

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

06-109678

54. TITULO

AGENTES DE CONTRASTE PARA FORMACION DE IMAGENES DE PERFUSION
DEL MIOCARDIO

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

IREGIO-HEALTH SYSTEMS INCORPORATED

DOMICILIO

PRINCETON, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

74. APODERADO

JUAN PABLO CADETA CAJALLO

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

5-5.

PETITORIO

AS: 102.292


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-109678-00000-0000
Fec. 2006-10-27 17:18:35 Dep. 2020 NUECREACIONES ón
Tra 11 PATENTEYII
Eve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 347

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

28 - Nov - 06

1

SOLICITUD DE:

Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: BRISTOL - MYERS SQUIBB PHARMA
COMPANYDirección: Route 206 and Province Line Road,
Princeton, New Jersey 08543-4000, Estados Unidos
de América

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos

Lugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono.

Fax:

E-mail

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

Dirección: Cra. 7 No. 71-21, Torre B, Piso 4

Teléfono: 744-2200

Fax: 742-2200

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número 80 410.337 TP 57492

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Heike S Radeke, David S. Casebier, Michael T. Azure, Douglas, D Dischino

Dirección: 15 Seaver Farm Lane, South Grafton, Massachusetts 01560, US; 161
Ember Lane, Carlisle, Massachusetts 01741, US; 41 Flanders Road, Henniker, New
Hampshire 03242, US; 76 Louis Road, Middlefield, Connecticut 06455, Estados Unidos
de América (Respectivamente)

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/US2005/014459

Fecha 27-04-2005

Publicación Internacional No. WO/2005/105159 A2

Fecha 10-11-2005

6 Título (54): AGENTES DE CONTRASTE PARA FORMACION DE IMAGENES DE PERFUSION DEL
MIOCARDIO

7 Clasificación Internacional (51) A61K 51/00, 49/00

8 Prioridad

SI ☒NO ☐(33) País de
Origen

US

US

(32) Fecha

28-04-2004

25-04-2005

(31) Número de Solicitud

60/566,146

11/113,486

9 Comprobante de pago No. 06-72,654

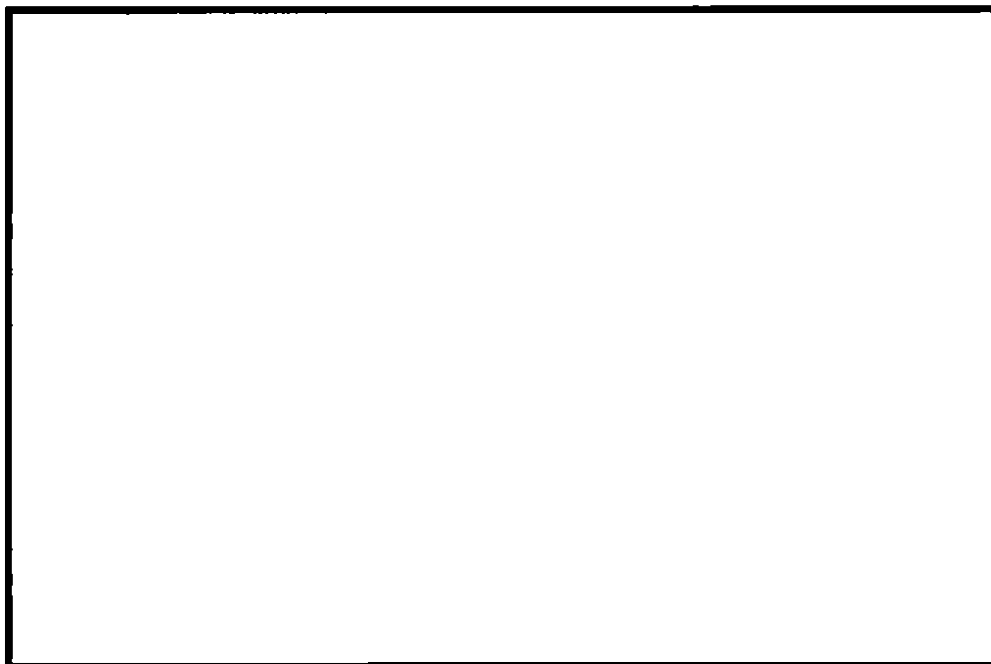
Fecha 27-10-2006

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

2020-F06 (01-11-15)

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$463.000
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☒ Otros: Documentos PCT
Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA:

C.C 80 410 337 de Usaquén T.P. 57492 del C.S.J.

102.292 3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-109678-00000-0000
Fec: 2006-10-27 17:18.35 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEIYI
Eve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 347

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 72,654
FECHA : SEPTIEMBRE 20 DE 2006

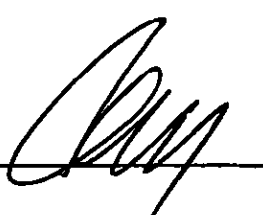
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD Y CASTRO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	58188490	20/09/2006	16,860,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES (PCT)		
(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual Oficina Internacional	PCT	
(43) Fecha de Publicación Internacional 10 noviembre 2005 (10.11.2005)		(10) Número de Publicación Internacional WO 2005/105159 A3
(51) Clasificación de patente internacional: A61K 51/00, 49/00 (21) Número de solicitud internacional: PCT/US2005/014459 (22) Fecha de presentación internacional: 27 abril 2005 (27.04.2005) (25) Lenguaje de Presentación: Inglés (26) Lenguaje de Publicación: Inglés (30) Datos de prioridad: 60/566,146 28 abril 2004 (28.04.2004) US 11/113,486 25 abril 2004 (25.04.2004) US (71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto US): BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA COMPANY [US/US]; Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000 (US) (72) Inventores: y (75) Inventores/Solicitantes (para US solamente) RADEKE, Heike, S. [DE/US], 15 Seaver Farm Lane, South Grafton, Massachusetts 01560 (US) CASEBIER, David, S. [US/US], 161 Ember Lane, Carlisle, Massachusetts 01741 (US) AZURE, Michael, T. [US/US]; 41 Flanders Road, Henniker, New Hampshire 03242 (US) DISCHINO, Douglas, D. [US/US]; 76 Louis Road, Middlefield, Connecticut 06455 (US) (74) Mandatarios: MINGO, Pamela et al; Bristol-Myers Squibb Company, P O Box 4000, Princeton, New Jersey 08543-4000 (US)		(81) Estados designados (a menos que se indique de otra manera para cada clase de protección nacional disponible): AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BW BY BZ CA CH CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GI GM GR GU HK HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NA NI NO NZ OM PG PH PL PT RO RU SC SD SE SG SI SK SL SY TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW. (84) Estados designados (a menos que se indique de otra manera para cada clase de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG) Declaración bajo la Regla 4.17. - en cuanto a la autoridad del solicitante para solicitar y para que le sea otorgada una patente (Regla 4.17(ii)) - en cuanto a la autoridad del solicitante para reclamar la prioridad de la solicitud previa (Regla 4.17(iii)) Publicada - con reporte de búsqueda internacional (88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional: 27 abril 2006 Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, consulte las "Notas Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al principio de cada ejemplar regular de la Gaceta del PCT.
(54) Título: AGENTES DE CONTRASTE PARA FORMACION DE IMAGENES DE PERFUSION DEL MIOCARDIO		
(57) Resumen: La presente descripción está dirigida, parcialmente, a compuestos y métodos para la formación de imágenes en la perfusión del miocardio, que comprende administrar a un paciente un agente de contraste que comprende un compuesto que se enlaza a MC-1, y una porción de imagen, y explorar al paciente utilizando la formación de imágenes de diagnóstico		

f

S

**AGENTES DE CONTRASTE PARA FORMACION DE IMAGENES DE PERFUSION
DEL MIOCARDIO**

Campo de la Invención

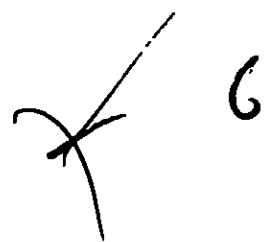
La presente descripción se refiere a compuestos
5 novedosos que comprenden porciones de imagen, y a su uso para
el diagnóstico de ciertos trastornos en un paciente.

Antecedentes de la Invención

Las mitocondrias son organelos encerrados en la
membrana, distribuidos a través del citosol de la mayoría de
10 las células eucarióticas. Las mitocondrias están concentradas
especialmente en el tejido del miocardio.

El complejo 1 ("MC-1") es un complejo de proteínas
unido a la membrana de 46 subunidades distintas. Este
complejo de enzimas es uno de tres complejos transductores de
15 la energía que constituyen la cadena respiratoria en las
mitocondrias de los mamíferos. Esta NADH-ubiquinona óxido-
reductasa es el punto de entrada para la mayoría de los
electrones que atraviesan la cadena respiratoria, conduciendo
eventualmente a la reducción del oxígeno hasta agua (Q. Rev.
20 Biophys. 1992, 25, 253-324).

Los inhibidores conocidos de MC-1 incluyen
deguelina, piericidina A, ubicidina-3, roliniastatina-1,
roliniastatina-2 (bulatacina), capsaicina, piridabeno,
fenpiroximato, amital, MMP+, quinolinas, y quinolonas (BBA
25 1998, 1364, 222-235).



Breve Descripción de la Invención

La presente descripción está basada, en parte, en el reconocimiento de que la interrupción de la función normal de las mitocondrias podría concentrar ventajosamente ciertos compuestos en las mitocondrias, y por consiguiente en el tejido del miocardio rico en mitocondrias. Si estos compuestos fueran etiquetados con una porción de imagen, tal estructura podría ser detectada, por lo cual se proporcionan marcadores de diagnóstico valiosos para la formación de imágenes de la perfusión del miocardio. Para propósitos de esta especificación, un compuesto es referido como "etiquetado" cuando una porción de imagen está fijada al compuesto.

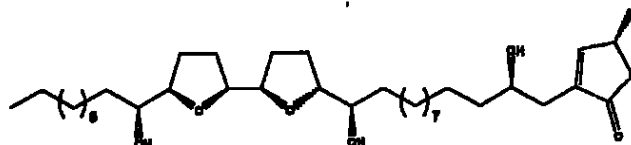
En una modalidad, la presente descripción proporciona un agente de contraste que comprende una porción de imagen y una anonaceous acetogenina, una quinona acetogenina, una cromona substituida, y un análogo de deguelina de cadena abierta.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un agente de contraste que comprende una porción de imagen y una anonaceous acetogenina. Las anonaceous acetogeninas son una clase de compuestos tipificados por una cadena alifática funcionalizada en un extremo con una furanona. Inicialmente aisladas de la clase de plantas Annonaceae, las mismas se reportó que tienen actividad elevada contra una variedad de líneas de las células del tumor, y una inhibición muy elevada contra MC-1. La clase

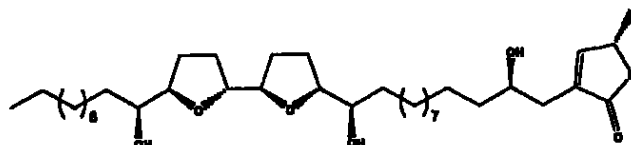
está dividida comúnmente en tres categorías basadas en las porciones centrales de la molécula: bis tetrahydrofuranos adyacentes, bis tetrahydrofuranos no adyacentes, y monotetrahydrofuranos, con la actividad relativa que 5. desciende en este orden (Nakanishi, 2003).

La evidencia experimental indica que la configuración de los anillos de tetrahydrofurano adyacentes no es un factor de contribución clave para SAR (relación de la actividad estructural) (Miyoshi, 1998). Por ejemplo, las 10 actividades inhibitorias de trilobacina y bulatacina mostradas posteriormente, reportadas como IC_{50} de MC-I, son idénticas a otras dentro del error experimental.

Trilobacina: 1.4 nM

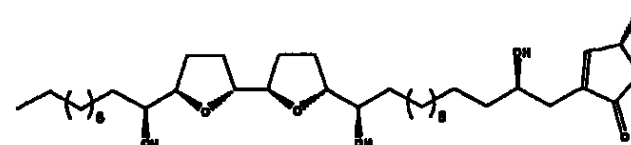


Bulatacina: 1.2 nM

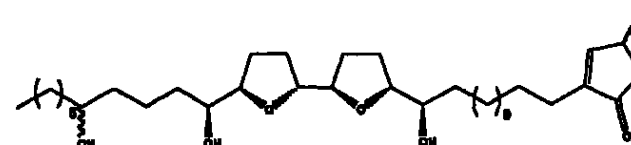


Otros ejemplos de annonaceous acetogeninas con anillos de tetrahydrofurano adyacentes incluyen:

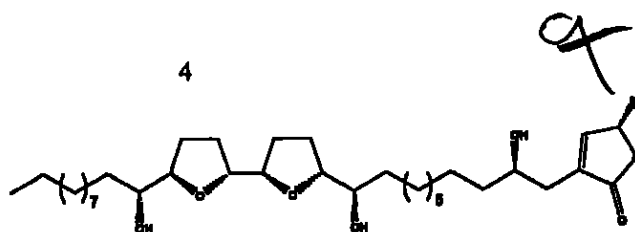
Molvizarina



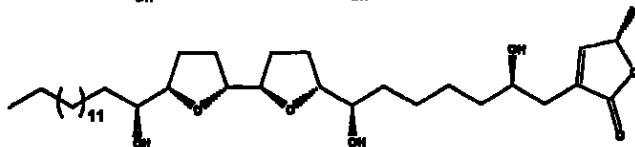
Escuamocina: 1.6 nM



Parviflorina: 1.9nM



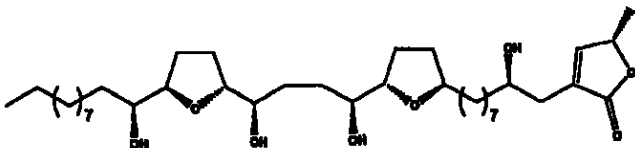
Longimicina C: 19nM



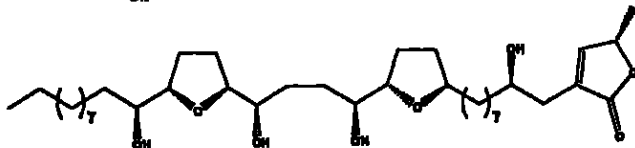
5 Las acetogeninas annonaceous con bis
tetrahydrofuranos no adyacentes típicamente tienen un par de
tetrahydrofuranos enlazados por una cadena de carbono de una
longitud de C-4 a C-8. Nuevamente, la estereoquímica relativa
no parece que tenga un efecto profundo como se muestra por la
10 actividad elevada de tanto la bulatalicina como la
silvaticina posteriormente. Estos compuestos difieren
solamente por la fusión del anillo de THF y la quiralidad del
hidróxilo (trans:treo contra cis:treo).

15

Bulatacina: 1.6nM

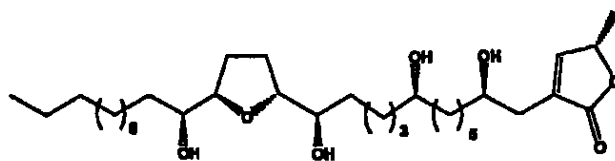


Silvaticina: 1.4nM

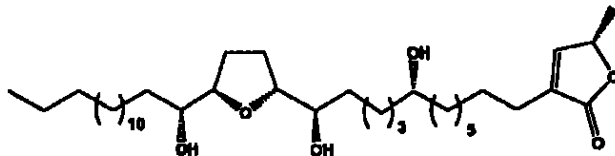


20 Aunque las annonaceous acetogeninas de
monotetrahydrofurano tienden a ser menos activas, las mismas
todavía poseen una actividad remarcable, y ofrecen un
objetivo sintéticamente más facilitado. Los ejemplos de
annonaceous acetogeninas con un anillo de
25 monotetrahydrofurano incluyen:

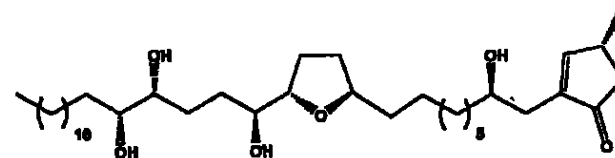
Anonacina: 3.8nM



Longicoricina: 2.4nM

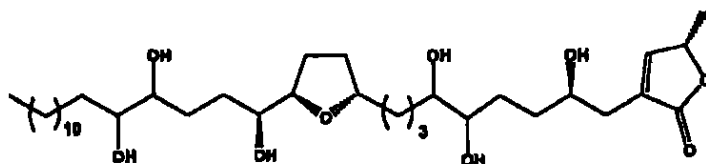


Muricatetrocina B: 1.5nM



La substitución del enlazador de lactona-
 10 furano en una posición diferente de la posición 4 o
 alfa con respecto a los anillos de furano,
 típicamente reduce la actividad. En el caso de la
 murihexocina, se altera drásticamente la potencia del
 compuesto:

Murihexocina: 330nM

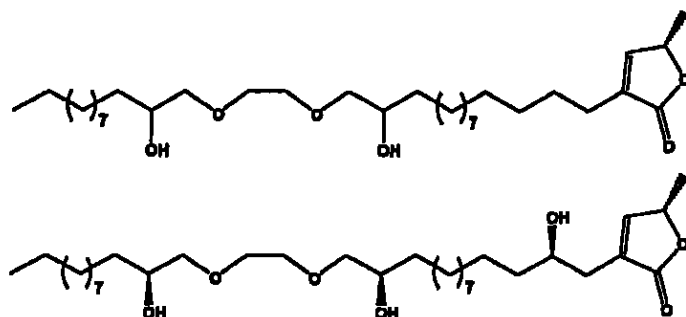


Recientemente, un grupo publicó un reporte de
 20 éteres de etilenglicol como un reemplazo para la
 porción de bis-THF (Jiang, 2002). Estos compuestos
 tienen excelentes actividades antitumor, pero no han
 sido probados contra MC-1 directamente.
 Presumiblemente, los mismos muestran buena actividad,
 25 y son los más directos para sintetizar:

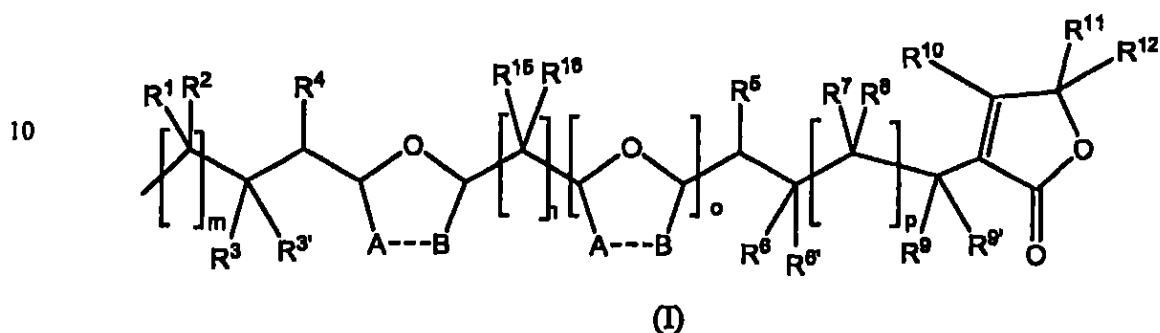
H

10

5



Por consiguiente, en una modalidad de la presente descripción, el agente de contraste es de la fórmula (I)



en donde

m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, ó 14;

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8;

o es 0 ó 1;

p es 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, ó 12;

--- está ausente o es un enlace sencillo;

cuando --- está ausente, A y B son seleccionados independientemente de hidrógeno y una porción de imagen;

cuando --- es un enlace sencillo, A y B son cada uno $(C(R^1)_2)_k$;

k es 1 ó 2, siempre que cuando A y B sean cada uno

11

$(C(R^1)_2)_k$, uno de k sea 1 y el otro sea 1 ó 2;

$R^1, R^2, R^4, R^5, R^7, R^8, R^{10}, R^{15}$ y R^{16} son independientemente en cada presentación hidrógeno, hidroxilo, o una porción de imagen;

5 R^3 es hidrógeno, hidroxilo, o una porción de imagen;

$R^{3'}$ es hidrógeno; o

R^3 y $R^{3'}$, junto con el átomo de carbono al cual los mismos están fijados, forman $C=O$ o $C=CR^{13}R^{14}$;

R^6 es hidrógeno, hidroxilo, o una porción de imagen;

10 $R^{6'}$ es hidrógeno; o

R^6 y $R^{6'}$, junto con el átomo de carbono al cual los mismos están fijados, forman $C=O$ o $C=CR^{13}R^{14}$;

R^9 es hidrógeno, hidroxilo, o una porción de imagen;

$R^{9'}$ es hidrógeno; o

15 R^9 y $R^{9'}$, junto con el átomo de carbono al cual los mismos están fijados, forman $C=O$ o $C=CR^{13}R^{14}$;

R^{11} es alquilo de C_1-C_6 ; y

R^{12}, R^{13} y R^{14} , son independientemente hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 opcionalmente substituido con una porción de
20 imagen, arilalquilo, o una porción de imagen;

siempre que al menos una porción de imagen esté presente en la fórmula (I).

En otra modalidad R^4 es una porción de imagen.

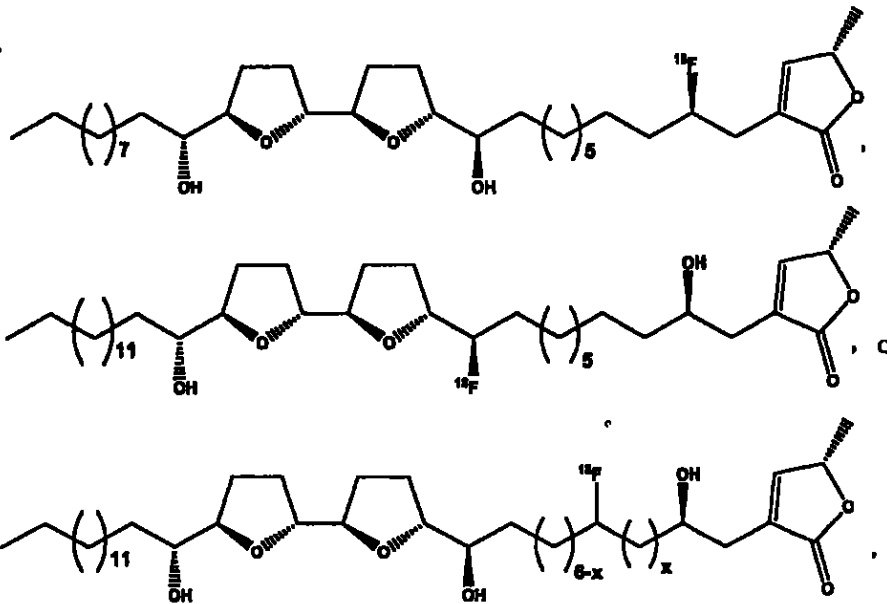
En otra modalidad R^5 es una porción de imagen.

25 En otra modalidad R^8 es una porción de imagen.

En otra modalidad R^9 es una porción de imagen.

En otra modalidad la presente descripción proporciona un agente de contraste que comprende una porción de imagen y una annonaceous acetogenina en donde el agente de contraste es

5

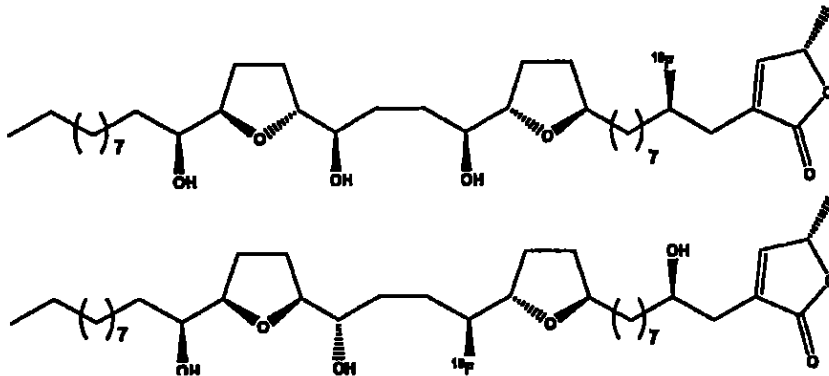


10

15 en donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5, ó 6.

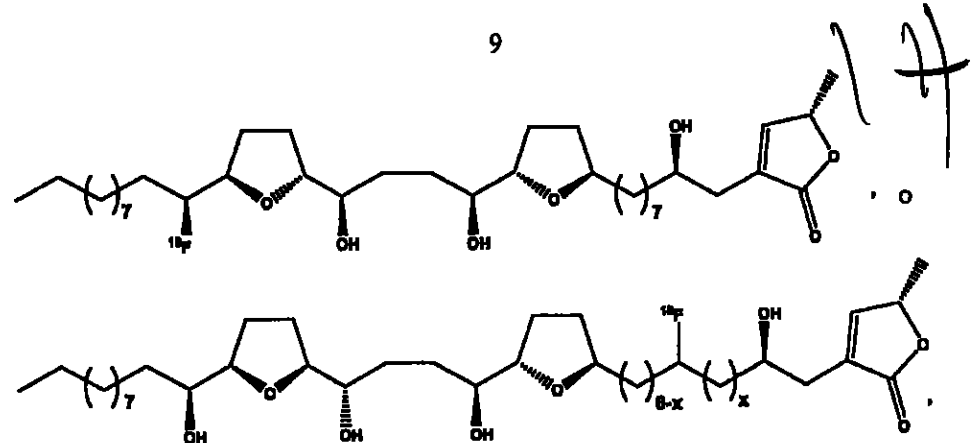
En otra modalidad la presente descripción proporciona un agente de contraste que comprende una porción de imagen y una annonaceous acetogenina en donde el agente de contraste es

20



25

9

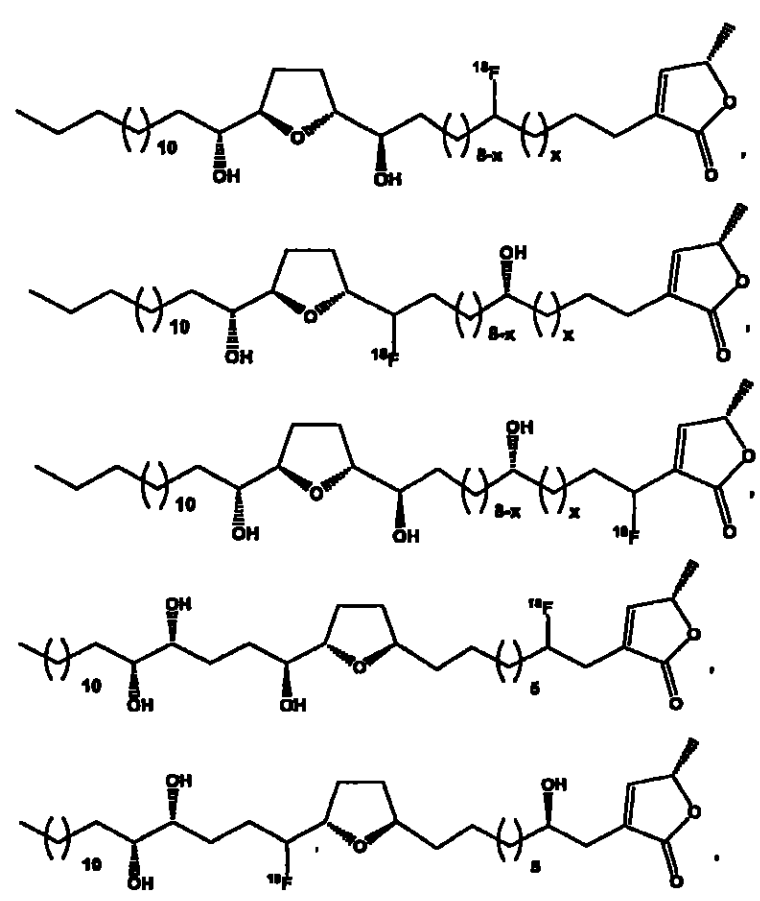


5

en donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5, ó 6.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un agente de contraste que comprende una porción de imagen y una anonaceous acetogenina en donde el agente de

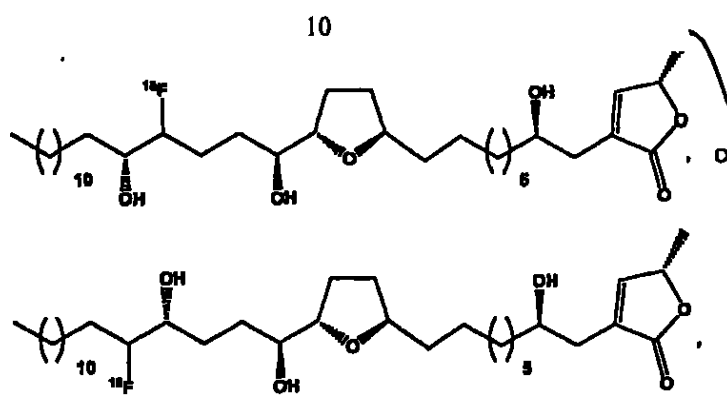
10 contraste es



15

20

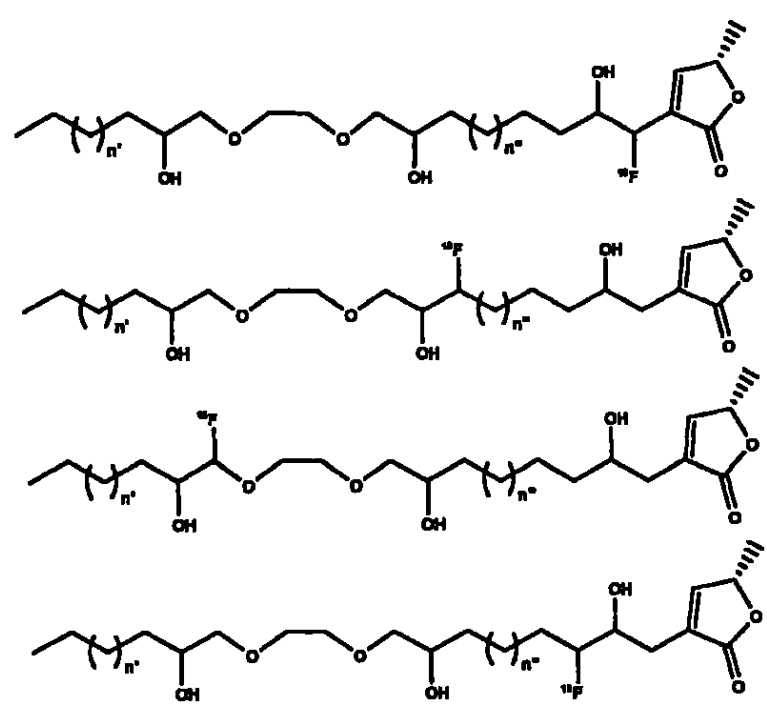
25



en donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8.

En otra modalidad la presente descripción proporciona un agente de contraste que comprende una porción de imagen y una annonaceous acetogenina en donde el agente de

10 contraste es

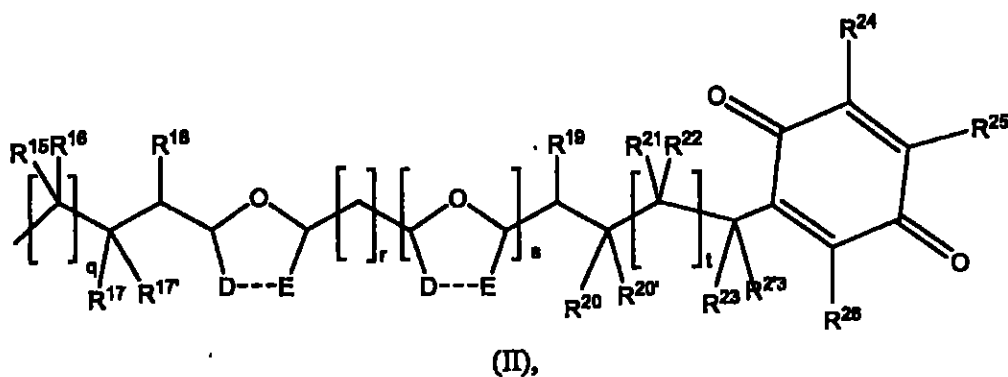


en donde n' es independientemente en cada presentación 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ó 10; y en donde n'' es independientemente en cada presentación 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8,

25 9, ó 10.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un agente de contraste que comprende una porción de imagen y una quinona acetogenina en donde el agente de contraste es de la fórmula (II)

5



10

en donde

q es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, ó 14;

r es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8;

15 s es 0 ó 1;

t es 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, ó 12;

--- está ausente o es un enlace sencillo;

cuando --- está ausente, D y E son seleccionados independientemente de hidrógeno y una porción de imagen;

20 cuando --- es un enlace sencillo, D y E son cada uno $(C(R^{15})_2)_u$;

u es 1 ó 2, siempre que cuando D y E sean cada uno $(C(R^{15})_2)_u$ una u sea 1 y la otra sea 1 ó 2;

25 R^{15} , R^{16} , R^{18} , R^{19} , R^{21} y R^{22} , son independientemente en cada presentación hidrógeno, hidroxilo, o una porción de

imagen;

R^{17} es hidrógeno, hidroxilo, o una porción de imagen;

$R^{17'}$ es hidrógeno; o

R^{17} y $R^{17'}$, junto con el átomo de carbono al cual los
5 mismos están fijados, forman $C=O$ o $C=CR^{27}R^{28}$;

R^{20} es hidrógeno, hidroxilo, o una porción de imagen;

$R^{20'}$ es hidrógeno; o

R^{20} y $R^{20'}$, junto con el átomo de carbono al cual los
mismos están fijados, forman $C=O$ o $C=CR^{27}R^{28}$;

10 R^{23} es hidrógeno, hidroxilo, o una porción de imagen;

$R^{23'}$ es hidrógeno; o

R^{23} y $R^{23'}$, junto con el átomo de carbono al cual los
mismos están fijados, forman $C=O$ o $C=CR^{27}R^{28}$;

R^{24} , R^{25} , y R^{26} son independientemente hidrógeno,
15 alquilo de C_1-C_6 substituido opcionalmente con una porción de
imagen, alcoxi de C_1-C_6 , hidroxilo, halo, o una porción de
imagen; y

R^{27} y R^{28} son independientemente hidrógeno, alquilo de
 C_1-C_6 opcionalmente substituido con una porción de imagen,
20 arilalquilo, una porción de imagen;

siempre que al menos una porción de imagen esté
presente en la fórmula (II).

En otra modalidad, R^{18} , R^{19} , R^{22} , o R^{23} es una porción
de imagen.

25 En otra modalidad R^{22} es una porción de imagen.

5



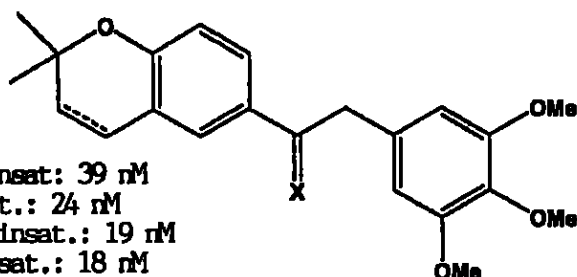
15

15 En otra modalidad la presente descripción
proporciona un agente de contraste que comprende un agente
que forma una imagen y un análogo de deguelina de cadena
abierta. Recientemente, Nicolau y colaboradores (Nicolau,
K. C.; Pfefferkorn, J. A.; Schuler, F.; Roecker, A. J.; Cao,
20 G.-Q.; Casida, J. E. Combinatorial Synthesis of Novel and
Potent Inhibitors of NADH: Ubiquinone Oxidoreductase
Chemistry & Biology 2000, 7, 979-992; Nicolau, K. C.;
Pfefferkorn, J. A.; Roecker, A. J.; Cao, G.-Q. Inhibitors of
NADH: Ubiquinone Oxidoreductase PCT WO 02-20008A1) describe
25 varios inhibidores altamente selectivos para MC-1 basado en

la distribución farmacofórica aproximada de la deguelina.

