

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 767 973**

51 Int. Cl.:

A61K 51/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.02.2009 PCT/US2009/001247**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.09.2009 WO09110984**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2009 E 09716528 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2019 EP 2257315**

54 Título: **Agentes de contraste para aplicaciones que comprenden formación de imágenes de perfusión**

30 Prioridad:

29.02.2008 US 67593 P

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

19.06.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ROBINSON, SIMON P.;
CASEBIER, DAVID S.;
YU, MING;
KAGAN, MIKHAIL y
LAZEWATSKY, JOEL**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 767 973 T3

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

DESCRIPCIÓN

Agentes de contraste para aplicaciones que comprenden formación de imágenes de perfusión

5 Campo de la invención

[0001] La presente descripción se refiere a compuestos que comprenden restos de formación de imágenes, y su uso en formación de imágenes y/o diagnóstico de ciertos trastornos en un sujeto. El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a métodos de diagnóstico practicados en el cuerpo humano o animal se refiere a los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención para su uso en dichos métodos.

Antecedentes de la invención

15 [0002] Las mitocondrias son orgánulos encerrados en la membrana distribuidos a través del citosol de la mayoría de las células eucariotas. Los niveles de mitocondrias están elevados en los tejidos que requieren mayor energía para funcionar. Ejemplos de tales tejidos incluyen cerebro, sistema nervioso central y tejidos cancerosos.

20 [0003] 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 NADH ubiquinona oxidoreductasa 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).

25 [0004] Los inhibidores conocidos de MC-1 incluyen deguelin, piericidina A, ubicidina-3, roliniastatino-1, roliniastatino-2 (bulatacina), la capsaicina, piridabeno, fenpiroximato, amital, MPP +, quinolinas y quinolonas (BBA 1998, 1364, 222-235).

30 [0005] El trabajo previo ha demostrado que ^{18}F -fluorodeoxiglucosa (FDG) puede ser útil en la formación de imágenes de cáncer en un sujeto. Por ejemplo, la elevada demanda de energía de los tejidos puede retener preferentemente ^{18}F -fluorodeoxiglucosa en las células cancerosas. Sin embargo, debido al mecanismo de absorción de la ^{18}F -fluorodeoxiglucosa, no todos los cánceres son "PET activos" en el uso de FDG.

35 [0006] Yalamanchili P. y col., Journal of Nuclear Cardiology, 2007, Volumen 14, Número 6; 782-8, describe un derivado de piridazinona marcado con flúor 18 diseñado para imágenes cardíacas.

Resumen de la invención

40 [0007] Las realizaciones de la presente invención se exponen en las reivindicaciones adjuntas.

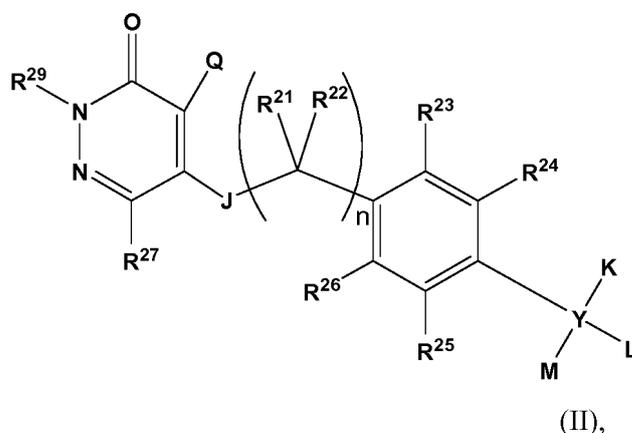
[0008] En un aspecto, la presente invención proporciona un método de formación de imágenes al menos una parte del cerebro o al menos una porción del sistema nervioso central en un sujeto humano, que comprende: administrar al sujeto un agente de contraste que tiene la estructura

45

50

55

60



en donde:

65 J se selecciona de $\text{N}(\text{R}^{27})$, S, O, $\text{C}(=\text{O})$, $\text{C}(=\text{O})\text{O}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, un enlace, o $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{27})$;
K y L, cuando están presentes, se seleccionan independientemente de hidrógeno, alcoxialquilo, alquiloxilo,

arilo, alquilo, heteroarilo y un resto de formación de imágenes, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;

M se selecciona de alcoxialquilo y alquiloxi, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, o L y M, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo, opcionalmente sustituido;

Q es halo o haloalquilo;

n es 0, 1, 2 o 3;

R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ y R²⁷ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, opcionalmente sustituido, y un resto de imagen;

R²⁹ es alquilo, opcionalmente sustituido; e

Y se selecciona de carbono y oxígeno siempre que cuando Y sea oxígeno, K y L estén ausentes y M sea alcoxialquilo opcionalmente sustituido,

en donde al menos un resto de formación de imágenes esté presente en la Fórmula (II);

y en el que dicho sustituyente opcional se selecciona de uno o más de los siguientes: alquilo, alqueno, cicloalquilo, alquilarilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, alquilarilalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, heteroalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, amino, tiol, -OH, fosfato, -CO₂H, =O, halo, trifluorometilo, nitro, ciano, éster, aldehído, amida, ceto, azida, sulfhidrilo, imino, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamida o un resto de imagen;

opcionalmente, en donde K y L, cuando están presentes, se seleccionan independientemente de hidrógeno, alcoxialquilo, alquiloxi, arilo, heteroarilo y un resto de formación de imágenes, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; o,

opcionalmente, en el que J es O y R²⁹ es C₁-C₆ alquilo; o,

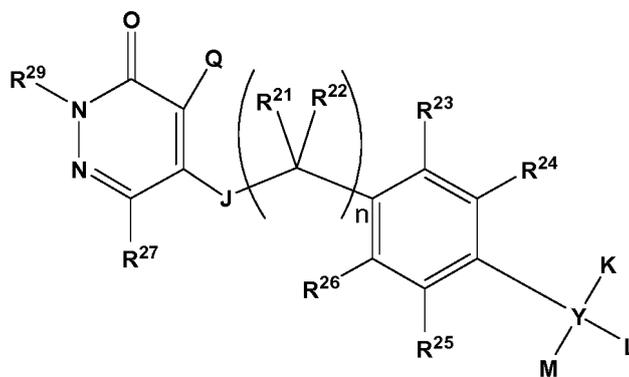
opcionalmente, en el que R²⁹ es *terc*-butilo; u,

opcionalmente, en donde K, L o M es alcoxialquilo, opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes;

u, opcionalmente, en donde M es alcoxialquilo, opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes; y

escanear el sujeto usando imágenes de diagnóstico para producir una imagen de al menos una porción del cerebro o al menos una porción del sistema nervioso central.

[0009] En otro aspecto, la presente invención proporciona un agente de contraste que tiene la estructura



(II),

para uso en un método de formación de imágenes al menos una porción de un cáncer en el que dicho método comprende administrar a un ser humano sujeto dicho agente de contraste y escanear el sujeto utilizando diagnóstico por imagen para producir una imagen de al menos una porción del cáncer, y en donde:

J se selecciona de N(R²⁷), S, O, C(=O), C(=O)O, NHCH₂CH₂O, a enlace, o C(=O)N(R²⁷);

K y L, cuando están presentes, se seleccionan independientemente de hidrógeno, alcoxialquilo, alquiloxi, arilo, alquilo, heteroarilo y un resto de formación de imágenes, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;

M se selecciona de hidrógeno, alcoxialquilo, alquiloxi, arilo, alquilo, heteroarilo y un resto de formación de imágenes, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, o

L y M, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo, opcionalmente sustituido;

Q es halo o haloalquilo;

n es 0, 1, 2 o 3;

R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ y R²⁷ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes;

R²⁹ es alquilo, opcionalmente sustituido; e

Y se selecciona de un enlace, carbono y oxígeno; con la condición de que cuando Y sea un enlace, K y L estén ausentes y M se seleccione entre arilo y heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; y siempre que cuando Y sea oxígeno, K y L estén ausentes y M se seleccione de hidrógeno,

alcoxialquilo, arilo, alquilo y heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido,

en donde al menos un resto de formación de imágenes está presente en la Fórmula (II);

y en donde dicho sustituyente opcional se selecciona de uno o más de los siguientes: alquilo, alqueno, cicloalquilo, alquilarilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, alquilarilalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, heteroalquilo, heterociclilo, heterocyclyla alquilo, amino, tiol, -OH, fosfato, -CO₂H, =O, halo, trifluorometilo, nitro, ciano, éster, aldehído, amida, ceto, azida, sulfhidrilo, imino, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamida o un resto de formación de imágenes;

opcionalmente, en donde K y L, cuando están presentes, se seleccionan independientemente de hidrógeno, alcoxialquilo, alquilo, arilo, heteroarilo y un resto de formación de imágenes, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; u,

opcionalmente, en donde M se selecciona de hidrógeno, alcoxialquilo, alquilo, arilo, heteroarilo y un resto de formación de imágenes, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; u,

opcionalmente, en donde L y M, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de tres o cuatro miembros, opcionalmente sustituido; u,

opcionalmente, en donde J se selecciona de N(R²⁷), S, O, C(=O), C(=O)O, NHCH₂CH₂O, un enlace, y C(=O)N(R²⁷); u,

opcionalmente, en el que J es O y R²⁹ es C₁-C₆ alquilo; u,

opcionalmente, en el que R²⁹ es *tert*-butilo; u,

opcionalmente, en donde K, L o M son independientemente alcoxialquilo, alquilo, arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes; u,

opcionalmente, en donde K, L o M es alcoxialquilo, opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes; u,

opcionalmente, en donde M es alcoxialquilo, opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes.

[0010] La presente invención se refiere al reconocimiento de que la interrupción de la función normal de las mitocondrias puede concentrarse ventajosamente ciertos compuestos en la mitocondria, y, por lo tanto, en el tejido mitocondrias-ricos. Como se describe en el presente documento, dichos compuestos pueden marcarse con al menos un resto de formación de imágenes, de modo que se pueda determinar la acumulación mitocondrial, proporcionando de ese modo marcadores de diagnóstico valiosos para la formación de imágenes del cerebro y el cáncer. Para los fines de esta especificación, un compuesto se denomina "marcado" cuando un resto de formación de imágenes está unido (por ejemplo, unido a) el compuesto.

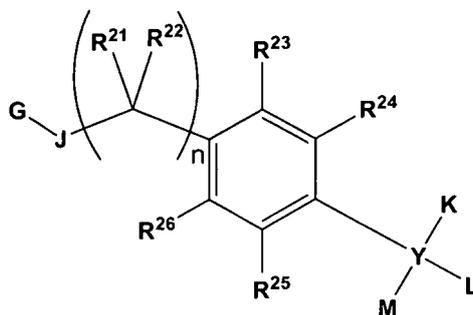
[0011] En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona métodos de imagen al menos una parte del cerebro (por ejemplo, tejido cerebral), el sistema nervioso central, o un cáncer, que comprende administrar a un sujeto un agente de contraste que comprende un resto de formación de imágenes y un compuesto unido al resto de formación de imágenes, el compuesto seleccionado de piridabeno, fenazaquina, un análogo de piridabeno, un análogo de pirimidifeno, un análogo de tebufenpirad y un análogo de fenazaquina; y escanear el sujeto usando imágenes de diagnóstico para producir una imagen de al menos una porción del cerebro, sistema nervioso central (SNC) o un cáncer (por ejemplo, un cáncer no del SNC). La imagen puede usarse en el diagnóstico de un sujeto o para determinar la etapa de una enfermedad.

[0012] En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona un agente de contraste que comprende un resto de formación de imágenes y un compuesto unido al resto formador de imágenes, el compuesto seleccionado de piridabeno, fenazaquina, un piridabeno analógico, un pirimidifeno analógico, un análogo de tebufenpirad, y una fenazaquina término análogo. En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona un agente de contraste que comprende un resto de formación de imágenes y un compuesto unido al resto de formación de imágenes, el compuesto seleccionado de piridabeno, fenazaquina, un análogo de piridabeno y un análogo de fenazaquina. En algunas realizaciones, el resto de formación de imágenes es un radioisótopo para la formación de imágenes de medicina nuclear.

[0013] En algunas realizaciones, el radioisótopo para formación de imágenes de medicina nuclear es ¹¹C, ¹³N, ¹⁸F, ¹²³I, ¹²⁵I. En un conjunto de realizaciones, el resto de formación de imágenes es ¹⁸F.

[0014] Se describe que el agente de contraste comprende un resto de formación de imágenes y un compuesto unido a la formación de imágenes resto, el compuesto seleccionado de piridabeno, fenazaquina, un deguelin analógico, un piridabeno analógico, un pirimidifeno analógico, un tebufenpirad analógica, y una fenazaquina análogo en el que el agente de contraste tiene una estructura como en la Fórmula (I),

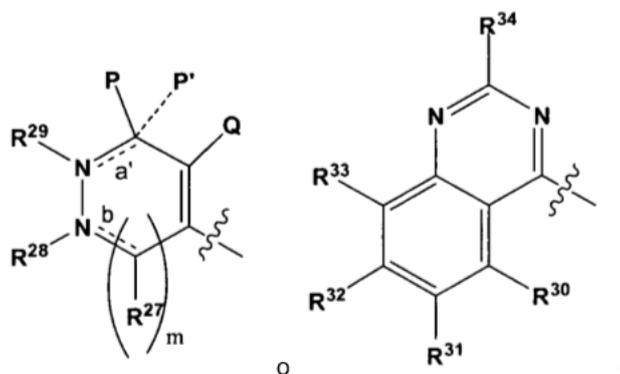
- 3 -



(I),

en donde:

G es



m es 0 o 1;

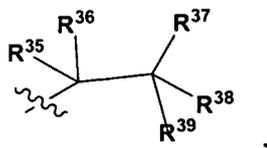
$\text{---}^{\text{a}'}$ y ---^{b} cada uno representa independientemente un enlace simple o doble;

R²⁷, R³⁰, R³¹, R³², R³³ y R³⁴ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes;

R²⁸, cuando está presente, se selecciona de hidrógeno y alquilo, opcionalmente sustituido, siempre que cuando ---^{b} sea un doble enlace, R²⁸ esté ausente;

R²⁹, cuando está presente, es alquilo, opcionalmente sustituido, siempre que cuando $\text{---}^{\text{a}'}$ sea un doble enlace, R²⁹ esté ausente;

P es



en donde R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸ y R³⁹ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, opcionalmente sustituido, y un resto de formación de imágenes;

P', cuando está presente, es hidrógeno, siempre que cuando $\text{---}^{\text{a}'}$ sea un doble enlace, P' esté ausente;
o, P y P' juntos forman un grupo oxo;

Q es halo o haloalquilo;

J se selecciona de N(R²⁷), S, O, C(=O), C(=O)O, NHCH₂CH₂O, un enlace, y C(=O)N(R²⁷);

K y L, cuando están presentes, se seleccionan independientemente de hidrógeno, alcoxilquilo, alquioxilo, arilo, alquilo, heteroarilo y un resto de formación de imágenes, cada uno de los cuales está opcionalmente

sustituido;

M se selecciona de hidrógeno, alcoxilquilo, alquiloxi, arilo, alquilo, heteroarilo y un resto de formación de imágenes, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, o

L y M, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo, opcionalmente sustituido;

n es 0, 1, 2 o 3;

R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵ y R²⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; e

Y se selecciona de un enlace, carbono y oxígeno; con la condición de que cuando Y sea un enlace, K y L estén ausentes y M se seleccione entre arilo y heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; y siempre que cuando Y sea oxígeno, K y L estén ausentes y M se seleccione de hidrógeno, alcoxilquilo, arilo, alquilo y heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido,

en donde al menos un resto de formación de imágenes está presente en la Fórmula (I).

[0015] En un conjunto de realizaciones, K y L, cuando está presente, se seleccionan independientemente de hidrógeno, alcoxilquilo, alquiloxi, arilo, heteroarilo, y un resto de formación de imágenes, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. En un conjunto de realizaciones, M se selecciona de hidrógeno, alcoxilquilo, alquilo, arilo, heteroarilo y un resto de formación de imágenes, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. En un conjunto de realizaciones, L y M, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de tres o cuatro miembros, opcionalmente sustituido.

[0016] En un conjunto de realizaciones, J se selecciona de N(R²⁷), S, O, C(=O), C(=O)O, NHCH₂CH₂O, un enlace, y C(=O)N(R²⁷), siempre que, cuando J sea C(=O)O, el átomo de carbono de J esté unido a G y al átomo de oxígeno de J está unido al carbono sustituido con R²¹ y R²²; cuando J es NHCH₂CH₂O, el átomo de nitrógeno de J está unido a G y el átomo de oxígeno de J está unido al carbono sustituido con R²¹ y R²²; y, cuando J es C(=O)N(R²⁷), el átomo de carbono de J está unido a G y el átomo de nitrógeno de J está unido al carbono sustituido con R²¹ y R²².

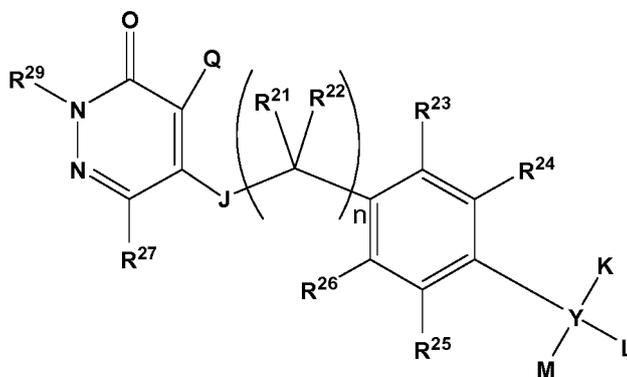
[0017] En un conjunto de realizaciones, R²⁹ es C₁-C₆ alquilo. Por ejemplo, C₁-C₆ alquilo puede ser *tert*-butilo.

[0018] En un conjunto de realizaciones, R²⁸ es C₁-C₆ alquilo. Por ejemplo, C₁-C₆ alquilo puede ser metilo.

[0019] En cualquiera de las realizaciones anteriores, cualquier grupo puede estar opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes. En algunas realizaciones, K, L o M son independientemente alcoxilquilo, alquiloxi, arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes. En un conjunto de realizaciones, K, L o M son independientemente alcoxilquilo, opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes.

[0020] En un conjunto de realizaciones, m es alcoxilquilo, opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes.

[0021] En algunas realizaciones, el agente de contraste comprende un resto de formación de imágenes y un compuesto unido a la formación de imágenes resto, el compuesto seleccionado de deguelin, piridabeno, pirimidifeno, tebufenpirad, fenazaquina, un deguelin análogo, un piridabeno análogo, un pirimidifeno análogo, un análogo de tebufenpirad, y un análogo de fenazaquina en el que el agente de contraste tiene una estructura como en la Fórmula (II),



(II),

en donde:

J se selecciona de N(R²⁷), S, O, C(=O), C(=O)O, NHCH₂CH₂O, un enlace, o C(=O)N(R²⁷);

K y L, cuando están presentes, se seleccionan independientemente de hidrógeno, alcoxilquilo, alquilo, arilo, heteroarilo, y un resto de formación de imágenes, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

arilo, alquilo, heteroarilo y un resto de formación de imágenes, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;

M se selecciona de hidrógeno, alcoxialquilo, alquilo, arilo, heteroarilo y un resto de formación de imágenes, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, o

5 L y M, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo, opcionalmente sustituido;

Q es halo o haloalquilo;

n es 0, 1, 2 o 3;

10 R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} y R^{27} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes;

R^{29} es alquilo, opcionalmente sustituido; e

Y se selecciona de un enlace, carbono y oxígeno; con la condición de que cuando Y sea un enlace, K y L estén ausentes y M se seleccione entre arilo y heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; y siempre que cuando Y sea oxígeno, K y L estén ausentes y M se seleccione de hidrógeno, alcoxialquilo, arilo, alquilo y heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido,

15

en donde al menos un resto de formación de imágenes está presente en la Fórmula (II).

[0022] En un conjunto de realizaciones, K y L, cuando está presente, se seleccionan independientemente de hidrógeno, alcoxialquilo, alquilo, arilo, heteroarilo, y un resto de formación de imágenes, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. En un conjunto de realizaciones, M se selecciona de hidrógeno, alcoxialquilo, alquilo, arilo, heteroarilo y un resto de formación de imágenes, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. En un conjunto de realizaciones, L y M, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de tres o cuatro miembros, opcionalmente sustituido.

20

[0023] En un conjunto de realizaciones, J se selecciona de $N(R^{27})$, S, O, $C(=O)$, $C(=O)O$, $NHCH_2CH_2O$, un enlace, y $C(=O)N(R^{27})$, siempre que, cuando J es $C(=O)O$, el átomo de carbono de J está unido a G y el átomo de oxígeno de J está unido al carbono sustituido con R^{21} y R^{22} ; cuando J es $NHCH_2CH_2O$, el átomo de nitrógeno de J está unido a G y el átomo de oxígeno de J está unido al carbono sustituido con R^{21} y R^{22} ; y, cuando J es $C(=O)N(R^{27})$, el átomo de carbono de J está unido a G y el átomo de nitrógeno de J está unido al carbono sustituido con R^{21} y R^{22} .

25

[0024] En un conjunto de realizaciones, J es O y R^{29} es C_1 - C_6 alquilo. Por ejemplo, C_1 - C_6 alquilo puede ser *terc-butilo*.

30

[0025] En cualquiera de las realizaciones anteriores, cualquier grupo puede estar opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes. En algunas realizaciones, K, L o M son independientemente alcoxialquilo, alquilo, arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes. En un conjunto de realizaciones, K, L o M son independientemente alcoxialquilo, opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes.

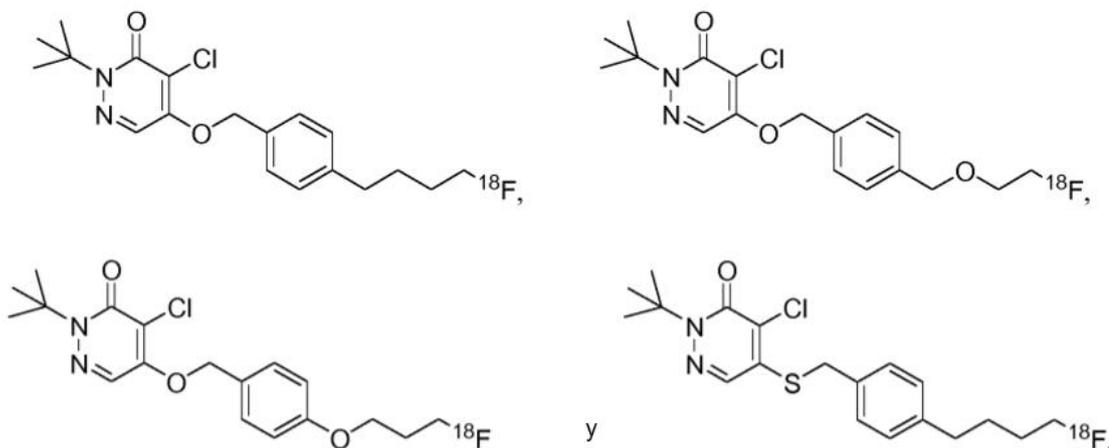
35

[0026] En un conjunto de realizaciones, m es alcoxialquilo, opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes.

40

[0027] En un conjunto de realizaciones, el agente de contraste se selecciona de entre el grupo siguiente:

45



50

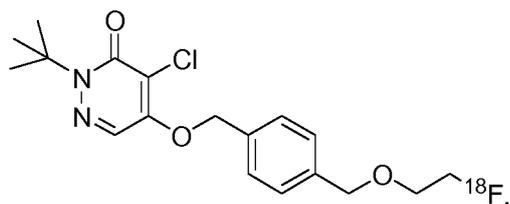
55

60

[0028] En una realización particular, el agente de contraste es

65

5

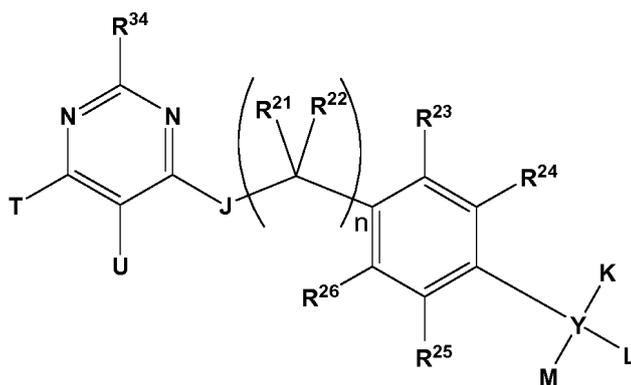


10

[0029] En algunas realizaciones, el agente de contraste comprende un resto de formación de imágenes y un compuesto unido a el resto de formación de imágenes, el compuesto seleccionado entre deguelina, piridabeno, pirimidifeno, tebufenpirrad, fenazaquina, un análogo de deguelina, un análogo de piridabeno, un análogo de pirimidifeno, un análogo de tebufenpirrad y un análogo de fenazaquina en el que el agente de contraste tiene una estructura como en la Fórmula (III),

15

20



25

30

(III),

en donde:

35

J se selecciona de N(R²⁷), S, O, C(=O), C(=O)O, NHCH₂CH₂O, un enlace, y C(=O)N(R²⁷);

K se selecciona de hidrógeno, alcoxilquilo, alquiloxi, arilo, alquilo, heteroarilo y un resto de formación de imágenes, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido;

L, cuando está presente, se selecciona de hidrógeno, alcoxilquilo, alquiloxi, arilo, alquilo, heteroarilo y un resto de formación de imágenes, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;

40

M, cuando está presente, se selecciona de hidrógeno, alcoxilquilo, alquiloxi, arilo, alquilo, heteroarilo y un resto de formación de imágenes, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, o

L y M, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo, opcionalmente sustituido;

45

T y U se seleccionan independientemente de hidrógeno, alcoxi, alcoxilquilo, alquilo, halo, y un resto de formación de imágenes, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido o, T y U, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un de cinco a anillo aromático o no aromático de seis miembros que contiene cero a dos heterótomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes; n es 0, 1, 2 o 3; y

50

R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷ y R³⁴ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes; e

Y se selecciona de un enlace, carbono y oxígeno, siempre que cuando Y sea un enlace, K y L estén ausentes y M se seleccione de arilo y heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; y siempre que cuando Y sea oxígeno, K y L estén ausentes y M se seleccione entre hidrógeno, alcoxilquilo, arilo, alquilo y heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido,

55

en donde al menos un resto de formación de imágenes está presente en la Fórmula (III).

60

[0030] En un conjunto de realizaciones, K y L, cuando está presente, se seleccionan independientemente de hidrógeno, alcoxilquilo, alquiloxi, arilo, heteroarilo, y un resto de formación de imágenes, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. En un conjunto de realizaciones, M se selecciona de hidrógeno, alcoxilquilo, alquiloxi, arilo, heteroarilo y un resto de formación de imágenes, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. En un conjunto de realizaciones, L y M, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de tres o cuatro miembros, opcionalmente sustituido.

65

[0031] En un conjunto de realizaciones, J se selecciona de N(R²⁷), S, O, C(=O), C(=O)O, NHCH₂CH₂O, un enlace, y C(=O)N(R²⁷), siempre que, cuando J es C(=O)O, el átomo de carbono de J está unido a G y el átomo de oxígeno de

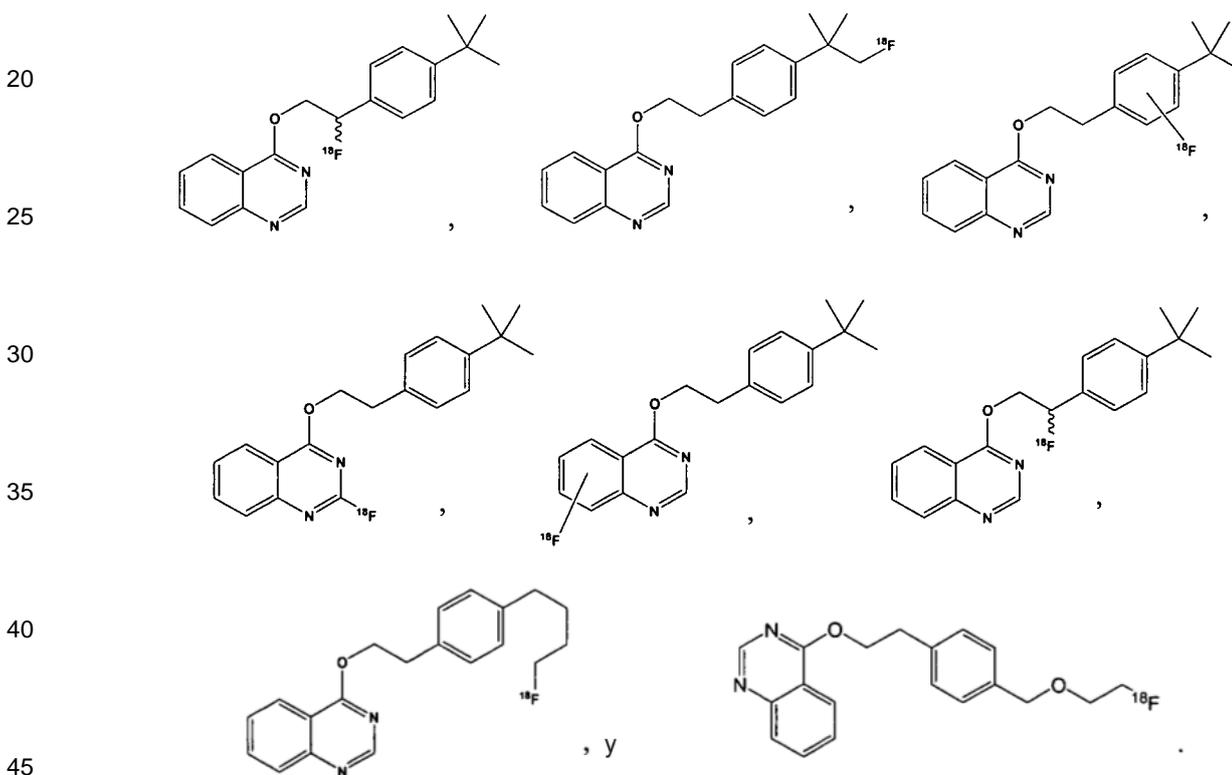
J está unido al carbono sustituido con R²¹ y R²²; cuando J es NHCH₂CH₂O, el átomo de nitrógeno de J está unido a G y el átomo de oxígeno de J está unido al carbono sustituido con R²¹ y R²²; y, cuando J es C(=O)N(R²⁷), el átomo de carbono de J está unido a G y el átomo de nitrógeno de J está unido al carbono sustituido con R²¹ y R²².

5 [0032] En un conjunto de realizaciones, J es O.

[0033] En cualquiera de las realizaciones anteriores, cualquier grupo puede estar opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes. En algunas realizaciones, K, L o M son independientemente alcoxilquilo, alquiloxi, arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes. En un conjunto de realizaciones, K, L o M son independientemente alcoxilquilo, opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes.

[0034] En un conjunto de realizaciones, m es alcoxilquilo, opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes.

15 [0035] En algunas realizaciones, el agente de contraste se selecciona de entre el grupo siguiente:



[0036] En cualquiera de los aspectos anteriores y formas de realización, un grupo alquilo puede ser C₁₋₂₀ alquilo, C₁₋₁₀ alquilo o C₁₋₆ alquilo, opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el grupo alquilo es C₁₋₆ alquilo, opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el grupo alquilo es C₁₋₆ alquilo, opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes.

[0037] En cualquiera de los aspectos no percepción y formas de realización, el agente de contraste se puede proporcionar en presencia de una sal farmacéuticamente aceptable, como se describe aquí.

55 [0038] En cualquiera de los aspectos y realizaciones anteriores, el agente de contraste se puede proporcionar en presencia de un contraión o, en ausencia de un contraión (por ejemplo, como una base libre).

[0039] En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona métodos para sintetizar cualquiera de los anteriores de contraste agentes de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, el método puede comprender hacer reaccionar un compuesto con un precursor del resto de formación de imágenes para formar un agente de contraste. En otra realización, el método puede comprender hacer reaccionar una molécula intermedia para producir un agente de contraste de la divulgación. En algunas realizaciones, el método puede comprender además aislar y/o purificar la molécula intermedia y/o el agente de contraste. El método también puede comprender la caracterización de la molécula intermedia y/o el agente de contraste.

