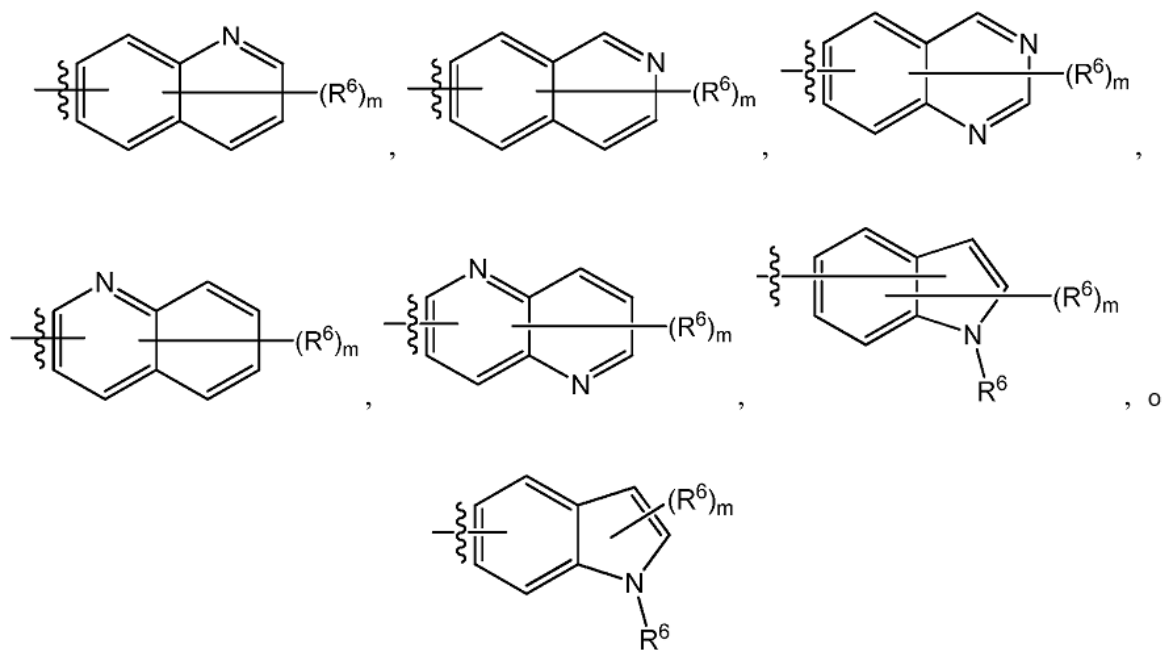
en donde cada X es independientemente C, $C(R^6)$ o N, siempre que al menos una X sea no C o $C(R^6)$. En algunas realizaciones, W es:



[0042] En algunas realizaciones, W es:



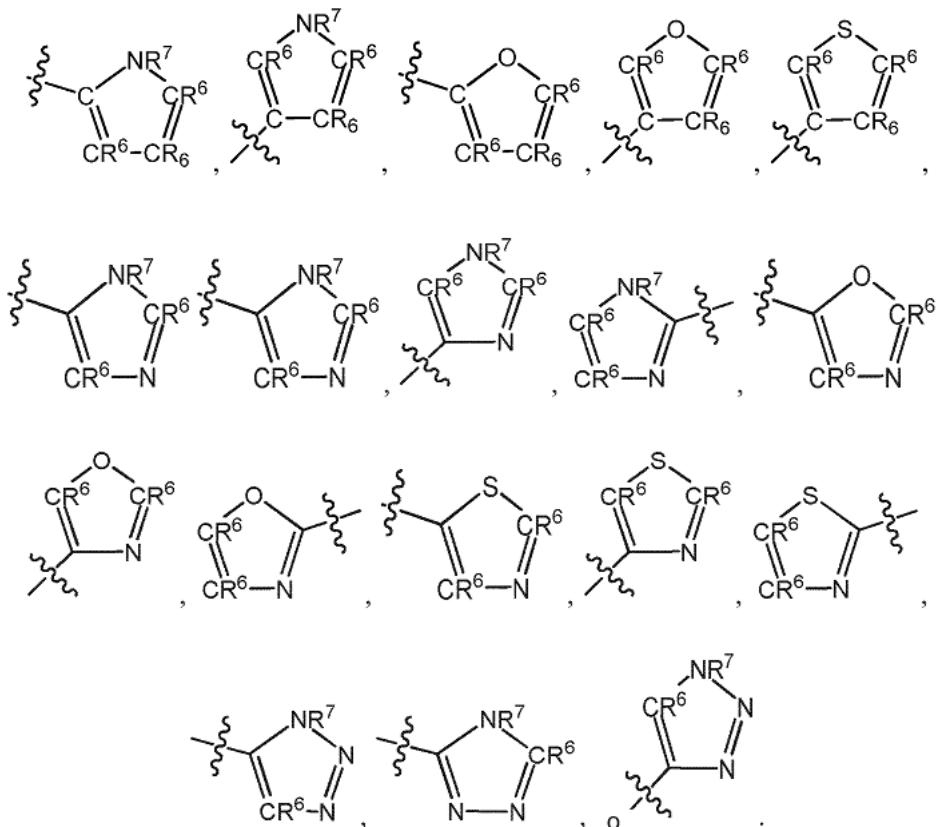
en donde $R^{6'}$ es halo o hidrógeno. En algunas realizaciones, $R^{6'}$ es flúor, cloro, bromo o hidrógeno. En algunas realizaciones, R^6 es $-(CH_2)_jI_m$, en donde I_m es un resto de formación de imágenes y j es 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunas realizaciones, R^6 es $-(CH_2)_jO(CH_2)_jI_m$ I_m es un resto de imagen y en donde cada j es independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunos casos, I_m es ^{18}F . En algunas realizaciones, W es:



[0043] En algunas realizaciones, W es:

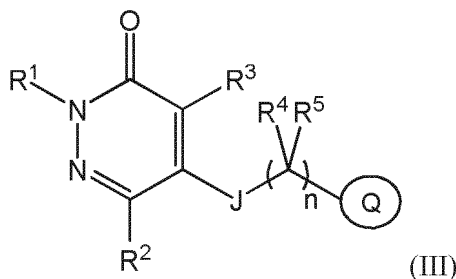


en donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste de C, $C(R^6)$, $C(R^6)_2$, N, NR^7 , O, y S; y cada ----- es independientemente un enlace simple o doble, siempre que al menos una X no sea C o $C(R^6)$. En algunas realizaciones, W se selecciona del grupo que consiste en:



Para un compuesto de Fórmula (I) o (II), cada uno de los grupos W descritos aquí puede combinarse con cualquier R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , J, m y n, o combinaciones de los mismos, como se describe en este documento.

[0044] En algunas realizaciones de la divulgación, se proporciona un compuesto que comprende la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, -NO₂, y un resto de formación de imágenes;

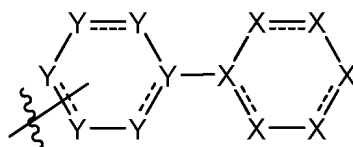
R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, -CN, -NO₂, y un resto de formación de imágenes;

J se selecciona del grupo que consiste en N(R^7), S, O, C(=O), C(=O)O, OC(=O), C(=O)N(R^7), N(R^7)C(=O), CH₂O y un enlace;

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes, o opcionalmente dos de R^4 y R^5 se unen para formar un anillo;

n es 0, 1, 2 o 3;

Q tiene la estructura:



cada Y y cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en C, C(R^6), C(R^6)₂, N, NR⁷, O y S, siempre que al menos un Y no sea C o C(R^6), y opcionalmente, en donde un y y/o uno X pueden estar ausentes; cada --- es independientemente un enlace simple o doble;

cada R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenoil opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, -N(R^7)₂, -NO₂, -OH, -C(=O) R^8 , -C(=O)OR⁸, -OC(=O) R^8 , -C(=O)N(R^7)₂, -N(R^7)C(=O) R^8 , -CN, -Si(R^9)₃, -B(R^9)₃, -OR⁸, y un resto de formación de imágenes;

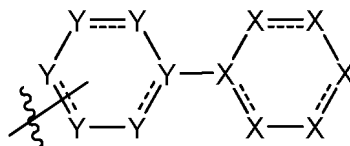
cada R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenoil opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo y un resto de formación de imágenes, u opcionalmente, se pueden unir dos R^7 para formar un anillo;

cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, y un resto de formación de imágenes;

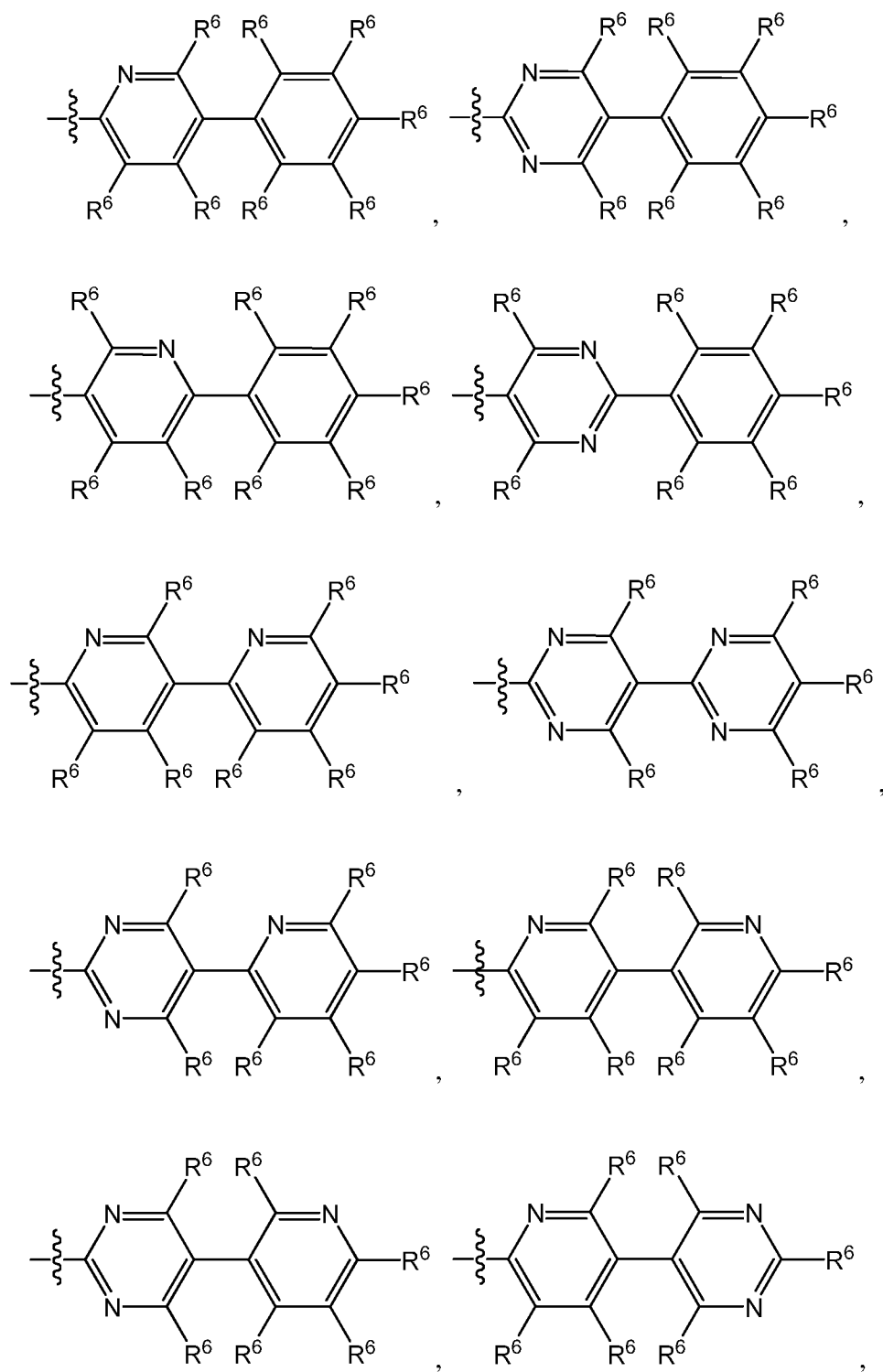
cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, halo, y un resto de formación de imágenes; y

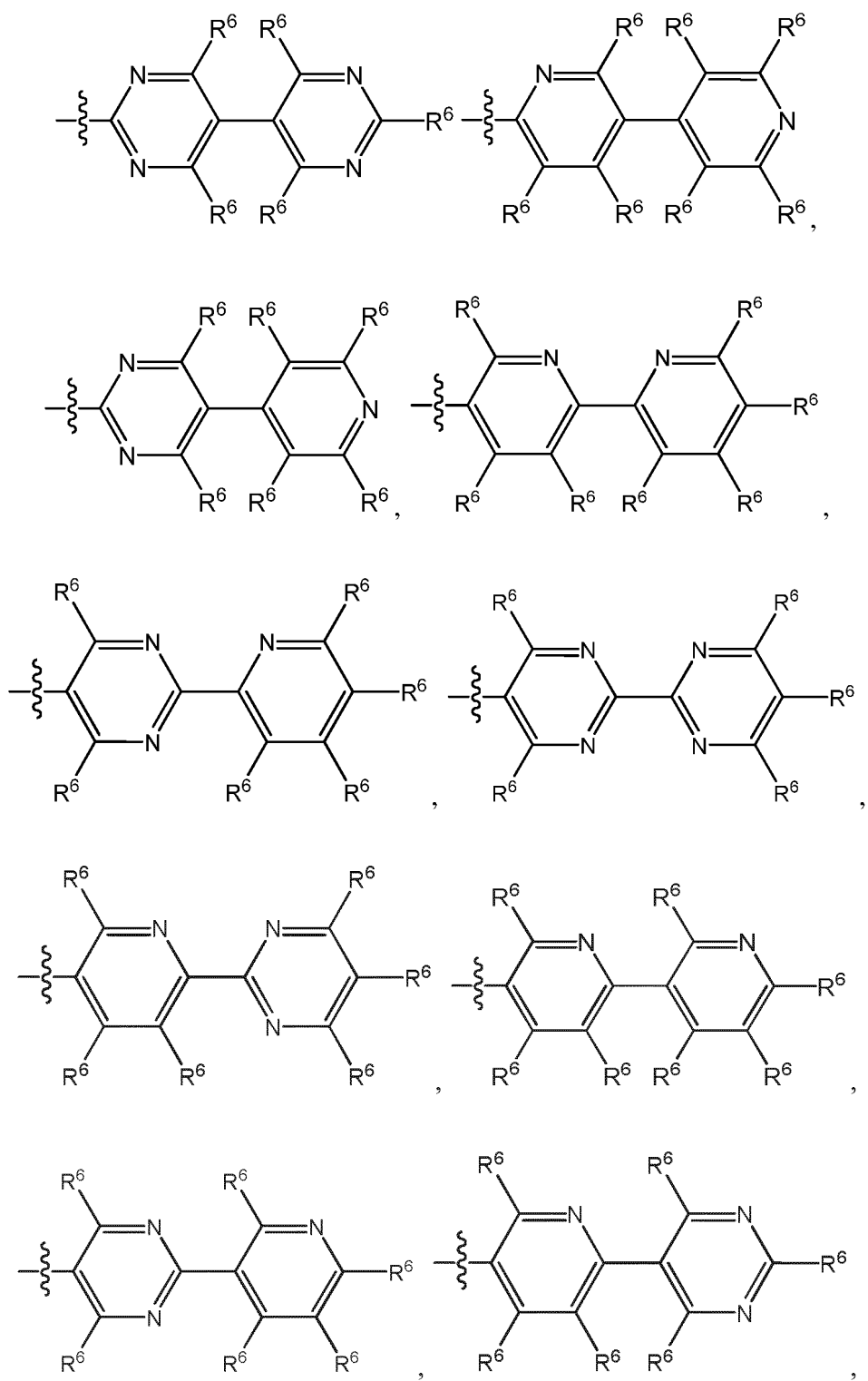
cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes, siempre que al menos un resto de formación de imágenes esté presente en el compuesto.

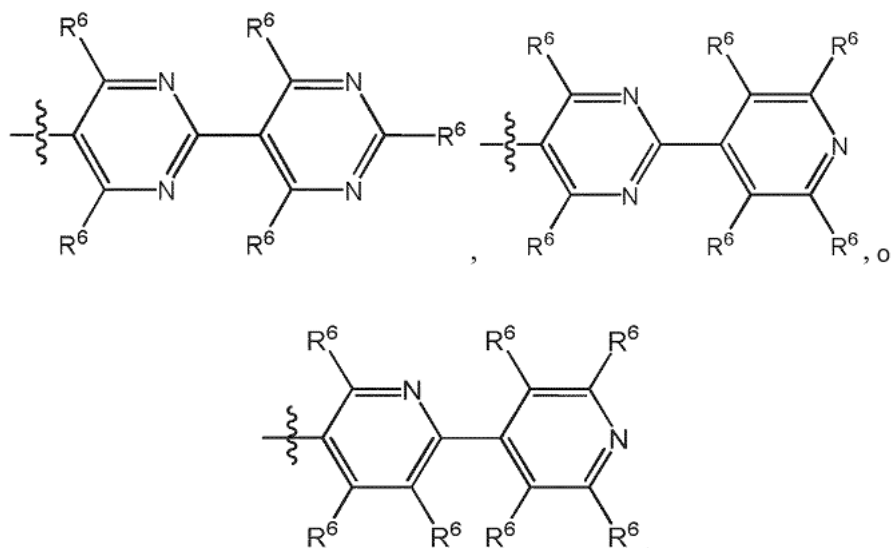
[0045] La siguiente descripción de los grupos Q puede ser utilizada en conexión con un compuesto de Fórmula (III), o como se ha señalado en el presente documento. En algunas realizaciones, Q tiene la estructura:



en donde cada Y y cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en C, C(R⁶), C(R⁶)₂, N, NR⁷, O y S, proporcionados en al menos un Y no es C o C(R⁶). En algunas realizaciones, una Y y/o una X pueden estar ausentes. En algunas realizaciones, una Y está ausente. En algunas realizaciones, una X está ausente. En algunas realizaciones, una Y y una X están ausentes. En algunas realizaciones, una Y está ausente y una Y es N. En algunas realizaciones, una Y está ausente y una Y es NR⁷. En algunas realizaciones, una Y está ausente y una Y está en O. En algunas realizaciones, una Y está ausente y una Y está en S. En algunas realizaciones, una X está ausente y una X está en N. En algunas realizaciones, una X está ausente y una X es NR⁷. En algunas realizaciones, una X está ausente y una X es O. En algunas realizaciones, una X está ausente y una X es S. En algunas realizaciones, para Q, al menos una Y es NR⁷. En algunas realizaciones, para Q, al menos uno de cada uno de X e Y es NR⁷. En algunas realizaciones, para Q, al menos una Y es N. En algunas realizaciones, para Q, al menos uno de cada uno de X e Y es N. En algunas realizaciones, para Q, al menos una Y es O. En algunas realizaciones, para Q, al menos una Y es S. En algunas realizaciones, para Q, cada X es C o C(R⁶). En algunas realizaciones, por Q, al menos un X no es C o C(R⁶). En algunas realizaciones, por Q, al menos dos Y no son C o C(R⁶). En algunas realizaciones, para Q, al menos uno de cada uno de X e Y no es C o C(R⁶). En algunas realizaciones, para Q, al menos dos X no son C o C(R⁶). En algunas realizaciones, Q es:

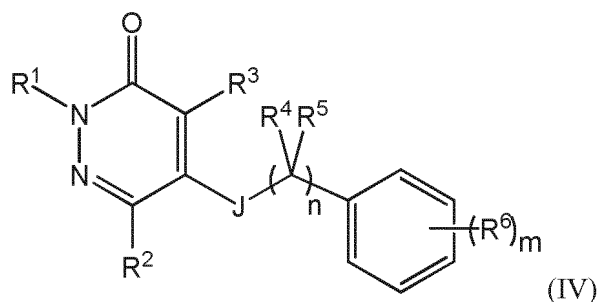






Para un compuesto de Fórmula (III), cada uno de los grupos Q descritos en este documento puede combinarse con cualquier R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , J y n, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento.

[0046] En algunas realizaciones de la divulgación, se proporciona un compuesto que comprende la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, - NO_2 , y un resto de formación de imágenes;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo no sustituido o alquilo opcionalmente sustituido con un resto que no sea halógeno, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, - CN , y - NO_2 ;

J se selecciona del grupo que consiste en $\text{N}(\text{R}^7)$, S, O, $\text{C}(\text{=O})$, $\text{C}(\text{=O})\text{O}$, $\text{OC}(\text{=O})$, $\text{C}(\text{=O})\text{N}(\text{R}^7)$, $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{=O})$, CH_2O y un enlace;

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes, o opcionalmente dos de R^4 y R^5 se unen para formar un anillo;

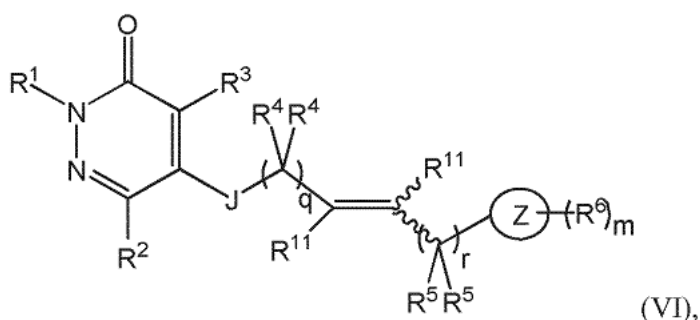
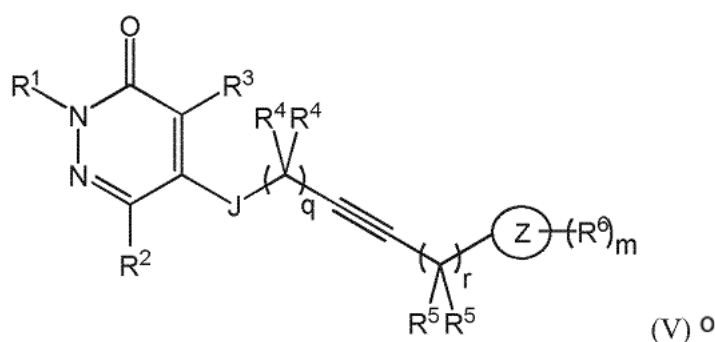
n es 0, 1, 2 o 3;

cada R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenoil opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, - $\text{N}(\text{R}^7)_2$, - NO_2 , - OH, - $\text{C}(\text{=O})\text{R}^8$, - $\text{C}(\text{=O})\text{OR}^8$, - $\text{OC}(\text{=O})\text{R}^8$, - $\text{C}(\text{=O})\text{N}(\text{R}^7)_2$, - $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{=O})\text{R}^8$, - CN , - $\text{Si}(\text{R}^9)_3$, - $\text{B}(\text{R}^9)_3$, - OR^8 , y un resto de formación de imágenes;

m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

cada R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo y un resto de formación de imágenes, u opcionalmente, cualquiera de los dos R^7 puede unirse para formar un anillo;
 cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, y un resto de formación de imágenes;
 cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, halo, y un resto de formación de imágenes;
 y cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes, siempre que al menos un resto de formación de imágenes esté presente en el compuesto.

[0047] En algunas realizaciones de la divulgación, se proporciona un compuesto que comprende la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes;
 R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, $-NO_2$, y un resto de formación de imágenes;
 R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, $-CN$, $-NO_2$, y una formación de imágenes resto;
 J se selecciona del grupo que consiste en $N(R^7)$, S , O , $C(=O)$, $C(=O)O$, $OC(=O)$, $C(=O)N(R^7)$, $N(R^7)C(=O)$, CH_2O y un enlace;
 cada R^4 , R^5 y R^{11} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes, u opcionalmente dos de R^4 o dos de R^5 se unen para formar un anillo;
 q , y r son cada uno independientemente 0, 1, 2 o 3;
 Z se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heterociclilo y un enlace;
 cada R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, $-NO_2$, y un resto de formación de imágenes.

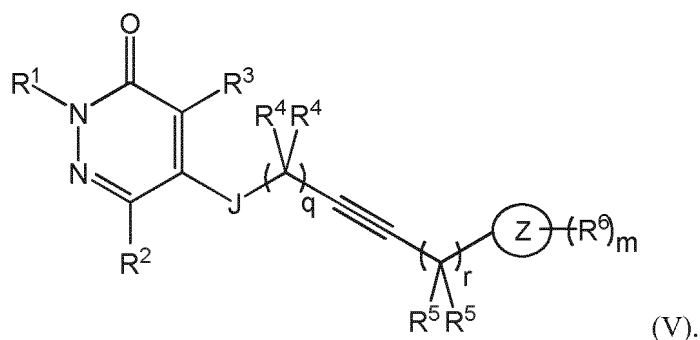
opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, $-N(R^7)_2$, $-NO_2$, $-OH$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-OC(=O)R^8$, $-C(=O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(=O)R^8$, $-CN$, $-Si(R^9)_3$, $-B(R^9)_3$, $-OR^8$, y un resto de formación de imágenes; m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

cada R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo y un resto de formación de imágenes, u opcionalmente, se pueden unir dos R^7 para formar un anillo;

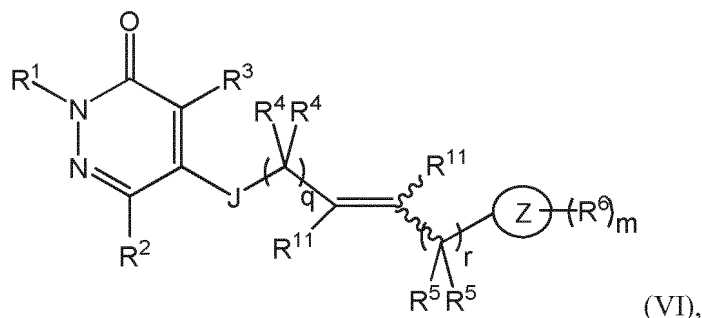
cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, y un resto de formación de imágenes;

cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, halo, y un resto de formación de imágenes;

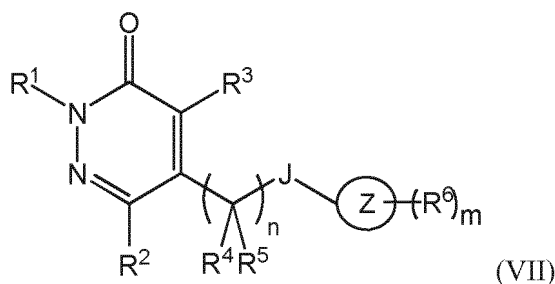
y cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes, siempre que al menos un resto de formación de imágenes esté presente en el compuesto. En algunas realizaciones, en algunas realizaciones, se proporciona un compuesto que comprende la estructura:



[0048] En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto que comprende la estructura:



[0049] En algunas realizaciones de la divulgación, se proporciona un compuesto que comprende la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sub establecido, y un resto de imagen;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, $-NO_2$, haloalquilo, y un resto de formación de imágenes;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, $-CN$, $-NO_2$, y una formación de imágenes resto;

J se selecciona del grupo que consiste en $N(R^7)$, S, O, $C(=O)$, $C(=O)O$, $OC(=O)$, $C(=O)N(R^7)_2$, $N(R^7)C(=O)$, y $-CH_2O$;

cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes, u opcionalmente dos de R^4 o dos de R^5 se unen para formar un anillo;

n es 1, 2 o 3;

Z se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heterociclilo y un enlace;

cada R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenoil opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, $-N(R^7)_2$, $-NO_2$, $-OH$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-OC(=O)R^8$, $-C(=O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(=O)R^8$, $-CN$, $-Si(R^9)_3$, $-B(R^9)_3$, $-OR^8$, y un resto de formación de imágenes; m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

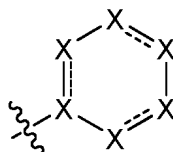
cada R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenoil opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo y un resto de formación de imágenes, u opcionalmente, se pueden unir dos R^7 para formar un anillo;

cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, y un resto de formación de imágenes;

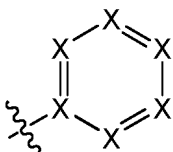
cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, halo, y un resto de formación de imágenes;

y cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes, siempre que al menos un resto de formación de imágenes esté presente en el compuesto.

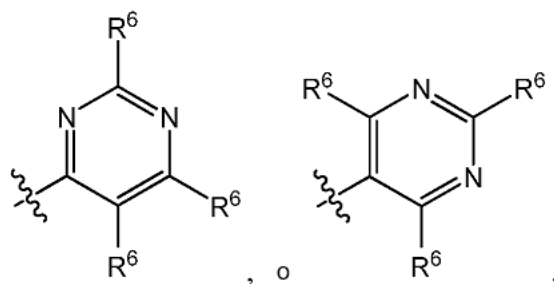
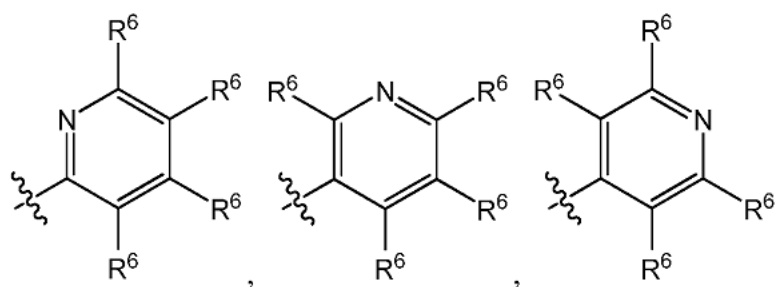
[0050] La siguiente descripción de grupos Z puede ser utilizada en conexión con un compuesto de Fórmula (V), (VI), o (VII). En algunas realizaciones, Z es arilo. En algunas realizaciones, Z es fenilo. En algunas realizaciones, Z es naftilo. En algunas realizaciones, Z es heteroarilo. En algunas realizaciones, Z es heteroarilo de cinco miembros. En algunas realizaciones, Z es heteroarilo de seis miembros. En algunas realizaciones, Z es heteroarilo monocíclico. En algunas realizaciones, Z es heteroarilo bicíclico. En algunas realizaciones, Z es heteroarilo tricíclico. En algunas realizaciones, Z es heterociclilo. En algunas realizaciones, Z es:



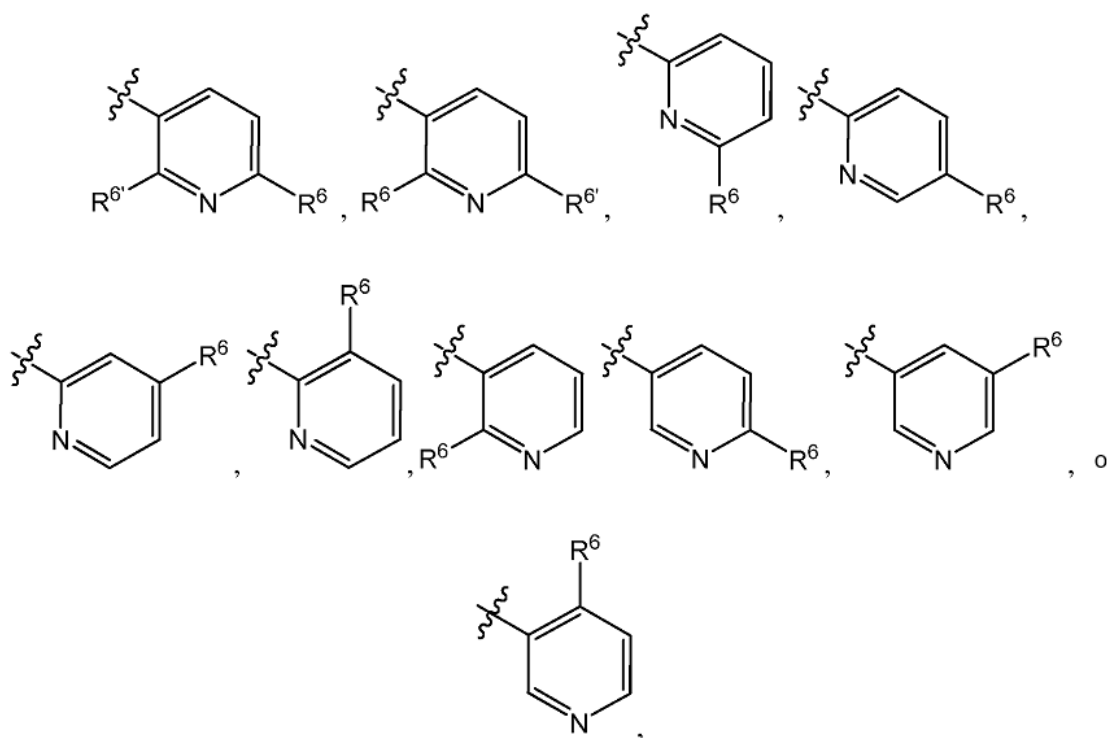
en donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en C, $C(R^6)$, $C(R^6)_2$, N, NR^7 , O y S; y en donde cada --- es independientemente un enlace simple o doble. En algunas realizaciones, al menos un X no es C o $C(R^6)$. En algunas realizaciones, al menos una X es N. En algunas realizaciones, al menos una X es $N(R^7)$. En algunas realizaciones, al menos una X es O. En algunas realizaciones, al menos una X es S. En algunas realizaciones, Z es:



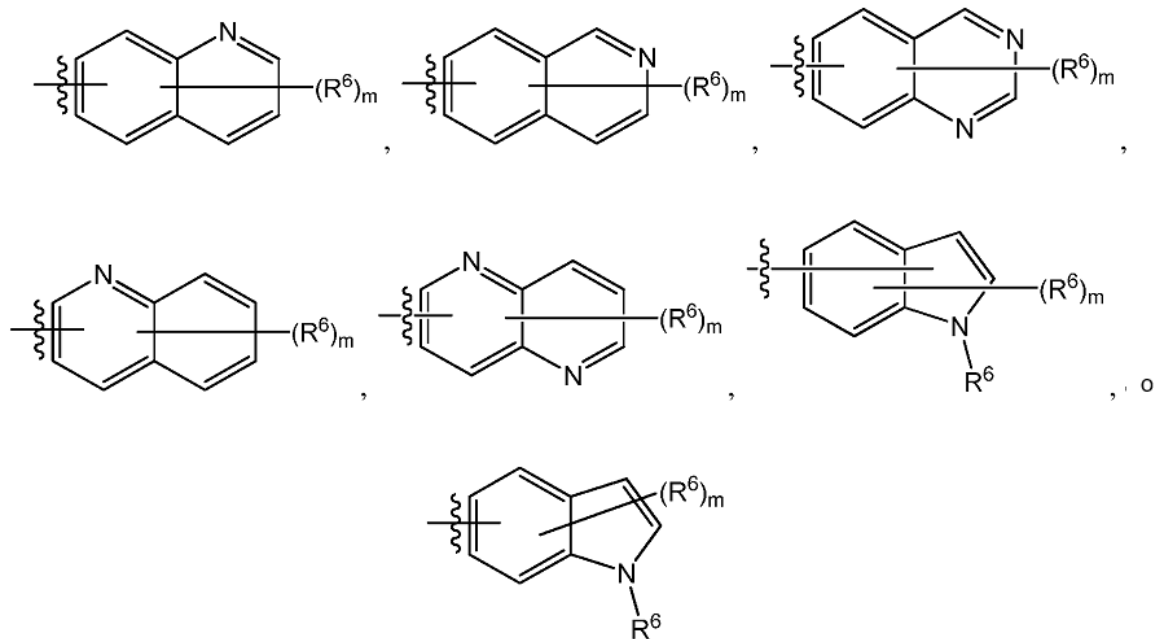
en donde cada X es independientemente C, $C(R^6)$ o N. En algunas realizaciones, en al menos una X no es C o $C(R^6)$. En algunas realizaciones, al menos una X es N. En algunas realizaciones, Z es:



[0051] En algunas realizaciones, Z es:



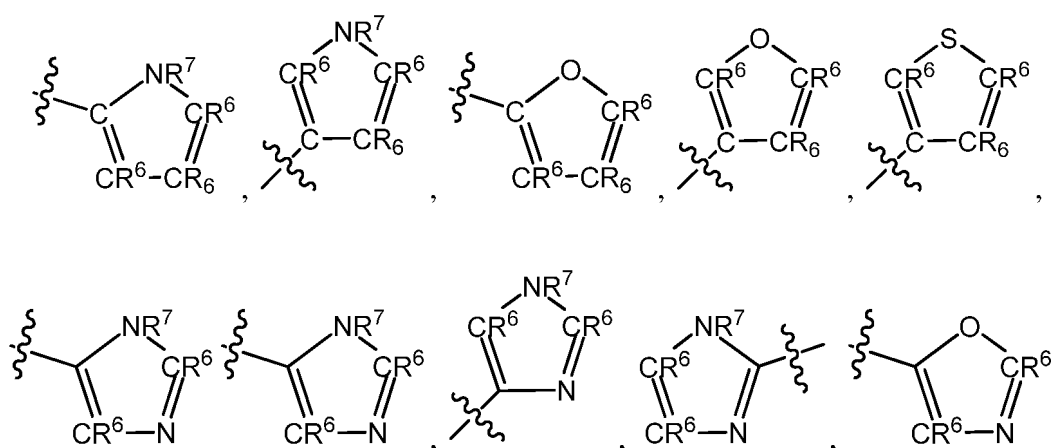
en donde $R^{6'}$ es halo o hidrógeno. En algunas realizaciones, $R^{6'}$ es flúor, cloro, bromo o hidrógeno. En algunas realizaciones, R^6 es $-(CH_2)_jI_m$; en donde I_m es un resto de formación de imágenes y j es 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunas realizaciones, R^6 es $-(CH_2)_jO(CH_2)_jI_m$; en donde I_m es un resto de formación de imágenes y cada j es independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunas realizaciones, Z es:

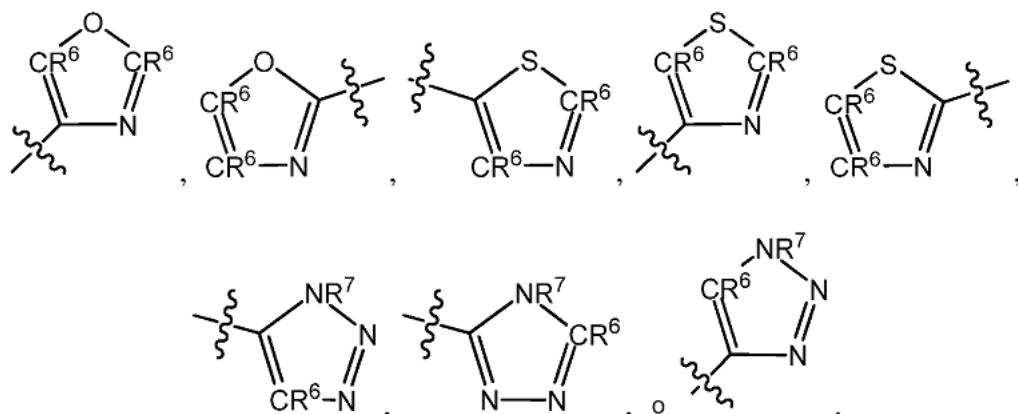


[0052] En algunas realizaciones, Z es:

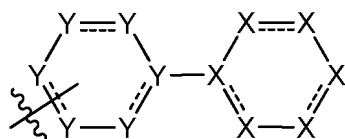


cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en C, $C(R^6)$, $C(R^6)_2$, N, NR^7 , O y S; y cada --- es independientemente un enlace simple o doble. En algunas realizaciones, al menos un X no es C o $C(R^6)$. En algunas realizaciones, al menos una X es N. En algunas realizaciones, al menos una X es $N(R^7)$. En algunas realizaciones, al menos una X es O. En algunas realizaciones, al menos una X es S. En algunas realizaciones, Z se selecciona del grupo que consiste en:

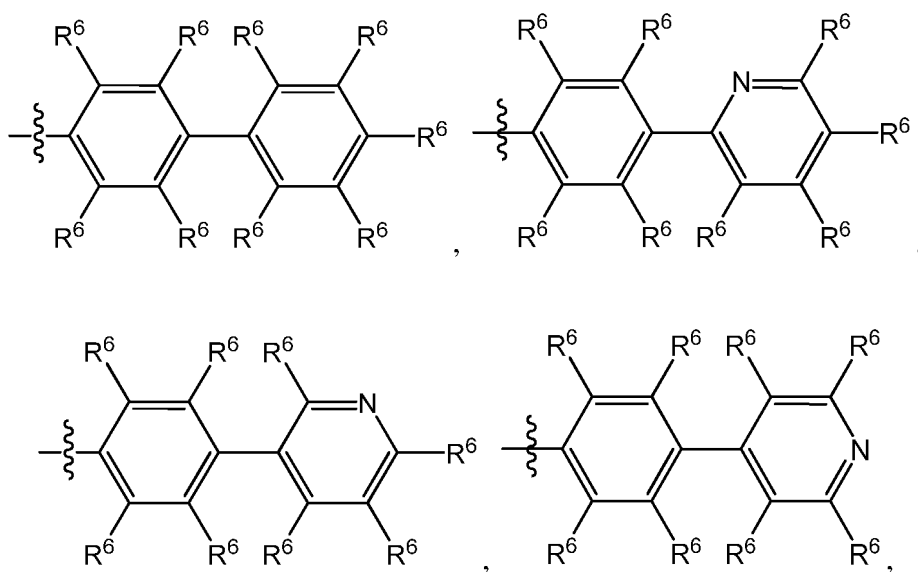


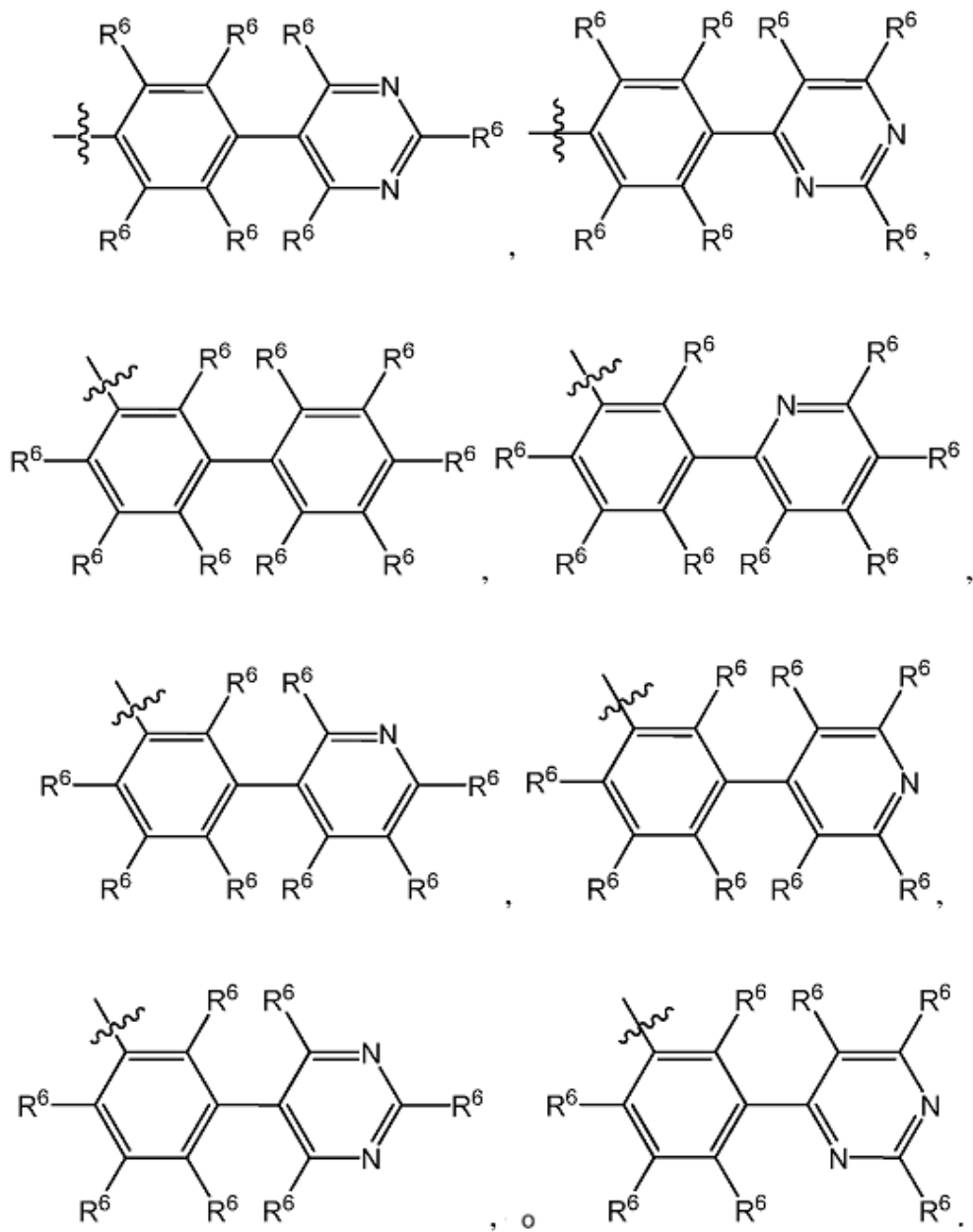


[0053] En algunas realizaciones, Z es:

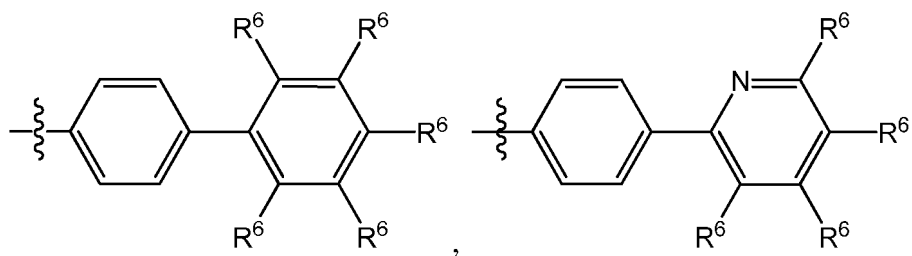


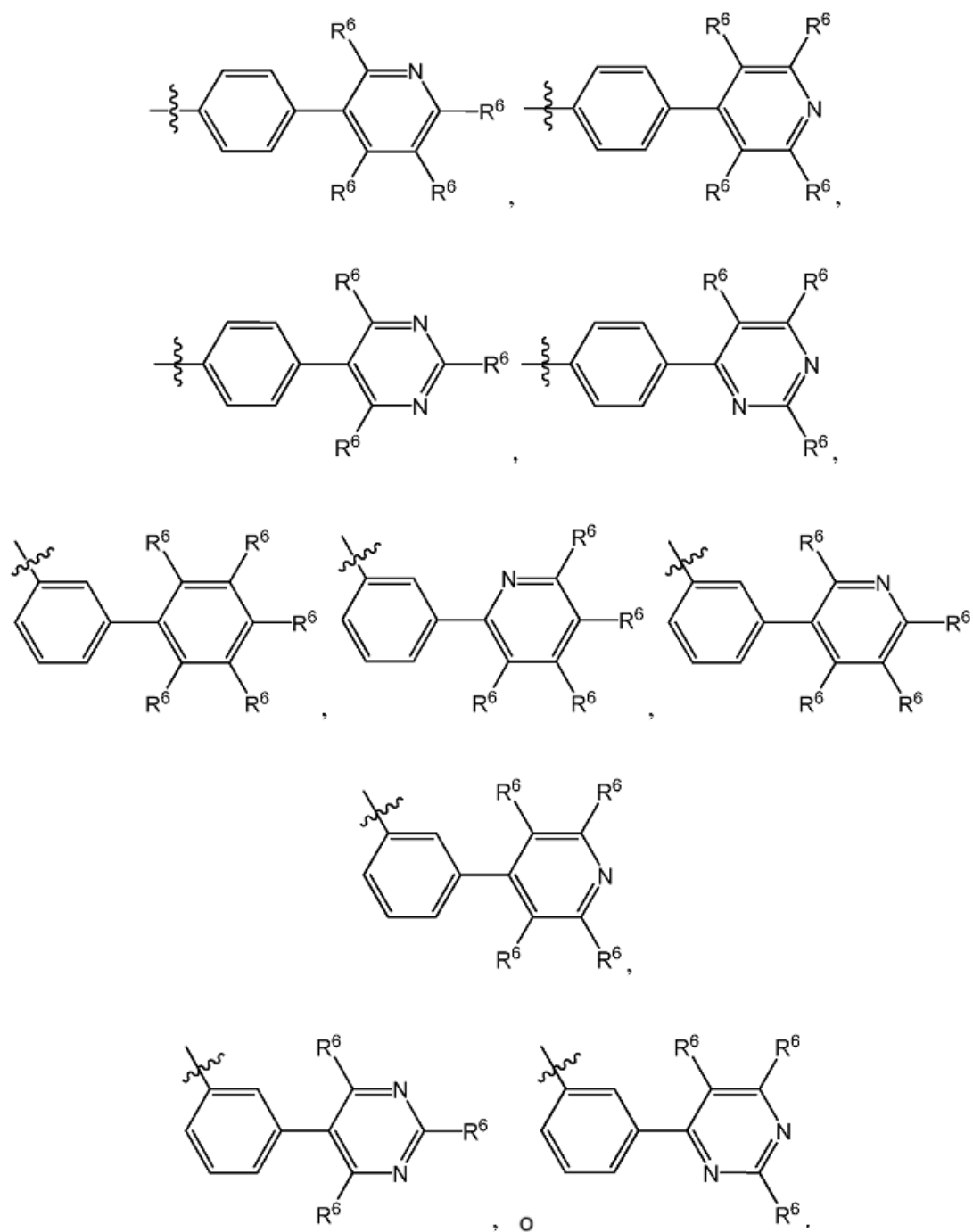
cada Y se selecciona independientemente del grupo que consiste en C, C(R⁶), C(R⁶)₂, N, NR⁷, y S; y cada --- es independientemente un enlace simple o doble, opcionalmente, en donde un X y/o un Y está ausente. En algunas realizaciones, una Y y/o una X pueden estar ausentes. En algunas realizaciones, una Y está ausente. En algunas realizaciones, una X está ausente. En algunas realizaciones, una Y y una X están ausentes. En algunas realizaciones, una Y está ausente y una Y es N. En algunas realizaciones, una Y está ausente y una Y es NR⁷. En algunas realizaciones, una Y está ausente y una Y está en O. En algunas realizaciones, una Y está ausente y una Y está en S. En algunas realizaciones, una X está ausente y una X está en N. En algunas realizaciones, una X está ausente y una X es NR⁷. En algunas realizaciones, una X está ausente y una X es O. En algunas realizaciones, una X está ausente y una X es S. En algunas realizaciones, para Z, al menos una Y es NR⁷. En algunas realizaciones, para Z, al menos uno de cada uno de X e Y es NR⁷. En algunas realizaciones, para Z, al menos una Y es N. En algunas realizaciones, para Z, al menos uno de cada uno de X e Y es N. En algunas realizaciones, para Z, al menos una Y es O. En algunas realizaciones, para Z, al menos una Y es S. En algunas realizaciones, para Z, cada X es C o C(R⁶). En algunas realizaciones, para Z, al menos un X no es C o C(R⁶). En algunas realizaciones, por Z, al menos dos Y no son C o C(R⁶). En algunas realizaciones, para Z, al menos uno de cada uno de X e Y no es C o C(R⁶). En algunas realizaciones, para Z, al menos dos X no son C o C(R⁶). En algunas realizaciones, Z es:



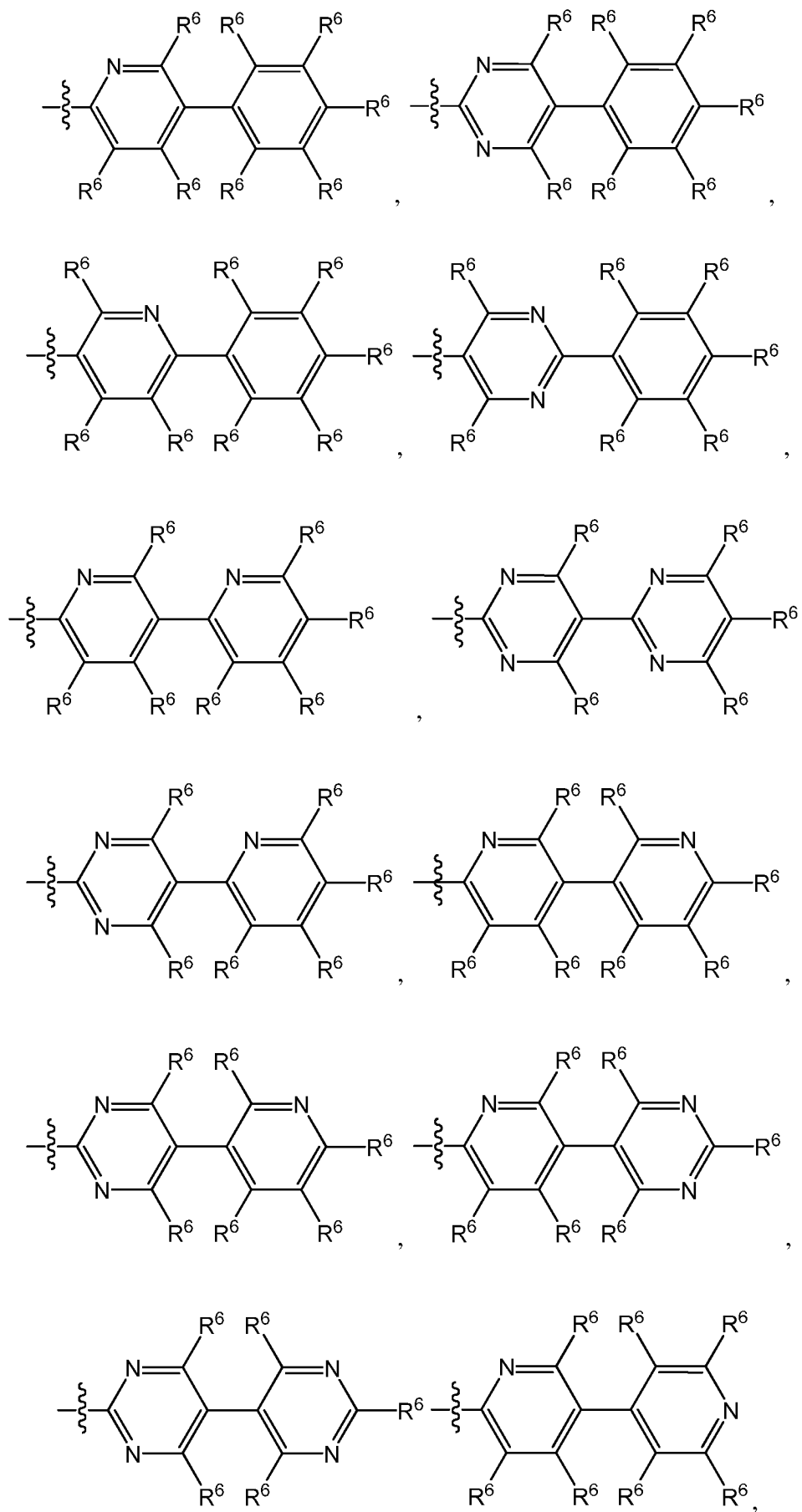


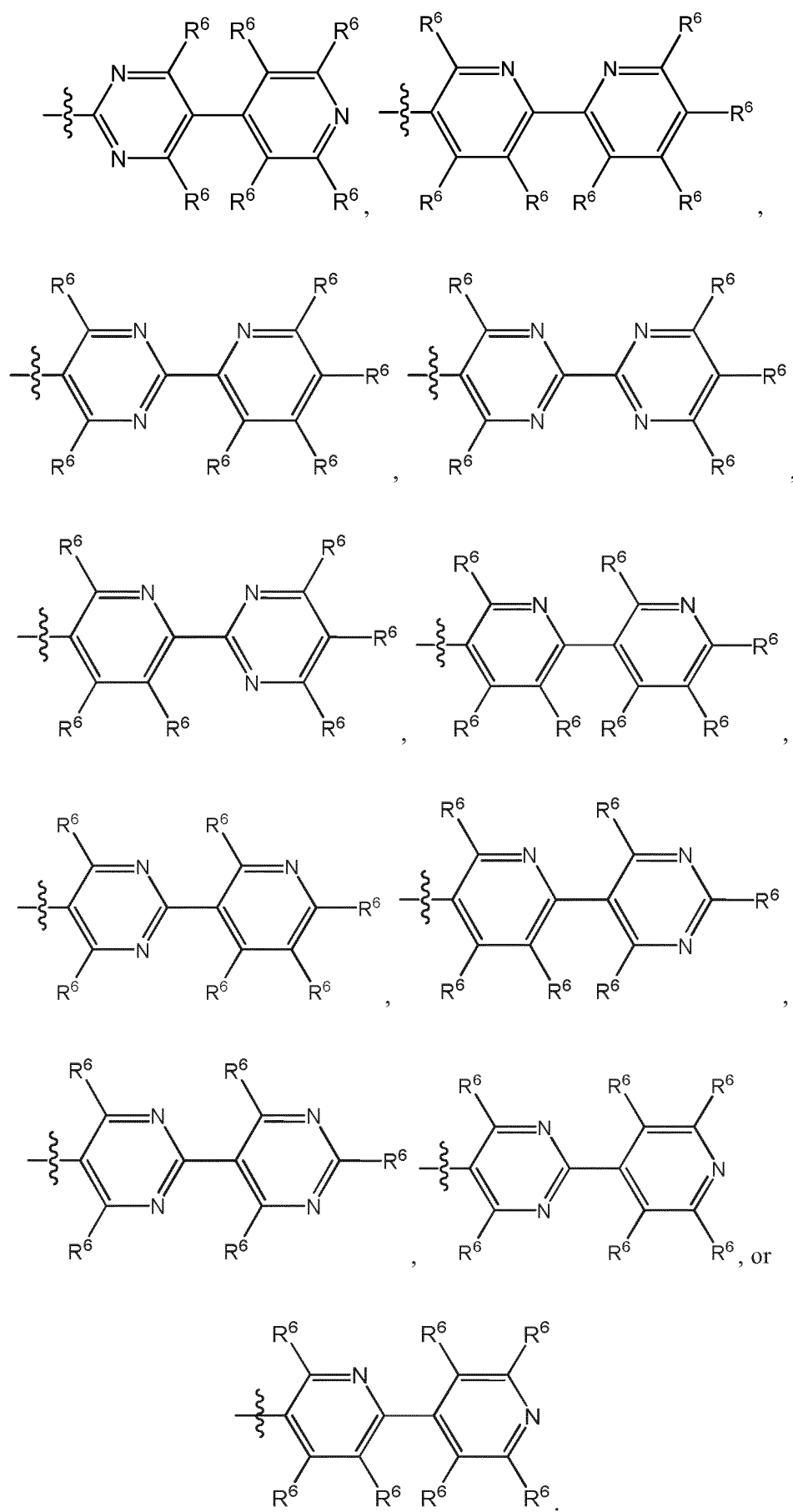
[0054] En algunas realizaciones, Z es:





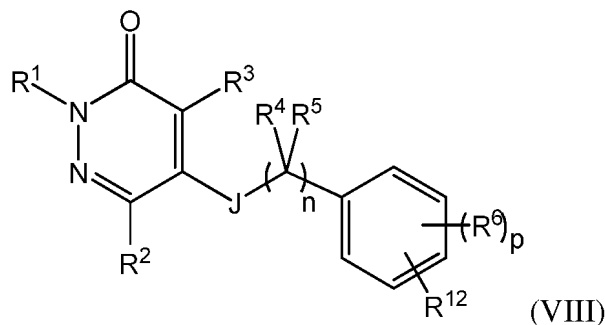
[0055] En algunas realizaciones, Z es:





Para un compuesto de Fórmula (V) o (VI), cada uno de los grupos Z descritos en este documento puede combinarse con cualquier R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , J, m, q, yr, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento. Para un compuesto de Fórmula (VII), cada uno de los grupos Z descritos en este documento se puede combinar con cualquier R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , J, n y m, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento.

[0056] En algunas realizaciones de la divulgación, se proporciona un compuesto que comprende la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, -NO₂, y un resto de formación de imágenes;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, -CN, -NO₂, y una formación de imágenes resto;

J se selecciona del grupo que consiste en N(R^7), S, O, C(=O), C(=O)O, OC(=O), C(=O)N(R^7), N(R^7)C(=O), CH₂O, y un enlace;

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes, o opcionalmente dos de R^4 y R^5 se unen para formar un anillo;

n es 0, 1, 2 o 3;

cada R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, -N(R^7)₂, -NO₂, -OH, -C(=O) R^8 , -C(=O)OR⁸, -OC(=O) R^8 , -C(=O)N(R^7)₂, -N(R^7)C(=O) R^8 , -CN, -Si(R^9)₃, -B(R^9)₃, -OR⁸, y un resto de formación de imágenes;

p es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo y un resto de formación de imágenes, u opcionalmente, se pueden unir dos R^7 para formar un anillo;

cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, y un resto de formación de imágenes;

R^{12} se selecciona del grupo que consiste en alquino opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquilo sustituido con -CN, alquilo sustituido con -C(=O)OR⁸, alquilo sustituido con -C(=O) R^8 , alquilo sustituido con -N(R^7)₂, -CN, -NO₂, -N(R^7)₂, -C(=O)OR⁸, -OC(=O) R^8 , -C(=O) R^8 , -C(=O)N(R^7)₂ y -N(R^7)C(=O) R^8 ;

cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, halo, y un resto de formación de imágenes;

y cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes, siempre que al menos un resto de formación de imágenes esté presente en el compuesto.

[0057] La siguiente descripción de grupos R^1 pueden ser utilizadas en conexión con un compuesto de Fórmula (I), (II),

(III), (IV), (V), (VI), (VII), o (VIII) En algunas realizaciones, R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y un resto de formación de imágenes. En algunas realizaciones, R^1 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^1 es alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^1 es alquilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^1 es metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, o t-butilo. En algunas realizaciones, R^1 es t-butilo. En algunas realizaciones, R^1 es heteroalquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^1 es heteroalquilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^1 es $-\text{C}(\text{R}')_2\text{OH}$, en donde j es 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y cada R' es igual o diferente y es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^1 es $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$. En algunas realizaciones, R^1 es alcoxi opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^1 es alcoxialquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^1 es arilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^1 es arilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^1 es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^1 es fenilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^1 es cicloalquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^1 es cicloalquilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^1 es ciclohexilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^1 es ciclohexilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^1 es ciclopentilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^1 es ciclopentilo no sustituido. Para un compuesto de Fórmula (I) o (II) cada uno de los grupos R^1 descritos en este documento puede combinarse con cualquier R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , $R^{9'}$, J, W, m y n, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento. Para un compuesto de Fórmula (III), cada uno de los grupos R^1 descritos en el presente documento se puede combinar con cualquier R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , $R^{9'}$, J, Q y n, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento. Para un compuesto de Fórmula (IV), cada uno de los grupos R^1 descritos en este documento puede combinarse con cualquier R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , $R^{9'}$, J, m y n, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento. Para un compuesto de Fórmula (V) o (VI), cada uno de los grupos R^1 descritos en este documento puede combinarse con cualquier R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , $R^{9'}$, R^{11} , J, Z, m, q, y r, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento. Para un compuesto de Fórmula (VII), cada uno de los grupos R^1 descritos en este documento puede combinarse con cualquier R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , $R^{9'}$, J, Z, n y m, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento. Para un compuesto de Fórmula (VIII), cada uno de los grupos R^1 descritos en este documento puede combinarse con cualquier R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , $R^{9'}$, R^{12} , J, p y n, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento.

[0058] La siguiente descripción de R^2 grupos pueden ser utilizadas en conexión con un compuesto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), o (VIII) En algunas realizaciones, R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, $-\text{NO}_2$, y un resto de formación de imágenes. En algunas realizaciones, R^2 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^2 es alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^2 es alquilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^2 es metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo o t-butilo. En algunas realizaciones, R^2 es arilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^2 es arilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^2 es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^2 es fenilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^2 es cicloalquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^2 es cicloalquilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^2 es ciclohexilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^2 es ciclohexilo no sustituido. Cada uno de los grupos R^2 descritos en el presente documento se puede combinar con cualquier R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , $R^{9'}$, J, Q, W y/o m, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento. Para un compuesto de Fórmula (I) o (II), cada uno de los grupos R^2 descritos en este documento puede combinarse con cualquier R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , $R^{9'}$, J, W, m y n, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento. Para un compuesto de Fórmula (III), cada uno de los grupos R^2 descritos en este documento se puede combinar con cualquier R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , $R^{9'}$, J, Q y n, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento. Para un compuesto de Fórmula (IV), cada uno de los grupos R^2 descritos en este documento puede combinarse con cualquier R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , $R^{9'}$, J, m y n, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento. Para un compuesto de Fórmula (V) o (VI), cada uno de los grupos R^2 descritos en este documento puede combinarse con cualquier R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , $R^{9'}$, R^{11} , J, Z, m, q, y r, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento. Para un compuesto de Fórmula (VII), cada uno de los grupos R^2 descritos en este documento puede combinarse con cualquier R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , $R^{9'}$, J, Z, n y m, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento. Para un compuesto de Fórmula (VIII), cada uno de los grupos R^2 descritos en este documento puede combinarse con cualquier R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , $R^{9'}$, R^{12} , J, p y n, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento.

[0059] La siguiente descripción de grupos R^3 puede ser utilizado en conexión con un compuesto de Fórmula (I), (II), (IV), (V), (VI), (VII), o (VIII). En algunas realizaciones, R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, y un resto de imagen. En algunas realizaciones, R^3 es H. En algunas realizaciones, R^3 es alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^3 es alquilo opcionalmente sustituido con un resto distinto de un halógeno. En algunas realizaciones, R^3 es alquilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^3 es metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, o t-butilo. En algunas realizaciones, R^3 es metilo. En algunas realizaciones, R^3 es i-propilo. En algunas realizaciones, R^3 es $-\text{CN}$. En algunas realizaciones, R^3 es $-\text{NO}_2$. En algunas realizaciones, R^3 es heteroalquilo

opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R³ es heteroalquilo no sustituido. En algunas realizaciones, R³ es arilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R³ es arilo no sustituido. En algunas realizaciones, R³ es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R³ es fenilo no sustituido. En algunas realizaciones, R³ es halo. En algunas realizaciones, R³ es F. En algunas realizaciones, R³ es ¹⁸F. En algunas realizaciones, R³ es Cl. En algunas realizaciones, R³ es Br. En algunas realizaciones, R³ es I. En algunas realizaciones, R³ no es halo. En algunas realizaciones, R³ no es halo, haloalquilo opcionalmente sustituido, o un resto formador de imágenes. En algunas realizaciones, R³ no es haloalquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el documento R³ es un resto de formación de imágenes. En algunas realizaciones, R³ no es un resto de formación de imágenes. Cada uno de los grupos R³ descritos en este documento puede combinarse con cualquier R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R¹², J, Q, W y/o m, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento. Para un compuesto de Fórmula (I) o (II), cada uno de los grupos R³ descritos en el presente documento se puede combinar con cualquier R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R⁹, J, W, m y n, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento. Para un compuesto de Fórmula (IV), cada uno de los grupos R³ descritos en el presente documento se puede combinar con cualquier R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R⁹, J, m y n, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento. Para un compuesto de Fórmula (V) o (VI), cada uno de los grupos R³ descritos en el presente documento se puede combinar con cualquier R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R⁹, R¹¹, J, Z, m, q, y r, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento. Para un compuesto de Fórmula (VII), cada uno de los grupos R³ descritos en este documento puede combinarse con cualquier R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R⁹, J, Z, n y m, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento. Para un compuesto de Fórmula (VIII), cada uno de los grupos R³ descritos en este documento puede combinarse con cualquier R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R⁹, R¹², J, py n, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento.

[0060] La siguiente descripción de grupos R³ pueden usarse en conexión con un compuesto de Fórmula (III). En algunas realizaciones, R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo no sustituido o alquilo opcionalmente sustituido con un resto que no sea halógeno, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxi alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -CN y -NO₂. En algunas realizaciones, R³ es alquilo opcionalmente sustituido con un resto distinto de un halógeno. En algunas realizaciones, R³ es alquilo no sustituido. En algunas realizaciones, R³ es metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, o t-butilo. En algunas realizaciones, R³ es metilo. En algunas realizaciones, R³ es i-propilo. En algunas realizaciones, R³ es -CN. En algunas realizaciones, R³ es -NO₂. En algunas realizaciones, R³ es heteroalquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R³ es heteroalquilo no sustituido. En algunas realizaciones, R³ es arilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R³ es arilo no sustituido. En algunas realizaciones, R³ es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R³ es fenilo no sustituido. Para un compuesto de Fórmula (III), cada uno de los grupos R³ descritos en el presente documento se puede combinar con cualquier R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R⁹, J, Q y n, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento.

[0061] La siguiente descripción de grupos R⁴ y R⁵ puede ser utilizada en conexión con un compuesto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) o (VIII). En algunas realizaciones, R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes, u opcionalmente dos de R⁴ y R⁵ se unen para formar un anillo. En algunas realizaciones, dos de R⁴ y R⁵ pueden unirse para formar un anillo. En algunos casos, el anillo formado puede comprender un total de 4, 5, 6, 7, 8 o más átomos. En algunos casos, el anillo comprende 5 o 6 átomos. En algunas realizaciones, cada uno de R⁴ y R⁵ es H. En algunas realizaciones, cada uno de R⁴ y R⁵ es H o alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, cada uno de R⁴ y R⁵ es H o alquilo no sustituido. En algunas realizaciones, al menos un R⁴ o R⁵ no es H. Para un compuesto de Fórmula (I) o (II), cada uno de los grupos R⁴ y/o R⁵ descritos aquí se puede combinar con cualquier R¹, R², R³, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R⁹, J, W, m y n, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento. Para un compuesto de Fórmula (III), cada uno de los grupos R⁴ y/o R⁵ descritos en este documento puede combinarse con cualquier R¹, R², R³, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R⁹, J, Q y n, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento. Para un compuesto de Fórmula (IV), cada uno de los grupos R⁴ y/o R⁵ descritos en este documento puede combinarse con cualquier R¹, R², R³, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R⁹, J, m y n, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento. Para un compuesto de Fórmula (V) o (VI), cada uno de los grupos R⁴ y/o R⁵ descritos en este documento puede combinarse con cualquier R¹, R², R³, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R⁹, R¹¹, J, Z, m, q, y r, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento. Para un compuesto de Fórmula (VII), cada uno de los grupos R⁴ y/o R⁵ descritos en el presente documento se puede combinar con cualquier R¹, R², R³, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R⁹, J, Z, n y m, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento. Para un compuesto de Fórmula (VIII), cada uno de los grupos R⁴ y/o R⁵ descritos en el presente documento se puede combinar con cualquier R¹, R², R³, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R⁹, R¹², J, py n, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento.

[0062] La siguiente descripción de grupos R⁴, R⁵, y R¹¹ puede ser utilizada en conexión con un compuesto de Fórmula (VI). En algunas realizaciones, R⁴, R⁵ y R¹¹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes, u opcionalmente dos de R⁴, R⁵ y R¹¹ se unen entre sí para formar un anillo. En algunas realizaciones, dos cualesquiera de R⁴, R⁵ y R¹¹ pueden unirse para formar un anillo. En algunos casos, el anillo formado puede comprender un total de 4, 5, 6, 7, 8 o más átomos.

En algunos casos, el anillo comprende 5 o 6 átomos. En algunas realizaciones, cada uno de R^4 , R^5 y R^{11} es H. En algunas realizaciones, al menos un R^4 , R^5 y R^{11} es 2H . En algunas realizaciones, cada uno de R^4 , R^5 , y R^{11} es 2H . En algunas realizaciones, cada uno de R^4 , R^5 y R^{11} es H o alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, cada uno de R^4 , R^5 y R^{11} es H o alquilo no sustituido. En algunas realizaciones, al menos un R^4 , R^5 , y R^{11} no es H. Para un compuesto de Fórmula (VI), cada uno de los R^4 , R^5 , y/o R^{11} grupos descritos en este documento pueden combinarse con cualquiera de R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^9 , J, Z, m, q, y r, o combinaciones de los mismos, como se describe en este documento.

[0063] La siguiente descripción de grupos R^{12} puede ser utilizada en conexión con un compuesto de Fórmula (VIII).