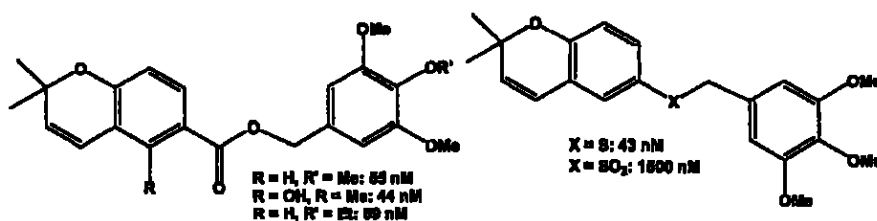
5

X = O, insat.: 39 nM
 X = O sat.: 24 nM
 X = CH2 insat.: 19 nM
 X = CH2 sat.: 18 nM



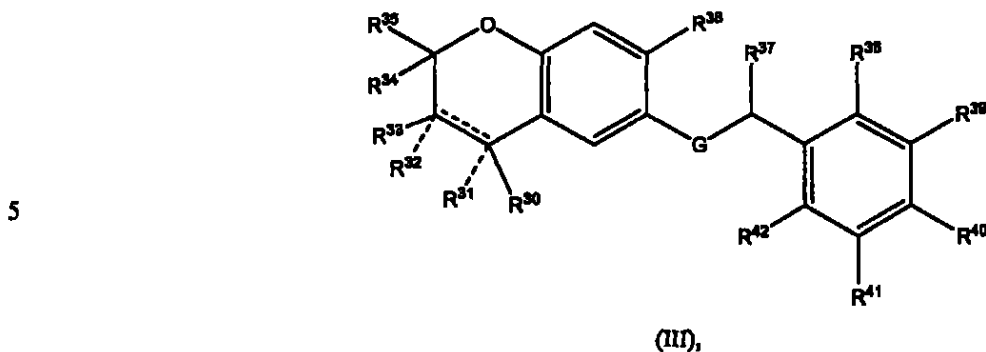
Utilizando los métodos de optimización y selección
 estándares, los mismos fueron capaces de construir una clase
 10 de compuestos con una amplia gama de actividades, algunas con
 una afinidad/inhibición razonablemente baja de MC-1. Estos
 compuestos se hicieron para los propósitos de aplicaciones
 quimioprotectoras/quimioterapéuticas. Los ejemplos
 adicionales incluyen la incorporación de funcionalidades
 15 lábiles, que podrían permitir el metabolismo rápido de la
 molécula desde el plasma circulante, limpiando la señal del
 fondo del material perfusionado:

20



Por consiguiente, en otra modalidad la presente invención
 proporciona un agente de contraste que comprende una porción de imagen
 25 y un análogo de deguelina de cadena abierta en donde el agente de

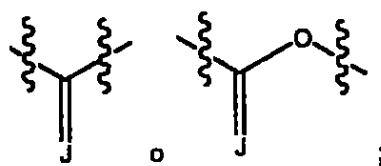
contraste es de la fórmula (III)



en donde

G es -S-, -O-,

10



J es S, C(R³⁷)₂, o O;

----- es un enlace sencillo o doble; y

15

R³⁰, R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹ y

R⁴² son independientemente en cada presentación hidrógeno, alquilo de C₁-C₆ opcionalmente substituido con una porción de imagen, alcoxi de C₁-C₆ opcionalmente substituido con una porción de imagen, o una porción de imagen; siempre que

20

cuando ----- sea un doble enlace, R³¹ y R³² estén ausentes;

y

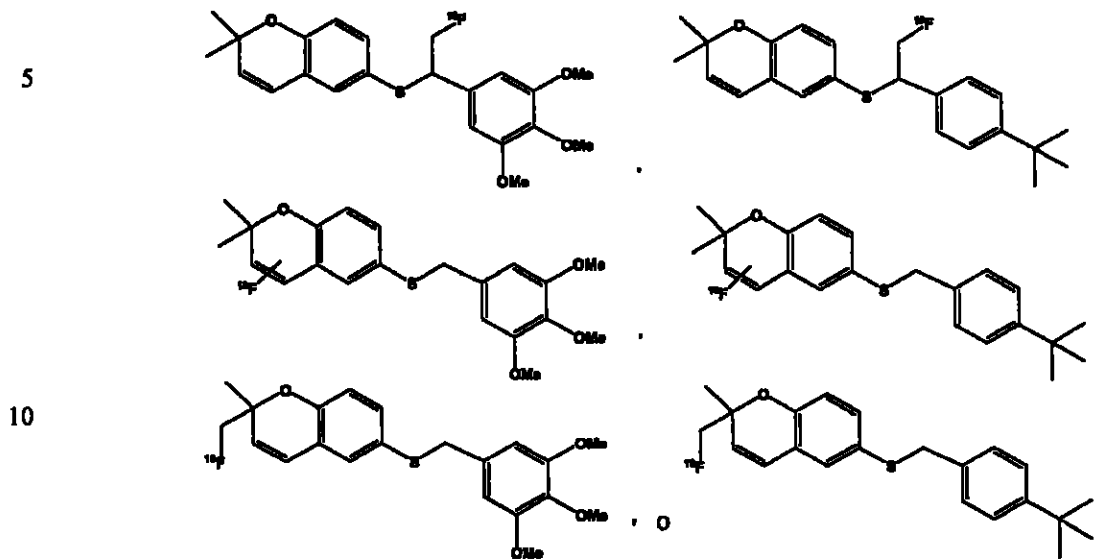
siempre que al menos una porción de imagen esté presente en la fórmula (III).

En otra modalidad, R³⁶, R³⁷, R³⁸, o R⁴² es una porción de imagen.

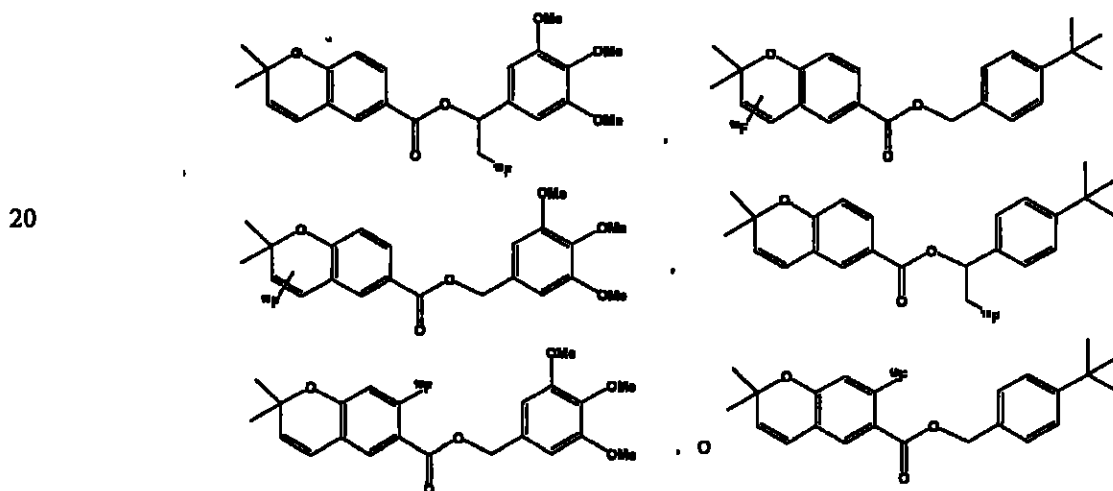
25

En otra modalidad R³⁸ es una porción de imagen.

En otra modalidad la presente descripción proporciona un agente de contraste que comprende una porción de imagen y un análogo de deguelina de cadena abierta en donde el agente de contraste es



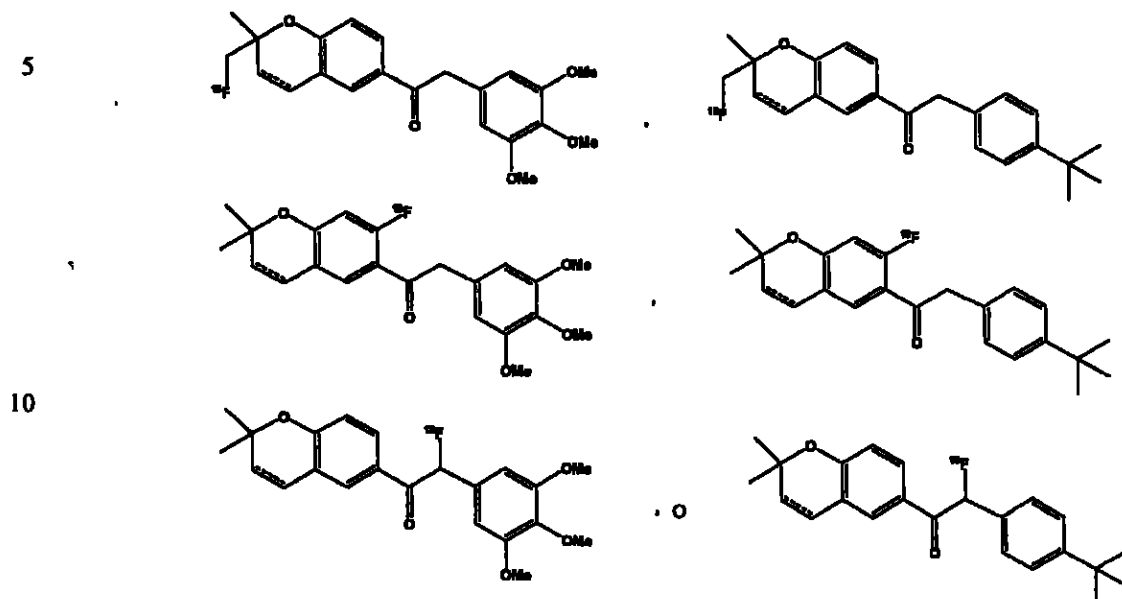
En otra modalidad la presente descripción proporciona un agente de contraste que comprende una porción de imagen y un análogo de deguelina de cadena abierta en donde el agente de contraste es



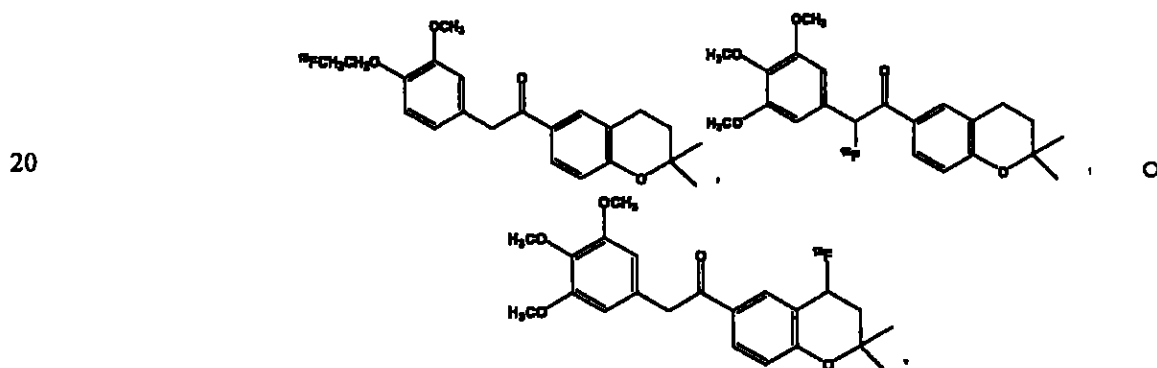
En otra modalidad, la presente descripción

22 21

proporciona un agente de contraste que comprende una porción de imagen de un análogo de deguelina de cadena abierta en donde el agente de contraste es



En otra modalidad la presente descripción
15 proporciona un agente de contraste que comprende una porción de imagen y un análogo de deguelina de cadena abierta en donde el agente de contraste es

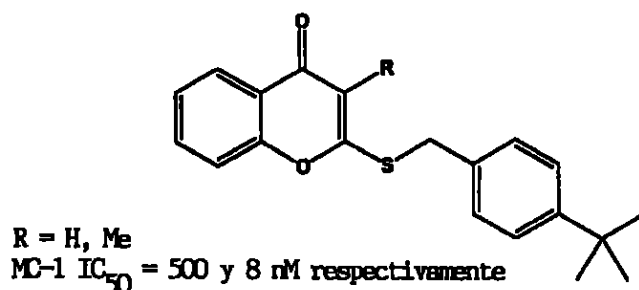


En otra modalidad, la presente descripción
25 proporciona un agente de contraste que comprende un agente

23 22

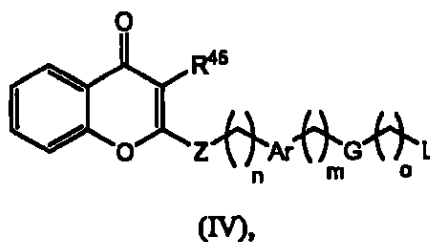
formador de una imagen y una cromona substituida.
 Recientemente, Lindell y colaboradores (Bioorg. Med. Chem.
 Letters 2004, 14, 511-514) describió una serie de cromonas
 substituidas que son inhibidores altamente selectivos para
 5 MC-I. Estos compuestos comprenden una actividad semejante al
 acaricida de piridabeno comercial conocido (Sanmite™), un
 inhibidor de MC-I altamente activo, con requerimientos de SAR
 de la cadena lateral semejantes, incorporados en la molécula.

10



Por consiguiente, en otra modalidad la presente
 15 descripción proporciona un agente de contraste que comprende
 una porción de imagen y una cromona substituida en donde el
 agente de contraste es de la fórmula (IV)

20



en donde

n, m, y o son independientemente 1, 2, 3, ó 4;

Z es O, S o NR⁴⁶;

25 R⁴⁵ es una porción de imagen o alquilo de C₁-C₄

opcionalmente substituido con una porción de imagen;

R^{46} es hidrógeno o alquilo de C_1-C_3 ;

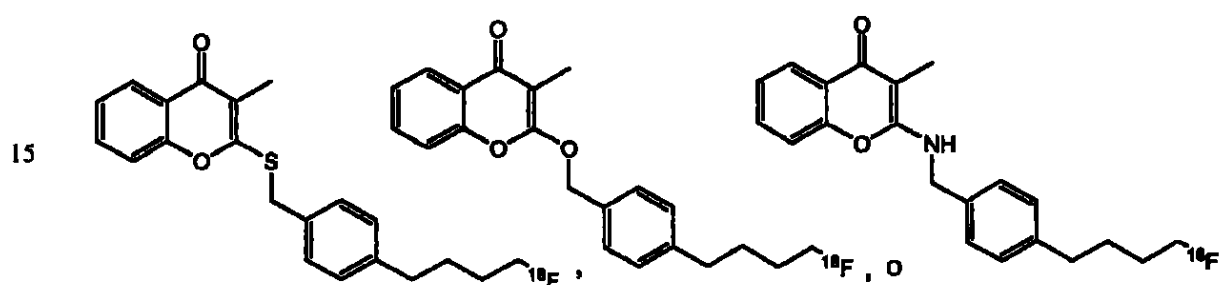
Ar es fenilo, furilo, tienilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, naftilo, 5 pirimidinilo, o pirazinilo;

G está ausente u O; y

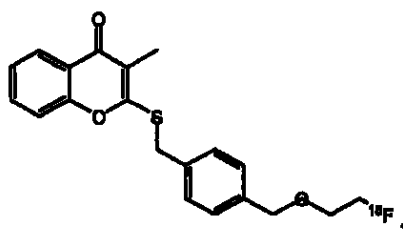
L es una porción de imagen;

siempre que cuando G esté ausente, o sea 3.

En otra modalidad la presente descripción
10 proporciona un agente de contraste que comprende una porción de imagen y una cromona substituida en donde el agente de contraste es



En otra modalidad la presente descripción
proporciona un agente de contraste que comprende una porción
20 de imagen y una cromona substituida en donde el agente de contraste es



25 En otra modalidad la presente descripción

24

proporciona un agente de contraste que comprende una porción de imagen y un compuesto seleccionado de una anonaceous acetogenina, una quinona acetogenina, una cromona substituida, y un análogo de deguelina de cadena abierta en donde la porción de imagen es un radioisótopo para la formación de imágenes en medicina nuclear, una especie paramagnética para su uso en la formación de imágenes en MRI (por sus siglas en inglés), una entidad ecogénica para su uso en la formación de imágenes de ultrasonido, una entidad fluorescente para su uso en la formación de imágenes fluorescentes, o una entidad activa con la luz para su uso en la formación de imágenes ópticas.

En otra modalidad, la porción de imagen es una especie paramagnética para su uso en la formación de imágenes de MRI en donde la especie paramagnética es Gd^{3+} , Fe^{3+} , In^{3+} , o Mn^{2+} .

En otra modalidad, la porción de imagen es una entidad ecogénica para su uso en la formación de imágenes de ultrasonido, en donde la entidad ecogénica es una microesfera tensioactiva encapsulada en un fluorocarburo.

En otra modalidad, la porción de imagen es un radioisótopo para la formación de imágenes en medicina nuclear en donde el radioisótopo es ^{11}C , ^{13}N , ^{18}F , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{99m}Tc , ^{95}Tc , ^{111}In , ^{76}Br , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Ga , o ^{68}Ga . En otra modalidad la porción de imagen es ^{18}F . En otra modalidad la

No 25

porción de imagen es ^{99m}Tc .

En otra modalidad la presente descripción proporciona un método de formación de imágenes de perfusión del miocardio que comprende administrar a un paciente un
5 agente de contraste que comprende una porción de imagen y un compuesto seleccionado de una annonaceous acetogenina, una quinona acetogenina, una cromona substituida, y un análogo de deguelina de cadena abierta; y la exploración del paciente utilizando la formación de imágenes de diagnóstico. En otra
10 modalidad la porción de imagen es un radioisótopo para la formación de imágenes en medicina nuclear, una especie paramagnética para su uso en la formación de imágenes de MRI, una entidad ecogénica para su uso en la formación de imágenes por ultrasonido, una entidad fluorescente para su uso en la
15 formación de imágenes fluorescentes, o una entidad activa con la luz para su uso en la formación de imágenes ópticas.

En otra modalidad la presente descripción proporciona un agente de contraste que comprende una porción de imagen y capsaicina o un derivado de la misma.

20 Porciones de imagen

Los agentes de contraste para medicina nuclear de la presente descripción incluyen ^{11}C , ^{13}N , ^{18}F , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{99m}Tc , ^{95}Tc , ^{111}In , ^{76}Br , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Ga y ^{68}Ga . El ^{11}C -palmitato ha sido utilizado para sondear la oxidación de los ácidos
25 grasos y el ^{11}C -acetato ha sido utilizado para evaluar el

metabolismo oxidante en el miocardio (Circulation 1987, 76, 687-696). El ^{13}N -amoníaco ha sido utilizado ampliamente para formar imágenes de la perfusión del miocardio (Circulation 1989, 80, 1328-37). Los agentes basados en ^{18}F han sido
5 utilizados como agentes formadores de imágenes para la hipoxia y el cáncer (Drugs of the Future 2002, 27, 655-667). El ácido 15-(p-(^{123}I)-iodofenil)-pentadecanoico y el ácido 15-(p-(^{123}I)-iodofenil)-3-(R,S)-metilpentadecanoico son dos agentes iodados que han sido utilizados para la formación de
10 imágenes del metabolismo del miocardio. En una modalidad, la porción de imagen empleada en los presentes agentes de contraste es ^{18}F . Las porciones de imagen adicionales de la presente descripción pueden estar comprendidas de uno o más átomos "pesados" o absorbedores de los rayos X de número
15 atómico 20 o mayor, comprendiendo además una porción del enlace opcional, L, entre la porción molecular original y los átomos absorbentes de rayos X. Un átomo pesado utilizado frecuentemente en los agentes de contraste de rayos X es el iodo. Recientemente, los agentes de contraste de rayos X
20 comprendidos de quelatos metálicos (patente U.S. No. 5,417,959) y los poliquelatos comprendidos de una pluralidad de iones metálicos (Patente U.S. No. 5,679,810) han sido descritos. Más recientemente, los complejos adoptados multinucleares han sido descritos como agentes de contraste
25 de rayos X (patente U.S. No. 5,804,161, WO 91/14460, y WO

27

92/17215). En ciertas modalidades de la presente descripción, los metales específicos utilizados en los agentes de contraste de rayos X incluyen Re, Sm, Ho, Lu, Pm, Y, Bi, Pd, Gd, La, Au, Au, Yb, Dy, Cu, Rh, Ag, e Ir.

5 Los agentes de contraste de MRI de la presente descripción pueden estar comprendidos de una o más porciones análogas fijadas a uno o más iones metálicos paramagnéticos, comprendiendo además una porción de enlace opcional, L, entre las porciones análogas y los iones metálicos paramagnéticos.

10 Los iones metálicos paramagnéticos pueden estar presentes en la forma de quelatos metálicos o complejos o partículas de óxido metálico. Las patentes U.S. Nos. 5,412,148, y 5,760,191, describen ejemplos de queladores para iones metálicos paramagnéticos para su uso en agentes de contraste

15 de MRI. La patente U.S. No. 5,801,228, la patente U.S. No. 5,567,411, y la patente U.S. No. 5,281,704, describen ejemplos de agentes poliquelantes útiles para la formación de complejos de más de un ion metálico paramagnético para su uso en agentes de contraste de MRI. La patente U.S. No. 5,520,904

20 describe composiciones particuladas comprendidas de iones metálicos paramagnéticos para su uso como agentes de contraste de MRI. Los ejemplos de los metales específicos incluyen Gd^{3+} , Fe^{3+} , In^{3+} , y Mn^{2+} .

Los agentes de contraste de ultrasonido de la

25 presente descripción pueden comprender una pluralidad de

porciones análogas fijadas a, o incorporadas en, una microburbuja de un gas biocompatible, un portador líquido, y una microesfera tensioactiva, que comprende además una porción de enlace opcional, L, 5 entre las porciones análogas y la microburbuja. En este contexto, el término "portador líquido" significa una solución acuosa y el término "agente tensioactivo" significa cualquier material anfifílico que puede producir una reducción en la tensión 10 interfacial en una solución. Una lista de agentes tensioactivos adecuados para la formación de microesferas tensioactivas es descrita, por ejemplo, en EP0727225A2. El término "microesfera tensioactiva" incluye microesferas, nanoesferas, liposomas, 15 vesículas y semejantes. El gas biocompatible puede ser cualquier gas aceptado fisiológicamente, incluyendo, por ejemplo, aire, o un fluorocarburo, tal como un perfluoroalcano de C₃-C₅, que proporciona la diferencia en ecogenicidad y por consiguiente el 20 contraste en la formación de imágenes de ultrasonido. El gas puede ser encapsulado, contenido, o restringido de otra manera en, o por la microesfera a la cual está fijada la porción análoga, opcionalmente por medio de un grupo de enlace. La fijación puede 25 ser covalente, iónica o por fuerzas de Van der Waals.

Los ejemplos específicos de tales agentes de contraste incluyen, por ejemplo, perfluorocarburos encapsulados en un lípido con una pluralidad de péptidos de aglutinación del receptor neovascular del tumor, polipéptidos o peptidomiméticos. Los ejemplos de las porciones de imagen rellenas con un gas incluyen aquellos encontrados en la solicitud de patente U.S. No. de serie 09/931,317, presentada el 16 de agosto del 2001, y las patentes U.S. Nos. 5,088,499, 5,547,656, 5,228,446, 5,585,112, y 5,846,517.

Queladores

Se conocen muchos métodos para etiquetar compuestos con ^{99m}Tc , incluyendo la etiquetación directa del compuesto o la inclusión de una porción quelante ("quelador"). En una modalidad, el quelador es DADT, MAG3, MAMA, PAMA, o DOTA.

Los compuestos de la descripción pueden contener opcionalmente un quelador ("C"). En ciertas modalidades de los compuestos de la descripción, el quelador es un agente tensioactivo capaz de formar una esfera o microburbuja de lípidos, rellena con una sustancia ecogénica. En ciertas otras modalidades, el quelador es una unidad de unión que tiene una fórmula seleccionada de

enlace para el compuesto que se aglutina a MC-1;

cada A^2 es seleccionado independientemente de $N(R^{53})$, $N(R^{46})$, S, O, $P(R^{46})$, y $-OP(O)(R^{48})O-$;

A^3 es N;

5 A^4 es seleccionado de OH y $OC(=O)$ alquilo de C_1-C_{20} ;

A^5 es $OC(=O)$ alquilo de C_1-C_{20} ;

cada E es seleccionada independientemente de alquileno de C_1-C_{16} sustituido con 0-3 R^{50} , arileno de C_6-C_{10} sustituido con 0-3 R^{50} , cicloalquileno de C_3-C_{10} sustituido
10 con 0-3 R^{50} , heterociclilo-alquileno de C_1-C_{10} sustituido con 0-3 R^{50} , arilo de C_6-C_{10} -alquileno de C_1-C_{10} sustituido con 0-3 R^{50} , y heterociclileno sustituido con 0-3 R^{50} ;

E^1 es seleccionado de un enlace y E;

cada E^2 es seleccionada independientemente de
15 alquilo de C_1-C_{16} sustituido con 0-3 R^{50} , arilo de C_6-C_{10} sustituido con 0-3 R^{50} , cicloalquilo de C_3-C_{10} sustituido con 0-3 R^{50} , heterociclilo-alquilo de C_1-C_{10} sustituido con 0-3 R^{50} , arilo de C_6-C_{10} -alquilo de C_1-C_{10} sustituido con 0-3 R^{50} , alquilo de C_1-C_{10} -arilo de C_6-C_{10} sustituido con 0-3 R^{50} , y
20 heterociclilo sustituido con 0-3 R^{50} ;

E^3 es alquileno de C_1-C_{10} sustituido con 1-3 R^{59} ;

Pg es un grupo protector de tiol;

R^{46} y R^{47} son seleccionados cada uno independientemente de un enlace para el compuesto que se
25 aglutina a MC-1, hidrógeno, alquilo de C_1-C_{10} sustituido con

0-3 R^{50} , arilo substituido con 0-3 R^{50} , cicloalquilo de C_3-C_{10}
 substituido con 0-3 R^{50} , heterociclilo-alquilo de C_1-C_{10}
 substituido con 0-3 R^{50} , arilo de C_6-C_{10} -alquilo de C_1-C_{10}
 substituido con 0-3 R^{50} , y heterociclilo substituido con 0-3
 5 R^{50} ;

R^{48} y R^{49} son seleccionados cada uno
 independientemente de un enlace para el compuesto que se
 aglutina a MC-1, -OH, alquilo de C_1-C_{10} substituido con 0-3
 R^{50} , arilo substituido con 0-3 R^{50} , cicloalquilo de C_3-C_{10}
 10 substituido con 0-3 R^{50} , heterociclilo-alquilo de C_1-C_{10}
 substituido con 0-3 R^{50} , arilo de C_6-C_{10} -alquilo de C_1-C_{10}
 substituido con 0-3 R^{50} , y heterociclilo substituido con 0-3
 R^{50} ;

cada R^{50} es seleccionado independientemente de un
 15 enlace para el compuesto que se aglutina a MC-1, =O, halo,
 trifluorometilo, ciano, $-CO_2R^{51}$, $-C(=O)R^{51}$, $-C(=O)N(R^{51})_2$, -CHO,
 $-CH_2OR^{51}$,
 $-OC(=O)R^{51}$, $-OC(=O)OR^{51}$, $-OR^{51}$, $-OC(=O)N(R^{51})_2$, $-NR^{51}C(=O)R^{51}$,
 $-NR^{51}C(=O)OR^{51}$,
 20 $-NR^{51}C(=O)N(R^{51})_2$, $-NR^{51}SO_2N(R^{51})_2$, $-NR^{51}SO_2R^{51}$, $-SO_3H$, $-SO_2R^{51}$,
 $-SR^{51}$, $-S(=O)R^{51}$, $-SO_2N(R^{51})_2$, $-N(R^{51})_2$, $-NHC(=S)NHR^{51}$, $=NOR^{51}$,
 NO_2 , $-C(=O)NHOR^{51}$, $-C(=O)NHN(R^{51})_2$, $-OCH_2CO_2H$, 2-(1-
 morfolino)etoxi, alquilo de C_1-C_5 , alqueno de C_2-C_4 ,
 cicloalquilo de C_3-C_6 , cicloalquilmetilo de C_3-C_6 ,
 25 alcoxialquilo de C_2-C_6 , arilo substituido con 0-2 R^{51} , y

heterociclilo;

cada R^{51} es seleccionado independientemente de un enlace para el compuesto que se aglutina a MC-1, hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , fenilo, bencilo, y alcoxi de C_1-6 ;

5 R^{53} es un enlace coordinado a un metal;

cada R^{59} es seleccionado de R^{61} , $=O$, $-CO_2R^{60}$, $-C(=O)R^{60}$, $-C(=O)N(R^{60})_2$, $-CH_2OR^{60}$, $-OR^{60}$, $-N(R^{60})_2$, y alquenilo de C_2-C_4 ;

cada R^{60} es seleccionado independientemente de R^{61} ,
10 hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , fenilo, bencilo, y trifluorometilo; y

R^{61} es un enlace para el compuesto que se aglutina a MC-1;

en donde al menos uno de A^1 , R^{46} , R^{47} , R^{48} , R^{49} , R^{50} ,
15 R^{51} , y R^{61} es un enlace para el compuesto que se aglutina a MC-1.

Métodos de fabricación

Típicamente los compuestos etiquetados con ^{18}F son sintetizados por el desplazamiento de S_N2 de un grupo
20 saliente apropiado. Estos grupos salientes son preferentemente ésteres de ácido sulfónico tales como tolueno sulfonato (tosilato, TsO), metanosulfonato (mesilato, MsO), o trifluorometanosulfonato (triflato, TfO). El grupo saliente también puede ser un haluro, un óxido de fosfina (por medio
25 de la reacción de Mitsunobu), o un grupo saliente interno

(tal como un epóxido o sulfato cíclico). Estos compuestos están hechos de $K^{18}F$ seco, altamente activado, que se hace "más caliente" por la adición de criptandos tales como kryptofix [2.2.2]. La purificación es generalmente por medio de la remoción de la sal o por cromatografía de fase inversa (Sep-Pak)..

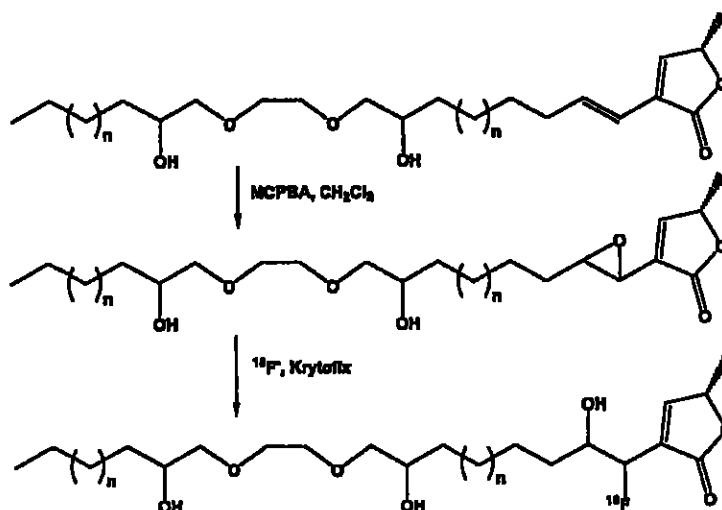
Los métodos representativos de fabricación de los agentes de contraste son descritos en los siguientes ejemplos. Las transformaciones químicas anteriores pueden ser llevadas a cabo utilizando técnicas que podrían ser evidentes fácilmente para una persona de experiencia ordinaria en el arte, una vez equipada con las enseñanzas en las presentes aplicaciones. Los solventes representativos de la reacción incluyen, por ejemplo, DMF, NMP, DMSO, THF, acetato de etilo, diclorometano, y cloroformo. La solución de la reacción puede ser mantenida neutral o básica por la adición de una amina tal como trietilamina o DIEA. Las reacciones pueden ser llevadas a cabo a la temperatura ambiental y protegidas del oxígeno y agua con una atmósfera de nitrógeno.

Se pueden utilizar grupos protectores temporales para prevenir otra funcionalidad reactiva, tales como las aminas, tioles, alcoholes, fenoles, y ácidos carboxílicos, de la participación en la reacción. Los grupos protectores de amina, representativos, incluyen por ejemplo, terc-butoxicarbonilo y tritilo (removido bajo condiciones ácidas

suaves), Fmoc (removido por el uso de aminas secundarias tales como piperidina), y benciloxycarbonilo (removido por un ácido fuerte o por hidrogenólisis catalítica). El grupo tritilo también puede ser utilizado para la protección de
5 tioles, fenoles, y alcoholes. En ciertas modalidades, los grupos protectores de ácido carboxílico incluyen, por ejemplo, éster terc-butílico (removido por un ácido suave), éster bencílico (removido usualmente por hidrogenólisis catalítica), y ésteres de alquilo tales como metilo o etilo
10 (removidos usualmente por una base suave). Todos los grupos protectores pueden ser removidos en la conclusión de la síntesis utilizando las condiciones descritas anteriormente para los grupos protectores individuales, y el producto final puede ser purificado por técnicas que podrían ser fácilmente
15 evidentes para una persona con experiencia ordinaria en el arte, una vez equipada con la presente descripción.