[0040] En algunas realizaciones, la presente descripción también proporciona métodos para formación de imágenes

médicas; uso intravenoso en imagenología; obtener imágenes de al menos una porción del cerebro, sistema nervioso central o cáncer de un sujeto; infusión o inyección; administrar un agente de imagen al cerebro o un tumor; perfusión de imágenes en una región o estructura del cuerpo (p. ej., cerebro, SNC, tumor); determinar el nivel de mitocondrias y/o densidad mitocondrial en un sujeto o parte de un sujeto; diagnosticar una enfermedad en un sujeto, incluido el diagnóstico de aparición, progresión y/o regresión de una enfermedad; determinar el estadio de una enfermedad en un sujeto; pasar un agente de contraste de la divulgación a través de la barrera hematoencefálica de un sujeto; monitorizar la acumulación de un agente de contraste de la divulgación en el cerebro de un sujeto; o tratar un tumor, como un tumor sólido. En algunas realizaciones, los métodos de la invención pueden usarse para evaluar la eficacia de un tratamiento, por ejemplo, el cerebro, el SNC o un cáncer pueden visualizarse usando agentes de contraste de la divulgación antes, durante y/o después del tratamiento de una afección. que afecta el cerebro, el SNC o el cáncer de un sujeto. El método puede comprender administrar un agente de contraste como se describe aquí a un sujeto. En algunas realizaciones, el método comprende pasar un agente de contraste de la divulgación a través de la barrera hematoencefálica de un sujeto. En algunas realizaciones, el método comprende controlar la acumulación de un agente de contraste de la divulgación en el cerebro de un sujeto. Todas las características descritas en la especificación pueden usarse en combinación con tales métodos.

[0041] En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas para la imagen médica; uso intravenoso en imagenología; obtener imágenes de al menos una porción del cerebro, sistema nervioso central o cáncer de un sujeto; infusión o inyección; administrar un agente de imagen al cerebro o un tumor; perfusión de imágenes en una región o estructura del cuerpo (p. ej., cerebro, SNC, tumor); determinar el nivel de mitocondrias y/o densidad mitocondrial en un sujeto o parte de un sujeto; diagnosticar una enfermedad en un sujeto, incluido el diagnóstico de aparición, progresión y/o regresión de una enfermedad; determinar el estadio de una enfermedad en un sujeto; pasar un agente de contraste de la divulgación a través de la barrera hematoencefálica de un sujeto; monitorizar la acumulación de un agente de contraste de la divulgación en el cerebro de un sujeto; o tratar un tumor, como un tumor sólido. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un agente de contraste como se describe en este documento, y uno o más vehículos, aditivos y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Todas las características descritas en la especificación pueden usarse en combinación con tales composiciones farmacéuticas.

[0042] En algunas realizaciones, la presente descripción se refiere al uso de cualquiera de los agentes de contraste descritos en este documento en la preparación de un medicamento para formación de imágenes médicas; uso intravenoso en imagenología; obtener imágenes de al menos una porción del cerebro, sistema nervioso central o cáncer de un sujeto; infusión o inyección; administrar un agente de imagen al cerebro o un tumor; perfusión de imágenes en una región o estructura del cuerpo (p. ej., cerebro, SNC, tumor); determinar el nivel de mitocondrias y/o densidad mitocondrial en un sujeto o parte de un sujeto; diagnosticar una enfermedad en un sujeto, incluido el diagnóstico de aparición, progresión y/o regresión de una enfermedad; determinar el estadio de una enfermedad en un sujeto; pasar un agente de contraste de la divulgación a través de la barrera hematoencefálica de un sujeto; monitorizar la acumulación de un agente de contraste de la divulgación en el cerebro de un sujeto; o tratar un tumor, como un tumor sólido. Cualquiera de los usos descritos en el presente documento puede comprender el uso de un agente de contraste de la presente divulgación. Todas las características descritas en la especificación pueden usarse en combinación con tales usos. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona métodos para tratar a un paciente. El método puede comprender los pasos de administrar al paciente un agente de contraste como en cualquiera de las realizaciones anteriores; y adquirir una imagen de un sitio de concentración del agente de contraste en el paciente mediante una técnica de diagnóstico por imagen.

[0043] La presente descripción también proporciona un método para la adquisición de una imagen, o construir una imagen, de al menos un parte del cerebro, sistema nervioso central, o un cáncer de un sujeto.

[0044] Cualquiera de los aspectos y realizaciones anteriores puede comprender poner en contacto al menos una porción del cerebro, sistema nervioso central o un cáncer de un sujeto con un agente de contraste de la divulgación. En ciertas realizaciones, el contacto puede ocurrir mediante la administración del agente de contraste al sujeto. En un conjunto de realizaciones, el contacto puede ocurrir a través de la administración intravenosa del agente de contraste al sujeto.

[0045] En cualquiera de los aspectos anteriores y formas de realización, la enfermedad puede ser un trastorno o condición del SNC, como se describe en el presente documento.

[0046] En cualquiera de los aspectos anteriores y formas de realización, el sujeto puede ser de otra manera libre de indicaciones para la perfusión de formación de imágenes, tales como imágenes de perfusión miocárdica, por ejemplo.

[0047] Otros aspectos de la divulgación pueden incluir combinaciones adecuadas de realizaciones y aspectos dados a conocer en el presente documento.

Breve descripción de los dibujos

[0048]

FIG. 1 muestra imágenes representativas de los planos (a) transversales, (b) coronales y (c) sagitales de un cerebro de primates no humanos, con 2-*terc*-butilo-4-cloro-5-[4-(2-[¹⁸F]fluoro-etoximetilo)-benciloilo]-2H-piridazina-3-ona en una NHP normal, donde las porciones más blancas indican la localización del agente de contraste.

FIG. 2A muestra imágenes representativas de las secciones transversales (imagen izquierda) y sagitales (imagen derecha) de una imagen de cerebro de rata usando 2-*terc*-butilo-4-cloro-5-[4-(2-[¹⁸F]fluoroetoximetilo)-benciloxi]-2H-piridazina-3-ona (Agente 2), donde las porciones más blancas indican la localización del agente de contraste.

FIG. 2B muestra imágenes representativas de las secciones transversales (imagen izquierda) y sagitales (imagen derecha) de un cerebro de rata fotografiado usando 2-*terc*-butilo-4-cloro-5-[4-(3-[¹⁸F]fluoropropoxi)-benciloxi]-2H-piridazina-3-ona (Agente 3), donde las porciones más blancas indican la localización del agente de contraste.

FIG. 3A muestra imágenes tomográficas representativas de las secciones transversales (imagen izquierda) y sagitales (imagen derecha) de un cerebro de NHP fotografiado con el Agente 2, donde las porciones más blancas indican la localización del agente de contraste.

FIG. 3B muestra imágenes tomográficas representativas de las secciones transversales (imagen izquierda) y sagitales (imagen derecha) de un cerebro NHP fotografiado con 2-*terc*-butilo-4-cloro-5-[4-(4-[¹⁸F]fluorobutilo)-benciloxi]-2H-piridazina-3-ona (Agente 1), donde las porciones más blancas indican la localización del agente de contraste.

FIG. 4 muestra imágenes representativas transversales (imagen izquierda) y coronal (imagen derecha) de un ratón c-neu ONCO fotografiado con el Agente 2, donde las porciones más blancas indican la localización del agente de contraste.

Descripción detallada

[0049] La presente invención se refiere en general a métodos para usar los agentes de contraste en la formación de imágenes que incluye la perfusión de imágenes. En algunas realizaciones, los métodos de la divulgación pueden ser útiles para obtener imágenes de una ubicación dentro de un sujeto (por ejemplo, mamífero), que incluye el cerebro, el sistema nervioso central, el cáncer o partes del mismo. Algunas realizaciones de la invención pueden proporcionar agentes de contraste y métodos relacionados, que son selectivos para tejidos de alta demanda de energía dentro de un sujeto, además de un mecanismo de captación amplio. En algunos casos, los agentes de contraste y los métodos descritos en el presente documento exhiben ventajosamente una gran avidez por una diana intracelular con una tasa de desconexión relativamente baja, lo que puede ser útil en procesos de focalización asociados con mitocondrias.

Restos de formación de imágenes

[0050] Ejemplos de agentes de contraste de medicina nuclear adecuados para uso en la presente invención incluyen, ¹¹C, ¹³N, ¹⁸F, ¹²³I, y ¹²⁵I. En algunos casos, ¹¹C-palmitato pueden utilizarse para sondear oxidación ácida grasa y el ¹¹C-acetato pueden usarse para evaluar el metabolismo oxidativo en el miocardio (Circulation 1987, 76, 687-696). Los agentes basados en ¹⁸F pueden, en algunos casos, ser útiles como agentes de imagen para la hipoxia y el cáncer (Drugs of the Future 2002, 27, 655-667). En un conjunto de realizaciones, el resto de imagen empleado en los agentes de contraste de la presente invención es ¹⁸F. En algunas realizaciones, los restos de imagen de la presente invención pueden comprender uno o más átomos de absorción de rayos X o "pesados" que tienen un número atómico de 20 o más. En algunos casos, el agente de contraste puede comprender además un resto de enlace opcional, L, colocado entre el resto molecular original y uno o más átomos absorbentes de rayos X. Un ejemplo no limitante de un átomo pesado utilizado como agentes de contraste de rayos X es el yodo.

[0051] Algunas realizaciones de la invención pueden ser útiles en la formación de imágenes de un cáncer presente dentro de un sujeto. Muchos cánceres malignos pueden caracterizarse por un rápido crecimiento celular indiferenciado. La energía para facilitar este crecimiento es alta, pero la interrupción terapéutica del consumo de energía puede ser fatal para el sujeto. Algunas realizaciones de la invención pueden proporcionar la capacidad de obtener imágenes de dicho consumo de energía en un nivel de marcador para proporcionar una tomografía de tejidos de alta demanda de energía. Además, los métodos de la divulgación permiten obtener imágenes de tumores primarios, así como de neoplasia metastásica.

[0052] En algunos casos, los métodos para la formación de imágenes de tejidos del sistema nervioso central, que consume una cantidad desproporcionada de energía, se proporcionan. La barrera hematoencefálica (BBB) es una entidad física que puede evitar el paso indiscriminado de agentes al cerebro. Los agentes actuales que pueden obtener imágenes de la densidad mitocondrial son monocaciones lipofílicas, y se excluyen típicamente de BBB por la captación del SNC. En algunos casos, los métodos descritos en este documento proporcionan agentes que son capaces de obtener imágenes selectivas del tejido cerebral y cruzar la barrera hematoencefálica. Dichos métodos pueden ser útiles para obtener imágenes de la topografía y el flujo sanguíneo al cerebro, así como para obtener imágenes de perfusión en el cerebro.

[0053] En general, los agentes de contraste descritos en este documento son capaces de formación de imágenes y el mapeo de la densidad mitocondrial y la función en los tejidos. La función mitocondrial se ha indicado como causante

o correlativa en la enfermedad de Alzheimer (AD; Wang, et al. Free Radical Biology and Medicine, 2007, 43, 1569-1573), enfermedad de Parkinson (Higgin y Greenamyre, Journal of Neuroscience, 1996, 16 (12), 3807-3816), así como disfunción neuronal y epilepsia del lóbulo temporal (Kann y Kovacs, Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2007, 292, C641-C657). Agentes como los descritos en este documento pueden usarse para obtener imágenes del diagnóstico de la enfermedad, que incluyen inicio, progresión, regresión y estadificación.

[0054] En algunas realizaciones, el agente de contraste comprende un resto de formación de imágenes y un compuesto unido al resto de formación de imágenes. El agente de formación de imágenes puede unirse al compuesto mediante un enlace, tal como un enlace covalente, un enlace iónico, un enlace de hidrógeno, un enlace dativo (por ejemplo, complejación o quelación entre iones metálicos y ligandos monodentados o multidentados), o similares. En este ejemplo no limitante, el agente de formación de imágenes puede ser un átomo de ^{18}F unido covalentemente a un compuesto.

Métodos para sintetizar agentes de contraste

[0055] Típicamente, los agentes de contraste descritos en este documento pueden sintetizarse haciendo reaccionar al menos un primer componente y un segundo componente, de modo que se forme un enlace entre ellos. Por ejemplo, los compuestos marcados con ^{18}F pueden sintetizarse haciendo reaccionar dos componentes mediante el desplazamiento $\text{S}_{\text{N}}2$ de un grupo saliente apropiado asociado con al menos un componente. Los ejemplos de tales grupos salientes incluyen ésteres de ácido sulfónico tales como toluenosulfonato (tosilato, TsO^-), metanosulfonato (mesilato, MsO^-) o trifluorometanosulfonato (triflato, TfO^-). El grupo saliente también puede ser un haluro, un óxido de fosfina (a través de la reacción de Mitsunobu) o un grupo saliente interno (como un epóxido o sulfato cíclico). En algunas realizaciones, tales compuestos pueden sintetizarse a partir de K^{18}F seco altamente activado, que se hace más reactivo por la adición de criptandos secuestrantes de potasio tales como krytofix[2,2,2]. La purificación se realiza generalmente mediante eliminación de sal por cromatografía de fase inversa (SepPakTM).

[0056] Se describen métodos representativos de hacer los agentes de contraste en los siguientes ejemplos. Las transformaciones químicas anteriores pueden realizarse usando técnicas que serían fácilmente evidentes para un experto en la materia, en combinación con las enseñanzas descritas en el presente documento. En algunos casos, los métodos para sintetizar los agentes de contraste pueden incluir el uso de uno o más solventes de reacción. Los disolventes de reacción representativos incluyen, por ejemplo, DMF, NMP, DMSO, THF, acetato de etilo, diclorometano y cloroformo. La solución de reacción puede mantenerse neutra o básica mediante la adición de una amina tal como trietilamina o DIEA. En algunos casos, las transformaciones químicas (p. ej., reacciones) pueden llevarse a cabo a temperatura ambiente y protegerse del oxígeno y el agua con una atmósfera de nitrógeno, argón o helio.

[0057] En algunas realizaciones, los grupos protectores temporales pueden ser usados para prevenir otra funcionalidad reactiva, tal como aminas, tioles, alcoholes, fenoles y ácidos carboxílicos, de participar o interferir en la reacción. Los grupos protectores de amina representativos incluyen, por ejemplo, *tert*-butoxicarbonilo y tritilo (eliminado en condiciones ácidas suaves), Fmoc (eliminado mediante el uso de aminas secundarias como piperidina) y benciloxicarbonilo (eliminado mediante ácido fuerte o mediante hidrogenólisis catalítica). El grupo tritilo también puede usarse para la protección de tioles, fenoles y alcoholes. En ciertas realizaciones, los grupos protectores de ácido carboxílico incluyen, por ejemplo, éster *tert*-butílico (eliminado por ácido suave), éster bencilico (generalmente eliminado por hidrogenólisis catalítica) y ésteres alquílicos tales como metilo o etilo (generalmente eliminado por base suave). Todos los grupos protectores pueden eliminarse al final de la síntesis usando las condiciones descritas anteriormente para los grupos protectores individuales, y el producto final puede purificarse mediante técnicas que serían fácilmente evidentes para un experto en la técnica, en combinación con las enseñanzas descritas aquí.

Uso de agentes de contraste

[0058] Los agentes de contraste de la presente descripción pueden usarse en métodos de formación de imágenes, incluyendo los métodos de formación de imágenes en un sujeto. Por ejemplo, el método puede comprender administrar el agente de contraste al sujeto mediante inyección (por ejemplo, inyección intravenosa), infusión o cualquier otro método conocido, y obtener imágenes del área del sujeto en el que se encuentra un evento de interés.

[0059] La dosis útil a administrar y el modo particular de administración variará dependiendo de tales factores como la edad, el peso, y la región particular a ser fotografiada, así como el agente de contraste particular usado, el uso diagnóstico contemplado, y la forma de la formulación, por ejemplo, suspensión, emulsión, microesferas, liposomas o similares, como será fácilmente evidente para los expertos en la materia.

[0060] Típicamente, la dosis se administra a niveles inferiores y aumenta hasta que el efecto de diagnóstico deseable (por ejemplo, la producción de una imagen) se logra. En una realización, los agentes de contraste descritos anteriormente pueden administrarse mediante inyección intravenosa, generalmente en solución salina, a una dosis de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mCi por 70 kg de peso corporal (y todas las combinaciones y subcombinaciones de rangos de dosificación y dosis específicas en el mismo), o, en algunas realizaciones, a una dosis de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 mCi. La obtención de imágenes se realiza utilizando técnicas

bien conocidas por el experto en la materia.

[0061] En algunos casos, para su uso como agentes de contraste de medicina nuclear, las composiciones de la presente descripción, las dosis, administradas por inyección intravenosa, pueden estar en el intervalo de aproximadamente 0,5 $\mu\text{mol/kg}$ a aproximadamente 1,5 mmol/kg (y todos combinaciones y subcombinaciones de rangos de dosificación y dosificaciones específicas en el mismo), y, en algunas realizaciones, de aproximadamente 0,8 $\mu\text{mol/kg}$ a aproximadamente 1,2 mmol/kg .

[0062] Otro aspecto de la presente descripción proporciona kits de diagnóstico para la preparación de agentes de diagnóstico para la determinación (por ejemplo, detección), formación de imágenes, y/o el seguimiento de al menos una parte del cerebro, sistema nervioso central, o el cáncer. Los kits de diagnóstico de la presente divulgación pueden comprender uno o más viales que contienen una formulación estéril, no pirogénica, que comprende una cantidad predeterminada de un reactivo (por ejemplo, precursor del agente de contraste) de la presente divulgación, y opcionalmente otros componentes tales como agentes quelantes, solventes, tampones, ayudas de neutralización, ayudas de liofilización, ayudas de estabilización, ayudas de solubilización y bacteriostáticos, como se describe más detalladamente a continuación.

[0063] Algunos ejemplos no limitantes de tampones útiles en la preparación de agentes de contraste y kits incluyen, por ejemplo, fosfato, citrato, sulfosalicilato, y tampones de acetato. Se puede encontrar una lista más completa en la Farmacopea de los Estados Unidos.

[0064] Algunos ejemplos no limitantes de adyuvantes de liofilización útiles en la preparación de agentes de contraste y kits incluyen, por ejemplo, manitol, lactosa, sorbitol, dextrano, polímero Ficoll®, y polivinilpirrolidina (PVP).

[0065] Algunos ejemplos no limitantes de estabilización ayuda útil en la preparación de agentes de contraste y kits incluyen, por ejemplo, etanol, ácido ascórbico, etanol, cisteína, monotioglicerol, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, gentísico de ácido, y el inositol.

[0066] Algunos ejemplos no limitantes de adyuvantes de solubilización útiles en la preparación de agentes de contraste y kits incluyen, por ejemplo, etanol, glicerina, polietilenglicol, propilenglicol, monooleato de polioxietileno sorbitano, monooleato de sorbitano, polisorbatos, copolímeros de bloque poli(oxietileno)-poli(oxipropileno)-poli(oxietileno) ("Pluronics®") y lecitina.

[0067] Algunos ejemplos no limitantes de agentes bacteriostáticos útiles en la preparación de agentes de contraste y kits incluyen, por ejemplo, alcohol bencílico, cloruro de benzalconio, clorobutanol y metilo, propil o butilo parabeno.

[0068] Un componente en un kit de diagnóstico de la divulgación también pueden servir más de una función. Por ejemplo, un auxiliar de solubilización puede servir como estabilizador.

[0069] Muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces $\text{C}=\text{N}$, pueden estar presentes en los compuestos descritos en el presente documento, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención.

[0070] En aras de la simplicidad, los puntos de conexión ("-") no están representados. Cuando se describe un átomo o compuesto para definir una variable, se entiende que está destinado a reemplazar la variable de manera que satisfaga la valencia del átomo o compuesto. Por ejemplo, si una variable "A" se identificara como " $\text{C}(\text{R}^{80}) = \text{C}(\text{R}^{80})$ ", ambos átomos de carbono formarían parte de la cadena para satisfacer sus valencias respectivas.

[0071] Cuando cualquier variable ocurre más de una vez en cualquier sustituyente o en cualquier fórmula, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otro caso. Así, por ejemplo, si se muestra que un grupo, o una pluralidad de grupos, está sustituido con 0-2 R^{80} , entonces dicho grupo (s) puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos R^{80} y R^{80} en cada aparición en cada grupo se selecciona independientemente de la lista definida de posibles R^{80} . Además, a modo de ejemplo, para el grupo $-\text{N}(\text{R}^{81})_2$, cada uno de los dos sustituyentes R^{81} en N se selecciona independientemente de la lista definida de posibles R^{81} . Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables. Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza el enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede estar unido a cualquier átomo en el anillo.

Métodos de formación de imágenes para detectar trastornos y afecciones cancerosas y SNC

[0072] Los métodos de imagen de la invención se pueden usar para diagnosticar y evaluar los trastornos o condiciones cancerosas y SNC en base a la determinación de los niveles y/o densidad de las mitocondrias en los tejidos, regiones de tejido, y sujetos a través de imágenes *in vivo*. La determinación de niveles o mitocondrias y/o densidad mitocondrial en tejidos en un sujeto permite el diagnóstico y la evaluación de trastornos asociados con niveles alterados de mitocondrias o densidad mitocondrial. Las diferencias en los niveles de mitocondrias y/o densidad mitocondrial en los tejidos de un sujeto en comparación con los niveles de densidad mitocondrial y/o mitocondrial en los tejidos normales (por ejemplo, no enfermos) pueden usarse para diagnosticar o ayudar en el diagnóstico en el sujeto de trastornos o

afecciones que exhiben (por ejemplo, están asociados con) niveles alterados de mitocondrias y/o densidad mitocondrial. Los tipos particulares de trastornos y afecciones que pueden evaluarse usando los métodos de imagen de la invención incluyen cáncer y trastornos y afecciones del SNC. Los métodos de imagen de la invención pueden usarse en métodos de diagnóstico solos o en combinación con otros métodos de diagnóstico conocidos en la técnica.

5 Un aspecto de la presente descripción del documento se refiere al uso de un agente de contraste que comprende un resto de formación de imágenes y un compuesto seleccionado de piridabeno, fenazaquina, un análogo de piridabeno, un análogo de pirimidifeno, un análogo de tebufenpirad o un análogo de fenazaquina para detectar niveles mitocondriales en un sujeto. Este método implica administrar a un sujeto un agente de contraste que se localiza en las mitocondrias, permitiendo así la detección en el sujeto de regiones o tejidos con niveles alterados o anormales de
10 mitocondrias.

[0073] Los métodos de la invención pueden utilizarse para evaluar o cribar pacientes para enfermedades asociadas con la presencia de un aumento o disminución de los niveles de densidad mitocondrial en los tejidos. Como se usa en el presente documento, el término "aumentado" significa más alto, por ejemplo, más alto frente a un nivel de control.
15 Como se usa en el presente documento, el término "disminuido" significa más bajo, por ejemplo, disminuido frente a un nivel de control. Los métodos de la invención pueden usarse para identificar el estado de trastornos asociados con niveles anormales de mitocondrias en tejidos o regiones. La cantidad de mitocondrias en un tejido o región, en comparación con un control, se puede usar para determinar la presencia o ausencia de un trastorno o cáncer del SNC en particular. Los métodos de la invención pueden usarse para obtener información de pronóstico útil proporcionando un indicador de un trastorno del SNC o cáncer en un sujeto, que puede usarse para seleccionar una terapia para el sujeto.

[0074] Los métodos de imagen de la invención se pueden utilizar para detectar los niveles de las mitocondrias y/o densidad mitocondrial en sujetos ya diagnosticado de cáncer o un trastorno o condición del SNC. En otros casos, los métodos de la invención pueden usarse para obtener mediciones que proporcionan un diagnóstico o ayudan a proporcionar un diagnóstico de cáncer o trastorno o afección del SNC. En algunos casos, un sujeto puede estar recibiendo terapia farmacológica para el cáncer o para un trastorno o afección del SNC, mientras que en otros casos un sujeto puede estar sin terapia o terapia contra el cáncer presente para un trastorno o afección del SNC. En algunas realizaciones, el método puede usarse para evaluar la eficacia de un tratamiento. Por ejemplo, el cerebro, el SNC o un cáncer pueden visualizarse usando agentes de contraste de la divulgación antes, durante y/o después del tratamiento de una afección que afecta el cerebro, el SNC o el cáncer de un sujeto.

[0075] Según la presente invención, algunos sujetos pueden estar libres de síntomas de otro modo de llamada para el tratamiento con una terapia en particular, y métodos de imagen de la invención pueden identificar al sujeto como necesitado de tratamiento. Esto significa que, en ausencia del uso de los métodos de imagen de la invención para evaluar los niveles de mitocondrias y/o densidad mitocondrial, el sujeto no tendría, según la convención, a partir de la fecha de presentación de la presente solicitud, síntomas que requieran tratamiento con una terapia particular. Como resultado de medir el nivel de mitocondrias y/o densidad mitocondrial de tejidos o regiones corporales del sujeto usando los métodos de la invención, el sujeto se convierte en candidato para el tratamiento con una terapia particular.
40 Por lo tanto, por ejemplo, se puede determinar que un sujeto determinado usando los métodos de imagen de la invención para tener un nivel de mitocondrias y/o densidad mitocondrial por encima de lo normal en un tejido o región del cuerpo puede tener cáncer y estos resultados pueden usarse para seleccionar o ayudar en la selección de un tratamiento para el cáncer.

[0076] Como se entenderá por los expertos ordinarios en la técnica, la formación de imágenes utilizando métodos de la invención pueden incluir de formación de imágenes de cuerpo completo de un sujeto, o formación de imágenes de una región específica del cuerpo o tejido de interés. Por ejemplo, si se sabe o se sospecha que un sujeto tiene un tumor sólido en el pulmón, se pueden usar métodos de la divulgación para obtener imágenes del tumor y el pulmón. En algunas realizaciones, la formación de imágenes puede limitarse al SNC y/o a una región específica del SNC. Por ejemplo, en un sujeto con epilepsia del lóbulo temporal, se pueden obtener imágenes de los lóbulos temporales utilizando los métodos de la invención y para un sujeto para el cual se sospecha o confirma un accidente cerebrovascular o infarto cerebral, la imagen puede incluir imágenes del cerebro completo.

[0077] En algunos aspectos de la invención, los métodos de formación de imágenes pueden incluir formación de imágenes de un tejido específico, región o estructura (por ejemplo, un tumor) y en algunos aspectos pueden incluir formación de imágenes de la perfusión de una región del cuerpo o estructura. Por ejemplo, los métodos de la divulgación pueden usarse para obtener imágenes de un tumor o cáncer en un sujeto, y también pueden usarse para obtener imágenes de la perfusión del cerebro, o parte del cerebro, por ejemplo, una o más estructuras cerebrales. Los expertos en la técnica entenderán que la perfusión del cerebro refleja el flujo sanguíneo a través del cerebro. La perfusión del cerebro usando los métodos de la invención puede ser útil para obtener imágenes de regiones de daño al cerebro o regiones de recuperación de un cerebro previamente dañado. Los ejemplos no limitativos del uso de los métodos de perfusión de la invención incluyen su uso para obtener imágenes de regiones del cerebro con flujo sanguíneo reducido u obstruido como resultado de una oclusión de vasos sanguíneos en el cerebro y también incluyen su uso para obtener imágenes de regiones del cerebro con flujo sanguíneo excesivo, por ejemplo, como resultado de un evento hemorrágico.
65

5 [0078] Algunos aspectos de la invención incluyen métodos de administrar a un sujeto una cantidad de un agente de
 contraste eficaz para una imagen de cáncer en el sujeto. Algunos aspectos de la invención incluyen métodos para
 administrar a un sujeto una cantidad de un agente de contraste efectivo para obtener imágenes de una región
 específica del SNC en el sujeto. Los agentes de contraste de la divulgación, cuando se administran a un sujeto, se
 localizan preferentemente en mitocondrias. La localización de los agentes de contraste en las mitocondrias permite la
 determinación de los niveles relativos de mitocondrias en tejidos y regiones en el sujeto. Una mayor cantidad de agente
 de contraste de la divulgación se localiza en tejidos y/o regiones con niveles más altos de mitocondrias y/o mayor
 densidad mitocondrial frente a la cantidad de agente de contraste que se localiza en tejidos o regiones que tienen un
 nivel más bajo de mitocondrias y/o densidad más baja de mitocondrias en el tejido o región. El nivel o intensidad de
 una señal de imagen localizada en un tejido o región corporal de un sujeto después de la administración de un agente
 de contraste en un método de la invención, indica el nivel de mitocondrias y/o densidad mitocondrial en ese tejido o
 región corporal. De manera similar, una cantidad reducida de agente de contraste de la invención se localiza en tejidos
 y/o regiones con niveles más bajos de mitocondrias o densidad mitocondrial frente a la cantidad de agente de contraste
 que se localiza en tejidos o regiones que tienen un nivel más alto de mitocondrias y/o densidad mitocondrial.

15 [0079] El nivel o la intensidad de una señal de imagen localizada a una región de tejido o cuerpo de un sujeto después
 de la administración de un agente de contraste en un método de la invención, indica el nivel de mitocondrias y/o
 densidad mitocondrial en ese tejido o región del cuerpo. Esta capacidad para cuantificar la absorción del agente en el
 tejido de interés es inherente a la física del PET, lo que permite cálculos relativamente precisos y precisos de la
 absorción en los tejidos en comparación con la dosis inyectada del agente de imagen. La comparación de esta
 absorción frente a los niveles que se esperan de los tejidos normales permite la evaluación y el diagnóstico del sujeto.

20 [0080] La información sobre los niveles de mitocondrias en los tejidos o regiones del cuerpo que se obtiene utilizando
 métodos de imagen de la invención pueden usarse para el diagnóstico de, o para ayudar en el diagnóstico de
 trastornos o afecciones del SNC. Dicha información también puede usarse para el diagnóstico o para ayudar en el
 diagnóstico de cáncer en un sujeto. En los trastornos caracterizados por el aumento de los niveles o la densidad de
 las mitocondrias en los tejidos en comparación con los tejidos sanos, un aumento en la intensidad de imagen en los
 tejidos cuando se utiliza un método de imagen de la invención puede indicar la presencia del trastorno. De manera
 similar, en trastornos caracterizados por niveles disminuidos o densidad de mitocondrias en tejidos en comparación
 con tejidos sanos, una disminución en la intensidad de imagen en los tejidos cuando se usa un método de imagen de
 la invención puede indicar la presencia del trastorno. Los expertos en la materia reconocerán que los trastornos
 caracterizados por una mayor densidad de mitocondrias y los trastornos caracterizados por una disminución de la
 densidad mitocondrial pueden evaluarse utilizando los métodos de la invención.

25 [0081] Los métodos de imagen de la descripción pueden usarse para evaluar el cáncer o un trastorno o condición del
 SNC y para seleccionar un tratamiento adecuado para un sujeto. Además, los métodos de obtención de imágenes
 establecidos en el presente documento también son útiles para controlar los cambios en un sujeto con respecto al
 cáncer o un trastorno o afección del SNC a lo largo del tiempo; por ejemplo, para evaluar el inicio, la progresión o la
 regresión de un cáncer o un trastorno o afección del SNC en un sujeto durante un período de tiempo. El nivel
 mitocondrial en un tejido de un sujeto con un trastorno del SNC o un cáncer puede determinarse utilizando métodos
 de imagen de la divulgación en una, dos, tres, cuatro o más veces por separado. El nivel de mitocondrias en una
 región específica del SNC o cáncer en el sujeto en los diferentes momentos puede compararse y los cambios en los
 niveles mitocondriales a lo largo del tiempo pueden usarse para evaluar el estado y la etapa del cáncer o trastorno o
 afección del SNC en el sujeto y/o el efecto de una estrategia de tratamiento sobre el cáncer o trastorno o afección del
 SNC en el sujeto. Los métodos de imagen de la invención también se pueden usar para evaluar un tratamiento para
 un cáncer o un trastorno o afección del SNC en un sujeto. Se puede usar un aumento o disminución en el nivel de
 mitocondrias o densidad mitocondrial en un tejido resultante de un tratamiento para evaluar la eficacia del tratamiento.

30 [0082] En algunos aspectos de la divulgación, los cambios en un cáncer o trastorno del SNC o una afección en un
 sujeto que resulta del tratamiento de un trastorno del SNC o cáncer en un sujeto se puede determinar usando métodos
 de la descripción para proporcionar una determinación de la eficacia de un tratamiento o protocolo terapéutico en el
 sujeto. Por ejemplo, se puede obtener un nivel de mitocondrias y/o densidad mitocondrial en una región del SNC
 utilizando métodos de imagen de la invención antes del comienzo de un régimen terapéutico (ya sea profiláctico o
 como tratamiento del trastorno o afección del SNC); durante el régimen de tratamiento; y/o después de un régimen de
 tratamiento, proporcionando así información sobre los cambios en el estado del trastorno o afección del SNC durante
 el transcurso del tratamiento. De manera similar, las determinaciones hechas usando métodos de imagen de la
 divulgación en dos o más puntos de tiempo antes, durante y/o después del tratamiento para un cáncer pueden ser
 útiles para evaluar la eficacia del régimen terapéutico para el cáncer.