En algunas realizaciones, R^{12} se selecciona del grupo que consiste en alquinilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquilo sustituido con $-CN$, alquilo sustituido con $-C(=O)OR^8$, alquilo sustituido con $-C(=O)R^8$, alquilo sustituido con $-N(R^7)_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^7)_2$, $-C(=O)OR^8$, $-OC(=O)R^8$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)N(R^7)_2$ y $-N(R^7)C(=O)R^8$, en donde cada R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo y un resto de formación de imágenes, u opcionalmente, se pueden unir dos R^7 para formar un anillo; y cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, y un resto de formación de imágenes. En algunas realizaciones, dos cualquiera de R^7 pueden estar unidos juntos para formar un anillo. En algunos casos, el anillo formado puede comprender un total de 4, 5, 6, 7, 8 o más átomos. En algunos casos, el anillo comprende 5 o 6 átomos. En algunas realizaciones, R^{12} es alquinilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^{12} es alquinilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^{12} es alquenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^{12} es alquenilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^{12} es alquilo sustituido con $-C(=O)OR^8$. En algunas realizaciones, R^{12} es alquilo sustituido con $-C(=O)R^8$. En algunas realizaciones, R^{12} es alquilo sustituido con $-N(R^7)_2$. En algunas realizaciones, R^{12} es $-CN$. En algunas realizaciones, R^{12} es $-NO_2$. En algunas realizaciones, R^{12} es $-N(R^7)_2$. En algunas realizaciones, R^{12} es $-C(=O)OR^8$. En algunas realizaciones, R^{12} es $-OC(=O)R^8$. En algunas realizaciones, R^{12} es $-C(=O)R^8$. En algunas realizaciones, R^{12} es $-C(=O)N(R^7)_2$. En algunas realizaciones, R^{12} es $-N(R^7)C(=O)R^8$. En algunas realizaciones, R^{12} es $-NO_2$, $-C(=O)(CH_2)_{l_m}$, $-C(=O)O(CH_2)_{l_m}$, $-C\equiv C(CH_2)_{l_m}$, o $-Si(alquilo)_2l_m$, en donde l_m es un resto de formación de imágenes y u es 1, 2, 3, 4, 5 o 6. Para un compuesto de Fórmula (VIII), cada uno de los grupos R^{12} descrito aquí puede combinarse con cualquier R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^9 , J, p, y n, o combinaciones de los mismos, como descrito aquí.

[0064] La siguiente descripción de grupos J se puede usar en conexión con un compuesto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), o (VIII). En algunas realizaciones, J se selecciona del grupo que consiste en $N(R^7)$, S, O, $C(=O)$, $C(=O)O$, $OC(=O)$, $C(=O)N(R^7)$, $N(R^7)C(=O)$, CH_2O y un enlace, en donde cada R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, y un resto de formación de imágenes, u opcionalmente, se pueden unir dos R^7 para formar un anillo. En algunas realizaciones, dos cualquiera de R^7 pueden estar unidos juntos para formar un anillo. En algunos casos, el anillo formado puede comprender un total de 4, 5, 6, 7, 8 o más átomos. En algunos casos, el anillo comprende 5 o 6 átomos. En algunas realizaciones, J es un enlace. En algunas realizaciones, J es O. En algunas realizaciones, J es S. En algunas realizaciones, J es $N(R^7)$. En algunas realizaciones, J es $C(=O)$. En algunas realizaciones, J es $C(=O)O$. En algunas realizaciones, J es $OC(=O)$. En algunas realizaciones, J es $-CH_2O$. En algunas realizaciones, J es $N(R^7)O$ $C(=O)N(R^7)$ y cualquiera de los dos R^7 se unen para formar un anillo. En algunos casos, el anillo formado puede comprender un total de 4, 5, 6, 7, 8 o más átomos. En algunos casos, el anillo comprende 5 o 6 átomos. Para un compuesto de Fórmula (I) o (II), cada uno de los grupos J descritos en este documento puede combinarse con cualquier R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^9 , W, m y n, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento. Para un compuesto de Fórmula (III), cada uno de los grupos J descritos en este documento se puede combinar con cualquier R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^9 , Q in, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento. Para un compuesto de Fórmula (IV), cada uno de los grupos J descritos en este documento se puede combinar con cualquier R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^9 , m y n, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento. Para un compuesto de Fórmula (V) o (VI), cada uno de los grupos J descritos en este documento se puede combinar con cualquier R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^9 , R^{11} , Z, m, q, y r, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento. Para un compuesto de Fórmula (VIII), cada uno de los grupos J descritos en este documento puede combinarse con cualquier R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^9 , R^{12} , p y n, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento.

[0065] La siguiente descripción de grupos J y n puede ser utilizada en conexión con un compuesto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), o (VIII). En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, n es 1. En algunas realizaciones, n es 2. En algunas realizaciones, n es 3. En algunas realizaciones, J es O y n es 0. En algunas realizaciones, J es O, y n es 1. En algunas realizaciones, J es O, y n es 2. En algunas realizaciones, J es O y n es 3. En algunas realizaciones, J es S y n es 0. En algunas realizaciones, J es S, y n es 1. En algunas realizaciones, J es S, y n es 2. En algunas realizaciones, J es S y n es 3. Cada uno de los grupos J y/o grupos descritos en este documento puede combinarse con cualquier R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{12} , Q, W y/o m, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente

documento. Para un compuesto de Fórmula (I) o (II), cada uno de los grupos J y/o n descritos en este documento se puede combinar con cualquier R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , W y m, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento. Para un compuesto de Fórmula (III), cada uno de los grupos J y/o n descritos en este documento se puede combinar con cualquier R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y Q, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento. Para un compuesto de Fórmula (IV), cada uno de los grupos J y/o n descritos en este documento se puede combinar con cualquier R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y m, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento. Para un compuesto de Fórmula (VIII), cada uno de los grupos J y/o n descritos en este documento se puede combinar con cualquier R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{12} y p, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento.

[0066] La siguiente descripción de J, q, y/o grupos R pueden ser utilizadas en conexión con un compuesto de Fórmula (V) o (VI). En algunas realizaciones, q es 0. En algunas realizaciones, q es 1. En algunas realizaciones, q es 2. En algunas realizaciones, q es 3. En algunas realizaciones, r es 0. En algunas realizaciones, r es 1. En algunas realizaciones, r es 2. En algunas realizaciones, r es 3. En algunas realizaciones, q y r son cada una 0. En algunas realizaciones, q y r son cada una 1. En algunas realizaciones, J es O y q y r son cada una 0. En algunas realizaciones, J es O y q y r son cada una 1. En algunas realizaciones, J es O y q y r son cada una 2. En algunas realizaciones, J es O y q y r son cada una 3. En algunas realizaciones, J es S y q y r son cada uno 0. En algunas realizaciones, J es S y q y r son cada uno 1. En algunas realizaciones, J es S y q y r son cada uno 2. En algunas realizaciones, J es S y q y r son cada uno 3. En algunas realizaciones, J es o, q es 0 y r es 0, 1, 2, ó 3. En algunas realizaciones, J es O, q es 1 y r es 0, 1, 2 ó 3. En algunas realizaciones, J es O, q es 2 y r es 0, 1, 2 ó 3. En algunas realizaciones, J es O, q es 3, y r es 0, 1, 2 ó 3. Para un compuesto de Fórmula (V) o (VI), cada uno de los grupos J, q y/o r descrito aquí puede combinarse con cualquier R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , Z y m, o combinaciones de los mismos, como se ha descrito aquí.

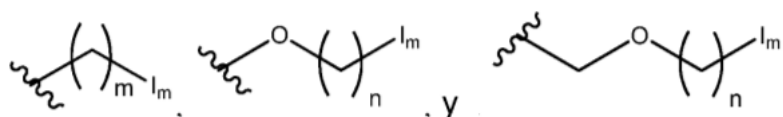
[0067] La siguiente descripción de grupos J y n puede ser utilizada en conexión con un compuesto de Fórmula (VII). En algunas realizaciones, n es 1. En algunas realizaciones, n es 2. En algunas realizaciones, n es 3. En algunas realizaciones, J es O, y n es 1. En algunas realizaciones, J es O y n es 2. En algunas realizaciones, J es O y n es 3. En algunas realizaciones, J es S y n es 1. En algunas realizaciones, J es S y n es 2. En algunas realizaciones, J es S y n es 3. Para un compuesto de Fórmula (VII), cada uno de los grupos J y/o n descritos en este documento se puede combinar con cualquier R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , Z y m, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento.

[0068] En algunas realizaciones, para un compuesto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) o (VIII), el compuesto comprende una única imagen mitad. En algunas realizaciones, para un compuesto de Fórmula (I), (II), (III), (IV) o (VII), el al menos un resto de formación de imágenes está presente en R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 o R^9 . En algunas realizaciones, para un compuesto de Fórmula (VIII), el al menos un resto de formación de imágenes está presente en R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 o R^{12} . En algunas realizaciones, para un compuesto de Fórmula (V) o (VI), el al menos un resto de formación de imágenes está presente en R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 o R^{11} . En algunas realizaciones, para un compuesto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) o (VIII), el al menos un resto de formación de imágenes está presente en R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 o R^6 . En algunas realizaciones, para un compuesto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) o (VIII), está presente al menos un resto de formación de imágenes en R^6 . Como entenderán los expertos en la técnica, cuando se refiere a un resto de formación de imágenes, el resto de formación de imágenes "está presente" en un grupo en realizaciones en las que 1) el resto de formación de imágenes es el grupo (por ejemplo, R^6 es un resto de formación de imágenes) o b) el grupo comprende el resto de formación de imágenes (por ejemplo, R^6 está sustituido con un resto de formación de imágenes). En algunas realizaciones, para un compuesto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) o (VII), R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , o R^6 comprende al menos un resto de formación de imágenes. En algunas realizaciones, para un compuesto de Fórmula (VIII), R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 o R^{12} comprenden al menos un resto de formación de imágenes. En algunas realizaciones, para un compuesto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) o (VIII), al menos un R^6 está sustituido con el al menos un resto de imagen. En algunas realizaciones, para un compuesto de Fórmula (I), (II), (IV) o (VII), R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 o R^6 es al menos una imagen mitad. En algunas realizaciones, para un compuesto de Fórmula (III), R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , o R^6 es el al menos un resto formador de imágenes. En algunas realizaciones, para un compuesto de Fórmula (V) o (VI), R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 o R^{11} es al menos un resto de formación de imágenes. En algunas realizaciones, para un compuesto de Fórmula (VIII), R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 o R^{12} es al menos un resto de formación de imágenes. En algunas realizaciones, para un compuesto de Fórmula (I), (II), (IV), o (VII), R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , o R^6 no es un resto formador de imágenes. En algunas realizaciones, para un compuesto de Fórmula (III), R^1 , R^2 , R^4 , R^5 o R^6 no es un resto de formación de imágenes. En algunas realizaciones, para un compuesto de Fórmula (V) o (VI), R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 o R^{11} no es un resto de formación de imágenes. En algunas realizaciones, para un compuesto de Fórmula (VIII), R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 o R^{12} no es un resto de formación de imágenes. En algunas realizaciones, para un compuesto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) o (VIII), al menos un R^6 es una imagen mitad. Para un compuesto de Fórmula (I) o (II), cada una de las ubicaciones de los restos de formación de imágenes descritos en el presente documento se puede combinar con cualquier R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , J, W, m y n, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento. Para un compuesto de Fórmula (III), cada una de las ubicaciones de los restos de formación de imágenes descritos en el presente documento se puede combinar con cualquier R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , Q, J in, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento. Para un compuesto de Fórmula (IV), cada una de las ubicaciones de los restos de formación de imágenes descritos en el presente documento se puede combinar con

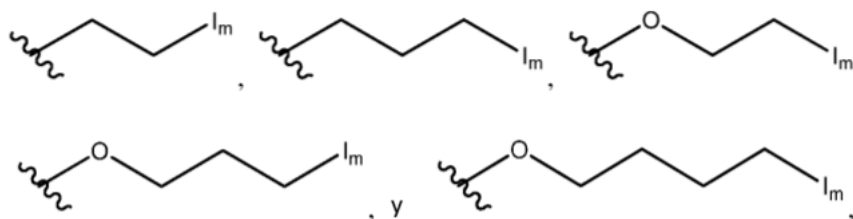
cualquier R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , $R^{9'}$, J, n y m, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento. Para un compuesto de Fórmula (V) o (VI), cada una de las ubicaciones de los restos de formación de imágenes descritos en el presente documento se puede combinar con cualquier R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , $R^{9'}$, R^{11} , J, Z, m, q, y r, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento. Para un compuesto de Fórmula (VII), cada una de las ubicaciones de los restos de formación de imágenes descritos en el presente documento se puede combinar con cualquier R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , $R^{9'}$, J, Z, n y m, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento. Para un compuesto de Fórmula (VIII), cada una de las ubicaciones de los restos de formación de imágenes descritos en el presente documento se puede combinar con cualquier R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , $R^{9'}$, R^{12} , J, py n, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento.

[0069] La siguiente descripción de la resto formador de imágenes se puede usar en conexión con un compuesto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), o (VIII). En algunas realizaciones, el al menos un resto de formación de imágenes se selecciona del grupo que consiste en ^{11}C , ^{13}N , ^{18}F , ^{76}Br , ^{89}Zr , ^{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 . En algunas realizaciones, el al menos un resto de formación de imágenes es ^{18}F . Los restos de formación de imágenes se describen con más detalle en el presente documento.

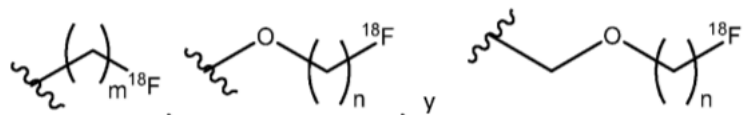
[0070] La siguiente descripción de grupos R^6 puede ser utilizada en conexión con un compuesto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), o (VIII). En algunas realizaciones, para un compuesto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) o (VIII), todos menos R^6 son H. Es decir, todos los R^6 son H y un R^6 no es H. En algunos casos, el R^6 que no es H se sustituye con al menos un resto de formación de imágenes. En algunos casos, el R^6 que no es H es al menos un resto de formación de imágenes. En algunas realizaciones, para un compuesto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) o (VIII), al menos un R^6 es alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, o alcoxialquilo opcionalmente sustituido, cada uno sustituido con un resto de formación de imágenes. En algunas realizaciones, para un compuesto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) o (VIII), al menos un R^6 es $-(\text{CH}_2)_{l_m}$; en donde l_m es un resto de imagen y j es 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunos casos, al menos un R^6 es $-(\text{CH}_2)_{l_m}$, $-(\text{CH}_2)_{2l_m}$, $-(\text{CH}_2)_{3l_m}$, $-(\text{CH}_2)_{4l_m}$, $-(\text{CH}_2)_{5l_m}$, $-(\text{CH}_2)_{6l_m}$, $-(\text{CH}_2)_{7l_m}$, $-(\text{CH}_2)_{8l_m}$, $-(\text{CH}_2)_{9l_m}$, o $-(\text{CH}_2)_{10l_m}$. En algunos casos, al menos un R^6 es $-(\text{CH}_2)^{18}\text{F}$, $-(\text{CH}_2)_2^{18}\text{F}$, $-(\text{CH}_2)_3^{18}\text{F}$, $-(\text{CH}_2)_4^{18}\text{F}$, $-(\text{CH}_2)_5^{18}\text{F}$, $-(\text{CH}_2)_6^{18}\text{F}$, $-(\text{CH}_2)_7^{18}\text{F}$, $-(\text{CH}_2)_8^{18}\text{F}$, $-(\text{CH}_2)_9^{18}\text{F}$, o $-(\text{CH}_2)_{10}^{18}\text{F}$. En algunas realizaciones, al menos un R^6 es $-\text{O}(\text{CH}_2)_{l_m}$; en donde l_m es un resto de imagen y j es 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunos casos, al menos un R^6 es $-\text{O}(\text{CH}_2)_{5l_m}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{6l_m}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{7l_m}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{8l_m}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{9l_m}$, o $-\text{O}(\text{CH}_2)_{10l_m}$. En algunos casos, al menos un R^6 es $-\text{O}(\text{CH}_2)^{18}\text{F}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2^{18}\text{F}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_3^{18}\text{F}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_4^{18}\text{F}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_5^{18}\text{F}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_6^{18}\text{F}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_7^{18}\text{F}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_8^{18}\text{F}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_9^{18}\text{F}$ u $-\text{O}(\text{CH}_2)_{10}^{18}\text{F}$. En algunas realizaciones, al menos un R^6 es $-(\text{CH}_2)\text{O}(\text{CH}_2)_{l_m}$; en donde l_m es un resto de formación de imágenes y cada j es independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunas realizaciones, al menos un R^6 es $-(\text{CH}_2)\text{O}(\text{CH}_2)_{l_m}$; en donde l_m es un resto de imagen y cada j es independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunos casos, al menos un R^6 es $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{l_m}$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{2l_m}$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{3l_m}$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{4l_m}$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{5l_m}$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{6l_m}$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{7l_m}$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{8l_m}$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{9l_m}$, o $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{10l_m}$. En algunos casos, al menos un R^6 es $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)^{18}\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2^{18}\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3^{18}\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_4^{18}\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_5^{18}\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_6^{18}\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_7^{18}\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_8^{18}\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_9^{18}\text{F}$, o $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{10}^{18}\text{F}$. En algunas realizaciones, al menos un R^6 es $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_{l_m}$; en donde l_m es un resto de formación de imágenes y j es 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunas realizaciones, al menos un R^6 es $-\text{O}[(\text{CH}_2)\text{O}]_j(\text{CH}_2)_{l_m}$; en donde l_m es un resto de formación de imágenes y cada j es independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunas realizaciones, al menos un R^6 es $-\text{O}[(\text{CH}_2)\text{O}]_j(\text{CH}_2)_{l_m}$; en donde l_m es un resto de formación de imágenes y cada j es independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunas realizaciones, al menos un R^6 es alquilo opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes. En algunas realizaciones, al menos un R^6 es $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{l_m}$; en donde l_m es un resto de formación de imágenes y j es 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunas realizaciones, al menos un R^6 es $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_{l_m}$; en donde l_m es un resto de formación de imágenes y j es 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunas realizaciones, al menos un R^6 es $-(\text{CH}_2)_j\text{NH}(\text{CH}_2)_{l_m}$; en donde l_m es un resto de formación de imágenes y cada j es independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunas realizaciones, al menos un R^6 es $\text{Si}(\text{R}^9)_{2l_m}$, en donde cada R^9 es alquilo opcionalmente sustituido y en donde l_m es un resto de formación de imágenes. En algunas realizaciones, al menos un R^6 es $\text{B}(\text{R}^9)_{2l_m}$, en donde cada R^9 es alquilo opcionalmente sustituido y en donde l_m es un resto de formación de imágenes. En algunas realizaciones, al menos un R^6 se selecciona del grupo que consiste en $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2l_m$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_2l_m$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2l_m$, $-\text{CH}_2l_m$, $-(\text{CH}_2)_{2l_m}$, $-(\text{CH}_2)_{3l_m}$, $-(\text{CH}_2)_{4l_m}$, $-(\text{CH}_2)_{5l_m}$, $-(\text{CH}_2)_{6l_m}$, $-\text{OCH}_2l_m$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2l_m}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{3l_m}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{4l_m}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{5l_m}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{6l_m}$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{2l_m}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}(\text{CH}_2)_{2l_m}$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{3l_m}$, $-\text{CD}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{2l_m}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_{2l_m}$, $-\text{CHBrC}(\text{CH}_3)_{2l_m}$, $-\text{CHClC}(\text{CH}_3)_{2l_m}$, $-\text{CHFC}(\text{CH}_3)_{2l_m}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2l_m$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{2l_m}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{3l_m}$, $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_{2l_m}$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2l_m$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_{2l_m}$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_{3l_m}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_{2l_m}$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_{2l_m}$, y $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_{3l_m}$. En algunas realizaciones, l_m es ^{18}F . En algunas realizaciones, al menos un R^6 se selecciona del grupo que consiste en:



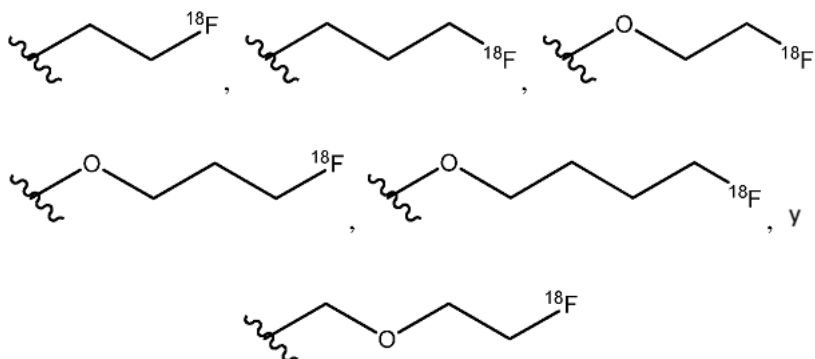
en donde m y n es un número entero entre 1 y 6, inclusive, e l_m es un resto de formación de imágenes. En algunas realizaciones, al menos un R^6 se selecciona del grupo que consiste en:



en donde I_m es un resto de formación de imágenes. En algunas realizaciones, al menos un R^6 se selecciona del grupo que consiste en:

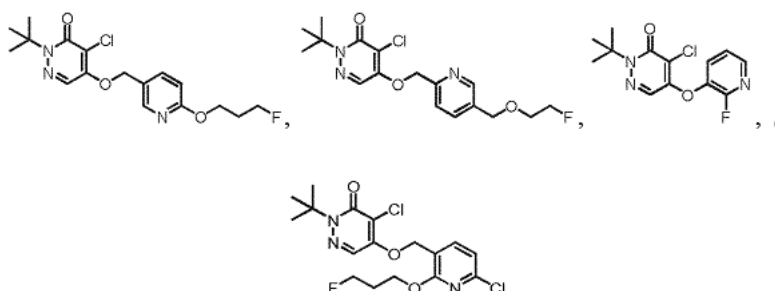


en donde m y n es un número entero entre 1 y 6, inclusive. En algunas realizaciones, al menos un R^6 se selecciona del grupo que consiste en:

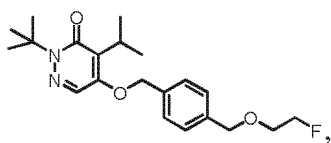


[0071] En algunas realizaciones, para un compuesto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) o (VIII), al menos un R^6 está opcionalmente sustituido con al menos un 2H . En algunas realizaciones, al menos uno R^6 es $Si(R^9)_3$. En algunas realizaciones, al menos un R^6 es $B(R^9)_3$. En algunas realizaciones, al menos un R^6 es $-NO_2$. En algunas realizaciones, al menos un R^6 es halo. En algunas realizaciones, al menos un R^6 es Cl . En algunas realizaciones, al menos un R^6 es Br . En algunas realizaciones, al menos un R^6 es F . Para un compuesto de Fórmula (I) o (II), cada uno de los grupos R^6 descritos en el presente documento puede combinarse con cualquier R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , R^9 , J , W , m y n , o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento. Para un compuesto de Fórmula (III), cada uno de los grupos R^6 descritos en este documento puede combinarse con cualquier R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , R^9 , Q , J y n , o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento. Para un compuesto de Fórmula (IV), cada uno de los grupos R^6 descritos en este documento se puede combinar con cualquier R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , R^9 , J , m y n , o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento. Para un compuesto de Fórmula (V) o (VI), cada uno de los grupos R^6 descritos en este documento puede combinarse con cualquier R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , R^9 , R^{11} , J , Z , m , q , y r , o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento. Para un compuesto de Fórmula (VII), cada uno de los grupos R^6 descritos en el presente documento se puede combinar con cualquier R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , R^9 , J , Z , n y m , o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento. Para un compuesto de Fórmula (VIII), cada uno de los grupos R^6 descritos en el presente documento se puede combinar con cualquier R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , R^9 , R^{12} , J , p y n , o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento.

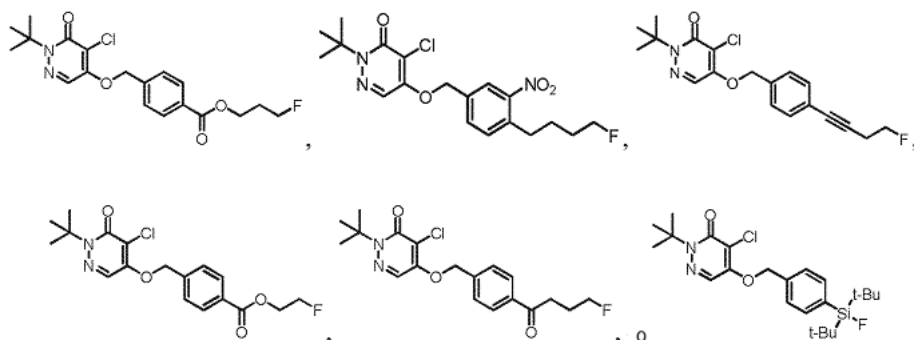
[0072] En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (II) se selecciona del grupo que consiste en:



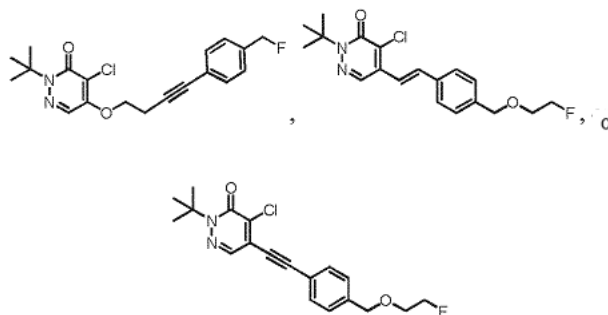
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde F es opcionalmente ^{18}F . En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (IV) es de la fórmula:



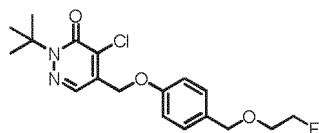
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde F es opcionalmente ^{18}F . En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (VIII) tiene la fórmula:



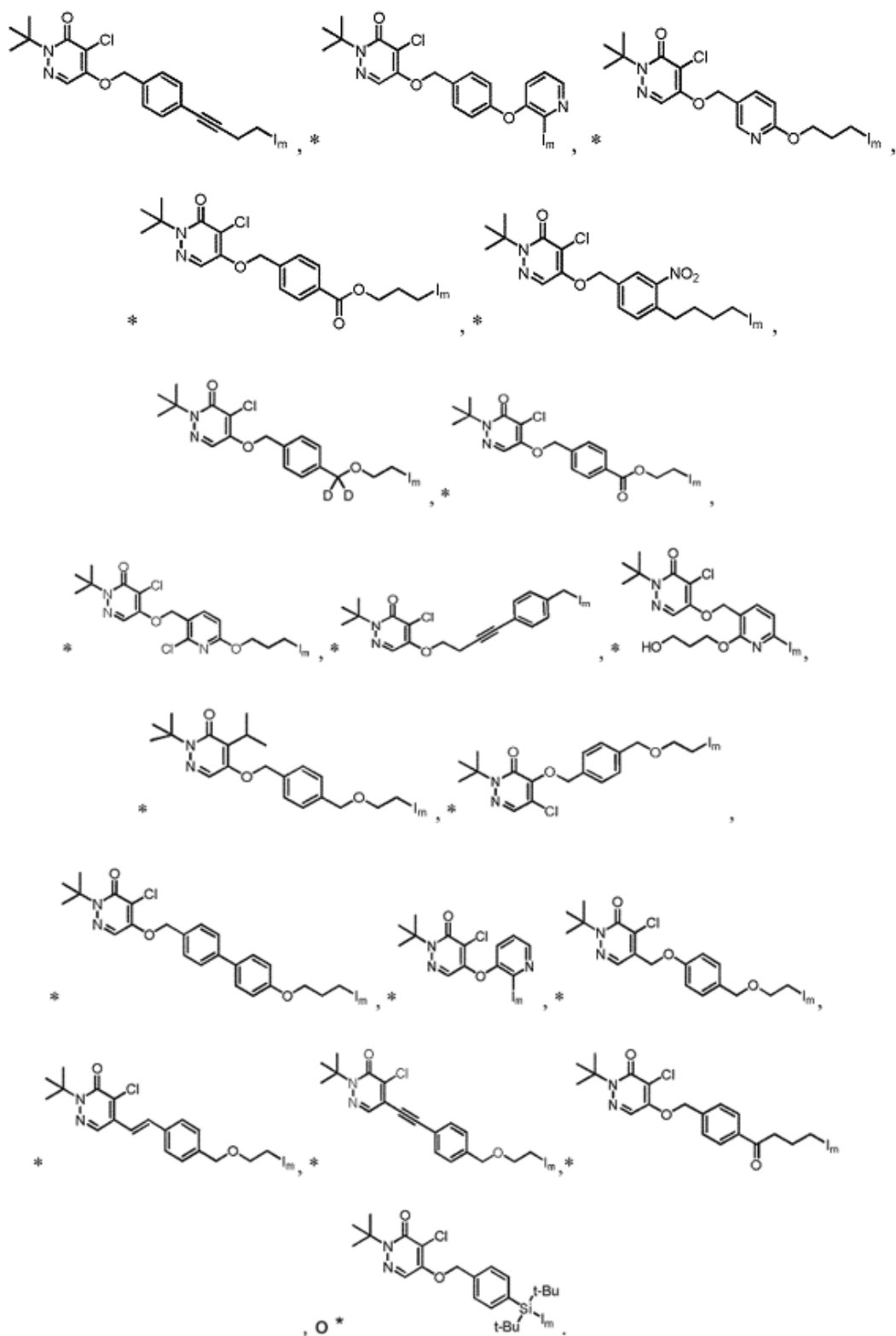
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde F es opcionalmente ^{18}F . En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (V) o (VI) se selecciona del grupo que consiste en:



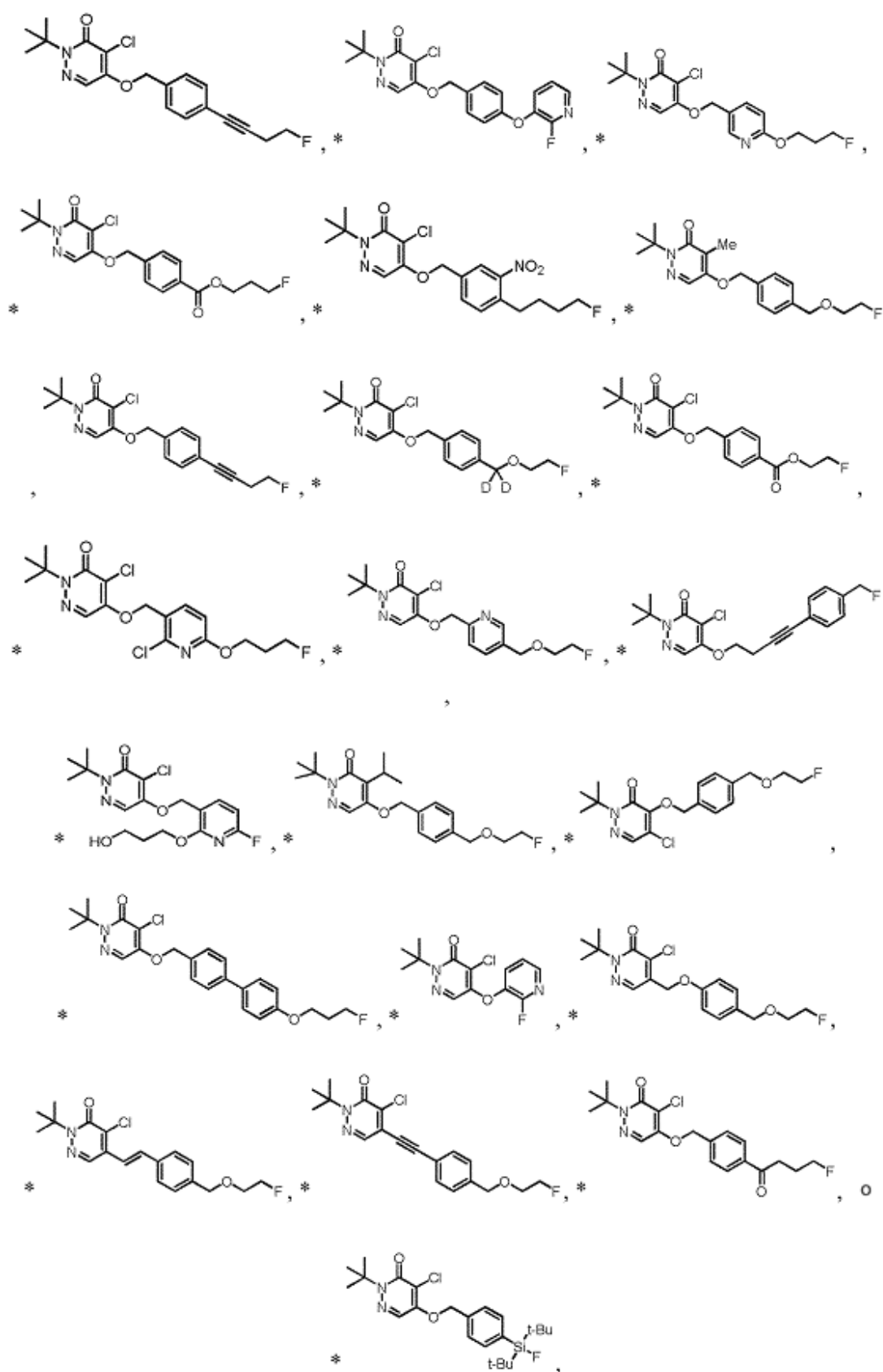
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde F es opcionalmente ^{18}F . En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (VII) tiene la fórmula:



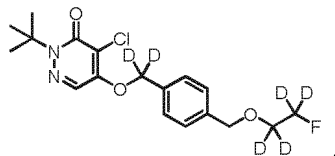
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde F es opcionalmente ^{18}F . En algunas realizaciones de la invención, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en (compuestos marcados con * son ejemplos de referencia):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Im es un resto de formación de imágenes. En algunas realizaciones, el Im es ¹⁸F. En algunas realizaciones de la invención, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en (los compuestos marcados con un * son ejemplos de referencia):

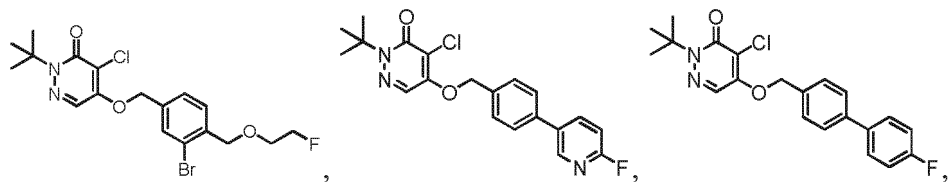


5

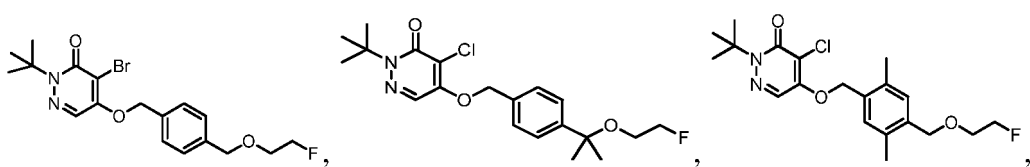


10 **[0074]** En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

15

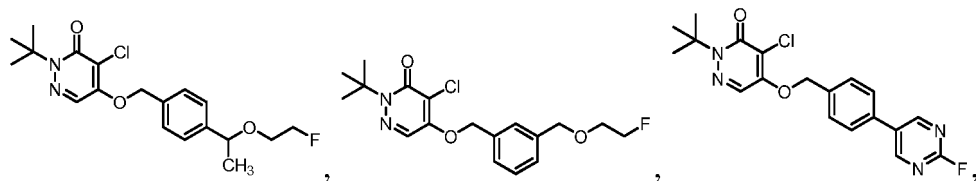


20



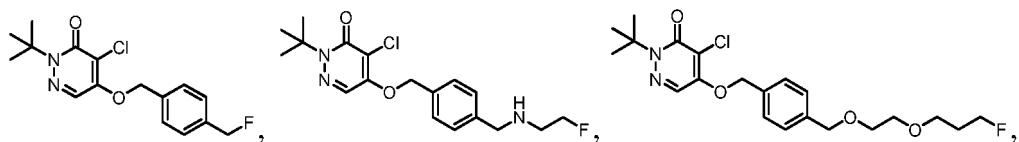
25

30

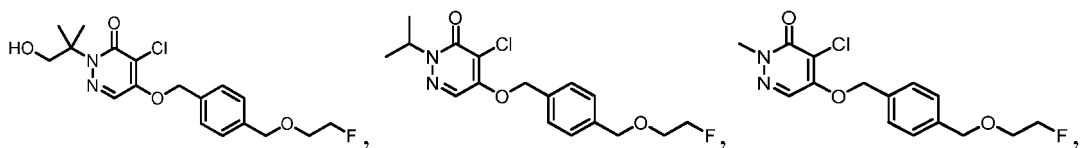


35

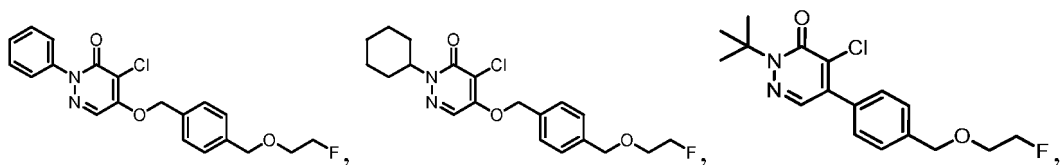
40



45

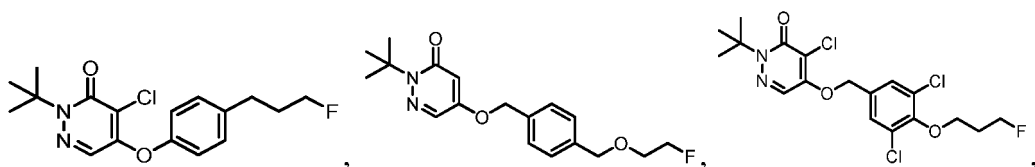


50

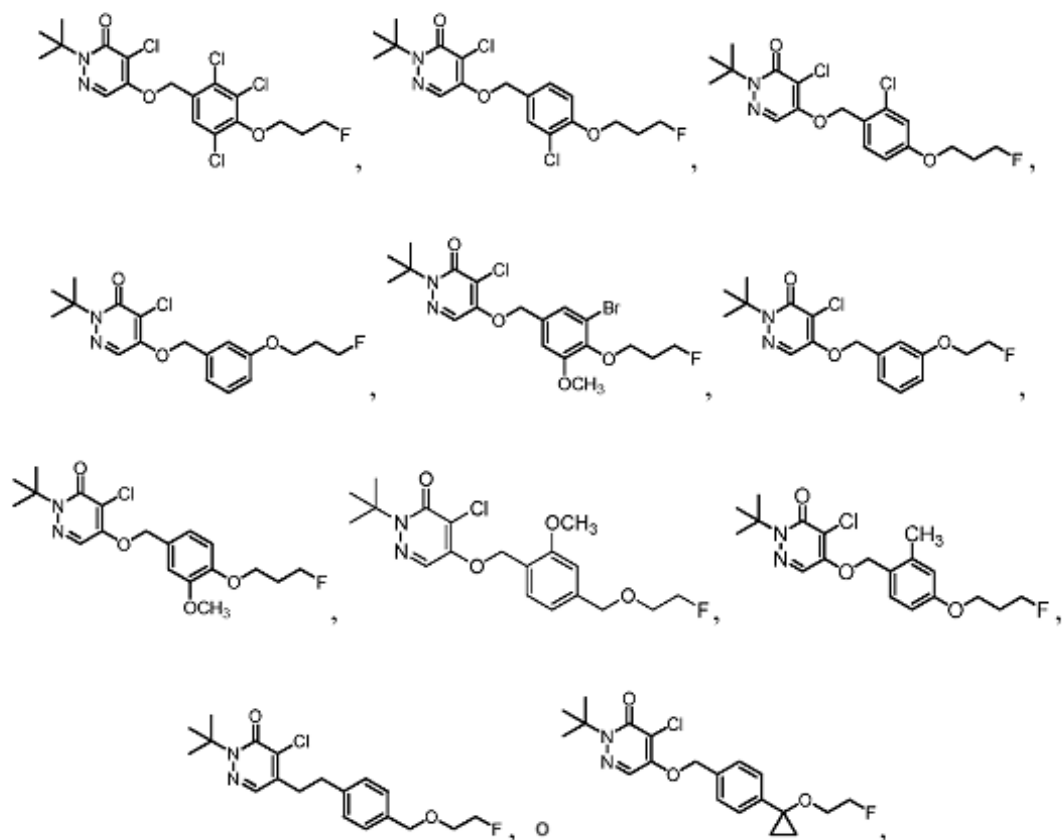


55

60

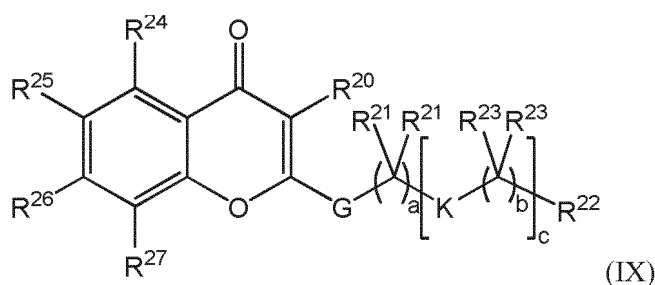


65



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, cada F es ¹⁸F.

[0075] En algunas realizaciones de la descripción, se proporciona un compuesto que comprende la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R²⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, -CN, y -NO₂;

cada R²¹ y R²³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo y un resto de formación de imágenes, o opcionalmente dos R²¹ o dos R²³ puede unirse para formar un anillo;

R²² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, -OR²⁸, -Si(R⁹)₃, -B(R⁹)₃, y un fracción de imagen;

R²⁴, R²⁵, R²⁶ y R²⁷ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido,

heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, -NO₂, -OH, -C(=O)R⁸, -C(=O)OR⁸, -OC(=O)R⁸, -C(=O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(=O)R⁸, -CN, y un resto de formación de imágenes;

cada R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo y un resto de formación de imágenes, u opcionalmente, cualquiera de los dos R⁷ puede unirse para formar un anillo;

cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, y un resto de formación de imágenes;

cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, halo, y un resto de formación de imágenes;

cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes;

R²⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, y heteroalquilo opcionalmente sustituido;

G es O, S, o NR²⁸;

a es 0, 1, 2, 3 o 4;

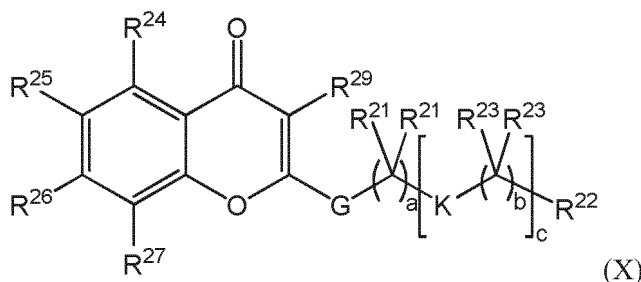
cada K es independientemente arileno, heteroarileno, alquenileno o alquinileno, cada uno opcionalmente sustituido;

cada b es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; y

c es 1 o 2,

provisto en resto de menos de formación de imágenes uno está presente en el compuesto.

[0076] En algunas realizaciones de la divulgación, se proporciona un compuesto que comprende la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada R²¹ y R²³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, y un resto de formación de imágenes, o opcionalmente dos R²¹ o dos R²³ pueden unirse para formar un anillo;

R²² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, -OR²⁸, -Si(R⁹)₃, -B(R⁹)₃, y un fracción de imagen;

R²⁴, R²⁵, R²⁶ y R²⁷ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, -NO₂, -OH, -C(=O)R⁸, -C(=O)OR⁸, -OC(=O)R⁸, -C(=O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(=O)R⁸, -CN, y un resto de formación de imágenes;

cada R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo y un resto de formación de imágenes, u opcionalmente, se pueden unir dos R⁷ para formar un anillo;

cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, y un resto de formación de imágenes; cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, halógeno, y un resto de formación de imágenes;

cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes;

R²⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, y heteroalquilo opcionalmente sustituido;

R^{29} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, -CN, -NO₂, y un resto de formación de imágenes;

G es O, S o NR²⁸;

a es 0, 1, 2, 3 o 4;

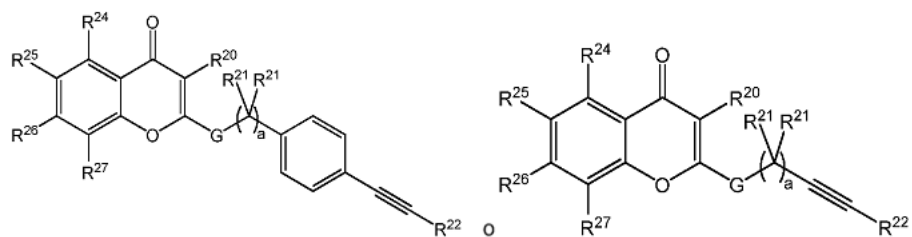
cada K es independientemente arileno, heteroarileno, alquenileno o alquinileno, cada uno opcionalmente sustituido, siempre que al menos un K sea alquenileno o alquinileno;

cada b es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; y

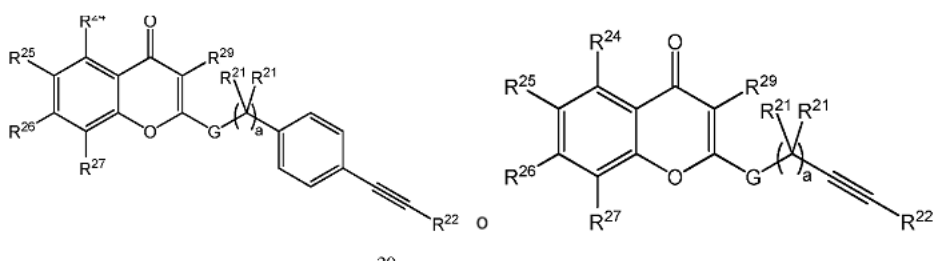
c es 1 o 2,

provisto en resto de menos de formación de imágenes uno está presente en el compuesto.

[0077] En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (IX) comprende la estructura:



[0078] En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (X) comprende la estructura:



[0079] La siguiente descripción de grupos R²⁰ se puede utilizar en conexión con un compuesto de Fórmula (IX). En algunas realizaciones, R²⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, -CN y -NO₂. En algunas realizaciones, R²⁰ es hidrógeno. En algunas realizaciones, R²⁰ es heteroalquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R²⁰ es alcoxi opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R²⁰ es alcoxialquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R²⁰ es halo. En algunas realizaciones, R²⁰ es F. En algunas realizaciones, R²⁰ es Cl. En algunas realizaciones, R²⁰ es Br. En algunas realizaciones, R²⁰ es I. En algunas realizaciones, R²⁰ es haloalquilo. En algunas realizaciones, R²⁰ es arilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R²⁰ es arilo no sustituido. En algunas realizaciones, R²⁰ es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R²⁰ es fenilo no sustituido. En algunas realizaciones, R²⁰ es cicloalquilo opcionalmente sustituido. Para un compuesto de Fórmula (IX), cada uno de los grupos R²⁰ descritos en este documento puede combinarse con cualquier R⁷, R⁸, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, G, a, K, b y c, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento.

[0080] La siguiente descripción de grupos R²⁹ pueden usarse en conexión con un compuesto de Fórmula (X). En algunas realizaciones, R²⁹ se selecciona del grupo que consiste en R²⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, -CN, -NO₂ y un resto de imagen. En algunas realizaciones, R²⁹ es hidrógeno. En algunas realizaciones, R²⁹ es alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R²⁹ es alquilo no sustituido. En algunas realizaciones, R²⁹ es metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, o t-butilo. En algunas realizaciones, R²⁹ es metilo. En algunas realizaciones, R²⁹ se heteroalquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R²⁹ es alcoxi opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R²⁹ es alcoxialquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R²⁹ es halo. En algunas realizaciones, R²⁹ es F. En algunas realizaciones, R²⁹ es Cl. En algunas realizaciones, R²⁹ es Br. En algunas realizaciones, R²⁹ es I. En algunas realizaciones, R²⁹ es haloalquilo. En algunas realizaciones, R²⁹ es arilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R²⁹ es arilo no sustituido. En algunas realizaciones, R²⁹ es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R²⁹ es fenilo no sustituido. En algunas realizaciones, R²⁹ es cicloalquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R²⁹ es -CN. En algunas realizaciones, R²⁹ es -NO₂. En algunas realizaciones, R²⁹ es un resto de formación de imágenes. Para un compuesto de Fórmula (X), cada uno de los grupos R²⁹ descritos en el presente

documento puede combinarse con cualquier R^7 , R^8 , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , G, a, K, b y c, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento.

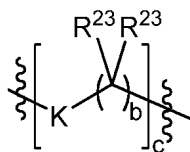
[0081] La siguiente descripción de grupos R^{21} y R^{23} puede ser utilizada en conexión con un compuesto de Fórmula (IX) o (X). En algunas realizaciones, R^{21} y R^{23} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo y un resto de formación de imágenes, o opcionalmente dos R^{21} o dos R^{23} cualquiera pueden unirse para formar un anillo. En algunas realizaciones, dos de R^{21} y R^{23} se pueden unir para formar un anillo. En algunos casos, el anillo formado puede comprender un total de 4, 5, 6, 7, 8 o más átomos. En algunos casos, el anillo comprende 5 o 6 átomos. En algunas realizaciones, cada uno de R^{21} y R^{23} es H. En algunas realizaciones, al menos un R^{21} y R^{23} es 2H . En algunas realizaciones, cada uno de R^{21} y R^{23} es 2H . En algunas realizaciones, cada uno de R^{21} y R^{23} es H o alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, cada uno de R^{21} y R^{23} es H o alquilo no sustituido. En algunas realizaciones, al menos un R^{21} y R^{23} no es H. En algunas realizaciones, al menos un R^{21} o R^{23} es un resto de formación de imágenes. Para un compuesto de Fórmula (IX), cada uno de los grupos R^{21} y/o R^{23} descritos en este documento se puede combinar con cualquier R^7 , R^8 , R^{20} , R^{22} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , G, a, K, b y c, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento. Para un compuesto de Fórmula (X), cada uno de los grupos R^{21} y/o R^{23} descritos en este documento se puede combinar con cualquier R^7 , R^8 , R^{22} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , G, a, K, b y c, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento.

[0082] La siguiente descripción de grupos R^{24} , R^{25} , R^{26} y R^{27} puede ser utilizado en conexión con un compuesto de Fórmula (IX) o (X). En algunas realizaciones, R^{24} , R^{25} , R^{26} y R^{27} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquienilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, $-NO_2$, $-OH$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-OC(=O)R^8$, $-C(=O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(=O)R^8$, $-CN$, y un resto de formación de imágenes. En algunas realizaciones, cada uno de R^{24} , R^{25} , R^{26} y R^{27} son H. En algunas realizaciones, al menos un R^{24} , R^{25} , R^{26} y R^{27} no es H. En algunas realizaciones, cada uno de R^{24} , R^{25} , R^{26} y R^{27} es H o alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, cada uno de R^{24} , R^{25} , R^{26} y R^{27} es H o alquilo no sustituido. Para un compuesto de Fórmula (IX), cada uno de los R^{24} , R^{25} , R^{26} , y R^{27} grupos descritos en la presente memoria puede combinarse con cualquier R^7 , R^8 , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{28} , G, a, K, b y c, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento. Para un compuesto de Fórmula (X), cada uno de los grupos R^{24} , R^{25} , R^{26} y R^{27} descritos en el presente documento puede combinarse con cualquier R^7 , R^8 , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{28} , R^{29} , G, a, K, b y c, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento.

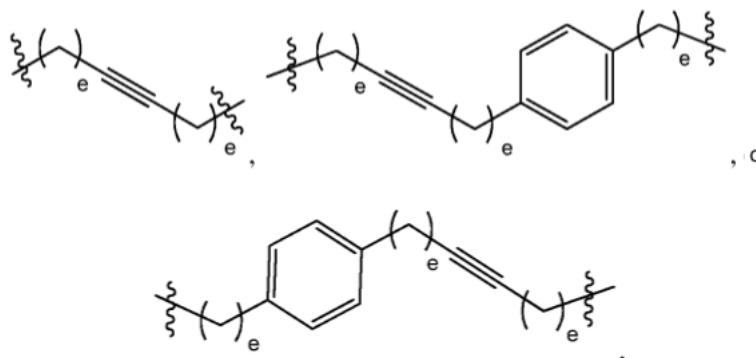
[0083] La siguiente descripción de los grupos G se puede usar en conexión con un compuesto de Fórmula (IX) o (X). En algunas formas de realización, G es O, S, o NR^{28} . En algunas realizaciones, G es O. En algunas realizaciones, G es S. En algunas realizaciones, G es NR^{28} , en donde R^{28} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido y heteroalquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, G es NH. En algunas realizaciones, G es NR^{28} , en donde R^{28} es H o alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, G es NR^{28} , en donde R^{28} es alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, G es NR^{28} , en donde R^{28} es alquilo no sustituido. Para un compuesto de Fórmula (IX), cada uno de los grupos G descritos en este documento puede combinarse con cualquier R^7 , R^8 , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , a, K, b y c, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento. Para un compuesto de Fórmula (X), cada uno de los grupos G descritos en el presente documento se puede combinar con cualquier R^7 , R^8 , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , a, K, b y c, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento.

[0084] La siguiente descripción de una, las variables B, y C pueden ser utilizadas en conexión con un compuesto de Fórmula (IX) o (X). En algunas realizaciones, a es 0. En algunas realizaciones, en donde a es 1. En algunas realizaciones, a es 2. En algunas realizaciones, a es 3. En algunas realizaciones, a es 4. En algunas realizaciones, b es 0. En algunas realizaciones, en donde b es 1. En algunas realizaciones, b es 2. En algunas realizaciones, b es 3. En algunas realizaciones, b es 4. En algunas realizaciones, C es 1. En algunas realizaciones, C es 2. En algunas realizaciones, a es 1, b es 1 y c es 1. En algunas realizaciones, a es 2, b es 2 y c es 1. En algunas realizaciones, a es 2, b es 2 y c es 2. Para un compuesto de Fórmula (IX), cada una de las variables a, b y c descritas en el presente documento se puede combinar con cualquier R^7 , R^8 , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , G y K, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento. Para un compuesto de Fórmula (X), cada una de las variables a, b y c descritas en el presente documento se puede combinar con cualquier R^7 , R^8 , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , G y K, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento.

[0085] La siguiente descripción de grupos puede ser utilizada en conexión con un compuesto de Fórmula (IX) o (X). En algunas realizaciones, al menos un K es alquinileno. En algunas realizaciones, al menos una K es alquienileno. En algunas realizaciones,



tiene la estructura:

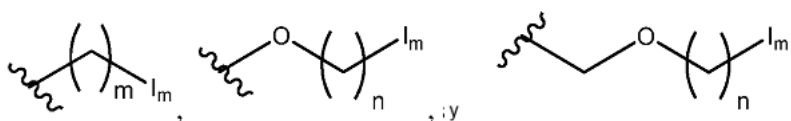


en donde cada e es independientemente 1, 2, 3 o 4. En algunas realizaciones, cada e es 1. Para un compuesto de Fórmula (IX), cada uno de los grupos anteriores se puede combinar con cualquier R^7 , R^8 , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , G y a, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento. Para un compuesto de Fórmula (X), cada uno de los grupos anteriores se puede combinar con cualquier R^7 , R^8 , R^{21} , R^{22} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , G, y a, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento.

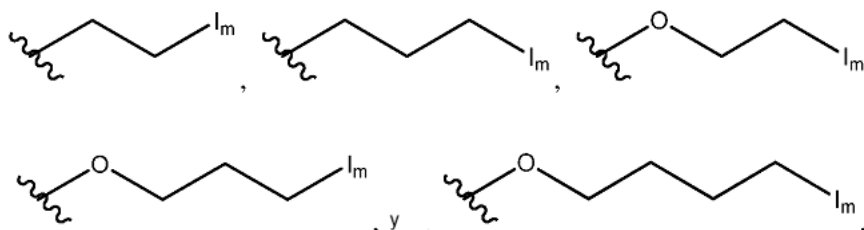
[0086] La siguiente descripción de R^{22} grupos puede ser utilizado en conexión con un compuesto de Fórmula (IX) o (X). En algunas realizaciones, R^{22} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxilquilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, $-OR^{28}$ y un resto de formación de imágenes. En algunas realizaciones, R^{22} es $-Si(R^9)_3$ o $-B(R^9)_3$. En algunas realizaciones, R^{22} es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{22} es alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^{22} es alquilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^{22} es heteroalquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^{22} es heteroalquilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^{22} es alcoxilquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^{22} es alcoxilquilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^{22} es halo. En algunas realizaciones, R^{22} es Br. En algunas realizaciones, R^{22} es I. En algunas realizaciones, R^{22} es Cl. En algunas realizaciones, R^{22} es $-OR^{28}$, en donde R^{28} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido y heteroalquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^{22} es OH. En algunas realizaciones, R^{22} es OR^{28} , en donde R^{28} es H o alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^{22} es OR^{28} , en donde R^{28} es alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^{22} es OR^{28} , en donde R^{28} es alquilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^{22} es un resto de formación de imágenes. En algunas realizaciones, R^{22} está sustituido con un resto formador de imágenes. En algunas realizaciones, R^{22} es alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, o alcoxilquilo opcionalmente sustituido, cada uno sustituido con un resto de formación de imágenes. En algunas realizaciones, R^{22} es $-(CH_2)_{lm}$; en donde l_m es un resto de formación de imágenes y j es 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunos casos, R^{22} es $-(CH_2)_{lm}$, $-(CH_2)_{2lm}$, $-(CH_2)_{3lm}$, $-(CH_2)_{4lm}$, $-(CH_2)_{5lm}$, $-(CH_2)_{6lm}$, $-(CH_2)_{7lm}$, $-(CH_2)_{8lm}$, $-(CH_2)_{9lm}$, o $-(CH_2)_{10lm}$. En algunos casos, R^{22} es $-(CH_2)^{18F}$, $-(CH_2)_2^{18F}$, $-(CH_2)_3^{18F}$, $-(CH_2)_4^{18F}$, $-(CH_2)_5^{18F}$, $-(CH_2)_6^{18F}$, $-(CH_2)_7^{18F}$, $-(CH_2)_8^{18F}$, $-(CH_2)_9^{18F}$, o $-(CH_2)_{10}^{18F}$. En algunas realizaciones, R^{22} es $-O(CH_2)_{lm}$; en donde l_m es una fracción de imagen y j es 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunos casos, R^{22} es $-O(CH_2)_{lm}$, $-O(CH_2)_{2lm}$, $-O(CH_2)_{3lm}$, $-O(CH_2)_{4lm}$, $-O(CH_2)_{5lm}$, $-O(CH_2)_{6lm}$, $-O(CH_2)_{7lm}$, $-O(CH_2)_{8lm}$, $-O(CH_2)_{9lm}$, o $-O(CH_2)_{10lm}$. En algunos casos, R^{22} es $-O(CH_2)^{18F}$, $-O(CH_2)_2^{18F}$, $-O(CH_2)_3^{18F}$, $-O(CH_2)_4^{18F}$, $-O(CH_2)_5^{18F}$, $-O(CH_2)_6^{18F}$, $-O(CH_2)_7^{18F}$, $-O(CH_2)_8^{18F}$, $-O(CH_2)_9^{18F}$, o $-O(CH_2)_{10}^{18F}$. En algunas realizaciones, R^{22} es $-(CH_2)_jO(CH_2)_{lm}$; en donde l_m es un resto de formación de imágenes y cada j es independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunas realizaciones, R^{22} es $-(CH_2)O(CH_2)_{lm}$; en donde l_m es una fracción de imagen y cada j es independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunos casos, R^{22} es $-CH_2O(CH_2)_{lm}$, $-CH_2O(CH_2)_{2lm}$, $-CH_2O(CH_2)_{3lm}$, $-CH_2O(CH_2)_{4lm}$, $-CH_2O(CH_2)_{5lm}$, $-CH_2O(CH_2)_{6lm}$, $-CH_2O(CH_2)_{7lm}$, $-CH_2O(CH_2)_{8lm}$, $-CH_2O(CH_2)_{9lm}$, o $-CH_2O(CH_2)_{10lm}$. En algunos casos, R^{22} es $-CH_2O(CH_2)^{18F}$, $-CH_2O(CH_2)_2^{18F}$, $-CH_2O(CH_2)_3^{18F}$, $-CH_2O(CH_2)_4^{18F}$, $-CH_2O(CH_2)_5^{18F}$, $-CH_2O(CH_2)_6^{18F}$, $-CH_2O(CH_2)_7^{18F}$, $-CH_2O(CH_2)_8^{18F}$, $-CH_2O(CH_2)_9^{18F}$, o $-CH_2O(CH_2)_{10}^{18F}$. En algunas realizaciones, R^{22} es $-C=C-(CH_2)_{lm}$; en donde l_m es un resto de formación de imágenes y j es 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunas realizaciones, R^{22} es $-(CH_2)_jO[(CH_2)_{lm}]_m$; en donde l_m es un resto de formación de imágenes y cada j es independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunas realizaciones, R^{22} es $-O[(CH_2)_jO](CH_2)_{lm}$; en donde l_m es un resto formador de imágenes y cada j es independientemente 1, 2, 3, 4, 5, o 6. En algunas realizaciones, R^{22} es alquilo opcionalmente sustituido sustituido con un resto formador de imágenes. En algunas realizaciones, R^{22} es $-C(=O)O(CH_2)_{lm}$; en donde l_m es un resto de

formación de imágenes y j es 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunas realizaciones, R^{22} es $-C(=O)(CH_2)_jI_m$; en donde I_m es un resto de formación de imágenes y j es 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunas realizaciones, R^{22} es $-(CH_2)_jNH(CH_2)_jI_m$; en donde I_m es una formación de imágenes resto y cada j es independientemente 1, 2, 3, 4, 5, o 6.

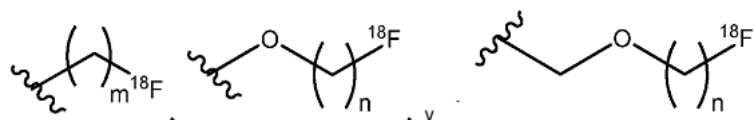
[0087] En algunas realizaciones, R^{22} es $Si(R^9)_2I_m$, en donde cada R^9 es alquilo opcionalmente sustituido y en donde I_m es un resto de formación de imágenes. En algunas realizaciones, R^{22} es $B(R^9)_2I_m$, en donde cada R^9 es alquilo opcionalmente sustituido y en donde I_m es un resto de formación de imágenes. En algunas realizaciones, R^{22} se selecciona del grupo que consiste en $-C\equiv C-CH_2CH_2CH_2I_m$, $-C\equiv CCH_2CH_2I_m$, $-C=C-CH_2I_m$, $-CH_2I_m$, $-(CH_2)_2I_m$, $-(CH_2)_3I_m$, $-(CH_2)_4I_m$, $-(CH_2)_5I_m$, $-(CH_2)_6I_m$, $-OCH_2I_m$, $-O(CH_2)_2I_m$, $-O(CH_2)_3I_m$, $-O(CH_2)_4I_m$, $-O(CH_2)_5I_m$, $-O(CH_2)_6I_m$, $-CH_2O(CH_2)_2I_m$, $-CH(CH_3)O(CH_2)_2I_m$, $-CH_2O(CH_2)_3I_m$, $-CD_2O(CH_2)_2I_m$, $-(CH_2)_2O(CH_2)_2I_m$, $-CHBrC(CH_3)_2I_m$, $-CHClC(CH_3)_2I_m$, $-CHFCH(CH_3)_2I_m$, $-C(=O)OCH_2I_m$, $-C(=O)O(CH_2)_2I_m$, $-C(=O)O(CH_2)_3I_m$, $-CH_2NH(CH_2)_2I_m$, $-CH_2NHCH_2I_m$, $-CH_2O(CH_2)_2O(CH_2)_2I_m$, $-CH_2O(CH_2)_2O(CH_2)_3I_m$, $-O(CH_2)_2O(CH_2)_2I_m$, $-C(=O)(CH_2)_2I_m$, y $-C(=O)(CH_2)_3I_m$. En algunas realizaciones, en donde I_m es ^{18}F . En algunas realizaciones, R^{22} se selecciona del grupo que consiste en:



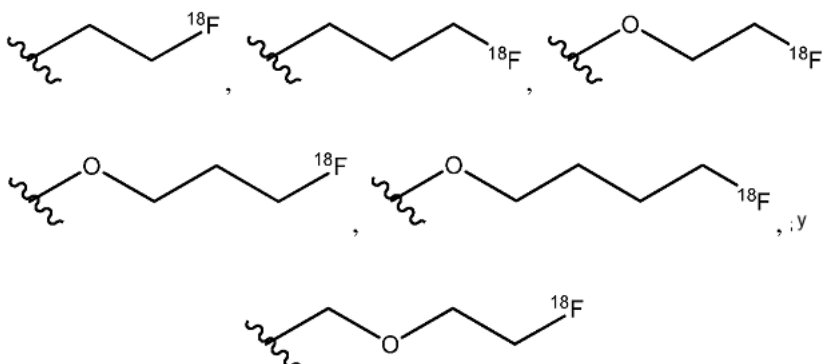
en donde m y n es un número entero entre 1 y 6, inclusive, e I_m es un resto de formación de imágenes. En algunas realizaciones, R^{22} se selecciona del grupo que consiste en:



en donde I_m es un resto de formación de imágenes. En algunas realizaciones, R^{22} se selecciona del grupo que consiste en:



en donde m y n es un número entero entre 1 y 6, inclusive. En algunas realizaciones, R^{22} se selecciona del grupo que consiste en:



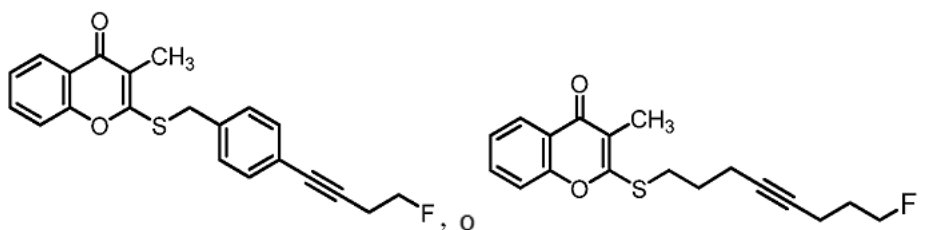
Para un compuesto de Fórmula (IX), cada uno de los grupos R^{22} descritos en el presente documento se puede combinar con cualquier R^7 , R^8 , R^{20} , R^{21} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , G, a, K, b y c, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento. Para un compuesto de Fórmula (X), cada uno de los grupos R^{22} descritos en este documento puede combinarse con cualquier R^7 , R^8 , R^{21} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , G, a, K, b y c, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento.

[0088] En algunas realizaciones, para un compuesto de Fórmula (IX), el resto formador de imágenes, al menos, uno

está presente en R^7 , R^8 , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} o R^{28} , en algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (X) o (IX) comprende un resto de formación de imágenes único. En algunas realizaciones, para un compuesto de Fórmula (X), el al menos un resto de formación de imágenes está presente en R^7 , R^8 , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} o R^{29} . En algunas realizaciones, para un compuesto de Fórmula (X) o (IX), el al menos un resto de formación de imágenes está presente en R^{22} . Como se señaló anteriormente, como entenderán los expertos en la técnica del documento, cuando se refiere a un resto de formación de imágenes, el resto de formación de imágenes "está presente" en un grupo en realizaciones en las que 1) el resto de formación de imágenes es el grupo (por ejemplo, R^{22} es un resto de formación de imágenes) o b) el grupo comprende el resto de formación de imágenes (por ejemplo, R^{22} está sustituido con un resto de formación de imágenes). En algunas realizaciones, para un compuesto de Fórmula (IX), R^7 , R^8 , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} o R^{28} comprenden al menos un resto de imagen. En algunas realizaciones, para un compuesto de Fórmula (X), R^7 , R^8 , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} o R^{29} comprenden al menos un resto de imagen. En algunas realizaciones, para un compuesto de Fórmula (IX), R^7 , R^8 , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , es el al menos un resto de formación de imágenes. En algunas realizaciones, para un compuesto de Fórmula (X) R^7 , R^8 , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} o R^{29} es el al menos un resto de formación de imágenes. Para un compuesto de Fórmula (IX), cada una de las ubicaciones anteriores de los restos de formación de imágenes se puede combinar con cualquier R^7 , R^8 , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , G, a, K, b y c, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento. Para un compuesto de Fórmula (X), cada una de las ubicaciones anteriores de los restos de formación de imágenes se puede combinar con cualquier R^7 , R^8 , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , G, a, K, b y c, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento.

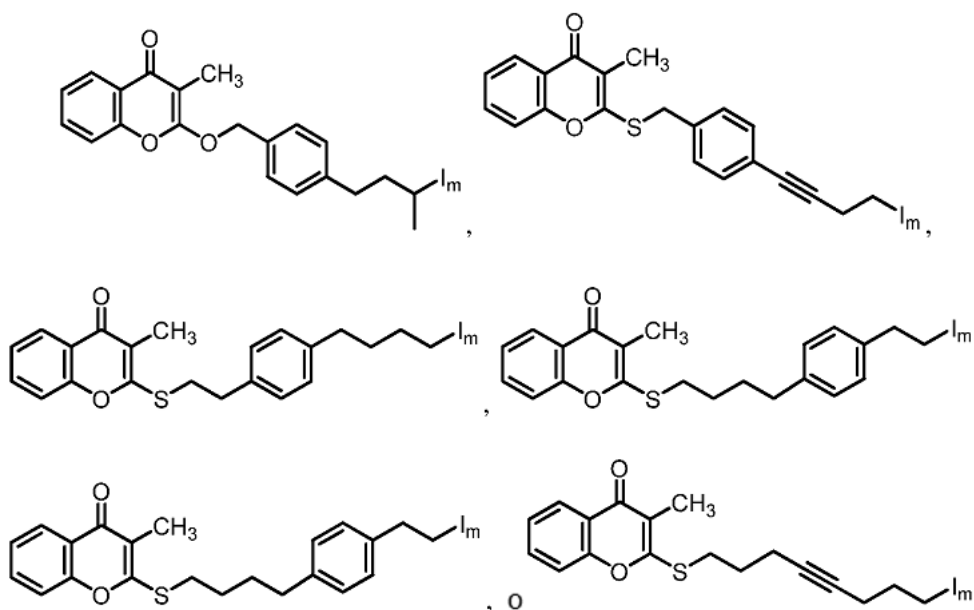
[0089] La siguiente descripción del resto formador de imágenes se puede usar en conexión con un compuesto de Fórmula (IX) y (X). En algunas realizaciones, el al menos un resto de formación de imágenes se selecciona del grupo que consiste en ^{11}C , ^{13}N , ^{18}F , ^{76}Br , ^{89}Zr , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{95}Tc , ^{111}In , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Ga y ^{68}Ga . En algunas realizaciones, el al menos un resto de formación de imágenes es ^{18}F . Los restos de formación de imágenes se describen con más detalle en el presente documento.

[0090] En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (IX) se selecciona de entre el grupo que consiste en:

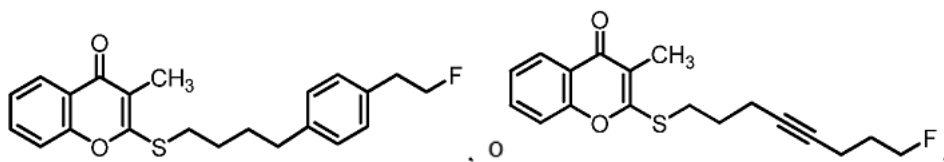
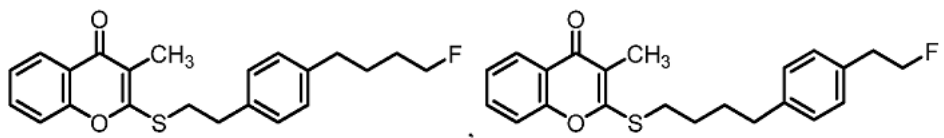
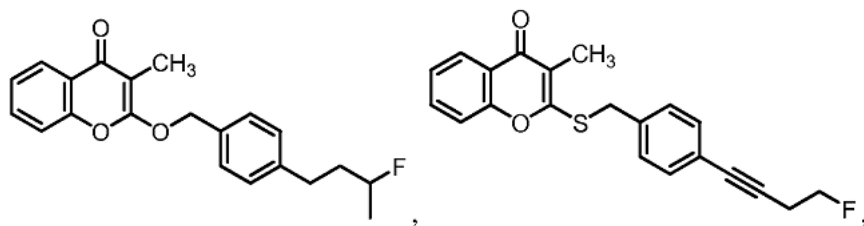


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde F es opcionalmente ^{18}F .

