



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0414512-7 B1



(22) Data do Depósito: 16/09/2004

(45) Data de Concessão: 17/11/2020

(54) Título: COMPOSIÇÃO PARA REPRODUZIR IMAGENS DE UM PÂNCREAS E USO DESTA

(51) Int.Cl.: A61K 51/00.

(30) Prioridade Unionista: 17/09/2003 US 60/503.683.

(73) Titular(es): BOARD OF REGENTES, THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM.

(72) Inventor(es): DAVID J. YANG; CHANG-SOK OH; SAADY KOHANIM; DONG-FANG YU; ALI AZHDARINIA; JERRY BRYANT.

(86) Pedido PCT: PCT US2004030374 de 16/09/2004

(87) Publicação PCT: WO 2005/027981 de 31/03/2005

(85) Data do Início da Fase Nacional: 17/03/2006

(57) Resumo: REPRODUÇÃO DE IMAGENS E TERAPIA DE CÉLULAS BETA PANCREÁTICAS, DIRECIONADAS POR UM MECANISMO A presente invenção refere-se a composições para reproduzir imagens de células beta, sendo que as composições compreendem conjugados de quelante/agente antidiabético, e opcionalmente, metais quelados.

“COMPOSIÇÃO PARA REPRODUZIR IMAGENS DE UM PÂNCREAS E USO DESTA”

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[001]Nos Estados Unidos, aproximadamente 16 milhões de pessoas (6 por cento da população) sofrem de diabetes melito. A cada ano, cerca de 800.000 novos casos são diagnosticados e outras 6 milhões de pessoas continuam sem saber que têm a doença. O diabetes melito mata cerca de 193.000 residentes dos Estados Unidos a cada ano e é a sétima principal causa de todas as mortes e a sexta principal causa de todas as mortes causadas por doenças. Há um aumento constante de crianças desenvolvendo diabetes do tipo 2. No Canadá, mais de 2,2 milhões de residentes (7 por cento da população) têm diabetes melito, e a doença contribui para mais de 25.000 mortes por ano.

[002]O adenocarcinoma do pâncreas é a quinta causa mais comum de morte por câncer nos Estados Unidos. Nos Estados Unidos, quase 45.000 pessoas são afetadas por câncer pancreático a cada ano. O câncer ocorre mais freqüentemente na cabeça do pâncreas e freqüentemente gera obstrução biliar, com uma apresentação clínica de icterícia indolor. A taxa de sobrevida de 5 anos para pacientes operáveis é de cerca de 10%, com uma sobrevida mediana de 12 a 18 meses. Pacientes não operáveis vivem cerca de 6 meses. Ambas as doenças estão associadas à função pancreática. Da mesma forma, o risco de câncer pancreático é aumentado em diabéticos de início na idade adulta.

[003]No pâncreas, as Ilhotas de Langerhans são compostas por quatro tipos de células, cada uma das quais sintetiza e secreta um hormônio polipeptídico distinto: insulina nas células beta (60%), glucagon nas células alfa (25%), somatostatina nas células D (10%) e polipeptídio pancreático nas células F (5%). As células beta são o principal tipo de células no pâncreas. Certos nutrientes e fatores de crescimento podem estimular o crescimento de células beta pancreáticas. Entretanto, as vias de

sinalização mitogênica apropriadas em células beta são relativamente indefinidas. Essa falha em definir essas importantes vias de sinalização é devido, pelo menos em parte, a uma falta de tecnologias de reprodução de imagem eficazes.

[004]O atual estado da reprodução de imagens em doenças pancreáticas foi recentemente revisado por Kalra et al., Journal of Computer Assisted Tomography 26:661-675. As tecnologias revisadas incluem varreduras CT, MRI, EUS e PET.

SUMÁRIO

[005]A presente exposição resolve pelo menos em parte algumas deficiências na técnica anterior ao apresentar novos conjugados antidiabéticos de DTPA utilizáveis para reproduzir imagens da função de células beta. Mediante ligação de conjugados radiomarcados, como conjugados antidiabéticos de ^{99m}Tc -DTPA, por exemplo, a receptores beta pancreáticos, detectáveis por cintigrafia gama, monitora-se a função pancreática. Quatro conjugados antidiabéticos de DTPA foram sintetizados e avaliados. Estudos com animais demonstraram que DTPA-nateglinida e DTPA-glipizida são capazes de reproduzir imagens seletivamente de células beta pancreáticas, sem toxicidade aguda às doses dadas. Esses agentes são marcados com isótopos para avaliar a função de células beta em pacientes diabéticos ou com insulinoma, tanto pré-, quanto pós-tratamento. Essas composições e métodos são utilizáveis para proporcionar um diagnóstico precoce, assim como monitorar a resposta da doença pancreática durante o tratamento.

[006]A presente invenção, conseqüentemente, pode ser descrita em certas modalidades como uma composição compreendendo um agente antidiabético, um quelante e um íon metálico quelado. Também se deve entender que a composição pode ser um pró-fármaco compreendendo um agente antidiabético conjugado a um quelante ao qual se pode adicionar um metal. Nessa modalidade, vários metais podem ser adicionados à composição, conforme apropriados para diferentes aplicações diagnósticas ou terapêuticas ou para diferentes tipos de reprodução de imagem,

conforme aqui descrito. O uso de composições compreendendo metais ou íons metálicos na reprodução de imagens *in vivo* de tecidos ou órgãos de mamíferos, incluindo órgãos humanos, é bem conhecido na técnica, e qualquer um desses usos de um metal apropriado para um tipo particular de detecção é contemplado pela presente exposição.

[007]As composições da presente exposição podem incluir, portanto, metais apropriados para reprodução de imagens intensificadas com contraste ou para reprodução de imagens cintigráficas PET, MRI ou mesmo reprodução de imagens CT. O metal pode ser um radionuclídeo, incluindo emissores beta ou gama, ou pode ser um íon metálico magnético ou paramagnético, quando necessário. Metais e íons metálicos preferidos para uso nas composições e métodos descritos incluem, mas não se limitam a, íons e isótopos de ferro, manganês, cromo, cobre, níquel, gadolínio, érbio, európio, disprósio, hólmio, gálio, germânio, cobalto, cálcio, rubídio, ítrio, tecnécio, rutênio, rênio, índio, irídio, platina, tálio, samário ou boro, e, mais preferivelmente, os íons metálicos para reprodução de imagens incluem tecnécio (Tc-99m), gálio (Ga-67, 68), cobre (Cu-60-64), gadolínio (Gd), hólmio (Ho-166) ou hólmio (Re-187, 188); íons metálicos preferidos para terapêutica incluem isótopos de ítrio, rênio, cobre e hólmio.

[008]Os quelantes das composições expostas podem ser qualquer quelante apropriado conhecido na técnica, incluindo, mas não limitados a, ácido dietilenotriamino pentacético (DTPA), ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), ácido ciclo-hexil-1,2-diaminotetracético (CDTA), ácido dimercaptossuccínico (DMSA), triglicinbenzoiltiol (MAG-3), bifosfonato de metileno (MDP), ácido etilenoglicol-0,0'-bis-(2-amino-etil)-N,N,N',N'-tetracético (EGTA), ácido N,N-bis(hidróxi-benzil)-etilenodiamino-N,N'-diacético (HBED), ácido trietilenotetramino-hexacético (TTHA), ácido 1,4,7,10-tetra-azaciclododecano-N,N',N'',N'-tetracético (DOTA), ácido hidróxi-

etildiaminotriacético (HEDTA) ou ácido 1,4,8,11-tetra-azaciclotetradecano-N,N',N'',N'''-tetracético (TETA). Nas modalidades mais preferidas, o quelante é DTPA.

[009] Os agentes antidiabéticos das invenções expostas podem ser qualquer fármaco antidiabético conhecido na técnica, ou quaisquer compostos que se liguem ou se associem preferencialmente a células beta do pâncreas. Os agentes mais preferidos são aqueles que se ligam a um receptor de superfície em células beta, incluindo vários receptores de sulfonil-uréia, como SUR-1, SUR2A e SUR2B, assim como outros receptores, como o receptor GLP-1 ou o receptor de somatostatina. Agentes antidiabéticos preferidos incluem nateglinida, L-nateglinida, repaglinida, tolbutamida, glibenclamida, Amaryl, glipizida, gliburida, gliclazida, glimepirida e, mais preferencialmente, nateglinida, glipizida, gliburida ou glimepirida.

[0010] Em certas modalidades, as composições da presente invenção podem incluir qualquer um dos compostos ou elementos mencionados em qualquer combinação, e incluem preferencialmente ^{99m}Tc -DTPA-nateglinida, ^{99m}Tc -DTPA-glipizida, ^{99m}Tc -DTPA-gliburida ou ^{99m}Tc -DTPA-glimepirida para reprodução de imagens gama.

[0011] Em certas modalidades, a presente invenção pode ser descrita como um método para tratar uma doença pancreática que compreende administrar a um indivíduo, que dela necessita, uma composição que compreende um agente antidiabético, um quelante e um íon metálico quelado, onde o íon metálico é um emissor beta. Um indivíduo que dela necessita inclui qualquer animal ou indivíduo humano que tenha, ou esteja sujeito a desenvolver, uma doença pancreática, incluindo, mas não limitadas a, diabetes, pancreatite, hiperinsulinemia ou insulinoma. Os indivíduos podem ser identificados por vários métodos conhecidos nas técnicas clínicas, incluindo monitoramento da tolerância à glicose, resistência à insulina, níveis de insulina sangüínea, níveis de glicose sangüínea, tipagem do complexo de

histocompatibilidade maior, certos anticorpos, ganho ou perda de peso, obesidade ou mesmo histórico familiar e perfis genéticos.

[0012]As composições conforme aqui descritas são utilizáveis em inúmeras aplicações, tanto diagnósticas, quanto prognósticas e terapêuticas. Assim, certas modalidades da invenção podem ser descritas como métodos de reprodução de imagens de um pâncreas de mamífero, que compreende administrar ao mamífero uma composição que compreende um agente antidiabético, um quelante e um íon metálico quelado e detectar uma imagem do pâncreas. Conforme descrito, a imagem pode ser uma imagem gama, uma imagem PET, uma imagem MRI ou outros tipos de imagens conhecidas na técnica.

[0013]Métodos exemplificativos incluem métodos para monitorar a massa ou a morfologia de células beta pancreáticas em um mamífero, utilizável para monitorar o estado do pâncreas em um indivíduo suscetível, antes do início de uma doença pancreática, ou monitorar o progresso de uma doença, ou ainda métodos para monitorar o resultado de certas terapias durante o tratamento ou controle de uma doença pancreática. Os métodos da invenção, conseqüentemente, podem ser usados para monitorar a massa de células beta, o número de células, a função ou infiltração de linfócitos na massa de células beta.

[0014]Em toda esta exposição, a menos que o contexto determine de outra forma, a palavra “compreende” ou variações como “compreendem” ou “compreendendo” deve ser entendida como significando “inclui, mas não se limita a”, de modo que outros elementos que não sejam explicitamente mencionados também possam estar incluídos. Além disso, a menos que o contexto determine de outra forma, o uso do termo “um/uma” ou “o/a” pode significar um objeto ou elemento singular, ou pode significar uma pluralidade, ou um ou mais desses objetos ou elementos.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0015] Os desenhos a seguir fazem parte do presente relatório descritivo e são incluídos para ainda demonstrar certos aspectos da presente invenção. A invenção pode ser melhor compreendida por referência a um ou mais desses desenhos, em combinação com a descrição detalhada de modalidades específicas aqui apresentadas.

A Fig. 1 é um esquema sintético de metal-(^{99m}Tc , Gd) DTPA-NGN2.

A Fig. 2 é um espectro ^1H -NMR da nateglinida.

A Fig. 3 é um espectro ^1H -NMR de NGN-Et.

A Fig. 4 é um espectro ^1H -NMR de NGN-EA.

A Fig. 5 é Espectro de Massa de NGN-EA.

A Fig. 6 é um espectro ^1H -NMR de NGN2.

A Fig. 7 é um Espectro de Massa de DTPA-NGN2.

A Fig. 8 é um esquema sintético de DTPA-GLP.

A Fig. 9 são dados de ^1H -NMR da glipizida.

A Fig. 10 é um espectro ^1H -NMR da glipizida.

A Fig. 11 são dados de ^{13}C -NMR da glipizida.

A Fig. 12 é o espectro ^{13}C -NMR da glipizida.

A Fig. 13 são dados de ^1H -NMR de DTPA-glipizida.

A Fig. 14 é um espectro ^1H -NMR de DTPA-glipizida.

A Fig. 15 são dados de ^{13}C -NMR de DTPA-glipizida.

A Fig. 16 é um espectro ^{13}C -NMR de DTPA-glipizida.

A Fig. 17 é o Espectro de Massa de DTPA-glipizida.

A Fig. 18 é um esquema sintético para DTPA-gliburida.

A Fig. 19 são dados de ^1H -NMR da gliburida.

A Fig. 20 é o espectro ^1H -NMR da gliburida.

A Fig. 21 são os dados de ^{13}C -NMR da gliburida.

A Fig. 22 é o espectro ^{13}C -NMR da gliburida.

A Fig. 23 são os dados de ^1H -NMR de DTPA-gliburida.

A Fig. 24 é o espectro ^1H -NMR de DTPA-gliburida.

A Fig. 25 é o espectro ^{13}C -NMR de DTPA-gliburida.

A Fig. 26 é um esquema sintético para DTPA-GLMP.

A Fig. 27 são dados de ^1H -NMR da GLMP.

A Fig. 28 é o espectro ^1H -NMR da GLMP.

A Fig. 29 são os dados de ^{13}C -NMR da GLMP.

A Fig. 30 é o espectro ^{13}C -NMR da GLMP.

A Fig. 31 são os dados de ^1H -NMR de DTPA-GLMP.

A Fig. 32 é o espectro ^1H -NMR de DTPA-GLMP.

A Fig. 33 são os dados de ^{13}C -NMR da DTPA-GLMP.

A Fig. 34 é o espectro ^{13}C -NMR de DTPA-GLMP.

A Fig. 35 são os dados de ITLC para Tc-DTPA-NGN2.

A Fig. 36 é uma imagem nuclear de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA-nateglinida. Ratos portadores de tumores mamários tiveram imagens reproduzidas com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA (painel esquerdo) e $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA-NGN2 (painel direito) (300 μCi , i.v.). Imagens planas selecionadas de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA-NGN2 são apresentadas 5 e 50 minutos após a injeção. A seta indica o pâncreas.

A Fig. 37 é uma imagem de um rato portador de tumor mamário que teve uma imagem reproduzida com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA-NGN2 (300 μCi , i.v.). Imagens planas selecionadas de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA-NGN2 são apresentadas 50 minutos após a injeção. A seta indica o pâncreas.

A Fig. 38 é uma imagem cintigráfica plana de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA em ratos portadores de tumor 13762 (300 μCi /rato, injeção i.v.).

A Fig. 39 é uma imagem cintigráfica plana de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA-NGN (2) em ratos portadores de tumor 13762 (300 μCi /rato, injeção i.v.).

A Fig. 40 é uma imagem cintigráfica plana de ^{99m}Tc -DTPA-NGN (1) em ratos portadores de tumor 13762 (300 μCi /rato, injeção i.v.).

A Fig. 41 é uma imagem de ratos portadores de tumor de mama que tiveram imagens reproduzidas com ^{99m}Tc -DTPA (painel esquerdo), ^{99m}Tc -DTPA-NGN2 (painel médio) e ^{99m}Tc -DTPA-NGN2, com uma dose de bloqueio de 4 mg/kg de NGN2 (painel direito) (300 μCi , i.v.). Imagens planas selecionadas são mostradas 150 minutos após a injeção.

A Fig. 42 são imagens de ratos portadores de tumor de mama que tiveram imagens reproduzidas com ^{99m}Tc -DTPA (painel esquerdo), ^{99m}Tc -DTPA-NGN2 (painel médio) e ^{99m}Tc -DTPA-NGN2 com uma dose de bloqueio de 4 mg/kg de NGN2 (painel direito) (300 μCi , i.v.). Imagens planas selecionadas são mostradas 150 minutos após a injeção. A seta indica o pâncreas.

A Fig. 43 é uma imagem cintigráfica plana de ^{99m}Tc -DTPA e ^{99m}Tc -DTPA-glipizida (GLUCOTROL) em ratos (300 μCi /rato, injeção i.v.) 5 minutos após a injeção.

A Fig. 44 é uma imagem cintigráfica plana de ^{99m}Tc -DTPA e ^{99m}Tc -DTPA-glipizida (GLUCOTROL) em ratos (300 μCi /rato, injeção i.v.) 15 minutos após a injeção.

A Fig. 45 é uma imagem cintigráfica plana de ^{99m}Tc -DTPA em coelhos portadores de tumor VX2 (1 mCi/coelho, injeção i.v.).

A Fig. 46 é uma imagem cintigráfica plana de ^{99m}Tc -DTPA-NGN em coelhos portadores de tumor VX2 (1 mCi/coelho, injeção i.v.). P indica o pâncreas.

A Fig. 47 é uma representação gráfica comparando a captação pelo pâncreas de ^{99m}Tc -DTPA e de ^{99m}Tc -DTPA-NGN em ratos portadores de tumor de mama ($n = 3$ /intervalo de tempo, 20 μCi , IV, $p = 0,11$, 0,05 e 0,01).

A Fig. 48 é uma representação gráfica da razão de densidade de contagem de pâncreas para músculo de ^{99m}Tc -DTPA e ^{99m}Tc -DTPA-NGN em ratos portadores de tumor de mama ($n = 3$ /intervalo de tempo, 20 μCi /rato, IV, $p = 0,19$, 0,19 e 0,029).

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0016]A presente exposição apresenta composições e métodos para melhorar o diagnóstico e o tratamento de doenças associadas ao pâncreas, incluindo, mas não limitadas a, diabetes, pancreatite, insulinoma, adenocarcinoma, tumor de células de ilhota, hipertrofia de ilhotas em diabéticos e hiperinsulinemia, baseados na descoberta de composições e métodos para reproduzir imagens de células beta *in vivo*, assim como para a distribuir agentes de valor terapêutico especificamente a células beta pancreáticas.

[0017]A exposição se baseia no desenvolvimento de composições e métodos para reprodução de imagens e finalidades terapêuticas em células beta direcionados por um mecanismo. Em modalidades preferidas, as composições expostas incluem um agente antidiabético, um quelante e, opcionalmente, um íon metálico quelado. Os presentes inventores demonstraram com sucesso a visualização cintigráfica do pâncreas em modelos animais de rato e coelho usando essas composições, incluindo ^{99m}Tc -DTPA-nateglinida (NGN) e ^{99m}Tc -DTPA-glipizida.

[0018]Os agentes antidiabéticos da presente exposição são, de preferência, agentes que preferencialmente interajam com ou se ligam a receptores específicos nas células beta pancreáticas. Esses agentes podem se ligar aos receptores de sulfonil-uréia, incluindo SUR1, SUR2A e SUR2B, receptor de GLP-1, receptor de somatostatina, receptor de angiotensina II e/ou receptor de bradicinina. Agentes preferidos incluem, mas não se limitam a, nateglinida, L-nateglinida, repaglinida, tolbutamida, glibenclamida, Amaryl, glipizida, gliburida, gliclazida e glimepirida.

[0019]Em certas modalidades preferidas, o quelante das composições expostas é ácido dietilenotriamino pentacético (DTPA). Outros quelantes também podem ser usados na prática da invenção, incluindo, mas não limitados a, ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), ácido ciclo-hexil-1,2-diaminotetracético (CDTA), ácido etilenoglicol-0,0'-bis-(2-amino-etil)-N,N,N',N'-tetracético (EGTA), ácido N,N-

bis(hidróxi-benzil)-etilenodiamino-N,N'-diacético (HBED), ácido trietilenotetraminohexacético (TTHA), ácido 1,4,7,10-tetra-azaciclododecano-N,N',N'',N''-tetracético (DOTA), ácido hidróxi-etildiaminotriacético (HEDTA), ácido 1,4,8,11-tetra-azaciclotetradecano-N,N',N'',N''-tetracético (TETA), ácido dimercaptossuccínico (DMSA), triglicinbenzoiltoil (MAG-3) e bifosfonato de metileno (MDP). Os íons metálicos preferidos para reprodução de imagens incluem tecnécio (Tc-99m), gálio (Ga-67, 68), cobre (Cu-60-64), gadolínio (Gd), hólmio (Ho-166) ou hólmio (Re-187, 188); íons metálicos preferidos para terapêutica incluem ítrio, rênio, cobre e hólmio.

[0020] Quelantes metálicos utilizáveis nesta invenção incluem aqueles que contêm grupos catiônicos, básicos e básico-amina e que quelam metais e íons metálicos, elementos e íons de transição e elementos e íons da série lantanídica. Ficará claro para aqueles versados na técnica que essencialmente qualquer elemento atômico isolado ou íon passível de quelação por um quelante catiônico, básico e contendo amina também pode ser utilizável nesta invenção.

