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

(11) BR 112012028806-7 B1

(22) Data do Depósito: 11/05/2011

(45) Data de Concessão: 19/01/2021

(54) Título: SAL ASCORBATO DE UM COMPOSTO PARA IMAGIOLOGIA, SEU USO PARA A IMAGIOLOGIA MÉDICA E COMPOSIÇÃO QUE O COMPREENDE

(51) Int.Cl.: A61K 49/10; A61K 49/06; A61K 51/04; A61P 9/00; A61P 25/00.

(30) Prioridade Unionista: 11/05/2010 US 61/333,618; 21/10/2010 US 61/405,571; 21/10/2010 US 61/405,524.

(73) Titular(es): LANTHEUS MEDICAL IMAGING, INC..

(72) Inventor(es): AJAY PUROHIT; PEDRO BENITES; EDWARD H. CHEESMAN; JOEL LAZEWATSKY; VERONICA LEE; RICHARD R. CESATI III; RICHARD LOOBY; HEIKE S. RADEKE.

(86) Pedido PCT: PCT US2011036142 de 11/05/2011

(87) Publicação PCT: WO 2011/143360 de 17/11/2011

(85) Data do Início da Fase Nacional: 09/11/2012

(57) Resumo: SAL, COMPOSIÇÕES, USO DO REFERIDO SAL, E MÉTODOS ADEQUADOS À FORMAÇÃO DE UM COMPOSTO, PARA A IMAGIOLOGIA MÉDICA E PARA A DETECÇÃO DO TRANSPORTADOR DE NOREPINEFRINA EM UMA PORÇÃO DE UM INDIVÍDUO. A presente invenção refere-se a novos métodos de síntese, sistemas, kits, sais e precursores úteis para imagiologia médica. Nalgumas modalidades, a presente invenção fornece composições compreendendo um precursor de um agente de imagiologia, o qual pode ser formado usando os métodos de síntese descritos no presente documento. Um agente de imagiologia pode ser convertido num agente de imagiologia usando os métodos descritos no presente documento. Em alguns casos, o agente de imagiologia é enriquecido em 18F. Nalguns casos, um agente de imagiologia incluindo formas salinas (por exemplo, sal de ascorbato) pode ser usado para se obter uma imagem de uma área de interesse num sujeito, incluindo, mas não se limitando a, ao coração, sistemas cardiovascular, vasos cardíacos, cérebro e outros órgãos.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"SAL ASCORBATO DE UM COMPOSTO PARA IMAGIOLOGIA, SEU USO PARA A IMAGIOLOGIA MÉDICA E COMPOSIÇÃO QUE O COMPREENDE".**

Pedidos Relacionados

[001] A presente invenção reivindica prioridade ao abrigo do 35 U. S. C. § 119(e) do pedido provisório de patente, U.S.S.N. 61/333,618, apresentado a 11 de maio de 2010, intitulado "Composições, Métodos, e Sistemas para a imagiologia da insuficiência cardíaca"; pedido provisório de patente nos E.U.A., U.S.S.N. 61/405,524, apresentado a 21 de Outubro de 2010, intitulado "Composições, Métodos, e Sistemas para a imagiologia da insuficiência cardíaca"; e pedido provisório de patente, U.S.S.N. 61/405,571, apresentado a 21 de outubro de 2010, intitulado "Métodos de síntese, sais, e composições para imagiologia", cada um deles incorporado no presente documento por referência.

Campo da Invenção

[002] A presente invenção relaciona-se com sistemas, composições, métodos, e aparelhos para sintetizar agentes de imagiologia e seus precursores.

Antecedentes da Invenção

[003] A insuficiência cardíaca é definida como a incapacidade do coração em fornecer fluxo sanguíneo suficiente aos orgãos periféricos. Isto pode ser caracterizado por um estado hiperadrenérgico no qual ocorrem níveis sistémicos mais elevados de norepinefrina (NE) e uma mais elevada libertação local de catecolaminas. Esta doença aflige cada vez mais pessoas por ano e é um estado final habitual de muitas doenças cardíacas e doenças incluindo o enfarte do miocárdio, excesso de pressão/volume, miocardite viral, cardiomiopatia tóxica, insuficiência das válvulas e outras anomalias. As lesões miocardiais resultantes, em conjunto com uma ativação neuro-hormonal e de

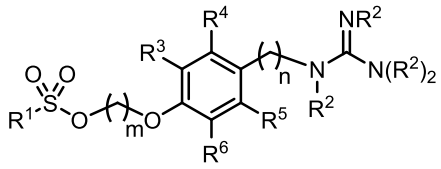
citoquinas, estimulam a remodelação das câmaras o que constitui a fase inicial do desenvolvimento de insuficiência cardíaca. O processo de remodelação resulta numa redução da eficiência miocardíaca global e a progressão eventual para a insuficiência cardíaca clínica. Até à data, não existe nenhuma cura para esta doença, e por isso o diagnóstico precoce é um fator chave na sua gestão e no seu prognóstico a longo prazo. Um agente de imagiologia que identifique sujeitos em insuficiência cardíaca precoce possibilitaria a aplicação do tratamento e melhoria do estilo de vida para os doentes a viverem com esta doença.

[004] Dessa forma, são necessários métodos, sistemas e aparelhos melhorados para a síntese e administração de agentes de imagiologia (*e.g.*, para a imagiologia do coração). Adicionalmente, enquanto que existem vários métodos sintéticos para a preparação de agentes de imagiologia baseados em PET, estes necessitam normalmente de múltiplos passos sintéticos e/ou de purificação (*e.g.*, marcação de um composto com uma marca para imagiologia), possuem baixa fidelidade química e/ou têm reduzida eficiência química. São por isso necessários métodos de síntese e composições melhoradas, para a preparação destes compostos.

Sumário da invenção

[005] Esta invenção fornece, num sentido lato, métodos para a síntese de agentes de imagiologia e os seus precursores, compostos (incluindo formas salinas) que são precursores de agentes de imagiologia ou agetnes de imagiologia, e métodos para o seu uso.

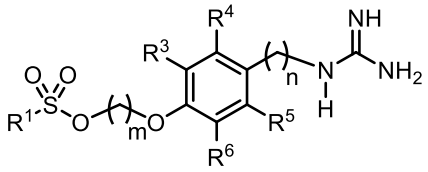
[006] Num aspecto, a presente invenção fornece composições. Nalgumas formulações, uma composição compreende um composto compreendendo a fórmula (II):



(II),

ou um sal, uma base livre, ou uma combinação destas, nas quais R^1 é alquila, haloalquila, alquinila, alquenila, heteroalquila, cicloalquila, arila, heteroarila, arilalquila, heterociclila, ou heteroarilalquila, cada um opcionalmente substituído; cada R^2 pode ser igual ou diferente e é hidrogênio ou um grupo protetor de nitrogênio; R^3, R^4, R^5, e R^6 podem ser iguais ou diferentes e são individualmente hidrogênio, alquila C_1-C_6, heteroalquila, haleto, -OR^7, -SR^7, -$N(R^7)_2$, ou –$C(=O)R^8$, cada um destes opcionalmente substituído; cada R^7 pode ser igual ou diferente e ser hidrogênio, alquila, heteroalquila, cicloalquila, heterociclilo, haloalquila, arila, ou heteroarila, cada um destes opcionalmente substituído; cada R^8 pode ser o mesmo ou diferente e ser hidrogênio, alquila, heteroalquila, cicloalquila, haloalquila, heterociclila, arila, heteroarila, -OH, alquilóxi, -NH_2, alquilamino, -SH, ou alquiltiol, cada um destes opcionalmente substituído; m é um número inteiro entre 1 e 12, inclusive; e n é um número inteiro entre 1 e 4, inclusive.

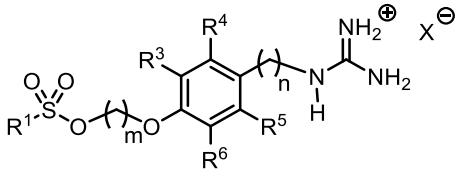
[007] Nalgumas modalidades, um composto de fórmula (II) compreende a estrutura de fórmula (IV):



(IV),

ou um sal, uma base livre, ou uma combinação destes.

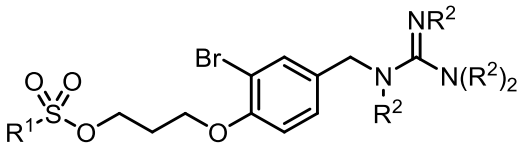
[008] Nalgumas modalidades, um composto de fórmula (IV) compreende a fórmula (III):



(III),

caracterizada pelo fato de $X^{\ominus}$ ser um ânion contrário. Nalgumas modalidades, $X^{\ominus}$ é haleto, fosfato, sulfato, trifluoroacetato, toluenossulfonato, acetato, formato, citrato, ascorbato, mesilato (metanossulfonato), ou benzoato.

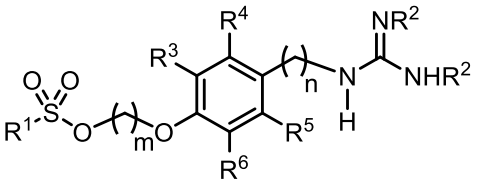
[009] Nalgumas modalidades, um composto de fórmula (II) compreende a fórmula:



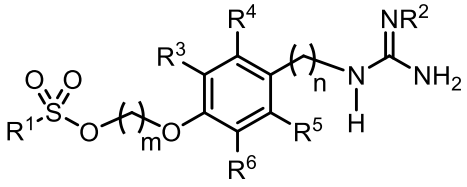
.

[0010] Nalgumas formulações, para qualquer uma das composições descritas acima, pelo menos um dos radicais R^2 não é hidrogênio.

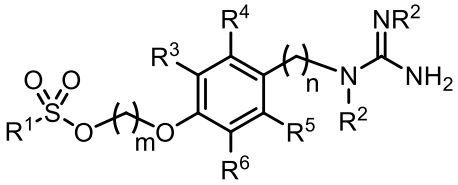
[0011] Nalgumas formulações, um composto de fórmula (II) compreende a fórmula:



,

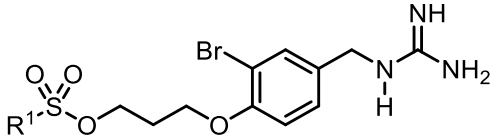


, ou



ou um sal, uma base livre ou uma combinação destes.

[0012] Nalgumas modalidades, um composto de fórmula (II) compreende a fórmula:

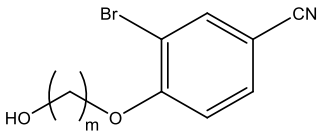


ou um sal, uma base livre, ou uma combinação destes.

[0013] Nalgumas modalidades, m corresponde a 3. Nalgumas modalidades n corresponde a 1. Nalgumas modalidades R^3 é Br. Nalgumas modalidades, R^1 é alquila C_1-C_6, haloalquila, ou arila.

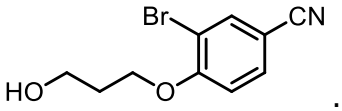
Nalgumas modalidades, R^1 é metila, etila, *n*-propila, *i*-propila, *n*-butila, *i*-butila, *t*-butila, pentila, ou hexila. Nalgumas modalidades, R^1 é haloalquila. Nalgumas modalidades, R^1 é CF_3. Nalgumas modalidades, R^1 é fenila (Ph), opcionalmente substituído. Nalgumas modalidades, R^1 é 4-CH_3Ph, 2,4,6-$(CH_3)_3C_6H_2$, ou C_6H_4X, em que X é haleto. Nalgumas modalidades, m é um número inteiro entre 1 e 10, inclusive; ou entre 1 e 8, inclusive; ou entre 1 e 6, inclusive. Nalgumas modalidades, R^4, R^5, e R^6 são hidrogênio; e R^3 é haleto (*e.g.*, Br). Nalgumas modalidades, a composição compreende um sal do composto de fórmula (II). Nalgumas modalidades, o sal é um sal farmaceuticamente aceitável. Nalgumas modalidades, pelo menos um R^2 é *t*-butiloxicarbonila.

[0014] Num aspecto, a presente invenção fornece um composto compreendendo a fórmula:



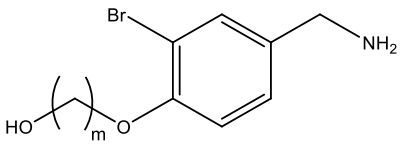
ou um sal deste, caracterizado pelo fato de m ser um número inteiro entre 2 e 12, inclusive. Em certas modalidades, m é um número inteiro entre 3 e 12, inclusive. Numa modalidade, m corresponde a 3.

[0015] Numa modalidade, a presente invenção fornece um composto tendo a estrutura de:



.

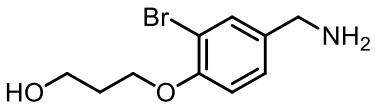
[0016] Num aspecto, a presente invenção fornece um composto compreendendo a fórmula:



ou um sal, uma base livre, ou uma combinação destes, caracterizado pelo fato de m ser um número inteiro entre 2 e 12, inclusive. Em certas modalidades, m é um número inteiro entre 3 e 12, inclusive. Numa

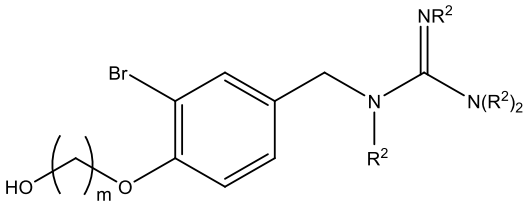
modalidade, m corresponde a 3.

[0017] Numa modalidade, a presente invenção fornece um composto contendo a estrutura de



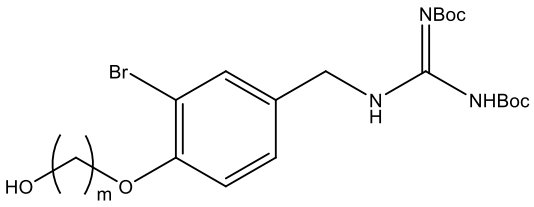
ou um sal, base livre, ou uma combinação destes.

[0018] Num aspecto, a presente invenção fornece um composto compreendendo a fórmula:

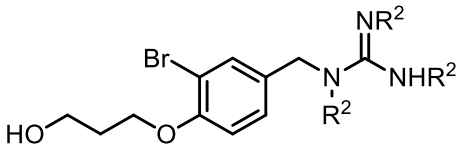


ou um sal, base livre, ou uma combinação destes; caracterizado pelo fato de cada R^2 poder ser igual ou diferente e ser hidrogênio ou um grupo protetor de nitrogênio; e m ser um número inteiro entre 2 e 12, inclusive. Em certas modalidades, m é um número inteiro entre 3 e 12, inclusive. Numa modalidade, m corresponde a 3.

[0019] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um composto compreendendo a fórmula:



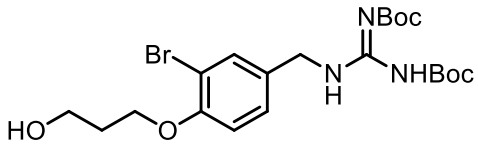
[0020] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um composto contendo uma estrutura de



caracterizada pelo fato de os radicais R^2 poderem ser iguais ou diferentes e serem hidrogênio ou um grupo protetor de nitrogênio.

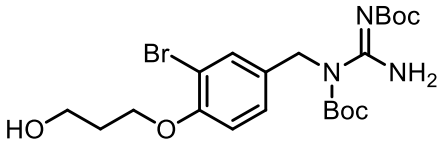
[0021] Numa modalidade, a presente invenção fornece um

composto tendo uma estrutura de



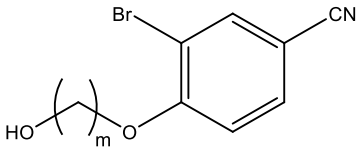
.

[0022] Numa modalidade, a presente invenção fornece um composto tendo uma estrutura de

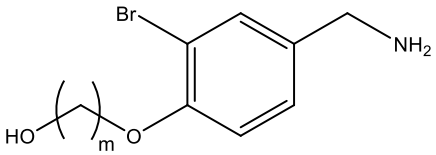


.

[0023] Num aspecto, a presente invenção fornece um método compreendendo a redução de um composto compreendendo a fórmula:

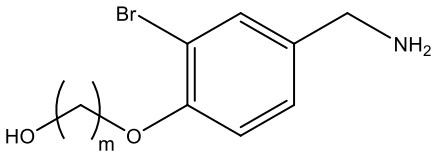


[0024] ou um sal deste, caracterizado pelo fato de m ser um número inteiro entre 3 e 12, inclusive, com um redutor sob condições adequadas para a formação de um composto compreendendo:



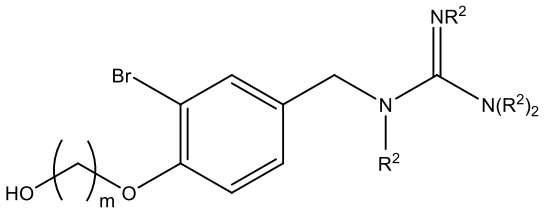
[0025] ou um sal, uma base livre, ou uma combinação destes. Numa modalidade, m corresponde a 3. Numa modalidade, o agente redutor é BH_3.

[0026] Num aspecto, a presente invenção fornece um método compreendendo a reação de um composto compreendendo a fórmula:

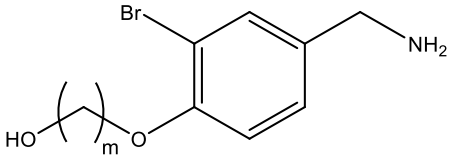


[0027] ou um sal, uma base livre, ou uma combinação destes, caracterizado pelo fato de m ser um número inteiro entre 2 e 12,

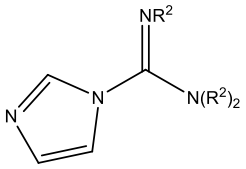
inclusive; sob condições adequadas para a formação de um composto compreendendo a fórmula:



[0028] ou um sal, uma base livre, ou combinação destes, caracterizado pelo fato de R^2 poder ser igual ou diferente e ser hidrogênio ou um grupo protetor de nitrogênio; e m ser um número inteiro entre 2 e 12, inclusive. Em certas modalidades, m é um número inteiro entre 3 e 12, inclusive. Numa modalidade, m corresponde a 3. Numa modalidade, o passo de reação compreende a reação de um composto compreendendo a fórmula:

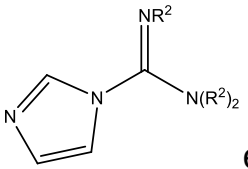


com um composto de fórmula:

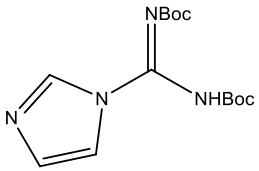


.

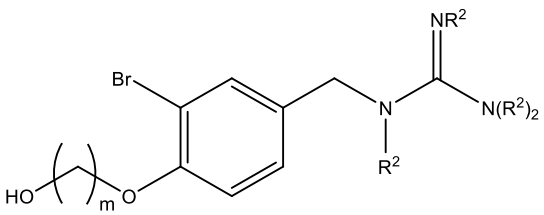
[0029] Numa modalidade, o composto compreendendo a fórmula:



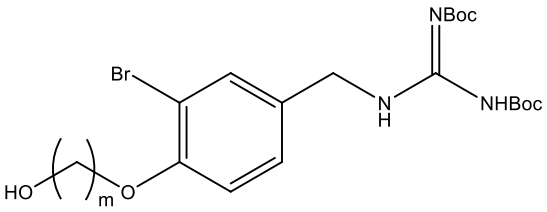
é de fórmula:



[0030] Numa modalidade, o composto compreendendo a fórmula:

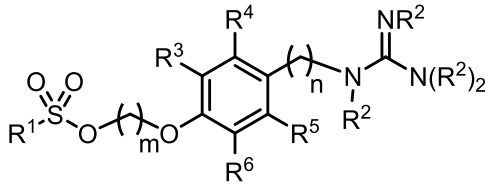


[0031] é de fórmula:



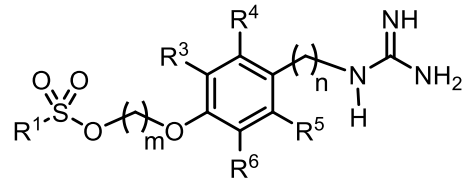
[0032] Noutros aspectos, a presente invenção fornece composições compreendendo um ou mais de qualquer um dos compostos anteriores, incluindo as bases livres destes, sais destes, e combinações destes.

[0033] Num outro aspecto, a presente invenção fornece métodos para a formação de compostos. Numa primeira modalidade, um método compreende a reação de um composto compreendendo a fórmula (II):



(II),

[0034] ou um sal, base livre, ou combinação destes, sob condições adequadas à formação de um composto compreendendo a fórmula (IV):

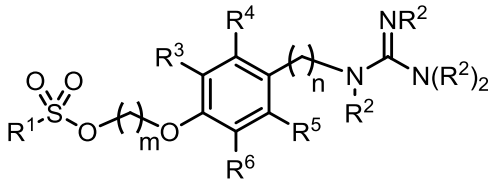


(IV),

[0035] ou um sal, base livre ou uma combinação destes, caracterizado pelo fato de R^1 ser alquila, heteroalquila, cicloalquila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alquenila, alquinila, heterociclila, ou haloalquila, cada um destes opcionalmente substituído; cada R^2 poder ser igual ou diferente e ser hidrogênio ou um grupo protetor de nitrogênio, desde que pelo menos um R^2 não seja hidrogênio; R^3, R^4, R^5, e R^6 poderem ser iguais ou diferentes e serem individualmente hidrogênio, alquila C_1-C_6, heteroalquila, haleto,

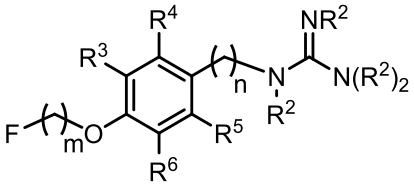
-OR^7, -SR^7, -$N(R^7)_2$, ou –C(=O)R^8, cada um destes opcionalmente substituído; cada R^7 poder ser igual ou diferente e ser hidrogênio, alquila, heteroalquila, cicloalquila, haloalquila, arila, heteroarila, ou heterociclila, cada um destes opcionalmente substituído; cada R^8 poder ser igual ou diferente e ser hidrogênio, alquila, heteroalquila, cicloalquila, haloalquila, heterociclila, arila, heteroarila, -OH, alquilóxi, -NH_2, alquilamino, -SH, ou alquiltiol, cada um destes opcionalmente substituído; m ser um número inteiro entre 1 e 12, inclusive; e n ser um número inteiro entre 1 e 4, inclusive.

[0036] Numa outra modalidade, um método compreende a reação de um composto compreendendo a fórmula (II):



(II),

[0037] ou um sal, uma base livre, ou combinação destes, sob condições adequadas à formação de um composto compreendendo a fórmula (I):

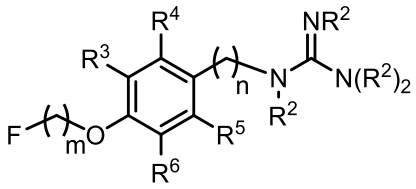


(I),

[0038] ou um sal, uma base livre, ou uma combinação destes, caracterizado pelo fato de R^1 ser alquila, heteroalquila, cicloalquila, arila, heteroarila, arilalquila, heterociclila, heteroarilalquila, alquenila, alquinila, ou haloalquila, cada um opcionalmente substituído; cada R^2 poder ser igual ou diferente e ser hidrogênio ou um grupo protetor de nitrogênio; R^3, R^4, R^5, e R^6 poderem ser iguais ou diferentes e serem individualmente hidrogênio, alquila C_1-C_6, heteroalquila, haleto, -OR^7, -SR^7, -$N(R^7)_2$, ou –C(=O)R^8, cada um destes opcionalmente substituído; cada R^7 poder ser igual ou diferente e ser hidrogênio, alquila,

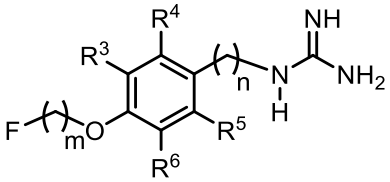
heteroalquila, cicloalquila, haloalquila, arila, heteroarila, ou heterociclila, cada um destes opcionalmente substituído; cada R^8 poder ser igual ou diferente e ser hidrogênio, alquila, heteroalquila, cicloalquila, haloalquila, heterociclila, arila, heteroarila, -OH, alquilóxi, -NH_2, alquilamino, -SH, ou alquiltiol, cada um destes opcionalmente substituído; m ser um número inteiro entre 1 e 12, inclusive; e n ser um número inteiro entre 1 e 4, inclusive.

[0039] Nalgumas modalidades, o método compreende adicionalmente a reação de um composto compreendendo a fórmula (I):



(I),

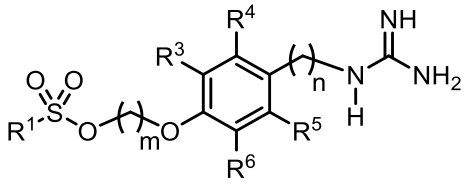
[0040] ou um sal, uma base livre, ou uma combinação destes, desde que pelo menos um R^2 não seja H, sob condições adequadas para a formação de um composto compreendendo a fórmula (V):



(V),

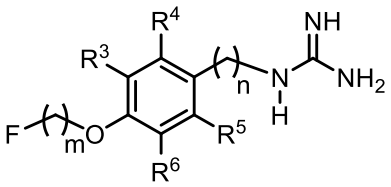
[0041] ou um sal, uma base livre, ou uma combinação destes.

[0042] Em ainda outra modalidade adicional, um método compreende a reação de um composto compreendendo a fórmula (IV):



(IV),

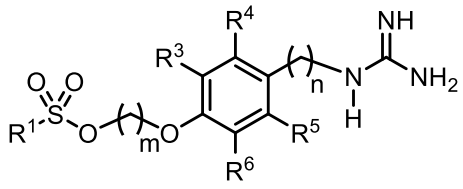
[0043] ou um sal, uma base livre, ou uma combinação destes, sob condições adequadas à formação de um composto compreendendo a fórmula (V):



(V),

[0044] ou um sal, uma base livre, ou uma combinação destes, caracterizado pelo fato de R^1 ser alquila, heteroalquila, cicloalquila, arila, heteroarila, heterociclila, arilalquila, heteroarilalquila, alquenila, alquinila, ou haloalquila, cada um destes opcionalmente substituídos; R^3, R^4, R^5, e R^6 poderem ser iguais ou diferentes e serem individualmente hidrogênio, alquila C_1-C_6, heteroalquila, haleto, -OR^7, -SR^7, -$N(R^7)_2$, ou –C(=O)R^8, cada um destes opcionalmente substituídos; cada R^7 poder ser igual ou diferente e ser hidrogênio, alquila, heteroalquila, cicloalquila, haloalquila, arila, heteroarila, ou heterociclila, cada um destes opcionalmente substituídos; cada R^8 poder ser igual ou diferente e ser hidrogênio, alquila, heteroalquila, cicloalquila, haloalquila, heterociclila, arila, heteroarila, -OH, alquilóxi, -NH_2, alquilamino, -SH, ou alquiltiol, cada um destes opcionalmente substituído; m é um número inteiro entre 1 e 12, inclusive; e n é um número inteiro entre 1 e 4, inclusive.

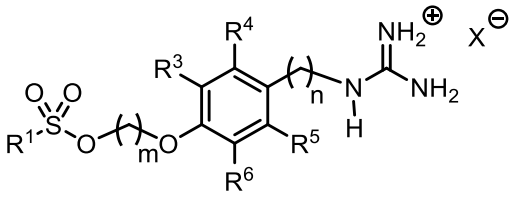
[0045] Nalgumas modalidades, um composto de fórmula (II) compreende a fórmula (IV):



(IV),

[0046] ou um sal, uma base livre, ou uma combinação destes.

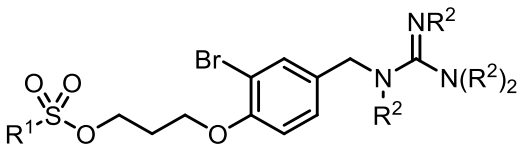
[0047] Nalgumas modalidades, um composto de fórmula (IV) compreende a fórmula (III):



(III),

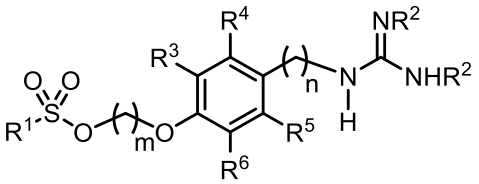
[0048] caracterizado pelo fato de $X^{\ominus}$ ser um ânion contrário. Nalgumas modalidades, $X^{\ominus}$ é uma haleto, fosfato, sulfato, trifluoroacetato, toluenossulfonato, acetato, formato, citrato, ascorbato, mesilato (metanossulfonato), ou benzoato.

[0049] Nalgumas modalidades, um composto de fórmula (II) compreende a fórmula:

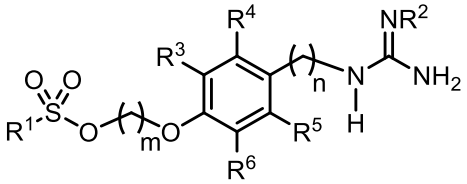


[0050] ou um sal, uma base livre, ou uma combinação destes.

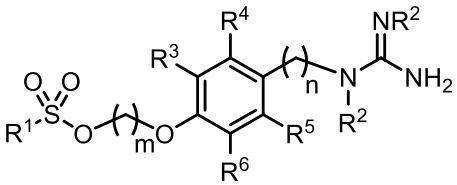
[0051] Nalgumas modalidades, pelo menos um R^2 não é hidrogênio, opcionalmente, em que pelo menos um R^2 é *t*-butiloxicarbonila. Nalgumas modalidades, o composto de fórmula (II) compreende a fórmula:



,

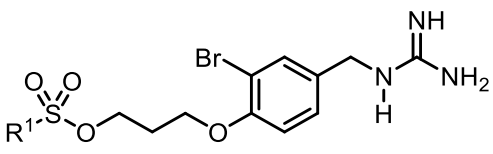


, ou



ou um sal, uma base livre, ou uma combinação destes.

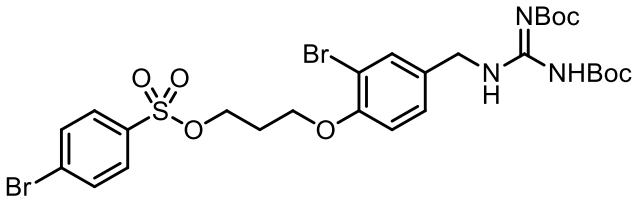
[0052] Nalgumas modalidades, um composto de fórmula (II) compreende a fórmula:



ou um sal, base livre, ou combinação destes.

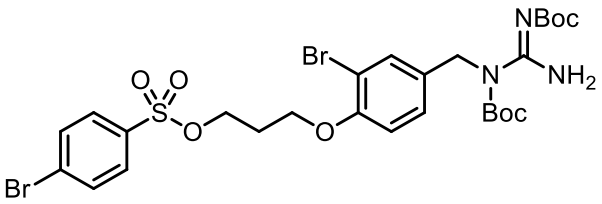
[0053] Nalgumas modalidades, m corresponde a 3. Nalgumas modalidades, m é um número inteiro entre 3 e 12, inclusive. Nalgumas modalidades, R^3 é uma haleto; e R^4-R^6 são hidrogênio. Nalgumas modalidades, R^3 é Br. Nalgumas modalidades, R^1 é alquila C_1-C_6, haloalquila, ou arila. Nalgumas modalidades, R^1 é metila, etila, *n*-propila, *i*-propila, *n*-butila, *i*-butila, *t*-butila, pentila, ou hexila. Nalgumas modalidades, R^1 é haloalquila. Nalgumas modalidades, R^1 é CF_3. Nalgumas modalidades, R^1 é fenila (Ph), opcionalmente substituída. Nalgumas modalidades, R^1 é 4-$CH_3C_6H_4$, 2,4,6-$(CH_3)_3C_6H_2$, ou C_6H_4X, em que X é haleto. Nalgumas modalidades, n corresponde a 1. Nalgumas modalidades, m é um número inteiro entre 1 e 10 inclusive, ou entre 1 e 8 inclusive, ou entre 1 e 6 inclusive. Nalgumas modalidades, F é isotopicamente enriquecido com ^{18}F.

[0054] Numa modalidade, um composto de fórmula (II) compreende a fórmula:



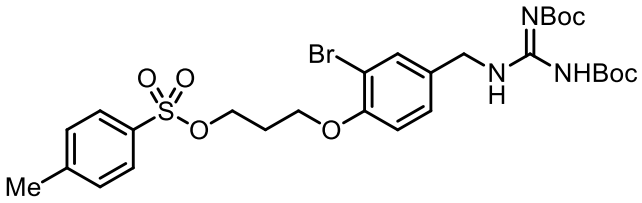
.

[0055] Num aspecto da presente invenção, um composto de fórmula (II) compreende a fórmula:



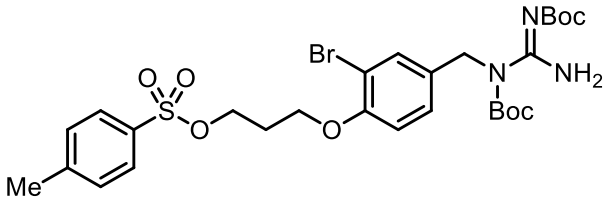
.

[0056] Num aspecto da presente invenção, um composto de fórmula (II) compreende a fórmula:



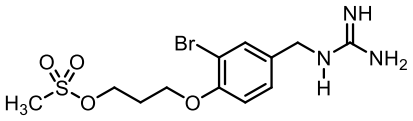
.

[0057] Num aspecto da presente invenção, um composto de fórmula (II) compreende a fórmula:

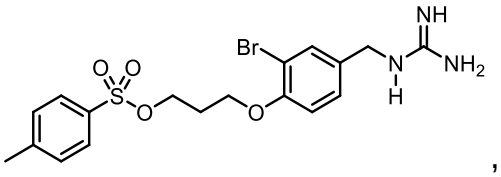


.

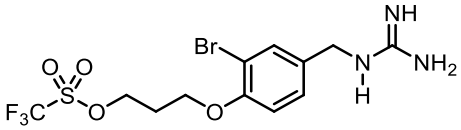
[0058] Nalgumas modalidades, um composto de fórmula (II) compreende a fórmula:



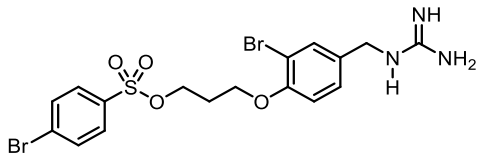
,



,



ou



.

[0059] Nalgumas modalidades, o composto compreendendo a fórmula (I), fórmula (II), e/ou fórmula (IV) é fornecido como uma solução num solvente.

[0060] Nalgumas modalidades, as condições adequadas para a remoção da proteção compreendem a exposição do composto de fórmula (I) e/ou fórmula (II) a um ácido ou a um ambiente acídico. Nalgumas modalidades, o ácido é ácido hidroclorídrico, ácido *p*-toluenossulfônico, ácido fosfórico, ou ácido metanossulfônico. Um ambiente acídico pode ser, por exemplo, um valor de pH igual a ou inferior a 4, igual a ou inferior a 3, igual a ou inferior a 2, ou igual a ou inferior a 1.

[0061] Nalgumas modalidades, as condições adequadas compreendem a reação à, ou acima da, temperatura ambiente.

Nalgumas modalidades, as condições adequadas para a remoção da proteção e/ou fluoretação podem compreender uma temperatura variando de cerca de 100ºC a cerca de 150ºC, incluindo uma temperatura de cerca de 100ºC.

[0062] Nalgumas modalidades, as condições adequadas compreendem a reação a uma temperatura de cerca de 50 ºC, ou cerca de 60 ºC, ou cerca de 70 ºC, ou cerca de 80 ºC, ou cerca de 90 ºC, ou cerca de 100 ºC, ou cerca de 110 ºC, ou cerca de 120 ºC, ou cerca de 150 ºC, ou cerca de 170 ºC, ou cerca de 200 ºC, ou cerca de 225 ºC, ou de cerca de 250 ºC durante um período de cerca de 5 minutos ou inferior, de cerca de 10 minutos ou inferior, ou cerca de 20 minutos ou inferior, ou cerca de 30 minutos ou inferior.

[0063] Nalgumas modalidades, as condições apropriadas compreendem uma solução a um valor de pH igual a ou inferior a cerca de 13, ou igual a ou inferior a cerca de 12, ou igual a ou inferior a cerca de 11. Em algumas modalidades, as condições apropriadas compreendem uma solução a um valor de pH de entre cerca de 8 e cerca de 9, ou entre cerca de 8 e cerca de 10, ou entre cerca de 7 e cerca de 8. Nalgumas modalidades, as condições adequadas para a fluoretação compreendem um valor de pH no intervalo de cerca de 8-13, de cerca de 9-13, de cerca de 10-13, ou cerca de 10-12.

[0064] Nalgumas modalidades, o solvente é benzeno, tolueno, xileno, éter dietílico, glicol, éter dietílico, hexano, pentano, cloreto de metileno, clorofórmio, dioxano, tetra-hidrofurano, acetato de etilo, água, ou misturas destes. Nalgumas modalidades, o composto compreendendo a fórmula (V) é isolado usando uma coluna de cromatografia.

[0065] Nalgumas modalidades, o passo de reação compreende a exposição de um composto compreendendo a fórmula (IV) a uma fonte de fluoreto. Nalgumas modalidades, a fonte de fluoreto é enriquecida

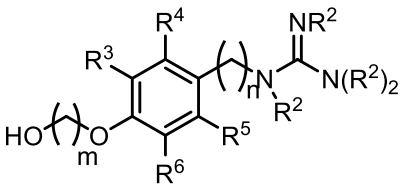
com ^{18}F. Nalgumas modalidades, a fonte de fluoreto é NaF ou KF.

[0066] Nalgumas modalidades, as condições adequadas compreendem adicionalmente a exposição de um composto compreendendo a fórmula (II) ou a fórmula (IV) a uma fonte de fluoreto na presença de um sal de amônio ou um sal de bicarbonato. Nalgumas modalidades, o rácio molar de sal de amônio ou sal de bicarbonato em relação ao composto de fórmula (IV) é inferior a ou igual a cerca de 10:1, ou inferior a ou igual a 9:1, ou inferior a ou igual a cerca de 8:1, ou inferior a ou igual a cerca de 7:1, ou inferior a ou igual a cerca de 6:1, ou inferior a ou igual a cerca de 5:1, ou inferior a ou igual a cerca de 4:1, ou inferior a ou igual a cerca de 3:1, ou inferior a ou igual a cerca de 2:1, ou inferior a ou igual a cerca de 1:1. Nalgumas modalidades, o sal de amônio é um sal de bicarbonato de amônio, sal de hidróxida de amônio, sal de acetato de amônio, sal de lactato de amônio, sal de trifluoroacetato de amônio, sal de metanossulfonato de amônio, sal de *p*-toluenossulfonato de amônio, sal de nitrato de amônio, sal de iodeto de amônio, ou sal de bissulfato de amônio. Nalgumas modalidades, o sal de bicarbonato é um bicarbonato de tetralquilamônio. Nalgumas modalidades, o sal de amônio ou sal de bicarbonato compreende a fórmula:

$$R_4NHCO_3,$$

caracterizada pelo fato de R_4 ser alquila. Nalgumas modalidades, a reação é executada na presença de um criptando.

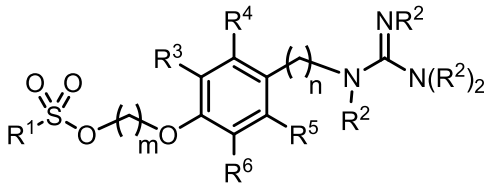
[0067] Nalgumas modalidades, o método compreende a reação de um composto compreendendo a fórmula (XI):



(XI)

[0068] ou um sal, uma base livre, ou uma combinação destes, sob condições adequadas para a formação de um composto

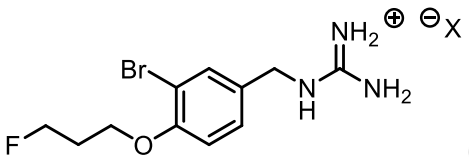
compreendendo a fórmula (II):



(II),

[0069] ou um sal, uma base livre, ou uma combinação destes, caracterizada pelo fato de R^1 ser alquila, heteroalquila, cicloalquila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alquenila, alquinila, heterociclila, ou haloalquila, cada um destes opcionalmente substituído; cada R^2 poder ser igual ou diferente e ser hidrogênio ou um grupo protetor de nitrogênio, desde que pelo menos um R^2 não seja hidrogênio; R^3, R^4, R^5, e R^6 podem ser iguais ou diferentes e serem individualmente hidrogênio, alquila C_1-C_6, heteroalquila, haleto, -OR^7, -SR^7, -$N(R^7)_2$, ou –C(=O)R^8, cada um destes opcionalmente substituídos; cada R^7 poder ser igual ou diferente e ser hidrogênio, alquila, heteroalquila, cicloalquila, haloalquila, arila, heteroarila, ou heterociclila, cada um destes opcionalmente substituído; cada R^8 pode ser igual ou diferente e ser hidrogênio, alquila, heteroalquila, cicloalquila, haloalquila, heterociclila, arila, heteroarila, -OH, alquilóxi, -NH_2, alquilamino, -SH, ou alquiltiol, cada um opcionalmente substituído; m ser um número inteiro entre 1 e 12, inclusive; e n ser um número inteiro entre 1 e 4, inclusive.

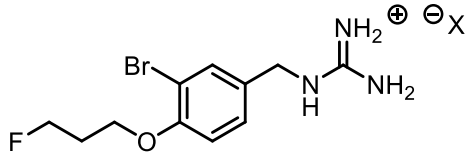
[0070] Em ainda um outro aspecto adicional, a presente invenção fornece sais particulares de agentes de imagiologia e/ou os seus precursores. Numa modalidade, um sal compreende a fórmula (VI):



(VI)

caracterizado pelo fato de $X^{\ominus}$ ser formato.

[0071] Numa outra modalidade, um sal compreende a fórmula (VII):



(VII),

caracterizada pelo fato de $X^{\ominus}$ ser ascorbato.

[0072] Nalgumas modalidades, o sal é um sal de citrato ou um sal de trifluoroacetato compreendendo o cátion de fórmula (VI) ou (VII).

[0073] Nalgumas modalidades, o fluoreto de um sal é isotopicamente enriquecido com ^{18}F.

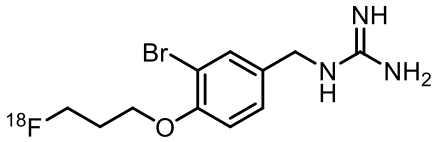
[0074] Nalgumas modalidades, uma composição farmaceuticamente aceitável compreendendo um sal como o descrito no presente documento e é fornecido opcionalmente um excipiente farmaceuticamente aceitável.

[0075] Nalgumas modalidades, um kit é fornecido compreendendo um sal ou composição como o descrito no presente documento e as instruções para o seu uso.

[0076] Num outro aspecto, são fornecidos métodos de imagiologia. Numa modalidade, um método para imagiologia de um sujeito compreende a administração de uma dose de uma composição farmaceuticamente aceitável compreendendo um agente de imagiologia, incluindo sais destes, como descrito no presente documento, caracterizado pelo fato de o fluoreto ser enriquecido isotopicamente com ^{18}F, e opcionalmente um excipiente farmaceuticamente aceitável, a um sujeito; e a aquisição de pelo menos uma imagem de uma porção de um sujeito. Nalgumas modalidades, a dose máxima do agente de imagiologia é aproximadamente 15 mCi ou inferior, 14 mCi ou inferior, 13 mCi ou inferior, 12 mCi ou inferior, 11 mCi ou inferior, ou 10 mCi ou inferior.

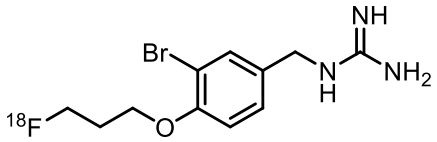
[0077] Num aspecto, a presente invenção fornece o uso de um sal como descrito no presente documento para a imagiologia de uma porção de um sujeito.

[0078] Nalgumas modalidades, é fornecido um método para a imagiologia de um sujeito que compreende a administração de uma dose de um composto compreendendo a fórmula:



ou uma base livre, sal farmaceuticamente aceitável, ou uma combinação destes, a um sujeito, caracterizado pelo fato de a dose máxima do composto administrado ao sujeito ser aproximadamente 15 mCi ou inferior; e a aquisição de pelo menos uma imagem de uma porção do sujeito.

[0079] Nalgumas modalidades, é fornecido um método para a deteção de um transportador de norepinefrina (NET) numa porção de um sujeito, método esse compreendendo a administração de uma dose de um composto compreendendo a fórmula:



ou uma base livre, um sal farmaceuticamente aceitável, ou uma combinação destes, a um sujeito, caracterizado pelo fato de a dose máxima do composto administrado ao sujeito ser inferior a aproximadamente 14 mCi; e a aquisição de pelo menos uma imagem da porção do sujeito, caracterizada pelo fato de a imagem detetar NET no sujeito.

[0080] Nalgumas modalidades, a dose máxima de um composto administrada a um sujeito é aproximadamente 13 mCi ou inferior, é entre aproximadamente 10 mCi e aproximadamente 13 mCi, ou é aproximadamente 8 mCi e aproximadamente 10 mCi.

[0081] Nalgumas modalidades, o passo de aquisição recorre a tomografia de emissão de pósitrons. Nalgumas modalidades, a porção do sujeito da qual se pretende recolher imagens é pelo menos uma

porção do sistema cardiovascular, o coração, ou é pelo menos uma porção do coração.

[0082] Nalgumas modalidades, o método compreende adicionalmente a determinação da presença ou ausência de uma doença cardiovascular ou condição num sujeito.

[0083] Nalgumas modalidades, o composto é fornecido para administração numa solução compreendendo entre aproximadamente 1 % e aproximadamente 10 % de etanol e entre aproximadamente 25 mg/mL e aproximadamente 75 mg/mL de ácido ascórbico.

[0084] Nalgumas modalidades, o método compreende adicionalmente a administração de uma segunda dose do composto ao sujeito num ponto temporal subsequente à primeira dose; e a aquisição de pelo menos uma imagem da porção do sujeito após a administração de uma segunda dose do composto. Nalgumas modalidades, o método compreende adicionalmente a comparação de pelo menos uma imagem adquirida após a primeira dose com a, pelo menos uma, imagem adquirida após a segunda dose; e a determinação da presença ou ausência de diferenças entre a inervação cardíaca simpática no momento da administração da primeira e da segunda dose do composto ao sujeito.

[0085] Nalgumas modalidades, a presença de NET indica a presença de uma condição. Nalgumas modalidades, a condição é um tumor.

[0086] Nalgumas modalidades, a deteção compreende a determinação do nível, densidade, localização, e/ou função de NET numa porção do sujeito.

[0087] Nalgumas modalidades, o método compreende adicionalmente a aferição da inervação cardíaca simpática no sujeito.

[0088] Nalgumas modalidades, o passo de determinação compreende a determinação do nível, densidade, localização, ou

função de NETs na porção do sujeito.

[0089] Nalgumas modalidades, os dados de imagem das imagens dinâmicas são usados para distinguir mudanças no fluxo sanguíneo local ou global de alterações da função ou distribuição de NET a nível local ou global.

[0090] Nalgumas modalidades, o método compreende adicionalmente o fornecimento de dados de imagem usando outro agente de imagiologia, e a determinação do fluxo sanguíneo baseada nos dados de imagem para distinguir o fluxo sanguíneo local ou global de alterações na função ou distribuição de NET a nível global ou local.

[0091] Nalgumas modalidades, o método compreende adicionalmente a aferição da inervação cardíaca simpática no sujeito.

[0092] Nalgumas modalidades, pelo menos uma porção do composto está presente sob a forma de sal farmaceuticamente aceitável. Nalgumas modalidades, o sal é um formato ou o sal de ascorbato do composto. Nalgumas modalidades, o sal é o sal de citrato ou o sal de trifluoroacetato do composto.

Breve Descrição dos Desenhos

[0093] A Figura 1 mostra um exemplo de uma reação de fluoretação [^{18}F] nucleofílica usando um precursor do agente de imagiologia e uma fonte de fluoreto para a formação de um agente de imagiologia de acordo com a presente invenção.

[0094] A Figura 2 mostra um fluxograma ilustrando um exemplo de um método para a síntese de um agente de imagiologia de acordo com a presente invenção.

[0095] As Figuras 3 e 4 são representações esquemáticas de cassetes exemplares com colunas associadas e reagentes para a síntese de um agente de imagiologia de acordo com a presente invenção usando um módulo de química GE TRACERLab-MX modificado.

[0096] A Figura 5 é uma representação esquemática de um sistema para a síntese de um agente de imagiologia de acordo com a presente invenção usando um módulo de química Explora GN modificado.

[0097] A Figura 6 mostra um exemplo de síntese de um precursor de um agente de imagiologia de acordo com a presente invenção.

[0098] A Figura 7 mostra os gráficos do peso percentual em relação ao tempo para o sal de ácido sulfúrico do precursor do agente de imagiologia-1 e para o sal de ácido trifluoroacético do precursor do agente de imagiologia-1.

[0099] A Figura 8 mostra cromatogramas de HPLC para os compostos sintetizados de acordo com os métodos descritos no presente documento.

[00100] A Figura 9A mostra um gráfico ilustrando as alterações na distribuição do produto como uma função da estequiometria de carbonato.

[00101] A Figura 9B mostra vários subprodutos os quais podem ser formados durante a síntese de um agente de imagiologia-1 a partir do precursor do agente de imagiologia-1.

[00102] A Figura 9C mostra um gráfico ilustrando as alterações na distribuição do produto do agente de imagiologia-1 como uma função da estequiometria de Et_4NHCO_3.

[00103] A Figura 10 mostra um gráfico ilustrando a distribuição no tecido do agente de imagiologia-1 em ratinhos portadores de tumores.

[00104] Outros aspectos, modalidades, e características de acordo com a presente invenção tornar-se-ão aparentes a partir da descrição detalhada seguinte quando considerada em conjunto com os desenhos que a acompanham. As Figuras que a acompanham são esquemáticas e não é intenção estarem desenhadas à escala. Para efeitos de clareza, nem todos os componentes estão marcados em

toda a figura, nem todos os componentes de cada modalidade de acordo com a presente invenção são mostrados, quando a sua representação não é necessária para permitir o entendimento da presente invenção daqueles com conhecimentos normais na arte. Todos os pedidos de patente e patentes incorporados no presente documento por referência são aqui incorporados por referência em toda a sua globalidade. Em caso de conflito, a presente especificação, incluindo as definições, deverão ser as válidas.

Descrição Detalhada da Presente Invenção

[00105] A presente invenção relaciona-se no geral com compostos, composições que os contenham, sistemas compreendendo tais compostos, reagentes, cassetes, métodos, kits, e aparelhos para a síntese e/ou uso de agentes de imagiologia e precursores destes. Nalguns aspectos, a presente invenção relaciona-se geralmente com um agente de imagiologia da invenção (*i.e.*, um agente de imagiologia de Fórmula (I), incluindo um agente de imagiologia de Fórmula (V), tal como o agente de imagiologia-1) sintetizado usando os métodos descritos no presente documento. Os agentes de imagiologia de acordo com a presente invenção pode ser usado para obter imagens de uma área de interesse num sujeito, incluindo, mas não se limitam a, ao coração, uma porção do coração, do sistema cardiovascular, vasos sanguíneos, cérebro, e outros órgãos.

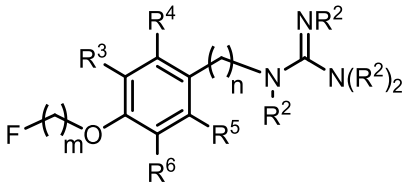
[00106] Nalgumas modalidades, a presente invenção fornece métodos para sintetizar um precursor de um agente de imagiologia de acordo com a presente invenção que pode ser reagido com uma função orgânica para imagiologia (ou uma fonte destes) para formar um agente de imagiologia. É vantajosa a utilização de métodos os quais envolvem reações que proporcionam elevado rendimento e um número relativamente reduzido de eventos de síntese, purificação, e/ou formulação na preparação de um precursor de um agente de

imagiologia e/ou um agente de imagiologia. Dessa forma, muitos dos métodos fornecidos no presente documento para a síntese de um precursor de um agente de imagiologia e/ou um agente de imagiologia produzem os compostos em menos passos que o reportado anteriormente, com maior facilidade de síntese, e/ou com maior rendimento. Em certas modalidades, a fluoretação de um precursor de um agente de imagiologia compreendendo um grupo de saída sulfonado é executada com a forma totalmente desprotegida de um precursor, eliminando a necessidade para um passo subsequente de desproteção. Assim, o último passo sintético é a reação de fluoretação eliminando a perda de material marcado isotopicamente em passos subsequentes.