35 [0083] Se entenderá que un régimen terapéutico puede ser o bien profiláctico o un tratamiento de un trastorno o
 afección de cáncer o SNC en un sujeto. Por lo tanto, los métodos de la divulgación se pueden usar para controlar la
 respuesta de un sujeto a la terapia profiláctica y/o el tratamiento proporcionado a un paciente que tiene o está en
 riesgo de tener un trastorno del SNC o un cáncer.

40 [0084] Los métodos de la invención también se pueden usar en una variedad de ensayos basados en la detección de
 niveles de mitocondrias en los tejidos o regiones. Los ejemplos no limitantes de ensayos incluyen (1) evaluar un

tratamiento de un trastorno del SNC o cáncer en un sujeto; (2) seleccionar un tratamiento para un trastorno del SNC o un cáncer basado al menos en parte en la obtención de imágenes de los niveles mitocondriales en un tejido o región corporal del sujeto; y (3) determinar el estado de un trastorno del SNC o cáncer en el sujeto. Por lo tanto, los sujetos pueden caracterizarse, los regímenes de tratamiento pueden controlarse, los tratamientos pueden seleccionarse y el estado de la enfermedad puede entenderse mejor utilizando los métodos de la presente invención.

[0085] Los métodos descritos en este documento incluyen el uso de agentes de contraste de la descripción y puede implicar la determinación de los niveles de mitocondrias o densidad de mitocondrias en los tejidos y/o regiones de un sujeto. Los niveles de mitocondrias y densidad mitocondrial en un tejido o región en un sujeto se pueden determinar de varias maneras cuando se llevan a cabo los diversos métodos de la invención. En una medida particularmente importante, se mide un nivel de mitocondrias y/o densidad mitocondrial en relación con un nivel de control de mitocondrias y/o densidad mitocondrial en un tejido o región de un sujeto. Una posible medición del nivel de mitocondrias y/o densidad mitocondrial es una medición de niveles absolutos de mitocondrias y/o densidad mitocondrial. Esto podría expresarse, por ejemplo, en mitocondrias y/o unidades de densidad mitocondrial de células o tejidos. Otra medida del nivel de mitocondrias y/o densidad mitocondrial es una medición del cambio en el nivel de mitocondrias y/o densidad mitocondrial a lo largo del tiempo. Esto puede expresarse en una cantidad absoluta o puede expresarse en términos de un porcentaje de aumento o disminución con el tiempo.

Controles

[0086] Es importante destacar que los niveles de mitocondrias y/o densidad mitocondrial se pueden determinar usando métodos de imagen de la invención y se comparan ventajosamente con los controles de acuerdo con la descripción. Un control puede ser un valor predeterminado, que puede tomar una variedad de formas. Puede ser un valor de corte único, como una mediana o media. Se puede establecer en base a grupos comparativos, como en grupos que tienen niveles normales de mitocondrias y/o densidad mitocondrial y grupos que tienen niveles anormales de mitocondrias y/o densidad mitocondrial. Otro ejemplo de grupos comparativos puede ser grupos que tienen cáncer o síntomas de cáncer y grupos sin cáncer o síntomas de cáncer o grupos que tienen síntomas de un trastorno o afección del SNC y grupos que no tienen síntomas de un trastorno o afección del SNC. Otro grupo comparativo puede ser un grupo con antecedentes familiares de cáncer o un trastorno o afección del SNC y un grupo sin dichos antecedentes familiares. Se puede organizar un valor predeterminado, por ejemplo, cuando una población analizada se divide por igual (o de manera desigual) en grupos, como un grupo de bajo riesgo, un grupo de riesgo medio y un grupo de alto riesgo o en cuadrantes o quintiles, el cuadrante o quintil más bajo son las personas con el riesgo más bajo (por ejemplo, cáncer o un trastorno o afección del SNC) y los niveles más bajos de mitocondrias y/o densidad mitocondrial, y el cuadrante o quintil más alto son las personas con el riesgo más alto (por ejemplo, cáncer o un trastorno o afección del SNC) y los niveles más altos de mitocondrias y/o densidad mitocondrial. Los expertos en la técnica entenderán que algunos trastornos o afecciones del SNC están asociados con un mayor nivel de mitocondrias y/o densidad mitocondrial y otros trastornos o afecciones del SNC están asociados con un menor nivel de mitocondrias y/o densidad mitocondrial.. Un experto habitual en la materia podrá asignar la población y los grupos de riesgo en función del trastorno o condición de interés específica del SNC.

[0087] El valor predeterminado, por supuesto, dependerá de la población en particular seleccionada. Por ejemplo, una población aparentemente sana tendrá un rango 'normal' diferente al que tendrá una población que se sabe que tiene una afección relacionada con mitocondrias anormales y/o densidad mitocondrial. En consecuencia, el valor predeterminado seleccionado puede tener en cuenta la categoría en la que cae un individuo o tejido. Los rangos y categorías apropiadas se pueden seleccionar con no más que la experimentación de rutina por parte de los expertos en la materia. Como se usa en este documento, "anormal" significa no normal en comparación con un control. Por anormalmente alto se entiende alto en relación con un control seleccionado. Por anormalmente bajo se entiende bajo en relación con un control seleccionado. Típicamente, un control se basará en tejidos aparentemente sanos o individuos en un grupo de edad apropiado o tejidos aparentemente sanos. Se entenderá que los controles de acuerdo con la divulgación pueden ser, además de valores predeterminados, sujetos fotografiados en condiciones sustancialmente similares con el sujeto de prueba. En algunos aspectos de la invención, una imagen de control para un sujeto puede ser una imagen anterior del mismo sujeto.

[0088] Como se mencionó anteriormente, también es posible utilizar los métodos de imagen de la invención para caracterizar las mitocondrias y/o niveles de densidad mitocondrial mediante la supervisión de los cambios en la cantidad de las mitocondrias y/o la densidad mitocondrial con el tiempo. Por ejemplo, se espera que en algunos trastornos o afecciones una disminución en la mitocondria y/o la densidad mitocondrial se correlacione con la mejora del trastorno o afección y en otros trastornos o afecciones, un aumento en la mitocondria y/o la densidad mitocondrial se correlacione con la mejora del trastorno o condición. En consecuencia, se puede monitorear los niveles de mitocondrias y/o densidad mitocondrial a lo largo del tiempo para determinar si hay un cambio en el trastorno o el estado de la condición del sujeto. Los cambios en los niveles de mitocondrias y/o densidad mitocondrial superiores al 0,1% pueden indicar una anomalía. Preferiblemente, el cambio (en algunos trastornos es un aumento y en otros trastornos una disminución) en las mitocondrias y/o la densidad mitocondrial, lo que indica una anomalía, es un cambio mayor que 0,2%, mayor que 0.5%, mayor que 1,0%, 2,0%, 3,0%, 4,0%, 5,0%, 7,0%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50% o más. Los cambios en la cantidad de mitocondrias y/o densidad mitocondrial a lo largo del tiempo pueden indicar un cambio en el estado del trastorno o afección en el sujeto.

[0089] Los métodos de imagen de la invención también pueden usarse en métodos de diagnóstico para determinar la eficacia de los tratamientos para el cáncer o un trastorno o condición del SNC. "Evaluación del tratamiento", como se usa en el presente documento, significa la comparación de los niveles de mitocondrias y/o densidad mitocondrial de un sujeto medidos en un sujeto a diferentes tiempos de formación de imágenes, preferiblemente con al menos un día de diferencia. En algunas realizaciones, el tiempo en el que se administra al sujeto un agente de contraste y se toma una imagen usando un método de la invención y es al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 36, 48, 72, 96, 120 o más horas (incluidos todos los tiempos intermedios) después de obtener la primera muestra del sujeto. En algunas realizaciones, el tiempo en el que se administra al sujeto un agente de contraste y se toma una imagen usando un método de la invención es al menos 5, 10, 15, 20, 30, 50, 80, 100, 200, 500, 1000 o más días después de la imagen anterior (incluidos todos los tiempos intermedios).

[0090] Los métodos de imagen de la descripción pueden ser utilizadas para permitir la comparación de los niveles de las mitocondrias y/o la densidad mitocondrial en dos o más muestras, tomadas en diferentes momentos, que se puede usar para detectar el estado de un cáncer o un trastorno del SNC o afección en un sujeto y permite la evaluación de un tratamiento contra el cáncer o el tratamiento del trastorno o afección del SNC. La comparación de los niveles de mitocondrias y/o densidad mitocondrial de un sujeto determinados usando métodos de divulgación en diferentes momentos y/o en diferentes días proporciona una medida del estado del cáncer o trastorno o afección del SNC que puede usarse para determinar la efectividad de cualquier tratamiento del cáncer o trastorno o afección del SNC en un sujeto.

Kits

[0091] En algunos aspectos de la divulgación, se proporcionan kits. Los kits que contienen agentes de contraste y de imagen de la divulgación se pueden preparar para el diagnóstico *in vivo*, el pronóstico y/o el control del nivel de mitocondrias y/o densidad mitocondrial en los tejidos, y/o sujetos que utilizan los métodos descritos en este documento. Los componentes de los kits se pueden empaquetar como sólidos o líquidos puros, en medio acuoso, en soluciones orgánicas o en forma liofilizada. Cuando el agente de contraste de la divulgación se usa en los kits en forma de conjugados en los que se une un resto de formación de imágenes, como un elemento radiactivo, los componentes de dichos conjugados pueden suministrarse en forma totalmente conjugada, en forma de intermedios o como restos separados para ser conjugados por el usuario o el kit.

[0092] Un kit puede comprender un vehículo que está compartimentalizado para recibir en confinamiento cerrado en el mismo uno o más medios de recipiente o serie de medios recipientes tales como tubos de ensayo, viales, matraces, botellas, jeringas o similares. Un primero de dichos medios contenedores o series de medios contenedores puede contener un precursor de agente de contraste. Un segundo recipiente puede contener adyuvantes para facilitar la conversión del precursor del agente de contraste en el agente de contraste y su posterior manipulación en una forma de dosificación adecuada.

[0093] Un kit de la descripción también puede incluir instrucciones. Las instrucciones típicamente estarán en forma escrita y proporcionarán una guía para llevar a cabo la síntesis del agente de imagen por el kit y para formular una dosis adecuada a partir de los resultados de dicha síntesis.

Definiciones

[0094] Por conveniencia, ciertos términos empleados en la especificación, ejemplos y reivindicaciones adjuntas se enumeran aquí.

[0095] El número de átomos de carbono en cualquier grupo particular se denota antes de la recitación del grupo. Por ejemplo, el término "C₆-C₁₀ arilo" indica un grupo arilo que contiene de seis a diez átomos de carbono, y el término "C₆-C₁₀ arilo-C₁-C₁₀ alquilo" se refiere a un grupo arilo de seis a diez átomos de carbono unidos al resto molecular principal a través de un grupo alquilo de uno a diez átomos de carbono.

[0096] El término "alqueno", como se usa aquí, se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono.

[0097] El término "alcoxi", como se usa aquí, se refiere a un grupo C₁-C₆ alquilo unido al resto molecular parental a través de un átomo de oxígeno.

[0098] El término "alcoxialquilo", como se usa aquí, se refiere a un grupo C₁-C₆ alquilo sustituido con uno, dos, o tres grupos alcoxi.

[0099] El término "alquilo", como se usa aquí, se refiere a un grupo derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada.

[0100] El término "alquilarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular parental a través de un grupo arilo.

- [0101]** El término "alquileno", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo divalente derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada.
- 5 **[0102]** El término "alquiloxi" como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo C₁-C₆ alquilo unido al resto molecular parental a través de un átomo de oxígeno.
- [0103]** El término "resto análogo", como se usa aquí, se refiere a los compuestos de la presente invención, excluyendo el resto formador de imágenes o restos.
- 10 **[0104]** El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo fenilo, o un sistema de anillo condensado bicíclico en el que uno o más de los anillos es un grupo fenilo. Los sistemas de anillos fusionados bicíclicos consisten en un grupo fenilo fusionado a un grupo cicloalqueno monocíclico, un grupo cicloalquilo monocíclico u otro grupo fenilo. Los grupos arilo de la presente invención pueden unirse al resto molecular parental a través de cualquier átomo de carbono sustituible en el grupo. Ejemplos representativos de grupos arilo incluyen, antraceno, azuleno, fluoreno, indano, indeno, naftilo, fenilo y tetrahidronaftilo.
- 15 **[0105]** El término "arilalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos arilo.
- 20 **[0106]** El término "arilalquileno," como se utiliza aquí, se refiere a un grupo divalente arilalquilo, donde un punto de unión al radical molecular de origen está en la porción arilo y el otro está en la parte de alquilo.
- [0107]** El término "arileno", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilo divalente.
- 25 **[0108]** Un "bacteriostato" es un componente que inhibe el crecimiento de bacterias en una formulación, ya sea durante su almacenamiento antes de su uso después de que se use un kit de diagnóstico para sintetizar un radiofármaco.
- [0109]** Los términos "cerebro" y "sistema nervioso central" tal como se usan en el presente documento tienen la intención de ser intercambiables y no deben interpretarse como mutuamente excluyentes.
- 30 **[0110]** El término "cáncer" como se usa en el presente documento se refiere a neoplasia, crecimientos oncológicos, tumores malignos, tumores benignos, metástasis o crecimientos celulares indiferenciados.
- [0111]** El término "agente de contraste", como se usa aquí, se refiere a un agente usado para áreas específicas de relieve de manera que los órganos, los vasos sanguíneos, y/o tejidos son más visibles los métodos que utilizan tales como. Al aumentar la visibilidad de las superficies estudiadas, se puede determinar la presencia y extensión de la enfermedad y/o lesión.
- 35 **[0112]** El término "cicloalqueno", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico no aromático, parcialmente insaturado que tiene de tres a catorce átomos de carbono y cero heteroátomos. Los ejemplos representativos de grupos cicloalqueno incluyen ciclohexeno, octahidronaftaleno y norbornileno.
- 40 **[0113]** El término "cicloalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado que tiene de tres a catorce átomos de carbono y cero heteroátomos. Los ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, biciclo [3,1,1]heptilo y adamantilo.
- 45 **[0114]** El término "C₃-C₁₀ cicloalquileno", como se usa aquí, se refiere a un grupo divalente cicloalquilo que contiene de tres a átomos de carbono diez.
- 50 **[0115]** El término "determinar" o "determinación", como se usa en el presente documento, generalmente se refiere al análisis de una especie o señal (por ejemplo, imagen), por ejemplo, cuantitativa o cualitativamente, y/o la detección de la presencia o ausencia de las especies o señales. La "determinación" también puede referirse al análisis de una interacción entre dos o más especies o señales, por ejemplo, cuantitativa o cualitativamente, y/o detectando la presencia o ausencia de la interacción.
- 55 **[0116]** El término "diagnóstico por imagen", como se usa en el presente documento, se refiere a un procedimiento usado para detectar un agente de contraste.
- 60 **[0117]** 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 farmacéutico para sintetizar 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, una solución del radionúclido, equipo para procesar el kit. durante la síntesis y manipulación del radiofármaco, si es necesario, equipo necesario para administrar el radiofármaco al sujeto, como jeringas, blindaje, equipo de imagen. En algunas realizaciones, los agentes
- 65

de contraste 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.

[0118] Los términos "halo" y "halógeno", como se usa en el presente documento, se refieren a F, Cl, Br, o I.

[0119] El término "haloalquilo", como se usa aquí, se refiere a un grupo C₁-C₆ alquilo sustituido por uno, dos, tres, o cuatro átomos de halógeno.

[0120] El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo aromático de cinco o seis miembros en el que se selecciona al menos un átomo de N, O y S, y los átomos restantes son carbono. El término "heteroarilo" también incluye sistemas bicíclicos en los que un anillo heteroarilo está fusionado con un anillo aromático o no aromático de cuatro a seis miembros que contiene cero, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S. Los grupos heteroarilo están unidos al resto molecular original a través de cualquier átomo de carbono o nitrógeno sustituable en el grupo. Los ejemplos representativos de grupos heteroarilo incluyen, benzoxadiazolilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, quinolinilo, tiazolilo, tienopiridinilo, tienilo, triazolilo, tiadiazolilo y triazinilo.

[0121] El término "heterociclilo", como se usa en este documento, se refiere a un anillo de cinco, seis o siete miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. El anillo de cinco miembros tiene cero a dos dobles enlaces y los anillos de seis y siete miembros tienen cero a tres dobles enlaces. El término "heterociclilo" también incluye grupos bicíclicos en los que el anillo heterociclilo está fusionado con un grupo fenilo, un grupo cicloalqueno monocíclico, un grupo cicloalquilo monocíclico u otro grupo heterociclilo monocíclico. Los grupos heterociclilo de la presente invención pueden unirse al resto molecular parental a través de un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno en el grupo. Entre los ejemplos de grupos heterociclilo se incluyen benzotienilo, furilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, piperazinilo, piperidinilo, pirazolilo, piridinilo, pirrolidinilo, pirrolopiridinilo, pirolilo, tiazolilo, tienilo y tiomorfolinilo.

[0122] El término "heterociclilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos heterociclilo.

[0123] El término "heterociclilalquileno", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo heterociclilalquilo divalente, donde un punto de unión al resto molecular original está en la porción heterociclilo y el otro está en la porción alquilo.

[0124] El término "heterociclileno", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo heterociclilo divalente.

[0125] El término "hidroxi", como se usa en el presente documento, se refiere a -OH.

[0126] El término "resto de formación de imágenes", como se usa en el presente documento, se refiere a una porción o porciones de una molécula que permiten la detección, formación de imágenes y/o monitorización de la presencia y/o progresión de una afección, trastorno patológico y/o enfermedad.

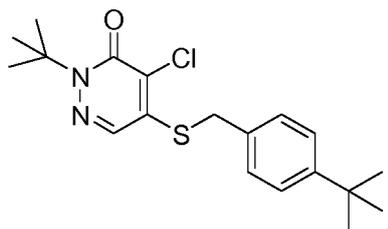
[0127] El término "grupo de unión", como se usa aquí, se refiere a una porción de una molécula que sirve como un espaciador entre dos otras porciones de la molécula. Los grupos de enlace también pueden cumplir otras funciones como se describe aquí. Los ejemplos de grupos de enlace incluyen alquilo lineal, ramificado o cíclico, arilo, éter, polihidroxi, poliéter, poliamina, heterocíclico, aromático, hidrazida, péptido, peptoides u otros enlaces covalentes fisiológicamente compatibles o combinaciones de los mismos.

[0128] Un "auxiliar de liofilización" es un componente que tiene propiedades físicas favorables para la liofilización, como la temperatura de transición vítrea, y generalmente se agrega a la formulación para mejorar las propiedades físicas de la combinación de todos los componentes de la formulación para la liofilización.

[0129] El término "oxo", como se usa aquí, se refiere a = O.

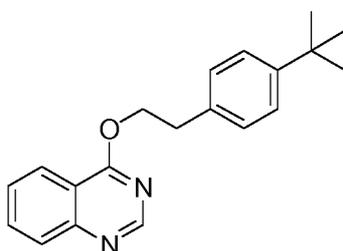
[0130] Cualquiera de los agentes de contraste descritos en el presente documento puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: alquilo, alqueno, cicloalquilo, alquilarilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, alquilarilalquilo, alcoxi, alcóxialquilo, alcóxicarbonilo, heteroalquilo, heterociclilo, heterociclilo, heterociclilo amino, tiol, -OH, fosfato, -CO₂H, =O, halo, trifluorometilo, nitro, ciano, éster, aldehído, amida, ceto, azida, sulfhidrilo, imino, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo o sulfonamido, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el agente de contraste puede sustituirse con un agente de formación de imágenes.

[0131] El término "piridabeno" tiene su significado ordinario en la técnica y se refiere a un compuesto que tiene la estructura,



[0132] El término "análogo de piridabeno" se refiere a análogos de piridabeno, incluidos los agentes de contraste de Fórmula (II), como se describe en este documento.

[0133] El término "fenazaquina" recibe su significado ordinario en la técnica y se refiere a un compuesto que tiene la estructura,



[0134] El término "análogo de fenazaquina" se refiere a análogos de fenazaquina, incluidos los agentes de contraste de Fórmula (III), como se describe en este documento.

[0135] Como se usa en el presente documento, la frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable.

[0136] El término "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en este documento, representa sales o formas zwitteriónicas de los compuestos de la presente divulgación que son agua o soluble en aceite o dispersable, que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuados para uso en contacto con los tejidos de sujetos sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable, y son efectivos para su uso previsto. Las sales se pueden preparar durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos o por separado haciendo reaccionar un átomo de nitrógeno adecuado con un ácido adecuado. Las sales de adición de ácido representativas incluyen acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, alcanfor, alcanforsulfonato; digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, formiato, fumarato, hidrocloreuro, bromhidrato, yoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, mesitylenosulfonato, metanosulfonato, naftilenosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, persulfato, pelaato, pelaato fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, paratoluenosulfonato y undecanoato. Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, y ácidos orgánicos tales como oxálico, maleico, succínico y cítrico.

[0137] Como se usa en el presente documento, una "porción de un cerebro" se refiere a una región particular del cerebro, ubicación en el cerebro o estructura del cerebro.

[0138] Como se usa en el presente documento, una "porción del SNC" se refiere a una región particular del SNC, ubicación en el SNC o estructura del SNC.

[0139] Como se usa en el presente documento, una "porción de un sujeto" se refiere a una región particular de un sujeto, ubicación en el sujeto o estructura del sujeto. Por ejemplo, una parte de un sujeto puede ser el cerebro de un sujeto.

[0140] La frase "grupo protector" como se usa en el presente documento se refiere a sustituyentes temporales que protegen un grupo funcional potencialmente reactivo de transformaciones químicas no deseadas. Los ejemplos de tales grupos protectores incluyen ésteres de ácidos carboxílicos, éteres de sililo de alcoholes y acetales y cetales de aldehídos y cetonas, respectivamente. Se ha revisado el campo de la química del grupo protector (Greene, TW; Wuts, PGM Protective Groups in Organic Synthesis, 2ª ed.; Wiley: Nueva York, 1991).

[0141] Por "reactivo" se entiende un compuesto de esta divulgación capaz de transformación directa en un metalofarmacéutico de esta divulgación. Los reactivos pueden utilizarse directamente para la preparación de los metalofarmacéuticos de esta divulgación o pueden ser un componente en un kit de esta divulgación.

5 **[0142]** Como se usa en este documento, el término "reaccionan" o "reaccionar" se refiere a la formación de un enlace entre dos o más componentes para producir una estable, compuesto aislable. Por ejemplo, un primer componente y un segundo componente pueden reaccionar para formar un producto de reacción (por ejemplo, agente de contraste) que comprende porciones sustanciales o la totalidad del primer componente y el segundo componente unidos por un enlace covalente. Es decir, el término "reaccionar" no se refiere a la interacción de disolventes, catalizadores, bases,
10 ligandos u otros materiales que pueden servir para promover la aparición de la reacción con el (los) componente(s).

[0143] Un "compuesto estable, aislable" se refiere a productos de reacción aislados y no se refiere a intermedios inestables o a estados de transición.

15 **[0144]** Un "auxiliar de estabilización" es un componente que típicamente se agrega al metalofarmacéutico o al kit de diagnóstico para estabilizar el metalofarmacéutico o para prolongar la vida útil del kit antes de que deba usarse. Los auxiliares de estabilización pueden ser antioxidantes, agentes reductores o eliminadores de radicales y pueden proporcionar una estabilidad mejorada al reaccionar preferentemente con especies que degradan otros componentes o los metalofarmacéuticos.

20 **[0145]** Por "compuesto estable" o "estructura estable" se entiende en la presente memoria un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza de una mezcla de reacción y formulación en un agente farmacéutico eficaz.

25 **[0146]** Un "auxiliar de solubilización" es un componente que mejora la solubilidad de uno o más componentes en el medio requerido para la formulación.

[0147] El término "grupo protector de tiol," como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo destinado a proteger un grupo tiol contra reacciones indeseables durante los procedimientos sintéticos. Se puede usar cualquier grupo protector de tiol conocido en la técnica. Los ejemplos de grupos protectores de tiol incluyen, los siguientes: acetamidometilo, benzamidometilo, 1-etoxietilo, benzoilo y trifenilmetilo. 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. Como se usa en este documento, el término "paciente" se refiere a un sujeto que está bajo el cuidado de un médico u otro trabajador de la salud, incluido alguien que ha consultado, recibido asesoramiento o recibido una receta u otra recomendación de un médico u otro trabajador de la salud. Un paciente es típicamente un sujeto que tiene o corre el riesgo de tener cáncer o un trastorno o afección del SNC.

40 **[0148]** Algunos sujetos a los que se puede aplicar la presente invención son sujetos con trastornos o afecciones del SNC o sujetos con cáncer. Los términos "sujeto con cáncer" o "sujeto con un trastorno o afección del SNC" tal como se usa en el presente documento, significa un individuo que, en el momento de la imagen, ha sido diagnosticado con cáncer o un trastorno o afección del SNC, respectivamente. Los métodos de la divulgación también pueden usarse para detectar niveles anormales o densidad de mitocondrias en tejidos o regiones en sujetos que aún no han sido diagnosticados con cáncer o un trastorno o afección del SNC y, por lo tanto, son útiles para el diagnóstico inicial o confirmatorio de cáncer o de un SNC trastorno o afección en un sujeto.

[0149] Como se usa en el presente documento, el término "trastorno o afección del SNC" incluye, epilepsia, envejecimiento, trastorno de estrés, esquizofrenia, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, hipoxia cerebral, infarto cerebral y/o lesión de células neurales asociadas con un accidente cerebrovascular, Guillian Barre, aracnoiditis, absceso cerebral, infección del SNC, parálisis cerebral, degeneración ganglionar corticobasal (CBGD), síndrome de Creutzfeldt-Jakob, síndrome de Dandy-Walker, demencia, encefalitis, herpes simple, encefalomielitis, temblor esencial, ataxia de Friedreich, Enfermedad de Gerstmann-Straussler-Schinker, hidrocefalia, insomnio familiar fatal, Kuru, síndrome de Landau-Kleffner, enfermedad de Lewy Body, enfermedad de Machado-Joseph, síndrome de Meige, meningitis (viral o bacteriana), trastornos de migraña, trastornos del movimiento, atrofia del sistema múltiple, mielitis, atrofia olivopontocerebelosas, neurodegeneración asociada a pantotenato quinasa, poliomielitis, síndrome postpoliomielitis, enfermedades priónicas, pseudotumor cerebral, síndrome de Shy-Drager, enfermedades de la médula espinal, parálisis supranuclear, siringomielia, enfermedades talámicas, trastornos de tics, síndrome de Tourette, síndrome de uveomeningoencefalitis.

60 **[0150]** Los ejemplos de categorías de trastornos o afecciones del SNC incluyen lesiones del sistema nervioso central (incluyendo la médula espinal, el cerebro) o periférico, tales como: (1) lesiones isquémicas, en las que falta oxígeno en una porción del sistema nervioso el sistema produce lesiones neuronales o la muerte, incluido infarto cerebral o isquemia, o infarto de médula espinal o isquemia; (2) lesiones traumáticas, incluidas las lesiones causadas por lesiones físicas o asociadas con cirugía, por ejemplo, lesiones que cortan una parte del sistema nervioso o lesiones por compresión; (3) lesiones malignas, en las cuales una porción del sistema nervioso es destruida o lesionada por tejido
65

5 maligno que es un tumor maligno asociado con el sistema nervioso o un tumor maligno derivado de tejido del sistema
 no nervioso; (4) lesiones infecciosas, en las que una porción del sistema nervioso se destruye o se lesiona como
 resultado de una infección, por ejemplo, por un absceso o asociado con una infección por el virus de inmunodeficiencia
 humana, herpes zoster o virus del herpes simple o con la enfermedad de Lyme, tuberculosis, sífilis; (5) lesiones
 10 degenerativas, en las que una porción del sistema nervioso se destruye o se lesiona como resultado de un proceso
 degenerativo que incluye la degeneración asociada con la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la
 corea de Huntington o la esclerosis lateral amiotrófica (ELA); (6) lesiones asociadas con enfermedades, trastornos y/o
 afecciones nutricionales, en las cuales una porción del sistema nervioso es destruida o lesionada por un trastorno
 15 nutricional o trastorno del metabolismo que incluye deficiencia de vitamina B12, deficiencia de ácido fólico, enfermedad
 de Wernicke, ambliopía de alcohol y tabaco, enfermedad de Marchiafava-Bignami (degeneración primaria del cuerpo
 calloso) y degeneración cerebelosa alcohólica; (7) lesiones neurológicas asociadas con enfermedades sistémicas que
 incluyen diabetes (neuropatía diabética, parálisis de Bell), lupus eritematoso sistémico, carcinoma o sarcoidosis; (8)
 lesiones causadas por sustancias tóxicas que incluyen alcohol, plomo o neurotoxinas particulares; y (9) lesiones
 20 desmielinizantes en las que una porción del sistema nervioso es destruida o lesionada por una enfermedad
 desmielinizante que incluye esclerosis múltiple, mielopatía asociada al virus de inmunodeficiencia humana, mielopatía
 transversa o diversas etiologías, leucoencefalopatía multifocal progresiva y mielolisis pontina central.

[0151] Como se usa en el presente documento, el término "cáncer" se refiere a un crecimiento incontrolado de células
 que puede interferir con el funcionamiento normal de los órganos y sistemas corporales, e incluye tumores tanto
 20 primarios como metastásicos. Los tumores o cánceres primarios que migran desde su ubicación original y sembran
 órganos vitales pueden conducir a la muerte del sujeto a través del deterioro funcional de los órganos afectados. Una
 metástasis es una célula cancerosa o un grupo de células cancerosas, distintas de la ubicación del tumor primario,
 que resulta de la diseminación de las células cancerosas desde el tumor primario a otras partes del cuerpo. Las
 metástasis pueden ocasionar la muerte de un sujeto. Los métodos de imagen de la divulgación también se pueden
 25 usar para evaluar el estado de afecciones precancerosas (por ejemplo, las afecciones si no se tratan pueden provocar
 cáncer en un sujeto)

[0152] Como se usa en el presente documento, el término "cáncer" incluye lo siguiente tipos de cáncer: cáncer de
 30 mama (incluido el carcinoma in situ), cáncer del tracto biliar; cáncer de vejiga; cáncer de cerebro que incluye
 glioblastomas y meduloblastomas; cáncer de cuello uterino; coriocarcinoma; cáncer de colon; cáncer endometrial;
 cáncer de esófago; cáncer gástrico; neoplasias hematológicas que incluyen leucemia linfocítica aguda y mielógena;
 leucemia/linfoma linfoblástico agudo de células T; leucemia de células pilosas; leucemia mielógena crónica, mieloma
 35 múltiple; leucemias asociadas al SIDA y linfoma de leucemia de células T en adultos; neoplasias intraepiteliales que
 incluyen la enfermedad de Bowen y la enfermedad de Paget; cáncer de hígado; cáncer de pulmón; linfomas, incluida
 la enfermedad de Hodgkin y linfomas linfocíticos; mesotelioma, neuroblastomas; cáncer oral que incluye carcinoma
 de células escamosas; cáncer de ovario, incluidos los derivados de células epiteliales, células del estroma, células
 40 germinales y células mesenquimales; cáncer de páncreas; cancer de prostata; cáncer de recto; sarcomas que incluyen
 leiomiomasarcoma, rabiomiosarcoma, liposarcoma, fibrosarcoma y osteosarcoma; cáncer de piel que incluye melanoma,
 carcinoma de células de Merkel, sarcoma de Kaposi, carcinoma de células basales y cáncer de células escamosas;
 45 cánceres de cabeza y cuello, cáncer testicular que incluye tumores germinales como seminoma, no seminoma
 (teratomas, coriocarcinomas), tumores del estroma y tumores de células germinales; cáncer de tiroides que incluye
 adenocarcinoma de tiroides y carcinoma medular; y cáncer renal incluyendo adenocarcinoma y tumor de Wilms. Los
 ejemplos no limitantes de afecciones precancerosas incluyen displasia, lesiones premalignas, pólipo de colon
 adenomatoso y carcinoma in situ como el carcinoma ductal in situ (DCIS), etc. Se conocen otros cánceres que se
 pueden obtener imágenes con los métodos de divulgación por personas de habilidad ordinaria en la técnica.

EJEMPLOS

[0153] La presente invención se describirá ahora en relación con ciertas realizaciones. Por lo tanto, los siguientes
 50 ejemplos ilustrarán una práctica de la presente invención, entendiéndose que los ejemplos tienen el propósito de
 ilustrar ciertas realizaciones y se presentan para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y fácil de
 entender de sus procedimientos y aspectos conceptuales.

[0154] Ejemplos 1A-1F, 12A-K se proporcionan como ejemplos de referencia.