[0021] Composições aquosas da presente invenção compreendem uma quantidade eficaz das composições descritas dissolvida e/ou dispersada em um veículo farmacêuticamente aceitável e/ou meio aquoso. As expressões “farmacêuticamente e/ou farmacologicamente aceitável” referem-se a entidades moleculares e/ou composições que não produzem uma reação adversa, alérgica e/ou de outra forma desagradável quando administradas a um animal e/ou ser humano, quando apropriado.

[0022] Conforme aqui usado, “veículo farmacêuticamente aceitável” inclui qualquer e/ou todos os solventes, meios de dispersão, revestimentos, agentes antibacterianos e/ou antifúngicos, agentes isotônicos e/ou de retardamento da absorção e/ou outros. O uso desses meios e/ou agentes para substâncias farmacêuticas ativas é bem conhecido na técnica. Exceto na medida em que qualquer meio e/ou agente convencional seja incompatível com o ingrediente ativo, seu uso nas

composições é considerado. Ingredientes ativos suplementares também podem ser incorporados nas composições.

[0023]Veículos aquosos podem incluir água, soluções alcoólicas/aquosas, soluções salinas, veículos parenterais, como cloreto de sódio, dextrose de Ringer e outros. Veículos intravenosos podem incluir reabastecimentos fluidos e de nutrientes. Preservativos podem incluir agentes antimicrobianos, antioxidantes, agentes quelantes e gases inertes. O pH e a concentração exata dos vários componentes no fármaco são ajustados de acordo com parâmetros bem conhecidos.

[0024]Para fins desta exposição, íons metálicos preferidos são genericamente aqueles conhecidos na técnica como utilizáveis para técnicas de reprodução de imagens, incluindo, mas não limitados a, cintigrafia gama, ressonância magnética, tomografia de emissão de pósitrons e tomografia computadorizada. Íons metálicos utilizáveis para quelação em composições e usos de agente de contraste de MRI do Tipo T1 paramagnético incluem cátions divalentes e trivalentes de metais selecionados de ferro, manganês, cromo, cobre, níquel, gadolínio, érbio, európio, disprósio e hólmio. Íons metálicos quelados em geral utilizáveis para reprodução de imagens por radionuclídeos e em composições e usos radioterapêuticos podem incluir metais selecionados de gálio, germânio, cobalto, cálcio, rubídio, ítrio, tecnécio, rutênio, rênio, índio, irídio, platina, tálio e samário. Íons metálicos utilizáveis para terapia de radiação com captura de nêutrons podem incluir boro e outros com grandes seções transversais nucleares. Íons metálicos utilizáveis em composições e usos de contraste ultra-sônico e de contraste de raios X podem, contanto que atinjam concentrações locais adequadas, incluir qualquer um dos íons metálicos acima relacionados e, em particular, podem incluir íons metálicos de número atômico pelo menos igual ao do ferro.

[0025]As composições podem ser fornecidas “frias” (sem um marcador radioisotópico) ou podem ser fornecidas com um marcador. Vários marcadores

radioativos podem ser usados, quando adequado para uma aplicação particular. Por exemplo, um marcador ^{99m}Tc pode ser preferido para reprodução de imagens gama, ^{61}Cu para reprodução de imagens PET, gadolínio para MRI e ^{188}Re ($^{166}\text{Ho-}$) para aplicações radioterapêuticas internas.

[0026] Os exemplos a seguir são incluídos para demonstrar modalidades preferidas da invenção. Aqueles versados na técnica devem notar que as técnicas expostas nos exemplos que se seguem representam técnicas descobertas pelo inventor que funcionam bem na prática da invenção e, portanto, podem ser consideradas como constituindo modos preferidos para sua prática. Entretanto, aqueles versados na técnica devem, à luz da presente exposição, apreciar que muitas alterações podem ser feitas nas modalidades específicas que são expostas e ainda obter um resultado igual ou similar, sem sair do espírito e âmbito da invenção.

Exemplo 1

Síntese de DTPA-nateglinida (DTPA-NGN)

DTPA-nateglinida foi sintetizada em duas etapas. O esquema sintético é mostrado na Figura 1.

Etapa 1. Síntese do análogo aminoetil amida da nateglinida

[0027] Nateglinida (3,1742 g, 10 mmols) foi dissolvida em 20 mL de álcool etílico. Cloreto de tionila (5,1 mL, 70 mmols) foi adicionado gota a gota à solução. A mistura de reação foi agitada durante a noite, e o solvente foi evaporado a pressão reduzida. As Figuras 2 e 3 mostram a $^1\text{H-NMR}$ de nateglinida e de sua forma éster.

[0028] Álcool etílico (20 mL) e etileno diamina (3,4 mL, 50 mmols) foram adicionados. A mistura foi agitada durante uma noite. O solvente foi evaporado a pressão reduzida. O sólido foi dissolvido em clorofórmio (50 mL) e lavado com água (2 x 50 mL). A camada de clorofórmio foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi filtrado e evaporado a pressão reduzida. O análogo aminoetil amida de nateglinida foi obtido como um sólido branco (3,559 g, 99% de rendimento). As Figuras

4 e 5 mostram a ^1H -NMR e a espectrometria de massa do análogo aminoetil amida da nateglinida.

Etapa 2. Síntese de DTPA-nateglinida

[0029]O análogo aminoetil amida de nateglinida (359,5 mg, 1,0 mmol) foi dissolvido em DMSO (anidro, 10 mL). DTPA-dianidrido (178,7 mg, 0,5 mmols) e trietil amina (279 μL , 2,0 mmols) foram adicionados à solução, e a mistura foi aquecida a 60°C durante 4 horas. Após resfriamento, água (8 mL) e solução de bicarbonato de sódio a 1 N (8 mL) foram adicionadas. A mistura foi agitada durante 2 horas. A fase aquosa foi dialisada com membrana (PM CO < 500) durante 2 dias. DTPA-NGN (413,9 mg, 87,7% de rendimento) como um sólido branco foi reunido após liofilização. As Figuras 6 e 7 mostram a ^1H -NMR e a espectrometria de massa de DTPA-nateglinida.

Exemplo 2

Síntese de DTPA-glipizida (DTPA-GLP)

[0030]Glipizida (445,5 mg, 1,0 mmol) foi dissolvida em DMSO (anidro, 10 mL). Amida de sódio (76,03 mg, 2,0 mmols) foi, então, adicionada. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 10 min. DTPA-dianidrido (357,32 mg, 1,0 mmol) foi dissolvido em DMSO (anidro, 10 mL). Amida de sódio (76,03 mg, 2,0 mmols) foi, então, adicionada. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 10 min. DTPA-dianidrido (357,32 mg, 1,0 mmol) dissolvido em 5 mL de DMSO (anidro) foi adicionado, e a mistura foi agitada durante 4 horas. A mistura foi adicionada com água (10 mL), seguido por solução de hidróxido de sódio a 1 N (3 mL) e agitada durante 2 horas. O sólido foi filtrado e lavado com água. Esse material de partida recuperado era de 142,6 mg (32%) após secagem sob vácuo. A fase aquosa foi dialisada com membrana (PM CO < 500) durante 2 dias. DTPA-GLP (506,6 mg, 61,7% de rendimento) como um sólido branco foi reunida após liofilização. O esquema sintético é mostrado na Figura 8. As Figuras 9 - 17 mostram espectros e determinações de ^1H -, ^{13}C -NMR e a espectrometria de massa de DTPA-glipizida.

Exemplo 3

Síntese de DTPA-gliburida (DTPA-GLB)

[0031]Gliburida (494,0 mg, 1,0 mmol) foi dissolvida em DMSO (anidro, 5 mL). Amida de sódio (195,0 mg, 5,0 mmols) foi, então, adicionada. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 10 min. DTPA-dianidrido (357,32 mg, 1,0 mmol) dissolvido em 5 mL de DMSO (anidro) foi adicionado, e a mistura foi agitada durante 22 horas. A mistura de cor verde escuro foi adicionada com água (10 mL), seguido por solução de hidróxido de sódio a 1 N (5 mL) e agitada durante 2 horas. O sólido foi filtrado e lavado com água. Esse material de partida recuperado era de 88,9 mg (18%) após secagem sob vácuo. A fase aquosa foi dialisada com membrana (PM CO < 500) durante 2 dias. DTPA-LB (695,5 mg, 80% de rendimento) como um sólido branco foi reunida após liofilização. O esquema sintético é mostrado na Figura 18. As Figuras 19 - 25 mostram espectros e determinações de ^1H -, ^{13}C -NMR de gliburida e DTPA-gliburida.

Exemplo 4

Síntese de DTPA-glimepirida (DTPA-GLMP)

[0032]Glimepirida (490,6 mg, 1,0 mmol) foi dissolvida em DMSO (anidro, 10 mL). Amida de sódio (195,0 mg, 5,0 mmols) foi, então, adicionada. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 10 min. DTPA-dianidrido (357,32 mg, 1,0 mmol) dissolvido em 5 mL de DMSO (anidro) foi adicionado, e a mistura foi agitada durante 18 horas. A mistura de cor marrom escuro foi adicionada com água (10 mL), seguido por solução de hidróxido de sódio a 1 N (5 mL) e agitada durante 2 horas. O sólido foi filtrado e lavado com água. A fase aquosa foi dialisada com membrana (PM CO < 500) durante 2 dias. DTPA-GLMP (782,3 mg, 90,3% de rendimento) como um sólido branco foi reunida após liofilização. O esquema sintético é mostrado na Figura 27. As Figuras 28 - 34 mostram espectros e determinações de ^1H -, ^{13}C -NMR de glimepirida e DTPA-glimepirida.

Exemplo 5

Conjugados DTPA-antidiabético radiomarcados

[0033]A radiosíntese de agentes ^{99m}Tc -DTPA-antidiabético foi conseguida por adição da quantidade requerida de DTPA-agentes antidiabéticos (5 - 10 mg) e cloreto de estanho (II) (SnCl_2 , 100 μg) e pertecnetato ($\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$, 5 mCi). A pureza radioquímica foi avaliada por radio-TLC (Bioscan, Washington, D. C.) usando acetato de amônio 1 M:metanol (4:1) como eluente. Cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), equipada com um detector de NaI e detector de UV (254 nm), foi realizada em uma coluna de permeação de gel (Biosep SEC-S3000, 7,8 x 300 mm, Phenomenex, Torrance CA) usando uma taxa de fluxo de 1,0 mL/min. O eluente era LiBr a 0,1% em solução salina tamponada com fosfato (PBS 10 mM, pH = 7,4). A pureza radioquímica era < 96% para todos os quatro agentes. Os dados de radio-TLC da ^{99m}Tc -DTPA-nateglinida são mostrados na Figura 35.

Exemplo 6

Reprodução de imagens cintigráficas

[0034]A reprodução de imagens cintigráficas em roedores foi conduzida da seguinte maneira:

Ratos fêmeas Fischer 344 (150 - 175 g) (Harlan Sprague-Dawley, Inc., Indianápolis, IN) foram inoculadas por via subcutânea na perna direita com células de câncer de mama (10^6 células/rato) da linhagem celular 13762 NF (conhecida como linhagem de células de câncer de mama induzidas por DMBA). A reprodução de imagens cintigráficas foi realizada serialmente no dia 14 após a inoculação. Imagens planas foram obtidas 0,5, 1 e 2 horas após a injeção de 300 μCi de ^{99m}Tc -DTPA-NGN ou ^{99m}Tc -DTPA-GLP pela veia caudal. Os grupos de controle receberam ^{99m}Tc -DTPA. A reprodução de imagens foi conduzida com uma câmera gama da Digirad (2020tc Imager, San Diego, CA), equipada com um colimador de furo paralelo de baixa energia. O campo de vista é de 20 cm x 20 cm, com uma borda de 1,3 cm. A resolução

espacial intrínseca é de 3 mm, e a matriz é de 64 x 64. O sistema é projetado para uma imagem plana com uma sensibilidade de 56 contagens/segundo (cps)/MBq e uma resolução espacial de 7,6 mm. As Figuras 36 - 44 mostram que o pâncreas podia ser visualizado com ^{99m}Tc -DTPA-nateglinida (NGN) ou ^{99m}Tc -DTPA-glipizida em ratos normais e ratos portadores de tumor.

[0035]A reprodução de imagens cintigráficas em coelhos foi conduzida da seguinte maneira:

Coelhos brancos New Zealand machos ($n = 4$) (Raynichols Rabbitry, Lumberton, TX) foram inoculados com células VX-2 (carcinoma de célula escamosa mamária direcionada a coelho). No dia 14 após a inoculação, estudos de reprodução de imagens cintigráficas foram conduzidos com ^{99m}Tc -DTPA-NGN (1 mCi, iv). A região de interesse delineada por computador foi usada para analisar as razões de alvo para não alvo. As Figuras 45 e 46 mostram que o pâncreas podia ser visualizado com ^{99m}Tc -DTPA-nateglinida (NGN). As Figuras 47 e 48 mostram que a captação do pâncreas era maior que nos grupos de controle.

[0036]Em resumo, os dados de reprodução de imagens demonstraram que o pâncreas podia ter sua imagem reproduzida com nateglinida e glipizida radiomarcada. Assim, as alterações de captação no pâncreas podem ser avaliadas usando esse marcador molecular específico.

[0037]Todas as composições e métodos aqui expostos e reivindicados podem ser preparados e executados sem experimentação excessiva à luz da presente exposição. Embora as composições e métodos desta invenção tenham sido descritos em termos de modalidades preferidas, ficará claro para aqueles versados na técnica que variações podem ser aplicadas às composições e/ou métodos e nas etapas ou na seqüência de etapas dos métodos aqui descritos, sem sair do conceito, espírito e âmbito da invenção. Mais especificamente, ficará claro que certos agentes que sejam tanto química, quanto fisiologicamente relacionados podem substituir os agentes aqui

descritos, conseguindo-se, ao mesmo tempo, resultados iguais ou similares. Todos esses substitutos e modificações similares aparentes para aqueles versados na técnica são considerados dentro do espírito, âmbito e conceito da invenção, conforme definida pelas reivindicações anexas.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição para reproduzir imagens de um pâncreas **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende ácido dietilenotriaminopentacético-nateglinida, ácido dietilenotriaminopentacético-glipizida, ácido dietilenotriaminopentacético-gliburida ou ácido dietilenotriaminopentacético-glimepirida e um íon metálico quelado, em que o íon metálico é selecionado a partir de:

um emissor beta;

um emissor gama; e

Tc-99m, Cu-60-64, Ga-67,68, Gd, Ho-166 ou Re-187,188.

2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o íon metálico é eficaz para a reprodução de imagens intensificadas com contraste, quando a composição é administrada a um mamífero durante o uso.

3. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que é definida ainda como ^{99m}Tc -DTPA-nateglinida, ^{99m}Tc -DTPA-glipizida, ^{99m}Tc -DTPA-gliburida ou ^{99m}Tc -DTPA-glimepirida.

4. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que é definida ainda como *kits* de DTPA-agente antidiabético.

5. Uso de uma composição, conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é na preparação de um medicamento para tratar uma doença pancreática.

6. Uso, de acordo com a reivindicação 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o íon metálico quelado é ^{188}Re , ^{90}Y ou ^{166}Ho .

7. Uso, de acordo com a reivindicação 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a doença pancreática é diabetes, pancreatite, hiperinsulinemia ou insulinoma.

8. Uso, de acordo com a reivindicação 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o método de distribuição de fármaco é definido como intravascular, goma de mascar ou aerossol.

9. Uso, de acordo com a reivindicação 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a dose para reprodução de imagens é definida como 0,1 a 5 mg por *kit*.

10. Uso de uma composição, conforme definida na reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para reproduzir a imagem de um pâncreas de mamífero.

11. Uso, de acordo com a reivindicação 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a imagem é uma imagem gama, uma imagem de tomografia de emissão de pósitrons (PET) ou uma imagem de ressonância magnética (MRI).

12. Uso, de acordo com a reivindicação 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a composição compreende ^{99m}Tc -DTPA-nateglinida.

13. Uso de uma composição que compreende um agente antidiabético, um quelante e um íon metálico quelado, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é na preparação de um medicamento para monitorar a massa ou a morfologia de células beta pancreáticas.

14. Uso, de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o íon metálico é quelado por DTPA-nateglinida, DTPA-glipizida, DTPA-gliburida, ou DTPA-glimepirida.

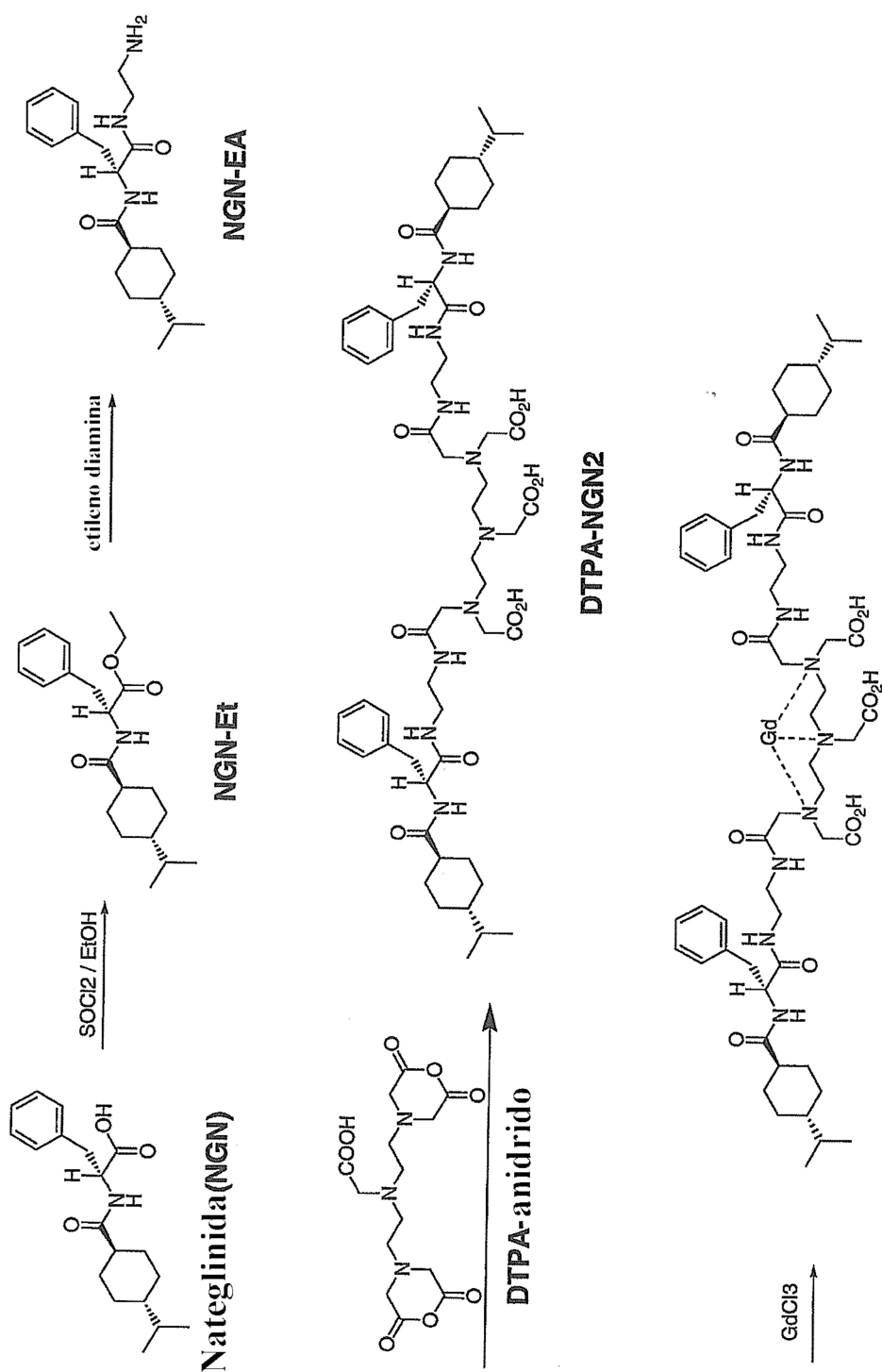
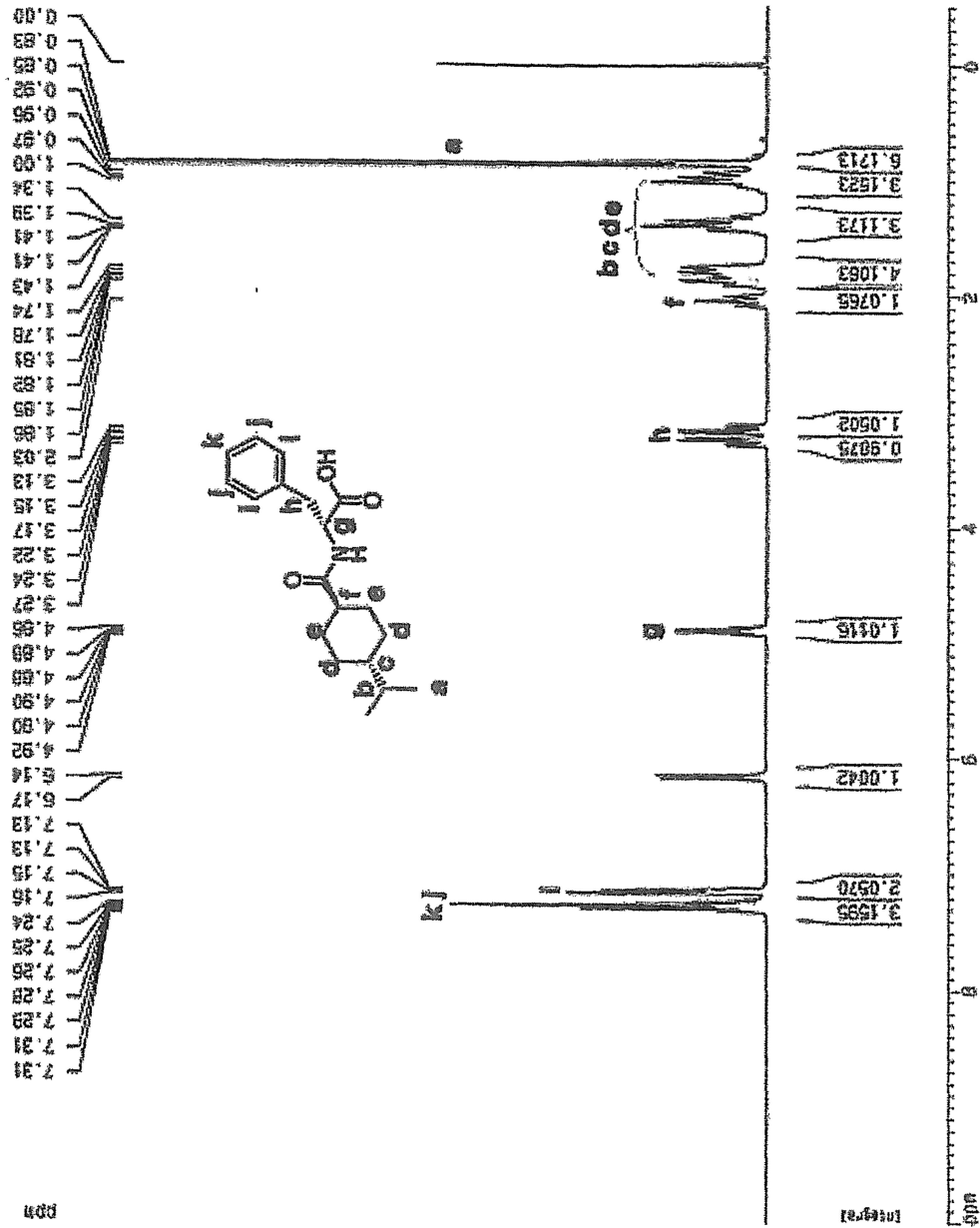