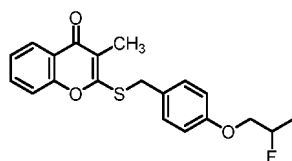
[0091] En algunas realizaciones, un compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde I_m es un resto de formación de imágenes. En algunas realizaciones, I_m es ^{18}F . En algunas realizaciones, un compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

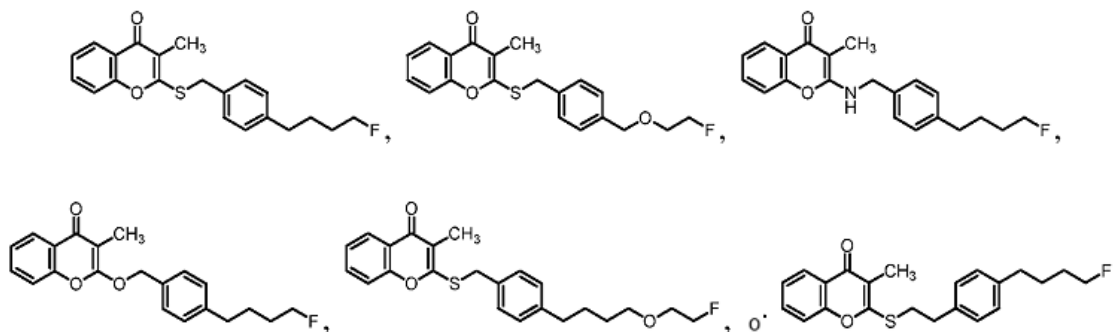


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, cada F es ^{18}F . En algunas realizaciones, un compuesto es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, cada F es ^{18}F .

[0092] En algunas realizaciones, un compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, cada F es ^{18}F .

[0093] Se debe entender, que cualquier molécula de hidrógeno de una estructura se describe aquí puede, en algunas realizaciones, puede estar opcionalmente sustituido y/o enriquecido en ^2H . En algunos casos, en menos un ^2H ha sido sustituido por un ^1H .

[0094] 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. 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, vasos sanguíneos, tejidos y/u otras partes sean más detectables y/o se tomen imágenes más claramente. Al aumentar la capacidad de detección y/o calidad de imagen del objeto en estudio, se puede determinar la presencia y extensión de la enfermedad y/o lesión. 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 misma (*p. ej.*, radioisótopos), o tras la exposición a una fuente externa de energía (*p. ej.*, radiación electromagnética, ultrasonido, y similares). En ciertos casos, el resto de formación de imágenes puede alterar su entorno químico y/o magnético y/o electrónico local. Ejemplos no limitativos de restos de imagen incluyen ^{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 , ^{68}Ga y ^{89}Zr . En algunas realizaciones, el resto de formación de imágenes está asociado con un grupo que comprende la estructura $-\text{B}(\text{R}^g)_2\text{I}_m$ o $-\text{Si}(\text{R}^g)_2\text{I}_m$, en donde I_m es un resto de formación de imágenes, opcionalmente ^{18}F . En algunos En las realizaciones, el resto de formación de imágenes está directamente asociado (es decir, a través de un enlace covalente) con un compuesto como se describe en el presente documento (por ejemplo, en el caso de ^{18}F , ^{76}Br , ^{124}I o ^{131}I). En algunas realizaciones, el resto de formación de imágenes está asociado con el compuesto a través de interacciones no covalentes (por ejemplo, interacciones electrostáticas). En algunas realizaciones, el resto de formación de imágenes está asociado con el compuesto a través de un quelante (por ejemplo, en el caso de ^{64}Cu , ^{89}Zr , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ y ^{111}In). Los quelantes se describen con más detalle en este documento. En algunas realizaciones, el resto de imagen se selecciona del grupo que consiste en ^{18}F , ^{76}Br , ^{124}I , ^{131}I , ^{64}Cu , ^{89}Zr , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ y ^{111}In . En ciertas realizaciones, el resto de imagen es ^{18}F . En ciertas realizaciones, el resto de formación de imágenes es ^{76}Br . En ciertas realizaciones, el resto de imagen es ^{124}I . En ciertas realizaciones, el resto de imagen es ^{131}I , en algunos casos, el resto de imagen es ^{18}F , ^{76}Br o ^{124}I . En algunos casos, el resto de imagen es ^{18}F o ^{76}Br . En algunos casos, un agente de imagen comprende un resto de imagen único. En algunos casos, un agente de formación de imágenes comprende más de un resto de formación de imágenes (por ejemplo, dos restos de formación de imágenes). Como se usa en el presente documento, el término "agente de formación de imágenes" abarca agentes de contraste. En algunas realizaciones, un agente de imagen es un agente de contraste. El término "agente de contraste" se refiere a un tipo de agente de imagen que comprende un resto de imagen que produce una señal detectable en respuesta a una fuente externa de energía. En ciertos casos, el agente de contraste puede comprender un resto de formación de imágenes que absorbe y/o refleja y/o transmite la fuente externa de energía.

[0095] En algunas realizaciones, una composición que comprende un compuesto de la invención o una pluralidad de compuestos se enriquece con compuestos que incluyen un isótopo tal como un radioisótopo. En tal caso, se puede hacer referencia a la pluralidad o composición como "enriquecida isotópicamente". 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 ese isótopo que ocurre naturalmente. Por 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 que la abundancia natural (o frecuencia) de ^{18}F , que es esencialmente cero.

[0096] En algunas realizaciones, un átomo designado por ser enriquecido puede tener un factor de enriquecimiento mínimo isotópico de aproximadamente 0,001% (es decir, aproximadamente 1 de cada 10^5 átomos es el isótopo deseado del átomo), aproximadamente 0,002%, aproximadamente 0,003%, aproximadamente 0,004%, aproximadamente 0,005%, aproximadamente 0,006%, aproximadamente 0,007%, aproximadamente 0,008%, aproximadamente 0,009%, aproximadamente 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%. Por ejemplo, en realizaciones en las que el resto de formación de imágenes es flúor, 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), aproximadamente 0,002%, aproximadamente 0,003%, aproximadamente 0,004%, aproximadamente 0,005%, aproximadamente 0,006%, aproximadamente 0,007%, aproximadamente 0,008%, aproximadamente 0,009%, aproximadamente 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 enriquecimiento isotópico de una composición o una pluralidad de compuestos proporcionados en el presente documento puede determinarse usando métodos analíticos convencionales conocidos por un experto en la técnica, que incluyen, por ejemplo, espectrometría de masas y HPLC.

[0097] En algunas realizaciones de la divulgación, composiciones, procedimientos, usos, y/o sistemas descritos en este documento incluyen o compuestos de uso que se describen en este documento. En algunas realizaciones, los compuestos son agentes de imagen. En algunas realizaciones, los compuestos son agentes de contraste. En algunas realizaciones, los compuestos son precursores de agentes de formación de imágenes o agentes de contraste.

Quelantes

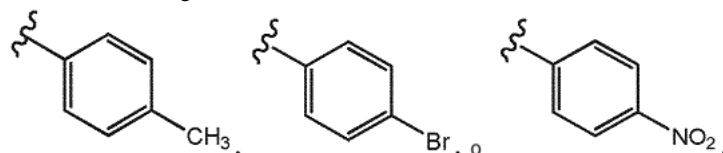
[0098] En algunos casos, un resto de formación de imágenes puede estar asociado con un compuesto tal como se describe en el presente documento a través de la asociación con un agente quelante (por ejemplo, en realizaciones donde el resto formador de imágenes es ^{64}Cu , ^{68}Ga , ^{89}Zr , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In). El quelante está típicamente unido covalentemente al compuesto. Sin embargo, en ciertas realizaciones, el quelante puede estar asociado con el compuesto a través de interacciones no covalentes. El término quelante recibe su significado ordinario en la técnica y generalmente se refiere a un resto químico capaz de complejar un resto de formación de imágenes (*p. ej.*, un ion metálico y/o radionúclido), en donde el complejo es estable en condiciones fisiológicas. Por ejemplo, en general, el resto de formación de imágenes permanece complejo con el quelante *in vivo*. En algunas realizaciones, el quelante es el resto o grupo en un compuesto que se une a un resto de formación de imágenes a través de uno o más átomos y/o grupos donantes. El quelante puede ser cualquier quelante conocido en la técnica para complejar un ión metálico o radionúclido médicamente útil. En algunas realizaciones, el quelante comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez átomos y/o grupos donantes. En realizaciones en las que el quelante comprende más de un átomo y/o grupo donador, los átomos/grupos donadores pueden ser iguales o diferentes. El quelante puede ser monodentado, bidentado, tridentado, tetradentado, pentadentado o más. Ejemplos no limitantes de átomos/grupos donantes incluyen -OH, -O-, -COOR', -COO-, -N(R')₂, =N-, -SR', -S-, -OPO₃- u -OPO₃R', en donde cada R' puede ser igual o diferente y es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, alquilarilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, alquilarilalquilo, alcoxi, alcoxilalquilo, alcoxycarbonilo, heteroalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido. En algunos casos, el quelante puede ser un macrociclo. Ejemplos no limitativos de quelantes se describen en la publicación internacional PCT n° WO2011/005322 y la patente de EE.UU. n° 6,511,648. En algunas realizaciones, el quelante comprende diaminoditiol, mercaptoacetilglicina, monoaminomonoamida, ácido monoacético de picoliamina, 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-ácido tetraacético, bis(tiosemicarbazona), oxima de propilamina, ácido etilendiaminotetraacético, o ácido dietilentriaminopentaacético. En algunas realizaciones, el quelante comprende un átomo metálico (por ejemplo, Al), en donde un resto de formación de imágenes (por ejemplo, ^{18}F) se asocia con el átomo metálico.

[0099] En algunos casos, un resto de formación de imágenes asociado con un quelante puede asociarse además con uno o más auxiliares o co-ligandos. "Auxiliar" o "co-ligandos" pueden ser ligandos que sirven para completar la esfera de coordinación del resto de formación de imágenes junto con el quelante. En algunas realizaciones, la esfera de coordinación del resto de formación de imágenes puede comprender uno o más átomos y/o grupos de enlace de los quelantes y opcionalmente, uno o más colgantes y/o auxiliares. Los auxiliares o co-ligandos útiles en la preparación de radiofármacos y en kits de diagnóstico útiles para la preparación de dichos radiofármacos pueden estar compuestos por uno o más átomos de oxígeno, nitrógeno, carbono, azufre, fósforo, arsénico, selenio y telurio. Las condiciones para efectuar la asociación de un resto de formación de imágenes con un quelante dependerán del tipo de quelante que se use y son bien conocidas en la técnica.

Precusores de agentes de imagen

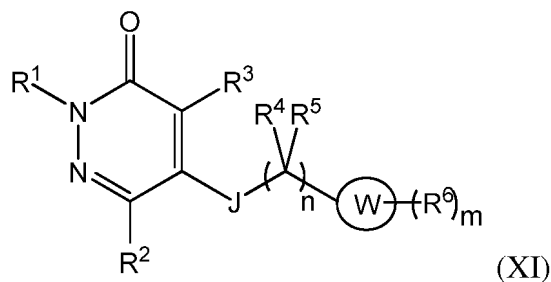
[0100] En otro aspecto de la invención, se proporcionan precursores de agentes de imagen útiles en la preparación de agentes de imagen como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones, un precursor de agente de imagen comprende un grupo saliente (por ejemplo, un sulfonato, haluro) que puede reemplazarse con un nucleófilo en una reacción de sustitución para formar un agente de imagen. El precursor del agente de imagen también puede incluir grupos funcionales que están opcionalmente protegidos. En algunas realizaciones, un precursor de agente de imagen tiene una estructura sustancialmente similar a un agente de imagen descrito anteriormente (por ejemplo, un compuesto que comprende al menos un resto de imagen), excepto que el resto de imagen o el sustituyente que incluye el resto de imagen incluye en cambio grupo. En ciertas realizaciones, un precursor de agente de imagen tiene una estructura sustancialmente similar a un agente de imagen descrito anteriormente, excepto que el grupo quelante aún no está asociado con un resto de imagen.

[0101] Como se usa en el presente documento, el término "grupo saliente" recibe 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), alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, alcanosulfonilo, arenosulfonilo, alquilcarbonilo (*p. ej.*, acetoxi), arilcarbonilo, arilo, metoxi, metoxi, O-dimetilhidroxilamino, píxilo, haloformatos, sales -NO₂, trialkilamonio, y arilyodonio. En algunas realizaciones, el grupo saliente es un éster de ácido sulfónico. En algunas realizaciones, el éster de ácido sulfónico comprende la fórmula -OSO₂R' en donde R' se selecciona del grupo que consiste en alquilo opcionalmente, alqueno opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido y heterarilalquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R' está sustituido o no sustituido C₁-C₆ alquilo. En algunas realizaciones, R' es metilo. En algunas realizaciones, R' es -CF₃. En algunas realizaciones, R' es arilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R' es fenilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R' es:



en algunos casos, el grupo saliente es toluenosulfonato (tosilato, Ts), metanosulfonato (mesilato, Ms), *p*-bromobenzenosulfonilo (brosilato, Bs) o trifluorometanosulfonato (triflato, Tf). En algunos casos, el grupo saliente es un brosilato (*p*-bromobenzenosulfonilo). En algunos casos, el grupo saliente es un nosilato (2-nitrobenzenosulfonilo). En algunas realizaciones, el grupo saliente es un grupo que contiene sulfonato. En algunas realizaciones, el grupo saliente es un grupo tosilato. 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.

[0102] En algunas realizaciones de la descripción, se proporciona un compuesto que comprende la estructura:



o una sal del mismo, en donde:

R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y un grupo saliente;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, -NO₂, y un grupo saliente;

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, -CN, -NO₂, y un grupo saliente; J se selecciona del grupo que consiste en N(R⁷), S, O, C(=O), C(=O)O, OC(=O), C(=O)N(R⁷), N(R⁷)C(=O), CH₂O y un enlace;

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido y un grupo saliente, u opcionalmente dos de R⁴ y R⁵ se unen para formar un anillo; n es 0, 1, 2 o 3;

W es heteroarilo, naftilo, heterocíclico o arilo;

cada R⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenoil opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, -N(R⁷)₂, -NO₂, -OH, -C(=O)R⁸, -C(=O)OR⁸, -OC(=O)R⁸, -C(=O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(=O)R⁸, -CN, -Si(R⁹)₃, -B(R⁹)₃, -OR⁸, y un grupo saliente; m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

cada R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenoil opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo y un grupo saliente, u opcionalmente, dos R⁷ se pueden unir para formar un anillo;

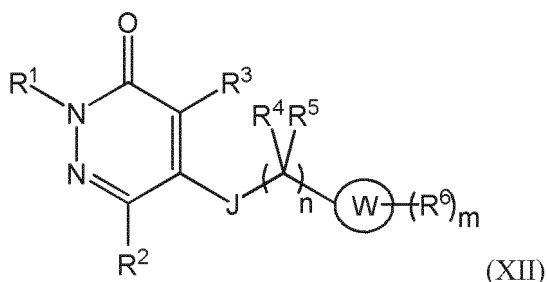
cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, y un grupo saliente;

cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, halo, y un grupo saliente; y

cada R^{9'} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y grupo saliente,

siempre que al menos un grupo saliente esté presente en el compuesto; y siempre que cuando W sea arilo, a) R³ no sea halo, alquilo o haloalquilo, o b) se seleccione al menos un R⁶ del grupo que consiste en alquinilo opcionalmente sustituido, alquenoil opcionalmente sustituido, alquilo sustituido con -CN, alquilo sustituido con -C(=O)OR⁸, alquilo sustituido con -C(=O)R⁸, alquilo sustituido con -N(R⁷)₂, -CN, -NO₂, -N(R⁷)₂, -C(=O)OR⁸, -OC(=O)R⁸, -C(=O)R⁸, -C(=O)N(R⁷)₂ y -N(R⁷)C(=O)R⁸.

[0103] En algunas realizaciones de la descripción, se proporciona un compuesto que comprende la estructura:



o una sal del mismo, en donde:

R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y un grupo saliente;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, -NO₂, y un grupo saliente;

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, -CN, -NO₂, y un grupo saliente; J se selecciona del grupo que consiste en N(R⁷), S, O, C(=O), C(=O)O, OC(=O), C(=O)N(R⁷), N(R⁷)C(=O), CH₂O y un enlace;

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido y un grupo saliente, u opcionalmente dos de R⁴ y R⁵ se unen para formar un anillo; n es 0, 1, 2 o 3;

W es heteroarilo, naftilo o heterocicilo;

cada R⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenoil opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, -N(R⁷)₂, -NO₂, -OH, -C(=O)R⁸, -C(=O)OR⁸, -OC(=O)R⁸, -C(=O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(=O)R⁸, -CN, -Si(R⁹)₃, -B(R⁹)₃, -OR⁸, y un grupo saliente; m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

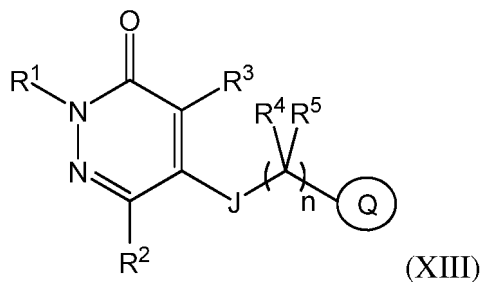
cada R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenoil opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo y un grupo saliente, u opcionalmente, dos R⁷ se pueden unir para formar un anillo;

cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, y un grupo saliente;

cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, halo, y un grupo saliente; y

cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y un grupo saliente, siempre que al menos un grupo saliente esté presente en el compuesto.

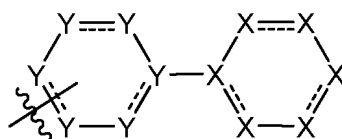
[0104] En algunas realizaciones de la descripción, se proporciona un compuesto que comprende la estructura:



o una sal del mismo, en donde:

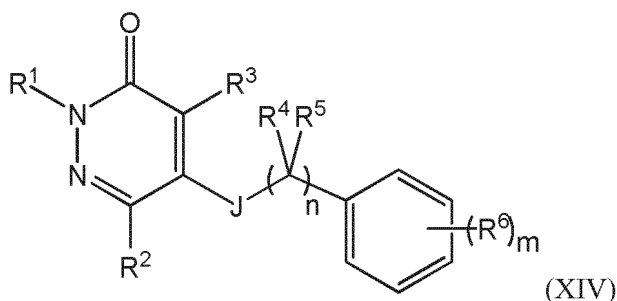
R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y un grupo saliente;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, $-NO_2$, y un grupo saliente; R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, $-CN$, $-NO_2$, y un grupo saliente; J se selecciona del grupo que consiste en $N(R^7)$, S, O, $C(=O)$, $C(=O)O$, $OC(=O)$, $C(=O)N(R^7)$, $N(R^7)C(=O)$, CH_2O y un enlace; R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido y un grupo saliente, u opcionalmente dos de R^4 y R^5 se unen para formar un anillo; n es 0, 1, 2 o 3; Q tiene la estructura:



cada Y y cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en C, $C(R^6)$, $C(R^6)_2$, N, NR^7 , O y S, siempre que al menos un Y no sea C o $C(R^6)$; cada --- es independientemente un enlace simple o doble; cada R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, $-N(R^7)_2$, $-NO_2$, $-OH$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-OC(=O)R^8$, $-C(=O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(=O)R^8$, $-CN$, $-Si(R^9)_3$, $-B(R^9)_3$, $-OR^8$, y un grupo saliente; cada R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo y un grupo saliente, u opcionalmente, dos R^7 se pueden unir para formar un anillo; cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, y un grupo saliente; cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, halo, y un grupo saliente; y cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y un grupo saliente, siempre que al menos un grupo saliente esté presente en el compuesto.

[0105] En algunas realizaciones de la divulgación, se proporciona un compuesto que comprende la estructura:



o una sal del mismo, en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y un grupo saliente; R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, $-NO_2$, y un grupo saliente;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo no sustituido o alquilo opcionalmente sustituido con un resto que no sea halógeno, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -CN, y -NO₂; J se selecciona del grupo que consiste en N(R⁷), S, O, C(=O), C(=O)O, OC(=O), C(=O)N(R⁷), N(R⁷)C(=O), CH₂O y un enlace;

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido y un grupo saliente, u opcionalmente dos de R^4 y R^5 se unen para formar un anillo; n es 0, 1, 2 o 3;

cada R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, -N(R⁷)₂, -NO₂, -OH, -C(=O)R⁸, -C(=O)OR⁸, -OC(=O)R⁸, -C(=O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(=O)R⁸, -CN, -Si(R⁹)₃, -B(R⁹)₃, -OR⁸, y un grupo saliente; m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

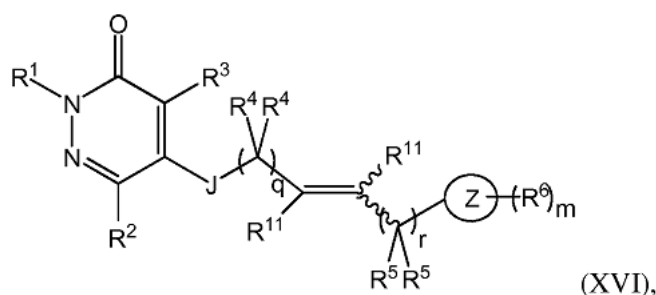
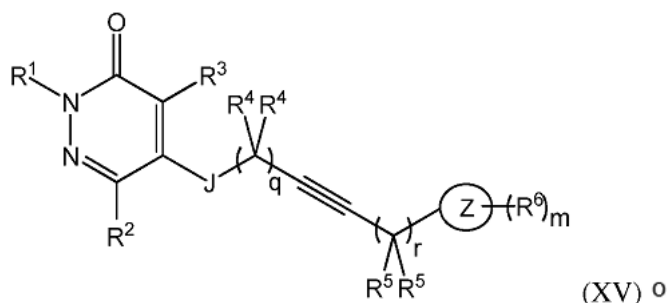
cada R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo y un grupo saliente, u opcionalmente, dos R^7 se pueden unir para formar un anillo;

cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, y un grupo saliente;

cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, halo, y un grupo saliente; y

cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y un grupo saliente, siempre que al menos un grupo saliente esté presente en el compuesto.

[0106] En algunas realizaciones de la descripción, se proporciona un compuesto que comprende la estructura:



o una sal del mismo, en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y un grupo saliente;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, -NO₂, y un grupo saliente;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, -CN, -NO₂, y un grupo saliente; J se selecciona del grupo que consiste en N(R⁷), S, O, C(=O), C(=O)O, OC(=O), C(=O)N(R⁷),

N(R⁷)C(=O), CH₂O y un enlace; cada R⁴, R⁵ y R¹¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido y un grupo saliente, u opcionalmente dos de R⁴ o cualquiera de los dos de R⁵ se unen para formar un anillo;

q, y r son cada uno independientemente 0, 1, 2 o 3;

Z se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heterociclilo y un enlace;

cada R⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, -N(R⁷)₂, -NO₂, -OH, -C(=O)R⁸, -C(=O)OR⁸, -OC(=O)R⁸, -C(=O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(=O)R⁸, -CN, -Si(R⁹)₃, -B(R⁹)₃, -OR⁸, y un grupo saliente;

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

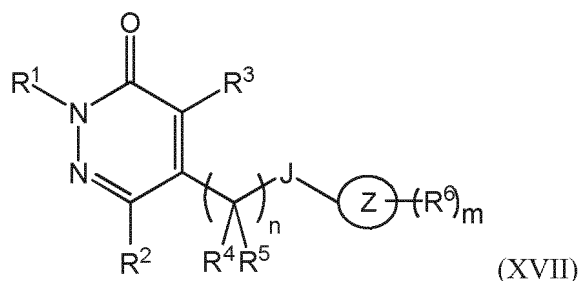
cada R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo y un grupo saliente, u opcionalmente, dos R⁷ se pueden unir para formar un anillo;

cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, y un grupo saliente;

cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, halo, y un grupo saliente; y

cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y un grupo saliente, siempre que al menos un grupo saliente esté presente en el compuesto.

[0107] En algunas realizaciones de la descripción, se proporciona un compuesto que comprende la estructura:



o una sal del mismo, en donde:

R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y un grupo saliente;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, -NO₂, haloalquilo, y un grupo saliente;

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, -CN, -NO₂, y un grupo saliente; J se selecciona del grupo que consiste en N(R⁷), S, O, C(=O), C(=O)O, OC(=O), C(=O)N(R⁷), N(R⁷)C(=O), y -CH₂O;

cada R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido y un grupo saliente, u opcionalmente dos de R⁴ y R⁵ se unen para formar un anillo;

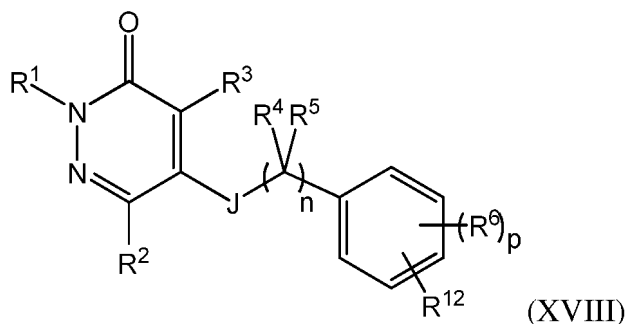
n es 1, 2 o 3;

Z se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heterociclilo y un enlace;

cada R⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo

opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, $-N(R^7)_2$, $-NO_2$, $-OH$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-OC(=O)R^8$, $-C(=O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(=O)R^8$, $-CN$, $-Si(R^9)_3$, $-B(R^9)_3$, $-OR^8$, y un grupo saliente; m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7; cada R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo y un grupo saliente, u opcionalmente, dos R^7 se pueden unir para formar un anillo; cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, y un grupo saliente; cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, halo, y un grupo saliente; y cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y un grupo saliente, siempre que al menos un grupo saliente esté presente en el compuesto.

[0108] En algunas realizaciones de la descripción, se proporciona un compuesto que comprende la estructura:

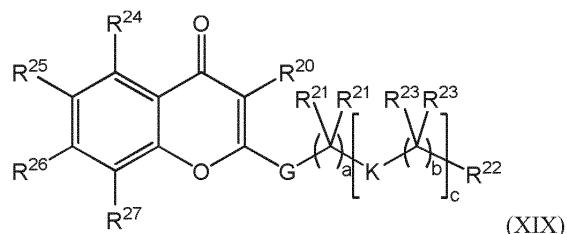


o una sal del mismo, en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y un grupo saliente; R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, $-NO_2$, y un grupo saliente; R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, $-CN$, $-NO_2$, y un grupo saliente; J se selecciona del grupo que consiste en $N(R^7)$, S, O, $C(=O)$, $C(=O)O$, $OC(=O)$, $C(=O)N(R^7)$, $N(R^7)C(=O)$, CH_2O , y un enlace; R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido y un grupo saliente, u opcionalmente dos de R^4 y R^5 se unen para formar un anillo; n es 0, 1, 2 o 3; cada R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, $-N(R^7)_2$, $-NO_2$, $-OH$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-OC(=O)R^8$, $-C(=O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(=O)R^8$, $-CN$, $-Si(R^9)_3$, $-B(R^9)_3$, $-OR^8$, y un grupo saliente; p es 0, 1, 2, 3 o 4; cada R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo y un grupo saliente, u opcionalmente, dos R^7 se pueden unir para formar un anillo; y cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, y un grupo saliente; cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, halo, y un grupo saliente; cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y un grupo saliente; y

R¹² se selecciona del grupo que consiste en alquinilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquilo sustituido con -CN, alquilo sustituido con -C(=O)OR⁸, alquilo sustituido con -C(=O)R⁸, alquilo sustituido con -N(R⁷)₂, -CN, -NO₂, -N(R⁷)₂, -C(=O)OR⁸, -OC(=O)R⁸, -C(=O)R⁸, -C(=O)N(R⁷)₂ y -N(R⁷)C(=O)R⁸, siempre que al menos un grupo saliente esté presente en el compuesto.

[0109] En algunas realizaciones de la descripción, se proporciona un compuesto que comprende la estructura:



o una sal del mismo, en donde:

R²⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, -CN, y -NO₂;

cada R²¹ y R²³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo y un grupo saliente, o opcionalmente dos R²¹ o dos R²³ puede unirse para formar un anillo;

R²² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, -OR²⁸, -Si(R⁹)₃, -B(R⁹)₃, y un grupo saliente;

R²⁴, R²⁵, R²⁶ y R²⁷ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, -NO₂, -OH, -C(=O)R⁸, -C(=O)OR⁸, -OC(=O)R⁸, -C(=O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(=O)R⁸, -CN y un grupo saliente;

cada R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo y un grupo saliente, u opcionalmente, dos R⁷ se pueden unir para formar un anillo; y

cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, y un grupo saliente;

cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, halo, y un grupo saliente;

cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y un grupo saliente;

R²⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, y heteroalquilo opcionalmente sustituido;

G es O, S, o NR²⁸;

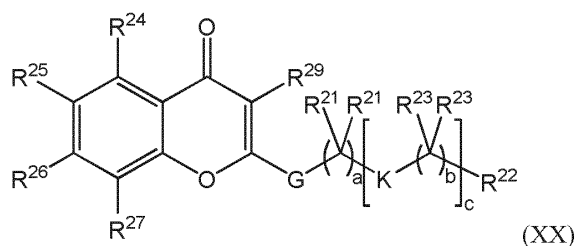
a es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada K es independientemente arileno, heteroarileno, alquenileno o alquilileno, cada uno opcionalmente sustituido; cada b es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; y

c es 1 o 2,

previsto al menos un grupo saliente está presente en el compuesto.

[0110] En algunas realizaciones de la divulgación, se proporciona un compuesto que comprende la estructura:



o una sal del mismo, en donde:

cada R^{21} y R^{23} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, y un grupo saliente, u opcionalmente dos R^{21} o dos R^{23} pueden unirse para formar un anillo;

R^{22} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, $-OR^{28}$, $-Si(R^9)_3$, $-B(R^9)_3$, y a dejando el grupo;

R^{24} , R^{25} , R^{26} y R^{27} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenoil opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, $-NO_2$, $-OH$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-OC(=O)R^8$, $-C(=O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(=O)R^8$, $-CN$ y un grupo saliente;

cada R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenoil opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo y un grupo saliente, u opcionalmente, dos R^7 se pueden unir para formar un anillo; y

cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, y un grupo saliente;

cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, halo y un grupo saliente;

cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y un grupo saliente;

R^{28} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, y heteroalquilo opcionalmente sustituido;

R^{29} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, $-CN$, $-NO_2$, y un grupo saliente;

G es O, S, o NR^{28} ;

a es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada K es independientemente arileno, heteroarileno, alquilenilo o alquinileno, cada uno opcionalmente sustituido, siempre que al menos un K sea alquilenilo o alquinileno; cada b es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; y

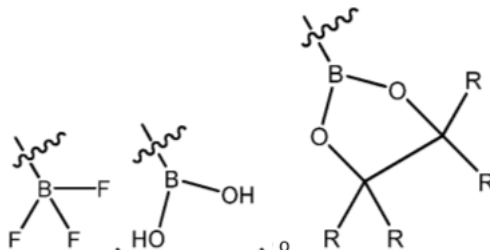
c es 1 o 2,

previsto al menos un grupo saliente está presente en el compuesto.

[0111] En cada uno de los compuestos anteriores que comprenden la Fórmula (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), o (XX), cada grupo y/o variable puede seleccionarse opcionalmente de los grupos y/o variables proporcionadas anteriormente para los correspondientes agentes de imagen que tienen Fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) o (X), respectivamente, en donde cada resto de formación de imágenes en los grupos proporcionó un compuesto que comprende Fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) o (X) se reemplazan con un grupo saliente.

[0112] La siguiente descripción de grupos R^6 se puede usar en conexión con un compuesto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) o (VIII). En algunas realizaciones, para un compuesto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) o (VIII), todos menos R^6 son H. Es decir, todos los R^6 son H y un R^6 no es H. En algunos casos, el R^6 que no es H se sustituye con el al menos un grupo saliente. En algunos casos, el R^6 que no es H es al menos un grupo saliente. En algunas realizaciones, para un compuesto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) o (VIII), al menos un R^6 es alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido o alcoxialquilo opcionalmente sustituido, cada uno sustituido con un grupo saliente. En algunas realizaciones, para un compuesto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) o (VIII), al menos un R^6 es $-(CH_2)_jLG$; en donde LG es un grupo saliente y j es 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunos casos, al menos un R^6 es $-(CH_2)_jLG$, $-(CH_2)_2LG$, $-(CH_2)_3LG$, $-(CH_2)_4LG$, $-(CH_2)_5LG$, $-(CH_2)_6LG$, $-(CH_2)_7LG$, $-(CH_2)_8LG$, $-(CH_2)_9LG$, o $-(CH_2)_{10}LG$. En algunas realizaciones, al menos un R^6 es $-O(CH_2)_jLG$; en donde LG es un grupo saliente y j es 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunos casos, al menos un R^6 es $-O(CH_2)_5LG$, $-O(CH_2)_6LG$, $-O(CH_2)_7LG$, $-O(CH_2)_8LG$, $-O(CH_2)_9LG$, o $-O(CH_2)_{10}LG$. En algunas realizaciones, al menos un R^6 es $-(CH_2)_jO(CH_2)_iLG$; en donde LG es un grupo saliente y cada j es independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunas realizaciones, al menos un R^6 es $-(CH_2)_jO(CH_2)_iLG$; en donde LG es un grupo saliente y cada j es independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunos casos, al menos un R^6 es $-CH_2O(CH_2)_jLG$, $-CH_2O(CH_2)_2LG$, $-CH_2O(CH_2)_3LG$, $-CH_2O(CH_2)_4LG$, $-CH_2O(CH_2)_5LG$, $-CH_2O(CH_2)_6LG$, $-CH_2O(CH_2)_7LG$, $-CH_2O(CH_2)_8LG$, $-CH_2O(CH_2)_9LG$, o $-CH_2O(CH_2)_{10}LG$. En algunas realizaciones, al menos un R^6 es $-C\equiv C-(CH_2)_jLG$; en donde LG es un grupo saliente y j es 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunas realizaciones, al menos un R^6 es $-[(CH_2)_jO]_i(CH_2)_kLG$; en donde LG es un grupo saliente y cada j es independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunas realizaciones, al menos un R^6 es $-O[(CH_2)_jO]_i(CH_2)_kLG$; en donde LG es un grupo saliente y cada j es independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En

algunas realizaciones, al menos un R^6 es alquilo opcionalmente sustituido con un grupo saliente. En algunas realizaciones, al menos un R^6 es $-C(=O)O(CH_2)_jLG$; en donde LG es un grupo saliente y j es 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunas realizaciones, al menos un R^6 es $-C(=O)(CH_2)_jLG$; en donde LG es un grupo saliente y j es 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunas realizaciones, al menos un R^6 es $-(CH_2)_jNH(CH_2)_jLG$; en donde LG es un grupo saliente y cada j es independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunas realizaciones, al menos un R^6 es $Si(R^9)_2LG$, en donde cada R^9 es alquilo opcionalmente sustituido y en donde LG es un grupo saliente. En algunas realizaciones, al menos un R^6 es $B(R^9)_2LG$, en donde cada R^9 es alquilo opcionalmente sustituido y en donde LG es un grupo saliente, u opcionalmente, dos R^9 se unen para formar un anillo que es una porción de partida, u opcionalmente, un R^9 está ausente, por ejemplo:



(por ejemplo, en donde cada R es alquilo o arilo),

En algunas realizaciones, al menos un R^6 se selecciona del grupo que consiste en $-C=C-CH_2CH_2CH_2LG$, $-C\equiv C-CH_2CH_2LG$, $-C\equiv C-CH_2LG$, $-CH_2LG$, $-(CH_2)_2LG$, $-(CH_2)_3LG$, $-(CH_2)_4LG$, $-(CH_2)_5LG$, $-(CH_2)_6LG$, $-OCH_2LG$, $-O(CH_2)_2LG$, $-O(CH_2)_3LG$, $-O(CH_2)_4LG$, $-O(CH_2)_5LG$, $-O(CH_2)_6LG$, $-CH_2O(CH_2)_2LG$, $-CH(CH_3)O(CH_2)_2LG$, $-CH_2O(CH_2)_3LG$, $-CD_2O(CH_2)_2LG$, $-(CH_2)_2O(CH_2)_2LG$, $-CHBrC(CH_3)_2LG$, $-CHClC(CH_3)_2LG$, $-CHFCH(CH_3)_2LG$, $-C(=O)OCH_2LG$, $-C(=O)O(CH_2)_2LG$, $-C(=O)O(CH_2)_3LG$, $-CH_2NH(CH_2)_2LG$, $-CH_2NHCH_2LG$, $-CH_2O(CH_2)_2O(CH_2)_2LG$, $-CH_2O(CH_2)_2O(CH_2)_3LG$, $-O(CH_2)_2O(CH_2)_2LG$, $-C(=O)(CH_2)_2LG$, y $-C(=O)(CH_2)_3LG$. Para un compuesto de Fórmula (XI) o (XII), cada uno de los grupos R^6 descritos en el presente documento puede combinarse con cualquier R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , J , W , m y n , o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento. Para un compuesto de Fórmula (XIII), cada uno de los grupos R^6 descritos en el presente documento puede combinarse con cualquier R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , Q , J y n , o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento. Para un compuesto de Fórmula (XIV), cada uno de los grupos R^6 descritos en el presente documento se puede combinar con cualquier R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , J , m y n , o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento. Para un compuesto de Fórmula (XV) o (XVI), cada uno de los grupos R^6 descritos en este documento puede combinarse con cualquier R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , J , Z , m , q , y r , o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento. Para un compuesto de Fórmula (XVII), cada uno de los grupos R^6 descritos en el presente documento se puede combinar con cualquier R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , J , Z , n y m , o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento. Para un compuesto de Fórmula (XVIII), cada uno de los grupos R^6 descritos en el presente documento se puede combinar con cualquier R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{12} , J , p y n , o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento.

[0113] La siguiente descripción de grupos R^{22} se puede usar en relación con un compuesto de Fórmula (XIX) o (XX). En algunas realizaciones, R^{22} es un grupo saliente. En algunas realizaciones, R^{22} está sustituido con un grupo saliente. En algunas realizaciones, R^{22} es alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, o alcoxialquilo opcionalmente sustituido, cada uno sustituido con un grupo saliente. En algunas realizaciones, R^{22} es $-Si(R^9)_3$ o $-B(R^9)_3$. En algunas realizaciones, R^{22} es $-(CH_2)_jLG$; en donde LG es un grupo saliente y j es 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunos casos, R^{22} es $-(CH_2)LG$, $-(CH_2)_2LG$, $-(CH_2)_3LG$, $-(CH_2)_4LG$, $-(CH_2)_5LG$, $-(CH_2)_6LG$, $-(CH_2)_7LG$, $-(CH_2)_8LG$, $-(CH_2)_9LG$, o $-(CH_2)_{10}LG$. En algunas realizaciones, R^{22} es $-O(CH_2)_jLG$; en donde LG es un grupo saliente y j es 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunos casos, R^{22} es $-O(CH_2)LG$, $-O(CH_2)_2LG$, $-O(CH_2)_3LG$, $-O(CH_2)_4LG$, $-O(CH_2)_5LG$, $-O(CH_2)_6LG$, $-O(CH_2)_7LG$, $-O(CH_2)_8LG$, $-O(CH_2)_9LG$, o $-O(CH_2)_{10}LG$. En algunas realizaciones, R^{22} es $-(CH_2)_jO(CH_2)_jLG$; en donde LG es un grupo saliente y cada j es independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunas realizaciones, R^{22} es $-(CH_2)_jO(CH_2)_jLG$; en donde LG es un grupo saliente y cada j es independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunas realizaciones, R^{22} es $-C\equiv C-(CH_2)_jLG$; en donde LG es un grupo saliente y j es 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunas realizaciones, R^{22} es $-O[(CH_2)_jO](CH_2)_jLG$; en donde LG es un grupo saliente y cada j es independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunas realizaciones, R^{22} es $-O[(CH_2)_jO](CH_2)_jLG$; en donde LG es un grupo saliente y cada j es independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunas realizaciones, R^{22} es $-C(=O)O(CH_2)_jLG$; en donde LG es un grupo saliente y j es 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunas realizaciones, R^{22} es $-C(=O)(CH_2)_jLG$; en donde LG es un grupo saliente y j es 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunas realizaciones, R^{22} es $-(CH_2)_jNH(CH_2)_jLG$; en donde LG es un grupo saliente y cada j es independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunas realizaciones, R^{22} es $Si(R^9)_2LG$, en donde cada R^9 es alquilo opcionalmente sustituido y en donde LG es un grupo saliente. En algunas realizaciones, R^{22} es $B(R^9)_2LG$, en donde cada R^9 es alquilo opcionalmente sustituido y en donde LG es un grupo saliente. En algunas realizaciones, R^{22} se selecciona del grupo que consiste en $-C=CCH_2CH_2CH_2LG$, $-C\equiv C-CH_2CH_2LG$, $-C\equiv C-CH_2LG$, $-(CH_2)_2LG$, $-(CH_2)_3LG$, $-(CH_2)_4LG$, $-(CH_2)_5LG$, $-(CH_2)_6LG$, $-OCH_2LG$, $-O(CH_2)_2LG$, $-O(CH_2)_3LG$, $-O(CH_2)_4LG$, $-O(CH_2)_5LG$, $-O(CH_2)_6LG$, $-CH_2O(CH_2)_2LG$, $-CH(CH_3)O(CH_2)_2LG$, $-CH_2O(CH_2)_3LG$, $-CD_2O(CH_2)_2LG$, $-(CH_2)_2O(CH_2)_2LG$, $-CHBrC(CH_3)_2LG$, $-CHClC(CH_3)_2LG$, $-CHFCH(CH_3)_2LG$, $-C(=O)OCH_2LG$, $-C(=O)O(CH_2)_2LG$, $-C(=O)O(CH_2)_3LG$, $-CH_2NH(CH_2)_2LG$, $-CH_2NHCH_2LG$, $-CH_2O(CH_2)_2O(CH_2)_2LG$, $-CH_2O(CH_2)_2O(CH_2)_3LG$, $-O(CH_2)_2O(CH_2)_2LG$, $-C(=O)(CH_2)_2LG$, y $-C(=O)(CH_2)_3LG$.

CHClC(CH₃)₂L_G, - CHFC(CH₃)₂L_G, -C(=O)OCH₂L_G, -C(=O)O(CH₂)₂L_G, -C(=O)O(CH₂)₃L_G, - CH₂NH(CH₂)₂L_G, - CH₂NHCH₂L_G, -CH₂O(CH₂)₂O(CH₂)₂L_G, -CH₂O(CH₂)₂O(CH₂)₃L_G, -O(CH₂)₂O(CH₂)₂L_G, -C(=O)(CH₂)₂L_G, y - C(=O)(CH₂)₃L_G. Para un compuesto de Fórmula (XIX), cada uno de los grupos R²² descritos en este documento puede combinarse con cualquier R⁷, R⁸, R²⁰, R²¹, R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, G, a, K, b y c, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento. Para un compuesto de Fórmula (XX), cada uno de los grupos R²² descritos en el presente documento se puede combinar con cualquier R⁷, R⁸, R²¹, R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, G, a, K, b y c, o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento.

[0114] Como se describe con más detalle en este documento, en algunas realizaciones, se proporciona un kit de diagnóstico que comprende uno o más viales que contienen un compuesto como se describe en esta sección o una sal del mismo (por ejemplo, un compuesto que comprende la Fórmula (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX) o (XX)), y opcionalmente otros componentes. En algunas realizaciones, el kit de diagnóstico es para la preparación de agentes de diagnóstico para obtener imágenes, detectar y/o controlar la perfusión miocárdica en un sujeto. En algunas realizaciones, dichos otros componentes se seleccionan del grupo que consiste en ligandos auxiliares, agentes reductores, ligandos de transferencia, tampones, auxiliares de liofilización, auxiliares de estabilización, auxiliares de solubilización y bacteriostatos.

[0115] Como se describe en más detalle en este documento, en algunas realizaciones, se proporcionan métodos para la formación de un agente de imagen, el método comprende hacer reaccionar un compuesto como se describe en esta sección o una sal del mismo (por ejemplo, un compuesto que comprende la Fórmula (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX) o (XX)) con una especie que contiene ¹⁸F para producir un agente de formación de imágenes que comprende ¹⁸F (p. ej., Un compuesto que comprende la Fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) o (X, respectivamente).

Sales

[0116] En algunas realizaciones, los agentes formadores de imágenes y precursores descritos en este documento pueden ser sales. En algunos casos, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, en el caso de los precursores de agentes de imagen, la sal puede no ser necesariamente una sal farmacéuticamente aceptable. Los expertos en la materia conocerán contraaniones adecuados para formar una sal de los agentes de imagen y precursores de agentes de imagen descritos en este documento. Además, los expertos en la materia sabrán que el contraanión X^o puede tener una carga inferior a -1 (por ejemplo, -2, -3), y en tales realizaciones, cada contraanión X^o puede estar asociado con más de una molécula del compuesto. En algunas realizaciones, el contraanión es un haluro, fosfato, fosfato de hidrógeno, fosfato de dihidrógeno, sulfato de hidrógeno, sulfato, trifluoroacetato, toluenosulfonato, acetato, formiato, citrato, ascorbato, mesilato (metanosulfonato), triflato (trifluorometanosulfonato), tartrato, lactato, o benzoato. Ejemplos no limitantes adicionales 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). Todavía otros ejemplos no limitantes de sales incluyen adipato, alginato, aminosalicilato, anhidrometilenitrato, arecolina, aspartato, bisulfato, alcanforado, digluconato, dihidrobromuro, disuccinato, glicerofosfato, hemisulfato, fluoruro, yoduro, metilenbis(salicilato), napadisilato, oxalato, pectinato, persulfato, feniletilbarbiturato, picrato, propionato, tiocianato, tosilato, undecanoato, acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edentato de calcio, camilato, carbonato, cloruro, citrato, dihidrocloruro, edentato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromuro, cloruro, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato (embonato), pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teoclato y trietyoduro (véase Berge et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 66 (1), 1977, 1-19).

Métodos para sintetizar agentes de formación de imágenes

[0117] En otros aspectos, se proporcionan métodos para sintetizar agentes de imagen. Los métodos descritos en este documento pueden usarse para la síntesis de una variedad de agentes de imagen como se describe en este documento a partir de precursores de agentes de imagen como se describe en este documento. Generalmente, un agente de obtención de imágenes puede sintetizarse haciendo reaccionar un precursor de agente de obtención de imágenes con un reactivo que comprende el resto de formación de imágenes. En algunos casos, la reacción implica la formación de un enlace covalente entre el precursor del agente de imagen y el resto de imagen del reactivo. Sin embargo, en otros casos, la reacción implica la asociación no covalente de un resto de formación de imágenes con un precursor del agente de formación de imágenes (por ejemplo, por quelación). Las siguientes secciones proporcionan una serie de realizaciones no limitantes para formar un agente de formación de imágenes a partir de un precursor de agente de formación de imágenes. Los expertos en la materia conocerán otros métodos y técnicas adecuados para formar un agente de formación de imágenes a partir de un precursor del agente de formación de imágenes. Además, también se describen otros pasos que pueden realizarse en relación con la síntesis de un agente de formación de imágenes (por ejemplo, formulación, purificación).

[0118] En algunos casos, el agente de formación de imágenes se forma haciendo reaccionar un precursor del agente de formación de imágenes con un resto de formación de imágenes. En ciertas realizaciones, un 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, el resto de formación de imágenes reemplaza al grupo saliente mediante una reacción de sustitución, tal como una reacción S_N2 o S_N1 . Es decir, durante la reacción un resto de imagen reemplaza al grupo saliente, produciendo así el agente de imagen.

[0119] Los métodos descritos en este documento pueden usarse para la síntesis de una amplia variedad de agentes de imagen a partir de un precursor de agente de formación de imágenes. Generalmente, el agente precursor de formación de imágenes puede incluir al menos un grupo saliente que puede ser desplazado por un resto de formación de imágenes, tal como especies ^{18}F . Los precursores de agentes de imagen pueden sintetizarse usando métodos conocidos por los expertos en la técnica.

A. Condiciones generales de reacción

[0120] Los métodos sintéticos descritos en la presente memoria pueden llevarse a cabo en cualquier disolvente adecuado, incluidos, entre otros, disolventes de hidrocarburos no halogenados (por ejemplo, pentano, hexano, heptano, ciclohexano), disolventes de hidrocarburos halogenados (*p. ej.*, 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 alcohólicos (*p. ej.*, etanol, metanol, propanol, isopropanol, *terc*-butanol). En ciertas realizaciones, se usa un disolvente prótico. En otras realizaciones, se usa un disolvente aprótico. Ejemplos no limitantes de disolventes útiles en los métodos sintéticos incluyen acetona, ácido acético, ácido fórmico, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, acetonitrilo, *p*-cresol, glicol, éter de petróleo, tetracloruro de carbono, triamida hexametilfosfórica, trietilamina, picolina y piridina.

[0121] 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.

[0122] 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 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.

[0123] El porcentaje de rendimiento 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 aproximadamente 92%, mayor que aproximadamente 95%, mayor que aproximadamente 96%, mayor que aproximadamente 97%, mayor que aproximadamente 98%, mayor que aproximadamente 99% o mayor.

B1. Halogenación

[0124] En algunas realizaciones, un agente de formación de imágenes se forma haciendo reaccionar un precursor del agente de formación de imágenes con un resto de formación de imágenes. En ciertas realizaciones, un precursor de agente formador de imágenes comprende al menos un grupo que es susceptible de salir de ser desplazado por un resto de formación de imágenes, tal como, por ejemplo, un halógeno (*p. ej.*, ^{18}F , ^{76}Br , ^{124}I , ^{131}I). Por lo tanto, en ciertas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento implican hacer reaccionar un precursor de agente de imagen que comprende un grupo saliente con una fuente de un resto de imagen.

[0125] En algunas realizaciones, un haluro desplaza un grupo saliente en un precursor de agente de obtención de imágenes proporcionado mediante una reacción de sustitución, tal como una reacción S_N2 o S_N1 , produciendo así un

agente de obtención de imágenes. Por ejemplo, un haluro como el fluoruro puede desplazar un grupo saliente de sulfonato del precursor del agente de formación de imágenes para producir un agente de formación de imágenes fluorado. En ciertas realizaciones, una reacción de sustitución es un procedimiento de una etapa que no requiere una etapa de desprotección posterior. Es decir, el paso de sustitución se realiza en un precursor de agente de imagen completamente desprotegido. En ciertas realizaciones, una reacción de sustitución proporcionado por la presente invención produce un agente de imagen fluorado (*p. ej.*, un agente de formación de imágenes que comprende ^{18}F).

[0126] En algunas realizaciones, un agente de formación de imágenes proporcionado se sintetiza mediante una reacción de halogenación de arilo o heteroarilo (por ejemplo, fluoración de arilo, bromación de arilo, yodación de arilo). En la técnica se conocen muchas técnicas para sintetizar haluros de arilo o heteroarilo. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, un agente de formación de imágenes que comprende un resto de formación de imágenes de ^{124}I , ^{131}I o ^{76}Br se sintetiza mediante una reacción de Sandmeyer a partir de un precursor del agente de formación de imágenes de arilo diazonio, con o sin el uso de catálisis de cobre (I) (véase, por ejemplo, Beletskaya et al., *Synthesis*, 2007, 2534-2538; Hubbard et al., *J. Org. Chem.*, 2008, 73, 316-319; Filimonov et al., *Org. Lett.*, 2008, 10, 3961-3964; Krasnokutskaya et al., *Synthesis*, 2007, 81-84). En otras realizaciones, un agente de formación de imágenes que comprende un resto de formación de imágenes ^{18}F se sintetiza mediante una reacción Balz-Schiemann relacionada a partir de un precursor del agente de formación de imágenes de diazonio. En ciertas realizaciones, un agente de formación de imágenes que comprende un resto de formación de imágenes ^{124}I o ^{131}I se sintetiza a través de una reacción "Finkelstein aromática" a partir de un precursor del agente de formación de imágenes de bromuro de arilo (véase, por ejemplo, A. Klapars, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, 124, 14844-14845). En otras realizaciones, un agente de obtención de imágenes que comprende un resto de obtención de imágenes de ^{124}I , ^{131}I o ^{76}Br se sintetiza permitiendo que un precursor de ácido borónico o agente de obtención de imágenes de éster reaccione con el reactivo de N-halosuccinimida apropiado (Thiebes et al., *Synlett*, 1998, 141-142) o reactivo de bromuro de cobre (ver, por ejemplo, Murphy et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129, 15434-15435; Thompson et al., *Synthesis*, 2005, 547-550). En algunas realizaciones, un agente de obtención de imágenes que comprende un resto de obtención de imágenes de ^{76}Br se sintetiza a través de un precursor del agente de obtención de imágenes de organotrifluoroborato (véase, por ejemplo, GW Kabalka, AR Mereddy, *Organometallics*, 2004, 23, 4519-4521). Un experto en la materia apreciará que hay muchas otras condiciones bajo las cuales se pueden halogenar arenos activados o desactivados (ver, por ejemplo, Kraszkiewicz et al., *Synthesis*, 2006, 1195-1199; Ganguly et al., *Synthesis*, 2010, 1467-1472; Iskra et al., *Synthesis*, 2004, 1869-1873; Castanet et al., *Tetrahedron Lett.*, 2002, 43, 5047-5048; Prakash y col., *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126, 15570-15776; Lulinski et al., *Synthesis*, 2004, 441-445; Ganguly et al., *Synthesis*, 2005, 1103-1108; Rajesh y col., *Org. Chem.*, 2007, 72, 5867-5869; Kumar et al., *Synthesis*, 2010, 1629-1632; Zhou et al., *Synthesis*, 2011, 207-209; Menzel y col., *J. Org. Chem.*, 2006, 71, 2188-2191), y dicha reacción puede emplearse en ciertas realizaciones para sintetizar los agentes de formación de imágenes descritos en este documento. Un experto habitual en la técnica también apreciará que muchas de las reacciones de halogenación de arilo descritas en el presente documento también serán eficaces para generar un agente de formación de imágenes que contiene haloalqueno o haloalquino, así como agentes de imagen que contienen haloheteroarilo.

[0127] En algunas realizaciones, un agente de formación de imágenes que comprende un resto de formación de imágenes ^{18}F se sintetiza mediante una fluoración de arilo. Ver, por ejemplo, Furuya et al., *Synthesis*, 2010 (11): 1804-1821 (2010), para una revisión informativa de las reacciones de fluoración de arilo. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, un agente de formación de imágenes que comprende un resto de formación de imágenes ^{18}F se sintetiza mediante una reacción de fluoración nucleófila. Los ejemplos de reacciones de fluoración nucleófila incluyen, entre otros, el proceso Halex (Adams et al., *Chem Soc Rev* 1999; 28: 225; Horwitz et al., *J. Org. Chem* 1961; 26: 3392; Barlin et al., *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* 1972: 1269; Pike et al., *J. Chem. Soc., Chem Commun* 1995: 2215; Shah et al., *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* 1998: 2043; Ermert et al., *J. Labelled Compd Radiopharm* 2004; 47: 429), fluorodenitración (Adams et al., *Chem Soc Rev* 1999; 28: 225; Adams et al., *J. Fluorine Chem* 1998; 92: 127), desplazamiento de amonio con fluoruro (Angelini et al., *J. Fluorine Chem* 1985; 27: 177) y fluoración de sales de diarilodonio (Zhdankin et al., *Chem Rev* 2008; 108: 5299; Beringer et al., *J. Am Chem Soc* 1953; 75: 2708; Ross et al., *J. Am. Chem Soc* 2007; 129: 8018). Los reactivos de fluoruro de trialkilamonio también se pueden emplear en reacciones de fluoración nucleófila (Sun et al., *Angew. Chem., Int. Ed* 2006; 45: 2720; Grushin et al., *Organometallics* 2008; 27: 4825). En ciertas realizaciones, una reacción de fluoración nucleofílica es catalizada por paladio (ver, por ejemplo, Grushin et al., *Organometallics* 2008; 27: 4825; Watson et al., *Science* 2009; 325: 1661). En otras realizaciones, un agente de formación de imágenes que comprende un resto de formación de imágenes ^{18}F se sintetiza a través de una reacción de fluoración electrofílica. Los ejemplos de reacciones de fluoración electrofílica incluyen, pero no se limitan a, fluoración de reactivos de arilo Grignard (Anbarasan P, Neumann H, Beller M. *Angew Chem, Int Ed.* 2010; 49: 2219), fluoración de reactivos de arilmagnesio (Yamada S, Gavryushin A, Knochel P. *Angew Chem, Int. Ed.* 2010; 49: 2215), fluoración de reactivos organometálicos como haluros de arilzinc, arilsilanos, arilstannanos, arilgermanios, éster arilborónico o ácidos arilborónicos (Bryce et al., *J. Chem. Soc, Chem Commun* 1986: 1623; Tius et al., *Synth Commun* 1992; 22: 1461; Cazorla et al., *Tetrahedron Lett* 2009; 50: 3936), fluoración de arilsilanos (Lothian et al., *Synlett* 1993: 753), y reacciones de fluorodestabilización (Lothian et al., *Synlett* 1993: 753; Namavari et al., *Appl Radiat Isot* 1992; 43: 989). En algunas realizaciones, una reacción de fluoración electrofílica emplea paladio estequiométrico o catalítico (ver, por ejemplo, Furuya et al., *Angew Chem, Int Ed* 2008; 47: 5993) o plata (ver, por ejemplo, Furuya et al., *J. Am. Chem Soc* 2009; 131: 1662; Furuya et al., *Org Lett* 2009; 11: 2860).

B2. Fluoración

[0128] Debe entenderse que, aunque la siguiente sección se centra en las reacciones de fluoración, esto no es en modo alguno limitativo, y las enseñanzas de esta sección pueden aplicarse a otras reacciones de halogenación.

[0129] En algunas realizaciones, un método para sintetizar un agente de obtención de imágenes comprende poner en contacto un precursor de agente de obtención de imágenes de la invención con una especie de fluoruro que da como resultado que la especie de fluoruro sustituya al grupo saliente del precursor para producir un agente de obtención de imágenes. En algunas realizaciones, un método inventivo emplea una reacción descrita en este documento, tal como en la descripción de las reacciones de halogenación anteriores.

[0130] En ciertas realizaciones, un método para sintetizar un agente de formación de imágenes implica una reacción de fluoración nucleófila. Se entenderá que la discusión de la fluoración nucleofílica es un ejemplo de los métodos descritos en el presente documento y no es limitativa. En ciertas realizaciones, 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 S_N2 o S_N1 del grupo saliente por la especie de fluoruro produce un agente de formación de imágenes. En algunas realizaciones, para una composición, una especie de fluoruro es isotópicamente enriquecida con ^{18}F .

[0131] Los expertos en la técnica serán conscientes de las condiciones adecuadas para la fluoración de un compuesto. Por ejemplo, véase la Solicitud de Patente Internacional PCT/US2011/024109, presentada el 8 de febrero de 2011, a Cesati et al., Y la Solicitud de Patente Internacional No. PCT/US2005/004687, presentada el 11 de febrero de 2005, a Casebier et al. en algunos casos, la fuente de flúor es una sal de fluoruro (*p. ej.*, KF, NaF, tetraalquilamonio fluoruro). En algunas realizaciones, un agente fluorante para usar en un método proporcionado es una fuente de fluoruro. En ciertas realizaciones, un agente fluorante para usar en un método proporcionado es NaF o KF. En ciertas realizaciones, un agente fluorante para usar en un método proporcionado se enriquece isotópicamente con ^{18}F . En ciertas realizaciones, las condiciones adecuadas para una reacción de fluoración según la presente invención comprenden la presencia de una sal de amonio o una sal de bicarbonato.

[0132] La fuente de flúor puede comprender o estar asociada o puede usarse en conexión con otro reactivo. En algunas realizaciones, un reactivo adicional puede ser capaz de mejorar la reactividad de las especies de flúor o facilitar la conversión del precursor en el agente de formación de imágenes. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, se usa un reactivo adicional en combinación con un ligando multidentado, tal como un éter corona o un criptón y que es capaz de quelar un ion metálico. En ciertas realizaciones, un ligando multidentado es, por ejemplo, 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8,8,8]-hexacosano (es decir, Kryptofix® 222). En ciertas realizaciones, cuando KF es una fuente de flúor, 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.

[0133] En algunas realizaciones, la fluoración ocurre en presencia de K_2CO_3 y Kryptofix® 222 (o cualquier otra cripta y tiene afinidad por el catión de interés, incluyendo por ejemplo potasio, cercano al de Kryptofix® 222) en MeCN (acetonitrilo) solo o en combinación con otro solvente. En algunas realizaciones, la relación molar de K_2CO_3 con respecto al precursor del agente de obtención de imágenes varía de aproximadamente 0,25:1 a aproximadamente 5:1, por ejemplo 0,5:1 a 1:1.

[0134] 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 es inferior a aproximadamente 2:1. Otras proporciones molares se proporcionan aquí.

[0135] En ciertas realizaciones, los métodos sintéticos descritos en el presente documento implican una preparación en un solo paso de agentes de formación de imágenes de la invención. En ciertas realizaciones, un método de un solo paso implica la fluoración de un precursor en presencia de, por ejemplo, K_2CO_3 /Kryptofix® 222 (u otras alternativas adecuadas a Kryptofix® 222) o carbonato o bicarbonato de tetraalquilamonio (por ejemplo, en MeCN solo o en una mezcla de MeCN). En ciertas realizaciones, los métodos de preparación de un solo paso son particularmente adecuados cuando se usan formas salinas particulares de los precursores de agentes de imagen de la invención, tales como haluro, acetato, formiato, cítrico, ascorbato, trifluoroacetato, toluensulfonato, benzoato, acetato, fosfato, sulfato, tosilato y mesilato.

[0136] En algunas realizaciones, se usan uno o más reactivos en una mezcla de reacción que comprende un precursor de agente de imagen y una especie de fluoruro. Un "reactivo", también denominado "aditivo", se usa aquí para referirse a cualquier compuesto químico agregado a una mezcla de reacción. Se puede consumir o no un reactivo durante la reacción. Un 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.

[0137] Un reactivo puede, en algunas realizaciones, facilitar la reacción entre un precursor de agente de imagen y una especie de fluoruro y/o puede ayudar a estabilizar un agente de imagen resultante. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, una especie de fluoruro puede tener una reactividad relativamente baja (por ejemplo, nucleofilicidad), y la adición de ciertos reactivos puede mejorar la reactividad de la especie de fluoruro. Como una realización ilustrativa, una especie de flúor puede ser un ion fluoruro cargado negativamente (*p. ej.*, un ion ^{18}F enriquecido isotópicamente), y un reactivo puede usarse para unirse a cualesquiera iones de contraión cargado positivamente dentro de la mezcla de reacción, mejorando con ello la reactividad del ion fluoruro. Un ejemplo de reactivo de un tipo es un criptando tal como, pero no limitado a, Kryptofix® (*p. ej.*, Kryptofix® 222). En algunas realizaciones, un reactivo disminuye la velocidad de reacciones secundarias no deseadas.

[0138] En algunas realizaciones, un reactivo puede combinarse con una especie de fluoruro antes de su contacto con un precursor del agente de obtención de imágenes. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, se prepara una solución que comprende una especie de fluoruro y un reactivo, y la solución se agrega a un precursor de agente de imagen. En otras realizaciones, se prepara un sólido que comprende una especie de fluoruro y un reactivo, y el sólido se pone en contacto con un precursor de agente de formación de imágenes en solución. En ciertas realizaciones, una 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.

[0139] En algunas realizaciones, un reactivo proporcionado 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^-). En algunas realizaciones, una sal de bicarbonato es un bicarbonato metálico, tal como bicarbonato de sodio, bicarbonato de calcio, bicarbonato de potasio y bicarbonato de magnesio. En ciertas realizaciones, una sal de bicarbonato es bicarbonato de potasio (KHCO_3). En algunas realizaciones, una sal de bicarbonato comprende un contraión no metálico, tal como bicarbonato de amonio. Por ejemplo, una sal de bicarbonato puede ser una sal de bicarbonato de tetraalquilamonio que tiene la fórmula, R_4NHCO_3 , en donde R es alquilo. En algunas realizaciones, R puede ser 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 $t\text{-Bu}_4\text{NHCO}_3$.

[0140] En algunas realizaciones, un reactivo proporcionado 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-}). En algunas realizaciones, una sal de carbonato es un carbonato metálico, tal como carbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de potasio y carbonato de magnesio. En ciertas realizaciones, una sal de carbonato es carbonato de potasio (K_2CO_3). En algunas realizaciones, una sal de carbonato comprende un contraión no metálico, tal como carbonato de amonio. Por ejemplo, una 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 $(t\text{-Bu}_4\text{N})_2\text{CO}_3$.

[0141] Sin desear estar sujeto a ninguna teoría particular, el uso de bicarbonato, carbonato y/o sal(es) de amonio puede ayudar a disminuir la velocidad de las reacciones competitivas, tales como la hidrólisis durante la fluoración nucleófila de un precursor del agente de obtención de imágenes.

[0142] En algunas realizaciones, un reactivo es una sal que comprende un catión que forma una sal débilmente coordinante con una especie de fluoruro. Como se usa en el presente documento, un "catión que forma una sal débilmente coordinante con una especie de fluoruro" se refiere a un catión que hace que una especie de fluoruro sea reactiva en el contexto de una reacción de fluoración. Por ejemplo, un catión puede no unirse fuertemente a la especie de fluoruro, permitiendo que la especie de fluoruro actúe como nucleófilo durante una reacción de fluoración nucleófila. Los expertos en la materia podrán seleccionar un catión apropiado que sea adecuado como un contador débilmente coordinado para una especie de fluoruro. Por ejemplo, un catión puede tener un radio atómico relativamente grande y/o puede ser una base de Lewis débil. En algunos casos, se puede seleccionar un catión para que sea lipofílico. En algunos casos, un 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, (*p. ej.*, tetrafenilfosfonio), hexakis (dimetilamino) difosfato de dimetilamino y tris(dimetilamino)sulfonio.

[0143] En algunas realizaciones, un reactivo proporcionado es una sal de amonio, es decir, una sal que comprende un ion de amonio sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, un ion amonio es un catión débilmente coordinado. En algunas realizaciones, una 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. En algunas realizaciones, la sal de amonio puede incluir una gama de iones contrarios cargados negativamente, que incluyen 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 (*p. ej.*, sales de yoduro de amonio) y sales de bisulfato de amonio.

[0144] En un conjunto de realizaciones, una sal de amonio es una sal de tetraalquilamonio, tal como una sal de bicarbonato de tetraalquilamonio. Por ejemplo, una 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 inferior C_1 - C_6 grupo alquilo. En algunas realizaciones, una sal de tetraalquilamonio es una sal básica de tetraalquilamonio.

[0145] En algunas realizaciones, se puede utilizar una sal (por ejemplo, sal de bicarbonato y/o sal de amonio) en la reacción de modo que la relación molar de la sal al precursor del agente de obtención de imágenes sea menor o igual que aproximadamente 2:1. En algunos casos, la relación molar es menor o igual a aproximadamente 2:1, menor o igual a aproximadamente 1,9:1, menor o igual a aproximadamente 1,8:1, menor o igual a aproximadamente 1,7:1, menor que o igual a aproximadamente 1,6:1, menor o igual a aproximadamente 1,5:1, menor o igual a aproximadamente 1,4:1, o menor o igual a aproximadamente 1,3:1, o menor o igual a aproximadamente 1,25:1, o menor o igual a aproximadamente 1,2:1, o menor o igual a aproximadamente 1,1:1, o menor o igual a aproximadamente 1:1, o menor o igual a aproximadamente 0,75:1, o menor o igual a aproximadamente 0,5:1, o menor o igual a aproximadamente 0,25:1, o menor o igual a aproximadamente 0,1:1, o menor o igual a aproximadamente 0,05:1. En algunos casos, la relación es mayor que aproximadamente 0,05:1, mayor que aproximadamente 0,01:1 o mayor que aproximadamente 0,25:1. En algunas realizaciones, la relación molar de aditivo de sal a precursor del agente de obtención de imágenes está entre aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 1:1, o aproximadamente 0,25:1 a aproximadamente 1:1, o aproximadamente 0,25:1 a aproximadamente 0,75:1, aproximadamente 1,49:1 a aproximadamente 0,05:1, o entre aproximadamente 1,4:1 a aproximadamente 0,25:1, o entre aproximadamente 0,25:1 y aproximadamente 1,4:1, o entre aproximadamente 0,25:1 y aproximadamente 1,25:1.

[0146] En algunas realizaciones, se usa un reactivo 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, una 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 estar limitado por la teoría, se puede usar una especie para quelar un contraión a una especie de fluoruro, tal como un ion potasio, aumentando así la reactividad (por ejemplo, nucleofilicidad) de la especie de fluoruro. En ciertas realizaciones, se usa un reactivo 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. Un 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. 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, K_2CO_3 y/o $KHCO_3$ se usa en combinación con 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8,8,8]-hexacosano.

[0147] En otro conjunto de realizaciones, puede ser ventajoso utilizar los métodos descritos en este documento en ausencia de una cripta. El término "criptando" recibe su significado ordinario en la técnica y se refiere a un ligando multidentado bicyclico o policíclico para un catión. Por ejemplo, los métodos de la invención pueden 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 algunas realizaciones, los criptandos pueden aumentar el pH de la solución de reacción, 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. Por consiguiente, en ciertas realizaciones, 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.

[0148] En otro conjunto de realizaciones, se realiza un método de acuerdo con la presente invención en ausencia de una sal de carbonato.

[0149] Los expertos en la técnica serán capaces de seleccionar y/o determinar un conjunto apropiado de condiciones de reacción (por ejemplo, concentración, temperatura, presión, tiempo de reacción, disolventes) adecuadas para su uso en una aplicación particular. En algunas realizaciones, un 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.

[0150] En algunas realizaciones, un agente de formación de imágenes se forma como una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable). Los excipientes farmacéuticamente aceptables y otros aspectos de las composiciones farmacéuticamente aceptables se describen en el presente documento.

[0151] Los expertos en la materia podrán seleccionar una fuente de una especie de fluoruro adecuada para usar en los métodos descritos en este documento. 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 ^{18}F enriquecida isotópicamente por la reacción nuclear $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ a partir del bombardeo de protones de $[\text{O}^{18}]\text{H}_2\text{O}$ en un ciclotrón. En ciertas realizaciones, un método puede implicar el tratamiento de una solución de la especie ^{18}F para eliminar cualquier impureza, como $[\text{O}^{18}]\text{H}_2\text{O}$ sin reaccionar. Por ejemplo, una solución de la especie ^{18}F puede filtrarse a través de una columna de intercambio aniónico, donde la especie ^{18}F se retiene en la matriz de resina catiónica mientras se eluye el $[\text{O}^{18}]\text{H}_2\text{O}$. Las especies ^{18}F se eliminan a continuación mediante lavado del intercambio aniónico columna con diversas mezclas de disolventes y reactivos opcionales (por ejemplo, sal), la formación de una solución que contiene ^{18}F . En algunas realizaciones, una columna de intercambio aniónico se lava con una solución acuosa de una sal, tal como K_2CO_3 o Et_4NHCO_3 . En otras realizaciones, se lava una columna (por ejemplo, con K_2CO_3 acuosa), y la solución resultante se diluye (por ejemplo, con MeCN) y/o concentrado (p. ej., hasta la sequedad usando temperatura elevada y/o reducido presión). Se puede obtener $[\text{F}^{18}]\text{KF}$ anhidro y/o $[\text{F}^{18}]\text{Et}_4\text{NF}$ y hacer reaccionar con un compuesto o una sal del mismo.

[0152] En algunas realizaciones, una solución que contiene ^{18}F se combina con componentes adicionales antes de la reacción con un precursor de agente de obtención de imágenes. Por ejemplo, se pueden agregar uno o más solventes para diluir una solución que contiene ^{18}F a una concentración deseada. En ciertas realizaciones, una solución que contiene ^{18}F se diluye con acetonitrilo (MeCN). En ciertas realizaciones, una solución que contiene ^{18}F se diluye con acetonitrilo (MeCN) y t-BuOH.

[0153] En algunas realizaciones, una solución que contiene ^{18}F puede concentrarse hasta sequedad mediante exposición a temperatura elevada y/o presión reducida para formar un sólido que contiene ^{18}F anhidro. En algunas realizaciones, un sólido que contiene ^{18}F puede comprender además uno o más reactivos (por ejemplo, sales). La composición química de un 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 una especie de ^{18}F de la columna de intercambio aniónico, dando como resultado un sólido que contiene ^{18}F que comprende $[\text{F}^{18}]\text{KF}$. En otro ejemplo, se usa una solución de bicarbonato de tetraetilamonio para eluir una especie de ^{18}F de la columna de intercambio aniónico, dando como resultado un sólido que contiene ^{18}F que comprende $[\text{F}^{18}]\text{Et}_4\text{NF}$.

[0154] En algunas realizaciones, una solución que comprende una especie de ^{18}F se calienta a una temperatura que varía desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 200°C . Por ejemplo, una solución que comprende un fluoruro $[\text{F}^{18}]$ puede calentarse a temperaturas elevadas para estimular la evaporación del disolvente (por ejemplo, a aproximadamente 110°C). En algunas realizaciones, una solución se calienta a una temperatura que varía de aproximadamente 90 - 120°C o de aproximadamente 100 - 150°C . En algunas realizaciones, una 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 algunas realizaciones, se coloca una solución 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 más. En algunas realizaciones, se coloca una solución 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, una solución se concentra hasta sequedad a aproximadamente 150 mm Hg y aproximadamente 115°C . En algunas realizaciones, una solución se concentra a sequedad a aproximadamente 375 mm Hg y aproximadamente 115°C . En algunas realizaciones, una solución se concentra hasta sequedad a aproximadamente 400 mbar y aproximadamente 110 - 150°C . En algunas realizaciones, una solución se concentra a sequedad a aproximadamente 280 mbar y aproximadamente 95 - 115°C .