Las annonaceous acetogeninas han sido hechas sintéticamente por rutas más bien prolongadas (Naito, 1995; Hoye, 1995, 1996, 1997), así como varios análogos de bis-THF
20 no naturales (Sasaki, 1998; Kuwabara, 2000). Los compuestos precedentes podrían ser hechos por medio de la abertura del anillo nucleofílico de un epóxido. Estos epóxidos podrían ser hechos convenientemente por medio de la epoxidación de una olefina dentro de la
25 cadena alifática:

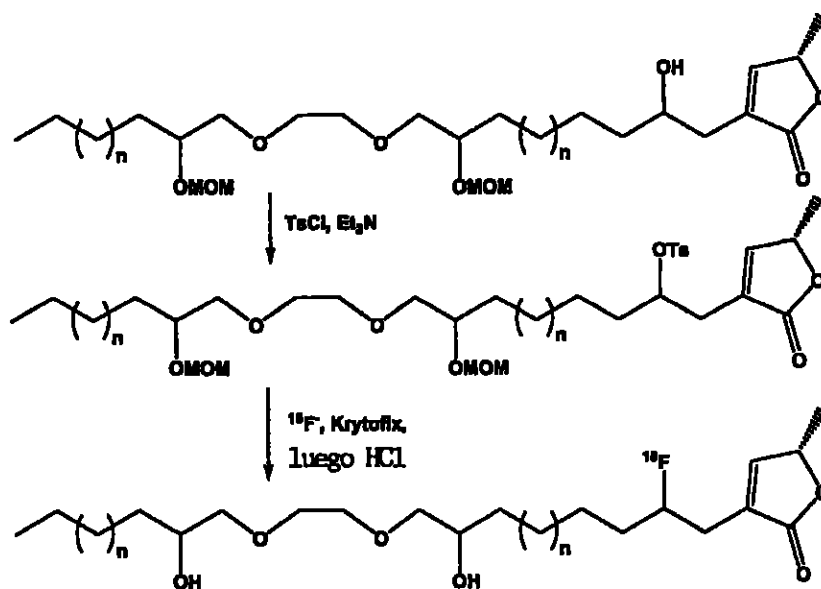
5



10

Alternativamente, los derivados de desoxi podrían ser hechos por medio de protección y activación selectivas:

15



20

Uso

Los agentes de contraste de la presente descripción pueden ser utilizados en un método de formación de imágenes, incluyendo los métodos de formación de imágenes en un

paciente que comprenden administrar el agente de contraste al paciente por inyección, infusión, o cualquier otro método conocido, y la formación de imágenes del área del paciente en donde el evento de interés está localizado.

5 La dosificación útil para ser administrada y el modo particular de administración variarán dependiendo de factores tales como la edad, el peso, y la región particular que va a ser tratada, así como el agente de contraste particular utilizado, el uso de diagnóstico contemplado, y la forma de
10 la formulación, por ejemplo, suspensión, emulsión, microesfera, liposoma, o semejantes, como será fácilmente evidente para aquellos expertos en el arte.

Típicamente, la dosificación es administrada a niveles inferiores e incrementada hasta que el efecto de
15 diagnóstico deseable es logrado. En una modalidad, los agentes de contraste descritos anteriormente pueden ser administrados por inyección intravenosa, usualmente en una solución salina, a una dosis de aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 100 mCi por 70 kg de peso corporal (y todas
20 las combinaciones y subcombinaciones de los intervalos de dosificación y las dosificaciones específicas allí), o preferentemente a una dosis de aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 50 mCi. La formación de imágenes es efectuada utilizando técnicas bien conocidas para el artesano de
25 experiencia ordinaria en el arte.

Para su uso como agentes de contraste para medicina nuclear, las composiciones de la presente descripción, las dosificaciones, administradas por inyección intravenosa, variarán típicamente desde aproximadamente 0.5 $\mu\text{mol/kg}$ hasta 5 aproximadamente 1.5 mmol/kg (y todas las combinaciones y subcombinaciones de los intervalos de dosificación y las dosificaciones específicas allí), preferentemente de manera aproximada 0.8 $\mu\text{mol/kg}$ hasta aproximadamente 1.2 mmol/kg .

Para su uso como agentes de contraste de MRI, las 10 composiciones de la presente descripción pueden ser utilizadas de una manera semejante que otros agentes de MRI como se describieron en la patente U.S. No. 5,155,215; la patente U.S. No. 5,087,440; Magn. Reson. Med. 1986, 3, 808; Radiology 1988, 166, 835; y Radiology 1988, 166, 693. 15 Generalmente, las soluciones acuosas estériles de los agentes de contraste pueden ser administradas a un paciente intravenosamente en dosificaciones que varían desde aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 1.0 mmol por kg de peso corporal (y todas las combinaciones y subcombinaciones 20 de los intervalos de dosificación y las dosificaciones específicas allí).

Los agentes de contraste de ultrasonido de la presente descripción pueden ser administrados por inyección intravenosa en una cantidad de aproximadamente 10 hasta 25 aproximadamente 30 μl (y todas las combinaciones y

subcombinaciones de los intervalos de dosificación y las dosificaciones específicas allí) del gas ecogénico por kg de peso corporal o por infusión a una velocidad de aproximadamente 3 μ l/kg/min.

5 Otro aspecto de la presente descripción son los kits de diagnóstico para la preparación de agentes de diagnóstico para detectar, formar imágenes, y verificar la perfusión del miocardio. Los kits de diagnóstico de la presente descripción comprenden uno o más viales que contienen la formulación no
10 pirogénica, estéril, que comprende una cantidad predeterminada de un reactivo de la presente descripción, y opcionalmente otros componentes tales como uno o dos ligandos auxiliares tales como la tricina y el ácido 3-[bis(3-sulfofenil)fosfino]bencenosulfónico (TPPTS), agentes
15 reductores, ligandos de transferencia, amortiguadores, adyuvantes de liofilización, adyuvantes de estabilización, adyuvantes de solubilización y bacteriostatos. Los kits también pueden comprender un agente reductor, tal como, por ejemplo, estaño (II).

20 Los amortiguadores útiles en la preparación de los agentes de contraste y los kits incluyen, por ejemplo, amortiguadores de fosfato, citrato, sulfosalicilato, y acetato. Una lista más completa puede ser encontrada en la farmacopea de los Estados Unidos de América.

25 Los adyuvantes de liofilización útiles en la

preparación de agentes de contraste y los kits incluyen, por ejemplo, manitol, lactosa, sorbitol, dextrano, polímero de FICOLL®, y polivinilpirrolidina (PVP).

Los adyuvantes de la estabilización útiles en la
5 preparación de los agentes de contraste y los kits incluyen, por ejemplo, ácido ascórbico, cisteína, monotioglicerol, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, ácido gentísico, e inositol.

Los adyuvantes de solubilización útiles en la
10 preparación de los agentes y kits de contraste incluyen, por ejemplo, etanol, glicerina, polietilenglicol, propilenglicol, monooleato de polioxietileno sorbitán, monooleato de sorbitán, polisorbatos, copolímeros de bloques de poli(oxietileno)-poli(oxipropileno)-poli(oxietileno) ("Pluronic") y lecitina.
15 En ciertas modalidades, los adyuvantes de solubilización son polietilenglicol y Pluronic.

Los bacteriostatos útiles en la preparación de los
agentes y kits de contraste incluyen, por ejemplo, alcohol bencílico, cloruro de benzalconio, clorobutanol, y metilo,
20 propilo, o butil parabeno.

Un componente en un kit de diagnóstico también puede servir para más de una función. Por ejemplo, un agente reductor para un radionúclido también puede servir como un adyuvante de estabilización, o un amortiguador también puede
25 servir como un ligando de transferencia, o un adyuvante de

linfofilización también puede servir como un agente de transferencia, un agente auxiliar, o un co-ligando.

Los compuestos descritos aquí pueden tener centros asimétricos. A menos que se indique de otra manera, todas las formas quirales, diastereoméricas y racémicas están incluidas en la presente descripción. Muchos isómeros geométricos de las olefinas, los dobles enlaces de C=N, y semejantes también pueden estar presentes en los compuestos descritos aquí, y la totalidad de tales isómeros estables están contemplados en la presente descripción. Se apreciará que los compuestos de la presente descripción pueden contener átomos de carbono substituidos asimétricamente, y pueden ser aislados en las formas racémicas u ópticamente activas. Se sabe bien en el arte cómo preparar las formas ópticamente activas, tal como por resolución de las formas racémicas o por la síntesis de los materiales de partida ópticamente activos. Dos isómeros distintos (cis y trans) del enlace del péptido se sabe que están presentes; ambos también pueden estar presentes en los compuestos descritos aquí, y la totalidad de tales isómeros estables están contemplados en la presente descripción. Los isómeros D y L de un aminoácido particular están diseñados aquí utilizando la abreviatura de 3 letras, convencional, del aminoácido, como está indicado por los siguientes ejemplos: D-Leu, o L-Leu.

Por razones de simplicidad, los puntos de conexión

43 42

"-" no son mostrados. Cuando un átomo o compuesto es descrito para definir una variable, se entiende que está propuesto para reemplazar la variable de una manera que satisfaga la valencia del átomo o compuesto. Por ejemplo, si una variable
5 A'' fue identificada como $C(R^{80})=C(R^{80})$, ambos átomos de carbono pudieron formar una parte de la cadena para satisfacer sus valencias respectivas.

Cuando cualquier variable está presente más de una vez en cualquier substituyente o en cualquier fórmula, su
10 definición en cada presentación es independiente de su definición en cada presentación. Así, por ejemplo, si un grupo, o pluralidad de grupos, se muestra que va a estar substituido con 0-2 R^{80} , entonces el (los) grupo(s) puede(n) estar substituido(s) opcionalmente con hasta dos R^{80} , y R^{80} en
15 cada presentación en cada grupo es seleccionado independientemente de la lista definida de R^{80} posibles. También, a manera de ejemplo, para el grupo $-N(R^{81})_2$, cada uno de los dos substituyentes R^{81} sobre N es seleccionado independientemente de la lista definida de R^{81} posibles. Las
20 combinaciones de substituyentes y/o variables son permisibles solamente si tales combinaciones conducen a compuestos estables. Cuando un enlace para un substituyente se muestra que cruza el enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces tal substituyente puede ser unido a cualquier átomo
25 sobre el anillo.

Definiciones

En ciertos casos, el número de átomos de carbono en un grupo particular está denotado antes de la descripción del grupo. Por ejemplo, el término "arilo de C_6-C_{10} " denota un
5 grupo arilo que contiene desde seis hasta diez átomos de carbono, y el término "arilo de C_6-C_{10} -alquilo de C_1-C_{10} ", se refiere a un grupo arilo de seis a diez átomos de carbono fijados a la porción molecular original a través de un grupo alquilo de uno a diez átomos de carbono.

10 El término "alquenilo", como se usa aquí, se refiere a un hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contiene al menos un doble enlace de carbono-carbono.

El término "alcoxi", como se utiliza aquí, se refiere a un grupo alquilo de C_1-C_6 fijado a la porción
15 molecular original a través de un átomo de oxígeno.

El término "alcoxialquilo", como se utiliza aquí, se refiere a un grupo alquilo de C_1-C_6 substituido con uno, dos, o tres grupos alcoxi.

El término "alquilo", como se utiliza aquí, se
20 refiere a un grupo derivado de un hidrocarburo saturado de cadena recta o ramificada de uno a veinte átomos de carbono.

El término "alquilenio", como se utiliza aquí, se refiere a un grupo divalente derivado de un hidrocarburo saturado de cadena recta o ramificada.

25 El término "porción análoga", como se utiliza aquí,

44

se refiere a los compuestos de la presente descripción excluyendo la porción o porciones de imagen.

El término "arilo", como se utiliza aquí, se refiere a un grupo fenilo, o un sistema de anillo fusionado bicíclico en donde uno o más de los anillos es un grupo fenilo. Los sistemas de anillo fusionado, bicíclicos, consisten de un grupo fenilo fusionado a un grupo cicloalquenilo monocíclico, un grupo cicloalquilo monocíclico, u otro grupo fenilo. Los grupos de arilo de la presente descripción pueden ser fijados a la porción molecular original por medio de cualquier átomo de carbono sustituible en el grupo. Los ejemplos representativos de los grupos arilo incluyen, pero no están limitados a antracenilo, azulenilo, fluorenilo, indanilo, indenilo, naftilo, fenilo, y tetrahidronaftilo.

El término "arilalquilo", como se utiliza aquí, se refiere a un grupo alquilo substituido con uno, dos, o tres grupos arilo.

El término "arilalquileno", como se utiliza aquí, se refiere un grupo arilaquilo divalente, en donde un punto de fijación a la porción molecular original está sobre la porción arilo y el otro está sobre la porción de alquilo.

El término "arileno", como se utiliza aquí, se refiere a un grupo arilo divalente.

Cuando se utilicen aquí, los términos "elemento auxiliar" o "co-ligandos" se refieren a ligandos que sirven

para complementar la esfera de coordinación del radionúclido junto con el quelador o la unidad de unión del radionúclido del reactivo. Para las sustancias radiofarmacéuticas que comprenden un sistema de ligandos binarios, la esfera de
5 coordinación del radionúclido comprende uno o más queladores o unidades de unión de uno o más reactivos y uno o más elementos auxiliares o co-ligandos, siempre que exista un total de dos tipos de ligandos, queladores o unidades de unión. Por ejemplo, una sustancia radiofarmacéutica
10 comprendida de un quelador o unidad de unión de un reactivo y dos de los mismos elementos auxiliares o co-ligandos y una sustancia radiofarmacéutica que comprende dos queladores o unidades de unión de uno o dos reactivos, y un elemento auxiliar o co-ligando se considera que ambos comprenden
15 sistemas binarios de ligandos. Para sustancias radiofarmacéuticas que comprenden un sistema ternario de ligandos, la esfera de coordinación del radionúclido comprende uno o más queladores o unidades de unión de uno o más reactivos y uno o más de dos tipos diferentes de
20 elementos auxiliares o co-ligandos, siempre que exista un total de tres tipos de ligandos, queladores o unidades de unión. Por ejemplo, una sustancia radiofarmacéutica comprendida de un quelador o unidad de unión de un reactivo y dos elementos auxiliares o co-ligandos diferentes se
25 considera que comprenden un sistema ternario de ligandos.

Los elementos auxiliares o co-ligandos útiles en la preparación de las sustancias radiofarmacéuticas y en kits de diagnóstico útiles para la preparación de las sustancias radiofarmacéuticas, comprenden uno o más átomos donadores de oxígeno, nitrógeno, carbono, azufre, fósforo, arsénico, selenio, y telurio. Un ligando puede ser un ligando de transferencia en la síntesis de una sustancia radiofarmacéutica y también sirve como un elemento auxiliar o un co-ligando en otra sustancia radiofarmacéutica. Si un ligando es denominado un elemento de transferencia o un elemento auxiliar o co-ligando, depende de que si el ligando permanece en la esfera de coordinación del radionúclido en la sustancia radiofarmacéutica, que es determinada por la química de coordinación del radionúclido y el quelador o unidad de unión del reactivo o reactivos.

Un "bacteriostato" es un componente que inhibe el crecimiento de bacterias en una formulación ya sea durante su almacenamiento antes de su uso o después de que un kit de diagnóstico sea utilizado para sintetizar una sustancia radiofarmacéutica.

El término "burbujas" o "microburbujas", cuando se utiliza aquí, se refiere a vesículas que están caracterizadas generalmente por la presencia de una o más membranas o paredes que rodean un vacío interno que es llenado con un gas o precursor del mismo. Las burbujas o microburbujas

ejemplares incluyen, por ejemplo, liposomas, micelas y semejantes.

Los términos "quelador" y "unidad de unión", como se utilizan aquí, se refieren a la porción o al grupo sobre un
5 reactivo que se aglutina a un ion metálico por medio de uno o más átomos donadores.

El termino "agente de contraste", como se utiliza aquí, se refiere a un agente utilizado para realzar áreas específicas de modo que los órganos, vasos sanguíneos, y/o
10 tejidos sean más visibles. Incrementando la visibilidad de las superficies que son estudiadas, se puede determinar la presencia y extensión de la enfermedad y/o de la lesión.

El término "cicloalquenilo", como se utiliza aquí, se refiere a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, o
15 tricíclico insaturado parcialmente, no aromático, que tiene tres a catorce átomos de carbono y cero heteroátomos. Los ejemplos representativos de los grupos cicloalquenilo incluyen, pero no están limitados a, ciclohexenilo, octahidronaftalenilo, y norbornilenilo.

20 El término "cicloalquilo", como se utiliza aquí, se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburos, monocíclico, bicíclico, o tricíclico, saturado, que tiene tres a catorce átomos de carbono y cero heteroátomos. Los ejemplos representativos de los grupos cicloalquilo incluyen, pero no
25 están limitados a, ciclopropilo, ciclopentilo,

biciclo[3.1.1]heptilo, y adamantilo.

El término "cicloalquileo de C_3-C_{10} ", como se utiliza aquí, se refiere a un grupo cicloalquilo divalente que contiene desde tres hasta diez átomos de carbono.

5 El término "formación de una imagen de diagnóstico", como se utiliza aquí, se refiere a un procedimiento utilizado para detectar un agente de contraste.

Un "kit de diagnóstico" o "kit" comprende una colección de componentes, denominada la formulación, en uno o
10 más viales que son utilizados por el usuario final practicante en un medio ambiente clínico o de farmacia para sintetizar las sustancias radiofarmacéuticas de diagnóstico. El kit proporciona preferentemente todos los componentes requeridos para sintetizar y utilizar la sustancia
15 farmacéutica de diagnóstico excepto aquellos que están disponibles comúnmente para el usuario final practicante, tal como agua o una solución salina para inyección, una solución del radionúclido, equipo para calentar el kit durante la síntesis de la sustancia radiofarmacéutica, si se requiere,
20 equipo necesario para administrar la sustancia radiofarmacéutica al paciente tal como jeringas, equipo de protección, equipo de formación de imágenes y semejantes. Los agentes de contraste son provistos al usuario final en su forma final en una formulación contenida típicamente en un
25 vial, ya sea como un sólido liofilizado o una solución

acuosa. El usuario final típicamente reconstituye el material liofilizado con agua o solución salina y extrae la dosis para el paciente o extrae solo la dosis de la formulación de la solución acuosa como es provista.

5 El término "átomo donador", como se utiliza aquí, se refiere al átomo fijado directamente a un metal por un enlace químico.

El término "halo", como se utiliza aquí, se refiere a F, Cl, Br, o I.

10 El término "heterociclilo", como se utiliza aquí, se refiere a un anillo de cinco, seis, o siete elementos que contiene uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno, y azufre. El anillo de cinco elementos tiene desde
15 cero hasta dos dobles enlaces, y los anillos de seis y siete elementos tienen cero hasta tres dobles enlaces. El término "heterociclilo" también incluye grupos bicíclicos en los cuales el anillo de heterociclilo está fusionado a un grupo fenilo, un grupo cicloalqueno monocíclico, un grupo
20 cicloalquilo monocíclico, u otro grupo de heterociclilo monocíclico. Los grupos de heterociclilo de la presente descripción pueden ser fijados a la porción molecular original por medio de un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno en el grupo. Los ejemplos de los grupos
25 heterociclilo incluyen, pero no están limitados a

benzotienilo, furilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, piperazinilo, piperidinilo, pirazolilo, piridinilo, pirrolidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolilo, tiazolilo, 5 tienilo, y tiomorfolinilo.

El término "heterociclilalquilo", como se utiliza aquí, se refiere a un grupo alquilo substituido con uno, dos, o tres grupos heterociclilo.

El término "heterociclilalquileno", como se utiliza 10 aquí, se refiere a un grupo heterociclilalquilo divalente, en donde un punto de fijación a la porción molecular original está sobre la porción de heterociclilo y el otro está sobre la porción de alquilo.

El término "heterociclileno", como se utiliza aquí, 15 se refiere a un grupo heterociclilo divalente.

El término "hidroxi", como se utiliza aquí, se refiere a -OH.

El término "porción de imagen", como se utiliza aquí, se refiere a una porción o porciones de una molécula 20 que permite la detección, la formación de imágenes y/o la verificación de la presencia y/o el progreso de una(s) condición(es), trastorno(s) patológico(s), y/o enfermedad(es).

El término "grupo de enlace", como se utiliza aquí, 25 se refiere a una porción de una molécula que sirve como un

espaciador entre otras dos porciones de la molécula. Los grupos de enlace también pueden servir otras funciones como se describe aquí. Los ejemplos de los grupos de enlace incluyen alquilo lineal, ramificado, o cíclico, arilo, éter, 5 polihidroxí, poliéter, poliamina, heterocíclico, aromático, hidrazida, péptido, peptoide, u otros enlaces covalentes compatibles fisiológicamente o combinaciones de los mismos.

Cuando se utilice aquí, el término "lípidos" se refiere a un compuesto anfifático sintético o que está 10 presente naturalmente, que comprende un componente hidrofílico y un componente hidrofóbico. Los lípidos incluyen, por ejemplo, ácidos grasos, grasas neutrales, fosfátidos, glicolípidos, alcoholes alifáticos y ceras, terpenos y esteroides. Las composiciones ejemplares que 15 comprenden un compuesto de lípidos incluyen suspensiones, emulsiones y composiciones vesiculares.

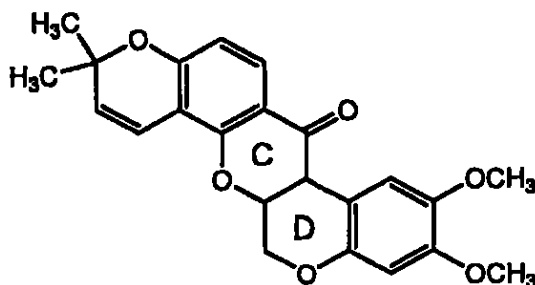
"Liposoma" se refiere a un grupo o agregado generalmente esférico de compuestos anfifáticos, incluyendo compuestos de lípidos, típicamente en la forma de una o más 20 capas concéntricas, por ejemplo, bicapas. Los mismos también pueden ser referidos aquí como vesículas de lípidos.

Un "adyuvante de liofilización" es un componente que tiene propiedades físicas favorables para la liofilización, tales como la temperatura de transición vítrea, y 25 generalmente es agregado a la formulación para mejorar las

propiedades físicas de la combinación de todos los componentes de la formulación para la liofilización.

El término "análogo de deguelina de cadena abierta", como se utiliza aquí, se refiere a un análogo de deguelina (mostrado posteriormente) en donde al menos uno de los anillos C y D no está presente, es decir, está reemplazado por un enlazador que conecta los anillos restantes.

10



Deguelina

15 Cuando se utilice aquí, la frase "aceptable farmacéuticamente" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del juicio médico sano, adecuadas para su uso en contacto con el tejido de seres humanos y
20 animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, coextensiva con una relación razonable de beneficio/riesgo.

Los compuestos de la presente descripción pueden existir como sales aceptables farmacéuticamente. El término
25 "sal farmacéuticamente aceptable", como se utiliza aquí,

representa sales o formas zwitteriónicas de los compuestos de la presente descripción que son dispersables o solubles en agua o aceite, que son, dentro del alcance del juicio médico sano, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de

5 pacientes sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación coextensiva con una relación razonable de beneficio/riesgo, y son efectivas para su uso propuesto. Las sales pueden ser preparadas durante el aislamiento y purificación final de los compuestos o

10 separadamente haciendo reaccionar un átomo de nitrógeno adecuado con un ácido adecuado. Las sales de adición ácida representativas incluyen acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, digluconato, glicerofosfato,

15 hemisulfato, heptanoato, hexanoato, formiato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, mesitilenosulfonato, metanosulfonato, naftilenosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato,

20 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-toluenosulfonato, y undecanoato. Los ejemplos de ácidos que pueden ser empleados para formar las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables

25 incluyen ácidos inorgánicos tales como los ácidos

clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, y fosfórico, y ácidos orgánicos tales como el ácido oxálico, maleico, succínico, y cítrico.

Por "reactivo" se entiende un compuesto de esta descripción capaz de transformación directa en una sustancia metalofarmacéutica de esta descripción. Los reactivos pueden ser utilizados directamente para la preparación de las sustancias metalofarmacéuticas de esta descripción o pueden ser un componente en un kit de esta descripción.

10 Un "agente reductor" es un compuesto que reacciona como un radionúclido, que es obtenido típicamente como un compuesto de estado de oxidación elevado, relativamente no reactivo, para reducir su estado de oxidación por la transferencia de electrón(es) al radionúclido, por lo cual lo
15 hace más reactivo. Los agentes reductores útiles en la preparación de sustancias radiofarmacéuticas y en kits de diagnóstico útiles para la preparación de las sustancias radiofarmacéuticas incluyen, por ejemplo, cloruro estañoso, fluoruro estañoso, ácido sulfínico formamidina, ácido
20 ascórbico, cisteína, fosfinas, y sales cuprosas o ferrosas. Otros agentes reductores son descritos, por ejemplo, en Brodack et. al., solicitud PCT 94/22496.

Un "adyuvante de estabilización" es un componente que es agregado típicamente a la sustancia
25 metalofarmacéutica o al kit de diagnóstico ya sea para

170 SS

estabilizar la sustancia metalofarmacéutica o para prolongar la duración en almacenamiento del kit antes de que el mismo deba ser utilizado. Los adyuvantes de estabilización pueden ser antioxidantes, agentes reductores o depuradores de radicales y pueden proporcionar una estabilidad mejorada haciéndolos reaccionar preferentemente con especies que degradan otros componentes o las sustancias metalofarmacéuticas.

Por "compuesto estable" se entiende aquí un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza desde una mezcla de reacción, y la formulación en un agente farmacéutico eficaz.

Un "adyuvante de solubilización" es un componente que mejora la solubilidad de uno o más de otros componentes en el medio requerido para la formulación.

El término "grupo protector de tiol", como se utiliza aquí, se refiere a un grupo propuesto para proteger un grupo tiol contra las reacciones indeseables durante los procedimientos sintéticos. Cualquier grupo protector de tiol conocido en el arte puede ser utilizado. Los ejemplos de los grupos protectores de tiol incluyen, pero no están limitados a los siguientes: acetamidometilo, benzamidometilo, 1-etoxietilo, benzoilo, y trifenilmetilo.

Un "ligando de transferencia" es un ligando que forma un complejo intermedio con un ion metálico que es lo

suficientemente estable para prevenir las reacciones secundarias indeseables, pero lo suficientemente lábil para que sea convertido a un agente de contraste. La formación del complejo intermedio es favorecida cinéticamente mientras que la formación de la sustancia metalofarmacéutica es favorecida termodinámicamente. Los ligandos de transferencia útiles en la preparación de agentes de contraste y en kits de diagnóstico útiles para la preparación de sustancias radiofarmacéuticas de diagnóstico, incluyen, por ejemplo, gluconato, glucoheptonato, manitol, glucarato, ácido N,N,N',N'-etilendiamintetracético, pirofosfato y metilenodifosfonato. En general, los ligandos de transferencia están comprendidos de átomos donadores de oxígeno y nitrógeno.

15 Cuando se utilice aquí, el término "vesícula" se refiere a una entidad esférica que está caracterizada por la presencia de un vacío interno. En una modalidad, las vesículas son formuladas a partir de los lípidos, incluyendo los diversos lípidos descritos aquí. En cualquier vesícula
20 dada, los lípidos pueden estar en la forma de una monocapa o bicapa, y los lípidos de mono- o bicapa pueden ser utilizados para formar una de más mono- o bicapas. En el caso de más de una mono- o bicapa, las mono- o bicapas son generalmente concéntricas. Las vesículas de lípidos descritas aquí
25 incluyen entidades tales como las referidas comúnmente con

respecto a los lipisomas, micelas, burbujas, microburbujas, microesferas y semejantes. Por consiguiente, los lípidos pueden ser utilizados para formar una vesícula unilaminar (comprendida de una monocapa o bicapa), una vesícula
5 oligolaminar (comprendida de aproximadamente dos o aproximadamente tres monocapas o bicapas) o una vesícula multilaminar (comprendida de más de aproximadamente tres monocapas o bicapas). El vacío interno de las vesículas puede ser llenado con un líquido, incluyendo, por ejemplo, un
10 líquido acuoso, un gas, un precursor gaseoso, y/o un material sólido o un material de un soluto, incluyendo, por ejemplo, un agente bioactivo, como se desee.

Cuando se utilice aquí, el término "composición vesicular" se refiere a una composición que es formulada a
15 partir de lípidos y que comprende vesículas.

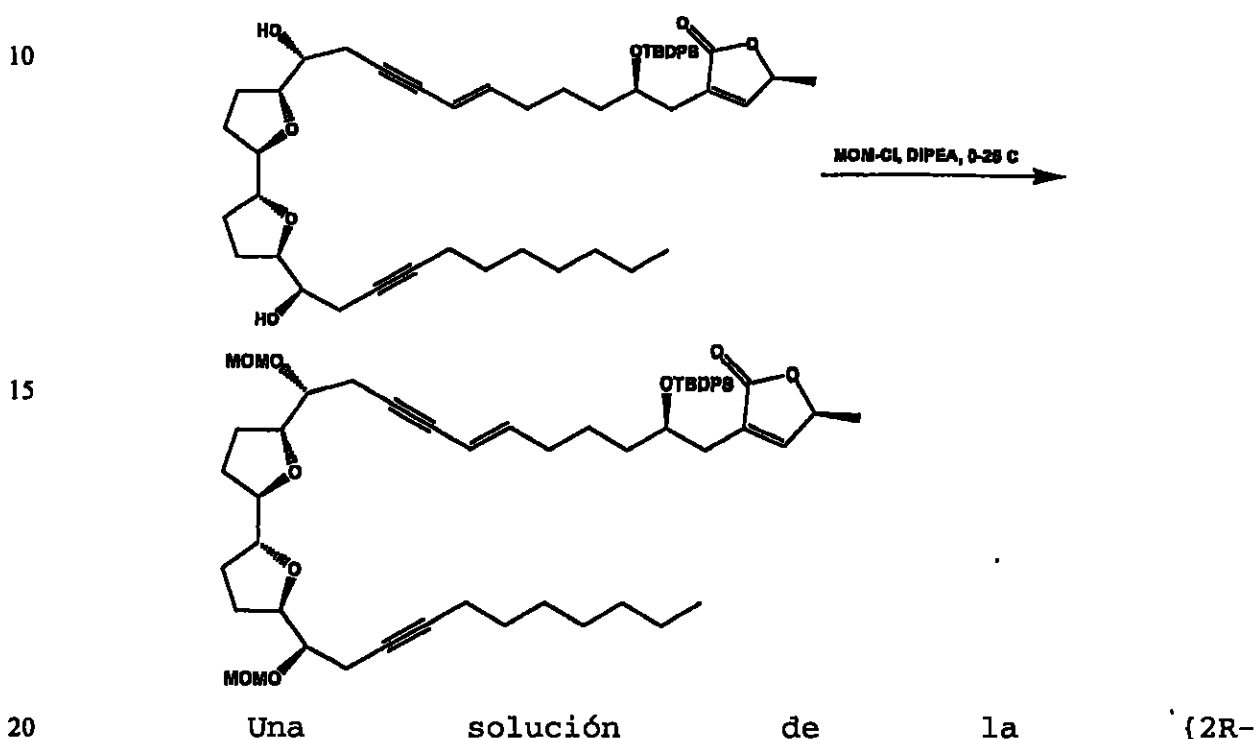
Descripción Detallada de la Invención

La presente descripción será descrita ahora con relación a ciertas modalidades que no están propuestas para limitar su alcance. Por el contrario, la presente descripción
20 cubre todas las alternativas, modificaciones, y equivalentes que pueden ser incluidos dentro del alcance de las reivindicaciones. Por consiguiente, los siguientes ejemplos ilustrarán una práctica de la presente descripción, entendiéndose que los ejemplos son para propósitos de
25 ilustración de ciertas modalidades y son presentados para

proporcionar lo que se cree que va a ser la descripción más útil y entendida fácilmente de sus procedimientos y aspectos conceptuales.

Ejemplo 1

- 5 1a. (2R-[2 α [2'R*,5'R*(R*)],5 β [1(S*),2R*,11R*]]-3-{2-[(1,1-dimetiletil)difenilsililoxi]-11-metoximetiloxi-11-[octahidro-5'-(1-(metoximetiloxi)undec-3-inilo)[2.2'-bifuran]-5-il]-6-undecen-8-inil}-5-metil-2-(5H)-furanona

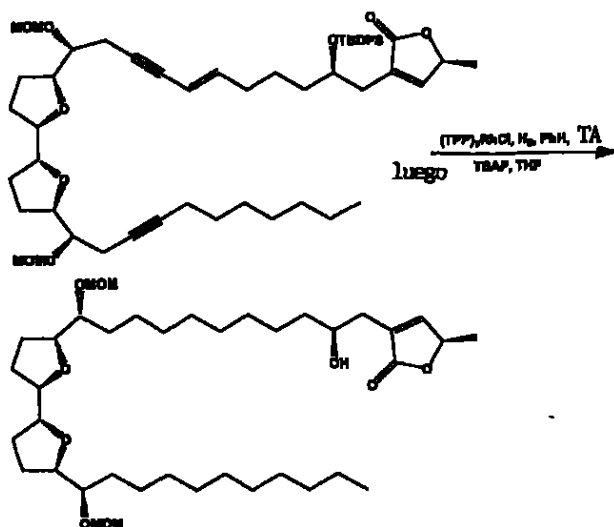


- (2R-[2 α [2'R*,5'R*(R*)],5 β [1(S*),2R*,11R*]]-3-{2-[(1,1-dimetiletil)difenilsililoxi]-11-hidroxi-11-[octahidro-5'-(1-hidroxiundec-3-inil)[2.2'-bifuran]-5-il]-6-undecen-8-inil}-5-metil-2-(5H)-furanona (82.3 mg, 0.1 mmol, que puede ser
- 25 preparada por medio de la ruta descrita en Hoye y Ye, US

5,677,4671 y J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 1801-1802) en diisopropiletilamina (2 ml) se agita a temperatura ambiente mientras que se agrega cloruro de metoximetilo (24 mg, 23 μ l). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante cuatro
 5 horas, y se concentra in vacuo. El residuo se reparte entre agua (2 ml) y éter (2 ml). La fase acuosa se separa y se extrae con éter (2 ml) y las fracciones orgánicas combinadas son lavadas (1 x 5 % de CuSO_4 , 1 x agua), se secan (NaCl acuoso saturado, sulfato de sodio), se filtran, y se
 10 concentran. La cromatografía (gradiente de hexano-2:1 hexano:acetato de etilo sobre gel de sílice de malla 230-240) proporciona el producto deseado.