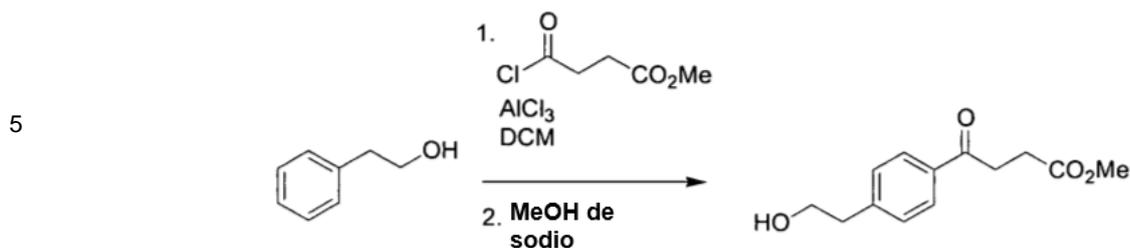
Ejemplo 1: Síntesis del análogo de fenazaquina

Ejemplo 1A

60 **Síntesis de éster metílico del ácido 4-[4-(2-hidroxietilo) fenilo]-4-oxo-butírico**

[0155]

65

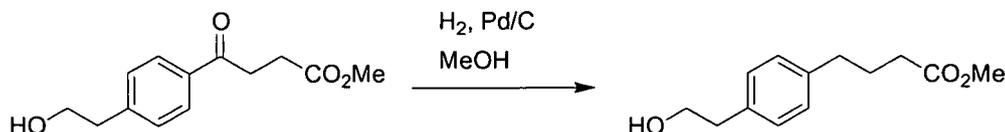


[0156] A un matraz seco de 250 ml en atmósfera de nitrógeno se le añadió alcohol fenético (2,50 g, 0,02 mol), diclorometano anhidro (150 ml) y 4-cloro-4-oxobutirato de metilo (6,02 g, 0,04 mol.) Los contenidos del matraz se enfriaron a 0°C con un baño de hielo. A la solución se le añadió cloruro de aluminio (25 g, 0,2 mol) en porciones teniendo cuidado de evitar una exotermia violenta. La mezcla amarillenta resultante se agitó durante 3 horas. En este punto, la reacción se detuvo con agua helada. La mezcla se diluyó con diclorometano y se transfirió a un embudo separador. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio. La filtración y concentración del filtrado a presión reducida proporcionó un aceite amarillo crudo. El aceite se suspendió en metanol anhidro (100 ml) y se añadió sodio metálico a la mezcla hasta que se obtuvo un pH de 9. La mezcla se agitó durante 3 horas. El volumen se redujo y luego se diluyó con acetato de etilo. La solución se transfirió a un embudo separador y se lavó con ácido clorhídrico acuoso 0,05 N, salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. La solución se concentró a presión reducida para dar un aceite amarillo crudo con una masa de 5,88 g. Cromatografía en columna [gel de sílice; eluyente hexanos-acetato de etilo (3: 2)] proporcionó el producto deseado (2,69 g, 57%). ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 2,65 (t, 2H); 2,81 (t, 2H); 3,19 (t, 2H); 3,6 (s, 3H); 3,75 (t, 2H); 7,22 (d, 2 H); 7,81 (d, 2 H). ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 27,76, 33,03, 38,66, 51,52, 62,68, 127,97, 128,99, 134,47, 144,78, 173,21,197,64.

Ejemplo 1B

Síntesis de éster metílico del ácido 4-[4-(2-hidroxietilo)fenil]butírico

[0157]

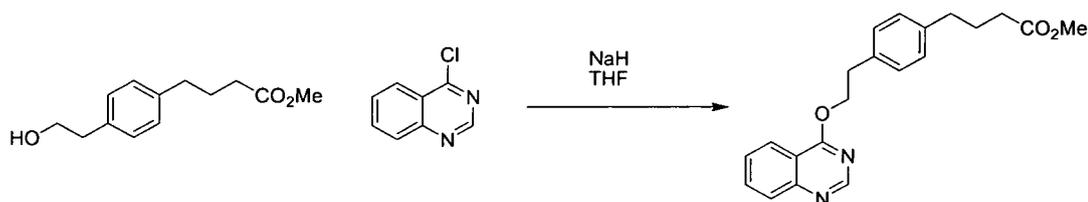


[0158] Una mezcla del Ejemplo 1A (2,50 g, 11 mmol), Pd/C al 10% (0,25 g, 0,23 mmol de Pd metal) en metanol anhidro (25 ml) se desgasificó primero para eliminar el aire (dos ciclos de vacío/H₂) después de lo cual se tapó y un globo lleno de H₂ se aplicó a la misma durante 12 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 2,32 g de material bruto. Cromatografía en columna [gel de sílice; eluyente hexanos-acetato de etilo (2:1)] proporcionó el producto deseado (0,92 g, 39%). ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,91-1,96 (m, 2H); 2,32 (t, 2H); 2,62 (t, 2H); 2,83 (t, 2H); 3,66 (s, 3H); 3,85 (t, 2H); 7,11-7,15 (m, 4H).

Ejemplo 1C

Síntesis de éster metílico del ácido 4-[4-[2-(quinazolina-4-iloxi)etil]fenil]butírico

[0159]



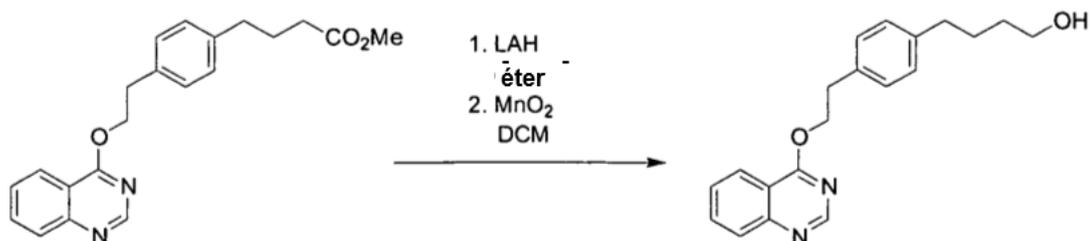
[0160] Se ajustó un matraz seco de 50 ml con un embudo de adición. Se añadieron al matraz 4-cloroquinazolina (592 mg, 3,6 mmol), tetrahidrofurano anhidro (10 ml) y 60% en peso de hidruro de sodio (187 mg, 4,7 mmol). Se añadió gota a gota una solución del Ejemplo 1B (800 mg, 3,6 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) usando el embudo de adición. La reacción se agitó durante 3,5 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se inactivó mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 0,1 N. La mezcla se transfirió a un embudo separador y se lavó con salmuera. La

capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Cromatografía en columna [gel de sílice; eluyente hexanos-acetato de etilo (4: 1)] proporcionó el producto deseado (538 mg, 43%). ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,92-1,98 (m, 2H); 2,33 (t, 2H); 2,64 (t, 2H); 3,19 (t, 2H); 3,66 (s, 3H); 4,79 (t, 2H); 7,15 (d, 2 H); 7,27 (d, 2 H); 7,57 (t, 1 H); 7,83 (t, 1 H); 7,94 (d, 1 H); 8,15 (d, 1 H); 8,80 (s, 1 H). 26,68, 33,59, 34,93, 35,03, 51,67, 67,89, 116,48, 123,72, 127,23, 127,82, 128,87, 129,24, 133,74, 135,76, 139,90, 151,08, 154,56, 166,89, 174,10.

Ejemplo 1D

Síntesis de 4-{4-[2-(quinazolina-4-iloxi)etil]fenilo}butano-1-ol

[0161]

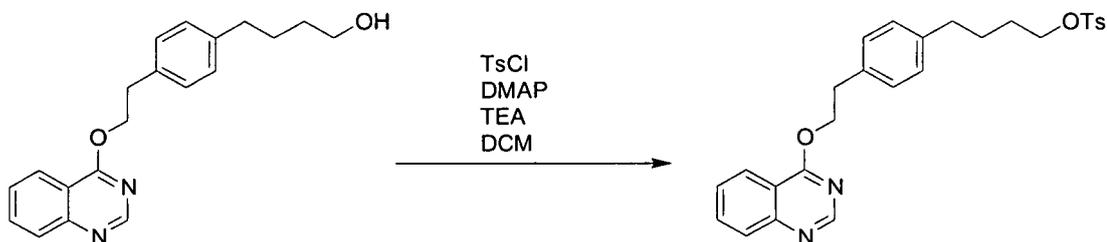


[0162] A un matraz seco de 15 ml se añadió hidruro de litio y aluminio (233 mg, 6,0 mmol) y éter dietílico anhidro (3 ml). La mezcla se enfrió con un baño de hielo. Se añadió lentamente una solución del Ejemplo 1C (538 mg, 1,54 mmol) en éter dietílico anhidro (3 ml) con agitación vigorosa. El baño se retiró y la suspensión se agitó durante 15 minutos. La reacción se interrumpió con agua (0,233 ml), hidróxido de sodio acuoso al 15% (0,233 ml) y agua (0,699 ml). El sólido blanco se filtró y el filtrado se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un aceite transparente. El aceite se disolvió luego en diclorometano anhidro (10 ml) y se añadió óxido de manganeso (IV) (500 mg, 5,8 mmol) a la solución. La mezcla se agitó durante 12 horas. La filtración a través de tierra de diatomeas (Celite®) seguido de la concentración del filtrado a presión reducida proporcionó 395 mg de producto bruto. Cromatografía en columna [gel de sílice; eluyente pentano-acetato de etilo (2: 3)] proporcionó el producto deseado (225 mg, 49%). ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,55-1,61 (m, 2H); 1,65-1,68 (m, 2H); 2,61 (t, 2H); 3,17 (t, 2H); 3,64 (t, 2 H); 4,79 (t, 2H); 7,12 (d, 2 H); 7,23 (d, 2 H); 7,56 (t, 1 H); 7,82 (t, 1 H); 7,93 (d, 1 H); 8,14 (d, 1 H); 8,77 (s, 1 H). ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 27,52, 32,31, 34,89, 35,21, 62,81, 67,74, 116,67, 123,54, 127,08, 127,49, 128,63, 128,98, 133,61, 135,23, 140,64, 150,68, 154,29, 166,79.

Ejemplo 1E

Síntesis de ácido tolueno-4-sulfónico 4-{4-[2-(quinazolina-4-iloxietil]fenilo}butilo éster

[0163]



[0164] Se añadió a un matraz seco de 10 ml cloruro de p-toluenosulfonilo (32,5 mg, 0,17 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (20,7 mg, 0,17 mmol), Ejemplo 1D (50,0 mg, 0,16 mmol), diclorometano anhidro (1 ml) y trietilamina (17,2 mg, 0,17 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 horas, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice; eluyente pentano-acetato de etilo (1,86: 1)] para proporcionar el producto deseado (52 mg, 70%). ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,64-1,68 (m, 4H); 2,44 (s, 3H); 2,56 (t, 2H); 3,19 (t, 2H); 4,04 (t, 2H); 4,78 (t, 2H); 7,08 (d, 2H); 7,26 (d, 2H); 7,57 (t, 1H); 7,78 (d, 2H); 7,84 (t, 1H); 8,14 (d, 1H); 8,80 (s, 1H).

Ejemplo 1F

Síntesis de 4-{2-[4-(4-fluorobutil)fenilo]etoxi}quinazolina

[0165]

gota al matraz. La mezcla se dejó agitar durante 5 minutos. Luego se añadió gota a gota una solución del Ejemplo 2A (9,8 g, 0,044 mol) en diclorometano anhidro (50 ml). La mezcla se dejó agitar durante 4 horas a 0°C. La mezcla de reacción se vertió en un embudo separador que contenía hielo y salmuera. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. La filtración y la concentración a presión reducida proporcionaron 9,1 g de aceite amarillo. Se suspendieron 9,0 g de este aceite en metanol y el pH se ajustó a 2 y se agitó durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Cromatografía en columna [gel de sílice; eluyente hexanos-acetato de etilo (2,57: 1)] proporcionó el producto deseado (2,80 g, 31%) como un líquido viscoso transparente. ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,56-1,61 (m, 2H); 1,63-1,73 (m, 2H); 2,67 (t, 2H); 3,64 (t, 2 H); 3,88 (s, 3H); 7,23 (d, 2 H); 7,93 (d, 2 H).

10 Ejemplo 2C

Síntesis de éster metílico del ácido 4-[4-(terc-butildimetilsilanilo)butilo]benzoico

[0171]

15

20



25

[0172] Al Ejemplo 2B (1,0 g, 4,8 mmol) se añadió dimetilformamida anhidra (10 ml), imidazol (0,5 g, 7,2 mmol) y cloruro de terc-butildimetilsililo (1,08 g, 7,3 mmol). La solución se agitó en un baño de agua durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se vertió en un embudo separador, se lavó con agua (20 ml, 5x) y luego se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml, 2x). La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto deseado (1,17 g, 75%) que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

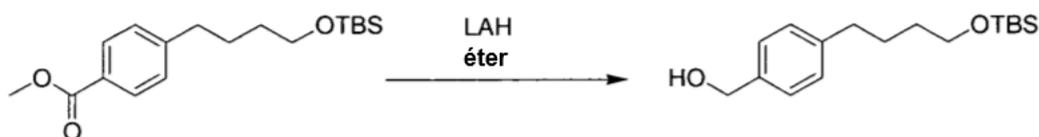
30 Ejemplo 2D

Síntesis de {4-[4-(terc-butildimetilsilanilo)butilo]fenilo}-metanol

[0173]

35

40



45

[0174] Al Ejemplo 2C (1,17 g, 3,6 mmol) se añadió éter dietílico anhidro (14 ml). La solución se enfrió a 0°C con un baño de hielo. Se añadió hidruro de litio y aluminio (0,28 g, 7,2 mmol) a la solución en porciones. La mezcla se agitó durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua destilada (0,28 ml) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. A continuación se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio al 15% y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Finalmente se añadió agua destilada (0,84 ml) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. El sólido blanco se eliminó por filtración. El filtrado se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 1,23 g de producto bruto. Cromatografía en columna [gel de sílice; eluyente hexanos-acetato de etilo (4: 1)] proporcionó el producto deseado (1,02 g, 96%) como un líquido viscoso transparente.

50

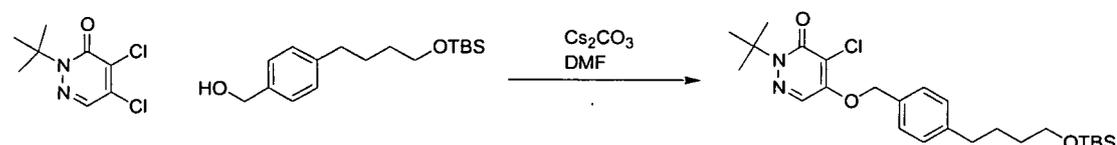
Ejemplo 2E

Síntesis de 2-terc-butilo-5-{4-[4-(terc-butildimetilsilanilo)butilo]benciloxi}-4-cloro-2H-piridazina-3-ona

55

[0175]

60



65

[0176] A un matraz seco de fondo redondo de 25 ml, equipado con un condensador de reflujo, se le añadió el producto del Ejemplo 2D (0,41 g, 1,4 mmol), 2-terc-butilo-4, 5-dicloro-2H-piridazina-3-ona (0,93 g, 4,2 mmol), carbonato de cesio

(1,37 g, 4,2 mmol) y dimetilformamida anhidra (11 ml). El matraz de reacción se colocó en un baño de aceite a 68°C y la reacción se agitó durante 12 horas. El matraz de reacción se retiró del baño de aceite y se dejó enfriar. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se transfirió a un embudo separador y se lavó con agua (25 ml, 5x). La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 1,3 g de producto bruto.

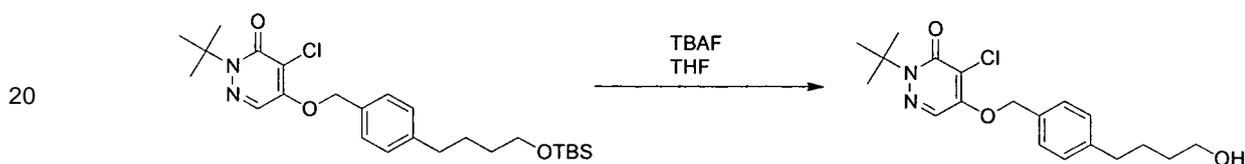
Cromatografía en columna [gel de sílice; eluyente hexanos-acetato de etilo (9: 1)] proporcionó el producto deseado (594 mg, 89%). ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,05 (s, 6H); 0,90 (s, 9 H); 1,64 (s, 9 H); 2,65 (t, 2H); 3,64 (t, 2 H); 5,23 (s, 2H); 7,23 (d, 2 H); 7,33 (d, 2 H); 7,74 (s, 1 H). ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 18,57, 26,19, 27,75, 28,09, 32,58, 35,61, 63,14, 66,57, 72,14, 118,46, 125,41, 127,44, 129,23, 132,38, 143,72, 154,02, 159,30.

10 Ejemplo 2F

Síntesis de 2-terc-butilo-4-cloro-5-[4-(4-hidroxi-butilo)-benciloxi]-2H-piridazina-3-ona

[0177]

15



[0178] Al producto del Ejemplo 2E (594 mg, 1,45 mmol) se añadió tetrahidrofurano anhidro (3 ml) y una solución 1,0 M de fluoruro de terc-butilamonio en tetrahidrofurano (2,9 ml, 2,9 mmol). La solución se agitó durante 1 hora y luego se concentró a presión reducida. Cromatografía en columna [gel de sílice; eluyente pentano-acetato de etilo (1,8: 1)] proporcionó el producto deseado (410 mg, 77%). ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,61-1,64 (m, 11H); 1,67-1,74 (m, 2H); 2,68 (t, 2H); 3,68 (t, 2H); 5,23 (s, 2H); 7,23 (d, 2 H); 7,33 (d, 2 H); 7,74 (s, 1 H). ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 27,43, 27,86, 32,56, 35,35, 62,74, 66,36, 71,88, 118,27, 125,18, 127,27, 128,99, 132,28, 143,17, 153,78, 159,07.

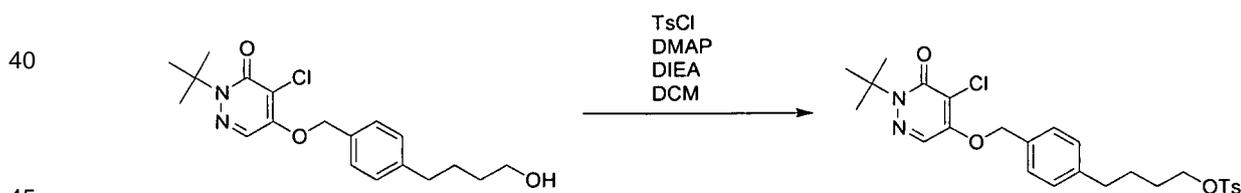
30

Ejemplo 2G

Síntesis de ácido tolueno-4-sulfónico 4-[4-(1-terc-butilo-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-4-iloximetilo)-fenilo]-butilo éster

35

[0179]



[0180] A un matraz de fondo redondo de 5 ml se añadió el producto del Ejemplo 2F (200 mg, 0,55 mmol), cloruro de p-toluenosulfonilo (125 mg, 0,66 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (80 mg, 0,66 mmol), diisopropiletilamina (85 mg, 0,66 mmol) y diclorometano anhidro (2 ml). La solución resultante se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se transfirió a un embudo separador y se lavó con una solución de ácido clorhídrico acuoso 0,1 N y luego se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 299 mg de producto bruto. Cromatografía en columna [gel de sílice; eluyente pentano-acetato de etilo (3: 1)] proporcionó el producto deseado (197 mg, 69%). ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,62-1,70 (m, 13H); 2,43 (s, 3H); 2,58 (t, 2H); 4,03 (t, 2 H); 7,15 (d, 2 H); 7,29-7,33 (m, 4H); 7,72 (s, 1 H); 7,77 (d, 2 H). ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 21,63, 26,98, 27,86, 28,34, 34,80, 66,37, 70,23, 71,81, 118,25, 125,12, 127,32, 127,87, 128,93, 129,82, 132,48, 133,15, 142,40, 144,72, 153,75 159,05.

50

55

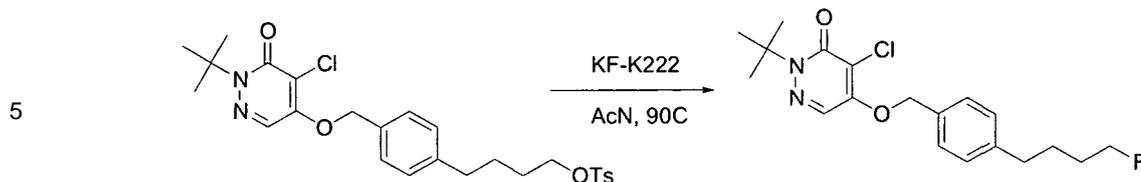
Ejemplo 2H

Síntesis de 2-terc-butilo-4-cloro-5-(4-(4-fluorobutilo)benciloxi)3(2H)piridazinona

60

[0181]

65



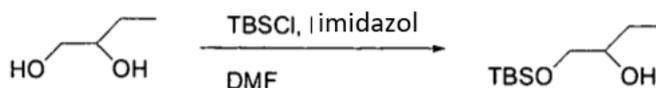
10 **[0182]** El producto del Ejemplo 2G (57 mg, 0,10 mmol) fue disuelto en 1 ml de acetonitrilo y a esto se le añadió una mezcla de KF-K222 (1: 1; 0,164 mmol) disuelto en 1 ml de acetonitrilo. La mezcla completa se sumergió en un baño de aceite a 90°C y se calentó a reflujo durante 15 minutos, momento en el que se demostró que la reacción se completaba por TLC. Los componentes volátiles se eliminaron *al vacío* y el aceite crudo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (acetato de hexanesetilo (4: 1)) para proporcionar 28 mg del producto deseado como un aceite que solidificó al dejarlo en reposo. ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,6 (s, 9H), 1,7 (m, 4H), 2,6 (t, 2H), 4,44 (d de t, 2H, J = 47,4 y 6 Hz), 5,2 (s, 2H), 7,2 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,3 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,71 (s, 1H). ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 26,8 (3 J CF = 4,65 Hz), 27,8, 29,8 (2 J CF = 19,8 Hz), 35,1, 66,3, 71,8, 83,8 (1 J CF = 163,8 Hz), 118,2, 125,1, 127,2, 128,9, 132,3, 142,8, 153, 159. ¹⁹F (CDCl₃, CFC₃ como patrón interno) δ (ppm): - 218,6 (t de t, J = -27,6, -50,4).

20 **Ejemplo 3: Síntesis de (+)-2-terc-butilo-4-cloro 5-(4-(1-fluoro-but-2-oxi)encilo) oxi-3 (2H)-piridazinona**

25 **Ejemplo 3A**

25 **Síntesis de (±)-1-terc-butildimetilsililoxi-2-hidroxitano**

25 **[0183]**

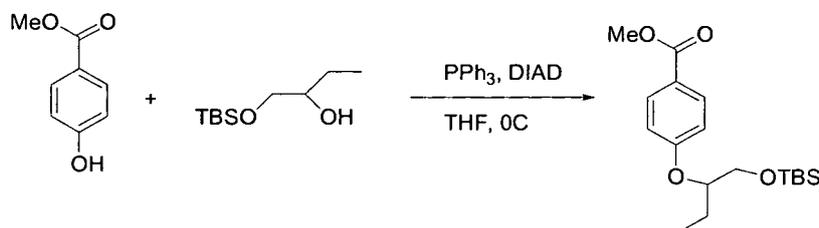


30 **[0184]** Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con (±)-1,2-butanodiol (1 g, 11,09 mmol) y dimetilformamida se añadió (8 ml) seguido por cloruro de terc-butildimetilsililo (2,5 g, 16,64 mmol) e imidazol (1,88 g, 27,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 horas, después de lo cual se diluyó con diclorometano y se vertió en un embudo separador y se lavó con agua (80 ml) y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración y concentración, el aceite crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (hexanos: acetato de etilo) para obtener 1 g de producto puro deseado con un rendimiento del 45%. ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 3,6 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 2,4 (s, 1H), 1,44 (m, 2H), 0,99 (t, 3H), 0,9 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

40 **Ejemplo 3B**

40 **Síntesis de (±)-4-(1-terc-butildimetilsililoxi but-2-oxi) metilbenzoato**

45 **[0185]**



55 **[0186]** 4-Hidroximetilbenzoato (1,1 g, 7,34 mmol), el producto del Ejemplo 3A (0,75 g, 3,67 mmol) y trifenilfosfina (1,972 g, 7,34 mmol) se añadieron a un matraz de fondo redondo y se añadieron 8 ml de tetrahidrofurano. El matraz se enfrió en un baño de hielo a 0°C, después de lo cual se añadió diisopropilazodicarboxilato (1,485 g, 7,34 mmol) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, después de lo cual la reacción se consideró completa por cromatografía en capa fina. Todo el disolvente se eliminó a presión reducida y el petróleo crudo se sometió directamente a purificación por cromatografía flash en gel de sílice (hexanos: éter dietílico) para obtener 1,0 g (83%) del compuesto deseado como un aceite espeso. ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 7,9 (d, 2H), 6,9 (d, 2H), 4,3 (p, 1H, J = 5,4 Hz), 3,9 (s, 3H), 3,7 (2H), 1,78 (m, 1H), 1,7 (m, 1H), 0,9 (t, 3H, J = 7,8 Hz), 0,89 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), 0,01 (s, 3H). ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 166,8, 162,8, 131,5, 122,3, 115,2, 80, 64,5, 51,7, 25,8, 24,1, 18,2, 9,5, -5,3.

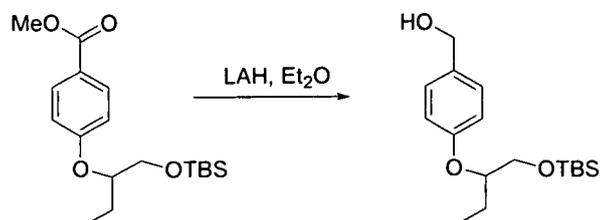
65 **Ejemplo 3C**

Síntesis de (+)-4-(1-terc-butildimetilsililoxi but-2-oxi) alcohol bencílico

[0187]

5

10



15 [0188] A una solución del producto del Ejemplo 3B (1 g, 2,95 mmol) en éter (15 ml) se le añadió litio hidruro de aluminio (0,336 g, 8,8 mmol) y la mezcla se agitó en nitrógeno durante 1,5 horas. La reacción se completó como se muestra por TLC en este momento y se detuvo mediante la adición de 0,336 ml de agua, 0,336 ml de solución de NaOH al 15% y 1,00 ml de agua en sucesión. La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos adicionales después de lo cual el precipitado blanco formado se filtró y se lavó con éter. El filtrado se secó luego sobre sulfato de magnesio. La filtración y la eliminación del disolvente dieron 0,50 g (54%) del producto deseado como un sólido blanco. ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 7,2 (d, 2H), 6,9 (d, 2H), 4,3 (p, 1H), 3,77 (d de d, 1H), 3,66 (d de d, 1H), 1,77-1,72 (m, 1H), 1,68-1,61 (m, 1H), 1,5 (t, 1H, $J = 5,4$ Hz), 0,9 (t, 3H, $J = 7,8$ Hz), 0,89 (s, 9H), 0,04 (s, 3H), 0,01 (s, 3H). ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 158,5, 133, 128,4, 116,1, 80,1, 65, 64,5, 25,8, 24,1, 18,2, 9,5, -5,3.

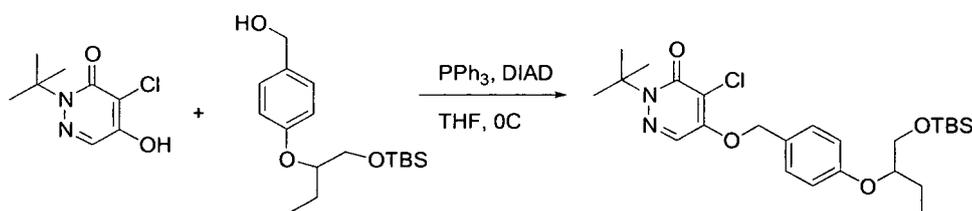
Ejemplo 3D

Síntesis de (+)-2-terc-butilo 4-cloro 5-(4-(1-terc-butildimetilsililoxi but-2-oxi)bencilo)oxi 3(2H)-piridazinona

[0189]

30

35



40

45

50

[0190] Se cargó (+)-2-terc-butilo-4-cloro-5-hidroxi-3(2H)-piridazinona (0,48 g, 2,417 mmol) a 100 ml ronda se añadió matraz de fondo y tetrahidrofurano (40 ml). Después de que la solución se volvió transparente, se añadieron al matraz el Ejemplo 3C (0,5 g, 1,611 mmol) y trifenilfosfina (0,633 g, 2,417 mmol) y el matraz se enfrió a 0°C. Luego se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,488 g, 2,417 mmol, 0,468 ml) a través de una jeringa y la reacción se agitó durante dos horas, después de lo cual se demostró que se completaba por TLC. Los contenidos del matraz se concentraron *al vacío* y el aceite bruto obtenido se purificó por cromatografía flash usando gel de sílice (hexanos: acetato de etilo) para obtener 0,33 g del compuesto deseado como un aceite. ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 7,72 (s, 1H), 7,2 (d, 2H), 6,9 (d, 2H), 5,2 (s, 2H), 4,2 (p, 1H), 3,75 (d de d, 1H), 3,68 (d de d, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,6 (s, 9H), 0,99 (t, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,04 (s, 3H), 0,02 (s, 3H). ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 159,6, 159,3, 154, 129, 126,9, 125, 118,5, 116,5, 80,3, 72,1, 66,5, 64,8, 28,1, 26, 24,4, 18,4, 9,6, -5,3.

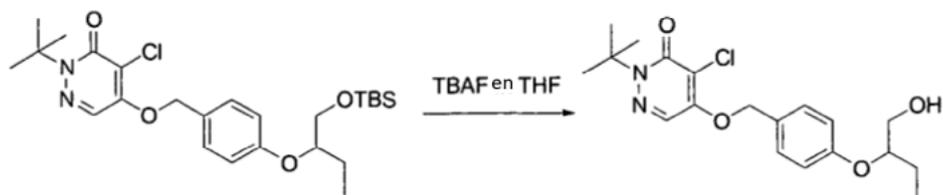
Ejemplo 3E

Síntesis de (+)-2-terc-butilo-4-cloro-5-(4-(1-hidroxi-but-2-oxi)bencilo)oxi-3(2H)-piridazinona

[0191]

60

65

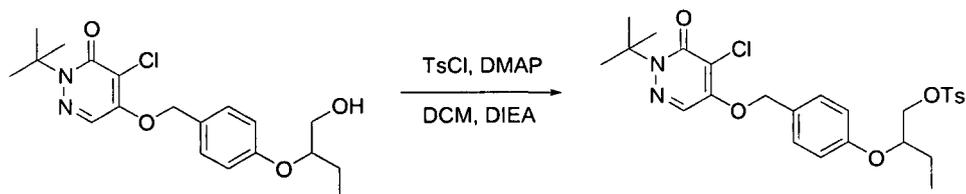


[0192] Al producto del Ejemplo 3D (0,3 g, 0,6 mmol) en un matraz de fondo redondo de 10 ml se le añadió tetrahidrofurano (2 ml). Tras la solución, se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,8 mmol, 1,8 ml, solución 1 M en THF) y la mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos. Luego, los contenidos se concentraron a presión reducida y la mezcla en bruto se purificó por cromatografía flash usando gel de sílice (hexanos: acetato de etilo) para obtener 185 mg (80%) del producto puro deseado. ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 7,74 (s, 1H), 7,3 (d, 2H), 6,9 (d, 2H), 5,2 (s, 2H), 4,3 (m, 1H), 3,81-3,77 (dos br s, 2H), 1,84 (br t, 1H), 1,77-1,69 (m, 2H), 1,64 (s, 9H), 0,98 (t, 3H); ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 159,2, 158,9, 153,9, 129,2, 127,5, 125,4, 116,6, 80,4, 71,9, 66,5, 64,2, 28, 23,5, 9,7.