[00107] Os métodos e composições da presente modalidade fornecem várias vantagens face aos métodos, compostos, e composições conhecidas do estado da arte. Como outro exemplo, alguns dos compostos fornecidos no presente documento são sais associados a um ânion contrário, caracterizado pelo fato de ter sido surpreendentemente descoberto que o ânion contrário melhora a solubilidade, o rendimento, a estabilidade, e/ou facilita de purificação do composto. Por exemplo, o ânion contrário em alguns casos influencia numerosos aspectos da manufatura de um agente de imagiologia, ou um precursor destes, ou uma composição deste, incluindo (1) solubilidade de um precursor de agente de imagiologia e/ou agente de imagiologia, (2) pureza do precursor do agente de imagiologia e/ou agente de imagiologia, e (3) estabilidade do precursor do agente de imagiologia e/ou agente de imagiologia.*Agentes de Imagiologia*

[00108] Nalguns aspectos, são fornecidos os agentes imagiológicos para a obtenção de imagens de uma área de interesse de um sujeito. Em certas modalidades, o agente de imagiologia está marcado com

^{18}F e é útil em imagiologia de PET. Em algumas modalidades, o agente de imagiologia é um composto compreendendo a fórmula (I):



(I),

[00109] ou um sal, uma base livre, ou combinações destes, caracterizada pelo fato de:

[00110] R^3, R^4, R^5, e R^6 poderem ser iguais ou diferentes, e serem individualmente hidrogênio, alquila C_1-C_6, heteroalquila, haleto, -OR^7, -SR^7, -$N(R^7)_2$, ou –C(=O)R^8, cada um opcionalmente substituído;

[00111] cada R^2 poder ser igual ou diferente e ser hidrogênio ou um grupo protetor de nitrogênio;

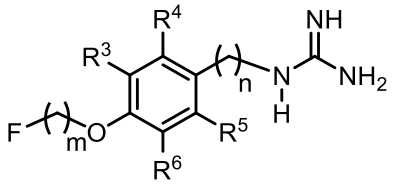
[00112] cada R^7 poder ser igual ou diferente e ser hidrogênio, alquila, heteroalquila, cicloalquila, haloalquila, heterociclila, arila, ou heteroarila, cada um destes opcionalmente substituído;

[00113] cada R^8 poder ser igual ou diferente e ser hidrogênio, alquila, heteroalquila, cicloalquila, haloalquila, heterociclila, arila, heteroarila, -OH, alquilóxi, -NH_2, alquilamino, -SH, ou alquiltiol, cada um destes opcionalmente substituído;

[00114] m é um número inteiro entre 1 e 12, inclusive; e

[00115] n é um número inteiro entre 1 e 4, inclusive.

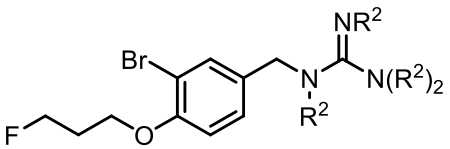
[00116] Em certas formulações, o agente de imagiologia é um composto que compreende a fórmula (V):



(V)

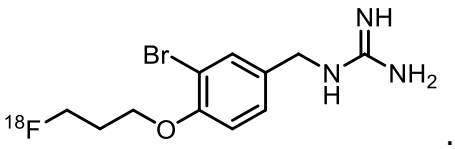
[00117] ou um sal, uma base livre, ou uma combinação destes, caracterizado pelo fato de R^3, R^4, R^5, R^6, m, e n serem definidos como acima.

[00118] Em certas modalidades, o composto de fórmula (I) compreende a fórmula:



[00119] caracterizada pelo fato de pelo menos um R^2 ser um grupo protetor de nitrogênio. Em certas modalidades, o grupo protetor de nitrogênio é um grupo protetor de Boc. Em certas modalidades, um, dois, ou três grupos R^2 são grupos protetores de nitrogênio (*e.g.*, grupos protetores Boc), e os outros grupos R^2 são hidrogênio. Em certas modalidades, o fluoreto dos compostos é isotopicamente enriquecido com ^{18}F. Formas totalmente protegidas, parcialmente protegidas, e totalmente desprotegidas dos compostos compreendendo a fórmula (I) isotopicamente enriquecidos com ^{18}F podem ser úteis como agentes de imagiologia.

[00120] Um exemplo não limitante de um agente de imagiologia, referido no presente documento como agente de imagiologia-1 compreende a fórmula:



.

[00121] Como usado no presente documento, o termo agente de imagiologia-1 pode também referir-se a um sal e/ou a uma base livre, ou combinações destes, do referido composto, como um sal de formato (Fórmula (VI)), um sal de ascorbato (Fórmula (VII)), um sal de citrato (Fórmula (IX)), ou um ácido trifluoroacético (Fórmula (X)), como descritos no presente documento.

[00122] Por motivos de conveniência e brevidade, vários aspectos e modalidades de acordo com a presente invenção são descritos em termos do agente de imagiologia-1. Contudo, deve ser entendido que, a menos que especificado em contrário, a presente invenção

contempla a síntese e uso de outros agentes de imagiologia para além do agente de imagiologia-1, nos seus vários aspectos e modalidades. Tais agentes de imagiologia podem ser compostos de fórmula (I) e/ou compostos de fórmula (V), como descrito no presente documento.

[00123] Como usado no presente documento, o termo "agente de imagiologia" refere-se a qualquer composto químico que inclua um grupo funcional imagiológico. Um "grupo funcional imagiológico" refere-se a um átomo ou grupos de átomos que é capaz de produzir um sinal detetável por si só, ou após a exposição a uma fonte externa de energia (*e.g.*, radiação eletromagnética, ultra-sons, e similares). Os agentes imagiológicos de medicina nuclear podem compreender radioisótopos como o grupo funcional imagiológico. Por exemplo, os agentes de imagiologia de medicina nuclear podem incluir ^{11}C, ^{13}N, ^{18}F, ^{76}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{99}mTc, ^{95}Tc, ^{111}In, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Ga, e ^{68}Ga, como o agente funcional de imagiologia. Nalgumas modalidades, o grupo funcional imagiológico é ^{18}F. Agentes imagiológicos compreendendo ^{18}F têm sido usados para a obtenção de imagens de hipóxia e cancro (*Drugs of the Future* **2002**, 27, 655-667).

[00124] Os agentes imagiológicos permitem a deteção, imagiologia, e/ou monitorização da presença e/ou progressão de uma condição, disfunção patológica, e/ou doença. Tipicamente, o agente de imagiologia pode ser administrado a um sujeito de forma a fornecer informação em relação a pelo menos uma porção do sujeito (*e.g.*, humano). Em alguns casos, um agente imagiológico pode ser usado para evidenciar uma área específica do sujeito, tornando os órgãos, vasos sanguíneos, tecidos, e/ou outras porções mais detetáveis e mais claramente passíveis de serem recolhidas imagens. Com o aumento da detetabilidade e/ou qualidade da imagem da área em estudo, a presença ou ausência de doença e/ou lesão pode ser determinada.

[00125] Nalgumas modalidades, um agente imagiológico compreendendo um isótopo como um radioisótopo pode ser referido como sendo "enriquecido isotopicamente". Uma composição "enriquecida isotopicamente" refere-se a uma composição compreendendo uma percentagem de um ou mais isótopos de um elemento que é superior à percentagem (desse isótopo) normal na natureza. A título de exemplo, uma composição que é isotopicamente enriquecida com uma espécie de fluoreto pode ser "enriquecida isotopicamente" com fluoreto-18 (^{18}F). Assim, no que diz respeito a uma pluralidade de compostos, onde uma posição atómica particular é designada como sendo ^{18}F, deve ser entendido que a abundância (ou frequência) de ^{18}F naquela posição (na pluralidade) é superior, incluindo substancialmente superior, que a abundância natural (ou frequência) de ^{18}F, que é essencialmente zero. Nalgumas modalidades, um fluoreto designado como ^{18}F pode ter um fator de enriquecimento isotópico mínimo de cerca de 0,001 % (*i. e.*, cerca de 1 em cada 10^5 espécies de fluoreto corresponde a ^{18}F), 0,002 %, 0,003%, 0,004 %, 0,005 %, 0,006 %, 0,007 %, 0,008 %, 0,009 %, 0,01 %, cerca de 0,05 %, cerca de 0,1 %, cerca de 0,2 %, cerca de 0,3 %, cerca de 0,4 %, cerca de 0,5 %, cerca de 0,75 %, cerca de 1 %, cerca de 2 %, cerca de 3 %, cerca de 4 %, cerca de 5 %, cerca de 10 %, cerca de 15 %, cerca de 20 %, cerca de 30 %, cerca de 40 %, cerca de 50 %, cerca de 60 %, cerca de 70 %, cerca de 80 %, cerca de 90 %, cerca de 95 %, ou superior. O fator de enriquecimento isotópico mínimo, em alguns casos, pode variar desde cerca de 0,001 % a cerca de 1 %. O enriquecimento isotópico dos compostos fornecidos de acordo com a presente invenção pode ser determinado usando métodos analíticos convencionais conhecidos de alguém com conhecimentos normais na arte, incluindo espectrometria de massa e HPLC.

[00126] Nalgumas modalidades, os métodos e sistemas da presente modalidade usam ou compreendem composto de fórmula (I) ou (V), incluindo, sem limitação, o agente de imagiologia-1. Nalgumas modalidades, a presente invenção diz respeito a métodos de imagiologia, incluindo métodos de imagiologia num sujeito que incluem a administração de uma composição ou formulação que inclui um agente imagiológico (*e.g.*, um agente de imagiologia compreendendo a fórumula (I), ou fórmula (V), como o agente de imagiologia-1) a um sujeito por injeção, infusão, ou qualquer outro método conhecido, e a obtenção de imagens de uma região de interesse do sujeito. As regiões de interesse podem incluir, mas não se limitam a, o coração, uma porção do coração, o sistema cardiovascular, vasos sanguíneos, pâncreas, glândulas adrenais, glândulas salivarias, timo, ou outros órgãos, com elevada inervação simpática ou uma elevada absorção do agente imagiológico. As regiões de interesse podem também incluir tumores. Em certas modalidades, o agente de imagiologia é usado como um marcador radiológico para o mapeamento da extremidade do nervo cardíaco in vivo usando a tomografia de emissão de pósitrons (PET) ou outras técnicas de imagiologia. Podem ser recolhidas imagens de ou ser detetado um evento de interesse e/ou outra informação pode ser determinada usando métodos e/ou sistemas de acordo com a presente invenção.

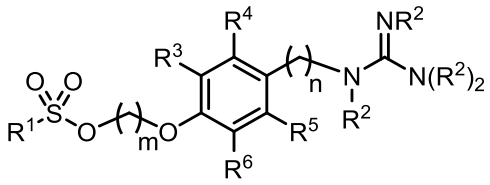
[00127] Os agentes de imagiologia de acordo com a presente invenção, incluindo o agente de imagiologia-1, podem atuar como ligandos do transportador de norepinefrina dirigidos a ou que se ligam a NET. Nalgumas modalidades, os métodos compreendem a deteção de MET, incluindo a determinação dos níveis de NET, num sujeito, em que a deteção pode compreender a determinação do nível, da densidade, da função, e/ou localização de NET num sujeito. Nalgumas modalidades, sem que se deseje limitar por uma teoria particular, o

agente de imagiologia liga-se aos transportadores de norepinefrina (NET) permitindo a recolha de imagens da inervação ou atividade cardíaca simpática. Dessa forma, em alguns aspectos, são fornecidos métodos para a aferição da inervação cardíaca simpática e/ou função miocárdica simpática.

Precursores de agentes de imagiologia

[00128] Noutros aspectos, são fornecidos precursores de agentes de imagiologia úteis para a preparação de agentes de imagiologia de acordo com a presente invenção. Um exemplo de síntese de um precursor de um agente de imagiologia 1 é mostrado na Figura 6. Nalgumas modalidades, um precursor de um agente de imagiologia de acordo com a presente invenção compreende um grupo de saída (*e.g.*, um sulfonato) que pode ser substituído por um nucleófilo numa reação de substituição. O precursor do agente de imagiologia pode também incluir vários grupos funcionais que podem estar opcionalmente protegidos. Precursores anteriores na síntese de agentes de imagiologia de acordo com a presente invenção são também abrangidos pela presente invenção.

[00129] Nalgumas modalidades, a presente invenção fornece um composto (*e.g.*, um precursor de agente de imagiologia) compreendendo a fórmula (II):



(II),

[00130] ou um sal, ou uma base livre, ou combinações destes, caracterizado pelo fato de

[00131] R^1 ser alquila, heteroalquila, cicloalquila, heterociclila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alquenila, alquinila, ou haloalquila, cada um destes opcionalmente substituídos;

[00132] R^3, R^4, R^5, e R^6 podem ser iguais ou diferentes e serem

individualmente hidrogênio, alquila C_1-C_6, heteroalquila, haleto, -OR^7, -SR^7, -$N(R^7)_2$, ou –C(=O)R^8, cada um destes opcionalmente substituído;

[00133] cada R^2 poder ser igual ou diferente e ser hidrogênio ou um grupo protetor de nitrogênio;

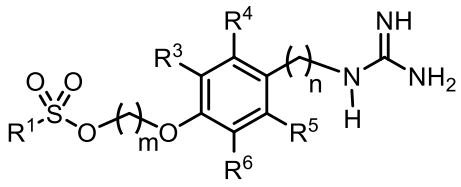
[00134] cada R^7 poder ser igual ou diferente e ser hidrogênio, alquila, heteroalquila, cicloalquila, heterociclila, haloalquila, arila, ou heteroarila, cada um destes opcionalmente substituído;

[00135] cada R^8 poder ser igual ou diferente e ser hidrogênio, alquila, heteroalquila, cicloalquila, heterociclila, haloalquila, arila, heteroarila, -OH, alquilóxi, -NH_2, alquilamino, -SH, ou alquiltiol, cada um opcionalmente substituído;

[00136] m ser um número inteiro entre 1 e 12, inclusive; e

[00137] n ser um número inteiro entre 1 e 4, inclusive. Nalgumas modalidades, um composto de fórmula (II) é um precursor de um agente de imagiologia.

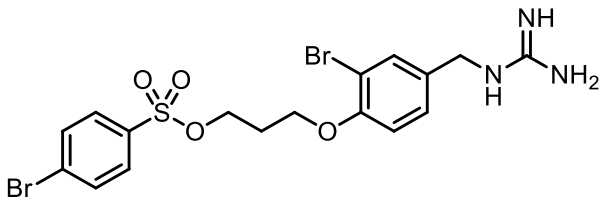
[00138] Em algumas modalidades, o precursor do agente de imagiologia é um composto compreendendo a fórmula (IV):



(IV),

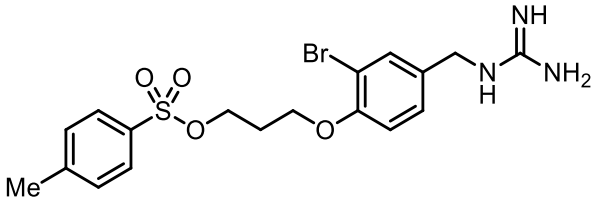
[00139] ou um sal, uma base livre, ou uma combinação destes, caracterizada pelo fato de R^1, R^3-R^6, m e n corresponderem ao definido no presente documento.

[00140] Um exemplo não limitativo de um precursor de um agente de imagiologia, referido no presente documento como precursor de agente de imagiologia-1, compreender a fórmula:



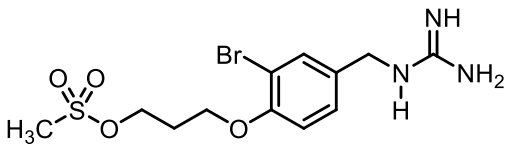
[00141] ou um sal, uma base livre, ou combinações destes.

[00142] Outro exemplo não limitativo de um precursor de um agente de imagiologia, referido no presente documento como precursor de agente de imagiologia-2, compreender a fórmula:



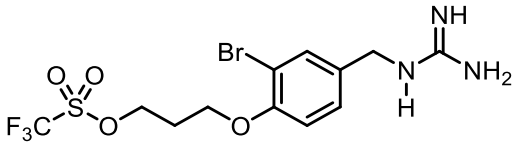
[00143] ou um sal, uma base livre, ou combinações destes.

[00144] Outro exemplo não limitativo de um precursor de um agente de imagiologia compreende a fórmula:



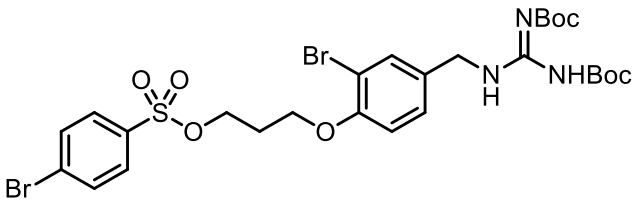
[00145] ou um sal, uma base livre, ou combinações destes.

[00146] Outro exemplo não limitativo de um precursor de um agente de imagiologia compreende a fórmula:



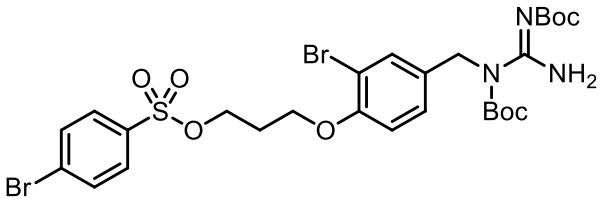
[00147] ou um sal, uma base livre, ou combinações destes.

[00148] Outro exemplo não limitativo de um precursor de um agente de imagiologia compreende a fórmula:



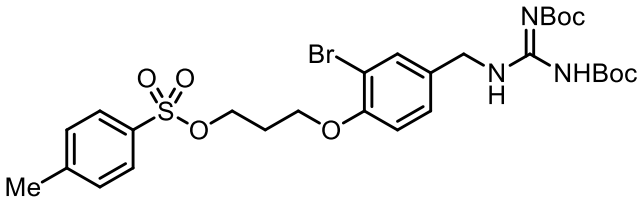
[00149] ou um sal, uma base livre, ou combinações destes.

[00150] Outro exemplo não limitativo de um precursor de um agente de imagiologia compreende a fórmula:



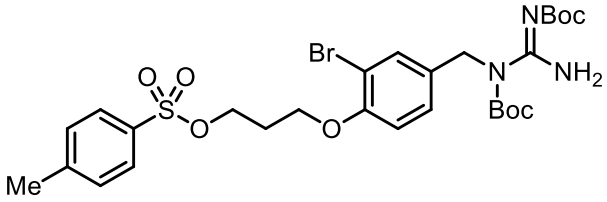
[00151] ou um sal, uma base livre, ou combinações destes.

[00152] Outro exemplo não limitativo de um precursor de um agente de imagiologia compreende a fórmula:



[00153] ou um sal, uma base livre, ou combinações destes.

[00154] Outro exemplo não limitativo de um precursor de um agente de imagiologia compreende a fórmula:

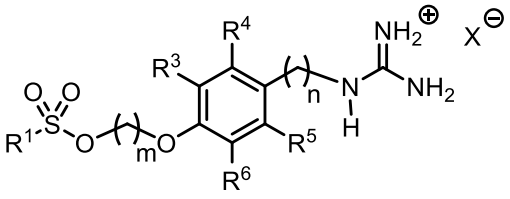


[00155] ou um sal, uma base livre, ou combinações destes.

[00156] Por motivos de conveniência e brevidade, vários aspectos e modalidades de acordo com a presente invenção são descritos em termos do precursor do agente de imagiologia-1 e/ou o precursor do agente de imagiologia-2. Contudo, é entendido que, a menos que especificado em contrário, a presente invenção contempla a síntese e o uso de outros precursores de agentes de imagiologia para além do precursor de agente de imagiologia-1 e -2 nos vários aspectos e modalidades. Tais precursores de agentes de imagiologia podem ser compostos de fórmula (II) e/ou compostos de fórmula (IV) e/ou compostos de fórmula (III), como descrito no presente documento.

[00157] Em certas modalidades, é fornecido um sal de um composto de fórmula (II). Isto é, um composto de fórmula (II) pode ser

carregado e pode ser associado a um íon contrário. Nalguns casos, o composto de fórmula (II) é carregado positivamente. Numa modalidade particular, o grupo funcional de guanidina do composto de fórmula (II) é protonado e por isso carregado positivamente de forma que um sal de um composto de fórmula (II) compreende a fórmula (III):



(III),

[00158] caracterizado pelo fato de $X^{\ominus}$ ser um ânion contrário. Como pode ser entendido por aqueles com conhecimentos normais na arte, em modalidades descritas no presente documento, caracterizadas pelo fato de um composto compreender um composto de fórmula (II), ou uma variação deste, o composto pode estar presente, pelo menos em parte, na sua forma salina. Por exemplo, qualquer composto descrito no presente documento compreendendo um grupo funcional de guanidina neutro e/ou não protonado pode também estar presente sob a forma de grupo funcional de guanidina protonada (*e.g.*, associado a um ânion contrário).

[00159] Aqueles com normal conhecimento da arte estarão despertos para aniões contrários adequados. Adicionalmente, aqueles com normal conhecimento da arte estarão despertos que o ânion contrário $X^{\ominus}$ possa ter uma carga superior a (-1) (*e.g.*, (-2), (-3)), e nas modalidades deste tipo, cada ânion contrário $X^{\ominus}$ pode estar associado a mais que uma molécula de um composto de acordo com a presente invenção. Os exemplos não limitativos de aniões contrários adequados incluem a base conjugada de ácidos inorgânicos (*e.g.*, cloreto, brometo, iodeto, fluoreto, nitrato, sulfato, fosfato) ou a partir da base conjugada de ácidos orgânicos (*e.g.*, carboxilato, acetato, benzoato, tartrato, adipato, lactato, formato, maleato, glutamato, ascorbato, citrato, gluconato, oxalato, succinato, pamoato, salicilato, isetionato,

succinamato, mono-diglicolato, di-isobutirato, glucoheptonato). Outros exemplos não limitantes adicionais de sais incluem adipato, alginato, aminosalicilato, anidrometilenocitrato, arecolina, aspartato, bissulfato, camforato, digluconato, dihidrobrometo, disuccinato, glicerolfosfato, hemisulfato, fluoreto, iodeto, metilenobis(salicilato), napadisilato, oxalato, pectinato, persulfato, feniletilbarbiturato, picrato, propionato, tiocianato, tosilato, undecanoato, acetato, benzenossulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, brometo, edentato de cálcio, camislato, carbonato, cloreto, citrato, dihidrocloreto, edentato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolil arsanilato, hexil resorcinato, hidrabamina, brometo, cloreto, hidroxinaftoato, iodeto, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato (embonato), pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teoclato, e trietiodeto (ver Berge *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66(1), 1977, 1-19). Em certas modalidades, o sal é um mesilato (*i. e.*, metanossulfonato), fosfato, sulfato, acetato, formato, benzoato, trifluoroacetato, ou tosilato de um composto de fórmula (II). Em certas modalidades, o sal é um mesilato (i.e. metanossulfonato), acetato, formato, benzoato, trifluouroacetato, ou tasilato de um composto de fórmula (II).

[00160] Nalgumas modalidades, R^1 é alquila, haloalquila, ou arila. Em alguns casos, R^1 é alquila (*e.g.*, metila, etila, *n*-propila, *i*-propila, *n*-butila, *i*-butila, *t*-butila, pentila, hexila). Nalguns casos, R^1 é haloalquila (*e.g.*, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_2CF_3$, $-CH_2CF_3$). Nalguns casos, R^1 é arila, opcionalmente substituída. Em certas modalidades, R^1 é uma fenila substituída ou não substituída. Em certas modalidades, R^1 é fenila não substituída. Em alguns casos, R^1 é fenila substituída (*e.g.*, 4-CH_3Ph, 2,4,6-$(CH_3)_3C_6H_2$, C_6H_4X, onde X é haleto (*e.g.*, 4-BrC_6H_4)).

[00161] Nalgumas modalidades n é um número inteiro entre 1 e 4, inclusive, ou é 1, 2, 3, ou 4.

[00162] Nalgumas modalidades, m é um número inteiro entre 1 e 12, inclusive; ou 1 e 10, inclusive; ou 1 e 8, inclusive; ou 1 e 6, inclusive; ou é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6. Nalgumas modalidades, m é um número inteiro entre 3 e 12, inclusive.

[00163] Como descrito acima, R^2 pode ser um grupo protetor de nitrogênio. Os grupos protetores de nitrogênio são bem conhecidos no estado da técnica e incluem aqueles descritos em detalhe em *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene e P. G. M. Wuts, 3ª edição, John Wiley & Sons, 1999, incorporados no presente documento por referência. Por exemplo, grupos protetores de nitrogênio incluem, mas não se limitam a, carbamatos (incluindo metila, etila e carbamatos de etila substituídos (*e.g.*, Troc), para mencionar alguns), amidas, derivados de imidas cíclicas, aminas de N-alquila e de N-arila, derivados de imina, e derivados de enamina, para mencionar alguns. Nalgumas modalidades, o grupo protetor de nitrogênio é carbobenzilóxi (Cbz), *p*-metoxibenzil de carbonila (MeOZ), *t*-butiloxicarbonila (Boc), 9-fluorenilmetiloxicarbonila (Fmoc), acetila (Ac), benzoíla (Bz), benzila (Bn), *p*-metoxibenzila (PMB), 3,4-dimetoxibenzila (DMPM), *p*-metoxifenila (PMP), ou *p*-toluenossulfoniloxi (Ts). Em certas modalidades, pelo menos um R^2 é *t*-butiloxicarbonila (Boc).

[00164] Os grupos protetores de nitrogênio como grupos amida incluem, mas não estão limitados a, formamida, acetamida, cloroacetamida, tricloroacetamida, trifluoroacetamida, fenilacetamida, 3-fenilapropanamida, picolinamida, 3-piridilcarboxamida, derivado de N-benzoilfenilalanila, benzamida, *p*-fenilabenzamida, o-nitrofenilacetamida, o-nitrofenoxiacetamida, acetoacetamida, (N'-ditiobenziloxiacilamino)acetamida, 3-(*p*-hidroxifenil)propanamida, 3-(o-

nitrofenil)propanamida, 2-metil-2-(o-nitrofenoxi)propanamida, 2-metil-2-(o-fenilazofenoxi)propanamida, 4-clorobutanamida, 3-metil-3-nitrobutanamida, o-nitrocinamida, derivado de N-acetilmetionina, o-nitrobenzamida e o-(benzoiloximetilo)benzamida.

[00165] Os grupos protetores de nitrogênio como os grupos de carbamato incluem, mas não se limitam a, carbamato de metila, carbamato de etila, carbamato de 9-fluorenilmetila (Fmoc), carbamato de 9-(2-sulfo)fluorenilmetila, carbamato de 9-(2,7-dibromo)fluoroenilmetila, carbamato de 2,7-di-*t*-butila-[9-(10,10-dioxo-10,10,10,10-tetrahidrotioxantil)]metila (DBD-Tmoc), carbamato de 4-metoxifenacila (Phenoc), carbamato de 2,2,2-tricloroetila (Troc), carbamato de 2-trimetilsililetila (Teoc), carbamato de 2-feniletila (hZ), carbamato de 1-(1-adamantila)-1-metiletila (Adpoc), carbamato de 1,1-dimetil-2-haloetila, carbamato de 1,1-dimetil-2,2-dibromoetila (DB-*t*-BOC), carbamato de 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetila (TCBOC), carbamato de 1-metil-1-(4-bifenilil)etila (Bpoc), carbamato de 1-(3,5-di-*t*-butilfenil)-1-metiletila (*t*-Bumeoc), carbamato de 2-(2'- e 4'-piridil)etila (Pyoc), carbamato de 2-(N,N-dicilohexilcarboxamido)etila, carbamato de *t*-butila (BOC), carbamato de 1-adamantila (Adoc), carbamato de vinila (Voc), carbamato de alila (Alloc), carbamato de 1-isopropilalila (Ipaoc), carbamato de cinamila (Coc), carbamato de 4-nitrocinamila (Noc), carbamato de 8-quinolila, carbamato de N-hidroxipiperidinila, carbamato de alquiladitio, carbamato de benzila (Cbz), carbamato de *p*-metoxibenzila (Moz), carbamato de *p*-nitrobenzila, carbamato de *p*-bromobenzila, carbamato de *p*-clorobenzila, carbamato de 2,4-diclorobenzila, carbamato de 4-metilsulfinilbenzila (Msz), carbamato de 9-antrilmetila, carbamato de difenilmetila, carbamato de 2-metiltioetila, carbamato de 2-metilsulfoniletila, carbamato de 2-(*p*-toluenossulfonil)etila, carbamato de [2-(1,3-ditianil)]metila (Dmoc), carbamato de 4-metiltiofenila (Mtpc), carbamato de 2,4-dimetiltiofenila

(Bmpc), carbamato de 2-fosfonioetila (Peoc), carbamato de 2-trifenilfosfoonioisopropila (Ppoc), carbamato de 1,1-dimetil-2-cianoetila, carbamato de m-cloro-*p*-aciloxibenzila, carbamato de *p*-(dihidroxiboril)benzila, carbamato de 5-benzisoxazolilmetila, carbamato de 2-(trifluorometil)-6-cromonilmetila (Tcroc), carbamato de *m*-nitrofenila, carbamato de 3,5-dimetoxibenzila, carbamato de *o*-nitrobenzila, carbamato de 3,4-dimetoxi-6-nitrobenzila, carbamato de fenil(o-nitrofenil)metila, carbamato de *t*-amila, tiocarbamato de S-benzila, carbamato de *p*-cianobenzila, carbamato de ciclobutila, carbamato de ciclohexila, carbamato de ciclopentila, carbamato de ciclopropilmetila, carbamato de *p*-deciloxibenzila, carbamato de 2,2,-dimetoxiacilvinila, carbamato de *o*-(*N*,*N*-dimetilcarboxamido benzila carbamato de 1,1-dimetil-3-(N,N-dimetilcarboxamido)propila, carbamato de 1,1-dimetilpropinilo, carbamato de di(2-piridil)metila, carbamato de 2-furanilmetila, carbamato de 2-iodoetila, carbamato de isoborinila, carbamato de isobutirila, carbamato de isonicotinila, carbamato de *p*-(p'-metoxifenilazo)benzila, carbamato de 1-metilciclobutila, carbamato de 1-metilciclohexila, carbamato de 1-metil-1-ciclopropilmetila, carbamato de 1-metil-1-(3,5-dimetoxifenil)etila, carbamato de 1-metil-1-(*p*-fenilazofenil)etila, carbamato de 1-metil-1-feniletila, carbamato de 1-metil-1-(4-piridil)etila, carbamato de fenila, carbamato de *p*-(fenilazo)benzila, carbamato de 2,4,6-tri-*t*-butilfenila, carbamato de 4-(trimetilamônio)benzila, e carbamato de 2,4,6-trimetilbenzil.

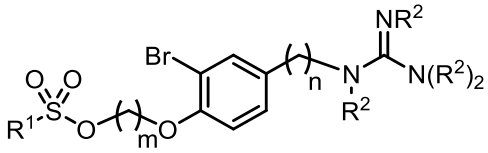
[00166] Os grupos protetores de nitrogênio como grupos sulfonamida incluem, mas não se limitam a, *p*-toluenossulfonamida (Ts), benzenossulfonamida, 2,3,6-trimetil-4-metoxibenzenossulfonamida (Mtr), 2,4,6-trimetoxibenzenossulfonamida (Mtb), 2,6-dimetil-4-metoxibenzenossulfonamida (Pme), 2,3,5,6-tetrametil-4-

metoxibenzenossulfonamida (Mte), 4-metoxibenzenossulfonamida (Mbs), 2,4,6-trimetilbenzenossulfonamida (Mts), 2,6-dimetoxi-4-metilbenzenossulfonamida (iMds), 2,2,5,7,8-pentametilcromano-6-sulfonamida (Pmc), metanossulfonamida (Ms), β-trimetilsililetanossulfonamida (SES), 9-antracenossulfonamida, 4-(4',8'-dimetoxinaftilmetil)benzenossulfonamida (DNMBS), benzilsulfonamida, trifluorometilsulfonamida, e fenacilsulfonamida.

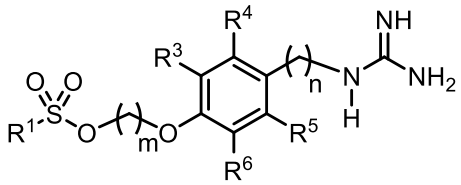
[00167] Outros grupos protetores de nitrogênio incluem, mas não se limitam a, derivados de fenotiazinil-(10)-acil, derivados de N'-*p*-toluenossulfonilaminoacila, derivados de N'-fenilaminotioacil, derivado de N-benzoilfenilalanila, derivado de N-acetilmetionina, 4,5-difenila-3-oxazolin-2-ona, N-ftalimida, N-ditiassuccinimida (Dts), N-2,3-difenilmaleimida, N-2,5-dimetilpirrolo, aductos de N-1,1,4,4,-tetrametil disilazaciclopentano (STABASE), 1,3-dimetil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona substituída na posição 5, 1,3-dibenzil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona substituída na posição 5, 3,5-dinitro-4-piridona substituída em 1, N-metilamina, N-alilamina, N-[2-(trimetilsilil)etoxi]metilamina (SEM), N-3-acetoxipropilamina, N-(1-isopropil-4-nitro-2-oxo-3-pirolin-3-il)amina, sais quaternários de amônio, N-benzilamina, N-di(4-metoxifenil)metilamina, N-5-dibenzosuberilamina, N-trifenilmetilamina (Tr), N-[(4-metoxifenil)difenilmetil]amina (MMTr), N-9-fenilfluorenilamina (PhF), N-2,7-dicloro-9-fluorenilmetilenoamina, N-ferrocenilmetilamino (Fcm), N'-oxido de N-2-picolilamino, N-1,1-dimetiltiometilenoamina, N-benzilidenoamina, N-*p*-metoxibenzilidenoamina, N-difenilmetilenoamina, N-[(2-piridilo)mesitilo]metilenoamina, N-(N',N'-dimetilaminometileno)amina, N-N'-isopropilidenoamina, N-*p*-nitrobenzilidenoamina, N-salicilidenoamina, N-5-clorosalicilidenoamina, N-(5-cloro-2-hidroxifenil)fenilmetilenoamina, N-ciclohexilidenoamina, N-(5,5-dimetilo-3-oxo-1-ciclohexenil)amina, derivados de N-borano, derivado

de ácido N-difenilborínico, N-[fenil(pentaacilcrómio- ou tungsténio)acil]amina, quelados de N-cobre, quelados de N-zinco, N-nitroamina, N-nitrosoamina, óxido de N-amina, difenilfosfinamida (Dpp), dimetiltiofosfinamida (Mpt), difeniltiofosfinamida (Ppt), dialquil fosforamidatos, dibenzil fosforamidato, difenil fosforamidato, benzenossulfenamida, o-nitrobenzenossulfenamida (Nps), 2,4-dinitrobenzenossulfenamida, pentaclorobenzenossulfenamida, 2-nitro-4-metoxibenzenossulfenamida, trifenilmetilsulfenamida, e 3-nitropiridinossulfenamida (Npys).

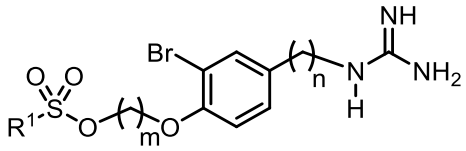
[00168] Nalgumas modalidades, R^4, R^5, e R^6 são hidrogênio; e R^3 é alquila C_1-C_6, heteroalquila C_1-C_6, haleto, -OR^7, -SR^7, -$N(R^7)_2$, ou –$C(=O)R^8$, cada um destes opcionalmente substituído. Nalguns casos, R^3 é halo (*e.g.*, F, Cl, Br, I). Em certas modalidades, R^3 é bromo. Numa modalidade particular, R^4, R^5, e R^6 são hidrogênio; R^3 é bromo, por exemplo, de forma que o composto de fórmula (II) compreende a estrutura:



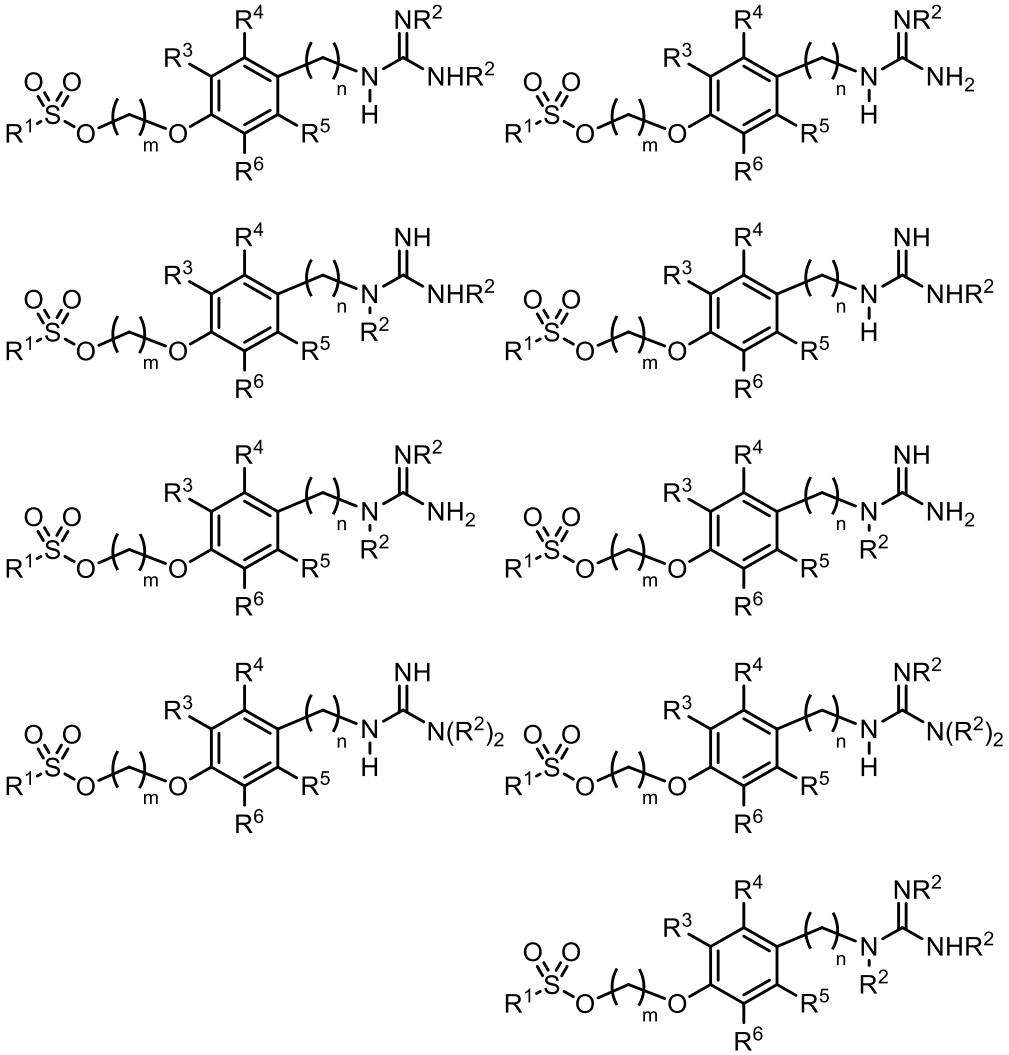
[00169] Nalgumas modalidades, cada radical R^2 é hidrogênio de forma que o composto de fórmula (II) compreenda a estrutura:



[00170] Numa modalidade particular, R^4, R^5, e R^6 são hidrogênio; R^3 é bromo; e cada R^2 é hidrogênio, por exemplo de forma a que o composto de fórmula (II) tenha a estrutura:

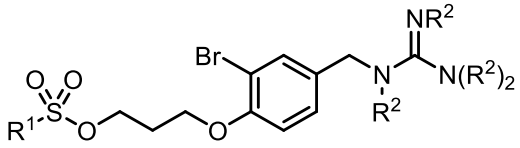


[00171] Em outras modalidades, pelo menos um dos radicais R^2 não é hidrogênio. Por exemplo, o composto de fórmula (II) pode ser um com a fórmula:



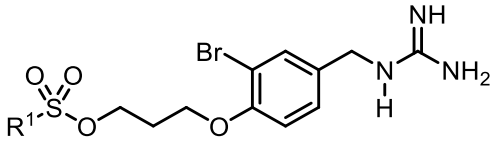
[00172] Como descrito no presente documento, estes compostos podem estar presentes, como um sal, uma base livre, ou uma combinação destes.

[00173] Nalgumas modalidades, m é 3, n é 1, R^3 é Br (ou outro halogeneto), R^4, R^5, e R^6 são todos H, de forma a que o composto de fórmula (II) compreenda a estrutura:



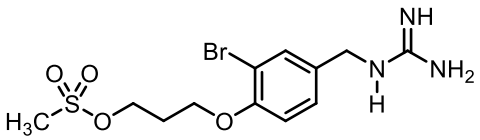
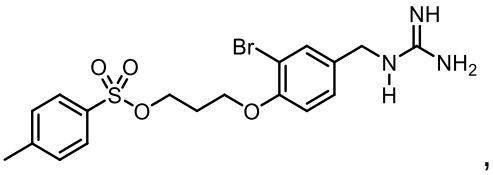
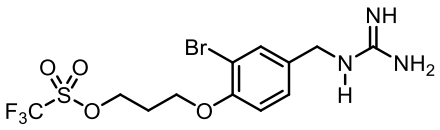
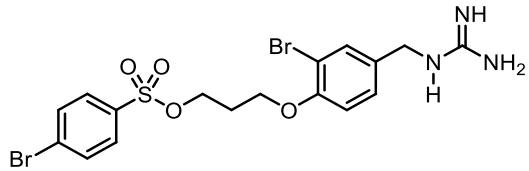
[00174] caracterizado pelo fato de R^1 e R^2 serem como definido

acima e descritos nas modalidades do presente documento, tanto de forma singular e em combinação. Adicionalmente, em alguns casos, cada R^2 é H, de forma a que o composto de fórmula (II) compreenda a estrutura:



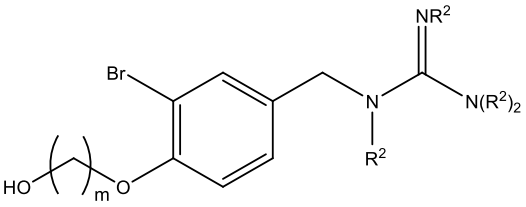
[00175] caracterizado pelo fato de R^1 ser como o definido acima e descrito nas modalidades no presente documento.

[00176] Em certas modalidades, um composto de fórmula (II) compreende a estrutura:


,

,

, ou


[00177] ou um sal, uma base livre, ou uma combinação destes.

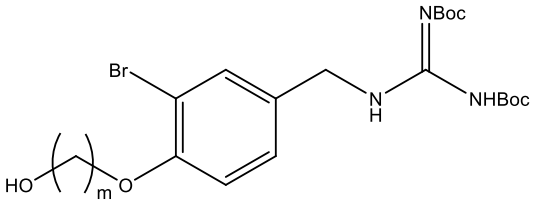
[00178] Em certas modalidades, a presente invenção fornece composto úteis para a síntese de compostos de fórmula (II). Em certas modalidades, a presente invenção fornece um composto de fórmula:



[00179] ou um sal, uma base livre, ou uma combinação destes; caracterizado pelo fato de R^2 poder ser igual ou diferente e é hidrogênio ou um grupo protetor de nitrogênio; e m é um número inteiro entre 3 e 12, inclusive. Numa modalidade, m é 3.

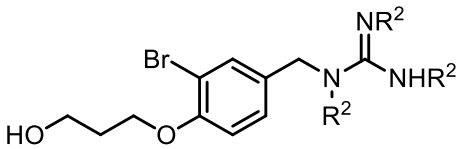
[00180] Em certas modalidades, a invenção fornece um composto

compreendendo a fórmula:



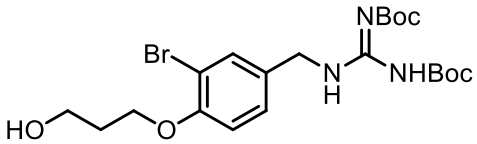
[00181] ou um sal, uma base livre, ou uma combinação destes.

[00182] Em certas modalidades, a invenção fornece um composto compreendendo a fórmula:



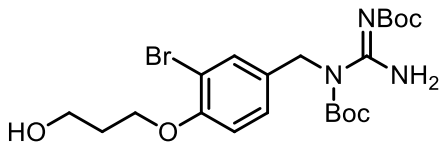
[00183] ou um sal, uma base livre, ou uma combinação destes.

[00184] Numa modalidade, a invenção fornece um composto compreendendo a fórmula:



[00185] ou um sal, uma base livre, ou uma combinação destes.

[00186] Numa modalidade, a invenção fornece um composto compreendendo a fórmula:



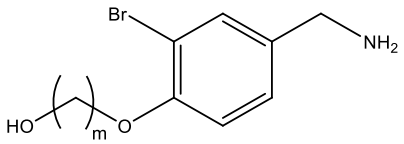
[00187] ou um sal, uma base livre, ou combinações destes.

[00188] Em certas modalidades, m é um número inteiro entre 3 e 10, inclusive; entre 3 e 6, inclusive; ou entre 3 e 5, inclusive. Em certas modalidades, m é 3, 4, 5, ou 6. Em certas modalidades, m é 3.

[00189] Em certas modalidades, todos os radicais R^2 são hidrogênio. Em outras modalidades, pelo menos um radical R^2 é um grupo protetor de nitrogênio (*e.g.*, grupos protetores de nitrogênio descritos no presente documento). Noutras modalidades, pelo menos

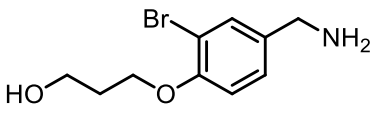
dois radicais R^2 são grupos protetores de nitrogênio (*e.g.*, grupos protetores de nitrogênio descritos no presente documento. Noutras modalidades, pelo menos três radicais R^2 são grupos protetores de nitrogênio (*e.g.*, grupos protetores de nitrogênio descritos no presente documento). Nalgumas modalidades, o grupo protetor de nitrogênio é carbobenziloxi (Cbz), *p*-metoxibenzil carbonila (MeOZ), *t*-butiloxicarbonila (Boc), 9-fluorenilmetiloxicarbonila (Fmoc), acetila (Ac), benzoil (Bz), benzil (Bn), *p*-metoxibenzil (PMB), 3,4-dimetoxibenzil (DMPM), *p*-metofenil (PMP), ou *p*-toluenossulfoniloxi (Ts). Em certas modalidades, pelo menos um R^2 é t-butiloxicarbonila (Boc). Em certas modalidades, pelo menos dois radicais R^2 são *t*-butiloxicarbonila (Boc).

[00190] Num outro aspecto, a presente invenção fornece um composto compreendendo a fórmula:



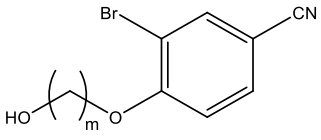
[00191] ou um sal, uma base livre, ou uma combinação destes, caracterizado pelo fato de m ser um número inteiro entre 3 e 12, inclusive. Em certas modalidades, m é um número inteiro entre 3 e 10, inclusive; entre 3 e 6, inclusive; ou entre 3 e 5, inclusive. Em certas modalidades, m é 3, 4, 5, ou 6. Em certas modalidades, m é 3.

[00192] Numa modalidade, a presente invenção fornece um composto compreendendo a fórmula:



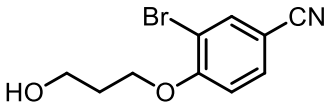
[00193] ou uma base livre, sal, ou uma combinação destes.

[00194] Num aspecto, a presente invenção fornece um composto compreendendo a fórmula:



[00195] ou um sal destes, caracterizado pelo fato de m ser um número inteiro entre 3 e 12, inclusive. Em certas modalidades, m é um número inteiro entre 3 e 10, inclusive; entre 3 e 6, inclusive; ou entre 3 e 5, inclusive. Em certas modalidades, m é 3, 4, 5, ou 6. Em certas modalidades, m é 3.

[00196] Numa modalidade, a presente invenção fornece um composto compreendendo a fórmula:



.

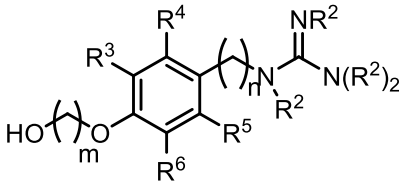
Métodos para a síntese de precursores de agente de imagiologia

[00197] Noutros aspectos, são fornecidos métodos para a síntese de precursores de agentes para imagiologia de acordo com a presente invenção e agentes para imagiologia de acordo com a presente invenção. Em certas modalidades, um precursor de um agente de imagiologia com um grupo de saída (*e.g.*, sulfonato) é reagido com um nucleófilo numa reação de substituição para se obter um agente de imagiologia de acordo com a presente invenção, ou uma forma protegida destes. Os métodos sintéticos são também fornecidos para a preparação de precursores anteriores na síntese de agentes de imagiologia de acordo de com a presente invenção, por exemplo, cujos passos exemplares desses métodos sintéticos são ilustrados na Figura 6.

[00198] Nalgumas modalidades, a presente invenção fornece métodos para a síntese de precursores de agentes de imagiologia. Os métodos descritos no presente documento podem ser usados para a síntese de uma variedade de precursores de agentes de imagiologia. Geralmente, o precursor do agente de imagiologia inclui um grupo de saída que é substituído por um grupo funcional de imagiologia, como uma espécie de ^{18}F.

[00199] Os precursores dos agentes de imagiologia da presente

invenção (*e.g.*, compostos de fórmula (II)) podem ser preparados numa variedade de formas diferentes. Em certas modalidades, o grupo hidróxila livre de um álcool que compreende a fórmula (XI):



(XI),

[00200] ou um sal, uma base livre, ou combinações destes, caracterizado pelo fato de

[00201] R^3, R^4, R^5, e R^6 poderem ser iguais ou diferentes e serem individualmente hidrogênio, alquila C_1-C_6, heteroalquila, haleto, -OR^7, -SR^7, -$N(R^7)_2$, ou –$C(=O)R^8$, cada um destes opcionalmente substituído;

[00202] cada R^2 pode ser igual ou diferente e ser hidrogênio ou um grupo protetor de nitrogênio;

[00203] cada R^7 pode ser igual ou diferente e é hidrogênio, alquila, heteroalquila, cicloalquila, heterociclila, haloalquila, arila, ou heteroarila, cada um destes opcionalmente substituído;

[00204] cada R^8 pode ser igual ou diferente e é hidrogênio, alquila, heteroalquila, cicloalquila, heterociclila, haloalquila, arila, heteroarila, -OH, alquiloxi, -NH_2, alquilamino, -SH, ou alquiltiol, cada um destes opcionalmente substituído;

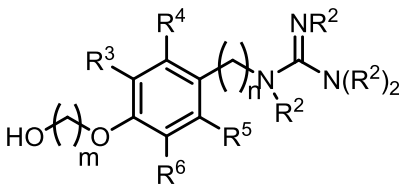
[00205] m é um número inteiro entre 1 e 12, inclusive; e

[00206] n é um número inteiro entre 1 e 4, inclusive,

[00207] é convertido num grupo de saída adequado (*e.g.*, um grupo sulfonato de saída) para ser obtido um composto compreendendo a fórmula (II). Cada um dos radicais R^2-R^8, m, e n são como definido acima e descritos nas modalidades do presente documento, tanto individualmente e em combinação, a menos que referido em contrário. A metodologia do grupo sulfonato de saída é revista em Netscher, *Recent Res. Dev. Org. Chem.* 7:71-83, 2003, o qual é incorporado no presente documento por referência. Em certas modalidades, o grupo

hidroxilo livre é convertido num tosilato (4-metilbenzenossulfonato) usando haleto de tosilo (*e.g.*, cloreto de tosilo). Em certas modalidades, o grupo hidroxila livre é convertido num besilato (benzenossulfonato) usando uma haleto de besilato (*e.g.*, cloreto de besilato). Em certas modalidades, o grupo hidroxila livre é convertido num nosilato (4-nitrobenzenossulfonato) usando uma haleto de nosilato (*e.g.*, cloreto de nosilato). Em outras modalidades, o grupo hidroxila livre é convertido em bromobenzenossulfonato usando uma haleto de bromobenzenossulfonato (*e.g.*, cloreto de bromobenzenossulfonato). Em outras modalidades, o grupo hidróxila livre é convertida num mesilato (metanossulfonato) usando uma haleto de mesil (*e.g.*, cloreto de mesil). Noutras modalidades, o grupo hidróxila de saída é convertido num triflato (trifluorometanossulfonato) usando uma anidrida triflica ou uma haleto triflica. Como poderá ser apreciado por alguém com conhecimentos do estado da técnica, outros sulfonatos podem ser usados como precursores de agentes de imagiologia de acordo com a presente invenção. Tipicamente a preparação do sulfonato compreendendo a fórmula (II) é executada num solvente aprótico (*e.g.*, diclorometano, THF) à temperatura ambiente ou perto dela em presença de uma base como DMAP e/ou uma trialquilamino.

[00208] O álcool compreendendo a fórmula (XI):

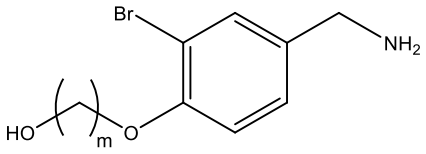


(XI),

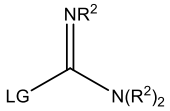
pode ser preparado com base nas metodologias sintéticas apresentadas na publicação PCT Nº WO 2008/083056, o qual é incorporado no presente documento como referência. Adicionalmente, são fornecidos exemplos de sínteses de vários precursores de agentes de imagiologia de Fórmula (II), incluindo as formas salinas destes, nos

exemplos 1-13 e Figura 6.

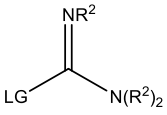
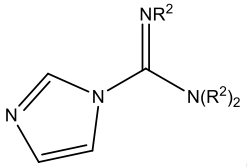
[00209] Em certas modalidades, o álcool compreendendo a fórmula (XI) é preparado através da reação de um composto compreendendo a fórmula:

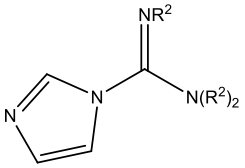
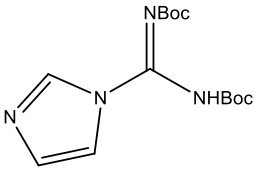


[00210] ou um sal, uma base livre, ou uma combinação destes, com um composto de fórmula:

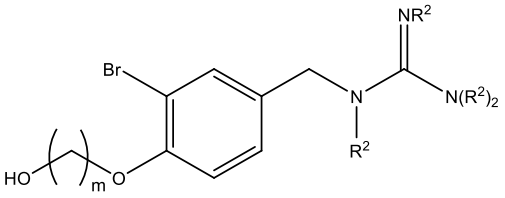


[00211] caracterizado pelo fato de LG ser um grupo de saída adequado. Numa modalidade, m corresponde a 3.

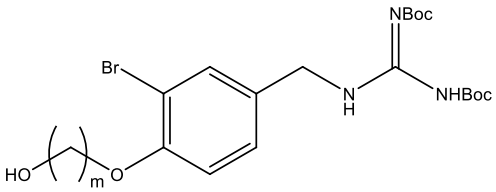
[00212] Em certas modalidades, o composto compreendendo a fórmula:  é de fórmula:  .

[00213] Numa modalidade, o composto compreendendo a fórmula:  é de fórmula:  .