1b. {2R-[2 α [2'R*,5'R*(R*)],5 β [1(S*),2R*,11R*]]-3-{2-hidroxi-11-metoximetiloxi-11-[octahidro-5'-(1-(metoximetiloxi)undecil[2.2'-bifuran]-5-il]undecil}-5-metil-2-(5H)-furanona

20



25

Una solución de {2R-[2 α [2'R*,5'R*(R*)],5 β [1(S*),2R*,

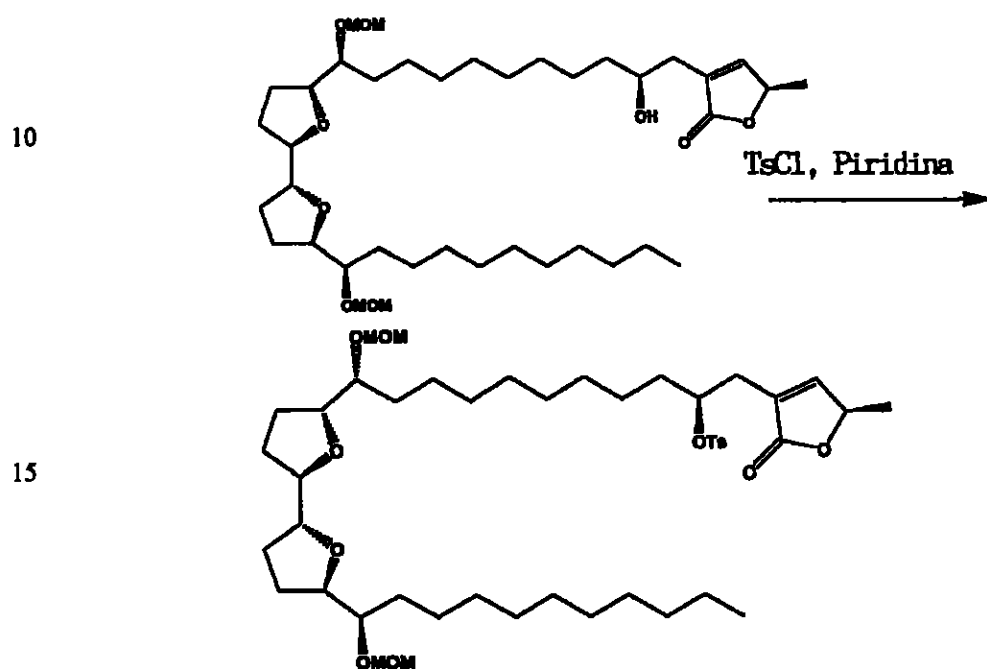
11R*}}-3-(2-((1,1-dimetiletil)difenilsililoxi)-11-metoximetiloxi-11-[octahidro-5'-(1-(metoximetiloxi)undec-3-inilo)[2.2'-bifuran]-5-il]-6-undecen-8-inil)-5-metil-2-(5H)-furanona (64 mg, 70 umol) en benceno (0.5 ml) se agita a
5 temperatura ambiente bajo un flujo de nitrógeno mientras que se agrega cloruro de tris(trifenilfosfin)rodio (14 mg, 15 umol). La mezcla se carga con gas hidrógeno y se agita a temperatura ambiente durante dos días. Se agrega agua, y las capas se separan. La fase acuosa
10 se extrae con acetato de etilo (3 x 2 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se lavan (1 x 20 ml de agua), se secan (NaCl acuoso saturado, sulfato de sodio), se filtran y se concentran. La cromatografía (gradiente de hexano-2:1 hexano:acetato de etilo sobre
15 gel de sílice de malla 230-400) produjo el compuesto deseado.

El material se disuelve en THF (2 ml) y se agrega una solución de fluoruro de tetra-n-butilamonio (100 µl de una solución 1.0 M en THF). La mezcla se agita a temperatura
20 ambiente durante 30 minutos y se concentra in vacuo. El residuo se reparte entre agua (2 ml) y acetato de etilo (2 ml). La fase acuosa es separada y se extrae con acetato de etilo (2 x 2 ml) y las fracciones orgánicas combinadas son lavadas (1 x agua), se secan (NaCl acuoso, saturado, sulfato
25 de sodio), se filtran y se concentran. La cromatografía

62/61

(gradiente de hexano-2:1 hexano:acetato de etilo sobre gel de sílice de malla 230-400) produjo el compuesto deseado.

1c. {2R-[2 α [2'R*,5'R*(R*)],5 β [1(S*),2R*,11R*]}-3-{2-[p-
5 toluenosulfonato]-11-metoximetiloxi-11-[octahidro-5'-(1-(metoximetiloxi)undecil)[2.2'-bifuran]-5-il]undecil}-5-metil-
2-(5H)-furanona

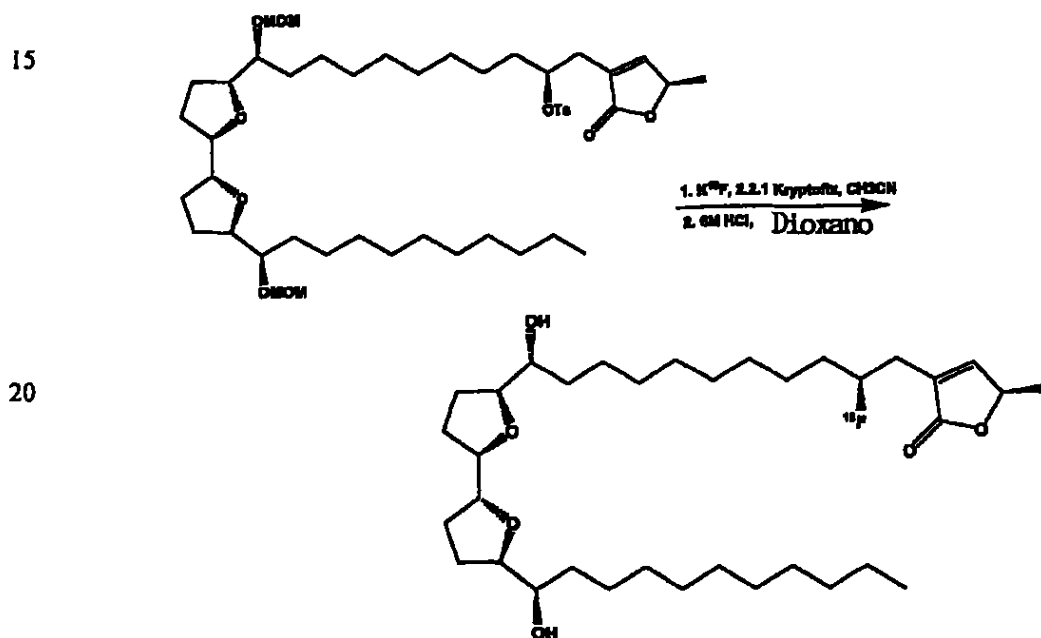


Una solución de {2R-
20 [2 α [2'R*,5'R*(R*)],5 β [1(S*),2R*,11R*]}-3-{2-hidroxi-11-
metoximetiloxi-11-[octahidro-5'-(1-(metoximetiloxi)undecil)[2.2'-bifuran]-5-il]undecil}-5-metil-
2-(5H)-furanona (34 mg, 50 μ mol) en piridina (2 ml) se agita
a temperatura ambiente mientras que se agrega cloruro de p-
25 toluenosulfonilo (20 mg, 60 μ mol). La mezcla se agita a

G2

temperatura ambiente durante quince horas, y se concentra in vacuo. El residuo se reparte entre agua (2 ml) y acetato de etilo (2 ml). La fase acuosa se separa y se extrae con acetato de etilo (3 x 2 ml) y las fracciones orgánicas combinadas son lavadas (1 x 5 % CuSO₄, 1 x agua), se secan (NaCl acuoso, saturado, sulfato de sodio), se filtran y se concentran. La cromatografía (gradiente de hexano-2:1 hexano:acetato de etilo sobre gel de sílice de malla 230-400) produjo el compuesto deseado.

- 10 1d. {2S-[2α[2'R*, 5'R*(R*)], 5β[1(S*); 2R*, 11R*]]-3-{2-[18F]fluoro-11-hidroxi-11-[octahidro-5'-(1-hidroxiundecil)[2.2'-bifuran]-5-il]undecil}-5-metil-2-(5H)-furanona



Un aparato vacutainer silanizado, de 10 ml, de pared

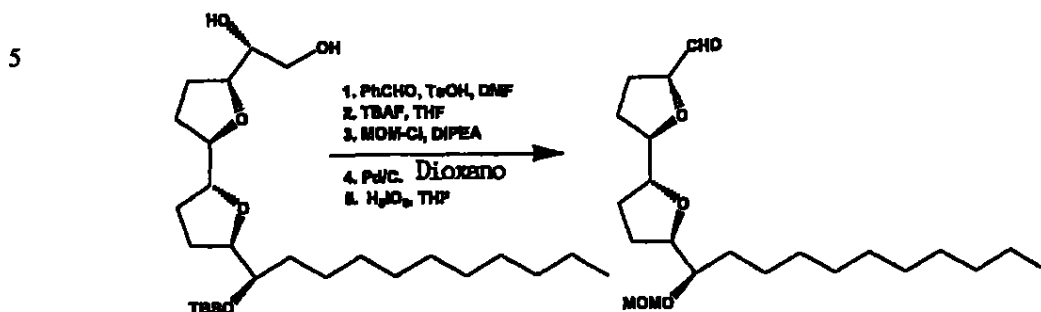
63

delgada, con un tapón silanizado, se carga con hidróxido de tetrabutylamonio (5 ul, solución al 40 % p/v en agua), y una solución de ^{18}F - en agua (10 mCi, 200 ul). La mezcla resultante se evapora a sequedad bajo un flujo de nitrógeno a 100 °C. El residuo se seca adicionalmente por ciclos repetidos de adición y evaporación de acetonitrilo (3 x 200 μl). Se agrega una alícuota adicional de acetonitrilo y la mezcla se concentra bajo vacío sin calentamiento. Previo a la remoción completa del solvente, una solución de {2R-[2 α [2'R*,5'R*(R*)],5 β [1(S*),2R*,6E,11R*)]-3-{2-[p-toluenosulfonato]-11-metoximetiloxi-11-[octahidro-5'-(1-(metoximetiloxi)undecil)[2.2'-bifuran]-5-il]undecil)-5-metil-2-(5H)-furanona (2 mg) en THF (150 μl) es agregada rápidamente. El vial es calentado a 65 °C durante 30 minutos. Después del enfriamiento, se agrega una solución de HCl en THF (30 μl , 6 M), el vial es calentado nuevamente a 65 °C durante 15 minutos, luego se enfría. Los contenidos del vial son diluidos con agua (4 ml) y se hacen pasar a través de un cartucho de gel de sílice (Waters Light C-18 Sep-Pak pre-cargado) para cargar la muestra. El cartucho es enjuagado con agua y eluido con acetonitrilo (2 ml). El acetonitrilo es evaporado y el residuo es purificado por medio de CLAR para dar el producto deseado.

64
(6)

Ejemplo 2

2a. 5-formil-octahidro-5'-(1-metoximetoxiundecil)[2,2'-bifurano]



10 Una solución de decilooctahidro- α' -(hidroximetil)-2,2'-bifuran-5,5'-dimetanol- α -{[(1,1-dimetiletil)dimetil]sililéter} (4.87 g, 10 mmol, el cual puede ser preparado por medio de la ruta mostrada en la patente U.S. No. 5,587,491, Ejemplo 15) se trata con

15 benzaldehído dimetilacetal (2.27 g, 15 mmol) en DMF (25 ml) y ácido toluenosulfónico (30 mg). La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 24 horas, y se concentra in vacuo. El residuo es repartido entre agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). La fase acuosa se separa y se extrae con

20 acetato de etilo (2 x 50 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se lavan (1 x NaHCO₃ acuoso, saturado, 1 x agua), se secan (NaCl acuoso, saturado, sulfato de sodio), se filtran, y se concentran.

El aceite residual es disuelto en THF (20 ml) y

25 fluoruro de tetrabutilamonio (1.0 M en THF, 10.5 ml, 1.05

~~64~~ 65

eq.) es agregado, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante dos horas. El solvente es removido in vacuo, y el residuo es repartido entre agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). La fase acuosa es separada y extraída con acetato de etilo (2 x 50 ml), y las fracciones orgánicas combinadas son lavadas (1 x agua), se secan (NaCl acuoso, saturado, sulfato de sodio), se filtran y se concentran.

El aceite residual es disuelto en diisopropiletilamina (15 ml) y se agrega éter de clorometil metilo (880 mg, 11 mmol). La mezcla se agita durante ocho horas a temperatura ambiente, y el solvente se remueve in vacuo. El residuo se reparte entre agua (40 ml) y acetato de etilo (40 ml). La fase acuosa es separada y extraída con acetato de etilo (2 x 40 ml), y las fracciones orgánicas combinadas son lavadas (1 x agua), se secan (NaCl acuoso, saturado, sulfato de sodio), se filtran, y se concentran. La cromatografía (gradiente de hexano-2:1 hexano:acetato de etilo sobre gel de sílice de maya 230-400) produce el acetal como un aceite.

El aceite es disuelto en dioxano (20 ml) y se transfiere a una bomba de hidrogenación. Se agrega paladio sobre carbón (al 5 %, 100 mg), y el aparato es presurizado con hidrógeno (2 atm) durante 45 minutos. El gas es ventilado, y la mezcla se filtra a través de tierra diatomácea (Celite®) con la ayuda de dioxano adicional. El

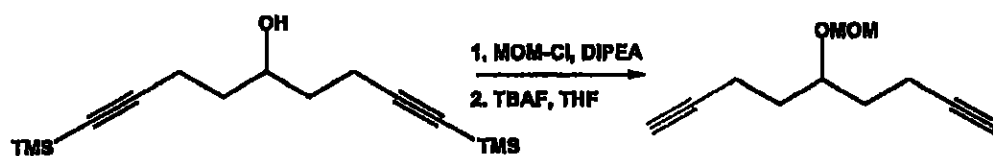
66

filtrado se concentra in vacuo, y se somete a cromatografía (gradiente hexano-2:1 hexano:acetato de etilo sobre gel de sílice de malla 230-400) para dar el diol como un aceite.

Una porción de este aceite (416 mg, 1.0 mmol) es disuelta en THF (5 ml) y una solución saturada de H_5IO_6 etéreo (16 ml, que puede ser preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en J. Org. Chem. 1963, 28, 23) es agregada. El ácido iodhídrico precipitado es filtrado, y la solución resultante es concentrada in vacuo, y se somete a cromatografía (gradiente hexano-2:1 hexano:acetato de etilo sobre gel de sílice de malla 230-400) para dar el aldehído como un aceite.

2b. 5-(1,1-dimetiletil)dimetilsililoxinona-1,8-diino

15



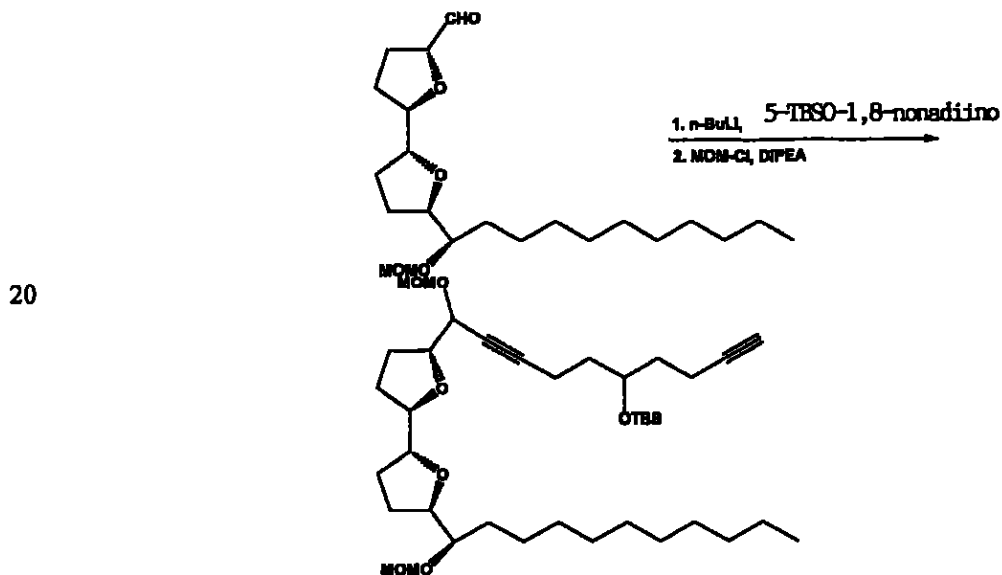
Una solución de 1,9-bis-trimetilsililnona-1,8-diin-5-ol (2.80 g, 10 mmol, preparada por medio del método de Clive, D. L. J.,; Cole, D. C. JCS, Perkin 1 1991, 12, 3263-70) en diisopropiletilamina (10 ml) es agitada a temperatura ambiente mientras que se agrega éter clorometil metílico (880 mg, 11 mmol). La mezcla es agitada durante cuatro horas, y luego se concentra in vacuo. El residuo es repartido entre éter (100 ml) y agua (100 ml). La fase acuosa es separada y

67

extraída con éter (2 x 100 ml) y las sustancias orgánicas combinadas son lavadas (2 x 100 ml 0.5 M NaHSO₄), se secan (NaCl acuoso, saturado, sulfato de sodio), se filtran y se concentran.

5 El aceite es disuelto en THF (10 ml) y la TBAF (solución 1.0 M en THF, 21 ml) es agregada. La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante una hora y se vierte en agua (100 ml). La fase acuosa es separada y extraída con éter (2 x 100 ml), y las sustancias orgánicas combinadas son
10 concentradas in vacuo y se someten a cromatografía (gradiente hexano-2:1 hexano:acetato de etilo sobre gel de sílice de malla 230-400) para dar el diino como un aceite.

2c. 5-(1,1-dimetiletil)dimetilsililoxi-10-metoximetoxi-10-
[octahidro-5'-(1-(metoximetiloxi)undecil)[2.2'-bifuran]-5-
15 il]deca-1,8-diino



Una solución de 5-(1,1-

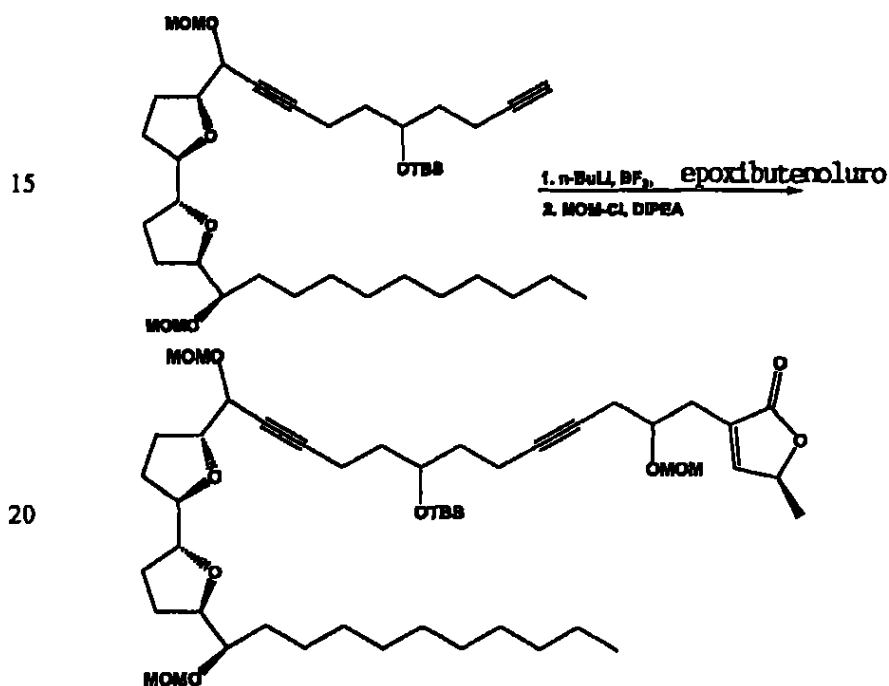
dimetiletil)dimetilsililoxinona-1,8-diino (1.80 g, 10 mmol) en THF (10 ml) es agitada a -78 °C mientras que se agrega una solución de N-butil-litio (2.0 M en hexanos, 4.95 ml). La mezcla es agitada durante 10 minutos a -78 °C y se agrega 5 eterato de trifluoruro de boro (9.9 mmol, 1.25 ml). Después de otros 30 minutos de agitación a -78 °C, una solución de 5-formil-octahidro-5'-(1-metoximetoxiundecil)-[2.2']-bifurano (1.35 g, 3.5 mmol) en THF (8 ml) es agregada. La solución resultante es agitada a -78 °C durante 4 horas, y se vierte 10 en una solución acuosa de NH₄Cl (100 ml, 2.0 M). La mezcla es extraída con acetato de etilo (3 x 100 ml) y las fracciones orgánicas combinadas son lavadas (1 x agua), se filtran, (NaCl acuoso, saturado, sulfato de sodio) y se concentran, la cromatografía (gradiente de hexano-2:1 hexano:acetato de 15 etilo sobre gel de sílice de malla (230-400) produce el 5-(1,1-dimetiletil)dimetilsililoxi-10-metoximetiloxi-10-[octahidro-5'-(1-(metoximetiloxi)undecil)[2.2'-bifurano]-5-il]deca-1,8-diino como un aceite.

Una solución de este aceite (1.27 g, 2 mmol) en 20 diisopropiletilamina (6 ml) se trata con éter clorometil metílico (201 mg, 2.5 mmol) a temperatura ambiente. Después de dos horas de agitación, la mezcla se concentra in vacuo, y el residuo es repartido entre agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). La fase acuosa es separada y extraída con acetato de 25 etilo (2 x 50 ml) y las fracciones orgánicas combinadas son

70 69

lavadas (1 x agua), se secan (NaCl acuoso, saturado, sulfato de sodio), se filtran y se concentran. La cromatografía (gradiente de hexano-2:1 hexano: acetato de etilo sobre gel de sílice de malla 230-400) produce el 5-(1,1-dimetiletil)dimetilsililoxi-10-metoximetiloxi-10-[octahidro-5'-(1-(metoximetiloxi)undecil)[2.2'-bifuran]5-il]deca-1,8-diino como un aceite.

2d. 3-(2,13-bis(metoximetiloxi)-8-[(1,1-dimetiletil)-dimetilsililoxi]-13-[octahidro-5'-(1-(metoximetiloxi)undecil)[2.2'-bifuran]trideca-4,11-diinil)-5-metil-2-(5H)-furanona



Una solución de 5-(1,1-dimetiletil)dimetilsililoxi-10-metoximetiloxi-10-[octahidro-5'-(1-

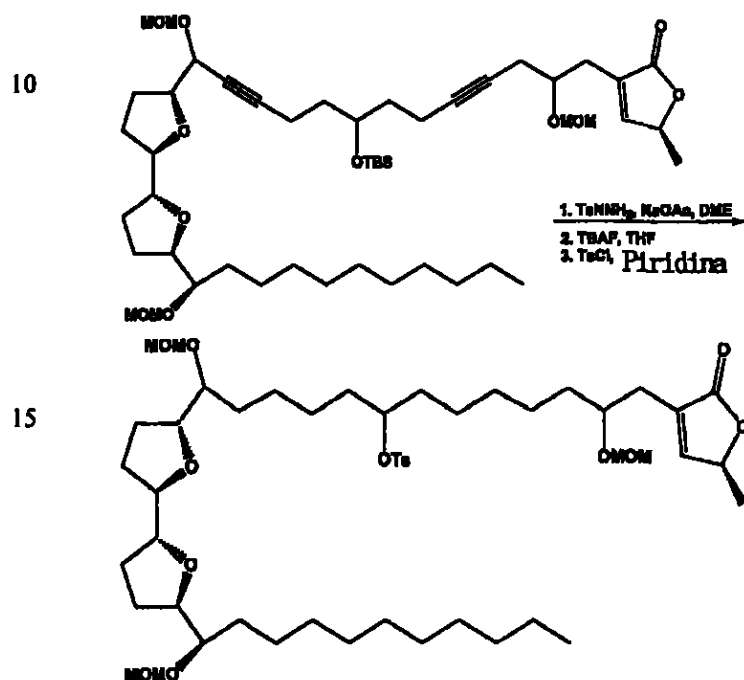
25

(metoximetiloxi)undecil)[2.2'-bifuran]-5-il]deca-1,8-diino
(1.035 g, 1.5 mmol), en THF (6 ml) es enfriada a - 78 °C
mientras que se agrega n-butil-litio en hexanos (2.0 M, 0.75
ml). Después de agitación durante 30 minutos, se agrega
5 eterato de trifluoro de boro (190 ul, 1.5 mmol), y después de
unos quince minutos adicionales, se agrega una solución de
(5S)-metil-3-[(2S)-oxiranilmetil]-5H-furan-2-ona (154 mg, 1.0
mmol) en THF (2 ml). La mezcla de reacción es agitada a -78
°C durante 3 horas, y se vierte en una solución acuosa de
10 NH₄Cl (100 ml, 2.0 M). La mezcla es extraída con acetato de
etilo (3x100 ml) y las fracciones orgánicas combinadas son
lavadas (1 x agua), se secan (NaCl acuoso, saturado, sulfato
de sodio), se filtran y se concentran. La cromatografía
gradiente de hexano-2:1 hexano: acetato de etilo sobre gel de
15 sílice de malla 230-400) produjo la 3-{2-hidroxi-13-
metoximetiloxi-8-[(1,1-dimetiletil)dimetilsililoxi]-13-
[octahidro-5'-(1-(metoximetiloxi)undecil)[2.2'-
bifuran]trideca-4,11-diinil}-5-metil-2-(5H)-furanona como un
aceite.

20 Este aceite es disuelto en diisopropiletilamina (3
ml) y se agrega éter clorometil metílico (120 mg, 1.5 mmol).
La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 8 horas, se
concentra in vacuo, y el residuo es repartido entre agua (50
ml) y acetato de etilo (50 ml). La fase acuosa es separada y
25 extraída con acetato de etilo (2 x 50 ml) y las fracciones

orgánicas combinadas son lavadas (1 x agua), se secan (NaCl acuoso, saturado, sulfato de sodio), se filtran y se concentran. La cromatografía (gradiente de hexano 2:1 hexano: acetato de etilo sobre gel de sílice de malla 230-400) produce el producto deseado como un aceite.

2e. 3-{2,13-bis(metoximetiloxi)-8-(p-toluenosulfonato)-13-[octahidro-5'-(1-(metoximetiloxi)undecil)[2.2'-bifuran]-5-il]tridecil}-5-metil-2-(5H)-furanona



Una solución de 3-(2,13-bis(metoximetiloxi)-8-[(1,1-dimetiletil)dimetilsililoxi]-13-[octahidro-5'-(1-(metoximetiloxi)undecil)[2.2'-bifuran]trideca-4,11-diinil)-5-metil-2-(5H)-furanona (87.8 mg, 0.10 mmol) y p-toluenosulfonhidrazida (1.86 g, 10 mmol) en dimetoxietano (15 ml) se calienta a reflujo mientras que se agrega una solución

25

de NaOAc (984 mg, 12 mmol) en agua (10 ml) durante 3 horas. La mezcla es enfriada a temperatura ambiente y se vierte en agua (100 ml), y se extrae con diclorometano (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas son secadas (sulfato de sodio), se
5 filtran, y se concentran.

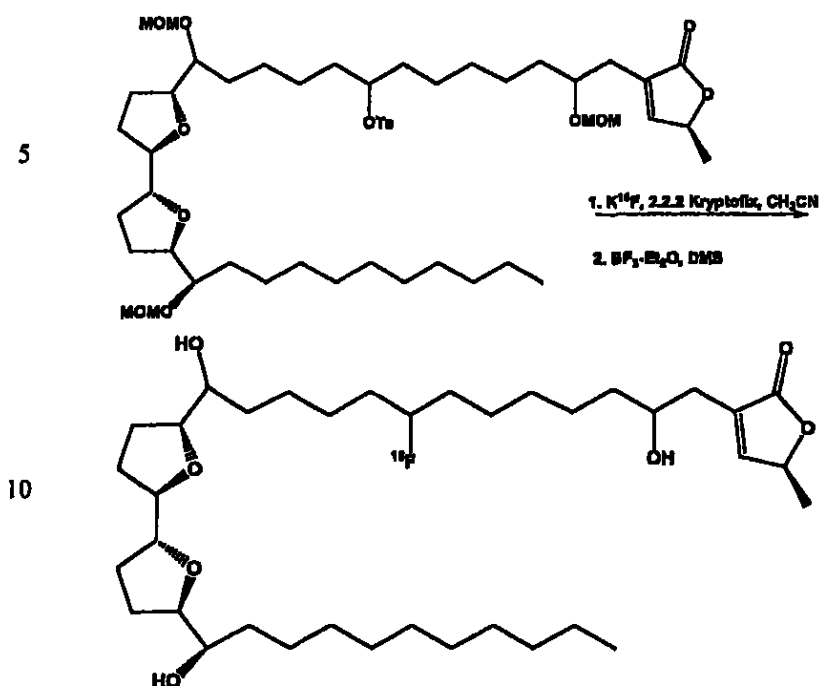
El residuo se disuelve en THF (5 ml) y TBAF (1.0 M en THF, 120 ul) es agregado. La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentra. El residuo es repartido entre agua (50 ml) y acetato de etilo
10 (50 ml). La fase acuosa es separada y extraída con acetato de etilo (2 x 50 ml) y las fracciones orgánicas combinadas son lavadas (1 x agua), se secan (NaCl acuoso, saturado, sulfato de sodio), se filtran, y se concentran.

El aceite es disuelto en piridina (1.0 ml) y se
15 agrega cloruro de p-toluenosulfonilo (28.5 mg, 0.15 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, y se concentran in vacuo. El residuo es repartido entre diclorometano (5 ml) y agua (5 ml). La fase acuosa es separada y extraída con diclorometano (2 x 5 ml) y las
20 fracciones orgánicas combinadas son lavadas (1 x agua), se secan (NaCl acuoso, saturado, sulfato de sodio), se filtran, y se concentran. La cromatografía (gradiente de hexano 2:1 hexano: acetato de etilo sobre gel de sílice de malla 230-400) produce el producto deseado como un aceite.

25 2f. 3-{3,13-bis(metoximetiloxi)-8-[18F]fluoro-13-[octahidro-

73

5'-(1-(metoximetiloxi)undecil)[2.2'-bifuran]-5-il]tridecil}-
5-metil-2-(5H)-furanona



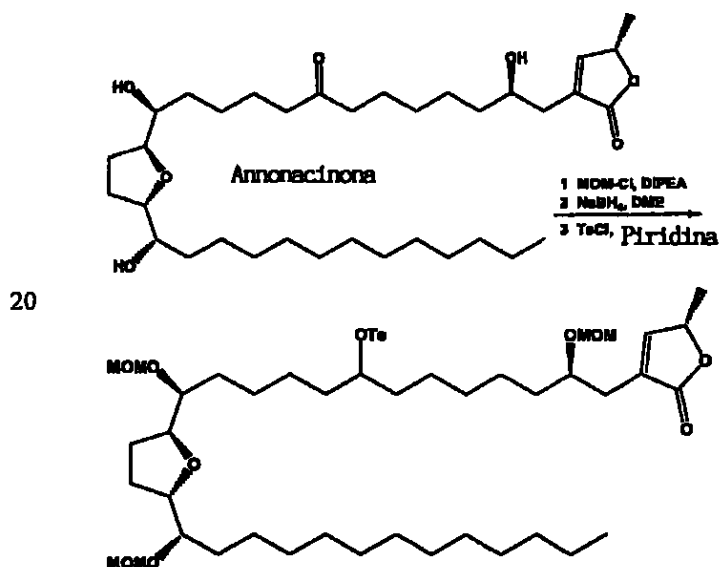
Un aparato vacutainer silanizado, de 10 ml, de pared
15 delgada, con un tapón silanizado es cargado con hidróxido de
tetrabutil amonio (5 ul, solución al 40 % p/v en agua), y una
solución de $^{18}F^-$ en agua (10 mCi, 500 μl). La mezcla
resultante es evaporada a sequedad bajo un flujo de nitrógeno
a 100 °C. El residuo es secado adicionalmente por ciclos
20 repetidos de adición y evaporación de acetonitrilo (3 x 200
 μl). Se agrega una alícuota adicional de acetonitrilo y se
concentra bajo vacío sin calentamiento. Previo a la remoción
del solvente completo, se agrega rápidamente una solución de
3-[2,13-bis(metoximetiloxi)-8-(p-toluenosulfonato)-13-
25 [octahidro-5'-(1-(metoximetiloxi)undecil)[2.2'-bifuran]-5-

74

il]tridecil}-5-metil-2-(5H-furanona (1 mg) en THF (150 μ l). El vial es calentado a 65 $^{\circ}$ C durante 15 minutos. Después de enfriamiento, se agrega dimetilsulfuro (100 μ l), seguido por eterato de trifluoro de boro (200 μ l). El vial es calentado
 5 nuevamente a 65 $^{\circ}$ C durante 15 minutos, luego se enfría. Los contenidos del vial son diluidos con agua (4 ml) y se hacen pasar a través de un cartucho de gel de sílice (Waters Light C-18 Sep-Pak pre-cargado) para cargar la muestra. El cartucho es enjuagado con agua y eluido con acetonitrilo (2 ml). El
 10 acetonitrilo es evaporado y el residuo es purificado por medio de CLAR para dar el producto deseado.

Ejemplo 3

3a. 3-{8-(p-toluenosulfonato)-2,13-bis(metoximetiloxi)-13-[tetrahidro-5-(1-metoximetiloxitridecil)furan-2-il]tridecil}-
 15 5-metil-2-(5H)-furanona



25 Una solución de annonacinona (595 mg, 1.0 mmol) en



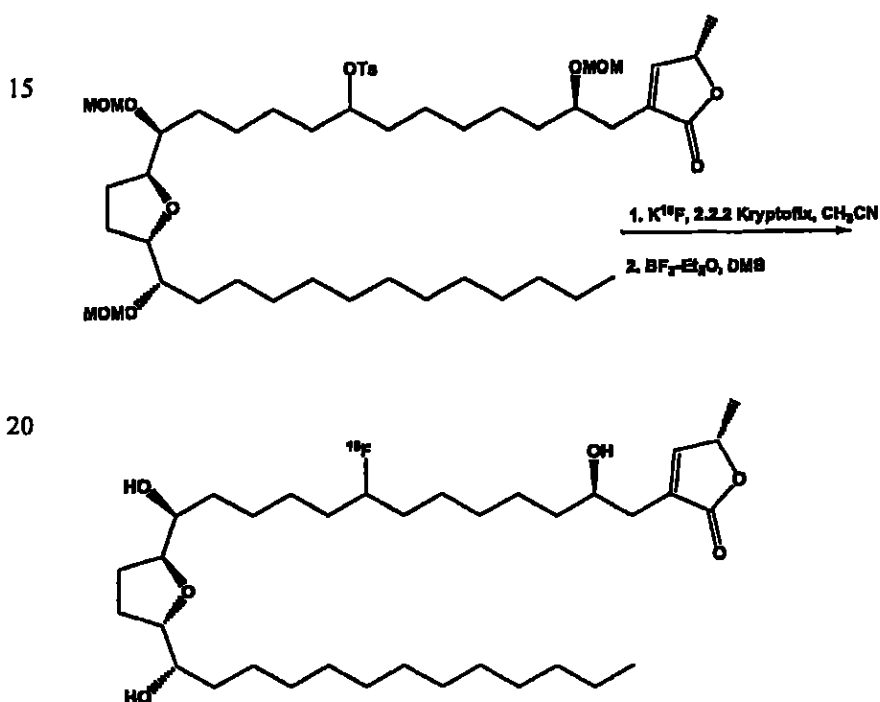
diisopropiletilamina (7 ml) es agitada a temperatura ambiente mientras que se agrega éter clorometil metílico (360 mg, 4.5 mmol). La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 8 horas, se concentra in vacuo, y el residuo se reparte entre 5 agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). La fase acuosa es separada y extraída con acetato de etilo (2 x 50 ml) y las fracciones orgánicas combinadas son lavadas (1 x agua), se secan (NaCl acuoso, saturado, sulfato de sodio), se filtran y se concentran. La cromatografía (gradiente de hexano-2:1 10 hexano: acetato de etilo sobre gel de sílice de malla 230-400 produce la 3-{2,13-bis(metoximetiloxi)-13-[tetrahidro-5-(1-metoximetiloxitridecil)furan-2-il]tridecan-8-on-1-il)-5-metil-2-(5H)-furanona.