Figura 1



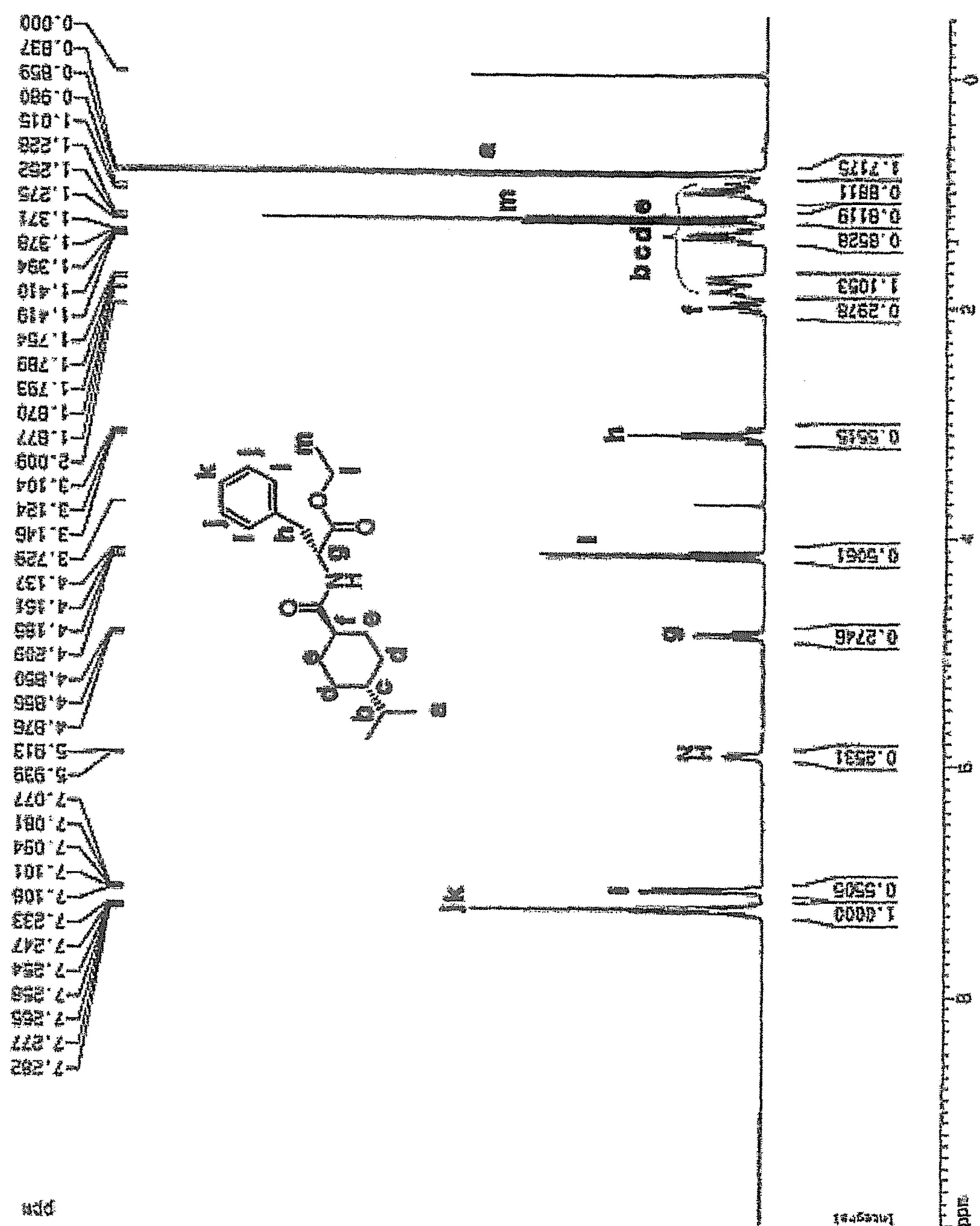


Figura 3

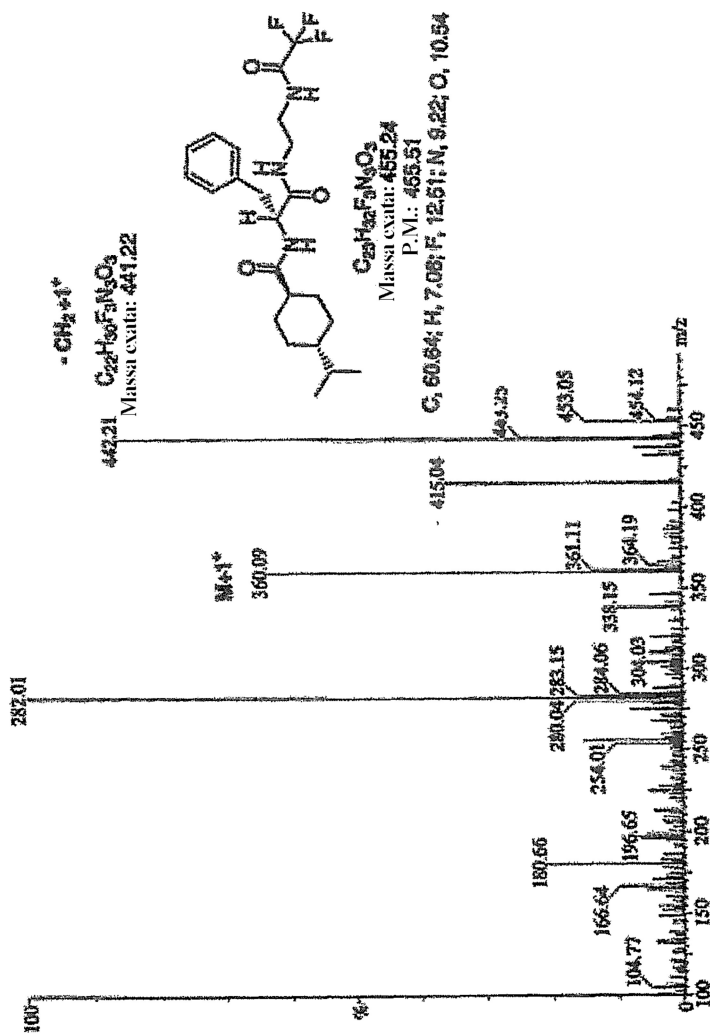
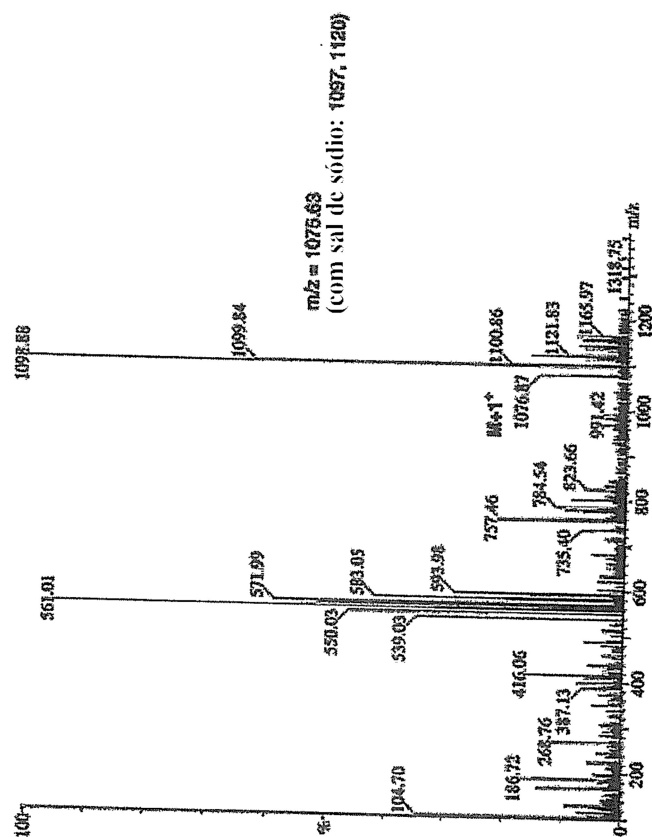
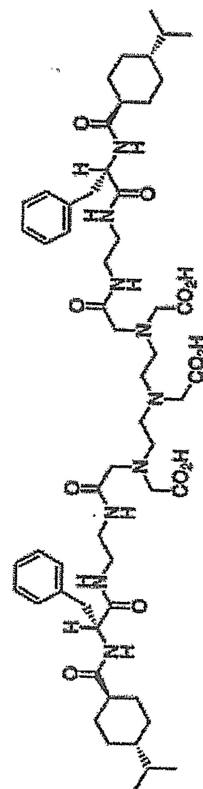


Figura 5

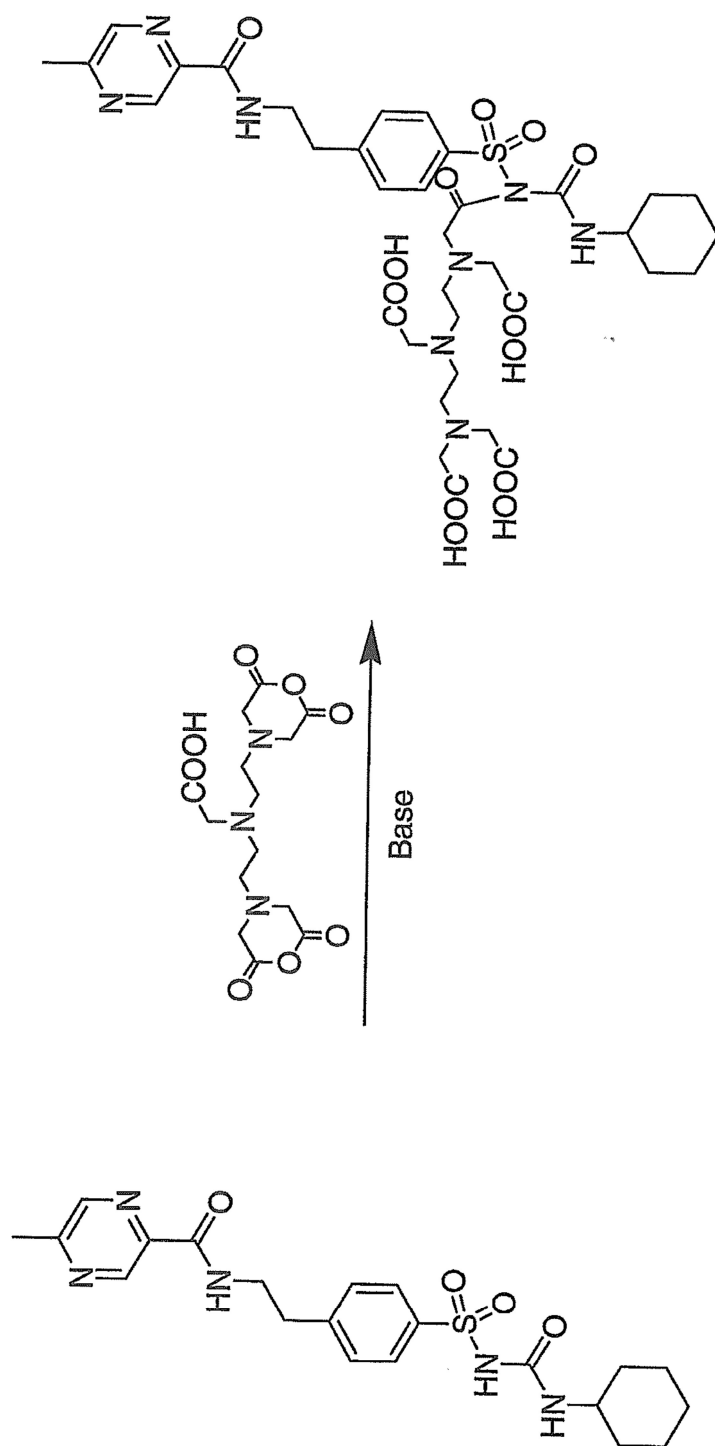


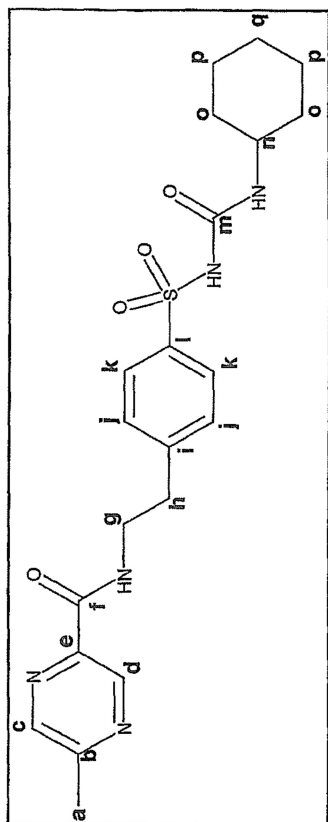
$m/z = 1075.63$
(com sal de sódio: 1097, 1120)



$C_{62}H_{65}N_5O_{12}$
Massa exata: 1075.63
P.M.: 1076.39
C: 62.49; H: 7.56; N: 11.71; O: 17.84

Figura 7

**Figura 8**



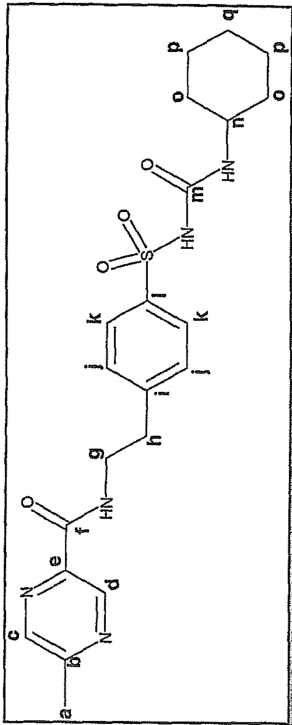
Observada			Calcd.	
ppm(DMSO-d6)			ppm	
8.85 (d, 1H, J=1.1Hz)	d		9.07 (1H)	d
8.42 (d, 1H, J=1.1Hz)	c		8.70 (1H)	c
7.64 (d, 2H, J=8.4Hz)	k		7.88 (2H)	k
7.29 (d, 2H, J=8.4Hz)	j		7.40 (2H)	j
3.42 (t, 2H, J=7.2Hz)	g		3.29 (2H)	g
3.11(m, 1H)	n		3.58 (1H)	n
2.80 (t, 2H, J=7.2Hz)	h		2.81 (2H)	h
2.41 (s, 3H)	a		2.35 (3H)	a
1.38-1.49 (m, 4H)	o		1.51 (4H)	o
0.87-1.10 (m, 6H)	p,q		1.29 (6H)	p,q

Figura 9



Figura 10

Figura 11



Observada				Calcd.
ppm				ppm
163.9	f			167.1
157.7	m			162
151.3	b			156.5
146	i			143.4
143.6	d			143.3
143.2	c			142.9
142.9	e			142
139	l			136.5
130 (2C)	j			128.2 (2C)
128.1 (2C)	k			125.4 (2C)
48.9	n			46.9
40.6	g			44.2
35.6	h			37.2
33 (2C)	o			32.7 (2C)
25.8	q			27.1
25 (2C)	p			21.6 (2C)
22.1	a			20.9

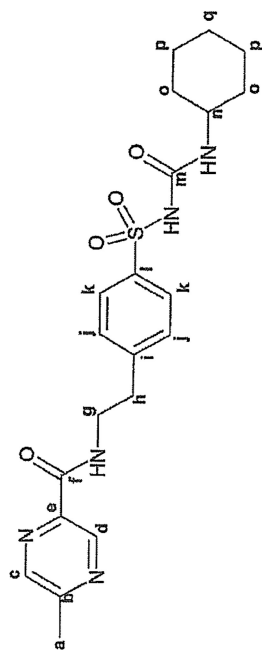


Figura 12

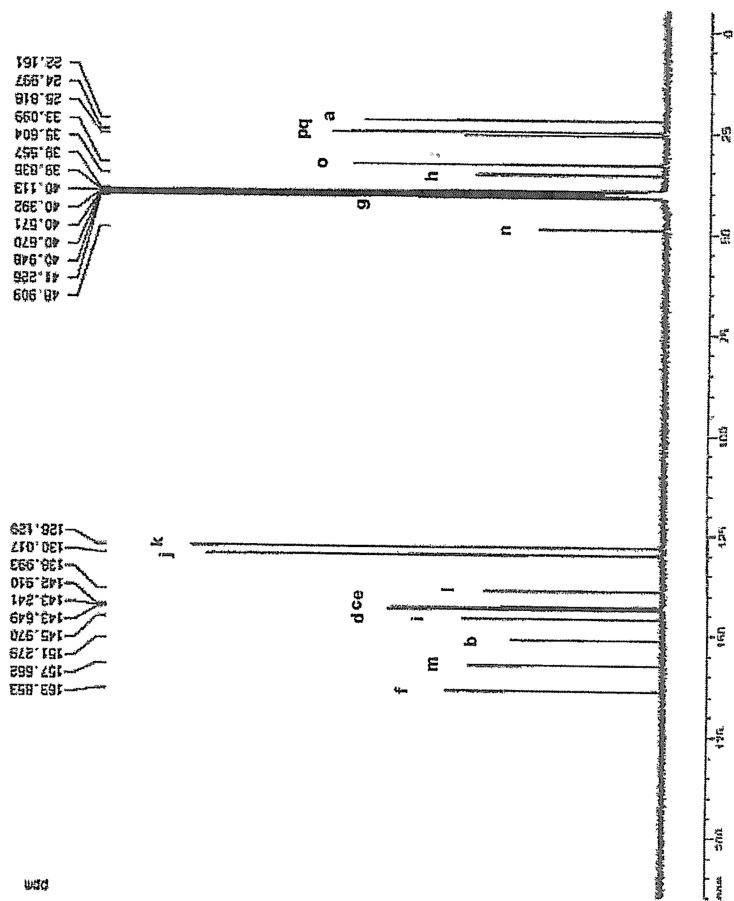
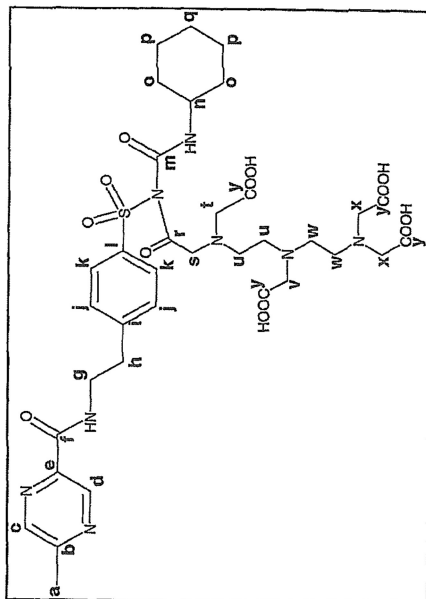