[0155] En ciertas realizaciones, una especie de fluoruro y/o un reactivo, si está presente, se pone en contacto con un 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 nucleófila. Los expertos en la materia podrán seleccionar condiciones adecuadas para su uso en una reacción particular. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la proporción de especies de fluoruro 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, una especie de fluoruro puede estar presente 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, una especie de fluoruro se enriquece isotópicamente con ^{18}F . Por ejemplo, en algunas

realizaciones, la proporción de especies ^{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, 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.

[0156] En algunas realizaciones, una 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 algunas realizaciones, el disolvente es un disolvente polar o un disolvente no polar. En algunas realizaciones, el disolvente es una solución acuosa, tal como agua. En algunas realizaciones, 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 algunas realizaciones, el disolvente 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 algunas realizaciones, 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 algunas realizaciones, el disolvente 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.

[0157] Otros ejemplos de disolventes útiles en los métodos incluyen, pero no se limitan a, hidrocarburos no halogenados disolventes (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). 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 de hexametilsulfónico, trietilamina, picolina y piridina. En algunas realizaciones, una reacción proporcionada se lleva a cabo en un disolvente polar, tal como acetonitrilo. En algunas realizaciones, se puede seleccionar un disolvente para reducir y/o minimizar la formación de productos secundarios. En ciertas realizaciones, se lleva a cabo una reacción de fluoración en MeCN como disolvente. En ciertas realizaciones, se lleva a cabo una reacción de fluoración en *t*-BuOH como disolvente. En ciertas realizaciones, se lleva a cabo una reacción de fluoración en una mezcla de MeCN y *t*-BuOH como disolvente. En ciertas realizaciones, se lleva a cabo una reacción de fluoración en DMF como disolvente. En ciertas realizaciones, se lleva a cabo una reacción de fluoración en DMSO como disolvente. En ciertas realizaciones, se lleva a cabo una reacción de fluoración en THF como disolvente.

[0158] 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. Una solución puede ser, por ejemplo, una solución de acetonitrilo. En otras realizaciones, una solución de una especie ^{18}F y reactivo, si está presente, se pone en contacto con un precursor de agente de imagen sólido o una solución de un precursor de agente de imagen.

[0159] Algunas realizaciones implican poner en contacto un precursor de agente de imagen con una 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, una 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, un 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 7-12 inclusive, entre 8-12 inclusive, entre 9-12 inclusive, y entre 10-12 inclusive.

[0160] En algunos casos, una solución que comprende una especie de ^{18}F , un precursor de agente de imagen y, opcionalmente, un reactivo, se calienta a una temperatura elevada durante un período de tiempo. Por ejemplo, una 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. En algunas realizaciones, una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfría (por ejemplo, a temperatura ambiente) y opcionalmente se diluye con un disolvente, tal como agua, o mezclas de disolventes, tal como agua/acetonitrilo. En

algunas realizaciones, una mezcla de reacción se calienta a temperaturas elevadas para estimular la evaporación del disolvente (por ejemplo, a aproximadamente 95°C). En algunas realizaciones, una solución se calienta a una temperatura que varía de aproximadamente 55-125°C. En algunos casos, una 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, se coloca una solución 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, se coloca una solución 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, una solución se concentra hasta sequedad bajo un flujo de gas inerte a aproximadamente 95°C.

[0161] En algunas realizaciones, una vez completada una reacción de fluoración, el agente de formación de imágenes resultante se somete opcionalmente a uno o más pasos de purificación. En algunas realizaciones, un agente de formación de imágenes puede reconstituirse en un disolvente antes de la purificación (por ejemplo, por cromatografía tal como HPLC). En algunos casos, un agente de imagen se disuelve en agua, acetonitrilo o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, después de la formación de una solución que comprende un agente de formación de imágenes y un disolvente y antes de la purificación (por ejemplo, por HPLC), la solución se calienta. En una realización particular, un 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.

C. Purificación y formulación

[0162] En algunos casos, la síntesis, purificación y/o formulación de un agente de imagen se realiza utilizando un sistema de reacción automatizado opcionalmente que comprende un casete, en donde el casete comprende un módulo de síntesis, un módulo de purificación y/o un módulo de formulación. Los sistemas de reacción y casetes automatizados se describen en este documento.

[0163] La purificación y el aislamiento pueden realizarse usando métodos conocidos por los expertos en la materia, 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 C-18. 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%.

[0164] 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 C18 (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.

[0165] 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.

[0166] En algunos casos, una solución que comprende el producto del agente de obtención de imágenes puede filtrarse estéril (por ejemplo, usando un filtro esterilizante de 0,22 µm, Millipore, Millex PVDF de 0,22 µm de diámetro) 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.

[0167] 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 aquí. En algunas realizaciones, el producto se dispensa en 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

[0168] En otro aspecto, se proporcionan métodos de obtención de imágenes usando los agentes de obtención de imágenes descritos en este documento. Dichos métodos de obtención de imágenes de un sujeto incluyen administrar una composición o formulación que incluye un agente de obtención de imágenes como se describe en el presente documento al sujeto mediante inyección, infusión o cualquier otro método conocido de administración, y obtener 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, los vasos sanguíneos (*p. ej.*, arterias y/o venas), el cerebro, el páncreas, las glándulas suprarrenales, otros órganos y tumores.

[0169] En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención son para su uso en métodos de formación de imágenes que comprende (a) administrar a un sujeto una composición que incluye un compuesto de la presente invención comprende al menos un resto formador de imágenes (*p. ej.*, un agente de imagen), y (b) adquirir al menos una imagen de al menos una parte del sujeto. 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 utilizando los métodos de esta descripción puede incluir la obtención de imágenes de todo el cuerpo de un sujeto, o la obtención de imágenes de una región específica del cuerpo, órgano o tejido del sujeto 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.

[0170] En algunas realizaciones de la invención, los compuestos de la presente invención se usan en métodos para diagnosticar o ayudar a diagnosticar una enfermedad o afección, evaluar la eficacia del tratamiento de una enfermedad o afección, o formar imágenes en un sujeto con un sospecha de enfermedad o afección cardiovascular. Una enfermedad cardiovascular puede ser cualquier enfermedad del corazón u otro órgano o tejido alimentado por el sistema vascular. El sistema vascular incluye arterias coronarias y todas las arterias periféricas que suministran alimento al sistema vascular periférico y al cerebro, así como a las venas, arteriolas, vénulas y capilares. Los ejemplos de enfermedades cardiovasculares incluyen enfermedades del corazón, como enfermedad de la arteria coronaria, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, angina de pecho, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía (congénita o adquirida), arritmia o enfermedad cardíaca valvular. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención se usan en métodos para monitorizar y medir la enfermedad de la arteria coronaria y/o la perfusión miocárdica. Por ejemplo, un método descrito aquí puede determinar la presencia o ausencia de enfermedad de la arteria coronaria y/o la presencia o ausencia de infarto de miocardio. Las condiciones del corazón pueden incluir daños, no provocados por una enfermedad sino que resultan de una lesión - *p. ej.*, lesión traumática, lesión quirúrgica. En algunos casos, los métodos pueden incluir la determinación de un parámetro o la presencia o ausencia de isquemia miocárdica, flujo sanguíneo miocárdico (MBF) en reposo (R) y/o estrés (S), reserva de flujo coronario (CFR), enfermedad arterial coronaria (CAD), fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), volumen sistólico final (ESV), volumen diastólico final (EDV) y similares.

[0171] Sin desear estar ligado a ninguna teoría particular, se cree que un agente de obtención de imágenes como se describe en el presente documento se une al complejo mitocondrial I de la cadena de transporte de electrones con alta afinidad. En algunas realizaciones, el agente de obtención de imágenes muestra una captación selectiva en el corazón debido a la alta densidad de mitocondrias en el miocardio. Las regiones de interés pueden incluir, entre otras,

el corazón, el sistema cardiovascular, los vasos cardíacos, los vasos sanguíneos (*p. ej.*, arterias, venas), el cerebro y otros órganos. Un parámetro de interés, como el flujo sanguíneo, el movimiento de la pared cardíaca, *etc.*, se puede obtener imágenes y detectar utilizando los métodos y/o sistemas de la invención. En algunos aspectos de la invención, se proporcionan métodos para evaluar la perfusión, incluida la perfusión miocárdica.

[0172] En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención son para su uso en un método de formación de imágenes una porción de un sujeto que comprende administrar al sujeto un compuesto de la presente invención (*p. ej.*, un agente de imagen) y la adquisición de al menos una imagen de una parte del sujeto. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención son para su uso en un método de formación de imágenes una porción de un sujeto, que comprende administrar a un sujeto un compuesto de la presente invención (*p. ej.*, un agente de formación de imágenes.); detectar radiación emitida por el compuesto; y formando una imagen a partir de eso. En algunas realizaciones, se administra una cantidad efectiva del compuesto al sujeto.

[0173] En algunos casos, un sujeto al que se aplica un método de la invención, puede tener signos o síntomas sugestivos de isquemia miocárdica o infarto de miocardio. En algunos casos, se pueden usar métodos para identificar afecciones tempranas o previas a la enfermedad que indican que un sujeto tiene un mayor riesgo de enfermedad. En algunos casos, los métodos se pueden utilizar para determinar el riesgo de un sujeto de futuros eventos cardíacos, como infarto de miocardio o muerte cardíaca. Los métodos de imagen pueden usarse para detectar isquemia miocárdica en sujetos que ya han sido diagnosticados con un trastorno o afección de isquemia miocárdica, o en sujetos que no tienen antecedentes o diagnóstico de tal afección. En otros casos, se pueden usar métodos para obtener mediciones que proporcionan un diagnóstico o ayudan a proporcionar un diagnóstico de un trastorno o afección de isquemia miocárdica. En algunos casos, un sujeto puede estar recibiendo terapia farmacológica para un trastorno o afección asociada con la isquemia miocárdica, mientras que en otros casos un sujeto puede no estar recibiendo terapia para la isquemia miocárdica. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención son para usar en métodos que pueden usarse para evaluar la eficacia de un tratamiento para una enfermedad o afección. Por ejemplo, el corazón puede visualizarse usando agentes de imagen de la invención 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, *p. ej.*, terapia, cirugía o medicamentos, para el sujeto.

[0174] Un agente de imagen PET puede tener una fracción de extracción de primer paso alta y puede rastrear el flujo sanguíneo miocárdico regional en un amplio intervalo. Estas características pueden permitir la detección de disminuciones más leves en la reserva de flujo coronario y una estimación precisa del flujo sanguíneo miocárdico absoluto (MBF). Los agentes de imagen PET de la invención proporcionan estas y otras características y también están disponibles como una dosis unitaria de radiofarmacias de PET regionales, lo que evita la necesidad de ciclotrones in situ o generadores costosos de Rb-82.

[0175] En algunas realizaciones de la invención, un compuesto como se describe en el presente documento (por ejemplo, que comprende al menos un resto de formación de imágenes) se usa como un agente de formación de imágenes en combinación con tomografía por emisión de positrones (PET) o con otros métodos de formación de imágenes que incluyen, pero no limitado a imágenes SPECT. En algunas realizaciones de la invención, un compuesto como se describe en el presente documento que comprende al menos un resto de formación de imágenes se administra a un sujeto y se forma una imagen 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 en los métodos de la invención pueden llevarse a cabo utilizando sistemas, métodos y/o dispositivos conocidos. En algunas realizaciones de la invención, la obtención de imágenes de PET se realiza usando un sistema de obtención de imágenes cardíacas. 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 PET en una parte del sujeto antes, durante y/o después de la administración del agente de imagen 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.

[0176] 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 la forma de la formulación, por ejemplo, suspensión, emulsión, microesferas, liposomas o similares, como se describe en el presente documento, y como será fácilmente evidente para los expertos en la técnica.

[0177] En algunas realizaciones, se administra un agente de formación de imágenes a una dosis baja y la dosis aumenta hasta que se logra el efecto diagnóstico deseable. En una realización, los agentes de obtención de imágenes descritos anteriormente pueden administrarse mediante inyección intravenosa, generalmente en una solución salina, a una dosis de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mCi (y todas las combinaciones y subcombinaciones

de rangos de dosificación y dosis específicas en el mismo), o entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 50 mCi, o entre aproximadamente 0,1 mCi y aproximadamente 30 mCi, o entre 0,5 mCi y aproximadamente 20 mCi. En algunas realizaciones, el rango de dosificación es por 70 kg de peso corporal. Para su uso como agentes de imágenes de medicina nuclear, las dosis de agentes de imágenes, administradas por inyección intravenosa, pueden variar de aproximadamente 0,1 pmol/kg a aproximadamente 1000 pmol/kg (y todas las combinaciones y subcombinaciones de rangos de dosificación y dosis específicas en ellas), y en algunos realizaciones, menos de 150 pmol/kg.

[0178] Los sistemas y componentes de imagen del mismo serán conocidos por los expertos normales en la técnica. Muchos de imágenes de sistemas y componentes (*p. ej.*, cámaras, software para el análisis de las imágenes, *etc.*) Son conocidos y comercialmente disponibles, por ejemplo, un escáner Siemens Biograph-64. Cualquier técnica, software o equipo que reduzca o elimina el movimiento en las imágenes de perfusión estática se puede usar en los métodos de divulgación, porque el movimiento del paciente puede causar desenfoque espacial y artefactos durante la adquisición de la imagen. En algunas realizaciones de la divulgación, las imágenes pueden adquirirse en modo de lista, y pueden ser imágenes estáticas, dinámicas o bloqueadas. Un período de tiempo adecuado para la adquisición de imágenes puede ser determinada por un experto normal en la técnica, y pueden variar dependiendo del sistema de obtención de imágenes cardíacas, el agente de formación de imágenes (*p. ej.*, Cantidad administrada, la composición del agente de formación de imágenes, los parámetros sujetos, Área de interés). 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 obtención de una única imagen continua, o puede ser un período durante el cual se obtienen una o más imágenes discretas 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.

[0179] En algunas realizaciones de la divulgación, un período de adquisición de imágenes después de la administración de un agente de obtención de imágenes de la invención a un sujeto puede estar entre aproximadamente 30 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, aproximadamente 3 minutos, aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 6 minutos, aproximadamente 7 minutos, aproximadamente 8 minutos, aproximadamente 9 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 30 minutos, 4 aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 60 minutos o más. Por ejemplo, en un protocolo de imagen de descanso/estrés, habría al menos dos períodos de adquisición de imágenes con al menos uno correspondiente al segmento de descanso y al menos uno correspondiente al segmento de estrés. 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.

[0180] En algunos aspectos de la divulgación, la adquisición cerrada se usa para adquirir imágenes de un sujeto al que se le ha administrado un agente de imagen. La imagen cerrada puede usarse en varios aspectos de la divulgación y, por ejemplo, puede proporcionar imágenes de un corazón que late de un sujeto y puede usarse para lograr una evaluación funcional de qué tan bien está latiendo un corazón. La captura de imágenes puede realizarse mediante la adquisición de imágenes separadas del sujeto a intervalos específicos durante un período de adquisición de imágenes. Un ejemplo no limitante de imágenes cerradas es un caso en donde un período de adquisición de imágenes dura aproximadamente 10 minutos, y las imágenes se adquieren a intervalos repetidos durante el período de 10 minutos. El operador puede establecer la frecuencia de adquisición de imágenes durante el período, por ejemplo, la frecuencia puede ser al menos cada 1 ms, aproximadamente 5 ms, aproximadamente 10 ms, aproximadamente 20 ms, aproximadamente 50 ms, aproximadamente 100 ms, aproximadamente 125 ms, aproximadamente 250 ms, o más. El operador establece la duración del intervalo para que se active por un evento, como una onda R cardíaca, y la duración del intervalo se define por el número de intervalos de tiempo deseados por onda R a intervalo de onda R. Los expertos en la materia estarán familiarizados con el concepto y los métodos de adquisición de imágenes privadas y pueden usar métodos conocidos para obtener imágenes privadas usando un agente de imágenes.

[0181] La adquisición de imágenes en imágenes cerradas puede activarse a intervalos específicos, por ejemplo, la adquisición de imágenes puede activarse usando un ECG del corazón. En un ejemplo no limitativo, un escáner de onda R puede activar la adquisición de una imagen y se puede almacenar el tiempo medio entre una onda R de un corazón y la siguiente. El número de imágenes para recopilar se puede determinar. Por ejemplo, una primera imagen puede adquirirse a 125 ms, una segunda imagen puede adquirirse a 250 ms, una tercera imagen puede adquirirse a 375 ms, *etc.*, por lo tanto, las imágenes en ese intervalo R pueden adquirirse a intervalos de 125 ms. Cuando comienza el siguiente intervalo R, la colección de imágenes se restablece y los datos de la imagen se adquieren en la "primera" imagen a 125 ms del tiempo de inicio del intervalo R, y luego en la "segunda" imagen recopilada 250 ms del inicio de ese intervalo R tiempo, *etc.* Por lo tanto, dentro de cada intervalo R, la adquisición de imágenes se agrega a la imagen inicial de la serie y se incrementa en imágenes sucesivas en la serie para que una secuencia de imágenes se pueden recopilar a una frecuencia deseada con el tiempo cero reiniciado al comienzo de cada intervalo R. Imágenes adquiridas cerradas pueden ser utilizadas para proporcionar una imagen de movimiento del corazón y pueden proporcionar información sobre espesor de la pared del corazón, si o no una o más secciones de corazón no se están moviendo o latiendo (*p. ej.*, un defecto de movimiento de la pared). El uso de imágenes cerradas puede proporcionar datos para juzgar la perfusión del corazón, como la fracción de eyección, y para visualizar e identificar movimientos de pared reducidos, ausentes, paradójicos o asincrónicos. El uso de imágenes cerradas también puede proporcionar datos con

los que mejorar la evaluación de la perfusión miocárdica, juzgar la función cardíaca y visualizar e identificar el movimiento asincrónico de la pared.

[0182] En algunos casos, la imagen PET puede usarse para evaluar la viabilidad miocárdica a través de la capacidad de esta técnica para demostrar las consecuencias metabólicas de la isquemia miocárdica. Usando imágenes PET, se pueden identificar segmentos miocárdicos que probablemente mejoren después de la revascularización. En algunos casos, las imágenes de PET se pueden usar en la detección de la enfermedad de las arterias coronarias y también pueden servir como una prueba alternativa para los sujetos que no pueden someterse a una prueba de esfuerzo con cinta de correr. En algunas realizaciones, un método de prueba de esfuerzo (*p. ej.*, estrés farmacológico, de esfuerzo) se puede emplear con PET usando métodos de la descripción para evaluar cualitativa o cuantitativamente uno o más parámetros de la función cardíaca durante la infusión del agente de formación de imágenes. Los agentes y los métodos para inducir el estrés, por ejemplo, el ejercicio o el estrés farmacológico son bien conocidos en la técnica. La inducción adecuada del estrés puede llevarse a cabo utilizando agentes y métodos establecidos y conocidos. Las funciones medidas de manera útil usando los métodos de la divulgación incluyen, pero no se limitan a, en diversas realizaciones, la obtención de imágenes de perfusión miocárdica, la obtención de imágenes o la medición de la función ventricular, y la medición de la velocidad del flujo sanguíneo coronario.

[0183] En algunos casos, los métodos para obtener imágenes del corazón de un sujeto pueden incluir administrar una primera dosis de un agente de imágenes al sujeto mientras el sujeto está en reposo, obtener al menos una primera imagen del corazón, seguido de someter al sujeto a estrésarse (*p. ej.*, estrés por ejercicio o estrés farmacológico) y administrar una segunda dosis del agente de imagen al sujeto durante el período de estrés, y adquirir al menos otra imagen del corazón.

[0184] En algunas realizaciones, la dosis del agente de formación de imágenes que se utilizará durante el estrés inducido por el ejercicio en un protocolo de reposo/estrés es mayor que la necesaria para el estrés inducido farmacológicamente con la relación de la dosis de estrés inducida por el ejercicio a la inducida farmacológicamente la dosis de estrés es mayor o igual a aproximadamente 1,2, aproximadamente 1,3, aproximadamente 1,4, aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,6, aproximadamente 1,7, aproximadamente 1,8, aproximadamente 1,9 o mayor. Con respecto al estrés farmacológico, en algunas realizaciones de la divulgación que implican métodos de imagen de descanso/estrés, la dosis del agente de imagen administrado para la imagen durante el estrés farmacológico es un mínimo de dos veces la dosis del agente de imagen administrado para la imagen en reposo. Con respecto al estrés por ejercicio, en algunas realizaciones de la divulgación que implican métodos de imagen de reposo/estrés, la dosis del agente de imagen administrado para la imagen durante el estrés inducido por el ejercicio es un mínimo de tres veces la dosis del agente de imagen administrado para la imagen en reposo. En algunas realizaciones de la divulgación, para la obtención de imágenes primero en reposo seguido de la obtención de imágenes con estrés, la dosis del agente de obtención de imágenes administrada en reposo será menor que la dosis del agente de obtención de imágenes administrada en estrés. En algunos casos, los métodos de imagen de la descripción pueden ser completadas en un solo día (*p. ej.*, menos de aproximadamente 24 horas, menos de aproximadamente 12 horas, menos de aproximadamente 6 horas, menos de aproximadamente 4 horas, menos de aproximadamente 2 horas, menos de aproximadamente 1 hora), como se describe en este documento. En otros casos, los métodos pueden completarse en períodos de tiempo más largos, por ejemplo, durante más de aproximadamente 24 horas, aproximadamente 36 horas o aproximadamente 48 horas.

[0185] Para pruebas de estrés en métodos, un sujeto puede ser sometido a estrés utilizando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. En algunos casos, el sujeto puede estar sometido a estrés utilizando procedimientos que incluyen estrés por ejercicio y/o estrés farmacológico. El estrés farmacológico puede inducirse administrando al sujeto un agente farmacológico tal como un vasodilatador. Los ejemplos de agentes de estrés farmacológicos útiles incluyen, entre otros, adenosina, dobutamina, dipiridamol, regadenosón, binodenesón, apadenesón y otros agonistas del receptor de adenosina A2a. La dosificación y la administración de agentes farmacológicos inductores de estrés, tales como los vasodilatadores, son bien conocidos en la técnica y pueden determinarse para su uso junto con los métodos y sistemas de la invención. El estrés por ejercicio puede inducirse con una cinta de correr, una bicicleta estática, una manivela u otro equipo adecuado para aumentar la frecuencia cardíaca de un sujeto a través de un mayor esfuerzo.

[0186] Se puede proporcionar un agente de formación de imágenes en cualquier forma adecuada, por ejemplo, en una forma farmacéuticamente aceptable. En algunos casos, se incluye un agente de obtención de imágenes en una composición farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, se proporciona un agente de formación de imágenes como una composición que comprende etanol, ascorbato de sodio y agua. En algunos casos, la composición comprende menos del 20% en peso de etanol, menos del 15% en peso de etanol, menos del 10% en peso de etanol, menos del 8% en peso de etanol, menos del 6% en peso de etanol, menos del 5% en peso de etanol, menos del 4% en peso de etanol, menos del 3% en peso de etanol o menos etanol. En algunos casos, la composición comprende menos de 100 mg/ml, menos de 75 mg/ml, menos de 60 mg/ml, menos de 50 mg/ml, menos de 40 mg/ml, menos de 30 mg/ml, o menos ascorbato de sodio en agua. En algunas realizaciones, la composición comprende aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 30 mg/ml, aproximadamente 40 mg/ml, aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 60 mg/ml, aproximadamente 70 mg/ml, aproximadamente 80 mg/ml, aproximadamente 90 mg/ml, aproximadamente 100 mg/ml, aproximadamente 110 mg/ml, aproximadamente 120 mg/ml, aproximadamente 130

mg/ml, aproximadamente 140 mg/ml, aproximadamente 150 mg/ml, aproximadamente 160 mg/ml, aproximadamente 170 mg/ml, aproximadamente 180 mg/ml, aproximadamente 190 mg/ml o aproximadamente 200 mg/ml. En una realización particular no limitante, se proporciona un agente de formación de imágenes como una solución en agua que comprende menos del 4% de etanol y menos de aproximadamente 50 mg/ml de ascorbato de sodio en agua.

[0187] En algunas realizaciones, el pH de la composición está entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 8, o entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 7, o entre aproximadamente 1,5 y 6, o entre aproximadamente 1,5 y 5, o entre 1,5 y 4, o entre 2 y 7, o entre 3 y 7, o entre 4 y 7, o entre 5 y 7, o entre 5 y 6, o entre 5,5 y 6. En algunas realizaciones, el pH es de aproximadamente 5,8. En algunas realizaciones, el pH de la composición es aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,6, aproximadamente 1,7, aproximadamente 1,8, aproximadamente 1,9, aproximadamente 2,0, aproximadamente 2,1, aproximadamente 2,2, aproximadamente 2,3, aproximadamente 2,4, aproximadamente 2,5, aproximadamente 2,6, aproximadamente 2,7, aproximadamente 2,8, aproximadamente 2,9, aproximadamente 3,0, aproximadamente 3,1, aproximadamente 3,2, aproximadamente 3,3, aproximadamente 3,4 o aproximadamente 3,5. En algunas realizaciones, el pH de la composición está entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 1,6. En algunas realizaciones, el pH de la composición está entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 1,9. En algunas realizaciones, el pH de la composición está entre aproximadamente 2,1 y aproximadamente 3,5. En algunas realizaciones, el pH de la composición está entre aproximadamente 2,4 y aproximadamente 3,5. En algunas realizaciones, el pH de la composición está entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 3,5. En algunas realizaciones, el pH de la composición está entre 2,1 y aproximadamente 2,3.

[0188] Se puede proporcionar un agente de formación de imágenes como composición para inyección, que se puede preparar en una jeringa de inyección. Por ejemplo, el agente de imagen se puede preparar por una radiofarmacia (*p. ej.*, usando los métodos descritos en el presente documento) y/o un centro de fabricación de PET y se proporciona a una salud de atención profesional para la administración. En algunos aspectos de la divulgación, el agente de obtención de imágenes se proporciona, por ejemplo, en una jeringa u otro recipiente, con ≤ 50 mg/ml de ascorbato de sodio en agua, $\leq 4\%$ en peso de etanol y aproximadamente 1 a 14 mCi del agente de obtención de imágenes.

[0189] En algunas realizaciones, una dosis de un agente de imagen se puede diluir con solución salina (*p. ej.*, como se describe en el presente documento), si necesario para obtener un volumen de dosis práctica. Por ejemplo, si la concentración de actividad de un agente de imagen es tan alta que solo se necesitan 0,1 ml para una dosis adecuada para un sujeto, la solución se puede diluir, *p. ej.*, con solución salina estéril, por lo que la jeringa contiene 0,5 ml a 4 o más ml de una solución de agente de imagen para la administración. En algunas realizaciones de la divulgación, un volumen de inyección para un agente de obtención de imágenes está entre 0,5 y 5 ml, 1 y 4 ml, 2 y 3 ml, al menos 0,5 ml, 1 ml, 2 ml, 3 ml, 4 ml, 5 ml, 6 ml, 7 ml, 8 ml, 9 ml, 10 ml o más. Los expertos en la materia reconocerán cómo diluir un agente de imagen para producir un volumen de dosis suficiente para la administración. En algunas realizaciones, se proporciona un agente de formación de imágenes en un recipiente tal como un vial, botella o jeringa, y puede transferirse, según sea necesario, a un recipiente adecuado, tal como una jeringa para administración.

[0190] Las jeringas que incluyen una punta de émbolo adsorbente pueden dar como resultado que permanezca en la jeringa del 10 al 25% de la actividad del agente de imagen después de la inyección. Se pueden usar jeringas que carecen de una punta de émbolo adsorbente, como una NORM-JECT de 3 o 5 ml (Henke Sass Wolf, Dudley, MA) u otra jeringa equivalente que carece de una punta de émbolo adsorbente. La reducción de la adsorción en la jeringa puede aumentar la cantidad de un agente de imagen que se transfiere de la jeringa y se administra al sujeto en los métodos de la divulgación. Una jeringa usada en los métodos de la divulgación puede comprender un agente de formación de imágenes, y puede ser una jeringa de adsorbente reducida o no adsorbente. En algunas realizaciones, una jeringa no adsorbente o de adsorción reducida es una jeringa que ha sido recubierta o tratada para reducir la adsorción del agente de formación de imágenes. En algunas realizaciones, una jeringa no adsorbente o de adsorbente reducido es una jeringa que carece de una punta de émbolo adsorbente. En algunas realizaciones, una jeringa utilizada junto con la invención absorbe menos del 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% o 0,5% del agente de imagen que contiene. En ciertos aspectos de la divulgación, una jeringa que contiene un agente de imagen no incluye una punta de goma o látex en el émbolo. En algunos casos, una jeringa utilizada en los métodos de la divulgación, incluye un émbolo que adsorbe menos del 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% o 0,5% de un agente de imagen que contiene la jeringa. Una jeringa de la divulgación también puede comprender ascorbato de sodio, etanol y agua, y ciertas realizaciones de la divulgación incluyen una jeringa que contiene un agente de formación de imágenes en una solución que comprende menos del 4% en peso de etanol y menos de aproximadamente 50 mg/ml de ascorbato de sodio en agua. Una jeringa de la descripción puede ser una jeringa sin látex, sin caucho y/o sin lubricante. Una jeringa de la descripción puede contener un agente de formación de imágenes en una cantidad entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 14 mCi. Una jeringa de la descripción puede contener aproximadamente 20 mCi o menos de un agente de formación de imágenes.

[0191] Los componentes de una composición que comprende un agente de obtención de imágenes pueden seleccionarse dependiendo del modo de administración al sujeto. Los expertos en la técnica conocerán varios modos de administración que administran eficazmente los agentes de imagen de la invención a un tejido, célula, órgano o fluido corporal deseado. En algunas realizaciones, el agente de formación de imágenes se administra por vía intravenosa (*p. ej.*, inyección de bolo intravenoso) usando métodos conocidos por los de ordinario expertos en la

técnica. Como se usa en el presente documento, una dosis que se "administra a un sujeto" significa una cantidad del agente de formación de imágenes que ingresa al cuerpo del sujeto. En algunas realizaciones, debido a factores tales como la retención parcial de un agente de imagen en una jeringa, tubo, agujas, catéter u otro equipo utilizado para administrar el agente de imagen a un sujeto, la cantidad de un agente de imagen que se mide o determina estar 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 de un agente de obtención de imágenes. El enjuague se puede realizar inmediatamente después de la administración de un agente de imagen, o hasta 1 minuto, 2 minutos, 3 minutos, 5 minutos o más, después de la administración. El volumen de solución salina u otro agente para el enjuague puede ser de hasta 5 ml, 6 ml, 7 ml, 8 ml, 9 ml, 10 ml, 15 ml, 20 ml o más. Como entenderán los expertos en la técnica, en las realizaciones en las que un agente de imagen se administra usando una jeringa u otro recipiente, la cantidad real del agente de imagen administrado al sujeto puede corregirse para cualquier agente de imagen que permanezca en el envase. Por ejemplo, la cantidad de radiactividad restante en el contenedor, y la tubería y la aguja o instrumento de administración que transportó el agente de imagen desde el contenedor al sujeto se puede determinar después del agente de imagen se ha administrado al sujeto y la diferencia entre la cantidad inicial 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.

[0192] En algunas realizaciones de la divulgación, la cantidad total de un agente de imagen administrado a un sujeto durante un período de tiempo dado, p. ej., en una sesión, es menor o igual a aproximadamente 50 mCi, menor o igual a 40 mCi, menor o igual a 30 mCi, menor o igual a 20 mCi, menor o igual a 18 mCi, menor igual o igual a 16 mCi, menor o igual a 15 mCi, menor o igual a 14 mCi, menor o igual a 13 mCi, menor o igual a 12 mCi, menor o igual a 10 mCi, menor o igual a 8 mCi, menor o igual a 6 mCi, menor o igual a 4 mCi, menor o igual a 2 mCi, menor o igual a 1 mCi, menor o igual a 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 dado de hasta 1 minuto, 10 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas o más.

[0193] En base a estudios de dosis de radiación, la dosis máxima deseable administrada a un sujeto puede basarse en determinar la cantidad de un agente de imagen que limita la dosis de radiación a aproximadamente 5 rem al órgano crítico y/o aproximadamente 1 rem dosis efectiva (DE) o inferior, como entenderán los expertos en la materia. En algunas realizaciones, la dosis máxima deseable o la cantidad total de un agente de imagen administrado es menor o igual a aproximadamente 25 mCi, o menor o igual a aproximadamente 14 mCi en un período de tiempo de hasta 30 min, 1 hora, 2 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas o más. En algunas realizaciones, la dosis máxima de un agente de imagen administrado a un sujeto puede ser inferior a 3,5 µg por 50 kg de peso corporal por día. Es decir, en algunas realizaciones de la descripción, la dosis máxima de un agente de imagen administrado a un sujeto puede ser inferior a aproximadamente 0,07 µg de un agente de imagen por kg de peso corporal por día.

Casetes y sistemas de reacción ejemplares

[0194] En algunas realizaciones, se proporcionan sistemas, métodos, kits y casetes para la síntesis de un agente de formación de imágenes como se describe en el presente documento. 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 quiere decir una pieza de un aparato diseñada para encajar de forma desmontable e intercambiable en sistemas de reacción automatizados, de tal manera que el movimiento mecánico de las partes de los controles automatizados sistema de reacción moviendo 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 estanqueidad a los gases., casarse juntas. 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. En algunas realizaciones, un casete de la presente descripción comprende una

o más jeringas para introducir uno o más reactivos. Además, en algunas realizaciones, se proporcionan métodos mejorados empleados en combinación con casetes y sistemas de reacción automatizados. El uso de los casetes y/o métodos mejorados puede resultar en una mejor eficiencia de manipulación de líquidos, lo que resulta en una mayor recuperación de agente de imagen (*p. ej.*, a través de la retención reducida del agente de imagen en la casete), como se describe en el presente documento.

[0195] Los ejemplos de sistemas automatizados de reacción (*p. ej.*, Un sistema de reacción nucleófila), incluyen, pero no se limitan a sistema síntesis Explora GN o RN (Siemens Medical Solutions EE.UU., Inc.), sistema de Tracerlab MX-síntesis (GE Healthcare), el sistema de síntesis de laboratorio modular Eckert & Zeigler, el sistema de síntesis NEPTIS®, *etc.*, que están comúnmente disponibles en las instalaciones de fabricación de PET.

[0196] Los sistemas de reacción automatizados pueden llevar a cabo numerosas etapas, como se indica en la Figura 16, incluyendo, pero no limitado a, la preparación de las especies de fluoruro ^{18}F , proporcionando un precursor de agente de imagen, opcionalmente en una solución (por ejemplo, un precursor de agente de formación de imágenes en acetonitrilo), una reacción de radiomarcaje (*p. ej.*, reacción de la especie ^{18}F y el precursor del agente de imagen para formar el agente de imagen) opcionalmente en un módulo de síntesis, purificación (*p. ej.*, por HPLC preparativa), intercambio de solventes (*p. ej.*, por Sep-Pak), filtración aséptica y liberación en un recipiente. Por ejemplo, véase el Ejemplo 68.

[0197] 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. La figura 17 muestra una representación esquemática de un casete 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, de acuerdo con algunas realizaciones.

[0198] En algunas realizaciones, el módulo de reacción puede incluir una cámara de reacción en donde se realiza la conversión del precursor del agente de imagen al agente de imagen. El módulo de reacción puede incluir una fuente de una especie de fluoruro (*p. ej.*, ^{18}F), una fuente del precursor de agente de imagen, una fuente de un aditivo (por ejemplo, aditivo de sal), y otras fuentes de adicionales componentes, tales como disolventes, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente conectado de forma fluida a la cámara de reacción. En algunas realizaciones, se proporcionan uno o más reactivos a través de una jeringa en lugar de viales o depósitos como se informó anteriormente. 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.

[0199] 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 manera fluida a una o más fuentes de solventes para ser utilizados 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 un filtro para filtración aséptica y/o una columna C-18 para intercambio de solvente.

[0200] En algunas realizaciones, 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 filtro para eliminar $^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ sin reaccionar, una fuente de una sal de amonio, una fuente para un diluyente para el ^{18}F , una fuente para un agente de imagen precursor, una fuente para un H_2O diluyente para la formación de imágenes precursor de agente, un recipiente de reacción para hacer reaccionar el precursor de agente de imagen ^{18}F y, una columna de extracción en fase sólida (*p. ej.*, una columna C-18, o de otra columna de tipo adecuado) en comunicación fluida con el recipiente de reacción. La columna de extracción en fase sólida incluye un sorbente sólido para adsorber el producto del agente de imagen radiomarcado en el sorbente. Al menos una porción de las impurezas de reacción residuales pasa a través de la columna de extracción en fase sólida sin adsorberse sobre el sorbente. El módulo de reacción incluye también una fuente de las soluciones de lavado en comunicación de fluido con la columna de extracción en fase sólida para proporcionar soluciones de lavado para eluir las impurezas restantes en el sorbente, e incluye una fuente de un eluyente (*p. ej.*, como $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ u otro eluyente adecuado) en comunicación fluida con la columna de extracción en fase sólida para eluir el producto de agente de imagen radiomarcado fuera del sorbente. El módulo de reacción también puede incluir una fuente de un diluyente para el agente de imagen radiomarcado eluido.

[0201] Una formulación de módulo 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 sorbente sólido (*p. ej.*, C-18, u otro sorbente adecuado) a adsorber el agente de imagen radiomarcado diluido, una fuente de soluciones de lavado (*p. ej.*, que comprenden ácido ascórbico, una sal del mismo, u otra solución de lavado adecuado) en comunicación de fluido con el cartucho de extracción en fase sólida para proporcionar soluciones de lavado para lavar cualquier resto de impurezas en el sorbente, y una fuente de fluido de elución (*p. ej.*, etanol, u otro fluido de elución adecuado) en comunicación de fluido con el cartucho de extracción en fase sólida para eluir la formación de imágenes marcado

radiactivamente producto agente de la sorbente. En algunas realizaciones, la solución o soluciones de lavado se proporcionan en una jeringa que puede proporcionar ciertas ventajas, como se describe en el presente documento. El módulo de formulación también puede incluir una fuente de un diluyente (*p. ej.*, Que comprende ácido ascórbico, una sal del mismo, u otro diluyente adecuado), para diluir el agente de imagen se eluyó radiomarcado. La formulación

5 módulo también puede estar en comunicación de fluido con un filtro de esterilización (*p. ej.*, un filtro de esterilización Sartorius Minisart RC15, u otro filtro de esterilización adecuado).

[0202] 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

10 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 manera 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 imagen. En algunas realizaciones, el cuerpo principal del casete contiene al menos un colector que comprende una pluralidad de posiciones múltiples (*p. ej.*, llaves de paso). Por ejemplo, el cuerpo principal

15 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 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

20 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 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

25 entrada de gas, cartucho de intercambio aniónico, cartucho C-18, jeringa, depósito de disolvente, recipiente de reacción, Sistema de HPLC, recipiente de recolección, depósitos para soluciones de ácido ascórbico o sal del mismo, y salida de escape. En algunas realizaciones, los depósitos para soluciones de ácido ascórbico o sal del mismo comprenden una jeringa. 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 formación de

30 imágenes como se describe en este documento.

[0203] En algunas realizaciones, la configuración de casete proporcionada para la preparación de un agente de obtención de imágenes se representa en la Figura 17. En algunas realizaciones, la configuración de casete comprende

35 una disposición lineal de una pluralidad de múltiples llaves de paso dispuestas en el orden:

- 1) conexiones luer (2) a la entrada de gas y recuperación de $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$;
- 2) cartucho de intercambio aniónico - solución de elución de columna (opcionalmente vial de punzón de 1 ml);
- 3) conexión de punta para acetonitrilo (opcionalmente vial de punzón de 10 ml);
- 4) jeringa vacía (opcionalmente 30 ml);
- 5) depósito con solución de precursor de agente de imagen (opcionalmente, vial de punzón de 10 ml);
- 6) recipiente de reacción;
- 7) salida a HPLC;
- 8) jeringa (opcionalmente 20 ml) con solución de ácido ascórbico o sal del mismo (*p. ej.*, a pH 2);
- 9) entrada de HPLC;
- 10) depósito de etanol (opcionalmente jeringa de 3 ml);
- 11) jeringa (opcionalmente 10 ml) con solución de ácido ascórbico o sal del mismo (por ejemplo, a pH 5,8);
- 12) jeringa (opcionalmente 5 ml) con agua;
- 13) vial del producto final;
- 14) jeringa vacía (opcionalmente 30 ml); y
- 15) recipiente de reacción y escape.

[0204] En algunas realizaciones, la disposición lineal descrita anteriormente se puede cambiar para cambiar el reactivo en la posición 3 con el reactivo en la posición 5 y/o para cambiar el reactivo en la posición 11 con el reactivo en la

55 posición 13.

[0205] Los casetes y los métodos correspondientes descritos en este documento proporcionan resultados inesperados en comparación con los casetes y métodos descritos anteriormente. En algunos casos, el uso de jeringas como depósitos para reactivos (por ejemplo, ácido ascórbico o sal del mismo) da como resultado un costo de producción

60 global reducido y una eficiencia mejorada de manejo de líquidos durante la fabricación de un agente de formación de imágenes. Además, una variación en la configuración de la colocación de los componentes del casete también da como resultado una eficiencia mejorada de manejo de líquidos, así como una mayor recuperación del producto farmacológico durante la fabricación de un agente de obtención de imágenes. Esto puede deberse a una exposición reducida al múltiple de plástico que puede resultar en una menor adsorción del agente de imagen durante el proceso de

65 entrega. En algunos casos, la variación del casete comprende reposicionar uno de los reactivos (por ejemplo, en la posición 11) y el vial del producto final (por ejemplo, en la posición 13). En algunas realizaciones, se proporcionan

métodos mejorados de uso de los casetes. En algunas realizaciones, el control por computadora de los casetes se emplea para ejecutar una secuencia única de eventos mecánicos dictados por los trazadores individuales. En algunos casos, se emplea un archivo de secuencia discreta para describir los parámetros sintéticos esenciales (por ejemplo, tiempo de reacción y temperatura) y para adaptar el reactivo preferido y la configuración de casete para el agente de obtención de imágenes seleccionado. En algunas realizaciones, las modificaciones de secuencia en comparación con los métodos descritos anteriormente pueden incorporarse en base a los nuevos recipientes de reactivos (por ejemplo, jeringas) y las configuraciones de casete como se describe en este documento. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se emplean secuencias de programación únicas para agregar gas nitrógeno a los recipientes de la jeringa, proporcionando así una transferencia completa de reactivo. Además, por ejemplo, en algunas realizaciones, el tiempo de secuencia global se modifica en comparación con los métodos descritos previamente para proporcionar duraciones de secuencia más cortas (por ejemplo, de modo que la preparación se realice de forma paralela en lugar de como una serie lineal).

Kits ejemplares

[0206] En algunas realizaciones, se proporcionan sistemas, métodos, kits y kits de casetes para la preparación de un agente de formación de imágenes para detectar, formar imágenes y/o monitorizar la perfusión miocárdica. En algunas realizaciones, se proporcionan kits para la administración de un agente de obtención de imágenes. Los kits de la invención 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 incluir una formulación estéril, no pirogénica, que comprende una cantidad predeterminada de un agente de formación de imágenes o precursor del mismo y opcionalmente otros componentes. En algunos aspectos de la invención, un kit puede incluir una o más jeringas que contienen un agente de formación de imágenes o precursor del mismo para prepararse para la administración a un sujeto. Un recipiente que se puede usar junto con un agente de imagen (por ejemplo, para entregar y/o administrar un agente de imagen a un sujeto) puede ser una jeringa, frasco, vial, tubos, etc. Jeringas ejemplares que se pueden incluir en un kit de la invención son jeringas que carecen de una punta de émbolo adsorbente, como un NORMJECT de 3 o 5 ml (Henke Sass Wolf, Dudley, MA) u otra jeringa equivalente que carece de una punta de émbolo adsorbente. Se puede proporcionar un agente de obtención de imágenes o precursor del mismo en un kit y las preparaciones adicionales antes del uso pueden incluir opcionalmente diluir el agente de obtención de imágenes a una concentración utilizable. Las instrucciones en un kit de la invención pueden relacionarse con métodos para preparar el agente de imagen, métodos para diluir el agente de imagen, métodos para administrar el agente de imagen a un sujeto para diagnóstico por imagen u otras instrucciones de uso.

[0207] En algunos casos, un kit también puede incluir uno o más viales que contienen un diluyente para preparar una composición de agente de imagen para la administración a un sujeto (por ejemplo, humano). Un vial de diluyente puede contener un diluyente tal como solución salina fisiológica, agua, solución tamponada, etc. para diluir un agente de imagen. Por ejemplo, el agente de obtención de imágenes 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.

[0208] Las instrucciones en un kit de la invención también pueden incluir instrucciones para administrar el agente de imagen a un sujeto y pueden incluir información sobre la dosificación, el tiempo, la inducción de estrés, etc. Por ejemplo, un kit puede incluir un agente de imagen o precursor del mismo descrito en este documento, junto con instrucciones que describen la aplicación prevista y la administración adecuada del agente. 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 invención. Las instrucciones también pueden incluir instrucciones orales o electrónicas proporcionadas de cualquier manera, de modo que el usuario reconozca claramente que las instrucciones deben estar asociadas con el kit, por ejemplo, audiovisuales (por ejemplo, cintas de video, DVD, etc.), Internet y/o comunicaciones basadas en la web, etc. Las instrucciones escritas pueden estar en una forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos o biológicos, 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 precursor del mismo o una preparación sólida del agente de imagen, o precursor del mismo, mediante el cual una formulación final para inyección o la infusión se prepara, 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 (por ejemplo, una dosis de reposo y una dosis de estrés).

[0209] El kit puede contener uno cualquiera o más de los componentes descritos en el presente documento en uno o más recipientes. 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 aquí. El agente puede estar en forma de líquido, gel o sólido (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 activo 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 paciente, como una jeringa, dispositivos de aplicación tópica o tubos y bolsas de agujas intravenosas.

[0210] También se entenderá que los recipientes que contienen los componentes de un kit de la invención, ya sea que el recipiente sea una botella, un vial (por ejemplo, con un tabique), una ampolla, una bolsa de infusión o similares, pueden incluir indicaciones adicionales, como marcas convencionales que cambian de color cuando la preparación ha sido esterilizada en autoclave o esterilizada. Un kit de la invención puede incluir además otros componentes, tales como jeringas, etiquetas, viales, tubos, catéteres, agujas, puertos y similares. En algún aspecto de la invención, un kit puede incluir una o más jeringas que contienen el agente de obtención de imágenes suficiente para la administración.

[0211] Los tampones útiles en la preparación de agentes de formación de imágenes o precursores de los mismos y los 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, monotioglicerol, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, ácido gentísico 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, monoleato de sorbitán, polisorbatos, copolímeros de poli(oxietileno)-poli(oxipropileno)-poli(oxietileno) ("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.

Composiciones farmacéuticas

[0212] Una vez que se ha preparado u obtenido un compuesto como se describe en el presente documento (por ejemplo, un agente de obtención de imágenes), se puede combinar con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para formar una composición farmacéutica que sea adecuada para la administración a un sujeto, que incluye un 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.

[0213] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención y para uso de acuerdo con la presente invención puede 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.

[0214] Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen todos y cada uno de los disolventes, 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 la forma particular 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, decimosexta edición, EW Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania, 1980) y Remington: The Science and Practice. de Farmacia, 21ª Edición (Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

[0215] 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.

[0216] Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar, envasar y/o vender a granel, como una dosis unitaria única, y/o como una pluralidad de dosis unitarias únicas. 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.

[0217] 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.

[0218] 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.

[0219] 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.

[0220] Los conservantes ejemplares incluyen antioxidantes, agentes quelantes, conservantes antimicrobianos, antifúngicos preservantes, conservantes de alcohol, conservantes ácidos y otros conservantes.

[0221] Los antioxidantes ejemplares incluyen alfa tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de acorobil, 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.

[0222] 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 de los mismos (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. Los conservantes antimicrobianos ejemplares incluyen cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, bronopol, cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, clorohexidina, clorobutanol, clorocresol, cloroxilenol, cresol, alcohol etílico, glicerina, hexetidina, imidurea, fenol, fenoxietanol, alcohol de feniletilo, nitrato fenilmercúrico, propilenglicol y timerosal.

[0223] Los conservantes antifúngicos ejemplares incluyen butilo paraben, metilo paraben, etilo paraben, propilo paraben, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, benzoato de potasio, sorbato de potasio, benzoato de sodio, propionato de sodio y ácido sórbico.

[0224] Los conservantes de alcohol ejemplares incluyen etanol, polietilenglicol, fenol, compuestos fenólicos, bisfenol, clorobutanol, hidroxibenzoato y alcohol de feniletilo.

[0225] 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.

[0226] Otros conservantes incluyen tocoferol, acetato de tocoferol, mesilato de deteroxima, cetrimida, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), etilendiamina, laurilsulfato de sodio (SLS), laurilo éter sulfato de sodio (SLES), bisulfito de sodio, bisulfito de sodio, 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.

[0227] 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.

[0228] 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 usados en la técnica tales como,

por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, bencilo, alcohol, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (*p. ej.*, semillas de algodón, maní, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos 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.

[0229] Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse 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 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 preparación de inyectables.

[0230] 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.

[0231] Los dispositivos adecuados para usar en la administración de composiciones farmacéuticas intradérmicas descritas en el presente documento incluyen dispositivos de aguja corta tales como los descritos en las patentes de los Estados Unidos 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 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.

[0232] 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 entiende bien, y el farmacólogo veterinario con experiencia ordinaria puede diseñar y/o realizar dicha modificación con experimentación ordinaria.

[0233] Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse a humanos y/o a otros animales por vía parenteral (por ejemplo, por inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea o intraperitoneal). El modo de administración variará dependiendo del uso previsto, como es bien conocido en la técnica.

Definiciones

[0234] Por conveniencia, aquí se enumeran ciertos términos empleados en la especificación, ejemplos y reivindicaciones adjuntas.

[0235] 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, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª 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.

[0236] Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en particular formas geométricas 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.

[0237] Las mezclas isoméricas que contienen cualquiera de una variedad de relaciones de isómeros pueden utilizarse 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, 99:1 o 100:0 relaciones de isómero se contemplan por la presente invención. Los expertos en la materia apreciarán fácilmente que se contemplan relaciones análogas para mezclas de isómeros más complejos.

[0238] Si, por ejemplo, se desea un enantiómero particular de un compuesto de la presente invención, se puede preparar 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.

[0239] El término "alifático", como se usa en este documento, incluye hidrocarburos saturados e insaturados, no aromáticos, de cadena lineal (es decir, no ramificados), ramificados, acíclicos y cíclicos (es decir, carbocíclicos), que están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos funcionales. Como apreciará un experto en la materia, "alifático" pretende incluir, pero no se limita a, restos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo. Por lo tanto, como se usa en el presente documento, el término "alquilo" incluye grupos alquilo lineales, ramificados y cíclicos. Una convención análoga se aplica a otros términos genéricos como "alquenilo", "alquinilo" y similares. Además, como se usa en el presente documento, los términos "alquilo", "alquenilo", "alquinilo" y similares abarcan tanto grupos sustituidos como no sustituidos. En ciertas realizaciones, como se usa en el presente documento, "alifático" se usa para indicar aquellos grupos alifáticos (cíclicos, acíclicos, sustituidos, no sustituidos, ramificados o no ramificados) que tienen 1-20 átomos de carbono. Los sustituyentes del grupo alifático incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los sustituyentes descritos en el presente documento, que dan como resultado la formación de un resto estable (por ejemplo, alifático, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, acilo, oxo, imino, tiooxo, ciano, isociano, amino, azido, nitro, hidroxilo, tiol, halo, alifaticamino, heteroalifaticamino, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarilo, arilalquilo, alifaticoxi, heteroalifaticoxi, alquiloxi, heteroalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, alifatictioxi, heteroalifático tioxi, alquiltioxi, heteroalquiltioxi, ariltioxi, heteroariltioxi, aciloxi y similares, cada uno de los cuales puede o no estar sustituido adicionalmente).

[0240] 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 (alíciclico), grupo alquilos 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.

[0241] El término "alquilenilo" tal como se utiliza aquí se refiere a un grupo alquilo bivalente. Un grupo "alquilenilo" es un grupo polimetileno, es decir, -(CH₂)_z-, en donde z es un número entero positivo, por ejemplo, de 1 a 20, de 1 a 10, de 1 a 6, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2, o de 2 a 3. Una cadena de alquilenilo sustituido es un grupo polimetileno en donde uno o más átomos de metileno hidrógeno se reemplazan con un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los descritos en este documento para un grupo alifático sustituido.

[0242] Generalmente, el sufijo "-eno" se usa para describir un grupo bivalente. Por lo tanto, cualquiera de los términos definidos en este documento puede modificarse con el sufijo "-eno" para describir una versión bivalente de ese resto. Por ejemplo, un carbociclo bivalente es "carbocicileno", un anillo de arilo bivalente es "arileno", un anillo de benceno bivalente es "fenileno", un heterociclo bivalente es "heterocicileno", un anillo de heteroarilo bivalente es "heteroarileno", una cadena de alquilo bivalente es "alquilenilo", una cadena de alquenilo bivalente es "alquenilenilo", una cadena de alquinilo bivalente es "alquinilenilo", una cadena de heteroalquilo bivalente es "heteroalquilenilo", una cadena de heteroalquenilo bivalente es "heteroalquenilenilo", una cadena de heteroalquinilo bivalente es "heteroalquinilenilo", etc.

[0243] Los términos "alquenilo" y "alquinilo" tienen su significado ordinario en la técnica y se refieren a grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un enlace doble o triple respectivamente.

[0244] En ciertas realizaciones, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo empleados en la invención contienen 1-20 átomos de carbono alifáticos. En ciertas otras realizaciones, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo empleados en la invención contienen 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, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo empleados en la invención contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, 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 alquenilo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, 1-metilo-2-buten-1-ilo y similares. Los grupos alquinilo representativos incluyen, pero no se limitan a, etinilo, 2-propinilo (propargilo), 1-propinilo y similares.

[0245] 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; -YO; -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.

[0246] El término "heteroalifático", como se usa en el presente documento, se refiere a un resto alifático, como se define en el presente documento, que incluye tanto saturado como insaturado, no aromático, de cadena lineal (es decir, no ramificada), ramificada, acíclica, cíclica (es decir, heterocíclica), o hidrocarburos policíclicos, que están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos funcionales, y que contienen uno o más átomos de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio, por ejemplo, en lugar de átomos de carbono. En ciertas realizaciones, los restos heteroalifáticos se sustituyen por reemplazo independiente de uno o más de los átomos de hidrógeno sobre ellos con uno o más sustituyentes. Como apreciará un experto en la materia, "heteroalifático" pretende incluir, pero no se limita a, restos heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo y heterocicloalquinilo. Por lo tanto, el término "heteroalifático" incluye los términos "heteroalquilo", "heteroalquenilo", "heteroalquinilo" y similares. Además, como se usa en el presente documento, los términos "heteroalquilo", "heteroalquenilo", "heteroalquinilo" y similares abarcan tanto grupos sustituidos como no sustituidos. En ciertas realizaciones, como se usa en el presente documento, "heteroalifático" se usa para indicar aquellos grupos heteroalifáticos (cíclicos, acíclicos, sustituidos, no sustituidos, ramificados o no ramificados) que tienen 1-20 átomos de carbono. Los sustituyentes del grupo heteroalifático incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los sustituyentes descritos en el presente documento, que dan como resultado la formación de un resto estable (por ejemplo, alifático, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, acilo, sulfonilo, sulfonilo, oxo, imino, tiooxo, ciano, isociano, amino, azido, nitro, hidroxilo, tiol, halo, alifaticamino, heteroalifaticamino, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarilo, arilalquilo, alifaticoxi, heteroalifaticoxi, alquiloxi, heteroalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, alifatictioxi, heteroalifático tioxi, , alquiltioxi, heteroalquiltioxi, ariltioxi, heteroariltioxi, aciloxi y similares, cada uno de los cuales puede o no estar sustituido adicionalmente).

[0247] 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 sin limitación, alcoxi, alcoxialquilo, amino, tioéster, poli(etilenglicol) y amino sustituido con alquilo.

[0248] Los términos "heteroalquenilo" y "heteroalquinilo" tienen su significado ordinario en la técnica y se refieren a grupos alifáticos insaturados de longitud análoga y posible sustitución a los heteroalquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un enlace doble o triple respectivamente.

[0249] 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 está limitado a, alifático, alíciclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, en donde cualquiera de los alifáticos, heteroalifáticos, alquilarilo, o los sustituyentes 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.

[0250] El término "arilo" tiene su significado ordinario en la técnica y se refiere a grupos carbocíclicos aromáticos, opcionalmente sustituidos, que tienen un único 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 cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilos y/o heterocíclicos. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido, como se describe en el presente documento. 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. 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.

[0251] Los términos "heteroarilo" tienen su significado ordinario en la técnica y se refieren a grupos arilo que comprenden al menos un 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, 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. 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.

[0252] También se apreciará que los restos arilo y heteroarilo, tal 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.

[0253] Se apreciará que los grupos arilo y heteroarilo (incluyendo grupos arilo bicíclicos) pueden estar sin sustituir 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; 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 está limitado a, alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, aromático, heteroaromático, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, heteroalquilarilo 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 en el presente documento no sustituido, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, y en donde cualquiera de los sustituyentes aromáticos, heteroaromáticos, arilo, heteroarilo, -(alquilo)arilo o -(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.

[0254] El término "heterociclo" tiene su significado ordinario en la técnica y se refiere a grupos cíclicos que contienen al menos un heteroátomo como átomo del anillo, en algunos casos, 1 a 3 heteroátomos como átomos del anillo, con el resto de los átomos del anillo siendo 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.

[0255] 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.

[0256] Los heterociclos incluyen, por ejemplo, tiofeno, benzotiofeno, tiantreno, furano, tetrahidrofurano, pirano, isobenzofurano, cromeno, xanteno, fenoxatiin, pirrol, dihidropirrol, pirrolidina, imidazol, pirazol, pirazina, isotiazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinina, pteridina, carbazol, carbazol carbolina, triazol, tetrazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, fenantridina, acridina, pirimidina, fenantrolina, fenazina, fenarsazina, fenotiazina, furazan, fenoxazina, pirrolidina, oxolano, tiolano, oxazol, oxazina, piperidina, homopiperidina (hexametilenoimina), piperazina (*p. ej.*, *N*-metilpiperazina), morfolina, lactonas, lactamas tales como azetidionas y pirrolidinonas, sultamas, 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, bupiridina, naftiridina, quinolina, benzoquinolina, benzoisoquinolina, fenantridina-1,9-diamina o similares.

[0257] Los términos "halo" y "halógeno", como se usan en el presente documento, se refieren a un átomo seleccionado del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo.

[0258] 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.

[0259] El término "amino", como se usa en el presente documento, se refiere a un primario ($-NH_2$), secundario ($-NHR_x$), terciario ($-NR_xR_y$) o cuaternario ($-N^+R_xR_yR_z$)amina, donde R_x , R_y y R_z son independientemente un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arílico o heteroarílico, como se define en el presente documento. Los ejemplos de grupos amino incluyen, pero no se limitan a, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, metiletilamino, isopropilamino, piperidino, trimetilamino y propilamino.

[0260] 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.

[0261] 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 original 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.

[0262] El término "ariloxi" se refiere al grupo, -O-arilo.

[0263] El término "aciloxi" se refiere al grupo, -O-acilo.

[0264] 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 $-(C_{1-6} \text{ alquilo})-O-(C_{1-6} \text{ alquilo})$, opcionalmente sustituido. En algunos casos, el grupo alcoxialquilo puede estar opcionalmente sustituido con otro grupo alcoxialquilo (*p. ej.*, $-(C_{1-6} \text{ alquilo})-O-(C_{1-6} \text{ alquilo})-O-(C_{1-6} \text{ alquilo})$, opcionalmente sustituido).

[0265] 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 "permitido" en el contexto de las reglas químicas de valencia conocidos por los 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 transformación espontánea 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, por ejemplo, de modo que el grupo funcional "sustituido" se convierta, 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.

[0266] Los ejemplos de sustituyentes incluyen, pero sin limitación, halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, nitro, sulfhidrido, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, heterocíclico, aromático o restos heteroaromáticos, -CF₃, -CN, arilo, ariloxi, perhaloalcoxi, aralcoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroaralcoxi, azido, amino, haluro, alquiltio, oxo, acilalquilo, carboxi ésteres, -carboxamido, aciloxi, aminoalquilo, alquilaminoarilo, alquilarilo, alquilaminoalquilo, alcoxiarilo, arilamino, aralquilamino, alquilsulfonilo, -carboxamidoalquilarilo, -carboxamidoarilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alquilaminoalquilcarboxi-, aminocarboxamidoalquil-, ciano, alcoxialquilo, perhaloalquilo, arilalquiloxialquilo y similares. En algunas realizaciones, un sustituyente también puede ser un resto de formación de imágenes (por ejemplo, ¹⁸F) o un grupo para asociar un resto de formación de imágenes (por ejemplo, un quelante). 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-arilamina, derivados de imina y derivados de enamina, por nombrar unos 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*-toluenosulfoniloxi (Ts).

[0267] 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, derivado de *N*-benzoilfenilalanil, benzamida, *p*-fenilbenzamida, *o*-nitrofenilacetamida, *o*-nitrofenoxiacetamida, acetoacetamida, (*N'*-ditiobenciloxiacilamino) acetamida, 3-(*p*-hidroxifenilo)propanamida, 3-(*o*-nitrofenilo)propanamida, 2-metilo-2-(*o*-nitrofenilo), 2-metilo-2-(*o*-fenilazofenoxi)propanamida, 4-clorobutanamida, 3-metilo-3-nitrobutanamida, *o*-nitrocinnamida, derivado de *N*-acetilmetionina, *o*-nitrobenzamida y *o* - (benzoiloximetilo)benzamida.

[0268] Los grupos protectores de nitrógeno tales como los grupos carbamato incluyen, pero no se limitan a, carbamato de metilo, carbamante de etilo, carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), 9-(2-sulfo)fluorenilmetilcarbamato, 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-haloetilo 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*-diciohexilcarboxamido)etilo carbamato, *t*-butilo carbamato (Boc), 1-adamantil carbamato (Adoc), vinilo carbamato (Voc), alilo carbamato (Alloc), 1-carbamato de isopropilalilo (Ipaoc), carbamato de cinamilo (Coc), carbamato de 4-nitrocinnamilo (Noc), carbamato de 8-quinolilo, carbamato de *N*-hidroxipiperidinilo, carbamato de alquilditio, carbamato de bencilo (Cbz), carbamato de *p*-metoxibencil, carbamato de *p*-nitrobencilo, carbamato de *p*-bromobencilo, carbamato de *p*-clorobencilo, carbamato de 2,4-diclorobencilo, carbamato de 4-metilsulfonilbencilo (MSZ), 9-antrilmetilo carbamato, difenilmetil carbamato, 2-metiltioetilo carbamato, carbamato de 2-metilsulfoniletilo, 2-(*p*-toluenosulfonilo)carbamato de etilo, [2-(1,3-ditianil)]carbamato de metilo (Dmoc), carbamato de 4-metiltiofenilo (Mtpc), carbamato de 2,4-dimetiltiofenilo (Bmpc), carbamato de 2-fosfonioetilo (Peoc), carbamato de 2-trifenilfosfonioisopropilo (Ppoc), carbamato de 1,1-dimetilo-2-cianoetilo, carbamato de *m*-cloro-*p*-acilobencilo, carbamato de *p*-(dihidroxiboril)bencilo, carbamato de 5-benzisoxazolilmetilo, carbamato de 2-(trifluorometilo)-6-

cromonilmetilo (Tcrocc), carbamato de *m*-nitrofenilo, carbamato de 3,5-dimetoxibencil, carbamato de *o*-nitrobencil, carbamato de 3,4-dimetoxi-6-nitrobencil, carbamato de fenilo (*o*-nitrofenilo)metilo, carbamato de *t*-amilo, tiocarbamato de *S*-bencil, carbamato de *p*-cianobencil, carbamato de ciclobutilo, carbamato de ciclohexilo, carbamato de ciclopentilo, carbamato de *p*-decilobencil, carbamato de 2,2-dimetoxiacilvinilo, carbamato de *o*-(*N,N*-dimetilcarboxamido)bencil, carbamato de 1,1-dimetilo-3-(*N,N*-dimetilcarboxamido)propilo, carbamato de 1,1-dimetilpropinilo, carbamato de di(2-piridil)metilo, carbamato de 2-furanilmetilo, carbamato de 2-yodoetilo, carbamato de isoborinilo, carbamato de isobutilo, carbamato de isonicotinilo, carbamato de *p*-(*p*'-metoxifenilazo)bencil, carbamato de 1-metilciclobutilo, carbamato de 1-metilciclohexilo, carbamato de 1-metilo-1-ciclopropilmetilo, carbamato de 1-metilo-1-(3,5-dimetoxifenilo)etilo, carbamato de 1-metilo-1-(*p*-fenilazofenilo)etilo, carbamato de 1-metilo-1-feniletilo, carbamato de 1-metilo-1-(4-piridilo)etilo, carbamato de fenilo, carbamato de *p*-(fenilazo)bencil, carbamato de 2,4,6-tri-*t*-butilfenil, carbamato de 4-(trimetilamonio)bencil y carbamato de 2,4,6-trimetilbencil.

[0269] 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 (DNMBS), bencilsulfonamida, trifluorometilsulfonamida y fenacilsulfonamida.

[0270] Otros grupos protectores de nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, derivado de fenotiazinil-(10)-acilo, derivado de *N*'-*p*-toluenosulfonilaminoacilo, derivado de *N*-fenilaminotioacilo, derivado de *N*-benzoilfenilalanilo, derivado de *N*-acetilometionina, 4,5-difenilo-3-oxazolin-2-ona, *N*-ftalimida, *N*-ditiasuccinimida (Dts), *N*-2,3-difenilmaleimida, *N*-2,5-dimetilpirrol, aducto de *N*-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentano (STABASE), 1,3-dimetilo-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona 5-sustituido, 1,3-dibencil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona sustituido por 5,1-3,5-dinitro-4-piridona sustituida, *N*-metilamina, *N*-alilamina, *N*-[2-(trimetilsilil)etoxi]metilamina (SEM), *N*-3-acetoxipropilamina, *N*-(1-isopropilo-4-nitro-2-oxo-3-piridin-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-fluoronilmetilenoamina, *N*-ferrocenilmetilamino (FCM), *N*-2-picolilamino *N*'-óxido, *N*-1,1-dimetiltiometilenoamina, *N*-benciloidenoamina, *N*-*p*-metoxibenciloidenoamina, *N*-difenilmetilenoamina, *N*-[(2-piridil)mesitilo]metilenoamina, *N*-(*N*',*N*'-dimetilaminometileno)amina, *N*,*N*'-isopropilidendiamina, *N*-*p*-nitrobencilidenamina, *N*-salicilidenamina, *N*-5-clorosalicilidenamina, *N*-(5-cloro-2-hidroxifenilo)fenilmetilenoamina, *N*-ciclohexilidenamina, *N*-(5,5-dimetilo-3-oxo-1-ciclohexenilo)amina, derivado de *N*-borano, derivado de ácido *N*-difenilborónico, *N*-[fenilo(pentaacilcromio- o tungsteno)acil]amina, quelato de *N*-cobre, quelato de *N*-cinc, *N*-nitroamina, *N*-nitrosoamina, amina *N*-óxido, difenilfosfinamida (Dpp), dimetilfosfinamida (MPT), difeniltiofosfinamida (Ppt), fosforamidados de dialquilo, dibencilo fosforamidado, fosforamidado de difenilo, bencenosulfenamida, *o*-nitrobencenosulfenamida (Nps), 2,4-dinitrobencenosulfenamida, pentaclorobencenosulfenamida, 2-nitro-4-metoxibencenosulfenamida, trifenilmetilsulfenamida y 3-nitropiridinesulfenamida (Npys).

[0271] Como se usa en el presente documento, el término "determinante" 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.

[0272] 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.

[0273] 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.

[0274] 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 (por ejemplo, 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, blindaje, 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.

[0275] 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, los tumores, etc., de un sujeto.

[0276] Como se usa en el presente documento, una "sesión" de prueba puede ser un único protocolo de prueba al que se somete un sujeto.

[0277] 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 invención, 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.

[0278] 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.

[0279] 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, alcanfor, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato de naftanosulfonato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-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. 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, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

[0280] 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.

[0281] 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 sencillo a un doble enlace, un triple enlace a un único enlace, o *viceversa*). La proporción exacta de los tautómeros depende de varios factores, incluidos la temperatura, el disolvente y el pH. Las tautomerizaciones (es decir, la reacción que proporciona 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.

[0282] 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).

- 5 **[0283]** 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

10

Protocolos experimentales generales

Método A:

- 15 **[0284]** Una solución acuosa enfriada (0°C) de ácido mucoclórico se trató con carbonato de sodio en una porción y luego se agitó hasta que se observó la disolución completa. La mezcla resultante se trató luego con la hidrazina sustituida y se agitó durante 2,5-5 h mientras se calentaba lentamente a temperatura ambiente. El precipitado recién formado se recogió, se lavó exhaustivamente con agua, se secó parcialmente en el embudo, luego se disolvió en ácido acético y se calentó a reflujo. Después de 30 minutos, la solución se enfrió a temperatura ambiente y todos los volátiles se eliminaron al vacío. La piridazinona bruta se disolvió luego en un disolvente orgánico apropiado, se lavó con una base acuosa, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El material bruto así obtenido se usó típicamente sin purificación adicional, pero alternativamente puede purificarse adicionalmente por cromatografía sobre sílice.
- 20

Método B:

- 25 **[0285]** Una solución de la piridazinona sustituida y, o bien un alcohol bencílico o bromuro bencílico en dimetilformamida se trató con carbonato de cesio luego se calienta opcionalmente a 55-80°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, el producto bruto se aisló como una solución en acetato de etilo, se lavó con agua y cloruro de sodio acuoso, luego se secó, se filtró y se concentró. La posterior purificación por cromatografía sobre sílice proporcionó el compuesto del título.
- 30

Método C:

- 35 **[0286]** Una solución de diclorometano del alcohol bencílico se trató con tribromuro de fósforo a temperatura ambiente. Después de 1-3 h, la mezcla resultante se diluyó con agua y las capas se separaron. La capa acuosa se lavó con diclorometano adicional, y los extractos combinados se secaron, filtraron y concentraron. El material bruto así obtenido se usó típicamente sin purificación adicional, pero alternativamente puede purificarse adicionalmente por cromatografía sobre sílice.

Método D:

- 40 **[0287]** Se preparó una solución de diclorometano del alcohol, cloruro de *p*-toluenosulfonilo, 4-dimetilaminopiridina y una base a temperatura ambiente. Después de 1-3 h, la mezcla resultante se diluyó con agua y las capas se separaron. La capa acuosa se lavó con diclorometano adicional, y los extractos combinados se lavaron adicionalmente con cloruro de sodio acuoso, luego se secaron, se filtraron y se concentraron. La posterior purificación por cromatografía sobre sílice proporcionó el compuesto del título.
- 45

Método E:

- 50 **[0288]** Una suspensión de potasio *terc*-butoxido en 2-fluoroetanol se calentó a 60°C, mantenida 20 min y después se trató con una solución del haluro bencílico en tetrahidrofurano. La mezcla resultante se calentó a reflujo, se mantuvo 2-24 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se trató con agua. La capa acuosa se separó y luego se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La posterior purificación por cromatografía sobre sílice proporcionó el compuesto del título.
- 55

Método F:

- 60 **[0289]** Una suspensión del fenol, 3-fluoropropilo *p*-toluenosulfonato y carbonato de cesio en dimetilformamida se calentó a 60-65°C y se mantuvo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se trató con agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío.

[0290] En los siguientes Ejemplos 1-68, los Ejemplos 43, 44, 661 y 67K son ejemplos de la invención. Los ejemplos restantes son ejemplos de referencia.

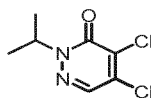
65

Ejemplo 1

Preparación de 4-cloro-5-((4-((2-fluoroetoxi)metilo)bencilo)oxi)-2-isopropilpiridazin-3(2H)-ona

Parte A - Preparación de 4,5-dicloro-2-isopropilpiridazin-3(2H)-ona

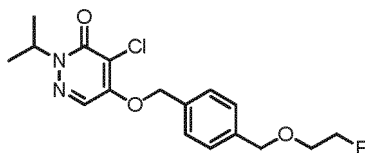
[0291]



[0292] Preparado de acuerdo con el Método general A, usando ácido mucoclórico (1,07 g, 6,33 mmol), carbonato de sodio (0,336 g, 3,17 mmol) e hidrocloreto de isopropilhidrazina (0,700 g, 6,33 mmol). Rendimiento aislado - 0,629 g; 47,9%. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,82 (s, 1H), 5,27 (m, 1H), 1,37 (d, J = 6,6 Hz, 6H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 156,3, 135,9, 135,3, 133,8, 51,4, 20,9; HRMS-TOF (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ + HRMS: Calculado. para $\text{C}_7\text{H}_8^{35}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$: 207,0086, encontrado 207,0085.