La cetona protegida preparada anteriormente es 15 disuelta en etanol (3 ml) con la ayuda de THF (100 μ l). El borohidruro de sodio sólido (76 mg, 2.0 mmol) es agregado en una porción y la mezcla es agitada durante treinta minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción es diluida con agua (20 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). 20 Las fracciones orgánicas combinadas son lavadas (1 x agua), se secan (NaCl acuoso, saturado, sulfato de sodio), se filtran y se concentran. La cromatografía (gradiente de hexano 2:1 hexano:acetato de etilo sobre gel de sílice de malla 230-400) produce el alcohol protegido.

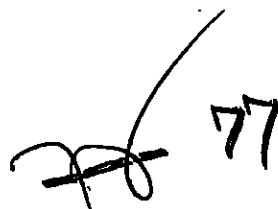
25 Una porción del alcohol (365 mg, 0.5 mmol) se

disuelve en piridina (5 ml) y se agrega cloruro de p-toluenosulfonilo (143 mg, 0.75 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, y se concentra in vacuo. El residuo es repartido entre diclorometano (5 ml) y 5 agua (5 ml). La fase acuosa es separada y extraída con diclorometano (2 x 5 ml) y las fracciones orgánicas combinadas son lavadas (2 x agua), se secan (NaCl acuoso, saturado, sulfato de sodio), se filtran, y se concentran. La 10 cromatografía (gradiente de hexano 2:1 hexano:acetato de etilo sobre gel de sílice de malla 230-400) produce el producto deseado.

3b. 3-{8-[¹⁸F]fluoro-2,13-dihidroxi-13-[tetrahydro-5-(1-hidroxitridecil)furan-2-il]tridecil}-5-metil-2-(5H)-furanona



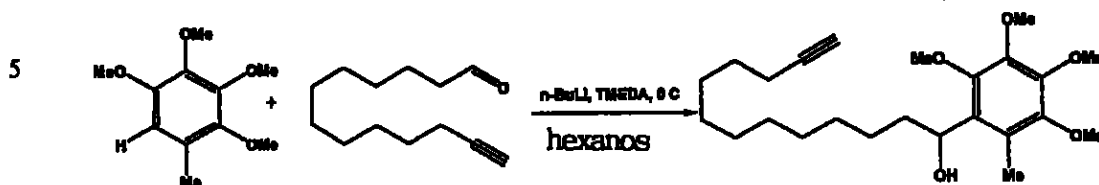
Un aparato vacutainer silanizado, de 10 ml, de pared



delgada, con un tapón silanizado, se carga con hidróxido de tetrabutyl amonio (5 ul, solución al 40 % p/v en agua), y una solución de $^{18}\text{F}^-$ en agua (10 mCi, 200 ul). La mezcla resultante se evapora a sequedad bajo un flujo de nitrógeno a 5 100 °C. El residuo se seca adicionalmente por ciclos repetidos de adición y evaporación del acetonitrilo (3 x 200 ul). Se agrega una alícuota de acetonitrilo adicional y se concentra bajo vacío sin calentamiento. Previo a la remoción completa del solvente, se agrega una solución de 3-(8-(p-
10 toluenosulfonato)-2,13-bis(metoximetiloxi)-13-[tetrahidro-5-(1-metoximetiloxitridecil)furan-2-il]tridecil)-5-metil-2-(5H)-furanona (1 mg) en THF (150 µl) rápidamente. El vial es calentado a 65 °C durante 15 minutos. Después del enfriamiento, se agrega sulfuro de dimetilo (100 µl),
15 seguido por eterato de trifluoruro de boro (200 µl). El vial es calentado nuevamente a 65 °C durante 15 minutos, luego se enfría. Los contenidos del vial son diluidos con agua (4 ml) y se hacen pasar a través de un cartucho de gel de sílice (Waters Light C-18
20 Sep-Pak pre-cargado) para cargar la muestra. El cartucho es enjuagado con agua y se eluye con acetonitrilo (2 ml). El acetonitrilo es evaporado y el residuo se purifica por medio de CLAR para proporcionar el producto deseado.

Ejemplo 4

4a. 5-metil-1,2,3,4-tetrametoxi-6-(1-hidroxitridec-12-in-1-il)benceno



Una solución de 5-metil-1,2,3,4-tetrametoxibenceno (2.12 g, 10 mmol, Hansen, C. A.; Dean, A. B.; Draths, K. M.; Frost, J. W. J. Am. Chem. Soc. 1999, 121(15), 3799-3800) y tetrametiletilendiamina (TMEDA, 2.96 ml, 20 mmol) en hexanos (25 ml) se enfría a 0 °C en un baño enfriado con hielo mientras que se agrega por goteo una solución de n-butil-litio (2.0 M en hexanos, 5 ml). La mezcla de reacción amarilla es agitada durante treinta minutos y luego se diluye con THF (20 ml). Una solución de 12-tridecinal (4.27 g, 22 mmol, J. Org. Chem. 2001, 66(14), 4766-4770) en THF (10 ml) es agregada, y la mezcla se agita durante dos horas. La reacción se apaga por la adición de NH₄Cl acuoso, saturado (20 ml). Se agrega agua (30 ml) y la fase acuosa se separa y se extrae con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavan (1 x agua), se secan (NaCl acuoso, saturado, sulfato de sodio), se filtran, y se concentran. La cromatografía (gradiente de hexano-2:1 hexano:acetato de etilo sobre gel de sílice de malla 230-400)

10

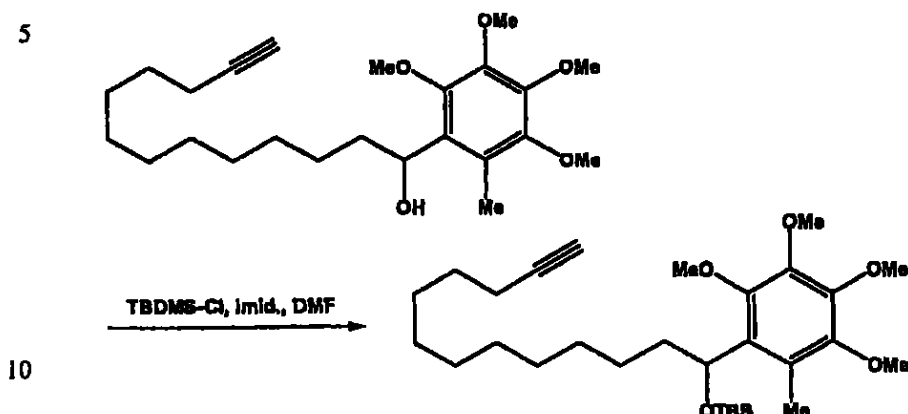
15

20

25

proporciona el producto deseado.

4b. 5-metil-1,2,3,4-tetrametoxi-6-(1-(1,1-dimetiletil)dimetilsililoxitridec-12-in-1-il)benceno



El imidazol (1.36 g, 20 mmol) y el 5-metil-1,2,3,4-tetrametoxi-6-(1-hidroxitridec-12-in-1-il)benceno (6.10 g, 15 mmol) se disuelven en DMF (20 ml) y se agitan a temperatura ambiente mientras que se agrega cloruro de terc-butildimetilsililo (2.42 g, 16 mmol) como un sólido. La solución resultante es agitada a temperatura ambiente durante dos horas, y se vierte en agua (50 ml). La fase acuosa es separada y se extrae con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las fracciones orgánicas combinadas son lavadas (1 x agua), se secan (NaCl acuoso, saturado, sulfato de sodio), se filtran, y se concentran. La cromatografía (gradiente de hexano-2:1 hexano:acetato de etilo sobre gel de sílice de malla 230-400) produce el producto deseado.

15

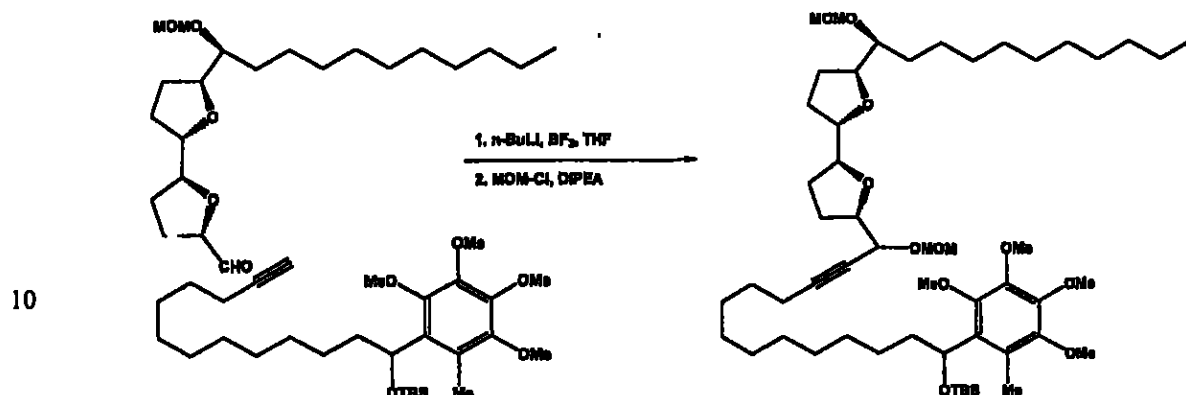
20

25

80

4c. 6-{14-metoximetiloxi-2-[(1,1-dimetiletil)-
dimetilsililoxi]-13-[octahidro-5'-(1-
(metoximetiloxi)undecil)[2.2'-bifuran]-5-il]tetradeca-12-in-
1-il)-5-metil-1,2,3,4-tetrametoxibenceno

5



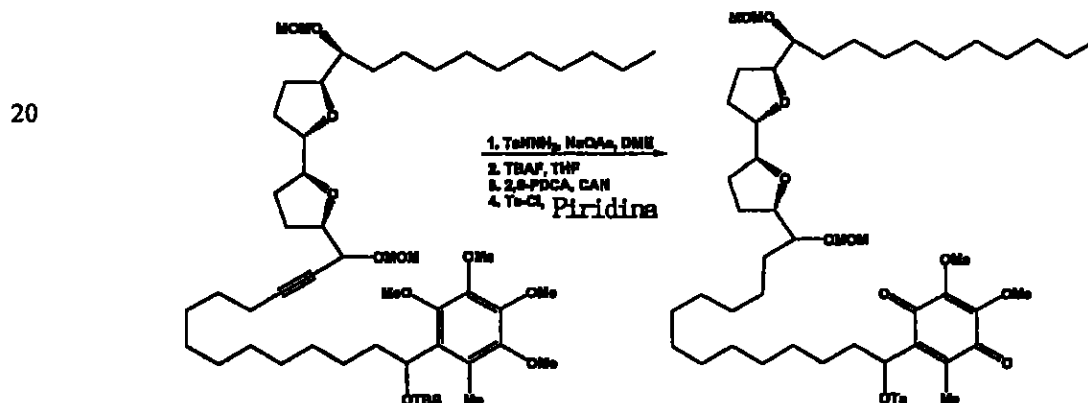
Una solución de 5-metil-1,2,3,4-tetrametoxi-6-(1-(1,1-
dimetiletil)dimetilsililoxitridec-12-in-1-il)benceno (4.06 g, 10 mmol)
15 en THF (15 ml) es agitada a -78 °C mientras que se agrega una solución
de n-butil-litio (2.0 M en hexanos, 4.95 ml). La mezcla es agitada
durante diez minutos a -78 °C y se agrega eterato de trifluoruro de
boro (9.9 mmol, 1.25 ml). Después de otros treinta minutos de agitación
a -78 °C, se agrega una solución de 5-formil-octahidro-5'-(1-
20 metoximetoxiundecil)-[2,2']-bifurano (1.35 g, 3.5 mmol) en THF (8 ml).
La solución resultante es agitada a -78 °C durante cuatro horas, y se
vierte en una solución acuosa de NH₄Cl (100 ml, 2.0 M). La mezcla se
extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml) y las fracciones orgánicas
combinadas son lavadas (1 x agua), se secan (NaCl acuoso, saturado,
25 sulfato de sodio), se filtran, y se concentran. La cromatografía

81

(gradiente de hexano-2:1 hexano:acetato de etilo sobre gel de sílice de malla 230-400) produjo el 6-{14-hidroxi-2-[(1,1-dimetiletil)dimetilsililoxi]-13-[octahidro-5'-(1-(metoximetiloxi)undecil)-[2.2'-bifuran]-5-il]tetradeca-12-in-1-il}-5-metil-1,2,3,4-tetrametoxi benceno como un aceite.

Una solución de este aceite (1.81 g, 12 mmol) en diisopropiletilamina (6 ml) es tratada con éter clorometil metílico (201 mg, 2.5 mmol) a temperatura ambiente. Después de dos horas de agitación, la mezcla se concentra in vacuo, y el residuo se reparte en agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). La fase acuosa se separa y se extrae con acetato de etilo (2 x 50 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se lavan (1 x agua), se secan (NaCl acuoso, saturado, sulfato de sodio), se filtran, y se concentran. La cromatografía (gradiente de hexano-2:1 hexano:acetato de etilo sobre gel de sílice de malla 230-400) produce el producto deseado como un aceite.

4d. 5-{14-metoximetiloxi-2-[p-toluenosulfonato]-13-[octahidro-5'-(1-(metoximetiloxi)undecil)[2.2'-bifuran]-5-il]tetradec-1-il}-6-metil-2,3-dimetoxi-1,4-benzoquinona



Una solución de 6-{14-metoximetiloxi-2-[(1,1-

dimetiletil)dimetilsililoxi]-13-[octahidro-5'-(1-(metoximetiloxi)undecil)[2.2'-bifuran]-5-il]tetradeca-12-in-1-il}-5-metil-1,2,3,4-tetrametoxibenceno (95 mg, 0.10 mmol) y p-toluenosulfonhidrazida (1.86 g, 10 mmol) en dimetoxietano
5 (15 ml) se calienta a reflujo mientras que se agrega una solución de NaOAc (984 mg, 12 mmol) en agua (10 ml) durante tres horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se vierte en agua (100 ml), y se extrae con diclorometano (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan (sulfato de
10 sodio), se filtran, y se concentran.

El residuo se disuelve en THF (5 ml) y se agrega TBAF (1.0 M en THF, 120 µl). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentra. El residuo es repartido entre agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). La
15 fase acuosa es separada y extraída con acetato de etilo (2 x 50 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se lavan (1 x agua), se secan (NaCl acuoso, saturado, sulfato de sodio), se filtran, y se concentran para dar el 6-{14-metoximetiloxi-2-hidroxi-13-[octahidro-5'-(1-(metoximetiloxi)undecil)[2.2'-
20 bifuran]-5-il]tetradec-1-il}-5-metil-1,2,3,4-tetrametoxibenceno.

Una solución de 6-{14-metoximetiloxi-2-hidroxi-13-[octahidro-5'-(1-(metoximetiloxi)undecil)[2.2'-bifuran]-5-il]tetradec-1-il}-5-metil-1,2,3,4-tetrametoxibenceno (42 mg,
25 0.05 mmol) y ácido piridina-2,6-dicarboxílico (83.5 mg, 0.5

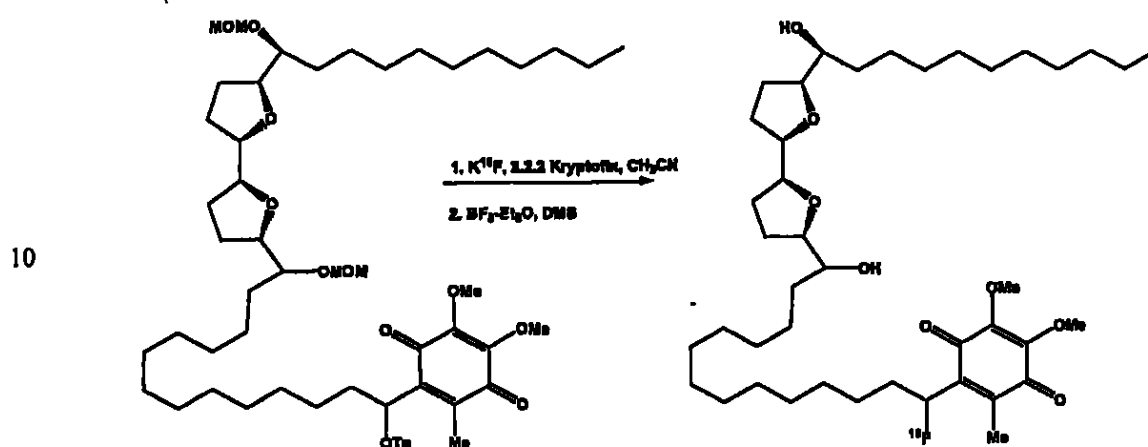
mmol) en acetonitrilo (6 ml) se agita a 0 °C mientras que se
agrega por goteo una solución de nitrato de amonio cérico
(CAN, 180 mg, 0.33 mmol) en acetonitrilo/agua (1:1, 5 ml). La
mezcla es agitada a 0 °C durante cinco horas y se apaga por
5 la adición de CHCl₃/2-propanol (1:1, 10 ml) seguido por agua
(10 ml). Las capas se separan, y la fase acuosa se extrae con
CHCl₃/2-propanol (1:1, 3 x 30 ml). Las fracciones orgánicas
combinadas son concentradas y el residuo se purifica por
cromatografía por desorción súbita (gradiente de hexano-2:1
10 hexano:acetato de etilo sobre gel de sílice de malla 230-400)
para dar un sólido amarillo: 5-{14-metoximetiloxi-2-hidroxi-
13-[octahidro-5'-(1-(metoximetiloxi)undecil)[2.2'-bifuran]-5-
il]tetradec-1-il}-6-metil-2,3-dimetoxi-1,4-benzoquinona.

La 5-{14-metoximetiloxi-2-hidroxi-13-[octahidro-5'-
15 (1-(metoximetiloxi)undecil)[2.2'-bifuran]-5-il]tetradec-1-
il}-6-metil-2,3-dimetoxi-1,4-benzoquinona (84 mg, 0.1 mmol)
se disuelve en piridina (1.0 ml) y se agrega cloruro de p-
toluenosulfonilo (28.5 mg, 0.15 mmol). La mezcla se agita a
temperatura ambiente durante dos horas, y se concentra in
20 vacuo. El residuo se reparte entre acetato de etilo (5 ml) y
agua (5 ml). La fase acuosa es separada y extraída con
acetato de etilo (2 x 5 ml) y las fracciones orgánicas
combinadas son lavadas (1 x agua), se secan (NaCl acuoso,
saturado, sulfato de sodio), se filtran, y se concentran. La
25 cromatografía (gradiente de hexano-2:1 hexano:acetato de

84

etilo sobre gel de sílice de malla 230-400) produce el producto deseado.

4e. 5-{14-metoximetiloxi-2-[^{18}F]fluoro-13-[octahidro-5'-(1-(metoximetiloxi)undecil)[2.2'-bifuran]-5-il]tetradec-1-il}-6-metil-2,3-dimetoxi-1,4-benzoquinona



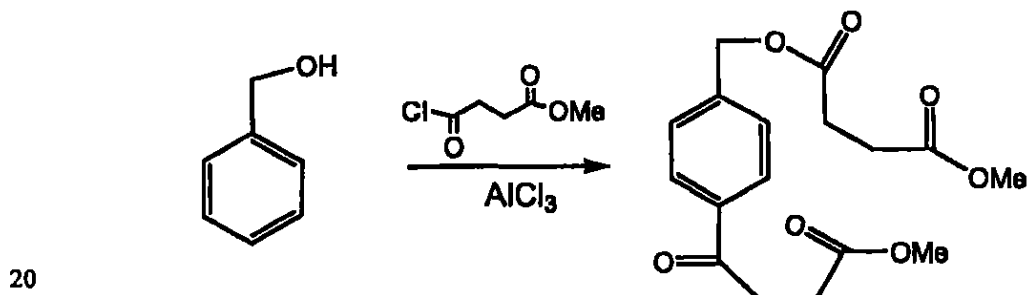
Un aparato vacutainer silanizado, de 10 ml, de pared
15 delgada, con un tapón silanizado, es cargado con hidróxido de
tetrabutyl amonio (5 ul, solución al 40 % p/v en agua) y una
solución de $^{18}\text{F}^-$ en agua (10 mCi, 200 ul). La mezcla
resultante se evapora a sequedad bajo un flujo de nitrógeno a
100 °C. El residuo se seca además por ciclos repetidos de
20 adición y evaporación de acetonitrilo (3 x 200 ul). Se agrega
una alícuota adicional de acetonitrilo y se concentra bajo
vacío sin calentamiento. Previo a la remoción completa del
solvente, se agrega rápidamente una solución de 5-{14-
metoximetiloxi-2-[p-toluenosulfonato]-13-[octahidro-5'-(1-
25 (metoximetiloxi)undecil)[2.2'-bifuran]-5-il]tetradec-1-il}-6-

7/10 85

metil-2,3-dimetoxi-1,4-benzoquinona (1 mg) en THF (150 ul). El vial se calienta a 65 °C durante 15 minutos. Después del enfriamiento, se agrega sulfuro de dimetilo (100 ul) seguido por eterato de trifluoruro de boro (200 ul). El vial es
5 calentado nuevamente a 65 °C durante 15 minutos, luego se enfría. Los contenidos del vial son diluidos con agua (4 ml) y se hacen pasar a través de un cartucho de gel de sílice (Waters Light C-18 Sep-Pak pre-cargado) para cargar la muestra. El cartucho es enjuagado con agua y se eluye con
10 acetonitrilo (2 ml). El acetonitrilo es evaporado y el residuo se purifica por medio de CLAR para dar el producto deseado.

Ejemplo 5

5a. Éster metílico y éster bencílico del 4-(éster metílico
15 del ácido 4-oxobutírico) del ácido succínico



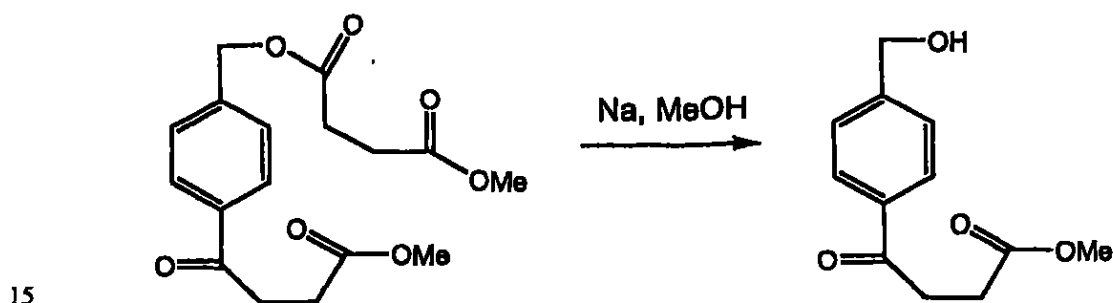
Se agrega alcohol bencílico (20 g, 0.185 mol) a un recipiente de fondo redondo de 100 ml cargado con diclorometano (50 ml). El recipiente es enfriado a 0 °C. El cloruro de aluminio (1.85 mol) y el éster 3-clorocarbonil
25 propionilmetílico (0.37 mol) son agregados entonces al frasco

anterior. La mezcla se agita durante 3 horas después de lo cual se agrega lentamente agua al frasco. Los contenidos son vertidos en un embudo de separación y las capas son separadas. La capa acuosa se extrae con diclorometano y las

5 capas orgánicas se combinan y se lavan con salmuera y se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran, y se concentran in vacuo para dar un residuo sin refinar que es utilizado directamente en la siguiente etapa.

5b. Éster metílico del ácido 4-[4-(hidroximetil)-fenil]-4-oxo-butírico

10



El éster metílico y el éster bencílico del 4-(éster metílico del ácido 4-oxobutírico) del ácido succínico (15 g, 44.6 mmol) se disuelve en metanol en un frasco de fondo redondo de 50 ml. Luego se agrega sodio a la solución anterior hasta que el pH es de 9. La

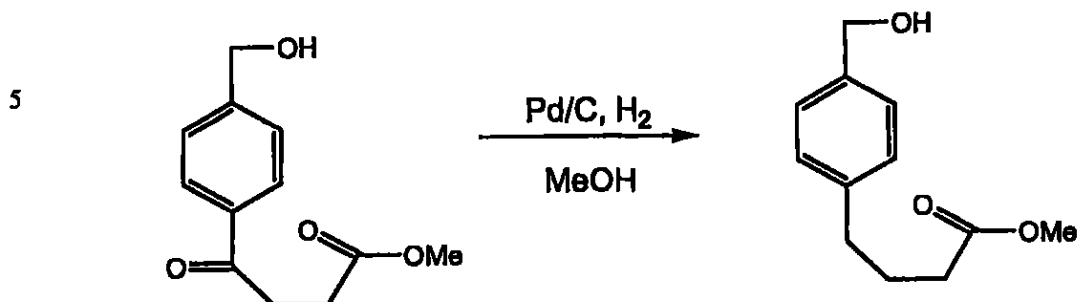
20 solución es agitada durante 2 horas después de lo cual el metanol es removido sobre un evaporador rotatorio, el residuo sin refinar es recibido en acetato de etilo y lavado con agua y salmuera después de lo cual se seca y se filtra. El solvente orgánico es removido in vacuo y la substancia sin refinar así obtenida es purificada por cromatografía

25 por desorción súbita en gel de sílice (acetato de etilo:hexanos) para

87

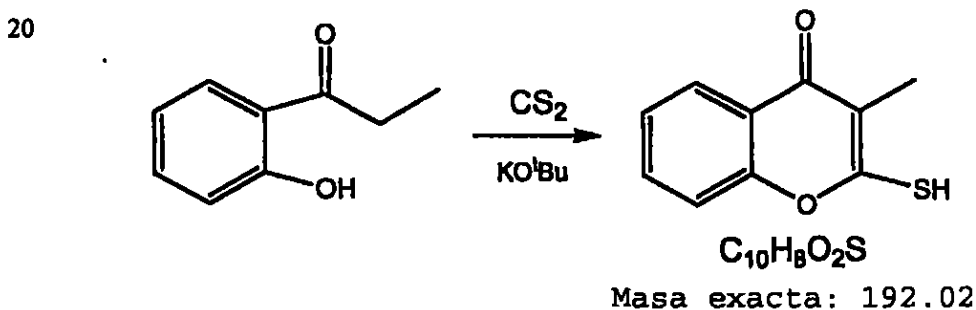
obtener el producto deseado.

5c. Éster metílico del ácido 4-[4-(hidroximetil)-fenil]-butírico



El éster metílico del ácido 4-[4-(hidroximetil)-fenil]-4-oxo-
 10 butírico (8 g, 36 mmol) se disuelve en metanol. Se agrega Pd/C (0.8 g, 10 % en base de peso seco). El frasco es sellado entonces con una división de caucho y un matraz de bola relleno con gas H_2 es aplicado al mismo. La mezcla heterogénea es agitada entonces durante 4 horas después de lo cual el matraz de bola y el tapón son removidos y el
 15 hidrógeno se deja que escape. La mezcla de reacción es filtrada entonces a través de una almohadilla de tierra diatomacea (Celite®) y el filtrado así obtenido es concentrado in vacuo para proporcionar el producto deseado.

5d. 2-tio-3-metil cromen-4-ona



25 A un frasco de fondo redondo de 250 ml cargado con

terc-butoxido de potasio (0.599 mmol) se agrega por goteo una solución del 1-(2-hidroxi-fenil)-propan-1-ona (30 g, 0.199 mmol) y disulfuro de carbono (0.24 mmol) en 75 ml de tolueno con enfriamiento para mantener la temperatura entre 15-22 °C.

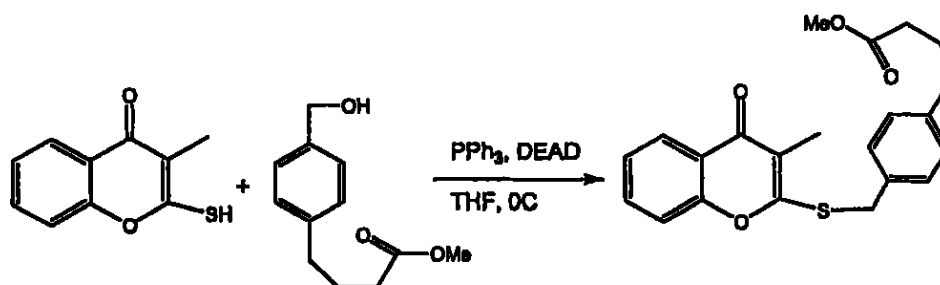
5 La mezcla de reacción se agita durante 4 días a temperatura ambiente después de lo cual la misma es vertida en agua (250 ml). La capa acuosa se separa, se lava con diclorometano y se acidifica con ácido acético hasta que el pH es de 5. Esta es agitada nuevamente durante 2 horas después de lo cual la capa

10 acuosa es vertida en un embudo de separación y extraída con diclorometano (3 x 30 ml). La capa orgánica es lavada entonces con una solución saturada de bicarbonato de sodio seguida por agua. La capa orgánica es secada entonces con salmuera y luego sobre sulfato de sodio y se filtra. El material sin

15 refinar obtenido después de la remoción del solvente orgánico es purificado por cromatografía por desorción súbita (éter:hexanos) para dar la 2-tio-3-metil cromen-4-ona pura.

5e. 2-(éster metílico del ácido 4-(butírico)fenilmetil)tio 3-metil cromen-4-ona

20

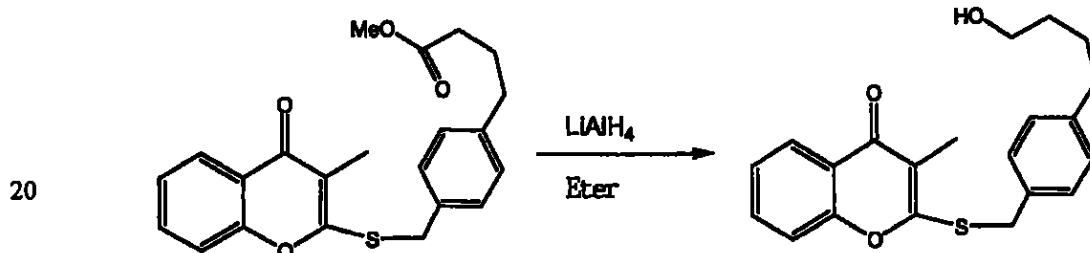


25

Un frasco de fondo redondo de 50 ml es cargado con

trifenilfosfina (33.6 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (3.6 mmol). Luego se agrega THF (30 ml) al frasco y el frasco se enfría a 0 °C. La mezcla anterior se agita durante 30 minutos después de lo cual se agrega 2-tio-3-metil cromen-4-ona (22.4 mmol) y éster metílico del ácido 4-[4-(hidroximetil)-fenil]-butírico (7 g, 33.6 mmol) en un lote. La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 24 horas. Luego se agrega NaHCO₃ al 5 % (10 ml) y la mezcla se vierte en un embudo de separación. La capa acuosa se extrae entonces con acetato de etilo (2 x 25 ml) y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera y luego secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas, y concentradas in vacuo. La purificación del residuo por cromatografía por desorción súbita (acetato de etilo:hexanos) produce el producto anterior.

5f. 2-(4-(4-hidroxibutil)fenilmetil)tio 3-metil cromen-4-ona

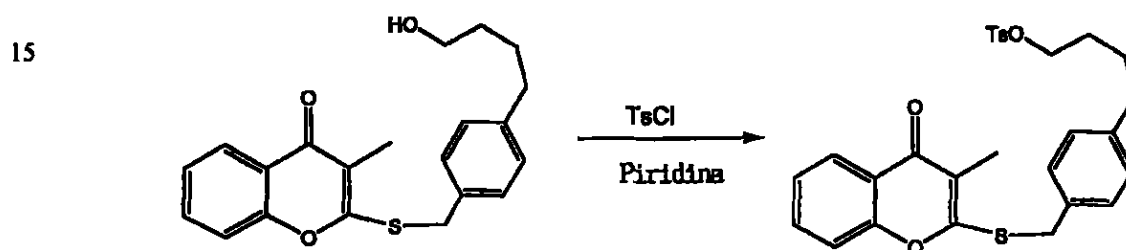


Se carga hidruro de litio y aluminio (33.2 mmol) a un frasco de fondo redondo de 50 ml y se agrega éter (25 ml) al mismo y el frasco se enfría a 0 °C. Se agrega lentamente 2-(4-(éster metílico del ácido butírico)fenilmetil)tio 3-

25

metil cromen-4-ona (7.5 g, 22.15 mmol) disuelto en éter al
 frasco anterior por medio de un embudo de adición de
 igualación de la presión. La mezcla de reacción es agitada
 durante 3 horas después de lo cual se agregaron
 5 secuencialmente agua (1.25 ml), NaOH al 15 % (1.25 ml) y agua
 (3.7 ml) a la misma. Esta se permite agitar durante 20
 minutos después de lo cual los contenidos son filtrados. El
 filtrado es lavado con agua y salmuera y se seca sobre
 sulfato de sodio, se filtra, y se concentra in vacuo para dar
 10 un residuo que es purificado por cromatografía por desorción
 súbita en gel de sílice (éter etílico:hexanos) para dar el
 producto anterior.

5g. 2-(4-(4-tosiloxibutil)fenilmetil)tio 3-metil cromen-4-ona

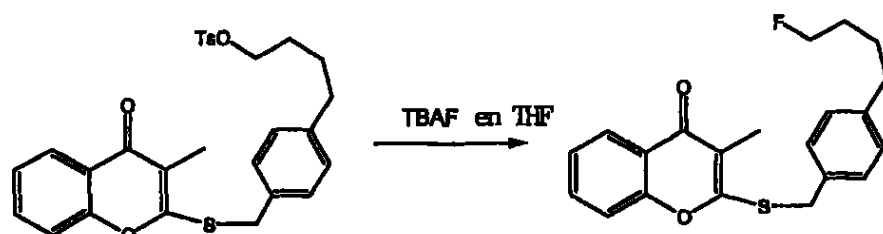


Un frasco de fondo redondo de 50 ml se carga con 2-(4-(4-
 20 hidroxibutil)fenilmetil)tio 3-metil cromen-4-ona (6.0 g, 16.9 mmol) y
 se agrega piridina (15 ml) a la misma. Luego se agrega cloruro de
 toluenosulfonilo (25.4 mmol) en un lote y la mezcla es agitada durante
 8 horas después de lo cual se agregan a la misma agua y acetato de
 etilo. Los contenidos son vertidos en un embudo de separación y las
 25 capas se separan. La capa orgánica se lava con CuSO₄ al 5 % (2 x 10 ml)

GZ/91

y luego con agua y salmuera. Luego se seca la misma sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra in vacuo. El residuo obtenido es purificado por cromatografía por desorción súbita en gel de sílice (acetato de etilo:hexanos) para dar el producto.