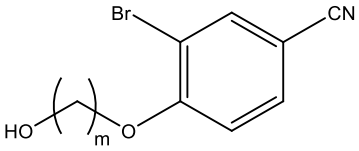
[00214] Numa modalidade, o composto compreendendo a fórmula:



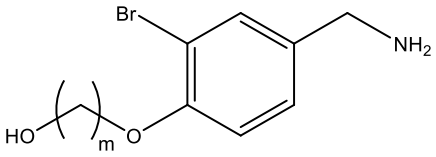
[00215] é de fórmula:



[00216] Num outro aspecto, a presente invenção fornece um método para a preparação do material inicial para a reação anterior através da redução de um composto compreendendo a fórmula:

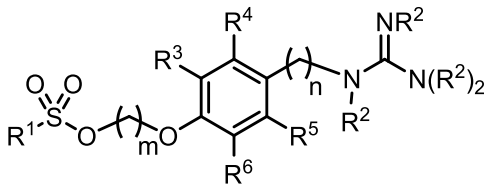


[00217] ou um sal deste, caracterizado pelo fato de m ser um número inteiro entre 3 e 12, inclusive, com um agente redutor sob condições adequadas para a formação de um composto compreendendo:



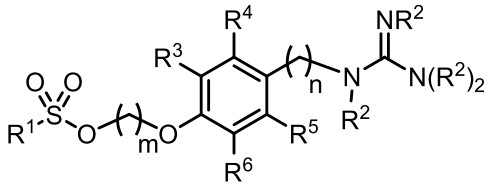
[00218] ou um sal, uma base livre, ou uma combinação destes. Numa modalidade, m corresponde a 3. Exemplos de agentes úteis para a redução de um grupo nitrilo (-CN) a um grupo de amina primária (-CH_2NH_2), incluem, mas não se limitam a, $LiAlH_4$ (LAH); gás de hidrogênio (H_2) na presença de um catalizador metálico (*e.g*, Pd, Pt, Ni); $NaBH_4$ e um sal de um metal de transição para formar o borato de metal *in situ* (*e.g.*, $NiCl_2$ para a formação de borato de níquel ($NiBH_4$) *in situ*; $ZnCl_2$ para a formação de borato de zinco ($ZnBH_4$) *in situ*; $NaBH_4$ com I_2; $NaBH_4$ com H_2SO_4; $NiBH_4$; $ZnBH_4$; $LiBH_4$; e borano (*e.g*, BH_3/THF, BH_3/DCM). Numa modalidade, o redutor é borano (*e.g*, BH_3/THF).

[00219] Nalgumas modalidades, a presente invenção compreende um método para a remoção da proteção do grupo funcional de guanidina de um composto compreendendo a fórmula (II):



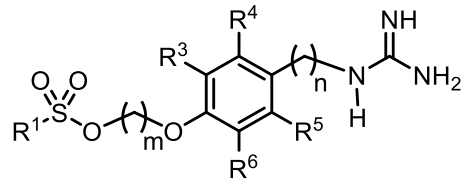
(II).

[00220] Por exemplo, nalgumas modalidades, um método compreendendo a desproteção do grupo funcional de guanidina de um composto compreendendo a fórmula (II):



(II),

[00221] ou um sal, uma base livre, ou uma combinação destes, sob condições adequadas à formação de um composto compreendendo a fórmula (IV):



(IV);

[00222] ou um sal, uma base livre, ou uma combinação destes, caracterizada pelo fato de

[00223] R^1 ser alquila, heteroalquila, cicloalquila, arila, heteroarila, arilalquilam heteroarilalquila, alquenila, alquinila, heterociclila, ou haloalquila, cada um destes opcionalmente substituídos;

[00224] R^3, R^4, R^5, e R^6 poderem ser iguais ou diferentes e serem individualmente hidrogênio, alquila C_1-C_6, heteroalquila, haleto, -OR^7, -SR^7, -$N(R^7)_2$, ou –C(=O)R^8, cada um opcionalmente substituído;

[00225] cada R^2 poder ser igual ou diferente e ser hidrogênio ou um grupo protetor de nitrogênio;

[00226] cada R^7 poder ser igual ou diferente e ser hidrogênio, alquila, heteroalquila, cicloalquila, haloalquila, arila, heteroarila, ou heterociclila, cada um destes opcionalmente substituído;

[00227] cada R^8 poder ser igual ou diferente e ser hidrogênio, alquila, heteroalquila, cicloalquila, haloalquila, heterociclila, arila, heteroarila, -OH, alquilóxi, $-NH_2$, alquilamino, -SH, ou alquiltiol, cada um destes opcionalmente substituído;

[00228] m é um número inteiro entre 1 e 12, inclusive; e

[00229] n é um número inteiro entre 1 e 4, inclusive.

[00230] Cada um de R^1-R^8, m, e n são definidos acima e descritos nas modalidades de acordo com o presente documento, tanto individualmente como em combinação, a menos que referido em contrário.

[00231] As condições adequadas para a desproteção do grupo funcional de guanidina são descritas no presente documento. Tais condições podem incluir um ambiente acídico (*e.g.*, um valor de pH inferior ou igual a 4, inferior ou igual a 3, inferior ou igual a 2, ou inferior ou igual a 1). Por exemplo, em certas aplicações, um ou mais dos radicais R^2 é *t*-butiloxicarbonila, e o passo de remoção da proteção compreendendo o tratamento de um composto de fórmula (II) com ácido trifluoroacético, ácido hidroclorídrico, ácido sulfúrico, ou ácido *p*-toluenossulfônico. Tais condições para a desproteção podem incluir adicionalmente ou alternativamente uma temperatura que variam entre 100-150 ºC.

[00232] Os métodos descritos no presente documento podem ser executados em qualquer solvente adequado, incluindo mas não se limitando a, solventes de hidrocarbonetos não halogenados (*e.g.*, pentano, hexano, heptano, ciclohexano), solventes de hidrocarbonetos halogenados (*e.g.*, diclorometano, clorofórmio, fluorobenzeno, trifluorometilbenzeno), solventes de hidrocarbonetos aromáticos (*e.g.*, tolueno, benzeno, xileno), solventes de éteres (*e.g.*, tetra-hidrofurano, dioxano, éter dietílico, dimetoxietano), e solventes de álcool (*e.g.*, etanol, metanol, propanol, isopropanol, *tert*-butanol). Em certas

modalidades, é usado um solvente prótico. Noutras modalidades, é usado um solvente aprótico. Os exemplos não limitativos de solventes úteis incluem acetona, ácido acético, ácido fórmico, dimetil sulfóxido, dimetil formamida, acetonitrila, *p*-cresol, glicol, éter de petróleo, tetracloreto de carbono, triamida de hexametilo-fosfórica, trietilamina, picolina, e piridina.

[00233] Os métodos podem ser executados a qualquer temperatura adequada. Em alguns casos, o método é executado a próximo da temperatura ambiente (*e.g.*, cerca de 20 ºC, entre cerca de 20 ºC e cerca de 25 ºC, cerca de 25 ºC, ou semelhante). Nalguns casos, contudo, o método é executado a uma temperatura inferior ou superior à temperatura ambiente, por exemplo, a cerca de -78 ºC a cerca de -70 ºC, a cerca de -50 ºC, a cerca de -30 ºC, a cerca de -10 ºC, a cerca de -0 ºC, a cerca de 10 ºC, a cerda de 30 ºC, a cerca de 40 ºC, a cerca de 50 ºC, a cerca de 60 ºC, a cerca de 70 ºC, a cerca de 80 ºC, a cerca de 90 ºC, a cerca de 100 ºC, a cerca de 120 ºC, a cerca de 140 ºC ou semelhante. Nalgumas modalidades, o método é executado a temperaturas superiores à temperatura ambiente, por exemplo a cerca de 25 ºC, e a cerca de 120 ºC, ou entre cerca de 25 ºC e cerca de 100 ºC, ou entre cerca de 40 ºC e cerca de 120 ºC, ou entre cerca de 80 ºC e cerca de 120 ºC. A temperatura pode ser mantida, através do refluxo da solução. Nalguns casos, o método é executado a temperaturas entre cerca de -78 ºC e cerca de 25 ºC, ou entre cerca de 0 ºC e cerca de 25 ºC.

[00234] Os métodos descritos no presente documento podem ser executados a qualquer valor de pH adequado, por exemplo, igual ou inferior a cerca de 13, igual ou inferior a cerca de 12, igual ou inferior a cerca de 11, igual ou inferior a cerca de 11, igual ou inferior a cerca de 10, igual ou inferior a cerca de 9, igual ou inferior a cerca de 8, igual ou inferior a cerca de 7, igual ou inferior a cerca de 6. Nalguns casos, o

valor de pH pode ser superior ou igual a 1, superior ou igual a 2, superior ou igual a 3, superior ou igual a 4, superior ou igual a 5, superior ou igual a 6, superior ou igual a 7, ou superior ou igual a 8. Em alguns casos, o valor de pH pode ser entre cerca de 2 e cerca de 12, ou entre cerca de 3 e cerca de 11, ou entre cerca de 4 e cerca de 10, ou entre cerca de 5 e cerca de 9, ou entre cerca de 6 ou cerca de 8, ou cerca de 7.

[00235] O rendimento percentual de um produto pode ser superior a cerca de 60 %, superior a cerca de 70 %, superior a cerca de 75 %, superior a cerca de 80 %, superior a cerca de 85 %, superior a cerca de 90%, superior a cerca de 92 %, superior a cerca de 95 %, superior a cerca de 96 %, superior a cerca de 97 %, superior a cerca de 98 %, superior a cerca de 99 %, ou superior.

Métodos para a síntese de agente de imagiologia

[00236] Noutros aspectos, são fornecidos métodos para a síntese de agentes de imagiologia. Os métodos descritos no presente documento podem ser usados para a síntese de uma variedade de agentes de imagiologia de acordo com a presente invenção a partir de um precursor de um agente de imagiologia de acordo com a presente invenção.

Fluoretação

[00237] Nalguns casos, o agente de imagiologia é formado através da reação de um precursor de agente de imagiologia (*e.g*, um composto compreendendo a fórmula (II)-(IV)) com um grupo funcional de imagiologia. O precursor do agente de imagiologia pode incluir pelo menos um grupo de saída que seja susceptível de ser substituído por um grupo funcional de imagiologia nucleofílico, como uma espécie fluoreto de ^{18}F. Assim, em certas modalidades, o presente método envolve a reação de um precursor de um agente de imagiologia compreendendo um grupo de saída com uma fonte de um grupo

funcional de imagiologia (*e.g.*, uma espécie de fluoreto). Por exemplo, durante a reação, o grupo funcional de imagiologia substitui o grupo de saída, através de uma reação de substituição, como numa reação S_N2 ou S_N1, produzindo assim o agente de imagiologia. Em certas modalidades, a reação de fluoretação é um procedimento de passo único o qual não necessita de um passo subsequente de desproteção. Isto é, o passo de fluoretação é executado num precursor de agente de imagiologia totalmente desprotegido. Um exemplo não limitativo de um método sintético para a preparação de um agente de imagiologia é ilustrado na Figura 1, caracterizado pelo fato de o precursor do agente de imagiologia-1 ser convertido no agente de imagiologia-1. Nalgumas modalidades, as reações múltiplas de substituição podem ocorrer através de múltiplos grupos de saída, durante a síntese de um agente de imagiologia a partir de um precursor de um agente de imagiologia. Os métodos descritos no presente documento exibem rendimentos melhorados, o que pode permitir a síntese de agentes de imagiologia, incluindo agentes de imagiologia compreendendo um radioisótopo (*e.g.*, ^{18}F). Os agentes de imagiologia podem ser úteis enquanto sensores, ferramentas de diagnóstico e similares. Os métodos sintéticos para a preparação de um agente de imagiologia foram também desenhados para serem usados num sistema de síntese automático para a preparação e purificação de agentes de imagiologia que compreendem um radioisótopo.

[00238] Como descrito no presente documento, em alguns casos, o método para a síntese de uma gente de imagiologia de acordo com a presente invenção pode envolver o uso de um ou mais reagentes (*e.g.*, sais) que podem facilitar a reação química (*e.g.*, uma reação de substituição). Em certas modalidades, a escolha da forma salina pode permitir a fluoretação de um precursor de um agente de imagiologia desprotegido. Sem que se pretenda limitar a uma teoria em particular,

o ânion contrário interage com o grupo funcional de guanidina, evitando assim que este interfira com a reação de fluoretação e/ou pode evitar reações acessórias. Em certas modalidades, o sal é um mesilato (*i.e.*, metanossulfonato), fosfato, sulfato, acetato, formato, benzoato, trifluoroacetato, ou tosilato de um composto de fórmula (II). Em certas modalidades, o sal é um mesilato (*i.e.*, metanossulfonato), acetato, formato, benzoato, trifluoroacetato ou sal de tosilato de um composto de fórmula (II).

[00239] Nalgumas modalidades, um método para a síntese de um agente de imagiologia compreende o contato de um precursor de um agente de imagiologia de acordo com a presente invenção (*e.g.*, um composto compreendendo a fórmula (II), (III), ou (IV)) com uma espécie de fluoreto resultando na substituição do grupo de saída do precursor pela espécie de fluoreto, produzindo um agente de imagiologia (*e.g.*, um composto compreendendo a fórmula (I) compreendendo a espécie de fluoreto).

[00240] Em certas modalidades, o método envolve uma reação de fluoretação nucleofílica. Isto é, um precursor de um agente de imagiologia compreendendo um grupo de saída é reagido em presença de uma espécie de fluoreto, em que uma substituição do grupo de saída do tipo S_N2 ou S_N1 pela espécie de fluoreto produz o agente de imagiologia. Nalgumas modalidades, a espécie de fluoreto é enriquecida isotopicamente com ^{18}F.

[00241] Aqueles com conhecimentos normais na arte estarão despertos para as condições adequadas para a fluoretação de um composto (*e.g.*, um composto de fórmula (II), (III), ou (IV)). Por exemplo, ver o pedido internacional de patente nº PCT/US2011/024109, por Cesati, apresentado a 8 de fevereiro de 2011, que é incorporado no presente documento por referência. Assim, em alguns casos, um composto de fórmula (II), (III), ou (IV), ou

um sal, base livre, ou uma combinação destes, é exposto a uma fonte de fluoreto, opcionalmente enriquecido com um isótopo de fluoreto (*e.g.*, enriquecido com ^{18}F). Em alguns casos, a fonte de fluoreto é um sal de fluoreto (*e.g.*, KF, NaF, floreto tetralalquilamônio).

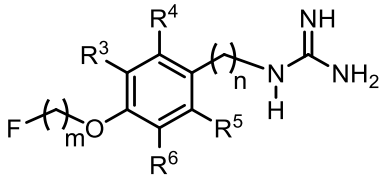
[00242] A fonte de fluoretos pode conter, ou estar associada a ou ser usada em conexão com outro reagente. O reagente pode ser capaz de aumentar a reatividade da espécie de fluoreto ou por outro lado facilitar a conversão do precursor no agente de imagiologia. Por exemplo, num conjunto de modalidades, o reagente pode ser usado em combinação com um ligado multidentado, como um éter de coroa ou um criptando que seja capaz de quelatar um íon metálico. O ligando multidentato pode ser, por exemplo, 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabiciclo[8,8,8]-hexacosano (*i.e.* Kryptofix® 222). Quando a fonte de fluoreto é KF, são úteis os criptandos com uma maior afinidade para o potássio uma vez que quelatam o potássio e assim aumentam a reatividade do íon fluoreto. Nalgumas modalidades, são usados os criptandos com uma afinidade para o potássio próxima da de Kryptofix® 222 (*e.g.*, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, ou uma afinidade superior à de Kryptofix® 222 para o potássio). As condições de reação podem compreender um ou mais solventes.

[00243] Nalgumas modalidades, a fluoretação ocorre na presença de K_2CO_3 e Kryptofix® 222 (ou qualquer outro criptando com afinidade para o cátion de interesse, incluindo por exemplo potássio, próxima da de Kryptofix® 222) em MeCN (acetonitrila) isoladamente ou em combinação com *t*-BuOH, como um solvente. O rácio molar de K_2CO_3 para precursor de agente de imagiologia (como o precursor do agente de imagiologia-1 ou -2, mas não se limitando a estes) varia entre cerca de 0,5:1 a cerca de 5:1, mais preferencialmente entre 0,5:1 e 1:1. Nalgumas modalidades, o rácio molar é de cerca de 0,66:1.

[00244] Nalgumas modalidades, a fluoretação ocorre em presença

de carbonato de tetralquilamônio ou bicarbonato de tetralquilamônio em MeCN como solvente. Nalgumas modalidades, o rácio molar do carbonato ou bicarbonato de tetralaquilamônio face ao precursor do agente de imagiologia (como o precursor do agente de imagiologia-1 ou -2) é de 5:1. Nalgumas modalidades, o rácio molar pode variar entre cerca de 7:1 e cerca de 3:1, ou de cerca de 6:1 a cerca de 4:1, ou entre cerca de 5,5:1 para cerca de 4,5:1. O cátion de tetralquilamônio pode ser tetraetilamônio ou tetrabutilamônio mas não é limitado a estes.

[00245] Compostos compreendendo a fórmula (V):



(V),

[00246] ou um sal, uma base livre, ou uma combinação destes, caracterizado pelo fato de cada um dos radicais R^3-R^6, m, e n serem como definidos acima e descritos nas modalidades do presente documento, tanto isoladamente como em combinação, podem ser produzidos a partir de um precursor usando um processo bi-etápico ou tri-etápico como o descrito no PCT de publicação internacional WO 2008/083056 apresentado por Purohit *et al.*, o qual é incorporado no presente documento como referência.

[00247] Em contraste, os métodos sintéticos fornecidos no presente documento podem envolver uma preparação monoetápica dos agentes de imagiologia da presente invenção (*e.g.*, compostos de fórmula (V), ou um sal, uma base livre, ou uma combinação destes). O método monoetápico envolve no mínimo a fluoretação de um precursor completamente ou parcialmente desprotegido em presença de, por exemplo, K_2CO_3/Kryptofix® 222 (ou outras alternativas adequadas a Kryptofix® 222) ou carbonato ou bicarbonato de tetraalquilamônio, em MeCN isoladamente ou numa mistura de MeCN

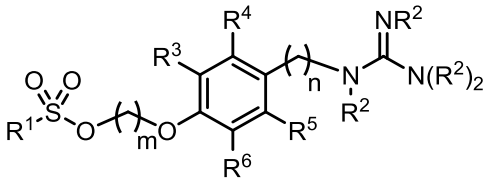
(como uma mistura de MeCN e *t*-BuOH). Estes métodos são particularmente adequados quando são usadas formas salinas particulares dos precursores do agente de imagiologia. Tais sais incluem haleto, acetato, formato, citrato, ascorbato, trifluoroacetato, toluenossulfonato, benzoato, acetato, fosfato, sulfato, tosilato, e mesilato.

[00248] Nalguns casos, os métodos identificam adicionalmente os aniões contrários importantes para a produção de sais de um composto de fórmula (V). Nalguns casos, o ânion contrário pode determinar: (1) a solubilidade do precursor, (2) a pureza do ativo farmacêutico intermediário, e (3) a estabilidade do produto medicamentoso. Nalguns casos, foi demonstrado que o ânion trifluoroacetato é particularmente eficaz. Em certas modalidades, como descrito no presente documento, o precursor do agente de imagiologia e/ou o agente de imagiologia está presente numa forma salina que auxilia a reatividade e/ou a estabilidade do produto de reação e/ou reatante durante e/ou após a desproteção e/ou a reação de fluoretação.

[00249] Nalguns casos, o precursor do agente de imagiologia compreende um grupo funcional de guanidina, o qual pode estar ou não desprotegido, antes da, ou nalgumas circunstâncias após, a fluoretação. Por exemplo, o grupo funcional de guanidina de um composto de fórmula (II) pode ou não estar desprotegido anteriormente à fluoretação. Isto é, em alguns casos, um precursor do agente de imagiologia compreendendo um grupo funcional de guanidina protegido é fluoretado, seguido opcionalmente de uma desproteção. Alternativamente, o grupo funcional de guanidina de um precursor de um agente de imagiologia é desprotegido (*e.g.*, de acordo com os métodos descritos no presente documento), seguido de fluoretação. Como descrito no presente documento, em certas

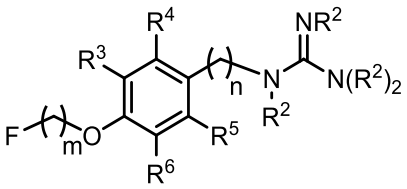
modalidades, a fonte de fluoreto é enriquecida isotopicamente com ^{18}F.

[00250] Em certas modalidades, um composto compreendendo a fórmula (II) é fluoretado em primeiro lugar e em seguida desprotegido. Em certas modalidades, um método compreendendo a fluoretação de um composto compreendendo a fórmula (II):



(II)

[00251] ou um sal, uma base livre, ou uma combinação destes, sob condições adequadas à formação de um composto compreendendo a fórmula (I):



(I),

[00252] ou um sal, ou uma base livre, ou uma combinação destes, caracterizado pelo fato de

[00253] R^3, R^4, R^5, e R^6 poderem ser iguais ou diferentes e serem individualmente hidrogênio, alquila C_1-C_6, heteroalquila, haleto, -OR^7, -SR^7, -$N(R^7)_2$, ou –$C(=O)R^8$, cada um destes opcionalmente substituído;

[00254] cada R^2 poder ser igual ou diferente e ser hidrogênio ou um grupo protetor de nitrogênio;

[00255] cada R^7 poder ser igual ou diferente e ser hidrogênio, alquila, heteroalquila, cicloalquila, haloalquila, arila, heteroarila, ou heterociclila, cada um destes opcionalmente substituído;

[00256] cada R^8 poder ser igual ou diferente e ser hidrogênio, alquila, heteroalquila, cicloalquila, haloalquila, heterociclila, arila, heteroarila, -OH, alquilóxi, -NH_2, alquilamino, -SH, ou alquiltiol, cada um destes opcionalmente substituído;

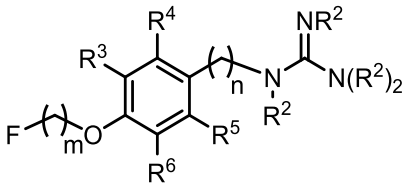
[00257] m ser um número inteiro entre 1 e 12, inclusive; e

[00258] n ser um número inteiro entre 1 e 4, inclusive.

[00259] Cada um de R^1-R^8, m, e n serem como o definido acima e descrito nas modalidades do presente documento, tanto isoladamente e em combinação, a menos que expressamente referido.

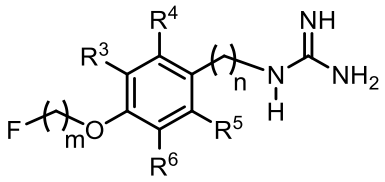
[00260] As condições adequadas para a fluoretação de um composto são descritas no presente documento.

[00261] Nalgumas circunstâncias, no seguimento da fluoretação de um composto compreendendo a fórmula (II) para a formação de um composto compreendendo a fórmula (I), o composto compreendendo a fórmula (I) é completamente ou parcialmente desprotegido. Em certas modalidades, o método compreende a desproteção do composto compreendendo a fórmula (I):



(I),

[00262] ou um sal, base livre, ou uma combinação destes, desde que pelo menos um R^2 não seja H, sob condições apropriadas para a formação de um composto compreendendo a fórmula (V):

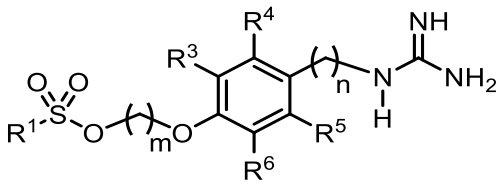


(V),

[00263] ou um sal, uma base livre, ou uma combinação destes. A desproteção pode ocorrer, por exemplo, sob condições acídicas (*e.g.*, pH igual ou inferior a 4), e opcionalmente a temperaturas elevadas (*e.g.*, variando entre cerca de 100-150 ºC).

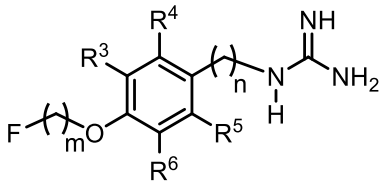
[00264] Nalguns casos, contudo, um precursor do agente de imagiologia compreendendo um grupo funcional de guanidina desprotegido é fluoretado. Por exemplo, em certas modalidades, o

método compreende a fluoretação de um composto compreendendo a fórmula (IV):



(IV)

[00265] ou um sal, uma base livre, ou uma combinação destes, sob condições adequadas à formação de um composto de fórmula (V):



(V),

[00266] ou um sal, uma base livre, ou uma combinação destes, caracterizado pelo fato de

[00267] R^1 ser alquila, heteroalquila, cicloalquila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alquenila, alquinila, heterociclila, ou haloalquila, cada um destes opcionalmente substituído;

[00268] R^3, R^4, R^5, e R^6 poderem ser iguais ou diferentes e serem individualmente hidrogênio, alquila C_1-C_6, heteroalquila, haleto, -OR^7, -SR^7, -$N(R^7)_2$, ou –$C(=O)R^8$, cada um destes opcionalmente substituído;

[00269] cada R^7 poder ser igual ou diferente e ser hidrogênio, alquila, heteroalquila, cicloalquila, haloalquila, arila, heteroarila, ou heterociclila, cada um destes opcionalmente substituído;

[00270] cada R^8 pode ser igual ou diferente e ser hidrogênio, alquila, heteroalquila, cicloalquila, haloalquila, heterociclila, arila, heteroarila, -OH, alquilóxi, -NH_2, alquilamino, -SH, ou alquiltiol, cada um destes opcionalmente substituído;

[00271] m ser um número inteiro entre 1 e 12; e

[00272] n ser um número inteiro entre 1 e 4, inclusive.

[00273] Cada um dos radicais R^1, R^3-R^8, m, e n são como definidos acima e descritos nas modalidades do presente documento, tanto

isoladamente e em combinação, a menos que expressamente referido em contrário.

[00274] Em alguns casos, foi descoberto que a estabilidade, a solubilidade, e/ou a reatividade de um precursor de éster de ácido sulfônico ao seu composto fluoretado correspondente é dependente da forma salina derivada de sal de guanidina. Por exemplo, uma investigação de uma série de sais de ácidos minerais (*e.g.*, cloreto, fosfato, e sais de sulfato) demonstrou propriedades físicas variáveis relevantes para a manufatura e capacidade de armazenamento a longo prazo. O desenvolvimento de forma salina revelou diferenças de solubilidade em sistemas de solventes múltiplos relevantes para a química de fluoretação moderna incluindo, por exemplo, MeCN, *t*-BuOH, e misturas destes. Nalgumas circunstâncias, a solubilidade do precursor do agente correlacionou-se com a eficiência de fluoretação global, uma vez que limiares mínimos de concentração do precursor do agente de imagiologia serem necessários para atingir as taxas preferenciais de fluoretação em relação às taxas de decomposição. Adicionalmente, em alguns casos, as taxas de reação foram também variáveis de acordo com a seleção do ânion contrário, mesmo a valores equivalentes de molaridade da solução.

[00275] Nalgumas modalidades, um método para a síntese de um composto fluoretado compreende a reação, em presença de um reagente (*e.g.*, um íon carbonato ou bicarbonato), (i) um precursor de um composto fluoretado compreendendo um substituinte substituído por uma haleto ou um grupo contendo sulfonato, com (ii) um sal compreendendo uma espécie de fluoreto e um cátion fracamente coordenado.

[00276] Como usado no presente documento, o termo "grupo de saída" é dado no seu significado normal no estado da arte da química orgânica sintética e refere-se a um átomo ou um grupo capaz de ser

substituído por um nucleófilo. Exemplos de grupos de saída adequados incluem, mas não se limitam a, haletos (como cloreto, brometo, ou iodeto), alquiloxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, alcanossulfoniloxi, arenossulfoniloxi, alquil-carboniloxi (*e.g.* acetoxi), arilcarboniloxi, ariloxi, metoxi, N,O-dimetilhidroamino, pixilo, e haloformatos. Nalguns casos, o grupo de saída é um éster de ácido sulfônico, como um toluenossulfonato (tosilato, Ts), metanossulfonato (mesilato, Ms), *p*-bromobenzenossulfonilo (brosilato, Bs), ou trifluorometanossulfonato (triflato, Tf). Nalguns casos, o grupo de saída pode ser um brosilato, como p-bromobenzenosulfonila. Nalguns casos, o grupo de saída pode ser um nosilato, como 2-nitrobenzenossulfonilo. Nalguns casos, o grupo de saída pode também ser um óxido de fosfina (*e.g.*, formado durante uma reação de Mitsunobu) ou um grupo de saída interno como um epóxido ou sulfato cíclico. Nalgumas modalidades, o grupo de saída é um grupo contendo um sulfonato. Nalgumas modalidades, o grupo de saída é um grupo tosilato.

[00277] Nalgumas modalidades, um ou mais reagentes usados na mistura de reação compreendendo o precursor do agente de imagiologia e a espécie de fluoreto. Um "reagente", também referido como sendo um "aditivo", é qualquer composto químico adicionado a uma mistura de reação. O reagente pode ser consumido ou não consumido durante a reação. O reagente pode ser um reagente catalítico ou estequiométrico. Exemplos de reagentes incluem catalizadores, sais, oxidantes, agentes redutores, agentes quelantes, bases, ácidos, metais, reagentes de transferência de fase, e outros como seria apreciado por alguém conhecedor da arte.

[00278] O reagente pode, nalguns casos, facilitam a reação entre um precursor de um agente de imagiologia e a espécie de fluoreto e/ou podem ajudar na estabilização do agente de imagiologia

resultante. Por exemplo, as espécies de fluoreto podem ter uma reatividade relativamente reduzida (*e.g.*, nucleofilicidade), e adição de certos reagentes podem aumentar a reatividade das espécies de fluoreto. Como uma modalidade ilustrativa, uma espécie de fluoreto pode ser um íon carregado negativamente (*e.g.*, um íon isotopicamente enriquecido ^{18}F), e um reagente pode ser usado para se ligar a quaisquer iões contrários carregados positivamente presentes no interior da mistura de reação, aumentando assim a reatividade do íon de fluoreto. Um exemplo de um tal reagente é um criptando como, mas não se limitando a, Kryptofix (*e.g.*, Kryptofix® 222). Nalgumas modalidades, o reagente diminui a taxa das reações acessórias indesejadas, como descritas abaixo.

[00279] Nalguns casos, o reagente pode ser combinado com a espécie de fluoreto antes do seu contato com o precursor do agente de imagiologia. Por exemplo, em certas modalidades é preparada uma solução compreendendo a espécie de fluoreto e o reagente, e a solução é adicionada a um precursor do agente de imagiologia. Noutras modalidades, é preparado um sólido compreendendo a espécie de fluoreto e o reagente, e o sólido é colocado em contato com um precursor de um agente de imagiologia em solução. Em certas modalidades, a espécie de fluoreto é adsorvida num suporte sólido (*e.g.*, uma coluna de troca aniônica), e é usada uma solução compreendendo um reagente para a eluição da espécie de fluoreto a partir do suporte sólido. A solução eluída é em seguida colocada em contato com o precursor do agente de imagiologia, ou é concentrado para a produção de um sólido, o qual é em seguida colocado em contato com o precursor do agente de imagiologia em solução.

[00280] Nalgumas modalidades, o reagente é um sal de bicarbonato. Como usado no presente documento, o termo "sal de bicarbonato" refere-se a um sal compreendendo um íon de

bicarbonato ou de hidrogênio carbonato (íon HCO_3^-). O sal de bicarbonato pode ser um metal de bicarbonato, como o bicarbonato de sódio, bicarbonato de cálcio, bicarbonato de potássio, e bicarbonato de magnésio. Em certas modalidades, o sal de bicarbonato é bicarbonato de potássio ($KHCO_3$). Nalgumas modalidades, o sal de bicarbonato compreende um íon contrário não metálico, como bicarbonato de amônio. Por exemplo, o sal de bicarbonato pode ser um sal de bicarbonato de tetralquilamônio tendo a fórmula, R_4NHCO_3, caracterizado pelo fato de R_4 ser alquila. Nalgumas modalidades, R pode ser uma alquila de pequena dimensão, como metila, etila, propila, butila, pentila, hexila, ou similar. Em certas modalidades, o sal de amônio é Et_4NHCO_3. Em algumas modalidades, o sal é Me_4NHCO_3, *i*-Pr_4NHCO_3, *n*-Pr_4NHCO_3, *n*-Bu_4NHCO_3, *i*-Bu_4NHCO_3, ou *t*-Bu_4NHCO_3.

[00281] Nalgumas modalidades, o reagente é um sal de bicarbonato. Como usado no presente documento, o termo "sal de carbonato" refere-se a um sal compreendendo um íon de carbonato (íon de CO_3^{-2}). O sal de carbonato pode ser um carbonato de um metal, como carbonato de sódio, carbonato de cálcio, carbonato de potássio, e carbonato de magnésio. Em certas modalidades, o sal de carbonato é carbonato de potássio (K_2CO_3). Nalgumas modalidades, o sal de carbonato compreende um íon contrário não metálico, como carbonato de amônio. Por exemplo, o sal de carbonato pode ser um sal de carbonato de tetralquilamônio tendo a fórmula $(R_4N)_2CO_3$, caracterizado pelo fato de R ser alquila. Nalgumas modalidades, R pode ser um radical alquila de pequena dimensão, como metila, etila, propila, butila, pentila, hexila, ou similares Nalgumas modalidades, o sal de amônio é $(Et_4N)_2CO_3$. Noutras modalidades, o sal é $(Me_4N)_2CO_3$, (*i*-$Pr_4N)_2CO_3$, (*n*-$Pr_4N)_2CO_3$, (*n*-$Bu_4N)_2CO_3$, (*i*-$Bu_4N)_2CO_3$, ou (*t*-$Bu_4N)_2CO_3$.

[00282] Sem que se pretenda ficar limitado a qualquer teoria em

particular, o uso de sais de bicarbonato, carbonato, e/ou amônio pode auxiliar na redução da taxa de reações competidoras como a hidrólise durante a fluoretação nucleofílica de um precuros de um agente de imagiologia.

[00283] Nalgumas modalidades, o reagente é um sal compreendendo um cátion que forma um sal fracamente coordenado com uma espécie de fluoreto. Como usado no presente documento, um "cátion que forma um sal fracamente coordenado com uma espécie de fluoreto" refere-se a um cátion que torna a espécia de fluoreto reativa no contexto da reação de fluoretação. Por exemplo, o cátion pode não se ligar fortemente à espécie de fluoreto, permitindo que a espécie de fluoreto atue como um nucleófilo durante uma reação de fluoretação nucleofílica. Aqueles de conhecimentos normais no estado da técnica poderiam ser capazes de escolher um cátion apropriado que fosse adequado como um íon contrário fracamente coordenado para uma espécie de fluoreto. Por exemplo, o cátion pode ter um raio atómico relativamente grande e/ou pode ser uma base de Lewis fraca. Nalguns casos, o cátion pode ser selecionado para ser lipofílico. Em alguns casos, o cátion pode compreender um ou mais grupos alquila. Exemplos de catiões fracamente coordenados incluem iões de césio, iões de amônio, sais fracamente coordenados de hexametilpiperidina, $S(NMe_2)_3$, $P(NMe_2)_4$, sais de tetralquilfosfônio, sais de tetrarilfosfónio (*e.g*, tetrafenilfosfônio), hexakis(dimetilamino)difosfoazénio, e tris(dimetilamino)sulfônio.

[00284] Nalgumas modalidades o reagente é um sal de amônio, *i.e.*, um sal compreendendo um íon substituído ou não substituído. Nalguns casos, o íon de amônio é um cátion fracamente coordenado. Nalguns casos, o sal de amônio tem a fórmula, R_4NX, onde cada R pode ser igual ou diferente e é alquila, heteroalquila, arila, heteroarila, ou heterocíclico, cada um destes opcionalmente substituído, e X é um íon

contrário carregado negativamente. Nalguns casos, R é alquila, heteroalquila, arila, heteroarila, ou heterocíclico, cada um destes opcionalmente substituído. O sal de amônio pode incluir uma gama de iões contrários carregados negativamente, incluindo haletos, carbonatos e bicarbonatos. Exemplos de sais de amônio incluem, mas não se limitam a, sais de bicarbonato de amônio, sais de hidróxido de amônio, sais de acetato de amônio, sais de lactato de amônio, sais de trifluoroacetato de amônio, sais de metanossulfonato de amônio, sais de *p*-toluenossulfonato de amônio, sais de nitrato de amônio, sais de haleto de amônio (*e.g.*, sais de iodeto de amônio), e sais de bissulfato de amônio.

[00285] Num conjunto de modalidades, o sal de amônio é um sal de tetraalquilamônio, como sal de bicarbonato de tetralquilamônio. Por exemplo, o sal de amônio pode ter a fórmula, R_4NHCO_3, caracterizado pelo fato de cada R ser independentemente alquila. Nalguns casos, R é opcionalmente substituído. Nalgumas modalidades, o grupo alquila é um grupo alquila C_1-C_6 de pequena dimensão. Nalgumas modalidades o sal de tetralquilamônio é um sal de tetraalquilamônio básico.

[00286] O sal (*e.g.*, sal de bicarbonato e/ou sal de amônio) pode ser utilizado na reação de forma a que o rácio molar do sal em relação ao precursor do agente de imagiologia seja inferior a ou igual a cerca de 10:1, ou inferior a ou igual a cerca de 9:1, ou inferior ou igual a cerca de 8:1, ou inferior a ou igual a cerca de 7:1, ou inferior ou igual a cerca de 6:1, ou inferior ou igual a cerca de 5:1, ou inferior a ou igual a cerca de 4:1, ou inferior a ou igual a cerca de 3:1, ou inferior a ou igual a cerca de 2:1, ou inferior ou igual a cerca de 1:1. Nalguns casos, a razão molar do sal em relação ao precursor do agente de imagiologia é entre cerca de 3:1 e cerca de 8:1, ou entre cerca de 4:1, e cerca de 7:1, ou entre cercad e 5:1 ou cerca de 7:1, ou entre cerca de 5:1 e cerca de 8:1.

[00287] Nalgumas modalidades, o reagente é usado em combinação com uma espécie capaz de aumentar a reatividade da espécie de fluoreto ou de outra forma aumentar a conversão do precursor do agente de imagiologia no agente de imagiologia. Por exemplo, a espécie pode ser um composto capaz de quelatar um ou mais iões (*e.g.*, iões metálicos) que podem estar presentes no seio da mistura de reação. Sem se desejar limitar pela teoria, as espécies podem ser usadas para quelatar o íon contrário à espécie de fluoreto, tal como o íon potássio, e assim aumentando a reatividade (*e.g.*, nucleofilicidade) das espécies de fluoreto. Em certas modalidades, o reagente é usado em combinação com um ligando multidentado, tal como um éter de coroa ou um criptando que é capaz de quelatar um íon metálico. O ligando multidentado (*e.g.*, criptando) pode ser selecionado com base no íon metálico a quelatar. O ligando multidentado pode ser, por exemplo, 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabiciclo[8,8,8]-hexacosano (*e.g*, Kryptofix® 222). Outros criptandos serão conhecidos daqueles com conhecidos normais do estado da técnica.

[00288] Algumas modalidades envolvem o uso de um sal de carbonato em combinação com 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabiciclo[8,8,8]-hexacosano. Numa modalidade específica, é usado carbonato de potássio em combinação com 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabiciclo[8,8,8]-hexacosano.

[00289] Num outro conjunto de modalidades, pode ser vantajosa a utilização de métodos descritos no presente documento na ausência de um criptando. O termo "criptando" advém do seu significado normal no estado da técnica e refere-se a um ligando, multidentato, bi ou policíclico, para um cátion. Por exemplo, o método pode ser executado usando um sal de amônio, na ausência de um criptando (*e.g.*, 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabiciclo[8,8,8]-hexacosano).

Nalguns casos, os criptandos podem aumentar o valor de pH da solução de reação, o que em presença de outro reagente (*e.g.*, sal de carbonato) pode afetar adversamente o rendimento e/ou a pureza da reação de fluoretação. Dessa forma, a execução da reação de fluoretação, na ausência de um criptando, e opcionalmente na presença de outro reagente (*e.g.*, sal de amônio e/ou sal de bicarbonato) pode aumentar o rendimento e/ou a pureza da reação, como descrito no presente documento.

[00290] Num outro conjunto de modalidades, o método é executado na ausência de um sal de carbonato.

[00291] Nalgumas modalidades, o uso de um sal na reação aumenta o rendimento em cerca de 10 %, em cerca de 20 %, em cerca de 30 %, em cerca de 40 %, em cerca de 50 %, em cerca de 60 %, em cerca de 70 %, em cerca de 80 %, em cerca de 90 %, em cerca de 100 %, em cerca de 200 %, em cerca de 300 %, em cerca de 400 %, em cerca de 500 %, ou superior, em relação à execução da reação sob essencialmente as mesmas condições mas na ausência de um sal.

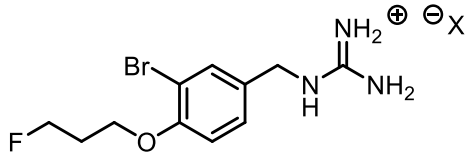
[00292] Como pode ser entendido por alguém de conhecimentos normais do estado da técnica, durante a fluoretação, qualquer espécie aniônica associada (*e.g.*, em circunstâncias em que o material inicial é um sal) pode ser substituída. Isto é, o material inicial pode ser fornecido como um primeiro sal (*e.g.*, trifluoroacetato, cloreto), e o produto isolado (*e.g.*, o produto fluoretado) pode ser isolado como um segundo sal diferente (*e.g.*, formato, ascorbato, citrato, ou trifluoroacetato). Nalguns casos, após a formação de um sal, o ânion contrário pode ser substituído num passo de reação adicional. Por exemplo, o sal de HCl de um composto pode ser exposto a um reagente adequado (*e.g.*, AgOAc, ou AgOBz) de forma a que o composto dê origem ao sal do reagente correspondente (*e.g.*, sal de

acetato ou sal de benzoato, respetivamente). Como outro exemplo, o sal de TFA de um composto pode ser exposto a um reagente adequado (*e.g.*, ácido fosfórico ou metanossulfônico) de forma a que o composto forme o sal correspondente do reagente (*e.g.*, sal de fosfato ou sal de metanossulfonato, respetivamente). O sal intermediário (*e.g.*, sal de trifuloroacetato ou sal de cloreto nos exemplos anteriores) pode ser ou não isolado antes da exposição ao reagente.

[00293] Aqueles de conhecimentos normais no estado da técnica serão capazes de escolher e/ou determinar o conjunto de condições apropriadas (*e.g.*, concentração, temperatura, pressão, tempo de reação, solventes) adequadas para serem usadas numa aplicação particular. O agente de imagiologia pode ser adicionalmente processado usando uma ou mais técnicas de purificação, e pode ser opcionalmente combinado com componentes adicionais, como um agente estabilizador.

[00294] Nalgumas modalidades, o agente de imagiologia é formado como um sal (*e.g.*, um sal farmaceuticamente aceitável).

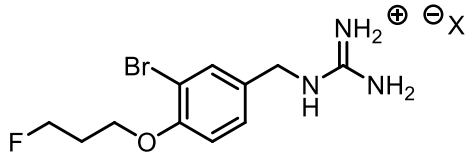
[00295] Nalgumas modalidades, é fornecido um sal de formato compreendendo a fórmula (VI):



(VI),

[00296] em que $X^{\ominus}$ é formato.

[00297] Noutras modalidades, é fornecido um sal de ascorbato compreendendo a fórmula (VII):

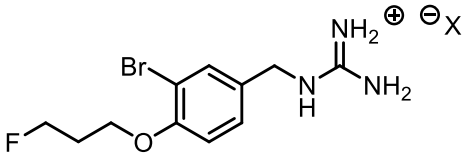


(VII),

[00298] em que $X^{\ominus}$ é ascorbato.

[00299] Noutras modalidades, é fornecido um sal de citrato

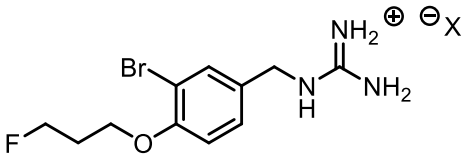
compreendendo a fórmula:



(IX)

[00300] em que $X^{\ominus}$ é citrato.

[00301] Noutras modalidades, é fornecido um sal de trifluoroacetato compreendendo a fórmula:

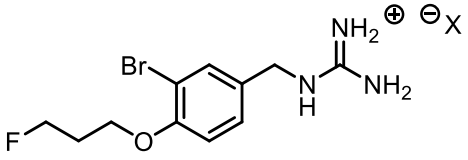


(X)

[00302] em que $X^{\ominus}$ é trifluoroacetato.

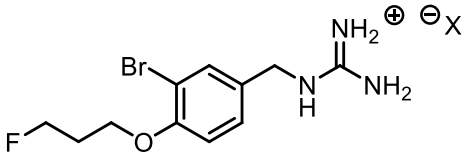
[00303] Em certas modalidades, o fluoreto do sal de fórmula (I), (VI), (VII), (IX), ou (X) é isotopicamente enriquecido com ^{18}F. Nalgumas modalidades, é fornecida uma composição farmaceuticamente aceitável.

[00304] Em certas modalidades, a composição farmaceuticamente aceitável compreende um sal compreendendo a fórmula (VI):



(VI).

[00305] em que $X^{\ominus}$ é formato, ou um sal compreendendo a fórmula (VII):



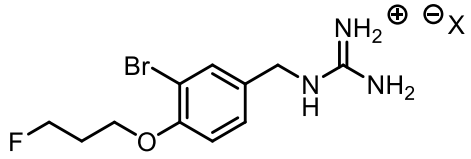
(VII)

[00306] em que $X^{\ominus}$ é ascorbato, ou combinações destes, e opcionalmente um excipiente farmaceuticamente aceitável. Outras composições farmaceuticamente aceitáveis compreendem o sal de citrato de fórmula (IX) ou o sal de trifluoroacetato de fórmula (X).

[00307] Os excipientes farmaceuticamente aceitáveis e outros

aspectos das composições farmaceuticamente aceitáveis são descritos no presente documento.

[00308] Foi descoberto que o sal de formato e sal de ascorbato têm propriedades inesperadas incluindo uma mais elevada pureza e/ou estabilidade quando comparado com outras formas salinas do composto compreendendo a fórmula (VIII):



(VIII)

[00309] Em que $X^{\ominus}$ é um ânion contrário.

[00310] Adicionalmente, em alguns casos, foi descoberto que a forma salina do precursor do composto de fórmula (VI) ou (VII) podem influenciar a pureza do produto final numa composição farmaceuticamente aceitável (*e.g.*, para ser usado como um agente de imagiologia). Por exemplo, a respeito do sal de formato (*i.e.*, um composto de fórmula (VI)), foi descoberto que esta forma salina tem propriedades inesperadas no que diz respeito à purificação (*e.g.*, o composto pode ser isolado com maior facilidade e/ou com maior rendimento quando comparado com outras formas salinas). Isto pode ser devido às características de solubilidade do sal. Adicionalmente, foi descoberto que a forma salina tem características inesperadas no que respeita à sua estabilidade. Nalgumas modalidades, os sais de ascorbato dos agentes de imagiologia isotopicamente enriquecidos em ^{18}F são substancialmente mais estáveis quando comparados com outras formas salinas.

[00311] Nalgumas modalidades, a conversão de um composto de fórmula (VIII) num composto adequado para ser usado numa composição farmaceuticamente aceitável envolve três passos: (1) purificação (*e.g.*, por HPLC), (2) troca de solvente, e (3) formulação. Nalguns casos, o composto de fórmula (VIII) é purificado por HPLC, e

a purificação, retenção e/ou resolução do composto é sensível ao valor de pH e/ou capacidade tampão da fase móvel. Vários reagente podem estar contidos na fase móvel para purificar eficazmente o composto, incluindo modificadores de ácido acético, cítrico e/ou fórmico. Numa modalidade particular, a presença de ácido fórmico na fase móvel é particularmente eficaz. Adicionalmente, foi também descoberto que o aditivo também influencia a troca de solvente, uma vez que a eluição de um composto (*e.g.*, através de uma coluna C-18 Se*p*-Pak®) pode depender da composição da fase móvel. Nalguns casos, a formulação do sal pode ser influenciada tanto pelo valor de pH da solução e pela identidade da forma salina. O valor de pH pode ser ajustado para se controlar a decomposição radiolítica aguda durante a troca de solvente, enquanto que a escolha do ânion contrário pode ser baseada na capacidade anti-oxidante a longo prazo.

[00312] Aqueles de conhecimentos normais no estado da técnica seriam capazes de selecionar uma fonte de espécies de fluoreto adequada para ser usada nos métodos de acordo com a presente invenção. O termo "espécie de fluoreto" como usado no presente documento refere-se a um átomo de fluoreto ou um grupo de átomos compreendendo pelo menos um átomo de fluoreto, caracterizado pelo fato do átomo de fluoreto ser capaz de reagir com outro composto (*e.g.*, um precursor de um agente de imagiologia). Nalgumas modalidades, uma espécie isotopicamente enriquecida em ^{18}F pode ser produzida através da reação nuclear $^{18}O(p,n)^{18}F$ obtida a partir do bombardeamento de $[^{18}O]H_2O$ num ciclotrão. O método pode envolver o tratamento de uma solução da espécie com ^{18}F para a remoção de quaisquer impurezas, como a $[^{18}O]H_2O$ não reagida. Por exemplo, uma solução da espécie ^{18}F pode ser filtrada através de uma coluna de troca aniônica, em que a espécie ^{18}F fique retida na resina da matriz catiônica, enquanto que a $[^{18}O]H_2O$ é eluída. A espécie ^{18}F é em

seguida removida através da lavagem da coluna de troca aniônica com várias misturas de solventes e reagentes opcionais (*e.g.*, sais) formando uma solução que contém ^{18}F. Nalguns casos, a coluna de troca aniônica é lavada com uma solução aquosa de um sal, como K_2CO_3 ou Et_4NHCO_3. Noutros casos, a coluna é lavada (*e.g.*, com K_2CO_3 aquoso) e a solução resultante é diluída (*e.g.*, com MeCN) e/ou concentrada (*e.g*, até à secura usando temperatura elevada e/ou pressão reduzida). Podem ser obtidos [^{18}F]KF e/ou [^{18}F]Et_4NF anidros e reagidos com um composto ou um sal destes.

[00313] Nalguns casos, a solução contendo ^{18}F é combinada com componentes adicionais antes da reação com o precursor do agente de imagiologia. Por exemplo, um ou mais solventes podem ser adicionados para diluir a solução contendo ^{18}F para a concentração desejada. Em certas modalidades, a solução contendo ^{18}F é diluída com acetonitrila (MeCN). Em certas modalidades, a solução contendo ^{18}F é diluída com acetonitrila (MeCN) e com *t*-BuOH.

[00314] Nalguns casos, a solução contendo ^{18}F pode ser concentrada até à secura pela exposição a temperatura elevada e/ou pressão reduzida para a formação de um sólido contendo ^{18}F anidro. Nalgumas modalidades, o sólido contendo ^{18}F pode compreender adicionalmente um ou mais reagentes (*e.g.* sais). A composição química do sólido contendo ^{18}F pode depender do número e tipo de reagentes usados na preparação da solução contendo ^{18}F. Por exemplo, a solução de carbonato de potássio pode ser usada para eluir as espécies de ^{18}F da coluna de troca aniônica, resultando assim num sólido contendo ^{18}F compreendendo [^{18}F]KF. Num outro exemplo, uma solução de bicarbonato de tetraetilamônio é usada para a eluição de espécies de ^{18}F a partir da coluna de troca aniônica, resultando assim num sólido contendo ^{18}F compreendendo [^{18}F]-Et_4NF.

[00315] Nalguns casos, a solução compreendendo a espécie de ^{18}F

é aquecida a uma temperatura situada no intervalo entre a temperatura ambiente e cerca de 200 ºC. Por exemplo, uma solução compreendendo fluoreto-[^{18}F] pode ser aquecida a temperaturas elevadas para encorajar a evaporação do solvente (*e.g.*, a cerca de 110 ºC). Nalgumas modalidades, a solução é aquecida a uma temperatura situada no intervalo entre cerca de 90-120 ºC ou de cerca de 100-150 ºC. Nalguns casos, a solução é aquecida a cerca de 75 ºC, cerca de 85 ºC, cerca de 95 ºC, cerca de 105 ºC, cerca de 115 ºC, cerca de 125 ºC, ou superior. Nalguns casos, a solução é colocada sob uma pressão reduzida de cerca de 100 mm de Hg, de cerca de 125 mm de Hg, de cerca de 150 mm de Hg, de cerca de 175 mm de Hg, de cerca de 200 mm de Hg, de cerca de 225 mm de Hg, de cerca de 250 mm de Hg, de cerca de 275 mm de Hg, de cerca de 300 mm de Hg, de cerca de 325 mm de Hg, de cerca de 350 mm de Hg, de cerca de 375 mm de Hg, de cerca de 400 mm de Hg, ou superior. Em alguns casos, a solução é colocada a uma pressão reduzida de cerca de 100 mbar, de cerca de 125 mbar, de cerca de 150 mbar, de cerca de 175 mbar, de cerca de 200 mbar, de cerca de 225 mbar, de cerca de 250 mbar, de cerca de 275 mbar, de cerca de 280 mbar, de cerca de 300 mbar, de cerca de 325 mbar, de cerca de 350 mbar, de cerca de 375 mbar, de cerca de 400 mbar, de cerca de 450 mbar, de cerca de 500 mbar, ou superior. Aqueles com conhecimentos normais no estado da técnica seriam capazes de escolher e/ou determinar as condições adequadas para um processo particular. Nalgumas modalidades, a solução é concentrada até à secura a cerca de 150 mm de Hg e a cerca de 115 ºC. Nalgumas modalidades, a solução é concentrada até à secura a cerca de 375 mm de Hg e a cerca de 115 ºC. Nalgumas modalidades, a solução é concentrada até à secura a cerca de 400 mbar e a cerca de 110-150 ºC. Nalgumas modalidades, a solução é concentrada até à secura a cerca de 280 mbar e a cerca de

95-115 ºC.