Ejemplo 3F

Síntesis de (+)-2-terc-butilo 4-cloro 5-(4-(1-tosiloxi-but-2-oxi)bencilo)oxi 3(2H)-piridazinona

[0193]

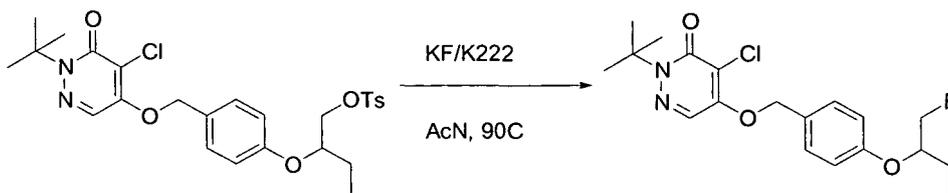


[0194] En un matraz de fondo redondo de 10 ml se añadió el producto del Ejemplo 3E (0,05 g, 0,13 mmol) seguido de diclorometano (2 ml). Luego se añadieron sucesivamente a la mezcla de reacción cloruro de toluenosulfonilo (0,075 g, 0,39 mmol), 4-N,N-dimetilaminopiridina (0,048 g, 0,39 mmol) y diisopropiletilamina (0,05 g, 0,39 mmol, 68,7 μl) y se agitó durante 35 minutos. Luego se añadió agua a la mezcla y la solución se vertió en un embudo separador y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El aceite crudo obtenido después de la filtración y concentración se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (hexanos: acetato de etilo) para obtener 54 mg (77%) del compuesto deseado como un aceite espeso e incoloro. ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 7,74 (3H, dos singletes), 7,3 (m, 4H), 6,8 (d, 2H), 5,2 (s, 2H), 4,38 (p, 1H), 4,15 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,72 (m, 2H), 1,6 (s, 9H), 0,95 (t, 3H); ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 159,2, 158,5, 153,9, 145,1, 133, 130, 129, 128,1, 127,2, 125,4, 118,5, 116,5, 71,9, 70,2, 66,6, 28,1, 24,2, 21,8, 9,4.

Ejemplo 3G

Síntesis de (+)-2-terc-butilo-4-cloro 5-(4-(1-fluoro-but-2-oxi)bencilo)oxi-3(2H)-piridazinona

[0195]



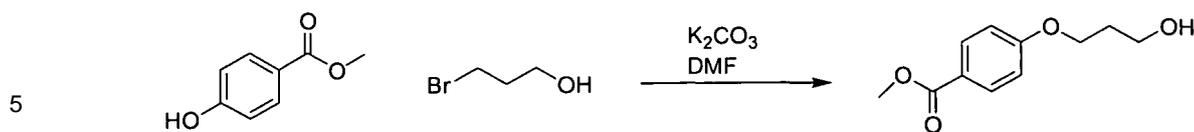
[0196] El producto del Ejemplo 3F (28 mg, 52,4 μmol) se disolvió en 0,5 ml de acetonitrilo en un matraz de 5 y a esta se le añadió una solución de fluoruro de potasio (4,5 mg, 78,6 μmol) y Kryptofix 222 (29,6 mg, 78,6 μmol) en 0,5 ml de acetonitrilo. La solución anterior se sumergió luego en un baño de aceite precalentado a 90°C. La reacción se dejó agitar durante 90 minutos, después de lo cual todos los volátiles se eliminaron a presión reducida y la mezcla cruda se purificó por cromatografía preparativa en capa fina para obtener 13 mg (65%) del compuesto puro deseado. ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 7,72 (s, 1H), 7,3 (d, 2H), 6,9 (d, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,57-4,59 (m, 2H), 4,4 (m, 4H), 1,74 (m, 2H), 1,6 (s, 9H), 1,0 (t, 3H). ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 159, 158,7, 153,7, 129, 127,5, 125,2, 118,3, 116,4, 83,85 (d, $^1J_{\text{CF}} = 172,2$), 78, 71,1, 66,3, 27,8, 23,2, 9,48. ^{19}F (CDCl_3 , CFCl_3 como patrón interno) δ (ppm): -228 (d de t, $J = -19, -60$ Hz).

Ejemplo 4: Síntesis de 2-terc-butilo-4-cloro-5-[4-(3-fluoropropoxi)benciloxi]-2H-piridazina-3-ona

Ejemplo 4A

Síntesis de éster metílico de ácido 4-(3-hidroxipropoxi)-benzoico

[0197]



10
15
[0198] A un matraz de 250 ml se le añadió 3-bromo-1-propanol (4,17 g, 0,03 mol), dimetilformamida anhidra (40 ml), 4-hidroxibenzoato de metilo (3,0 g, 0,02 mol) y potasio carbonato (4,15 g, 0,03 mol). El matraz se colocó en un baño de aceite a 50°C y se agitó durante 12 horas. Después de enfriar, la reacción se diluyó con acetato de etilo, se transfirió a un embudo de decantación, se lavó con ácido clorhídrico acuoso 0,1 N, agua y luego salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 5,14 g de petróleo crudo. Cromatografía en columna [gel de sílice; eluyente hexanos-acetato de etilo (1,68: 1)] proporcionó el producto deseado (1,25 g, 30%) como un polvo blanco. 1H ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,04-2,08 (m, 2H); 3,86-3,88 (m, 5H); 4,17 (t, 2H); 6,91 (d, 2 H); 7,98 (d, 2 H); ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm): 31,89, 51,81, 59,88, 65,50, 114,06, 122,67, 131,57, 162,60, 166,84.

Ejemplo 4B

Síntesis de éster metílico del ácido 4-[3-(terc-butildimetilsilanilo)propoxi]benzoico

20
[0199]

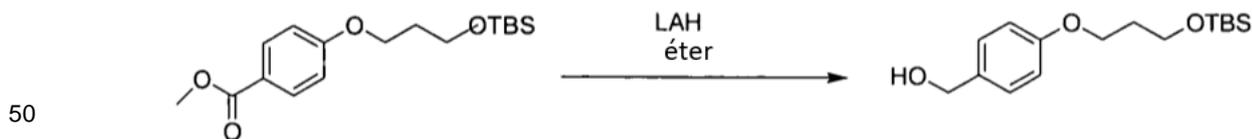


30
35
[0200] Se añadió a un matraz de 50 ml. Ejemplo 4A (300 mg, 1,4 mmol), dimetilformamida anhidra (4 ml), cloruro de terc-butildimetilsililo (317 mg, 2,1 mmol) e imidazol (146 mg, 2,1 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 horas. En este punto, la reacción se diluyó con acetato de etilo y se transfirió a un embudo separador. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico acuoso 0,1 N (2x), agua (2x), luego salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Cromatografía en columna [gel de sílice; eluyente hexanos-acetato de etilo (9,5: 1)] proporcionó el producto deseado (413 mg, 91%). 1H ($CDCl_3$) δ (ppm): 0,03 (s, 6H); 0,87 (s, 9 H); 1,97-2,01 (m, 2H); 3,79 (t, 2 H); 3,87 (s, 3H); 4,11 (t, 2H); 6,90 (d, 2 H); 7,97 (d, 2 H); ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm): 18,30, 25,89, 32,3, 51,78, 59,27, 64,67, 114,08, 122,43, 131,56, 162,90, 166,90.

Ejemplo 4C

Síntesis de {4-[3-(terc-butildimetilsilanilo)propoxi]fenilo}metanol

40
[0201]

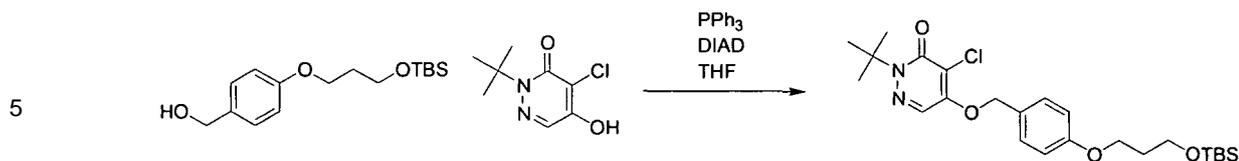


55
60
[0202] Se añadió el Ejemplo 4B (396 mg, 1,22 mmol) a una matraz de 50 ml seco junto con anhídrido éter dietílico (10 mL). El matraz se bajó a un baño de hielo. Se añadió hidruro de litio y aluminio (93 mg, 2,44 mmol) en porciones al matraz de reacción. La mezcla se dejó agitar en el baño durante 2 horas. La reacción se interrumpió con agua (0,093 ml), hidróxido de sodio acuoso al 15% (0,093 ml) y luego agua (0,279 ml). El sólido blanco se filtró y el filtrado se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el producto deseado (291 mg, 80%). 1H ($CDCl_3$) δ (ppm): 0,04 (s, 6H); 0,88 (s, 9H); 1,95-1,99 (m, 2H); 3,79 (t, 2 H); 4,05 (t, 2 H); 4,60 (s, 2H); 6,88-6,89 (m, 2H); 7,25-7,27 (m, 2H); ($CDCl_3$) δ (ppm): 18,30, 25,91, 32,41, 59,50, 64,57, 65,10, 114,59, 128,60, 132,97, 158,75.

Ejemplo 4D

Síntesis de 2-terc-butilo-4-cloro-5-{4-[3-(terc-butildimetilsilanilo)propoxi]benciloxi}-2H-piridazina-3-ona

65
[0203]

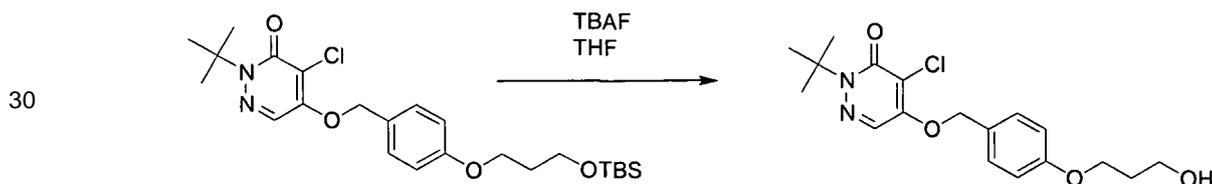


10 **[0204]** A un matraz de 25 ml seco se añadió Ejemplo 4C (211 mg, 0,71 mmol) y tetrahidrofurano anhidro (3 ml). El matraz se enfrió en un baño de hielo. Al matraz se le añadió trifetilfosfina (187 mg, 0,71 mmol) y 2-terc-butilo-4-cloro-5-hidroxi-2H-piridazina-3-ona (142 mg, 0,71 mmol). Finalmente, se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (144 mg, 0,71 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar en el baño de hielo durante 1 hora. En este punto, la mezcla se diluyó con éter dietílico y se transfirió a un embudo separador. La solución orgánica se lavó con agua y luego con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Cromatografía en columna [gel de sílice; eluyente hexanos-acetato de etilo (9: 1)] proporcionó el producto deseado (106 mg, 31%). ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,03 (s, 6H); 0,87 (s, 9 H); 1,62 (s, 9 H); 1,95-1,99 (m, 2H); 3,79 (t, 2 H); 4,06 (t, 2 H); 5,23 (s, 2H); 6,91-6,92 (m, 2H); 7,30-7,31 (m, 2H); 7,72 (s, 1 H); ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 18,29, 25,90, 27,87, 32,34, 59,41, 64,63, 66,30, 71,89, 114,90, 118,34, 125,34, 126,68, 128,92, 153,79, 159,07, 159,55.

20 Ejemplo 4E

Síntesis de 2-terc-butilo-4-cloro-5-[4-(3-hidroxipropoxi)-benciloxi]-2H-piridazina-3-ona

25 **[0205]**

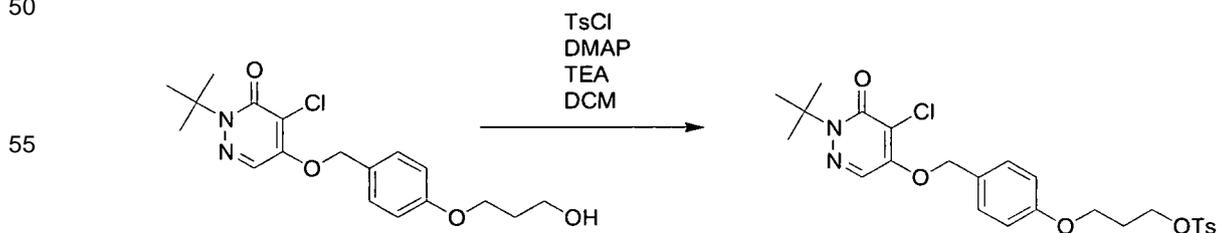


35 **[0206]** Se añadió a un matraz seco de 10 ml el Ejemplo 4D (100 mg, 0,21 mmol) junto con tetrahidrofurano anhidro (2 ml). Se añadió al matraz una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1,0 M en tetrahidrofurano (0,42 ml, 0,42 mmol). La solución se agitó durante 2 horas. En este punto, la reacción se concentró a presión reducida. Cromatografía preparatoria de capa fina [gel de sílice; eluyente hexanos-acetato de etilo (1: 1)] proporcionó el producto deseado (57,8 mg, 76%). ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,62 (s, 9H); 2,02-2,06 (m, 2H); 3,86 (t, 2H); 4,13 (t, 2H); 5,30 (s, 2H); 6,92-6,93 (m, 2H); 7,31 - 7,32 (m, 2H); 7,71 (s, 1 H); ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 27,87, 31,97, 60,24, 65,67, 66,34, 71,81, 114,91, 118,37, 125,31, 127,06, 128,98, 153,76, 159,07, 159,27.

45 Ejemplo 4F

Síntesis de ácido tolueno-4-sulfónico 3-[4-(1-terc-butilo-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-4-ioximetilo)fenoxi]propilo éster

50 **[0207]**



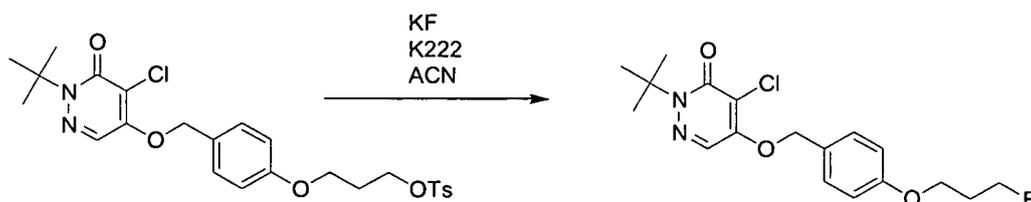
60 **[0208]** A un matraz seco de 5 ml se añadió el Ejemplo 4E (40 mg, 0,11 mmol), cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (31 mg, 0,16 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (20 mg, 0,16 mmol), diisopropiletilamina (16,6 mg, 0,16 mmol) y diclorometano anhidro (0,6 ml). La solución resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Cromatografía preparatoria de capa fina [gel de sílice; eluyente pentano-acetato de etilo (3: 2)] proporcionó el producto deseado (18,6 mg, 33%). ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,62 (s, 9H); 2,09-2,13 (m, 2H); 2,37 (s, 3H); 3,95 (t, 2H); 4,23 (t, 2H); 5,22 (s, 2 H); 6,78 (d, 2 H); 7,23 (d, 2 H); 7,29 (d, 2 H); 7,73-7,75 (m, 3H). ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 21,60, 27,85, 28,81, 63,15, 66,35, 66,87, 71,75, 114,76, 118,27, 125,18, 127,11, 127,83, 128,94, 129,80,

132,79, 144,80, 163,72, 158,90, 159,03.

Ejemplo 4G**5 Síntesis de 2-terc-butilo-4-cloro-5-[4-(3-fluoropropoxi)benciloxi]-2H-piridazina-3-ona****[0209]**

10

15



20

25

[0210] A un vial de centelleo que contiene una suspensión del Ejemplo 4F (4,5 mg, $8,64 \times 10^{-3}$ mmol) en acetonitrilo anhidro (0,25 ml) se añadió una solución de fluoruro de potasio (1,6 mg, $4,07 \times 10^{-2}$ mmol) y kryptofix (15,0 mg, $4,07 \times 10^{-2}$ mmol) en acetonitrilo anhidro (0,25 mL). El vial se tapó y se bajó a un baño de aceite a 90°C . La reacción se dejó agitar durante 40 minutos. La reacción se enfrió y se concentró a presión reducida. Capa fina preparatoria cromatografía [gel de sílice; eluyente pentano-acetato de etilo (3: 2)] proporcionó el producto deseado (0,8 mg, 25%). ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,62 (s, 9H); 2,14-2,20 (m, 2H); 4,09 4,11 (m, 2H); 4,60 (t, 1 H); 4,68 (t, 1 H); 5,24 (s, 2 H); 6,92 (d, 2 H); 7,32 (d, 2 H); 7,72 (s, 1 H); ^{19}F (CDCl_3 , CFCl_3 como patrón interno) δ (ppm): -222,66 (t de t, $J = 28,2, -50,4$).

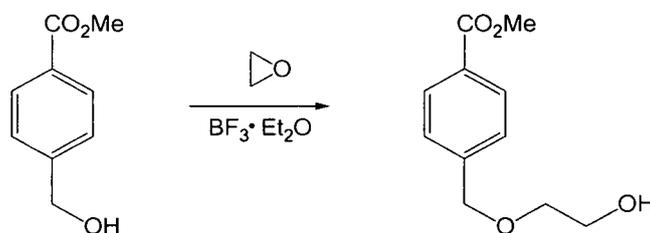
Ejemplo 5: Síntesis de 2-terc-butilo-4-cloro-5-[4-(2-fluoro-etoximetilo)-benciloil]-2H-piridazina-3-ona**Ejemplo 5A**

30

Síntesis de éster metílico del ácido 4-(2-hidroxietoximetilo)benzoico**[0211]**

35

40



45

50

55

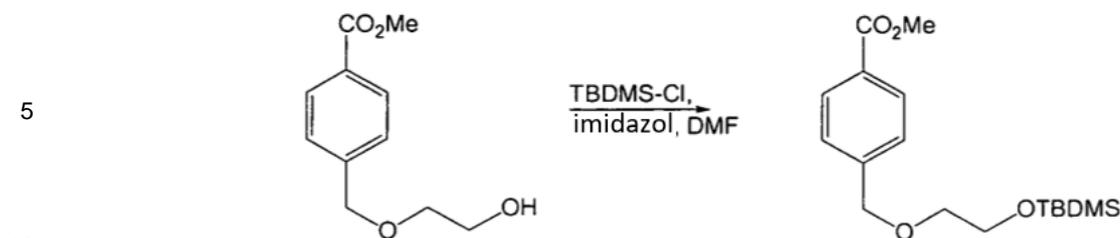
[0212] a un matraz de fondo redondo de dos bocas, que estaba equipado con un condensador Dewar, una solución de éster metílico de ácido 4-hidroximetilbenzoico (2,50 g, 0,015 mol) en diclorometano anhidro (30 ml) se enfrió a -10°C en un baño de sal/hielo. Se añadió óxido de etileno (1,10 ml) a la solución de agitación enfriada gota a gota, seguido de la adición de eterato de trifluoruro de boro (0,51 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos y luego se calentó a temperatura ambiente durante 30 minutos para hervir cualquier exceso de óxido de etileno en la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se diluyó luego con salmuera. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 veces). Todas las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar un aceite. El material bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice (4: 1 pentano: acetato de etilo) para proporcionar el producto deseado (537 mg, 2,56 mmol) con un rendimiento del 17%. ^1H (CDCl_3 8,36, 600 MHz): δ (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,41 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 4,62 (3H, s), 3,92 (2H, s), 3,78 (m, 2H), 3,63 (2H, m); ^{13}C (CDCl_3 167,1, 143,5, 130,0, 129,8, 127,5, 72,9, 72,0, 150 MHz): δ 62,1, 52,3.

Ejemplo 5B

60

Síntesis de éster metílico del ácido 4-[2-(terc-butildimetilsilanilo)etoximetilo]benzoico**[0213]**

65

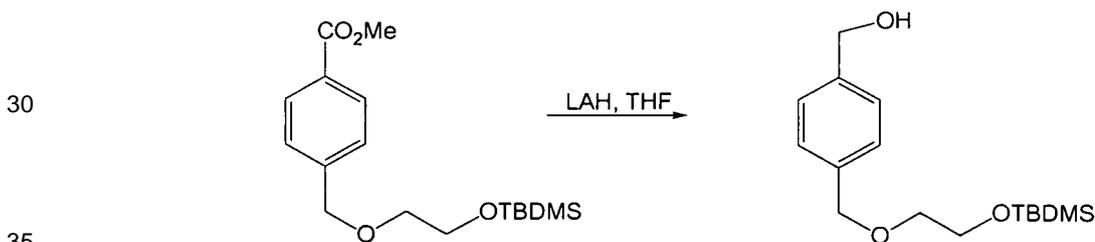


15 **[0214]** A una solución del producto del Ejemplo 5A (544,5 mg, 2,59 mmol) en DMF anhidra (26 ml) se añadió imidazol (264 mg, 3,89 mmol) y TBDMS-Cl (586 mg, 3,89 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se inactivó con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). Todos los orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron. El material bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (4: 1 pentano: acetato de etilo) para proporcionar el producto deseado (677,5 mg, 2,19 mmol) con un rendimiento del 84%. ^1H (CDCl_3 8,01, 600 MHz): δ (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,42 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 4,63 (2H, s), 3,91 (2H, s), 3,82 (2H, t, $J = 5,0$), 3,58 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 0,91 (9H, s), 0,07 (6H, s); ^{13}C (CDCl_3 166,5, 143,5, 129,2, 128,8, 126,5, 72,1, 71,6,, 150 MHz): δ 62,3, 51,5, 25,4, 17,9, -5,8.

20 **Ejemplo 5C**

25 **Síntesis de {4-[2-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)etoximetilo]fenilo}metanol**

30 **[0215]**

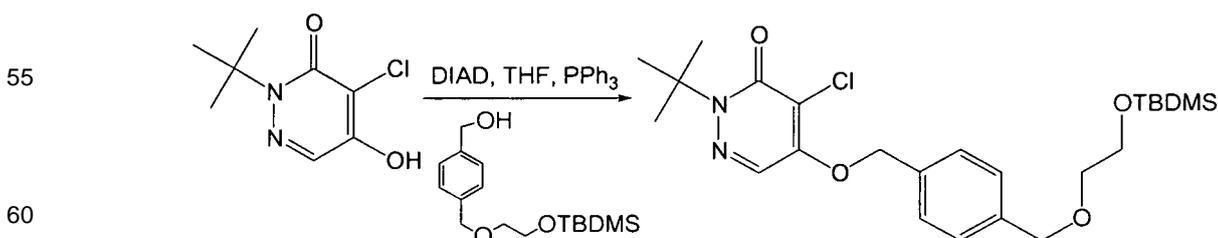


40 **[0216]** A una solución del producto de Ejemplo 5B (670 mg, 2,18 mmol) disuelto en THF anhidro (22 ml) se añadió una solución de LAH (solución 1,0 M en THF, 2,18 ml, 2,18 mmol) gota a gota. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). Todas las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron para proporcionar un aceite (587 mg, 1,98 mmol), que se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional (91% de rendimiento). ^1H (CDCl_3 7,34 (4H, s), 4,68 (2H, s), 4,57 (2H, s), 3,80, 600 MHz): δ (2H, t, $J = 5,2$ Hz), 3,56 (2H, t, $J = 5,3$ Hz), 1,69 (1H, br s), 0,90 (9H, s), 0,07 (6H, s); ^{13}C (CDCl_3 140,4, 138,3, 128,0, 127,2, 73,2, 71,9, 65,4,, 150 MHz): δ 63,0, 26,2, 18,6, -5,0:

45 **Ejemplo 5D**

50 **Síntesis de 2-*tert*-butilo-5-[4-[2-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)etoximetilo]benciloxi]-4-cloro-2*H*-piridazina-3-ona**

55 **[0217]**



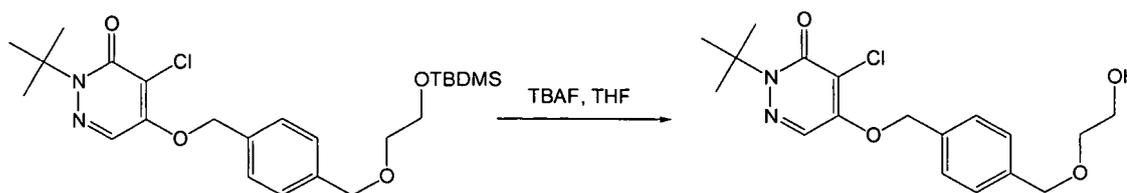
65 **[0218]** A una solución del producto del Ejemplo 5C (437 mg, 1,48 mmol) y 2-*tert*-butilo-4-cloro-5-hidroxi-2*H*-piridazina-3-ona (250 mg, 1,23 mmol) disuelto en THF anhidro (12 ml) se añadió PPH_3 sólido (485 mg, 1,85 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD, 0,358 ml, 1,85 mmol). Después de completar la adición, la mezcla de reacción continuó agitándose a temperatura ambiente. Después de 20 horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua. La

capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3x). Todas las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron para proporcionar un aceite. El material bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice (4: 1 pentano: acetato de etilo) para proporcionar el producto deseado 528 mg, 1,10 mmol) con un rendimiento del 89%. ¹H (CDCl₃ 7,70 (1H, s), 7,38 (4H, m), 5,30 (2H, s), 4,58, 600 MHz: δ (2H, s), 3,80 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,57 (2H, t, J = 5,4 Hz), 1,63 (9H, br s), 0,90 (9H, s), 0,07 (6H, s); ¹³C (CDCl₃ 159,0, 153,7, 138,8, 134,4, 128,3, 127,3, 150 MHz): δ 125,1, 118,5, 72,8, 71,7, 71,6, 66,4, 61,9, 29,7, 27,9, 25,6, -5,1.; HRMS calculado para C₂₄H₃₇ClN₂O₄Si: 481,228389, encontrado 481,2282.

Ejemplo 5E

Síntesis de 2-*terc*-butilo-4-cloro-5-[4-(2-hidroxi-etoximetilo)benciloxi]-2*H*-piridazina-3-ona

[0219]

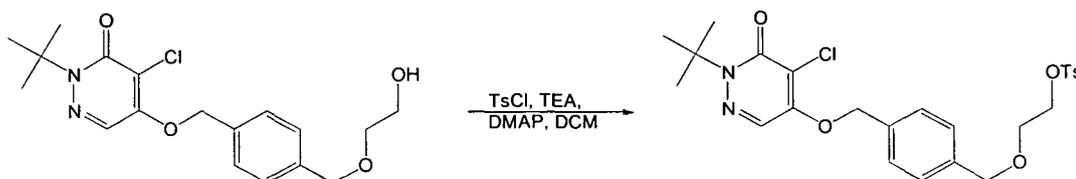


[0220] A una solución del producto del Ejemplo 5D (528 mg, 1,09 mmol) disuelto en THF anhidro (11 ml) se le añadió una solución de TBAF (solución 1,0 M en THF, 1,65 ml, 1,65 mmol) gota a gota. Después de completar la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se inactivó con agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3x). Todas las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron para proporcionar un aceite. El material bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice (4: 1 hexanos: acetato de etilo) para proporcionar el producto deseado (311 mg, 0,850 mmol) con un rendimiento del 78%. ¹H (CDCl₃, 600 MHz): δ 7,70 (1H, s), 7,38 (4H, m), 5,30 (2H, s), 4,56 (2H, s), 3,76 (2H, t, J = 4,9 Hz), 3,60 (2H, t, J = 4,8 Hz), 2,00 (1H, br s), 1,61 (9H, br s); ¹³C (CDCl₃ 159,0, 153,6, 150 MHz): δ 138,8, 134,4, 128,2, 127,2, 125,1, 118,3, 72,8, 71,6, 71,6, 66,4, 61,9, 27,8; HRMS calculado para C₁₈H₂₃ClN₂O₄: 367,141911, encontrado 367,1419.

Ejemplo 5F

Síntesis del ácido tolueno-4-sulfónico 2-[4-(1-*terc*-butilo-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-4-ilo-ximetilo)-benciloxi]-etil éster

[0221]

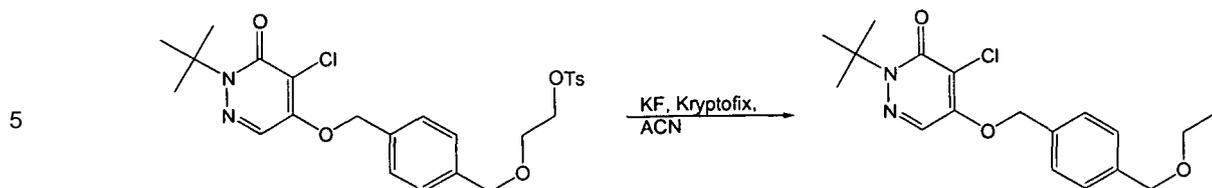


[0222] A una solución del producto del Ejemplo 5E (200 mg, 0,546 mmol) disuelto en diclorometano anhidro (5,50 ml) se le añadió TsCl (125 mg, 0,656 mmol), DMAP (100 mg, 0,819 mmol) y trietilamina (0,091 ml, 0,656 mmol). La mezcla de reacción continuó agitando a temperatura ambiente. Después de 22 horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3x). Todas las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron para proporcionar un aceite. El material bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice (3: 2 pentano: acetato de etilo) para proporcionar el producto deseado (232 mg, 0,447 mmol) con un rendimiento del 82%. ¹H (CDCl₃ 7,79, 600 MHz): δ (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,71 (1H, s), 7,38 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,32 (4H, m), 5,30 (2H, s), 4,50 (2H, s), 4,21 (2H, m), 3,69 (2H, m), 2,43 (3H, s), 1,63 (9H, br s); ¹³C (CDCl₃ 159,0, 153,7, 144,8, 138,8, 150 MHz): δ 134,4, 133,1, 129,8, 128,1, 128,0, 127,2, 125,1, 118,4, 72,8, 71,7, 69,2, 67,8, 66,4, 27,9, 21,6; HRMS calculado para C₂₅H₂₉ClN₂O₆: 521,150762, encontrado 521,1503.

Ejemplo 5G

Síntesis de 2-*terc*-butilo-4-cloro-5-[4-(2-fluoro-etoximetilo)-benciloil]-2*H*-piridazina-3-ona

[0223]



[0224] A una solución del producto del Ejemplo 5F (50 mg, 0,096 mmol) en acetonitrilo anhidro (1,0 ml) se añadió KF (11,2 mg, 0,192 mmol) y Kryptofix (72,4 mg, 0,192 mmol). Después de completar la adición, la mezcla de reacción fue calentada a 90°C. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3x). Todas las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron para proporcionar un aceite. El material bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice (4: 1 pentano: acetato de etilo) para proporcionar el producto deseado (28 mg, 0,076 mmol) con un rendimiento del 79%. ¹H (DMSO-d₆, 600 MHz): δ 8,22 (1H, s), 7,45 (2H, d, J = 8,20 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,24 Hz), 5,42 (2H, s), 4,60 (1H, m), 4,54 (2H, s), 4,52 (1H, m), 3,71 (1H, m), 3,66 (1H, m), 1,57 (9H, s); 13 157,8, 153,8, 138,6, C (DMSO-d₆, 150 MHz): δ 134,6, 127,8, 127,7, 126,2, 115,6, 83,5 (82,4), 71,6, 71,2, 69,1 (69,0), 65,3, 27,4; ¹⁹F (DMSO-d₆-221,74 (IF, m), 564 MHz): ⊗ HRMS calculado para C₁₈H₂₂ClFN 2 O 3: 369,137575, encontrado 369,1377.

15

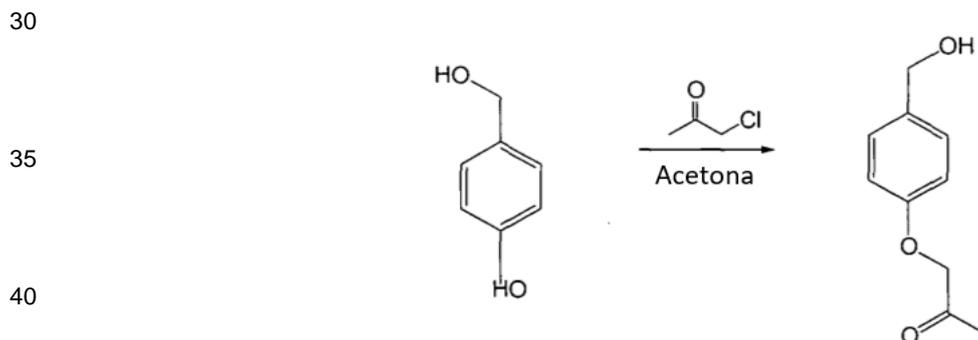
20

Ejemplo 6: Síntesis de 2-ferc-butilo-4-cloro-5-14-(2-fluoropropoxi)benciloil]-2H-piridazina-3-ona

Ejemplo 6A

Síntesis de 1-(4-hidroximetilfenoxi)propano-2-ona

[0225]



[0226] A una solución agitada de alcohol 4-hidroxibencilico (1,0 g, 8,06 mmol) en acetona (80 ml) se añadió carbonato de potasio (1,34 g, 9,68 mmol) y cloroacetona (0,771 ml, 9,68 mmol). Después de completar la adición, la mezcla de reacción se calentó a reflujo. Después de 20 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se eliminó el disolvente. Se añadieron agua y acetato de etilo al material bruto. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3x, 100 ml). Todas las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron para proporcionar un aceite. El material bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice (gradiente de 4: 1 a 1: 1 pentano: acetato de etilo) para proporcionar el producto deseado (0,981 g, 5,45 mmol) con un rendimiento del 98%. ¹H (CDCl₃, 600 MHz): δ 7,30 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,7 Hz), 4,63 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,54 (2H, s), 2,27 (3H, s), 1,66 (1H, t, J = 5,8 Hz); ¹³C (CDCl₃, 150 MHz): δ 205,7, 157,3, 134,3, 128,8, 114,6, 73,1, 64,8, 26,6.