5h. 2-(4-(4-fluorobutil)fenilmetil)tio 3-metil cromen-4-ona

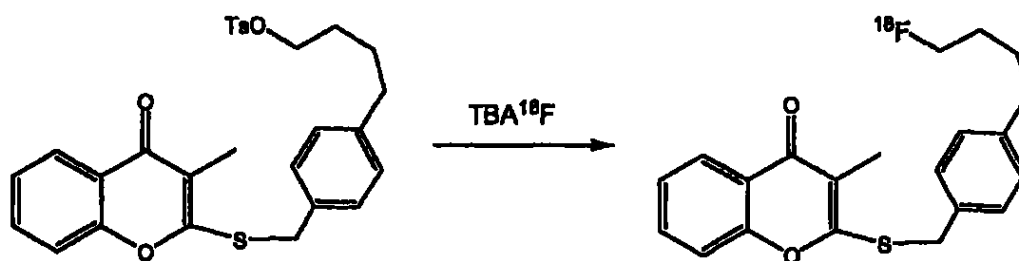


10

La 2-(4-(4-tosiloxibutil)fenilmetil)tio 3-metil cromen-4-ona (7.5 g, 14.7 mmol) se disuelve en THF en un frasco de fondo redondo de 25 ml. Luego se agrega una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (14.7 mmol) (1 M en THF) a la misma y la solución se calienta a reflujo durante 2 horas. Los contenidos son concentrados sobre un evaporador rotatorio y el residuo obtenido es purificado por cromatografía por desorción súbita en gel de sílice (acetato de etilo:hexanos).

15

5i. 2-(4-(4-[^{18}F]-fluorobutil)fenilmetil)tio 3-metil cromen-4-ona



20

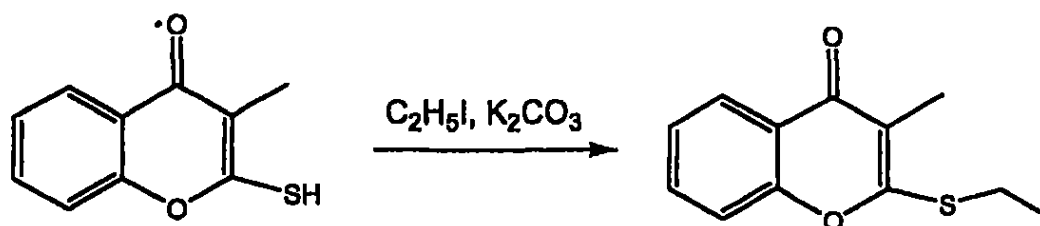
25 El ^{18}F acuoso (16 mCi, 0.1 ml) es agregado a un

97 92

aparato vacutainer que contiene 5 μ l de hidróxido de tetrabutylamonio (solución al 40 % en peso, en agua). La mezcla es concentrada bajo nitrógeno en un baño de aceite a 100 °C y se agrega 250 μ l de acetonitrilo, y éste también es concentrado bajo nitrógeno. El procedimiento es repetido dos veces y luego se agrega 100 μ l de acetonitrilo a la misma y los contenidos se someten a vacío. El THF es agregado previo al punto de sequedad, seguido por 5 mg de 2-(4-(4-tosiloxibutil)fenilmetil)tio 3-metil cromen-4-ona. La mezcla es calentada entonces en un baño de aceite a 70 °C durante 30 minutos. Esta luego se diluye con agua, se aplica a un aparato C18 Sep-Pak, se enjuaga con agua y se eluye con acetonitrilo para dar el compuesto mencionado anteriormente.

Ejemplo 6

6a. Síntesis de la 2-etiltio-3-metil cromen-4-ona



20

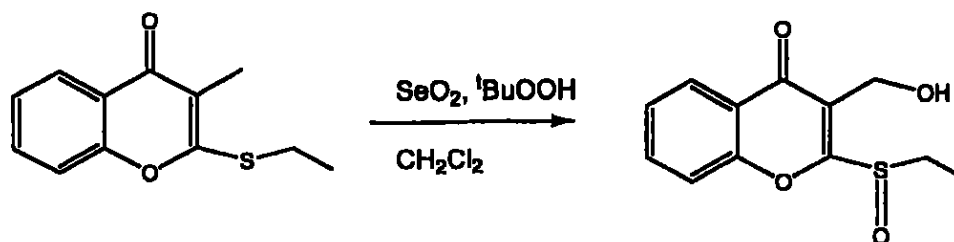
A un frasco de fondo redondo que contiene 2-tio-3-metil cromen-4-ona (10 g, 52 mmol) se agrega DMF. Luego se agregan yodoetano (62.4 mmol) y carbonato de potasio (62.4 mmol) al frasco y la mezcla de reacción se agita durante 3 horas. Luego se agrega agua a la reacción y ésta se vierte en

un embudo de separación. La capa acuosa se extrae entonces con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas son lavadas entonces con agua y salmuera y se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran, y se concentran.

5 El residuo obtenido después de la concentración de la capa orgánica es purificado por cromatografía por desorción súbita en gel de sílice (éter etílico:hexanos) para proporcionar el producto deseado.

6b. 2-etilsulfinil-3-hidroximetil cromen-4-ona

10



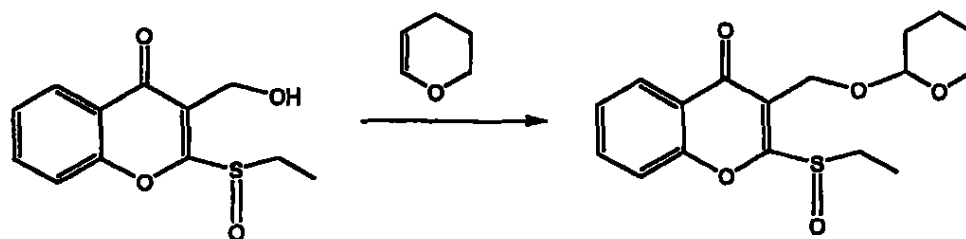
15 Un frasco de fondo redondo de 50 ml es cargado con dióxido de selenio (13.6 mmol) e hidroperóxido de terc-butilo al 90 % (54.5 mmol). A éste se agrega entonces diclorometano (25 ml) y la mezcla es agitada durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se agrega 2-etiltio-3-metil cromen-4-
20 ona (6 g, 27.2 mmol) al frasco y la mezcla de reacción se agita durante 10 horas. El diclorometano es removido sobre el evaporador rotatorio y se agrega éter al residuo. La fase orgánica se lava con KOH al 10 % y una vez con salmuera. El solvente es removido nuevamente y se agregan ácido acético
25 frío y sulfuro de metilo al frasco. Los contenidos son

94

agitados durante algunas horas después de lo cual se agrega K_2CO_3 al 20 % al frasco. La fase acuosa es extraída con acetato de etilo, lavada con agua y salmuera, y secada sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El residuo
5 obtenido después de la concentración es purificado utilizando cromatografía por desorción súbita en gel de sílice (éter etílico:hexanos).

6c. 2-etilsulfinil-3-((2-tetrahidropirani)loxi)metil) cromo-
4-ona

10

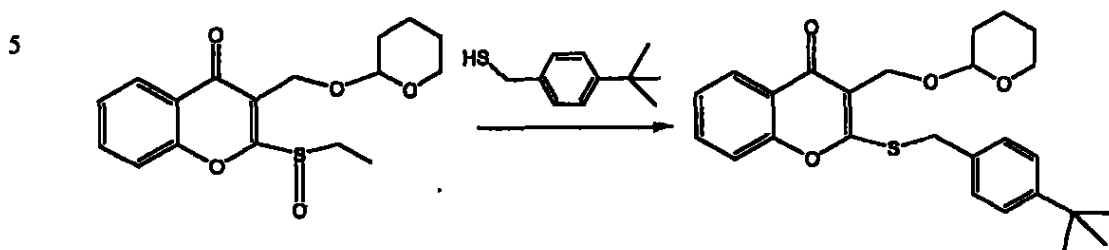


15 A la 2-etilsulfinil-3-hidroximetil cromo-4-ona (5 g, 19.8 mmol) disuelta en diclorometano (20 ml) en un frasco de fondo redondo de 25 ml, se agregan dihidropirano (29.7 mmol) y ácido toluenosulfónico (0.99 mol). La mezcla de
20 reacción es agitada durante 3 horas después de lo cual la misma es vertida en un embudo de separación y se agrega agua. El acetato de etilo es agregado entonces y las capas son separadas. La fase orgánica es lavada con agua (3 x 10) y salmuera, y se seca sobre sulfato de sodio, y se filtra. El filtrado es concentrado in vacuo y el residuo obtenido es
25 purificado por cromatografía por desorción súbita en gel de

46 95

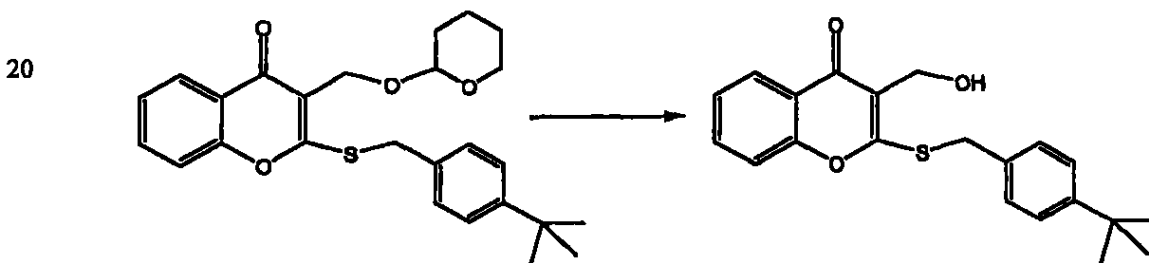
sílice (éter etílico:hexanos) para dar el producto anterior.

6d. 2-(4-tercbutilbencil)tio-3-((2-tetrahidropiraniiloxi)-metil) cromen-4-ona



En un frasco de fondo redondo de 25 ml se introduce
 10 2-etilsulfinil-3-((2-tetrahidropiraniiloxi)-metil) cromen-4-ona
 (5 g, 14.87 mmol). Luego se agrega acetonitrilo al mismo
 seguido por 4-tercbutilbencil mercaptano (74.3 mmol). La
 mezcla de reacción es agitada durante 10 horas a temperatura
 ambiente, después de lo cual el solvente es removido in
 15 vacuo. El residuo sin refinar obtenido es purificado por
 cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexanos)
 para obtener el producto.

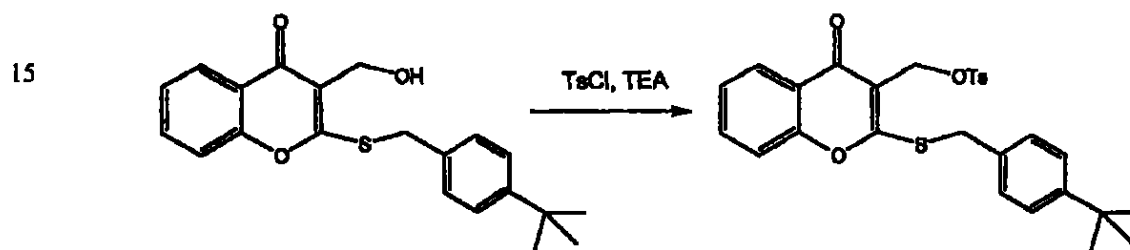
6e. 2-(4-terc-butilbencil)tio-3-hidroximetil cromen-4-ona



La 2-(4-tercbutilbencil)tio-3-((2-
 25 tetrahidropiraniiloxi)-metil) cromen-4-ona (5.5 g, 12.55 mmol)

se disuelve en tetrahidrofurano en un frasco de fondo redondo de 50 ml. Luego se agregan ácido acético y agua de tal modo que la proporción de THF:ácido acético:agua sea de 4:2:1 (28 ml). El frasco es calentado a 45 °C y la mezcla se agita durante 3 horas. Después del enfriamiento del frasco, los contenidos son vertidos en un embudo de separación y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica es lavada entonces con agua y salmuera y se seca sobre sulfato de sodio y se filtra. El filtrado es concentrado in vacuo y el residuo obtenido es purificado por cromatografía por desorción súbita en gel de sílice (acetato de etilo:hexanos) para dar el producto mencionado anteriormente.

6f. 2-(4-terc-butilbencil)tio-3-tosiloximetil cromen-4-ona



En un frasco de fondo redondo de 25 ml se introduce la 2-(4-terc-butilbencil)tio-3-hidroximetil cromen-4-ona (3 g, 8.47 mmol) y ésta se disuelve en diclorometano (10 ml). Luego se agregan el cloruro de toluenosulfonilo (12.7 mmol) y trietilamina (12.7 mmol) a la misma y la mezcla de reacción se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. El solvente es removido entonces in vacuo y el residuo obtenido es

20

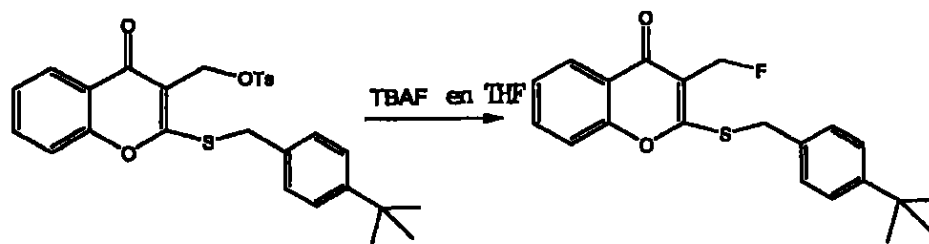
25

97

purificado por cromatografía por desorción súbita en gel de sílice (acetato de etilo:hexanos) para dar el compuesto mencionado anteriormente.

6g. 2-(4-terc-butilbencil)tio-3-fluorometil cromen-4-ona

5

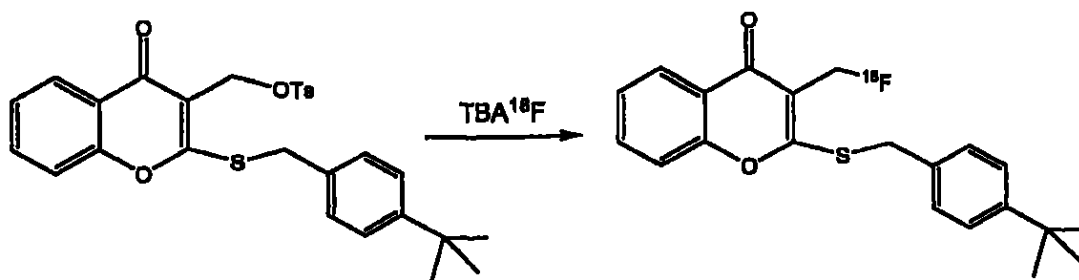


La 2-(4-terc-butilbencil)tio-3-tosiloximetil cromen-4-ona (3 g, 5.9 mmol) es introducida en un frasco de fondo redondo de 15 ml y se agrega a la misma una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (5.9 mmol; 1 M en THF). La solución es calentada a reflujo durante 3 horas después de lo cual se remueven todas las sustancias volátiles y el residuo obtenido es purificado por cromatografía por desorción súbita en gel de sílice (acetato de etilo:hexanos).

15

6h. 2-(4-terc-butilbencil)tio-3-[18F]-fluorometil cromen-4-ona

20



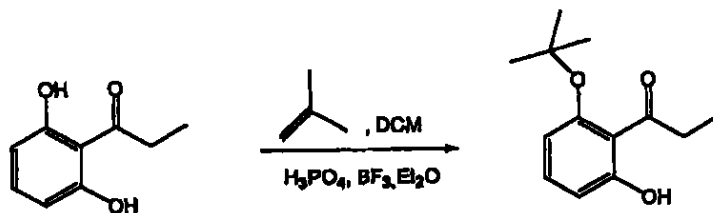
25

El 18F acuoso (16 mCi, 0.1 ml) es agregado a un

aparato vacutainer que contiene 5 μ l de hidróxido de tetrabutylamonio (solución al 40 % en peso, en agua). La mezcla es concentrada bajo nitrógeno en un baño de aceite a 100 °C y se agregan 250 μ l de acetonitrilo, y éste también es concentrado bajo nitrógeno. El procedimiento es repetido dos veces y luego se agrega 100 μ l de acetonitrilo a la misma y los contenidos se someten a vacío. Previo a que se seque completamente, se agrega THF, seguido por 5 mg de 2-(4-terc-butilbencil)tio-3-tosiloximetil cromen-4-ona. La mezcla es calentada entonces en un baño de aceite a 70 °C durante 30 minutos. Esta es diluida entonces con agua, se aplica a un aparato C18 Sep-Pak, se enjuaga con agua y se eluye con acetonitrilo para dar el compuesto mencionado anteriormente.

Ejemplo 7

7a. 2'-tercbutoxi-6'-hidroxi propiofenona

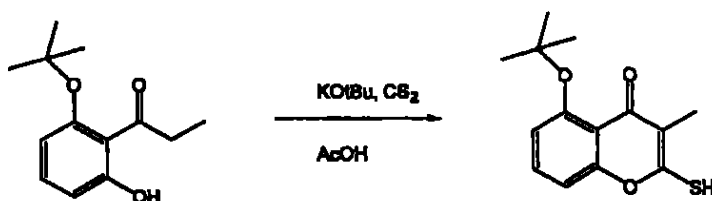


A un frasco de fondo redondo de 100 ml se agrega la 2',6'-dihidroxipropiofenona (25 g, 0.15 mol) y a la misma se agrega entonces diclorometano (50 ml). Luego se enfría ésta a -75 °C y luego se agregan 2.6 ml de H_3PO_4 al mismo seguido por 6.22 ml de eterato de trifluoruro de boro y luego isobutileno (125 ml). La reacción es agitada entonces a -75 °C durante

+ 99

1.5 horas y luego a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción es vertida entonces en una solución de hidróxido de amonio 2N (200 ml) y se extrae con diclorometano. La capa orgánica es lavada entonces con agua y luego con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio y se filtra. El residuo sin refinar obtenido después de la concentración del filtrado es purificado por cromatografía por desorción súbita utilizando gel de sílice (acetato de etilo:hexanos) para dar el producto anterior.

10 7b. 5-tercbutoxi-2-tio-3-metil cromen-4-ona



15 A un frasco de fondo redondo de 100 ml cargado con terc-butóxido de potasio (270 mmol) se agrega por goteo una solución de 2'-tercbutoxi-6'-hidroxi propiofenona (20 g, 90 mmol) y disulfuro de carbono (99 mmol) en 50 ml de tolueno con enfriamiento para mantener la temperatura entre 15-22 °C.

20 La mezcla de reacción es agitada durante 4 días a temperatura ambiente después de lo cual la misma es vertida en agua (250 ml). La capa acuosa es separada, lavada con diclorometano y acidificada con ácido acético hasta que el pH sea de 5. Esta es agitada nuevamente durante 2 horas después de lo cual, la

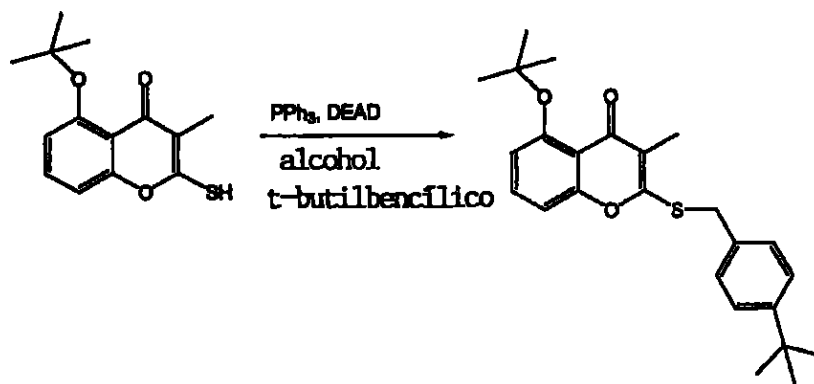
25 capa acuosa es vertida en un embudo de separación y se extrae

~~107~~ 100

con diclorometano (3 x 40 ml). La capa orgánica se lava entonces con una solución saturada de dicarbonato de sodio seguido por agua. La capa orgánica es secada entonces con salmuera y luego sobre sulfato de sodio y se filtra. El material sin refinar obtenido después de la concentración del filtrado es purificado por cromatografía por desorción súbita para dar la 2-tio-3-metil cromen-4-ona pura.

7c. 2-(4-tercbutilbencilmercapto)-3-metil-5-tercbutoxi cromen-4-ona

10



15

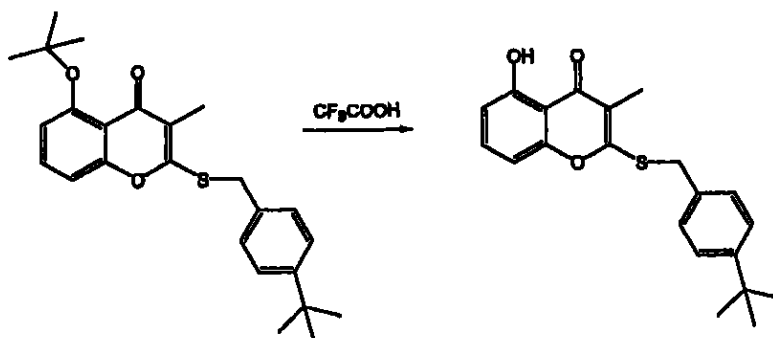
Un frasco de fondo redondo de 50 ml se carga con trifenilfosfina (37.8 mmol) y dietilazodicarboxilato (37.8 mmol). Luego se agrega THF (20 ml) al frasco y el frasco es enfriado a 0 °C. La mezcla anterior es agitada durante 30 minutos, después de lo cual se agregan la 2-tio-3-metil 5-terc-butoxi cromen-4-ona (10 g, 37.8 mmol) y alcohol 4-tercbutilbencílico (38 mmol) en un lote. La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 24 horas. Luego se agrega NaHCO₃ al 5 % y la mezcla

~~10~~ 101

se vertió en un embudo de separación. La capa acuosa es extraída entonces con acetato de etilo (2 x 25 ml) y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera y luego secadas sobre sulfato de magnesio, se filtran, y se concentran in vacuo. La purificación del residuo por cromatografía por desorción súbita produce el producto anterior.

7d. 2-(4-tercbutilbencilmercapto)-3-metil-5-hidroxi cromen-4-ona

10

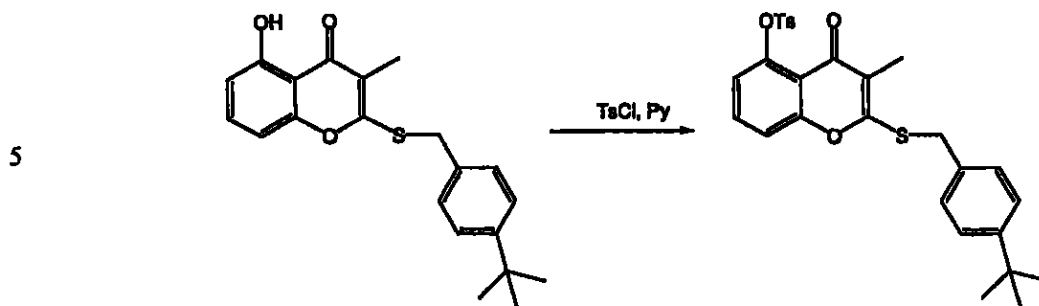


15

Un frasco de fondo redondo de 50 ml es cargado con la 2-(4-tercbutilbencilmercapto)-3-metil-5-tercbutoxi cromen-4-ona (10 g, 24.3 mmol). A esta se agrega entonces ácido trifluoroacético anhidro (15 ml) y la mezcla de reacción se agita durante 8 horas a 0 °C. Luego se agrega diclorometano al frasco y la mezcla se vierte en un embudo de separación. Luego se lava la misma con agua y luego con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio y se filtra. El filtrado es concentrado entonces in vacuo y el residuo obtenido es purificado por cromatografía por desorción súbita en gel de sílice (acetato de

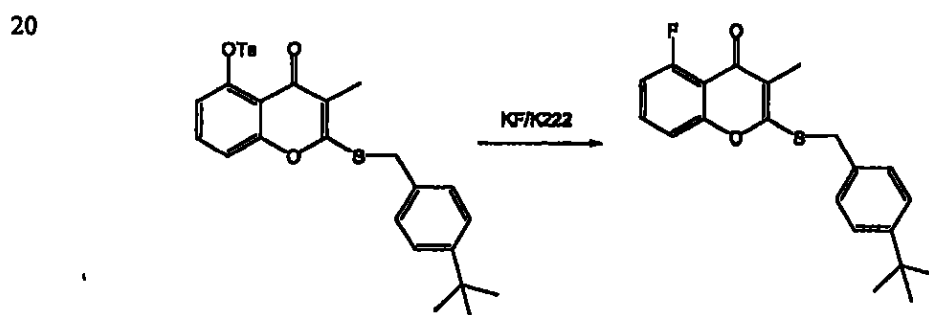
etilo:hexanos) para obtener el producto deseado.

7e. 2-(4-tercbutilbencilmercapto)-3-metil-5-tosiloxi cromen-4-ona



La 2-(4-terc-butylbencilmercapto)-3-metil-5-hidroxi cromen-4-ona (5 g, 14.1 mmol) se disuelve en piridina en un frasco de fondo redondo de 25 ml y se agrega a la misma cloruro de p-toluenosulfonilo (15 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 8 horas. Luego se agrega agua al frasco y los contenidos son vertidos en un embudo de separación. Se agrega acetato de etilo y las capas se separan. La capa orgánica es lavada entonces con agua y salmuera y se seca sobre sulfato de sodio y se filtra. El filtrado es concentrado in vacuo y el residuo obtenido es purificado por cromatografía por desorción súbita en gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para dar el producto anterior.

7f. 2-(4-tercbutilbencilmercapto)-3-metil-5-fluoro cromen-4-ona

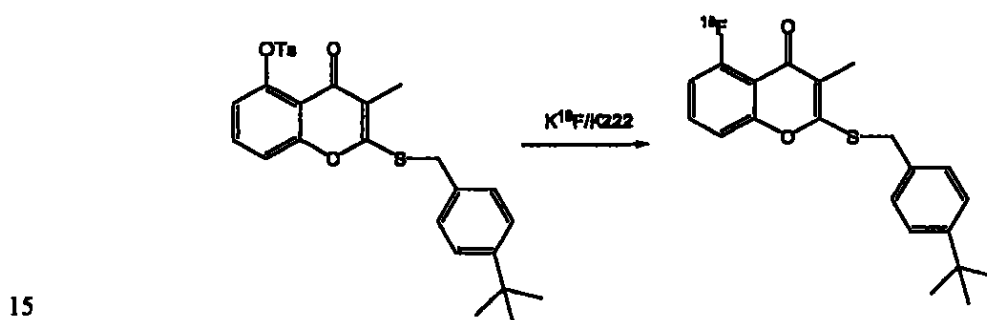


25 La 2-(4-tercbutilbencilmercapto)-3-metil-5-tosiloxi

104 103

cromen-4-ona (200 mg, 0.39 mmol) se disuelve en THF en un
frasco de fondo redondo de 15 ml y se agregan fluoruro de
potasio (0.39 mmol) y Kryptofix (0.39 mmol) a la misma. La
solución es calentada a reflujo durante 3 horas después de lo
5 cual la misma es enfriada a temperatura ambiente. La mezcla
de reacción es concentrada entonces y el residuo sin refinar
obtenido es purificado por cromatografía por desorción súbita
en gel del sílice para obtener el producto anterior.

7g. 2-(4-tercbutilbencilmercapto)-3-metil-5-[^{18}F]-fluoro
10 cromen-4-ona



A un vial de reacción de 5 ml que contiene 100 μCi de ^{18}F en
300 mg de ^{18}O agua se agrega 1 ml de una solución que consiste de 10 mg
de Kryptofix, 1 mg de carbonato de potasio, 0.005 ml de agua y 0.95 ml
de acetonitrilo. El vial se calienta para remover la totalidad de los
20 solventes y se agrega acetonitrilo seco (1 ml) al vial. Este también es
removido por evaporación. La 2-(4-tercbutilbencilmercapto)-3-metil-5-
tosiloxi cromen-4-ona (5 mg) en acetonitrilo es agregada entonces a la
misma. El vial es sellado y calentado durante 30 minutos a 100 $^{\circ}\text{C}$. La
mezcla es diluida con diclorometano y se hace pasar a través de un
25 aparato Sep-Pak y se eluye con tetrahidrofurano. El solvente es

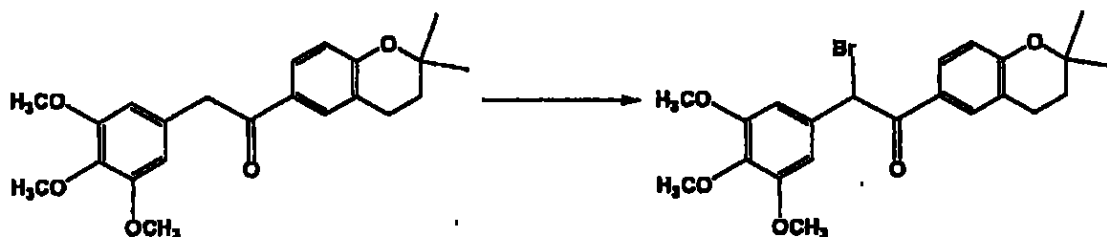
~~10~~ 104

evaporado para dar el compuesto deseado.

Ejemplo 8

8a. 2-bromo-1-(2,2-dimetil-croman-6-il)-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-etanona

5



A una solución de 1-(2,2-dimetil-croman-6-il)-2-(3,4,5-trimeto-

10 ximi-fenil)-etanona (37 g, 0.1 mol, Chemistry and Biology 2000, 7, 979) en tetracloruro de carbono (300 ml) se agrega bromo (16.0 g, 0.1 mol) a tal velocidad para obtener una decoloración continua de la mezcla de reacción. Después que la adición es complementada (aproximadamente 10 minutos), la mezcla de reacción es evaporada bajo

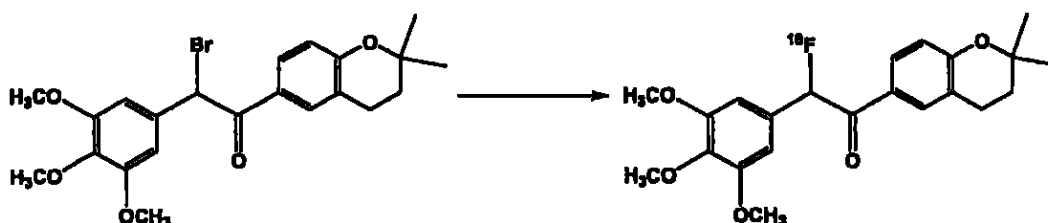
15 presión reducida para obtener la 2-bromo-1-(2,2-dimetil-croman-6-il)-2-(3,4,5-trimeto-

ximi-fenil)-etanona, la cual fue utilizada en la siguiente etapa sin purificación adicional.

8b. 2-[¹⁸F]fluoro-1-(2,2-dimetil-croman-6-il)-2-(3,4,5-trimeto-

ximi-fenil)-etanona

20



A un vial de reacción de 5 ml que contiene 50 mCi de

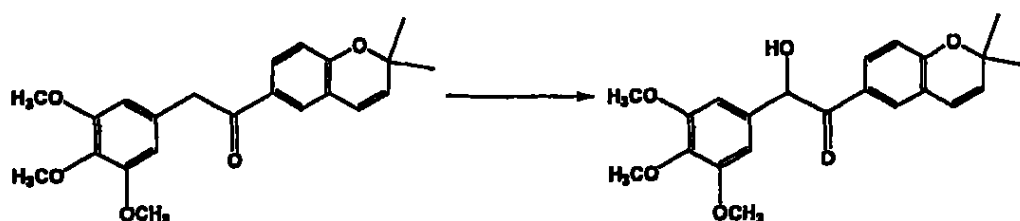
25 ¹⁸F en 300 mg de 180 agua se agrega 1 ml de una solución que

10/105

consiste de 10 mg de Kryptofix, 1 mg de carbonato de potasio, 0.005 ml de agua y 0.95 ml de acetonitrilo. El vial es calentado para remover la totalidad de los solventes y se agrega nuevamente acetonitrilo seco al vial (1 ml), el cual es removido una vez más bajo vacío. Luego se agrega tributil-[2-(2,2-dimetil-2H-cromen-6-il)-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenil]-estannano (5 mg) en acetonitrilo al vial. El vial es sellado y calentado durante 30 minutos a 100 °C. La mezcla se diluye con diclorometano y se hace pasar a través de un aparato Sep-Pak y se eluye con THF. El filtrado es concentrado para obtener la 2-[¹⁸F]fluoro-1-(2,2-dimetil-croman-6-il)-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-etanona.

Ejemplo 9

9a. 1-(2,2-dimetil-2H-cromen-6-il)-2-hidroxi-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-etanona



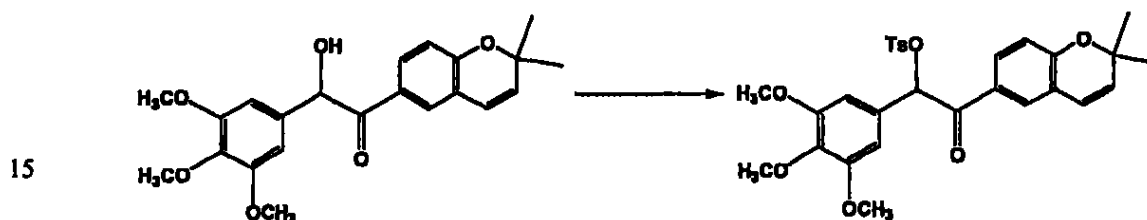
20

La 1-(2,2-dimetil-croman-6-il)-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-etanona (184.1 mg, 0.5 mmol) disuelta en THF (3 ml) es agregada por goteo a una solución fría (-78 °C), agitada, de NaHMDS (0.6 ml, 1.0 M en THF) en THF (3 ml). La mezcla de reacción resultante se agita durante 30 minutos antes de que

25

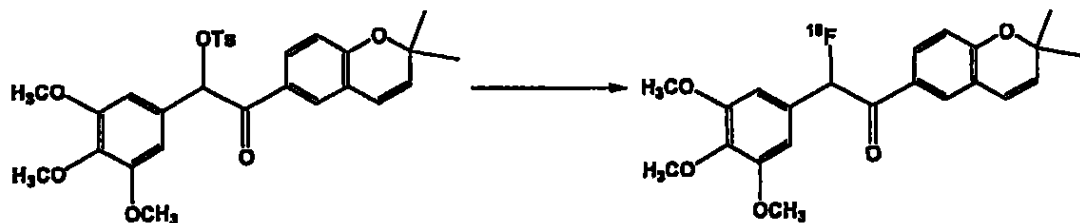
se agregue por goteo (+/-)-alcanforil-sulfoniloxaziridina (187 mg, 0.75 mmol) en THF (3 ml). Después de 15 minutos la mezcla de reacción se apaga con una solución de NH₄I saturada (acuosa) (3 ml) y se diluye con éter dietílico. La mezcla se
 5 deja calentar hasta temperatura ambiente. La capa acuosa se extrae con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran, y se concentran. La 1-(2,2-dimetil-2H-cromen-6-il)-2-hidroxi-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-etanona sin refinar es
 10 purificada utilizando cromatografía en gel de sílice.

9b. Éster 2-(2,2-dimetil-2H-cromen-6-il)-2-oxo-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-etílico del ácido tolueno-4-sulfónico



A una solución agitada de 1-(2,2-dimetil-2H-cromen-6-il)-2-hidroxi-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-etanona (28 mg, 0.073 mmol) en diclorometano (1.5 ml) se agrega cloruro de p-toluenosulfonilo (15.3 mg, 0.080 mmol) y piridina (6.47 µl, 0.080 mmol). La mezcla de reacción continúa agitándose a temperatura ambiente. El material sin refinar es purificado utilizando cromatografía en gel de sílice.