[00316] A espécie de fluoreto e/ou o reagente, se presente, é em seguida colocada em contato com o precursor do agente de imagiologia sob condições que resultam na conversão do precursor do agente de imagiologia no produto do agente de imagiologia através de uma fluoretação nucleofílica. Aqueles com conhecimentos normais no estado da técnica seriam capazes de selecionar condições adequadas para serem usadas numa reação particular. Por exemplo, o rácio de espécie de fluoreto face a precursor de agente de imagiologia pode ser escolhido de cerca de 1:10,000 ou superior, cerca de 1:5000 ou superior, cerca de 1:3000 ou superior, cerca de 1:2000 ou superior, cerca de 1:1000 ou superior, cerca de 1:500 ou superior, cerca de 1:100 ou superior, cerca de 1:50 ou superior, cerca de 1:10 ou superior, cerca de 1:5 ou superior, ou, em alguns casos, cerca de 1:1 ou superior. Nalgumas modalidades a espécie de fluoreto pode estar presente a cerca de 10 % mol/mol, ou cerca de 5 % mol/mol, ou cerca de 3 % mol/mol, ou cerca de 2 % mol/mol, ou cerca de 1 % mol/mol, ou cerca de 0,5 % mol/mol, ou cerca de 0,1 % mol/mol, ou cerca de 0,05 % mol/mol, ou cerca de 0,01 % mol/mol, em relação à quantidade de um precursor do agente de imagiologia. Nalgumas modalidades, a espécie de fluoreto é isotopicamente enriquecida em ^{18}F. Por exemplo, o rácio da espécie ^{18}F para o precursor do agente de imagiologia pode ser escolhida para ser cerca de 1:1,000,000 ou superior, cerca de 1:500,000 ou superior, ou cerca de 1:250,000 ou superior, cerca de 1:100,000 ou superior, cerca de 1:50,000 ou superior, cerca de 1:25,000 ou superior, cerca de 1:10,000 ou superior, cerca de 1:5000 ou superior, cerca de 1:3000 ou superior, cerca de 1:2000 ou superior, cerca de 1:1000 ou superior, cerca de 1:500 ou superior, cerca de 1:100 ou superior, cerca de 1:50 ou superior, cerca de 1:10 ou superior, cerca de 1:5 ou superior, ou em alguns casos, cerca de 1:1

ou superior.

[00317] Nalgumas modalidades, a reação de fluoretação nucleofílica é executada em presença de um ou mais solventes, por exemplo, um solvente orgânico, um solvente não orgânico (*e.g.*, um solvente aquoso), ou uma combinação destes. Nalguns casos, o solvente é um solvente polar ou um solvente apolar. Em algumas modalidades, o solvente é uma solução aquosa, como água. O solvente compreende pelo menos cerca de 0,001 % de água, pelo menos cerca de 0,01% de água, pelo menos cerca de 0,1 % de água, pelo menos cerca de 1 % de água, pelo menos cerca de 5 % de água, pelo menos cerca de 10 % de água, pelo menos cerca de 20 % de água, pelo menos cerca de 30 % de água, pelo menos cerca de 40 % de água, pelo menos cerca de 50 % de água, ou superior. Nalguns casos, o solvente pode compreender entre cerca de 0,1 % e cerca de 100 %, cerca de 1 % a cerca de 90 %, cerca de 1 % a cerca de 70 %, cerca de 1 % a cerca de 50 %, ou cerca de 10 % a cerca de 50 %. Nalguns casos, o solvente compreende não mais que 10 % de água, cerca de 5 % de água, cerca de 4 % de água, cerca de 3 % de água, cerca de 2 % de água, cerca de 1 % de água, ou cerca de 0,5 % de água. Nalguns casos, o solvente compreende entre cerca de 0,01 % de água e cerca de 5 % de água, ou entre cerca de 0,01 % de água e cerca de 2 % de água, ou entre cerca de 0,1 % de água e cerca de 0,2 % de água.

[00318] Outros exemplos não limitantes de solventes úteis nos métodos de acordo com a presente invenção incluem, mas não se limitam a, solventes como hidrocarbonetos não halogenados (*e.g.*, pentano, hexano, heptano, ciclohexano), solventes como hidrocarbonetos halogenados (*e.g.*, diclorometano, clorofórmio, fluorobenzeno, trifluorometilbenzeno), solventes como hidrocarbonetos aromáticos (*e.g.*, tolueno, benzeno, xileno), solventes como ésteres

(*e.g.*, acetato de etila), solventes como éteres (*e.g.*, tetra-hidrofurano, dioxano, éter dietílico, dimetoxietano), e solventes como álcool (*e.g.*, etanol, metanol, propanol, isopropanol, *tert*-butanol). Outros exemplos não limitantes de solventes incluem acetona, ácido acético, ácido fórmico, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, acetonitrila, *p*-cresol, glicol, éter de petróleo, tetracloreto de carbono, triamida de hexametil-fosfórico, trietilamina, picolina, e piridina. Nalgumas modalidades, a reação é executada num solvente polar, como acetonitrila. Nalguns casos, o solvente pode ser selecionado de forma a se reduzir e/ou minimizar a formação de produtos acessórios. Em certas modalidades, a reação de fluoretação é executada com MeCN como solvente. Em certas modalidades, a reação de fluoretação é executada com *t*-BuOH como solvente. Em certas modalidades, a reação de fluoretação é executada numa mistura de MeCN e *t*-BuOH como solvente. Em certas modalidades, a reação de fluoretação é executada em DMF como solvente. Em certas modalidades, a reação de fluoretação é executada em DMSO como solvente. Em certas modalidades, a reação de fluoretação é executada em THF como solvente.

[00319] Em certas modalidades, um sólido contendo ^{18}F anidro, compreendendo opcionalmente um reagente com uma solução de um precursor de um agente de imagiologia (*e.g.*, um precursor de tosilato), e a solução resultante é aquecida a uma temperatura elevada durante um período de tempo escolhido. A solução pode ser, por exemplo, uma solução de acetonitrila. Noutras modalidades, uma solução da espécie ^{18}F e de reagente, se presente, é colocada em contato com um precursor de agente de imagiologia sólido ou uma solução do precursor do agente de imagiologia.

[00320] Algumas modalidades envolvem o contato com o precursor do agente de imagiologia com a espécie de fluoreto numa solução com um pH inferior a cerca de 13, inferior a cerca de 12, inferior a cerca de

11. Em alguns casos, a solução tem um pH entre cerca de 8 e cerca de 9, ou entre cerca de 8 e cerca de 10, ou entre cerca de 7 e cerca de 8. Em certas modalidades, o intervalo de valores de pH para a reação de fluoretação é superior a cerca de 6, ou superior a cerca de 7, ou entre e incluindo 7-13, entre e incluindo 6-12, entre e incluindo 7-12, entre e incluindo 8-12, entre e incluindo 9-12, e entre e incluindo 10-12.

[00321] Nalguns casos, a solução compreendendo a espécie ^{18}F, precursor de agente de imagiologia, e, opcionalmente, reagente, é aquecida a uma temperatura elevada durante um período de tempo. Por exemplo a solução pode ser aquecida a cerca de 50 ºC, cerca de 60 ºC, cerca de 70 ºC, cerca de 80 ºC, cerca de 90 ºC, cerca de 100 ºC, cerca de 110 ºC, cerca de 120 ºC, cerca de 150 ºC, cerca de 170 ºC, cerca de 200 ºC, cerca de 225 ºC, cerca de 250 ºC, ou superior, durante um período de cerca de 5 minutos ou inferior, cerca de 10 minutos ou inferior, cerca de 20 minutos ou inferior, cerca de 30 minutos ou inferior. Deve ser entendido que podem ser usadas outras temperaturas e outros tempos de reação. Aquando da finalização da reação, a mistura de reação é arrefecida (*e.g.*, para a temperatura ambiente) e opcionalmente diluída com um solvente, como água, ou misturas de solventes, como água/acetonitrila. Nalgumas modalidades, a mistura de reação é aquecida a temperaturas elevadas para encorajar a evaporação do solvente (*e.g*, a cerca de 95 ºC). Nalgumas modalidades, a solução é aquecida a uma temperatura situada no intervalo de cerca de 55-125 ºC. Nalguns casos, a solução é aquecida a cerca de 65 ºC, cerca de 75 ºC, cerca de 85 ºC, cerca de 95 ºC, cerca de 105 ºC, cerca de 115 ºC, ou superior. Nalguns casos, a solução é colocada sob uma pressão reduzida de cerca de 100 mm de Hg, cerca de 125 mm de Hg, cerca de 150 mm de Hg, cerca de 175 mm de Hg, cerca de 200 mm de Hg, cerca de 225 mm de Hg, cerca de

250 mm de Hg, cerca de 275 mm de Hg, cerca de 300 mm de Hg, cerca de 325 mm de Hg, cerca de 350 mm de Hg, cerca de 375 mm de Hg, cerca de 400 mm de Hg, ou superior. Nalguns casos, a solução é colocada sob uma pressão reduzida de cerca de 100 mbar, cerca de 125 mbar, cerca de 150 mbar, cerca de 175 mbar, cerca de 200 mbar, cerca de 225 mbar, cerca de 250 mbar, cerca de 275 mbar, cerca de 280 mbar, cerca de 300 mbar, cerca de 325 mbar, cerca de 350 mbar, cerca de 375 mbar, cerca de 400 mbar, cerca de 450 mbar, cerca de 500 mbar, ou superior. Aqueles com conhecimentos normais do estado da técnica seriam capazes de escolher e/ou determinar as condições adequadas para um processo particular. Nalgumas modalidades, a solução é concentrada até à secura sob um fluxo de um gás inerte a cerca de 95 ºC.

[00322] Com o finalizar da reação de fluoretação, o agente de imagiologia resultante é opcionalmente sujeito a um ou mais passos de purificação. Em alguns casos, o agente de imagiologia pode ser reconstituído num solvente antes da purificação (*e.g.*, por cromatografia como HPLC). Em alguns casos, o agente de imagiologia é dissolvido em água, acetonitrila, ou combinações destes. Nalgumas modalidades, no seguimento da formação de uma solução compreendendo o agente de imagiologia e o solvente e antes da purificação (*e.g.*, por HPLC), a solução é aquecida. Numa modalidade particular, o agente de imagiologia é reconstituído numa mistura de água/acetonitrila e aquecida (*e.g.*, a uma temperatura de cerca de 90-100 ºC) durante cerca de 1 minuto, cerca de 3 minutos, cerca de 5 minutos, cerca de 10 minutos, cerca de 20 minutos, cerca de 30 minutos, ou mais. No seguimento do aquecimento da mistura, a solução pode ser opcionalmente arrefecida antes da purificação.

Desproteção

[00323] Aqueles com conhecimentos normais do estado da técnica

estarão despertos para as condições adequadas para a desproteção de grupos funcionais de guanidina. Como discutido em seguida, os grupos protetores podem ser removidos antes ou depois da fluoretação. Nalgumas modalidades, as condições adequadas compreendem a exposição de um composto compreendendo um grupo funcional de guanidina protegido a um ácido. O ácido pode ser adicionado diretamente ou numa solução (*e.g.*, como a de um ácido a uma concentração de cerca de 0,1 M, cerca de 0,2 M, cerca de 0,3 M, cerca de 0,4 M, cerca de 0,5 M, cerca de 0,75 M, ou cerca de 1,0 M). Em certas modalidades, o grupo protetor de nitrogênio é *t*-butiloxicarbonila, e o ácido usado para o passo de desproteção é o ácido trifluoroacético. Em certas modalidades, no seguimento da desproteção, o composto é um sal (*e.g.*, um sal de trifluoroacetato).

[00324] Em alguns casos, as condições adequadas para a desproteção compreendem condições acídicas. O ácido pode ser fornecido num rácio de cerca de 2:1, cerca de 1:1, cerca de 1:2, cerca de 1:3, ou cerca de 1:4 ce composto:ácido. Em certas modalidades, o intervalo de pH para a desproteção dos precursores de agente de imagiologia como os compostos de fórmula (II) (ou alternativamente de agentes de imagiologia protegidos fluoretados de acordo com a presente invenção) podem ser igual ou inferior a cerca de 4, incluindo igual a ou inferior a cerca de 3, igual a ou inferior a 2, e igual a ou inferior a cerca de 1.

[00325] As condições podem compreender um ou mais solventes. Exemplos não limitantes dos solventes são fornecidos no presente documento. A reação pode ser executada a qualquer temperatura adequada, e em certas modalidades, a reação de desproteção é executada à temperatura ambiente ou acima da temperatura ambiente. O produto pode ser analisado, isolado, e/ou purificado usando técnicas conhecidas daqueles com conhecimentos normais do estado da

técnica (*e.g.*, cromatografia em coluna, HPLC, NMR, MS, IR, UV/Vis). Em alguns casos, o produto é isolado sob a forma de um sal (*e.g.*, via filtração, cristalização). Em certas modalidades, o sal é um sal de ascorbato. Em certas modalidades, o sal é um sal de formato. Em outras modalidades, o sal é um sal de citrato ou um sal de trifluoroacetato.

Purificação e Formulação

[00326] Nalguns casos, a síntese, purificação, e/ou formulação de um agente de imagiologia (*e.g.*, um composto compreendendo a fórmula (I) ou (V)) são executados usando um sistema de reação automático compreendendo opcionalmente uma cassete, caracterizado pelo fato de a cassete compreender um módulo de síntese, e/ou um módulo de purificação, e/ou um módulo de formulação. Os sistemas automáticos de reação e cassetes são descritos no presente documento.

[00327] A purificação e isolamento podem ser executados usando métodos conhecidos daqueles conhecedores do estado da técnica, incluindo técnicas de separação como cromatografia, ou combinações de várias técnicas de separação conhecidas do estado da técnica, por exemplo, extrações, destilação, e cristalização. Numa modalidade, cromatografia líquida de elevada performance (HPLC) é usada com um solvente, ou mistura de solventes, como um eluente, para a recuperação do produto. Em alguns casos, o eluente inclui uma mistura de água e acetonitrila, como uma mistura de 20:80 de água:acetonitrila. O conteúdo em água e o eluente pode variar entre, por exemplo, cerca de 1 % a cerca de 30 %. Em alguns casos, a purificação por HPLC pode ser executada usando uma coluna C18. O produto pode ser analisado (*e.g.*, por HPLC) para determinar o rendimento (*e.g.*, rendimento radioquímico) e/ou pureza radioquímica. A pureza radioquímica pode ser superior a cerca de 50 %, cerca de 60

%, cerca de 70 %, cerca de 80 %, cerca de 90 %, cerca de 95 %, cerca de 97 %, cerca de 98 %, cerca de 99 %, ou superior. O rendimento percentual de um produto pode ser superior a 10 %, superior a 20 %, superior a 30 %, superior a 40 %, superior a 50 %, superior a cerca de 60 %, superior a cerca de 70 %, superior a cerca de 75 %, superior a cerca de 80 %, superior a cerca de 85 %, superior a cerca de 90 %, superior a cerca de 92 %, superior a cerca de 95 %, superior a cerca de 96 %, superior a cerca de 97 %, superior a cerca de 98 %, superior a cerca de 99 %, ou superior. Nalgumas modalidades, o rendimento radioquímico varia entre 15-50 %.

[00328] O produto pode ser processado adicionalmente usando técnicas de purificação adicionais, como filtração. Em alguns casos, o agente de imagiologia é purificado usando HPLC, para produzir uma solução de fase móvel para HPLC e o agente de imagiologia. A fase móvel de HPLC pode ser subsequentemente substituída por uma solução de ácido ascórbico ou um sal deste, e uma solução de etanol, por filtração através de uma resina C-18 (*e.g.*, cartucho C18 Se*p*-Pak®). Em algumas modalidades, a solução da fase móvel de HPLC e o agente de imagiologia é filtrado através de uma resina C-18, onde o agente de imagiologia permanece na resina e os outros componentes, como o acetonitrila e/ou outros solventes ou componentes, são removidos através de eluição. A resina C-18 pode ser adicionalmente lavada com uma solução de ácido ascórbico ou um sal destes, e o filtrado obtido descartado. Para recuperar o agente de imagiologia purificado, a resina C-18 é lavada com um solvente, como etanol, e a solução resultante é opcionalmente adicionalmente diluída com uma solução de ácido ascórbico ou um sal deste, como descrito na presente invenção.

[00329] Opcionalmente, o produto recuperado é combinado com um ou mais agente estabilizadores, como ácido ascórbico ou um sal

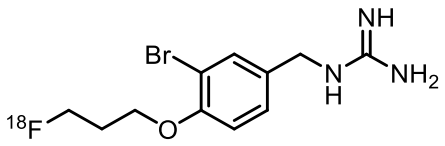
deste. Por exemplo, uma solução compreendendo o agente de imagiologia purificado pode ser adicionalmente diluído com uma solução de ácido ascórbico ou um sal deste. Como descrito no presente documento, uma formulação pode ser preparada através de um sistema de reação automático compreendendo uma cassete.

[00330] Nalguns casos, uma solução compreendendo o produto de agente para imagiologia pode ser esterilizada por filtração (*e.g.*, usando um filtro de esterilização de 13 mm de diâmetro, da Millipore, Millex PVDF 0,22 μm) para o interior de um frasco de produto estéril. O frasco de produto estéril pode ser uma unidade comercialmente disponível, pre-esterilizada que não é aberta durante o processo de produção, uma vez que quaisquer agentes de imagiologia (ou outros componentes) podem ser inseridos asseticamente através do septo antes da utilização. Aqueles com conhecimento normal do estado da técnica seriam capazes de selecionar recipientes adequados e componentes de produção, incluindo unidades comercialmente disponíveis pré-esterilizadas compreendendo um filtro de ventilação de membrana com um tamanho de poro de 0,22 μm e seringas para amostragem de controlo de qualidade.

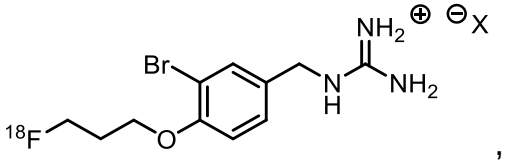
[00331] No seguimento da filtração assética, as doses individuais podem ser cheias em seringas, marcadas, e enviadas para o local clínico. Técnicas de administração de doses, kits, cassetes, métodos e sistemas (*e.g.*, sistemas de reação automáticos) para a síntese de agentes de imagiologia, e procedimentos de teste são descritos no presente documento. Em algumas modalidades, o produto é dispensado numa seringa com 3 ou 5 mL e marcado para distribuição. Os rótulos podem ser preparados na radiofarmácia e aplicados a um escudo da seringa e contentor de expedição. Rótulos adicionais podem ser fornecidos no recipiente de expedição para a inclusão nos registos clínicos do local.

Usos de agentes de imagiologia

[00332] Num outro aspecto, a presente invenção fornece métodos de recolha de imagens de um indíviduo que inclui a administração de uma composição ou formulação que inclui um agente de imagiologia de acordo com a presente invenção (*i.e.*, um composto de fórmula (I), incluindo um composto de fórmula (V), como, mas não se limitando a, agente de imagiologia-1) a um sujeito por injeção, infusão, ou qualquer outro método de administração, e a recolha de imagens da região de interesse do sujeito. As regiões de interesse podem incluir, mas não se limitando a estas, o coração, o sistema cardiovascular, vasos cardíacos, vasos sanguíneos, (*e.g.*, artérias e/ou veias), cérebro, pâncreas, glândulas adrenais, outros órgãos, e tumores. Como descrito no presente documento, o agente de imagem-1 compreende a fórmula:



[00333] ou um sal farmaceuticamente aceitável, base livre, ou uma combinação destes. Em algumas modalidades, um sal farmaceuticamente aceitável do agente de imagiologia-1 compreende a fórmula:



,

[00334] caracterizado pelo fato de $X^{\ominus}$ ser um ânion contrário. Em certas modalidades, $X^{\ominus}$ é formato ou ascorbato. Em algumas modalidades, o $X^{\ominus}$ é citrato ou trifluoroacetato.

[00335] Em algumas modalidades, métodos de acordo com a presente invenção incluem (a) a administração a um sujeito de uma composição que inclui um agente de imagiologia de acordo com a presente invenção incluindo, mas não se limitam a, um agente de

imagiologia-1, e (b) a aquisição de pelo menos uma imagem de pelo menos uma porção do sujeito. Nalgumas modalidades, o passo de aquisição utiliza a tomografia de emissão de pósitrons (PET) para visualizar a distribuição do agente de imagiologia no interior de pelo menos uma porção do sujeito. Como poderá ser entendido por aqueles com conhecimentos normais do estado da técnica, a recolha de imagens usando os métodos de acordo com a presente invenção podem incluir a recolha de imagens do corpo inteiro do sujeito, ou a recolha de imagens de uma região específica do corpo, órgão, ou tecido do sujeito de interesse. Por exemplo, se o sujeito é conhecido por ter, ou se suspeita que tenha isquemia miocárdica, podem ser usados os métodos de acordo com a presente invenção para a recolha de imagens do coração do sujeito. Em algumas modalidades, a recolha de imagens pode ser limitada ao coração ou pode incluir o coração e a vasculatura associada.

[00336] Em algumas modalidades, os agentes de imagiologia de acordo com a presente invenção, incluindo mas não se limitando ao agente de imagiologia-1, são usados para monitorizar e/ou aferir certos aspectos do sistema nervoso simpático (SNS). O SNS desempenha um papel na regulação cardíaca normal e/ou na patogênese do desenvolvimento de falha cardíaca e/ou a sua progressão. Geralmente, no seguimento do insulto miocárdico (*e.g*, enfarte do miocárdio, regurgitação da válvula, hipertensão), ativação compensatória do SNS é induzida para auxiliar a manutenção do suficiente débito cardíaco. A elevação sustentada do SNS cardíaco pode causar um aumento da libertação de norepinefrina cardíaca (NE), redução da ativação do receptor adrenérgico beta1, e/ou redução da ativação do transportador de NE (NET), o que pode resultar num derrame de NE. Níveis mais elevados de NE podem ser atribuídos a hipertrofia miocitária cardíaca, ativação de fibroblastos, deposição de

colagénio, e/ou apoptose miocitária, o que pode resultar na remodelação ventricular e/ou suscetibilidade a arritmia.

[00337] Em algumas modalidades, a aferição das mudanças e/ou da presença de um neurotransmissor num sujeito, e certos parâmetros relacionados com o neurotransmissor fornece um retroinformações relacionadas com eventos cardíacos. Por exemplo, a aferição de NET num sujeito pode ser usado para fornecer retroinformações relativamente a eventos cardíacos e/ou exposição cardíaca a NE. Em alguns casos, o neurotransmissor é uma monoamina que não NE.

[00338] Em algumas modalidades, o neurotransmissor é NE. Utilizando um agente de imagiologia que tenha como alvo NET permita a recolha de imagens da localização, concentração, densidade e/ou distribuição de NETs e também pode ser usado para detetar as mudanças em NETs ao longo do tempo, por exemplo, pela aquisição de uma primeira imagem NET num sujeito ou região de um sujeito; obtenção de uma imagem de NET subsequente do sujeito ou região do sujeito e comparando a primeira imagem e a subsequente. As diferenças entre as imagens podem fornecer informação sobre a mudança do estado de NET no sujeito ou na região do sujeito. As mudanças num parâmetro de NET (*e.g.*, localização, densidade, concentração, e/ou distribuição) ao longo do tempo pode ser avaliada e correlacionada com o início da doença, progressão, e/ou regressão. Em algumas modalidades, um método compreende a administração de uma dose de uma composição farmaceuticamente aceitável (*e.g.*, agente de imagiologia-1) a um sujeito, e aquisição de pelo menos uma imagem de uma porção do sujeito, caracterizado pelo fato de a imagem permitir a avaliação e/ou deteção de NET no sujeito. Em alguns casos, a deteção compreende a deteção de um nível (*e.g.*, concentração) de NET, deteção de uma densidade de NET, deteção da função de NET, e/ou deteção da localização de NET.

[00339] Nalgumas modalidades, mudanças em NET (*e.g.*, densidade, localização, concentração, função) podem ser usadas para avaliar a presença e/ou ausência de uma condição, doença, e/ou disfunção. Por exemplo, em alguns casos, alterações em NET podem ser usadas para avaliar a inervação cardíaca simpática e/ou função miocárdica simpática num sujeito. Por exemplo, um aumento ou decréscimo na concentração de NET numa porção do sujeito (*e.g.*, coração) pode indicar a inervação cardíaca simpática nessa porção do sujeito. Em alguns casos, os sujeitos com funções deficientes de NET são correlacionados com insuficiência cardíaca e/ou reorganização miocárdica rápida.

[00340] Nalgumas modalidades, um agente de imagiologia que tem como alvo NET pode também ser usado para observar, estimar e/ou quantificar o fluxo sanguíneo localizado para o tecido. Mais especificamente, podem existir circunstâncias em que o nível do agente de imagiologia (ou radioatividade) observado no miocárdio, é reduzida quando comparada com o normal, ou inferior ao limite de inferior. Podem existir várias causas para este decréscimo no sinal, uma das quais pode ser fluxo sanguíneo reduzido para e através do miocárdio. De forma a determinar a causa, podem ser recolhidas imagens do sujeito usando um agente de imagiologia diferente e/ou uma modalidade de imagiologia diferente adequada para detetar o fluxo sanguíneo. A comparação das imagens obtidas usando os diferentes métodos pode revelar se o decréscimo ou ausência de sinal do agente de imagiologia direcionado para NET é atribuível ao fluxo sanguíneo em vez de a uma diferença no nível de NET, atividade e similares. Noutras modalidades de acordo com a presente invenção, podem ser recolhidas imagens em série do miocárdio, por exemplo imediatamente após a administração do agente de imagiologia, de forma a se observar o movimento do agente de imagiologia até ao

coração. Imagens em série deste género devem fornecer informação acerca do fluxo sanguíneo através do coração. Imagens posteriores são também obtidas uma vez que estas revelam um estado mais estável do fluxo sanguíneo para o interior e para o exterior do coração bem como a retenção de sangue no coração. Desta forma, as alterações no fluxo sanguíneo global, local ou regional podem ser distinguidas de alterações locais ou regionais na densidade, localização, concentração, e função de NET como descrito acima. Nalgumas modalidades, um agente de imagiologia que tenha como alvo NET é usado para avaliar a capacidade de um agente terapêutico e/ou tratamento para modificar NET. Por exemplo, as imagens adquiridas de um sujeito a quem foi administrado um agente de imagiologia dos incluídos no presente documento, mas não se limitando ao agente de imagiologia-1, antes do tratamento terapêutico podem ser comparadas com as imagens adquiridas do mesmo sujeito após o tratamento terapêutico do sujeito para determinar se o tratamento afetou a localização, concentração, e/ou densidade de NET para o sujeito. De forma semelhante, as imagens a tempos diferentes, e/ou antes e depois do tratamento podem ser usadas para detetar as alterações em NET num sujeito ao longo do tempo e/ou com tratamento.

[00341] Em alguns aspectos, as imagens globais (*e.g.*, imagens de NET globais) são adquiridas, e noutros aspectos da presente invenção, imagens regionais (*e.g.*, imagens regionais de NET) são adquiridas no seguimento da administração de um agente de imagiologia direcionado para NET, caracterizado pelo fato de uma imagem global ser uma imagem de todo ou substancialmente todo um órgão (*e.g.*, coração, rim, pâncreas), e uma imagem regional é uma imagem de apenas uma porção de um órgão. As imagens podem ser adquiridas usando um sistema de recolha de imagens como o sistema

PET, o sistema SPECT, ou qualquer outro sistema de imagiologia adequado.

[00342] Em algumas modalidades, as imagens podem ser adquiridas ao longo de um único intervalo de tempo e em certas modalidades, as imagens podem ser recolhidas como uma série de imagens com a mesma ou diferente duração de aquisição, começando quer no momento da administração ou num momento posterior.

[00343] Em algumas modalidades, são fornecidos os métodos de diagnóstico ou assistência no diagnóstico de uma doença ou condição, avaliando a eficácia do tratamento de uma doença, ou a obtenção de imagens de um sujeito com uma doença ou condição cardiovascular conhecida ou suspeita, ou a recolha de imagens num sujeito com uma doença ou condição que altere a inervação simpática. Uma doença cardiovascular pode ser uma qualquer doença do coração ou de outro órgão ou tecido fornecido pelos sistemas vasculares. O sistema vascular inclui artérias coronárias, e todas as artérias periféricas que fornecem o sistema vascular periférico e o cérebro, bem como as veias, arteríolas, vénulas, e capilares. Em alguns casos, a inervação capilar pode ser examinada, uma vez que anormalidades na inervação cardíaca têm sido implicadas na patofisiologia de muitas doenças do coração, incluindo a morte súbita cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, neuropatia autonómica diabética, isquemia miocárdica, e arritmias cardíacas. Outros exemplos não limitantes de doenças cardiovasculares do coração incluem doenças como a doença da artéria coronária, enfarte do miocárdio, isquemia miocárdica, angina pectoris, insuficiência cardíaca congestiva, cardiomiopatia (congénita ou adquirida), arritmia, ou doença valvular de coração. Nalgumas modalidades, os métodos descritos no presente documento são úteis para a monitorização e medição da inervação cardíaca. Por exemplo, um método descrito no presente documento pode determinar a

presença ou ausência de inervação cardíaca. As condições do coração podem incluir danos, não causados pela doença mas resultando de lesões, *e.g.*, lesão traumática, lesão cirúrgica. Os métodos descritos no presente documento podem ser usados em algumas modalidades para determinar as alterações globais ou regionais na inervação cardíaca simpática.

[00344] Nalguns casos, um sujeito a quem pode ser administrado um agente de imagiologia de acordo com a presente invenção pode ter sinais ou sintomas sugestivos de uma doença ou de uma condição associada com anomalias na inervação cardíaca. Nalguns casos, o uso do agente de imagiologia pode ser usado para o diagnóstico de condições precoces ou pré-doença que indicam que um sujeito esteja em risco de contrair uma doença. Os métodos de imagiologia descritos no presente documento podem ser usados para detetar a inervação cardíaca em sujeitos já diagnosticados como tendo uma doença ou condição associada a anomalias na inervação cardíaca, ou em sujeitos que não tenham historial ou diagnóstico de uma tal doença ou condição. Noutras instâncias, os métodos podem ser usados para obter medições que fornecem um diagnóstico ou auxiliam no fornecimento de um diagnóstico de uma doença ou condição associada a anomalias na inervação cardíaca. Nalgumas instâncias, um sujeito pode estar já a ser sujeito a terapêutica medicamentosa para uma doença ou condição associada a anomalias na inervação cardíaca enquanto que em outras instâncias um sujeito pode não estar presentemente a ser sujeito a uma terapêutica para uma doença ou condição associada a anomalias na inervação cardíaca. Nalgumas modalidades, o método pode ser usado para avaliar a eficácia de um tratamento para uma doença ou condição. Por exemplo, o coração pode ser visualizado usando agentes de contraste/imagiologia, descritos anteriormente no presente documento, durante, e/ou após o

tratamento de uma condição que afete o coração de um sujeito. Uma tal visualização pode ser usada para avaliar uma doença ou condição, e auxiliar na seleção de um regime de tratamento, *e.g.* terapia, cirurgia, medicação, para o sujeito.

[00345] Nalgumas modalidades, um composto de acordo com a presente invenção é usado para a determinação da presença ou ausência de um tumor no sujeito. Nalgumas modalidades, o tumor é um tumor que exprime NET. Nalgumas modalidades, um agente de imagiologia de acordo com a presente invenção é usado para a determinação da resposta à terapia do tumor num sujeito. Os métodos para a determinação da presença de um tumor e/ou determinação da resposta à terapia do tumor num sujeito pode seguir o mesmo método ou semelhante como o descrito para os métodos para a recolha de imagens de um sujeito.

[00346] Nalgumas modalidades, um agente de imagiologia de acordo com a presente invenção (*e.g.*, agente de imagiologia-1) é usado como um agente de imagiologia em combinação com a tomografia de emissão de pósitrons (PET) ou com outros métodos de imagiologia incluindo, mas não se limitando a, imagiologia por tomografia computada de emissão de fotão único (SPECT). Em alguns casos, a imagiologia por PET pode ser usada em imagiologia cardíaca neuronal simpática num sujeito no seguimento da administração de um agente de imagiologia-1 ao sujeito. Por exemplo, o agente de imagiologia-1 pode ser administrado a um sujeito e serem recolhidas imagens do sujeito usando PET. Como será do conhecimento daqueles com conhecimentos normais no estado da técnica, PET é uma técnica não invasiva que permite a obtenção de imagens e medições em série num único sujeito ao longo de um período de tempo. A imagiologia por PET usada pode ser executada usando sistemas, métodos e/ou aparelhos conhecidos. Nalgumas

modalidades, a imagiologia por PET é conduzida usando um sistema de recolha de imagem cardíacas. Um sistema de recolha de imagens cardíacas pode incluir funcionalidades de imagiologia PET; e uma unidade de controlo configurada para comandar a funcionalidade de imagiologia para executar o processo de recolha de imagens por PET numa porção do sujeito de interesse antes, durante e/ou após a administração de um agente de imagiologia-1 ao sujeito. Em alguns casos, a unidade de controlo está configurada para comandar a funcionalidade de recolha de imagens para a execução de um procedimento de recolha de imagens de PET. A unidade de controlo pode compreender um sistema de computador e/ou software. Neste caso, o sistema de computador pode ser programado ou configurado para executar os métodos requeridos para a aquisição e/ou análise das imagens. Adicionalmente, o sistema pode incluir um aparelho de armazenamento de dados que é legível por uma máquina, contendo um conjunto de instruções executáveis pela máquina para a execução dos métodos necessários para a aquisição e/ou análise das imagens.

[00347] Os sistemas de recolha de imagens (*e.g.*, sistemas de recolha de imagens cardíacas) e componentes destes serão conhecidos daqueles com conhecimentos normais do estado da técnica. Muitos sistemas de imagiologia e componentes (*e.g.* câmaras, software para analisar as imagens) são conhecidos e disponíveis comercialmente, por exemplo, um scanner Siemens Biograph-64 ou outro digitalizador adequado para a recolha de imagens. Nalgumas modalidades, os dados de imagens são adquiridos no modo de lista, e esta listagem de dados pode ser usada para criar imagens estáticas, dinâmicas, ou limitadas. Um período de tempo apropriado para a aquisição das imagens pode ser determinado por alguém com conhecimentos normais do estado da técnica, e pode variar dependendo do sistema de recolha de imagens cardíacas, do agente

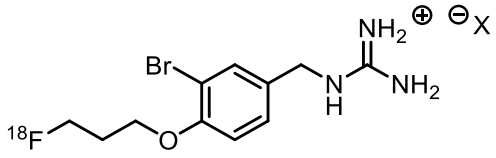
de imagiologia (*e.g.*, quantidade administrada, composição do agente de imagiologia, parâmetros do sujeito, área de interesse). Como usado no presente documento, "um período de tempo para aquisição de imagens" ou "um período para aquisição de imagens" pode ser um período para a obtenção de uma única imagem contínua, e/ou pode ser o período durante o qual uma ou mais imagens individuais e discretas são obtidas. Assim, um período de aquisição de imagem pode ser um período durante o qual uma ou mais imagens de uma ou mais regiões de um sujeito são adquiridas.

[00348] O termo "modo de lista", como usado no presente documento, é usado no seu significado normal do estado da técnica. No que diz respeito a PET, o modo de lista é uma forma na qual os dados que são usados para criar a imagem de PET podem ser recolhidos inicialmente. No modo lista, cada um ou uma porção dos eventos de coincidência (*i.e.*, cada uma das porções de pares de fotões detetados) gera uma entrada numa lista de eventos. Cada entrada inclui informações várias, incluindo, mas não se limitando a, quais os detetores que estavam envolvidos, a energia dos fotões detetados, o tempo de deteção, e/ou se existia uma marcação de limitação cardíaca. A informação pode ser convertida numa ou mais imagens através do processo de rebinning e/ou construção de histogramas, nos quais todos ou uma porção dos eventos para cada par de detetores são somados, seguida do conjunto de projeções resultantes (*e.g.*, sob a forma de um sinograma em que cada fatia, cada linha horizontal no sinograma representa as projeções para coincidências num determinado ângulo). O modo lista pode ser contrastado com o "modo histograma" no qual as somas são completadas durante a aquisição de forma a que os únicos dados brutos são o sinograma. Nalgumas modalidades, o modo histograma pode ser utilizado.

[00349] Nalgumas modalidades, um período de aquisição de imagem após a administração do agente de imagiologia-1 a um sujeito pode ser entre cerca de 0 segundos e cerca de 60 minutos, entre cerca de 1 minute e cerca de 30 minutos, entre cerca de 5 minutos e cerca de 20 minutos, ou pelo menos cerca de 1 minuto, pelo menos cerca de 3 minutos, pelo menos cerca de 5 minutos, pelo menos cerca de 6 minutos, pelo menos cerca de 7 minutos, pelo menos cerca de 8 minutos, pelo menos cerca de 9 minutos, pelo menos cerca de 10 minutos, pelo menos cerca de 15 minutos, pelo menos cerca de 20 minutos, pelo menos cerca de 30 minutos, pelo mentos cerca de 45 minutos, pelo menos cerca de 60 minutos, pelo menos cerca de 90 minutos, pelo menos cerca de 2 horas, pelo menos cerca de 3 horas, pelo menos cerca de 4 horas, pelo menos cerca de 5 horas, ou superior. Nalgumas modalidades, um período de aquisição de imagem pode ter início antes da administração do agente de imagiologia-1 a um sujeito. Por exemplo, um período de aquisição de imagem pode ter início mais de cerca de 10 minutos, cerca de 5 minutos, cerca de 4 minutos, cerca de 3 minutos, cerca de 2 minutos, cerca de 1 minuto, cerca de 0 minutos, antes da administração do agente de imagiologia-1 ao sujeito. Nalgumas modalidades, a recolha de imagens pode ser contínua ao longo de um período de tempo de aquisição de imagens, ou as imagens podem ser adquiridas em intervalos como em aquisição periódica de imagem ou aquisição limitada.

[00350] Nalgumas modalidades, um agente de imagiologia de acordo com a presente invenção (*e.g.*, agente de imagiologia-1) é fornecido em etanol/ácido ascórbico. Nalgumas modalidades, um agente de imagiologia de acordo com a presente invenção (*e.g.*, agente de imagiologia-1) é fornecido como uma composição compreendendo etano, ácido ascórbico (*e.g.*, como ascorbato de sódio), e água. Em alguns casos, a composição compreende menos

de cerca de 20 % massa/peso de etanol, menos de cerca de 15 % massa/peso de etanol, menos que cerca de 10 % massa/peso de etanol, menos de cerca de 8 % massa/peso de etanol, menos de cerca de 6 % massa/peso de etanol, menos de cerca de 5 % massa/peso de etanol, menos de cerca de 4 % massa/peso de etanol, menos de cerca de 3 % massa/peso de etanol, ou menos etanol. Nalguns casos, a composição compreende menos de cerca de 100 mg/mL, menos de cerca de 75 mg/mL, menos de cerca de 60 mg/mL, menos de cerca de 50 mg/mL, menos de cerca de 40 mg/mL, menos de cerca de 30 mg/mL, menos de cerca de 20 mg/mL, menos de cerca de 10 mg/mL, ou menos ácido ascórbico (*e.g*, ascorbato de sódio) em água. Um exemplo não limitante de uma formulação do agente de imagiologia-1 inclui cerca de 5 % massa/peso de etanol e cerca de 50 mg/mL de ácido ascórbico. Numa modalidade particular não limitante, um composto compreendendo a fórmula (VI) ou (VII) é fornecido sob a forma de uma solução em água compreendendo menos que cerca de 5 % massa/peso de etanol e menos que cerca de 50 mg/mL de ascorbato de sódio em água. Como pode ser entendido por aqueles com conhecimentos normais do estado da técnica, na presença de ácido ascórbico, pelo menos uma porção do agente de imagiologia-1 pode estar presente como um sal de ascorbato de forma que o agente de imagiologia-1 tem a fórmula:



[00351] em que $X^{\ominus}$ é ascorbato.

[00352] Podem ser escolhidos outros componentes adicionais da composição compreendendo um agente de imagiologia de acordo com a presente invenção (*e.g.* agente de imagiologia-1) dependendo do modo de administração ao sujeito. Vários modos de administração são

conhecidos daqueles com conhecimentos normais do estado da técnica, os quais direcionam eficazmente os agentes farmacológicos de acordo com a presente invenção para o tecido desejado, célula, órgão, ou fluido corporal. Nalgumas modalidades, um agente de imagiologia de acordo com a presente invenção (*e.g.*, agente de imagiologia-1) é administrado intravenosamente (*e.g.*, injeção intravenosa do bolus) usando métodos conhecidos daqueles com conhecimentos normais do estado da técnica. Como usado no presente documento, uma dose que seja "administrada a um sujeito" significa uma quantidade do agente de imagiologia, *e.g.*, agente de imagiologia-1, que entra no corpo do sujeito.

[00353] Nalgumas modalidades, o volume do agente de imagiologia administrado pode ser entre 0 e cerca de 3 mL, entre cerca de 3 mL e cerca de 5 mL, ou entre cerca de 5 mL e cerca de 10 mL.

[00354] Nalgumas modalidades, devido a fatores como retenção parcial do agente de imagiologia como o agente de imagiologia-1 numa seringa, tubagem, agulhas, ou outros equipamentos usados para a administração do agente de imagiologia a um sujeito, a quantidade do agente de imagiologia como o agente de imagiologia-1 que é medida ou determinada como estando na seringa ou outro equipamento preparado para a administração pode ser superior à quantidade da dose que irá ser administrada ao sujeito. Nalgumas modalidades, uma injeção de um agente de imagiologia é seguida de uma injeção de lavagem com uma solução salina normal no sujeito, usando a mesma tubagem, agulha, porta, etc., usada para a administração do agente de imagiologia.

[00355] A lavagem pode ser executada imediatamente após a administração do agente de imagiologia-1, ou até cerca de 1 min, cerca de 2 min, cerca de 3 min, cerca de 5 min, ou mais após a administração. Nalgumas modalidades, a lavagem pode ser executada

entre 0 e 10 segundos, entre 10 segundos e 25 segundo, ou entre 25 segundos e 60 segundos.

[00356] O volume de solução salina ou outro agente para a lavagem pode ser até cerca de 5 mL, cerca de 6 mL, cerca de 7 mL, cerca de 8 mL, cerca de 9 mL, cerca de 10 mL, cerca de 15 mL, cerca de 20 mL, ou mais. Como poderá ser entendido por aqueles com conhecimentos normais do estado da técnica, nas modalidades em que o agente de imagiologia-1 seja administrado usando uma seringa ou outro contentor, a quantidade real do agente de imagiologia-1 administrada ao sujeito pode ser corrigida para qualquer agente de imagiologia-1 que permaneça no contentor. Por exemplo, a quantidade de radioatividade que permanece no contentor, e tubagem e agulha ou instrumento de administração que transportou o agente de imagiologia do contentor até ao sujeito pode ser determinada e a diferença entre a quantidade inicial de radioatividade e a quantidade remanescente após a administração indica a quantidade que foi administrada no sujeito. Nalguns casos, o contentor ou instrumento de injeção (*e.g.*, cateter, seringa) podem ser lavados com uma solução (*e.g.*, uma solução salina) no seguimento da administração do agente de imagiologia-1.

[00357] Uma composição de um agente de imagiologia de acordo com a presente invenção (*e.g.* agente de imagiologia-1) para injeção pode ser preparada numa seringa de injeção. Os agentes de imagiologia podem ser preparados por uma radiofarmácia (*e.g.*, usando os métodos descritos no presente documento) e/ou um centro de manufatura de PET e fornecida a um professional de cuidados de saúde para administração. Uma dose do agente de imagiologia-1 pode ser diluída com solução salina (*e.g.*, como descrito no presente documento), se for necessária a obtenção de um volume de dose prático. Por exemplo, se a concentração de atividade de um agente de imagiologia-1 é tão elevada que só cerca de 0,1 mL é necessário para

uma dose apropriada para um sujeito, a solução pode ser diluída, *e.g.*, com uma solução salina estéril, de forma a que a seringa contenha cerca de 0,5 a cerca de 6 mL ou mais mL de uma solução de um agente de imagiologia-1 para a administração. Nalgumas modalidades, um volume de injeção para um agente de imagiologia-1 situa-se entre cerca de 0,5 a cerca de 5 mL, de cerca de 1 a cerca de 4 mL, cerca de 2 a cerca de 3 mL, sendo pelo menos cerca de 0,5 mL, cerca de 1 mL, cerca de 2 mL, cerca de 3 mL, cerca de 4 mL, cerca de 5 mL, cerca de 6 mL cerca de 7 mL, cerca de 8 mL, cerca de 9 mL, cerca de 10 mL, ou superior. Aqueles com conhecimentos normais do estado da técnica reconhecerão como diluir o agente de imagiologia-1 para produzir um volume de dose suficiente para a administração. Em alguns aspectos, o agente de imagiologia-1 é fornecido num contentor como um frasco, garrafa, ou seringa, e pode ser transferido, como necessário, para um recipiente apropriado, como uma seringa para administração.

[00358] Os componentes de uma composição compreendendo um agente de imagiologia de acordo com a presente invenção (*e.g.*, agente de imagiologia-1) podem ser selecionados de acordo com o modo de administração ao sujeito. Vários modos de administração que permitem a eficaz administração de agentes de imagiologia de acordo com a presente invenção a um tecido desejado, célula, órgão, ou fluido corporal serão conhecidos a alguém com conhecimentos normais do estado da técnica. Nalgumas modalidades, o agente de imagiologia é administrado intravenosamente (*e.g.*, injeção intravenosa do bolus), usando os métodos conhecidos daqueles com conhecimentos normais do estado da arte.

[00359] A dosagem útil do agente de imagiologia a ser administrada e o modo particular de administração irão variar dependendo de tais fatores como a idade, peso, e a região em particular da qual se

pretende recolher imagens, bem como do particular agente de imagiologia usado, do uso de diagnóstico contemplado, e a forma de formulação, por exemplo, suspensão, emulsão, microsfera, lipossoma, ou similares, como descrito no presente documento, e como será facilmente aparente para aqueles com conhecimentos do estado da técnica.

[00360] Numa modalidade, o agente de imagiologia-1 é administrado através de uma injeção intravenosa, usualmente uma solução salina, a uma dose de entre cerca de 0,1 a cerca de 20 mCi (e todas as combinações e subcombinações de intervalos de dosagem e dosagens específicas nele contidas, e como descrito em seguida), ou entre uma dose de cerca de 0,5 a cerca de 14 mCi. A recolha de imagens é executada usando técnicas bem conhecidas do artesão com conhecimentos normais no estado da técnica e/ou como descrito no presente documento.

[00361] Baseado nos estudos de dosagem, a dose máxima desejável administrada a um sujeito pode ser baseada na determinação da quantidade do agente de imagiologia de acordo com a presente invenção (*e.g.*, agente de imagiologia-1), o qual limita a dose de radiação a cerca de 5 rem para um órgão crítico (*e.g.*, bexiga urinária) e/ou cerca de 1 rem de dose eficaz (ED) ou inferior, como poderá ser entendido por aqueles com conhecimentos normais do estado da técnica. Nalgumas modalidades de acordo com a presente invenção, a dose máxima desejável ou quantidade total do agente de imagiologia-1 administrada é ente cerca de 8 mCi e cerca de 13 mCi. Em algumas modalidades de acordo com a presente invenção, a dose máxima desejável ou quantidade total do agente de imagiologia-1 administrada é entre cerca de 10 mCi e cerca de 13 mCi. Nalgumas modalidades de acordo com a presente invenção, a dose máxima desejável ou quantidade total do agente de imagiologia-1 administrada

é entre cerca de 8 mCi e cerca de 10 mCi. Nalgumas modalidades, uma dose desejável pode ser inferior ou igual a cerca de 15 mCi, inferior ou igual a cerca de 14 mCi, inferior ou igual a cerca de 13 mCi, inferior ou igual a cerca de 12 mCi, inferior ou igual a cerca de 11 mCi, ou inferior ou igual a cerca de 10 mCi durante um período de tempo de até cerca de 10 minutos, cerca de 30 minutos, cerca de 1 hora, cerca de 2 horas, cerca de 6 horas, cerca de 12 horas, cerca de 24 horas, ou cerca de 48 horas. Nalgumas modalidades, a dose máxima do agente de imagiologia-1 administrada a um sujeito pode ser inferior a cerca de 14 µg por cerca de 50 Kg de peso corporal por dia. Isto é, em algumas modalidades de acordo com a presente invenção, a dose máxima de uma composição compreendendo o agente de imagiologia-1 administrado a um sujeito pode ser inferior a cerca de 0,28 µg de um agente de imagiologia-1 por Kg de peso corporal por dia.

[00362] Nalgumas modalidades, a quantidade total de agente de imagiologia-1 administrado a um sujeito é entre cerca de 0,1 mCi e cerca de 30 mCi, ou entre cerca de 0,5 mCi e cerca de 20 mCi. Nalgumas modalidades, a quantidade total de agente de imagiologia-1 administrada a um sujeito é inferior a ou igual a cerca de 50 mCi, inferior a ou igual a cerca de 40 mCi, inferior a ou igual a cerca de 30 mCi, inferior ou igual a cerca de 20 mCi, inferior a ou igual a cerca de 18 mCi, inferior a ou igual a cerca de 16 mCi, inferior a ou igual a cerca de 15 mCi, inferior ou igual a cerca de 14 mCi, inferior a ou igual a cerca de 13 mCi, inferior a ou igual a 12 mCi, inferior a ou igual a cerca de 10 mCi, inferior a ou igual a cerca de 8 mCi, inferior a ou igual a cerca de 6 mCi, inferior ou igual a cerca de 4 mCi, inferior a ou igual a cerca de 2 mCi, inferior ou igual a cerca de 1 mCi, ou inferior ou igual a cerca de 0,5 mCi. A quantidade total administrada pode ser determinada com base numa única dose administrada ou em doses múltiplas administradas a um sujeito num período de tempo de até ou

pelo menos de cerca de 30 segundos, cerca de 1 minuto, cerca de 10 minutos, cerca de 30 minutos, cerca de 1 hora, cerca de 2 horas, cerca de 6 horas, cerca de 12 horas, cerca de 24 horas, cerca de 48 horas, ou cerca de 1 semana.

[00363] Nalguns aspectos da presente invenção, entre cerca de 10 e cerca de 13 mCi, ou entre cerca de 8 a cerca de 10 mCi de um agente de imagiologia-1 são administrados a um sujeito, e um primeiro período de aquisição de imagem tem início no momento de administração (*e.g.*, injeção) ou tem início mais de cerca de 0 minutos, cerca de 1 minuto, cerca de 2 minutos, cerca de 3 minutos, cerca de 4 minutos, cerca de 5 minutos, antes da administração do agente de imagiologia-1. Em algumas modalidades de acordo com a presente invenção, a primeira recolha de imagens continua durante pelo menos cerca de 5 minutos, cerca de 10 minutos, cerca de 15 minutos, cerca de 30 minutos, cerca de 45 minutos, cercad e 60 minutos, cerca de 75 minutos, cerca de 90 minutos, cerca de 105 minutos, cerca de 120 minutos, ou superior. No seguimento deste primeiro período de recolha de imagens, o sujeito pode ser sujeito a um ou mais períodos adicionais de aquisição de imagem durante até cerca de 1, cerca de 2, cerca de 3, cerca de 4, cerca de 5, cerca de 6 ou mais horas após a administração do agente de imagiologia-1. Um ou mais períodos de aquisição de imagem podem ter uma duração de entre cerca de 3 e cerca de 40 minutos, cerca de 5 e cerca de 30 minutos, cerca de 7 e cerca de 20 minutos, cerca de 9 e cerca de 15 minutos, e pode ser durante cerca de 10 minutos. O sujeito, nalgumas modalidades, pode regressar uma, duas ou três ou mais vezes para recolhas de imagem adicionais no seguimento da primeira injeção do agente de imagiologia-1, em que um segunda, terceira, ou mais, injeções do agente de imagiologia-1 podem ser administradas. Um exemplo não limitante de um método para a administração do agente de

imagiologia-1 a um sujeito e aquisição de imagens compreende a injeção de entre cerca de 10 e cerca de 13 mCi, ou entre cerca de 8 a cerca de 10 mCi do agente de imagiologia-1 ao sujeito, com a aquisição de imagens a ter início a menos de cerca de 10 minutos antes da injeção e prolongando-se por cerca de 60 minutos. Nalgumas modalidades, o sujeito é sujeito à adicional aquisição de imagens durante cerca de 10 minutos, ou durante cerca de 20 minutos, ou durante cerca de 30 minutos, ou durante cerca de 40 minutos, ou durante cerca de 50 minutos, ou durante cerca de 60 minutos, a cerca de uma hora, ou cerca de duas horas, ou cerca de 3 horas, ou cerca de 4 horas, e a cerca de 4 horas, ou cerca de 5 horas, ou cerca de 6 horas, ou cerca de 7 horas, ou cerca de 8 horas, após a injeção do agente de imagiologia-1.

[00364] Nalgumas modalidades, os estudos podem ser também executados usando um agente especializado para o fluxo sanguíneo nos tecidos usando métodos conhecidos daqueles familiarizados do estado da técnica. As imagens destes estudos podem também ser usadas para distinguir anomalias vistas em imagens de, por exemplo, agente-1, devido a alterações em NET devido às alterações do fluxo sanguíneo global, regional ou local.