Figura 13



Observada		Calcd.
	ppm	ppm
8.65 (s, 1H)	d	9.07 d
8.28 (s, 1H)	c	8.7 c
7.50 (d, 2H, J=8.2Hz)	2k	7.88 (2H) 2k
7.17 (d, 2H, J=8.2Hz)	2j	7.40 (2H) 2j
3.34 (s, 2H)	2s	3.58 n
3.12 (s, 4H)	2t, 2v	3.30 (8H) 2t, 2v, 4x
3.02 (s, 4H)	4x	3.29 (2H) 2g
2.89 (t, 2H, J=6.5Hz)	2g	3.25 (2H) 2s
2.75-2.83 (m, 1H)	n	2.81 (2H) 2h
2.71 (t, 2H, J=6.5Hz)	2h	
2.51 (s, 8H)	4u, 4w	2.46 (8H) 4u, 4w
2.36 (s, 3H)	3a	2.35 (3H) 3a
1.30-1.40 (m, 4H)	4o	1.51 (4H) 4o
0.77-1.01 (m, 6H)	4p, 2q	1.29 (6H) 4p, 2q

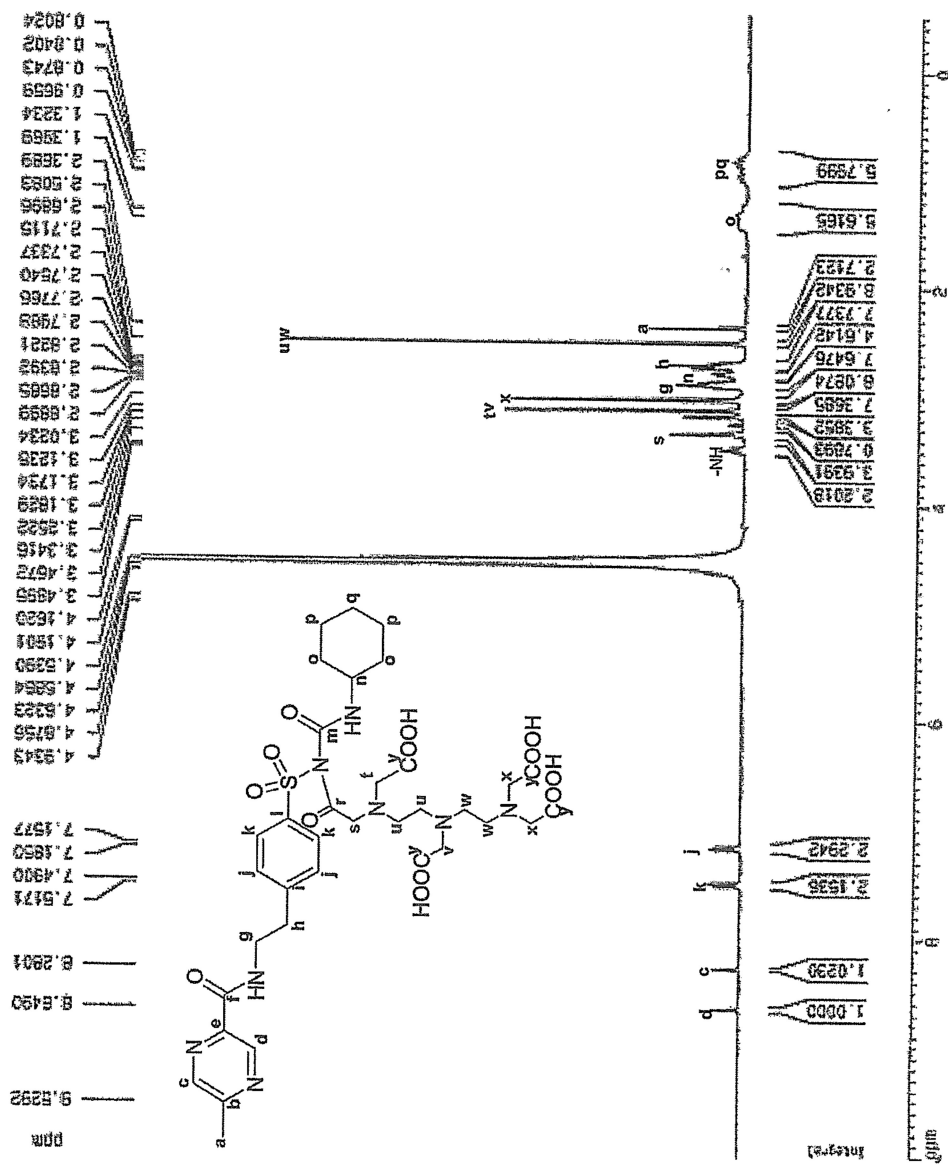


Figura 14

Observada				Calc. (monômero)	
ppm				ppm	
179.5 (4C)		4y		176 (4C)	4y
177.9		r		170.7	r
165.8		f		167.9	f
161.7		m		160	m
157.9		b		156.5	b
144.6		i		143.4	i
143.5		d		143.3	d
142.2		c		142.9	c
142		e		142	e
141.5		l		136.5	l
129.6 (2C)		2j		128.2 (2C)	2j
126.7 (2C)		2k		125.4 (2C)	2k
59.1 (2C)		2x		59.1	v
58.6 (2C)??		2u, 2w		58.8 (2C)	2x
56.4		v		58.4	t
52.9		t		52.7	s
51.4		s		52.4 (2C)	2w
49.4		n		52.0 (2C)	2u
40.7		g		46.9	n
39.2 (4C)??		2o		44.9	g
34.9		h		37.2	h
33.1		q		32.7 (2C)	2o
25.5		p		27.1	q
24.8		p		21.6 (2C)	2p
21		a		20.9	a

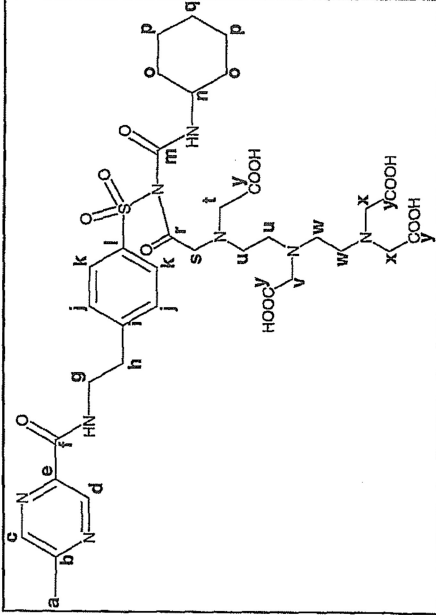


Figura 15

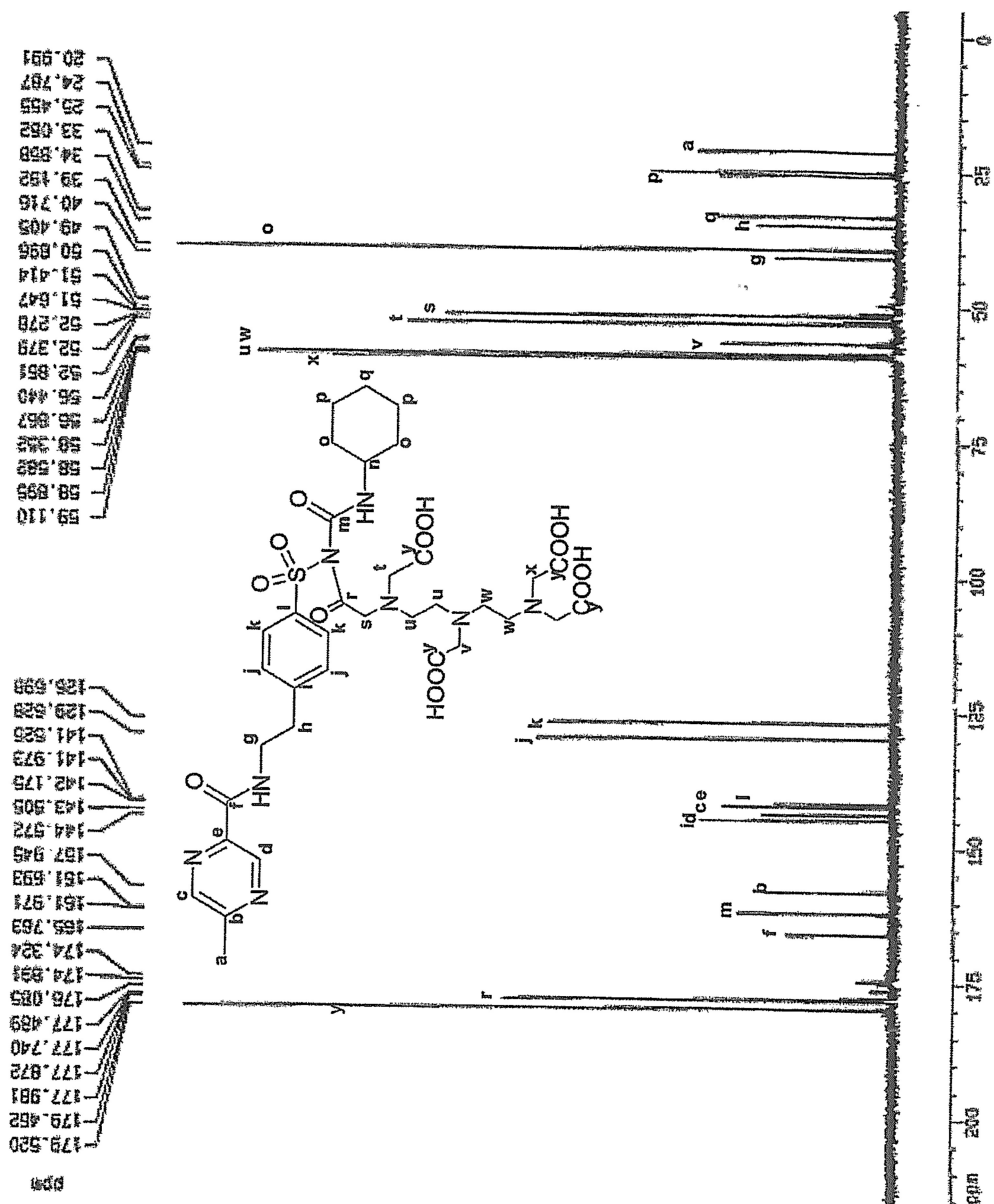


Figura 16

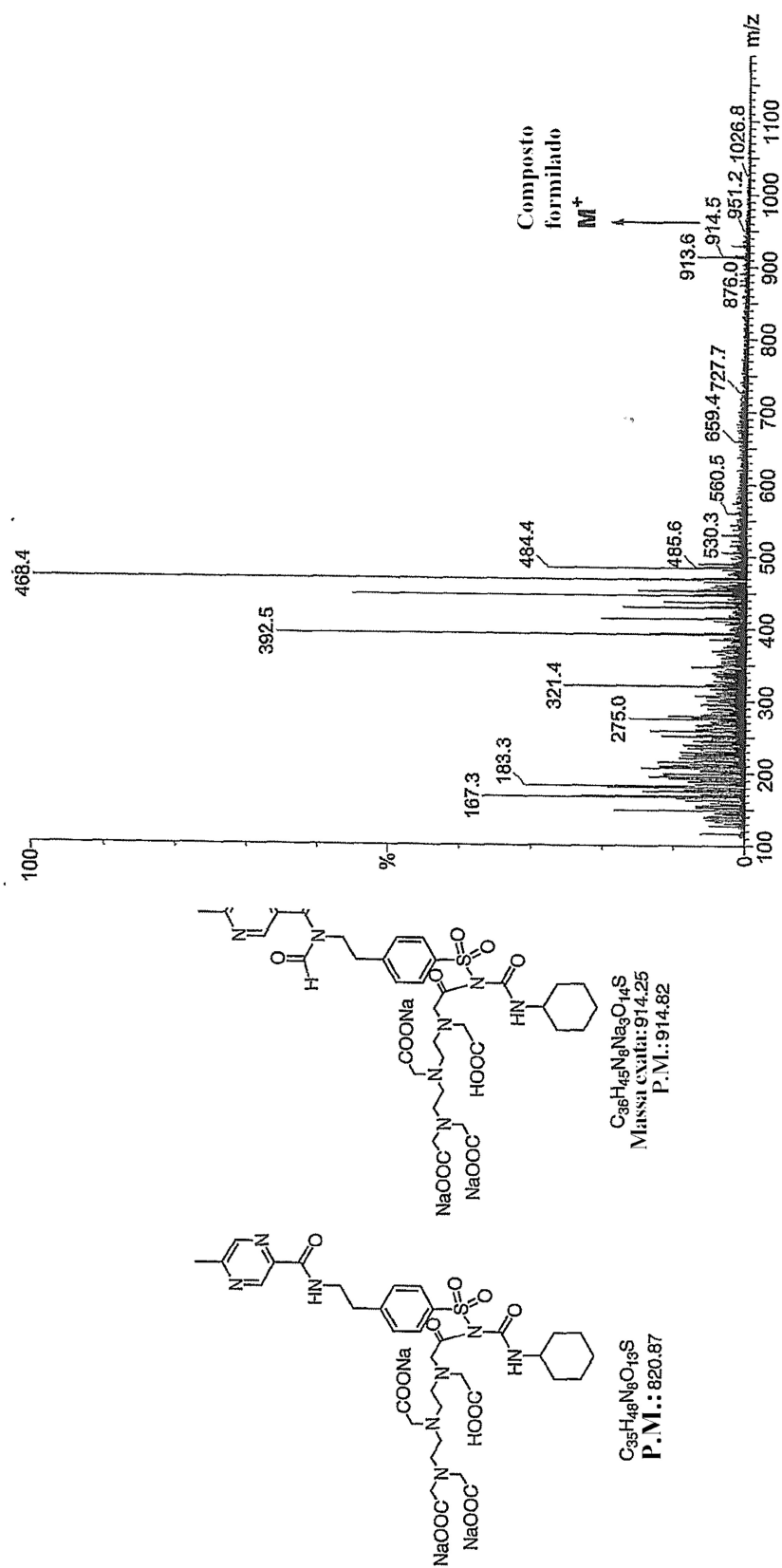
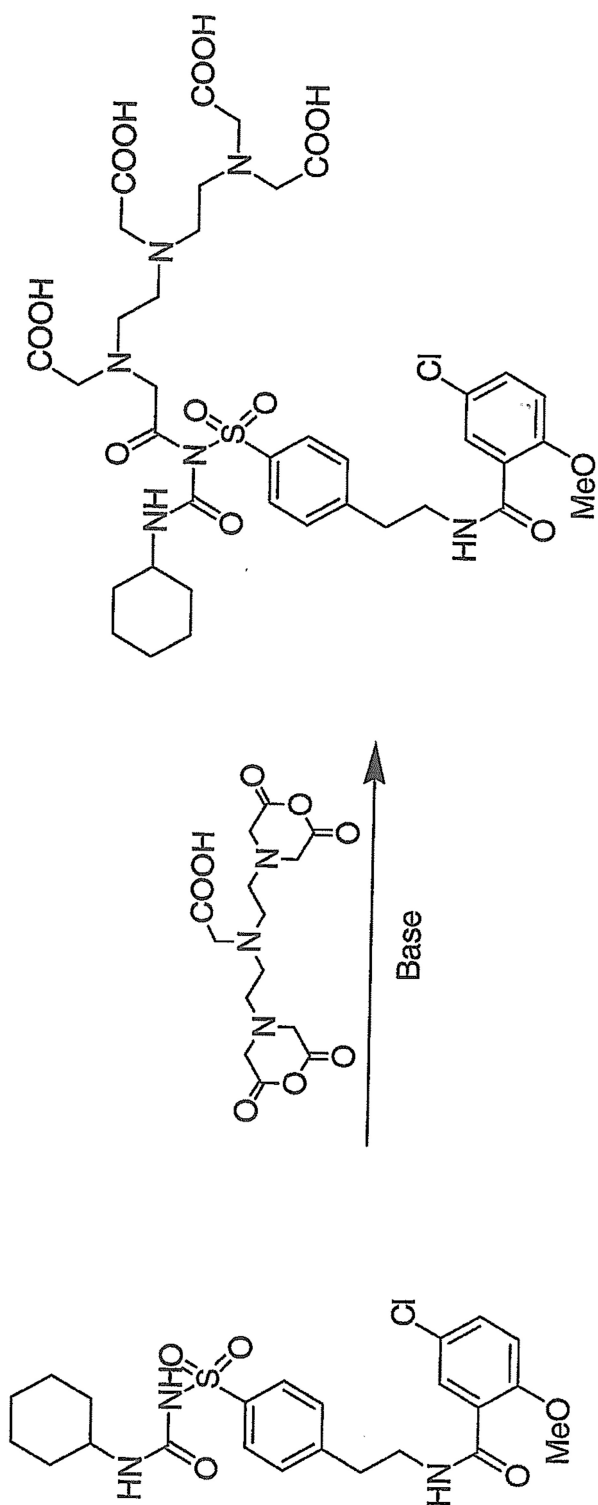


Figura 17

**Figura 18**

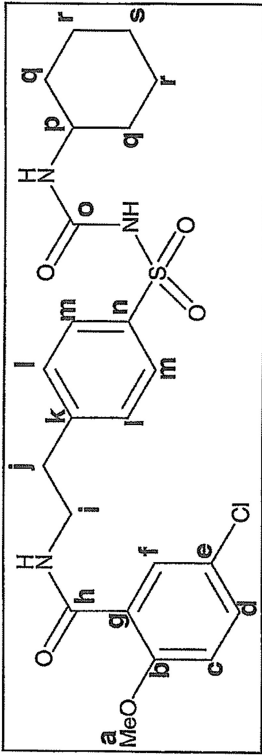
			
Observada			Calc.
ppm(DMSO-d6)			ppm
10.29 (s, 1H)	NH		
8.25 (t, 1H, J=5.6Hz)	NH		
7.84 (d, 2H, J=8.4Hz)	m	7.88 (2H)	m
7.64 (d, 1H, J=2.8Hz)	f	7.85 (1H)	f
7.50 (dxd, 1H, J=8.8, 2.8Hz)	c	7.41 (1H)	d
7.49 (d, 2H, J=8.4Hz)	l	7.40 (2H)	l
7.15 (d, 1H, J=8.8Hz)	d	6.89 (1H)	c
6.32 (d, 1H, J=7.8Hz)	NH		
3.80 (s, 3H)	a	3.73 (3H)	a
3.55 (q, 2H, J=6.8Hz)	i	3.58 (1H)	p
3.20-3.30 (m, 1H)	p	3.53 (2H)	i
2.94 (t, 2H J=6.9Hz)	j	2.85 (2H)	j
1.53-1.66 (m, 4H)	q	1.51 (4H)	q
1.46-1.50 (m, 1H)	r,s	1.29 (6H)	r,s
1.04-1.27 (m, 5H)	r,s		