Parte B - Preparación de 4-cloro-5-((4-((2-fluoroetoxi)metilo)bencilo)oxi)-2-isopropilpiridazin-3(2H)-ona

[0293]



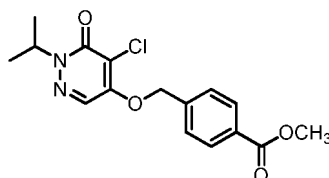
[0294] Preparado de acuerdo con el Método General B, usando el producto del Ejemplo 1A (45,5 mg, 0,220 mmol), (4-((2-fluoroetoxi)metilo)fenilo)metanol (41 mg, 0,22 mmol; por ejemplo, ver Radeke, H.; Hanson, K.; Yalamanchili, P.; Hayes, M.; Zhang, Z.-Q.; Azure, M.; Yu, M.; Guaraldi, M.; Kagan, M.; Robinson, S.; Casebier, D. Síntesis y evaluación biológica del inhibidor del complejo mitocondrial I 2-[4-(4-fluorobutilo)bencilosulfanil]-3-metilcromo-4-ona como una posible emisión de positrones cardíacos marcadores de tomografía J. Med. Chem. 2007, 50, 4304-4315.) y carbonato de cesio (0,215 g, 0,661 mmol) en dimetilformamida (2,20 mL) a 55°C. Rendimiento aislado - 49 mg; 63% ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,66 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,68 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,53 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,54-3,45 (m, 1H), 1,27 (d, J = 7,1 Hz, 6 H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 162,3, 154,2, 138,3, 135,4, 129,3, 128,1 127,4, 125,8, 83,1 (d, J_{CF} = 165 Hz), 73,0, 70,8, 69,4 (d, J_{CF} = 22,5 Hz), 65,0, 19,5; HRMS-TOF (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ + HRMS: Calculado. para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}^{35}\text{ClFNO}_3$: 355,1219, encontrado 355,1217.

Ejemplo 2

Preparación de 2-((4-(((5-cloro-1-isopropilo-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilo)oxi)metilo)bencilo)oxi)etilo-4-metilbencenosulfonato

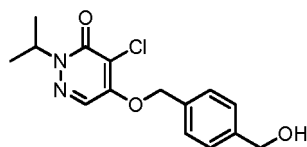
Parte A - Preparación de 4-(((5-cloro-1-isopropilo-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilo)oxi)metilo)benzoato de metilo

[0295]



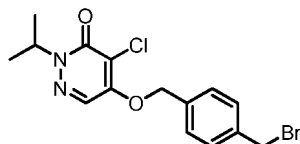
[0296] Preparado según el Método general B, utilizando el producto del Ejemplo 1A (0,629 g, 3,01 mmol), benzoato de 4-hidroximetilo (0,550 g, 3,31 mmol) y carbonato de cesio (1,57 g, 4,82 mmol) en dimetilformamida (30,0 mL) a 60°C. Rendimiento aislado - 0,604 g; 59,6%. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,08 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,39 (s, 2H), 5,30 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,7 Hz, 6H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 166,5, 158,3, 153,6, 139,7, 130,5, 130,2, 129,7, 126,7, 117,5, 71,2, 52,0, 50,7, 20,9; HRMS-TOF (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ + HRMS: Calculado. para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_4$: 337,0950, encontrado 337,0948.

Parte B - Preparación de 4-cloro-5-((4-(hidroximetilo)bencilo)oxi)-2-isopropilpiridazin-3(2H)-ona

[0297]

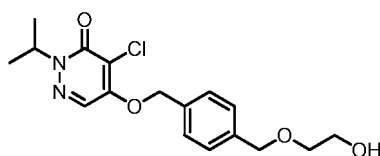
[0298] A una solución del producto del Ejemplo 2A (0,604 g, 1,79 mmol), en tetrahidrofurano a 0°C se añadió hidruro de litio y aluminio (0,9 ml, 0,9 mmol, solución 1 M en tetrahidrofurano) gota a gota. La mezcla resultante se agitó 3 h luego se trató con agua (20 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para producir un sólido naranja (0,186 g). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,82 (s, 1H), 7,41 (br s, 4H), 5,32 (s, 2H), 5,28 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 1,28 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 158,5, 153,8, 141,8, 134,0, 127,5, 127,4, 127,0, 117,4, 71,8, 64,8, 50,7, 20,9; HRMS-TOF (*m/z*): [M+H]⁺ HRMS: Calc. para C₁₅H₁₇³⁵ClN₂O₃: 309,1000, encontrado 309,1001.

Parte C - Preparación de 5-((4-(bromometilo)benzilo)oxi)-4-cloro-2-isopropilpiridazin-3(2H)-ona

[0299]

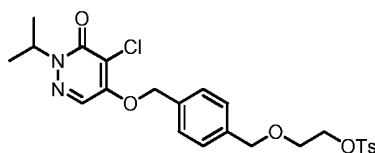
[0300] Preparado de acuerdo con el Método General C, utilizando el producto del Ejemplo 2B (0,186 g, 0,602 mmol) y tribromuro de fósforo (0,3 mL, 0,3 mmol, 1 M en diclorometano). Rendimiento aislado - 0,128 g; 57,2%. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,07 (s, 1H), 7,34 (m, 4H), 5,23 (s, 2H), 5,21 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 1,24 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 158,4, 153,7, 138,5, 135,0, 129,6, 127,5, 126,9, 117,2, 71,5, 50,7, 32,8, 21,0; HRMS-TOF (*m/z*): [M+H]⁺ HRMS: Calc. para C₁₅H₁₆⁷⁹Br₃₅ClN₂O₂: 371,0156, encontrado 371,0155.

Parte D - Preparación de 4-cloro-5-((4-((2-hidroxietoxi)metilo)benzilo)oxi)-2-isopropilpiridazin-3(2H)-ona

[0301]

[0302] Una suspensión de terc-butóxido de potasio (48 mg, 0,43 mmol) en etilenglicol (0,685 ml) se calentó a 60°C durante 30 minutos. El producto del Ejemplo 2C (0,691 g, 1,86 mmol), disuelto en tetrahidrofurano (21,0 ml) se añadió gota a gota. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se calentó a reflujo. Después de 6 h, la mezcla de reacción se enfrió y se inactivó con agua (10 ml). La capa acuosa se separó y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó luego por cromatografía sobre gel de sílice (80-100% de éter dietílico en hexanos) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (2,8 mg, <1% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,76 (br s, 1H), 7,31 (s, 4H), 5,23 (s, 2H), 5,19 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 1,23 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 158,4, 153,8, 138,9, 134,2, 128,2, 127,3, 127,0, 117,2, 72,7, 71,8, 71,7, 61,8, 50,7, 20,9; HRMS-TOF (*m/z*): [M+H]⁺ HRMS: Calc. para C₁₇H₂₁³⁵ClN₂O₄: 353,1263, encontrado 353,1267.

Parte E - Preparación de 2-((4-(((5-cloro-1-isopropilo-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilo)oxi)metilo)benzilo)oxi)etilo-4-metilbencenosulfonato

[0303]

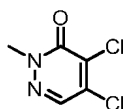
[0304] Preparado de acuerdo con el Método General D, usando el producto del Ejemplo 2D (85,6 mg, 0,243 mmol), cloruro de *p*-toluenosulfonilo (55,6 mg, 0,292 mmol), 4-dimetilaminopiridina (35,6 mg, 0,291 mmol) y diisopropiletilamina (0,051 mL, 0,292 mmol). Rendimiento aislado - 53 mg; 43% ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,82 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,33 - 7,27 (m, 4H), 5,31 (s, 2H), 5,28 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,33 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H); ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 158,4, 153,7, 144,8, 138,5, 134,3, 133,0, 129,8, 128,1, 128,0, 127,3, 127,0, 117,4, 72,7, 71,8, 69,2, 67,8, 50,7, 21,7, 20,9; HRMS-TOF (*m/z*): [M+H]⁺ HRMS: Calc. para C₂₄H₂₇³⁵ClN₂O₆S: 507,1351, encontrado 507,1349.

Ejemplo 3

Preparación de 4-cloro-5-((4-((2-fluoroetoxi)metilo)bencilo)oxi)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona

Parte A - Preparación de 4,5-dicloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona

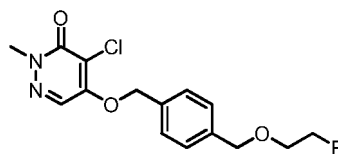
[0305]



[0306] Preparado de acuerdo con el Método general A, usando ácido mucoclórico (2,03 g, 12,1 mmol), carbonato de sodio (0,640 g, 6,03 mmol) y metilhidrazina (0,555 g, 12,1 mmol). Rendimiento aislado - 0,840 g; 38,8%. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,70 (s, 1H), 3,75 (s, 3H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 156,8, 136,5, 135,3, 134,0, 41,0; HRMS-TOF (*m/z*): [M+H]⁺ HRMS: Calc. para C₅H₄³⁵Cl₂N₂O: 178,9773, encontrado 178,9773.

Parte B - Preparación de 4-cloro-5-((4-((2-fluoroetoxi)metilo)bencilo)oxi)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona

[0307]



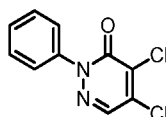
[0308] Preparado según el método general B, usando el producto del Ejemplo 3A (47 mg, 0,26 mmol), (4-((2-fluoroetoxi)metilo)fenilo)metanol (0,141 g, 0,770 mmol) y carbonato de cesio (0,251 g, 0,770 mmol) en dimetilformamida (2,50 mL) a 80°C. Rendimiento aislado - 38 mg; 45% ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,67 (s, 1H), 7,33 (s, 4H), 5,25 (br s, 2H), 4,61 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,63 (m, 1H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 158,9, 154,4, 138,8, 134,1, 128,2, 127,3, 127,2, 117,7, 83,1 (d, *J*_{CF} = 165 Hz), 72,9, 72,0, 69,4 (d, *J*_{CF} = 22,5 Hz), 40,7; HRMS-TOF (*m/z*): [M+H]⁺ HRMS: Calc. para C₁₅H₁₆³⁵ClF₂N₂O₃: 395,1532, encontrado 395,1522.

Ejemplo 4

Preparación de 4-cloro-5-((4-((2-fluoroetoxi)metilo)bencilo)oxi)-2-fenilpiridazin-3(2H)-ona

Parte A - Preparación de 4,5-dicloro-2-fenilpiridazin-3(2H)-ona

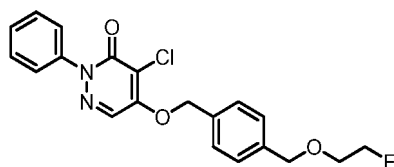
[0309]



[0310] Preparado de acuerdo con el Método General A, usando ácido mucoclórico (0,985 g, 5,83 mmol), carbonato de sodio (0,309 g, 2,91 mmol) y clorhidrato de fenilhidrazina (0,843 g, 5,83 mmol). Rendimiento aislado - 1,31 g; 93,2%. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,91 (s, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 2H), 7,48 - 7,39 (m, 3H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 156,1, 140,9, 136,4, 136,1, 135,3, 128,9, 128,8, 125,2; HRMS-TOF (*m/z*): [M+H]⁺ HRMS: Calc. para C₁₀H₆³⁵Cl₂N₂O: 240,9930, encontrado 240,9932.

Parte B - Preparación de 4-cloro-5-((4-((2-fluoroetoxi)metilo)bencilo)oxi)-2-fenilpiridazin-3(2H)-ona

[0311]



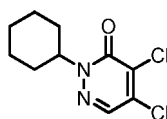
[0312] Preparado de acuerdo con el Método General B, usando el producto del Ejemplo 4A (0,070 g, 0,290 mmol), (4-((2-fluoroetoxi)metilo)fenilo)metanol (0,160 g, 0,870 mmol) y carbonato de cesio (0,283 g, 0,870 mmol) en dimetilformamida (2,90 ml) a 80°C. Rendimiento aislado - 45 mg; 40% ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,84 (s, 1H), 7,49 - 7,30 (m, 9H), 5,31 (s, 2H), 4,59 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,44 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,61 (m, 1H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 158,3, 154,0, 141,2, 138,9, 134,0, 128,8, 128,3, 128,2, 128,0, 127,4, 127,1, 125,3, 81,6 (d, $J_{\text{CF}} = 60$ Hz), 73,1, 72,1, 69,5 (d, $J_{\text{CF}} = 15$ Hz); HRMS-TOF (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS: Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}^{35}\text{ClFNO}_3$: 327,0906, encontrado 327,0901.

Ejemplo 5

Preparación de 4-cloro-2-ciclohexilo-5-((4-((2-fluoroetoxi)metilo)bencilo)oxi)piridazin-3(2H)-ona

Parte A - Preparación de 4,5-dicloro-2-ciclohexilpiridrazin-3(2H)-ona

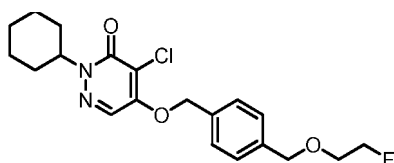
[0313]



[0314] Preparado de acuerdo con el Método General A, usando ácido mucoclórico (0,443 g, 2,62 mmol), carbonato de sodio (0,138 g, 1,31 mmol) y clorhidrato de ciclohexilhidrazina (0,403 g, 2,62 mmol). Rendimiento aislado - 0,440 g; 67,9%. ^1H RMN (CDCl_3 , 600 MHz): δ 7,74 (s, 1H), 4,77 (tt, $J = 11,6, 3,6$ Hz, 1H), 1,79 (m, 4H), 1,68 - 1,56 (m, 3H), 1,44 - 1,30 (m, 2H), 1,21 - 1,06 (m, 1H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 150 MHz): δ 156,3, 135,7, 135,1, 133,6, 58,5, 31,1, 25,4, 25,2; HRMS-TOF (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS: Calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}^{35}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$: 247,0399, encontrado 247,0399.

Parte B - Preparación de 4-cloro-2-ciclohexilo-5-((4-((2-fluoroetoxi)metilo)bencilo)oxi)piridazin-3(2H)-ona

[0315]

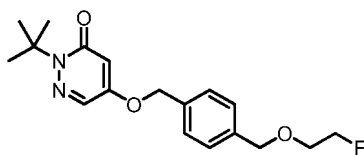


[0316] Preparado de acuerdo con General Método B, usando el producto del Ejemplo 5A (31 mg, 0,13 mmol), (4-((2-fluoroetoxi)metilo)fenilo)metanol (29 mg, 0,16 mmol) y carbonato de cesio (0,123 g, 0,380 mmol) en dimetilformamida (1,26 ml) a 55°C. Rendimiento aislado - 25 mg; 49% HRMS-TOF (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS: Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}^{35}\text{ClFNO}_3$: 389,1063, encontrado 389,1054.

Ejemplo 6

Preparación de 2-(*terc*-butilo)-5-((4-((2-fluoroetoxi)metilo)bencilo)oxi)piridazin-3(2H)-ona

[0317]

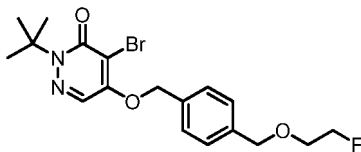


[0318] 2-(*tert*-Butilo)-4-cloro-5-((4-((2-fluoroetoxi)metilo)encilo)oxi)piridazin-3(2*H*)-ona (0,184 g, 0,50 mmol; por ejemplo, ver Purohit, A.; Radeke, HS; Azure, M.; Hanson, K.; Benetti, R.; Su, F.; Yalamanchili, P.; Yu, M.; Hayes, M.; Guaraldi, M.; Kagan, M.; Robinson, S.; Casebier, D. Síntesis y evaluación biológica de análogos de piridazinona como potenciales trazadores de tomografía por emisión de positrones cardíacos J. Med. Chem. 2008, 51, 2954) se suspendió en tolueno seco (5,00 ml), se trató sucesivamente con hidruro de tributilestaño (0,161 g, 0,60 mmol) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (0,004 mg, 0,025 mmol), luego se calentó a reflujo y se mantuvo 20 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, todos los volátiles se eliminaron al vacío, y el residuo se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (30 x 190 mm) usando un gradiente escalonado de hexanos/acetato de etilo 3:1 (400 ml) a hexanos 2:1/acetato de etilo (500 ml). El pico principal del producto que eluía 550-750 ml se recogió, se combinó y se concentró al vacío hasta un aceite incoloro (0,101 g, 0,302 mmol; 60,3%). ¹H RMN: (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,72 (1H, d, *J* = 2,9 Hz), 7,43 (2H, AB, *J*_{AB} = 8,1 Hz), 7,37 (2H, AB, *J*_{AB} = 8,1 Hz), 6,26 (1H, d, *J* = 2,9 Hz), 5,11 (s, 2H), 4,63 - 4,58 (1H, m), 4,54 (2H, s), 4,53 - 4,49 (1H, m), 3,73 - 3,68 (1H, m), 3,68 - 3,63 (1H, m), 1,55 (9H, s). ¹³C RMN: (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161,5, 158,4, 138,4, 134,4, 130,2, 128,1, 127,6, 105,5, 82,9 (d, *J*_{CF} = 166 Hz), 71,6, 69,8, 69,0 (d, *J*_{CF} = 19,0 Hz), 63,6, 27,6. HRMS Calc. para C₁₈H₂₃FN₂O₃ (M+H): 335,1766; encontrado: 335,1766. TLC: *R*_f 0,38 (gel de sílice, 1:1 hexanos/acetato de etilo, CAM).

Ejemplo 7

Preparación de 4-bromo-2-(*tert*-butilo)-5-((4-((2-fluoroetoxi)metilo)encilo)oxi)piridazin-3(2*H*)-ona

[0319]

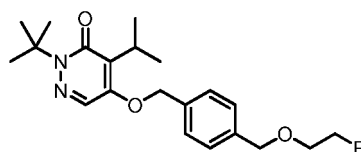


[0320] Preparado de acuerdo con el Método General B, usando 4,5-dibromo-2-(*tert*-butilo)piridazin-3(2*H*)-ona (0,310 g, 1,00 mmol; por ejemplo, ver Taniguchi M.; Ochiai Y.; Hirose M.; Hirata K.; Baba M. (Nissan Chemical Industries) Derivados de bencilio piridazinona, preparación de los mismos, y composiciones insecticidas acaricidas, fungicidas. Solicitud de Patente de Estados Unidos 4,877,787, 31 de octubre de 1989), (4-((2-fluoroetoxi)metilo)encilo)metanol (92,1 mg, 0,500 mmol) y carbonato de cesio (0,326 g, 1,00 mmol) en dimetilformamida (2,50 mL) a 65°C. Rendimiento aislado - 0,121 g; 58,5%. ¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (1H, s), 7,41 (4H, s), 5,32 (2H, s), 4,73 - 4,64 (1H, m), 4,61 (2H, s), 4,57 - 4,48 (1H, m), 3,85 - 3,75 (1H, m), 3,75 - 3,65 (1H, m), 1,63 (9H, s). ¹³C RMN: (75 MHz, CDCl₃) δ 159,3, 155,8, 138,8, 134,6, 128,4, 127,4, 124,8, 110,5, 83,3 (d, *J*_{CF} = 169 Hz), 73,2, 71,8, 69,7 (d, *J*_{CF} = 19,6 Hz), 66,7, 28,1. HRMS Calc. para C₁₈H₂₂⁷⁹BrFN₂O₃ (M+H): 413,0871; encontrado: 413,0876. TLC: *R* 0,31 (gel de sílice, 7:3 hexanos/acetato de etilo, CAM).

Ejemplo 8

Preparación de 4-cloro-2-ciclohexilo-5-((4-((2-fluoroetoxi)metilo)encilo)oxi)piridazin-3(2*H*)-ona

[0321]



[0322] A una solución de enfriamiento (0°C) de bromuro de isopropilo magnesio (0,087 ml, solución 2 M en tetrahidrofurano) se añadió 2-(*tert*-butilo)-4-cloro-5-((4-((2-fluoroetoxi)metilo)encilo)oxi)-4-piridazin-3(2*H*)-ona (32 mg, 0,087 mmol) disuelta en tetrahidrofurano (0,783 mL). La reacción se agitó a 0°C durante 2 h, luego se trató con equivalentes adicionales de bromuro de isopropilo magnesio (0,261 ml, solución 2 M en tetrahidrofurano). Después de 24 h, la reacción se interrumpió con agua (0,5 ml) y se diluyó con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró

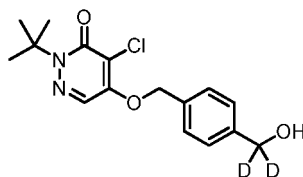
al vacío. El material bruto se purificó luego usando cromatografía en gel de sílice 3:1 hexanos/acetato de etilo para proporcionar el producto deseado como un aceite transparente (12,0 mg, 36,6% de rendimiento). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,67 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,68 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,53 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 1,62 (s, 9H), 1,27 (d, J = 7,1 Hz, 6H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 162,3, 154,2, 138,3, 135,4, 129,3, 128,1, 127,4, 125,8, 83,1 (d, J_{CF} = 165 Hz), 73,0, 70,8, 69,4 (d, J_{CF} = 22,5 Hz), 65,0, 28,1, 24,6, 19,5; HRMS-TOF (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS: Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_3$: 377,2235, encontrado 377,2231.

Ejemplo 9

Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-((4-((2-fluoroetoxi)- d_2 -metilo)bencilo)oxi)piridazin-3(2H)-ona

Parte A - Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-((4-(d_2 -hidroximetilo)bencilo)oxi)piridazin-3(2H)-ona

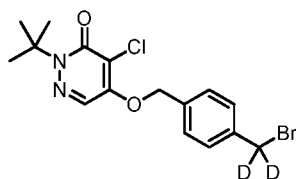
[0323]



A una solución de metilo 4-(((1-*terc*-butilo)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilo)oxi)metilo)benzoato (1,50 g, 4,28 mmol; por ejemplo, ver Cesati, R; Cheesman, EH; Lazewatsky, J.; Radeke, S.; Castner, JF; Mongeau, E.; Zdankiewicz, DD; Siegler, RW; Devine, M. Métodos y aparatos para sintetizar agentes de imagen, e intermedios de los mismos PCT Int. Sol. (2011), WO 2011/097649, 8 de agosto de 2011) en tetrahidrofurano (42,8 ml) a 0°C se añadió deuterio de litio y aluminio (2,14 ml, 2,14 mmol, solución 1 M en tetrahidrofurano) gota a gota. La mezcla resultante se agitó durante 2 h, luego se trató con agua (20 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para producir un sólido blanco (1,36 g, rendimiento del 97,8%). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,64 (s, 1H), 7,35 (br s, 4H), 5,24 (s, 2H), 1,56 (s, 9H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz, *parcial*): δ 159,0, 153,7, 141,5, 134,3, 127,5, 127,3, 125,1, 118,4, 71,7, 64,4, 27,9; HRMS-TOF (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS: Calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{D}_2^{35}\text{ClN}_2\text{O}_3$: 325,1283, encontrado 325,1284.

Parte B - Preparación 5-((4-(bromo- d_2 -metilo)bencilo)oxi)-2-(*terc*-butilo)-4-cloropiridazin-3(2H)-ona

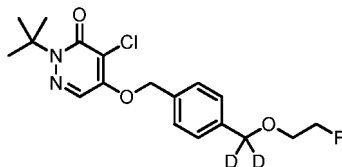
[0325]



Preparado de acuerdo con al Método general C, usando el producto del Ejemplo 9A (0,882 g, 2,72 mmol) y tribromuro de fósforo (1,36 ml, 1,36 mmol, 1 M en diclorometano). Rendimiento aislado - 0,981 g; 93,0%. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,64 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 1,59 (s, 9H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz, *parcial*): δ 159,0, 153,6, 138,3, 135,1, 129,6, 127,5, 125,0, 118,4, 71,4, 66,5, 27,9; HRMS-TOF (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS: Calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{D}_2^{79}\text{Br}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_2$: 387,0438, encontrado 387,0439.

Parte C - Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-((4-((2-fluoroetoxi)- d_2 -metilo)bencilo)oxi)piridazin-3(2H)-ona

[0327]



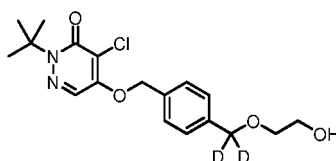
[0328] Preparado de acuerdo con el Método General E, usando *tert*-butóxido de potasio (25,3 mg, 0,225 mmol), 2-fluoroetanol (14,5 mg, 0,226 mmol) y el producto del Ejemplo 9B (0,105 g, 0,271 mmol). Rendimiento aislado - 7,5 mg; 9,8%. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,74 (s, 1H), 7,33 (s, 4H), 5,24 (s, 2H), 4,60 (m, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 1,56 (s, 9H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz, *parcial*): δ 159,0, 153,7, 138,6, 134,4, 128,3, 127,3, 125,1, 118,4, 83,1 (d, *J*_{CF} = 165 Hz), 71,7, 69,4 (d, *J*_{CF} = 15 Hz), 66,4, 27,9; HRMS-TOF (*m/z*): [M+H]⁺ HRMS: Calc. para C₁₈H₂₀D₂³⁵ClFN₂O₃: 371,1501, encontrado 371,1507.

Ejemplo 10

Preparación de 2-((4-(((1-(*tert*-butilo)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilo)oxi)-*d*₂-metilo)bencilo)oxi)etilo-4-metilbencenosulfonato

Parte A - Preparación de 2-(*tert*-butilo)-4-cloro-5-((4-((2-hidroxietoxi)-*d*₂-metilo)bencilo)oxi)piridazin-3(2H)-ona

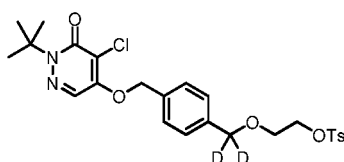
[0329]



[0330] Una suspensión de *tert*-butóxido de potasio (0,174 g, 1,55 mmol) en etilenglicol (0,685 mL) se calentó a 60°C durante 20 min y luego se trató con una solución del producto del Ejemplo 9B (0,720 g, 1,86 mmol) en tetrahidrofurano (21 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo, se mantuvo 16 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se trató con agua (15 ml). La capa acuosa se separó y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó luego usando cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20-50% en hexanos) para proporcionar el producto deseado como un aceite amarillo (0,144 g, rendimiento del 25,2%). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,65 (s, 1H), 7,33 (s, 4H), 5,24 (s, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 1,56 (s, 9 HORAS); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz, *parcial*): δ 159,0, 153,6, 138,6, 134,4, 128,3, 127,2, 125,0, 118,3, 71,6, 71,5, 66,4, 61,9, 27,8; HRMS-TOF (*m/z*): [M+H]⁺ HRMS: Calc. para C₁₈H₂₁D₂³⁵ClN₂O₄: 369,1545, encontrado 369,1548.

Parte B - Preparación de 2-((4-(((1-(*tert*-butilo)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilo)oxi)-*d*₂-metilo)bencilo)oxi)etilo-4-metilbencenosulfonato

[0331]



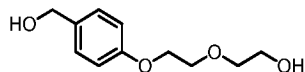
[0332] Preparado de acuerdo con el Método General D, usando el producto del Ejemplo 10A (78,2 mg, 0,213 mmol), cloruro de *p*-toluenosulfonilo (48,6 mg, 0,255 mmol), 4-dimetilaminopiridina (31,2 mg, 0,255 mmol) y diisopropiletilamina (0,044 ml, 0,255 mmol). Rendimiento aislado - 32,8 mg; 29,4%. ¹H (CDCl₃, 600 MHz): δ 7,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,26 - 7,19 (m, 4H), 5,23 (s, 2H), 4,13 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,51 (s, 9H); ¹³C (CDCl₃, 150 MHz, *parcial*): δ 159,0, 153,6, 144,8, 138,3, 134,4, 133,0, 129,8, 128,2, 128,0, 127,2, 125,0, 118,3, 71,6, 69,2, 67,7, 66,4, 27,8, 21,6; HRMS-TOF (*m/z*): [M+H]⁺ HRMS: Calc. para C₂₅H₂₇D₂³⁵ClN₂O₆ S: 523,1633, encontrado 523,1629.

Ejemplo 11

Preparación de 2-(2-(4-(((1-(*tert*-butilo)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilo)oxi)metilo)fenoxi)etoxi)etilo-4-metilbencenosulfonato

Parte A - Preparación de 2-(2-(4-(hidroximetilo)fenoxi)etoxi)etanol

[0333]

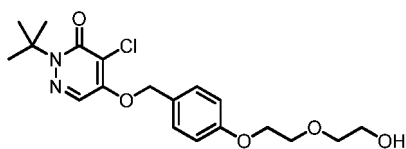


[0334] Una suspensión de yoduro de potasio (1,10 g, 6,58 mmol), metilo-4-hidroxibenzoato (2,00 g, 13,1 mmol), carbonato de cesio (8,53 g, 26,2 mmol) y 2-(2-cloroetoxi)etanol (3,60 ml, 34,0 mmol) en ciclohexanona (40,0 ml) se calentó a reflujo y se mantuvo durante 24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado resultante se concentró hasta un aceite naranja que se usó directamente en la reducción posterior sin purificación adicional.

[0335] Una solución de tetrahidrofurano (35,0 ml) del éster bruto se enfrió a 0°C y luego se trató con hidruro de litio y aluminio (9,12 ml, 9,12 mmol, solución de tetrahidrofurano 1 M). Una vez completada la adición, la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche y luego se trató con agua (20 ml). Luego se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron luego sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta un aceite amarillo (0,789 g, rendimiento del 28,4%). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,21 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,07 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 2,60 (m, 2H).

Parte B - Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-((4-(2-(2-hidroxi)etoxi)etoxi)bencilo)oxi)piridazin-3(2H)-ona

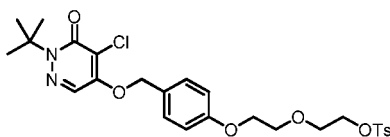
[0336]



[0337] Una solución de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-hidroxipiridazin-3(2H)-ona⁴ (0,375 g, 1,85 mmol) en tetrahidrofurano (15,4 mL) se trató sucesivamente con el producto del Ejemplo 11A, (0,327 g, 1,54 mmol), trifenilfosfina (0,609 g, 2,32 mmol) y dietilazodicarboxilato (0,404 g, 2,32 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1 h, todos los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se purificó directamente por cromatografía sobre gel de sílice usando éter dietílico/acetato de etilo 4:1 para proporcionar el producto deseado (20 mg, 3% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,72 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 6,96 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,16 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 1,63 (s, 9H).

Parte C - Preparación de 2-(2-(4-(((1-(*terc*-butilo)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilo)oxi)metilo)fenoxi)etoxi)etilo-4-metilbencenosulfonato

[0338]

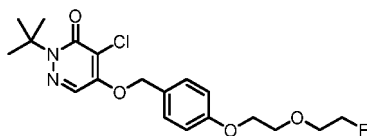


[0339] Preparado según el Método general D, usando el producto del Ejemplo 11B, (19,7 mg, 0,0495 mmol), cloruro de *p*-toluenosulfonilo (11,3 mg, 0,0594 mmol), 4-dimetilaminopiridina (7,26 mg, 0,0594 mmol) y diisopropiletilamina (0,010 ml, 0,0594 mmol). Rendimiento aislado - 5,2 mg; 19% ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,72 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 4H), 6,85 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,14 (m, 2H), 3,99 (m, 2H), 3,74 - 3,68 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,56 (s, 9H).

Ejemplo 12

Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-((4-(2-(2-fluoroetoxi)etoxi)bencilo)oxi)piridazin-3(2H)-ona

[0340]

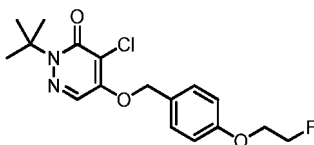


[0341] Una solución del producto del Ejemplo 11C (1,90 mg, 0,0034 mmol), fluoruro de tetraetilamonio (0,85 mg, 0,0046 mmol) y bicarbonato de tetraetilamonio (0,88 mg, 0,0046 mmol) en acetonitrilo (0,70 ml) se calentó a 90°C y mantenido 10 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, todos los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se purificó directamente por cromatografía preparativa en capa fina usando hexanos/acetato de etilo 4:1 para proporcionar el producto deseado (0,2 mg, 15% de rendimiento). API-ES [M+Na] 421,1.

Ejemplo 13

Preparación de 2-(*tert*-butilo-4-cloro-5-((4-(2-fluoroetoxi)bencilo)oxi)piridazin-3(2*H*)-ona

[0342]



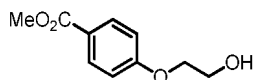
[0343] Preparado según el método general B, utilizando 2-(*tert*-butilo)-4,5-dicloropiridazin-3(2*H*)-ona 3 (68 mg, 0,31 mmol), (4-(2-fluoroetoxi)fenilo)metanol (53 mg, 0,31 mmol, por ejemplo, ver Zhou, D.; Chu, W.; Rothfuss, J.; Zeng, C.; Xu, J.; Jones, L.; Welch, MJ; Síntesis de Mach, RH, radiolabeling y evaluación in vivo de un análogo de isatina marcado con ¹⁸F para la activación de imágenes de caspasa-3 en apoptosis Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 5041-5045) y carbonato de cesio (0,303 g, 0,930 mmol) en dimetilformamida (3,10 ml) a 50°C. rendimiento aislado - 25 mg; 23%. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,72 (s, 1H), 7,33 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,84 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 1,57 (s, 9H).

Ejemplo 14

Preparación de 2-(4-(((1-(*tert*-butilo)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilo)oxi)metilo)fenoxi)etilo-4-metilbencenosulfonato

Parte A - Preparación de metilo 4-(2-hidroxietoxi)benzoato

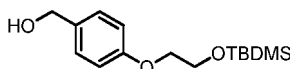
[0344]



[0345] Una suspensión de 4-hidroxibenzoato de metilo (1,52 g, 1,00 mmol), 1-bromoetanol (1,05 mL, 1,5 mmol) y carbonato de cesio (8,13 g, 2,5 mmol) en dimetilformamida (100 ml) se calentó a 65°C y se mantuvo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con agua (250 ml) y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y cloruro de sodio acuoso saturado, luego se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta un aceite amarillo (1,83 g, rendimiento del 93,3%). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,92 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 4,45 (s, 3H), 4,08 (m, 2H), 3,92 (m, 2H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 166,8, 162,4, 131,6, 123,1, 114,2, 69,4, 61,3, 51,9; HRMS-TOF (*m/z*): [M+H]⁺ HRMS: Calc. para C₁₀H₁₂O₄: 197,0808, encontrado 197,0811.

Parte B - Preparación de (4-(2-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)etoxi)fenilo)metanol

[0346]

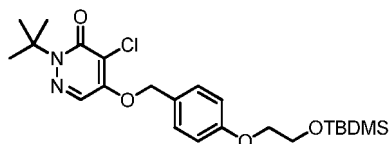


[0347] Una solución del producto del Ejemplo 14A (1,00 g, 5,07 mmol), en dimetilformamida (50,0 ml) se trató sucesivamente con cloruro de *tert*-butildimetilsililo (1,14 g, 7,61 mmol) e imidazol (0,518 g, 7,61 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1 h, la solución se diluyó con ácido clorhídrico 0,1 N (30 ml) y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un aceite crudo, que se usó sin purificación adicional en la etapa posterior.

[0348] El sililo éter bruto (0,965 g, 3,11 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (31,1 ml), se enfrió a 0°C y luego se trató con hidruro de litio y aluminio (1,55 ml, 1,55 mmol, solución 1 M de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano) y se calentó a temperatura ambiente. Después de 4 h, la mezcla resultante se trató con agua (10 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y luego se concentraron al vacío para proporcionar un aceite (0,779 g, 54,4% de rendimiento). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 7,14 (m, 2H), 6,80 (m, 2H), 4,96 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,35 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,95-3,83 (m, 4H), 0,80 (s, 9H), 0,01 (s, 6H).

Parte C - Preparación de 2-(*tert*-butilo)-5-((4-(2-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)etoxi)bencilo)oxi)-4-cloropiridazin-3(2H)-ona

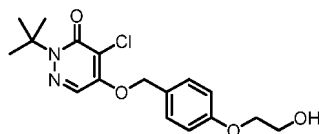
[0349]



[0350] Una solución de 2-(*tert*-butilo)-4-cloro-5-hidroxipiridazin-3(2H)-ona (0,465 g, 2,29 mmol) en tetrahidrofurano (27,6 ml) se añadió sucesivamente al producto. del Ejemplo 14B (0,779 g, 2,76 mmol), trifenilfosfina (0,905 g, 3,45 mmol) y diisopropilazodicarboxilato (0,686 mL, 3,45 mmol) a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, la mezcla resultante se trató con agua (5 ml), la capa acuosa se separó y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó luego usando cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20-50% en hexanos) para proporcionar el producto deseado como un aceite transparente (0,359 g, rendimiento del 33,6%). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,63 (s, 1H), 7,23 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,87 (m, 2H), 1,53 (s, 9H), 0,82 (s, 9H), 0,01 (s, 6H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz, *parcial*): δ 159,1, 153,7, 129,0, 127,4, 125,3, 118,4, 115,0, 71,8, 69,9, 66,4, 61,4, 27,9, 26,6, -3,6; HRMS-TOF (*m/z*): [M+H]⁺ HRMS: Calc. para C₂₃H₃₅³⁵ClN₂O₄Si: 467,2127, encontrado 467,2128.

Parte D - Preparación de 2-(*tert*-butilo)-4-cloro-5-((4-(2-hidroxietoxi)bencilo)oxi)piridazin-3(2H)-ona

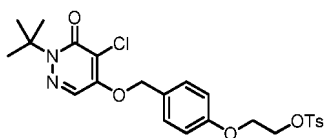
[0351]



[0352] Una solución del producto del Ejemplo 14C (0,240 g, 0,513 mmol) en tetrahidrofurano (5,13 ml) se trató con fluoruro de tetrabutilamonio (1,03 ml, 1,03 mmol, solución 1 M en tetrahidrofurano) gota a gota a temperatura ambiente. Después de 40 minutos, la mezcla resultante se diluyó con agua (5 ml), la capa acuosa se separó y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar un sólido blanquecino (0,157 g, rendimiento del 86,7%). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,62 (s, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,89 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 1,57 (s, 9H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz, *parcial*): δ 159,1, 153,8, 129,0, 127,4, 125,3, 118,4, 115,0, 71,7, 69,3, 66,4, 61,4, 27,9; HRMS-TOF (*m/z*): [M+H]⁺ HRMS: Calc. para C₁₇H₂₁³⁵ClN₂O₄: 375,1082, encontrado 375,1079.

Parte E - Preparación de 2-(4-(((1-(*tert*-butilo)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilo)oxi)metilo)fenoxi)etilo-4-metilbencenosulfonato

[0353]



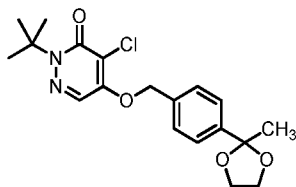
[0354] Preparado de acuerdo con el Procedimiento general D, utilizando el producto del Ejemplo 14D (0,157 g, 0,446 mmol), cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,102 g, 0,536 mmol), 4-dimetilaminopiridina (81,9 mg, 0,67 mmol), y trietilamina (0,075 mL, 0,536 mmol). Rendimiento aislado - 0,120 g; 53,1%. ^1H (CDCl₃, 600 MHz): δ 7,74 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 4H), 6,75 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,30 (m, 2H), 4,09 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,56 (s, 9H); ^{13}C RMN (CDCl₃, 150 MHz): δ 159,0, 158,5, 153,7, 145,0, 132,9, 129,9, 128,9, 128,0, 127,7, 125,2, 118,4, 115,0, 71,7, 67,9, 66,4, 65,6, 27,9, 21,6; HRMS-TOF (m/z): [M+H]⁺ HRMS: Calc. para C₂₄H₂₇³⁵ClN₂O₆S: 507,1351, encontrado 507,1365.

Ejemplo 15

Preparación de 2-(1-(4-(((1-(*tert*-butilo)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilo)oxi)metilo)fenilo)etoxi)etilo 4-metilbencenosulfonato

Parte A - Preparación de 2-(*tert*-butilo)-4-cloro-5-((4-(2-metilo-1,3-dioxolan-2-ilo)bencilo)oxi)piridazin-3(2H)-ona

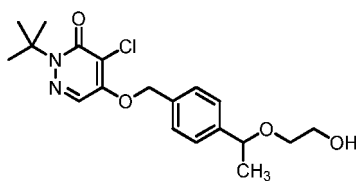
[0355]



[0356] Una solución de 2-(*tert*-butilo)-4,5-dicloro-2-hidropiridazin-3-ona (1,66 g, 7,50 mmol) y (4-(2-metilo-1,3-dioxolan-2-ilo)fenilo)metanol (0,971 g, 5,00 mmol; por ejemplo, ver Takebayashi, S.; Dabral, N.; Miskolzie, M.; Bergens, SHJ Am. Chem. Soc., 2011, 133, 25, 9666 - 9669) en dimetilformamida seca (50,0 ml) se trató con carbonato de cesio (3,26 g, 10,0 mmol) en una porción a temperatura ambiente. La suspensión resultante se sumergió en un baño de aceite precalentado y se mantuvo a 65°C, con agitación vigorosa, 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se mantuvo durante 12 h adicionales, luego se repartió entre acetato de etilo y agua (50 ml cada una), con transferencia a un embudo de decantación. Luego se separaron las capas y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los lavados combinados de acetato de etilo se lavaron adicionalmente con cloruro de sodio acuoso saturado (5 x 50 ml), luego se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío hasta un sólido amarillo. El material bruto se purificó luego por cromatografía sobre sílice (40 x 220 mm) usando pentano/acetato de etilo 7: 3. El pico principal del producto que eluía 400-700 ml se recogió, se combinó y se concentró al vacío hasta un sólido blanco. El material purificado se recristalizó en acetato de etilo/pentano caliente para proporcionar agujas incoloras (1,33 g, 3,51 mmol; 70,1%). ^1H RMN: (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,27 (1H, s), 7,52-7,36 (4H, m), 5,44 (2H, s), 4,07 - 3,93 (2H, m), 3,76 - 3,60 (2H, m), 1,57 (9H, s), 1,55 (3H, s). ^{13}C RMN: (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 157,8, 153,9, 143,6, 134,9, 127,7, 126,2, 125,4, 115,5, 107,9, 71,2, 65,4, 64,1, 27,5, 27,2. HRMS Calc. para C₁₉H₂₃³⁵ClN₂O₄ (M+H): 379,1419; encontrado: 379,1416. TLC: R_f 0,39 (gel de sílice, 7: 3 de pentano/acetato de etilo, UV).

Parte B - Preparación de 2-(*tert*-butilo)-4-cloro-5-((4-(1-(2-hidroxietoxi)etilo)bencilo)oxi)piridazin-3(2H)-ona

[0357]

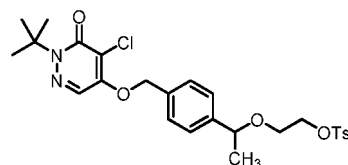


[0358] Se cargó un matraz de fondo redondo secado al fuego de 25 ml con cloruro de circonio (0,233 g, 1,00 mmol) y tetrahidrofurano seco (3,00 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante se trató luego con borohidruro de sodio (75,7 mg, 2,00 mmol), en una porción, seguido del producto del Ejemplo 15A (1,00 mmol; 2,00 ml de una solución 0,5 M en tetrahidrofurano), gota a gota durante 3 minutos a temperatura ambiente. Después de 1,5 h, se consumió el exceso de borohidruro de sodio mediante la adición gota a gota de agua y la solución resultante se repartió entre

acetato de etilo y agua (25 ml cada uno) con transferencia a un embudo de decantación. Luego se separaron las capas y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo (2 x 25 ml). Los lavados combinados de acetato de etilo se secaron luego sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material bruto así obtenido se purificó luego por cromatografía sobre sílice (30 x 170 mm) usando 1:1 pentano/acetato de etilo. El pico principal del producto que eluía 250-460 ml se recogió, se combinó y se concentró al vacío hasta un aceite incoloro (0,289 g, 0,758 mmol; 75,8%). ¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (1H, s), 7,45 - 7,29 (4H, m), 5,29 (2H, s), 4,47 (1H, q, *J* = 6,5 Hz), 3,79-3,63 (2H, m), 3,52 - 3,35 (2H, m), 1,63 (9H, s), 1,46 (3H, d, *J* = 6,5 Hz). ¹³C RMN: (75 MHz, CDCl₃) δ 159,0, 153,7, 144,3, 134,1, 127,4, 126,7, 125,1, 118,3, 78,1, 71,7, 69,8, 66,4, 62,0, 27,9, 23,9. HRMS Calc. para C₁₉H₂₅³⁵ClN₂O₄ (M+H): 381,1576; encontrado: 381,1574.

Parte C - Preparación de 2-(1-(4-(((1-(*tert*-butilo)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilo)oxi)metilo)fenilo)etoxi)etilo 4-metilbencenosulfonato

[0359]

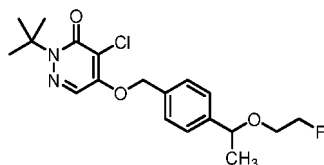


[0360] Una solución del producto del Ejemplo 15B (95,2 mg, 0,250 mmol) en piridina seca (0,50 ml) se enfrió a 0°C y luego se trató con cloruro de *p*-toluenosulfonilo (95,3 mg, 0,50 mmol) en una porción. Después de 0,25 h, la solución resultante se calentó a temperatura ambiente y se mantuvo 3,25 h, cuando se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo adicional (95,3 mg, 0,50 mmol). Después de 0,75 h, la solución resultante se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y agua (50 ml), con transferencia a un embudo de decantación. Luego se separaron las capas y la capa de acetato de etilo se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 0,1 M y bicarbonato de sodio acuoso saturado (3 x 50 ml cada una), luego se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El material bruto así obtenido se purificó luego por cromatografía sobre sílice (30 x 175 mm) usando pentano/acetato de etilo 3: 2. El pico principal del producto que eluía 150-250 ml se recogió, se combinó y se concentró al vacío hasta un aceite incoloro (62,1 mg, 0,116 mmol; 46,4%). ¹H RMN: (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,28 (1H, s), 7,82 - 7,71 (2H, AA'BB', *J*_{AB} = 8,3 Hz, *J*_{AA'} = 2,0 Hz), 7,45 (2H, AB, d, *J*_{AB} = 8,6 Hz), 7,42 (2H, AB, *J*_{AB} = 8,1 Hz), 7,28 (2H, AB, *J*_{AB} = 8,1 Hz), 5,44 (2H, s), 4,42 (1H, q, *J* = 6,4 Hz), 4,11 (2H, ABdd, *J*_{AB} = 11,2 Hz, *J*_{dd} = 5,7, 3,0 Hz), 3,40 (2H, ABdd, *J*_{AB} = 11,9 Hz, *J*_{dd} = 5,6, 3,0 Hz), 2,41 (3H, s), 1,57 (9H, s), 1,27 (3H, d, *J* = 6,4 Hz). ¹³C RMN: (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 157,8, 153,9, 144,8, 143,6, 134,5, 132,5, 130,1, 127,9, 127,6, 126,2, 126,2, 115,5, 76,7, 71,3, 70,1, 65,5, 65,4, 27,5, 23,4, 21,0. HRMS Calc. para C₂₆H₃₁³⁵ClN₂O₆S (M+H): 535,1644; encontrado: 535,1657. TLC: R_f 0,58 (gel de sílice, 1:1 pentano/acetato de etilo, uv).

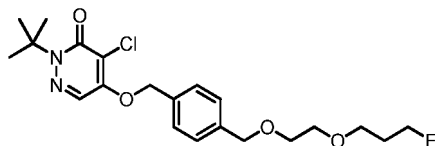
Ejemplo 16

Preparación de 2-(*tert*-butilo)-4-cloro-5-((4-(1-(2-fluoroetoxi)etilo)bencilo)oxi)piridazin-3(2H)-ona

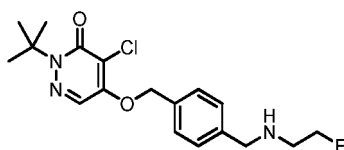
[0361]



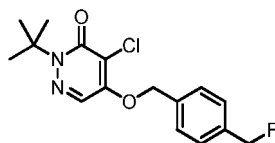
[0362] Una solución del producto del Ejemplo 15C (79,7 mg, 0,150 mmol) y 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8,8,8]hexacosano (113 mg, 0,200 mmol) en acetonitrilo seco (1,50 mL) se trató con fluoruro de potasio (17,4 mg, 0,300 mmol) en una porción a temperatura ambiente. La suspensión resultante se sumergió en un baño de aceite precalentado y se mantuvo a 90°C durante 0,25 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, todos los volátiles se eliminaron al vacío, y el residuo se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (30 x 160 mm) usando pentano/éter dietílico 1:1. El pico principal del producto que eluía 140-220 ml se recogió, se combinó y se concentró al vacío hasta un aceite incoloro (42,6 mg, 0,111 mmol; 74,2%). ¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (1H, s), 7,45 - 7,30 (4H, m), 5,29 (2H, s), 4,53 (2H, ddd, *J* = 47,7, 4,7, 3,7 Hz), 4,51 (1H, q, *J* = 6,5 Hz), 3,69 - 3,53 (1H, m), 3,59 - 3,44 (1H, m), 1,63 (9H, s), 1,47 (3H, d, *J* = 6,5 Hz). ¹³C RMN: (75 MHz, CDCl₃) δ 159,0, 153,7, 144,2, 134,1, 127,4, 126,7, 125,1, 118,3, 83,1 (d, *J*_{CF} = 169 Hz), 78,1, 71,7, 67,7 (d, *J*_{CF} = 19,8 Hz), 66,4, 27,8, 24,0. ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ -223,2 (tt, *J* = 47,8, 29,6 Hz). HRMS Calc. para C₁₉H₂₄³⁵ClF₂N₂O₃ (M+H): 383,1532; encontrado: 383,1531. TLC: R_f 0,40 (gel de sílice, 1:1 de pentano/éter dietílico, UV).

Ejemplo 17Preparación de 2-(*tert*-butilo)-4-cloro-5-((4-((2-fluoropropoxi)etoxi)metilo)bencilo)oxi)piridazin-3(2*H*)-ona**[0363]**

[0364] Una suspensión de *tert*-butóxido de potasio (0,174 g, 1,55 mmol), *p*-toluenosulfonato de 3-fluoropropilo (0,152 g, 0,654 mmol) y 2-(*tert*-butilo)-4-cloro-5-((4-((2-fluoroetoxi)metilo)bencilo)oxi)-4-piridazin-3(2*H*)-ona (0,200 g, 0,59 mmol) en tetrahidrofurano (5,90 mL) se calentó a reflujo y se mantuvo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se trató con agua (15 ml), la capa acuosa se separó y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó luego por cromatografía preparativa en capa fina sobre sílice usando hexanos/acetato de etilo 4:1 para proporcionar el producto deseado como un aceite amarillo (0,8 mg, 1% de rendimiento). API-ES (*m/z*): [M+H] 427,2.

Ejemplo 18Preparación de 2-(*tert*-butilo)-4-cloro-5-((4-((2-fluoroetilo)amino)metilo)bencilo)oxi)piridazin-3(2*H*)-ona**[0365]**

[0366] Una solución de 5-((4-(bromometilo)bencilo)oxi)-2-(*tert*-butilo)-4-cloropiridazin-3(2*H*)-ona³ (0,200 g, 0,521 mmol) en dimetilformamida (5,20 ml) se trató sucesivamente con hidrocloreuro de 2-fluoroetilamina (62,2 mg, 0,625 mmol) y diisopropiletilamina (0,136 ml, 0,782 mmol) a temperatura ambiente. Después de 2 días, la mezcla resultante se diluyó con agua (50 ml), la capa acuosa se separó y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó luego usando cromatografía sobre gel de sílice (50-80% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto deseado como un aceite transparente (17,2 mg, 9,0% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃, 600 MHz): δ 7,64 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,65 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 1,56 (s, 9H); ¹³C RMN (CDCl₃, 150 MHz): δ 158,0, 152,7, 138,1, 133,1, 128,0, 126,9, 126,4, 117,3, 81,8 (d, *J*_{CF} = 165 Hz), 70,7, 65,4, 51,8, 47,4 (d, *J*_{CF} = 22,5 Hz), 26,9; HRMS-TOF (*m/z*): [M+H]⁺ HRMS: Calc. para C₁₈H₂₃³⁵ClFN₃O₂: 368,1536, encontrado 368,1533.

Ejemplo 19Preparación de 2-(*tert*-butilo)-4-cloro-5-((4-(fluorometilo)bencilo)oxi)piridazin-3(2*H*)-ona**[0367]**

[0368] Una solución de 5-((4-(bromometilo)bencilo)oxi)-2-(*tert*-butilo)-4-cloropiridazin-3(2*H*)-ona³ (0,110 g, 0,285 mmol) en acetonitrilo seco (2,85 mL) se trató con fluoruro de plata (72,4 mg, 0,570 mmol) en una porción a temperatura ambiente. Después de 0,25 h, la suspensión resultante se sumergió en un baño de aceite precalentado y se mantuvo a 65°C durante 0,75 h, cuando se añadió fluoruro de plata adicional (72,4 mg, 0,570 mmol). Después de 1 h, la suspensión resultante se enfrió a temperatura ambiente, todos los volátiles se eliminaron al vacío, y el residuo se

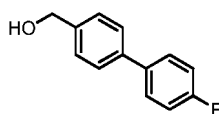
purificó directamente por cromatografía sobre sílice (25 x 185 mm) usando hexanos/acetato de etilo 4:1. El pico principal del producto que eluía 280-420 ml se recogió, se combinó y se concentró al vacío hasta un sólido blanco (64,6 mg, 0,199 mmol; 69,8%). ¹H RMN: (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,25 (1H, s), 7,56 - 7,42 (4H, m), 5,48 (2H, d, *J* = 1,4 Hz), 5,43 (2H, d, *J* = 47,7 Hz), 1,57 (9H, s). ¹³C RMN: (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 157,8, 153,8, 136,4 (d, *J*_{CF} = 16,7 Hz), 135,9 (d, *J*_{CF} = 3,1 Hz), 128,1 (d, *J*_{CF} = 5,7 Hz), 127,9 (d, *J*_{CF} = 1,4 Hz), 126,1, 115,6, 83,8 (d, *J*_{CF} = 162 Hz), 71,1, 65,4, 27,4. ¹⁹F RMN: (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -205,4 (t, *J* = 47,7 Hz). HRMS Calc. para C₁₆H₁₈³⁵ClFN₂O₂ (M+H): 325,1114; encontrado: 325,1117. TLC: *R*_f 0,24 (gel de sílice, 4:1 de hexanos/acetato de etilo, UV).

Ejemplo 20

Preparación de 2-(*tert*-butilo)-4-cloro-5-((4'-fluoro-[1,1'-bifenilo]-4-ilo)metoxi)piridazin-3(2*H*)-ona

Parte A - Preparación de (4'-fluoro-[1,1'-bifenilo]-4-ilo)metanol

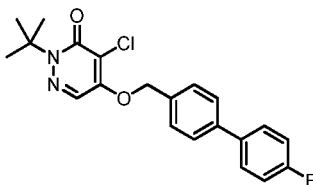
[0369]



[0370] Una solución de 4-(4-fluorofenilo)ácido benzoico (0,500 g, 2,31 mmol) en el tetrahidrofurano (23,1 ml) se enfrió a 0°C, se trató con hidruro de litio y aluminio (1,15 ml, 1,15 mmol, solución 1 M en tetrahidrofurano), luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla resultante se trató luego con agua (20 ml), la capa acuosa se separó y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta un sólido blanco (0,290 g, 62,1% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,48-7,44 (m, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,04 (m, 2H), 4,67 (s, 2H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 161,5 (d, *J*_{CF} = 240 Hz), 138,9, 138,7, 136,0 (d, *J*_{CF} = 7,5 Hz), 127,7 (d, *J*_{CF} = 7,5 Hz), 126,5, 126,2, 114,6 (d, *J*_{CF} = 22,5 Hz), 64,0; HRMS-TOF (*m/z*): [M+H]⁺ HRMS: Calc. para C₁₃H₁₁FO: 203,0867, encontrado 203,0868.

Parte B - Preparación de 2-(*tert*-butilo)-4-cloro-5-((4'-fluoro-[1,1'-bifenilo]-4-ilo)metoxi)piridazin-3(2*H*)-ona

[0371]



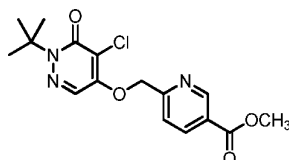
[0372] Preparado según el Método general B, usando 2-(*tert*-butilo)-4,5-dicloropiridazin-3(2*H*)-ona (0,288 g, 1,30 mmol), el producto del Ejemplo 20A, (0,290 g, 1,43 mmol) y carbonato de cesio (0,680 g, 2,09 mmol) en dimetilformamida (13,0 mL) a 60°C. Rendimiento aislado - 0,144 g; 28,6%. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,68 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,53-7,45 (m, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,06 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 1,54 (s, 9H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 162,7 (d, *J*_{CF} = 247,5 Hz), 159,0, 153,7, 140,8, 136,5 (d, *J*_{CF} = 7,5 Hz), 133,9, 128,7 (d, *J*_{CF} = 7,5 Hz), 127,7, 127,6, 125,1, 118,4, 115,8 (d, *J*_{CF} = 22,5 Hz), 71,6, 66,4, 27,9; HRMS-TOF (*m/z*): [M+H]⁺ HRMS: Calc. para C₂₁H₂₀³⁵ClFN₂O₂: 387,1270, encontrado 387,1268.

Ejemplo 21

Preparación de 2-(*tert*-butilo)-4-cloro-5-((5-((2-fluoroetoxi)metilo)piridin-2-ilo)metoxi)piridazin-3(2*H*)-ona

Parte A - Preparación de metilo 6-(((1-(*tert*-butilo)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ol)oxi)metilo)nicotinato

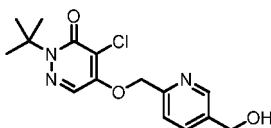
[0373]



[0374] Preparado según el método general B, usando 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-hidroxipiridazin-3(2*H*)-ona (0,917 g, 4,54 mmol), metilo 6-(bromometilo)nicotinato (0,994 g, 4,32 mmol), y carbonato de cesio (2,25 g, 6,91 mmol) en dimetilformamida (21,0 mL) a 60°C. Rendimiento aislado - 0,666 g; 41,7%. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,22 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,41 (dd, *J* = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 1,66 (s, 9H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 165,2, 159,1, 158,9, 153,3, 150,4, 138,6, 125,9, 124,7, 120,8, 118,5, 70,7, 66,7, 52,6, 27,8; HRMS-TOF (*m/z*): [M+H]⁺ HRMS: Calc. para C₁₆H₁₈³⁵ClN₃O₄: 352,1059, encontrado 352,1059.

Parte B - Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-((5-(hidroximetilo)piridin-2-ilo)metoxi)piridazin-3(2*H*)-ona

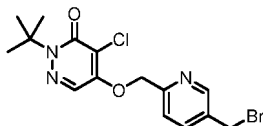
[0375]



[0376] A La solución del producto del Ejemplo 21A (0,333 g, 0,945 mmol) en tetrahidrofurano (9,45 ml) se enfrió a 0°C, se trató con hidruro de litio y aluminio (0,472 ml, solución 0,5 M, 1 M en tetrahidrofurano) y luego se calentó a temperatura ambiente. Después de 4 h, la mezcla resultante se trató con agua (10 ml), la capa acuosa se separó y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta un aceite amarillo (0,290 g, 94,8% de rendimiento). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 8,59 (d, 1H, *J* = 1,4 Hz), 8,32 (s, 1H), 7,87 (dd, *J* = 7,9, 2,2 Hz, 1H), 7,57 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 5,39 (t, *J* = 5,74 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,64 (s, 9H); ¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 150 MHz): δ 157,8, 153,9, 153,4, 147,8, 137,4, 135,5, 126,3, 121,6, 115,5, 71,8, 64,8, 50,7, 20,9; HRMS-TOF (*m/z*): [M+H]⁺ HRMS: Calc. para C₁₅H₁₈³⁵ClN₃O₃: 324,1109, encontrado 324,111.

Parte C - Preparación de 5-((5-(bromometilo)piridin-2-ilo)metoxi)-2-(*terc*-butilo)-4-cloro piridazin-3(2*H*)-ona

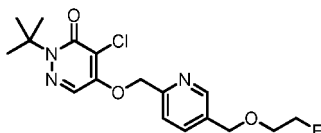
[0377]



[0378] Preparado de acuerdo con el Método General C, usando el producto del Ejemplo 21B (0,289 g, 0,891 mmol) y tribromuro de fósforo (0,446 mL, 0,446 mmol, 1 M en diclorometano). Rendimiento aislado - 0,212 g; 61,5%. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 8,73 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,03 (dd, *J* = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 1,64 (s, 9H); ¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ 157,8, 154,8, 153,8, 149,6, 138,0, 133,8, 126,3, 121,8, 115,6, 71,8, 66,4, 30,4, 27,5. HRMS-TOF (*m/z*): [M+H]⁺ HRMS: Calc. para C₁₅H₁₇⁷⁹Br³⁵ClN₃O₂: 386,0265, encontrado 386,0267.

Parte D - Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-((5-((2-fluoroetoxi)metilo)piridin-2-ilo)metoxi)piridazin-3(2*H*)-ona

[0379]



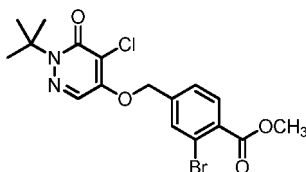
[0380] Preparado de acuerdo con el Método General A, usando *terc*-butóxido de potasio (25,9 mg, 0,231 mmol), 2-fluoroetanol (14,8 mg, 0,231 mmol) y el producto del Ejemplo 21C (0,100 g, 0,260 mmol). Rendimiento aislado - 23,8 mg; 27,9%. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,51 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,72 (dd, *J* = 7,3, 2,17 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,47 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 1,48 (s, 9H); HRMS-TOF (*m/z*): [M+H]⁺ HRMS: Calc. para C₁₇H₂₁³⁵ClF₂N₃O₃: 370,1328, encontrado 370,1328.

Ejemplo 22

Preparación de 5-((3-bromo-4-((2-fluoroetoxi)metilo)bencilo)oxi)-2-(*terc*-butilo)-4-cloropiridazin-3(2*H*)-ona

Parte A - Preparación de metilo 2-bromo-4-(((1-(*terc*-butilo)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilo)oxi)metilo)benzoato

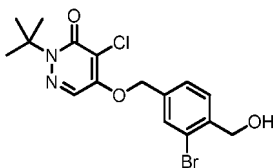
[0381]



[0382] Preparado de acuerdo con al Método general B, usando 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-hidroxipiridazin-3(2*H*)-ona (0,750 g, 3,70 mmol), benzoato de metilo 2-bromo-4-bromometilo (1,09 g, 3,52 mmol) y carbonato de cesio (1,37 g, 4,22 mmol) en dimetilformamida (35,0 ml) a 70°C. Rendimiento aislado - 0,695 g; 46,0%. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,84 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,44 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,64 (s, 9H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 165,2, 158,9, 153,3, 139,9, 132,4, 132,3, 131,9, 125,4, 124,7, 122,3, 118,7, 70,2, 66,6, 52,6, 27,8; HRMS-TOF (*m/z*): [M+H]⁺ HRMS: Calc. para C₁₇H₁₈Br³⁵ClN₂O₄: 429,0211, encontrado 429,0209.

Parte B - Preparación de 5-((3-bromo-4-(hidroximetilo)bencilo)oxi)-2-(*terc*-butilo)-4-cloropiridazin-3(2*H*)-ona

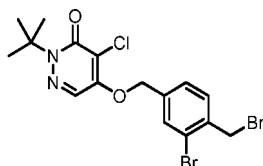
[0383]



[0384] Una solución del producto del Ejemplo 22A (0,300 g, 0,697 mmol), en tetrahidrofurano (2,50 ml) se enfrió -20°C, se trató con hidruro de diisobutilaluminio (1,57 mL, 1,57 mmol, solución 1 M en diclorometano) se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla resultante se trató con agua (10 ml), la capa acuosa se separó y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó luego por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-50% en hexanos) para proporcionar el producto deseado como un aceite amarillo (0,109 g, rendimiento del 38,9%). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 8,59 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,87 (dd, *J* = 7,9, 2,2 Hz, 1H), 7,57 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 5,39 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,64 (s, 9H); ¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ 159,0, 153,4, 140,4, 136,0, 131,0, 129,2, 126,1, 124,9, 122,8, 118,5, 70,7, 66,6, 64,7, 27,9; HRMS-TOF (*m/z*): [M+H]⁺ HRMS: Calc. para C₁₆H₁₈Br³⁵ClN₂O₃: 401,0262, encontrado 401,0266.

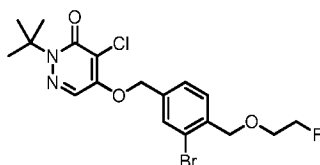
Parte C - Preparación de 5-((3-bromo-4-(bromometilo)bencilo)oxi)-2-(*terc*-butilo)-4-cloropiridazin-3(2*H*)-ona

[0385]



[0386] Preparado de acuerdo con al Método general C, usando el producto del Ejemplo 22B (0,109 g, 0,270 mmol) y tribromuro de fósforo (0,135 ml, 0,135 mmol, 1 M en diclorometano). Rendimiento aislado - 87,1 mg; 69,4%. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,69 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 1,64 (s, 9H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 158,9, 153,3, 137,6, 137,2, 131,7, 131,6, 126,4, 124,9, 124,8, 118,6, 70,4, 66,6, 32,6, 27,9; HRMS-TOF (*m/z*): [M+H]⁺ HRMS: Calc. para C₁₆H₁₇Br⁷⁹Br³⁵ClN₂O₂: 464,9397, encontrado 464,9400.

Parte D - Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-((5-((2-fluoroetoxi)metilo)piridin-2-ilo)metoxi)piridazin-3(2*H*)-ona

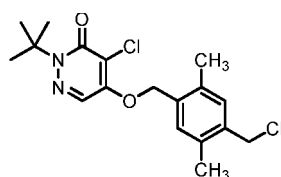
[0387]

[0388] Preparado según el Método general E, usando terc-butóxido de potasio (9,5 mg, 0,084 mmol), 2-fluoroetanol (5,4 mg, 0,084 mmol) y el producto del Ejemplo 22C (43,5 mg, 0,0940 mmol). Rendimiento aislado - 3,0 mg; 8,0%. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,69 (s, 1H), 7,61 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz), 7,57 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 6,3, 1,6$ Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,72 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,56 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 1,64 (s, 9 H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 159,0, 153,4, 138,0, 136,0, 131,0, 129,4, 126,1, 124,9, 122,9, 118,6, 83,0 (d, $J_{\text{CF}} = 165$ Hz), 72,3, 70,7, 70,1 (d, $J_{\text{CF}} = 15$ Hz), 66,5, 27,9; HRMS-TOF (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS: Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{Br}^{35}\text{ClFN}_2\text{O}_3$: 447,0481, encontrado 447,0471.

Ejemplo 23

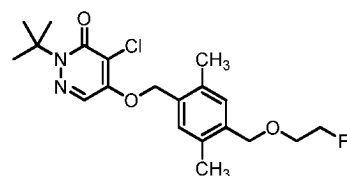
Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-((4-((2-fluoroetoxi)metilo)-2, 5-dimetilbencil)oxi)piridazin-3(2*H*)-ona

Parte A - Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-((4-(clorometilo)-2,5-dimetilbencil)oxi)piridazin-3(2*H*)-ona

[0389]

[0390] Preparada según el Método general B, usando 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-hidroxipiridazin-3(2*H*)-ona (0,500 g, 2,47 mmol), 2, 5-bis(clorometilo)-*p*-xileno (1,00 g, 5,00 mmol) y carbonato de cesio (2,60 g, 8,00 mmol) en dimetilformamida (25,0 ml) a temperatura ambiente. Rendimiento aislado - 0,410 g; 44,9%. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,68 (s, 1H), 7,13 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,58 (s, 9H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 159,0, 153,7, 136,2, 135,1, 134,5, 133,3, 132,2, 130,7, 125,0, 118,3, 70,3, 66,4, 44,2, 27,9, 18,4, 18,3; HRMS-TOF (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS: Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}^{35}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$: 369,1131, encontrado 369,1134.

Parte B - Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-((4-((2-fluoroetoxi)metilo)-2,5-dimetilbencil)oxi)piridazin-3(2*H*)-ona

[0391]

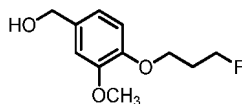
[0392] Preparado de acuerdo con el Método General E, usando terc-butóxido de potasio (38,0 mg, 0,339 mmol), 2-fluoroetanol (14,5 mg, 0,226 mmol) y el producto del Ejemplo 23A (0,100 g, 0,271 mmol). Rendimiento aislado - 18,3 mg; 20,4%. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,69 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,49 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,44 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (3H, s), 1,53 (s, 9 H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 158,1, 152,8, 135,6, 133,5, 133,1, 131,2, 130,1, 129,5, 124,1, 117,2, 82,1 (d, $J_{\text{CF}} = 165$ Hz), 70,4, 69,5, 68,6 (d, $J_{\text{CF}} = 22,5$ Hz), 65,4, 26,9, 17,4, 17,3; HRMS-TOF (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS: Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}^{35}\text{ClFN}_2\text{O}_3$: 397,1689, encontrado 397,1687.

Ejemplo 24

Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-((4-(3-fluoropropoxi)-3-metoxibencil)oxi)piridazin-3(2*H*)-ona

Parte A - Preparación de (4-(3-fluoropropoxi)-3-metoxifenilo)metanol

[0393]

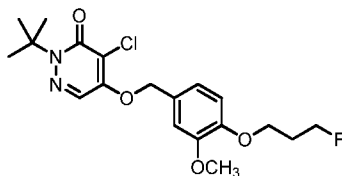


[0394] Preparado de acuerdo con el Método General F, usando 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (0,688 g, 4,52 mmol), 3-fluoropropil *p*-toluenosulfonato (1,00 g, 4,30 mmol) y carbonato de cesio (2,24 mg, 6,89 mmol) en dimetilformamida (43,0 ml) a 60°C. Rendimiento aislado - 0,517 g; 56,1%. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,78 (s, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,68 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,53 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,18 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,24 (m, 1H), 2,15 (m, 1H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 190,8, 153,8, 150,0, 130,3, 126,7, 111,7, 109,5, 80,5 (d, *J*_{CF} = 165 Hz), 64,8 (d, *J*_{CF} = 7,5 Hz), 56,0, 30,2 (d, *J*_{CF} = 22,5 Hz).

[0395] Una solución del 4-(3-fluoropropoxi)-3-metoxibenzaldehído (0,839 g, 3,90 mmol) en etanol (39,0 ml) de borohidruro de sodio se trató (0,112 g, 2,90 mmol) en una porción a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche, luego se trató con agua (50 ml) y se concentró al vacío para eliminar el etanol. La solución acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. se filtró y se concentró para proporcionar el producto deseado (0,807 g, 96,6% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃, 600 MHz): δ 6,87 (br s, 1H), 6,81 (br s, 2H), 4,68 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,52 (m, 1H), 4,08 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,19 (m, 1H), 2,11 (m, 1H); ¹³C RMN (CDCl₃, 150 MHz): δ 149,7, 147,8, 121,5, 119,5, 113,4, 111,8, 81,9 (d, *J*_{CF} = 157,5 Hz), 65,3, 65,0 (d, *J*_{CF} = 7,5 Hz), 56,0, 30,5 (d, *J*_{CF} = 22,5 Hz); HRMS-TOF (*m/z*): [M+Na]⁺ HRMS: Calc. para C₁₁H₁₅FO₃: 237,0897, encontrado 237,0898.

Parte B - Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-((4-(3-fluoropropoxi)-3-metoxibencilo)oxi)piridazin-3(2*H*)-ona

[0396]

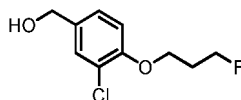


[0397] Una solución de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-hidroxipiridazin-3(2*H*)-ona (0,200 g, 0,990 mmol) en tetrahidrofurano (8,24 mL) se trató sucesivamente con el producto del Ejemplo 24A (0,254 g, 1,19 mmol), trifenilfosfina (0,388 g, 1,48 mmol) y diisopropilazodicarboxilato (0,291 mL, 1,48 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche y luego se concentró al vacío hasta un aceite amarillo. El material bruto se purificó luego por cromatografía preparativa en capa fina sobre sílice usando 98: 2 hexanos/éter dietílico para proporcionar el producto deseado (12,6 mg, 3,2% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,65 (s, 1H), 6,86 (m, 3H), 5,18 (s, 2H), 4,68 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,52 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,09 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,24 - 2,07 (m, 2H), 1,56 (s, 9H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz, *parcial*): δ 159,0, 153,8, 150,0, 148,7, 127,8, 125,3, 120,0, 113,2, 110,9, 80,7 (d, *J*_{CF} = 165 Hz), 72,0, 66,4, 64,9 (d, *J*_{CF} = 7,5 Hz), 56,0, 30,4 (d, *J*_{CF} = 22,5 Hz), 27,9; HRMS-TOF (*m/z*): [M+H]⁺ Calc. para C₁₉H₂₄³⁵ClFNO₄: 399,1481, encontrado 399,1484.