45

50

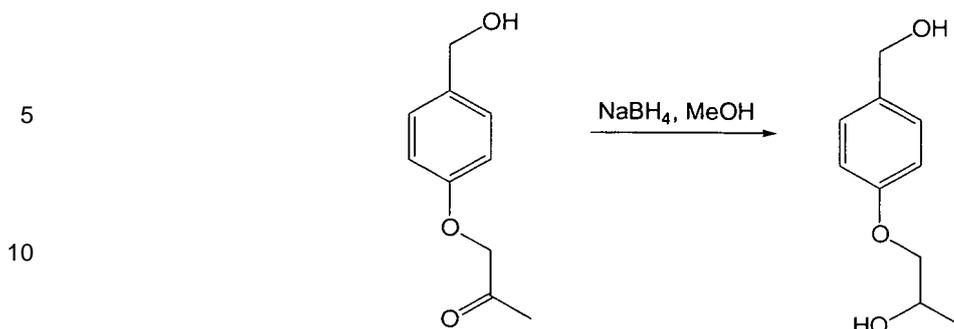
Ejemplo 6B

Síntesis de 1-(4-hidroximetilo-fenoxi)-propano-2-ol:

[0227]

60

65



15 **[0228]** A una solución de 1-(4-hidroxi metilfenoxi)-propano-2-ona (1,26 g, 6,99 mmol) disuelto en metanol (60 ml) se añadió NaBH₄ sólido (0,32 g, 8,39 mmol). Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). Todas las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron para proporcionar un aceite (1,24 g, 6,81 mmol), que se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional (98% de rendimiento). ¹H (CDCl₃ 7,29, 600 MHz): δ (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,90 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,62 (2H, s), 4,21 (1H, m), 3,94 (1H, dd, J = 9,2, 3,1 Hz), 3,82 (1H, m), 1,29 (3H, d, J = 6,4 Hz).

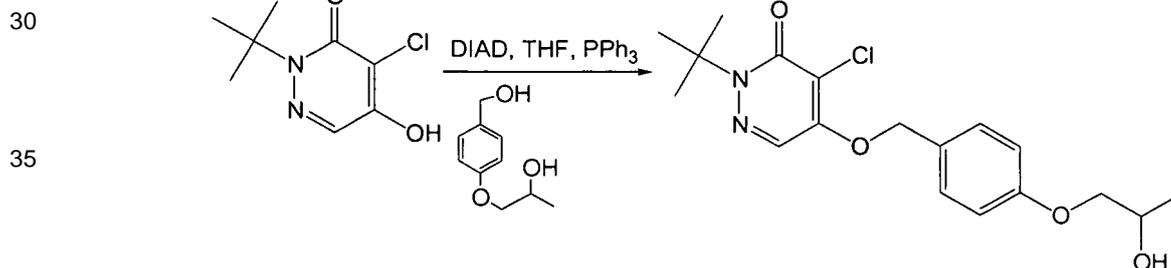
20

Ejemplo 6C

Síntesis de 2-*tert*-butilo-4-cloro-5-[4-(2-hidroxi propoxi)benciloxi]-2*H*-piridazina-3-ona

25

[0229]



45 **[0230]** A la solución del producto del Ejemplo 6B (269 mg, 1,48 mmol) y 2-*tert*-butilo-4-cloro-5-hidroxi-2*H*-piridazina-3-ona (250 mg, 1,23 mmol) disuelto en THF anhidro (18,5 ml) se añadió PPh₃ sólido (485 mg, 1,85 mmol) y DIAD (0,358 mL, 1,85 mmol). Después de completar la adición, la mezcla de reacción continuó agitándose a temperatura ambiente. Después de 20 horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3x). Todas las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron para proporcionar un aceite. El material bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice (1: 1 pentano: acetato de etilo) para proporcionar el producto deseado (234 mg, 0,634 mmol) con un rendimiento del 51%. ¹H (CDCl₃ 7,71 (1H, s), 7,33 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,7 Hz), 5,24 (2H, s), 4,19 (1H, m), 3,95 (1H, dd, J = 9,2, 3,1 Hz), 3,81 (1H, dd, J = 9,2, 7,7 Hz), 1,62 (9H, s) 1,29 (3H, d, J = 6,4 Hz)

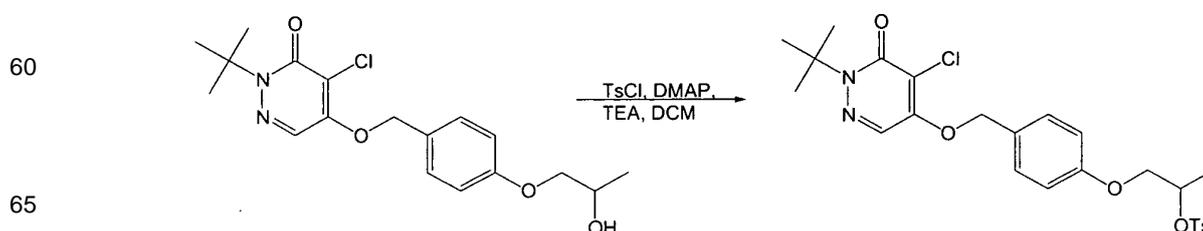
50

Ejemplo 6D

Síntesis de ácido tolueno-4-sulfónico 2-[4-(1-*tert*-butilo-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-4-ilo ximetilo)-fenoxi]-1-metilo-éster etílico

55

[0231]

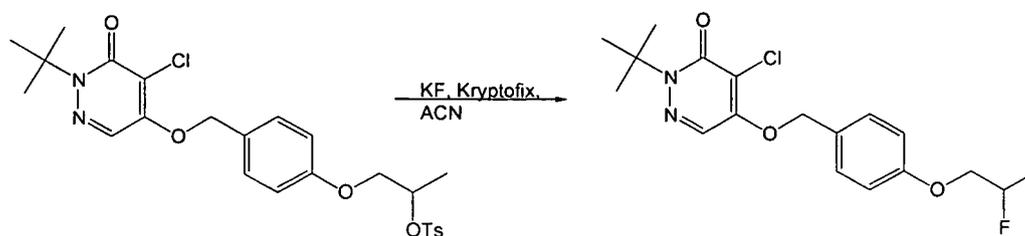


[0232] A una solución del producto del Ejemplo 6C (200 mg, 0,546 mmol) disuelto en diclorometano anhidro (6,0 ml) se le añadió TsCl (125 mg, 0,656 mmol), DMAP (100 mg, 0,819 mmol) y trietilamina (0,0914 ml, 0,656 mmol). La mezcla de reacción continuó agitando a temperatura ambiente. Después de 22 horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3x). Todas las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron para proporcionar un aceite. El material bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice (70:30 pentano: acetato de etilo) para proporcionar el producto deseado (166 mg, 0,319 mmol) con un rendimiento del 58%. ¹H (CDCl₃ 7,80 (2H, d, *J* = 8,3 Hz), 7,72 (1H, s), 7,32 (2H, d, *J* = 7,9 Hz), 7,29 (2H, d, *J* = 8,7 Hz), 6,74 (2H, d, *J* = 8,7 Hz), 5,22 (2H, s), 4,19 (1H, m), 4,02 (1H, dd, *J* = 10,4, 6,0 Hz), 3,93 (1H, dd, *J* = 10,4, 4,5 Hz), 2,44 (3H, s), 1,63 (9H, s), 1,42 (3H, d, *J* = 6,5 Hz); ¹³C (CDCl₃ 158,9, 150 MHz): δ 158,3, 153,6, 144,6, 133,8, 129,6, 128,8, 127,8, 127,4, 125,1, 118,0, 114,7, 76,8, 71,5, 69,7, 66,2, 27,7, 21,5, 17,6.; HRMS calculada para C₂₅H₂₉ClN₂O₆S: 521,150762, encontrado 521,1505.

Ejemplo 6E

Síntesis de 2-*terc*-butilo-4-cloro-5-[4-(2-fluoropropoxi)benciloílo]-2H-piridazina-3-ona

[0233]



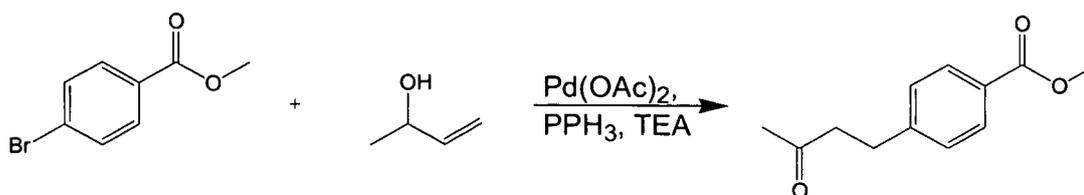
[0234] A una solución del producto del Ejemplo 6E (50 mg, 0,096 mmol) en acetonitrilo anhidro (1,0 mL) se añadió KF (11,2 mg, 0,192 mmol) y Kryptofix (72,4 mg, 0,192 mmol). Después de completar la adición, la mezcla de reacción se calentó a 90°C. Después de 40 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3x). Todas las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron para proporcionar un aceite. El material crudo se purificó usando una placa de cromatografía preparativa de capa fina de gel de sílice (4: 1 pentano: acetato de etilo) para aislar el producto deseado (12,5 mg, 0,034 mmol) con un rendimiento del 41% (basado en el material de partida recuperado), además de material de partida sin reaccionar (5,8 mg, 0,011 mmol). ¹H (CDCl₃, 600 MHz): δ 7,73 (1H, s), 7,34 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 6,95 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 5,25 (2H, s), 5,06-4,96 (1H, m), 4,06 (2H, m), 1,63 (9H, s), 1,47 (3H, dd, *J* = 6,4, 23,6 Hz); ¹³C (DMSO-d₆, 158,4, 157,8, 153,9, 129,8, 127,6, 126,2, 115,5, 114,6, 89,0150MHz): δ (88,0), 71,2, 70,4 (70,3), 65,3, 27,4, 16,9 (16,8); ¹⁹F (DMSO-d₆, -178,20 (1F, m); 564 MHz): δ HRMS calculado para C₁₈H₂₂ClF₂N₂O₃: 369,137575, encontrado 369,1370.

Ejemplo 7: Síntesis de 2-*terc*-butilo-4-cloro-5-[4-(3-fluorobutilo)benciloxi]-2H-piridazina 3-ona-

Ejemplo 7A

Síntesis de éster metílico de ácido 4-(3-oxobutilo)benzoico

[0235]



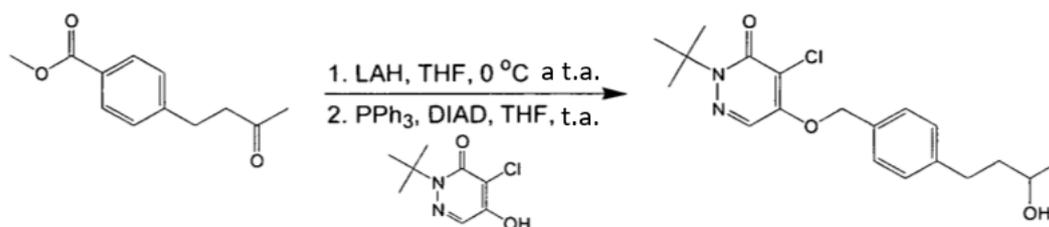
[0236] A una solución de metilo-4-bromobenzoato (1,0 g, 4,65 mmol) en trietilamina (13 ml) se le añadió 3-buten-2-ol (1 ml, 11,63 mmol), paladio (II)acetato (0,104 g, 0,465 mmol), y luego trifenilfosfina (0,244 g, 0,93 mmol). La reacción se agitó en un baño de aceite a 75°C durante una noche en atmósfera de nitrógeno. La monitorización por TLC (hexano: acetato de etilo 3: 1) mostró el producto y el bromuro de arilo. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró. Luego se añadió agua seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna flash (5: 1 a 3: 1 hexano: acetato de etilo) para obtener el producto (250 mg, 26% de rendimiento). ¹H RMN

(600 MHz, CDCl₃): δ 7,95 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,25 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 3,90 (s, 3H), 2,95 (t, 2H, *J* = 7,45 Hz), 2,77 (t, 2H, *J* = 7,68 Hz), 2,14 (s, 3H).

Ejemplo 7B

Síntesis de 2-*terc*-butilo-4-cloro-5-[4-(3-hidroxitulilo)benciloxi]-2*H*-piridazina-3-ona

[0237]

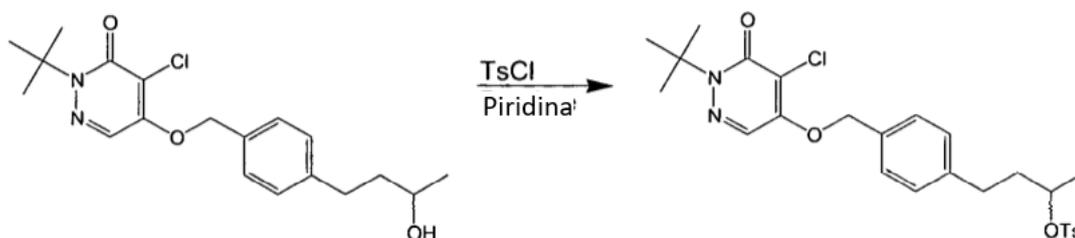


[0238] A una solución del producto del Ejemplo 7A (505 mg, 2,447 mmol) en THF (19 ml) a 0°C se le añadió una solución 1 M (en THF) de hidruro de litio y aluminio (12,2 ml, 12,237 mmol) gota a gota. Después de completar la adición, se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. Luego, sucesivamente, se agregó agua (183 μL), solución de NaOH al 15% (183 μL) y agua (548 μL). La reacción se agitó durante 15 minutos adicionales antes de filtrarse y lavarse con THF. El filtrado se concentró luego a presión reducida para obtener 4-(4-hidroximetilfenilo) butano-2-ol como un aceite marrón (314 mg, 71% de rendimiento). Luego, a una solución de 2-*terc*-butilo-4-cloro-5-hidroxi-2*H*-piridazina-3-ona (234 mg, 1,155 mmol) en THF (45 ml) se le añadió 4-(4-hidroximetilfenilo) butano- 2-ol (312 mg, 1,732 mmol), trifenilfosfina (454 mg, 1,732 mmol) y luego azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD, 335 μL, 1,732 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche en atmósfera de nitrógeno. La cromatografía en capa fina (100% acetato de etilo) indicó el consumo del material de partida de piridazinona y la reacción se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía en columna flash (hexano: acetato de etilo 4: 1 a acetato de etilo al 100%) para obtener un aceite transparente (200 mg, rendimiento del 48%). ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 7,73 (s, 1H), 7,32 (d, 2H, *J* = 8,0), 7,24 (d, 2H, *J* = 8,0), 5,30 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,83 (m, 1H), 2,80-2,76 (m, 1H), 2,71-2,66 (m, 1H), 1,63 (s, 9H), 1,23 (d, 3H, *J* = 6,2); ¹³C (CDCl₃ 159,3, 153,9, 143,2, 132,5, 129,2, 127,6, 125,4, 150 MHz): δ HRMS calculado para C₁₁H₁₅, 73,4, 67,6, 66,6, 40,9, 32,0, 28,1, 23,9.¹⁹H₂₅ClN₂O₃: 365,162647, encontrado 365,1624.

Ejemplo 7C

Síntesis del ácido tolueno-4-sulfónico 3-[4-(1-*terc*-butilo-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-4-iloximetilo)-fenilo]-1-metilpropilo éster

[0239]

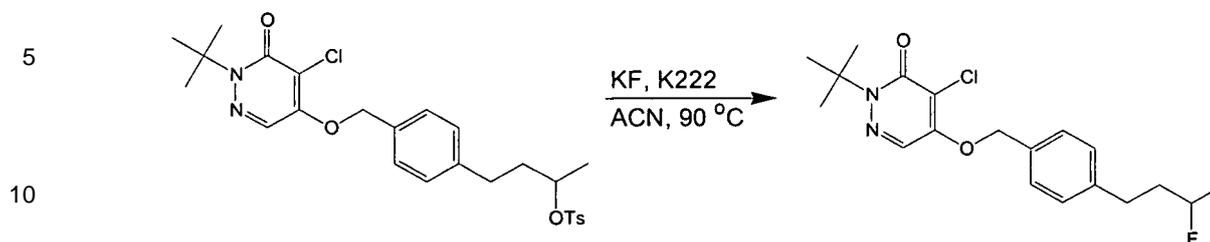


[0240] A una solución del producto del Ejemplo 7B (200 mg, 0,548 mmol) en piridina (10 ml) se añadió p-toluenosulfonilo cloruro (209 mg, 1,096 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche en atmósfera de nitrógeno. La monitorización por LC-MS mostró una mezcla 1: 1 de material de partida y producto. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con 5% de CuSO₄ hasta que se mantuvo una solución acuosa de color azul claro. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía en columna flash (hexano: acetato de etilo 3: 1 a acetato de etilo al 100%) para recuperar el material de partida (90 mg) y el producto como un aceite transparente (74 mg, 47% de rendimiento basado en el inicio recuperado material). ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): 7,80 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz), 7,72 (s, 1H), 7,33 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz), 7,30 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,13 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 5,27 (s, 2H), 4,66 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,94 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,63 (s, 9H), 1,26 (s, 3H).

Ejemplo 7D

Síntesis de 2-*terc*-butilo-4-cloro-5-[4-(3-fluorobutilo)benciloxi]-2*H*-piridazina-3-ona

[0241]



15

20

[0242] A una solución del producto del Ejemplo 7C (18,2 mg, 0,035 mmol) en acetonitrilo (400 μ L) se añadió fluoruro de potasio (4,1 mg, 0,070 mmol) y K222 (26,4 mg, 0,070 mmol) La reacción se agitó a 90°C durante 20 minutos bajo atmósfera de nitrógeno, monitorizando por LC-MS. La reacción se enfrió luego a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía preparativa en capa fina (4: 1 hexano: acetato de etilo como eluyente) para obtener el producto como un aceite (5 mg, 39% de rendimiento). ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): δ 7,70 (s, 1H), 7,34 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz), 7,24 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 5,28 (s, 2H), 4,71-4,60 (m, 2H), 2,84-2,80 (m, 1H), 2,73-2,69 (m, 1H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,87-1,77 (m, 1H), 1,63 (s, 9H), 1,35 (dd, 3H, $J = 6,2$ y 23,9 Hz); ^{13}C (CDCl_3 159,1, 153,8, 150MHz): δ 142,4, 132,5, 129,0, 127,4, 125,2, 118,3, 90,4 (89,3), 71,9, 66,3, 38,5 (38,4), 31,1 (31,0), 27,9, 21,1 (21,0); ^{19}F (CDCl_3 -174,7, 564 MHz): δ (1F, m); HRMS calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClFN}_2\text{O}$ 2: 367,158310, encontrado 367,1582.

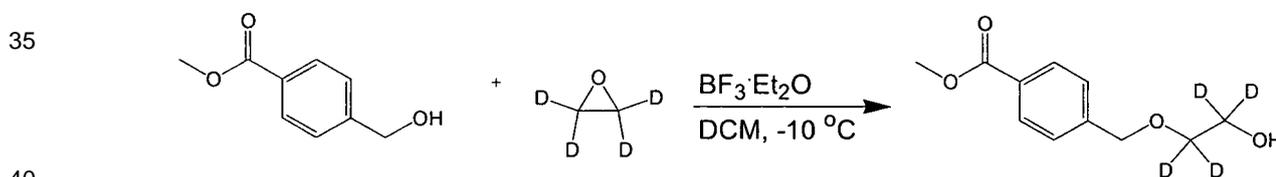
25

Ejemplo 8: Síntesis del ácido tolueno-4-sulfónico 2-[4-(1-terc-butilo-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-4-iloximetilo)-benciloxi]hexadeuterato de éster etílico

Ejemplo 8A

Síntesis de tetradeuterato de éster metílico del ácido 4-[2-hidroxi-etoximetilo]benzoico

[0243]



45

50

[0244] A un matraz de 2 bocas secado al fuego se añadió una solución de metilo-4-(hidroximetilo)benzoato (2,5 g, 15 mmol) en diclorometano (30 ml). La reacción se purgó con nitrógeno y se llevó a -5°C. Un condensador Dewar (también secado a llama) que contiene un baño de hielo seco/acetona (-78°C) se fijó al matraz y se añadió etileno óxido-tetradeuterato (~ 55 gotas). Entonces $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (510 μ L, 0,0041 mmol) se añadió gota a gota y la reacción se agitó a -5°C durante 35 minutos en atmósfera de nitrógeno. La monitorización por TLC (100% acetato de etilo) mostró un consumo completo del material de partida. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se ventiló para eliminar cualquier exceso de gas de óxido de etileno. La reacción se diluyó luego con salmuera y se extrajo con diclorometano (2 veces). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un aceite bruto. La purificación por cromatografía en columna flash (4: 1 pentano: acetato de etilo) proporcionó el producto como un aceite transparente (520 mg, rendimiento del 16%). ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,41 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 4,62 (s, 2H), 3,92 (s, 3H); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3) δ 167,1, 143,5, 130,8,) δ 129,9, 127,5, 72,8, 52,4.

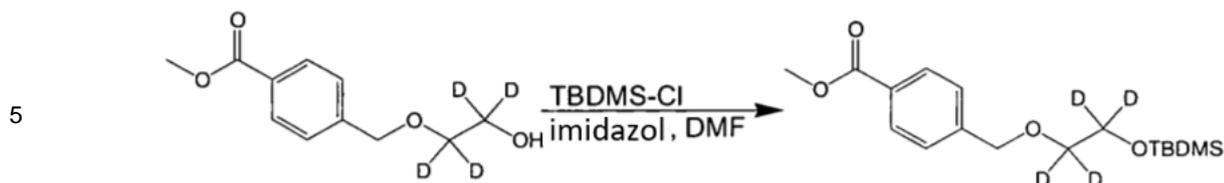
Ejemplo 8B

Síntesis de tetradeuterato de éster metílico del ácido 4-[2-(terc-butildimetilsilanoxi)etoximetilo]benzoico

[0245]

60

65

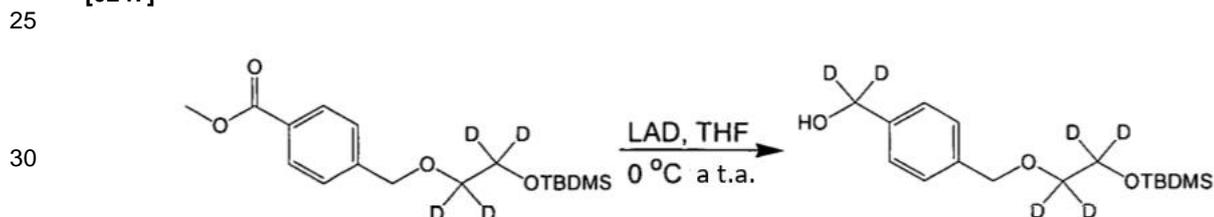


10 [0246] A una solución del producto del Ejemplo 8A (500 mg, 2,334 mmol) en DMF (23 ml) se le añadió cloruro de terc-butildimetilsililo (528 mg, 3,501 mmol) e imidazol (238 mg, 3,501). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas bajo atmósfera de nitrógeno, monitorizando por TLC (3: 1 pentano: acetato de etilo). Otra porción de 0,5 eq. de cloruro de *tert*-butildimetilsililo (176 mg) e imidazol (79 mg) se añadieron y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mayoría del material de partida se consumió en 16 horas, como se indica por cromatografía en capa fina. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un aceite crudo que se purificó por paso a través de una capa gruesa de gel de sílice (3: 1 pentano: acetato de etilo) para obtener el producto como un aceite claro (602 mg). ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): 8,00 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 7,40 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 4,62 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

20 Ejemplo 8C

Síntesis de {4-[2-(*tert*-butildimetilsilanilo)etoximetilo]fenilo}metanol hexadeuterato

25 [0247]

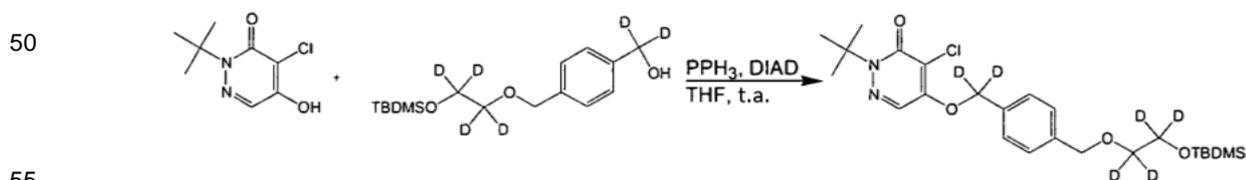


35 [0248] A una solución del producto del Ejemplo 8B (610 mg, 1,857 mmol) en THF (19 ml) a 0°C se añadió una solución 1 M (en THF) de deuteruro de litio y aluminio (1,9 ml, 1,857 mmol) gota a gota. Una vez completada la adición, el baño de hielo se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas bajo atmósfera de nitrógeno, monitorizando por TLC (3: 1 pentano: acetato de etilo). La reacción se diluyó luego con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 veces). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un aceite claro (482 mg, 86% de rendimiento). El material fue llevado al siguiente paso sin más purificación. ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): 7,33 (s, 4H), 4,56 (s, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

40 Ejemplo 8D

45 Síntesis de 2-*tert*-butilo-4-cloro-5-{4-[2-(*tert*-butildimetilsilanilo)etoximetilo]benciloxi}-2H-piridazina-3-ona hexadeuterato

50 [0249]

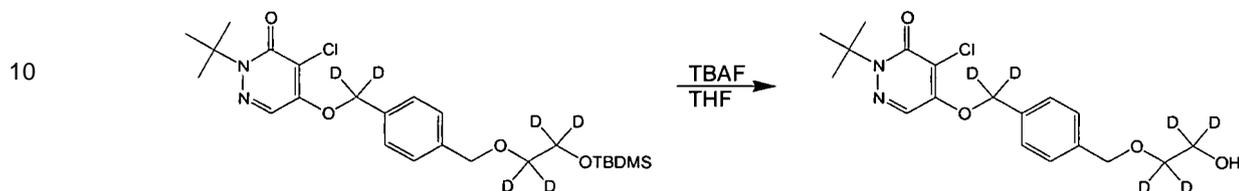


60 [0250] En una solución de 2-*tert*-butilo-4-cloro-5-hidroxi-2H-piridazina-3-ona (212 mg, 1,047 mmol) en THF (15 ml) se añadió el producto del Ejemplo 8C (475 mg, 1,570 mmol), trifetilfosfina (412 mg, 1,570 mmol), y luego azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD, 304 μl , 1,570 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Cromatografía en capa fina (1: 1 hexano: acetato de etilo) indicó consumo de la piridazinona a partir de material y la reacción se concentró *al vacío*. el material en bruto se purificó por cromatografía en columna flash (90:10 de pentano: acetato de etilo) para obtener un aceite transparente (336 mg, 66% de rendimiento). ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): 7,70 (s, 1H), 7,39 (m, 4H), 4,58 (s, 2H), 1,63 (s, 9H), 0,90 (s, 9H), 0,07 (s, 6H); HRMS calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{D}_6\text{ClN}_2\text{O}_4\text{Si}$: 509,24738, encontrado 509,2480.

65

Ejemplo 8E**Síntesis de 2-*terc*-butilo-4-cloro-5-[4-(2-hidroxi²etoximetilo)enciloxi]-2H-piridazina-3-ona hexadeuterato**

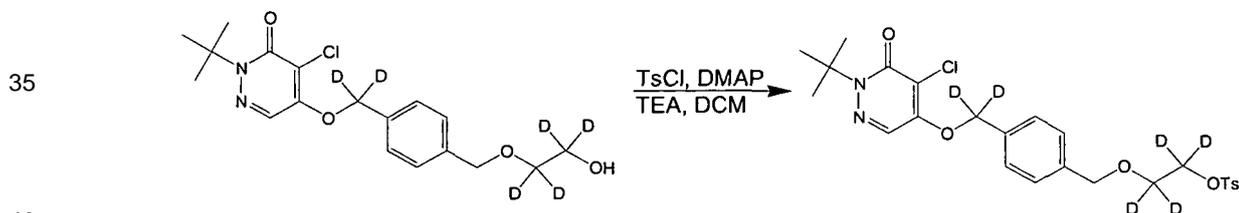
5 [0251]



15 [0252] A una solución del producto del Ejemplo 8D (330 mg, 0,667 mmol) en THF (7 ml) se añadió una solución 1 M (en THF) de fluoruro de tetrabutilamonio (1 ml, 1,016 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas bajo atmósfera de nitrógeno, monitorizando por TLC (1: 1 hexano: acetato de etilo). La reacción se concentró luego a presión reducida y se pasó a través de una capa gruesa de sílice (acetato de etilo al 100%) para obtener el producto como un aceite que contenía un porcentaje menor del silanol correspondiente. El material fue llevado al siguiente paso sin más purificación. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): 7,72 (s, 1H), 7,41 (s, 4H), 4,59 (s, 2H), 1,64 (s, 9H); ¹³C RMN (150 MHz, ta, CDCl₃): 159,2, 153,9, 139,5, 134,5, 128,5, 127,5, 125,3, 118,6, 73,0, 66,6, 28,1; HRMS calculada para C₂₅H₂₃D₆ClN₂O₆S: 549,169754, encontrado 549,1705.

25 **Ejemplo 8F****Síntesis del ácido tolueno-4-sulfónico 2-[4-(1-*terc*-butilo-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-4-iloximetilo)enciloxi]hexadeuterato de éster etílico**

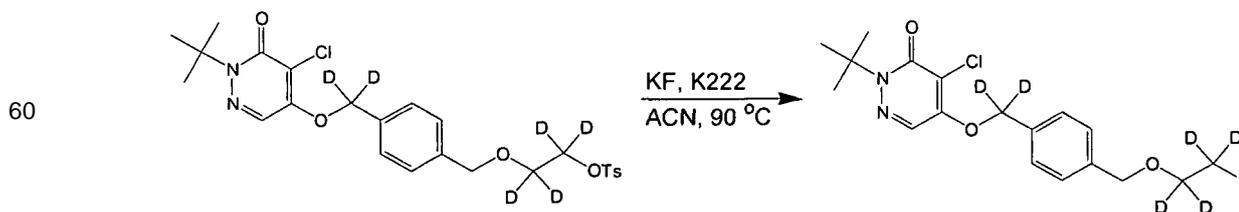
30 [0253]



35 [0254] A una solución del producto del Ejemplo 8E (250 mg, 0,670 mmol) en diclorometano (7 ml) se le añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (153 mg, 0,805 mmol), N,N-dimetilaminopiridina (DMAP, 98 mg, 0,805 mmol) y trietilamina (140 µl, 1,005 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche en atmósfera de nitrógeno. La cromatografía en capa fina (1: 1 hexano: acetato de etilo) indicó un consumo casi completo del alcohol. La reacción se concentró a presión reducida y el material bruto se purificó por cromatografía flash (2: 1 hexano: acetato de etilo a 1: 1 hexano: acetato de etilo a 100% acetato de etilo) para recuperar el material de partida (9 mg) y el producto (261 mg, 77% de rendimiento basado en el material de partida recuperado) como un aceite transparente. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): 7,76 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,73 (s, 1H), 7,36 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,29 (m, 4H), 4,47 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,61 (s, 9H); ¹³CNMR (150 MHz, ta, CDCl₃): 159,0, 153,8, 145,0, 138,5, 134,4, 133,1, 129,9, 128,1, 128,0, 127,3, 125,2, 118,1, 72,7, 71,0, 37,0, 63,4, 28,0, 21,7.

55 **Ejemplo 8G**

60 [0255]



65 [0256] A una solución del producto del Ejemplo 8F (14 mg, 0,027 mmol) en acetonitrilo (300 µl) fluoruro de potasio (3,1 mg, 0,053 mmol) y K222 (20 mg, 0,053 mmol). La reacción se agitó a 90°C durante 10 minutos bajo atmósfera de

5 nitrógeno, controlando por TLC (1: 1 hexano: acetato de etilo). La reacción se enfrió luego a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por TLC preparativa (2: 1 hexano: acetato de etilo) para obtener el producto como un aceite (6,2 mg, 62% de rendimiento). ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): 7,70 (s, 1H), 7,40 (s, 4H), 4,61 (s, 2H), 1,63 (s, 9H); ^{13}C RMN (150 MHz, ta, CDCl_3): 158,5, 153,1, 138,2, 133,8, 127,7, 126,8, 124,6, 117,8, 72,4, 65,9, 27,3; ^{19}F RMN (564 MHz, CDCl_3): -225,2 (m, 1F).