Figura 19

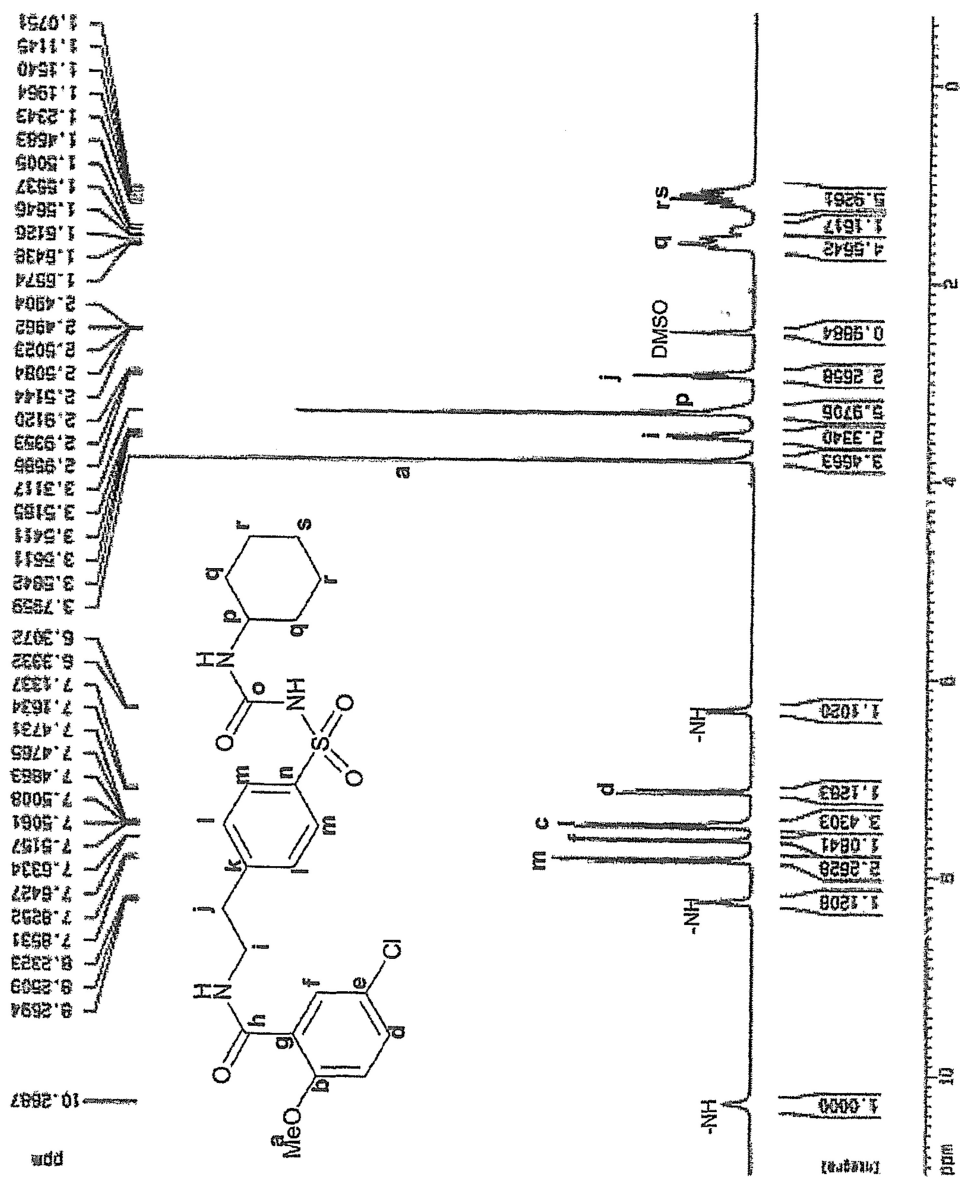
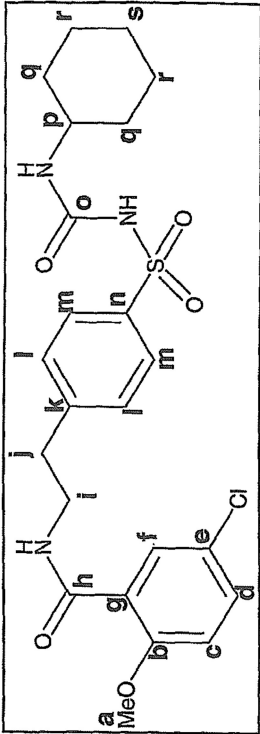


Figure 20

Figura 21



Observada			Calc.
ppm			ppm
163.7	h		167
155.8	o		162
150.6	b		158.9
145.3	k		143.4
138.3	n		136.5
131.6	d		133.3
129.7	f		128.7
129.4 (2C)	l		128.2 (2C)
127.4 (2C)	m		126.2
124.8	e		125.4 (2C)
124.5	g		120.5
114.2	c		115.6
56.3	a		55
48.2	p		46.9
40.3	i		45.7
34.8	j		37.2
32.4 (2C)	q		32.7 (2C)
25.1	s		27.1
24.3 (2C)	r		21.6 (2C)

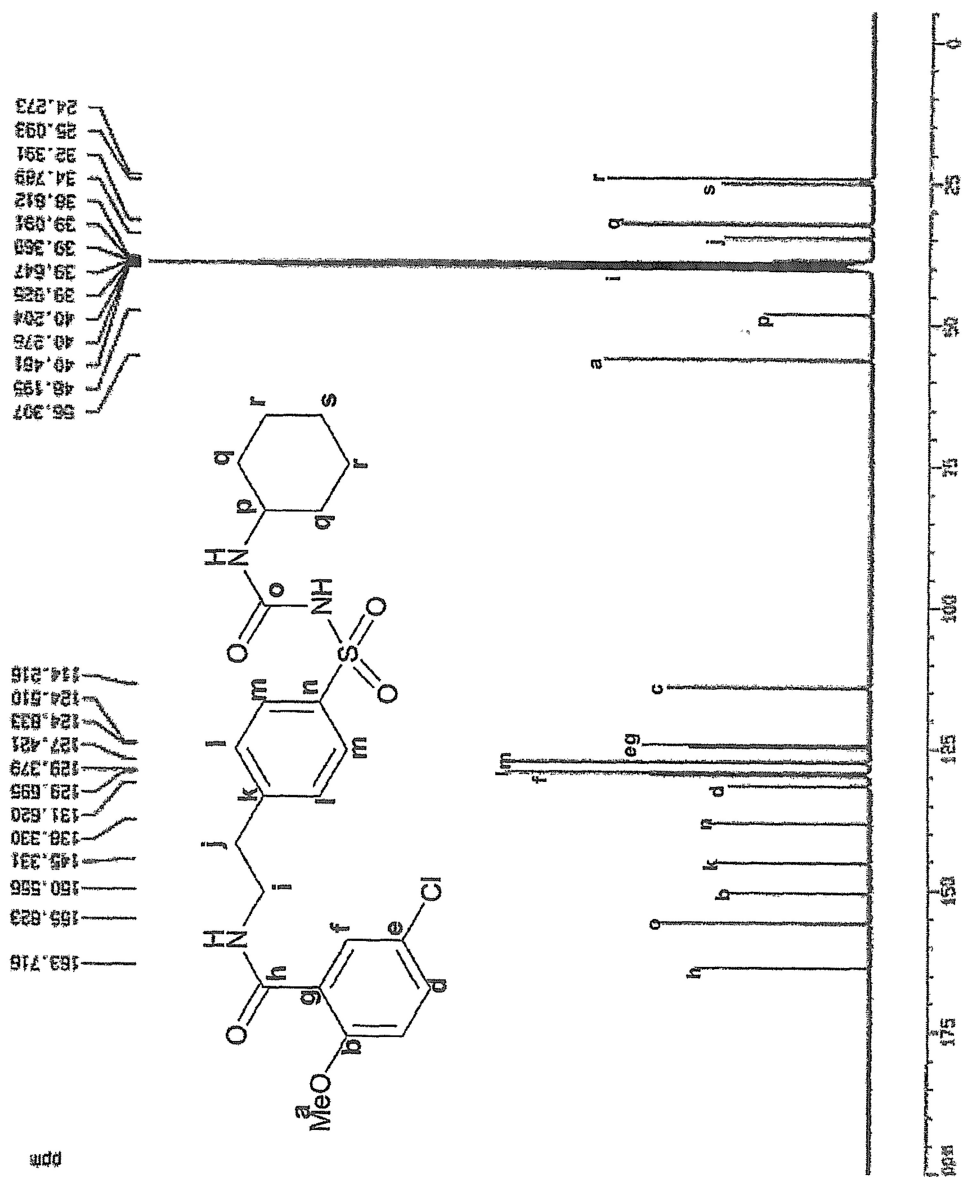


Figura 22

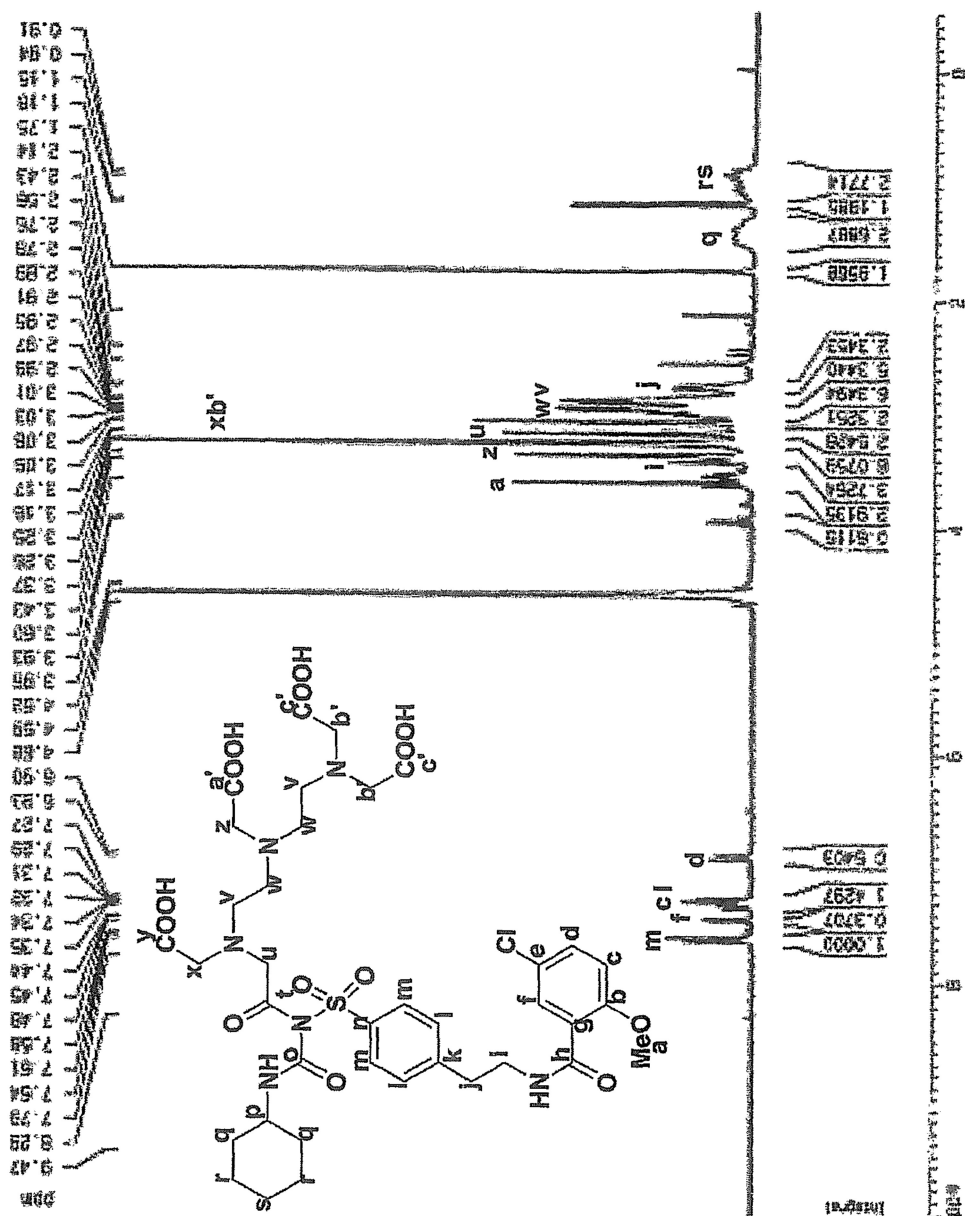


Figura 24

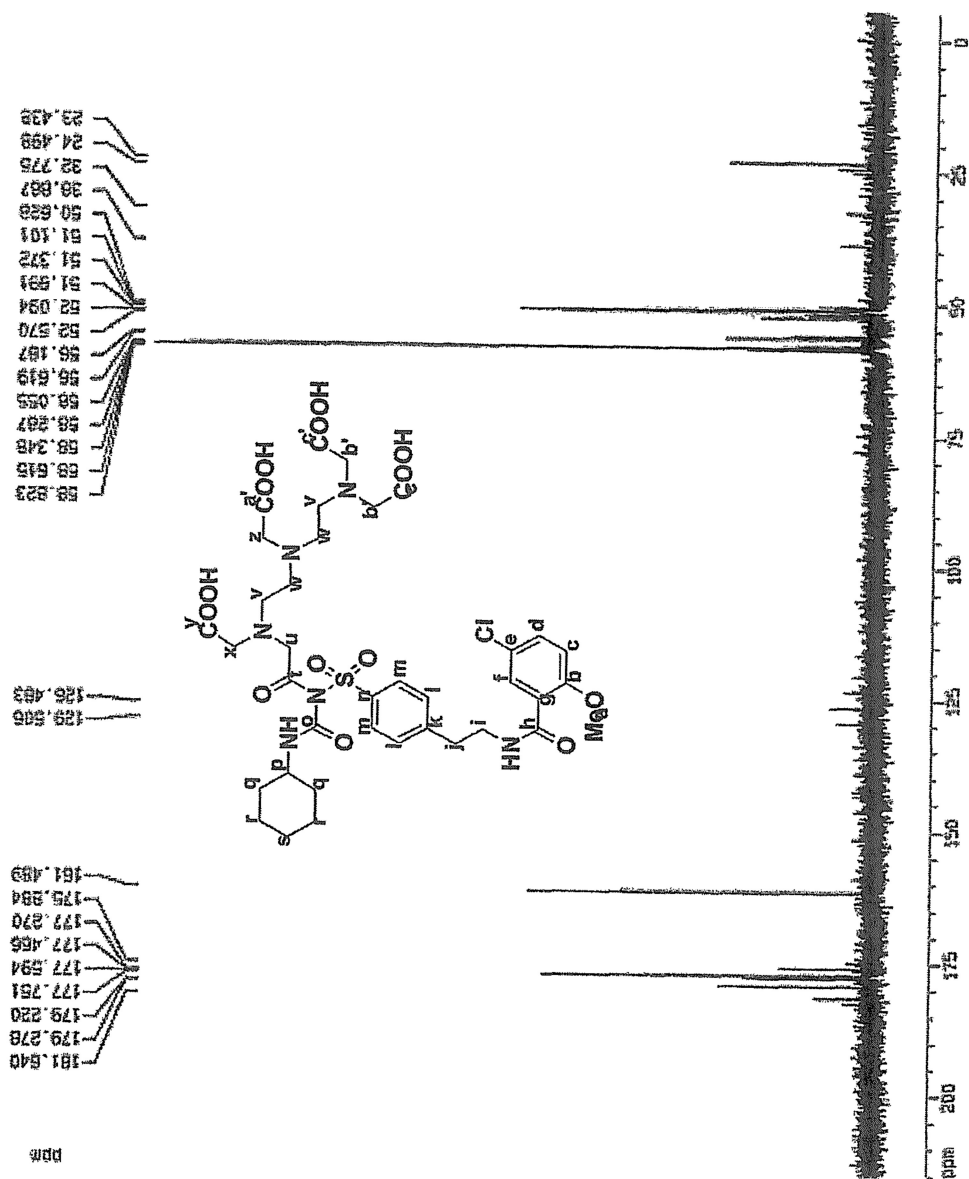
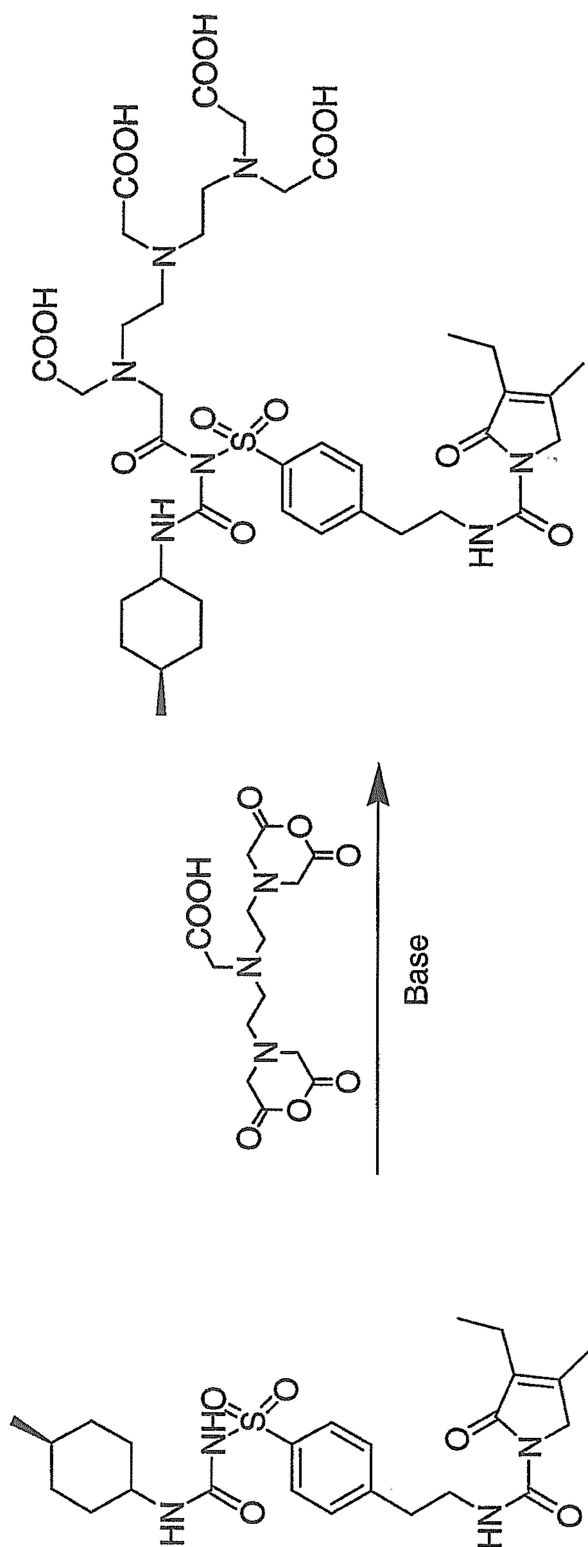
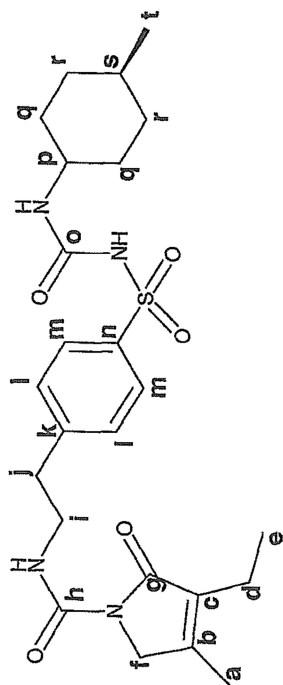


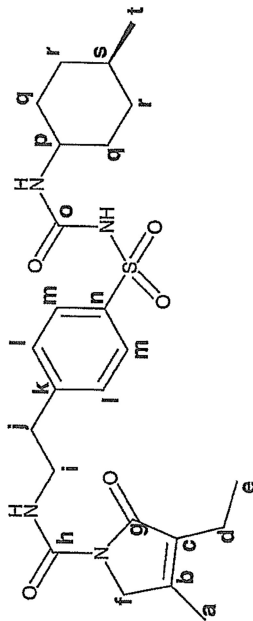
Figura 25

**Figura 26**



Observada			Calc.	
ppm(DMSO-d6)			ppm	
10.49 (s, 1H)	NH			
8.55 (t, 1H, J=5.8Hz)	NH			
8.00 (d, 2H, J=8.4Hz)	m	7.88 (2H)		m
7.64 (d, 2H, J=8.4Hz)	l	7.40 (2H)		l
6.45 (d, 1H, J=7.7Hz)	NH			
4.35 (s, 3H)	f	3.83 (2H)		f
3.69 (q, 2H, J=6.8Hz)	i	3.58 (1H)		p
3.31-3.45 (m, 1H)	p	3.49 (2H)		i
3.09 (t, 2H< J=6.8Hz)	j	2.81 (2H)		j
2.37 (q, 2H, J=7.5Hz)	d	2.00 (2H)		d
2.20 (s, 3H)	a	1.71 (3H)		a
1.76-1.89 (m, 4H)	q	1.65 (1H)		s
1.39-1.47 (m, 1H)	s	1.51 (4H)		q
1.21-1.34 (m, 2H)	r	1.25 (4H)		r
1.16 (t, 3H, J=7.5Hz)	e	1.06 (3H)		e
1.04-1.12 (m, 2H)	r	1.06 (3H)		t
1.01 (d, 3H, J=6.5Hz)	t			

Figura 27



Observada				Calc.	
ppm				ppm	
172.7		g		163.4	g
152.8		o		162	h, o
152.5		h			
151.4		k		143.4	k
145.8		b		141.3	b
139.1		n		136.5	n
132.8		c		129	c
130 (2C)		l		128.2 (2C)	l
128.2 (2C)		m		125.4 (2C)	m
52.7		f		48	f
49.4		i		47.3	i
40.9		p		47.2	p
36		j		36.7	j
34.2 (2C)		q		30.2 (2C)	q
33.1 (2C)		r		28.8	s
32.1		s		28.5 (2C)	r
22.9		t		19.8	t
16.9		d		19	d
13.7		a		17.7	a
13.5		e		11.1	e