Ejemplo 25Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-((3-cloro-4-(3-fluoropropoxi)bencilo)oxi)piridazin-3(2*H*)-ona

Parte A - Preparación de (3-cloro-4-(3-fluoropropoxi)fenilo)metanol

[0398]

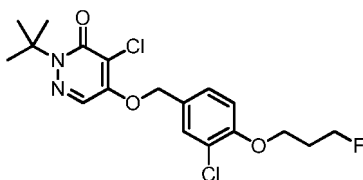


[0399] Preparado de acuerdo con el Método General F, usando 3-cloro-4-hidroxibenzaldehído (0,300 g, 1,92 mmol), 3-fluoropropil *p*-toluenosulfonato (424 g, 1,83 mmol) y carbonato de cesio (0,951 g, 2,93 mmol) en dimetilformamida (19,0 mL) a 65°C. Rendimiento aislado - 0,262 g; 66,1%. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,89 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,80 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,64 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,28 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,33 (m, 1H), 2,22 (m, 1H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 189,6, 159,1, 131,3, 130,4, 130,4, 124,0, 112,6, 80,2 (d, *J*_{CF} = 165 Hz), 64,9 (d, *J*_{CF} = 7,5 Hz), 30,2 (d, *J*_{CF} = 22,5 Hz).

[0400] Una solución del 3-cloro-4-(3-fluoropropoxi) benzaldehído bruto (0,262 g, 1,21 mmol) en etanol (8,95 mL) se trató con borohidruro de sodio (25,4 mg, 0,671 mmol) en una porción a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche, luego se trató con agua (10 ml) y se concentró al vacío para eliminar el etanol. La solución acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sodio sulfato, se filtraron y se concentraron para proporcionar el deseado producto como un sólido blanco (0,242 g, 91,5% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,32 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,71 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,57 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,09 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,19 (m, 1H), 2,11 (m, 1H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 153,7, 134,4, 129,2, 126,5, 123,1, 113,5, 80,6 (d, *J*_{CF} = 165 Hz), 64,8 (d, *J*_{CF} = 7,5 Hz), 64,4, 30,4 (d, *J*_{CF} = 22,5 Hz); HRMS-TOF (*m/z*): [M+H]⁺ HRMS: Calc. para C₁₀H₁₂³⁵ClFO₂: 217,0437, encontrado 217,0442.

Parte B - Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-((3-cloro-4-(3-fluoropropoxi)bencilo)oxi)piridazin-3(2*H*)-ona

[0401]



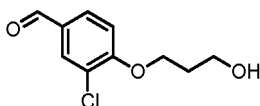
[0402] Una solución de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-hidroxipiridazin-3(2*H*)-ona (0,186 g, 0,920 mmol) en THF (7,60 mL) se trató sucesivamente con el producto del Ejemplo 25A (0,242 g, 1,10 mmol), trifenilfosfina (0,362 g, 1,38 mmol) y diisopropilazodicarboxilato (0,362 g, 1,38 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche y luego se concentró al vacío hasta un aceite amarillo. El material bruto se purificó luego por cromatografía sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol 4:1 para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (53,8 mg, rendimiento del 14,5%). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,65 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 2,3, 4,8 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,70 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,54 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,10 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,16 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,56 (s, 9H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 159,0, 154,6, 153,5, 129,4, 128,1, 127,0, 125,1, 123,45, 118,4, 113,5, 80,4 (d, *J*_{CF} = 165 Hz), 71,0, 66,4, 64,7 (d, *J*_{CF} = 7,5 Hz), 30,3 (d, *J*_{CF} = 22,5 Hz), 27,8; HRMS-TOF (*m/z*): [M+H]⁺ HRMS: Calc. para C₁₈H₂₁ClFN₂O₃: 403,0986, encontrado 403,0985.

Ejemplo 26

Preparación de 3-(4-(((1-(*terc*-butilo)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilo)oxi)metilo)-2-clorofenoxi)propilo 4-metilbencenosulfonato

Parte A - Preparación de 3-cloro-4-(3-hidroxipropoxi) benzaldehído

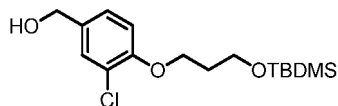
[0403]



[0404] Una suspensión de 3-cloro-4-hidroxibenzaldehído (0,500 g, 3,20 mmol), 1-bromopropanol (0,271 mL, 3,0 mmol), y el carbonato de cesio (2,44 g, 7,50 mmol) en dimetilformamida (32,0 ml) se calentó a 60°C y se mantuvo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con agua (150 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta un aceite amarillo (0,332 g, 46,9% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,77 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,22 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,15 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,11 - 2,03 (m, 2H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 189,8, 159,1, 131,2, 130,6, 130,3, 123,8, 112,4, 67,2, 60,0, 31,6.

Parte B - Preparación de 4-(3-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)propoxi)-3-clorofenilo)metanol

[0405]

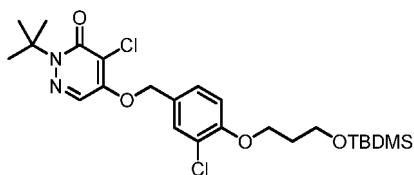


[0406] A La solución del producto del Ejemplo 26A (0,312 g, 1,45 mmol) en dimetilformamida (14,5 ml) se trató sucesivamente con cloruro de *tert*-butildimetilsililo (0,329 g, 2,18 mmol) e imidazol (0,149 g, 2,18 mmol) a temperatura ambiente y luego se agitó durante la noche. La mezcla resultante se diluyó con ácido clorhídrico 0,1 N (30 ml) y luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó luego por cromatografía sobre gel de sílice (0-50% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto deseado como un aceite transparente (0,167 g, rendimiento del 35,0%). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,81 (s, 1H), 7,87 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,81 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,07 - 1,99 (m, 2H), 0,84 (s, 9H), 0,01 (s, 6H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 189,7, 159,4, 131,2, 130,5, 130,1, 124,0, 112,5, 65,9, 65,8, 59,0, 32,0, 25,9, 18,3, -5,5; HRMS-TOF (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ para $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{ClO}_3\text{Si}$: 329,1334, encontrado 329,1329.

[0407] Una solución del éter de sililo (0,176 g, 0,536 mmol) en etanol (6,00 ml) se trató con borohidruro de sodio (15,2 mg, 0,402 mmol) en una porción a temperatura ambiente y luego se agitó durante la noche. La mezcla resultante se diluyó luego con agua (10 ml) y se concentró al vacío para eliminar el etanol. La solución acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto deseado como un aceite (0,164 g, rendimiento del 92,5%). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,34 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,09 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,80 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,03 - 1,95 (m, 2H), 0,84 (s, 9H), 0,01 (s, 6H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 154,1, 133,7, 129,2, 126,5, 123,0, 113,2, 65,6, 64,5, 59,3, 32,2, 25,9, 18,5, -5,4; HRMS-TOF (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS: Calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{ClO}_3\text{Si}$: 331,1491, encontrado 331,1493.

Parte C - Preparación de 2-(*tert*-butilo)-5-((4-(3-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)propoxi)-3-clorobencil)oxi)-4-cloropiridazin-3(2*H*)-ona

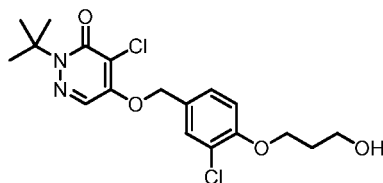
[0408]



[0409] Una solución de 2-(*tert*-butilo)-4-cloro-5-hidroxipiridazin-3(2*H*)-ona (82,8 mg, 0,410 mmol) en tetrahidrofurano (4,90 mL) se trató sucesivamente con el producto del Ejemplo 27B (0,162 g, 0,490 mmol), trifenilfosfina (0,161 g, 0,615 mmol) y dietilazodicarboxilato (0,107 g, 0,615 mmol) a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, la mezcla resultante se diluyó con agua (5 ml), la capa acuosa se separó y luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó luego por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo en gradiente 0-10% en hexanos) para proporcionar el producto deseado como un aceite transparente (0,127 g, rendimiento del 60,1%). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,67 (s, 1H), 7,37 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 2,3, 8,5 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,11 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,80 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,04 - 1,96 (m, 2H), 1,60 (s, 9H), 0,84 (s, 9H), 0,01 (s, 6H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 159,0, 155,0, 153,6, 129,3, 127,6, 127,0, 125,1, 123,3, 118,5, 113,3, 71,1, 66,4, 65,6, 59,2, 32,2, 27,9, 25,9, 18,3, -5,4.

Parte D - Preparación de 2-(*tert*-butilo)-4-cloro-5-((3-cloro-4-(3-hidroxipropoxi)bencil)oxi)piridazin-3(2*H*)-ona

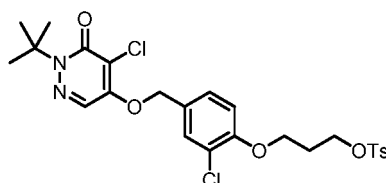
[0410]



[0411] Una solución del producto del Ejemplo 27C (0,127 g, 0,246 mmol), en tetrahidrofurano (2,5 ml) se trató con fluoruro de tetrabutilamonio (0,49 ml, 0,49 mmol, de una solución 1 M en tetrahidrofurano) a temperatura ambiente. Después de 40 minutos, la mezcla resultante se diluyó con agua (5 ml), la capa acuosa se separó y luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó luego por cromatografía sobre gel de sílice (0-80% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto deseado (71,6 mg, 72,5% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,63 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 8,5, 3,0 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,15 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,84 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,08-1,99 (m, 2H), 1,57 (s, 9H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 159,0, 154,6, 153,5, 129,3, 128,1, 127,0, 125,1, 123,3, 118,6, 113,3, 71,0, 67,4, 66,5, 60,5, 31,7, 27,9; HRMS-TOF (*m/z*): [M+H]⁺ para C₁₈H₂₂³⁵Cl₂N₂O₄: 401,1029, encontrado 401,1023.

Parte E - Preparación de 3-(4-(((1-(*tert*-butilo)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilo)oxi)metilo)-2-clorofenoxi)propilo 4-metilbencenosulfonato

[0412]



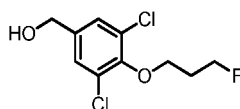
[0413] Preparado según el Método general D, usando el producto del Ejemplo 27D (35,8 mg, 0,089 mmol), cloruro de *p*-toluenosulfonilo (20,5 mg, 0,107 mmol), 4-dimetilaminopiridina (16,3 mg, 0,13 mmol) y diisopropiletilamina (0,015 ml, 0,107 mmol). Rendimiento aislado - 29,8 mg; 60,3%. ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,68 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,22 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,95 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,14-2,07 (m, 2H), 1,57 (s, 9H); ¹³C (CDCl₃, 75MHz): δ 159,0, 154,4, 153,5, 144,8, 132,7, 129,8, 129,4, 128,1, 127,8, 127,0, 125,0, 123,5, 118,3, 113,28, 71,0, 66,7, 66,5, 64,2, 28,8, 27,9, 21,6; HRMS-TOF (*m/z*): [M+H]⁺ HRMS: Calc. para C₂₅H₂₈³⁵Cl₂N₂O₆S: 555,1118, encontrado 555,1138.

Ejemplo 27

Preparación de 2-(*tert*-butilo)-4-cloro-5-((3,5-dicloro-4-(3-fluoropropoxi)bencilo)oxi)piridazin-3(2H)-ona

Parte A - Preparación de (3,5-dicloro-4-(3-fluoropropoxi)fenilo)metanol

[0414]



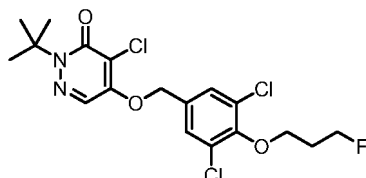
[0415] Preparado según el Método general F, utilizando 3,5-dicloro-4-hidroxibenzaldehído (0,860 g, 4,50 mmol), 3-fluoropropilo *p*-toluenosulfonato (1,00 g, 4,29 mmol) y carbonato de cesio (2,49 g, 7,64 mmol) en dimetilformamida (45,0 mL) a 65°C. ¹HRMS-TOF (*m/z*): [M+H]⁺ HRMS: Calc. para C₁₀H₉Cl₂FO₂: 251,0036, encontrado 251,0038.

[0416] Una solución del aldehído bruto (1,32 g, 5,26 mmol) en etanol (5,26 ml) se trató con borohidruro de sodio (0,149 g, 3,94 mmol) en una porción a temperatura ambiente. Después de 3 días, la mezcla resultante se diluyó con agua (20 ml) y se concentró al vacío para eliminar el etanol. La solución acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto deseado como un aceite transparente (1,21 g, rendimiento del 90,9%). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,24 (s, 2H), 4,76 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,61 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,07 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,20 (m,

1H), 2,13 (m, 1H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 150,4, 138,3, 129,5, 127,2, 81,4 (d, *J*_{CF} = 165 Hz), 69,2 (d, *J*_{CF} = 7,5 Hz), 63,7, 31,2 (d, *J*_{CF} = 22,5 Hz).

Parte B - Preparación de 2-(*tert*-butilo)-4-cloro-5-((3,5-dicloro-4-(3-fluoropropoxi)bencil)oxi)piridazin-3(2H)-ona

[0417]



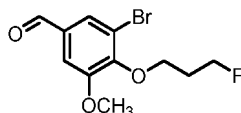
[0418] Preparado de acuerdo con el Método General B, usando 2-(*tert*-butilo)-4,5-dicloropiridazin-3(2H)-ona (0,195 g, 0,872 mmol), el producto del Ejemplo 27A (0,138 g, 0,545 mmol) y carbonato de cesio (0,213 g, 0,654 mmol) en dimetilformamida (8,50 ml) a 65°C. Rendimiento aislado - 0,192 g; 80,5% ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,61 (s, 1H), 7,29 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,76 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,58 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,10 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,57 (s, 9H); HRMS: Calc. para C₁₈H₂₀Cl₃FN₂O₃: 437,0596, encontrado 437,0609.

Ejemplo 28

Preparación de 5-((3-bromo-4-(3-fluoropropoxi)-5-metoxibencil)oxi)-2-(*tert*-butilo)-4-cloropiridazin-3(2H)-ona

Parte A - Preparación de 3-bromo-4-(3-fluoropropoxi)-5-metoxibenzaldehído

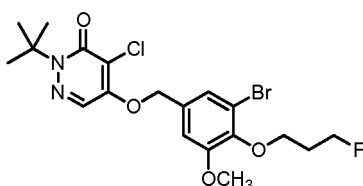
[0419]



[0420] 3-Bromo-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehído (0,578 g, 2,50 mmol), trifenilfosfina (0,820 g, 3,13 mmol) y se combinaron 3-fluoropropano-1-ol (0,244 mL, 3,25 mmol) en tetrahidrofurano seco (12,5 mL), luego se enfriaron a 0°C y se trataron con azodicarboxilato de dietilo (0,472 mL, 3,00 mmol) gota a gota durante 0,25 h. Después de 0,25 h, la solución resultante se calentó a temperatura ambiente y se mantuvo 0,25 h adicionales. Todos los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (50 x 155 mm) usando pentano/éter dietílico 3:1. El pico principal del producto que eluyó 700 - 1200 ml se recogió, se combinó y se concentró al vacío hasta un aceite incoloro (0,555 g, 1,91 mmol; 76,3%). ¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃) δ 9,84 (1H, s), 7,65 (1H, d, *J* = 1,8 Hz), 7,38 (1H, d, *J* = 1,8 Hz), 4,75 (2H, dt, *J* = 47,0, 5,8 Hz), 4,24 (2H, t, *J* = 6,0 Hz), 3,92 (3H, s), 2,19 (2H, dt, *J* = 25,7, 5,9, 5,9 Hz). ¹³C RMN: (75 MHz, CDCl₃) δ 189,8, 154,1, 150,8, 133,0, 128,8, 118,0, 110,0, 80,8 (d, *J*_{CF} = 164 Hz), 69,2 (d, *J*_{CF} = 5,4 Hz), 56,2, 31,3 (d, *J*_{CF} = 20,2 Hz). ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ -222,0 (tt, *J* = 46,9, 25,7 Hz). HRMS Calc. para C₁₁H₁₂⁷⁹BrFO₃ (M+H): 291,0027; encontrado: 291,0030. TLC: *R*_f 0,26 (gel de sílice, 3:1 de pentano/éter dietílico, KMnO₄).

Parte B - Preparación de 5-((3-bromo-4-(3-fluoropropoxi)-5-metoxibencil)oxi)-2-(*tert*-butilo)-4-cloropiridazin-3(2H)-ona

[0421]



[0422] Una solución del producto de la parte A (0,146 g, 0,500 mmol) en metanol húmedo (5,00 ml) se enfrió a 0°C y luego se trató con borohidruro de sodio (37,8 mg, 1,00 mmol) en una porción. Después de 0,25 h, se consumió un exceso de borohidruro de sodio mediante la adición gota a gota de cloruro de amonio acuoso saturado (2 ml), y la solución resultante se calentó a temperatura ambiente. Después de 0,5 h, la mezcla resultante se repartió entre acetato

de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado (25 ml cada uno), con transferencia a un embudo separador, y las capas se separaron. La capa acuosa se lavó luego con acetato de etilo (2 x 25 ml), y los lavados combinados de acetato de etilo se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío hasta un aceite incoloro.

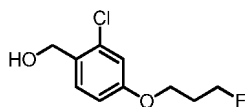
[0423] El aceite crudo así obtenido se disolvió en dimetilformamida seca (5,00 ml) y luego se trató sucesivamente con 2-(*terc*-butilo)-4,5-dicloro-2-hidropiridazin-3-ona **3** (0,166 g, 0,750 mmol) y carbonato de cesio (0,326, 1,00 mmol) en una porción a temperatura ambiente. La suspensión resultante se sumergió en un baño de aceite precalentado y se mantuvo a 65°C, con agitación vigorosa, 21 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se repartió entre acetato de etilo y agua (20 ml cada uno), con transferencia a un embudo separador, y las capas se separaron. La capa acuosa se lavó luego con acetato de etilo (2 x 20 ml) y los lavados de acetato de etilo combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío hasta un aceite ámbar. El material bruto se purificó luego por cromatografía sobre sílice (30 x 180 mm) usando pentano/acetato de etilo 7: 3. El pico principal del producto que eluía 200-350 ml se recogió, se combinó y se concentró al vacío hasta un sólido blanco (0,191 g, 0,400 mmol; 79,9%). ¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (1H, s), 7,15 (1H, d, *J* = 1,9 Hz), 6,92 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 5,21 (2H, s), 4,74 (2H, dt, *J* = 47,1, 5,9 Hz), 4,13 (2H, t, *J* = 6,0 Hz), 3,86 (3H, s), 2,17 (2H, dtt, *J* = 25,5, 6,0, 6,0 Hz), 1,64 (9H, s). ¹³C RMN: (75 MHz, CDCl₃) δ 158,9, 154,1, 153,4, 145,8, 131,9, 125,0, 123,2, 118,6, 118,0, 110,2, 81,0 (d, *J*_{CF} = 164 Hz), 71,0, 68,9 (d, *J*_{CF} = 5,5 Hz), 66,5, 56,1, 31,3 (d, *J*_{CF} = 20,2 Hz), 27,8. HRMS Calc. para C₁₉H₂₃⁷⁹Br³⁵ClN₂O₄ (M+H): 477,0587; encontrado: 477,0589. TLC: *R*_f 0,15 (gel de sílice, 4:1 de pentano/acetato de etilo, CAM).

Ejemplo 29

Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-((2-cloro-4-(3-fluoropropoxi)bencilo)oxi)piridazin-3(2*H*)-ona

Parte A - Preparación de (2-cloro-4-(3-fluoropropoxi)fenilo)metanol

[0424]

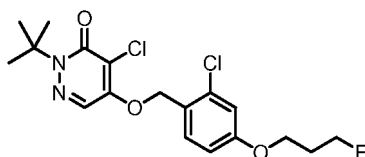


[0425] Preparado de acuerdo con el Método General F, usando 2-cloro-4-hidroxibenzoato de metilo (0,354 g, 2,26 mmol), 3-fluoropropilo *p*-toluenosulfonato (0,500 g, 2,15 mmol) y carbonato de cesio (1,12 g, 3,44 mmol) en dimetilformamida (22,6 mL) a 60°C. Rendimiento aislado - 0,510 g). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,81 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,75 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 4,64 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,49 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,07 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,09 (m, 1H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 165,5, 161,7, 135,9, 133,4, 121,8, 117,0, 112,9, 80,3 (d, *J*_{CF} = 165 Hz), 64,1 (d, *J*_{CF} = 7,5 Hz), 52,1, 30,2 (d, *J*_{CF} = 22,5 Hz).

[0426] Una solución del alcohol (0,510 g, 2,35 mmol) en etanol (23,5 ml) se trató con borohidruro de sodio (66,7 mg, 1,76 mmol) en una porción a temperatura ambiente y luego se agitó durante la noche. La mezcla resultante se diluyó con agua (20 ml) y se concentró al vacío para eliminar el etanol. La solución acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto deseado como un aceite transparente (0,388 g, rendimiento del 78,5%). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,75 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 4,64 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,49 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,07 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,16 (m, 1H), 2,09 (m, 1H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 158,9, 135,8, 133,3, 130,1, 117,0, 112,8, 80,3 (d, *J*_{CF} = 165 Hz), 64,1 (d, *J*_{CF} = 7,5 Hz), 61,1, 30,2 (d, *J*_{CF} = 22,5 Hz); ¹H RMS-TOF (*m/z*): [M-H]⁺ HRMS: Calc. para C₁₀H₁₂³⁵ClFO₂: 217,0437, encontrado 217,0453.

Parte B - Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-((2-cloro-4-(3-fluoropropoxi)bencilo)oxi)piridazin-3(2*H*)-ona.

[0427]



[0428] Preparado de acuerdo con el Método General B, usando 2-(*terc*-butilo)-4,5-dicloropiridazin-3(2*H*)-ona (0,358 g, 1,62 mmol), el producto del Ejemplo 29A, (0,388 g, 1,78 mmol) y carbonato de cesio (0,845 g, 2,59 mmol) en dimetilformamida (16,2 ml) a 60°C. Rendimiento aislado - 0,251 g; 38,4% de rendimiento. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz):

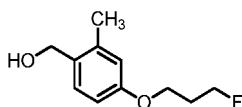
δ 7,67 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,65 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,49 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,04 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,15 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,57 (s, 9H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 159,7, 153,6, 133,7, 130,1, 125,2, 124,7, 118,5, 115,8, 113,7, 80,3 (d, J_{CF} = 165 Hz), 68,9, 66,4, 64,0 (d, J_{CF} = 7,5 Hz), 30,4, 30,1, 27,9; HRMS-TOF (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS: Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}^{35}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_3$: 403,0986, encontrado 403,0994.

Ejemplo 30

Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-((4-(3-fluoropropoxi)-2-metilbencil)oxi)piridazin-3(2*H*)-ona

Parte A - Preparación de (4-(3-fluoropropoxi)-2-metilfenilo)metanol

[0429]

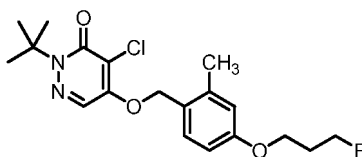


[0430] Preparado de acuerdo con el Método general F, usando 4-hidroxi-2-metilbenzaldehído (0,614 g, 4,50 mmol), 3-fluoropropilo *p*-toluenosulfonato (1,00 g, 4,29 mmol) y carbonato de cesio (2,49 g, 7,64 mmol) en dimetilformamida (45,0 ml) a 60°C. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 10,13 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 8,6, 4,6 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,75 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,59 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,18 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,27 (m, 1H), 2,15 (m, 1H); HRMS-TOF (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS: Calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{FO}_2$: 197,0976, encontrado 197,0972.

[0431] Una solución enfriada (0°C) de 4-(3-fluoropropoxi)-2-metilbenzaldehído (0,840 g, 4,28 mmol) en tetrahidrofurano (42,8 ml) se trató con hidruro de litio y aluminio (2,14 ml, 2,14 mmol, de solución de tetrahidrofurano 1 M) luego se calentó a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche y luego se diluyó con agua (20 ml). La capa acuosa se separó luego y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta un aceite naranja oscuro (0,800 g, 94,3% de rendimiento). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,24 (m, 1H), 6,73 (m, 2H), 4,72 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,56 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,09 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,10 (m, 1H).

Parte B - Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-((4-(3-fluoropropoxi)-2-metilbencil)oxi)piridazin-3(2*H*)-ona.

[0432]



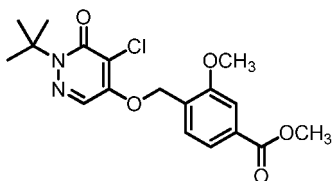
[0433] Preparado de acuerdo con el Método General B, usando 2-(*terc*-butilo)-4,5-dicloropiridazin-3(2*H*)-ona (0,480 g, 2,37 mmol), el producto del Ejemplo 30A, (0,940 g, 4,74 mmol), y carbonato de cesio (1,70 g, 5,28 mmol) en dimetilformamida (24,0 mL) a 65°C durante la noche. Rendimiento aislado - 38,6 mg; 4,3% de rendimiento. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,50 (s, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,66 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,64 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,02 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,14 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,57 (s, 9H); HRMS-TOF (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS: Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}^{35}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_3$: 386,1532, encontrado 383,1537.

Ejemplo 31

Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-((4-((2-fluoroetoxi)metilo)-2-metobencil)oxi)piridazin-3(2*H*)-ona

Parte A - Preparación de metilo 4-(((1-(*terc*-butilo)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilo)oxi)metilo)-3-metoxibenzoato

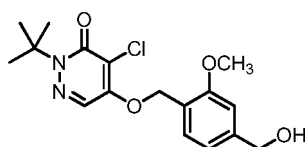
[0434]



[0435] Preparado de acuerdo con el Método General B, usando 2-(*tert*-butilo)-4-cloro-5-hidroxipiridazin-3(2*H*)-ona (0,617 g, 3,05 mmol), 4-(bromometilo)-3-metoxibenzoato de metilo (0,750 g, 2,91 mmol) y carbonato de cesio (1,51 g, 4,64 mmol) en dimetilformamida (15,0 ml) a temperatura ambiente. Rendimiento aislado - 1,11 g; > 98%. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,65 (s, 1H), 7,63 (dd, *J* = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 1,57 (s, 9H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 166,6, 159,0, 156,3, 153,7, 131,6, 128,4, 127,7, 125,0, 122,4, 118,2, 111,1, 66,7, 66,4, 55,7, 52,3, 27,9; HRMS-TOF (*m/z*): [M+H]⁺ HRMS: Calc. para C₁₈H₂₁³⁵ClN₂O₅: 381,1212, encontrado 381,1206.

Parte B - Preparación de 2-(*tert*-butilo)-4-cloro-5-((4-(hidroximetilo)-2-metoxibencil)oxi)piridazin-3(2*H*)-ona

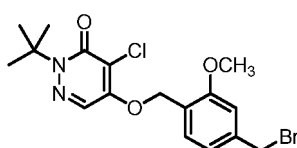
[0436]



[0437] Una solución del producto del Ejemplo 31A (1,11 g, 2,92 mmol) en tetrahidrofurano (29,0 ml) a 0°C se trató con hidruro de litio y aluminio (1,46 ml, 1,46 mmol, solución 1 M en tetrahidrofurano) y luego se calentó a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche y luego se diluyó con agua (50 ml). La capa acuosa se separó y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta un sólido naranja amorfo (0,890 g, rendimiento del 86,4%). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,68 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,89 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,56 (s, 9H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 159,1, 156,9, 153,9, 143,2, 128,7, 125,4, 122,5, 119,1, 118,0, 109,1, 67,0, 66,3, 65,1, 55,5, 27,9; HRMS-TOF (*m/z*): [M+H]⁺ HRMS: Calc. para C₁₇H₂₁³⁵ClN₂O₄: 353,1263, encontrado 353,1257.

Parte C - Preparación de 5-((4-(bromometilo)-2-metoxibencil)oxi)-2-(*tert*-butilo)-4-cloropiridazin-3(2*H*)-ona

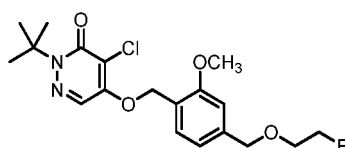
[0438]



[0439] Preparado de acuerdo con Método general C, usando el producto del Ejemplo 31B (0,448 g, 1,26 mmol) y tribromuro de fósforo (0,631 ml, 0,63 mmol, 1 M en diclorometano). Rendimiento aislado - 0,429 g; 81,9%. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,67 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 1,57 (s, 9H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 159,1, 156,7, 153,8, 139,6, 128,7, 125,2, 123,7, 121,5, 118,1, 111,1, 66,8, 66,3, 55,6, 33,1, 27,9; HRMS-TOF (*m/z*): [M+H]⁺ HRMS: Calc. para C₁₇H₂₀⁷⁹Br³⁵ClN₂O₃: 415,0419, encontrado 415,0416.

Parte D - Preparación de 2-(*tert*-butilo)-4-cloro-5-((4-((2-fluoroetoxi)metilo)-2-metoxibencil)oxi)piridazin-3(2*H*)-ona

[0440]



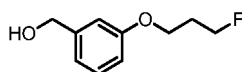
[0441] Preparado de acuerdo con el Procedimiento general E, el uso de terc-butoxido potásico (38 mg, 0,340 mmol), 2-fluoroetanol (14,5 mg, 0,226 mmol) y el producto del Ejemplo 31C (0,112 g, 0,271 mmol). Rendimiento aislado - 2,3 mg; 2,6% ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,68 (s, 1H), 7,30 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,9 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,62 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,73 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 1,56 (s, 9 H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 158,1, 155,8, 152,9, 139,1, 127,5, 124,3, 121,7, 119,0, 117,0, 108,6, 82,1 (d, J_{CF} = 165 Hz), 72,0, 68,5 (d, J_{CF} = 22,5 Hz), 65,9, 65,3, 54,5, 26,9; HRMS-TOF (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS: Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}^{35}\text{ClFN}_2\text{O}_3$: 399,1481, encontrado 399,1479.

Ejemplo 32

Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-((3-(3-fluoropropoxi)bencilo)oxi)piridazin-3(2*H*)-ona

Parte A - Preparación de (3-(3-fluoropropoxi)fenilo)metanol

[0442]

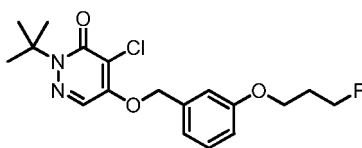


[0443] Preparado de acuerdo con el Método General F, usando 3-hidroxibenzaldehído (0,552 g, 4,52 mmol), 3-fluoropropilo *p*-toluenosulfonato (0,998 g, 4,30 mmol) y carbonato de cesio (2,24 g, 6,90 mmol) en dimetilformamida (45,2 ml) a 60°C. Rendimiento aislado - 0,700 g; 89,4%. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,91 (s, 1H), 7,40 - 7,37 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 4,66 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,52 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,10 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,17 (m, 1H), 2,09 (m, 1H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 192,0, 159,4, 137,9, 130,1, 123,6, 121,8, 113,0, 80,5 (d, *J*_{CF} = 165 Hz), 63,9 (d, *J*_{CF} = 7,5 Hz), 30,3 (d, *J*_{CF} = 22,5 Hz). ¹ HRMS-TOF (*m/z*): [M+H]⁺ HRMS: Calc. para C₁₀H₁₁FO₂: 183,0816, encontrado 183,0827.

[0444] A una solución enfriada (0°C) de 3-(3-fluoropropoxi) benzaldehído (0,700 g, 3,82 mmol) disuelto en etanol (38 ml) se trató con borohidruro de sodio (72,3 mg, 1,91 mmol) después se calentó a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla resultante se diluyó con agua (20 ml) y se concentró al vacío para eliminar el etanol. La solución acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto deseado como un aceite amarillo (0,625 g, rendimiento del 88,8%). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,20 (m, 1H), 6,87 (m, 2H), 6,76 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 4,65 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,50 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,04 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,14 (m, 1H), 2,04 (m, 1H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 159,1, 142,6, 129,6, 119,3, 113,8, 113,0, 80,7, 7,1 (*J*_{CF} = 165 Hz), 65,2, 63,5 (d, *J*_{CF} = 7,5 Hz), 30,6 (d, *J*_{CF} = 22,5 Hz). ¹HRMS-TOF (*m/z*): [M+H]⁺ HRMS: Calc. para C₁₀H₁₃FO₂: 185,0972, encontrado 186,0967.

Parte B - Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-((3-(3-fluoropropoxi)bencilo)oxi)piridazin-3(2*H*)-ona

[0445]



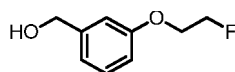
[0446] Preparado de acuerdo con Método general B, usando 2-(*terc*-butilo)-4,5-dicloropiridrazin-3(2*H*)-ona (0,339 g, 1,53 mmol), el producto del Ejemplo 32A (0,313 g, 1,69 mmol) y cesio carbonato (0,798 g, 2,45 mmol) en dimetilformamida (17,0 mL) a 60°C. Rendimiento aislado: 0,122 g, 21,6% de rendimiento. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,63 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,92 - 6,81 (m, 3H), 5,21 (s, 2H), 4,66 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,50 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,04 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,15 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,57 (s, 9H); (CDCl₃, 75 MHz): δ 159,3, 159,0, 153,7, 136,5, 130,1, 125,1, 119,3, 118,4, 114,7, 113,9, 80,6 (d, *J*_{CF} = 165 Hz), 71,7, 66,4, 63,6 (d, *J*_{CF} = 7,5 Hz), 30,4 (d, *J*_{CF} = 22,5 Hz), 27,9; HRMS-TOF (*m/z*): IM+H)⁺ HRMS: Calc. para C₁₈H₂₂³⁵ClF₂N₃O₃: 369.1376, encontrado 369.1379.

Ejemplo 33

Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-((3-(2-fluoroetoxi)bencilo)oxi)piridazin-3(2*H*)-ona

Parte A - Preparación de (3-(2- fluoroetoxi)fenilo)metanol

[0447]

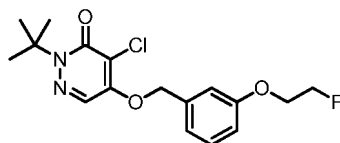


[0448] Una suspensión de 3-hidroxibenzaldehído (1,02 g, 8,33 mmol), 1-bromo-2-fluoroetano (1,00 g, 7,93 mmol) y carbonato de cesio (4,13 g, 12,7 mmol) en dimetilformamida (83,0 ml) se calentó a 60°C y se mantuvo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con agua (100 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (150 ml) y cloruro de sodio acuoso saturado (150 ml), luego se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta un aceite naranja (1,34 g). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,91 (s, 1H), 7,44 - 7,33 (m, 3H), 7,19 - 7,13 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,17 (m, 1H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 192,0, 159,0, 137,9, 130,2, 124,1, 122,2, 112,7, 81,9 (d, *J*_{CF} = 165 Hz), 67,4 (d, *J*_{CF} = 22,5 Hz); ¹HRMS-TOF (*m/z*): [M+H]⁺ HRMS: Calc. para C₉H₉FO₂: 169,0659, encontrado 169,0660.

[0449] Una solución enfriada (0°C) del aldehído (1,34 g) en etanol (39,5 ml) se trató con borohidruro de sodio (0,150 g, 3,97 mmol) en una porción después se calentó a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla resultante se diluyó con agua (20 ml) y se concentró al vacío para eliminar el etanol. La solución acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto deseado como un aceite amarillo (1,28 g, rendimiento del 94,8%). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,20 (m, 1H), 6,89 (m, 2H), 6,78 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,59 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,10 (m, 1H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 158,7, 142,7, 129,7, 119,7, 114,0, 113,0, 81,9 (d, *J*_{CF} = 165 Hz), 67,2 (d, *J*_{CF} = 22,5 Hz), 65,2; ¹HRMS-TOF (*m/z*): [M+H]⁺ HRMS: Calc. para C₉H₁₁FO₂: 171,0816, encontrado 171,0815.

Parte B - Preparación de 2-(*tert*-butilo)-4-cloro-5-((3-(2-fluoroetoxi)bencilo)oxi)piridazin-3(2H)-ona

[0450]



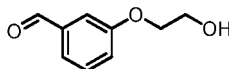
[0451] Preparado de acuerdo con Método general B, usando 2-(*tert*-butilo)-4,5-dicloropiridazin-3(2H)-ona (0,587 g, 2,66 mmol), el producto del Ejemplo 33A, (0,500 g, 2,92 mmol) y cesio carbonato (1,38 g, 4,25 mmol) en dimetilformamida (26,6 mL) a 60°C. Rendimiento aislado - 20 mg, 2,1% de rendimiento. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,63 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,95-6,84 (m, 3H), 5,22 (s, 2H), 4,78 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 1,56 (s, 9H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 159,0, 158,9, 153,6, 136,6, 130,2, 125,1, 119,3, 114,9, 114,8, 113,2, 81,9 (d, *J*_{CF} = 7,5 Hz), 71,6, 67,2 (d, *J*_{CF} = 22,5 Hz), 66,4, 27,9. HRMS-TOF (*m/z*): [M+H]⁺ HRMS: Calc. para C₁₇H₂₀³⁵ClFN₂O₃: 355,1219, encontrado 355,1218.

Ejemplo 34

Preparación de 2-(3-(((1-(*tert*-butilo)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilo)oxi)metilo)fenoxi)etilo 4-metilbencenosulfonato

Parte A - Preparación de 3-(2-hidroxietoxi)benzaldehído

[0452]

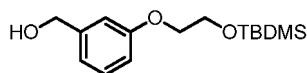


[0453] Una suspensión de 3-hidroxibenzaldehído (1,02 g, 8,33 mmol), 1-bromoetanol (0,991 g, 7,93 mmol) y carbonato de cesio (4,13 g, 12,7 mmol) en dimetilformamida (20,0 mL) se calentó a 60°C y se mantuvo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con agua (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (150 ml) y cloruro de sodio acuoso saturado, luego se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para producir un aceite amarillo. El material bruto se purificó luego mediante cromatografía en gel de sílice 4:1 hexanos/acetato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (1,38 g, > 98% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,98 (s, 1H),

7,48 - 7,41 (m, 3H), 7,23 a 7,19 (m, 1H), 4,16 (m, 2H), 4,00 (m, 2H); HRMS-TOF (m/z): $[M+H]^+$ HRMS: Calc. para $C_9H_{10}O_3$: 167,0703, encontrado 167,0696.

Parte B - Preparación de (3-(2-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)etoxi)fenilo)metanol

[0454]

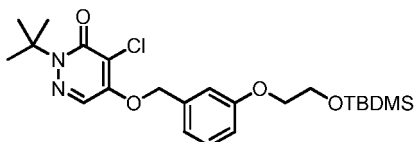


[0455] Una solución del producto del Ejemplo 34A (1,38 g), en dimetilformamida (8,3 ml) fue sucesivamente tratada con cloruro de *tert*-butildimetilsililo (1,88 g, 12,5 mmol) e imidazol (0,850 g, 12,5 mmol) y luego agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se diluyó luego con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío hasta un aceite amarillo (0,597 g, 26,8% de rendimiento). 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 9,87 (s, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 3H), 7,11 a 7,8 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,89 (m, 2H), 0,84 (s, 9H), 0,01 (s, 6H); ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 189,7, 159,4, 137,8, 130,0, 123,5, 122,0, 113,0, 69,6, 61,9, 25,6, 18,4, -5,2; HRMS-TOF (m/z): $[M+H]^+$ para $C_{15}H_{24}O_3Si$: 281,1567, encontrado 281,1563.

[0456] Una solución del éter de sililo (0,597 g, 2,13 mmol) en etanol (21,0 ml) se trató con borohidruro de sodio (60,4 mg, 1,60 mmol) en una porción a temperatura ambiente. Después de 3 h, la mezcla resultante se diluyó con agua (10 ml) y se concentró al vacío para eliminar el etanol. La solución acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto deseado como un aceite blanco lechoso (0,600 g, > 98% de rendimiento). 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,16 (m, 1H), 6,84 (m, 2H), 6,74 (dd, $J = 9,0, 2,5$ Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,87 (m, 2H), 0,81 (s, 9H), 0,01 (s, 6H); ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 159,3, 142,5, 129,6, 119,1, 114,0, 113,0, 69,3, 65,3, 62,0, 25,6, 18,4, -5,2; HRMS-TOF (m/z): $[M+H]^+$ HRMS: Calc. para $C_{15}H_{26}O_3Si$: 283,1724, encontrado 283,1717.

Parte C - Preparación de 2-(*tert*-butilo)-5-((3-(2-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)etoxi)bencilo)oxi)-4-cloropiridazin-3(2H)-ona

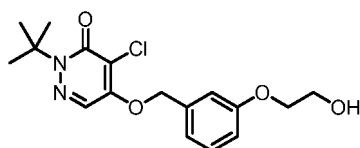
[0457]



[0458] Preparado según el Método General B, usando 2-(*tert*-butilo)-4,5-dicloropiridazin-3(2H)-ona (0,711 g, 3,19 mmol), el producto del Ejemplo 34B (0,600 g, 2,13 mmol) y carbonato de cesio (0,834 g, 2,56 mmol) en dimetilformamida (32,0 ml) a 60°C. Rendimiento aislado - 0,159 g, 16,0% de rendimiento. 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,62 (s, 1H), 7,21 (m, 1H), 6,82 - 6,79 (m, 3H), 5,19 (s, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 1,53 (s, 9H), 0,80 (s, 9H), -0,01 (s, 6H); ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 159,5, 159,0, 153,7, 136,5, 130,0, 125,1, 119,1, 118,2, 114,8, 113,2, 71,7, 69,4, 66,4, 62,0, 27,9, 25,9, 18,4, -5,2; HRMS-TOF (m/z): $[M+H]^+$ HRMS: Calc. para $C_{23}H_{35}ClN_2O_4Si$: 467,2127, encontrado 467,2129.

Parte D - Preparación de 2-(*tert*-butilo)-4-cloro-5-((3-(2-hidroxietoxi)bencilo)oxi)piridazin-3(2H)-ona

[0459]

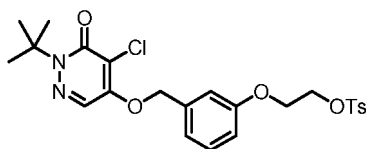


[0460] Una solución del producto del Ejemplo 34C (0,140 g, 0,300 mmol), en tetrahidrofurano (3,0 mL) se trató con fluoruro de tetrabutilamonio (0,60 mL, 0,60 mmol, de solución 1 M en tetrahidrofurano) a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla resultante se diluyó con agua (10 ml), la capa acuosa se separó y luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó luego por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20-

50% en hexanos) para proporcionar el producto deseado (0,105 g, rendimiento > 98%). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,57 (s, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,83 (m, 2H), 6,76 (dd, *J* = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 1,47 (s, 9H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 159,1, 159,0, 153,6, 136,5, 130,0, 125,0, 119,3, 118,2, 114,6, 113,1, 71,5, 69,2, 66,4, 61,2, 27,8; HRMS-TOF (*m/z*): [M+H]⁺ HRMS: Calc. para C₁₇H₂₁³⁵ClN₂O₄: 353,1263, encontrado 353,1259.

Parte E - Preparación de 2-(3-(((1-(*tert*-butilo)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilo)oxi)metilo)fenoxi)etilo 4-metilbencenosulfonato

[0461]



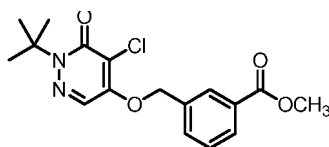
[0462] Preparado de acuerdo con el Método General D, usando el producto del Ejemplo 34D (52,4 mg, 0,149 mmol), cloruro de *p*-toluenosulfonilo (34,1 mg, 0,179 mmol), 4-dimetilaminopiridina (22,0 mg, 0,179 mmol), y diisopropiletilamina (0,032 mL, 0,179 mmol). Rendimiento aislado: 48,5 mg, 64,2% de rendimiento. ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,29 - 7,20 (m, 3H), 6,92 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,72 (dd, *J* = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,30 (m, 2H), 4,09 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,56 (s, 9H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 158,0, 157,5, 152,6, 144,0, 135,6, 131,8, 129,1, 128,9, 127,0, 124,0, 118,8, 117,3, 113,8, 112,1, 70,5, 66,9, 65,4, 64,5, 26,8, 20,6. HRMS-TOF (*m/z*): [M+H]⁺ HRMS: Calc. para C₂₄H₂₇³⁵ClN₂O₆ S: 507,1351, encontrado 507,1354.

Ejemplo 35

Preparación de 2-(*tert*-butilo)-4-cloro-5-((3-((2-fluoroetoxi)metilo)bencilo)oxi)piridazin-3(2*H*)-ona

Parte A - Preparación de metilo 3-(((1-(*tert*-butilo)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilo)oxi)metilbenzoato

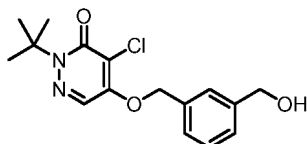
[0463]



[0464] Preparado según el Método general B, usando 2-(*tert*-butilo)-4-cloro-5-hidroxipiridazin-3(2*H*)-ona (0,750 g, 3,70 mmol), 4-(bromometilo)benzoato de metilo (0,806 g, 3,52 mmol) y carbonato de cesio (1,45 g, 4,45 mmol) en dimetilformamida (7,5 ml) a temperatura ambiente rendimiento aislado - 0,643 g, 52,1% de rendimiento. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,01-7,96 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,59 - 7,41 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,56 (s, 9H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 166,5, 159,0, 153,5, 135,4, 131,5, 130,9, 129,2, 128,2, 127,8, 125,0, 118,6, 71,4, 66,5, 52,3, 27,9

Parte B - Preparación de 2-(*tert*-butilo)-4-cloro-5-((3-(hidroximetilo)bencilo)oxi)piridazin-3(2*H*)-ona

[0465]

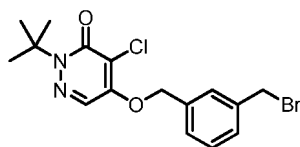


[0466] Una solución enfriada (0 °C) del producto del Ejemplo 35A (0,643 g, 1,83 mmol), en tetrahidrofurano (6,5 ml) se trató con litio hidruro de diisobutilaluminio (2,25 ml, 2,25 mmol, solución 1 M en hexanos) a continuación se calentó hasta la temperatura ambiente de temperatura y se agitó durante la noche. La solución resultante se diluyó con agua (50 ml), la capa acuosa se separó y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó luego por cromatografía sobre gel de sílice (5-50% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (0,403 g, 68,2% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,74 (s, 1H), 7,45 - 7,28 (m, 4H), 5,34 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 1,65 (s, 9H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 159,0, 153,7, 141,8, 135,3, 129,2, 127,3, 126,3, 125,5,

125,1, 118,4, 71,8, 66,4, 64,9, 27,9; HRMS-TOF (m/z): $[M+H]^+$ HRMS: Calc. para $C_{16}H_{19}^{35}ClN_2O_3$: 323,1157, encontrado 323,1154.

Parte C - Preparación de 5-((3-(bromometilo)bencilo)oxi)-2-(*terc*-butilo)-4-cloropiridazin-3(2*H*)-ona

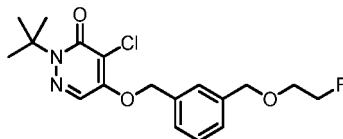
[0467]



[0468] Preparado de acuerdo con el Método General C, usando el producto del Ejemplo 35B (0,190 g, 0,590 mmol) y tribromuro de fósforo (0,280 mL, 0,29 mmol, 1 M en diclorometano) gota a gota. Rendimiento aislado: 0,203 g, 89,2% de rendimiento. 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,64 (s, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 4H), 5,23 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 1,56 (s, 9H); ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 159,0, 153,6, 138,7, 135,6, 129,3, 129,2, 127,6, 127,1, 125,1, 118,5, 71,5, 66,5, 32,8, 27,9; HRMS-TOF (m/z): $[M+H]^+$ para $C_{16}H_{18}^{79}Br^{35}ClN_2O_2$: 385,0313, encontrado 385,0316.

Parte D - Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-((3-((2-fluoroetoxi)metilo)bencilo)oxi)piridazin-3(2*H*)-ona

[0469]



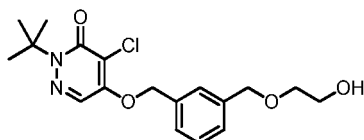
[0470] Preparado según el Método general E, usando *terc*-butóxido de potasio (25,9 mg, 0,231 mmol), 2-fluoroetanol (14,8 mg, 0,231 mmol) y el producto del Ejemplo 35C (0,100 g, 0,260 mmol). Rendimiento aislado - 2,3 mg; 2,7% 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,65 (s, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 4H), 5,25 (s, 2H), 4,62 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 1,56 (s, 9H); ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 159,1, 153,7, 138,8, 135,2, 129,1, 128,0, 126,5, 126,2, 125,1, 118,4, 83,0 (d, J_{CF} = 165 Hz), 73,0, 71,8, 69,7 (d, J_{CF} = 22,5 Hz), 66,4, 28,9; HRMS-TOF (m/z): $[M+H]^+$ para $C_{18}H_{22}^{35}ClFNO_3$: 369,1376, encontrado 369,1373.

Ejemplo 36

Preparación de 2-((3-(((1-(*terc*-butilo)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilo)oxi)metilo)bencilo)oxi)etilo 4-metilbencenosulfonato

Parte A - Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-((3-((2-hidroxietoxi)metilo)bencilo)oxi)piridazin-3(2*H*)-ona

[0471]

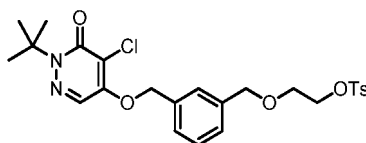


[0472] Una suspensión de potasio *terc*-butóxido (25,3 mg, 0,226 mmol) y etilenglicol (111 mg, 1,79 mmol) se calentó a 60°C y mantenido 20 minutos. El producto del Ejemplo 35C (0,104 g, 0,271 mmol), disuelto en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió gota a gota. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se calentó a reflujo, se mantuvo durante la noche, luego se enfrió y se inactivó con agua (15 ml). La capa acuosa se separó y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó luego por cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos/acetato de etilo 4:1 para proporcionar el producto deseado como un aceite transparente (60,2 mg, 60,6% de rendimiento). 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,73 (s, 1H), 7,44 - 7,29 (m, 4H), 5,32 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 1,63 (s, 9H); ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 159,1, 153,7, 139,0, 135,2, 129,2, 128,1, 126,5, 126,2, 125,1, 118,4, 72,9, 71,8, 71,6, 66,4, 61,9, 27,9.

Parte B - Preparación de 2-((3-(((1-(*terc*-butilo)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilo)oxi)etilo)bencilo)oxi)etilo 4-metilbencenosulfonato

[0473]

5



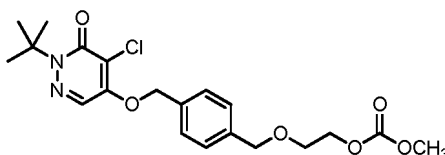
10 **[0474]** Preparado según el Método General D, usando el producto del Ejemplo 36A (50,2 mg, 0,137 mmol), cloruro de *p*-toluenosulfonilo (31,3 mg, 0,165 mmol), 4-dimetilaminopiridina (21,0 mg, 0,165 mmol) y diisopropiletilamina (0,016 ml, 0,165 mmol). Rendimiento aislado - 21,2 mg; 29,7%. ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,34 - 7,19 (m, 6H), 5,23 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,06 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,56 (s, 9H); ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 159,0, 153,7, 144,9, 138,6, 135,2, 133,0, 129,8, 129,1, 127,9, 127,8, 126,5, 126,1, 125,1, 118,3, 72,8, 71,8, 69,2, 67,8, 66,4, 27,9 21,6; HRMS-TOF (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{S}$: 521,1508, encontrado 521,1500.

Ejemplo 37

20 Preparación de 2-((4-(((1-(*tert*-butilo)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilo)oxi)metilo)bencilo)oxi)etilo metilo carbonato

[0475]

25



30

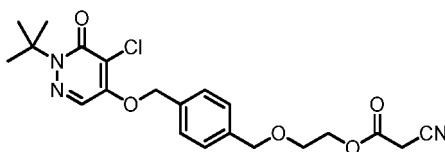
[0476] Una solución de 2-(*tert*-butilo)-4-cloro-5-((4-((2-hidroxietoxi)metilo)bencilo)oxi)piridazin-3(2*H*)-ona (0,147 g, 0,400 mmol; por ejemplo, ver Casebier, David S.; Robinson, Simon P.; Purohit, Ajay; Radeke, Heike S.; Azure, Michael T.; Dischino, Douglas D. (Bristol-Myers Squibb) Preparación de agentes de contraste para formación de imágenes de perfusión miocárdica que comprenden un resto de formación de imágenes y deguelin, piridabeno, pirimidifeno, tebufenpirad, fenazaquina, y análogos de los mismos. PCT Int. Sol. WO 2005/079391. 1 septiembre de 2005) en piridina (2,00 ml) se enfrió a 0 ° luego se trató con cloroformiato de metilo (34 μl , 0,44 mmol) en una porción. Después de 1,25 h, se añadió cloroformiato de metilo adicional (34 μl , 0,44 mmol). Después de 1,5 h adicionales, se realizó una adición final de cloroformiato de metilo (34 μl , 0,44 mmol). Después de 0,25 h, la solución se diluyó con acetato de etilo, con la transferencia a un embudo de separación, después se lavó con una solución acuosa al 5% de CuSO_4 , se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El material bruto así obtenido se purificó luego por cromatografía sobre sílice (30 x 175 mm) usando pentano/acetato de etilo 3:2. El pico principal del producto eluyendo 175-280 mL se recogió, se reunió y se concentró al vacío hasta un aceite incoloro (0,144 g, 0,339 mmol; 84,7%). ^1H RMN: (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,26 (1H, s), 7,45 (2H, AB, $J_{AB} = 8,2$ Hz), 7,37 (2H, AB, $J_{AB} = 8,4$ Hz), 5,45 (2H, s), 4,52 (2H, s), 4,29 - 4,19 (2H, m), 3,69 (3H, s), 3,68 - 3,60 (2H, m), 1,57 (9H, s). ^{13}C RMN: (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 157,8, 155,2, 153,8, 138,6, 134,6, 127,8, 127,7, 126,2, 115,6, 71,5, 71,3, 67,5, 66,7, 65,4, 54,6, 27,4. HRMS Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{H}$): 425,1474; encontrado: 425,1470. TLC: R_f 0,50 (gel de sílice, 1:1 de pentano/acetato de etilo, CAM).

Ejemplo 38

50 Preparación de 2-((4-(((1-(*tert*-butilo)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilo)oxi)metilo)bencilo)oxi)etilo 2-cianoacetato

[0477]

55



60

[0478] Una solución de 2-(*tert*-butilo)-4-cloro-5-((4-((2-hidroxietoxi)metilo)bencilo)oxi)piridazin-3(2*H*)-ona⁶ (0,183 g, 0,500 mmol) y ácido cianoacético (85,1 mg, 1,00 mmol) en diclorometano seco (2,50 mL) se trató con clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropilo)-*N'*-etilcarbodiimida (0,191 g, 1,00 mmol) en una porción a temperatura ambiente. Después de 0,25 h, todos los volátiles se eliminaron al vacío, y el residuo se purificó directamente por cromatografía sobre sílice

65

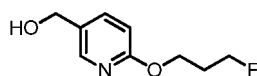
(30 x 180 mm) usando 1:1 pentano/acetato de etilo. El pico principal del producto que eluía 175 - 325 ml se recogió, se combinó y se concentró al vacío hasta un aceite incoloro (0,206 g, 0,476 mmol; 95,1%). ¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (1H, s), 7,43 - 7,37 (4H, m), 5,31 (2H, s), 4,57 (2H, s), 4,41 - 4,38 (2H, m), 3,75 - 3,72 (2H, m), 3,49 (2H, s), 1,63 (9H, s). ¹³C RMN: (75 MHz, CDCl₃) δ 162,9, 159,0, 153,6, 138,3, 134,5, 128,2, 127,3, 125,0, 118,3, 112,8, 72,8, 71,6, 67,5, 66,4, 65,8, 27,8, 24,7. HRMS Calc. para C₂₁H₂₄³⁵ClN₃O₅ (M+H): 434,1477; encontrado: 434,1474. TLC: R_f 0,41 (gel de sílice, 1:1 de pentano/acetato de etilo, UV).

Ejemplo 39

Preparación de 2-(*tert*-butilo)-4-cloro-5-((6-(3-fluoropropoxi) piridina-3-ilo)metoxi)piridazin-3(2*H*)-ona

Parte A - Preparación de (6-(3-fluoropropoxi) piridina-3-ilo)metanol

[0479]

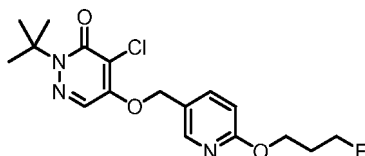


[0480] Una suspensión de hidruro de sodio (26,4 mg, 1,10 mmol) y 3-fluoropropanol (78,0 mg, 1,00 mmol) en dimetilformamida (1,0 ml) se mantuvo a temperatura ambiente durante 25 minutos y luego se trató con una solución de 6-bromonicotinato de metilo (0,216 g, 1,00 mmol) en dimetilformamida (0,5 mL). Después de 1 h, la mezcla resultante se diluyó con agua (2 ml), la capa acuosa se separó y luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío hasta un aceite amarillo.

[0481] Una solución de metilo 6-(3-fluoropropoxi)nicotinato en tetrahidrofurano se añadió gota a gota a una solución enfriada (0°C) de hidruro de litio y aluminio (0,14 ml, 0,14 mmol, 1 M en tetrahidrofurano) y la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente. Después de 2 h, la solución se diluyó con agua, la capa acuosa se separó y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó luego por cromatografía sobre gel de sílice (0-60% acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto deseado como un aceite amarillo (22,3 mg, 12,0% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,06-7,99 (m, 1H), 7,55 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,63 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,47 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,30 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,18-2,01 (m, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 162,4, 144,7, 137,4, 128,1, 109,9, 79,9 (d, *J*_{CF} = 165 Hz), 61,4, 60,8, (d, *J*_{CF} = 7,5 Hz), 29,2 (d, *J*_{CF} = 22,5 Hz).

Parte B - Preparación de 2-(*tert*-butilo)-4-cloro-5-((6-(3-fluoropropoxi) piridina-3-ilo)metoxi)piridazin-3(2*H*)-ona

[0482]

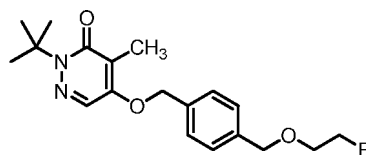


[0483] Preparado según el Método general B, usando 2-(*tert*-butilo)-4-cloro-5-hidroxipiridazin-3(2*H*)-ona (22,3 mg, 0,100 mmol), el producto del Ejemplo 39A (18,7 mg, 0,100 mmol) y carbonato de cesio (52,5, 0,161 mmol) en dimetilformamida (1,0 mL) a temperatura ambiente. Rendimiento aislado - 15,3 mg; 41,4%. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,12 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,60 (dd, *J* = 2,5, 8,5 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,64 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,48 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,39 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,19-2,02 (m, 2H), 1,56 (s, 9H); ¹³C RMN (CDCl₃, 150 MHz): δ 163,1, 157,9, 152,4, 145,3, 137,5, 124,1, 122,3, 117,7, 110,5, 79,8 (d, *J*_{CF} = 165 Hz), 68,5, 65,4, 61,0 (d, *J*_{CF} = 7,5 Hz), 29,1 (d, *J*_{CF} = 22,5 Hz), 26,8; HRMS Calc. para C₁₇H₂₁³⁵ClF₃N₃O₅ (M+H): 370,1328; encontrado: 370,1331.

Ejemplo 40

Preparación de 2-(*tert*-butilo)-5-((4-((2-fluoroetoxi)bencilo)oxi)-4-metilpiridazin-3(2*H*)-ona

[0484]



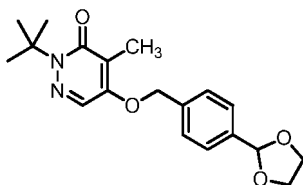
[0485] Preparado de acuerdo con General Método B, usando 2-(*terc*-butilo)-5-cloro-4-metilpiridazin-3(2*H*)-ona⁶ (0,100 g, 0,500 mmol), (4-((2-fluoroetoxi)metilo)fenilo)metanol (0,110 g, 0,600 mmol) y carbonato de cesio (0,261 g, 0,800 mmol) en dimetilformamida (5,0 mL) a 65°C. Rendimiento aislado - 49 mg; 28,1%. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,61 (s, 1H), 7,30 (br s, 4H), 5,10 (s, 2H), 4,59 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,43 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,55 (s, 9H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 162,1, 153,3, 137,2, 134,3, 127,0, 126,2, 124,5, 120,1, 82,0 (d, *J*_{CF} = 165 Hz), 71,9, 69,8, 68,4 (d, *J*_{CF} = 22,5 Hz), 63,9, 27,0, 7,7; HRMS-TOF (*m/z*): [M+H]⁺ HRMS: Calc. para C₁₉H₂₅FN₂O₃: 349,1922, encontrado 349,1916.

Ejemplo 41

Preparación de 2-((4-(((1-(*terc*-butilo)-5-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-yl)-oxi)metilo)bencilo)oxi)etilo 4-metilbenceno sulfonato

Parte A - Preparación de 5-((4-(1,3-dioxolan-2-ilo)bencilo)oxi)-2-(*terc*-butilo)-4-metilpiridazin-3(2*H*)-ona

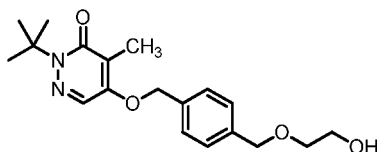
[0486]



[0487] Preparado de acuerdo con el Método General B, usando 2-(*terc*-butilo)-5-cloro-4-metilpiridazin-3(2*H*)-ona (0,200 g, 1,00 mmol), (4-(1,3-dioxolan-2-ilo)fenilo)metanol (0,150 g, 0,830 mmol) y carbonato de cesio (0,540 g, 1,66 mmol) en dimetilformamida (10,0 mL) a 60°C. Rendimiento aislado - 56,5 mg; 19,8%. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,67 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,26 - 3,84 (m, 4H), 2,05 (s, 3H), 1,57 (s, 9H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 163,1, 154,3, 138,2, 136,8, 127,0, 126,9, 125,5, 121,1, 103,3, 70,6, 65,3, 64,9, 28,0, 8,7; HRMS-TOF (*m/z*): [M+H]⁺ HRMS: Calc. para C₁₉H₂₄N₂O₄: 345,1809, encontrado 345,1806.

Parte B - Preparación de 2-(*terc*-butilo)-5-((4-((2-hidroxietoxi)metilo)bencilo)oxi)-4-metilpiridazin-3(2*H*)-ona

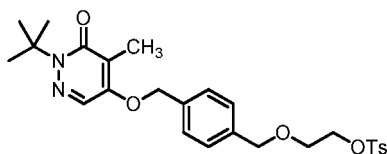
[0488]



[0489] Se añadió gota a gota una solución del producto del Ejemplo 41A (55,7 mg, 0,162 mmol) en tetrahidrofurano (0,8 ml) a una suspensión de cloruro de circonio (37,8 mg, 0,162 mmol) y borohidruro de sodio (12,3 mg, 0,342 mmol) en tetrahidrofurano (0,80 mL) a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla resultante se diluyó con agua (5 ml), la capa acuosa se separó y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta un aceite transparente (50,6 mg, 90,2% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,62 (s, 1H), 7,30 (br s, 4H), 5,10 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,54 (dd, *J* = 3,9, 5,3 Hz, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,55 (s, 9H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 162,1, 153,4, 137,4, 134,3, 127,1, 126,8, 126,2, 119,3, 71,8, 70,5, 69,8, 63,9, 60,8, 27,0, 7,7; HRMS-TOF (*m/z*): [M+H]⁺ HRMS: Calc. para C₁₉H₂₆N₂O₄: 347,1965, encontrado 347,1960.

Parte C - Preparación de 2-((4-(((1-(*terc*-butilo)-5-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-yl)-oxi)metilo)bencilo)oxi)etilo 4-metilbencenosulfonato

[0490]



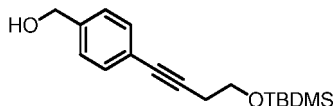
[0491] Preparado de acuerdo con el Procedimiento General D, usando el producto del Ejemplo 41B (46,8 mg, 0,135 mmol), cloruro de *p*-toluenosulfonilo (30,9 mg, 0,162 mmol), 4-dimetilaminopiridina (5,4 mg, 0,54 mmol) y diisopropiletilamina (0,026 mL, 0,189 mmol). Rendimiento aislado - 42,6 mg; 63,0%. ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,80 (d, 2H, *J* = 8,33 Hz), 7,69 (s, 1H), 7,33 (m, 6H), 5,18 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,21 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,63 (s, 9H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 163,1, 154,3, 144,7, 138,0, 135,3, 133,0, 129,7, 128,0, 127,9, 127,2, 125,5, 121,2, 72,8, 70,8, 69,1, 67,7, 64,9, 28,0, 21,6, 8,7.

Ejemplo 43

Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-((4-(4-fluorobut-1-in-1-ilo)bencilo)oxi)piridazin-3(2H)-ona

Parte A - Preparación de (4-(4-((*terc*-butildimetilsililo)oxi)but-1-in-1-ilo)fenilo)metanol

[0492]

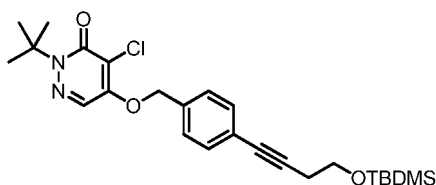


[0493] Una solución de metilo 4-(4-hidroxi-1-in-1-ilo)benzoato (0,771 g, 3,77 mmol),¹ en dimetilformamida (37,0 mL) se trató sucesivamente con *terc*-butilclorodimetilsilano (0,848 g, 5,63 mmol) e imidazol (0,386 g, 5,67 mmol) a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla resultante se diluyó con agua (150 ml), la capa acuosa se separó y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar un aceite amarillo (1,50 g).

[0494] El éter de sililo bruto se disolvió en tetrahidrofurano (47,0 ml) después se enfrió a 0°C y se trató con litio hidruro de aluminio (4,71 ml, 4,71 mmol, 1 M en tetrahidrofurano). La solución resultante se calentó luego lentamente a temperatura ambiente y, después de 2 h, se diluyó con agua (20 ml). La capa acuosa se separó, luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío (1,22 g, rendimiento bruto > 98%). ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,29 (d, *J* = 8,28 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,47 Hz, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,72 (t, *J* = 7,05 Hz, 2H), 2,53 (t, *J* = 7,03 Hz, 2H), 0,82 (s, 6H); 0,01 (s, 9 H); HRMS-TOF (*m/z*): [M+H]⁺ HRMS: Calc. para C₁₇H₂₆O₂Si: 291,1775, encontrado 291,1763.

Parte B - Preparación de 2-(*terc*-butilo)-5-((4-(4-((*terc*-butildimetilsililo)oxi)but-1-in-1-ilo)bencilo)oxi)-4-cloropiridazin-3(2H)-ona

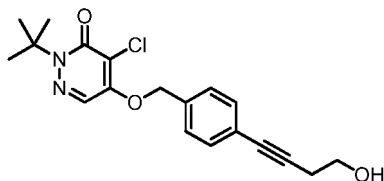
[0495]



[0496] Preparado de acuerdo con el Método General B, usando 2-(*terc*-butilo)-4,5-dicloropiridazin-3(2H)-ona (0,318 g, 1,45 mmol), el producto del Ejemplo 43A (0,500 g, 1,73 mmol) y carbonato de cesio (0,750 g, 2,31 mmol) en dimetilformamida (14,5 mL) a 60°C. Rendimiento aislado - 0,242 g; 35,1%. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,58 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,19 (s, 2H), 3,72 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,53 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H), 0,82 (s, 9H), 0,20 (s, 6H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz, *parcial*): δ 159,0, 153,5, 134,2, 132,1, 127,1, 126,8, 125,1, 124,4, 118,4, 88,3, 80,9, 71,5, 66,4, 61,8, 27,8, 25,8, 23,8, - 5,2; HRMS-TOF (*m/z*): [M+H]⁺ HRMS: Calc. para C₂₅H₃₅ClN₂O₃Si: 475,2178, encontrado 475,2162.

Parte C - Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-((4-(4-hidroxi-1-in-1-ilo)bencilo)oxi)piridazin-3(2H)-ona

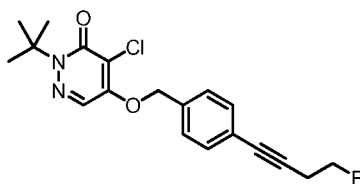
[0497]



[0498] Una solución del producto del Ejemplo 43B (0,242 g, 0,510 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (10,0 ml) se trató con una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1,02 ml, 1,02 mmol, 1 M en tetrahidrofurano) a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó directamente por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-60% en hexanos) para proporcionar el producto deseado como un aceite (0,120 g, rendimiento del 65,2%). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,68 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,34 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,29 (s, 2H), 3,82 (m, 4H), 1,63 (s, 9H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 158,9, 153,5, 134,5, 132,2, 126,9, 125,0, 123,9, 118,4, 87,4, 81,8, 71,4, 66,4, 61,1, 27,8, 23,8; HRMS-TOF (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS: Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_3$: 361,1313, encontrado 361,1309.

Parte D - Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-((4-(4-fluorobut-1-in-1-ilo)bencilo)oxi)piridazin-3(2H)-ona

[0499]

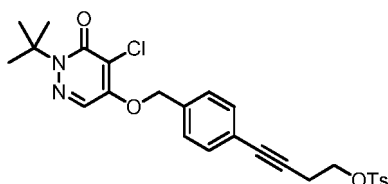


[0500] Una solución enfriada (0°C) del producto del Ejemplo 43C (0,050 g, 0,138 mmol) en diclorometano (0,10 ml) se trató con Deoxofluor (0,152 mmol, 33,7 mg, 50% en tolueno) luego se mantuvo durante 1,5 h. La mezcla resultante fue diluido con agua (1 ml), la capa acuosa se separó y luego se extrajo con diclorometano (3 x 2 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó luego por cromatografía preparativa en capa fina sobre sílice usando hexanos/acetato de etilo 3:2 para proporcionar el producto deseado (11,5 mg, 23,0% de rendimiento). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,61 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,27 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,59 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,44 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 2,78 (dt, $J = 19,6, 6,6$ Hz, 2H), 1,56 (s, 9H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 157,9, 152,5, 133,6, 131,2, 125,8, 124,0, 122,8, 117,4, 84,4 (d, $J_{\text{CF}} = 15$ Hz), 80,3 (d, $J_{\text{CF}} = 165$ Hz), 80,6, 70,4, 65,4, 26,8, 20,6 (d, $J_{\text{CF}} = 22,5$ Hz); HRMS-TOF (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS: Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}^{35}\text{ClFN}_2\text{O}_2$: 363,1270, encontrado 363,1270.

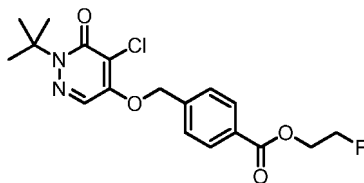
Ejemplo 44

Preparación de 4-(4-(((1-(*terc*-butilo)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilo)-oxi)metilo)bencilo)but-3-in-1-ilo 4-metilbencenosulfonato

[0501]



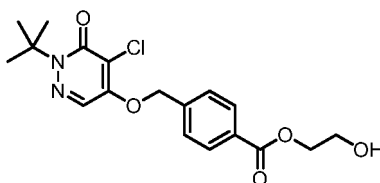
[0502] Preparado de acuerdo con el Método General D, usando el producto del Ejemplo 43C (77,4 mg, 0,215 mmol), cloruro de *p*-toluenosulfonilo (49,2 mg, 0,258 mmol), 4-dimetilaminopiridina (1,1 mg, 0,0086 mmol) y trietilamina (0,042 ml, 0,30 mmol). Rendimiento aislado - 42,2 mg; 38,1%. ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,75 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,36 - 7,21 (m, 6H), 5,22 (s, 2H), 4,12 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,72 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,56 (s, 9H); ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 158,9, 153,5, 144,9, 134,7, 132,9, 132,1, 129,8, 127,9, 126,8, 125,0, 123,5, 118,4, 84,8, 82,0, 71,4, 67,6, 66,4, 27,8, 21,6, 20,4; HRMS-TOF (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS: Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{S}$: 515,1402, encontrado 515,1409.