Exemplos de Cassetes e de Sistemas de Reação

[00365] Nalgumas modalidades, sistemas, métodos, kits, e cassetes são fornecidos para a síntese de um agente de imagiologia de acordo com a presente invenção (*e.g*, agente de imagiologia-1). Nalgumas modalidades, um agente de imagiologia pode ser ser preparado usando um sistema de reação automático compreendendo uma cassete descartável ou de uso único. A cassete pode compreender todos os reagentes não radioativos, solventes, tubagens, válvulas, recipientes de reação, e outros aparelhos e/ou componentes necessários para a execução da preparação de um determinado lote

do agente de imagiologia. A cassete permite que o sistema de reação possa ter a flexibilidade para preparar uma variedade de diferentes agentes de imagiologia com um risco mínimo de contaminação cruzada, através da simples mudança de cassete. Com o termo "cassete" pretende-se significar uma peça do aparelho desenhada para encaixar de forma amovível e intermutável nos sistemas de reação automáticos, de forma a que o movimento mecânico das partes com movimento do sistema de reação automático controla a operação da cassete do exterior da cassete, *i.e.*, externamente. Em certas modalidades, uma cassete compreende um arranjo linear de válvulas, cada uma ligada a uma porta onde vários reagentes, cartuchos, seringas e/ou frascos podem ser conectados, quer por penetração de seringa de um frasco selado com septo, ou por casamento de junções, impermeáveis a gás. Cada válvula pode ter uma junção macho-fêmea que faz o interface entre o braço móvel correspondente do sintetizador automático. A rotação externa do braço pode controlar a abertura ou o fecho da válvula quando a cassete é conectada ao sistema de reação automático. Partes adicionais móveis do sistema de reação automático são desenhadas para encaixarem nas pontas submersíveis da seringa, e assim elevar ou baixar os barris das seringas. Um sistema de reação automático pode incluir adicionalmente um controlador e uma ou mais válvulas controláveis em comunicação elétrica com o controlador. Um sistema de reação automático pode também incluir recipientes, válvulas, sensores, aquecedores, elementos de pressurização, etc., adicionais, em comunicação elétrica com o controlador. Um sistema de reação automático pode ser operado por um controlador usando um programa adequado para o controlo da abertura e encerramento de válvulas, aquecimento, arrefecimento, níveis de pressão, movimento de fluidos, taxa de fluxo, etc. O sistema de reação automático pode opcionalmente incluir um sistema operativo

de um computador, programas, controlos, etc., ou outros componentes. Adicionalmente, o sistema automático de reação pode compreender um suporte para a cassete.

[00366] Exemplos de sistemas de reação automáticos (*e.g.*, um sistema de reação nucleofílico) incluem, mas não se limitam a, o sistema de síntese Explora GN ou RN (Siemens Medical Solutions USA, Inc.) o sistema de síntese GE-Tracerlab-MX (GE Healthcare), o sistema de síntese Eckert & Zeigler Modular-Lab, etc., os quais estão normalmente disponíveis em instalações para o fabrico de PET.

[00367] Os sistemas de reação automática pode executar passos numerosos, como ilustrado na Figura 2, incluindo, mas não se limitando a, o fornecimento de uma espécie ^{18}F, e um precursor de um agente de imagiologia, opcionalmente numa solução (*e.g.*, como descrito no presente documento, por exemplo, um precursor do agente de imagiologia-1 em acetonitrila), uma reação de marcação radioativa (*e.g.*, a reação da espécie ^{18}F e o precursor do agente de imagiologia para formar o agente de imagiologia) opcionalmente num módulo de síntese, purificação (*e.g.*, por HPLC preparativo), troca de solevnte (*e.g.*, através de SepPak), filtração assética, e libertação para um recipiente.

[00368] Nalgumas modalidades, o sistema de reação automático pode recorrer ao uso de uma cassete compreendendo um módulo de reação em conexão de fluidos com um módulo de purificação e/ou um módulo de formulação. As figuras 3 e 4, ilustram representações esquemáticas de cassetes em conexão com os exemplos dos sistemas de reação para a síntese de um agente de imagiologia compreendendo um módulo de reação, um módulo de purificação, e/ou um módulo de formulação. A Figura 5 ilustra uma representação esquemática de um exemplo de um sistema de reação para a síntese de um agente de imagiologia compreendendo um módulo de reação.

Por exemplo, o módulo de reação pode incluir uma câmara de reação na qual é executada a conversão do precursor do agente de imagiologia no agente de imagiologia. O módulo de reação pode incluir uma fonte de espécies de fluoreto (*e.g.*, ^{18}F), uma fonte de um precursor de um agente de imagiologia, uma fonte de um reagente (*e.g.*, sal), e outras fontes de componentes de fontes adicionais como solventes, cada um destes podendo estar opcionalmente conectado fluidamente à câmara de reação. O módulo de reação pode também compreender uma coluna de troca aniônica para a purificação das espécies de fluoreto, antes da introdução na câmara de reação.

[00369] Aquando da reação, o produto do agente de imagiologia resultante é transferido do módulo de reação para o módulo de purificação para processamento, tratamento, e/ou purificação adicionais. O módulo de purificação pode incluir, por exemplo, uma coluna (*e.g.*, uma coluna de HPLC) conectada fluidamente a uma ou mais fontes de solventes a serem usados como eluentes. O módulo de purificação pode compreender adicionamente uma fonte de um agente estabilizador (*e.g.*, ácido ascórbico ou um sal deste), o qual pode ser adicionado ao agente de imagiologia aquando da purificação (*e.g.*, por HPLC). O agente de imagiologia purificado é em seguida transferido para o módulo de formulação, onde purificação adicional e a formulação podem ser executadas. O módulo de formulação pode incluir uma coluna de C-18 para a troca de solvente e/ou um filtro para filtração assética.

[00370] Numa outra modalidade, uma cassete compreende um módulo de reação e um módulo de formulação. Um módulo de reação de acordo com a presente invenção pode incluir uma fonte de ^{18}F, uma troca aniônica para a remoção de $[^{18}O]H_2O$, uma fonte de um sal de amônio, uma fonte de um diluente para o ^{18}F, uma fonte de um precursor do agente de imagiologia (*e.g.*, precursor do agente de

imagiologia-1 ilustrado na Figura 1, ou outro precursor de agente de imagiologia), uma fonte de um diluente MeCN/H_2O para a mistura de reação, um recipiente de reação para se reagir o ^{18}F com o precursor do agente de imagiologia, uma coluna de extração de fase sólida (*e.g.*, uma coluna C18, ou outra coluna adequada) em comunicação fluida com o recipiente da reação. A coluna de troca aniônica inclui um sorbente sólido, para adsorver o ^{18}F. A [^{18}O]H_2O não reagida e as impurezas residuais da reação passam através da matriz da resina catiônica sem serem adsorvidas pelo sorbente. O módulo de reação também inclui uma fonte de soluções de lavagem em comunicação de fluidos com a coluna de troca aniônica para fornecer soluções de lavagem para eluir o ^{18}F a partir do sorbente, e inclui uma fonte de um eluente (*e.g.*, como H_2O/MeCN, ou outro eluente adequado compreendendo um sal) em comunicação fluida com a coluna de troca aniônica para a eluição do produto do agente de imagiologia a partir do sorbente. O módulo de reação pode também incluir uma fonte de um diluente para o ^{18}F eluído.

[00371] Um módulo de formulação de um aparelho de acordo com a presente invenção pode estar em comunicação fluídica com um módulo de reação e pode incluir um cartucho de extração de fase sólida que inclui um sorbente sólido (*e.g.*, C-18, ou outro sorbente adequado) para adsorver o agente de imagiologia diluído, uma fonte de soluções de lavagem (*e.g.*, compreendendo ácido ascórbico, um sal deste, ou outras soluções de lavagem adequadas) em comunicação fluida com o cartucho de extração de fase sólida para fornecer as soluções de lavagem para a remoção de quaisquer impurezas do sorbente e uma fonte de fluido de eluição (*e.g.*, etanol/H_2O, ou outro fluido de eluição adequado) em comunicação fluídica com o cartuxo de extração de fase sólida para a eluição do produto de agente de imagiologia a partir do sorbente. O módulo de formulação pode

também incluir uma fonte de um diluente (*e.g.* compreendendo ácido ascórbico, um sal deste, ou outro diluente adequado), para a diluição do agente de imagiologia eluído. O módulo de formulação pode também estar em comunicação fluídica com um filtro de esterilização (*e.g.*, um filtro de esterilização Millipore Millex GV PVDF, ou outro filtro de esterilização adequado).

[00372] Nalgumas modalidades, o procedimento geral para a síntese de um agente de imagiologia de acordo com a presente invenção (*e.g,* agente de imagiologia-1) usando um módulo de síntese automático decorre como descrito seguidamente. Uma espécie de fluoreto [^{18}F] (*e.g.*, numa solução aquosa) é fornecida a um módulo de síntese. Nalguns casos, a espécie de fluoreto (*e.g.*, numa solução aquosa) é filtrada através de uma coluna de troca aniônica para a remoção de [^{18}O]H_2O não reagida, caracterizado pelo fato de a espécie de fluoreto [^{18}F] ficar retida no interior da matriz de resina catiônica. A coluna é lavada com uma solução (*e.g.*, uma base aquosa) para eluir a espécie de fluoreto [^{18}F] para o recipiente de reação. A solução resultante é diluída (*e.g.*, com MeCN), e é em seguida concentrada até à secura (*e.g.*, usando temperatura elevada e pressão reduzida). O material resultante é exposto a uma solução de um precursor de um agente de imagiologia (*e.g.*, precursor de agente de imagiologia-1), opcionalmente em presença de um ou mais reagentes (*e.g.*, um agente de ativação). A solução é opcionalmente aquecida durante um período de tempo (*e.g*, a 90-110 ºC e mantida nestas condições 5-15 min), seguida de um arrefecimento. A solução é evaporada até à secura (*e.g.*, usando temperatura elevada e/ou pressão reduzida), e em seguida reconstituída numa solução de reconstituição (*e.g.*, H_2O/MeCN), seguida de purificação (*e.g.*, por HPLC numa coluna Agilent BONUS-RP) usando um eluente selecionado (*e.g*, uma solução de NH_4HCO_2 em H_2O/MeCN). O

produto é recolhido, opcionalmente diluído (*e.g*, com uma solução de ácido ascórbico), seguida de transferência para o módulo de formulação.

[00373] Numa modalidade particular, uma cassete é fornecida para ser usada num módulo de síntese automática, por exemplo, num módulo de síntese GE TRACERlab MX. Numa modalidade, uma cassete compreende uma montagem descartável esterilizada de bombas moldadas de torneira especificamente desenhadas para serem usadas com o módulo de síntese automática (*e.g.*, módulo de síntese GE TRACERlab MX). As bombas individuais estão conectadas de forma linear ou não linear para se formar um dispositivo direcional que dita o caminho do fluxo dos reagentes usados na preparação do agente de imagiologia (*e.g.* agente de imagiologia-1). Nalgumas modalidades, o corpo principal da cassete contém pelo menos uma bomba compreendendo uma pluralidade de posições de bomba (*e.g.* torneira). Por exemplo, o corpo principal pode compreender pelo menos uma, duas, três, quatro ou mais, bombas. A cassete pode compreender entre 1 e 20 posições de bomba, entre 1 e 15 posições de bomba, entre 5 e 20 posições de bomba, entre 5 e 15 posições de bomba. Cada uma das bombas pode ser ou não simétrica. Numa modalidade, o corpo principal da cassete contém três bombas de plástico, cada uma adaptada com cinco torneiras moldadas padrão, tendo assim, um total de 15 posições de bomba. As torneiras individuais são adaptadas com encaixes luer para acomodar os solventes, reagentes, seringas, tubagens necessárias para o manuseamento de gás e líquido, etc. As torneiras são adaptadas para solventes e reagentes e podem ser adaptadas com espigões de plástico com conexões macho de luer de acordo com a função. Nalgumas modalidades, a cassete compreende um arranjo linear de uma pluralidade de bombas de torneiras conectadas a um ou mais dos

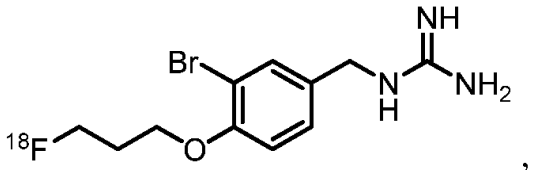
componentes escolhidos do grupo constituído por uma admissão de gás, cartucho de troca aniônica, cartuxo C-18, seringa, reservatório de solvente, recipiente de reação, sistema de HPLC, recipiente de colheita, reservatório para a solução de ácido ascórbico ou sal deste, e saída de exaustão. Nalguns casos, a cassete compreende adicionalmente tubagens. Nalguns casos, a cassete compreende adicionalmente um módulo de síntese de um agente de imagiologia, caracterizado pelo aparelho estar fluidicamente conectado com a cassete. Nalguns casos, o aparelho é capaz de executar o método de síntese de um agente de imagiologia como descrito no presente documento (*e.g*, um método para a síntese do agente de imagiologia-1).

[00374] Um exemplo não limitativo de uma configuração de cassete que pode ser usada para a preparação de um agente de imagiologia-1 é ilustrado na Figura 3. Em seguida é apresentada uma descrição dos anexos a cada uma das 15 posições de bomba: 1) conexões luer – admissão de gás e recuperação de $[^{18}O]H_2O$; 2) cartuxo de troca aniônica – QMA Light; 3) conexão de espigão – SWFI; 4) seringa – contendo H_2O e/ou MeCN; 5) conexão luer – precursor de agente de imagiologia-1; 6) conexão luer – recipiente de reação; 7) admissão do HPLC; 8) conexão luer – etanol; 9) conexão luer – ácido ascórbico; 10) conexão luer – recipiente de colheita; 11) conexão luer – recipiente do produto final; 12) conexão luer – admissão da coluna tC18 light Sep Pak; 13) conexão luer – saída da coluna tC18 light Sep Pak; 14) seringa – contendo ácido ascórbico; 15) conexões luer – recipiente de reação e exaustão. A bomba um (torneiras 1-5) está ligada à bomba dois (torneira 6-10) e a bomba dois está ligada à bomba três (torneiras 11-15) usando duas conexões luer macho adaptadas com uma tubagem de silicone de comprimento curto. As conexões individuais das bombas, encaixes luer e toda a tubagem de silicone estão

disponíveis com facilidade de fornecedores comerciais.

[00375] Outro exemplo não limitativo de uma configuração de cassete que pode ser usado para a preparação de um agente de imagiologia-1 está representado na Figura 4. Em seguida é apresentada uma descrição das ligações de cada uma das 15 posições de bomba: 1) conexões luer – admissão de gás e recuperação de $[^{18}O]H_2O$; 2) cartuxo de troca aniônica – QMA light; 3) conexão de espigão – MeCN; 4) seringa – vazia; 5) conexão de espigão – precursor de agente de imagiologia-1 (*e.g.*, em MeCN); 6) conexão de luer – recipiente de reação; 7) admissão de HPLC; 8) conexão de espigão – ácido ascórbico; 9) conexão de luer – recipiente de colheita; 10) seringa – contendo etanol e/ou SFWI; 11) conexão de luer – recipiente do produto final; 12) conexão de espigão – H2O e/ou MeCN; 13) conexão de espigão – ácido ascórbico; 14) seringa – vazia; 15) conexões luer – recipiente de reação e exaustão. A bomba um (torneiras 1-5) está ligada à bomba dois (torneiras 6-10) usando duas conexões luer macho encaixadas com uma tubagem de silicone de comprimento curto. A bomba dois está conectada com a boma três (torneiras 11-15) usando uma tC-18 Se*p*-Pak® e os adaptadores luer apropriados. As conexões individuais das bombas, encaixes luer e toda a tubagem de silicone estão facilmente disponíveis a partir de fornecedores comerciais.

[00376] Nalgumas modalidades, a presente invenção fornece uma cassete para a preparação de um agente de imagiologia compreendendo a fórmula:



,

[00377] ou um sal, base livre, e/ou fórmula farmaceuticamente aceitável, ou uma combinação destes.

Composições Farmacêuticas

[00378] Quando um composto de acordo com a presente invenção (*e.g*, um composto de fórmula (I), (V), (VI), (VII), (IX) ou (X)) foi preparado ou obtido, este pode ser combinado com um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis para a formação de uma composição farmacêutica que é adequada para a administração a um sujeito, incluindo um humano. Como pode ser apreciado por alguém conhecedor do estado da técnica, os excipientes podem ser escolhidos, por exemplo, com base na via de administração como descrito abaixo, no agente de imagiologia a ser fornecido, o tempo de duração do fornecimento do agente, e/ou a saúde/doença do sujeito. A composição farmacêutica pode ser sólida ou líquida.

[00379] As composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção e para serem usadas de acordo com a presente invenção podem incluir um excipiente ou suporte farmaceuticamente aceitável. Como usado no presente documento, o termo "excipiente farmaceuticamente aceitável" ou "suporte farmaceuticamente aceitável" significa um material não tóxico, sólido inerte, enchedor semi-sólido ou líquido, diluente ou de encapsulação ou auxiliar da formulação de qualquer tipo. Alguns exemplos de materiais que pode servir como suportes farmaceuticamente aceitáveis são alúcares, como a lactose, glucose e sacarose; amidos como o amido de milho e amido de batata; celulose e os seus derivados como carboximetil celulose de sódio, etila celulose e acetato de celulose; tragacanto em pó; malte; gelatina; talco, excipientes como manteiga de cacau e ceras de supositório; óleos como óleo de amendoim, óleo de sementes de algodão, óleo de flor de cártamo; óleo de sésamo; azeite; óleo de milho e óleo de soja; glicóis como propileno glicol; ésteres como oleato de etilo e laurato de etilo; ágar; detergentes como Tween 80; agentes de tampão como hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; ácido

algínico; água livre de pirogênios; solução salina isotônica; soluto de Ringer; álcool etílico; e soluções de tampão fosfato, bem como outros lubrificantes não tóxicos compatíveis como sulfato de laurila de sódio e estearato de magnésio, bem como agentes de coloração, agentes de libertação, agentes de cobertura, agentes de adoçamento, de adição de sabor e perfumantes, conservantes e antioxidantes podem também estar presentes na composição de acordo com as decisões do formulador.

[00380] Os excipientes farmaceuticamente aceitáveis incluem qualquer e todos os solventes, diluentes ou outros veículos líquidos, auxiliares de dispersão ou suspensão, agentes tensoativos, agentes isotônicos, agentes de espessamento ou emulsionantes, conservantes, agentes de coesão sólidos, lubrificantes e similares, como adequado para a forma de dosagem particular desejada. As considerações gerais na formulação e/ou manufatura de agentes de composições farmacêuticas podem ser encontradas, por exemplo, em *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16ª Edição, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980), e *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª Edição (Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

[00381] As composições farmacêuticas descritas no presente documento podem ser preparadas através de qualquer método conhecido do estado da técnica da farmacologia. Em geral, métodos preparatórios deste género incluem os passos para colocar o composto de acordo com a presente invenção (o "ingrediente ativo") em associação com um transportador e/ou um ou mais outros ingredientes acessórios, e em seguida, se necessário e/ou desejável, moldar e/ou embalar o produto na unidade de dose única ou de dose múltipla desejada.

[00382] As composições farmacêuticas podem ser preparadas, embaladas, e/ou vendidas a granel, sob a forma de dose única, e/ou

sob a forma de uma pluralidade de doses unitárias. Como usado no presente documento, uma "dose unitária" é uma quantidade discreta de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade predeterminada de um ingrediente ativo. A quantidade do ingrediente ativo é geralmente igual à dosagem do ingrediente ativo que seria administrada a um sujeito e/ou uma fração conveniente desta dosagem, de forma a que, por exemplo, fosse metade ou um terço desta dosagem.

[00383] As quantidades relativas do ingrediente ativo, do excipiente farmaceuticamente aceitável, e/ou de quaisquer ingredientes adicionais numa composição farmacêutica de acordo com a presente invenção vão variar, dependendo da identidade, tamanho, e/ou condição do sujeito tratado e dependendo adicionalmente da via através da qual a composição será administrada. A título de exemplo, a composição pode compreender entre 0,1 % e 100 % (massa/peso) do ingrediente ativo.

[00384] Os excipientes farmaceuticamente aceitáveis usados no fabrico das composições farmacêuticas fornecidas incluem diluentes inertes, agentes dispersantes e/ou granulantes, agentes tensoativos e/ou emulsionantes, agente desintegradores, agentes de coesão, conservantes, agentes tampão, agentes lubrificantes, e/ou óleos. Excipientes como manteiga de cacau e ceras de supositório, agentes de coloração, agentes de cobertura, agentes de adoçamento, conferidores de sabor e agentes perfumantes podem também estar presentes na composição.

[00385] Exemplos de diluentes incluem carbonato de cálcio, carbonato de sódio, fosfato de cálcio, fosfato dicálcico, sulfato de cálcio, hidrogenofosfato de cálcio, fosfato de sódio, lactose, sacarose, celulose, celulose microcristalina, caulino, manitol, sorbitol, inositol, cloreto de sódio, amido seco, amido de milho, açúcar em pó, e

combinações destes.

[00386] Exemplos de conservantes incluem antioxidantes, agentes quelatantes, conservantes antimicrobianos, conservantes antifúngicos, conservantes alcoólicos, conservantes acídicos, e outros conservantes.

[00387] Exemplos de antioxidantes incluem alfa-tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de acorbila, hidroxianisole butilado, hidroxitolueno butilado, monotioglicerol, metabissulfito de potássio, ácido propiônico, galato de propilo, ascorbato de sódio, bissulfito de sódio, iodeto de sódio, metabissultifo de sódio, nitrito de sódio, sulfito de sódio e tiossulfato de sódio.

[00388] Exemplos de agentes quelatantes incluem ácido etilenodiaminotetracétido (EDTA) e sais e hidratos deste (*e.g.*, edetato de sódio, edetato de dissodio, edetato de trissódio, edetato dissódico de cálcio, edetato de dipotássio, e similares), ácido cítrico e sais e hidratos deste (*e.g.*, ácido cítrico monohidrato), ácido fumárico e sais e hidratos deste, ácido málico e sais e hidratos deste, ácido fosfórico e sais e hidratos deste, e ácido tartárico e sais e hidratos deste. Exemplos de conservantes antimicrobianos incluem cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio, álcool benzílico, bronopol, cetrimida, cloreto de cetilpiridinio, clorexidrina, clorobutanol, clorocresol, cloroxilenol, cresol, álcool etílico, glicerina, hexetidina, imidureia, fenol, fenoxietanol, álcool feniletílico, nitrato de fenilmercúrio, propilenoglicol, e timerosal.

[00389] Exemplos de conservantes antifúngicos incluem butilparabeno, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, benzoato de potássio, sorbato de potássio, benzoato de sódio, propionato de sódio, e ácido sórbico.

[00390] Exemplos de conservantes alcoólicos incluem etanol, polietileno glicol, fenol, compostos fenólicos, bisfenol, clorobutanol,

hidroxibenzoato, e álcool feniletílico.

[00391] Exemplos de conservantes acídicos incluem vitamina A, vitamina C, vitamina E, beta-caroteno, ácido cítrico, ácido acético, ácido dehidroacético, ácido ascórbico, ácido sórbico, e ácido fítico.

[00392] Outros conservantes incluem tocoferol, acetato de tocoferol, mesilato de deteroxima, cetrimida, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), etilenodiamina, sulfato de lauril sódico (SLS), sulfato de éter de lauril sódico (SLES), bissulfito de sódio, metabissulfito de potássio, Glydant Plus, Phenonip, metilparabeno, Germall 115, Germaben II, Neolone, Kathon e Euxyl. Em certas modalidades, o conservante é um antioxidante. Noutras modalidades, o conservante é um agente quelatante.

[00393] Exemplos de agentes de tampão incluem soluções de tampão de citrato, soluções de tampão de acetato, soluções de tampão de fosfato, cloreto de amônio, carbonato de cálcio, cloreto de cálcio, citrato de cálcio, glubionato de cálcio, gluceptato de cálcio, gluconato de cálcio, ácido D-glucônico, glicerofosfato de cálcio, lactato de cálcio, ácido propanoico, levulinato de cálcio, ácido pentanoico, fosfato de cálcio dibásico, ácido fosfórico, fosfato de cálcio tribásico, fosfato de hidróxido de cálcio, acetato de potássio, cloreto de potássio, gluconato de potássio, misturas de potássio, fosfato de potássio dibásico, fosfato de potássio monobásico, misturas de fosfato de potássio, acetato de sódio, bicarbonato de sódio, cloreto de sódio, citrato de sódio, lactato de sódio, fosfato de sódio dibásico, fosfato de sódio monobásico, misturas de fosfato de sódio, trometamina, hidróxido de magnésio, hidróxido de alumínio, ácido algínico, água livre de pirogênios, solução salina isotônica, soluto de Ringer, álcool etílico, etc., e combinações destes.

[00394] As formas de dosagem líquida para administração oral e parentérica incluem emulsões, microemulsões, soluções, suspensões,

xaropes e elixires farmaceuticamente aceitáveis. Adicionalmente, para além dos ingredientes ativos, as formas de dosagem líquida podem compreender diluentes inertes normalmente usados no estado da técnica como, por exemplo, água ou outros solventes, agentes solubilizadores e emulsionantes como álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etila, acetato de etila, álcool benzílico, benzoato de benzila, propileno glicol, 1,3-butilenoglicol, dimetilformamida, óleos (*e.g.*, óleos de semente de algodão, amendoim, milho, gérmen, azeitona, rícino e sésamo), glicerol, álcool tetrahidrofurfurílico, polietileno glicóis e ésteres de ácidos gordos de sorbitano, e misturas destes. Para além de diluentes inertes, as composições orais podem incluir adjuvantes como agentes de humedecimento, agentes emulsionantes e de suspensão, agentes de adoçamento, conferidores de sabor e perfumantes. Em certas modalidades para administração parentérica, os conjugados de acordo com a presente invenção são misturados com agentes solubilizantes como Cremophor, álcoois, óleos, óleos modificado, glicóis, polisorbatos, ciclodextrinas, polímeros e combinações destes.

[00395] As preparações injetáveis, por exemplo suspensões aquosas ou oleaginosas estéreis injetáveis podem ser formuladas de acordo com técnicas conhecidas do estado da arte usando agentes de dispersão ou humedecimento e agentes de suspensão adequados. A preparação estéril injetável pode ser uma solução, suspensão ou emulsão injetável estéril, num diluente ou solvente não tóxico parentericamente aceitável, por exemplo, como uma solução de 1,3-butanodiol. De entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregues encontram-se água, solução de Ringer, U. S. P. e solução isotônica de cloreto de sódio. Adicionalmente, os óleos estéreis, fixados, são empregues convencionalmente como um solvente ou um meio de suspensão. Para este fim, qualquer óleo fixo amorfo pode ser

empregue, incluindo mono ou diglicéridos sintéticos. Adicionalmente, os ácidos gordos como ácido oleico são usados na preparação de injetáveis.

[00396] As formulações injetáveis podem ser esterilizadas, por exemplo, por filtração através de um filtro que retenha bactérias, ou pela incorporação de agentes esterilizadores sob a forma de composições sólidas estéreis as quais podem ser dissolvidas e dispersas em água estéril ou outro meio estéril injetável antes do uso.

[00397] Os aparelhos adequados para serem usados na administração intradérmica de composições farmacêuticas descritas no presente documento incluem dispositivos com agulhas curtas como os descritos nas patentes U.S. 4,886,499; 5,190,521; 5,328,483; 5,527,288; 4,270,537; 5,015,235; 5,141,496; e 5,417,662. As composições intradérmicas podem ser administradas por dispositivos que limitam a dimensão eficaz de penetração de uma agulha na pele, como aqueles descritos na publicação de PCT WO 99/34850 e os seus equivalentes funcionais. São adequados dispositivos de injeção a jato que administram vacinas líquidas à derme através de um injetor de líquido a jato e/ou via uma agulha que perfura o stratum corneum e produz um jato que atinge a derme. Dispositivos de injeção a jato são descritos, por exemplo, nas patentes U.S. 5,480,381; 5,599,302; 5,334,144; 5,993,412; 5,649,912; 5,569,189; 5,704,911; 5,383,851; 5,893,397; 5,466,220; 5,339,163; 5,312,335; 5,503,627; 5,064,413; 5,520,639; 4,596,556; 4,790,824; 4,941,880; 4,940,460; e nas publicações PCT WO 97/37705 e WO 97/13537. São adequados os dispositivos de administração balística de pós/partículas que usem gás comprimido para acelerar a vacina na sua forma de pó através das camadas exteriores da pele até à derme. Alternativamente ou adicionalmente, as seringas convencionais podem ser usadas no método clássico de administração intradérmica de mantoux.

[00398] Apesar de as descrições de composições farmacêuticas fornecidas no presente documento serem principalmente dirigidas a composições farmacêuticas que sejam adequadas para a administração a humanos, será entendido pelo artesão experiente que tais composições são geralmente adequadas para a administração a animais de todos os tipos. A modificação das composições farmacêuticas adequadas para a administração a humanos de forma a tornar as composições adequadas para administração a vários animais é bem conhecida, e o farmacologista veterinário com conhecimentos normais pode desenhar e/ou executar esta modificação com experimentação normal.

[00399] As composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção podem ser administradas a humanos e/ou a animais parentericamente (*e.g.*, por injeção intravenosa, intramuscular, subcutânea ou intraperitoneal). O modo de administração irá variar dependendo do uso pretendido, como é bem conhecido do estado da técnica.

Kits

[00400] Os sistemas, métodos, kits, e/ou cassetes são fornecidos compreendendo um agente de imagiologia ou um precursor de um agente de imagiologia como descrito no presente documento ou uma composição deste e/ou para a preparação de um agente de imagiologia (*e.g.*, agente de imagiologia-1). Nalgumas modalidades, são fornecidos os kits para a administração de um agente de imagiologia (*e.g.*, agente de imagiologia-1). Nalguns casos, a composição fornecida com o kit pode ser usada para ou na preparação de um agente de imagiologia para a deteção, recolha de imagem, e/ou monitorização de uma doença ou condição. Os kits de acordo com a presente invenção podem incluir, por exemplo, um contentor compreendendo um agente de imagiologia ou um precursor de um

agente de imagiologia e instruções para o seu uso. Os kits podem compreender uma formulação estéril, não pirogênica, compreendendo uma quantidade predeterminada de um agente de imagiologia ou de um precursor de agente de imagiologia e opcionalmente outros componentes. Um contentor pode ser usado em conjunto com um agente de imagiologia (*e.g.*, um agente de imagiologia-1) por exemplo, para o direcionamente e/ou administração do agente de imagiologia a um sujeito, quer seja uma seringa, garrafa, recipiente ou tubo. As instruções num kit de acordo com a presente invenção podem dizer respeito a métodos para a síntese de um agente de imagiologia ou um precursor de um agente de imagiologia, métodos para a diluição do agente de imagiologia ou do precursor do agente de imagiologia, métodos para administração do agente de imagiologia a um sujeito para imagiologia de diagnóstico, ou outras instruções de utilização. Um agente de imagiologia ou um precursor do agente de imagiologia podem ser fornecidos num kit e as preparações adicionais antes da utilização podem incluir opcionalmente a diluição do agente de imagiologia ou precursor do agente de imagiologia para uma concentração utilizável.

[00401] Nalguns casos, um kit pode também incluir um ou mais recipientes contendo um diluente para a preparação de uma composição de agente de imagiologia (*e.g.*, agente de imagiologia-1) para administração a um sujeito (*e.g.*, um humano). Um recipiente de diluente pode conter um diluente como uma solução salina fisiológica ou água, para a diluição do agente de imagiologia-1. Por exemplo, o agente de imagiologia-1 pode ser embalado num kit numa formulação pronta a usar, ou pode requerer alguma reconstituição ou diluição sendo por isso preparada uma composição/formulação final para injeção ou infusão.

[00402] As instruções num kit de acordo com a presente invenção

podem também incluir instruções para a administração do agente de imagiologia a um sujeito e podem incluir informação sobre a dosagem periodicidade, indução de stress, etc. Por exemplo, um kit pode incluir um agente de imagiologia ou um precursor de um agente de imagiologia como descrito na presente invenção bem como instruções descrevendo a sua prevista aplicação e a correta administração do agente ao sujeito. Como usado no presente documento, "instruções" podem definir um componente ou instrução e/ou promoção, e tipicamente envolvem instruções escritas sobre ou associadas à embalagem de acordo com a presente invenção. As instruções podem também incluir quaisquer instruções orais ou eletrônicas, fornecidas de qualquer forma que permitam que o utilizador reconheça claramente que as instruções estão associadas ao kit, por exemplo, audiovisual (*e.g.*, cassete de vídeo, DVD), internet, e/ou comunicações baseadas na internet. As instruções escritas podem ser numa forma regulamentada por uma agência governamental que regula o fabrico, uso ou venda de produtos farmacêuticos, cujas instruções podem também refletir a aprovação pela agência de fabrico, uso, ou venda para administração em humanos. Em alguns casos, as instruções podem incluir instruções para a mistura de uma quantidade particular de um diluente com uma quantidade particular de uma solução concentrada do agente de imagiologia ou uma preparação sólida do agente de imagiologia, através da qual uma formulação final para injeção ou infusão é preparada por exemplo, de forma a que a solução resultante esteja a uma concentração adequada para administração a um sujeito (*e.g.*, a uma concentração descrita no presente documento). Um kit pode incluir um regime de tratamento completo com o composto inventivo.

[00403] O kit pode conter um ou mais dos componentes descritos no presente documento em um ou mais contentores. A título de

exemplo, numa modalidade, o kit pode incluir instruções para a mistura de um ou mais componentes do kit e/ou isolamento e mistura de uma amostra e aplicação a um sujeito. O kit pode incluir um recipiente que aloja um agente como o descrito no presente documento (*e.g.*, um precursor de um agente de imagiologia ou um agente de imagiologia). O agente pode ser sob a forma de um líquido, gel ou sólido (*e.g.*, pó). O agente pode ser preparado de forma estéril, embalado numa seringa, e enviado refrigerado. Alternativamente pode estar alojado num frasco ou outro recipiente para armazenamento. Um segundo recipiente pode conter outros agentes preparados de forma estéril. Alternativamente, o kit pode incluir um agente pré-misturado e enviado numa seringa, frasco, tubo, ou outro recipiente. O kit pode ter um ou mais ou todos os componentes necessários para a administração dos agentes num sujeito, como uma seringa ou uma agulha i. v., tubagem e saco.

[00404] É também entendido que os recipientes contendo os componentes de um kit de acordo com a presente invenção, quer o recipiente seja uma garrafa, um frasco (*e.g*, com um septo), uma ampola, um saco de infusão, ou similares, pode incluir indícios adicionais como marcações convencionais que mudam de cor quando a preparação foi autoclavada ou esterilizada de outra forma. Um kit de acordo com a presente invenção pode incluir adicionalmente outros componentes, como seringas, rótulos, frascos, tubagens, catéteres, agulhas, portas, e similares. Nalguns aspectos de acordo com a presente invenção, um kit pode incluir uma única seringa contendo o agente de imagiologia de acordo com a presente invenção (*e.g*, agente de imagiologia-1) suficiente para a administração e em alguns aspectos da presente invenção um kit pode incluir mais que uma seringa.

[00405] Os tampões úteis na preparação de agente de imagiologia

e kits de imagiologia incluem, por exemplo, tampões de fosfato, citrato, sulfosalicilato e acetato. Uma lista mais completa pode ser encontrada na United States Pharmacopoeia. Auxiliares de liofilização úteis na preparação de agente de imagiologia e kits de imagiologia incluem, por exemplo, manitol, lactose, sorbitol, dextrano, polímero de FICOLL® e polivinilpirrolidina (PVP). Os auxiliares de estabilização úteis na preparação dos agentes de imagiologia e kits de imagiologia incluem, por exemplo, ácido ascórbico, cisteína, monotioglicerol, bissulfito de sódio, metabissulfito de sódio, áciro gentísico e inositol. Auxiliares de solubilização úteis na preparação dos agente de imagiologia e kits de imagiologia incluem, por exemplo, etanol, glicerina, polietileno glicol, propileno glicol, monooleato de polioxietileno de sorbitano, monooleato de sorbitano, polisorbatos, copolímeros de bloco de poli(oxietileno)-poli(oxipropileno)-poli(oxietileno) (*e.g*, Pluronics®) e lecitina. Em certas modalidades, os auxiliares de solubilização são polietileno glicol, ciclodextrinas e Pluronics. Os bacteriostáticos úteis na preparação de agentes e kits de imagiologia incluem, por exemplo, álcool benzílico, cloreto de benzalcônio, clorobutanol, e metil, propil, ou butil parabeno.

Definições

[00406] Para conveniência, certos termos utilizados na especificação, exemplos, e reivindicações anexas são listados aqui.

[00407] As definições de grupos funcionais específicos e termos químicos são descritos em maior detalhe em seguida. Para os fins da presente invenção, os elementos químicos são identificados de acordo com a Tabela Periódica dos Elementos, versão CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª Edição, capa interior, e os grupos funcionais específicos são geralmente definidos como o aí descrito. Adicionalmente, os princípios gerais de química orgânica, bem como os grupos funcionais específicos e reatividades específicas, são descritos em "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science

Books, Sausalito: 1999, sendo o conteúdo total destes documentos incorporado no presente documento por referência.

[00408] Certos compostos de acordo com a presente invenção podem existir em formas geométricas ou estereoisoméricas particulares. A presente invenção contempla todos estes compostos, incluindo isômeros cis e trans, enantiômeros R- e S-, diastereômeros, isômeros (D), e isómero (L), as misturas racémicas destes, e outras misturas destes como estando abrangidas no âmbito da presente invenção. Átomos de carbono assimétricos adicionais podem estar presentes num substituinte como num grupo alquila. Todos os isômeros deste tipo, bem como as misturas destes, são destinados a ser incluídos na presente invenção.

[00409] As misturas isoméricas contendo qualquer um de uma variedade de rácios de isômeros podem ser utilizadas de acordo com a presente invenção. Por exemplo, no caso de estarem combinados apenas dois isômeros, as misturas contendo rácios de isômeros de 50:50, 60:40; 70:30, 80:20, 90:10, 95:5, 96:4, 97:3, 98:2, 99:1, ou 100:0 são todas contempladas pela presente invenção. Aqueles com conhecimentos normais no estado da técnica poderão apreciar facilmente que rácios análogos são contemplados para misturas de isômeros mais complexas.

[00410] Se, por acaso, for desejado um enantiómero particular de um composto de acordo com a presente invenção, este pode ser preparado por síntese assimétrica, ou por derivação com um auxiliar quiral, em que a mistura diastereomérica resultante é separada e o grupo auxiliar clivado para fornecer o enantiômero puro desejado. Alternativamente, quando a molécula contém um grupo funcional básico, como um grupo funcional amina, ou um grupo funcional acídico, como carboxila, são formados sais diastereoméricos com um ácido ou base opticamente ativo apropriado, seguido da resolução dos

diastereômeros assim formados por cristalização fracional ou meios cromatográficos bem conhecidos do estado da arte, e com a subsequente recuperação dos enantiômeros puros.

[00411] Como usado no presente documento, o termo "alquila" é usado no seu significado normal do estado da arte e refere-se a um radical com grupos alifáticos saturados, incluindo grupos alquila de cadeia simples, grupos alquila de cadeia ramificada, grupos cicloalquila (alicíclicos), grupos cicloalquila tendo grupos alquila como substituintes, e grupos alquila tendo grupos cicloalquila como substituintes. Nalguns casos, o grupo alquila pode ser um grupo alquila de pequena dimensão, *i.e.*, um grupo alquila contendo 1 a 10 átomos de carbono (*e.g.*, metila, etila, propila, butila, pentila, hexila, heptila, octila, nonila, ou decila). Nalgumas modalidades, um grupo alquila de cadeia simples ou ramificada pode ter 30 ou menos átomos de carbono na sua estrutura, e em alguns casos, 20 ou menos. Nalgumas modalidades, o grupo alquila de cadeia simples ou ramificada pode ter 12 ou menos átomos de carbono na sua estrutura (*e.g.*, C_1-C_{12} para cadeia simples, C_3-C_{12} para cadeia ramificada), 6 ou menos, ou 4 ou menos. Da mesma forma, o cicloalquila pode ter de 3-10 átomos de carbono na sua estrutura de anel, ou 5, 6, ou 7 átomos de carbono na sua estrutura de anel. Exemplos de grupos alquila incluem, mas não se limitam a, metila, etila, propila, isopropila, ciclopropila, butila, isobutila, *t*-butila, ciclobutila, hexila e ciclohexila.

[00412] Os termos "alquenila" e "alquinila" são usados de acordo com o seu significado normal no estado da arte, e referem-se a grupos alifáticos insaturados análogos em comprimento e possível substituição ao descrito para os radicais alquila anteriormente, mas contêm pelo menos uma ligação dupla ou tripla respectivamente.

[00413] Em certas modalidades, os grupos alquila, alquenila e alquinila empregues na presente invenção contêm 1-20 átomos de

carbono alifáticos. Em certas modalidades, os grupos alquila, alquenila e alquinila empregues na presente invenção contêm 1-10 átomos de carbono alifáticos. Em ainda outras modalidades, os grupos alquila, alquenila e alquinila utilizados na presente invenção contêm 1-8 átomos de carbono alifáticos. Em ainda outras modalidades, os grupos alquila, alquenila e alquenila empregues na presente invenção contêm 1-6 átomos de carbono alifáticos. Em ainda outras modalidades, os grupos alquila, alquenila e alquinila empregues na presente invenção contêm 1-4 átomos de carbono. Os grupos alifáticos ilustrativos incluem assim, mas não se limitam a, por exemplo, metil, etil, *n*-propil, isopropil, alil, n-butil, sec-butil, isobutil, *t*-butil, *n*-pentil, sec-pentil, isopentil, *t*-pentil, n-hexil, *sec*-hexil, como grupos funcionais e semelhantes, os quais novamente, poderão conter um ou mais substituintes. Os grupos alquenila incluem, mas não se limitam a, por exemplo, etenil, propenil, butenil, 1-metil-2-buten-1-il, e similares. Os grupos alquinila representativos incluem, mas não se limita a, etinila, 2-propinila (propargil), 1-propinil e similares.

[00414] O termo "cicloalquila", como usado no presente documento, refere-se especificamente a grupos contendo três a dez, preferencialmente de três a sete átomos de carbono. Os cicloalquila adequados incluem, mas não se limitam a ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila e similares, os quais, cmo no caso dos outros grupos funcionais alifáticos, heteroalifáticos ou heterocíclicos, podem ser opcionalmente substituídos tendo substituintes incluindo, mas não se limitando a alifáticos; heteroalifáticos; aril; heteroaril; arilalquila; heteroarilalquila; alquilóxi; arilóxi: heteroalquilóxi; heteroarilóxi; alquiltio; ariltio; heteroalquiltio; heteroariltio; -F; -Cl; -Br; -I; -OH; $-NO_2$; -CN; $-CF_3$; $-CH_2CF_3$; $-CHCl_2$; $-CH_2OH$; $-CH_2CH_2OH$; $-CH_2NH_2$; $-CH_2SO_2CH_3$; $-C(O)R_x$;$-CO_2(R_x)$; $-CON(R_x)_2$; $-OC(O)R_x$; $-OCO_2R_x$; $-OCON(R_x)_2$; $-N(R_x)_2$; $-S(O)_2R_x$; -

$NR_x(CO)R_x$, em que cada ocorrência de R_x independentemente inclui, mas não se limita a, alifático, heteroalifático, arila; heteroarila, arilalquila, ou heteroarilalquila, em que qualquer dos substituintes alifáticos, heteroalifáticos, arilalqila, ou heteroarilalquila descritos acima e no presente documento podem ser substituídos ou não substituídos, ramificados ou não ramificados, cíclicos ou acíclicos, e em que qualquer dos substituintes arila ou heteroarila descritos acima e no presente documento podem ser substituído ou não substituído. Exemplos adicionais de substituintes geralmente aplicáveis são ilustrados pelas modalidades específicas mostradas nos Exemplos que são descritos no presente documento.

[00415] O termo "heteroalquila" é usado de acordo com o seu significado do estado da arte e refere-se a um grupo alquila como descrito no presente documento no qual um ou mais átomos de carbono são substituídos por um heteroátomo. Heteroátomos adequados incluem oxigênio, enxofre, nitrogênio, fósforo, e semelhantes. Exemplos de grupos de heteroalquila incluem, mas não se limitam a alquilóxi, amina, tioéster, poli(etileno glicol) e aminas com grupos alquila como substituintes.

[00416] Os termos "heteroalquenila" e "heteroalquinila" são usados de acordo com o seu significado normal no estado da arte e referem-se a grupos alifáticos insaturados análogos em comprimento e substituições possíveis ao descrito para os heteroalquila descritos acima, mas contêm pelo menos uma ligação dupla ou tripla, respectivamente.

[00417] Alguns exemplos de substituintes dos grupos funcionais alifáticos (e outros), descritos acima, dos compostos de acordo com a presente invenção incluem, mas não se limitam a alifático; heteroalifático; aril; heteroaril; alquilaril; alquilheteroaril; alquilóxi; heteroalquilóxi; heteroarilóxi; alquiltio; ariltio; heteroalquiltio;

heteroariltio; F; Cl; Br; I; -OH; -NO_2; -CN; -CF_3; -CHF_2; -CH_2F; -CH_2CF_3; -$CHCl_2$; -CH_2OH; -CH_2CH_2OH; -CH_2NH_2; -$CH_2SO_2CH_3$; -$C(O)R_x$; -$CO_2(R_x)$; -$CON(R_x)_2$; -$OC(O)R_x$; -OCO_2R_x; -$OCON(R_x)_2$; -$N(R_x)_2$; -$S(O)_2R_x$; -$NR_x(CO)R_x$ em que cada ocorrência de R_x inclui independentemente, mas nao se limita a, alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, aril, heteroaril, alquilaril, ou alquilaheteroaril, em que qualquer um dos substituintes alifático, heteroalifático, alquilaril, ou alquilheteroaril descritos acima e no presente documento podem ser substituídos ou não substituídos, ramificados ou não ramificados, cíclicos ou acíclicos e em que qualquer dos substituintes aril ou heteroaril descritos acima e no presente documento podem ser substituídos ou não substituídos. Os exemplos adicionais dos substituintes geralmente aplicáveis são ilustrados pelas modalidades específicas mostrads nos exemplos que são descritos no presente documento.

[00418] O termo "arila" é usado de acordo com o seu significado normal do estado da arte e refere-se a grupos carbocíclicos aromáticos, opcionalmente substituídos, contendo um anel único (*e.g*, fenila), anéis múltiplos (*e.g*, bifenila), ou múltiplos anéis fundicos nos quais pelo menos um é aromático (*e.g*, 1,2,3,4-tetrahidronaftil, naftil, antril ou fenatril). Isto é, pelo menos um anel pode ter um sistema eletrônico pi conjugado, enquanto que outros anéis adjacentes pode ser cicloalquilas, cicloalquenilas, cicloalquinilas, arilas e/ou heteroarilas. O grupo arila pode ser opcionalmente substituído como descrito no presente documento. Os substituintes incluem, mas não se limitam a, qualquer um dos substituintes mencionados anteriormente, *i. e.*, os substituintes citados para os grupos funcionais alifáticos ou para outros grupos funcionais como apresentado no presente documento resultanto na formação de um composto estável. Em alguns casos, o grupo arila é um grupo funcional mono ou policíclico insaturado estável

tendo preferencialmente 3-14 átomos de carbono, cada um dos quais pode ser substituído ou não substituído. "Grupos carbocíclicos de arila" refere-se a grupos arila caracterizados pelo fato de os átomos do anel do anel aromático serem átomos de carbono. Os grupos carbocíclicos de arilo incluem grupos carbocíclicos de arilo monocíclico e policíclicos ou compostos fundidos (*e.g*, dois ou mais átomos adjacentes do anel são comuns a dois anéis adjacentes) tal como grupos naftila.

[00419] Os termos "heteroarila" é usado de acordo com o seu significado normal no estado da técnica e refere-se a grupos de arila compreendendo pelo menos um heteroátomo como um átomo do anel. Um "heteroarila" é um grupo funcional heterocíclico ou poliheterocíclico insaturado estável contendo preferencialmente 3-14 átomos de carbono, podendo cada um dos quais ser substituído ou não substituído. Os substituintes incluem, mas não se limitam a, qualquer um dos substituintes mencionados anteriormente, *i. e.*, os substituintes citados para os grupos funcionais alifáticos, ou para outros grupos funcionais como descrito no presente documento, resultando na formação de um composto estável. Nalguns casos, um heteroarila é um radical aromático cíclico tendo de cinco a dez átomos dos quais um átomo do anel é selecionado de entre S, O, e N; zero, um, ou dois átomos do anel são adicionalmente heteroátomos independentemente selecionados de entre S, O, e N; e os átomos restantes do anel são carbono, sendo o radical ligado ao resto da molécula através de qualquer um dos átomos do anel, como, por exemplo, piridila, pirazinila, pirimidinil, pirrolil, pirazolil, imidazolil, tiazolil, oxazolil, isooxazolil, tiafiazolil, oxadiazolil, tiofenil, furanil, quinolinil, isoquinolinil e semelhantes.

[00420] Também será apreciado que os grupos funcionais de aril e heteroaril, como definidos no presente documento podem ser ligados via um grupo funcional alquila ou heteroalquila e assim também incluir

grupos funcionais –(alquil)arila, -(heteroalquil)arila, -(heteroalquil)heteroarila, e –(heteroaril)heteroalquila). Assim, como usado no presente documento, as frases "grupos funcionais aril ou heteroaril" e "aril, heteroaril, -(alquila)aril, -(heteroalquil)aril, -(hetero)heteroaril, e –(heteroalquil)heteroaril" são intermutáveis. Os substituintes incluem, mas não se limitam a, qualquer dos substituintes mencionados anteriormente, *i.e.*, os substituintes citados de grupos funcionais alifáticos, ou de outros grupos funcionais como apresentados no presente documento, resultando na formação de um composto estável.

[00421] Será apreciado que os grupos aril e heteroaril (incluindo grupos arila bicíclicos) podem ser não substituídos ou substituídos, em que a substituição inclui a substituição de um ou mais átomos de hidrogênio independentemente com qualquer um ou mais dos grupos funcionais seguintes incluindo, mas não se limitando a: alifático; alicíclico; heteroalifático; heterocíclico; aromático; heteroaromático; arila; heteroarila; alquilarila; heteroalquilaaril; alquilaheteroaril; heteroalquilaheteroaril; alquilóxi; arilóxi; heteroalquilóxi; alquiltio; ariltio; heteroalquiltio; heteroariltio; F, Cl; Br; I; -OH; -NO_2; -CN; -CF_3; -CH_2F; -CHF_2; -CH_2CF_3; -$CHCl_2$; -CH_2OH; -CH_2CH_2OH; -CH_2NH_2; -$CH_2SO_2CH_3$; -$C(O)R_x$; -$CO_2(R_x)$; -$CON(R_x)_2$; -$OC(O)R_x$; -OCO_2R_x; -$OCON(R_x)_2$; -$N(R_x)_2$; -$S(O)R_x$; -$S(O)_2R_x$; -$NR_x(CO)R_x$, em que cada ocorrência de R_x inclui independentemente, mas não se limita a, alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, aromático, heteroaromático, arila, heteroarila, alquilaarila; alquilaheteroarila, heteroalquilarila ou heteroalquilheteroaril; em que qualquer dos substituintes alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, alquilarila, ou alquilheteroaril descritos acima e no presente documento podem ser substituídos ou não substituídos, ramificados ou não ramificados, saturados ou insaturados, e em que qualquer um dos substituintes

aromáticos, heteroaromáticos, arila, heteroarila, -(alquila)aril ou -(alquila)heteroaril descritos acima e no presente documento podem ser substituídos ou não substituídos. Adicionalmente, será apreciado, que quaisquer dois grupos adjacentes tomados em conjunto podem representar um grupo funcional alicíclico ou heterocíclico com 4, 5, 6, ou 7 membros substituídos ou não substituídos. Exemplos adicionais de substituintes geralmente aplicáveis são ilustrados peas modalidades específicas descritas na presente invenção.

[00422] O termo "heterociclo" é usado no seu significado normal atribuído no estado da técnica,e refere-se a grupos cíclicos contendo pelo menos um heteroátomo como átomo do anel, em alguns casos 1 a 3 heteroátomos como átomos do anel, em que os restantes átomos do anel são átomos de carbono. Heteroátomos adequados incluem oxigênio, enxofre, nitrogênio, fósforo, e similares. Em alguns casos, o heterociclo pode ser uma estrutura de anel de 3 a 10 membros ou anéis de 3 a 7 membros, cujas estruturas de anel incluem um a quatro heteroátomos.

[00423] O termo "heterociclo" pode incluir grupos heteroarilo, grupos heterociclos saturados (*e.g*, cicloheteroalquila), ou combinações destes. O heterociclo pode ser uma molécula saturada, ou pode compreender uma ou mais ligações duplas. Em alguns casos, o heterociclo é um heterociclo nitrogenado, em que pelo menos um anel compreende pelo menos um nitrogênio como átomo do anel. Os heterociclos podem ser fundicos a outros anéis para formar um heterociclo policíclico. O heterociclo pode também ser fundido a um grupo espirocíclico. Em alguns casos, o heterociclo pode ser ligado a um composto via um nitrogênio ou um átomo de carbono do anel.

[00424] Os heterociclos incluem, por exemplo, tiofeno, benzotiofeno, tiantreno, furano, tetra-hidrofurano, pirano, isobenzofurano, cromeno, xanteno, fenoxatiina, pirrolo, dihidropirrolo,

pirrolidina, imidazole, pirazole, pirazina, isotiazole, isoxazole, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindole, índole, indazole, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, crinolina, pteridina, carbazole, carbolina, triazole, tetrazole, oxazole, isoxazole, tiazole, isotiazole, fenantridina, acridina, pirimidina, fenantrolina, fenazina, fenarsazina, fenotiazina, furazano, fenoxazina, pirrolidina, oxolano, tiolano, oxazole, oxazina, piperidina, homopiperidina (hexametilenimina), piperazina (*e.g.*, N-metil piperazina), morfolina, lactonas, lactâmicos como as azetidinonas e pirrolidinonas, sultamicos, sultonas, outros derivados saturados e/ou insaturados destes, e similares. O anel heterocíclico pode ser opcionalmente substituído numa ou mais posições com os substituintes como descritos no presente documento. Em alguns casos, o heterocilo pode ser ligado a um composto via um heteroátomo do anel de átomos (*e.g.*, nitrogênio). Em alguns casos, o heterociclo pode ser ligado a um composto através de um átomo de carbono do anel. Em alguns casos o heterociclo é piridina, imidazole, pirazina, pirimidina, piridazina, acridina, acridin-9-amina, bipiridina, naftiridina, quinolina, benzoquinolina, benzoioquinolina, fenantridina-1,9-diamina, ou similares.