Figura 29

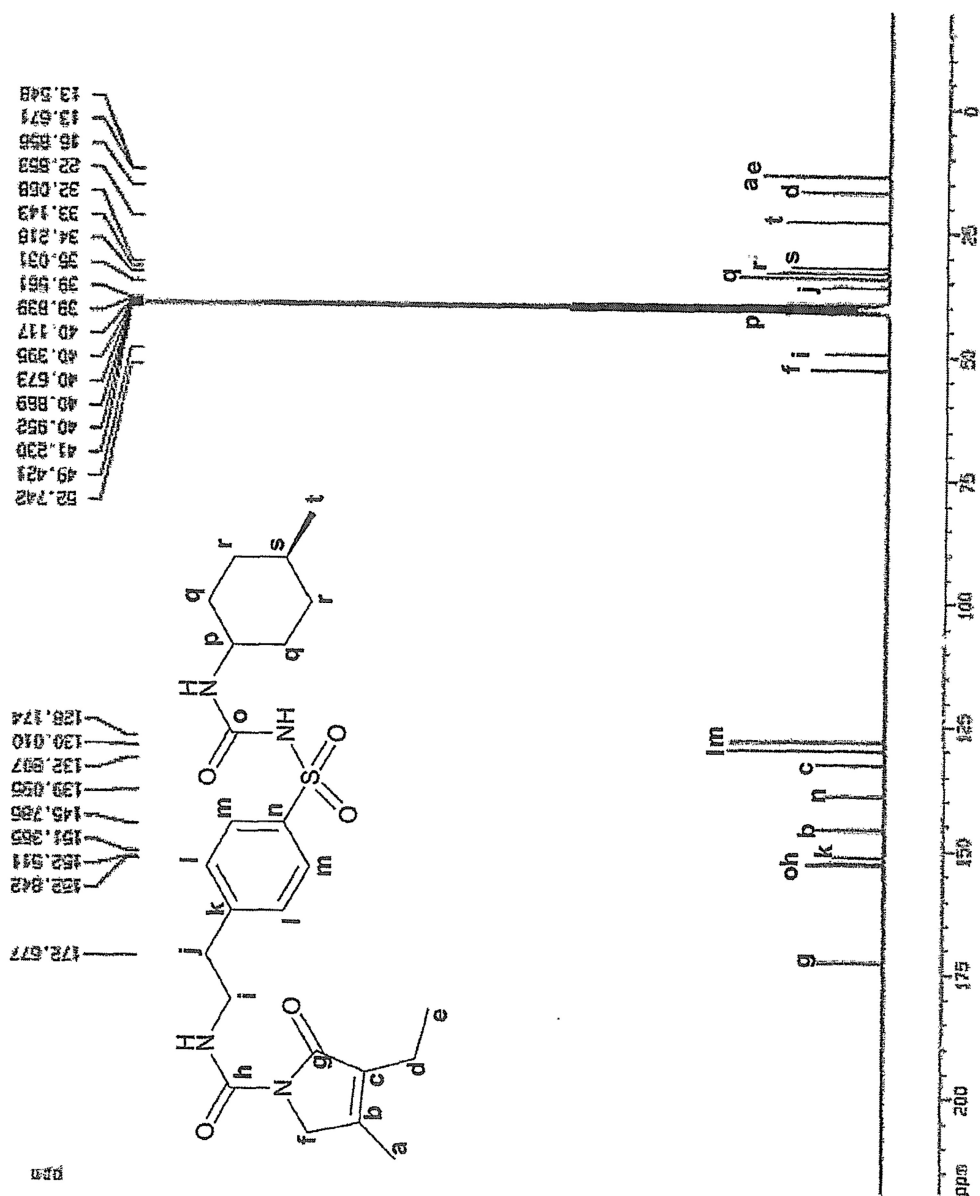
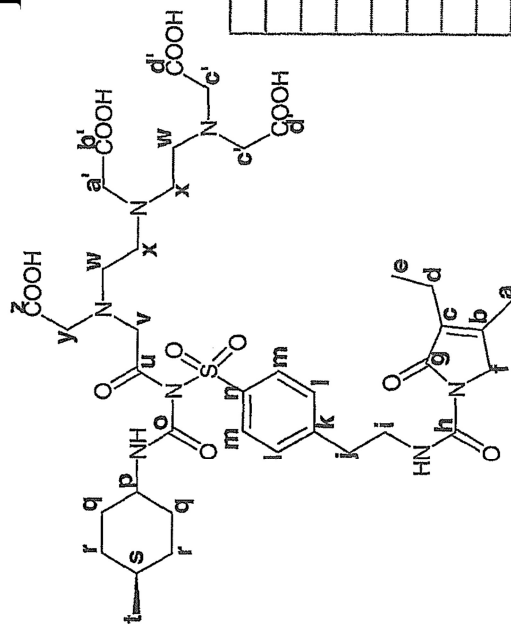


Figura 30

Figura 31



Observada		Calc.	
ppm(D2O)		ppm	
7.89 (d, 2H, J=8.0Hz)	m	7.88 (2H)	m
7.55 (d, 2H, J=8.4Hz)	l	7.40 (2H)	l
4.29 (s, 2H)	f	3.83 (2H)	f
4.23 (q, 2H, J=6.8Hz)	i	3.58 (1H)	p
3.85-3.95 (m, 1H)	p	3.49 (2H)	i
3.67 (s, 4H)	c'	3.30 (8H)	y, a, c'
3.58 (s, 2H)	y		
3.48 (s, 2H)	a'		
3.36 (m, 4H)	w	3.25 (2H)	v
3.29 (m, 4H)	x	2.81 (2H)	j
3.09 (t, 2H< J=6.8Hz)	j	2.46 (8H)	w, x
2.97 (s, 2H)	v		
2.37 (q, 2H, J=7.5Hz)	d	2.00 (2H)	d
2.00 (s, 3H)	a	1.71 (3H)	a
1.76-1.89 (m, 4H)	q	1.65 (1H)	s
1.39-1.47 (m, 1H)	s	1.51 (4H)	q
1.21-1.34 (m, 2H)	r		
1.16 (t, 3H, J=7.5Hz)	e	1.25 (4H)	r
1.04-1.12 (m, 2H)	r	1.06 (3H)	e
1.01 (d, 3H, J=6.5Hz)	t	1.06 (3H)	t

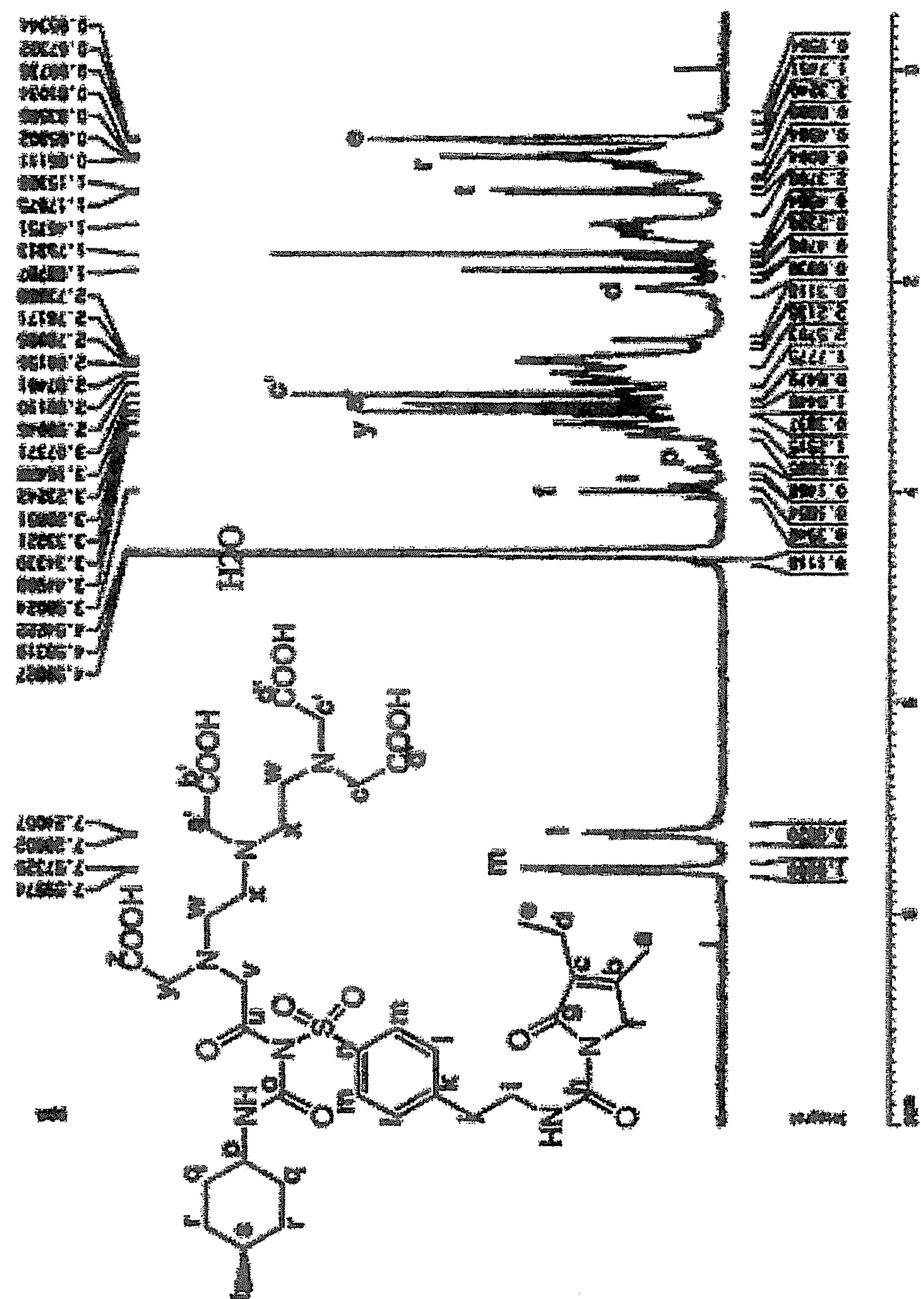


Figura 32

Observada		Calc.	
ppm(D2O)		ppm	
7.89 (d, 2H, J=8.0Hz)	m	7.88 (2H)	m
7.55 (d, 2H, J=8.4Hz)	l	7.40 (2H)	l
4.29 (s, 2H)	f	3.83 (2H)	f
4.23 (q, 2H, J=6.8Hz)	i	3.58 (1H)	p
3.85-3.95 (m, 1H)	p	3.49 (2H)	i
3.67 (s, 4H)	c'	3.30 (8H)	y, a, c'
3.58 (s, 2H)	y		
3.48 (s, 2H)	a'		
3.36 (m, 4H)	w	3.25 (2H)	v
3.29 (m, 4H)	x	2.81 (2H)	j
3.09 (t, 2H< J=6.8Hz)	j	2.46 (8H)	w, x
2.97 (s, 2H)	v		
2.37 (q, 2H, J=7.5Hz)	d	2.00 (2H)	d
2.00 (s, 3H)	a	1.71 (3H)	a
1.76-1.89 (m, 4H)	q	1.65 (1H)	s
1.39-1.47 (m, 1H)	s'	1.51 (4H)	q
1.21-1.34 (m, 2H)	r		
1.16 (t, 3H, J=7.5Hz)	e	1.25 (4H)	r
1.04-1.12 (m, 2H)	r	1.06 (3H)	e
1.01 (d, 3H, J=6.5Hz)	t	1.06 (3H)	t

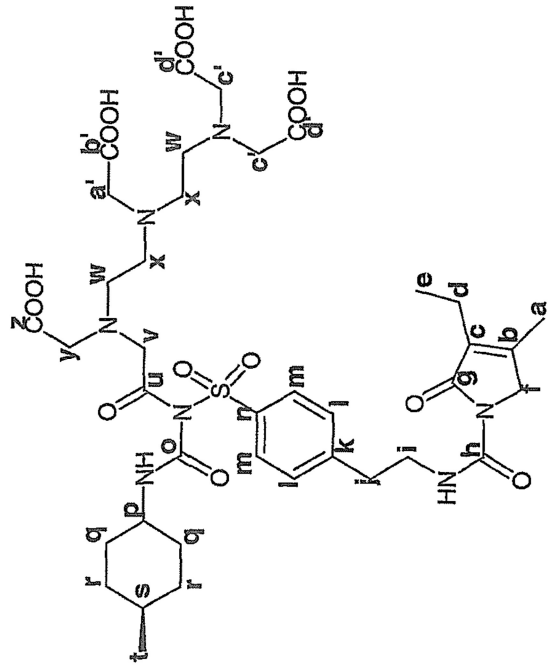


Figure 33

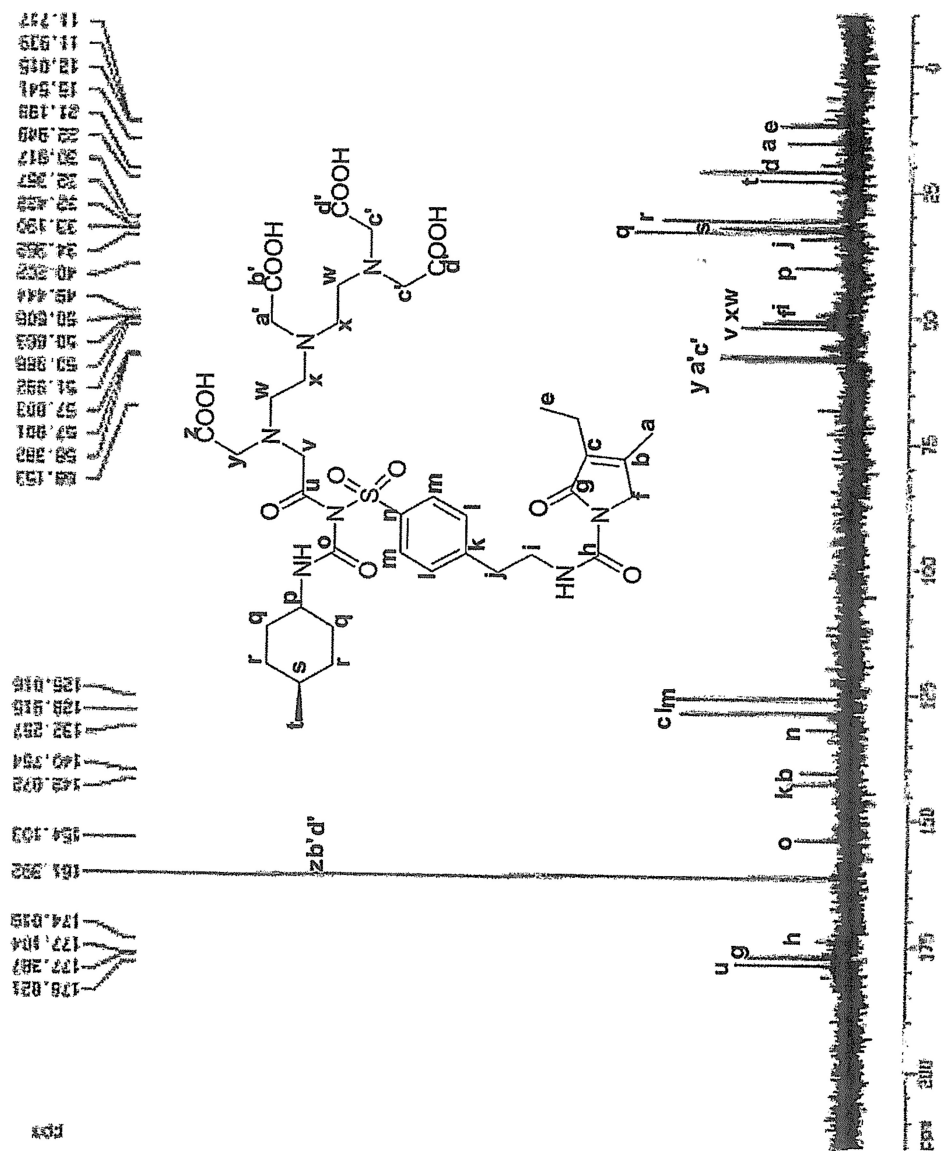


Figura 34

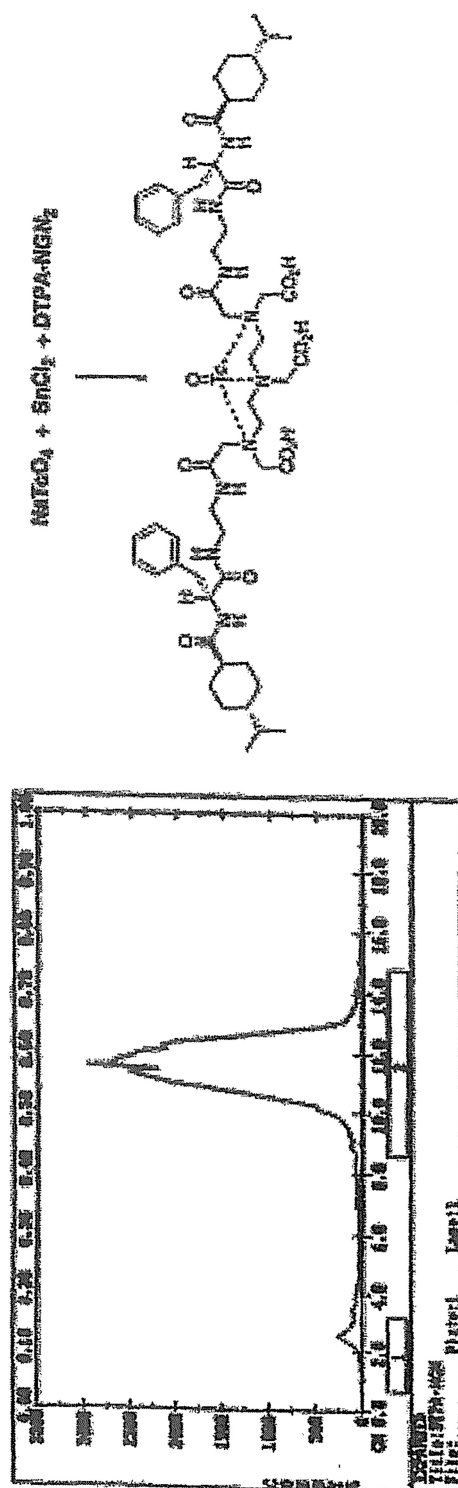


Figura 35

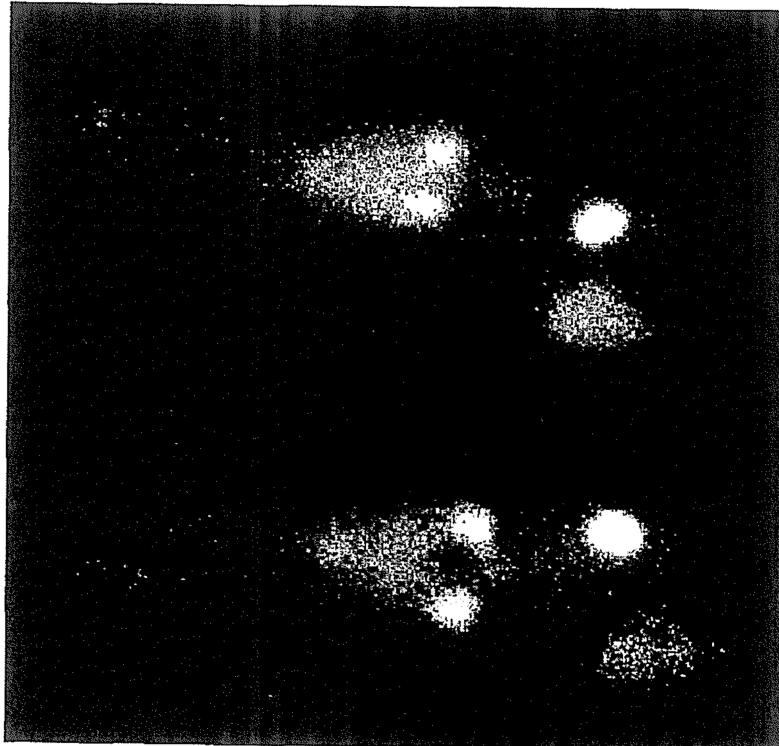
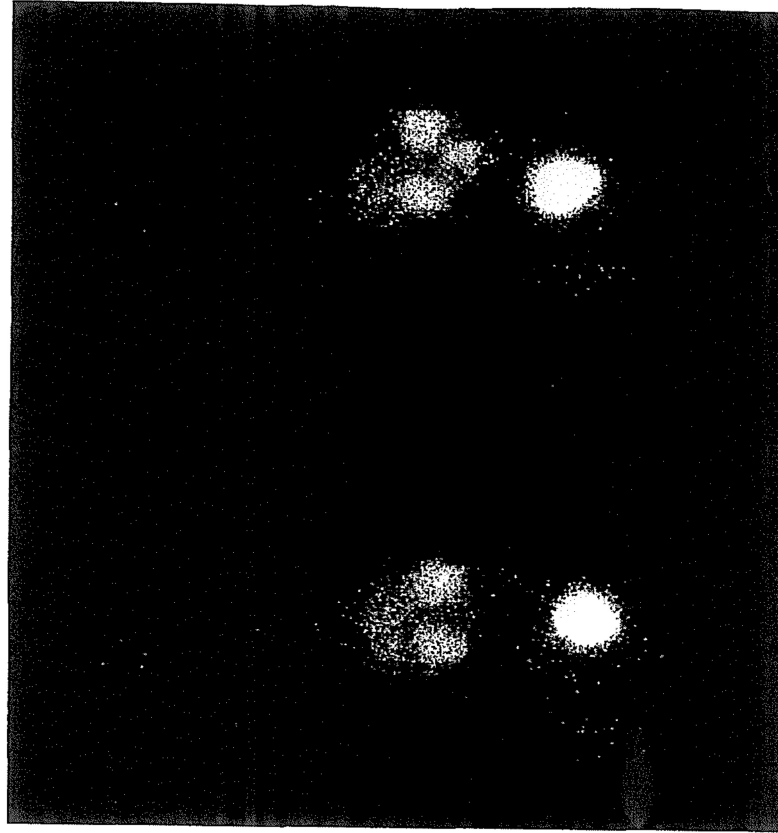