Ejemplo 45Preparación de 2-fluoroetilo 4-(((1-(*tert*-butilo)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilo)oxi)metilo)benzoato**[0503]**

[0504] A La suspensión de 2-fluoroetanol (2 ml) y *tert*-butóxido de potasio (0,0300 g, 0,267 mmol) se calentó a 60°C, se mantuvo durante 20 minutos y luego se trató con una solución de metilo 4-(((1-(*tert*-butilo)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilo)oxi)metilo)benzoato (93,5 mg, 0,267 mmol)⁴ en tetrahidrofurano (0,70 mL). La mezcla resultante se agitó durante la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (5 ml). La capa acuosa se separó, se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó luego por cromatografía sobre gel de sílice (0-80% de éter dietílico en hexanos) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (11,7 mg, 11,4% de rendimiento). ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,17 - 8,08 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,81 (m, 1H), 4,61-4,67 (m, 2H), 4,53 (m, 1H), 1,63 (s, 9H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 164,7, 157,9, 152,3, 139,1, 129,4, 129,0, 125,7, 123,8, 117,5, 80,2 (d, *J*_{CF} = 165 Hz), 70,1, 65,4 (d, *J*_{CF} = 22,5 Hz), 62,8, 20,0.

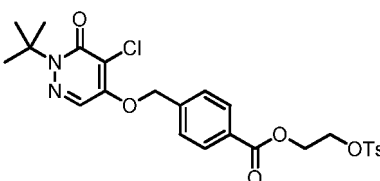
Ejemplo 46Preparación de 2-(tosiloxi)etilo 4-(((1-(*tert*-butilo)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilo)oxi)metilo)benzoato

Parte A - Preparación de 2-hidroxietilo 4-(((1-(*tert*-butilo)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilo)oxi)metilo)benzoato de metilo

[0505]

[0506] Una suspensión de etilenglicol (15 ml) y potasio *tert*-butóxido (0,224 g, 2,00 mmol) se calentó a 60°C, se mantuvo 20 min y después se trató con una solución de 4-(((1-(*tert*-butilo)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilo)oxi)metilo)benzoato de metilo (0,773 g, 2,20 mmol) en tetrahidrofurano (5,0 mL). Después de 1,5 h, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 ml). La capa acuosa se separó, luego se extrajo con tolueno (3 x 100 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó luego por cromatografía sobre gel de sílice (40-60% acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (47,7 mg, 5,3% de rendimiento). ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 5,37 (s, 2H), 4,59 - 4,34 (m, 2H), 4,04 - 3,86 (m, 2H), 1,63 (s, 9H); HRMS-TOF (*m/z*): [M+H]⁺ HRMS: Calc. para C₁₈H₂₁ClN₂O₅: 381,1212, encontrado 384,1206.

Parte B - Preparación de 2-(tosiloxi)etilo 4-(((1-(*tert*-butilo)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilo)oxi)metilo)benzoato

[0507]

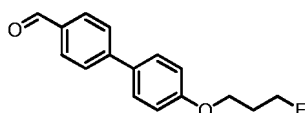
[0508] Preparado de acuerdo al método general D, utilizando el producto del Ejemplo 46A (47,1 mg, 0,124 mmol), *p*-cloruro de toluenosulfonilo (28,3 mg, 0,148 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,60 mg, 0,0049 mmol), y trietilamina (0,024

ml, 1,4 mmol). Rendimiento aislado - 33,6 mg; 50,6%. ^1H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,07 - 7,96 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,49 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,37 (s, 2H), 4,54 - 4,46 (m, 2H), 4,41 - 4,32 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,64 (s, 9H); ^{13}C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 165,4, 158,9, 153,4, 145,0, 140,2, 132,8, 130,4, 129,9, 129,7, 127,9, 127,5, 126,7, 118,5, 71,0, 67,5, 66,6, 62,2, 27,8, 21,6; HRMS-TOF (m/z): [M+H]⁺ HRMS: Calc. para C₂₅H₂₇³⁵ClN₂O₇S: 535,1300, encontrado 535,1290.

Ejemplo 47 Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-((4'-(3-fluoropropoxi)-[1,1'-bifenilo]-4-ilo)metoxi)piridazin-3(2H)-ona

Parte A - Preparación de 4'-(3-fluoropropoxi)-[1,1'-bifenilo]-4-carbaldehído

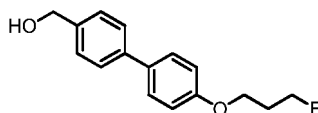
[0509]



[0510] Preparado según el Método general F, usando 4'-hidroxi-[1,1'-bifenilo]-4-carbaldehído (0,500 g, 2,52 mmol), 3-fluoropropilo p-toluenosulfonato (0,557 g, 2,40 mmol) y carbonato de cesio (1,25 g, 3,84 mmol) en dimetilformamida (25,2 ml) estaba a temperatura ambiente. El material bruto se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice (0-60% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (0,380 g, 61,3% de rendimiento). ^1H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 10,03 (s, 1H), 7,97 - 7,87 (m, 2H), 7,75 - 7,68 (m, 2H), 7,63 - 7,53 (m, 2H), 7,06 - 6,96 (m, 2H), 4,75 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,59 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,16 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,21 (m, 2H); ^{13}C RMN (CDCl₃, 75 MHz, CDCl₃) δ 191,8, 159,3, 146,7, 134,7, 132,2, 130,2, 128,5, 127,0, 115,0, 80,6 (d, J_{CF} = 165 Hz), 63,7 (d, J_{CF} = 7,5 Hz), 30,4 (d, J_{CF} = 22,5 Hz); HRMS-TOF (m/z): [M+H]⁺ HRMS: Calc. para C₁₆H₁₅FO₂: 259,1129, encontrado 259,1131.

Parte B - Preparación de 4'-(3-fluoropropoxi)-[1,1'-bifenilo]-4-ilo)metanol

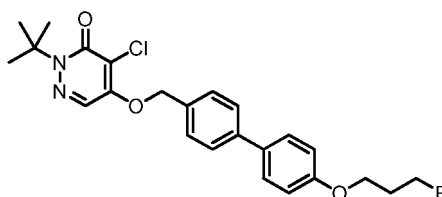
[0511]



[0512] Una solución enfriada (0°C) del producto del Ejemplo 47A (0,190 g, 0,730 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (7,3 ml) se trató con una solución de hidruro de litio y aluminio (0,40 ml, 0,40 mmol, 1 M en tetrahidrofurano) y luego se calentó a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla resultante se diluyó con agua (10 ml), la capa acuosa se separó y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta un sólido blanco (0,170 g, 89,5% de rendimiento). ^1H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,60-7,47 (m, 4H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,03-6,88 (m, 2H), 4,83 - 4,63 (m, 3H), 4,59 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,15 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,20 (m, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 158,3, 140,2, 139,2, 133,5, 128,1, 127,4, 126,8, 114,8, 80,7 (d, J_{CF} = 165 Hz), 65,1, 63,7 (d, J_{CF} = 7,5 Hz), 30,4 (d, J_{CF} = 22,5 Hz); HRMS-TOF (m/z): [M+Na]⁺ HRMS: Calc. para C₁₆H₁₇FO₂: 261,1285, encontrado 261,1282.

Parte C - Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-((4'-(3-fluoropropoxi)-[1,1'-bifenilo]-4-ilo)metoxi)piridazin-3(2H)-ona

[0513]



[0514] Preparado de acuerdo con el Procedimiento general B, usando 2-(*terc*-butilo)-4,5-dicloropiridazin-3(2H)-ona (0,120 g, 0,540 mmol), el producto de Ejemplo 47B (0,170 g, 0,650 mmol) y carbonato de cesio (0,265 g, 0,816 mmol) en dimetilformamida (6,5 mL) a 65°C. Rendimiento aislado - 12,7 mg; 5,3%. ^1H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,53 (s, 1H),

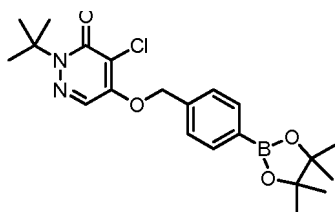
7,49 - 7,38 (m, 6H), 6,94 - 6,85 (m, 2H), 5,53 (s, 2H), 4,67 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,51 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,07 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,57 (s, 9H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 160,7, 158,4, 150,5, 140,8, 134,9, 133,3, 129,0, 128,1, 126,6, 124,5, 114,8, 80,7 (d, $J_{\text{CF}} = 165$ Hz), 73,4, 65,7, 63,6 (d, $J_{\text{CF}} = 22,5$ Hz), 30,5 (d, $J_{\text{CF}} = 7,5$ Hz), 27,8; HRMS-TOF (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ HRMS: Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_3$: 445,1689, encontrado 445,1684.

Ejemplo 48

Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-((4-(2-fluoropirimidin-5-ilo)-bencilo)oxi)piridazin-3(2H)-ona

Parte A - Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-((4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)bencilo)oxi)piridazin-3(2H)-ona

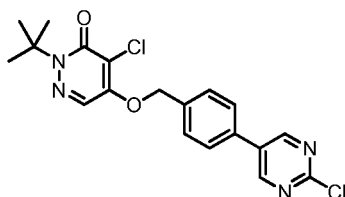
[0515]



[0516] Una solución de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-hidroxipiridazin-3(2H)-ona (0,537 g, 2,65 mmol) en tetrahidrofurano (22,1 mL) se trató sucesivamente con (4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)fenilo)metanol (0,745 g, 3,18 mmol), trifenilfosfina (1,04 g, 3,97 mmol) y diisopropilazodicarboxilato (0,782 mL, 3,97 mmol) a temperatura ambiente. Después de 45 minutos, la mezcla resultante se diluyó con agua (20 ml), la capa acuosa se separó y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material bruto se suspendió en éter dietílico, se agitó durante 3 h, luego se recogió por filtración y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo 4:1 para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (0,347 g, rendimiento del 31,3%). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,22 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 5,49 (s, 2H), 1,57 (s, 9H), 1,30 (s, 12H); ^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, *parcial*): δ 157,7, 153,5, 138,6, 134,7, 126,9, 125,1, 115,6, 83,7, 71,1, 65,3, 27,4, 24,6; HRMS-TOF (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ HRMS: Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{B}_{35}\text{ClN}_2\text{O}_4$: 419,1907, encontrado 419,1903.

Parte B - Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-((4-(2-cloropirimidin-5-ilo)bencilo)oxi)piridazin-3(2H)-ona

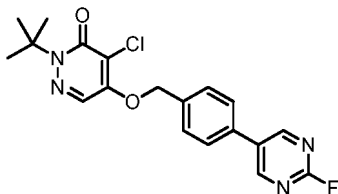
[0517]



[0518] 2-Cloro-5-bromopirimidina (41,3 mg, 0,215 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (7,0 mg, 2,5% en moles) se disolvieron en 1,2-dimetoxietano (1,0 ml) a temperatura ambiente, se mantuvo 15 min luego se trata sucesivamente con el producto del Ejemplo 48A (0,090 g, 0,215 mmol) como una solución en 1,2-dimetoxietano (1,2 mL) y carbonato de potasio acuoso (0,43 mL, 0,43 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80°C, se mantuvo 1,5 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (2 ml). La capa acuosa se separó, luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta un sólido amarillo claro (59,0 mg, rendimiento del 67,7%). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,26 (s, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,75 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 5,65 (s, 2H), 1,69 (s, 9H); ^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 159,0, 158,0, 157,7, 153,7, 136,5, 132,6, 131,7, 128,5, 127,3, 126,1, 115,7, 70,9, 65,4, 27,5

Parte C - Preparación de 2-(*tercia* -butilo)-4-cloro-5-((4-(2-fluoropirimidin-5-ilo)bencilo)oxi)piridazin-3(2H)-ona

[0519]



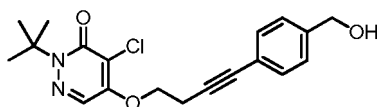
[0520] Una solución del producto del Ejemplo 48B (97,0 mg, 0,024 mmol), en dimetilsulfóxido (0,25 ml) se trató con fluoruro de potasio (1,43 mg, 0,024 mmol) y Kryptofix™ (18 mg, 0,48 mmol) luego se calentó a 80°C y se mantuvo 10 min. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, luego se diluyó con 1 ml de diclorometano y se purificó directamente mediante cromatografía preparativa en capa fina sobre sílice usando hexanos/acetato de etilo 4:1 para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (1,3 mg, rendimiento del 13,9%). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 9,22 (d, *J* = 1,6 Hz, 2H), 8,35 (s, 1H), 7,96 - 7,90 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 5,81 (s, 2H), 1,64 (s, 9H); ¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 150 MHz, *parcial*): δ 159,3 (d, *J*_{CF} = 15 Hz), 136,2, 129,5, 128,5, 127,2, 126,1, 71,0, 65,4, 27,4; ¹⁹F RMN (DMSO-*d*₆, 262 MHz): δ -49,19 (br s, 1H).

Ejemplo 49

Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-((4-(4-(fluorometilo)fenilo)but-3-in-1-ilo)oxi)piridazin-3(2*H*)-ona

Parte A - Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-((4-(4-hidroximetilo)fenilo)but-3-in-1-ilo)oxi)piridazin-3(2*H*)-ona

[0521]

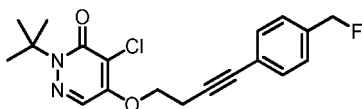


[0522] 2-(*terc*-Butilo)-4-cloro-5-hidroxipiridazin-3(2*H*)-ona (62,0 mg, 0,368 mmol), trifenilfosfina (0,145 g, 0,552 mmol) y metilo 4-(4-hidroxibut-1-in-1-ilo)benzoato (74,4 mg, 0,442 mmol)¹ se combinaron en tetrahidrofurano seco (3,7 mL), luego se enfriaron a 0°C y se trataron con azodicarboxilato de dietilo (0,109 mL, 0,552 mmol). La mezcla resultante se calentó lentamente a temperatura ambiente, y después de 1,5 h se diluyó con agua (10 ml). La capa acuosa se separó, luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-80% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto deseado (40 mg).

[0523] Una solución enfriada (0°C) del éster (40,0 mg, 0,103 mmol) en tetrahidrofurano (1,0 ml) se trató con una solución de hidruro de litio y aluminio (0,05 ml, 0,05 mmol, 1 M en tetrahidrofurano) y luego se calentó a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla resultante se diluyó con agua (2 ml), la capa acuosa se separó y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-20% en hexanos) para proporcionar el producto deseado (31,5 mg, rendimiento del 23,7%). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,72 (s, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 2H), 7,24 a 7,18 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,35 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,89 (t, *J* = 6,88 Hz, 2H), 1,57 (s, 9 H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 159,0, 153,6, 141,0, 131,7, 126,7, 125,1, 122,0, 118,3, 84,2, 82,8, 68,4, 66,4, 64,8, 27,8, 20,8; HRMS-TOF (*m/z*): [M+H]⁺ HRMS: Calc. para C₁₉H₂₁³⁵ClN₂O₃: 361,1313, encontrado 361,1315.

Parte B - Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-((4-(4-(fluorometilo)fenilo)but-3-in-1-ilo)oxi)piridazin-3(2*H*)-ona

[0524]



[0525] Una solución enfriada (0°C) del producto del Ejemplo 49A (31,8 mg, 0,088 mmol) en diclorometano (1,0 ml) se trató con Deoxofluor (21,3 mg, 0,096 mmol; 50% en tolueno) y se mantuvo 1,5 h. La mezcla resultante se diluyó con agua (1 ml), la capa acuosa se separó y luego se extrajo con diclorometano (3 x 2 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó luego por cromatografía preparativa en capa fina sobre sílice usando hexanos/acetato de etilo 4:1 para proporcionar el producto deseado (11,5 mg, 36,0% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,71 (s, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 7,26 - 7,19 (m, 2H), 5,37 (s, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,35 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,90 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,57 (s, 9H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75

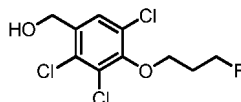
MHz): δ 159,0, 153,6, 136,2 (d, J_{CF} = 22,5 Hz), 131,8, 127,2 (d, J_{CF} = 7,5 Hz), 125,1, 123,3, 118,3, 84,0 (d, J_{CF} = 165 Hz), 84,8, 82,5, 68,3, 66,4, 27,8, 20,8; HRMS-TOF (m/z): $[M+H]^+$ HRMS: Calc. para $C_{19}H_{20}^{31}ClFNO_3$: 363,1270, encontrado 363,1268.

5 Ejemplo 50

Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-((2,3,5-dicloro-4-(3-fluoropropoxi)bencilo)oxi)piridazin-3(2*H*)-ona

Parte A - Preparación de (2,3,5-dicloro-4-(3-fluoropropoxi)fenilo)metanol

10 [0526]

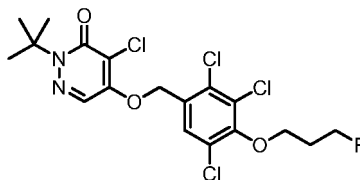


[0527] Preparado según el Método general F, utilizando 2,3,5-dicloro-4-hidroximetilbenzoato (1,00 g, 4,52 mmol), 3-fluoropropilo *p*-toluenosulfonato (1,26 g, 5,42 mmol) y carbonato de cesio (2,35 g, 7,23 mmol) en dimetilformamida (45,0 ml) a 65°C. Rendimiento aislado - 0,650 g; 50,4%.

[0528] Una solución del éster bruto (63,0 mg, 0,200 mmol) disuelto en etanol (2,0 ml) se trató con borohidruro de sodio (5,7 mg, 0,15 mmol) en una porción a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó 2 días, luego se diluyó con agua (20 ml) y se concentró al vacío para eliminar el etanol. La solución acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos/acetato de etilo 4:1 para proporcionar el producto deseado (52,7 mg, rendimiento del 91,6%). 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,42 (s, 1H), 4,75 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,59 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,07 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,16 (m, 2H); ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 150 MHz): δ 151,3, 136,3, 129,8, 129,0, 127,7, 127,0, 80,6 (d, J_{CF} = 165 Hz), 69,3 (d, J_{CF} = 7,5 Hz), 62,3, 31,1 (d, J_{CF} = 22,5 Hz).

Parte B - Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-((2,3,5-dicloro-4-(3-fluoropropoxi)bencilo)oxi)piridazin-3(2*H*)-ona

35 [0529]



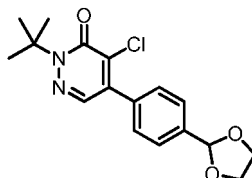
[0530] Preparado de acuerdo con el Método general B, usando 2-(*terc*-butilo)-4,5-dicloropiridazin-3(2*H*)-ona (39,2 mg, 0,178 mmol), el producto del Ejemplo 50A (61,2 mg, 0,213 mmol) y carbonato de cesio (92,5 mg, 0,284 mmol) en dimetilformamida (1,7 mL) a 65°C. Rendimiento aislado - 23,0 mg; 27,4%. 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,89 - 7,68 (br s, 1H), 7,67 - 7,41 (br s, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,93 - 4,74 (m, 1H), 4,75 - 4,54 (m, 1H), 4,19 (m, 2H), 2,41 - 2,11 (m, 2H), 1,56 (s, 9H); ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 158,8, 153,1, 152,5, 130,7, 130,0, 129,6, 128,2, 127,4, 124,7, 118,7, 80,4 (d, J_{CF} = 165 Hz), 69,4 (d, J_{CF} = 7,5 Hz), 68,6, 66,6, 31,1 (d, J_{CF} = 22,5 Hz), 27,8; HRMS: Calc. para $C_{18}H_{19}^{35}Cl_4FN_2O_3$: 471,0207, encontrado 471,0206.

Ejemplo 51

Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-(4-((2-fluoroetoxi)metilo)fenilo)piridazin-3(2*H*)-ona

Parte A - Preparación de 5-((4-(1,3-dioxolan-2-ilo)fenilo)-2-(*terc*-butilo)-4-cloropiridazin-3(2*H*)-ona

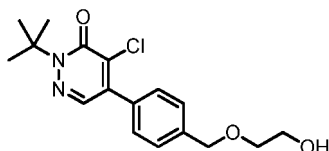
60 [0531]



[0532] Una solución enfriada (0°C) de 2-(*terc*-butilo)-4,5-dicloropiridazin-3(2*H*)-ona (3,00 g, 13,6 mmol) en éter dietílico (6,5 mL) se trató con una solución de bromuro de (4-(1,3-dioxolan)-2-ilo)fenilo magnesio (27,3 ml, 13,6 mmol, 0,5 M en tetrahidrofurano) y se mantuvo 30 minutos. La mezcla resultante se diluyó con agua (20 ml), la capa acuosa se separó y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó luego mediante purificación en gel de sílice (acetato de etilo al 0-30% en hexanos) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (2,87 g, rendimiento del 63,0%). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,81 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,91 (s, 1H), 4,25 - 3,94 (m, 4H), 1,68 (s, 9H).

Parte B - Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-((4-(2-hidroxietoxi)metilo)fenilo)piridazin-3(2*H*)-ona

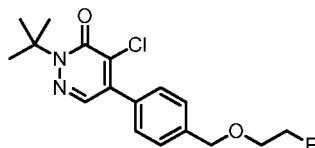
[0533]



[0534] Una solución del producto del Ejemplo 51A (0,342 g, 1,02 mmol) en tetrahidrofurano (2,0 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de cloruro de circonio (0,238 g, 1,02 mmol) y borohidruro de sodio (77,3 mg, 2,04 mmol) en tetrahidrofurano (3,1 ml) a temperatura ambiente. Después de 3 h, la mezcla resultante se diluyó con agua (10 ml), la capa acuosa se separó y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta un aceite transparente (0,332 g, 93,7% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,72 (s, 1H), 7,36 (br s, 4H), 4,54 (s, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 1,59 (s, 9H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): 159,6, 153,2, 139,0, 135,1, 134,9, 131,0, 129,8, 127,2, 72,9, 71,4, 66,0, 61,9, 27,8; HRMS-TOF (*m/z*): [M+H]⁺ HRMS: Calc. para C₁₇H₂₁³⁵ClFN₂O₃: 337,1313, encontrado 337,1311.

Parte C - Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-(4-((2-fluoroetoxi)metilo)fenilo)piridazin-3(2*H*)-ona

[0535]



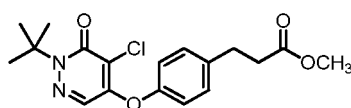
[0536] Una solución enfriada (0°C) del producto del Ejemplo 51B (0,100 g, 0,297 mmol) en diclorometano (3,0 mL) se trató con Deoxofluor (72,3 mg, 0,326 mmol; 50% en tolueno) y se mantuvo 2 h. La mezcla resultante se diluyó con agua (10 ml), la capa acuosa se separó y luego se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó luego por cromatografía preparativa en capa fina sobre sílice usando hexanos/acetato de etilo 4:1 para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (19,7 mg, rendimiento del 19,6%). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,72 (s, 1H), 7,36 (s, 4H), 4,60 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,46-4,39 (m, 1H), 3,75 - 3,68 (m, 1H), 3,65 - 3,58 (m, 1H), 1,58 (s, 9H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 159,6, 153,1, 138,8, 135,1, 134,9, 131,0, 129,8, 127,2, 83,0 (d, *J*_{CF} = 165 Hz), 72,9, 69,2 (d, *J*_{CF} = 22,5 Hz), 66,0, 27,8; HRMS-TOF (*m/z*): [M+H]⁺ HRMS: Calc. para C₁₇H₂₀³⁵ClFN₂O₂: 339,1270, encontrado 339,1268.

Ejemplo 52

Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-(4-(3-fluoropropilo)fenoxi)piridazin-3(2*H*)-ona

Parte A - Preparación de 3-(4-((1-(*terc*-butilo)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilo)oxi)fenilo)propanoato de metilo

[0537]



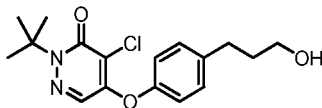
[0538] Preparado según el Método general B, usando 2-(*terc*-butilo)-4,5-dicloropiridazin-3(2*H*)-ona (0,750 g, 3,39 mmol), metilo 3-(4-hidroxifenilo)propanoato (0,734 g, 4,07 mmol) y carbonato de cesio (1,76 g, 5,43 mmol) en dimetilformamida (34,0 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Rendimiento aislado - 0,960 g; 77,6%. ¹H RMN

(CDCl₃, 300 MHz): δ 7,40 (s, 1H), 7,25 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,05 - 6,99 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,97 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 1,64 (s, 9H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 172,9, 158,9, 152,9, 152,2, 138,2, 130,1, 127,0, 120,2, 119,8, 66,4, 51,6, 35,5, 30,1, 27,8; HRMS: Calc. para C₁₈H₂₁³⁵ClN₂O₄: 365,1263, encontrado 365,1259.

5 Parte B - Preparación de 2-(*tert*-butilo)-4-cloro-5-(4-(3-hidroxipropilo)fenoxi)piridazin-3(2*H*)-ona

[0539]

10



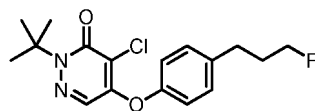
15 **[0540]** Una solución enfriada (0°C) del producto del Ejemplo 52A (0,473 g, 1,30 mmol) en tetrahidrofurano (13 ml) se trató con hidruro de litio y aluminio (0,65 ml, 0,65 mmol, 1 M en tetrahidrofurano) y luego se calentó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla resultante se diluyó con agua (10 ml), la capa acuosa se separó y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta un sólido amarillo claro (0,384 g, 87,7%). ¹H (CDCl₃, 600 MHz): δ 7,40 (s, 1H), 7,25 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,05 - 6,98 (m, 2H), 3,75 - 3,65 (m, 2H), 2,79 - 2,68 (m, 2H), 1,97 - 1,82 (m, 2H), 1,65 (s, 9H); ¹³C RMN (CDCl₃, 150 MHz) δ 158,9, 153,0, 151,9, 139,6, 130,1, 127,0, 120,0, 119,7, 66,4, 61,9, 34,1, 31,3, 27,8; HRMS-TOF (m/z): [M+H]⁺ HRMS: Calc. para C₁₇H₂₁³⁵ClN₂O₃: 337,1313, encontrado 337,1319.

25

Parte C - Preparación de 2-(*tert*-butilo)-4-cloro-5-(4-(3-fluoropropilo)fenoxi)piridazin-3(2*H*)-ona

[0541]

30



35 **[0542]** Una solución enfriada (0°C) del producto del Ejemplo 52B (50,0 mg, 0,149 mmol) en diclorometano (0,1 ml) se trató con Deoxofluor (36,0 mg, 0,164 mmol; 50% en tolueno) y se mantuvo 1,5 h. La mezcla resultante se diluyó con agua (1 ml), la capa acuosa se separó y luego se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Las porciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó luego por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-50% en hexanos) para proporcionar el producto deseado como un aceite amarillo (5,6 mg, rendimiento del 11,1%). ¹H RMN (CDCl₃, 600 MHz, *contiene una pequeña cantidad de material de alcohol de partida*): δ 7,34 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,96 (m, 2H), 4,48 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,32 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,47 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,58 (s, 9H); ¹³C RMN (CDCl₃, 150 MHz, *contiene una pequeña cantidad de material de partida alcohol*): δ 157,9, 151,9, 151,1, 137,8, 129,3 (129,2), 126,0, 118,8, 81,8 (d, J_{CF} = 165 Hz), 65,4, 42,9, 31,1 (d, J_{CF} = 22,5 Hz), 29,7 (d, J_{CF} = 7,5 Hz), 26,84; HRMS-TOF (m/z): [M+H]⁺ HRMS: Calc. para C₁₇H₂₀³⁵ClFN₂O₂: 339,1270, encontrado 339,1268.

45

Ejemplo 53

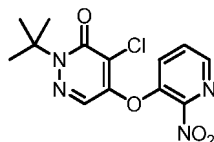
Preparación de 2-(*tert*-butilo)-4-cloro-5-((2-fluoropiridin-3-ilo)oxi)piridazin-3(2*H*)-ona

50

Parte A - Preparación de 2-(*tert*-butilo)-4-cloro-5-((2-nitropiridin-3-ilo)oxi)piridazin-3(2*H*)-ona

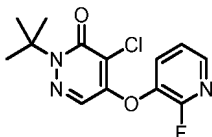
[0543]

55

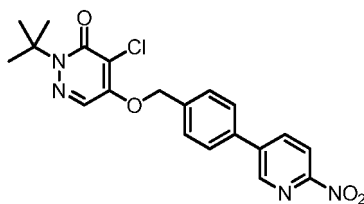


60 **[0544]** Preparado según el Método general B, usando 2-(*tert*-butilo)-4,5-dicloropiridazin-3(2*H*)-ona (0,221 g, 1,00 mmol), 2-nitropiridin-3-ol (0,140 g, 1,00 mmol) y carbonato de cesio (0,170 g, 0,52 mmol) en dimetilformamida (2,0 mL) a 80°C. Rendimiento aislado - 0,120 g; 37,0%. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,52 (dd, J = 4,5, 1,3 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 8,4, 4,5 Hz, 1H), 1,60 (s, 9H); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157,62, 151,15, 144,95, 142,38, 138,09, 132,05, 130,95, 128,14, 121,01, 65,99, 27,33. HRMS Calc. para C₁₃H₁₃³⁵ClN₄O₄ (M+H): 325,0698; encontrado: 325,0697.

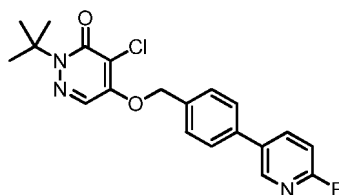
65

Parte B - Preparación de 2-(*tert*-butilo)-4-cloro-5-((2-fluoropiridin-3-ilo)oxi)piridazin-3(2*H*)-ona**[0545]**

[0546] Una solución del producto del Ejemplo 53A (35,7 mg, 0,110 mmol), fluoruro de potasio (9,0 mg, 0,15 mmol) y Kryptofix™ (60,2 mg, 0,16 mmol) en dimetilsulfóxido (2,5 ml) se calentó a 125°C y se mantuvo 30 minutos. La mezcla resultante se enfrió luego a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (40 ml). La capa orgánica se separó, luego se lavó con agua (2 x 50 ml) y cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El material bruto se purificó luego por cromatografía sobre gel de sílice (10-40% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto deseado como un aceite incoloro (25,0 mg, 76,3% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,14 (dt, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,00 (ddd, *J* = 10,2, 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,45 (ddd, *J* = 7,9, 4,8, 0,9 Hz, 1H), 1,60 (s, 9H); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157,63, 151,52, 143,31 (d, *J*_{CF} = 13,5 Hz), 136,40, 136,04, 131,60 (d, *J*_{CF} = 3,0 Hz), 127,70, 123,54 (d, *J*_{CF} = 4,5 Hz), 120,18, 65,94, 27,34; ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆): δ -83,96 (d, *J* = 10,2 Hz). HRMS Calc. para C₁₃H₁₃³⁵ClFN₃O₂ (M+H): 298,0753; encontrado: 298,0753.

Ejemplo 54Preparación de 2-(*tert*-butilo)-4-cloro-5-((4-(6-nitropiridin-3-ilo)bencilo)oxi)piridazin-3(2*H*)-ona**[0547]**

[0548] Una solución de 5-bromo-2-nitropiridina (50,7 mg, 0,250 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (6,7 mg; 2,3% en moles) en dimetoxietano (1,5 ml), se trató sucesivamente con el producto del Ejemplo 48A (0,105 g, 0,250 mmol) como una solución en 1,5 ml de dimetoxietano y carbonato de potasio acuoso (0,50 mmol; 0,50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 80°C, se mantuvo 2 h, luego se enfrió nuevamente a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 50 ml) y cloruro de sodio acuoso saturado, luego se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El material bruto se purificó luego por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20-50% en hexanos) para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo tenue (75,0 mg, rendimiento del 72,3%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,46 (dd, *J* = 2,7, 0,7 Hz, 1H), 8,68 (dd, *J* = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 8,36 - 8,23 (m, 4H), 7,71 - 7,61 (m, 2H), 5,57 (s, 2H), 1,58 (s, 9H); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 160,45, 157,79, 153,78, 144,87, 143,15, 138,17, 136,64, 132,71, 128,22, 127,89, 126,17, 120,68, 115,73, 70,90, 65,43, 27,46. HRMS Calc. para C₂₀H₁₉³⁵ClN₄O₄ (M+H): 415,1168; encontrado: 415,1168.

Ejemplo 55Preparación de 2-(*tert*-butilo)-4-cloro-5-((4-(6-fluoropiridin-3-ilo)bencilo)oxi)piridazin-3(2*H*)-ona**[0549]**

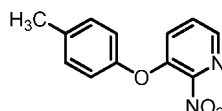
[0550] Una solución de 5-bromo-2-fluoropiridina (37,0 mg, 0,210 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (9,0 mg; 3,9% en moles) en dimetoxietano (1,0 mL) se trató sucesivamente con el producto del Ejemplo 48A (85,0 mg, 0,200 mmol) como solución en 1,0 ml de dimetoxietano y carbonato de potasio acuoso (0,50 mmol; 0,50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 80°C, se mantuvo 2 h, luego se enfrió nuevamente a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 50 ml) y cloruro de sodio acuoso saturado, luego se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El material bruto se purificó luego por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20-50% en hexanos) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (50,0 mg, rendimiento del 64,5%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,58 (dt, *J* = 2,6, 0,8 Hz, 1H), 8,38 - 8,24 (m, 2H), 7,87 - 7,74 (m, 2H), 7,65 - 7,54 (m, 2H), 7,30 (ddd, *J* = 8,6, 2,9, 0,7 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 1,58 (s, 9H); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157,79, 153,82, 145,45 (d, *J*_{CF} = 15,0 Hz), 140,34 (d, *J*_{CF} = 8,3 Hz), 136,01, 135,39, 133,62 (d, *J*_{CF} = 4,5 Hz), 128,52, 127,17, 126,18, 115,67, 109,89, 109,39, 71,03, 65,40, 27,47; ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆): δ -70,87 (dd, *J* = 8,0, 2,8 Hz). HRMS Calc. para C₂₀H₁₉³⁵ClFN₃O₂ (M+H): 388,1223; encontrado: 388,1217.

Ejemplo 56

Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-((4-((2-fluoropiridin-3-ilo)oxi)bencilo)oxi)piridazin-3(2*H*)-ona

Parte A - Preparación de 2-nitro-3-(*p*-tolioxi)piridina

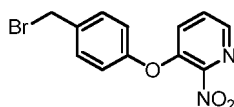
[0551]



[0552] Una suspensión de *p*-cresol (0,325 g, 3,00 mmol), 3-bromo-2-nitropiridina (0,404 g, 2,00 mmol), y carbonato de potasio (0,345 g, 2,50 mmol) en acetonitrilo (2,0 mL) se calentó a 70°C y se mantuvo 16 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (100 ml), luego se lavó con agua (2 x 100 ml) y cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El material bruto se purificó luego por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-20% en hexanos) para obtener el producto deseado (46,0 mg, 10,0% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,22 (dd, *J* = 4,4, 1,5 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,4, 4,4 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,31 - 7,19 (m, 2H), 7,05 - 6,95 (m, 2H), 2,39 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, *parcial*): δ 152,16, 146,82, 141,31, 135,46, 130,85, 128,53, 128,07, 119,74, 20,78.

Parte B - Preparación de 3-(4-(bromometilo)fenoxi)-2-nitropiridina

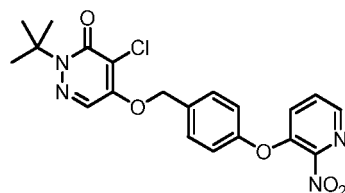
[0553]



[0554] Una solución del producto del Ejemplo 56A (0,039 g, 0,170 mmol), *N*-bromosuccinimida (35,0 mg, 0,200 mmol) y peróxido de benzoilo (1 mg) en 1,2-dicloroetano (4,0 ml) se calentó a reflujo y se mantuvo durante 2 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (20 ml), la capa orgánica se separó, luego se lavó con agua (2 x 20 ml) y cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El aceite amarillo crudo se purificó luego por cromatografía en gel de sílice (10-40% acetato de etilo en hexanos) para obtener el producto deseado como un aceite amarillo tenue (45,0 mg, 85,6% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (dd, *J* = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 7,59 - 7,43 (m, 4H), 7,12 a 7,2 (m, 2H), 4,52 (s, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, *parcial*) δ 154,79, 145,77, 142,31, 135,07, 131,13, 129,28, 128,74, 119,64, 32,33.

Parte C - Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-((4-((2-nitropiridin-3-ilo)oxi)bencilo)oxi)piridazin-3(2*H*)-ona

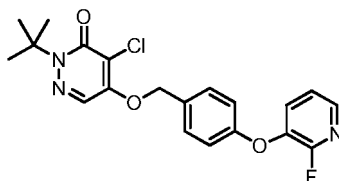
[0555]



[0556] Preparado de acuerdo con el Método General B, usando 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-piridazin-3(2*H*)-ona (21,0 mg, 0,100 mmol), el producto del Ejemplo 56B (31,0 mg, 0,100 mmol) y carbonato de cesio (33,0 mg, 0,100 mmol) en dimetilformamida (1,0 mL) a 80°C. Rendimiento aislado - 20,0 mg; 46,4%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,22 (dd, *J* = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,54 - 7,34 (m, 4H), 7,04 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 1,57 (s, 9H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, *parcial*): δ 158,95, 155,27, 153,50, 145,64, 142,47, 131,98, 129,45, 129,39, 128,79, 124,98, 119,72, 118,54, 71,17, 66,53, 27,86. HRMS Calc. para C₂₀H₁₉³⁵ClN₄O₅ (M+H): 431,1117; encontrado: 431,1110.

Parte D - Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-((4-((2-fluoropiridin-3-ilo)oxi)bencilo)oxi)piridazin-3(2*H*)-ona

[0557]



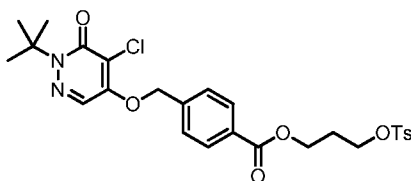
[0558] Una solución del producto del Ejemplo 56C (12,0 mg, 0,030 mmol), fluoruro de potasio (3,5 mg, 0,06 mmol), y Kryptofix™ (26,0 mg, 0,070 mmol) en dimetilsulfóxido (2,0 ml) se calentó a 125°C y se mantuvo 30 min. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (40 ml), luego se lavó con agua (2 x 40 ml) y cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó luego por cromatografía preparativa de capa fina sobre sílice (metanol al 1% en diclorometano) para obtener el producto deseado (9,0 mg, rendimiento del 74,3%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,94 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,47 - 7,30 (m, 3H), 7,12 (ddd, *J* = 7,9, 4,8, 0,9 Hz, 1H), 7,02 - 6,90 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 1,57 (s, 9H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 159,00, 156,99, 156,75, 153,80, 153,60, 141,76 (d, *J*_{CF} = 13,5 Hz), 130,60 (d, *J*_{CF} = 3,8 Hz), 130,46, 129,12, 125,09, 122,19, 118,50, 118,03, 71,37, 66,47, 27,87; ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): δ -81,30 (d, *J* = 9,8 Hz). HRMS Calc. para C₂₀H₁₉³⁵ClF₃N₃O₃ (M+H): 404,1172; encontrado: 404,1176.

Ejemplo 57

Preparación de 3-fluoropropilo 4-(((1-(*terc*-butilo)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-4-ilo)oxi)metilo)benzoato

Parte A - Preparación de 3-(tosiloxi)propilo 4-(((1-(*terc*-butilo)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilo)oxi)metilo)benzoato

[0559]



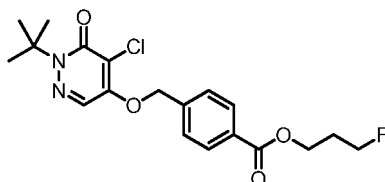
[0560] Una solución de metilo 4-(((1-(*terc*-butilo)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilo)oxi)metilo)benzoato³ (0,702 g, 2,00 mmol) en tetrahidrofurano/agua (10,0 mL; 4:1 v/v) se enfrió a 0°C y se trató con hidrato de hidróxido de litio (0,252 g, 6,00 mmol) en una porción. Después de 0,25 h, la solución ahora opaca se calentó a temperatura ambiente y se mantuvo 16 h. La solución resultante se diluyó luego con agua (50 ml), con transferencia a un embudo separador, se lavó con éter dietílico (3 x 50 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico 1 M. La solución ahora ácida se lavó adicionalmente con acetato de etilo templado (3 x 50 ml) y los lavados de acetato de etilo combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío hasta un polvo blanco. La posterior recristalización en acetato de etilo/pentano caliente proporcionó el 4-(((1-(*terc*-butilo)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilo)oxi)metilo)ácido benzoico purificado como agujas incoloras.

[0561] El ácido intermedio así obtenido se disolvió en dimetilformamida seca (20,0 ml) y después, sucesivamente, se trató con propano-1,3-diilo bis(4-metilbencenosulfonato) (1,15 g, 3,00 mmol) y carbonato de potasio (0,415 g, 3,00 mmol) en una porción a temperatura ambiente. Después de 5 h, la suspensión resultante se repartió entre acetato de etilo y agua (50 ml cada uno), con transferencia a un embudo separador, y las capas se separaron. La capa acuosa se lavó luego con acetato de etilo (2 x 50 ml) y los lavados de acetato de etilo combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó luego por cromatografía sobre sílice usando un gradiente escalonado de 7:3 pentano/acetato de etilo (500 ml) a 3:2 pentano/acetato de etilo (1000 ml). El pico principal del producto que eluía 1075-1275 ml se recogió, se reunió y se concentró al vacío hasta un aceite incoloro (0,566 g, 1,03 mmol; 51,6%). ¹H RMN: (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,25 (1H, s), 7,89 (2H, AA'BB', *J*_{AB} = 8,3 Hz,

$J_{AA'} = 2,0$ Hz), 7,75 (2H, AA'BB', $J_{AB} = 8,3$ Hz, $J_{AA'} = 2,0$ Hz), 7,57 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,35 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 5,57 (2H, s), 4,23 (2H, d, $J = 5,9$ Hz), 4,18 (2H, t, $J = 5,7$ Hz), 2,27 (3H, s), 2,04 (2H, tt, $J = 5,9, 5,9$ Hz), 1,57 (9H, s). ^{13}C RMN: (75 MHz, DMSO- d_6) δ 165,0, 157,7, 153,7, 144,8, 140,8, 132,0, 130,0, 129,5, 129,4, 127,5, 126,1, 115,8, 70,7, 67,5, 65,4, 60,5, 27,5, 27,4, 20,9. HRMS Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_7\text{S}$ (M+H): 549,1457; encontrado: 549,1467. TLC: R_f 0,33 (gel de sílice, 1:1 de pentano/acetato de etilo, UV).

Parte B - Preparación de 3-fluoropropilo 4-(((1-(*tert*-butilo)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilo)oxi)metilo)benzoato

[0562]



[0563] Una solución de metilo 4-(((1-(*tert*-butilo)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilo)oxi)metilo)benzoato³ (0,702 g, 2,00 mmol) en tetrahidrofurano/agua (10,0 ml; 4:1 v/v) se enfrió a 0°C y se trató con hidrato de hidróxido de litio (0,252 g, 6,00 mmol) en una porción. Después de 0,25 h, la solución ahora opaca se calentó a temperatura ambiente y se mantuvo 16 h. La solución resultante se diluyó luego con agua (50 ml), con transferencia a un embudo separador, se lavó con éter dietílico (3 x 50 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico 1 M. La solución ahora ácida se lavó adicionalmente con acetato de etilo templado (3 x 50 ml) y los lavados de acetato de etilo combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío hasta un polvo blanco.

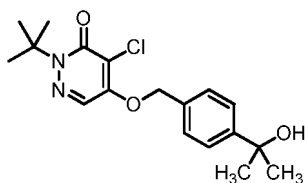
[0564] El ácido intermedio así obtenido se disolvió en dimetilformamida seca (5,00 ml) luego se trató sucesivamente con 3-fluoropropilo 4-metilbencenosulfonato (0,697 g, 3,00 mmol) y carbonato de potasio (0,415 g, 3,00 mmol) en una porción a temperatura ambiente. Después de 0,25 h, la solución resultante se calentó a 55°C, se mantuvo 1,5 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (150 ml cada una) con transferencia a un embudo de decantación. La solución de acetato de etilo así obtenida se lavó luego con cloruro de sodio acuoso saturado (5 x 50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío hasta un aceite ámbar. El material bruto se purificó luego por cromatografía sobre sílice (30 x 200 mm) usando 3:1 pentano/acetato de etilo. El pico principal del producto que eluía 300-560 ml se recogió, se combinó y se concentró al vacío hasta un sólido blanco (0,680 g, 1,71 mmol; 85,7%). ^1H RMN: (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,23 (1H, s), 8,03 (2H, AA'BB', $J_{AB} = 8,5$ Hz, $J_{AA'} = 1,9$ Hz), 7,60 (2H, AA'BB', $J_{AB} = 8,7$ Hz, $J_{BB'} = 1,9$ Hz), 5,56 (2H, s), 4,61 (2H, dt, $J = 47,2, 5,9$ Hz), 4,38 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 2,11 (2H, dtt, $J = 25,9, 6,1, 6,1$ Hz), 1,57 (9H, s). ^{19}F RMN: (282 MHz, DMSO- d_6) δ -220,4 (1F, tt, $J = 47,1, 25,8$ Hz). ^{13}C RMN: (75 MHz, DMSO- d_6) δ 165,3, 157,7, 153,7, 140,8, 129,6, 129,5, 127,5, 126,1, 115,8, 80,9 (d, $J = 161,9$ Hz), 70,7, 65,4, 61,0 (d, $J = 5,6$ Hz), 29,2 (d, $J = 19,6$ Hz), 27,4. HRMS Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}^{35}\text{ClFN}_2\text{O}_4$ (M+H): 397,1325; encontrado: 397,1330. TLC: R_f 0,24 (gel de sílice, 3:1 de pentano/acetato de etilo, UV).

Ejemplo 58

Preparación de 2-(*tert*-butilo)-4-cloro-5-((4-(2-(2-fluoroetoxi)propano-2-ilo)bencilo)oxi)piridazin-3(2H)-ona

Parte A - Preparación de 2-(*tert*-butilo)-4-cloro-5-((4-(2-hidroxiopropano-2-ilo)bencilo)oxi)piridazin-3(2H)-ona

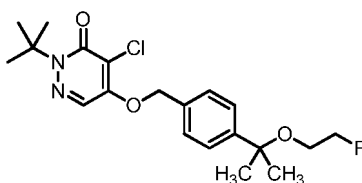
[0565]



[0566] Una solución de 2-(*tert*-butilo)-4,5-dicloropiridazin-3(2H)-ona (0,995 g, 4,50 mmol) y 2-(4-(hidroximetil)fenilo)propano-2-ol (0,499 g, 3,00 mmol; por ejemplo, ver Machacek, Michelle R.; Haidle, Andrew; Zabierek, Anna A.; Konrad, Kaleen M.; Altman, Michael D. (Merck & Co., Inc.) Preparación de tiazolcarboxamidas como inhibidores de quinasas Janus. PCT Int. Sol. WO 2010/011375 28. enero del 2010) en dimetilformamida seca (15,0 ml) se trató con cesio carbonato (1,96 g, 6,00 mmol) en una porción a temperatura ambiente. La suspensión resultante se sumergió luego en un baño de aceite precalentado y se mantuvo 2,5 h a 80°C. Sin supervisión, la suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se mantuvo 20 h. La suspensión resultante se repartió luego entre acetato de etilo (150 ml) y agua (25 ml), con transferencia a un embudo separador, y las capas se separaron. La capa de acetato de etilo se lavó luego con cloruro de sodio acuoso saturado (5 x 25 ml), se secó sobre sulfato de magnesio,

se filtró y se concentró al vacío hasta un aceite ámbar. El material bruto se purificó luego por cromatografía sobre sílice (40 x 170 mm) usando hexanos/acetato de etilo 3:2. El pico principal del producto que eluía 400-700 ml se recogió, se combinó y se concentró al vacío hasta un sólido blanco. La posterior recristalización en acetato de etilo/pentano caliente proporciona el producto deseado como agujas incoloras (0,682 g, 1,95 mmol; 64,9%). ¹H RMN: (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,26 (s, 1H), 7,51 (2H, AB, *J*_{AB} = 8,3 Hz), 7,39 (2H, AB, *J*_{AB} = 8,3 Hz), 5,42 (s, 2H), 5,01 (s, 1H), 1,57 (s, 9H), 1,42 (s, 6H). ¹³C RMN: (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 157,8, 153,9, 151,0, 132,8, 127,4, 126,2, 124,8, 115,5, 71,4, 70,5, 65,3, 31,8, 27,4. HRMS Calc. para C₁₈H₂₃³⁵ClN₂O₃ (M+H): 351,1470; encontrado: 351,1474. TLC: *R*_f 0,16 (gel de sílice, 7:3 hexanos/acetato de etilo, CAM).

Parte B - Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-((4-(2-(2-fluoroetoxi)propano-2-ilo)bencilo)oxi)piridazin-3(2*H*)-ona
[0567]



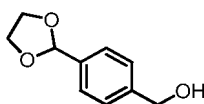
[0568] Una solución del producto de la parte A (0,105 g, 0,300 mmol) en 2-fluoroetanol (1,75 ml) se trató con 11,4 mg de hidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (0,06 mmol; 20% en moles) en una porción a temperatura ambiente. Después de 24 h, todos los volátiles se eliminaron al vacío, y el residuo se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (30 x 185 mm) usando hexanos/etilo 4:1 acetato. El pico del producto principal que eluía 360-450 ml se recogió, se combinó y se concentró al vacío hasta un aceite incoloro (81,2 mg, 0,205 mmol; 68,3%). ¹H RMN: (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,28 (1H, s), 7,55 - 7,39 (4H, m), 5,44 (2H, s), 4,62 - 4,52 (1H, m), 4,47 - 4,36 (1H, m), 3,46 - 3,34 (1H, m), 3,36 - 3,25 (1H, m), 1,58 (9H, s), 1,49 (6H, s). ¹⁹F RMN: (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -222,01 (1F, tt, *J* = 47,8, 30,6 Hz). ¹³C RMN: (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 157,8, 153,9, 146,3, 133,9, 127,7, 126,1, 125,8, 115,5, 83,17 (d, *J* = 166,3 Hz), 76,3, 71,2, 65,3, 61,89 (d, *J* = 19,2 Hz), 28,0, 27,4. HRMS Calc. para C₂₀H₂₆³⁵ClF₂N₂O₃ (M+H): 397,1689; encontrado: 397,1695. TLC: *R*_f 0,51 (gel de sílice, 3:2 de hexanos/acetato de etilo, UV).

Ejemplo 59

Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-((4-((2-fluoroetoxi)metilo)fenilo)etinilo)piridazin-3(2*H*)-ona

Parte A - Preparación de (4-(1,3-dioxolan-2-ilo)fenilo)metanol

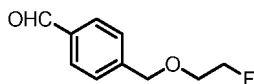
[0569]



[0570] Se disolvió 4-formilbenzoato de metilo (4,92 g, 30,0 mmol) en tolueno seco (50,0 ml), tratado sucesivamente con etilenglicol (1,84 ml, 33,0 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (57,1 mg, 0,300 mmol), luego se calentó a reflujo en condiciones Dean-Stark; la formación de acetal se completó en 1 h. La solución se enfrió luego a 22°C y se trató directamente con hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio sódico (45,0 mmol; 12,7 ml de una solución al 70,3% en peso en tolueno) a una velocidad de 0,5 ml/min usando una bomba de jeringa. Una vez completada la adición, la solución resultante se enfrió a 0°C, se trató cuidadosamente con una solución acuosa saturada de tartrato de sodio y potasio (100 ml) y luego se agitó vigorosamente durante 1 h; se observó una formación constante de una solución transparente. La bifase resultante se diluyó luego con acetato de etilo (50 ml), con transferencia a un embudo cónico, y las capas se separaron. La capa acuosa se lavó luego con acetato de etilo (3 x 50 ml) y las soluciones combinadas de acetato de etilo y tolueno se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío hasta un aceite incoloro. El producto bruto se purificó luego por cromatografía sobre sílice (50 x 135 mm) usando pentano/acetato de etilo 1:1. El pico principal del producto que eluyó 425-725 ml se recogió, se combinó y se concentró al vacío hasta un aceite incoloro, que solidificó en el congelador (4,50 g, 83,2% en dos etapas). ¹H RMN: (600 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (2H, AB, *J*_{AB} = 8,1 Hz), 7,39 (2H, AB, *J*_{AB} = 8,3 Hz), 5,82 (1H, s), 4,71 (2H, d, *J* = 6,0 Hz), 4,08 (4H, AA'BB', *J*_{AA'} = *J*_{BB'} = 7,2 Hz, *J*_{AB} = -7,5 Hz, *J*_{AB'} = 6,4 Hz), 1,63 (1H, t, *J* = 6,0 Hz). ¹³C RMN: (75 MHz, CDCl₃) δ 142,0, 137,2, 126,8, 126,6, 103,5, 65,3, 64,9.

Parte B - Preparación de 4-((2-fluoroetoxi)metilo)benzaldehído

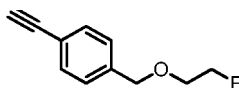
[0571]



[0572] Una solución del producto del Ejemplo 59A (1,80 g, 10,0 mmol) en acetonitrilo seco (50,0 ml) se trató sucesivamente con 1-bromo-2-fluoroetano (3,73 mL, 50,0 mmol) e hidróxido de potasio en polvo (5,61 g, 0,100 mol) en una porción a temperatura ambiente. Después de 0,5 h, la suspensión resultante se calentó a 80°C y luego se mantuvo 2,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se diluyó con agua (100 ml), con transferencia a un embudo separador y luego se lavó con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los lavados combinados de acetato de etilo se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío hasta un incoloro que se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (50 x 195 mm) usando pentano/éter dietílico 1:1 para proporcionar 2-(4-(2-fluoroetoxi)metilo)fenilo)-1,3-dioxolano como un aceite incoloro (2,04 g, 9,02 mmol; 90,2%). El acetal purificado (0,423 g, 2,00 mmol) se disolvió luego en acetona húmeda (8,00 ml) y se trató directamente con ácido clorhídrico diluido (2,00 mmol; 2,00 ml de una solución 1,0 N en agua) a temperatura ambiente. Después de agitar 18 h, la mezcla resultante se repartió entre éter dietílico y bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml cada uno), con transferencia a un embudo cónico, y las capas se separaron. La capa acuosa se lavó luego con éter dietílico (2 x 50 ml) y las soluciones etéreas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por destilación de bulbo a bulbo a presión reducida proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (0,340 g, 1,87 mmol; 93,4%).

Parte C - Preparación de 1-etinil-4-((2-fluoroetoxi)metilo)benceno

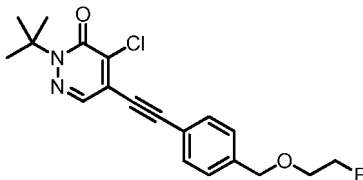
[0573]



[0574] Carbontetrabromuro (1,06 g, 3,20 mmol), polvo de zinc (0,210 g, 3,20 mmol) y trifenilfosfina (0,840 g, Se añadieron 3,20 mmol) a una solución del producto del Ejemplo 59B (0,290 g, 1,60 mmol) en diclorometano (10,0 ml) a temperatura ambiente. El intermedio de dibromo bruto se aisló usando procedimientos de tratamiento estándar, se disolvió en tetrahidrofurano seco (8,00 ml), luego se enfrió a -78°C y se trató con una solución de *n*-butilo litio en tetrahidrofurano (2,00 ml). La mezcla resultante se calentó luego a temperatura ambiente, se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lavó con agua y cloruro de sodio acuoso saturado, luego se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El material bruto así obtenido se purificó luego por cromatografía sobre sílice (12 g) usando hexanos/acetato de etilo 9:1, para proporcionar el compuesto del título (0,190 g, 66,6%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,50 - 7,44 (m, 2H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 4,67 - 4,63 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,51 - 4,47 (m, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,76 - 3,72 (m, 1H), 3,66 - 3,62 (m, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 139,19, 131,60, 127,51, 120,72, 83,68 (d, *J* = 51,8 Hz), 81,82, 80,62, 71,41, 69,10 (d, *J* = 18,8 Hz).

Parte D - Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-((4-((2-fluoroetoxi)metilo)fenilo) etinilo)piridazin-3(2H)-ona

[0575]



[0576] Una solución de 1-(*terc*-butilo)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilo trifluorometano sulfonato (0,175 g, 0,523 mmol), el producto del Ejemplo 59C (95,0 mg, 0,533 mmol), trans-dicloro (trifenilfosfina)paladio (II) (11,0 mg, 0,0157 mmol; 3,0% en moles), yoduro de cobre (I) (30,0 mg, 0,158 mmol), yoduro de *n*-tetrabutylamonio (0,576 g, 1,55 mmol) y trietilamina (220 µl (1,58 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5,00 ml) se agitó 2 h a temperatura ambiente, luego se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite con transferencia a un embudo de decantación. La solución de acetato de etilo se lavó luego con agua y cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El material bruto así obtenido se purificó luego por cromatografía sobre sílice (4 g) usando hexanos/acetato de etilo 3:1, para proporcionar el compuesto del título (90,0 mg, 46,5%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,06 (s, 1H), 7,66-7,63 (m, 2H), 7,48 - 7,45 (m, 2H), 4,68 - 4,66 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,52 - 4,50 (m, 1H), 3,79 - 3,76 (m, 1H), 3,69-3,66 (m, 1H), 1,60 (s, 9H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 155,85, 141,13, 136,51, 134,28, 131,97, 127,71, 124,57, 119,20, 102,11, 84,02, 81,58 (d, *J* = 36,0 Hz), 71,33, 69,25 (d, *J* = 19,5 Hz), 65,89, 27,30. ¹⁹F RMN

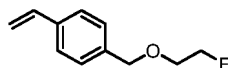
(282 MHz, DMSO- d_6) δ -221,61 (tt, J = 48,0, 31,1 Hz). HRMS Calc. para $C_{19}H_{20}^{35}ClFN_2O_2$ (M+H): 363,1270; encontrado: 363,1266.

Ejemplo 60

Preparación de (*E*)-2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-(4-((2-fluoroetoxi)metilo)estirilo)piridazin-3(2*H*)-ona

Parte A - Preparación de 1-((2-fluoroetoxi)metilo)-4-vinilbenceno

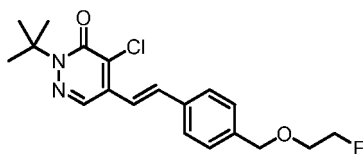
[0577]



[0578] Una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (0,260 g, 0,728 mmol) y sodio El hidruro (80,0 mg, 3,33 mmol) en tetrahidrofurano seco (2,50 ml) se enfrió a 0°C y luego se trató con el producto del Ejemplo 59A (0,110 g, 0,604 mmol). La mezcla resultante luego se calentó lentamente a temperatura ambiente a medida que el hielo se deritió. Después de 2 h en total, la suspensión se diluyó con éter dietílico con transferencia a un embudo separador, luego se lavó con agua y cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El material bruto así obtenido se purificó luego por cromatografía sobre sílice (4 g) usando hexanos/acetato de etilo 9:1, para proporcionar el compuesto del título (40,0 mg, 36,7%). 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40-7,29 (m, 2H), 7,24 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,64 (dd, J = 17,6, 10,9 Hz, 1H), 5,67 (dd, J = 17,6, 1,0 Hz, 1H), 5,17 (dd, J = 10,9, 0,9 Hz, 1H), 4,64 - 4,56 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,47 - 4,38 (m, 1H), 3,75 - 3,65 (m, 1H), 3,64 - 3,55 (m, 1H). ^{19}F RMN (282 MHz, $CDCl_3$) δ -223,12 (tt, J = 48,0, 31,1 Hz).

Parte B - Preparación de (*E*)-2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-(4-((2-fluoroetoxi)metilo)estirilo)piridazin-3(2*H*)-ona

[0579]



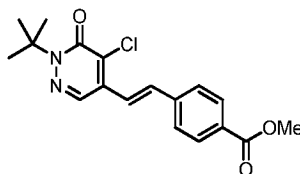
[0580] Una solución de 1-(*terc*-butilo)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilo trifluorometano sulfonato (0,180 g, 0,538 mmol), el producto del Ejemplo 60A (0,140 g, 0,777 mmol), trans-diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio (II) (40,0 mg, 0,057 mmol; 7,3% en moles) y trietilamina (120 μ l, 0,860 mmol) en dimetilformamida seca (5,00 ml) se calentó a 110°C y se mantuvo 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite con transferencia a un embudo de decantación. La solución de acetato de etilo se lavó luego con agua y cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El material bruto así obtenido se purificó luego por cromatografía sobre sílice (4 g) usando hexanos/acetato de etilo 4:1, para proporcionar el compuesto del título (50,0 mg, 25,5%). 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (s, 1H), 7,60-7,57 (m, 2H), 7,44 - 7,41 (m, 2H), 7,29 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,72 - 4,69 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,56 - 4,53 (m, 1H), 3,84 - 3,81 (m, 1H), 3,74 - 3,71 (m, 1H), 1,69 (s, 9H). ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ 157,59, 139,74, 136,58, 135,09, 134,98, 132,73, 130,83, 128,16, 127,58, 120,07, 83,08 (d, J = 168,0 Hz), 72,87, 69,42 (d, J = 19,5 Hz), 66,08, 27,85. ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -223,04 (tt, J = 47,9, 28,2 Hz). HRMS Calc. para $C_{19}H_{22}^{35}ClFN_2O_2$ (M+H): 365,1427; encontrado: 365,1421.

Ejemplo 61

Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-((4-((2-fluoroetoxi)metilo)fenilo)etinilo)piridazin-3(2*H*)-ona

Parte A - Preparación de (*E*)-metilo 4-(2-(1-(*terc*-butilo)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilo)vinilo)benzoato

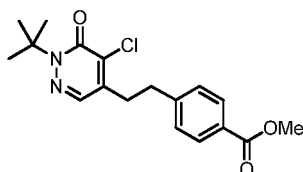
[0581]



[0582] Una solución de 1-(*terc*-butilo)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilo trifluorometano sulfonato (0,400 g, 1,20 mmol), metilo 4-vinilbenzoato (0,210 g, 1,29 mmol), *trans*-diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio (II) (40,0 mg, 0,057 mmol; 4,8% en moles) y trietilamina (80,0 μ l, 0,574 mmol) en dimetilformamida seca (2,00 ml) se calentó a 110°C y se mantuvo 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite con transferencia a un embudo de decantación. La solución de acetato de etilo se lavó luego con agua y cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El material bruto así obtenido se purificó luego por cromatografía sobre sílice (12 g) usando hexanos/acetato de etilo 4:1, para proporcionar el compuesto del título (80,0 mg, 19,2%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,12 - 8,08 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 2H), 7,48 - 7,32 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 1,70 (s, 9H).

Parte B - Preparación de 4-(2-(1-(*terc*-butilo)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilo)etilo)benzoato de metilo

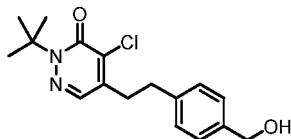
[0583]



[0584] Una solución del producto del Ejemplo 61A (50,0 mg, 0,144 mmol) en metanol/diclorometano (15,0 ml) 2:1 se trató con óxido de platino (II) (20,0 mg, 0,088 mmol) en una porción a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno, luego se filtró a través de una mezcla de Celite y gel de sílice y el filtrado resultante se concentró al vacío. El material bruto así obtenido se purificó luego por cromatografía sobre sílice (4 g) usando hexanos/acetato de etilo 4:1, para proporcionar el compuesto del título (30,0 mg, 59,7%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz), 7,47 (s, 1H), 7,28 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 3,93 (s, 3H), 3,00 - 2,94 (m, 4H), 1,66 (s, 9H).

Parte C - Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-(4-(hidroximetilo)fenetilo)piridazin-3(2H)-ona

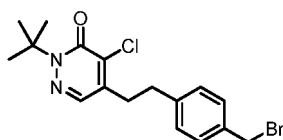
[0585]



[0586] Una solución del producto del Ejemplo 61B (30,0 mg, 0,086 mmol) en tetrahidrofurano (2,00 ml) se enfrió a 0°C y luego se trató con hidruro de litio y aluminio (0,4 ml, 0,4 mmol de una solución 1 M en tetrahidrofurano) y se calentó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla resultante se diluyó con agua (20 ml), la capa acuosa se separó y luego se lavó con diclorometano (3 x 20 ml). Los lavados orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con cloruro de sodio acuoso saturado, luego se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío para producir el compuesto del título (20,0 mg) que se usó sin purificación adicional en la reacción posterior.

Parte D - Preparación de 5-(4-(bromometilo)fenetilo)-2-(*terc*-butilo)-4-cloropiridazin-3(2H)-ona

[0587]

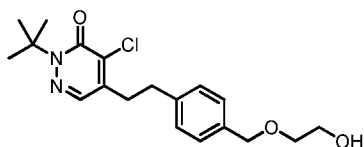


[0588] Una solución del producto del Ejemplo 61C (20,0 mg, 0,062 mmol) en diclorometano (1,00 ml) se trató directamente con tribromuro de fósforo (0,030 mmol; 30 μ l de una solución 1 M en diclorometano) y luego se agitó 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó luego con diclorometano (20 ml), con transferencia a un embudo separador, y se lavó con agua y cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para producir el compuesto del título (20,0 mg) que se usó sin purificación adicional en la reacción posterior. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,49 (s, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 2H), 7,23 - 7,17 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,80 - 3,74 (m, 2H), 3,63 - 3,57 (m, 2H), 2,93 (s, 4H), 1,67 (s, 9H).

Parte E - Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-(4-((2-hidroxietoxi)metilo)fenetilo)piridazina-3(2H)-ona

[0589]

5

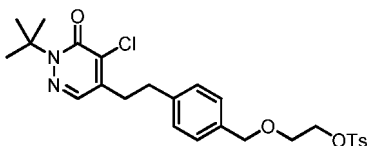


10 **[0590]** Una suspensión de hidruro de sodio (0,20 mmol; 8,0 mg de una dispersión al 60% en aceite mineral) y etilenglicol (10,0 μ L, 0,18 mmol), se trató con una solución del producto del Ejemplo 61D (20,0 mg, 0,052 mmol) en tetrahidrofurano seco (2,00 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo. Después de 4 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter dietílico (20 ml), luego se transfirió a un embudo separador, se lavó con agua y cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El material bruto así obtenido se purificó luego por cromatografía sobre sílice (4 g) usando hexanos/acetato de etilo 7:3, para proporcionar el compuesto del título (5,5 mg, 29,0%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,50 (s, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 2H), 7,22 - 7,18 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,80 - 3,76 (m, 2H), 3,63 - 3,59 (m, 2H), 2,93 (s, 4H), 1,67 (s, 9H).

20 Parte F - Preparación de 2-((4-(2-(1-(*tert*-butilo)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilo)etilo)bencilo)oxi)etilo 4-metilbencenosulfonato

[0591]

25



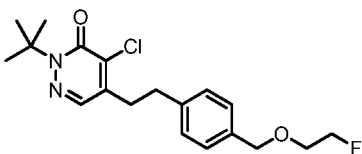
30 **[0592]** Preparado según el Método general D, usando el producto del Ejemplo 61E (5,5 mg, 0,015 mmol), cloruro de *p*-toluenosulfonilo (8,0 mg, 0,042 mmol), 4-dimetilaminopiridina (un cristal) y trietilamina (0,010 ml, 0,072 mmol). Rendimiento aislado - 5,0 mg; 64,2%. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,87-7,79 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 2H), 7,25 - 7,17 (m, 4H), 4,49 (s, 2H), 4,27 - 4,17 (m, 2H), 3,73 - 3,63 (m, 2H), 2,93 (s, 4H), 2,46 (s, 3H), 1,67 (s, 9H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 157,53, 144,74, 140,72, 139,49, 135,95, 135,18, 134,90, 133,11, 129,78, 128,35, 128,05, 127,96, 72,96, 69,21, 67,52, 66,26, 33,56, 32,69, 27,77, 21,63.

35

Parte G - Preparación de 2-(*tert*-butilo)-4-cloro-5-((4-((2-fluoroetoxi)metilo)fenilo) etinilo)piridazin-3(2H)-ona

[0593]

40



45

50 **[0594]** Una solución del producto del Ejemplo 59C (40,0 mg, 0,110 mmol) en acetato de etilo/hexanos 1:1 (10,0 mL) se trató con paladio al 5% sobre carbonato de calcio, envenenado con plomo (20,0 mg, 0,094 mmol) en una porción a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno, luego se filtró a través de una mezcla de Celite y gel de sílice y el filtrado resultante se concentró al vacío. El material bruto así obtenido se purificó luego por cromatografía sobre sílice (4 g) usando hexanos/acetato de etilo 4:1, para proporcionar el compuesto del título (20,0 mg, 49,6%). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,89 (s, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 4H), 4,65 - 4,62 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,49 - 4,46 (m, 1H), 3,72 - 3,69 (m, 1H), 3,62 - 3,59 (m, 1H), 2,91 - 2,89 (m, 4H), 1,58 (s, 9H). ^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 156,34, 141,37, 139,41, 136,10, 135,56, 133,71, 128,15, 127,71, 82,95 (d, J = 164 Hz), 71,78, 68,82 (d, J = 18,8 Hz), 65,27, 32,62, 31,78, 27,34. ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ - 221,51 (tt, J = 48,0, 31,1 Hz). HRMS Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}^{35}\text{ClFN}_2\text{O}_2$ (M+H): 367,1583; encontrado: 367,1580.

55

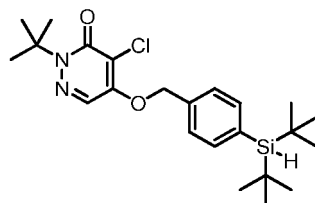
Ejemplo 62

60 Preparación de derivados de sililo

Parte A - Preparación de 2-(*tert*-butilo)-4-cloro-5-((4-(di-*tert*-butilsililo)bencilo)oxi)piridazin-3(2H)-ona

[0595]

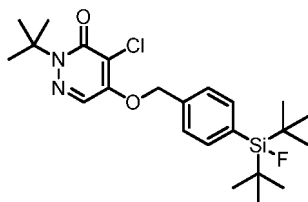
65



[0596] Una solución de 2-(*tert*-butilo)-4-cloro-5-hidroxipiridazin-3(2*H*)-ona (0,476 g, 2,36 mmol) en tetrahidrofurano (23,6 ml) se trató sucesivamente con (4-(di-*tert*-butilsililo)fenilo)metanol (0,706 g, 2,82 mmol; por ejemplo, ver James, D.; Escudier, J.-M.; Amigues, E.; Schulz, J.; Virt, C.; Bordenave, T.; Szlosek-pinaud, M.; Fouquet, E. Un enfoque de "química de clic" para la síntesis eficiente de nucleósidos y oligonucleótidos modificados para la imagen PET Tetrahedron Lett., 2010, 51, 1230-1232), trifenilfosfina (0,929 g, 3,54 mmol) y dietilazodicarboxilato (0,617 g, 3,54 mmol) a temperatura ambiente. Después de 90 minutos, la mezcla resultante se diluyó con agua (50 ml), con transferencia a un embudo separador y la capa acuosa se separó, luego se lavó con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los lavados orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un aceite naranja. El material bruto se trituró luego con éter dietílico durante 2 h y la suspensión resultante se filtró para eliminar el óxido de trifenilfosfina suspendido. El filtrado se purificó por cromatografía sobre sílice usando un gradiente de acetato de etilo al 0-50% en hexanos para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,227 g, 22,1%). ¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃) δ 7,76 (s, 1H), 7,64 (d, 2H, *J* = 8,12 Hz), 7,40 (d, 2H, *J* = 8,12 Hz), 5,34 (s, 2H), 3,90 (s, 1H), 1,55 (s, 9H), 1,07 (s, 18H); ¹³C RMN: (75 MHz, CDCl₃) δ 159,04, 153,78, 136,49, 136,29, 135,43, 126,03, 125,18, 98,55, 71,91, 66,38, 28,87, 27,87, 18,99. HRMS Calc. para C₂₃H₃₅ClN₂O₂Si (M+Na): 429,1736; encontrado: 429,1729.