Ejemplo 9: Procedimientos generales de radiosíntesis y purificación para la preparación de complejos de fenazaquina y piridabeno radiomarcados con el radionúclido de flúor-18

10 **[0257]** El flúor-18 (^{18}F) utilizado en estos ejemplos se produjo mediante el bombardeo de protones de oxígeno enriquecido-18 (^{18}O) como H_2 ^{18}O con aproximadamente 10 MeV protones por PETnet (Woburn, MA). La expresión para esta reacción nuclear es: $\text{O}_{18}(\text{p}, \gamma) ^{18}\text{F}$.

15 **[0258]** Para todas las reacciones radiosintéticas, se usó un procedimiento similar. Toda la cristalería se silanizó para evitar la adhesión del material a las paredes del recipiente y para optimizar las transferencias. Se usó una unidad de HPLC específica y dedicada para la purificación de todos los compuestos. Se usó una unidad de HPLC específica dedicada para los análisis radioanalíticos del producto final.

20 **[0259]** El ^{18}F típicamente se recibió del proveedor depositado en una columna procesada (columna ^{18}F) encerrada en blindaje de plomo. La columna ^{18}F contenía la sal de sodio coordinada con alúmina o una sal de amonio cuaternario alojada en una columna de vidrio. Los extremos de la columna están conectados al tubo Tygon™ con accesorios de bloqueo Luer™ macho y hembra. El ^{18}F se eliminó de la columna utilizando el siguiente método.

25 1. Una solución de 15 mg de carbonato de potasio (K_2CO_3) en 1 ml de agua destilada/desionizada (H_2O) y una solución de 90 mg de 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8,8,8]hexacosano (Kryptofix™; K222) disuelto en 4 ml de acetonitrilo anhidro (CH_3CN) se combinaron y se agitaron suavemente, asegurando que las capas no se separaron, formando la solución de elución de la columna (CES).

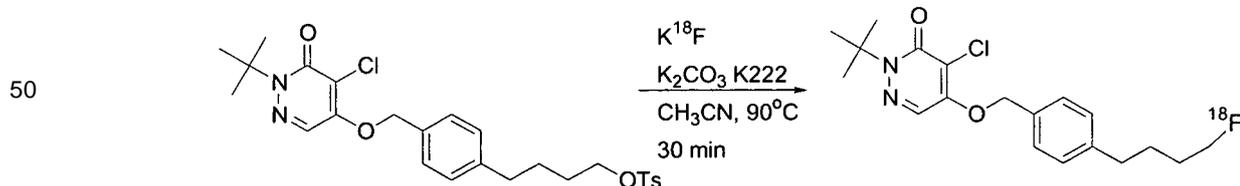
30 2. Se extrajo una alícuota de un ml del CES del vial descrito en el paso tres usando una jeringa de 3 ml y la jeringa se unió al cierre Luer™ macho del tubo Tygon™ conectado a la columna ^{18}F .

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

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

5. El flujo de gas de vacío y N_2 se ajustaron de tal manera que el contenido del matraz se redujeron a sequedad. CH_3CN anhidro se añadió (1 ml) mediante una jeringa al matraz, usando vacío para conducir la transferencia. El flujo de gas de vacío y N_2 se equilibraron para eliminar el acetonitrilo. Este procedimiento se repitió dos veces, después de lo cual se eliminó el vacío.

40 6. Los contenidos del matraz se eliminaron con una jeringa y se cuantificó la radiactividad. La solución ^{18}F se usó directamente en síntesis de radiomarcaje. Los siguientes pasos describen el radiomarcaje de los análogos de fenazaquina y piridabeno con ^{18}F . Como se señaló anteriormente, estos pasos se repitieron para cada uno de los compuestos. El siguiente esquema de reacción, si bien ilustra específicamente la síntesis de un análogo de piridabeno, representa una síntesis representativa para todos los análogos de ^{18}F -fenazaquina y piridabeno:



7. el precursor de éster toluenosulfonato al análogo deseado de fenazaquina o piridabeno (2,5 mg) se disolvió en CH_3CN (0,5 ml) en un vial de vidrio Wheaton™ cónico silanizado de 5 ml con una barra de agitación magnética. El vial se sumergió en un baño de aceite calentado a 90°C . La solución del ^{18}F descrita anteriormente se añadió al vial de reacción, la mezcla resultante se calentó a 90°C durante 30 minutos.

60 8. Los contenidos se transfirieron a un matraz de fondo redondo silanizado de 50 ml que contenía agua destilada/desionizada (25 ml), y el contenido del matraz se retiró con una jeringa y se depositó en una columna Waters™ Oasis HLB (equilibrio hidrofílofilofílico), permitiendo fluoruro sin reaccionar y sales no deseadas para pasar a través del eluato.

65 9. Los componentes orgánicos se eluyeron de la columna en un vial cónico de 5 ml usando diclorometano (3 ml, CH_2Cl_2). El eluyente se purificó por medio de HPLC preparativa (columna Phenomenex LUNA C-18 250 x 10 mm, 5u partícula, 100A poro gradiente de elución 90/10 $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ - CH_3CN). Las fracciones

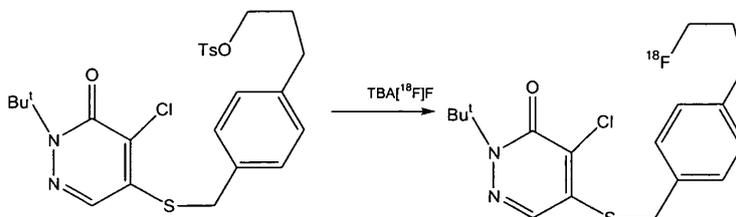
apropiadas se concentraron y analizaron para determinar el rendimiento radioquímico y la pureza radioquímica (HPLC analítica). La solución se concentró a sequedad al vacío y se disolvió en el volumen apropiado de solución salina etanólica al 10% para inyección y/o estudios biológicos.

5 **Ejemplo 10: Síntesis de 2-terc-butilo-4-cloro-5-(4-(4-[¹⁸F]-fluorobutilo)bencilo)-tio-3(2H)-piridazinona**

[0260]

10

15



20

[0261] ¹⁸F acuoso (16 mCi, 0,1 ml) se añadió a un recipiente de vacío que contenía 5 µl de hidróxido de tetrabutilamonio (40% en peso de solución en agua). La mezcla se concentró bajo nitrógeno en un baño de aceite. Se añadió acetonitrilo (250 µl) y la mezcla se concentró en nitrógeno. Luego se añadieron 100 µl de THF a la mezcla seguido de 5 mg de 2-terc-butilo-4-cloro-5-(4-(4-toluenosulfonilo-butilo)bencilo)tio-3(2H)-piridazinona. La mezcla se calentó luego en un baño de aceite a 70°C durante 30 minutos. La mezcla resultante se diluyó luego con agua y se aplicó a un Sep-Pak C18, eluyendo con acetonitrilo para obtener el compuesto del título.

25 **Ejemplo 11: Síntesis de 2-terc-butilo-4-cloro-5-(2-[¹⁸F]-fluoro-1-(4-terc-butilfenilo)-1-etilo)oxi-3(2H)-piridazinona**

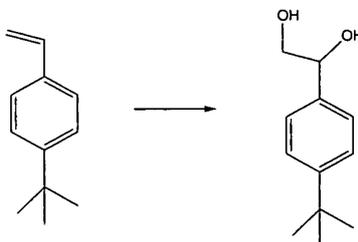
Ejemplo 11A

30 **Síntesis de (4-terc-butilfenilo) etano 1,2 diol**

[0262]

35

40



45

[0263] A un matraz de fondo redondo de 100 ml se agrega 20 ml de terc. butanol, 20 ml de agua y 5,6 g de AD-mezcla-β. La solución se agita y enfría a 0°C. Se agrega *terc*-butilo estireno (0,64 g, 4 mmol) a la mezcla y la solución resultante se agita durante la noche a 0°C. Se agrega sulfito de sodio sólido (6 g) y la mezcla se agita durante 30 minutos adicionales. La solución se extrae luego en acetato de etilo, se lava con agua y se seca. El producto bruto se purifica luego por cromatografía flash (gel de sílice; acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el producto.

50

Ejemplo 11B

Síntesis de 1-terc-butildimetilsiloxi-2-hidroxi-2-(4-terc-butilfenilo) etano (4-terc-butilfenilo) etano 1,2 diol (0,5 g, 2,57 mmol) se disuelve en DMF en un

55

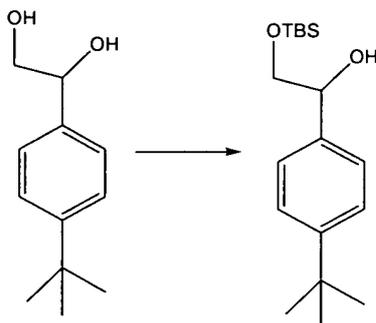
[0264]

60

65

5

10



15 **[0265]** Un matraz de fondo redondo de 25 ml y a esto se añadieron imidazol (0,210 g, 3,09 mmol) y terc-butildimetilsililo cloruro (0,46 g, 3,09 mmol). La mezcla se agita durante 6 horas, después de lo cual se extrae en diclorometano y la capa orgánica se lava con agua y se seca. La purificación por cromatografía flash (gel de sílice; acetato de etilo/hexanos) proporciona el producto mencionado anteriormente.

20 **Ejemplo 11C**

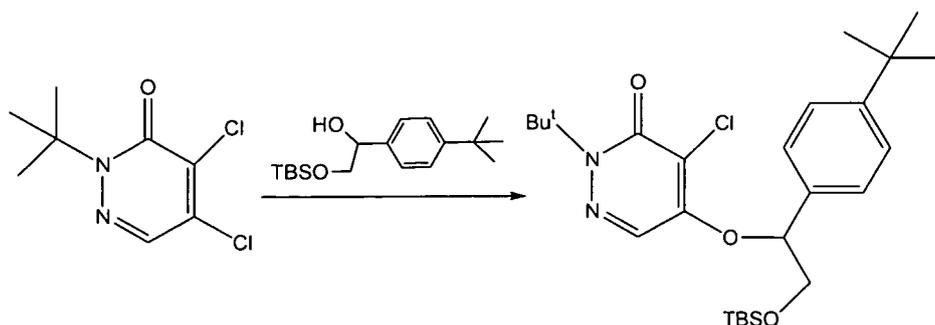
Síntesis de 2-terc-butilo-4-cloro-5-(2-terc-butildimetilsiloxi-1-(4-terc-butilfenilo)-1-etilo)oxi-3(2H)-piridazinona

25 **[0266]**

25

30

35



40 **[0267]** A una solución de 2-terc-butilo-4,5-dicloro-3(2H)-piridazinona (0,5 g, 2,27 mmol) en DMF (10 ml) se añadieron carbonato de cesio anhidro (0,74 g, 2,27 mmol) y 1-terc-butildimetilsiloxi 2-hidroxi 2-(4-terc-butilfenilo) etano (0,7 g, 2,27 mmol). La mezcla se agita durante 2 horas a 70°C y luego se enfría a temperatura ambiente y se le agrega acetato de etilo. La solución se lava luego con agua, se seca y se concentra y el residuo se somete a purificación por cromatografía flash (gel de sílice; acetato de etilo/hexanos) para dar el compuesto anterior.

45 **Ejemplo 11D**

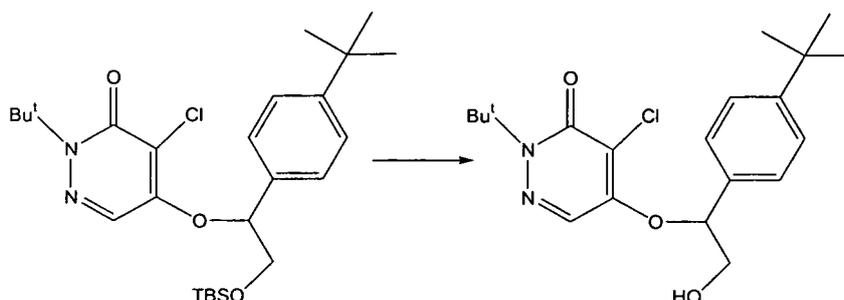
Síntesis de 2-terc-butilo-4-cloro-5-(2-hidroxi-1-(4-terc-butilfenilo)-1-etilo)oxi-3(2H)-piridazinona

50 **[0268]**

50

55

60



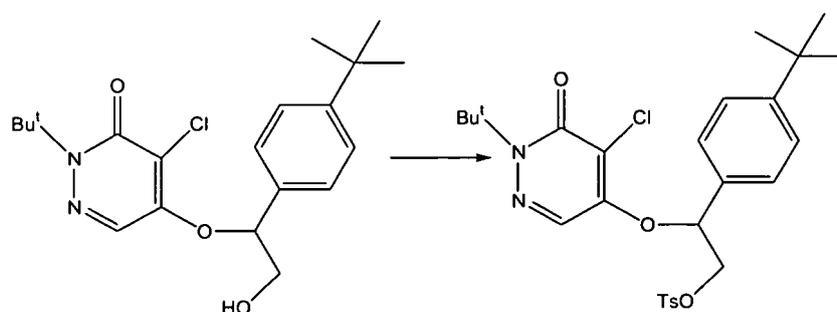
65 **[0269]** Al matraz de fondo redondo de 25 ml se carga con 2-terc-butilo-4-cloro-5-(2-terc-butildimetilsiloxi-1-(4-terc-butilfenilo)-1-etilo)oxi-3(2H)-piridazinona (0,5 g, 1,01 mmol) y se le añaden 5 ml de 1% de HCl conc. en etanol. La solución se agita durante una hora, después de lo cual se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. El acetato

de etilo se elimina usando el evaporador rotatorio y se somete a cromatografía flash usando gel de sílice y una mezcla de acetato de etilo/hexanos como medio de elución.

Ejemplo 11E

Síntesis de 2-terc-butilo-4-cloro-5-(2-p-toluenosulfonilo-1-(4-terc-butilfenilo)-1-etilo)oxi-3(2H)-piridazinona

[0270]

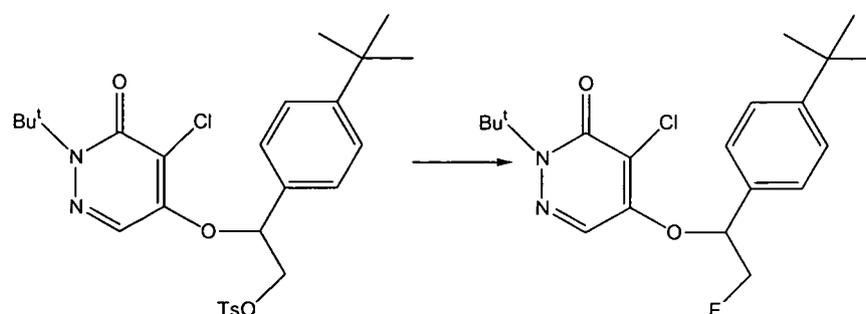


[0271] A un matraz de fondo redondo de 15 ml cargado con 2-terc-butilo-4-cloro-5-(2-hidroxi-1-(4-terc-butilfenilo)-1-etilo)oxi-3(2H)-piridazinona (0,25 g, 0,66 mmol) se agrega piridina. Luego se le agrega cloruro de toluenosulfonilo (0,15 g, 0,79 mmol) y la mezcla se agita durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con solución de sulfato de cobre al 5% y luego con agua y se seca. Después de eliminar el solvente en el evaporador rotativo, el crudo se purifica por cromatografía flash usando acetato de etilo-hexanos como la mezcla de elución.

Ejemplo 11F

Síntesis de 2-terc-butilo-4-cloro-5-(2-fluoro-1-(4-terc-butilfenilo)-1-etilo)oxi-3(2H)-piridazinona

[0272]

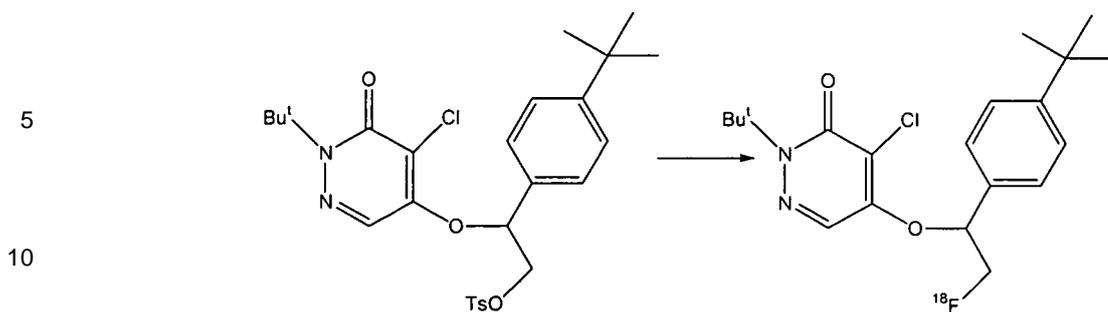


[0273] A un matraz de fondo redondo de 15 ml cargado con 2-terc-butilo-4-cloro-5-(2-p-toluenosulfonilo-1-(4-terc-butilfenilo)-1-etilo)oxi-3(2H)-piridazinona (0,2 g, 0,375 mmol) se agrega 3,75 ml de solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 3,75 mmol). La mezcla se agita primero a temperatura ambiente durante 15 minutos, después de lo cual se calienta durante 15 minutos a 100°C. La solución se enfría luego a temperatura ambiente y se le agrega diclorometano seguido de agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua y luego se secó. La capa orgánica se concentra y se somete a purificación usando cromatografía flash en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) para obtener el compuesto anterior.

Ejemplo 11G

Síntesis de 2-terc-butilo-4-cloro-5-(2-[¹⁸F]-fluoro-1-(4-terc-butilfenilo)-1-etilo)oxi-3(2H)-piridazinona

[0274]



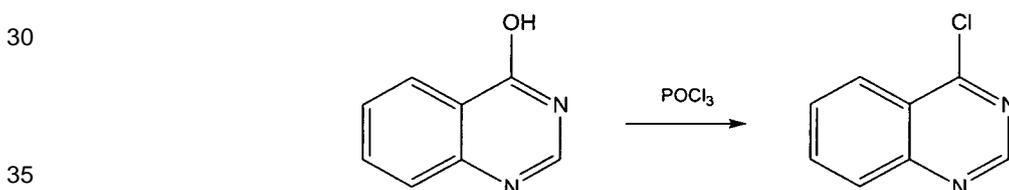
15 **[0275]** Se añade ^{18}F acuoso (16 mCi, 0,1 ml) a un recipiente de vacío que contiene 5 μl de hidróxido de tetrabutilamonio (40% en peso sol. en agua). La mezcla se concentra bajo nitrógeno en un baño de aceite y se añaden 250 μl de acetonitrilo, que también se concentra bajo nitrógeno. Luego se añaden 100 μl de THF seguido de 5 mg de 2-terc-butilo-4-cloro-5-(2-ptoluenosulfoniloxi-1-(4-terc-butilfenilo)-1-etilo)oxi-3(2H)-piridazinona. La mezcla se calienta luego en un baño de aceite a 70°C durante 30 minutos. Luego se diluye con agua, se aplica a un Sep-Pak C18 y se eluye con acetonitrilo para obtener el compuesto mencionado anteriormente.

20 **Ejemplo 12: Síntesis de análogos de fenazaquina**

Ejemplo 12A

25 **Síntesis de 4-cloro quinazolina**

[0276]

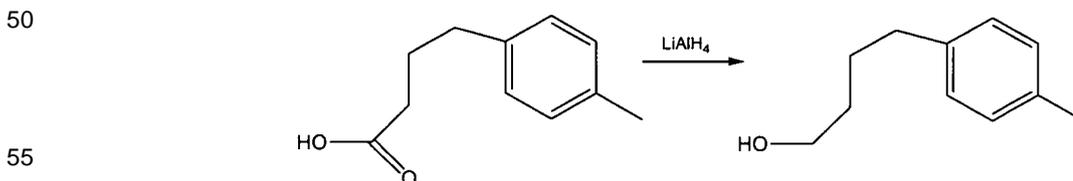


40 **[0277]** 4-Quinazolona (5 g, 34,2 mmol), pentacloruro de fósforo (10,26 g, 47,9 mmol) y oxiclورو de fósforo (40 ml) se sometieron a reflujo durante dos horas a 115-118°C. El oxiclورو de fósforo se eliminó *al vacío* y el residuo se extrajo en éter. La mezcla completa se vertió luego en un recipiente que contenía hielo picado y nuevamente se extrajo con éter. La capa de éter se lavó luego con bicarbonato de sodio y se secó. Luego se eliminó el éter a presión reducida y el material bruto se recrystalizó en hexanos para proporcionar el producto.

Ejemplo 12B

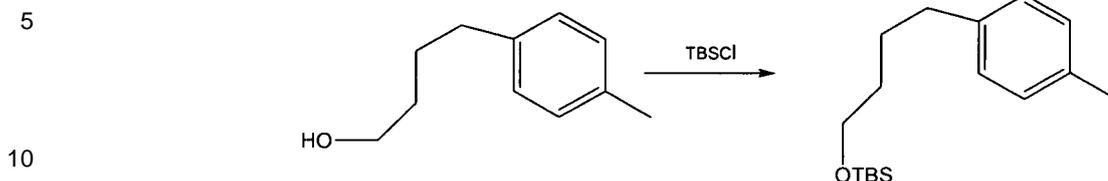
45 **Síntesis de 4-(4-metilfenilo)butanol**

[0278]

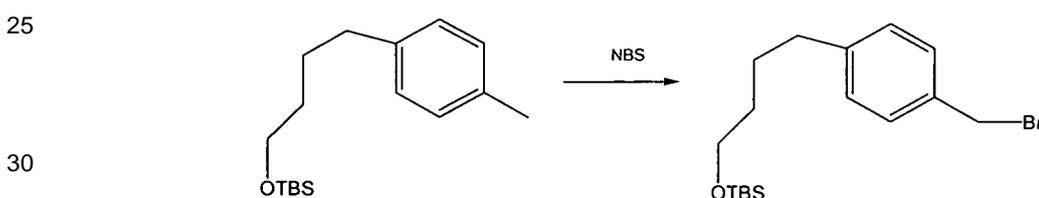


60 **[0279]** A hidruro de litio y aluminio (427 mg, 11,2 mmol) suspendido en éter seco (5 ml) a 0°C se agrega 1 g de ácido 4-(4-metilfenilo)butanoico (5,614 mmol) disuelto en éter seco (10 ml) durante un período de 30 minutos. La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 4 horas. Luego se añadieron sucesivamente agua (0,43 ml), NaOH (solución al 15%, 0,43 g) y agua (1,29 ml) y la solución resultante se agitó durante 30 minutos. El precipitado resultante se filtra y se lava con éter y se seca. El filtrado luego se concentra y se purifica por cromatografía flash usando acetato de etilo-hexanos como medio de elución.

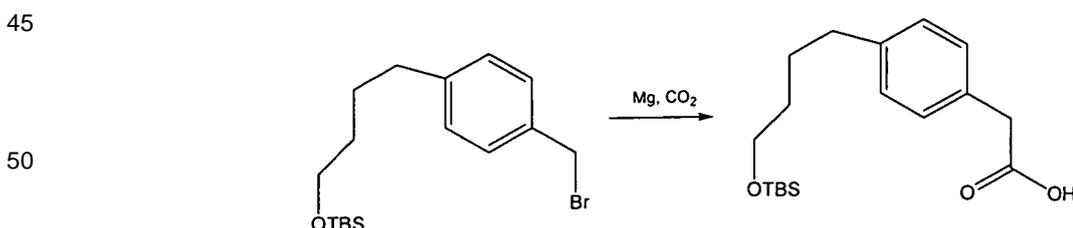
65 **Ejemplo 12C**

Síntesis de 4-(4-metilfenilo)butilo terc-butildimetilsililo éter**[0280]**

15 **[0281]** 4-(4-metilfenilo)butanol (0,5 g, 3,04 mmol) se disuelve en 5 ml de DMF y se le agrega imidazol (310 mg, 4,56 mmol) y cloruro de terc-butildimetilsililo (685 mg, 4,56 mmol). La reacción se agita durante 4 horas, después de lo cual se extrae en acetato de etilo y se lava con agua para eliminar todo el DMF. La capa orgánica se seca y se concentra. La mezcla cruda se purifica luego por cromatografía flash usando una mezcla de acetato de etilo-hexanos como medio de elución para proporcionar el producto mencionado anteriormente.

Ejemplo 12D**Síntesis de 4-(4-bromometilfenilo)butilo terc-butildimetilsililo éter****[0282]**

35 **[0283]** En un matraz de fondo redondo de 50 ml se carga 4-(4-metilfenilo)butilo terc-butildimetilsililo éter (0,25 g, 0,89 mmol), N-bromosuccinimida (0,158 g, 0,89 mmol), peróxido de benzoilo (2,17 mg, 0,0089 mmol) y 10 ml de tetracloruro de carbono. Esta mezcla se calienta a reflujo durante la noche, después de lo cual se enfría y se filtra. El filtrado se concentra y el residuo bruto resultante se purifica por cromatografía flash en acetato de etilo-hexanos para proporcionar el producto.

Ejemplo 12E**Síntesis de ácido 4-(4-terc-butildimetilsililoxibutilo) fenilacético****[0284]**

55 **[0285]** 4-(4-bromometilfenilo)butilo terc-butildimetilsililo éter (0,2 g, 0,561 mmol) en éter seco se agrega gota a gota a torneados de Mg (13,77 mg, 0,561 mmol). Luego se añaden algunos cristales de yodo para iniciar la reacción y la mezcla se calienta a reflujo durante una noche en atmósfera de nitrógeno. Luego se enfría la solución y se burbujea gas CO₂ durante 10 minutos. La agitación continúa durante 2 horas más, después de lo cual se agrega agua a la mezcla de reacción. La mezcla se extrae luego con acetato de etilo, se lava y se seca. Después de eliminar el disolvente orgánico a presión reducida, el producto bruto se purifica por cromatografía flash (gel de sílice; acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el producto deseado.

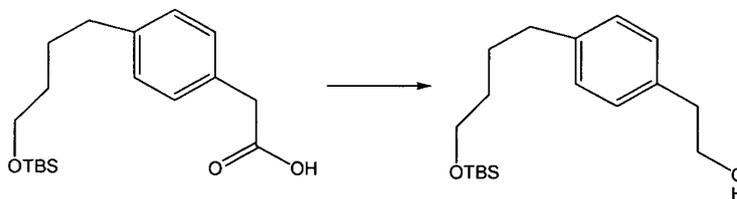
Ejemplo 12F**Síntesis de 2-hidroxietilo-4-(4-terc-butildimetilsililoxibutilo) benceno**

65 **[0286]** Ácido 4-(4-terc-butildimetilsililoxibutilo)fenilacético (0,25 g, 0,775 mmol) disuelto en éter seco se añadió gota a

gota a una suspensión de hidruro de litio y aluminio en éter (44,2 mg, 1,16 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 5 horas, después de lo cual se añaden sucesivamente agua (45 µl), NaOH (solución al 15%, 45 µl) y agua (135 µl) y la mezcla de reacción se agita durante 30 minutos más. El precipitado resultante se filtra

5

10



15

y se lava con éter. El filtrado de éter se lava luego con agua y se seca. Después de concentrar el éter, el producto obtenido se purifica por cromatografía flash (gel de sílice; acetato de etilo/hexanos).

Ejemplo 12G

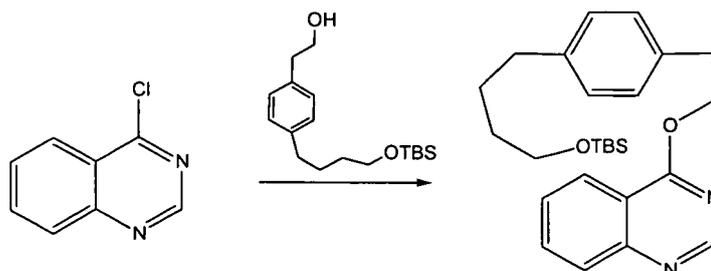
20

Síntesis de 4-(2-(4-(4-tert-butildimetilsililoxibutilo)fenilo)etoxi)quinazolina 2-hidroxietilo-4-(4-tert-butildimetilsililoxibutilo)benceno (0,3 g, 0,97

[0287]

25

30



35

mmol) se disuelve en tetrahidrofurano seco y se le agrega hidruro de sodio (24 mg, 1 mmol). La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, después de lo cual se agrega 4-cloroquinazolina (0,164 g, 1 mmol) a la solución anterior. Luego se agita la solución durante 6 horas, después de lo cual se agrega agua a la mezcla. La solución se extrae luego en diclorometano. La capa orgánica se lava, se seca y luego se concentra para producir el producto bruto que se purifica por cromatografía flash (gel de sílice; acetato de etilo/hexanos) para dar el producto.

40

Ejemplo 12H

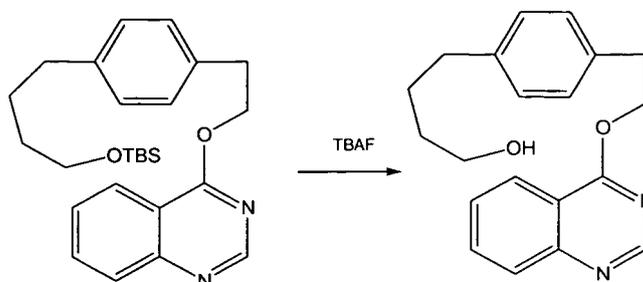
45

Síntesis de 4-(2-(4-(4-hidroxibutilo)fenilo)etoxi)quinazolina A 4-(2-(4-(4-tert-butildimetilsililoxibutilo)fenilo)etoxi)quinazolina (0,4g, 0,916

[0288]

50

55



60

mmol) se agrega solución de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF 1 M en THF, 4,58 ml, 4,58 mmol). La solución se agita durante 2 horas, después de lo cual se agrega agua a la reacción y se extrae en acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, se seca y se concentra. El residuo obtenido se purifica por cromatografía flash (gel de sílice; acetato de etilo/hexanos).

Ejemplo 12I

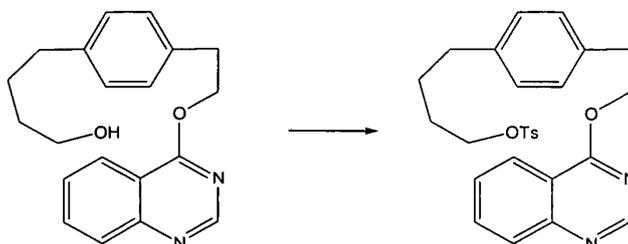
65

Síntesis de 4-(2-(4-(4-p-toluenosulfoniloxibutilo)fenilo)etoxi)quinazolina:**[0289]**

5

10

15



20

[0290] Un matraz de fondo redondo de 15 ml cargado con 4-(2-(4-(4-hidroxibutilo)fenilo)etoxi)quinazolina (0,25 g, 0,77 mmol) se disuelve en piridina (5 ml). Luego se le agrega cloruro de p-toluenosulfonilo (0,15 g, 0,79 mmol) y la mezcla se agita durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con solución de sulfato de cobre al 5% y luego con agua y se seca. Después de eliminar el disolvente en el evaporador rotatorio, el producto bruto se purifica por cromatografía flash utilizando gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) para dar el producto.

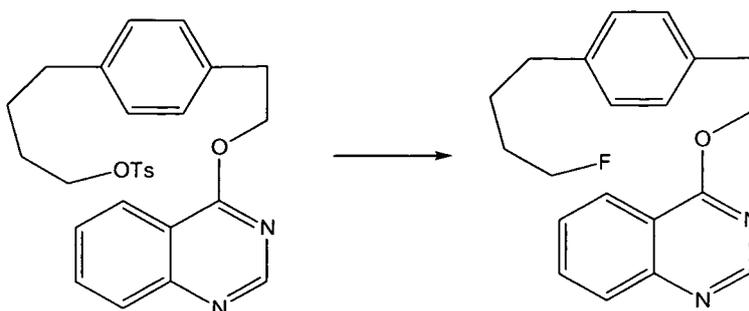
Ejemplo 12J**Síntesis de 4-(2-(4-(4-fluorobutilo)fenilo)etoxi)quinazolina**

25

[0291]

30

35



40

[0292] 4-(2-(4-(4-p-toluenosulfoniloxibutilo)fenilo)etoxi)quinazolina (0,3 g, 0,63 mmol) se agrega a una solución de fluoruro de potasio/kryptofix 222 en 5 ml de THF (ratio 1: 1, 3,15 mmol cada uno). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos, la solución se calienta a reflujo durante 20 minutos. Luego se enfría y se le agrega agua. La solución se extrae luego en diclorometano y se lava con agua y se seca. El producto bruto se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el producto.