Figura 36

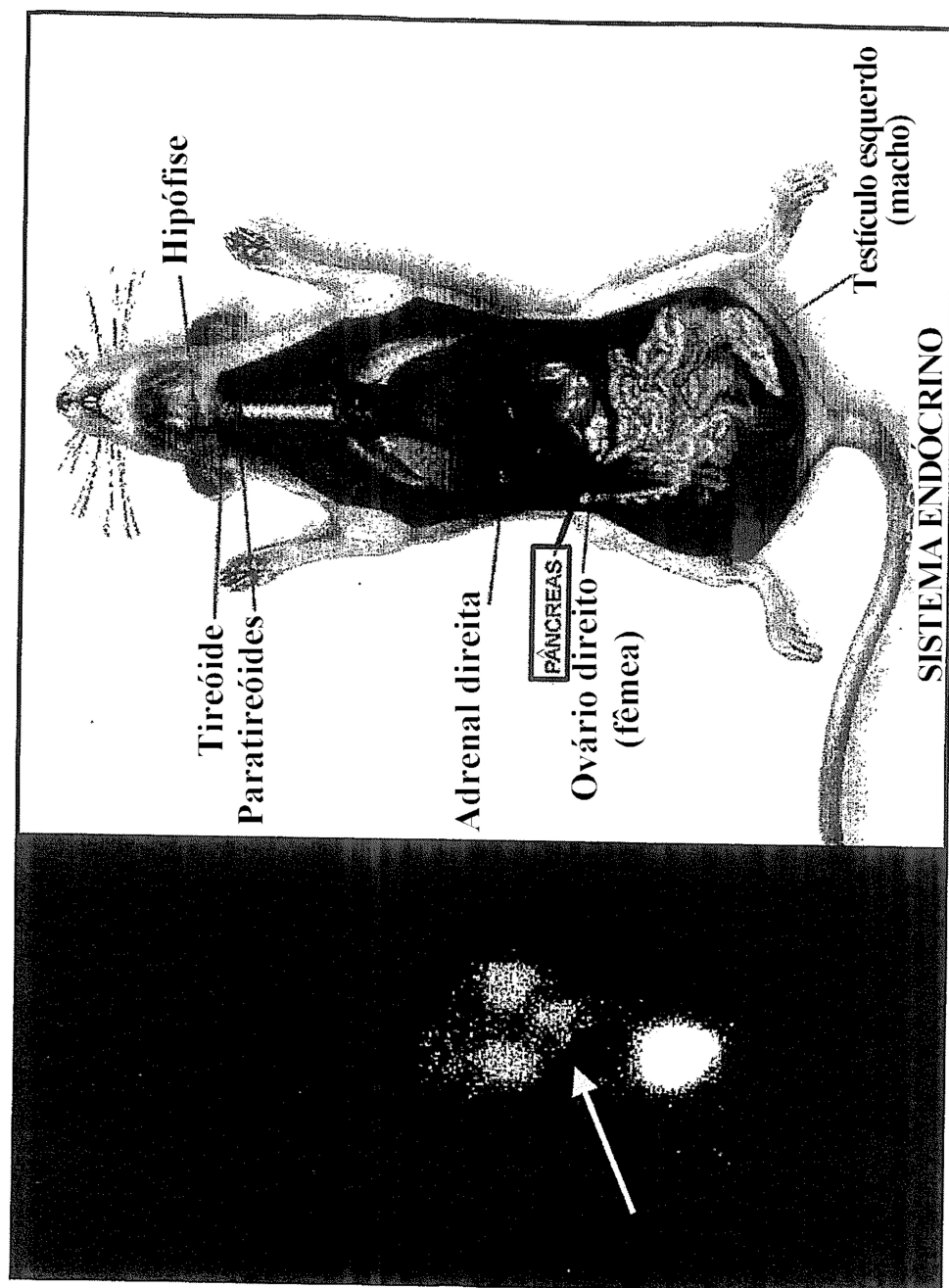


Figura 37

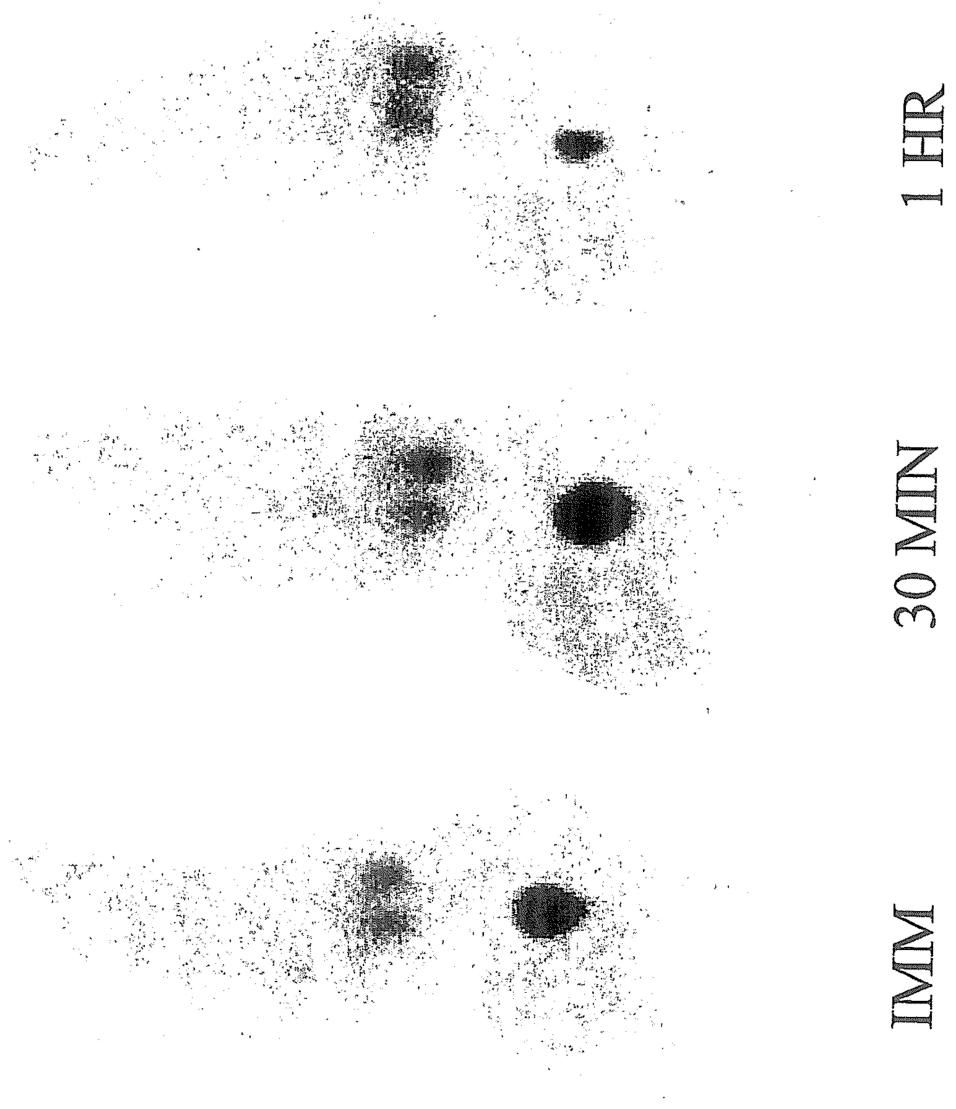


Figura 38

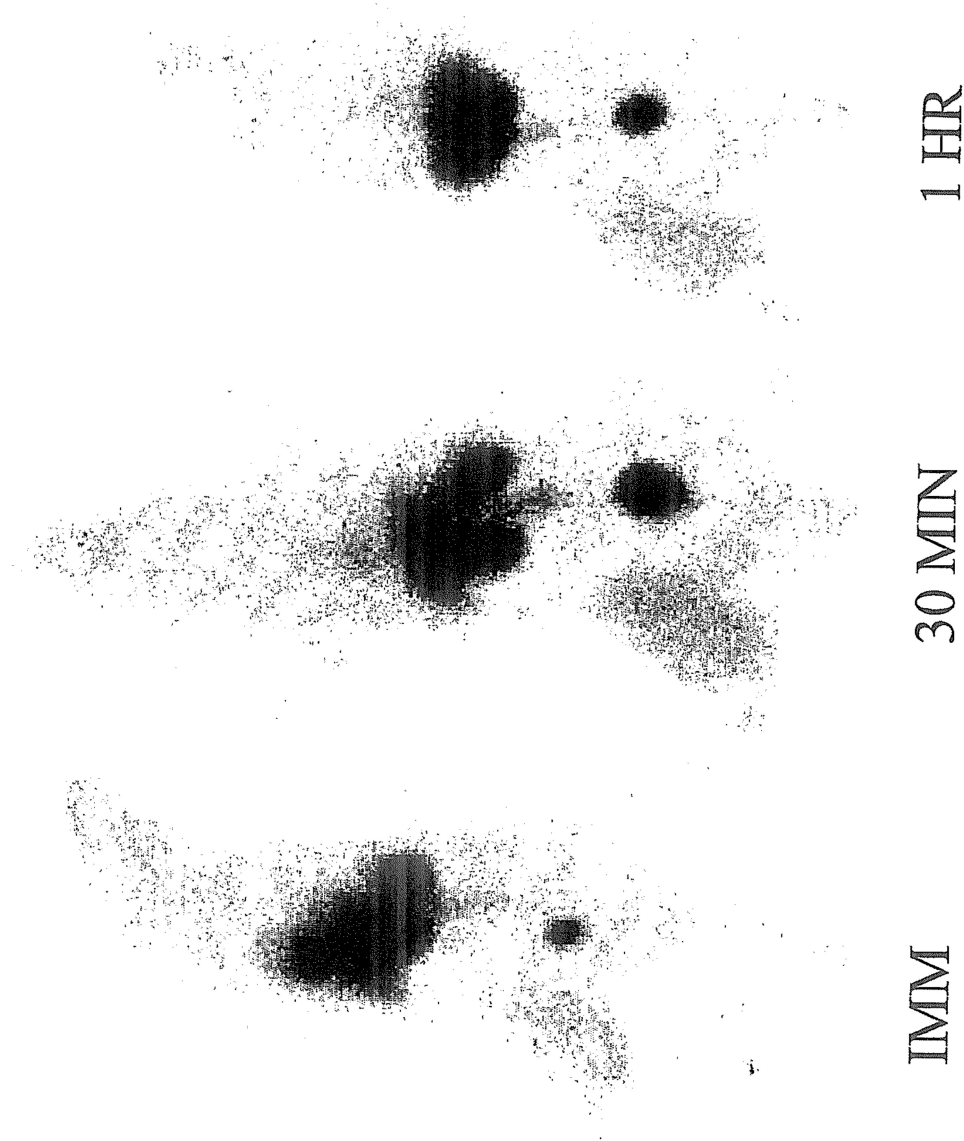


Figura 39

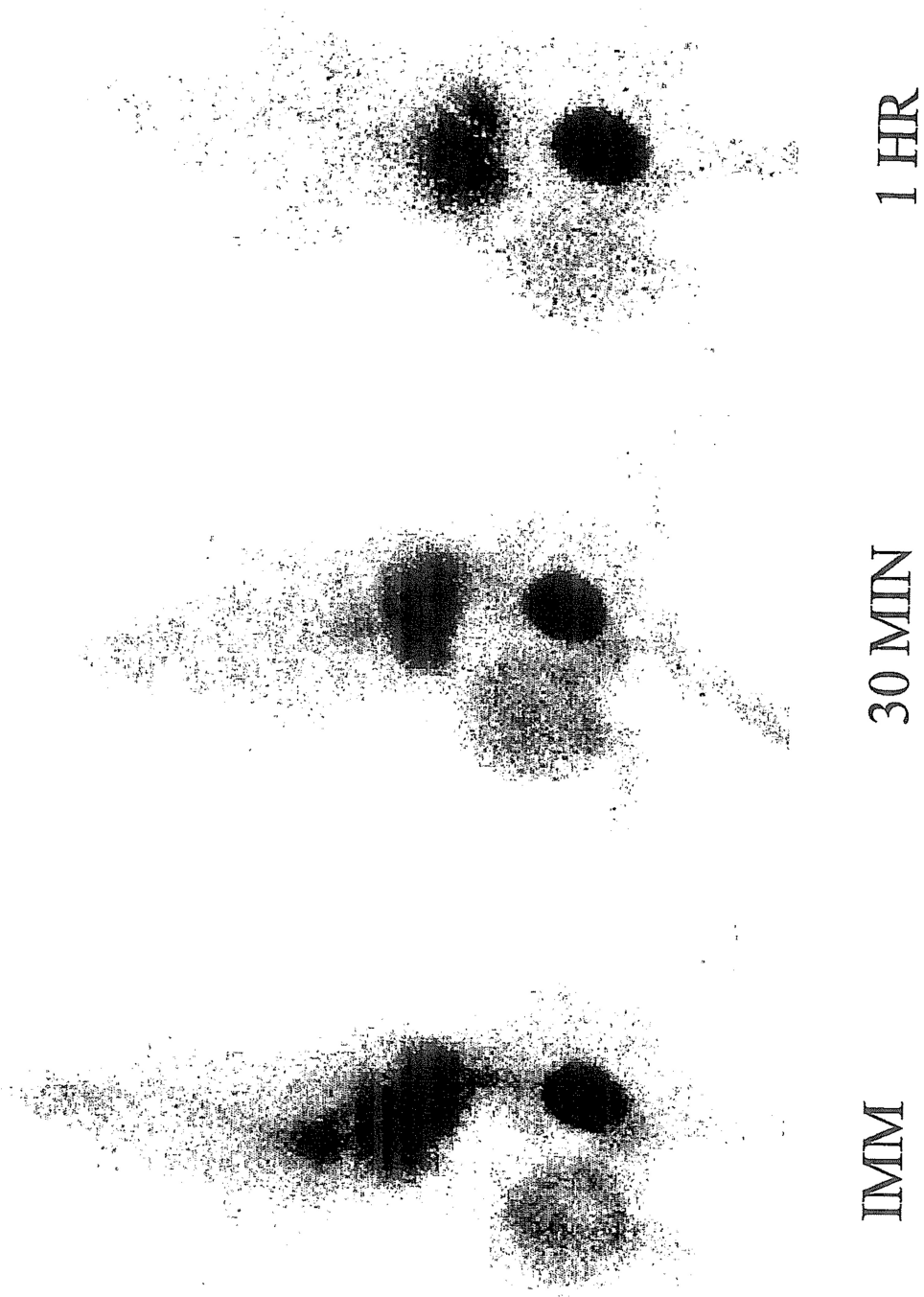


Figura 40

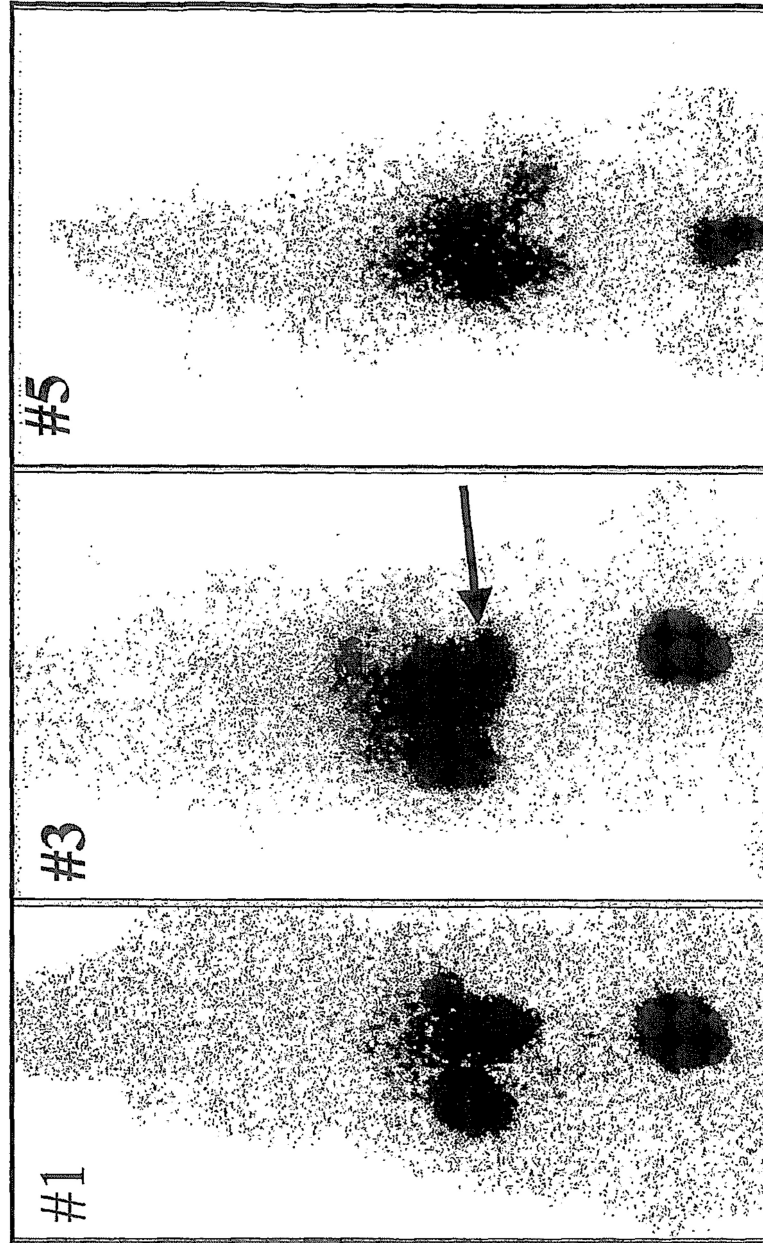


Figura 41

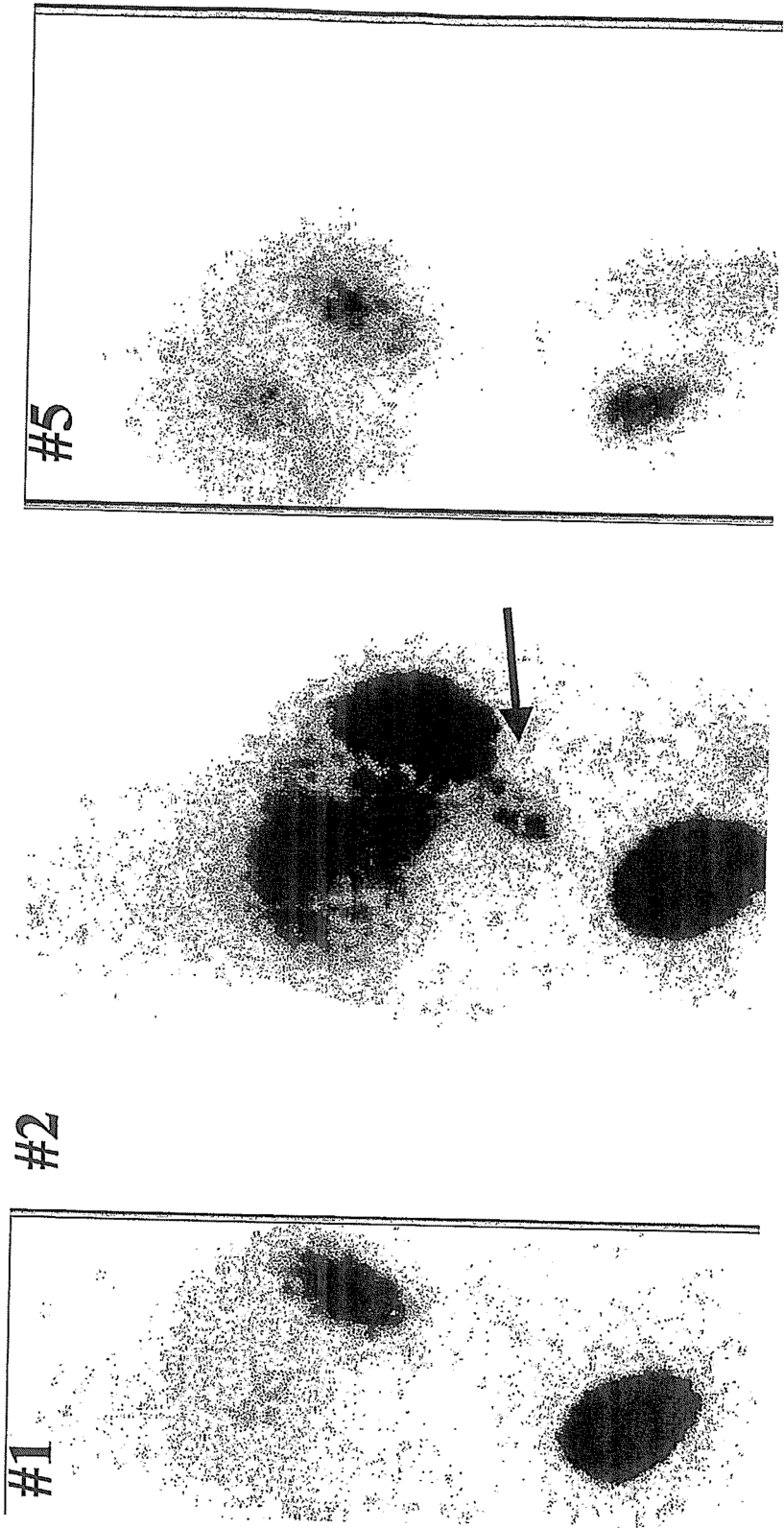