Parte B - Preparación de 2-(*tert*-butilo)-4-cloro-5-((4-(di-*tert*-butilfluorosililo)bencilo)oxi)piridazin-3(2*H*)-ona

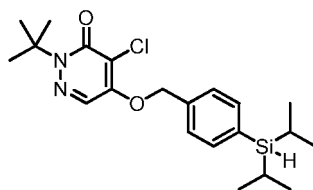
[0597]



[0598] A Se añadió una solución del producto del Ejemplo 62A (5,0 mg, 0,011 mmol) en dimetilsulfóxido (0,3 ml) a una mezcla de 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8,8,8]hexacosano (8,7 mg, 0,023 mmol) y el fluoruro de potasio (0,6 mg, 0,011 mmol) luego se calentaron a 35°C. Después de 10 minutos, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y luego se diluyó con agua (0,5 ml) con transferencia a un embudo de decantación. La capa acuosa se lavó luego con acetato de etilo (3 x 2 ml) y los lavados combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío hasta un aceite. El crudo material así obtenido se purificó luego por cromatografía en capa fina preparativa sobre sílice usando 4:1 de hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (3,2 mg, 70,6%; *p. ej.*, ver Mu L.; Hoehne, A.; Schubiger, PA; Ametamey, SM; Graham, K.; Cyr, JE; Dinkelborg, L.; Stellfeld, T.; Srinivasan, A.; Voigtmann, U.; Klar, U. Bloques de construcción a base de silicio para un paso ¹⁸F-radiomarcado de péptidos para imágenes PET. Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 4922-4925). ¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃) δ 7,72-7,59 (m, 3H), 7,33 (d, 2H, *J* = 8,14 Hz), 5,24 (s, 2H), 1,57 (s, 9H), 0,97 (s, 18H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, *parcial*) δ 158,03, 152,73, 135,12, 133,66 (d, *J* = 4,5 Hz), 125,09, 124,12, 98,97, 70,79, 65,43, 26,87, 26,29, 19,23 (d, *J* = 12,0 Hz). ¹⁹F RMN: (282 MHz, CDCl₃) δ -188,74 (1F, s). HRMS Calc. para C₂₃H₃₄ClF₂N₂O₂Si (M+H): 453,2135; encontrado: 453,2139.

Parte C - Preparación de 2-(*tert*-butilo)-4-cloro-5-((4-(diisopropilsililo)bencilo)oxi)piridazin-3(2*H*)-ona

[0599]

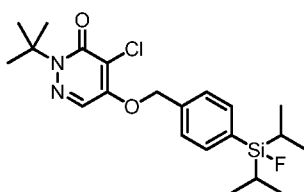


[0600] Una solución de 2-(*tert*-butilo)-4-cloro-5-hidroxipiridazin-3(2*H*)-ona (0,476 g, 2,36 mmol) en tetrahidrofurano (23,6 ml) se trató sucesivamente con (4-(diisopropilsililo)fenilo)metanol (0,627 g, 2,82 mmol; por ejemplo, ver James, D.; Escudier, J.-M.; Amigues, E.; Schulz, J.; Virt, C.; Bordenave, T.; Szlosek-pinaud, M.; Fouquet, E. Un enfoque de

"química de clic" para la síntesis eficiente de nucleósidos y oligonucleótidos modificados para imágenes PET. Tetrahedron Lett., 2010, 51, 1230-1232), trifenilfosfina (0,929 g, 3,54 mmol) y dietilazodicarboxilato (0,617 g, 3,54 mmol) a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla resultante se diluyó con agua (50 ml), con transferencia a un embudo separador y la capa acuosa se separó, luego se lavó con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los lavados orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un aceite. El material bruto se trituró luego con éter dietílico durante 2 h y la suspensión resultante se filtró para eliminar el óxido de trifenilfosfina suspendido. El filtrado se purificó por cromatografía sobre sílice usando un gradiente de 0-50% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,259 g, 27,0% de rendimiento). ¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (s, 1H), 7,38 (d, 2H, J = 8,03 Hz), 7,19 (d, 2H, J = 8,12 Hz), 5,12 (s, 2H), 3,77 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,05 (m, 2H), 0,87 (dd, J = 6,0 Hz, 6H), 0,82 (dd, J = 6,0 Hz, 6H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 159,03, 153,76, 136,01, 135,63, 135,21, 126,18, 125,14, 71,90, 66,39, 27,87, 18,61, 18,45, 10,65. HRMS Calc. para C₂₁H₃₁³⁵ClN₂O₂Si (M+H): 407,1916; encontrado: 407,1922.

Parte D - Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-((4-(diisopropilfluorosililo)bencilo)oxi)piridazin-3(2H)-ona

[0601]

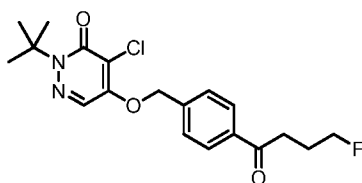


[0602] Una solución del producto del Ejemplo 62C (5,0 mg, 0,011 mmol) en tetrahidrofurano (0,3 ml) se añadió a una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (0,011 mmol; 0,011 ml de una solución 1 M en tetrahidrofurano a -78°C. Después de 6 h, la mezcla resultante se calentó a -20°C y se mantuvo durante 20 h adicionales. Después de calentar a temperatura ambiente, la mezcla cruda se purificó directamente por cromatografía preparativa en capa fina sobre sílice usando hexanos/acetato de etilo 9:1 para proporcionar el compuesto del título como incoloro. aceite (4,2 mg, 82,4%) ¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (s, 1H), 7,58-7,49 (m, 2H), 7,37 (d, 2H, J = 7,84 Hz), 5,24 (s, 2H), 1,57 (s, 9H), 1,16-1,25 (m, 2H), 0,96-0,94 (m, 12H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, *parcial*) δ 159,01, 153,70, 136,53, 134,43 (d, J = 3,7 Hz), 126,29, 125,08, 71,76, 66,43, 27,87, 16,65, 16,62, 12,30 (d, J = 12,7 Hz). ¹⁹F RMN: (282 MHz, CDCl₃) δ -187,01 (t, J = 5,6 Hz).

Ejemplo 63

Preparación de 2-(*terc*-butilo)-4-cloro-5-((4-(4-fluorobutanoil)bencilo)oxi)piridazin-3(2H)-ona

[0603]



[0604] Una solución del producto del Ejemplo 43D en 1,4-dioxano se trata con [(IPr)AuCl] (por ejemplo, ver Marion, N.; Ramon, R.; Nolan, SP [(NHC)Au]-hidratación libre de ácidos catalizada de alquinos en cargas de catalizador por parte de millón. J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 448-449) y hexafluoroantimonato de plata a temperatura ambiente. Después de 1 minuto, se agrega agua y la mezcla resultante se calienta a 120°C y se mantiene durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, todos los materiales volátiles se eliminan al vacío y el residuo se purifica por cromatografía sobre sílice para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 64

Parte A - Preparación de partículas submitocondriales a partir de corazón bovino

[0605] Se prepararon mitocondrias de corazón bovino como se describe por Lester *et al.* (p. ej., ver Lester RL; Smith AL Studies sobre el sistema de transporte de electrones. 28. El modo de reducción de las sales de tetrazolio por las mitocondrias del corazón de res; papel de la coenzima Q y otros lípidos. Biochim Biophys. Acta. 1961, 47, 475-96). En resumen, se trituró el corazón bovino y se suspendieron 200 g de tejido cardíaco molido en 400 ml de sacarosa 0,25 M, Tris-Cl 0,01 M, Tris-succinato 1 mM y etilendiamina-ácido tetraacético (EDTA) 0,2 mM y se homogeneizó en una licuadora Waring. El homogeneizado se centrifugó durante 20 minutos a 1,200 x g y el sobrenadante se centrifugó durante 15 minutos a 26,000 x g dando como resultado un sedimento mitocondrial. La concentración de proteína de

las muestras mitocondriales según lo medido por BioRad Protein Assay Kit (BioRad Life Science Research, Hercules, CA) se ajustó a 20 mg/ml utilizando sacarosa 0,25 M, Tris-acetato 10 mM pH 7,5, trifosfato de adenosina 1,5 mM (ATP)) y cloruro de magnesio 10 mM. Las muestras se almacenaron a -80°C.

[0606] Las partículas submitocondriales bovinas (SMP) se prepararon a partir de mitocondrias como se describe por Matsuno-Yagi *et al.* (p. ej., ver Matsuno-Yagi, A.; Hatefi, Y. Estudios sobre el mecanismo de fosforilación oxidativa. Cooperatividad del sitio catalítico en la síntesis de ATP. J. Biol. Chem. 1985, 260, 11424-7). En resumen, las mitocondrias de corazón bovino aisladas se sonicaron en lotes de 15 ml durante 1 minuto con un sonificador digital de Branson (Branson, Danbury, CT) con una salida máxima del 70% en un baño de hielo. La suspensión sonicada se centrifugó a 16,000 x g durante 10 min, y el sobrenadante se centrifugó a 150,000 x g durante 45 min a 4°C. El sedimento submitocondrial se resuspendió en tampón que contenía sacarosa 0,25 M, Tris-acetato 10 mM, pH 7,5. La concentración de proteína se determinó usando el kit de ensayo de proteínas BioRad (BioRad Life Science Research, Hercules CA), y las muestras se almacenaron a -80°C, a una concentración de 20 mg/ml.

Parte B - Actividad catalítica de partículas submitocondriales (SMP) y ensayo de inhibición de compuestos

[0607] El procedimiento para determinar la actividad catalítica de partículas submitocondriales se adaptó de Satoh *et al.* (p. ej., ver Satoh T, Miyoshi H, Sakamoto K, Iwamura H. Comparación de la acción inhibitoria de los análogos sintéticos de capsaicina con diversas oxidorreductasas de NADH-ubiquinona. Biochim Biophys Acta. 1996, 1273, 21-30). La actividad de reductasa de NADH-DB se midió usando una cubeta agitada en un espectrofotómetro (Hewlett-Packard, Houston TX) a 37°C, como la tasa de oxidación de NADH a 340 nm ($\epsilon = 5,4 \text{ mM}^{-1} \text{ X cm}^{-1}$) para 120 segundos. El volumen final de la reacción fue de 2,5 ml, que contenía K_2HPO_4 50 mM (pH 7,4), antimicina A 0,4 μM y cianuro de potasio 2 mM. La concentración final de SMP fue de 45 $\mu\text{g/ml}$. La reacción enzimática se inició mediante la adición de 100 μM de decil ubiquinona y 50 μM de NADH. Los inhibidores a concentraciones variables se preincubaron con la mezcla de reacción que contenía SMP durante 4 minutos antes del inicio de la reacción. El valor de CI_{50} se determinó como la concentración del inhibidor requerida para una inhibición del 50% de la oxidación de NADH. El valor CI_{50} se calculó utilizando GraphPad Prism Versión 4 (GraphPad, San Diego, CA).

Tabla 1: Datos de inhibición de MC1

<i>Ejemplo</i>	<i>CI₅₀(nM)</i>	<i>Ejemplo</i>	<i>CI₅₀(nM)</i>
flurpiridaz	<100	38	≤ 1000
1	> 1000	39	<100
3	> 1000	40	<100
4	> 1000	43	<100
5	> 1000	45	<100
6	> 1000	47	> 1000
7	<100	49	> 1000
8	> 1000	50	<100
9	<100	51	> 1000
12	≤ 1000	52	> 1000
16	≤ 1000	54	<100
17	≤ 1000	55	<100
18	≤ 1000	60	> 4000
19	≤ 1000	61	≤1000
20	<100	48B	<100
21	≤ 1000	48C	≤1000
22	<100	53A	> 1000
23	≤ 1000	53B	> 1000
25	<100	56C	<100
27	<100	56D	<100
28	≤ 1000	57B	<100
29	<100	58 ^a	≤1000
31	> 1000	58B	≤1000
32	<100	59D	> 4000
33	≤ 1000	62 ^a	> 1000
35	≤ 1000	62B	≤1000
36	≤ 1000	62C	≤1000
37	< 100	62D	> 1000

Ejemplo 65

Preparación de agentes de imagen usando un dispositivo robótico personalizado

Parte A - Preparación de fluoruro [¹⁸F]

[0608] El fluoruro [^{18}F] fue producido por protón bombardeo de [^{18}O]H $_2\text{O}$ en un ciclotrón; la transformación química nuclear se muestra a continuación y se puede resumir como $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$. A los efectos del bombardeo, la forma química del ^{18}O es H $_2^{18}\text{O}$. La forma química del ^{18}F resultante es el ion de flúor.



[0609] De acuerdo con los procedimientos establecidos de la industria, [^{18}O]H $_2\text{O}$ (2-3 ml) alojado dentro de un cuerpo diana de tantalio utilizando lámina de Havar®, fue bombardeado con 11 protones MeV (energía nominal); 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 diana, el tiempo de bombardeo y la energía de protones se pueden ajustar para administrar la cantidad de fluoruro [^{18}F] producido.

Parte B - Preparación de agentes de formación de imágenes utilizando un dispositivo robótico personalizado

[0610] Se aplicó fluoruro [^{18}F] preparado de acuerdo con el Ejemplo 65A a una resina de intercambio aniónico MP1 previamente activada (BioRad) contenida dentro de una carcasa de plástico de pequeño volumen. El cartucho cargado se colocó luego en un circuito de elución ubicado dentro de un sistema de radiosíntesis robótico diseñado a medida y se introdujo cuando fue necesario utilizando uno de los siguientes métodos.

Método A: Se transfirió fluoruro [^{18}F] (1 Ci) desde la resina a un recipiente de vidrio usando una solución acuosa de bicarbonato de tetraetilamonio (1,1 - 1,3 equivalentes molares). La mezcla resultante se concentró luego hasta sequedad a temperatura elevada (120°C) y presión reducida. Luego se añadió acetonitrilo anhidro a la solución concentrada y se eliminaron todos los volátiles una vez más usando temperatura elevada (70°C) y presión reducida.

Método B: Se transfirió fluoruro [^{18}F] (1 Ci) de la resina a un recipiente de vidrio usando una solución acuosa de bicarbonato de potasio (3 equivalentes molares). La mezcla resultante se concentró luego hasta sequedad a temperatura elevada (120°C) y presión reducida. Luego se añadió una solución de Kryptofix™ (4 equivalentes molares) en acetonitrilo anhidro a la solución concentrada y se eliminaron todos los volátiles una vez más usando temperatura elevada (70°C) y presión reducida.

[0611] Luego se añadió una solución del precursor deseado (5 - 10 μmol) en acetonitrilo anhidro al recipiente de reacción de vidrio para solvatar tanto el fluoruro [^{18}F] como los componentes de reacción restantes. La solución resultante se transfirió luego a un nuevo recipiente de vidrio, se calentó a 90°C y se mantuvo durante 10 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se diluyó con agua y se purificó directamente por HPLC usando una columna Waters Xterra C18 (250 x 10 mm; 10 μ) en combinación con varias mezclas de agua/acetonitrilo para una purificación adecuada; se utilizaron detectores de radiación ultravioleta (220 nm) y de radiación (NaI) para determinar la ventana óptima de recolección de picos. El producto purificado así obtenido se concentró al vacío y luego se formuló en solución salina que contenía δ 10% de etanol. Durante la preparación de rutina, se prepararon $\sim$ 50 mCi del producto fluorado en 75 minutos.

Tabla 2: Parámetros sintéticos utilizando un dispositivo robótico personalizado

<i>Precursor</i>	<i>Ejemplo</i>	<i>Base</i>	<i>K222</i>	<i>RCY</i>	<i>RCP</i>
36	65A	Et $_4\text{NHCO}_3$	No	5%	99%
36	65A	KHCO $_3$	Sí	6%	99%
11	65B	Et $_4\text{NHCO}_3$	No	1%	Bajo
26	65C	KHCO $_3$	Sí	7%	99%
14	65D	KHCO $_3$	Sí	13%	Bajo

Ejemplo 66

Parte A - Preparación de agentes de imagen usando el módulo químico Explora RN

[0612] Fluoruro [^{18}F] (1 Ci) producido de acuerdo con el Ejemplo 65A se transfirió del ciclotrón al módulo de síntesis y luego se filtró a través de una columna de intercambio aniónico (QMA, Waters, Inc.) para eliminar [^{18}O]H $_2\text{O}$ sin reaccionar; el fluoruro [^{18}F] se retuvo dentro de la matriz de resina catiónica. La columna se lavó luego con bicarbonato de tetraetilamonio acuoso (1 equivalente molar) con transferencia al recipiente de reacción. La solución resultante se diluyó con acetonitrilo y luego se concentró hasta sequedad; 150 mm Hg a 115°C durante 4 min. La mezcla de fluoruro de tetraetilamonio [^{18}F]anhidro y bicarbonato de tetraetilamonio así obtenido se trató con una solución de acetonitrilo del precursor requerido (1 equivalente molar), luego se calentó a 90°C y se mantuvo durante 20 minutos.

[0613] Alternativamente, el fluoruro [^{18}F] (1 Ci) producido según el Ejemplo 65A se transfirió del ciclotrón al módulo de síntesis y luego se filtró a través de una columna de intercambio aniónico (QMA, Waters, Inc.) para eliminar [^{18}O]H $_2\text{O}$ sin reaccionar; el fluoruro [^{18}F] se retuvo dentro de la matriz de resina catiónica. La columna se lavó luego con carbonato de potasio acuoso (1 equivalente molar) con transferencia al recipiente de reacción. La solución resultante

se trató con una solución de acetonitrilo de Kryptofix™ (2 equivalentes molares) y luego se concentró hasta sequedad; 150 mm Hg a 115°C durante 4 min. La mezcla de fluoruro de potasio [¹⁸F]anhidro, carbonato de potasio y Kryptofix™ así obtenido se trató con el precursor requerido (1 equivalente molar; 10-50% de dimetilo sulfóxido en acetonitrilo), luego se calentó a 90-125°C y se mantuvo durante 10 minutos.

[0614] Alternativamente, el fluoruro [¹⁸F] (1 Ci) producido según el Ejemplo 65A se transfirió desde el ciclotrón al módulo de síntesis y luego se filtró a través de una resina de intercambio aniónico MP1 previamente activada (BioRad) para eliminar [¹⁸O]H₂O sin reaccionar; el fluoruro [¹⁸F] se retuvo dentro de la matriz de resina catiónica. El cartucho cargado se colocó luego en un circuito de elución ubicado dentro de un sistema de radiosíntesis robótico diseñado a medida y luego se lavó con bicarbonato de tetraetilamonio acuoso (1 equivalente molar) con transferencia al recipiente de reacción. La solución se concentró hasta sequedad a 280 mbar, 95-115°C, 4 minutos, luego se trató con una solución de acetonitrilo del precursor requerido (1 equivalente molar), se calentó a 90°C y se mantuvo durante 10 minutos.

[0615] Después de enfriar las mezclas de reacción crudas a 35°C, la solución resultante se diluyó con agua y luego se purificó directamente por HPLC en una columna Waters Xterra MS C18 (10 µ; 10 x 250 mm) usando un eluyente de agua/acetonitrilo. Se recogió el pico principal del producto, se diluyó con ácido ascórbico y luego se formuló en etanol al 5% en ácido ascórbico. Durante la preparación de rutina, se prepararon ~250 mCi del producto fluorado.

Tabla 3: Parámetros sintéticos utilizando el módulo químico Explora RN

<i>Precursor</i>	<i>Ejemplo</i>	<i>RCY</i>	<i>RCP</i>
10	66A	15%	99%
36	66B	4% ^a	99%
34	66C	13%	99%
15	66D	29%	99%
2	66E	33%	99%
41	66F	35%	99%
46	66G	6%	99%
57A	66H	19%	99%
44	66I	5%	99%
48B	66J	9%	99%
61F	66K	20%	99%
62A	66L	14% ^a	99%
56C	66M	39%	99%

^aSe utilizó una combinación de Kryptofix™ y carbonato de potasio.

Parte B - Preparación de agentes de imagen usando el Módulo Químico GE TracerLab MX

[0616] La Figura 17 representa una representación esquemática de la configuración de casete preferida utilizada durante la preparación de agentes de imagen en el módulo de química GE TracerLab MX.

[0617] El producto del Ejemplo 65A se transfirió del ciclotrón al módulo de síntesis y 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 bicarbonato de tetraetilamonio (28,8 µmol; 0,500 ml de una solución de 57,5 mM en agua) con transferencia al recipiente de reacción. La solución resultante se diluyó con acetonitrilo y luego se concentró hasta sequedad. Luego se añadió acetonitrilo adicional y el proceso de secado se repitió varias veces. La mezcla de fluoruro de tetraetilamonio anhidro y bicarbonato de tetraetilamonio así obtenido se trató con el compuesto precursor (23,0 µmol; 2,00 ml de una solución de 11,5 mM en acetonitrilo), luego se calentó a 90°C y se mantuvo durante 10 min. La solución resultante se diluyó luego con agua y se purificó directamente por HPLC en una columna Waters Xterra MS C18 usando un eluyente de agua/acetonitrilo. Se recogió el pico principal del producto, se diluyó con ácido ascórbico y luego se filtró a través de un cartucho C18 Sep-Pak® para eliminar el acetonitrilo; el compuesto fluorado se retuvo dentro de la matriz de resina C18 y se descartó el filtrado. El cartucho cargado se lavó sucesivamente con ácido ascórbico, se descartó el filtrado, luego etanol absoluto, y se recogió el filtrado. El concentrado de etanol del agente de obtención de imágenes así obtenido se diluyó adicionalmente con ácido ascórbico y luego se entregó automáticamente al vial del producto final a través de un filtro esterilizador de 0,22 µm.

[0618] 2-(*terc*-Butilo)-4-cloro-5-((4-((2-fluoroetoxi)metilo)bencilo)oxi)piridazin-3(2*H*)-ona puede prepararse a partir de 2-((4-(((1-(*terc*-butilo)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilo)oxi)metilo)bencilo)oxi)etilo 4-metilbencenosulfonato en 52% de rendimiento radioquímico utilizando el método descrito aquí. Se observó una disminución promedio en la retención del producto farmacológico del 1,5% usando la configuración de casete revisada descrita en este documento.

Parte C - Preparación de agentes de imagen usando el Módulo de Química ORA NEPTIS

[0619] La Figura 17 representa una representación esquemática de la configuración de casete preferida usada durante la preparación de agentes de imagen en el módulo de química ORA NEPTIS.

[0620] El producto del Ejemplo 65A se transfirió desde el ciclotrón al módulo de síntesis y luego se filtró a través de una columna de intercambio aniónico para eliminar $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ sin reaccionar; el fluoruro $[^{18}\text{F}]$ se retuvo dentro de la matriz de resina catiónica. La columna se lavó luego con bicarbonato de tetraetilamonio (28,8 μmol ; 0,500 ml de una solución de 57,5 mM en agua) con transferencia al recipiente de reacción. La solución resultante se diluyó con acetonitrilo y luego se concentró hasta sequedad. Luego se añadió acetonitrilo adicional y el proceso de secado se repitió varias veces. La mezcla de fluoruro de tetraetilamonio anhidro y bicarbonato de tetraetilamonio así obtenido se trató con el compuesto precursor (23,0 μmol ; 2,00 ml de una solución de 11,5 mM en acetonitrilo), luego se calentó a 90°C y se mantuvo durante 10 min. La solución resultante se diluyó luego con agua y se purificó directamente por HPLC en una columna Waters Xterra MS C18 usando un eluyente de agua/acetonitrilo. Se recogió el pico principal del producto, se diluyó con ácido ascórbico y luego se filtró a través de un cartucho C18 Sep-Pak® para eliminar el acetonitrilo; el compuesto fluorado se retuvo dentro de la matriz de resina C18 y se descartó el filtrado. El cartucho cargado se lavó sucesivamente con ácido ascórbico, se descartó el filtrado, luego etanol absoluto, y se recogió el filtrado. El concentrado de etanol del agente de obtención de imágenes así obtenido se diluyó adicionalmente con ácido ascórbico y luego se entregó automáticamente al vial del producto final a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm .

[0621] 2-(*terc*-Butilo)-4-cloro-5-((4-((2-fluoroetoxi)metilo)bencilo)oxi)piridazin-3(2*H*)-ona puede prepararse a partir de 2-((4-(((1-(*terc*-butilo)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilo)oxi)metilo)bencilo)oxi)etilo 4-metilbencenosulfonato en 48% de rendimiento radioquímico utilizando el método descrito aquí.

Ejemplo 67

Distribución de tejido e imagen en ratas

Parte A - Distribución de tejido

[0622] Las ratas Sprague Dawley macho anestesiadas (pentobarbital de sodio a 50 mg/kg, i.p. o inhalación de gas isoflurano) (250-350 g) recibieron una inyección i.v. del agente de imagen ($\sim 15 \mu\text{Ci}$) a través de la vena de la cola. A los 15 o 60 minutos después de la inyección, los animales se sacrificaron y se recogieron las muestras de tejido requeridas. Todas las muestras se pesaron y se contaron para radioactividad (Wallac Wizard 1480 o Packard Cobra II Autogamma); La absorción regional de tejido del agente de imagen se expresó así como un porcentaje de la dosis total inyectada por gramo de tejido (% ID/g).

[0623] La estructura genérica representada a continuación destaca características estructurales específicas evaluadas durante los experimentos de distribución. Las tablas 4 a 6 resumen los resultados de estudios seleccionados.

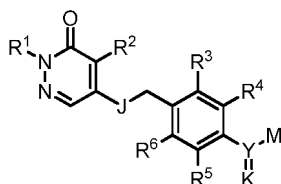


Tabla 4: Tabla de correlación de estructura

Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	J	K	M	Y
67A	t-Bu	Cl	H	CH ₂ O(CH ₂) ₂ F	H	H	O	N/A	N/A	H
67B	t-Bu	Cl	H	H	H	H	O	N/A	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ F	O
67C	t-Bu	Cl	H	Cl	H	H	O	N/A	(CH ₂) ₃ F	O
67D	t-Bu	Cl	H	H	H	H	O	N/A	(CH ₂) ₂ F	O
67E	t-Bu	Cl	H	H	H	H	O	D,D	O(CH ₂) ₂ F	C
67F	t-Bu	Cl	H	O(CH ₂) ₂ F	H	H	O	N/A	N/A	H
67G	t-Bu	Cl	H	H	H	H	O	CH ₃ ,H	O(CH ₂) ₂ F	C
67H	i-Pr	Cl	H	H	H	H	O	H,H	O(CH ₂) ₂ F	C
67I	t-Bu	CH ₃	H	H	H	H	O	H,H	O(CH ₂) ₂ F	C
67J	t-Bu	Cl	H	H	H	H	O	O	O(CH ₂) ₂ F	C
67K	t-Bu	Cl	H	H	H	H	O	N/A	C≡C(CH ₂) ₂ F	enlace
67L	t-Bu	Cl	H	H	H	H	O	N/A	2-fluoropirimidin-5-ilo	enlace
67M	t-Bu	Cl	H	H	H	H	CH ₂	H,H	O(CH ₂) ₂ F	C
67N	t-Bu	Cl	H	H	H	H	O	t-Bu,t-Bu	F	Si
67O	t-Bu	Cl	H	H	H	H	O	N/A	2-fluoropiridin-3-ilo	O

Tabla 5: Resumen de la distribución del agente de imagen a 15 min %ID/g $\pm$ SEM)

<i>Ejemplo</i>	<i>Sangre</i>	<i>Hígado</i>	<i>Corazón</i>	<i>Pulmón</i>	<i>Bazo</i>
67A	0,03 $\pm$ 0,01	0,08 $\pm$ 0,03	0,65 $\pm$ 0,36	0,07 $\pm$ 0,01	0,05 $\pm$ 0,01
67B	0,49 $\pm$ 0,02	2,33 $\pm$ 0,09	1,66 $\pm$ 0,06	0,49 $\pm$ 0,04	0,41 $\pm$ 0,01
67C	0,26 $\pm$ 0,05	2,67 $\pm$ 0,17	4,21 $\pm$ 0,29	0,50 $\pm$ 0,08	0,37 $\pm$ 0,05
67D	1,11	3,61	3,63	1,00	0,37
67E	0,17 $\pm$ 0,02	0,66 $\pm$ 0,09	4,80 $\pm$ 0,27	0,39 $\pm$ 0,05	0,36 $\pm$ 0,08
67F	0,32 $\pm$ 0,05	0,40 $\pm$ 0,04	1,92 $\pm$ 0,15	0,41 $\pm$ 0,03	0,28 $\pm$ 0,01
67G	0,50 $\pm$ 0,18	0,33 $\pm$ 0,10	2,19 $\pm$ 0,36	0,46 $\pm$ 0,12	0,32 $\pm$ 0,11
67H	0,45 $\pm$ 0,02	0,46 $\pm$ 0,01	1,14 $\pm$ 0,09	0,41 $\pm$ 0,01	0,34 $\pm$ 0,03
67I	0,11 $\pm$ 0,02	0,33 $\pm$ 0,02	2,34 $\pm$ 0,57	0,19 $\pm$ 0,03	0,18 $\pm$ 0,01
67J	0,50 $\pm$ 0,02	0,32 $\pm$ 0,01	1,19 $\pm$ 0,25	0,39 $\pm$ 0,02	0,34 $\pm$ 0,01
67K	0,07 $\pm$ 0,03	0,99 $\pm$ 0,06	2,68 $\pm$ 0,35	0,37 $\pm$ 0,15	0,31 $\pm$ 0,09
67L	0,14 $\pm$ 0,01	1,71 $\pm$ 0,36	1,19 $\pm$ 0,18	0,29 $\pm$ 0,03	0,18 $\pm$ 0,01
67M	0,53 $\pm$ 0,13	0,96 $\pm$ 0,10	2,54 $\pm$ 0,20	0,97 $\pm$ 0,13	0,35 $\pm$ 0,05
67N	0,22 $\pm$ 0,04	4,91 $\pm$ 0,49	0,65 $\pm$ 0,09	1,31 $\pm$ 0,24	3,47 $\pm$ 0,80
67O	0,07 $\pm$ 0,03	0,99 $\pm$ 0,06	2,68 $\pm$ 0,35	0,37 $\pm$ 0,15	0,31 $\pm$ 0,09
<i>Ejemplo</i>	<i>Páncreas</i>	<i>Riñón</i>	<i>Cerebro</i>	<i>Fémur</i>	<i>Músculo</i>
67A	0,15 $\pm$ 0,05	0,38 $\pm$ 0,08	0,14 $\pm$ 0,05	0,06 $\pm$ 0,02	0,09 $\pm$ 0,04
67B	N/A	2,25 $\pm$ 0,05	0,37 $\pm$ 0,02	0,80 $\pm$ 0,12	0,19 $\pm$ 0,00
67C	N/A	3,04 $\pm$ 0,21	0,42 $\pm$ 0,01	0,33 $\pm$ 0,01	0,24 $\pm$ 0,04
67D	N/A	3,81	0,74	0,21	0,14
67E	0,82 $\pm$ 0,07	2,61 $\pm$ 0,18	0,97 $\pm$ 0,11	0,50 $\pm$ 0,04	0,77 $\pm$ 0,09
67F	0,52 $\pm$ 0,04	1,04 $\pm$ 0,10	0,50 $\pm$ 0,04	0,44 $\pm$ 0,04	0,60 $\pm$ 0,06
67G	0,41 $\pm$ 0,03	0,88 $\pm$ 0,05	0,59 $\pm$ 0,03	0,40 $\pm$ 0,05	0,35 $\pm$ 0,04
67H	0,44 $\pm$ 0,03	0,78 $\pm$ 0,01	0,43 $\pm$ 0,05	0,36 $\pm$ 0,04	0,38 $\pm$ 0,02
67I	0,43 $\pm$ 0,10	1,13 $\pm$ 0,11	0,49 $\pm$ 0,10	0,28 $\pm$ 0,04	0,28 $\pm$ 0,13
67J	0,23 $\pm$ 0,02	0,39 $\pm$ 0,01	0,36 $\pm$ 0,01	0,28 $\pm$ 0,02	0,38 $\pm$ 0,04
67K	0,55 $\pm$ 0,10	1,35 $\pm$ 0,14	0,36 $\pm$ 0,04	0,27 $\pm$ 0,02	0,28 $\pm$ 0,02
67L	0,36 $\pm$ 0,06	0,65 $\pm$ 0,07	0,30 $\pm$ 0,05	0,31 $\pm$ 0,01	0,27 $\pm$ 0,02
67M	N/A	0,79 $\pm$ 0,07	0,55 $\pm$ 0,31	0,52 $\pm$ 0,19	0,24 $\pm$ 0,04
67N	N/A	0,51 $\pm$ 0,09	0,03 $\pm$ 0,00	0,14 $\pm$ 0,02	0,06 $\pm$ 0,00
67O	0,55 $\pm$ 0,10	1,35 $\pm$ 0,14	0,36 $\pm$ 0,04	0,27 $\pm$ 0,02	0,28 $\pm$ 0,02

Tabla 6: Resumen de la distribución del agente de imagen a 60 min% ID/g $\pm$ SEM)

<i>Ejemplo</i>	<i>Sangre</i>	<i>Hígado</i>	<i>Corazón</i>	<i>Pulmón</i>	<i>Bazo</i>
67A	0,11 $\pm$ 0,02	0,11 $\pm$ 0,02	0,84 $\pm$ 0,22	0,11 $\pm$ 0,02	0,09 $\pm$ 0,02
67B	0,26 $\pm$ 0,04	1,34 $\pm$ 0,22	1,58 $\pm$ 0,13	0,27 $\pm$ 0,03	0,20 $\pm$ 0,04
67C	0,20 $\pm$ 0,07	0,65 $\pm$ 0,12	4,54 $\pm$ 0,29	0,61 $\pm$ 0,32	0,18 $\pm$ 0,02
67D	1,00	1,49	4,66	0,96	0,23
67E	0,26 $\pm$ 0,03	0,53 $\pm$ 0,06	3,61 $\pm$ 0,45	0,34 $\pm$ 0,03	0,25 $\pm$ 0,01
67F	0,48 $\pm$ 0,01	0,39 $\pm$ 0,04	0,87 $\pm$ 0,02	0,44 $\pm$ 0,03	0,31 $\pm$ 0,01
67G	0,47 $\pm$ 0,04	0,32 $\pm$ 0,03	0,98 $\pm$ 0,16	0,38 $\pm$ 0,03	0,28 $\pm$ 0,03
67H	0,55 $\pm$ 0,02	0,40 $\pm$ 0,02	0,55 $\pm$ 0,03	0,42 $\pm$ 0,01	0,35 $\pm$ 0,02
67I	0,16 $\pm$ 0,01	0,30 $\pm$ 0,01	1,78 $\pm$ 0,15	0,19 $\pm$ 0,01	0,13 $\pm$ 0,00
67J	0,58 $\pm$ 0,04	0,35 $\pm$ 0,02	0,50 $\pm$ 0,03	0,42 $\pm$ 0,02	0,37 $\pm$ 0,02
67K	0,03 $\pm$ 0,00	0,83 $\pm$ 0,17	2,46 $\pm$ 0,27	0,15 $\pm$ 0,03	0,11 $\pm$ 0,02
67L	0,10 $\pm$ 0,02	2,06 $\pm$ 0,27	0,62 $\pm$ 0,12	0,21 $\pm$ 0,02	0,11 $\pm$ 0,02
67M	0,73 $\pm$ 0,16	0,43 $\pm$ 0,04	0,55 $\pm$ 0,06	1,03 $\pm$ 0,22	0,26 $\pm$ 0,03
67O	0,03 $\pm$ 0,00	0,83 $\pm$ 0,17	2,46 $\pm$ 0,27	0,15 $\pm$ 0,03	0,11 $\pm$ 0,02
<i>Ejemplo</i>	<i>Páncreas</i>	<i>Riñón</i>	<i>Cerebro</i>	<i>Fémur</i>	<i>Músculo</i>
67A	0,13 $\pm$ 0,03	0,23 $\pm$ 0,03	0,14 $\pm$ 0,03	0,17 $\pm$ 0,04	0,18 $\pm$ 0,04
67B	N/A	1,17 $\pm$ 0,20	0,30 $\pm$ 0,02	0,78 $\pm$ 0,22	0,15 $\pm$ 0,04
67C	N/A	1,77 $\pm$ 0,25	0,44 $\pm$ 0,03	0,84 $\pm$ 0,07	0,26 $\pm$ 0,02
67D	N/A	1,71	0,69	0,26	0,18
67E	0,43 $\pm$ 0,05	0,98 $\pm$ 0,04	0,62 $\pm$ 0,04	0,69 $\pm$ 0,05	0,69 $\pm$ 0,17
67F	0,48 $\pm$ 0,01	0,60 $\pm$ 0,03	0,38 $\pm$ 0,01	0,57 $\pm$ 0,04	0,43 $\pm$ 0,07
67G	0,26 $\pm$ 0,01	0,44 $\pm$ 0,02	0,39 $\pm$ 0,05	0,58 $\pm$ 0,06	0,33 $\pm$ 0,01
67H	0,32 $\pm$ 0,02	0,49 $\pm$ 0,03	0,43 $\pm$ 0,02	0,71 $\pm$ 0,06	0,31 $\pm$ 0,02
67I	0,23 $\pm$ 0,02	0,48 $\pm$ 0,04	0,36 $\pm$ 0,01	0,31 $\pm$ 0,02	0,35 $\pm$ 0,09
67J	0,23 $\pm$ 0,03	0,42 $\pm$ 0,02	0,43 $\pm$ 0,02	0,40 $\pm$ 0,03	0,31 $\pm$ 0,02
67K	0,38 $\pm$ 0,02	0,83 $\pm$ 0,08	0,36 $\pm$ 0,03	0,37 $\pm$ 0,05	0,39 $\pm$ 0,04
67L	0,33 $\pm$ 0,08	0,40 $\pm$ 0,08	0,22 $\pm$ 0,03	0,78 $\pm$ 0,15	0,20 $\pm$ 0,06
67M	N/A	0,43 $\pm$ 0,04	2,33 $\pm$ 0,12	0,43 $\pm$ 0,03	0,31 $\pm$ 0,04
67O	0,38 $\pm$ 0,02	0,83 $\pm$ 0,08	0,36 $\pm$ 0,03	0,37 $\pm$ 0,05	0,39 $\pm$ 0,04

Parte B - Imágenes PET y reconstrucción de datos

[0624] Las imágenes PET se realizaron en ratas Sprague Dawley macho anestesiadas como se describe anteriormente. El animal se colocó luego en una cámara microPET (Focus220, CTI Molecular Imaging o Philips MOSAIC HP) y se inyectó con el agente de imagen (~ 1 mCi) a través de un catéter de vena de la cola. La adquisición de la imagen se inició inmediatamente después de la inyección y se terminó a los 60 min. Después de la adquisición, las imágenes se reconstruyeron en una matriz de 256 x 256 o 128 x 128 píxeles (microPET Manager y ASIPro o PETview, respectivamente) y se corrigió la descomposición. De este modo, se generaron imágenes tomográficas seriales utilizando intervalos de 5 o 10 minutos.

[0625] La figura 1 muestra imágenes representativas de [^{18}F]67A en ratas.

[0626] La figura 2 muestra imágenes representativas de [^{18}F]67B en ratas.

[0627] La figura 3 muestra imágenes representativas de [^{18}F]67C en ratas.

[0628] La figura 4 muestra imágenes representativas de [^{18}F]67D en ratas.

[0629] La figura 5 muestra imágenes representativas de [^{18}F]67E en ratas.

[0630] La figura 6 muestra imágenes representativas de [^{18}F]67F en ratas.

[0631] La figura 7 muestra imágenes representativas de [^{18}F]67G en ratas.

[0632] La figura 8 muestra imágenes representativas de [^{18}F]67H en ratas.

[0633] La figura 9 muestra imágenes representativas de [^{18}F]67I en ratas.

[0634] La figura 10 muestra imágenes representativas de [^{18}F]67J en ratas.

[0635] La figura 11 muestra imágenes representativas de [^{18}F]67K en ratas.

[0636] La figura 12 muestra imágenes representativas de [¹⁸F]67L en ratas.

[0637] La figura 13 muestra imágenes representativas de [¹⁸F]67M en ratas.

[0638] La figura 14 muestra imágenes representativas de [¹⁸F]67N en ratas.

[0639] La figura 15 muestra imágenes representativas de [¹⁸F]67O en ratas.

Ejemplo 68

Perfil metabólico de agentes de formación de imágenes

Parte A - Preparación de hepatocitos

[0640] Se compraron hepatocitos criopreservados de Celsis/In Vitro Technologies, Inc. (Baltimore, MD) y se almacenaron a -150°C antes de su uso. Se utilizaron múltiples lotes de hepatocitos para humanos (grupo de 5 donantes de sexos mixtos), primates (macho, mono rhesus), perro (macho, beagle), conejo (macho, blanco de Nueva Zelanda) y rata (macho, Sprague-Dawley). El día del estudio, los hepatocitos en viales criopreservados se ventilaron para liberar N₂ líquido y luego se colocaron en un baño de agua a 37°C durante 75-90 segundos para descongelarse. Los hepatocitos se transfirieron a KHB precalentado y se centrifugaron durante 5 minutos a 50 x g. El sobrenadante se desechó y los hepatocitos re-suspendieron en KHB a una concentración de 1x10⁶ células/ml. La viabilidad celular se confirmó por exclusión de azul Trypan.

Parte B - hepatocitos incubación

[0641] Los compuestos de ensayo se incubaron en los hepatocitos (1x10⁶ células/ml; 0,5 ml) se incubaron durante 0, 15, 30, 60 o 180 min a 37°C/5% de CO₂ luego se transfirieron directamente a acetonitrilo (1,0 mL), se agitaron en vórtex durante 30 s y se centrifugaron a 2500 x g durante 20 min. El sobrenadante se transfirió luego a un nuevo tubo de centrifuga, se evaporó el acetonitrilo bajo una corriente de nitrógeno en un bloque calefactor a 37°C y, después de la reconstitución en agua, se analizó por HPLC con radiodetección.

Parte C - Análisis de HPLC

[0642] Las muestras extraídas y los estándares se analizaron en un HPLC Agilent 1100 (Agilent Technologies, Burlington, MA) utilizando una columna Phenomenex Luna C18 (5 µ; 4,6 x 150 mm), mantenida a temperatura ambiente (25°C), y un caudal de 1,0 ml/min. La fase móvil A contenía 0,1% de ácido fórmico en agua, y la fase móvil B contenía 0,1% de ácido fórmico en acetonitrilo. Se usó un gradiente lineal de 5 a 90% de B durante 15 minutos para la elución. Se usó un tiempo posterior de 5 minutos de B al 5% para reequilibrar la columna. Los productos radiactivos se registraron utilizando detectores de flujo γ o β en línea (INUS, Tampa, FL).

<i>Agente de imagen</i>	<i>% padres restantes</i>
35	30
25	71
9	73
16	20
1	20
45	19
40	34
57B	31
43	63
48C	95
61G	6
62B	98

[0643] Si bien se han descrito e ilustrado varias realizaciones de la presente invención en el presente documento, los expertos habituales en la técnica visualizarán 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 este 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 las cuales 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 y que, dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas y equivalentes a las mismas, la invención puede llevarse a la práctica de una forma distinta a la descrita y reivindicada específicamente. La presente invención está dirigida 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 invención.

[0644] Los artículos indefinidos "un" y "una", como se usan aquí en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, a menos que se indique claramente lo contrario, deben entenderse que significan "al menos uno".

[0645] La frase "y/o", como se usa en el presente documento en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, debe entenderse que significa "uno o ambos" de los elementos unidos, es decir, elementos que están presentes conjuntamente en algunos casos y disyuntivamente presente 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.*

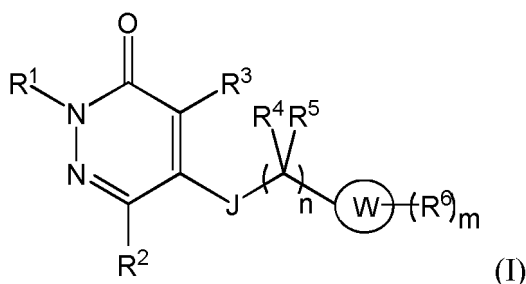
[0646] Como se usa en el presente documento en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, debe entenderse que "o" tiene el mismo significado que "y/o" como se definió anteriormente. Por ejemplo, cuando se separan elementos en una lista, "o" o "y/o" se interpretarán como inclusivos, es decir, la inclusión de al menos uno, pero también incluye más de uno, de un número o lista de elementos, y, opcionalmente, artículos 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 o una 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, tales 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.

[0647] Como se usa aquí en la especificación 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 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.*

[0648] 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" y similares deben entenderse como abiertos, es decir, significan que incluyen pero no se limitan a. Solo las frases de transición "que consisten en" y "que consisten esencialmente en" serán frases de transición cerradas o semicerradas, respectivamente, como se establece en el Manual de Procedimientos de Examen de Patentes de la Oficina de Patentes de los Estados Unidos, Sección 2111,03.

REIVINDICACIONES

1. compuesto A de la Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, -NO₂, y un resto de formación de imágenes;

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, -CN, -NO₂, y un resto de formación de imágenes; J se selecciona del grupo que consiste en N(R⁷), S, O, C(=O), C(=O)O, OC(=O), C(=O)N(R⁷), N(R⁷)C(=O), CH₂O y un enlace;

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes, o opcionalmente dos de R⁴ y R⁵ se unen para formar un anillo; n es 0, 1, 2 o 3;

W es arilo;

cada R⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, -N(R⁷)₂, -NO₂, -OH, -C(=O)R⁸, -C(=O)OR⁸, -OC(=O)R⁸, -C(=O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(=O)R⁸, -CN, -Si(R⁹)₃, -B(R⁹)₃, -OR⁸ y un resto de formación de imágenes;

m es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

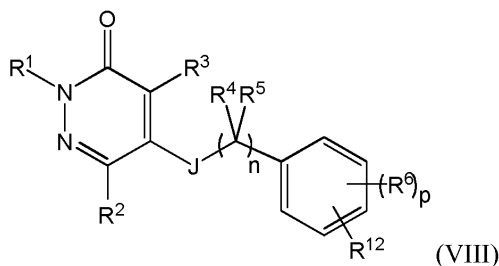
cada R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo y un resto de formación de imágenes, u opcionalmente, se pueden unir dos R⁷ para formar un anillo;

cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, y un resto de formación de imágenes;

cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, halo, y un resto de formación de imágenes; y

cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes, siempre que al menos un resto de formación de imágenes esté presente en el compuesto y sea ¹⁸F; y siempre que al menos un R⁶ sea alquino opcionalmente sustituido.

2. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, $-\text{NO}_2$, y un resto de formación de imágenes;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, y un resto de formación de imágenes;

J se selecciona del grupo que consiste en $\text{N}(\text{R}^7)$, S, O, $\text{C}(=\text{O})$, $\text{C}(=\text{O})\text{O}$, $\text{OC}(=\text{O})$, $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)$, $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(=\text{O})$, CH_2O , y un enlace;

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes, o opcionalmente dos de R^4 y R^5 se unen para formar un anillo;

n es 0, 1, 2 o 3;

cada R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, $-\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$, $-\text{CN}$, $-\text{Si}(\text{R}^9)_3$, $-\text{B}(\text{R}^9)_3$, $-\text{OR}^8$, y un resto de formación de imágenes;

p es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, y un resto de formación de imágenes, u opcionalmente, se pueden unir dos R^7 para formar un anillo;

cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, y un resto de formación de imágenes;

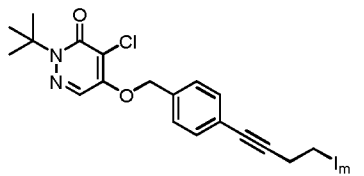
R^{12} se selecciona del grupo que consiste en alquinilo opcionalmente sustituido;

cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, halo, y un resto de formación de imágenes; y

cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes, siempre que al menos un resto de formación de imágenes esté presente en el compuesto y sea ^{18}F .

3. El compuesto de reivindicación 1, en donde al menos un R^6 es $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_m$; en donde I_m es ^{18}F y j es 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

4. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde I_m es ^{18}F .

5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal del mismo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, y opcionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable.

6. Una solución acuosa estéril que comprende un compuesto o una sal del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

7. Un compuesto o una sal del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para uso

(i) como agente de formación de imágenes; o

(ii) en imágenes de perfusión miocárdica.

8. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para usar en un método para detectar, obtener imágenes o controlar la perfusión miocárdica en un sujeto, comprendiendo dicho método administrar dicho compuesto o sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 al sujeto.

9. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una composición de la reivindicación 5, o una solución acuosa estéril de la reivindicación 6 para usar en un método de obtención de imágenes de una parte de un sujeto, dicho método comprende:

- (i) administrar al sujeto dicho compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o dicha composición de la reivindicación 5, o dicha solución acuosa estéril de la reivindicación 6; y
- (ii) adquirir al menos una imagen de una parte del sujeto;

o

- (i) administrar a un sujeto dicho compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o dicha composición farmacéutica de la reivindicación 5, o dicha solución acuosa estéril de la reivindicación 6;
- (ii) detectar la radiación emitida por el compuesto; y
- (iii) formar una imagen a partir de la misma.

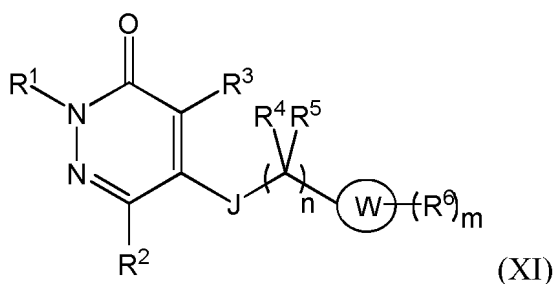
10. Un compuesto o una sal del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una composición farmacéutica de la reivindicación 5, o una solución acuosa estéril de la reivindicación 6 para usar en un método de

- (i) formación de imágenes; o
- (ii) detectar; o
- (iii) monitorizar

el documento, comprendiendo dicho método:

- (a) administrar a un paciente dicho compuesto o una sal del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o dicha composición farmacéutica de la reivindicación 5, o dicha solución acuosa estéril de la reivindicación 6; y
- (b) escanear al paciente usando imágenes de diagnóstico.

11. Un compuesto de Fórmula (XI):



o una sal del mismo, en donde:

R¹ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y un grupo saliente;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, -NO₂, y un grupo saliente;

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, -CN, -NO₂, y un grupo saliente;

J se selecciona del grupo que consiste en N(R⁷), S, O, C(=O), C(=O)O, OC(=O), C(=O)N(R⁷), N(R⁷)C(=O), CH₂O y un enlace;

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido y un grupo saliente, u opcionalmente dos de R⁴ y R⁵ se unen para formar un anillo;

n es 0, 1, 2 o 3;

W es arilo;

cada R⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquínilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, -N(R⁷)₂, -NO₂, -OH, -C(=O)R⁸, -C(=O)OR⁸, -OC(=O)R⁸, -C(=O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(=O)R⁸, -CN, -Si(R⁹)₃, -B(R⁹)₃, -OR⁸, y un grupo saliente; m es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

cada R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo y un grupo saliente, u opcionalmente, dos R⁷ se pueden unir para formar un anillo;

cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, alcoxilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, y un grupo saliente;

cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, halógeno, y un grupo saliente; y

cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y un grupo saliente, siempre que al menos un grupo saliente esté presente en el compuesto y el grupo saliente esté

- a) seleccionado de grupo que consiste en bromuro, yoduro o;
b) un éster de ácido sulfónico: y

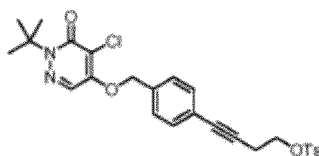
siempre que al menos un R⁶ sea alquínilo opcionalmente sustituido.

12. Un kit de diagnóstico que comprende uno o más viales que contienen

- (i) un precursor de un compuesto o una sal del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4; o
- (ii) un compuesto de la reivindicación 11 o una sal del mismo; y opcionalmente otros componentes.

13. Un método para formar un agente de formación de imágenes, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la reivindicación 11 o una sal del mismo con una especie que contiene ^{18}F para producir un agente de imagen que comprende ^{18}F .

14. El compuesto de la reivindicación 11 que tiene la estructura:



15. El compuesto 12 de la reivindicación 1 u 11, en donde m es 1, 2, 3, 4 o 5.

Figura 1

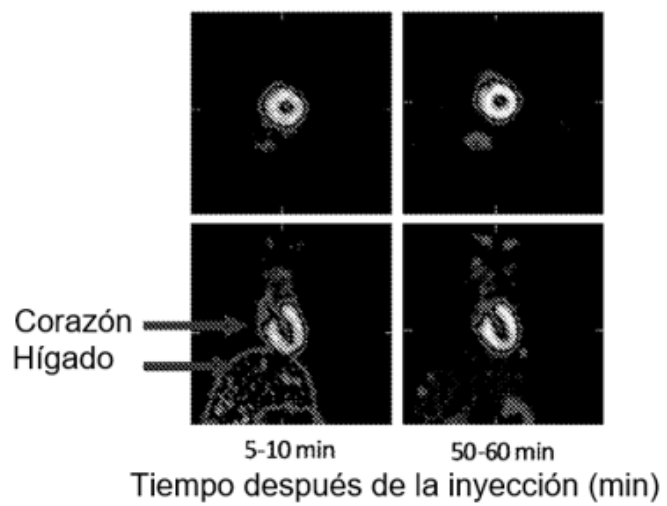


Figura 2

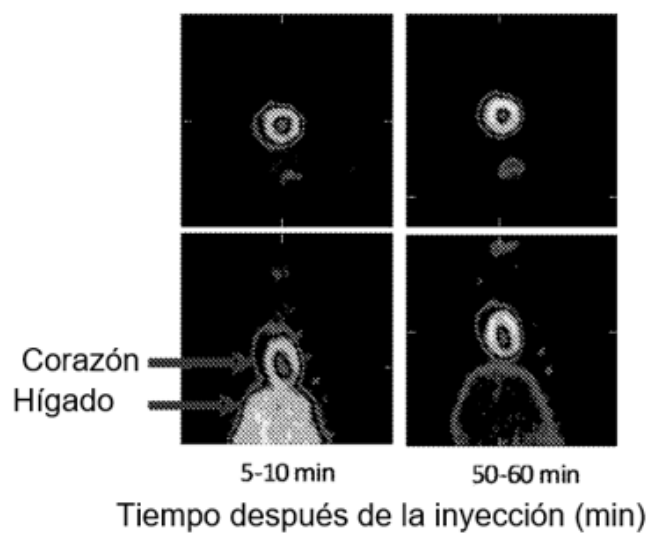


Figura 3

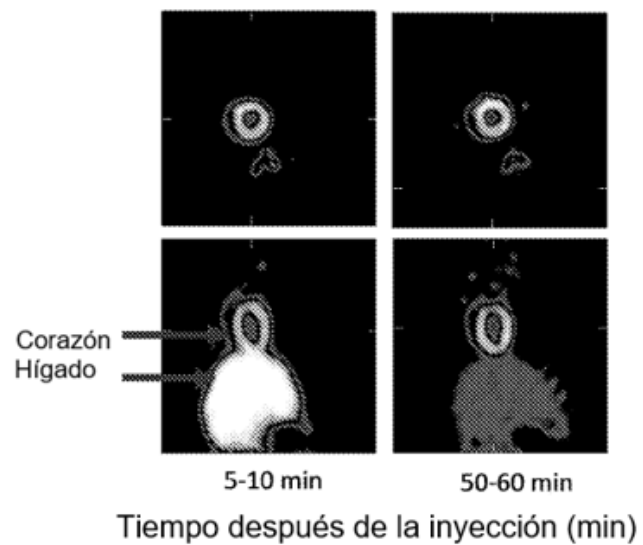


Figura 4

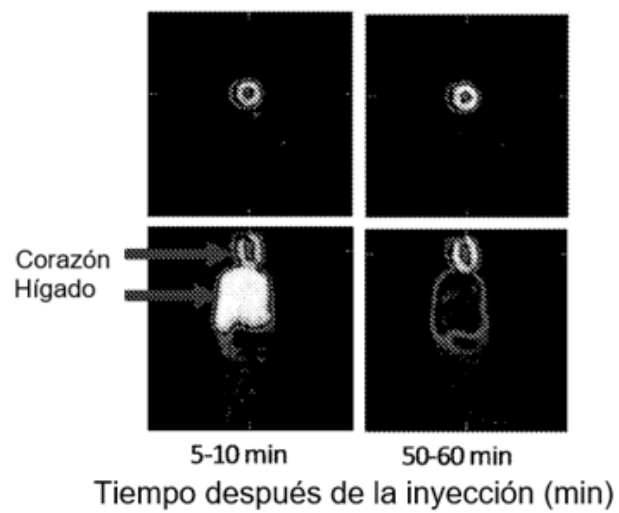
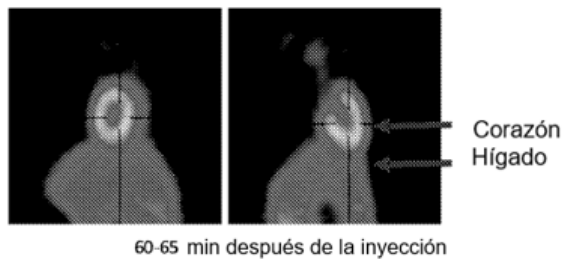


Figura 5



60-65 min después de la inyección

Figura 6

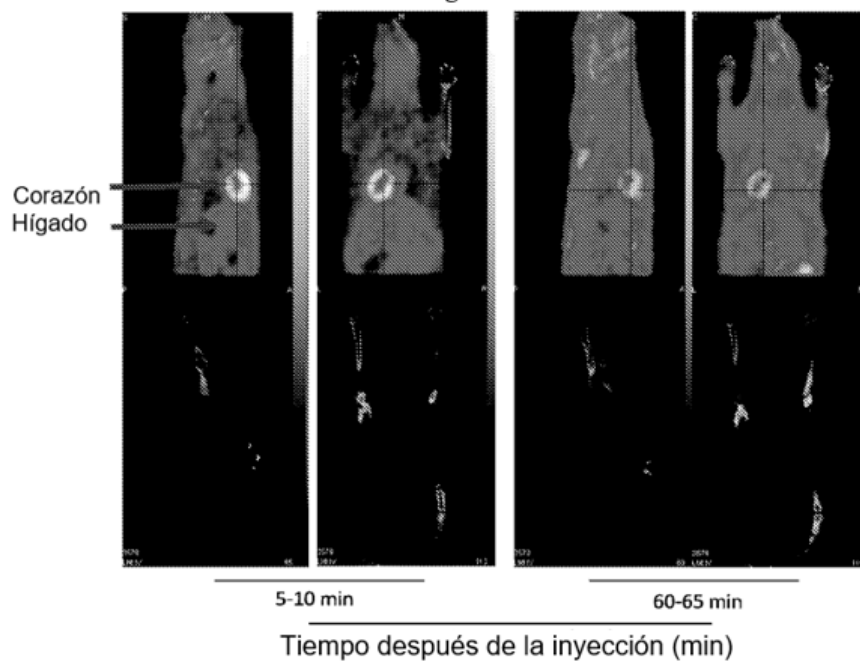


Figura 7

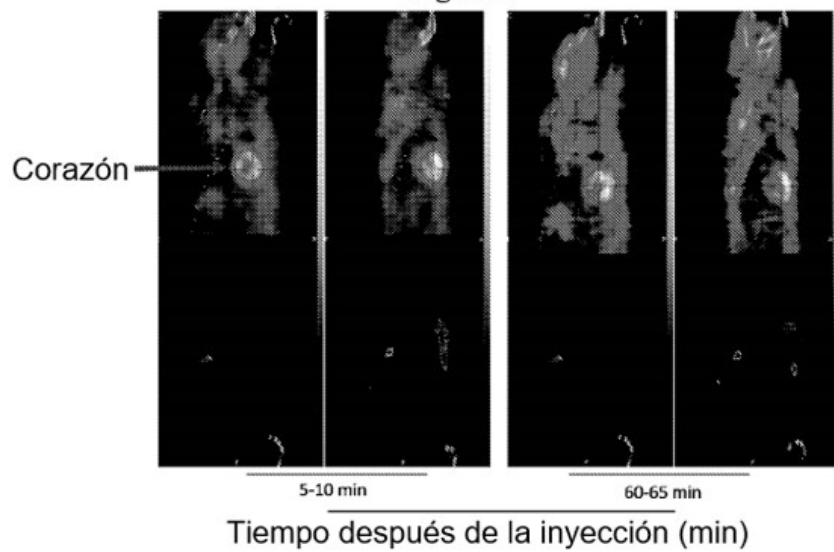


Figura 8

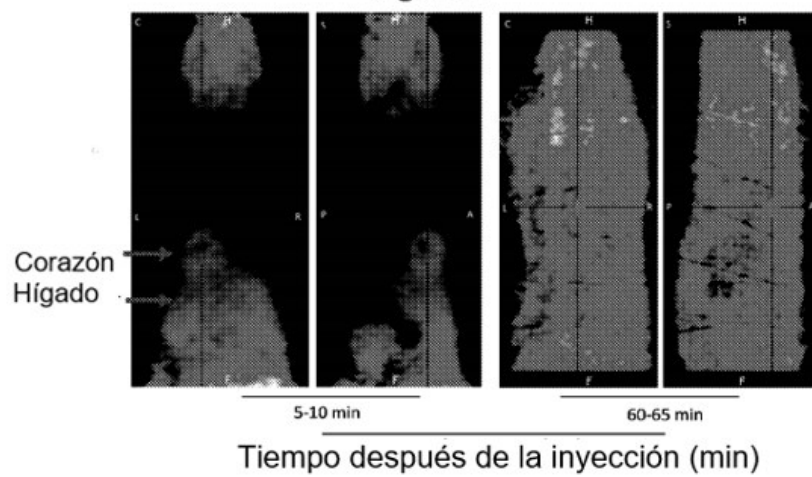


Figura 9

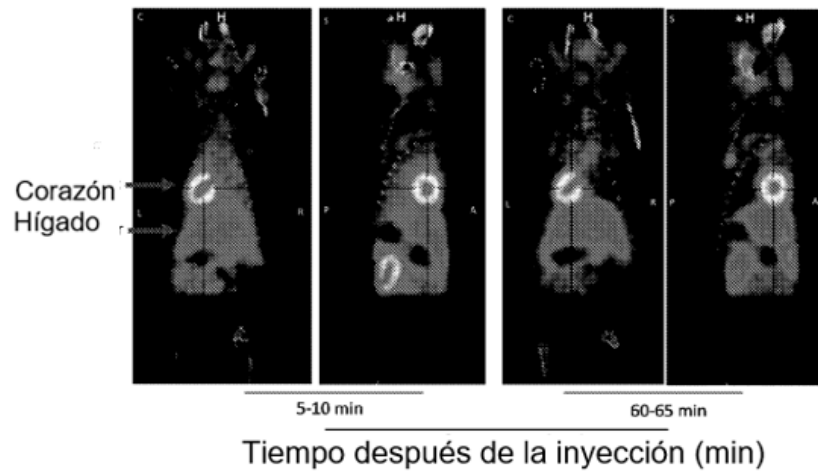


Figura 10

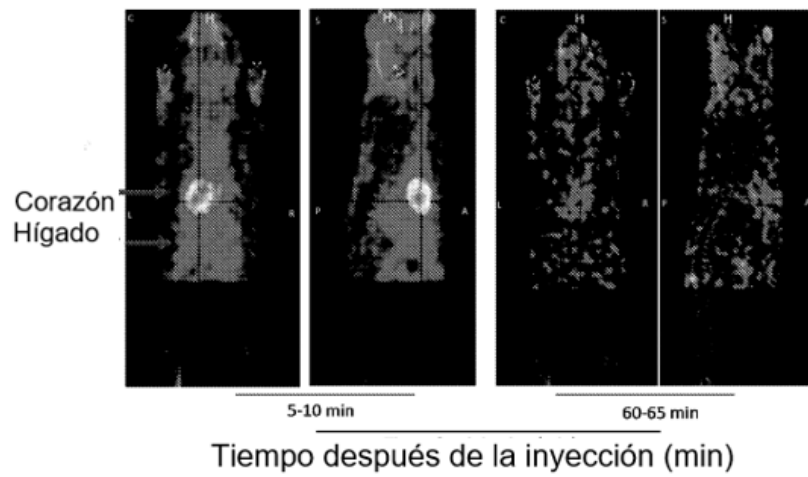


Figura 11

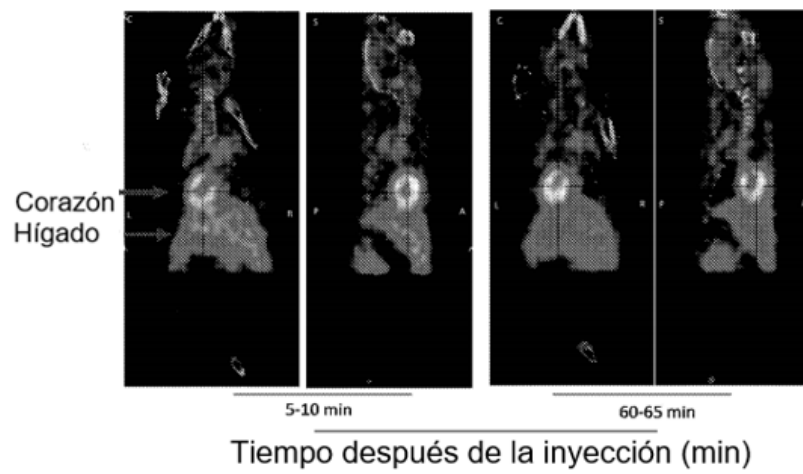


Figura 12

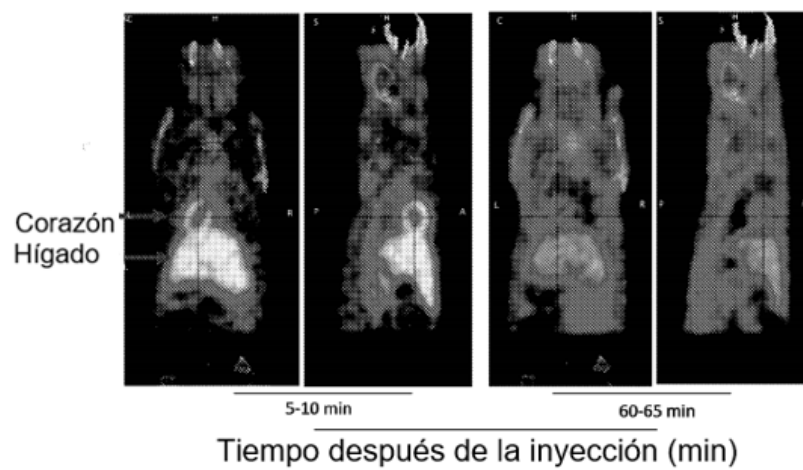


Figura 13

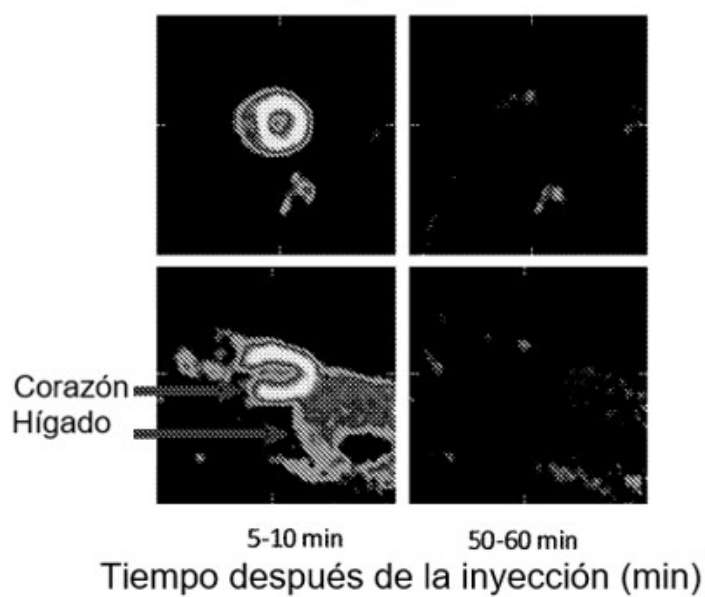


Figura 14

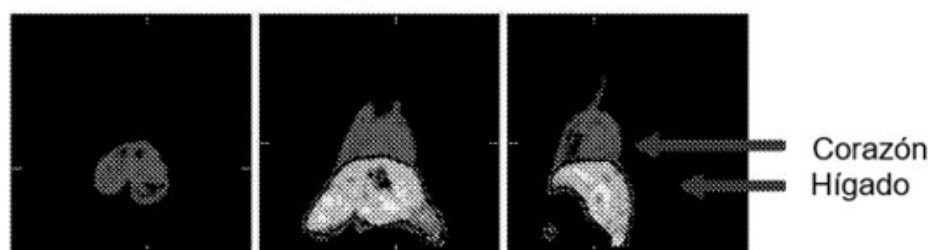


Figura 15

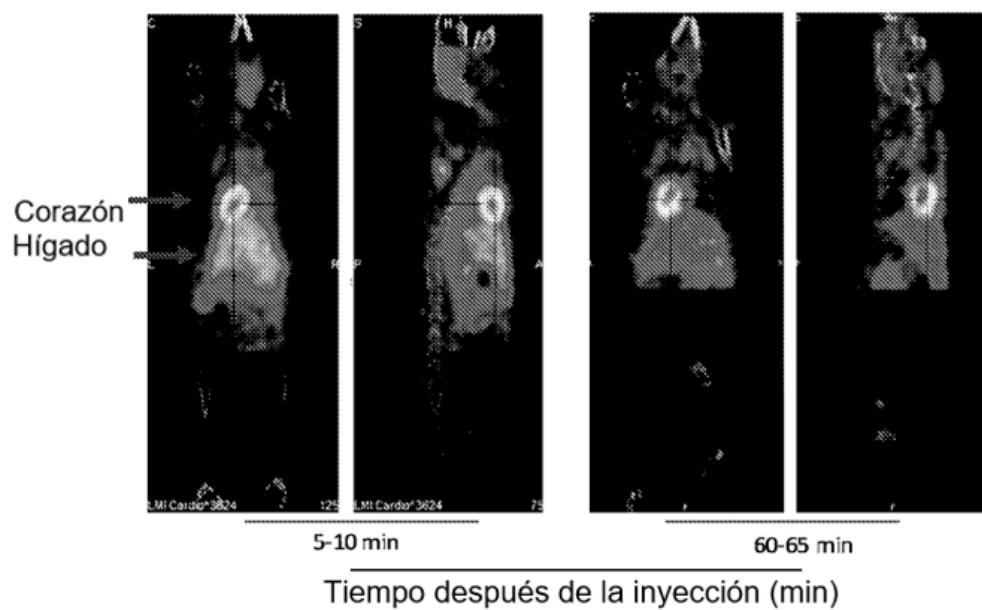


Figura 16

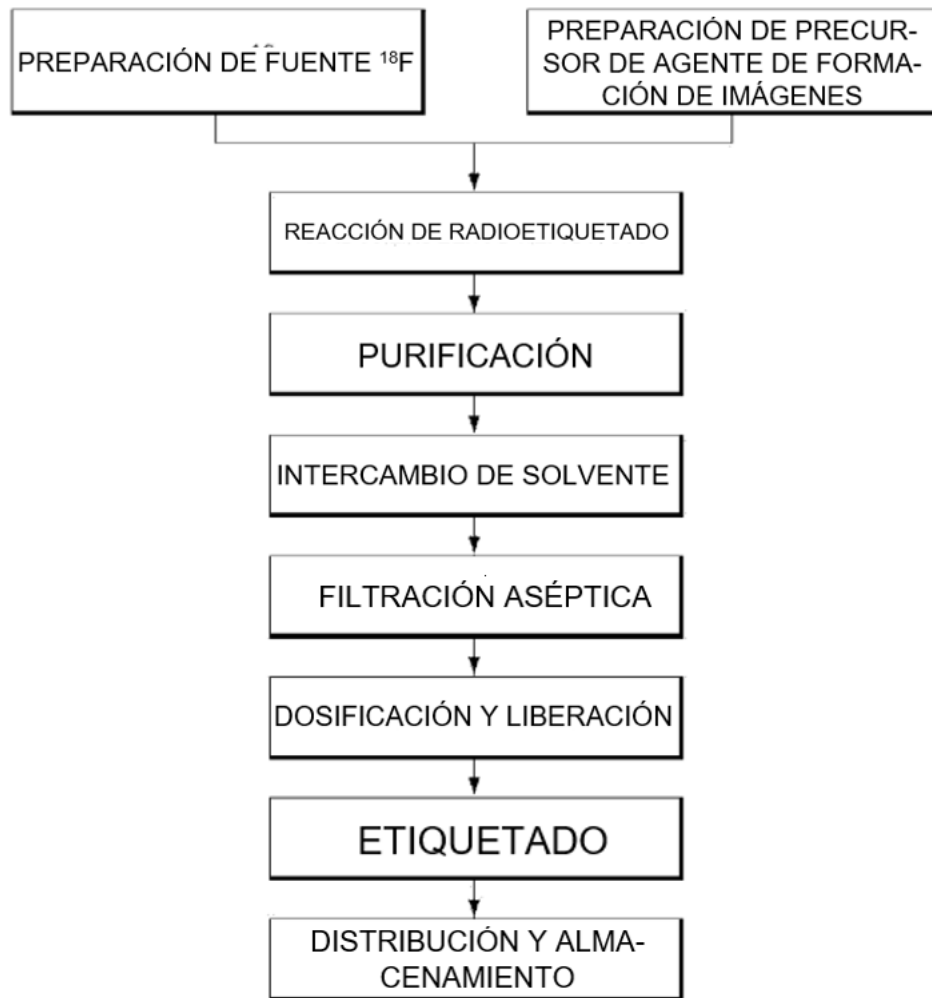


Figura 17