45

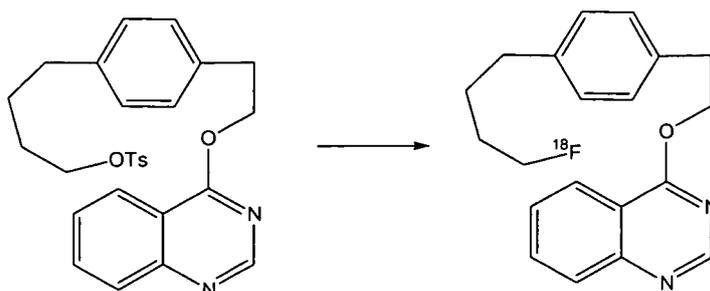
Ejemplo 12K**Síntesis de 4-(2-(4-(4-[¹⁸F]-fluorobutilo)fenilo)etoxi)quinazolina:**

50

[0293] A un vial de reacción de 5 ml que contiene 100 mCi de ¹⁸F en 300 mg de ¹⁸O agua se agrega

55

60



65

una solución de 1 ml que consiste en 10 mg de Kryptofix, 1 mg de carbonato de potasio, 0,005 ml de agua y 0,95 ml de acetonitrilo. El vial se calienta para eliminar todos los solventes y se agrega acetonitrilo seco (1 ml) al vial. Esto también se elimina por evaporación. Luego se le agrega 4-(2-(4-(4-p-toluenosulfoniloxibutilo)fenilo)etoxi)quinazolina

(5 mg) en acetonitrilo. El vial se sella y se calienta durante 30 minutos a 100°C. La mezcla se diluye con diclorometano y se pasa a través de un Sep-Pak y se eluye con tetrahidrofurano. El disolvente se evapora para obtener el compuesto mencionado anteriormente.

5 Ejemplo 13: Formación de imágenes con 2-*terc*-butilo-4-cloro-5-[4-(2-[¹⁸F]fluoroetoximetilo)-benciloilo]-2H-piridazina-3-ona en animales normales

[0294] La formación de imágenes fue realizada con una cámara microPET (Focus220, MICROPET) en ratas, conejos y primates no humanos (NHP) anestesiados después de la administración intravenosa de 1, 2 y 3 mCi de ¹⁸F etiquetado con 2-*terc*-butilo-4-cloro-5-[4-(2-fluoro-etoximetilo)-benciloilo]-2H-piridazina-3-ona, también denominado en este documento Agente 2. Después de la adquisición del recuento, las imágenes se construyeron y reorientaron manualmente como una serie de vistas tomográficas. FIG. 1 muestra imágenes representativas de los planos (a) transverso, (b) coronal y (c) sagital de un cerebro, con 2-*terc*-butilo-4-cloro-5-[4-(2-[¹⁸F]fluoroetoximetilo)-benciloilo]-2H-piridazina-3-ona en un NHP normal. Estas imágenes se adquirieron 30 minutos después de la inyección (mpi) de 5,1 mCi de 2-*terc*-butilo-4-cloro-5-[4-(2-[¹⁸F]fluoroetoximetilo)-benciloilo]-2H-piridazina-3-ona y se corrigieron por deterioro. La inyección intravenosa de 2-*terc*-butilo-4-cloro-5-[4-(2-[¹⁸F]fluoro-etoximetilo)-benciloilo]-2H-piridazina-3-ona no indujo cambios en el ritmo cardíaco y ECG las formas de onda y todos los animales sobrevivieron al período de adquisición de imágenes sin efectos adversos. Es evidente por la captación y resolución de las imágenes que el Agente 2 se transporta eficientemente al cerebro, proporcionando imágenes útiles para la evaluación de la función de densidad mitocondrial y la perfusión cerebral.

Ejemplo 14: Formación de imágenes con diversos agentes de contraste en primates no humanos

[0295] En este ejemplo, los estudios de imágenes se realizaron usando los tres agentes de contraste enumerados en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1. Agentes de contraste utilizados en el estudio de imagen.

Agente	Nombre químico	Estructura química
1	2- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-5-[4-(4-[¹⁸ F]fluorobutilo)-benciloxi]-2H-piridazina-3-ona	
2	2- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-5-[4-(2-(¹⁸ F)fluoroetoximetilo)-benciloxi]-2H-piridazina-3-ona	
3	2- <i>terc</i> -butilo-4-cloro-5-[4-(3-(¹⁸ F)fluoropropoxi)-benciloxi]-2H-piridazina-3-ona	

[0296] Después de la anestesia, se inyectó aproximadamente 1 mCi de Agente 2 o Agente 3 en una rata por vía intravenosa y se tomaron imágenes del cerebro de la rata en un escáner microPET. Después de la adquisición de la imagen, las imágenes se reconstruyeron en vistas tomográficas. FIG. 2A muestra imágenes representativas de las secciones transversales (imagen izquierda) y sagital (imagen derecha) de un cerebro de rata fotografiado usando el Agente 2, mientras que la FIG. 2B muestra imágenes representativas de las secciones transversales (imagen izquierda) y sagitales (imagen derecha) de un cerebro de rata fotografiado con el Agente 3. Los resultados sugieren que, a diferencia del Agente 3, el Agente 2 es capaz de pasar la barrera hematoencefálica y acumularse en el cerebral.

[0297] De manera similar, en primates no humanos (NHP), se inyectaron aproximadamente 3 mCi del Agente 1 o el Agente 2 por vía intravenosa y se tomaron imágenes del cerebro de NHP en un microPET. FIG. 3A muestra imágenes tomográficas representativas de las secciones transversales (imagen izquierda) y sagitales (imagen derecha) de un cerebro de NHP fotografiado usando el Agente 2, mientras que la FIG. 3B muestra imágenes tomográficas representativas de las secciones transversales (imagen izquierda) y sagital (imagen derecha) de un cerebro NHP

fotografiado con el Agente 1. El cerebro NHP no era visible cuando se fotografiaba con el Agente 1. Sin embargo, el cerebro NHP era visible cuando se fotografiaba con Agente 2, lo que indica que el Agente 2 es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y acumularse en el cerebro.

5 [0298] La relación estructura-actividad de estudio (SAR) descrita en este ejemplo indica que la presencia y/o posición de un heteroátomo (por ejemplo, átomo de oxígeno) en la cadena lateral del agente de contraste pueden afectar a su capacidad para difundirse a través de la barrera de sangre del cerebro. Si bien la omisión de un heteroátomo en la cadena lateral del Agente 1 aumentó la lipofilia del Agente 1 (valor Log P: 4,84 frente a 2,73 del Agente 2 calculado con el software ACD/ChemSketch v,11,02, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto ON), exhibió una
10 disminución de la penetración en el cerebro, en relación con el Agente 2.

Ejemplo 15: Imágenes con el Agente 2 en modelos de tumor en ratones

15 [0299] Estudios de imágenes usando varios modelos de tumores de ratón, incluidos ratones ONCO c-neu, ratones *nu/nu* con tumor OVCAR, y ratones *nu/nu* con tumor HT1080, se llevaron a cabo usando agentes de contraste descritos aquí. Después de administrar anestesia al ratón, se inyectaron por vía intravenosa aproximadamente 500 μ Ci del Agente 2 (de la Tabla 1) y se tomó una imagen del tumor en un escáner microPET. Después de la adquisición de imágenes, las imágenes se reconstruyeron en vistas tomográficas. FIG. 4 muestra imágenes representativas transversales (imagen izquierda) y coronal (imagen derecha) de un ratón ONCO c-neu, donde el tumor era visible
20 cuando se fotografió con el Agente 2. Además, se midió la absorción tumoral del Agente 2 en los modelos de ratón después de la imagen. La absorción fue detectable en un rango de 1-4% de dosis inyectada por gramo de tejido.

[0300] La invención es como se define en las reivindicaciones adjuntas.

25

30

35

40

45

50

55

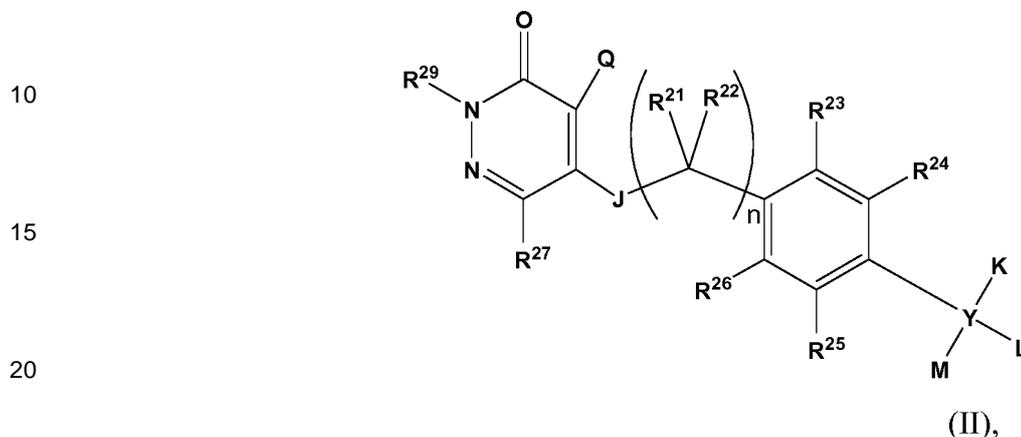
60

65

REIVINDICACIONES

1. Un método para obtener imágenes de al menos una parte del cerebro o al menos una parte del sistema nervioso central en un sujeto humano, que comprende:

5 administrar al sujeto un agente de contraste que tiene la estructura



en donde:

25 J se selecciona de N(R²⁷), S, O, C(=O), C(=O)O, NHCH₂CH₂O, un enlace, o C(=O)N(R²⁷);
 K y L, cuando están presentes, se seleccionan independientemente de hidrógeno, alcoxilquilo, alquilo, arilo, alquilo, heteroarilo y un resto de formación de imágenes, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;
 30 M se selecciona de alcoxilquilo y alquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, o L y M, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo, opcionalmente sustituido;
 Q es halo o haloalquilo;
 n es 0, 1, 2 o 3;
 R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ y R²⁷ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes;
 35 R²⁹ es alquilo, opcionalmente sustituido; e
 Y se selecciona de carbono y oxígeno, siempre que cuando Y sea oxígeno, K y L estén ausentes y M sea alcoxilquilo opcionalmente sustituido,

40 en donde al menos un resto de formación de imágenes está presente en la Fórmula (II);
 y en el que dicho sustituyente opcional se selecciona de uno o más de los siguientes: alquilo, alqueno, cicloalquilo, alquilarilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, alquilarilalquilo, alcoxi, alcoxilquilo, alcoxycarbonilo, heteroalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, amino, tio, -OH, fosfato, -CO₂H, =O, halo, trifluorometilo, nitro, ciano, éster, aldehído, amida, ceto, azida, sulfhidrido, imino, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamida o un resto de imagen;
 45 opcionalmente, en donde K y L, cuando están presentes, se seleccionan independientemente de hidrógeno, alcoxilquilo, alquilo, arilo, heteroarilo y un resto de formación de imágenes, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; o,
 opcionalmente, en el que J es O y R²⁹ es C₁-C₆ alquilo; o,
 50 opcionalmente, en el que R²⁹ es *tert*-butilo; u,
 opcionalmente, en donde K, L o M es alcoxilquilo, opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes;
 u,
 opcionalmente, en donde M es alcoxilquilo, opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes; y
 55 escanear el sujeto usando imágenes de diagnóstico para producir una imagen de al menos una porción del cerebro o al menos una porción del sistema nervioso central.

2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 de obtención de imágenes

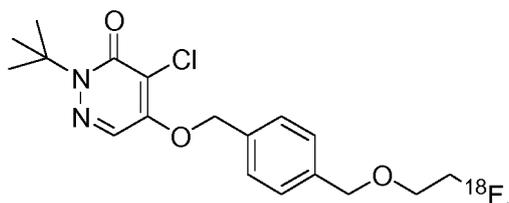
60 (a) al menos una porción del sistema nervioso central (SNC) o
 (b) perfusión en el cerebro

en el sujeto, que comprende:

65 administrar al sujeto un agente de contraste como en la reivindicación 1; y
 escanear el sujeto usando imágenes de diagnóstico para producir una imagen de al menos una porción de
 (a) el SNC o (b) el cerebro, respectivamente.

3. Un método según la reivindicación 1 o 2, en el que el agente de contraste es:

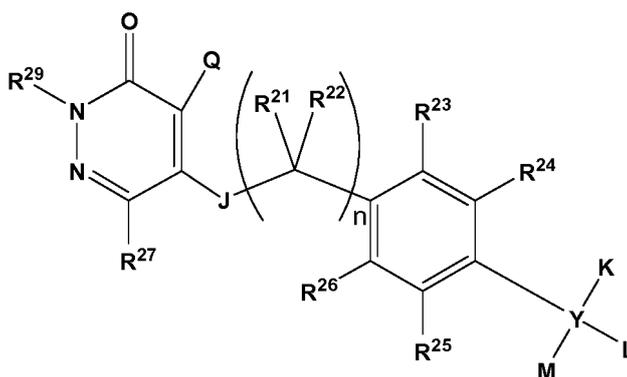
5



10

4. Un agente de contraste que tiene la estructura

15



20

25

(II),

30

para usar en un método de obtención de imágenes en al menos una porción de un cáncer en el que dicho método comprende administrar a un sujeto humano dicho agente de contraste y escanear al sujeto usando imágenes de diagnóstico para producir una imagen de al menos una porción del cáncer, y en el que:

35

J se selecciona de N(R²⁷), S, O, C(=O), C(=O)O, NHCH₂CH₂O, un enlace, o C(=O)N(R²⁷);

K y L, cuando están presentes, se seleccionan independientemente de hidrógeno, alcoxilquilo, alquiloxilo, arilo, alquilo, heteroarilo y un resto de formación de imágenes, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;

40

M se selecciona de hidrógeno, alcoxilquilo, alquiloxi, arilo, alquilo, heteroarilo y un resto de formación de imágenes, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, o

L y M, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo, opcionalmente sustituido;

Q es halo o haloalquilo;

n es 0, 1, 2 o 3;

45

R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ y R²⁷ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, opcionalmente sustituido y un resto de formación de imágenes;

R²⁹ es alquilo, opcionalmente sustituido; e

Y se selecciona de un enlace, carbono y oxígeno; con la condición de que cuando Y sea un enlace,

K y L estén ausentes y M se seleccione entre arilo y heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; y siempre que cuando Y sea oxígeno, K y L estén ausentes y M se seleccione de hidrógeno, alcoxilquilo, arilo, alquilo y heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido,

50

en donde al menos un resto de formación de imágenes está presente en la Fórmula (II); y en el que dicho sustituyente opcional se selecciona de uno o más de los siguientes: alquilo, alqueno, cicloalquilo, alquilarilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, alquilarilalquilo, alcoxi, alcoxilquilo, alcoxycarbonilo, heteroalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, amino, tio, -OH, fosfato, -CO₂H, =O, halo, trifluorometilo, nitro, ciano, éster, aldehído, amida, ceto, azida, sulfhidrido, imino, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamida o un resto de imagen;

55

opcionalmente, en donde K y L, cuando están presentes, se seleccionan independientemente de hidrógeno, alcoxilquilo, alquiloxi, arilo, heteroarilo y un resto de formación de imágenes, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; u, opcionalmente, en donde M se selecciona de hidrógeno, alcoxilquilo, alquiloxi, arilo, heteroarilo y un resto de formación de imágenes, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; u, opcionalmente, en donde L y M, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de tres o cuatro miembros, opcionalmente sustituido; u, opcionalmente, en donde J se selecciona de N(R²⁷), S, O, C(=O), C(=O)O, NHCH₂CH₂O, un enlace, y C(=O)N(R²⁷); u,

60

opcionalmente, en el que J es O y R²⁹ es C₁-C₆ alquilo; u,

65

opcionalmente, en el que R²⁹ es *tert*-butilo; u,

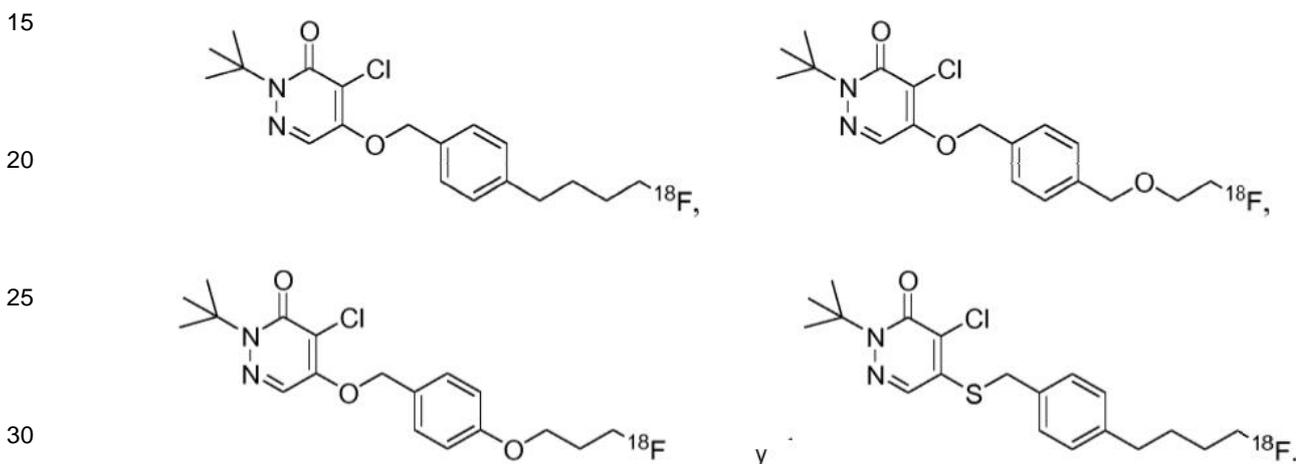
opcionalmente, en donde K, L o M son independientemente alcoxilquilo, alquiloxi, arilo o heteroarilo, opcionalmente

sustituido con un resto de formación de imágenes; u, opcionalmente, en donde K, L o M es alcoxilquilo, opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes; u, opcionalmente, en donde M es alcoxilquilo, opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes.

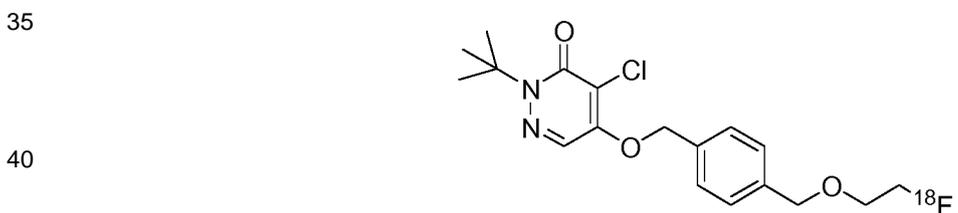
5 **5.** Un agente de contraste para usar de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el cáncer es (i) un tumor primario o neoplasia, o (ii) un crecimiento metastásico.

10 **6.** Un método de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 o un agente de contraste para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4-5, en el que el resto de formación de imágenes es un radioisótopo para la formación de imágenes de medicina nuclear, opcionalmente ^{11}C , ^{13}N , ^{18}F , ^{123}I , o ^{125}I , y opcionalmente ^{18}F .

7. Un agente de contraste para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4-6, en donde el agente de contraste se selecciona del siguiente grupo:



35 **8.** Un agente de contraste para usar de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el agente de contraste es:



9. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la imagen es de al menos una porción del sistema nervioso central, y en donde el sujeto tiene o está en riesgo de tener un trastorno o condición del SNC.

50 **10.** Un agente de contraste para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, en el que el sujeto tiene o está en riesgo de tener cáncer.

11. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o un agente de contraste para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4-6, en donde el alquilo es C_{1-6} alquilo, opcionalmente sustituido.

55 **12.** Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, 6, 9 y 11 o un agente de contraste para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4-8, 10 y 11, en el que el sujeto está libre de indicaciones de imágenes de perfusión miocárdica.

60 **13.** Un agente de contraste como se establece en cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para usar en la obtención de imágenes de al menos una porción del cerebro o al menos una porción del sistema nervioso central que comprende administrar a un sujeto dicho agente de contraste y escanear el sujeto usando diagnóstico por imágenes para producir una imagen de al menos una parte del cerebro o una imagen de al menos una parte del sistema nervioso central en el que la imagen se usa en el diagnóstico de un sujeto humano o para determinar la etapa de una enfermedad, y opcionalmente en donde la formación de imágenes comprende el método definido en cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 6, 9, 11 y 12.

65 **14.** Un agente de contraste para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4-8 y 10-12, en donde la

imagen se usa en el diagnóstico de un sujeto humano o para determinar la etapa de una enfermedad.

5 **15.** Una composición farmacéutica para usar en la obtención de imágenes del cerebro, que comprende un agente de contraste como se establece en la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos, aditivos y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en donde la imagen se usa en el diagnóstico de un sujeto humano o para determinar la etapa de una enfermedad y opcionalmente en donde la imagen comprende el método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, 6, 9, 11 y 12.

10 **16.** Uso de un agente de contraste de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en la fabricación de un medicamento para obtener imágenes del cerebro, en el que la imagen se usa en el diagnóstico de un sujeto humano o para determinar la etapa de una enfermedad y opcionalmente en donde la imagen comprende el método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, 6, 9, 11 y 12.

15 **17.** Uso de un agente de contraste según cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en la fabricación de un medicamento para obtener imágenes del sistema nervioso central, en donde la imagen se usa en el diagnóstico de un sujeto humano o para determinar la etapa de una enfermedad y opcionalmente en donde la imagen comprende el método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, 6, 9, 11 y 12.

20 **18.** Uso de un agente de contraste de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4-8 en la fabricación de un medicamento para la obtención de imágenes del cáncer, en donde la imagen se usa en el diagnóstico de un sujeto humano o para determinar la etapa de un cáncer y, opcionalmente, en donde la imagen comprende el método definido en una cualquiera de las reivindicaciones 4-8, 10, 11 y 12.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

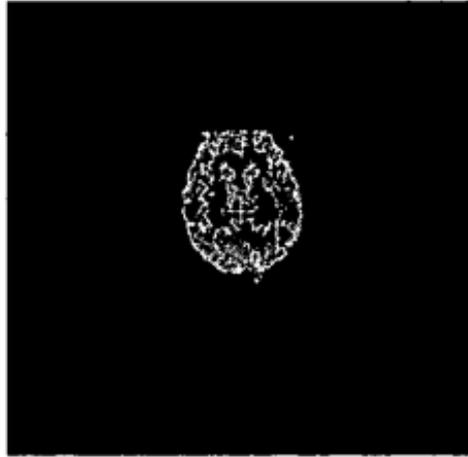


FIG. 1A

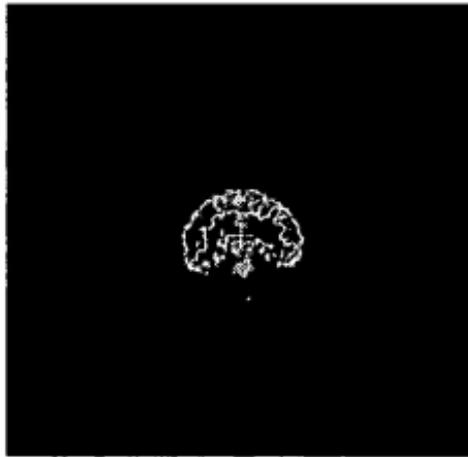


FIG. 1B

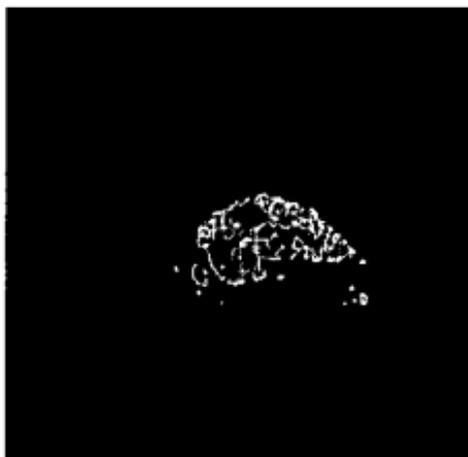


FIG. 1C

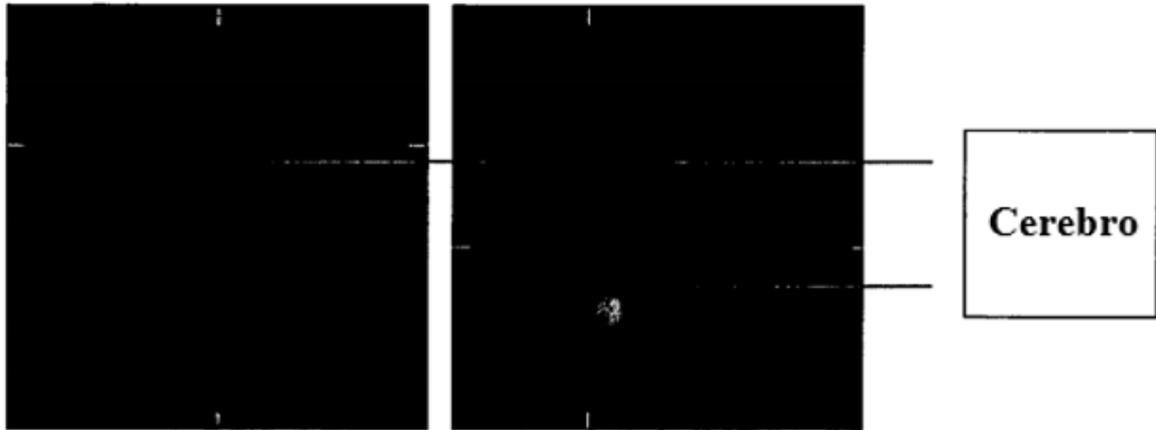


FIG. 2A

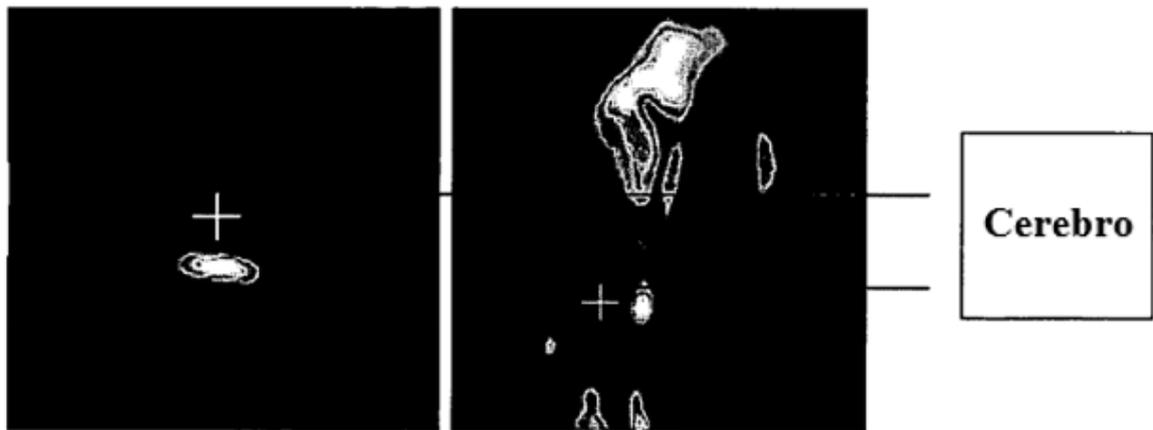


FIG. 2B

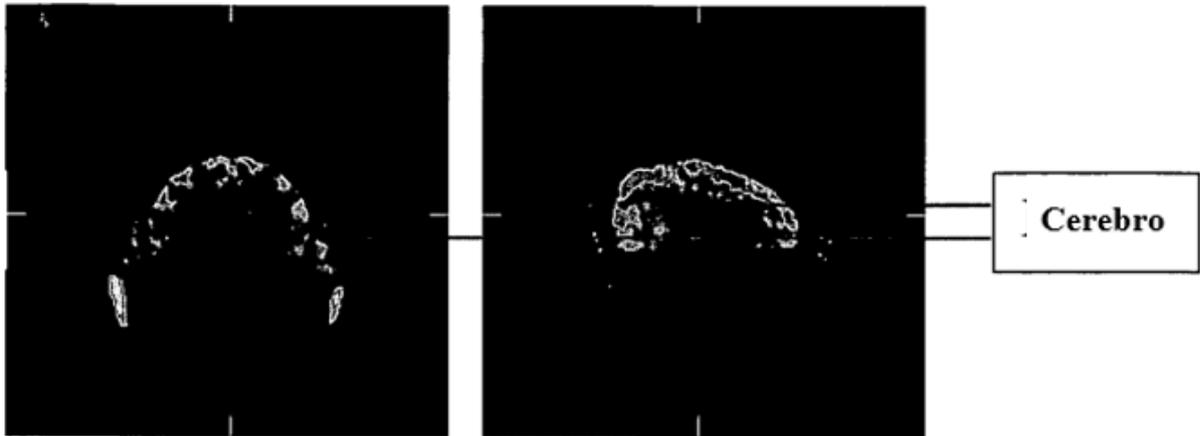


FIG. 3A

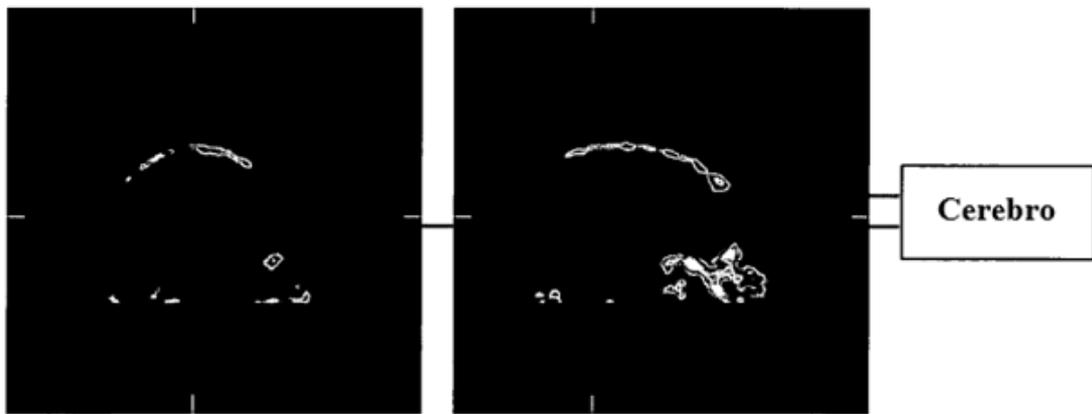


FIG. 3B

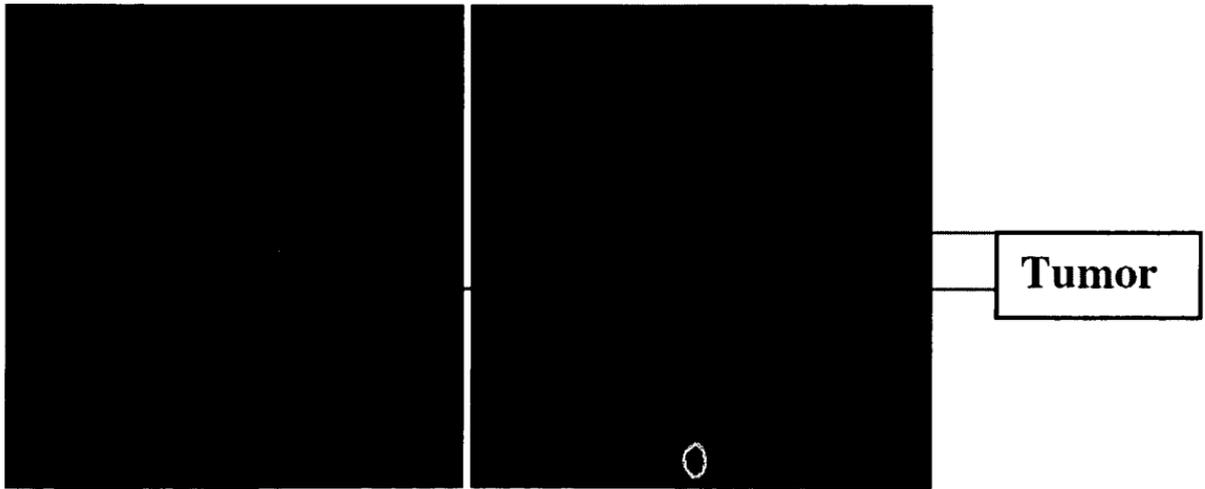


FIG. 4