[00425] Os termos "halo" e "halogeneto" como usados no presente documento referem-se a um átomo escolhido de entre fluoreto, cloreto, brometo e iodeto.

[00426] O termo "haloalquila" refere-se a um grupo alquila, como definido acima, contendo um, dois, ou três átomos de halogeneto ligados a este e é exemplificado por grupos como clorometil, bromometil, trifluorometil e similares.

[00427] O termo "amina" como usado no presente documento, refere-se a uma amina primária ($-NH_2$), secundária ($-NHR_x$), terciária ($-NR_xR_y$), ou quaternária ($-N^+R_xR_yR_z$), em que R_x, R_y e R_z são

independentemente um grupo funcional alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arila, ou heteroarila, como definido no presente documento. Exemplos de grupos amina incluem, mas não se limitam a, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, metiletilamina, isopropilamina, piperidina, trimetilamina, e porpilamina.

[00428] O termo "alquino" é usado de acordo com o significado normal do estado da arte e refere-se a grupos de hidrocarbonetos insaturados ramificados ou não ramificados, contendo pelo menos uma ligação tripla. Os exemplos não limitantes de alquinas incluem acetileno, propino, 1-butino, 2-butino, e semelhantes. O grupo alquino pode ser substituído e/ou ter um ou mais átomos de hidrogênio substituídos com um grupo funcional, como um grupo hidroxila, halogeneto, alquióxi, e/ou aril.

[00429] O termo "alquilóxi" (ou "alcóxi"), ou "tioalquila" como usado no presente documento refere-se a um grupo alquila, como definido anteriormente, ligado a um grupo funcional molecular parental através de um átomo de oxigénio ou através de um átomo de enxofre. Em certas modalidades, o grupo alquila contém de 1-20 átomos de carbono alifáticos. Em certas modalidades, o grupo alquila contém 1-10 átomos de carbono alifáticos. Em ainda outras modalidades, os grupos alquila, alquenila e alquinila usados na presente invenção contêm 1-8 átomos de carbono alifáticos. Em ainda outras modalidades, o grupo alquila contém 1-6 átomos de carbono alifáticos. Em ainda outras modalidades, o grupo alquila contém, 1-4 átomos de carbono alifáticos. Exemplos de alquilóxi incluem mas não se limitam a, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, *n*-butóxi, neopentóxi e *n*-hexóxi. Exemplos de tioalquila incluem, mas não se limitam a, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, *n*-butiltio, e similares.

[00430] O termo "arilóxi" refere-se ao grupo -O-aril. O termo "acilóxi" refere-se ao grupo, -O-acil.

[00431] O termo "alquilóxialquil" refere-se a m grupo alquila substituído com pelo menos um grupo alquilóxi (*e.g*, um, dois, três, ou quatro, grupos alquilóxi). Por exemplo, um grupo alquilóxi pode ser (*e.g*, um, dois, três, ou mais grups alquilóxi). Por exemplo, um grupo alquilóxi pode ser –(alquila-C_{1-6})-O-(alquila-C_{1-6}), opcionalmente substituído. Em alguns casos, o grupo alquiloxialquila pode ser opcionalmente substituído com outro grupo alquiloxialquila (*e.g*, -(alquila-C_{1-6})-O-(alquila-C_{1-6})-O-(alquila-C_{1-6}), opcionalmente substituído.

[00432] Será apreciado que os grupos acima e/ou compostos, como descritos no presente documento, podem ser opcionalmente substituídos com qualquer número de substituintes ou grupos funcionais. Isto é, qualquer um dos grupos acima pode ser opcionalmente substituído. Como usado no presente documento, o termo "substituído" está contemplado para incluir todos os substituintes permitidos de compostos orgânicos, sendo que "permitidos" neste contexto abrange as regras químicas de valência conhecidas daqueles com conhecimentos normais do estado da técnica. Em geral, o termo "substituído" quer precedido pelo termo "opcionalmente" ou não, e substituintes contidos nas fórmulas de acordo com a presente invenção, refere-se à substituição de radicais de hidrogênio numa dada estrutura com um radical de um substituinte especificado. Quando mais de uma posição numa dada estrutura pode ser substituída com mais de um substituinte selecionado de um grupo específico, o substituinte pode estar quer na mesma posição ou diferente a cada posição. Deverá ser entendido que "substituído" também inclui que a substituição resulte num composto estável, *e.g.*, o qual não sofre espontaneamente transformação como rearranjo, ciclização, eliminação, etc. Em alguns casos, "substituído" pode geralmente referir-se á substituição de um hidrogênio por um

substituinte como descrito no presente documento. Contudo, "substituído" como usado no presente documento, não abrange a substituição e/ou alteração de um grupo funcional chave pelo qualuma molécula é identificada, *e.g*, de forma a que o grupo funcional "substituído" se torne, através de substituição, um diferente grupo funcional. Por exemplo, um "grupo fenila substituído" deve ainda compreender o grupo funcional fenila e não pode ser modificado por substituição, nesta definição, para se tornar, *e.g.*, um anel piridina. Num aspecto abrangente, os substituintes permitidos incluem substituintes de compostos orgânicos acíclicos, e cíclicos, ramificados e não ramificados, carbocíclicos e heterocíclicos, aromáticos e não aromáticos. Os substituintes ilustrativos incluem, por exemplo, aqueles descritos no presente documento. Os substituintes permitidos podem ser um ou mais e iguais ou diferentes para os compostos orgânicos apropriados. Para os objetivos da presente invenção, os heteroátomos como o nitrogênio podem ter substituintes de hidrogênio e/ou quaisquer substituintes permitidos de compostos orgânicos descritos no presente documento e os quais satisfazem as valências dos heteroátomos. Adicionalmente, a presente invenção não se destina a ser limitada de qualquer maneira pelos substituintes permitidos dos compostos orgânicos. As combinações de substituintes e variáveis previstas pela presente invenção são preferencialmente aquelas que resultam na formação de compostos estáveis para a formação de um agente de imagiologia ou um precursor de um agente de imagiologia. O termo "estável", como usado no presente documento, refere-se preferencialmente a compostos que possuam a estabilidade suficiente para permitir o seu fabrico e que mantenham a integridade de um composto durante um período de tempo suficiente para serem detetados e preferencialmente para um período de tempo para ser útil para os objetivos detalhados de acordo com a presente invenção.

[00433] Os exemplos de substituintes incluem, mas não se limitam a, halogeneto, azida, alquila, arilalquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, hidróxila, alquiloxi, amina, nitro, sulfidrila, imina, amida, fosfonato, fosfinato, carbonila, carboxila, silila, éter, alquiltio, sulfonila, sulfonamida, cetona, aldeído, éster, heterociclilo, grupos funcionais aromáticos ou heteroaromaticos, $-CF_3$, -CN, arila; arilóxi, perhaloalquilóxi, aralquilóxi, heteroarila, heteroarilóxi, heteroarilalquila, heteroaralquilóxi, azido, amino, haleto, alquiltio, oxo, acilalquila, ésteres carbóxi, -carboxamido, acilóxi, aminoalquila, alquilaminoarila, alquilarila, alquilaminoalquila, alquilóxiarila, arilamina, aralquilamino, arilsulfonil, -carboxamidoalquilarila, -carboxamidarila, hidroxialquila, haloalquila, alquilaminoalquilacarboxi-, aminocarboxamidoalquila-, ciano, alquilóxialquila, perhaloalquila, arilalquilóxialquila e similar.

[00434] Como usado no presente documento, o termo "determinando" refere-se geralmente à análise de uma espécie ou sinal, por exemplo, quantitativamente ou qualitativamente, e/ou a deteção da presença ou ausência das espécies ou sinais.

[00435] O termo "imagiologia de diagnóstico" como usado no presente documento refere-se aum procedimento usado para detetar um agente de imagiologia.

[00436] O termo "diagnóstico" como usado no presente documento abrange a identificação, confirmação, e/ou caracterização de uma condição, uma doença, e/ou disfunção.

[00437] Um "kit de diagnóstico" ou "kit" compreende uma coleção de componentes, denominados na formulação, em um ou mais frascos que são usados pelo utilizador final praticante num ambiente clínico ou de farmácia para sintetizar radiofarmaceuticos para diagnóstico. Por exemplo, o kit pode ser usado pelo utilizador praticante final num ambiente clínico ou farmácia para sintetizar e/ou usar os radiofarmaceuticos de diagnóstico. Em algumas modalidades, o kit

pode fornecer todos os componentes necessários para a síntese e uso do diagnóstico farmacêutico excepto aqueles que são comunmente disponíveis para o utilizador praticante final, tais como água ou solução salina para injeção e/ou o radioisótopo (*e.g.*, ^{18}F), equipamento para o processamento do kit durante a síntese e manipulação do radiofarmaceutico, se necessário, equipamento necessário para a administração do radiofarmaceutico a um sujeito como as seringas, proteção, equipamento de imagiologia, e similar. Em algumas modalidades, os agentes de imagiologia podem ser fornecidos ao utilizador final na sua forma final numa formulação contida tipicamente num frasco ou seringa, quer como um sólido liofilizado ou uma solução aquosa.

[00438] Como usado no presente documento, uma "porção de um sujeito" refere-se a uma região particular de um sujeito, localização de um sujeito. Por exemplo, uma porção do sujeito pode ser o cérebro, coração, vasculatura, vasos cardíacos, etc., de um sujeito.

[00439] Como usado no presente documento, uma "sessão" de testes pode ser um único protocolo de testes que ao qual o sujeito é submetido.

[00440] Como usado no presente documento, o termo "sujeito" refere-se a um humano, mamífero não humano ou animal. Os mamíferos não humanos incluem animais de gado, animais de companhia, animais de laboratório, e primatas não humanos. Os sujeitos não humanos também incluem especificamente, sem limitação, cavalos, vacas, porcos, cabras, cães, gatos, ratinhos, ratos, porquinhos da índia, gerbos, hamsteres, visons e coelhos. Em algumas modalidades da presente invenção, um sujeito é referido como sendo o "doente". Em algumas modalidades, o doente ou sujeito pode estar sob o cuidado de um médico ou outro trabalhador dos cuidados de saúde, incluindo, mas não se limitando a, alguém que

consultou, recebeu conselhos de ou recebeu uma receita ou outra recomendação de um médico ou outro prestador de cuidados de saúde.

[00441] Qualquer um dos compostos descritos no presente documento pode ter uma variedade de formas, como por exemplo, mas não se limitando a, sais, hidratos, tautômeros e isômeros.

[00442] Em certas modalidades, o agente de imagiologia é um sal farmaceuticamente aceitável do agente de imagiologia. O termo "sal farmaceuticamente aceitável" como usado no presente documento refere-se aqueles sais que são, no âmbito da boa decisão médica, adequados para serem usados em contato com os tecidos dos humanos e animais inferiores sem toxicidade, irritação, resposta alérgica desnecessária e similares, e são comensuráveis com uma relação risco/benefício. Os sais farmaceuticamente aceitáveis são bem conhecidos do estado da arte. Por exemplo, Berge *et al.*, descreve sais farmaceuticamente aceitáveis em detalhe em *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, *66*, 1-19, incorporado no presente documento por referência. Os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de acordo com a presente invenção incluem aqueles derivados de ácidos e bases orgânicas e inorgânicas adequadas. Exemplos de sais de adição ácida, não tóxicos e farmaceuticamente aceitáveis são sais de um grupo amina formado com ácidos inorgânicos como ácido clorídricol, ácido bromídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico e ácido perclórico ou com ácidos orgânicos como ácido acético ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico ou ácido malônico ou pelo uso de outros métodos usados no estado da arte como a troca iônica. Outros sais farmaceuticamente aceitáveis incluem sais de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenossulfonato, benzoato, bissulfato, borato, butirato, camforato, camforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato,

etanossulfonato, formato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroiodeto, 2-hidroxi-etanossulfonato, lactobionato, lactato, laurato, sulfato de lauril, malato, malonato, metanossulfonato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocioantao, *p*-toluenossulfonato, undecanoato, valerato e similares. Os sais derivados de bases apropriadas incluem sais de metais alcalinos, metais alcalino-terrosos, amônio e N^+(alquila-C_{1-4})$_4$. Representativos dos sais de metais alcalinos ou de metais alcalinoterrosos incluem-se sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio, e similares. Sais farmaceuticamente aceitáveis adicionais incluem, quando apropriado, os catiões amônio não-tóxico, amônio quaternário e amina formados quando usados iões contrários como haleto, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquila de tamanho reduzido e sulfonato de arila.

[00443] Em certas modalidades, o composto está sob a forma de um hidrato ou solvato. O termo "hidrato" como usado no presente documento refere-se a um composto não covalentemente associado com uma ou mais moléculas de água. Da mesma forma, o termo "solvato" refere-se a um composto não covalentemente associado a uma ou mais moléculas de um solvente orgânico.

[00444] Em certas modalidades, o composto descrito no presente documento pode existir em várias formas tautoméricoas. O termo "tautômero" como usado no presente documento inclui dois ou mais compostos interconvertíveis resultantes de pelo menos uma migração formal de um átomo de hidrogênio e pelo menos uma mudança na sua valência (*e.g*, uma ligação simples para uma ligação dupla, uma ligação tripla para uma ligação simples, ou vice versa). A relação exata dos tautômeros depende de vários fatores, incluindo temperatura,

solvente, e pH. As tautomerizações (*i. e.*, a reação de fornecimento de um par tautomérico) podem ser catalisadas por um ácido ou base. Exemplos de tautomerizações incluem as tautomerizações de ceto-para-enol; amida-para-imida; lactâmico-para-lactímico; enamina-para imina; e enamina-para-enamina (diferente).

[00445] Em certas modalidades, os compostos descritos no presente documento podem existir em várias formas isoméricas. O termo "isômero" como usado no presente documento inclui qualquer e todos os isômeros geométricos e estereoisômeros (*e.g.*, enantiômeros, diastereômeros, etc.). Por exemplo, "isômero" inclui isômeros cis e trans, isômeros E e Z, enantiômeros R e S, diasterômeros, isômeros (D) e isômeros (L), misturas racémicas deste, como incidindo no âmbito da presente invenção. Por exemplo, um isômero/enantiômero pode, em algumas modalidades, ser fornecido numa forma substancialmente livre do enantiômero correspondente, e pode também ser referido como "enriquecido opticamente". "Opticamente enriquecido" como usado no presente documento, significa que o composto é formado de uma proporção significativamente superior de um enantiômero. Em certas modalidades, o composto de acordo com a presente invenção é composto de pelo menos cerca de 90 % massa/peso de um enantiômero preferido. Em algumas modalidades, o composto é formado por pelo menos 95 %, 98 %, ou 99% massa/peso pelo enantiômero preferido. Os enantiômeros preferidos podem ser isolados a partir de misturas racêmicas por qualquer método conhecido daqueles com conhecimentos do estado da técnica, incluindo cromatografia quiral líquida de elevada pressão (HPLC) e a formação e cristalização dos sais quirais ou preparados por síntese assimétrica. Ver por exemplo, Jacques, *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, Nova Iorque, 1981); Wilen, S. H., *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L.,

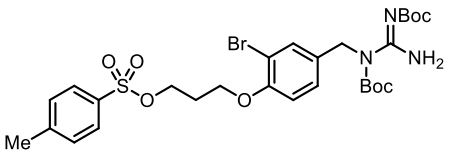
Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, Nova Iorque, 1962); Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

[00446] Estes e outros aspectos de acordo com a presente invenção serão melhor apreciados aquando da consideração dos Exemplos seguintes, com os quais se pretende ilustrar algumas modalidades particulares da invenção mas não se destinam a limitar o seu âmbito, como definido nas reivindicações.

Exemplos

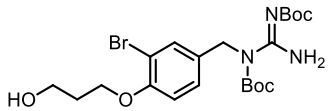
Exemplo 1

Síntese de 3-(4-((1,2-bis(*tert*-butoxicarbonil)guanidino)metil)-2-bromofenoxi)propil-4-metilbenzenossulfonate



Exemplo 1A

Síntese de 1,2-bis(*tert*-butoxicarbonil)-1-[3-bromo-4-(3-hidroxipropoxi)benzila]-guanidina

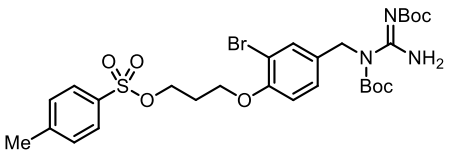


[00447] A uma solução de 1,2-bis(*tert*-butoxicarbonil)-1-[3-bromo-4-hidroxibenzil]-guanidina (para a sua síntese, ver, por exemplo, Purohit *et al.*, Patente Internacional publicada como PCT N.º WO2008/083056, incorporada no presente documento por referência) (2,0 g, 4,51 mmol) dissolvida em DMF anidro (45 mL) foi adicionado K_2CO_3 (1,12 g, 8,13 mmol), e 3-bromopropanol (816 mg, 5,87 mmol) e a mistura de reação foi aquecida até 50 ºC usando um banho de óleo. Após 2 h, a mistura de reação foi diluída com água (30 mL), e a camada aquosa é separada é sem seguida extraída com EtOAc (3 x 100 mL). As

camadas orgânicas combinadas foram secas sobre $MgSO_4$, filtradas e concentradas num sólido. O material cru foi purificado usando cromatografia de gel de sílica (4:1 a 3:2 hexano:EtOAc) para ser obter um produto sólido (2,00 g, rendimento de 88%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz): δ 9,42 (brs, 1H), 9,27 (brs, 1H), 7,54 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,85 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 5,08 (brs, 2H), 4,19 (t, *J*=5,4 Hz, 2H), 3,92 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 2,18 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,43 (s, 9H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz): δ 163,8, 160,8, 155,0, 154,3, 144,8, 133,1, 132,6, 127,9, 113,0, 111,7, 84,7, 79,2, 67,8, 60,6, 46,7, 31,9, 28,5, 28,3.

Exemplo 1B

Síntese de 3-(4-((1,2-bis(*tert*-butoxicarbonil)guanidino)metil)-2-bromofenoxi)propil 4-metilbenzenossulfonato

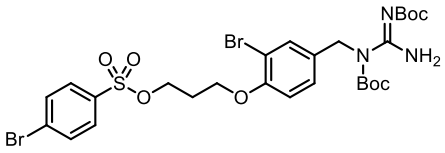


[00448] A uma solução de um produto do Exemplo 1A (339 mg, 0,676 mmol) dissolvida em CH_2Cl_2 anidro (6,76 mL) foram adicionados TsCl (155 mg, 0,812 mmol), DMAP (99 mg, 0,812 mmol) e Et_3N (0,141 mL, 1,01 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1,5 h e concentrada até se obter um óleo amarelo. O material em bruto foi diretamente purificado usando cromatografia de gel de sílica (4:1 hexanos:EtOAc) para se obter um óleo incolor (384,3 mg, rendimento de 87%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz): δ 7,74 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 7,50 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,21 (m, 3H), 6,70 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 5,08 (brs, 2H), 4,30 (t, *J*=6,0 Hz, 2H), 4,00 (t, *J*=6,0 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,16 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,43 (s, 9H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz): δ 160,6, 154,9, 154,0, 145,0, 133,0, 132,9, 132,7, 130,0, 128,0, 112,9, 111,9, 84,7, 79,0, 67,0, 64,1, 46,4, 29,0, 28,5, 28,2, 21,8.

Exemplo 2

Síntese de 3-(4-((1,2-Bis(*tert*-butoxicarbonil)guanidino)metil)-2-

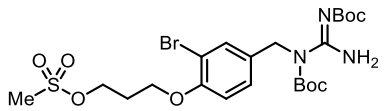
bromofenoxi)propil 4-bromobenzenossulfonato



[00449] A uma solução de produto do Exemplo 1A (300 mg, 0,598 mmol) dissolvida em CH_2Cl_2 anidro (6,0 mL) foram adicionados BsCl (183,3 mg, 0,718 mmol), DMAP (87,7 mg, 0,718 mmol) e Et_3N (0,125 mL, 0,897 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2,5 h e em seguida concentrada até se obter um óleo. O material em bruto foi diretamente purificado usando cromatografia de gel de sílica (4:1 hexanos:EtOAc) para se obter um óleo incolor (395,6 mg, rendimento de 92%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 9,40 (brs, 2H), 7,72-7,67 (m, 2H), 7,55-7,50 (m, 3H), 7,24 (dd, *J*=3, 9 Hz, 1H), 6,69 (d, *J*=9 Hz, 1H), 5,11 (brs, 2H), 4,35 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3,97 (t, *J*=6,0 Hz, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,39 (s, 9H); ^{13}C NMR (4:1,$CDCl_3$:DMSO-d_6, 150 MHz): δ 160,7, 160,5, 157,1, 153,5, 134,0, 132,0, 131,6, 130,3, 130,2, 128,6, 128,3, 127,2, 127,2, 112,4, 111,3, 84,5, 79,0, 66,8, 63,4, 42,3, 27,4.

Exemplo 3

Síntese de 3-(4-((1,2-bis(*tert*-butoxicarbonila)guanidino)metil)-2-bromofenoxi)propil metanossulfonato

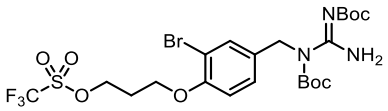


[00450] A uma solução do produto do Exemplo 1A (300 mg, 0,598 mmol) dissolvidos em CH_2Cl_2 anidro (6,0 mL) foram adicionados M_5Cl (55,8 µL, 0,718 mmol), DMAP (87,7 mg, 0,718 mmol) and Et_3N (0,125 mL, 0,897 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 45 min e em seguida concentrados para se obter um óleo. O material cru foi diretamente purificado usando a cromatografia de sílica gel (4:1 hexanos:EtOAc) para se obter um óleo incolor (245,6

mg, rendimento de 71%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 9,35 (brs, 2H), 7,56 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H). 6,84 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 5,09 (brs, 2H), 4.53 (t, *J*=6,0 Hz, 2H), 4,15 (t, *J*=6,0 Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,29 (m, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,43 (s, 9H); ^{13}C ($CDCl_3$, 150 MHz): δ 160,7, 154,9, 154,1, 133,3, 133,1, 128,0, 132,2, 113,2, 110,7, 128,3, 84,7, 80,5, 66,9, 64,6, 46,7, 29,9, 28,5, 28,2.

Exemplo 4

Síntese de 3-(4-((1,2-Bis(*tert*-butoxicarbonila)guanidino)metilo)-2-bromofenoxi)propil trifluoromethanossulfonato.



[00451] A uma solução do produto do Exemplo 1A (300 mg, 0,598 mmol) dissolvido em CH_2Cl_2 anidro (6,0 mL) e foram adicionados Tf_2O (203 mg, 0,718 mmol), DMAP (87,7 mg, 0,718 mmol) and Et_3N (0,125 mL, 0,897 mmol). A mistura de reação foi agitada em seguida à temperatura ambiente durante 1,5 h e em seguida concentrada para se obter um óleo. O material em bruto foi diretamente purificado usando cromatografia de gel de sílica (4:1 a 1:1 hexanos:EtOAc) para se obter um óleo incolor (312 mg, rendimento de 82%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 9,39 (brs, 2H), 7,54 (d, *J*=3,0 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,84 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 5,08 (brs, 2H), 4,16 (t, *J*=6,0 Hz, 2H), 3,81 (t, *J*=6,0 Hz, 2H), 2,27 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,39 (s, 9H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz): δ 160,7, 154,9, 154,3, 133,2, 132,8, 128,1, 113,2, 112,0, 84,7, 79,3, 65,8, 46,7, 40,7, 32,4, 28,5, 28,2; ^{19}F NMR ($CDCl_3$, 282 MHz): δ -75,5 (s).

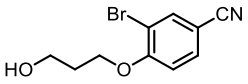
Exemplo 5

[00452] O Exemplo seguinte descreve a síntese de compostos de Fórmula (II), incluindo mas não se limitando ao precursor do agente de imagiologia-1. O Exemplo fornece mais especificamente a síntese de um sal de ácido trifluoroacético do precursor do agente de imagiologia-

1, de acordo com o esquema ilustrado na Figura 6.

Exemplo 5A

Síntese de 3-bromo-4-(3-hidroxipropoxi)benzonitrilo (Composto 1)



[00453] 3-bromo-4-hidroxibenzonitrilo (10,0 g, 50,5 mmol) foi dissolvido em acetona e tratado sucessivamente com 1-bromo-3-propanol (19,0 g, 138 mmol) e K_2CO_3 (20,9 g, 151 mmol) à temperatura ambiente. A suspensão resultante foi aquecida até aos 50 °C e assim mantida durante 3 dias. Após o arrefecimento de novo para a temperatura ambiente, os sólidos foram removidos por filtração, lavados exaustivamente com acetona e o filtrado concentrado. A purificação por cromatografia em SiO_2 (A: hexanos; B: EtOAc; 0-100% B ao longo de 35,4 min; 200 mL/min; 330 g column) deu origem a um sólido. Purificação adicional por recristalização a partir de MTBE quente (131 mL) e pentano (130 mL), com arrefecimento a -20 ˚C (12 h) para induzir a precipitação, deu origem a um sólido (7,2 g, 58%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78 (s, 1H), 7,56 (d, *J*=9 Hz, 1H), 6,94 (d, *J*=6 Hz, 1H), 4,23 (t, *J*=6 Hz, 2H), 3,88 (t, *J*=6 Hz, 2H), 2,08 (m, *J*=6 Hz, 2H).

Exemplo 5A-1

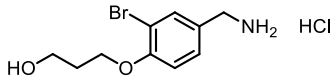
[00454] O Exemplo seguinte descreve a síntese do Composto 1, usando um método sintético alternativo ao Exemplo 5A. Foi adicionado 3-Bromo-4-hidroxibenzonitrilo (0,100 Kg, 0,505 mol) a um recipiente de reação seguido da adição de 2-butanona (1,00 L), 3-cloro-1-propanol (50 mL, 0,598 mol), Na_2CO_3 (80,6 g, 0,760 mol), e NaI (15,0 g, 0,100 mol). A mistura de reação foi em seguida protegida da luz usando folha de alumínio, aquecida até ao refluxo e agitada durante a noite. Após 23 h, permanecia material inicial não reagido. Foi em seguida adicionado 3-cloro-1-propanol (8,7 mL, 0,10 mol), e a mistura readicionada ao refluxo. Após 34 h de tempo de refluxo total, o calor

foi removido, e o recipiente foi arrefecido lentamente ao longo de 19 h até 22,8 ºC antes da adição de MTBE (1,00 L). A solução resultante foi agitada durante 44 min e em seguida filtrada através de um funil de vidro sinterizado de class C, contendo uma cama de 5 cm de Celite. O recipiente de reação e a cama de Celite foram lavadas com várias porções pequenas de MTBE, e os filtrados combinados foram concentrados *in vacuo*.

[00455] O sólido cru foi em seguida dissolvido em MTBE recirculante (410 mL) em seguida foi tratado com heptano (410 mL) ao longo de 14 min para formar um óleo. Quando a adição foi completa, o manto de aquecimento foi removido e a bifase arrefeceu até cerca de 29,9 °C. Após 1 h, a suspensão resultante foi diluída com heptano (1,18 L), agitada durante 66 min e em seguida filtrada através de um funil de vidro sinterizado de classe C. Os sólidos obtidos foram lavados com 9:1 heptano:MTBE (398 mL) e em seguida transferidos para uma panela de secagem e colocados num forno de vácuo. Após a secagem a 35 ± 5 °C durante 36 h, foram obtidos 118,4 g de sólido (0,462 mol; 91,5%).

Exemplo 5B

Síntese de hidrocloreto de 3-bromo-4-(3-hidroxipropoxi) benzilamina (Composto 2)



[00456] O composto 1 (5,0 g, 19,5 mmol) foi suspenso em THF em seguida agitado à temperatura ambiente até à estar completamente dissolvido. Foi em seguida adicionado gota a gota BH_3·THF (42,9 mmol; 42,9 mL de uma solução 1,0 M em THF) e a mistura resultante foi aquecida até ao refluxo. Após 5 h, a mistura foi arrefecida até 4 ˚C e sem seguida cuidadosamente tratada com MeOH (50 mL). Foi borbulhado HCl(g) através da solução durante 30 min e em seguida os elementos voláteis foram removidos *in vacuo*. O sólido branco obtido

foi em seguida dissolvido em MeOH (17,8 mL) e tratado sucessivamente com MTBE (36 mL) e hexanos (40 mL). A suspensão resultante foi agitada durante 30 min, e os sólidos brancos foram colhidos e secos até se atingir um peso estável (4,7 g, 81%). Este material foi usado diretamente no passo subsequente sem qualquer purificação adicional.

Exemplo 5B-1

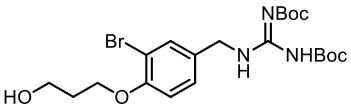
[00457] O Exemplo seguinte descreve a síntese do Composto 2, usando um método sintético alternativo ao do Exemplo 5B. O Composto 1 (118,4 g, 0,462 mol) foi transferido, sob um fluxo de nitrogênio, para um recipiente de reação em conjunto com THF anidro (1,16 L). A mistura foi em seguida agitada até se observar a dissolução completa e em seguida tratada lentamente com BH_3·THF (1,02 mol; 1,02 L de uma solução a 1,0 M em THF) durante 20 min. A seguir a se completer a adição, o recipient de reação foi aquecido até ao refluxo e assim mantido durante a noite. A suspensão resultante foi em seguida arrefecida até 29,9 ºC antes de ser aplicado um banho de água gelada para reduzir adicionalmente a temperature interna para 4,9 °C. Foi em seguida adicionado gota a gota ácido clorídrico (1,25 mol; 1,00 L de uma solução 1,25 M em MeOH) ao longo de 94 min; o valor de pH medido, pH 3, confirmou a hidrólise completa das espécies intermédias de boronato. A mistura resultante foi em seguida concentrada até à secura *in vacuo* (<35 °C) para se obter um sólido (172,1 g).

[00458] O produto em bruto foi transferido para um novo recipiente de reação limpo juntamente com MeOH (279 mL). Após uma agitação de 20 min, a suspensão resultante foi tratada com MTBE (550 mL), agitada durante 16 min e em seguida diluída com heptano (1,10 L). Após 2,5 h, os sólidos foram isolados por filtação através de um funil de vidro sinterizado de classe C e em seguida lavados com uma

solução de heptano:MTBE 1:1 (410 mL) antes de serem transferidos para um forno de vácuo. Após a secagem a 35 ± 5 °C durante 10 h, foram obtidos 119,2 g de um material sólido.

Exemplo 5C

Síntese de 1,3-bis(*tert*-butoxicarbonil)-[3-bromo-4-(3-hidroxipropoxi)benzil]-guanidina (Composto 3)



[00459] O Composto 2 (0,438 g, 1,48 mmol) foi dissolvido em MeOH (7,00 mL), e sucessivamente tratado com *N*,*N*'-bis-*tert*-butoxicarbonil-1*H*-pirazole carboxamidina (0,412 g, 1,33 mmol) e *i*-Pr_2NEt (0,380 g, 2,95 mmol) à temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada durante 3 h e em seguida concentrada e purificada por cromatografia em SiO_2 (A: hexanos; B: EtOAc; 0-100% B ao longo de 19,2 min; 40 mL/min; coluna com 40 g) para se obter o produto sob a forma de uma espuma branca (0,61 g, 82%). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,5 (t, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,2 (dd, 1H), 6,85 (d, 1H), 4,52 (d, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,9 (t, 2H), 2,1 (m, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,47s (s, 9H).

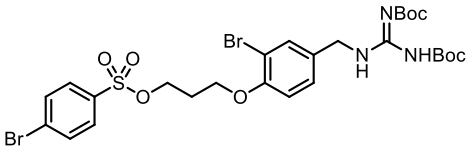
Exemplo 5C-1

[00460] O Exemplo seguinte descreve a síntese do Composto 3, usando um método sintético alternativo ao do Exemplo 5C. O Composto 2 (119,1 g, 0,401 mol) foi transferido para um recipient de reação com MeOH (1,13 L), *N*,*N*'-bis-*tert*-butoxicarbonil-1*H*-pirazole carboxamidina (126,4 g, 0,408 mol), e *i*-Pr_2NEt (82,0 ml, 0,461 mol). A mistura resultante foi agitada à temperature ambiente durante 13 h e em seguida tratada com EtOAc (150 mL) e concentrada até à secura *in vacuo* (305,7 g). O óleo bruto assim obtido foi transferido para um funil separativo usando 1,31 L de EtOAc e em seguida lavado com água desionizada (417 mL). A camada aquosa foi adicionalmente

lavada com EtOAc (600 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram sucessivamente lavadas com 307 mL de 0,5 M $NaHSO_4 \cdot H_2O$, 300 mL de água desionizada e com 300 mL de 0,5 M $NaHCO_3$ e em seguida secas sobre um excesso de Na_2SO_4. O agente de secagem foi removido por filtração através de um funil de vidro sinterizado de classe C e em seguida lavadas com EtOAc (190 mL). Os filtrados combinados foram concentrados *in vacuo* para se obter um óleo viscoso, castanho claro (213 g).

Exemplo 5D

Síntese de 3-(4-((2,3-bis(*tert*-butoxicarbonil)guanidino)metil)-2-bromofenoxi)propil 4-bromobenzenossulfonato (Composto 4)



[00461] O Composto 3 (0,2 g, 0,4 mmol) foi sucessivamente tratado com cloreto de 4-bromobenzenossulfonila (173 mg, 0,677 mmol), Et_3N (80,62 mg, 0,796 mmol), DMAP (4,86 mg, 3,98 µmol) e CH_2Cl_2 (8 mL) à temperatura ambiente. A solução resultante foi agitada durante 24 h, e em seguida todos os elementos voláteis foram removidos *in vacuo*. O resíduo foi triturado com hexanos:EtOAc (10 mL; 9:1 v/v) para se obter um sólido branco o qual foi recolhido por filtração. A purificação por cromatografia em SiO_2 (A: hexanos; B: EtOAc; 0-100% B ao longo de 15,4 min; 35 mL/min; coluna com 24 g) deu origem a um produto sob a forma de um sólido branco pegajoso (174 mg, 60%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (t, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,5 (m, 3H), 7,17 (m, 1H), 6,67 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 4,53 (d, *J*=5 Hz, 2H), 4,33 (t, *J*=6 Hz, 2H), 3,93 (t, *J*=6 Hz, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,47 (s, 9H).

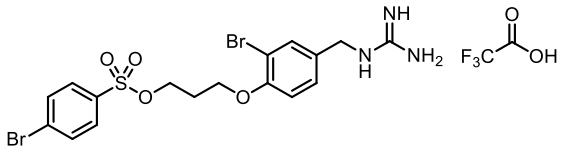
Exemplo 5D-1

[00462] O Exemplo seguinte descreve a síntese do Composto 4, usando um método sintético alternativo ao do Exemplo 5D. O Composto 3 (212,9 g, 0,424) foi transferido para um recipiente de

reação, sob uma atmosfera de nitrogênio, usando CH_2Cl_2 anidro (2,00 L) e em seguida agitado durante 15 min até ocorrer a sua dissolução completa. A solução resultante foi sucessivamente tratada com cloreto de 4-bromobenzenossulfonila (125,5 g, 0,491 mol), Et_3N (80,0 mL, 0,573 mol) e DMAP (2,06 g, 0,017 mol) e é em seguida agitado vigorosamente durante 16 h à temperatura ambiente. NOTA: o processo foi relativamente exotérmico uma vez que a temperatura interna atingiu 33,9 °C, no seguimento da adição de DMAP. Foi em seguida adicionado cloreto de 4-bromobenzenossulfonila adicional (10,5 g, 0,041 mol) e a mistura resultante foi agitada durante 19 h. Este processo foi repetido uma vez mais usando cloreto de 4-bromobenzenossulfonil adicional (20,9 g, 0,082 mol) e Et_3N (11,3 mL, 0,081 mol) seguido de 8 h de agitação vigorosa à temperatura ambiente. A solução resultante foi em seguida tratada com água desionizada (600 mL) e transferida para um funil separativo. As camadas foram em seguida separadas e a camada aquosa foi lavada com CH_2Cl_2 (290 mL). As camadas orgânicas combinadas foram adicionalmente lavadas com uma solução aquosa de 5% $NaHCO_3$ (380 mL), e secas sobre um excesso de Na_2SO_4, em seguida filtradas e concentradas *in vacuo*. O produto em bruto foi parcialmente purificado através de cromatografia em gel de sílica (~20 g SiO_2/g de produto em bruto) usando 10-20% EtOAc/heptano; as frações semelhantes foram combinadas e concentradas até se obter um sóldio *in vacuo*. O material cru assim obtido foi adicionalmente purificado através da trituração com MTBE (804 mL) e heptano (1580 mL) e em seguida foi isolado com filtração através de um funil de vidro sinterizado de classe C. O bolo filtrado obtido foi lavado com uma solução 9:1 heptano/MTBE (467 mL) e em seguida transferido para um forno a vácuo e seco durante 15 h à temperatura ambiente (149,4 g, 0,207 mol; 48,9%).

Exemplo 5E

Síntese de sal de trifluoroacetato de 3-(2-bromo-4-(guanidinometil)fenoxi)propil 4-bromobenzenossulfonato, (sal de TFA do precursor do agente de imagiologia-1)



[00463] Um frasco de 25 mL de fundo redondo foi carregado com o Composto 4 (3,00 g, 4,15 mmol) e em seguida com CH_2Cl_2 (6 mL), e a suspensão resultante foi agitada até à observação da sua dissolução completa. Foi em seguida adicionado ácido trifluoroacético (6 mL, 78,3 mmol) e a mistura foi agitada durante 4 h adicionais. Todos os elementos voláteis foram em seguida removidos, e o resíduo foi tratado com EtOAc (20 mL). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h, ao longo das quais precipitou um sólido branco. Os sólidos foram recolhidos num funil de vidro sinterizado de porosidade média e em seguida foram lavados exaustivamente com EtOAc (20 mL) e secos até o seu peso permanecer constante (2,5 g, 95%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 7,54 (m, 4H), 7,4 (d, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,9 (d, 1H), 4,15 (m, 4H), 3,86 (m, 2H), 1,92 (m, 2H).

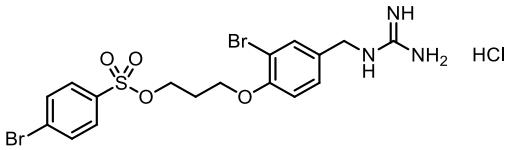
Exemplo 5E-1

[00464] O Exemplo seguinte descreve a síntese de um sal de TFA do precursor do agente de imagiologia-1, usando um método sintético alternativo ao do Exemplo 5E. O Composto 4 (149,4 g, 0,207 mol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (1,20 L) e em seguida tratado com TFA (300 mL) numa porção, à temperatura ambiente. Após 14 h, todos os elementos voláteis foram removidos *in vacuo* e o óleo cru obtido foi diretamente tratado com EtOAc (1,32 L). Após 3 h, a suspensão resultante foi filtrada através de um funil de vidro sinterizado de classe C e os sólidos obtidos foram lavados com EtOAc (2 x 140 mL). O bolo filtrado

foi em seguida transferido para uma panela de secagem de vidro e colocado num forno a vácuo durante 12 h à temperatura ambiente.

Exemplo 6

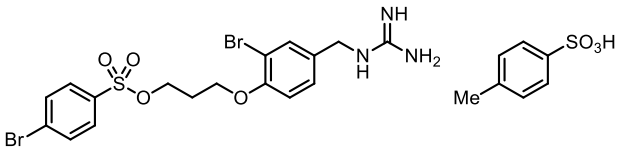
Síntese de sal de ácido clorídrico de 3-(2-bromo-4-(guanidinometil)fenoxi)propil 4-bromobenzenossulfonato



[00465] Um frasco de 25 mL de fundo redondo foi carregado com o Composto 4 (2,00 g, 2,77 mmol), em seguida com HCl (28,0 mmol; 7,00 mL de uma solução a 4,0 M em dioxano), e a solução resultante foi agitada durante 4 h. O sólido branco assim obtido foi recolhido, lavado exaustivamente com MTBE (20 mL) e seco em seguida até se atingir um peso constante (1,4 g, 2,51 mmol; 90,6%). ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O + DMSO-d_6) δ 6,94 (d, 2H), 6,76 (d, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,17 (d, 1H), 3,53 (m, 4H), 3,15 (t, 2H), 1,36 (m, 2H), 0,5 (s, 1H).

Exemplo 7

Síntese de sal de ácido *p*-toluenossulfônico de 3-(2-bromo-4-(guanidinometil)fenoxi)propil 4-bromobenzenossulfonato

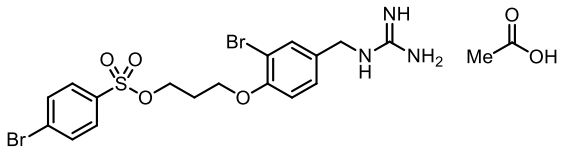


[00466] Um frasco de 25 mL de fundo Redondo foi carregado com o Composto 4 (0,50 g, 0,69 mmol), hidrato de ácido *p*-toluenossulfônico (1,32 g, 6,93 mmol) e THF (6 mL). A solução resultante foi aquecida até ao refluxo sob uma atmosfera de nitrogênio, assim mantida durante 6 h e em eguida arrefecida lentamente, durante a noite, até à temperatura ambiente. O precipitado sólido branco assim obtido foi recolhido, lavado exaustivametne com Et_2O e seco até se atingir um peso constante (0,328 g, 0,473 mmol; 68,3%). ^{1}H NMR (300 MHz,

DMSO-d_6) δ 7,74 (m, 5H), 7,48 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,23 (dd, *J*=3 Hz, 1H), 7,08 (m, 3H), 6,99 (d, *J*=9 Hz, 1H), 4,25 (m, *J*=6 Hz, 3H), 3,97 (t, *J*=6 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,04 (m, 2H).

Exemplo 8

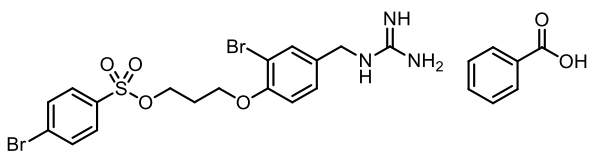
Síntese de ácido de ácido acético de 3-(2-bromo-4-(guanidinometil)fenoxi)propil 4-bromobenzenossulfonato,



[00467] O produto do Exemplo 6 (200 mg, 0,359 mmol) foi dissolvido em THF/H_2O (2 mL; 1:1 v/v) e em seguida tratado com AgOAc (3 mL de uma solução a 22 mg/mL em 1:4 MeCN/H_2O); foi observada uma precipitação imediata. A mistura fluida foi agitada durante 20 min e em seguida filtrada através de um disco de filtração de PVDF com um poro de 0,45 µm, e o filtrado foi em seguida liofilizado. O sal amorfo assim obtido foi dissolvido em CH_2Cl_2 (1 mL), agitado durante 2 h à temperatura ambiente e em seguida arrefecido até 5 °C e assim mantido durante 3 h. Os sólidos cristalinos brancos resultantes foram colhidos por filtração e foram em seguida secos ao ar (0,100 g, 0,172 mmol; 48,0%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,6 (brs, 1H), 7,77 (m, 4H), 7,49 (d, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,0 (d, 1H), 4,26 (m, 4H), 3,97 (t, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,66 (s, 3H)

Exemplo 9

Síntese de sal de ácido benzoico de 3-(2-bromo-4-(guanidinometil)fenoxi)propil 4-bromobenzenossulfonato,

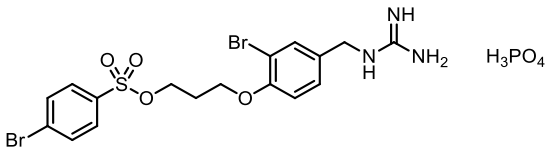


[00468] O produto do Exemplo 6 (415 mg, 0,744 mmol) foi dissolvido em THF/H_2O (4,2 mL; 1:1 v/v) e foi em seguida tratado com AgOBz (10 mL de uma solução a 16 mg/mL em 1:4 MeCN/H_2O); foi

observada uma precipitação imediata. A mistura fluida obtida foi agitada durante 20 min e em seguida filtrada através de um filtro de disco de PVDF com um poro de 0,45 µm e o filtrado foi liofilizado. O sal amorfo assim obtido foi dissolvido em EtOAc (10 mL), agitado durante 2 h à temperatura ambiente e em seguida arrefeido até 5 °C e assim mantido durante 3 h. Os sólidos cristalinos brancos assim obtidos foram recolhidos por filtração, e lavados com EtOAc (1 mL) e em seguida secos ao ar (0,090 g, 0,140 mmol; 18,8%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,27 (brs, 1H), 7,88 (brs, 3H), 7,76 (m, 4H), 7,52 (d, 2H), 7,31 (m, 4H), 7,0 (d, 1H), 4,26 (m, 4H), 3,97 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,66 (s, 3H)

Exemplo 10

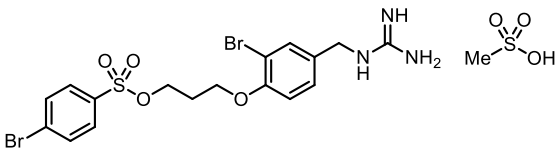
Síntese de sal de ácido fosfórico de 3-(2-bromo-4-(guanidinometil)fenoxi)propil 4-bromobenzenossulfonato



[00469] O Composto 4 (0,200 g, 0,277 mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2/TFA (2 mL, 4:1 v/v) e em seguida agitado durante a noite à temperatura ambiente. Todos os elementos voláteis foram em seguida removidos *in vacuo*, e o óleo espesso resultante foi seco num forno de vácuo (2 h a 25 ˚C e 5 mbar). Foram em seguida adicionados EtOAc (2 mL) e ácido fosfórico (0,30 mmol; 62 µL de uma solução 5M em THF), e a mistura resultante foi sujeita a refluxo durante 3-5 min. Após o arrefecimento até à temperatura ambiente, foi adicionado MTBE (1 mL). A suspensão resultante foi filtrada através de um funil de vidro sinterizado, seco ao ar e colocado num forno de vácuo (48 h a 25 ˚C e 5 mbar; 0,164 g, 2,65 mmol; 96,2%). ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O + DMSO-d_6) δ 7,92 (q, 4H), 7,55 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,33 (m, 4H), 4,03 (t, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,25 (s, 1,5H).

Exemplo 11

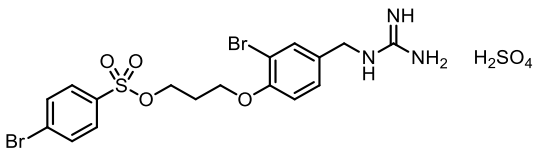
Síntese de sal de ácido metanossulfônico de 3-(2-bromo-4-(guanidinometil)fenoxi)propil 4-bromobenzenossulfonato



[00470] O Composto 4 (1,00 g, 1,38 mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (8 mL) e em seguida tratado com TFA destilado(2 mL) adicionado gota a gota à temperatura ambiente e agitado durante a noite. Todos os elementos voláteis foram em seguida removidos e o resíduo foi sucessivamente tratado com EtOAc (10 mL) e MsOH (1,52 mmol; 153 µL de uma solução a 10 M em THF). A solução resultante foi aquecida até ao refluxo, assim mantida durante 3-5 min e em seguida lentamente arrefecida até à temperatura ambiente num banho de óleo. O produto sólido foi isolado por filtração, seco a oar e em seguida colocado num forno de vácuo (48 h a 25 ˚C e 5 mbar; 0,838 g, 1,36 mmol; 98,6%). ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O + DMSO-*d*$_6$) δ 7,75 (d, 4H), 7,5 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,0 (d, 1H), 4,31 (m, 4H), 3,95 (t, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,07 (m, 2H).

Exemplo 12

Síntese de sal de ácido sulfúrico de 3-(2-bromo-4-(guanidinometil)fenoxi)propil 4-bromobenzenossulfonato,

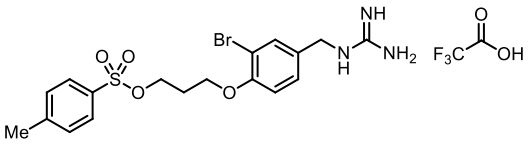


[00471] O Composto 4 (0,100 g, 0,157 mmol) foi suspenso em dioxano (0,5 mL) e em seguida tratado com ácido sulfúrico (0,158 mmol; 158 µL de uma solução a 1 M em THF) à temperatura ambiente; foi necessário dioxano adicional (400 µL) para a dissolução completa. A solução resultante foi agitada durante vários minutes e em seguida concentrada *in vacuo* (durante a noite a 25 °C e 5 mbar). A massa sólida em bruto foi triturada com EtOAc quente, sonicada brevemente

e arrefecida antes de ser filtrada. O material sólido resultante foi adicionalmente seco *in vacuo* para se obter o produto final. ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O + DMSO-d_6) δ 9,8 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,75 (q, 4H), 7,5 (d, 1H), 7,25 (brs e m, 4H), 7,0 (d, 1H), 4,25 (m, 4H), 3,95 (t, 2H), 2,0 (m, 2H).

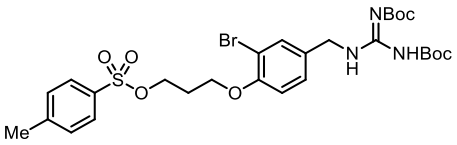
Exemplo 13

Síntese de sal de trifluoroacetato de 3-(2-Bromo-4-(guanidinometil)fenoxi)propil 4-metilbenzenossulfonato, (sal de TFA do precursor do agente de imagiologia-2)



Exemplo 13A

Síntese de 3-(4-((2,3-bis(*tert*-butoxicarbonil)guanidino)metil)-2-bromofenoxi)propil 4-metilbenzenossulfonato

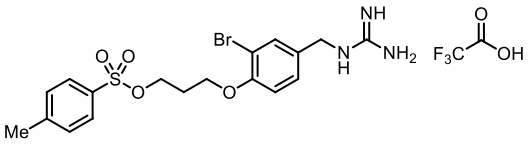


[00472] Um frasco de fundo redondo foi sucessivamente carregado com o Composto 3 (2,00 g, 3,98 mmol), cloreto de 4-toluenossulfonila (0,987 g, 5,17 mmol), Et_3N (0,604 g, 5,97 mmol), DMAP (0,139 g, 1,19 mmol), e CH_2Cl_2 (16 mL) à temperatura ambiente. Após 5 h, a mistura de reação foi vertida para um funil separatório, lavada com água (10 mL) e salmoura (10 mL) e em seguida seca sobre $MgSO_4$, filtrada, e concentrada até se formar uma espuma. O sólido foi redissolvido em CH_2Cl_2 (4 mL) em seguida carregado numa coluna de 40 g de silica (Redisep R_f) e purificada usando um instrumento do tipo Teledyne ISCO Combiflash (A: hexanos; B: EtOAc; 0-100% B durante 19,2 min; 40 mL/min) para a obtenção do produto como um sólido branco (1,89 g, 72,3%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11,54 (s, 1H), 8,56 (brt, 1H), 7,75 (d, 2H, *J* = 4,5 Hz), 7,47 (d, 1H, *J* = 3 Hz), 7,22 (m, 3H), 6,75 (d,

1H, *J* = 4,5 Hz), 4,55 (d, 2H, *J* = 6 Hz), 4,32 (t, 2H, *J* = 6 Hz), 3,98 (t, 2H, *J* = 6 Hz), 2,36 (s, 3H), 2,16 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,50 (s, 9H).

Exemplo 13B

Síntese de sal de trifluoroacetato de 3-(2-Bromo-4-(guanidinometil)fenoxi)propil 4-bromobenzenossulfonato, (sal de TFA do precursor de agente de imagiologia-2)



[00473] Um frasco de fundo redondo foi carregado com o produto do Exemplo 13A (1,50 g, 2,28 mmol) e em seguida tratado com uma solução de TFA em CH_2Cl_2 à temperatura ambiente (52 mmol: 1:1 v/v, 8 mL). Após 3,5 h, a mistura foi concentrada obtendo-se um óleo espesso que foi em seguida tratado com acetona (2 mL) e concentrado novamente. O processo de evaporação da acetona foi repetido duas vezes adicionais, e o resíduo assim obtido foi dissolvido em CH_2Cl_2 (4 mL). O CH_2Cl_2 foi novamente removido *in vacuo*, e o processo foi repetido duas vezes adicionais, para se obter o produto cru, sob a forma de um sólido amarelo pálido. O sólido foi finalmente lavado com MTBE (2 x 10 mL) e EtOAc (5 mL) para se obter o sal de TFA salt do precursor do agente de imagiologia-2 sob a forma de um pó branco livre. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 (t, 1H, *J* = 6 Hz), 7,74 (d, 2H, *J* = 9 Hz), 7,51(d, 1H, *J* = 3 Hz), 7,34 (d, 2H, *J* = 9 Hz), 7,26 (dd, 1H, *J* = 3, 9 Hz), 7,02 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 4,30 (d, 2H, *J* = 6 Hz), 4,22 (t, 2H, *J* = 6 Hz), 3,99 (t, 2H, *J* = 6 Hz), 2,35 (s, 3H), 2,07 (m, 2H).

Exemplo 14

Estudo da Estabilidade Salina

[00474] A estabilidade a longo prazo da integridade química de várias formas salinas do precursor do agente de imagiologia-1 foi avaliada através da monitorização da percentagem de pureza por peso

das amostras sólidas sob condições controladas de armazenamento: 40 e 70 ºC e 60% de humidade relativa. Os dados apresentados na Figura 7 e tabulados na Tabela 1 detalham algumas das diferenças observadas.

Exemplo 15

Propriedades Físicas das Formas Salinas Selecionadas

[00475] As propriedades físicas selecionadas dos sais dos Exemplos 5-6 e 8-12, determinadas com o recurso a métodos de caracterização estabelecidos, estão apresentados em seguida (Tabela 1).