9c. 1-(2,2-dimetil-2H-cromen-6-il)-2-[18F]fluoro-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-etanona
 25



5

Un aparato vacutainer silanizado, de 10 ml, de pared delgada, con un tapón silanizado, es cargado con hidróxido de tetrabutil amonio (5 ul, solución al 40 % p/v en agua) y una solución de ¹⁸F- en agua (10 mCi, 200 ul). La mezcla

10 resultante es evaporada a sequedad bajo un flujo de nitrógeno a 100 °C. El residuo es secado adicionalmente por la adición y la evaporación repetidas de acetonitrilo (3 x 200 ul). Una alícuota adicional de acetonitrilo es agregada y concentrada bajo vacío sin calentamiento. Previo a la remoción completa

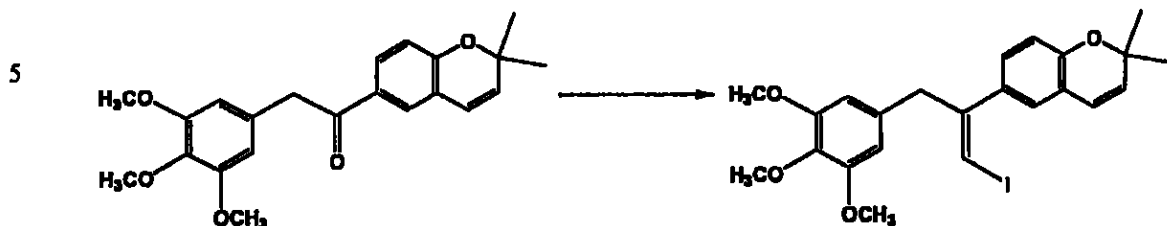
15 del solvente, se agrega THF (150 ml), el vial es abierto y se agrega el éster 2-(2,2-dimetil-2H-cromen-6-il)-2-oxo-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-etílico del ácido 4-sulfónico (2 mg) en una porción. El vial se vuelve a tapar y se calienta a 65°C durante 30 minutos. Después del enfriamiento, el vial es

20 diluido con agua (4 ml) y se hace pasar a través de un cartucho de gel de sílice (Waters Light C18 Sep-Pak precargado) para cargar la muestra. El cartucho es enjuagado con agua y se eluye con acetonitrilo (2 ml). El acetonitrilo es evaporado y el residuo se purifica por medio de CLAR para

25 dar el producto deseado.

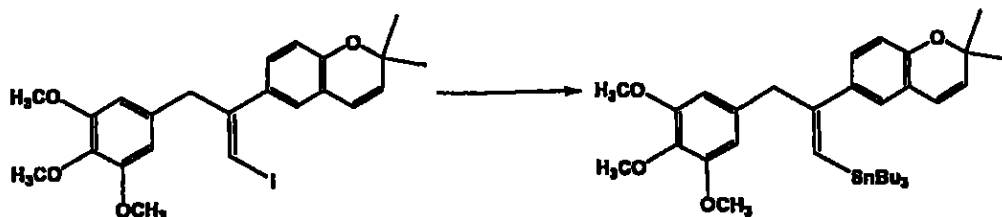
Ejemplo 10

10a. 6-[2-yodo-1-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-vinil]-2,2-dimetil-2H-cromeno



Se disuelven diodometano (26.88 g, 0.1 mol) y
 10 trifenil fosfina (26.23 g, 0.1 mol) en éter y se agitan a
 temperatura ambiente durante 24 horas. La sal de iluro
 resultante es colectada por filtración y se seca bajo vacío.
 La sal de iluro es disuelta en THF (100 ml) y se enfría a -78
 °C. Se agrega por goteo hexametildisilazuro de N-sodio (18.34
 15 g, 0.1 mol) a la mezcla de reacción en agitación. La mezcla
 de reacción es agitada durante otros 30 minutos. La cetona
 (36.82 g, 0.1 mol) disuelta en THF (50 ml) es agregada a la
 mezcla de reacción. La reacción es calentada a 0 °C. Después
 de 2 horas, la mezcla de reacción es apagada con NH₄Cl
 20 saturado (acuoso). La capa acuosa se extrae con éter
 dietílico. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con
 agua, salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran,
 se concentran, y se purifican por cromatografía.

10b. Tributyl-[2-(2,2-dimetil-2H-cromen-6-il)-3-(3,4,5-
 25 trimetoxi-fenil)-propenil]-estannano



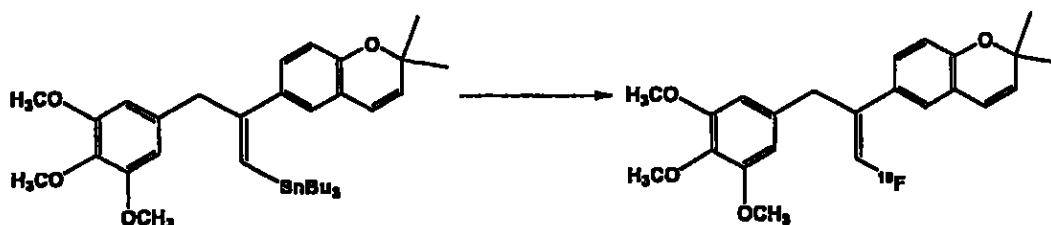
5 A una solución de 6-[2-yodo-1-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-vinil]-2,2-dimetil-2H-cromeno (974 mg, 1.98 mmol) en 1,4-dioxano (9 ml) se agregan tri-n-butiletetil-estannano (650 mg, 2.05 mmol), LiCl (252 mg, 594 mmol), Pd(PPh₃)₄ (46 mg, 0.04 mmol), y algunos cristales de 2,6-di-terc-butil-4-metil fenol. La suspensión resultante es calentada a

10 reflujo durante 4 horas, se enfría a temperatura ambiente y se trata con piridina (1 ml) y fluoruro de piridinio (2 ml, solución 1.4 M en THF, 2.8 mmol). La mezcla resultante es agitada a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se diluye con éter dietílico y se filtra a través de una almohadilla pequeña de tierra diatomácea (Celite®). El

15 filtrado se lava con agua, HCl al 10 %, agua, salmuera, y se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se concentra. El material sin refinar es utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10c. 6-[2-[¹⁸F]fluoro-1-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-vinil]-2,2-dimetil-2H-cromeno

20



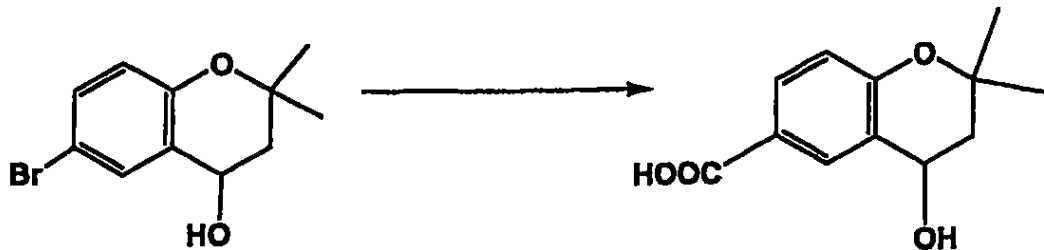
25

A un vial de reacción de 5 ml que contiene 50 mCi de

18F en 300 mg de 18O agua se agrega un 1 ml de una solución que consiste de 10 mg de Kryptofix, 1 mg de carbonato de potasio, 0.005 ml de agua y 0.95 ml de acetonitrilo. El vial es calentado para remover la totalidad de los solventes y se
 5 agrega acetonitrilo seco (1 ml) nuevamente al vial, el cual es removido una vez más bajo vacío. Luego se agrega tributyl-[2-(2,2-dimetil-2H-cromen-6-il)-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenil]-estannano (5 mg) en acetonitrilo al vial. El vial se sella y se calienta durante 30 minutos a 100 °C. La mezcla
 10 se diluye con diclorometano, y se hace pasar a través de un aparato Sep-Pak y se eluye con THF. El filtrado es concentrado para obtener el 6-[2-[18F]fluoro-1-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-vinil]-2,2-dimetil-2H-cromeno.

Ejemplo 11

15 11a. Ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-carboxílico



20

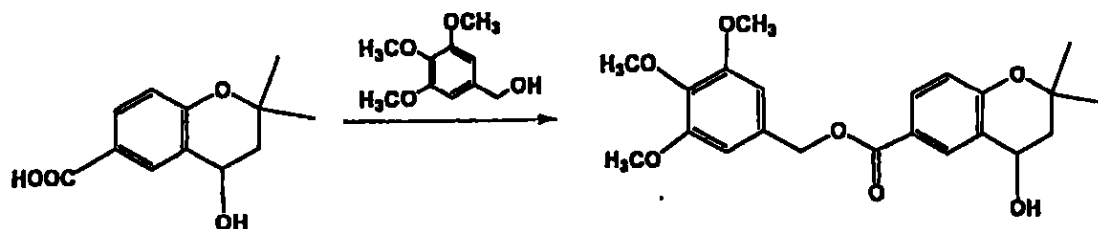
Una solución del 6-bromo-2,2-dimetil-cromanol-4-ol (2.42 g, 10 mmol, Buckle, D. R. et al, J. Med. Chem. 1990, 33, 3028) en THF anhidro (50 ml) se enfría a -78 °C. Se agrega por goteo n-BuLi (2.5 M en hexano, 9.0 ml, 22.6 mmol)
 25 a la mezcla de reacción en agitación. La mezcla de reacción

H2 III

continúa agitándose a -78°C durante unos 15 minutos adicionales. Se burbujea dióxido de carbono gaseoso a través de la mezcla de reacción, y la temperatura se deja que se eleve a 25°C . Después de 12 horas, las sustancias volátiles son removidas por evaporación bajo presión reducida, y el material sin refinar es recibido en agua. La capa acuosa es acidificada con HCl 1 N y se extrae con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran. El producto sin refinar es utilizado en la siguiente etapa sin purificación.

11b. Éster 3,4,5-trimetoxi-bencílico del ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-carboxílico

15



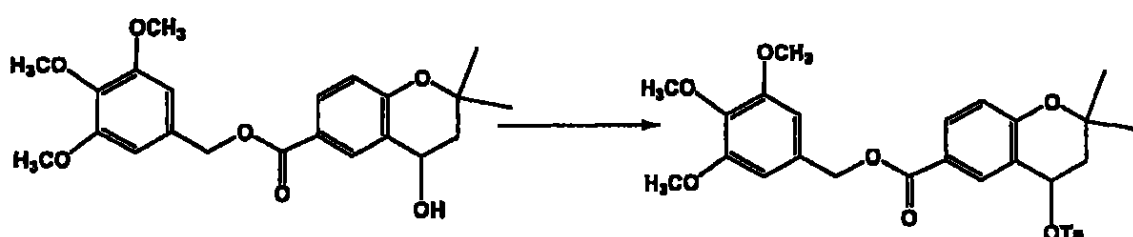
El (3,4,5-trimetoxi fenil)metanol (1.98 g, 10 mmol) y dimetilaminopiridina (1.47 g, 12 mmol) se disuelven en diclorometano anhidro (50 ml). La solución es enfriada a 0°C . Se agrega por goteo 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (4.31 g, 15 mmol) disuelta en diclorometano (50 ml). La mezcla de reacción continúa agitándose a 0°C durante unas 2 horas adicionales y luego se deja que alcance

113

112

la temperatura ambiente. Después de 12 horas, la mezcla de reacción es apagada con NH_4Cl saturado. La capa acuosa se extrae con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran, y se concentran. El éster 3,4,5-trimetoxi bencílico del ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-carboxílico sin refinar es purificado utilizando cromatografía en gel de sílice.

11c. Éster 3,4,5-trimetoxi-bencílico del ácido 2,2-dimetil-4-(tolueno-4-sulfoniloxi)-croman-6-carboxílico



15

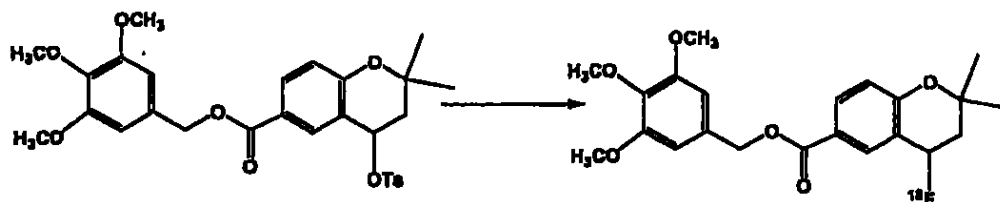
A una solución en agitación del éster 3,4,5-trimetoxibencílico del ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-carboxílico (29.4 mg, 0.073 mmol) en diclorometano (1.5 ml) se agregan TsCl (15.3 mg, 0.080 mmol) y piridina (6.47 μl , 0.080 mmol). La mezcla de reacción continúa agitándose a temperatura ambiente. El material sin refinar es purificado utilizando cromatografía en gel de sílice para dar el éster 3,4,5-trimetoxi-bencílico del ácido 2,2-dimetil-4-(tolueno-4-sulfoniloxi)-croman-6-carboxílico.

25 11d. Éster 3,4,5-trimetoxi-bencílico del ácido 4-[^{18}F]fluoro-

114

113

2,2-dimetil-croman-6-carboxílico



Un aparato vacutainer silanizado, de 10 ml, de pared delgada, con un tapón silanizado, se carga con hidróxido de tetrabutil amonio (5 ul, solución al 40 % p/v en agua) y una solución de $^{18}\text{F}^-$ en agua (10 mCi, 200 ul). La mezcla

10 resultante es evaporada a sequedad bajo un flujo de nitrógeno a 100 °C. El residuo es secado adicionalmente por la adición y evaporación repetidas de acetonitrilo (3 x 200 ul). Se agrega una alícuota adicional de acetonitrilo y se concentra bajo vacío sin calentamiento. Previo a la remoción completa

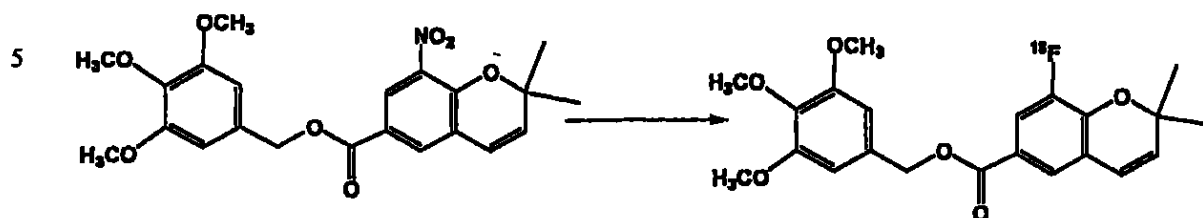
15 del solvente, se agrega THF (150 ul), el vial es destapado y se agrega en una porción el éster 3,4,5-trimetoxi-bencílico del ácido 2,2-dimetil-4-(tolueno-4-sulfonilo)-croman-6-carboxílico (2 mg). El vial se vuelve a tapar y se calienta a 65 °C durante 30 minutos. Después del enfriamiento, el vial

20 es diluido con agua (4 ml) y se hace pasar a través de un cartucho de gel de sílice (Waters Light C-18 Sep-Pak precargado) para cargar la muestra. El cartucho es enjuagado con agua y eluido con acetonitrilo (2 ml). El acetonitrilo es evaporado y el residuo se purifica por medio de CLAR para dar el producto deseado.

117 114

Ejemplo 12

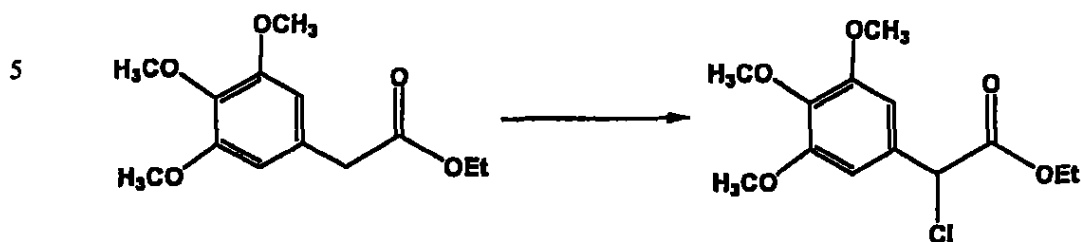
Síntesis del éster 3,4,5-trimetoxi-bencílico del ácido 8-[18F]fluoro-2,2-dimetil-2H-cromeno-6-carboxílico



Un aparato vacutainer silanizado, de 10 ml, de pared delgada, con un tapón silanizado, se carga con hidróxido de tetrabutil amonio (5
10 ul, solución al 40 % p/v en agua) y una solución de 18F- en agua (10 mCi, 200 ul). La mezcla resultante es evaporada a sequedad bajo un flujo de nitrógeno a 100 grados C. El residuo se seca además por la adición y evaporación repetidas del acetonitrilo (3 x 200 ul). Se agrega una alícuota adicional de acetonitrilo y se concentra bajo vacío
15 sin calentamiento. Previo a la remoción completa del solvente, se agrega THF (150 µl), el vial es destapado y se agrega en una porción el éster 3,4,5-trimetoxi-bencílico del ácido 2,2-dimetil-8-nitro-2H-cromeno-6-carboxílico, preparado previamente por Chemistry and Biology 2000, 7, 979, (2 mg). El vial se vuelve a tapar y se calienta a 65 °C
20 durante 30 minutos. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, el vial es diluido con agua (4 ml) y se hace pasar a través de un cartucho de gel de sílice (Waters Light C-18 Sep-Pak precargado) para cargar la muestra. El cartucho es enjuagado con agua y eluido con acetonitrilo (2 ml). El acetonitrilo es evaporado y el residuo es purificado por medio
25 de CLAR para dar el producto deseado.

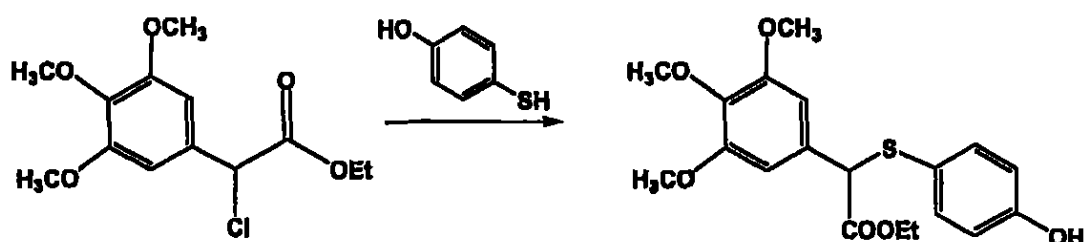
Ejemplo 13

13a. Éster etílico del ácido (4-hidroxi-fenilsulfanil)-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-acético



El cloruro de trimetilsililo (4.52 g, 14 mmol) y
 10 éster etílico del ácido (3,4,5-trimetoxi-fenil)-acético (2.03
 g, 8 mmol) en THF (25 ml) se agregan sucesivamente a una
 solución de diisopropilamida de litio (preparada a partir de
 diisopropilamina (8.8 mmol) y n-butil litio (1.6 N en hexano,
 5.5 ml) en THF (25 ml) a -78 °C. La mezcla se agita a -78 °C
 15 durante 1 hora. La N-clorosuccinimida (1.12 g, 8.4 mmol) es
 agregada en una porción a la solución agitada. La mezcla de
 reacción se deja calentar hasta 0 °C durante 3 horas, se
 agita a 0 °C durante 30 minutos y luego se diluye con agua.
 La capa acuosa se extrae con diclorometano. Las capas
 20 orgánicas combinadas se lavan con agua, salmuera, se secan
 sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran. El
 producto sin refinar es purificado utilizando cromatografía
 en gel de sílice.

13b. Éster etílico del ácido 4-hidroxi-fenilsulfanil)-(3,4,5-
 25 trimetoxi-fenil)-acético

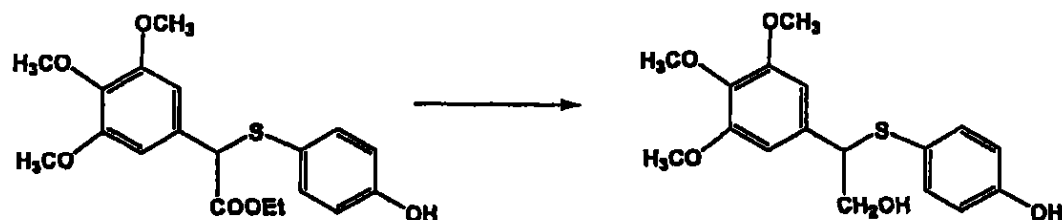


5

A una solución del 4-mercapto-fenol (1.26 g, 10 mmol), K_2CO_3 (4.14 g, 30 mmol) e yoduro de tetrabutil amonio (0.74 g, 2 mmol) disuelta en DMF (20 ml) se agrega por goteo éster etílico del ácido 4-cloro-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-
 10 acético (2.88 g, 10 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla de reacción continúa agitándose a temperatura ambiente. Después de 12 horas, la mezcla de reacción se apaga con HCl al 3 % (acuoso). La capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, salmuera, se
 15 secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran. El producto sin refinar es purificado utilizando cromatografía en gel de sílice.

13c. 4-[2-hidroxi-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-etilsulfanil]-
 fenol

20



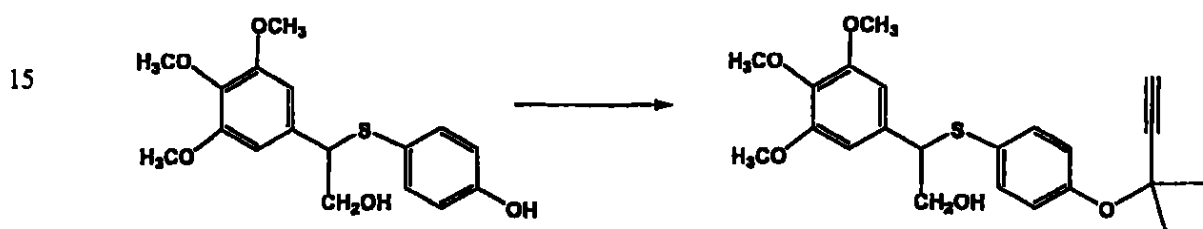
25

El éster etílico del ácido 4-hidroxi-fenilsulfanil)-

117

(3,4,5-trimetoxi-fenil)-acético (4.8 g, 12.7 mmol) disuelto en THF (30 ml) es agregado rápidamente a una solución enfriada (0 °C) de hidruro de litio y aluminio (3.15 g, 12.7 mmol) en THF (32.7 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Después de 1.5 horas, la mezcla de reacción se apaga con HCl 2.5 N y se diluye con agua. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran. El producto sin refinar es purificado utilizando cromatografía en gel de sílice.

13d. 2-[4-(1,1-dimetil-prop-2-iniloxi-fenilsulfanil)]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-etanol

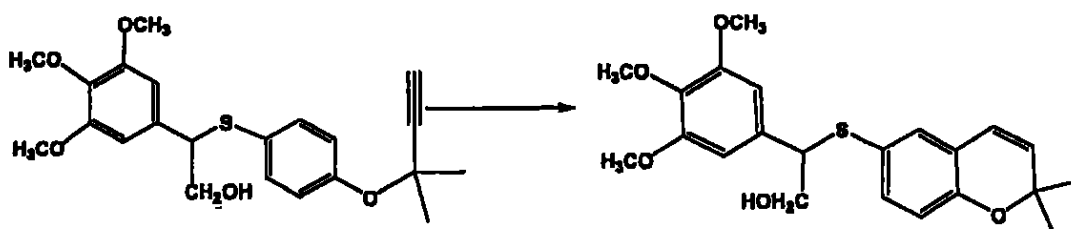


El 3-cloro-3-metil-1-butino (1.72 g, 16.8 mmol) se agrega a una mezcla de 4-[2-hidroxi-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-etilsulfanil]-fenol (2.83 g, 8.41 mmol), carbonato de potasio (2.35 g, 16.82 mmol), yoduro de potasio (2.37 g, 14.23 mmol), e yoduro de cobre (33 mg, 0.17 mmol) en DMF seco (10 ml). La mezcla de reacción es calentada entonces a 70 °C. Después de 4 horas, la reacción es enfriada descendientemente hasta la temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. El residuo es redissuelto en diclorometano y se lava con agua, salmuera, y

se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se concentra. El producto sin refinar es purificado utilizando cromatografía en gel de sílice.

13e. 2-(2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilsulfanil)-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-etanol

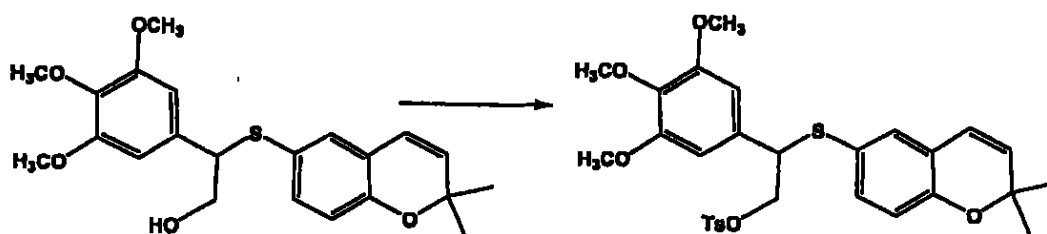
5



La N,N-diethyl anilina (9.53 ml) se calienta a 185 °C. Se
 10 agrega por goteo el 2-[4-(1,1-dimetil-prop-2-iniloxi-fenilsulfanil)]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-etanol (16.11 g, 0.04 mol). Luego se calienta la mezcla de reacción a 195 °C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción es enfriada descendientemente a temperatura ambiente y se diluye con hexanos. La capa orgánica es extraída con HCl al 5 %, se
 15 seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se concentra para dar el producto deseado que es utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

13f. Éster 2-(2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilsulfanil)-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-etílico del ácido tolueno-4-sulfónico

20

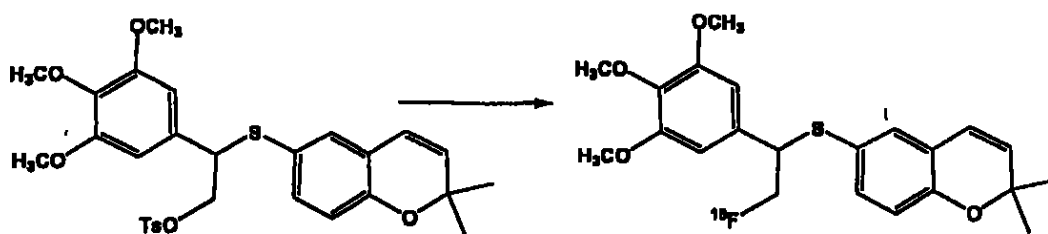


25

A una solución en agitación de 2-(2,2-dimetil-2H-

cromen-6-ilsulfanil)-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-etanol (29.3 mg, 0.073 mmol) en diclorometano (1.5 ml) se agregan cloruro de p-toluenosulfonilo (15.3 mg, 0.080 mmol) y piridina (6.47 ul, 0.080 mmol). La mezcla de reacción continúa agitándose a temperatura ambiente. El material sin refinar es purificado utilizando cromatografía en gel de sílice para dar el producto deseado.

13g. 6-[2-[¹⁸F]fluoro-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-etilsulfanil]-2,2-dimetil-2H-cromeno



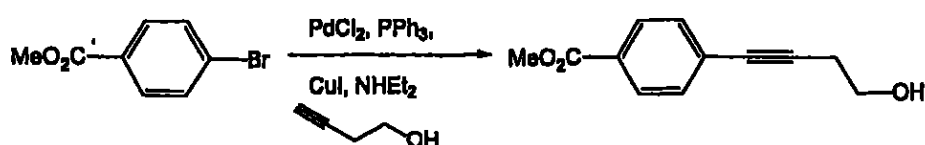
Un aparato vacutainer silanizado, de 10 ml, de pared delgada, con un tapón silanizado, es cargado con hidróxido de tetrabutil amonio (5 ul, solución al 40 % p/v en agua), y se agrega una solución de ¹⁸F- en agua (10 mCi, 200 ul). La mezcla resultante es evaporada a sequedad bajo un flujo de nitrógeno a 100 °C. El residuo es secado adicionalmente por la adición y evaporación repetidas de acetonitrilo (3 x 200 ul). Se agrega una alícuota adicional de acetonitrilo y se concentra bajo vacío sin calentamiento. Previo a la remoción completa del solvente, se agrega THF (150 ul), el vial es destapado y se agrega en una porción el éster 2-(2,2-dimetil-

121 120

2H-cromen-6-ilsulfanil)-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-etílico (2 mg). El vial se vuelve a tapar y se calienta a 65 °C durante 30 minutos. Después del enfriamiento, el vial es diluido con agua (4 ml) y se hace pasar a través de un cartucho de gel de sílice (Waters Light C-18 Sep-Pak pre-cargado) para cargar la muestra. El cartucho es enjuagado con agua y se eluye con acetonitrilo. El acetonitrilo es evaporado y el residuo es purificado por medio de CLAR para dar el producto deseado.

Ejemplo 14

10 Ejemplo 14a: Síntesis del éster metílico del ácido 4-(4-hidroxibut-1-ínil)-benzoico:



15

A una solución en agitación de 4-bromobenzoato de metilo (13.4 g, 0.62 mmol) en dietil amina (200 ml) se agregan cloruro de paladio (0.55 g, 3.06 mmol), y trifenilfosfina (0.16 g, 0.62 mmol). La solución se desgasifica y se agregan yoduro de cobre (0.12 g, 0.62 mmol) y 3-butin-1-ol (4.34 g, 62 mmol). La mezcla de reacción se continúa agitando a temperatura ambiente toda la noche. Durante los siguientes dos días, se agregaron cloruro de paladio al 0.5 % en mol, trifenilfosfina al 1.0 % en mol, y 3-butin-1-ol al 12 % mol adicionales. Una vez que la reacción

20

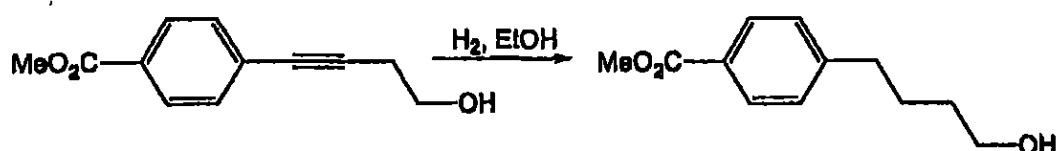
25

~~121~~ 121

se complementa de acuerdo a LCMS, la mezcla de reacción se concentra y el material sin refinar fue recibido en una suspensión de gel de sílice y acetato de etilo. El solvente orgánico se remueve y el gel de sílice seco restante se
5 empaca en un embudo de material calcinado. Los lavados extensivos con una mezcla de hexano:acetato de etilo (1:4) seguido por lavados de acetato de etilo (100 %) produjeron el éster metílico del ácido 4-(4-hidroxi-but-1-inil)-benzoico deseado (11.9 g, 0.58 mmol) como el producto deseado (rendimiento del 94 %). ^1H
10 (CDCl_3 , 600 MHz): δ 7.95 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.45 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 3.9 (s, 3H), 3.83 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.71 (2H, t, $J=6.0$ Hz).

Ejemplo 14b: Síntesis del éster metílico del ácido 4-(4-hidroxi-but-1-inil)-benzoico:

15

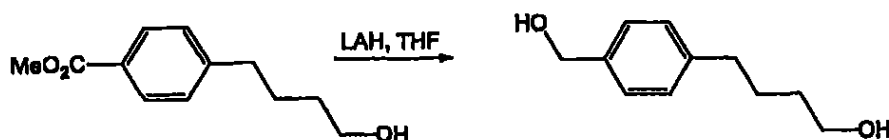


A una solución en agitación del éster metílico del ácido 4-(4-hidroxi-but-1-inil)-benzoico (6.29 g, 0.031 mol) en etanol (60 ml) se
20 agrega paladio sobre carbón (5 g, 10 % en carbón) y la mezcla de reacción se hidrogena a 3.52 kg/cm² (50 psi). Después de 20 horas, la mezcla de reacción se filtra para remover el catalizador y el filtrado se concentra para dar el éster metílico del ácido 4-(4-hidroxi-but-1-inil)-benzoico (5.67 g, 0.027 mol) como el producto deseado (89 % de
25 rendimiento). ^1H (CDCl_3 , 600 MHz): δ 7.94 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.24 (2H,

d, $J=8.4$ Hz), 3.89 (s, 3H), 3.65 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.65 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 1.71 (2H, m), 1.58 (2H, m).

Ejemplo 14c: Síntesis del 4-(4-hidroximetil-fenil)-butan-1-ol:

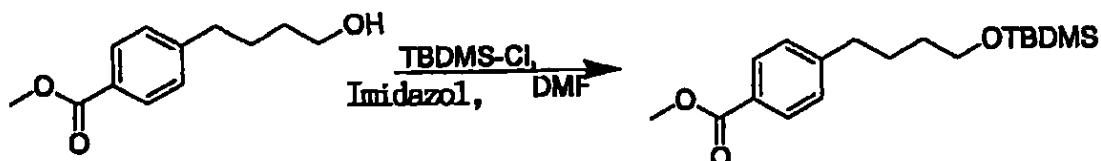
5



A una solución en agitación del éster metílico del ácido 4-(4-hidroxibutil)-benzoico (2.24 g, 0.01 mol) en THF
 10 (100 ml) se agrega por goteo una solución de hidruro de litio y aluminio (8.0 ml, 1 M en THF). Después del complemento de la adición, la mezcla de reacción se continúa agitando a temperatura ambiente. Después de 6 horas, la mezcla de reacción se apaga con agua. La capa acuosa se extrae con
 15 acetato de etilo. Todas las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 , se filtran, y se concentran para dar el 4-(4-hidroximetil-fenil)-butan-1-ol como un aceite amarillo (1.90 g, 0.01 mol, 98 % de rendimiento). ^1H (CDCl₃, 600 MHz): δ 7.29 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.16 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 4.60 (2H, s), 3.60 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 2.62 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 1.67 (2H, m), 1.56 (2H, m);
 20 ^{13}C (CDCl₃, 150 MHz): δ 141.7, 138.5, 128.5, 127.0, 65.0, 62.5, 35.2, 32.1, 27.5.