Figura 42

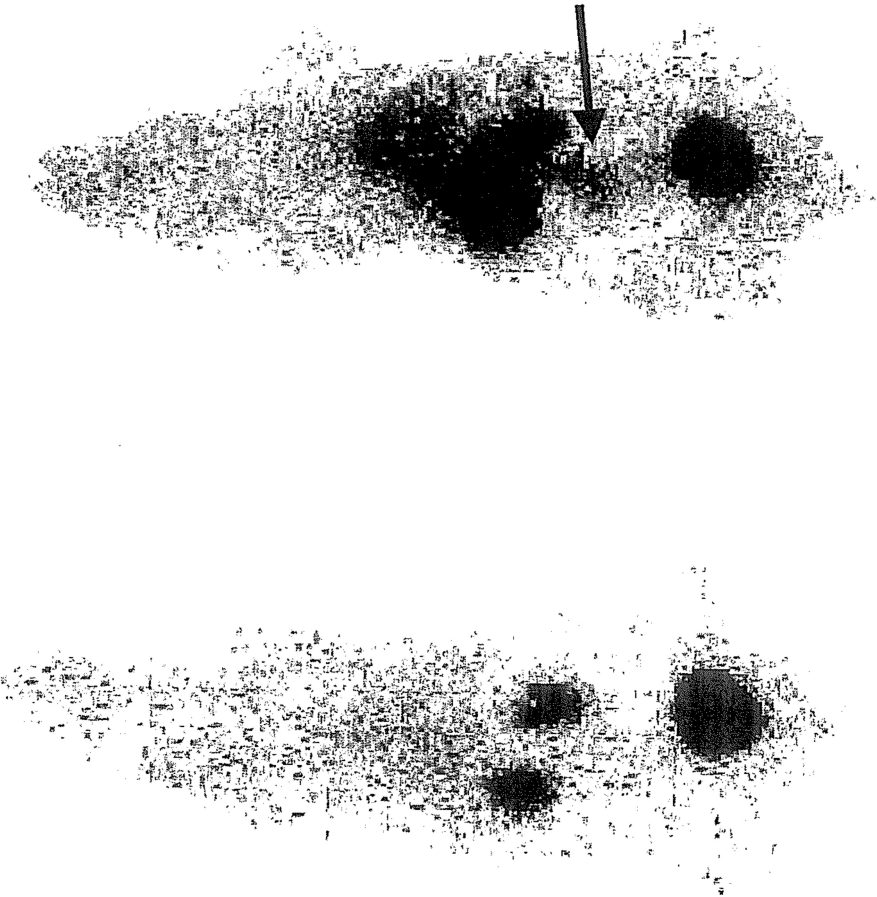


Figura 43

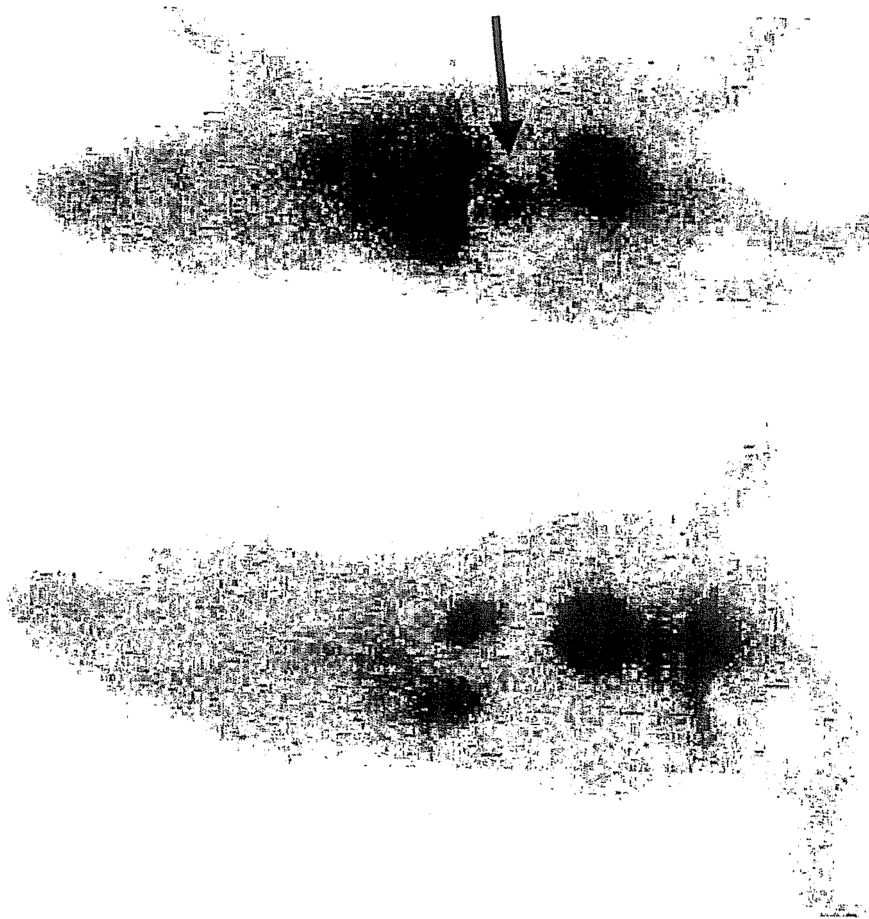


Figura 44

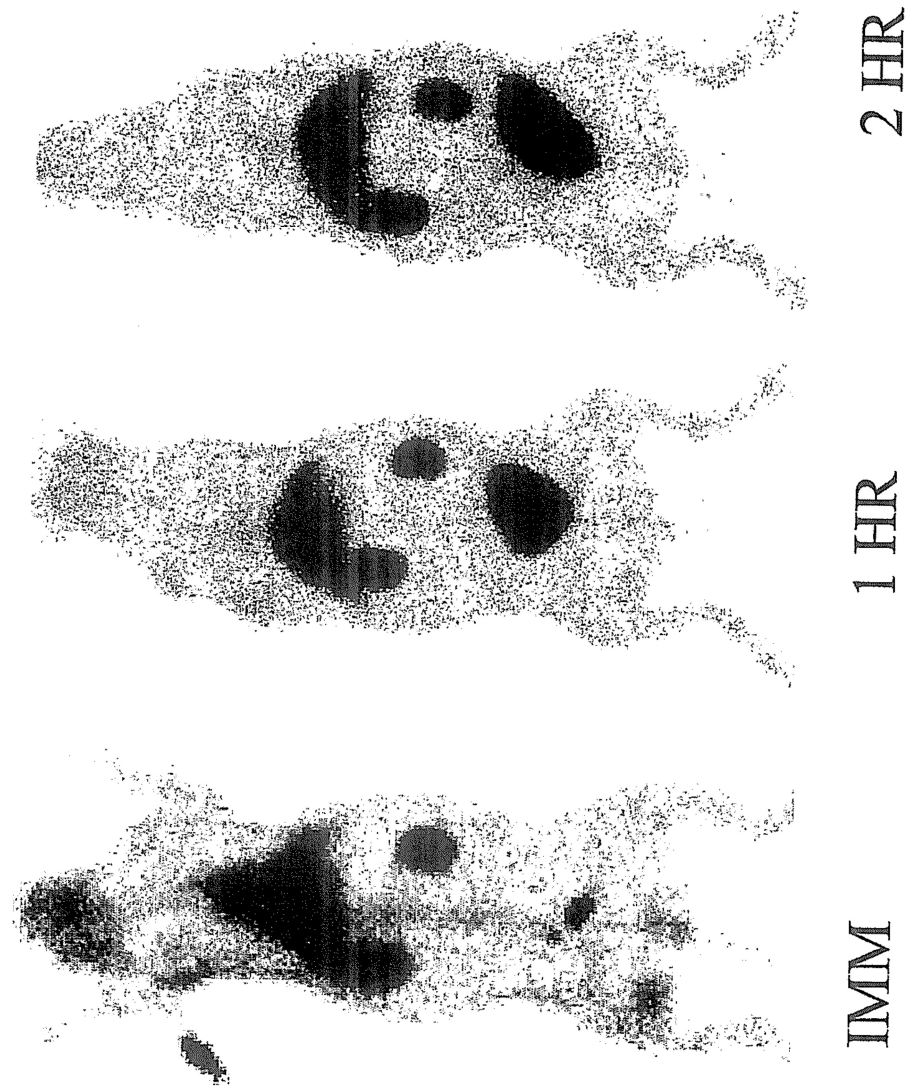


Figura 45

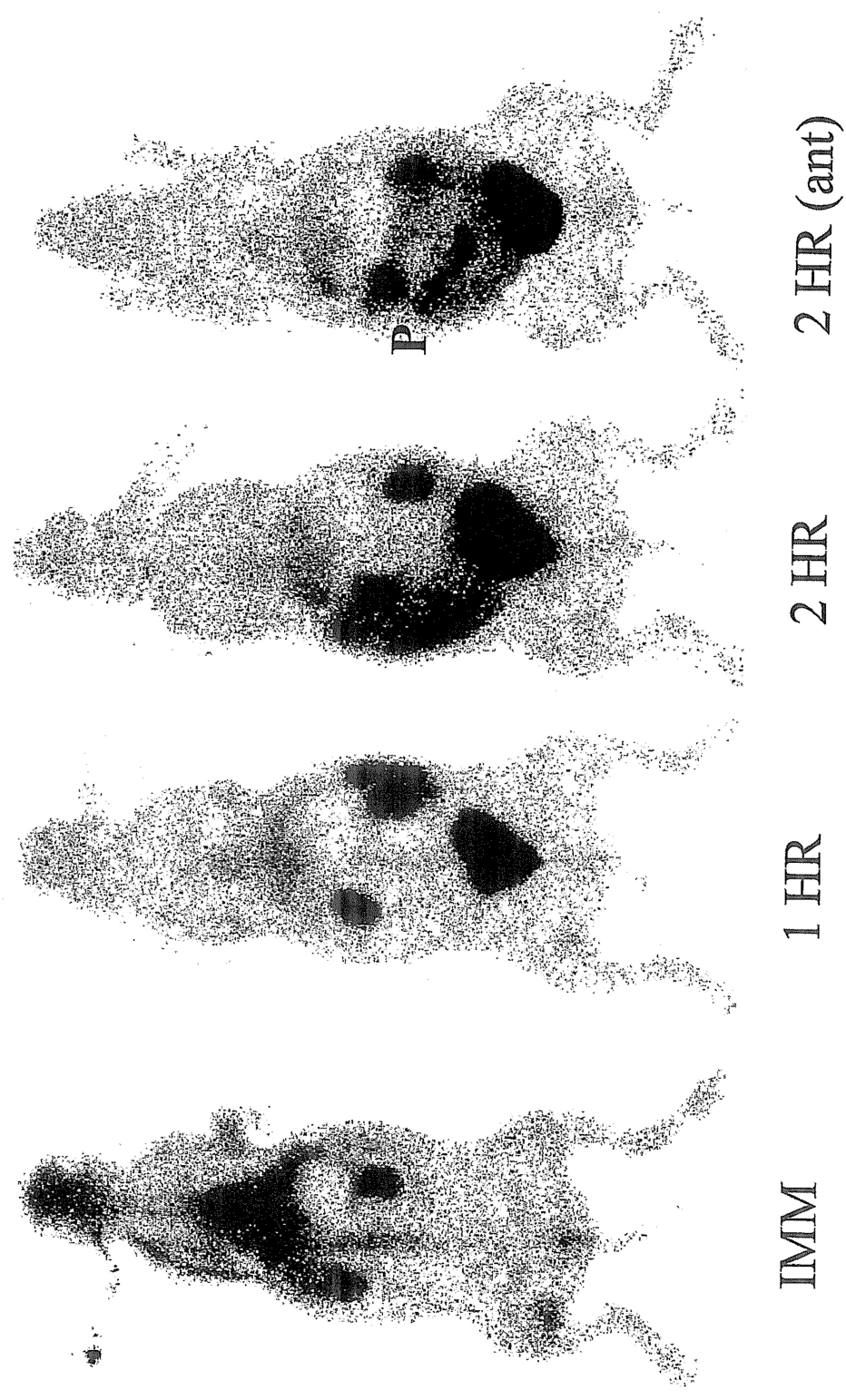


Figura 46

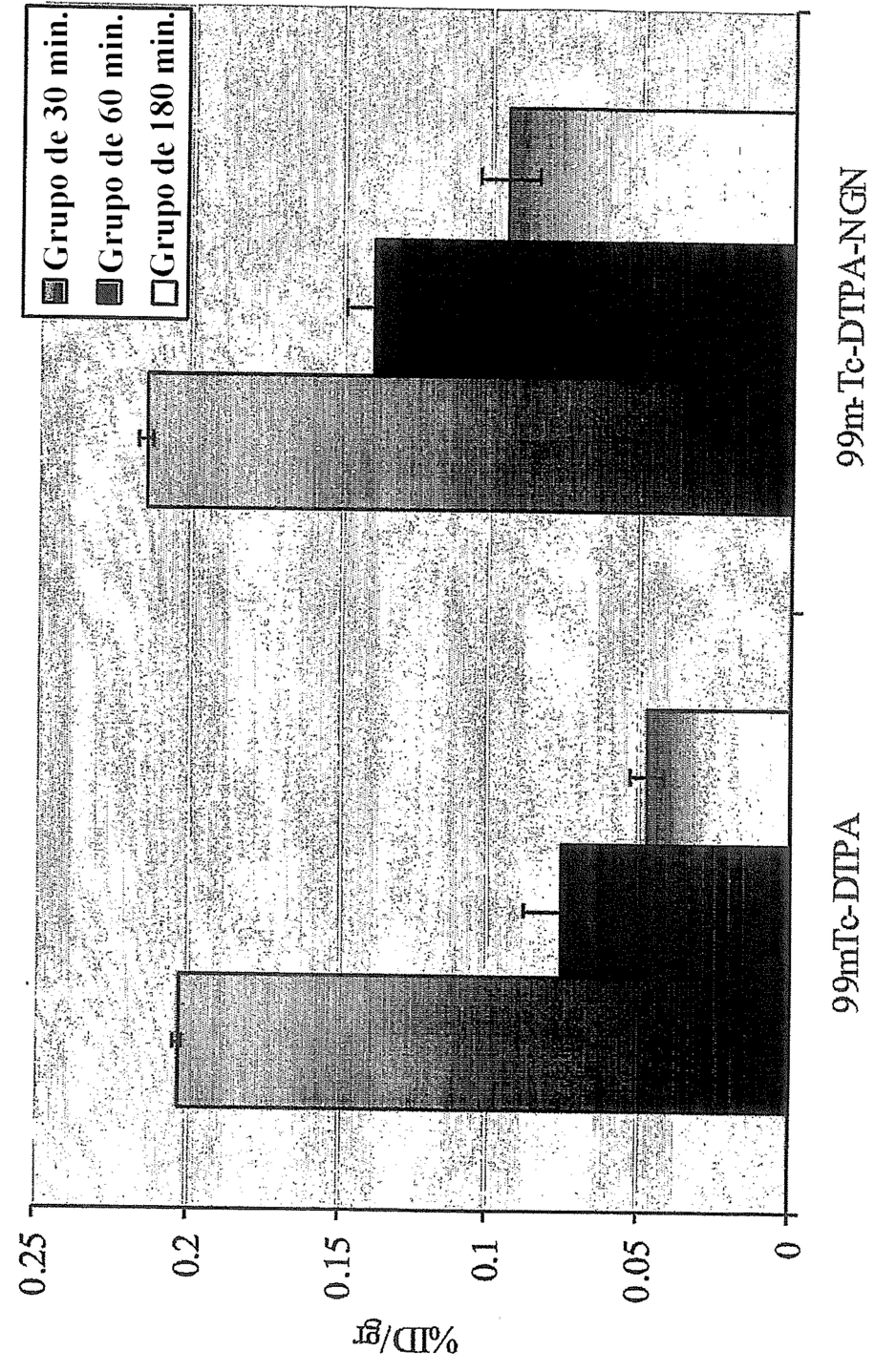


Figura 47

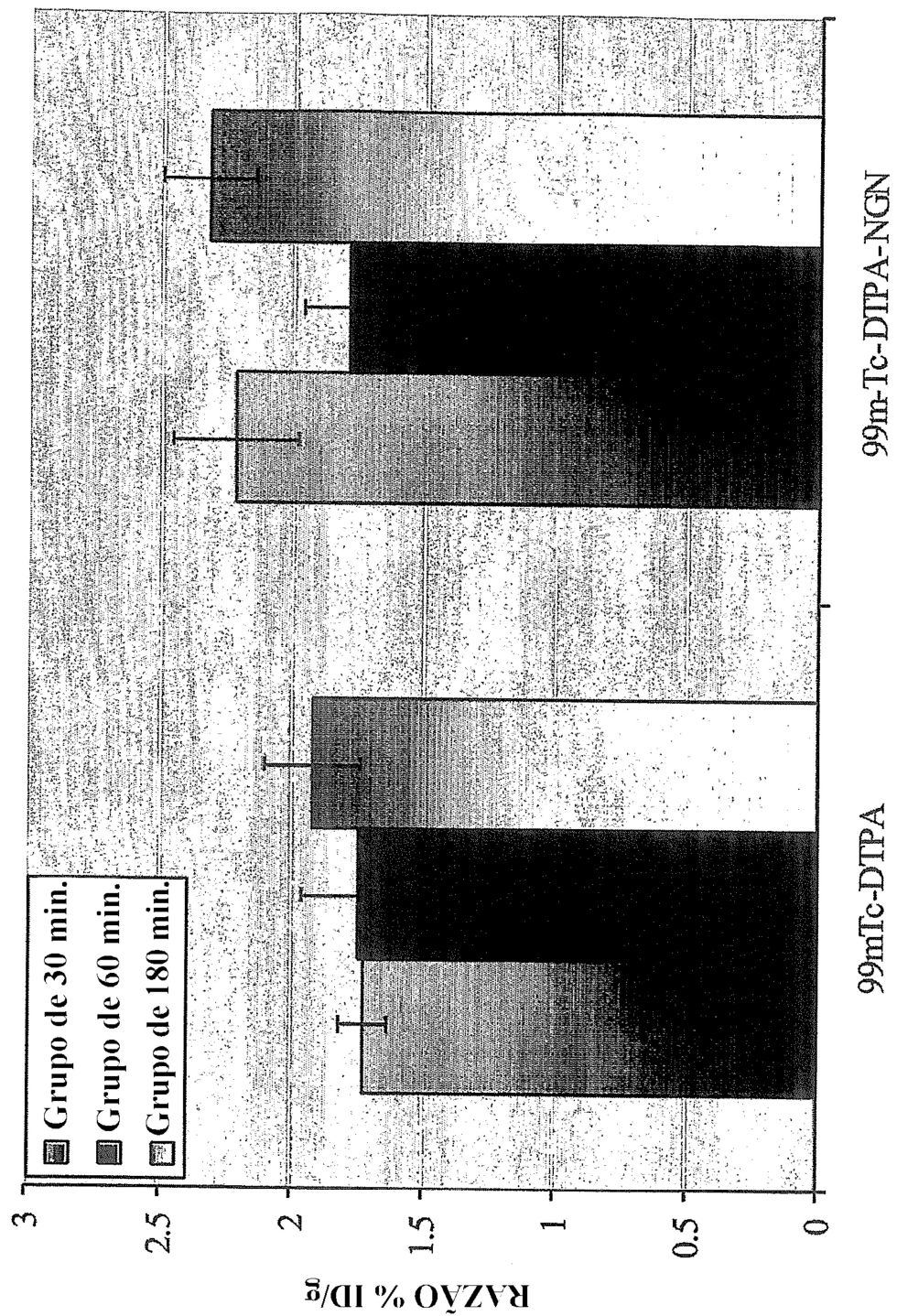


Figura 48