Tabela 1: Resumo das propriedades físicas das formas salinas

	Hidrocloreto	**Mesilato**	**Fosfato**	**Sulfato**	**Acetato**	**Benzoato**	**Trifluoroacetato**
Cristalinidade Estequiometria	Cristalino 1 equiv	Cristalino 1 equiv	Cristalino 1 equiv	Cristalino 1 equiv	Cristalino 1 equiv	Cristalino 1 equiv	Cristalino 1 equiv
Higroscopicidade	Indica a formação de hidrato	Leve higroscopicidade	Leve higroscopicidade	Higroscópico	-NA-	-NA-	Leve higroscopicidade
Estabilidade ao GVS e 40°C / 75%RH	Estável	Estável	Estável	Mistura de fases	-NA-	-NA-	Estável
Estabilidade Térmica	Primeiro evento a 117°C	Primeiro evento a 152 °C	Primeiro evento a 155 °C	Primeiro evento a 103 °C	-NA	-NA	Primeiro evento a 142 °C
Solubilidade (Acetonitrilo; mg/mL)	-NA-	1,28	0,3	-NA-	0,4	1,5	4,68

[00476] Os Exemplos seguintes (16-20) detalham o desenvolvimento de uma combinação de passos usados para o fabrico do agente de imagiologia-1. Um fluxograma do processo global é apresentado na Figura 2.

Exemplo 16

Preparação de fluoreto[^{18}F]

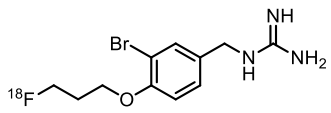
[00477] O fluoreto[^{18}F] foi produzido por bombardeamento de protões de [^{18}O]H_2O num ciclotrão; a transformação química é ilustrada abaixo e pode ser sumarizada como $^{18}O(p,n)^{18}F$. Para efeitos do bombardeamento, a forma química com ^{18}O é $H_2{}^{18}O$. A forma química do ^{18}F resultante é o íon fluoreto.

$$^{18}O + \text{protão} \rightarrow {}^{18}F + \text{neutrão}$$

[00478] De acordo com os procedimentos estabelecidos na indústria, [^{18}O]H_2O (2-3 mL) alojada num corpo alvo de tântalo, usando uma película de Havar®, foi bombardeada com 11 MeV de protões (energia nominal), em que o limiar da energia dos protões para a reação é 2,57 MeV e a energia da seção de diâmetro máxima é 5 MeV. O volume alvo, tempo de bombardeamento e energia dos protões pode ser individualmente ajustado de forma a se regular a quantidade de fluoreto[^{18}F] produzida.

Exemplo 17

Síntese de 1-{3-bromo-4-[3-[^{18}F]fluoropropoxi]benzil}guanidina (agente de imagiologia-1)

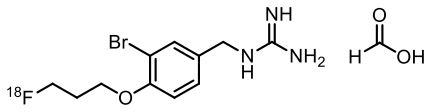


[00479] O produto do Exemplo 16 foi transferido do ciclotrão para o módulo de síntese, e em seguida foi filtrado através de uma coluna de troca aniônica para remover [^{18}O]H_2O não reagida; o fluoreto[^{18}F] foi retido no interior da matriz da resina catiônica. A coluna foi em seguida lavada com uma solução aquosa de K_2CO_3 com transferência para um

recipiente de reação. A solução resultante foi diluída com MeCN e seguidamente concentrada até à secura usando temperatura elevada e pressão reduzida. O [^{18}F]KF anidro assim obtido foi tratado individualmente com soluções de MeCN dos produtos do Exemplo 5E, 7 ou 11 e Kryptofix® 222 e em seguida aquecido até 110 ºC e assim mantido durante 15 min.

Exemplo 17A

Síntese de sal de ácido fórmico de 1-{3-bromo-4-[3-[^{18}F]fluoropropoxi]benzil}guanidina (sal de ácido formico do agente de imagiologia-1)



Exemplo 17B

Desenvolvimento do Método de Purificação por HPLC preparativo

[00480] A seleção dos parâmetros adequados para a purificação do produto do Exemplo 17 foi consguida através do estudo detalhado do comportamento de cromatografia do produto dos vários sais do precursor do agente de imagiologia-1. O rastreio inicial da coluna foi realizado usando um gradiente de 9,5%/min de 5-95% MeCN contendo 0,1% de HCO_2H e 10% de H_2O a um fluxo de 1,00 mL/min, o que revelou uma especificidade melhorada face a conhecidas impurezas quando usando a coluna Agilent Zorbax BONUS-RP (4,6 x 150 mm); uma seleção dos cromatogramas é fornecida na Figura 8.

[00481] No seguimento da seleção da coluna, foi conduzido um estudo detalhado do modificador de solvente ótimo, em que o íon contrário, a concentração e a força iônica foram ajustadas para equilibrar a resolução do composto e a retenção. Um resumo dos parâmetros experimentais avaliados é apresentado na tabela a seguir (Tabela 2).

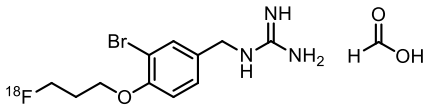
Tabela 2: Resumo da Purificação por HPLC – sal de TFA do precursor

do agente de imagiologia-1 usando a Agilent Zorbax BONUS-RP

Modificador	***Concentração (mM)***	***pH***	***Força iônica***	***Retenção (min)***	***Fator de arrastamento***
HCO_2H	22	2,81	--	6,88	0,91
HCO_2NH_4	10	3,13	0,001	6,74	0,89
HCO_2NH_4	10	3,97	0,006	7,45	1,08
HCO_2NH_4	10	4,5	0,008	7,71	1,14
HCO_2NH_4	5	4,5	0,004	7,76	1,18
HCO_2NH_4	15	4,5	0,012	7,91	1,24
$MeCO_2NH_4$	10	4,03	0,001	6,77	0,82
$MeCO_2NH_4$	10	4,46	0,003	7,34	1,04
$MeCO_2NH_4$	10	5,48	0,008	8,01	1,32

Exemplo 17C

Síntese de sal de ácido fórmico de 1-{3-bromo-4-[3-[^{18}F]fluoropropoxi]benzil}guanidina



[00482] O produto do Exemplo 17 foi arrefecido até à temperatura ambiente e a solução foi concentrada. O produto cru foi diluído com H_2O/MeCN (1 mL, 4:1 v/v) e em seguida diretamente purificado por HPLC numa coluna Agilent Zorbax BONUS-RP usando uma solução de NH_4HCO_2 em H_2O/MeCN. O pico principal do produto foi recolhido e em seguida usado em ensaios para determinar o rendimento raqioquímico e pureza.

Tabela 3: Resumo do rendimento radioquímico e pureza das várias formas salinas do precursor

	Precursor do Agente de imagiologia-1	***Exemplo 7***	***Exemplo 11***
Rendimento Radioquímico	60%	35%	15%
Pureza Radioquímica	99%	100%	99%

Exemplo 18

Preparação Geral do Agente de Imagiologia-1

[00483] O Exemplo seguinte descreve um procedimento geral para a síntese do agente de imagiologia-1, usando um módulo de síntese automático. Fluoreto[^{18}F] aquoso, como preparado no Exemplo 16, foi transferido do ciclotrão para um módulo de síntese, e em seguida foi filtrado através de uma coluna de troca de ânion para a remoção de [^{18}O]H_2O não reagida; fluoreto[^{18}F] ficou retido no interior da matriz da resina catiônica. A coluna foi em seguida lavada com uma base aquosa, com a transferência para um recipiente de reação. A solução resultante foi opcionalmente diluída com MeCN e em seguida concentrada até à secura usando temperatura elevada e pressão reduzida. A mistura de fluoreto[^{18}F] anidro e base, assim obtida foi tratada com uma solução do precursor do agente de imagiologia-1 (ou um sal destes), opcionalmente um agente de ativação, e em seguida aquecida até 90-110 ºC e assim mantida durante 5-15 min. Após o arrefecimento, a solução foi evaporada usando temperatura elevada e pressão reduzida e em seguida foi reconstituída em H_2O/MeCN e diretamente purificada por HPLC numa coluna Agilent BONUS-RP usando uma solução de NH_4HCO_2 em H_2O/MeCN. O pico principal do produto foi recolhido, diluído com ácido ascórbico e transferido para o módulo de formulação.

Exemplo 18A-1

Preparação de sal de ácido fórmico do agente de imagiologia-1 usando o Módulo de Síntese Modular-Lab da Eckert & Ziegler

[00484] O produto do Exemplo 15 foi transferido do ciclotrão para o módulo de síntese e foi em seguida filtrado através de uma coluna de troca aniônica para remover a [^{18}O]H_2O não reagida; o fluoreto[^{18}F] ficou retido no interior da matriz da resina catiônica. A coluna foi em seguida lavada com K_2CO_3 (11,5 µmol; 0,500 mL de uma solução a

23,0 mM em H_2O) e transferida para um recipiente de reação. A solução resultante foi diluída com MeCN (0,500 mL) e em seguida concentrada até à secura usando um procedimento em duas etapas; aquecimento até 135 ˚C durante 5 min sob vácuo e um fluxo de nitrogênio (500 mL/min) e em seguida a 100 ˚C durante 10 min sob vácuo e fluxo de nitrogênio (500 mL/min). A mistura de [^{18}F]KF anidro e K_2CO_3 assim obtida foi tratada com uma solução de sal de TFA do precursor do agente de imagiologia-1 (5,00 mg, 7,87 µmol) e Kryptofix® 222 (22,5 mg, 59,7 µmol) em *t*-BuOH:MeCN (4:1 v/v; 1,5 mL) e em seguida aquecida a 110 ºC e assim mantida durante 15 min. A solução resultante foi arrefecida até 95 ºC e em seguida concentrada durante 5 min sob um fluxo de nitrogênio. A mistura foi em seguida tratada com H_2O/MeCN (4:1 v/v; 1,00 mL) e aquecida até 100 ºC durante 5 min. Após o arrefecimento durante 60 sec, a solução resultante foi diretamente purificada por HPLC numa coluna Agilent BONUS-RP (10 µm; 9,4 x 250 mm) usando como eluente 82:18 H_2O/MeCN contendo NH_4HCO_2 (pH 3,8) a uma taxa de fluxo de 5 mL/min. O pico principal do produto, eluindo a 12-14 min, foi recolhido, diluído com ácido ascórbico (10 mL de uma solução a 0,28 M em H_2O; pH 4) e em seguida transferido para o módulo de formulação; rendimento radioquímico de 50% corrigido para o decaimento.

Exemplo 18A-2

Preparaçao de um Sal de Ácido Fórmico do Agente de Imagiologia-1 usando o Módulo de Síntese Modular-Lab da Eckert & Ziegler

[00485] O produto do Exemplo 16 foi transferido do ciclotrão para o módulo de síntese e em seguida filtrado através de uma coluna de troca aniônica para a remoção de [^{18}O]H_2O não reagida; o fluoreto[^{18}F] foi retido no interior da matriz da resina catiônica. A coluna foi em seguida lavada com K_2CO_3 (2,01 µmol; 0,500 mL de uma solução a 4,02 mM em H_2O) com a sua transferência para um recipiente de

reação. A solução resultante foi diluída com MeCN (0,500 mL) e em seguida concentrada até à secura usnado um procedimento de duas etapas; aquecimento até 135 ˚C durante 3 min sob vácuo e um fluxo de nitrogênio (500 mL/min) e em seguida a 100 ˚C durante 9 min sob vácuo e fluxo de nitrogênio (500 mL/min). A mistura de [^{18}F]KF anidro e K_2CO_3 assim obtida foi tratada com uma solução do produto do Exemplo 7 (1,00 mg, 1,44 µmol) e Kryptofix® 222 (4,11 mg, 11,0 µmol) em *t*-BuOH:MeCN (4:1 v/v; 1,5 mL) e em seguida foi aquecida a 110 ºC e assim mantida durante 15 min. A solução resultante foi arrefecida até 95 ºC e em seguida concentrada durante 5 min sob um fluxo de nitrogênio. A mistura foi em seguida tratada com H_2O/MeCN (4:1 v/v; 1,00 mL) e aquecida a 100 ºC durante 5 min. Após o arrefecimento durante 60 sec, a solução resultante foi diretamente purificada por HPLC numa coluna Agilent BONUS-RP (10 µm; 9,4 x 250 mm) usando como eluente 82:18 H_2O/MeCN contendo NH_4HCO_2 (pH 3,8) a uma taxa de fluxo de 5 mL/min. O pico principal do produto, eluindo a 12-14 min, foi recolhido, diluído com ácido ascórbico (10 mL de uma solução a 0,28 M em H_2O; pH 4) e em seguida transferido para o módulo de formulação; rendimento radioquímico de 33% corrigido para o decaimento.

Exemplo 18A-3

Preparação do sal de ácido fórmico do agente de imagiologia-1 usando o Módulo de Síntese Modular-Lab da Eckert & Ziegler

[00486] O produto do Exemplo 16 foi transferido do ciclotrão para o módulo de síntese e em seguida foi filtrado através de uma coluna de troca aniônica para remover a [^{18}O]H_2O não reagida; o fluoreto[^{18}F] foi retido no interior da matriz da resina catiônica. A coluna foi em seguida lavada com K_2CO_3 (2,01 µmol; 0,500 mL de uma solução a 4,02 mM em H_2O) com a sua transferência para um recipiente de reação. A solução resultante foi diluída com MeCN (0,500 mL) e em seguida

concentrada até à secura usando um procedimento em duas etapas; o aquecimento até 135 °C durante 3 min sob vácuo e fluxo de nitrogênio (500 mL/min) e em seguida then a 100 °C durante 9 min sob vácuo e fluxo de nitrogênio (500 mL/min). A mistura de [^{18}F]KF anidro e K_2CO_3 assim obtida foi tratada com uma solução do produto do Exemplo 11 (0,88 mg, 1,44 µmol) e Kryptofix® 222 (4,11 mg, 11,0 µmol) em *t*-BuOH:MeCN (4:1 v/v; 1,5 mL) e em seguida aquecida a 110 ºC durante 15 min. A solução resultante foi arrefecida até 95 ºC e em seguida concentrada durante 5 min sob um fluxo de nitrogênio. A mistura foi em seguida tratada com H_2O/MeCN (4:1 v/v; 1,00 mL) e aquecida até 100 ºC durante 5 min. Após o arrefecimento durante 60 sec, a solução resultante foi diretamente purificada por HPLC numa coluna Agilent BONUS-RP (10 µm; 9,4 x 250 mm) usando um eluente de 82:18 H_2O/MeCN contendo NH_4HCO_2 (pH 3,8) a uma taxa de fluxo de 5 mL/min. O pico principal do produto eluindo aos 12-14 min foi recolhido, diluído com ácido ascórbico (10 mL de uma solução a 0,28 M em H_2O; pH 4) e em seguida transferido para o módulo de formulação; rendimento radioquímico de 15% corrigido para o decaimento.

Exemplo 18A-4

Preparação de Sal de Ácido Fórmico do Agente de Imagiologia-1 usando o Módulo de Síntese Modular-Lab da Eckert & Ziegler

[00487] O produto do Exemplo 16 foi transferido do ciclotrão para o módulo de síntese e foi em seguida filtrado através de uma coluna de troca aniônica para remover a [^{18}O]H_2O não reagida; o fluoreto[^{18}F] ficou retido na matriz da resina de troca catiônica. A coluna foi em seguida lavada com Et_4NHCO_3 (39,4 µmol; 0,500 mL de uma solução a 78,8 mM em H_2O) com a transferência para um recipiente de reação. A solução resultante foi diluída com MeCN (0,500 mL) e em seguida concentrada até à secura usando um procedimento de duas etapas;

aquecimento até 135 °C durante 5 min sob vácuo e um fluxo de nitrogênio (500 mL/min) e em seguida a 100 °C durante 10 min sob vácuo e fluxo de nitrogênio (500 mL/min). A mistura de [^{18}F]Et_4NF anidro e Et_4NHCO_3 assim obtida foi em seguida tratada com uma solução do precursor do agente de imagiologia-1 (5,00 mg, 7,87 µmol) em *t*-BuOH:MeCN (4:1 v/v; 1,0 mL) e em seguida aquecida a 110 ºC durante 15 min. A solução resultante foi arrefecida até 95 ºC e em seguida concentrada durante 5 min sob um fluxo de nitrogênio. A mistura foi em seguida tratada com H_2O/MeCN (4:1 v/v; 1,00 mL) e aquecida a 100 ºC durante 5 min. Após o arrefecimento durante 60 sec, a solução resultante foi diretamente purificada por HPLC numa coluna Agilent BONUS-RP (10 µm; 9,4 x 250 mm) usando um eluente de 82:18 H_2O/MeCN contendo NH_4HCO_2 (pH 3,8) a uma taxa de fluxo de 5 mL/min. O pico principal do produto eluindo aos 12-14 min foi recolhido, diluído com ácido ascórbico (10 mL de uma solução 0,28 M em H_2O; pH 4) e em seguida transferido para o módulo de formulação; rendimento de radioquímica de 46% corrigido para o decaimento.

Exemplo 18A-5

Preparação de Sal de Ácido Fórmico do Agente de Imagiologia-1 usando o Módulo de Síntese Modular-Lab da Eckert & Ziegler

[00488] O produto do Exemplo 16 foi transferido do ciclotrão para o módulo de síntese e em seguida filtrado através de uma coluna de troca aniônica para a remoção da [^{18}O]H_2O não reagida; o fluoreto[^{18}F] foi retido no interior da resina da matriz catiônica. A coluna foi em seguida lavada com Et_4NHCO_3 (31,5 µmol; 0,500 mL de uma solução a 63,0 mM em H_2O) com a transferência para um recipiente de reação. A solução resultante foi diluída com MeCN (0,500 mL) e em seguida concentrada até à secura usando um procedimento de duas etapas; aquecendo a 135 ˚C durante 5 min sob vácuo e fluxo de nitrogênio (500 mL/min) e em seguida a 100 ˚C durante 10 min sob vácuo e fluxo

de nitrogênio (500 mL/min). A mistura de [^{18}F]Et_4NF anidro e Et_4NHCO_3 assim obtida foi tratada com uma solução de sal de TFA do precursor do agente de imagiologia-1 (4,00 mg, 6,30 µmol) em MeCN (1,0 mL) e em seguida aquecido até 110 ºC durante 15 min. A solução resultante foi arrefecida até 95 ºC e em seguida concentrada durante 5 min sob um fluxo de nitrogênio. A mistura foi em seguida tratada com H_2O/MeCN (4:1 v/v; 1,00 mL) e aquecida a 100 ºC durante 5 min. Após o arrefecimento durante 60 sec, a solução resultante foi purificada diretamente por HPLC numa coluna Agilent BONUS-RP (10 µm; 9,4 x 250 mm) usando um eluente de 82:18 H_2O/MeCN contendo NH_4HCO_2 (pH 3,8) a uma taxa de fluxo de 5 mL/min. O pico principal do produto eluindo a 12-14 min foi recolhid, diluído com ácido ascórbico (10 mL de uma solução a 0,28 M em H_2O; pH 4) e em seguida transferido para o módulo de formulação; rendimento radioquímico de 42% corrigido para o decaimento.

Exemplo 18A-6

Preparação de Sal de Ácido Fórmico do Agetne de Imagiologia-1, usando do Módulo de Síntese Modular-Lab da Eckert & Ziegler

[00489] O produto do Exemplo 16 foi transferido do ciclotrão para o módulo de síntese e depois filtrado através de uma coluna de troca aniônica para a remoção da [^{18}O]H_2O não reagida; o fluoreto[^{18}F] ficou retido no interior da matriz da resina catiônica. A coluna foi em seguida lavada com Et_4NHCO_3 (39,5 µmol; 0,500 mL de uma solução a 79,0 mM em H_2O) com a sua transferência para o recipiente de reação. A solução resultante foi em seguida diluída com MeCN (0,500 mL) e em seguida concentrada até à secura usando um procedimento de duas etapas; aquecimento até 135 ˚C durante 5 min sob vácuo e fluxo de nitrogênio (500 mL/min) e em seguida a 100 ˚C durante 10 min sob vácuo e fluxo de nitrogênio (500 mL/min). A mistura de [^{18}F]Et_4NF anidro e Et_4NHCO_3 assim obtida foi tratada com uma solução de sal de

TFA do precursor de agente de imagiologia-2 (4,50 mg, 7,87 µmol) em MeCN (1,0 mL) e em seguida aquecida até 110 ºC e assim mantida durante 15 min. A solução resultante foi arrefecida até 95 ºC e em seguida concentrada durante 5 min sob um fluxo de nitrogênio. A mistura foi em seguida tratada com H_2O/MeCN (4:1 v/v; 1,00 mL), aquecida até 100 ºC e assim mantida durante 5 min. Após um arrefecimento de 60 sec, a soulao resultante foi diretamente purificada por HPLC numa coluna Agilent BONUS-RP (10 µm; 9,4 x 250 mm) usando um eluente de 82:18 H_2O/MeCN contendo NH_4HCO_2 (pH 3,8) a uma taxa de fluxo de 5 mL/min. O pico principal do produto eluindo a 12-14 min foi recolhido, diluído com ácido ascórbico (10 mL de uma solução a 0,28 M em H_2O; pH 4) e em seguida transferido para o módulo de formulação; rendimento radioquímico de 46% corrigido para o decaimento.

Exemplo 18B-1

Preparação do Sal de Ácido Fórmico do Agente de Imagiologia-1 usando o Módulo de Síntese GE TRACERLab MX

[00490] O produto do Exemplo 16 foi transferido do ciclotrão para o módulo de síntese e em seguida filtrado através de uma coluna de troca aniônica para remover a $[^{18}O]H_2O$ não reagida; o fluoreto$[^{18}F]$ foi retido no interior da matriz da resina catiônica. A coluna foi em seguida lavada com K_2CO_3 (11,5 µmol; 0,800 mL de uma solução a 14,4 mM em H_2O) com a transferência para o recipiente de reação. A solução resultante foi em seguida concentrada até à secura usando um procedimento de duas etapas; aquecimento até 95 ˚C durante 3 min sob vácuo e fluxo de nitrogênioe em seguida a 115 ˚C durante 7 min sob vácuo e fluxo de nitrogênio. A mistura de $[^{18}F]$KF anidro e K_2CO_3 assim obtida foi tratada com uma solução de sal de TFA do precursor do agente de imagiologia-1 (5,00 mg, 7,87 µmol) e Kryptofix® 222 (22,5 mg, 59,7 µmol) em *t*-BuOH:MeCN (4:1 v/v; 1,5 mL) e em seguida

aquecida até 110 ºC e assim mantida durante 15 min. A solução resultante foi arrefecida até 95 ºC e em seguida concentrada durante 7 min sob um fluxo de nitrogênio. A mistura foi em seguida tratada com H_2O/MeCN (4:1 v/v; 5,00 mL) e em seguida aquecida até 95 ºC durante 5 min. Após o arrefecimento até 50 ºC, a solução resultante foi diretamente purificada por HPLC numa coluna Agilent BONUS-RP (10 µm; 9,4 x 250 mm) usando como eluente 82:18 H_2O/MeCN contendo NH_4HCO_2 (pH 3,8) a uma taxa de fluxo de 5 mL/min. O pico principal do produto eluindo 10-12 min foi recolhido, diluído com ácido ascórbico (10 mL de uma solução 0,28 M em H_2O; pH 4), e em seguida transferido para o módulo de formulação; rendimento radioquímico de 20% corrigido para o decaimento. Um fluxograma para o processo descrito acima é apresentado na Figura 3.

Exemplo 18B-2

Preparação de Sal de Ácido Fórmico do Agente de Imagiologia-1 usando o Módulo de Síntese GE TRACERLab MX

[00491] O produto do Exemplo 16 é transferido do cilcotrão para o módulo de síntese e em seguida filtrado através de uma coluna de troca aniônica para remover a $[^{18}O]H_2O$ não reagida; o fluoreto$[^{18}F]$ é retido no interior da matriz da resina catiônica. A coluna é em seguida lavada com Et_4NHCO_3 (39,5 µmol; 0,500 mL de uma solução a 79,0 mM em H_2O) com a transferência para um recipiente de reação. A solução resultante é em seguida concentrada até à secura usando um procedimento em duas etapas; aquecimento até 95 °C durante 3 min sob vácuo e fluxo de nitrogênio e em seguida a 115 °C durante 7 min sob vácuo e fluxo de nitrogênio. A mistura de $[^{18}F]Et_4NF$ anidro e Et_4NHCO_3 assim obtida é tratada com uma solução de sal de TFA do precursor do agente imagiologia-2 (4,50 mg, 7,87 µmol) em MeCN (1,0 mL) e em seguida aquecida até 90 °C e assim mantida durante 10 min. A solução resultante é arrefecida até 95 ºC e em seguida

concentrada durante 7 min sob um fluxo de nitrogênio. A mistura é em seguida tratada com H_2O/MeCN (4:1 v/v; 2,00 mL), aquecida até 90 °C e assim mantida 5 min. Após o arrefecimento até 50 °C, a solução resultante é diretamente purificada por HPLC numa coluna Agilent BONUS-RP (10 µm; 9,4 x 250 mm) usando como eluente 82:18 H_2O/MeCN contendo NH_4HCO_2 (pH 3,8) a um fluxo de 5 mL/min. O pico principal do produto eluindo a 10-12 min é recolhido, diluído com ácido ascórbico (10 mL de uma solução a 0,28 M em H_2O; pH 4) e em seguida transferido para o módulo de formulação. Um fluxograma para o processo acima é apresentado na Figure 4.

Exemplo 18C

Preparação de Sal de Ácido Fórmico do Agente de Imagiologia-1 usando o Módulo de Síntese GE TRACERLab FX

[00492] O produto do Exemplo 16 foi transferido do ciclotrão para o módulo de síntese e em seguid filtrado através de uma coluna de troca aniônica para remover a [^{18}O]H_2O não reagida; o fluoreto[^{18}F] foi retido na matriz da resina catiônica. A coluna foi em seguida lavada com K_2CO_3 (11,5 µmol; 0,800 mL de uma solução a 14,4 mM em H_2O) com a sua transferência para um recipiente de reação. A solução resultante foi em seguida concentrada até à secura usando um procedimento de duas etapas; aquecimento até 68 °C durante 3 min sob vácuo e fluxo de hélio e em seguida a 95 °C durante 4 min sob vácuo e fluxo de hélio. A mistura de [^{18}F]KF anidro e K_2CO_3 assim obtida foi arrefecida até 70 °C, tratada com uma solução de sal de TFA salt do precursor do agente de imagiologia-1 (5,00 mg, 7,87 µmol) e Kryptofix® 222 (22,5 mg, 59,7 µmol) em *t*-BuOH:MeCN (4:1 v/v; 1,5 mL) e em seguida aquecida até 95 ºC e assim mantida durante 15 min. A solução resultante foi arrefecida até 55 ºC e foi em seguida concentrada durante 7 min sob um fluxo de hélio. A mistura foi adicionalmente tratada com H_2O (0,1 mL), mantida 2 min e em seguida arrefecida até

40 ºC e diluída com H_2O/MeCN (4:1 v/v; 3,00 mL). A solução resultante foi diretamente purificada por HPLC numa coluna Agilent BONUS-RP (10 µm; 9,4 x 250 mm) usando como eluente 82:18 H_2O/MeCN contendo NH_4HCO_2 (pH 3,8) a um fluxo de 5 mL/min. O pico principal do produto eluindo aos 9-11 min foi recolhido, diluído com ácido ascórbico (10 mL de uma solução a 0,28 M em H_2O; pH 4) e em seguida transferido para o módulo de formulação; rendimento radioquímico de 40%, corrigido para o decaimento.

Exemplo 18D

Preparação do Sal de Ácido Fórmico do Agente de Imagiologia-1 usando o Módulo de Síntese Siemens Explora RN

[00493] O produto do Exemplo 16 foi transferido do ciclotrão para o módulo de síntese e em seguida filtrado através de uma coluna de troca aniônica para remover a $[^{18}O]H_2O$ não reagida; o fluoreto$[^{18}F]$ foi retido no interior da matriz da resina catiônica. A coluna foi em seguida lavada com K_2CO_3 (11,5 µmol; 0,800 mL de uma solução a 14,4 mM em H_2O) com a sua transferência para o recipiente de reação. A solução resultante foi em seguida concentrada até à secura usando um procedimento em duas etapas; aquecimento até 95 °C durante 2 min sob vácuo e fluxo de nitrogênio e em seguida a 115 °C durante 5 min sob vácuo e fluxo de nitrogênio. A mistura de $[^{18}F]$KF anidro e K_2CO_3 assim obtida foi sucessivamente tratada com uma solução de sal de TFA do precursor do agente de imagioloa-1 (4,00 mg, 6,30 µmol) em MeCN (1,00 mL) e Kryptofix® 222 (18,0 mg, 47,8 µmol) também em MeCN (0,50 mL) e em seguida aquecido até 110 ºC e assim mantido durante 15 min. A solução resultante foi arrefecida até 95 ºC e em seguida concentrada durante 5 min sob um fluxo de nitrogênio. A mistura foi em seguida arrefecida até 55 ºC, tratada com H_2O/MeCN (4:1 v/v; 1,00 mL) e diretamente purificada por HPLC numa coluna Agilent BONUS-RP (10 µm; 9,4 x 250 mm) usando como

eluente 82:18 H_2O/MeCN contendo NH_4HCO_2 (pH 3,8) a um fluxo de 5 mL/min. O pico principal do produto eluindo a 12-14 min foi recolhido, diluído com ácido ascórbico (10 mL de uma solução a 0,28 M em H_2O; pH 4) e em seguida transferido para o módulo de formulação; rendimento radioquímico de 32%, corrigido pelo decaimento.

Exemplo 18E

Preparação de Sal de Ácido Fórmico do Agente de Imagiologia-1 usando o Módulo de Síntese Explora GN

[00494] O produto do Exemplo 16 é transferido do ciclotrão para o módulo de síntese e é em seguida filtrado através de uma coluna de troca aniônica para remover a $[^{18}O]H_2O$ não reagida; fluoreto$[^{18}F]$ foi retido no interior da matriz da resina catiônica. A coluna é em seguida lavada com Et_4NHCO_3 (39,5 µmol; 1,00 mL de uma solução a 39,5 mM em H_2O) com a transferência para o recipiente de reação. A solução resultante é diluída com MeCN (1,00 mL) e em seguida concentrada até à secura; 110-115 ºC. É em seguida adicionado MeCN (1,50 mL) adicional e a solução é concentrada de novo até à secura. A mistura de $[^{18}F]Et_4NF$ anidro e Et_4NHCO_3 assim obtida é tratada com uma solução de sal de TFA do precursor do agente de imagiologia-2 (4,50 mg, 7,87 µmol) em MeCN (1,0 mL) e em seguida aquecida até 90 ºC e assim mantida 10 min. A solução resultante é arrefecida até 60 ºC e em seguida concentrada até à secura; 95 ºC. A mistura é em seguida tratada com H_2O/MeCN (4:1 v/v; 2,00 mL), aquecida até 100 ºC e assim mantida 5 min. Após o arrefecimento até 60 ºC, a solução resultante é diretamente purificada por HPLC numa coluna Agilent BONUS-RP (10 µm; 9,4 x 250 mm) usando como eluente 82:18 H_2O/MeCN contendo NH_4HCO_2 (pH 3,8) a um fluxo de 5 mL/min. O pico principal do produto eluindo a 12-14 min é recolhido, diluído com ácido ascórbico (10 mL de uma solução a 0,28 M em H_2O; pH 4) e em seguida transferido para o módulo de formulação. Um fluxograma para

o processo apresentado acima é fornecido na Figura 5.

Exemplo 19

Troca de Solventes

[00495] O agente de imagiologia-1 foi transferido da purificação para o módulo de formulação e em seguida filtrado através de um cartucho tC18 Sep-Pak® para remover o MeCN; o agente de imagiologia-1 ficou retido na matriz C18, e o filtrado foi descartado. O cartucho foi sucessivamente lavado com ácido ascórbico (10 mL de uma solução a 0,28 M em H_2O; pH 4), o filtrado foi descartado, e em seguida com EtOH/H_2O (1,00 mL; 1:1 v/v), e o filtrado recolhido. O concentrado de etanol assim obtido foi adicionalmente diluído com ácido ascórbico (9,0 mL de uma solução a 0,28 M em H_2O; pH 5,8) em preparação para a filtração final assética.

Exemplo 20

Processo de filtração assética

[00496] A montagem do recipiente do produto final foi construída a partir dos componentes pré-esterilizados seguintes: um frasco produto de 30 mL, um filtro ventilado Millipore Millex GV4 (0,22 µm x 4 mm), uma seringa de tuberculina (1 mL) e uma seringa de insulina (0,5 mL). O produto do Exemplo 19 foi em seguida transferido da formulação para a montagem do recipiente do produto final através do filtro esterilizante Millipore Millex GV PVDF (0,22 µm x 13 mm). As amostras de controlo de qualidade são em seguida removidas, usando as montagens das seringas, para completar todos os requisitos de entrega do produto.

Exemplo 21

[00497] A avaliação de vários parâmetros experimentais na fluoretação nucleofílica do precursor de agente de imagiologia-1 usando a combinação de reagentes K_2CO_3/ Kryptofix® 222 revelou inicialmente que apesar da complexidade global da reação aumentar

com a adição de K_2CO_3, a eficiência de fluoretação permanecia inalterada acima de 0,66 equivalentes molar (Figura 9A). Níveis de base elevados (*e.g.*, carbonato) foram primariamente correlacionados com o consumo não produtivo do material inicial (*e.g.*, precursor do agente de imagiologia-1), com hidrólise no álcool derivado como a via primária de decomposição. Várias combinações de base alternativas (Tabela 4), incluindo a modificação do íon contrário de potássio bem como a substituição das aminas orgânicas, provaram ser menos eficazes como promotoras da reação de fluoretação (<10% conversão).

Tabela 4. Comparação da identidade de base e rendimento de fluoretação.

Base	% rendimento
K_2CO_3	45-60
$KHSO_4$	<10
K_2HPO_4	<10
KH_2PO_4	<10
i-Pr_2NEt	<10
Tetrametilguanidina	<10
Piridina	<10

[00498] Um rendimento de fluoretação mais reduzido foi também observado na ausência de Kryptofix® 222, independentemente da estequiometria de K_2CO_3. Contudo, a presença de Kryptofix® 222 aumentou vincadamente o pH da solução (10-12).

[00499] A reação de fluoretação foi também avaliada em vários sistemas de solventes, incluindo MeCN, *t*-BuOH, e misturas destes; DMF, DMSO, e THF isoladamente. As combinações de MeCN e *t*-BuOH:MeCN revelaram ser as mais eficazes. A análise das misturas de reação brutas de cada combinação de solvente revelou um perfil específico de impurezas associado ao consumo não produtivo do

precursor do agente de imagiologia-1 (Figura 9B). MeCN isoladamente revelou ser a melhor combinação para a eficiência de fluoretação e perfil de impurezas global.

[00500] Uma série de estudos subsequentes revelaram que tanto a libertação de ^{18}F da coluna de troca aniônica e eficiência de fluoretação são vincadamente influenciados pela identidade, concentração e composição da solução básica usada na transferência do ^{18}F do ciclotrão para o recipiente de reação. Especificamente, nós notámos que independentemente da identidade do cátion (*e.g*, potássio ou tetraalquilamônio como tetraetilamônio ou tetrabutilamônio), existe um limiar de concentração do componente sa solução aniônica (HO^-, HCO_3^-, MsO^-, TsO^-, I^-), abaixo do qual ocorreu uma reduzida eficiência da libertação de ^{18}F. Notavelmente contudo, a libertação eficaz de ^{18}F não estava necessariamente associada com fluoretação eficiente. No seio da série de tetrabutilamônio isoladamente (Tabela 5), determinámos que apesar de o ânion de bicarbonato ser superior a qualquer outro ânion, a eficiência de reação foi inferior à da combinação de K_2CO_3/Kryptofix® 222 descrita acima (*e.g.*, Tabelas 4-5). O aumento da concentração de bicarbonato melhorou a eficiência global de fluoretação. A Figura 9C mostra o efeito da concentração de bicarbonato de tetraalquilamônio utilizado para a troca aniônica na eficiência da fluoretação. A combinação de cinco equivalente-molar de Et_4NHCO_3 e de tanto o precursor de agente de imagiologia-1 ou -2 forneceram igual eficiência de fluoretação bem como um melhor perfil global de impurezas quando comparado com o sistema original K_2CO_3/Kryptofix® 222. **Tabela 5**. Comparação da forma salina de tetrabutilamônio e rendimento de fluoretação.

Forma salina	% rendimento
Mesilato	<2
Hidróxida	<5
Tosilato	<10
Iodeto	18,7
Bicarbonato (8,8 mM)	28,0
Bicarbonato (34,7 mM)	60,0

[00501] As experiências não radioativas referidas acima foram adaptadas para a manufatura de agente de imagiologia-1 tanto no sistema Siemens Explora RN e Eckert & Ziegler ModularLab Remote Synthesis Modules. Estudos de rastreio multivariado (base, tempo e and temperatura) nos módulos individuais, forneceu assim os parâmetros necessários para cada unidade para manter a fidelidade química ao longo de instrumentos discretos; os parâmetros específicos são descritos no Exemplo 18.

Exemplo 22

[00502] Foi executado um estudo em humanos que determinou a quantificação do padrão normal da concentração radioativa do agente de imagiologia-1.

[00503] *Métodos:* Sujeitos normais (n = 6) foram injetados com ~220 MBq do agente de imagiologia-1 intravenosamente, e foram adquiridas imagens dinâmicas de PET ao longo de 80 min sem movimento do paciente. As imagens corrigidas para a atenuação foram re-orientadas de acordo com os eixos cardíacos padrão específicos, e a máxima absorção miocárdica regional foi quantificada nucom base numa abordagem setor-a-setor usando o programa WLCQ. OS corações foram divididos em três fatias de eixos curtos (Base-B; Mid-M; Apical-A) e quatro setores radiais (Anterior-A; Septal-S; Inferior-I; Lateral-L) e foi calculada a média da absorção regional para cada setor. A atividade foi expressa em Bq/ml.

[00504] *Resultados:* O marcador radioativo foi desapareceu rapidamente do sangue e demonstrou uma biodistribuição favorável para a imagiologia precoce do coração. A atividade miocárdica regional e global atingiu o máximo nos primeiros 10 min e atingiram um plateau a ~60 min após injeção. Não houve variação significativa (p= 0,69, ANOVA) na absorção miocárdica regional à volta da circunferência do coração nesta altura (A: 11592±2474 Bq/ml; S: 11647±2829 Bq/ml; I: 11818±1991 Bq/ml; L:11424±2439 Bq/ml). Não existe igualmente nenhum (p= 0,08, ANOVA) gradiente base-para-ápice na absorção miocárdica (B:11284 ± 2844 Bq/ml; M: 11898 ± 2047 Bq/ml; A:11678 ± 2148 Bq/ml).

[00505] A concentração da radioatividade miocárdica do agente de imagiologia-1 foi uniforme ao longo do coração de voluntários saudáveis. Este estudo estabelece o padrão normal da concentração regional de radioatividade miocárdica. Este tipo de análise ao miocárdio regional fornece vantagens face a outros medicamentos na avaliação dos rácios mediastinal/coração em estudos futuros em doentes com doença coronária.

Exemplo 23

[00506] Foi examinada a dosimetria nos primatas não-humanosdo agente de imagiologia-1. O agente de imagiologia-1, o qual está marcado com ^{18}F, é um novo ligando para o transportador de norepinefrina (NET) e foi um radiomarcador útil para o mapeamento da extremidade do nerve cardíaco *in vivo* usando tomografia de emissão de pósitrons. Foi executado um estudo em quatro primatas não humanos para se estimar a dosimetria de radiação em humanos.

[00507] *Métodos:* Neste estudo dois macacos cinomolgus macho e dois macacos cinomolgus fêmea foram usados para recolher imagens usando o leitor Concord Focus 220 MicroPET para o corpo inteiro para avaliar a distribuição de ^{18}F no seguimento de uma única injeção de 4

a 5 mCi (0,65 a 1,6 µg) do agente de imagiologia-1. Durante a anestesia de isoflurano, foram adquiridas imagens dos animais, da cabeça à parte inferior do abdômen em 5 segmentos durante quatro horas e meia após a injeção. A radioatividade foi determinada em órgãos identificáveis e no resto do corpo, como uma função do tempo usando a análise região-de-interesse. O número total de desintegrações por dose injetada foi determinado através da normalização com base na radioatividade injetada e integrando ao longo do tempo os dados da radioatividade face ao tempo. Usando o programa OLINDA/EXM (Organ Level Internal Dose Assessment/EXponential Modeling Software, publicado pela Vanderbilt University), o número normalizado de desintegrações de ^{18}F para cada órgão foi combinado com a energia libertada por cada desintegração, e, usando o esquema MIRD, foram feitas estimativas da fração da energia total libertada que ficou retida em cada órgão de fonte e a contribuição de cada órgão fonte para a energia depositada nos órgãos alvo em redor para um humano adulto. Dividindo a energia fracional total depositada em cada órgão pela massa de cada órgão correspondente obteve-se a dose de radiação para aquele órgão por unidade (mCi or MBq) de dose injetável.

[00508] *Resultados:* A partir das estimativas da dose de radiação, foi previsto que o órgão humano que viesse a receber a dose mais elevada seria a parede da bexiga urinária com uma média de 0,41 ± 0,089 rem/mCi. Os 5 órgãos seguintes com as estimações de doses mais elevadas, bem como as suas doses médias respetivas, são os rins (0,15 ± 0,088 rem/mCi), adrenais (0,14 ± 0,027 rem/mCi), parede do coração (0,085 ± 0,014 rem/mCi), células osteogénicas (0,084 ± 0,0048 rem/mCi), e medula óssea encarnada (0,083 ± 0.0099 rem/mCi). A estimativa média para o corpo todo é de 0,044 ± 0,00031 rem/mCi, e a dose mínima eficaz definida na ICRP 60 foi 0,070

± 0,0059 rem/mCi. Ver Exemplo 25 abaixo, para mais informações na dose eficaz.

[00509] Com base nos valores médios, a dose máxima do agente de imagiologia-1 que pode ser administrada a um humano sem exceder os 50 mSv (5 rem) à bexiga urinária é de 12 mCi. Da mesma forma, a dose máxima que pode ser administrada que não exceda os 10 mSv de dose eficaz foi estimado ser 14 mCi.

Exemplo 24

[00510] O Exemplo seguinte descreve a biodistribuição nos órgãos e a dosimetria para o agente de imagiologia-1.

[00511] A biodistribuição global nos órgãos e a dosimetria para o agente de imagiologia-1 marcado com ^{18}F foram determinados com base em dados de imagens PET de doze sujeitos saudáveis. Foram executadas a quantificação de imagens, a modelação cinética para determinar tempos de residência e a análise de dosimetria.

[00512] Os dados de imagens PET da cabeça até ao meio da coxa de doze sujeitos saudáveis foram obtidos usando o agente de imagiologia-1 marcado com ^{18}F a aproximadamente 17, 31, 45, 117, 190, e 225 minutos após a injeção. Adicionalmente, imagens da perna foram também obtidas a aproximadamente 66 e 274 minutos pós injeção. Os dados de imagem foram corrigidos para atenuação local de recolha de imagem, e foram quantificados com base na metodologia 16 da Dosimetria de Radiação Médica Interna (MIRD) para determinar dados em todos os órgãos mostrando absorção de atividade significativa. As estimativas de Dosimetria foram geradas através da modelação cinética dos dados das imagens quantificadas para determinar tempos de residência e, a metodologia MIRD padrão usando um método semelhante. Os dados cinéticos, tempo de residência, e as estimativas de dosimetria foram reportados para cada sujeito e como estatísticas resumo.

Resultados

[00513] Não foram observados quaisquer eventos adversos devido ao agente de imagiologia-1. Aproximadamente 1,6% da dose injetada (ID) foi vista inicialmente no miocárdio, permanecendo cerca de 1,5 % da ID (corrigido para o decaimento) às 4 horas após a injeção. O rácio de radioatividade miocárdica em relação à do fígado é de aproximadamente um inicialmente e aumenta para mais de dois ao fim de 4 horas. A radioatividade desapareceu rapidamente no sangue, e a atividade nos pulmões foi baixa ao longo do estudo. Em média, o órgão que mostrou o maior pico de absorção foi a bexiga urinária, com aproximadamente 18,3% da atividade injetada. O segundo maior pico ocorrer no fígado com aproximadamente 15,5% da atividade injetada.

[00514] *Estimativas de Dosimetria:* Em média, o órgão recebendo a maior dose absorvida foi a parede da bexiga urinária com 0,38 rem/mCi (0,10 mSv/MBq) seguida pelos rins com 0,31 rem/mCi (0,083 mSv/MBq). A ED média (dose eficaz) foi 0,096 rem/mCi (0.,026 mSv/MBq). A Tabela 9 mostra o resumo das estatísticas da absorção de dose em rem/mCi para todos os sujeitos. A Tabela 10 mostra um resumo das estatísticas da dose absorvida em mGy/MBq para todos os sujeitos.

[00515] *Termos:* Os termos seguintes são usados em conexão com este Exemplo.

[00516] Dose Eficaz (ED): Desenvolvido pelo ICRP para a proteção contra a radiação ocupacional, a ED permite a comparação das consequências da radiação de uma dose externa uniforme e de uma dose interna não uniforme. O risco para 1 rem ED determinado para uma dose interna não uniforme é igual ao risco de 1 rem de exposição externa uniforme (dose corporal total). Como definido na publicação 60 da ICRP [ICRP-60 1991].

[00517] Equivalente de Dose Eficaz (EDE): Desenvolvido pela

Comissão Internacional sobre a Proteção contra a Radiação (ICRP) para a proteção contra radiação ocupacional, a EDE permite a comparação das consequências da radiação a partir de uma dose uniforme externa e de uma dose interna não uniforme. O risco de 1 rem EDE determined para uma dose interna não uniforme é igual a 1 rem de exposição externa total (dose corporal total). Como definido na publicação 30 da ICRP [ICRP-30 1981].

Tabela 9: Todos os sujeitos – Estimativas de Dose Absorvida (rem/mCi) n= 12

	Média	**Desvio Padrão**	**Mín**	**Máx**
Adrenais	0,051	0,003	0,045	0,056
Cérebro	0,019	0,003	0,017	0,026
Mama	0,024	0,002	0,022	0,029
Parede da vesícula biliar	0,059	0,005	0,050	0,069
Parede de LLI	0,047	0,003	0,041	0,051
Intestino delgado	0,170	0,029	0,121	0,215
Parede do estômago	0,114	0,028	0,088	0,193
Parede ULI	0,059	0,005	0,051	0,066
Parede do coração	0,105	0,016	0,083	0,146
Rins	0,309	0,052	0,225	0,387
Fígado	0,141	0,039	0,092	0,229
Pulmões	0,108	0,019	0,075	0,146
Músculo	0,030	0,002	0,028	0,035
Ovários	0,053	0,003	0,046	0,057
Pâncreas	0,050	0,003	0,044	0,057
Medula vermelha	0,072	0,009	0,056	0,090
Células osteogénicas	0,060	0,005	0,049	0,069
Glândulas Salivares	0,127	0,053	0,075	0,280
Pele	0,020	0,002	0,019	0,025
Baço	0,111	0,029	0,072	0,165

	Média	Desvio Padrão	Mín	Máx
Testículos	0,027	0,002	0,025	0,031
Timo	0,029	0,003	0,027	0,036
Tiroide	0,243	0,039	0,172	0,294
Parede de bexiga urinária	0,376	0,073	0,179	0,463
Útero	0,062	0,003	0,057	0,068
Total corporal	0,038	0,002	0,036	0,043
EDE	0,115	0,006	0,103	0,121
ED	0,096	0,005	0,090	0,107

Tabela 10: Todos os Sujeitos – Estimativas da Dose Absorvida (mSv/MBq) n= 12

	Média	Desvio Padrão	Mín	Máx
Adrenais	0,0138	0,0009	0,0121	0,0152
Cérebro	0,0052	0,0007	0,0046	0,0069
Mama	0,0065	0,0006	0,0060	0,0079
Parede da vesícula biliar	0,0159	0,0014	0,0136	0,0187
Parede de LLI	0,0128	0,0007	0,0112	0,0137
Intestino delgado	0,0460	0,0079	0,0327	0,0581
Parede do estômago	0,0308	0,0077	0,0238	0,0520
Parede ULI	0,0159	0,0013	0,0136	0,0178
Parede do coração	0,0285	0,0043	0,0223	0,0395
Rins	0,0834	0,0141	0,0608	0,1046
Fígado	0,0382	0,0104	0,0249	0,0619
Pulmões	0,0291	0,0053	0,0201	0,0395
Músculo	0,0081	0,0005	0,0077	0,0095
Ovários	0,0143	0,0009	0,0123	0,0155
Pâncreas	0,0136	0,0009	0,0120	0,0155
Medula vermelha	0,0196	0,0023	0,0150	0,0242
Células osteogénicas	0,0163	0,0015	0,0133	0,0187

	Média	Desvio Padrão	Mín	Máx
Glândulas Salivares	0,0343	0,0144	0,0204	0,0758
Pele	0,0055	0,0005	0,0051	0,0068
Baço	0,0300	0,0080	0,0195	0,0446
Testículos	0,0074	0,0005	0,0067	0,0085
Timo	0,0080	0,0007	0,0074	0,0098
Tiroide	0,0657	0,0106	0,0465	0,0795
Parede da bexiga urinária	0,1015	0,0197	0,0484	0,1251
Útero	0,0169	0,0009	0,0155	0,0183
Total Corporal	0,0104	0,0004	0,0098	0,0115
EDE	0,0309	0,0015	0,0278	0,0327
ED	0,0260	0,0012	0,0244	0,0288

[00518] Estes dados mostram que o agente de imagiologia-1 foi bem tolerado e resultou numa dose de radiação comparável com a de outros radiofármacos normalmente usados em PET. A absorção miocárdica e atividade de órgãos adjacentes mostrou que é possível adquirir boas imagens com uma dose de radiação aceitável para o doente.

Exemplo 25

[00519] O agente de imagiologia-1 foi desenhado como um substrato para o transportador de norepinefrina (NET) para a recolha de imagnes do sistema nervoso simpático cardíaco. As experiências de competição usando membranas celulares sobre-expressando NET humana indicaram um valor de K_i de 5,16 ± 0,93 μM. Numa linha celular de neuroblastoma (SH-SY5Y), a absorção do agente de imagiologia-1 foi inibida por desipramina, um inibidor seletivo de NET, e a cinética de absorção foi determinada com os valores de K_m e V_{max} de 6,78 ± 1,94 μM e 5,18 ± 1,23 pmol/min/milhão de células, respetivamente. Estes valores foram semelhantes aos obtidos para MIBG (2,12 ± 0,26 μM e 4,76 ± 0,78 pmol/min/milhão de células). Em

animais, a biodistribuição nos tecidos do agente de imagiologia-1 foi aferida por amostragem dos tecidos aos 15- e 60-minutos após a administração. A absorção no coração foi 2,36 ± 0,16 e 2,17 ± 0,12 % de dose injetada por g de tecido (%ID/g) em ratos e 0,25 ± 0,03 e 0,28 ± 0,03 %ID/g em coelhos. Em coelhos, a desipramina (1 mg/kg) inibiu a absorção no coração do agente de imagiologia-1 em 68% e a absorção de ^{123}I-MIBG em 55% à 1 hora após a dose. Adicionalmente, a desinervação simpática com 6-hidroxidopamina (6-OHDA, i.v.) também resultou mum decréscimo vincado de 79% da absorção no coração. A recolha de imagens cardíacas com o agente de imagiologia-1 mostrou consistentemente um miocárdio claro com mínima interferência de fundo do sangue, pulmão ou fígado em ratos, coelhos, e primatas não humanos (NHP). Consistentemente com os estudos de biodistribuição, os estudos de recolha de imagem em coelhos, pré-tratamento com desipramina demonstrou níveis reduzidos de radioatividade no coração de uma forma dependente da dose. De forma semelhante, a desinervação simpática induzida por 6-OHDA resultou numa baixa intensidade da imagem cardíaca com o agente de imagiologia-1 mas imagens de perfusão normal com o agente de perfusão PET, (2-*tert*-butil-4-cloro-5-[4-(2-[^{18}F]fluoroetoximetil)-benziloxi]-*2H*-piridazina-3-1 (ver Publicação Internacional PCT Nº WO2005/079391, publicada a 1 de setembro, 2005, incorporada no presente documento por referência). A recolha de imagens cardíacas com o agente de imagiologia-1 em NHPs pré-tratados com desipramina (0,5 mg/kg) mostrou um decréscimo de radioatividade no coração de 68%. Coletivamente, as descobertas *in vitro* e *in vivo* indicam que o agente de imagiologia-1 pode ser usado como um agente de recolha de imagens PET transportado para o coração através de NET e pode ser usado para a aferição da função neuronal cardíaca.

Exemplo 26

[00520] O valor prognóstico do agente de imagiologia-1 foi avaliado ratos sensíveis ao sal de Dahl (DSS), um modelo de rato para insuficiência cardíaca (HF), e comparado com ^{123}I-meta-iodobenzilguanidina (^{123}I-MIBG). Os ratos DSS foram alimentados ou com uma dieta com baixo teor de sal (0,1% como controlo) ou com elevado teor de sal (8%) durante 5 ou 9 semanas. Para determinar a progressão de HF nestes ratos, foram medidos os níveis de norepinefrina, e o peso do coração e pulmões. Quando comparados com grupos de dieta com baixo teor de sal, os ratos DSS alimentados com uma dieta de elevado teor de sal durante 5 semanadas tinham claros aumentos nos níveis de norepinefrina (258 ± 28 vs. 1242 ± 184 pg/mL) e no rácio de peso do coração para peso corporal (3,3 ± 0,1 vs. 4,5 ± 0,3 mg/g). Às 9 semanas, os níveis de norepinefrina (656 ± 219 vs. 1508 ± 165 pg/mL) e rácio peso do coração para peso corporal (3,2 ± 0,1 vs. 6,1 ± 0,3 mg/g) tinham aumentado ainda mais e o rácio de peso dos pulmões para peso corporal tinha-se tornado elevado (3,9 ± 0,1 vs. 14,0 ± 1,4 mg/g). Foi demonstrado que estes ratos alimentados com a dieta com teor elevado de sal desenvolvem HF desde uma HF precoce com hipertrofia miocárdica (5-semana) a HF tardia com grave congestionamento pulmonar (9-semana). A absorção do coração do agente de imagiologia-1 e de MIBG foi examinada em ratos com HF precoce e tardia por amostragem dos tecidos após a administração intravenosa. A absorção foi medida usando um contador de radiações gamma e expressa como um rácio de absorção diferencial (DAR). A absorção no coração do agente de imagiologia-1 diminuiu após o desenvolvimento e progressão de HF, de HF precoce para HF tardia (grupo de baixo teor em sal vs. grupo de elevado teor em sal: 6,9 ± 0,6 vs. 5,1 ± 0,6 e 8,1 ± 0,2 vs. 3,1 ± 0,2 DAR às 5 e 9 semanas respetivamente. Estas descobertas são compatíveis com a absorção

no coração de ^{123}I-MIBG nestes ratos (7,3 ± 0,1 vs. 3,8 ± 0,5 e 7,9 ± 0,5 vs. 2,3 ± 0,3 DAR respectivamente). A recolha de imagens cardíacas por PET com o agente de imagiologia-1 em ratos DSS alimentados com uma dieta de baixo teor de sal mostrou o miocárdio claramente, com interferência mínica do fundo, causada por sangue, pulmões, e fígado. Consistemente com as descobertas da amostragem de tecidos, a recolha de imagens em ratos DSS alimentados com uma dieta com elevado teor de sal mostrou uma progressiva redução da readioatividade no coração destes ratos de 5 a 9 semanas. Estes resulatados sugerem que o perfil do agente de imagiologia-1 é semelhante a ^{123}I-MIBG, e a recolha de imagens cardíacas com o agente de imagiologia-1 pode ser usada para a detecção da progressão de HF em ratos DSS.

Exemplo 27

[00521] Foi demonstrado que a recolha de imagens com ^{123}I-meta-iodobenzilguanidina (MIBG) pode prever a progressão da insuficiência cardíaca, mas a qualidade de imagem é fraca. De forma similar a MIBG, o agente de imagiologia-1 foi desenhado para ser um substrato do transportador de norepinefrina (NET), mas marcado com ^{18}F para tirar partido das vantagens da tecnologia de PET. Este estudo avaliou a qualidade de imagem cardíaca do agente de imagiologia-1 e a sua afinidade e seletividade para NET bem como a sua cinética de absorção, em comparação com norepinefrina (NE).

[00522] *Métodos:* A afinidade (K_i) foi determinada num ensaio de competição de ligação através da incubação do agente de imagiologia-1 ^{19}F, um análogo sem marcação do agente de imagiologia-1, ou NE com ^{3}H-desmetilimipramina numa membrana celular sobreexpressando NET humano. A seletividade da absorção foi avaliada através da medição a absorção celular do agente de imagiologia-1 ou de ^{3}H-NE com ou sem um pré-tratamento com

desipramina, um inibidor seletivo de NET, em linhas celulares de SK-N-SH (neuroblastoma humano) e PC-12 (feocromocitoma de rato). Nas células SK-NSH, as cinéticas de absorção (K_m e V_{max}) foram avaliadas através da medição da absorção mediada por NET do agente de imagiologia-1 ou NE a várias concentrações. A qualidade de imagem cardíaca do agente de imagiologia-1 foi avaliada por recolha de imagens por PET (~1,5 mCi, i.v.) em coelhos em presença e ausência de desipramin (1 mg/kg).

[00523] *Resultados:* Num ensaio de ligação competitiva, os valores de K_i do agente de imagiologia-1 e de NE foram semelhantes (5,2 ± 1,1 e 3,4 ± 1,3 μM). Em estudos de linhas celulares, o bloqueio de NET inibiu a absorção do agente de imagiologia-1 e de NE em 66 ± 7 e 93 ± 1% em células PC-12, e 91 ± 1 e 97 ± 1% em células SK-N-SH. Em células SK-N-SH, os valores de K_m e V_{max} para o agente de imagiologia-1 foram 1,4 ± 0,3 μM e 6,0 ± 1,3 pMol/milhão de células/min, semelhantes ao obtido para NE (2,0 ± 0,4 μM e 6,2 ± 0,7 pMol/milhão de células/min). Adicionalmente, a absorção do agente de imagiologia-1 foi inibida pelo agente de imagiologia-1 ou NE de uma forma dependente da concentração. A recolha de imagens em coelhos com o agente de imagiologia-1 mostrou uma clara absorção no miocárdio com baixa atividade no fígado. A absorção cardíaca pode ser inibida por desipramina.

[00524] O perfil de absorção do agente de imagiologia-1 foi semelhante ao do NE com elevada seletividade. As imagens cardíacas do agente de imagiologia-1 foram claras, e a absorção do coração foi mediada por NET.

Exemplo 28

[00525] Foi sugerido que a desinervação simpática cardíaca (CSD) aferida por recolha de imagens com ^{123}I-metaiodobenzilguanidina (MIBG) pode ser preditiva de eventos cardíacos incluindo arritmia e

morte em doentes com insuficiência cardíaca (estudo ADMIRE-HF). Este estudo avaliou a recolha de imagens com o agente de imagiologia-1 para identificar CSD.

[00526] *Métodos:* Foram usados modelos de coelho para CSD regional e sistémico. Para o desenvolvimento de CSD regional foi executada uma esternotomia média e foi dado fenol (89% em líquido) nas paredes anterior e posterior do ventrículo esquerdo. Para o desenvolvimento da desinervação sistémica foi administrada intravenosamente a neurotoxina, 6-hidroxidopamina (25 mg/kg ao dia 1, 2, 7 e 8). Duas semanas após estes procedimentos, foram colhidas imagens dos coelhos com o agente de imagiologia-1 (~1,5 mCi, i.v.) usando uma câmara de microPET durante 30 minutes. Para garantir que os procedimentos de desinervação não resultavam em mudanças de perfusão, foram igualmente recolhidas imagens dos coelhos com o agente de perfusão ^{18}F (2-*tert*-butil-4-cloro-5-[4-(2-[^{18}F]fluoroetoximetil)-benziloxi]-*2H*-piridazina-3-1.

Resultados: Em coelhos falsamente desenervados, as imagens cardíacas do agente de imagiologia-1 mostravam um claro miocárdio com uma distribuição uniforme da radioatividade. A radioatividade era reduzida no pulmão e fígado e rapidamente eliminada no sangue. Em coelhos com desinervação sistémica, a quantificação com base nas imagens indicava uma redução global de ~ 80% na absorção no coração do agente de imagiologia-1 quando comparado com os animais controlo. De forma semelhante, a desinervação regional resultou numa redução vincada no agente de imagiologia-1 nas regiões tratadas. Em contraste, a recolha de imagens cardíacas com (2-*tert*-butil-4-cloro-5-[4-(2-[^{18}F]fluoroetoximetil)-benziloxi]-*2H*-piridazina-3-1 demonstraram um miocárdio bem perfusionado, e não foram observadas diferenças entre os coelhos de controlo e desenervados.

[00527] Foi descoberto que a redução da absorção no coração do agente de imagiologia-1 em coelhos CSD se deve a deficiências na inervação, e não a alterações na perfusão. A recolha de imagens cardíacas por PET com o agente de imagiologia-1 foi usada para a detecção de CSD, como com ^{123}I-MIBG, mas com uma qualidade de imagem e quantificação melhoradas.

Exemplo 29

[00528] O Exemplo seguinte descreve os papeis da absorção 1 e 2 de norepinefrina na avaliação do agente de imagiologia-1 em ratos, coelhos e em primatos não humanos

[00529] *Objetivos:* A norepinefrina (NE) libertada dos nervos simpáticos cardíacos é substancialmente removida pela absorção neuronal 1 (transportador de NE) em coelhos, primatas não humanos, e humanos, e pela absorção 1 e 2 em ratos. O agente de imagiologia-1 está desenhado para, em parte, ser um substrato para a absorção 1 como NE e ^{123}I-meta-iodobenzilguanidina (MIBG). Este estudo examinou as diferenças entre espécies associadas à absorção cardíaca 1 e 2 para a absorção cardíaca do agente de imagiologia-1.

[00530] *Métodos:* Foi usada desipramina, um inibidor seletivo da absorção 1, para bloquear a absorção cardíaca 1 em ratos (10 mg/kg, ip), coelhos (1 mg/kg iv), e NHPs (0,5 mg/kg, iv). Foi injetada 6-hidroxidopamina, uma neurotoxina, para induzir a desinervação simpática em ratos (100 mg/kg ip durante 7 dias) e coelhos (25 mg/kg iv aos dias 1, 2, 7, e 8). A absorção no coração do agente de imagiologia-1, em comparação com MIBG foi avaliada por amostragem de tecidos aos 60 minutos após injeção. A recolha de imagnes foi também executada com (2-*tert*-butil-4-cloro-5-[4-(2-[^{18}F]fluoroetoximetil)-benziloxi]-*2H*-piridazina-3-1.

[00531] *Resultados:* Em ratos, o bloqueio da absorção 1 não alterou a recolha de imagens da absorção do agente de imagiologia-1 quando

comparada com o controlo (1,41 ± 0,07 vs. 1,47 ± 0,22% dose injetada dose por grama de tecido (%ID/g)). Pelo contrário, a absorção no coração do agente de imagiologia-1 foi reduzida em 68% em coelhos com a absorção 1 bloqueada. Em ratos simpaticamente desenervados, a absorção no coração do agente de imagiologia-1 foi comparável à do grupo controlo (2,18 ± 0,39 vs. 2,58 ± 0,76 %ID/g). Contudo, a absorção decresceu claramente (79%) em coelhos desenervados simpaticamente. Foram obtidos resultados semelhantes na absorção no coração de MIBG em ratos e coelhos com a absorção 1 bloqueada e desinervação simpática. De forma consistente, a recolha de imagens cardíacas com (2-*tert*-butil-4-cloro-5-[4-(2-[^{18}F]fluoroetoximetil)-benziloxi]-*2H*-piridazina-3-1 mostrou atividade miocárdica comparável em ratos com desinervação simpática quando comparados com o controlo, mas uma redução clara da atividade em coelhos com desinervação e em coelhos e NHPs com a absorção 1 bloqueada.

[00532] *Conclusões:* Em coelhos e primatas não humanos em que a absorção 1 é o principal transportador cardíaco de NE, à semelhança dos humanos, o agente de imagiologia-1 demonstrou uma elevada seletividade para a absorção neuronal 1 e pode ser usado para a avaliação de desinervação simpática. Devido à elevada expressão cardíaca da absorção 2, em algumas modalidades, a avaliação da absorção 1 de substrato com base em agentes de imagiologia neuronais em ratos deve ser executada com cautela.

Exemplo 30

[00533] O Exemplo seguinte descreve a avaliação de fármacos para a insuficiência cardíaca na absorção cardíaca do agente de imagiologia-1.

[00534] *Objetivos:* Este estudo investigou se fármacos normalmente usados para HF afetam a absorção mediada por NET do agente de imagiologia-1.

[00535] *Métodos:* A absorção mediada por NET do agente de imagiologia-1 foi detetada em células SK-N-SH (neuroblastoma humano conhecidas por expressarem NET) através da incubação de 1 milhão de células com o ligando durante 60 minutos em presença ou ausência de desipramina (1 µM), um inibidor seletivo de NET. Para aferir o impacto do fármaco na absorção do agente de imagiologia-1, as células foram pré-incubadas (15 minutos) com o veículo ou várias concentrações (0,001 a 1000 µM) de propranolol (bloqueador do receptor), captopril (inibidor de ACE), losartan (inibidor do receptor da angiotensina II), ou verapamil (bloqueador de canais de cálcio) antes da adição do agente de imagiologia-1 (1 µCi).

[00536] *Resultados:* A absorção celular do agente de imagiologia-1 foi 26 ± 2% em células SK-N-SH, e a maioria (88%) foi inibida com desipramina. Foi apenas observada uma redução substancial da absorção do agente de imagiologia-1 com a pré-incubação com propranolol a concentrações acima de 1 µM e com verapamil a concentrações acima de 10 µM. Losartan e captopril não tiveram qualquer efeito na absorção do agente de imagiologia-1 mesmo às concentrações de teste mais elevadas (1000 µM). As concentrações destes medicamentos para a HF que produziram inibição da absorção do agente de imagiologia-1 foram substancialmente superiores aos níveis de estado estável atingidos por estes fármacos quando usados clinicamente.

[00537] *Conclusões:* Com base nestes estudos *in vitro*, vários medicamentos normalmente usados para HF não inibem a absorção do agente de imagiologia-1 mediada por NET a concentrações clinicamente relevantes.

Exemplo 31

[00538] O Exemplo seguinte descreve a avaliação da desinervação cardíaca, reinervação e susceptibilidade associada à arritmia usando o

agente de imagiologia-1.

[00539] *Objetivos:* A desinervação cardíaca simpática regional (RCSD) pode estar associada a arritmia cardíaca em doentes com insuficiência cardíaca. Este estudo avaliou se a recolha de imagens com o agente de imagiologia-1 poderia ser usado para medir a reinervação no seguimento de RCSD e a sua potencial associação com a susceptibilidade para arritmia.

[00540] *Métodos:* Os modelos de RCSD em coelho foram desenvolvido através da aplicação de fenol diretamente na superfície da parede ventricular esquerda durante uma esternotomia. Duas ou doze semanas após a operação, foram recolhidas imagens cardíacas por PET com recurso ao agente de imagiologia-1 (~1,5 mCi, iv) destes coelhos. A área miocárdica com uma radioatividade $\geq$ 50% do máximo foi quantificada como sendo uma região enervada para comparação. Para avaliar a suscetibilidade à arritmia em coelhos, as alterações induzidas por dofetilida (10 e 40 µg/kg iv, um inibidor do atraso de I_{Kr}) foram medidas através da medição de um ECG, incluindo a taxa de batimento cardíaco (HR), intervalo QTc (corrigido pelo método de Fridericia), e a frequência da arritmia.

[00541] *Resultados:* As imagens cardíacas mostram uma absorção miocárdica clara e homogénea do agente de imagiologia-1 em coelhos falsamente desenervados e níveis reduzidos em coelhos com RCSD induzida por fenol às 2 semanas após a cirurgia (20702 ± 2190 vs. 12245 ± 905 voxels respectivamente). A região desenervada estava reduzida às 12 semanas (16812 ± 503 voxels) indicando a reinervação. A recolha de imagens com (2-*tert*-butil-4-cloro-5-[4-(2-[^{18}F]fluoroetoximetil)-benziloxi]-*2H*-piridazina-3-1, um agente de imagiologia de perfusão para PET, mostrou uma distribuição miocárdica homogénea em todos os coelhos incluindo aqueles com regiões RCSD indicando a desinervação, não mostrando alterações ao

fluxo sanguíneo. O prolongamento de QTc induzido por dofetilida, a frequência de contração ventricular prematura e torsades de pointes foram mais proeminentes no grupo RCSD que no controlo. Contudo, as mudanças em HR eram comparáveis entre os dois grupos.

[00542] *Conclusões:* A recolha de imagens cardíacas com o agente de imagiologia-1 detetou RCSD e reinervação. A RCSD aumentou a susceptibilidade a prolongamento de QTc induzido por fármacos e arritmia.

Exemplo 32

[00543] O Exemplo seguinte descreve a avaliação do agente de imagiologia-1 em ratinhos portadores de tumores.

Exemplo 32A

Preparação de modelos de ratinhos portadores de tumores

[00544] *Modelo de Xenoenxerto:* ratinhos nus fêmea de quatro a seis semanas de idade foram anestesiados para serem imobilizados para a inoculação subcutânea com uma gama de 1,0 x 10^6/0,1 mL – 1,0 X 10^8/0,1 mL de células em meio de cultura de tecidos estéril e em seguida devolvidos às suas gaiolas para recuperar. As linhas celulares foram co-injetadas com uma matriz de crescimento disponível comercialmente (50/50 v/v) para facilitar o desenvolvimento do tumor (Matrigel®-BD Bioscience). As linhas celulares humanas incluíam PC12 (feocromocitoma), SH-SY-5Y e SK-N-SH (neuroblastoma).

[00545] *Modelo Oncomouse*: Obtido através de programa interno de produção animal.

Exemplo 32B

Biodistribuição nos tecidos

[00546] Os ratinhos portadores de tumores (100-1500 mm^3 de tamanho de tumor) foram anestesiados intramuscularmente com 0,1 mL de cetamina/acepromazina (1,8 mL de solução salina, 1,0 mL de cetamine, e 0,2 mL de acepromazina) antes do doseamento e

amostragem dos tecidos. Os ratinhos individuais foram em seguida injetados através da veia da cauda com o agente de imagiologia-1 (0,5-2,0 mCi/kg em 0,1 mL). Os ratinhos foram sacrificados e a análise de biodistribuição foi executada a 1 h após a injeção. Os tecidos selecionados foram removidos, pesados e medidos nummedidor de radiação gamma. Os resultados foram expressos sob a forma de uma percentagem de dose injetada por grama de tecido (%ID/g; Figura 10). Uma vez que o c-neu Oncomouse® desenvolve espontaneamente tumores nas glândulas mamárias, a maior parte dos ratinhos tinha mais de um tumor. Cada tumor foi amostrado e medido separadamente, e a absorção de radioatividade pelos tumores foi media e calculada a sua média para se obter uma representação geral da absorção do tumor. Os ratinhos xenoenxertados tinham apenas um tumor implantado, o qual foi colhido no momento da análise da distribuição nos tecidos.

Termos e Equivalentes

[00547] Apesar de várias formulações da presente invenção terem sido descritas e ilustradas no presente documento, aqueles com conhecimentos normais no estado da técnica podeão facilmente antever uma variedade de outros meios e/ou estruturas para a execução das funções e/ou obtenção dos resultados e/ou uma ou mais das vantagens descritas no presente documento, e cada uma dessas variações e/ou modificações é considerada como estando no âmbito da presente invenção. De uma forma mais geral, aqueles versados na técnica poderão facilmente apreciar que todos os parâmetros, dimensões, materiais, e configurações descritos no presente documento são destinadas a ser exemplos e que os parâmetros reais, dimensões, materiais, e/ou configurações irão depender da aplicação específica ou aplicações específicas em que os ensinamentos da presente invenção é/forem usados. Os versados no estado da técnica

reconhecerão, ou conseguirão determinar usando não mais que experimentação de rotina, muitas modalidades equivalentes das das modalidades específicas de acordo com a presente invenção descritas no presente documento. Deve por isso, ser entendido que as formulações apresentadas são apresentadas apenas a título de exemplo e que no âmbito das reivindicações anexas e equivalentes destas, a invenção pode ser praticada de outra forma que o especificamente descrito e reivindicado. A presente invenção é dirigida a cada característica individual, a cada sistema individual, a cada material individual, kit individual, e/ou método individual descrito no presente documento. Adicionalmente, qualquer combinação de duas ou mais características sistemas, artigos, sistemas, materiais e/ou métodos, desde que estas características, sistemas, artigos, materiais, kits, e/ou métodos não sejam mutuamente inconsistentes, estará incluída no âmbito da presente invenção.

[00548] Os artigos indefinidos "um" e "uma," como usados no presente documento na especificação e nas reivindicações, a menos que expressamente referido em contrário, deve ser entendido como significando "pelo menos um".

[00549] A frase "e/ou", como usada no presente documento na especificação e reivindicações, deve ser entendida como significando "cada um ou ambos" os elementos assim referidos em conjunto, *i.e.*, os elementos que estão presentes em conjunto em alguns casos e presentes em separado noutros casos. Outros elementos podem opcionalmente estar presentes para além dos elementos especificamente identificados pela cláusula "e/ou", quer sejam ou não relacionados com aqueles elementos especificamente identificados a menos que claramente indicado em contrário. Assim, como um Exemplo não-limitante, uma referência a "A e/ou B," quando usada em conjunto com linguagem aberta como "compreendendo" pode referir-

se a, numa modalidade, a A sem B (opcionalmente incluidno elementos para além de B); noutra modalidade, a B sem A (opcionalmente incluindo elementos para além de A); ainda noutra modalidade, a tanto A como B (incluindo opcionalmente outros elementoss); *etc.*

[00550] Como usado no presente documento, nas especificações e nas reivindicações, "ou" deve ser entendido como tendo o mesmo significado que "e/ou" como definido acima. Por exemplo, quando separando os itens numa lista, "ou" ou "e/ou" deverão ser interpretados como sendo inclusiev, *i.e.*, a inclusão de pelo menos um, mas também a inclusão de mais que um, de um número ou lista de elementos, e opcionalmente itens adicionais não incluídos na lista. Apenas termos que indiquem claramente o contrário, como "apenas um de" ou "exatamente um de," ou, quando usados nas reivindicações, "consistindo em," referir-se-á à inclusão de exatamente um elemento de um número ou lista de elementos. Em geral, o termo "ou" como usado no presente documento deverá ser apenas interpretado como indicando alternativas mutuamente exclusivas (*i. e.* "um ou o outro mas não ambos"") quando precedido de termos de exclusividade, como "um ou outro," "um de," "apenas um de," ou "exatamente um de". "Consistindo essencialmente de," quando usado nas reivindicações, pode ter o seu significado normal como usado no campo do direito das patentes.

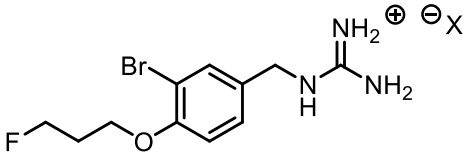
[00551] Como usado no presente documento na especificação e nas reivindicações, a frase "pelo menos um," em referência a uma lista de um ou mais elementos, deve ser entendida como significando pelo menos um elemento escolhido de entre qualquer um ou mais dos elementos na lista de elementos, mas não significa necessariamente incluir pelo menos um de todo e qualquer elemento especificamente listado na lista de elementos e não excluindo quaisquer combinações

de elementos da lista de elementos. Esta definição também permite que elementos para além dos elementos especificamente identificados na lista de elementos à qual se refere a frase "pelo menos um", possam estar opcionalmente presentes, quer relacionados ou não relacionados com aqueles elementos identificados especificamente. Assim, como exemplo não limitativo, "pelo menos um de A e B" (ou, equivalentemente, "pelo menos um de A ou B", ou, equivalentemente "pelo menos um de A e/ou B") pode referir-se, numa modalidade, a pelo menos um, opcionalmente incluindo mais que um, A, sem que B esteja presente (e opcionalmente incluindo outros elementos que não B); noutra modalidade, a pelo menos um, opcionalmente incluindo mais que um, B, sem que A esteja presente (e opcionalmente incluindo elementos que não A); numa outra modalidade, a pelo menos um, opcionalmente incluindo mais que um, A, e pelo menos um, opcionalmente incluindo mais que um, B (e opcionalmente incluindo outros elementos); *etc.*

[00552] Nas reivindicações, bem como na especificação acima, todas as frases de transição como "compreendendo," "incluindo," "carregando," "tendo," "contendo," "envolvendo," "possuindo," e similares são para serem entendidas como abertas, *i. e.*, para significarem incluindo mas não se limitando a isso. Apenas as frases de transição de "consistindo em" e "consistindo essencialemente em" devem ser frases de transição fechadas ou semifechadas, respetivamente, como determinado pelo United States Patent Office Manual of Patent Examining Procedures, Secção 2111.03.

REIVINDICAÇÕES

1. Sal, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (VII):



(VII)

em que $X^{\ominus}$ é ascorbato.

2. Composição farmaceuticamente aceitável, caracterizada pelo fato de que compreende um sal como definido na reivindicação 1, e opcionalmente um excipiente farmaceuticamente aceitável.

3. Uso de um sal como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é na preparação de uma composição para a imagiologia de uma porção de um indivíduo.

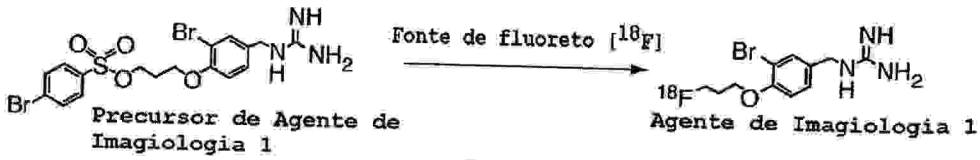

Fonte de fluoreto [18F]
Precursor de Agente de Imagiologia 1
Agente de Imagiologia 1

Fig. 1

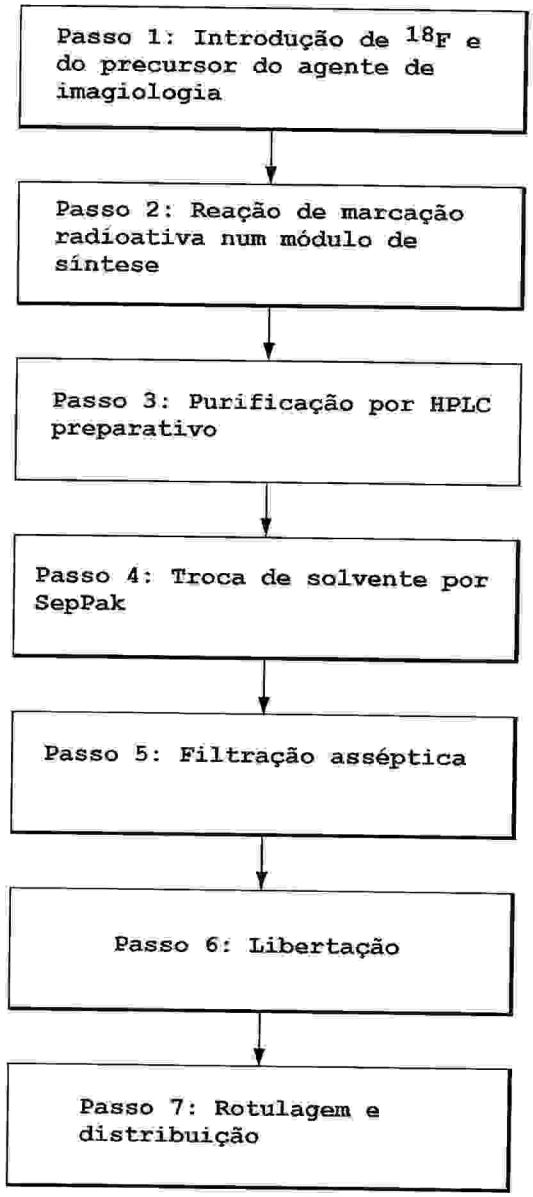

Passo 1: Introdução de ^{18}F e do precursor do agente de imagiologia
Passo 2: Reação de marcação radioativa num módulo de síntese
Passo 3: Purificação por HPLC preparativo
Passo 4: Troca de solvente por SepPak
Passo 5: Filtração asséptica
Passo 6: Libertação
Passo 7: Rotulagem e distribuição

Fig. 2

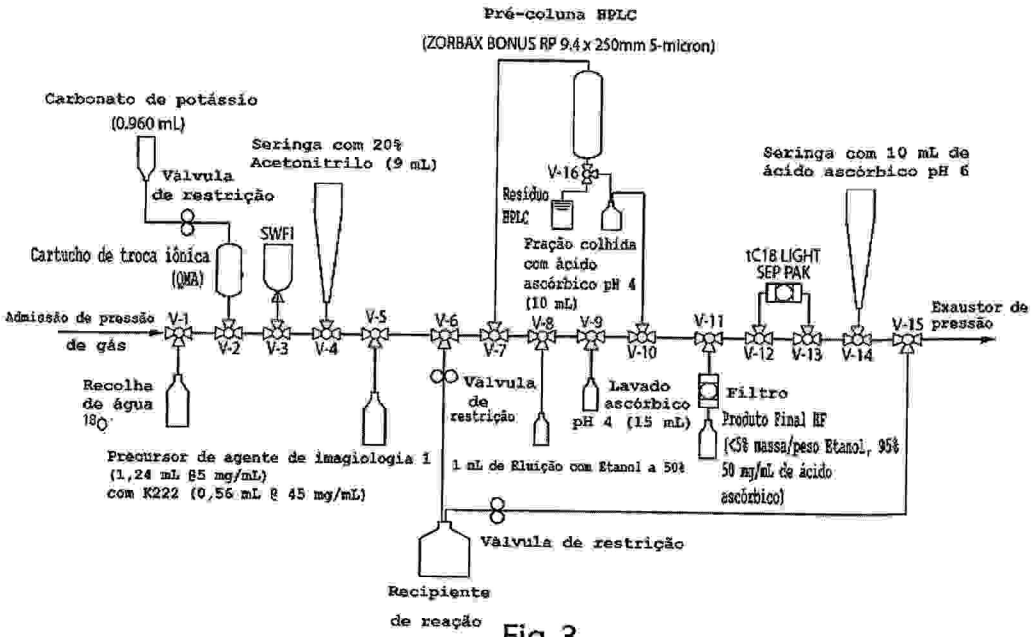

Pré-coluna HPLC
(ZORBAX BONUS RP 9.4 x 250mm 5-micron)
Carbonato de potássio
(0.960 mL)
Válvula
de restrição
Seringa com 20%
Acetonitrilo (9 mL)
Seringa com 10 mL de
ácido ascórbico pH 6
V-16
Resíduo
HPLC
Fração colhida
com ácido
ascórbico pH 4
(10 mL)
Cartucho de troca iônica
(QMA)
SWFI
tC18 LIGHT
SEP PAK
Admissão de pressão
de gás
V-1
V-2
V-3
V-4
V-5
V-6
V-7
V-8
V-9
V-10
V-11
V-12
V-13
V-14
V-15
Exaustor de
pressão
Recolha
de água
18O
Válvula
de
restrição
Lavado
ascórbico
pH 4 (15 mL)
Filtro
Produto Final HF
(<5% massa/peso Etanol, 95%
50 mg/mL de ácido
ascórbico)
Precursor de agente de imagiologia 1
(1,24 mL @5 mg/mL)
com K222 (0,56 mL @ 45 mg/mL)
1 mL de Eluição com Etanol a 50%
Válvula de restrição
Recipiente
de reação

Fig. 3

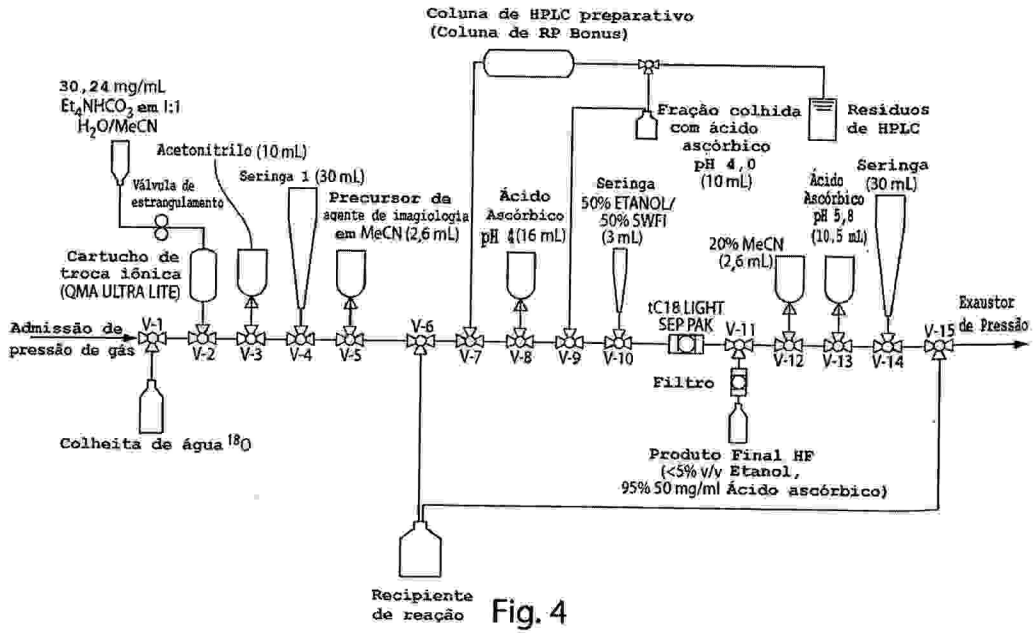

Coluna de HPLC preparativo
(Coluna de RP Bonus)
30,24 mg/mL
Et_4NHCO_3 em 1:1
H_2O/MeCN
Acetonitrilo (10 mL)
Válvula de estrangulamento
Seringa 1 (30 mL)
Precursor de agente de imagiologia em MeCN (2,6 mL)
Cartucho de troca iônica (QMA ULTRA LITE)
Ácido Ascórbico pH 4 (16 mL)
Fração colhida com ácido ascórbico pH 4,0 (10 mL)
Seringa 50% ETANOL/ 50% SWFI (3 mL)
Resíduos de HPLC
Ácido Ascórbico pH 5,8 (10,5 mL)
Seringa (30 mL)
20% MeCN (2,6 mL)
Admissão de pressão de gás
V-1
V-2
V-3
V-4
V-5
V-6
V-7
V-8
V-9
V-10
tC18 LIGHT SEP PAK
V-11
V-12
V-13
V-14
V-15
Exaustor de Pressão
Filtro
Colheita de água ^{18}O
Produto Final HF
(<5% v/v Etanol,
95% 50 mg/ml Ácido ascórbico)
Recipiente de reação

Fig. 4

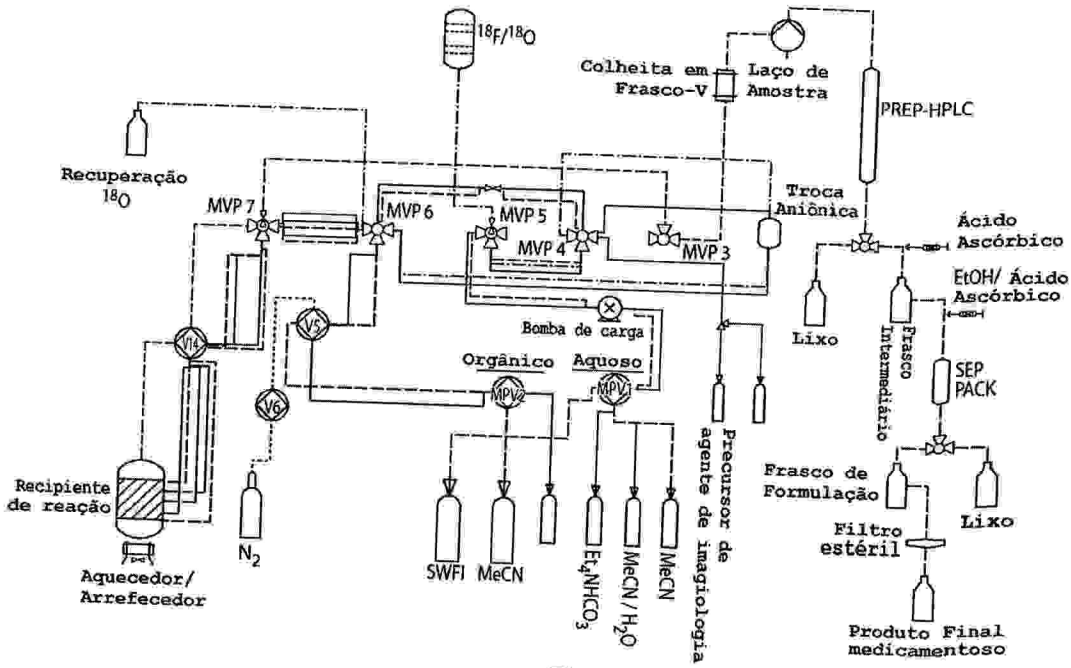

$^{18}F/^{18}O$
Colheita em Frasco-V
Laço de Amostra
PREP-HPLC
Recuperação ^{18}O
MVP 7
MVP 6
MVP 5
MVP 4
MVP 3
Troca Aniônica
Ácido Ascórbico
EtOH/ Ácido Ascórbico
Lixo
Frasco Intermediário
SEP PACK
Bomba de carga
Orgânico
Aquoso
V14
V5
V6
MPV2
MPV1
Recipiente de reação
Aquecedor/ Arrefecedor
N_2
SWFI
MeCN
Et_4NHCO_3
MeCN / H_2O
MeCN
Precursor de agente de imagiologia
Frasco de Formulação
Lixo
Filtro estéril
Produto Final medicamentoso

Fig. 5

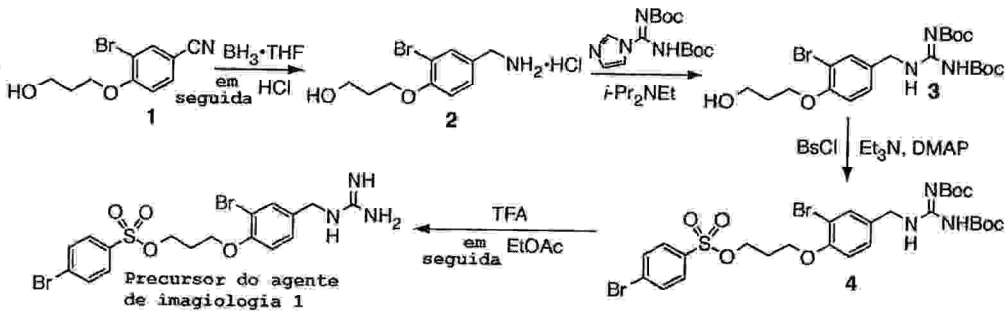

Br
CN
HO
O
1
BH3•THF
em seguida HCl
NH2•HCl
2
NBoc
NHBoc
i-Pr2NEt
3
BsCl
Et3N, DMAP
4
TFA
em seguida EtOAc
NH
NH2
Precursor do agente de imagiologia 1

Fig. 6

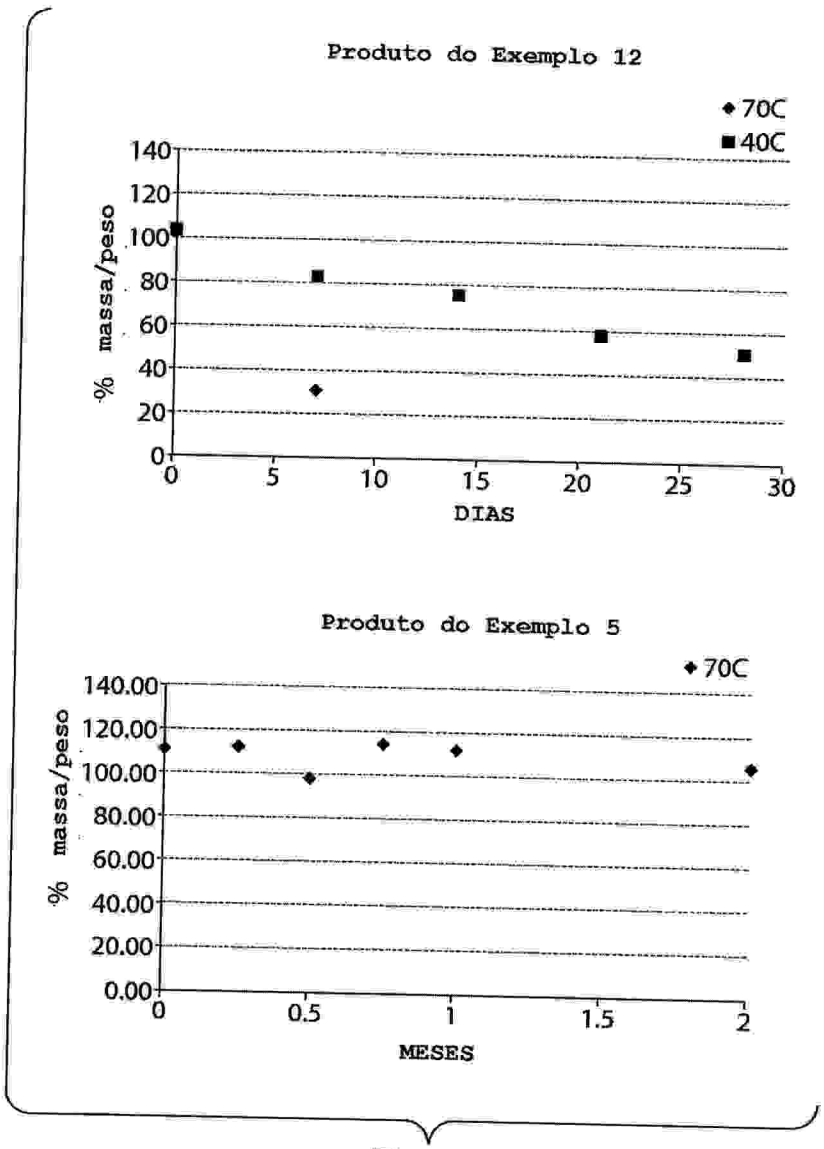

Produto do Exemplo 12
70C
40C
140
120
100
80
60
40
20
0
% massa/peso
0
5
10
15
20
25
30
DIAS
Produto do Exemplo 5
70C
140.00
120.00
100.00
80.00
60.00
40.00
20.00
0.00
% massa/peso
0
0.5
1
1.5
2
MESES

Fig. 7

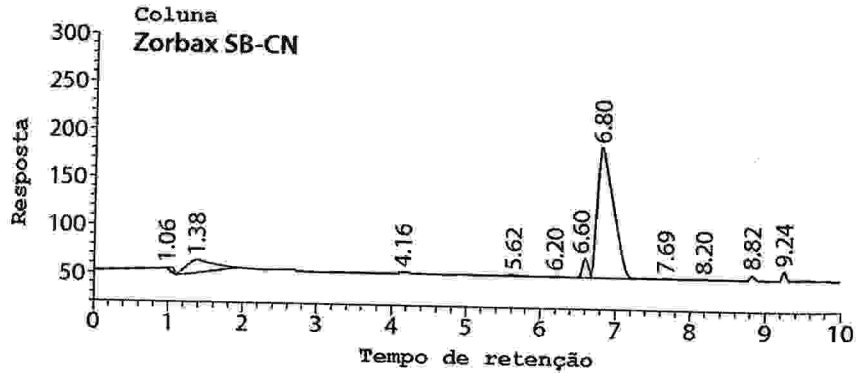


Fig. 8A

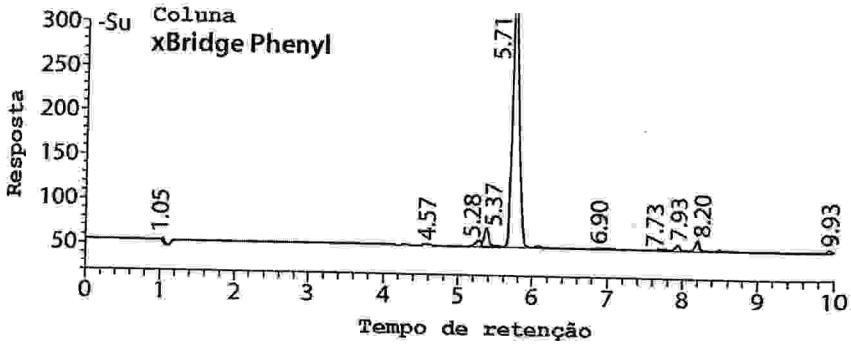


Fig. 8B

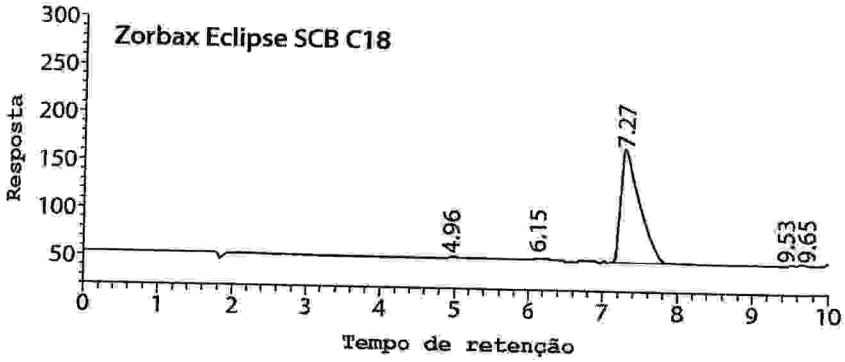


Fig. 8C

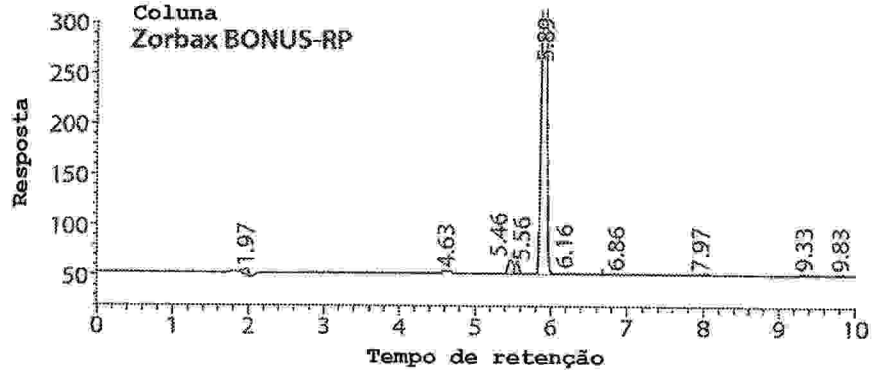


Fig. 8D

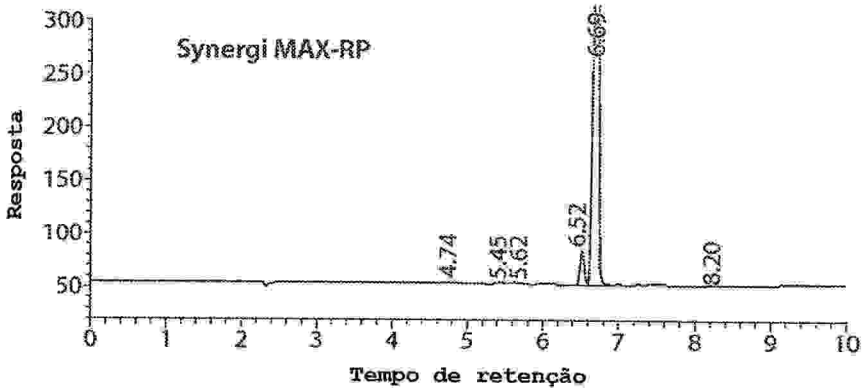


Fig. 8E

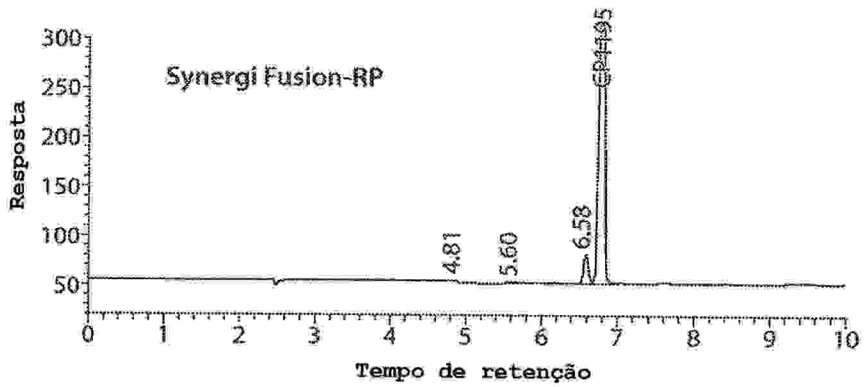


Fig. 8F

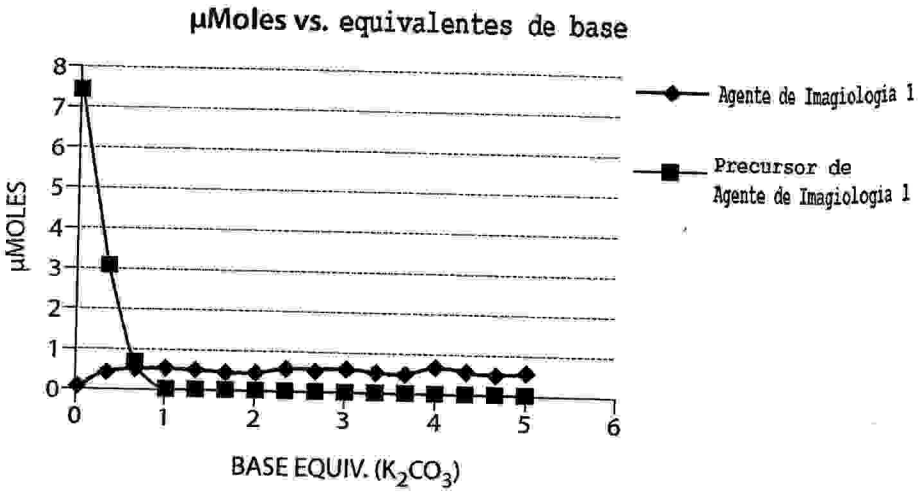

µMoles vs. equivalentes de base
µMOLES
8
7
6
5
4
3
2
1
0
0
1
2
3
4
5
6
BASE EQUIV. (K_2CO_3)
Agente de Imagiologia 1
Precursor de Agente de Imagiologia 1

Fig. 9A

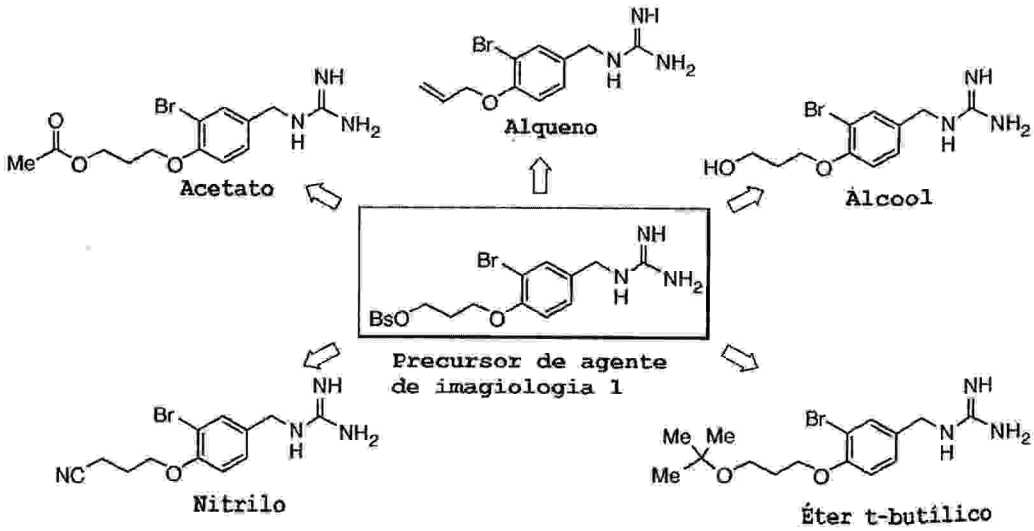

Alqueno
Acetato
Álcool
Precursor de agente de imagiologia 1
Nitrilo
Éter t-butílico

Fig. 9B

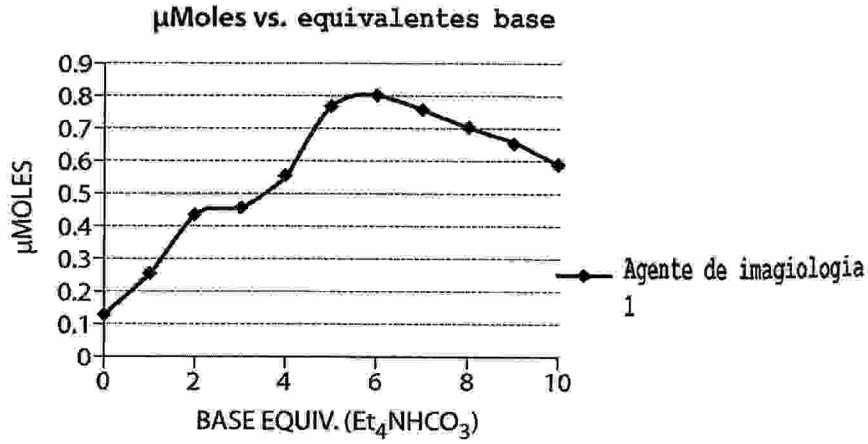

µMoles vs. equivalentes base
µMOLES
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
0
2
4
6
8
10
BASE EQUIV. (Et_4NHCO_3)
Agente de imagiologia 1

Fig. 9C

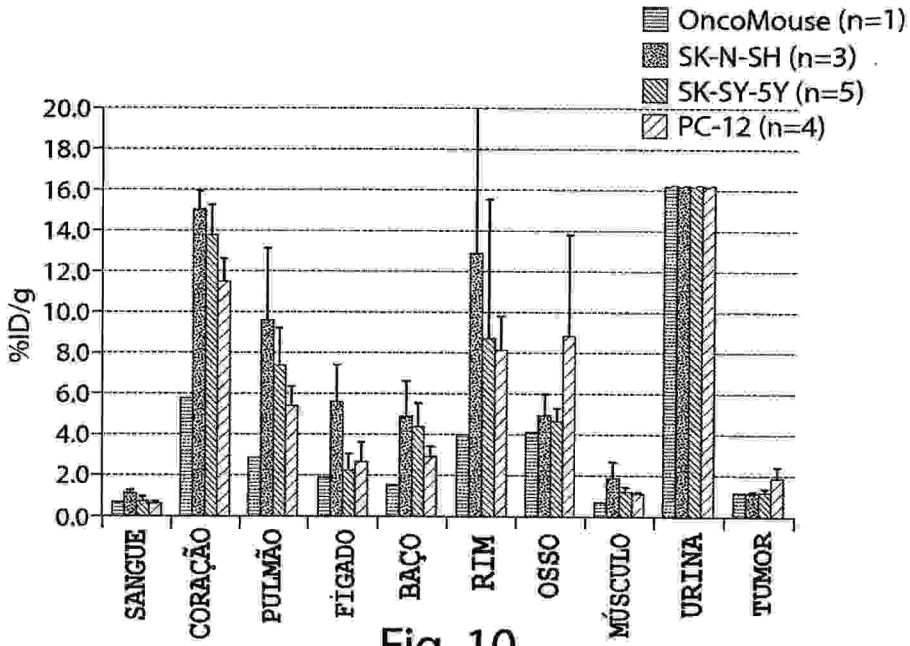

OncoMouse (n=1)
SK-N-SH (n=3)
SK-SY-5Y (n=5)
PC-12 (n=4)
%ID/g
20.0
18.0
16.0
14.0
12.0
10.0
8.0
6.0
4.0
2.0
0.0
SANGUE
CORAÇÃO
PULMÃO
FÍGADO
BAÇO
RIM
OSSO
MÚSCULO
URINA
TUMOR

Fig. 10