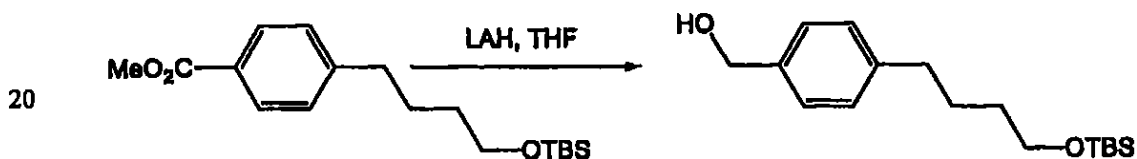
Ejemplo 14d: Síntesis del éster metílico del ácido 4-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-butil]-benzoico
 25

127 123



A una solución del éster metílico del ácido 4-(4-
 5 hidroxibutil)-benzoico (300 mg, 1.44 mmol) en DMF (4 ml) se
 agrega imidazol (147 mg, 2.16 mmol) seguido por TBDMS-Cl (324
 mg, 2.16 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente
 durante 2 horas, verificando por TLC (hexano:acetato de etilo
 3:1). Después del consumo del material de partida, la
 10 reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con agua
 (3x) y bicarbonato de sodio saturado (1x). La capa orgánica
 se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se concentra
 descendientemente para obtener un aceite amarillo (360 mg, 77
 % de rendimiento). Este aceite sin refinar se utiliza sobre
 15 la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 14d: Síntesis del (4-[4-(terc-butil-dimetil-
 silaniloxy)-butil]-fenil)-metanol:

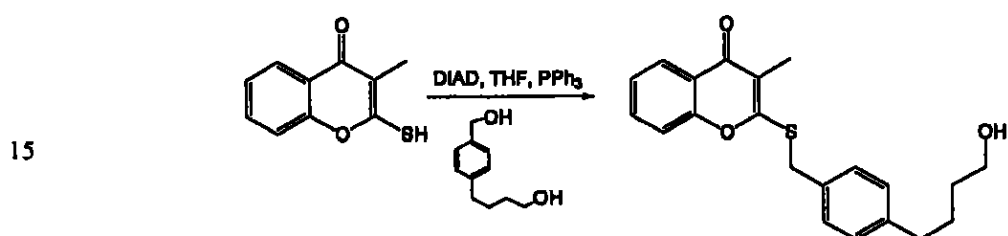


A una solución enfriada (0 °C) en agitación del éster
 metílico del ácido 4-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxy)-
 butil]-benzoico (0.80 g, 2.48 mol) en THF (5.5 ml) se agrega
 25 por goteo una solución de hidruro de litio y aluminio (4.96

121/124

ml, 1 M en THF). Después del complemento de la adición de la mezcla resultante, se continúa agitando a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se apaga con agua. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo. 5 Todas las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran, y se concentran para dar un aceite amarillo. El material sin refinar se purifica utilizando cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexanos 1:2) para dar el {4-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-butil]-fenil}-metanol 10 (0.65 g, 2.21 mol, 89 % de rendimiento).

Ejemplo 14e: Síntesis de la 2-[4-(4-hidroxi-butil)-bencilsulfanil]-3-metil-cromen-4-ona:

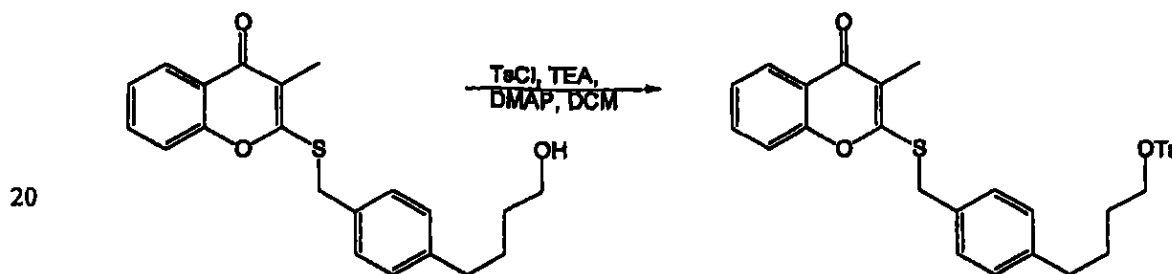


A la solución de 2-mercapto-cromen-4-ona (1.52 g, 7.90 mmol) y 4-(4-hidroximetil-fenil)-butan-1-ol (1.90 g, 9.90 mmol) disuelta en THD anhidro (80 ml) se agrega PPh_3 sólido (3.11 g, 11.90 mmol) y DIAD (2.30 ml, 11.90 mmol). 20 Después del complemento de la adición, la mezcla de reacción se continúa agitando a temperatura ambiente. Después de 20 horas, la mezcla de reacción se diluye con agua. La capa acuosa se separa y se extrae con acetato de etilo (3x). Todas 25 las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 , se

125

filtran, y se concentran hasta dar un aceite. El material sin refinar se purifica utilizando cromatografía en gel de sílice (pentano:acetato de etilo 1:1) para dar la 2-[4-(4-hidroxibutil)-bencilsulfanil]-3-metil-cromen-4-ona (1.29 g, 3.64 mmol) con un rendimiento moderado (46 %). ^1H (CDCl_3 , 600 MHz): δ 8.18 (1H, dd, $J=7.9$, 1.3 Hz), 7.60 (1H, ddd, $J=8.6$, 7.2, 1.7 Hz), 7.31 (2H, t, $J=8.5$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.12 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 4.36 (2H, s), 3.62 (2H, m), 2.61 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 2.00 (3H, s), 1.67 (2H, m), 1.56 (2H, m); ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz): δ 174.9, 161.3, 156.0, 141.5, 133.2, 132.3, 128.3, 128.2, 125.7, 124.5, 122.2, 117.2, 116.3, 62.3, 34.7, 31.8, 29.2, 26.9, 10.1.; HRMS calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}$ 355.1363; encontrado 355.1364.

Ejemplo 14f. Síntesis del éster 4-[4-(3-metil-4-oxo-4H-cromen-2-ilsulfanilmetil)-fenil]-butílico del ácido tolueno-4-sulfónico



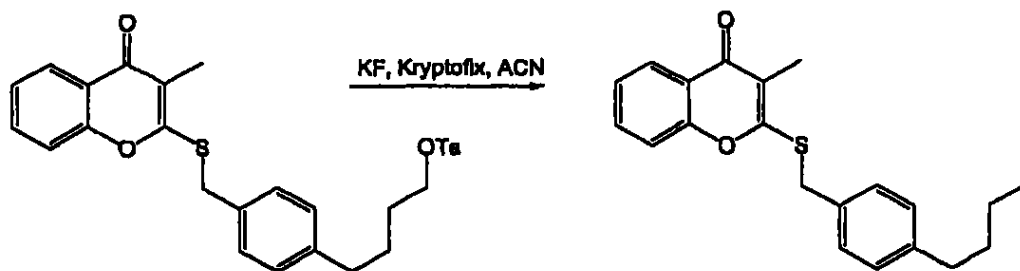
A una solución de la 2-[4-(4-hidroxibutil)-bencilsulfanil]-3-metil-cromen-4-ona (300 mg, 0.85 mmol) disuelta en diclorometano anhidro (8.0 ml) se agregan TsCl (194 mg, 1.01 mmol), DMAP (124 mg, 1.01 mmol) y TEA (0.213

25

ml, 1.52 mmol). La mezcla de reacción continúa agitándose a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se diluye con agua. La capa acuosa se separa y se extrae con acetato de etilo (3x). Todas las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran, y se concentran para dar un aceite. El material sin refinar se purificó
 5 concentrando para dar un aceite. El material sin refinar se purificó utilizando cromatografía en gel de sílice (pentano:acetato de etilo 1:1) para dar el éster 4-[4-(3-metil-4-oxo-4H-cromen-2-ilsulfanilmetil)-fenil]-butílico del ácido tolueno-4-sulfónico (280 mg, 0.55 mmol) con un rendimiento moderado (65 %). ^1H (CDCl_3 , 600 MHz): δ
 10 8.18 (1H, dd, $J=7.9, 1.3$ Hz), 7.77 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.62 (1H, m), 7.39 (2H, t, $J=8.0$ Hz), 7.33 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.30 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.07 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 4.37 (2H, s), 4.02 (2H, t, $J=5.8$ Hz), 2.55 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.05 (3H, s), 1.65 (4H, m); ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz): δ 175.5, 162.2, 156.7, 144.9, 141.5, 134.1, 133.4, 133.0, 130.0, 129.1, 129.0,
 15 128.1, 126.5, 125.3, 122.9, 117.5, 117.0, 70.5, 35.3, 34.9, 28.6, 27.2, 21.8, 10.8.; HRMS calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{S}_2$ 509.1450; encontrado 509.1441.

Ejemplo 14g: Síntesis de la 2-[4-(4-fluoro-butil)-bencilsulfanil]-3-metil-cromen-4-ona

20



25

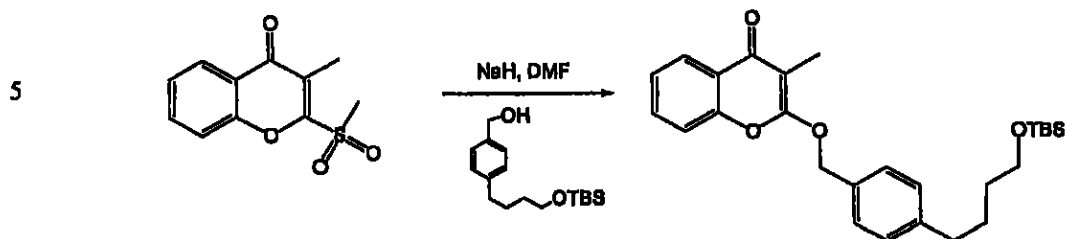
A una solución del éster 4-[4-(3-metil-4-oxo-4H-

cromen-2-ilsulfanilmetil)-fenil]-butílico del ácido tolueno-4-sulfónico (10 mg, 0.020 mmol) en acetonitrilo anhidro (0.2 ml) se agregan KF (2.28 mg, 0.04 mmol) y Kryptofix (14.8 mg, 0.04 mmol). Después del complemento de la adición, la mezcla
5 de reacción se calienta a 90 °C. Después de 25 minutos, la mezcla de reacción se enfría descendentemente hasta la temperatura ambiente y se diluye con agua. La capa acuosa se separa y se extrae con acetato de etilo (3x). Todas las capas orgánicas combinadas se secaron sobre
10 Na₂SO₄, se filtran, y se concentran para dar un aceite. El material sin refinar se purificó utilizando cromatografía de fase inversa (Luna, 10 u, C18, 250 x 21.2 mm 10 micro, 20 % de agua en 90 % de acetonitrilo en agua con 0.1 % de TFA como el modificador en
15 ambas fases móviles) para dar la 2-[4-(4-fluoro-butil)-bencilsulfanil]-3-metil-cromen-4-ona (3.3 mg, 0.01 mmol) con un rendimiento moderado (46 %). ¹⁹F (CDCl₃, 564 MHz): δ -218.67 (1F, m). ¹H (CDCl₃, 600 MHz): δ 8.18 (1H, dd, J=7.8, 1.8 Hz), 7.60 (1H, m), 7.36 (2H, m), 7.31 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.0 Hz), 4.47 (1H, m),
20 4.39 (1H, m), 4.36 (2H, s), 2.63 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.03 (3H, s), 1.69 (4H, m); ¹³C (CDCl₃, 150 MHz): δ 175.3, 162.0, 156.5, 141.7, 133.8, 132.7, 128.8, 126.2, 125.2, 122.6, 117.3, 116.8, 84.4 (83.3), 35.1,
25 35.0, 29.9 (29.8), 26.9, 10.5.

128

Ejemplo 15

Síntesis de la 2-{4-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-butil]-fenilo}-3-metil-cromen-4-ona:



El NaH sólido (37 mg, 1.5 mmol) se coloca en un frasco de reacción y se enfría a 0 °C en un baño de hielo. Se agrega una solución de 4-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-butil]-fenil-metanol (377 mg, 1.28 mmol) en DMF seco (23 ml) al frasco de reacción por goteo mientras que se agita. Después del complemento de la adición, la mezcla de reacción se continúa agitando a 0 °C durante una hora adicional. Se agrega por goteo una solución de 2-metanosulfonilo-3-metil-cromen-4-ona (0.92 g, 3.84 mmol) disuelta en DMF seco (20 ml) a la mezcla de reacción en agitación. Después del complemento de la adición, la mezcla de reacción se continúa agitando a temperatura ambiente. Una vez que la reacción se complementa como es juzgado por TLC, la mezcla de reacción fue enfriada a 0 °C y se apaga con agua. Las capa acuosa se separa y se extrae con acetato de etilo (3x). Todas las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran, y se concentran para dar un aceite. El material sin refinar fue purificado utilizando cromatografía en gel de sílice (hexanos:acetato de etilo 1:1) para dar la 2-{4-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-butil]-fenilo}-3-metil-cromen-4-ona (258 mg, 0.73 mg, 49 %). HRMS calculado para C₂₇H₃₆O₄Si: 453.2455,

10

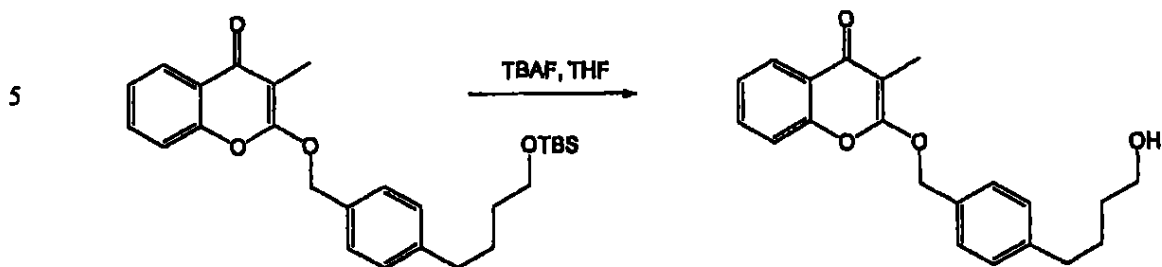
15

20

25

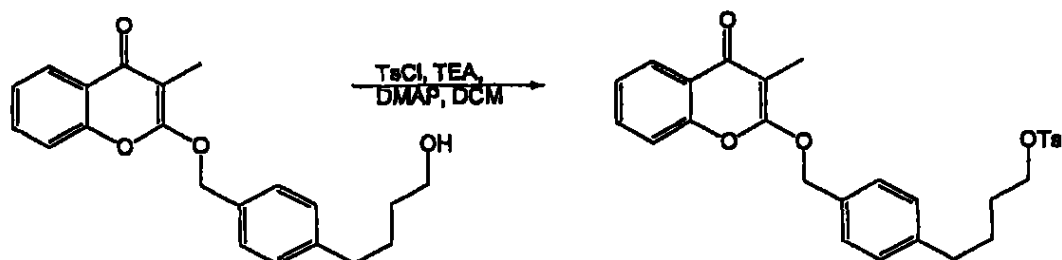
encontrado 453.2457.

Ejemplo 15b: Síntesis de la 2-[4-(4-hidroxi-butil)-benciloxi]-3-metil-cromen-4-ona:



A una solución de 2-[4-[4-(terc-butil-dimetil-
 10 silaniloxi)-butil]-feniloxi]-3-metil-cromen-4-ona (258 mg,
 0.57 mmol) disuelta en THF anhidro (5 ml) se agrega una
 solución de TBAF (solución 1.0 M en THF, 1.15 ml, 1.15 mmol)
 por goteo. Después del complemento de la adición, la reacción
 se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se
 15 apaga con agua. La capa acuosa se separa y se extrae con
 acetato de etilo (3x). Todas las capas orgánicas combinadas
 son secadas sobre Na_2SO_4 , se filtran, y se concentran para dar
 un aceite. El material sin refinar se purifica utilizando
 cromatografía en gel de sílice (hexanos:acetato de etilo 1:2)
 20 para dar la 2-[4-(4-hidroxi-butil)-benciloxi]-3-metil-cromen-
 4-ona (101 mg, 0.30 mmol) con un rendimiento moderado (52 %).
 HRMS calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_4$ 339.1590; encontrado 339.1591.

Ejemplo 15c: Síntesis del éster 4-[4-(3-metil-4-oxo-4H-
 cromen-2-iloximetil)-fenil]-butílico del ácido tolueno-4-
 25 sulfónico:



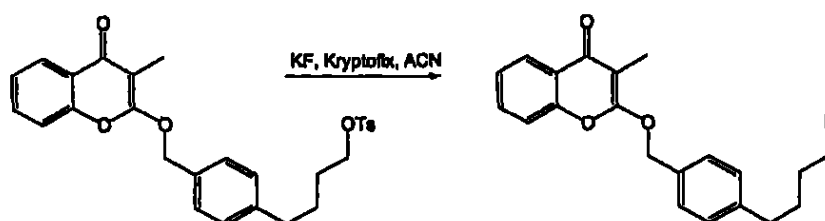
5

- A una solución de 2-[4-(4-hidroxi-butil)-benciloxi]-3-metil-cromen-4-ona (101 mg, 0.30 mmol) disuelta en diclorometano anhidro (3.0 ml) se agregan TsCl (68 mg, 0.36 mmol), DMAP (55 mg, 0.45 mmol) y TEA (0.050 ml, 0.36 mmol).
- 10 La mezcla de reacción se continúa agitando a temperatura ambiente. Después de 20 horas, la mezcla de reacción se diluye con agua. La capa acuosa se separa y se extrae con acetato de etilo (3x). Todas las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 , se filtran, y se concentran para
- 15 dar un aceite. El material sin refinar se purifica utilizando cromatografía en gel de sílice (pentano:acetato de etilo 4:1) para dar el éster 4-[4-(3-metil-4-oxo-4H-cromen-2-iloximetil)-fenil]-butílico del ácido tolueno-4-sulfónico (75.2 mg, 0.15 mmol) con un rendimiento moderado (51 %). ^1H
- 20 (CDCl_3 , 600 MHz): δ 8.21 (1H, dd, $J=8.21$, 1.5 Hz), 7.77 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.60 (1H, m), 7.33 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.36 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.39 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.33 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.99 (2H, d, $J=7.9$ Hz), 5.43 (2H, s), 4.04 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 2.59 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.44 (3H, s), 1.99 (3H, s), 1.68 (4H, m); ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz): δ 178.2, 161.8, 152.2,
- 25 144.2, 141.9, 132.7, 132.2, 131.9, 129.3, 128.3, 127.7, 127.4, 125.6,

127.7, 122.1, 116.1, 70.1, 69.8, 34.3, 27.9, 26.5, 21.1, 6.7. HRMS calculado para C₂₈H₂₈O₆S: 545.1498; encontrado 515.1493.

Ejemplo 15d: Síntesis de la 2-[4-(4-fluoro-butil)-benciloxi]-3-metil-cromen-4-ona

5

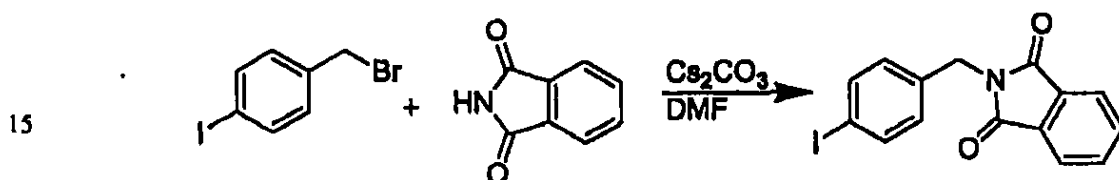


A una solución del éster 4-[4-(3-metil-4-oxo-4H-cromen-2-iloximetil)-fenil]-butílico del ácido tolueno-4-sulfónico (20 mg, 0.04 mmol) en acetonitrilo anhidro (0.5 ml) se agregan KF (4.72 mg, 0.08 mmol) y Kryptofix (30.6 mg, 0.08 mmol). Después del complemento de la adición, la mezcla de reacción se calienta a 90 °C. Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se enfría descendentemente hasta la temperatura ambiente y se diluye con agua. La capa acuosa se separa y se extrae con acetato de etilo (3x). Todas las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄, se filtran, y se concentran para dar un aceite. El material sin refinar se purifica utilizando cromatografía de fase inversa (Luna, 10 u, C18, 250 x 21.2 mm 10 micro, 30 % de agua en acetonitrilo al 90 % en agua con 0.1 % de TFA como el modificador en ambas fases móviles) para dar la 2-[4-

(4-fluoro-butyl)-benciloxil-3-metil-cromen-4-ona (6.8 mg, 0.02 mmol) con un rendimiento bajo (13.6 %). ^{19}F (CDCl_3 , 564 MHz): δ -218.72 (1F, m). HRMS calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FO}_3$: 341.1547, encontrado 341.1547. ^1H (CDCl_3 , 600 MHz): δ 8.21 (1H, dd, $J=8.3$, 1.6 Hz), 7.60 (1H, m), 7.39 (2H, m), 7.22 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.13 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 5.44 (2H, s), 4.50 (1H, m), 4.41 (1H, m), 2.68 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 1.19 (3H, s), 1.75 (4H, m).

10 Ejemplo 16

Ejemplo 16a: Síntesis de 2-(4-yodo-bencil)-isoindol-1,3-diona:



A una solución del bromuro de 4-yodo-bencilo (9.04 g, 30.4 mmol) en DMF (316 ml) se agregan ftalimida (4.47 g, 30.4 mmol) y carbonato de cesio (14.86 g, 45.6 mmol). La
 20 reacción se agita a temperatura ambiente toda la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. El siguiente día, la mezcla de reacción se apaga con agua. El producto se precipitó a partir de la mezcla de reacción apagada y se retiró por filtración, se lavó con agua, y se colectó como un aceite blanco (9.5 g,
 25 86 % de rendimiento). ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): δ 7.84 (m, 2H),

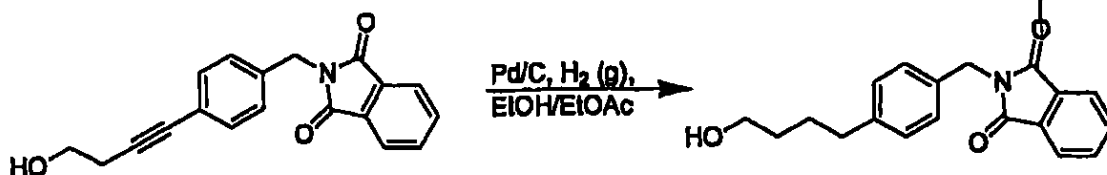
7.71 (m, 2H), 7.63 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.17 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 4.77 (s, 2H). ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3): δ 168.1, 138.0, 136.2, 134.3, 132.2, 130.8, 123.6, 93.7, 41.3.

Ejemplo 16b: Síntesis de la 2-[4-(4-hidroxi-but-1-inil)-bencil]-isoindol-1,3-diona:



A una suspensión de 2-(4 yodo-bencil)-isoindol-1,3-diona (2.0 g, 5.51 mmol), trifenilfosfina (14.4 mg, 0.055 mmol), y cloruro de paladio (5 mg, 0.028 mmol) en DEA (20 ml) se agregan DMF (4 ml) e yoduro de cobre (11 mg, 0.055 mmol) seguido por 3-butil-1-ol (417 μl , 5.51 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente toda la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. El siguiente día, la mezcla de reacción se concentra y se purifica por cromatografía en columna por desorción súbita (2:1 hexano:acetato de etilo) para dar el producto como un sólido amarillo (0.76 g, 45 % de rendimiento). ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): δ 7.86 (m, 2H), 7.76 (m, 2H), 7.36 (s, 4H), 4.83 (s, 2H), 3.80 (c, 2H, $J=6.3$ Hz), 2.68 (t, 2H, $J=6.2$ Hz), 1.80 (t, 1H, $J=6.4$ Hz); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3): δ 167.5, 135.5, 133.6, 131.5, 131.4, 128.0, 122.9, 122.5, 86.3, 81.5, 60.6, 40.8, 23.3.

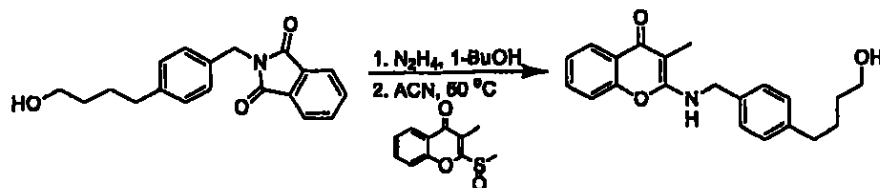
Ejemplo 16c: Síntesis de la 2-[4-(4-hidroxi-butil)-bencil]-isoindol-1,3-diona:



A una solución de la 2-[4-(4-hidroxi-but-1-inil)-bencil]-
 5 isoindol-1,3-diona (2.0 g, 6.55 mmol) en etanol/acetato de etilo (3:1,
 163 ml) se agrega paladio sobre carbón (10 % en peso, 1.04 g). La
 reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche bajo 3.52 kg/cm²
 (50 psi) de hidrógeno. La reacción se verifica por ¹H RMN para
 cuantificar la conversión al producto. Durante el complemento, la
 10 mezcla de reacción se filtra a través de tierra diatomácea (Celite®),
 se lava con acetato de etilo, y se concentra para obtener el producto
 como un aceite amarillo (1.88 g, 93 % de rendimiento). ¹H RMN (600 MHz,
 CDCl₃): δ 7.81 (2H, m), 7.67 (m, 2H), 7.33 (d, 2H, J=8.1 Hz), 7.10 (d,
 2H, J=8.1 Hz), 4.79 (s, 2H), 3.69 (c, 3H, J=7.0 Hz), 3.60 (t, 2H, J=6.5
 15 Hz), 2.58 (t, 2H, J=7.4 Hz), 1.64 (m, 2H), 1.55 (m, 2H); ¹³C RMN (150
 MHz, CDCl₃): δ 168.3, 142.2, 134.1, 134.0, 132.3, 128.8, 128.8, 123.5,
 62.9, 41.5, 35.4, 32.4, 27.6.

Ejemplo 16d: Síntesis de 2-[4-(4-hidroxi-butyl)-bencilamino]-
 3-metil-cromen-4-ona:

20



Una solución de 2-[4-(4-hidroxi-butyl)-bencil]-
 25 isoindol-1,3-diona (964 mg, 3.12 mmol) e hidrazina (215 µl,

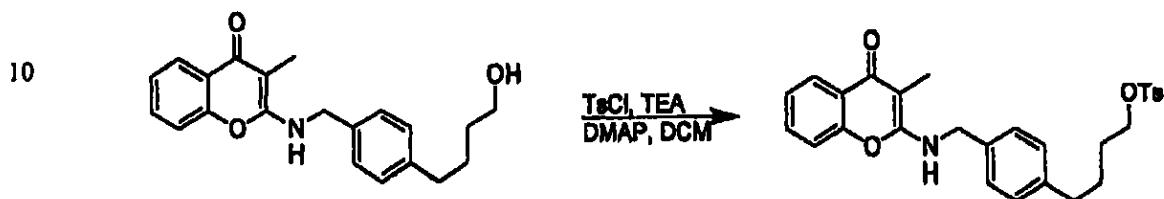
131

6.86 mmol) en n-butanol (59 ml) se coloca bajo reflujo durante 1 hora. Se formó un precipitado durante el enfriamiento a temperatura ambiente, el cual fue retirado por filtración y se lava con n-butanol. El filtrado fue
5 concentrado entonces descendientemente para obtener el producto como un sólido amarillo, el cual fue utilizado en la siguiente etapa sin alguna purificación adicional. ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6): δ 7.22 (d, 2H, $J=7.8$ Hz), 7.11 (d, 2H, $J=7.8$ Hz), 3.69 (s, 2H), 3.39 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 2.54 (t, 2H,
10 $J=7.6$ Hz), 1.56 (m, 2H), 1.41 (m, 2H); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3): δ 168.3, 142.2, 134.1, 134.0, 132.3, 128.8, 128.8, 123.5, 62.9, 41.5, 35.4, 32.4, 27.6.

A una solución de 2-metanosulfinil-3-metil-cromen-4-ona (0.35 g, 1.78 mmol) en acetonitrilo (37 ml) se agregan 4-
15 (4-aminometil-fenil)-butan-1-ol (0.47 g, 2.13 mmol) y DMF (18 ml). La reacción se agita en un baño de aceite a 50 °C toda la noche bajo una atmósfera de N_2 . El siguiente día, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se concentra para dar un aceite. La purificación del aceite por
20 cromatografía en columna por desorción súbita (100 % de acetato de etilo) produjo el producto deseado como un sólido blanco (120 mg, 20 % de rendimiento). ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): δ 8.20 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.53 (t, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.35 (t, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.31 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.29 (d, 2H, $J=7.9$
25 Hz), 7.21 (d, 2H, $J=7.9$ Hz), 4.82 (bt, 1H, $J=5.9$ Hz), 4.66

(d, 2H, J=5.6 Hz), 3.68 (m, 2H), 2.66 (t, 2H, J=7.5 Hz), 1.97 (s, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.24 (t a, 1H, J=5.3 Hz); ^{13}C RMN(150 MHz, CDCl_3): δ 174.0, 160.3, 152.2, 141.4, 135.5, 130.7, 128.2, 126.9, 125.0, 123.8, 122.3, 115.8, 92.7, 61.5, 44.6, 34.8, 31.8, 27.2, 7.3.

Ejemplo 16e: Síntesis del éster 4-{4-[(3-metil-4-oxo-4H-cromen-2-ilamino)-metil]-fenil}-butílico del ácido tolueno-4-sulfónico



A una solución de la 2-[4-(4-hidroxi-butyl)-bencilamino]-3-metil-cromen-4-ona (100 mg, 0.30 mmol) en diclorometano (37 ml) se agregan cloruro de p-toluenosulfonilo (68 mg, 0.36 mmol), dimetilaminopiridina (43.4 mg, 0.36 mmol), y trietilamina (62 μl , 0.44 mmol) en un baño de hielo a 0 °C. La suspensión de la reacción se agita toda la noche bajo una atmósfera de N_2 , calentando a temperatura ambiente lentamente toda la noche. El siguiente día, la mezcla de reacción fue concentrada y purificada por cromatografía en columna por desorción súbita (hexano:acetato de etilo 3:1 $\rightarrow$ 1:1 hasta $\rightarrow$ 100 % de acetato de etilo) para obtener el producto como un aceite (45 mg, 31 % de rendimiento). ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): δ 8.19 (dd, 1H, J=1.5 y

15

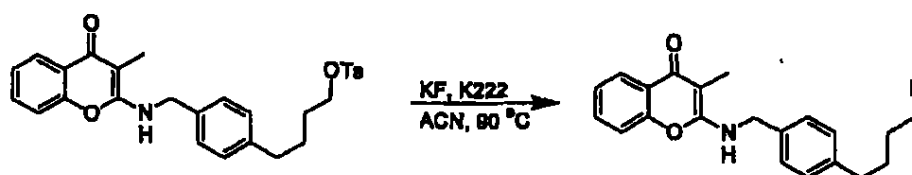
20

25

137

7.9 Hz), 7.76 (d, 2H, J=8.3 Hz), 7.76 (m, 1H), 7.32 (d, 2H, J=7.9 Hz), 7.29 (d, 2H, J=8.1 Hz), 7.26 (d, 2H, J=8.0 Hz), 7.13 (d, 2H, J=8.0 Hz), 4.90 (t, 1H, J=5.1 Hz), 4.64 (d, 2H, J=5.6 Hz), 4.02 (t, 2H, J=5.9 Hz), 2.57 (t, 2H, J=7.3 Hz),
 5 2.43 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.65 (m, 4H); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3); δ 174.9, 160.2, 152.8, 144.7, 141.5, 135.4, 133.1, 131.4, 129.8, 128.9, 127.9, 127.7, 125.9, 124.6, 122.8, 116.2, 93.4, 70.3, 45.5, 34.7, 28.4, 27.1, 21.6, 7.6.

Ejemplo 16f: Síntesis de la 2-[4-(4-fluoro-butyl)-
 10 bencilamino]-3-metil-cromen-4-ona



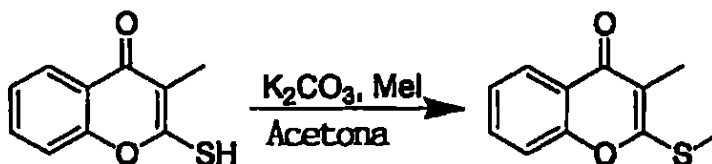
15 A una solución del éster 4-{4-[(3-metil-4-oxo-4H-cromen-2-ilamino)-metil]-fenil}-butílico del ácido tolueno-4-sulfónico (24 mg, 0.049 mmol) en ACN (1.1 ml) se agrega K222 (37 mg, 0.098 mmol) seguido por KF (6 mg, 0.098 mmol). La reacción se agita en un baño de aceite a 90 °C durante 30
 20 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno, se verifica por LC-MS. Luego se enfría la reacción a temperatura ambiente y se inyecta directamente sobre la cromatografía en columna de CLAR preparativa (Luna, 10 u, C18, 250 x 21.2 mm 10 micro, 60 % de agua en 90 % de acetonitrilo en agua con 0.1 % de TFA
 25 como el modificador en ambas fases móviles). Las fracciones

~~132~~ 138

deseadas fueron colectadas y neutralizadas hasta pH 7.6, luego se liofilizan. El material fue re-purificado por cromatografía en columna por desorción súbita (hexano:acetato de etilo 3:1) para obtener el producto deseado como un sólido
5 (0.3 mg, < 2 % de rendimiento). ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): δ 8.03 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.16 (m, 4H), 7.07 (m, 2H), 4.52 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 2.58 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.24 (m, 4H).

Ejemplo 17

10 Ejemplo 17a: Síntesis de 3-metil-2-metilsulfanil-cromen-4-ona:

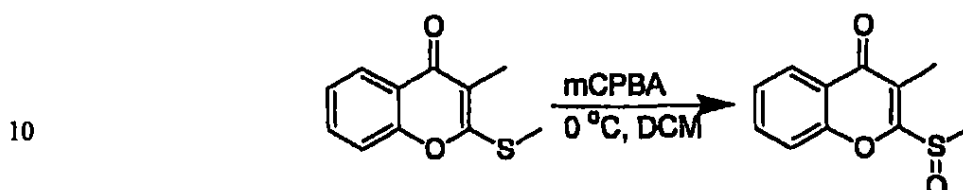


15

A una solución que contiene 2-mercapto-3-metil-cromen-4-ona (2.26 g, 11.76 mmol) y carbonato de potasio (1.62 g, 11.76 mmol) en acetona (120 ml) se agrega yodometano (807 μl , 12.93 mmol). La reacción se agita bajo una atmósfera
20 de nitrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas antes de ser concentrada para dar un aceite sin refinar. El residuo fue recibido en agua y ajustado a pH 7 con HCl al 5 %. La capa acuosa resultante fue lavada con acetato de etilo. La capa orgánica se lava entonces con agua y salmuera, se seca
25 sobre sulfato de sodio, se filtra, y se concentra para

obtener el producto deseado como un sólido amarillo (1.95 g, 80 % de rendimiento), el cual fue utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): δ 8.21 (d, 1H, $J=6.6$ Hz), 7.61 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

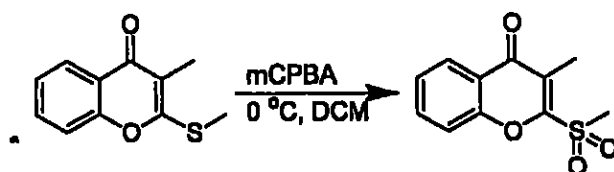
Ejemplo 17b: Síntesis de 2-metanosulfinil-3-metil-cromen-4-ona:



A una solución que contiene la 3-metil-2-metilsulfanil-cromen-4-ona (1.95 g, 9.54 mmol) en diclorometano (75 ml) a 0 °C se agrega mCPBA (2 g, 11.82 mmol). La reacción se agita durante 2 horas. Después del consumo del material de partida, la mezcla de reacción se filtra y el filtrado resultante se lava con carbonato de sodio al 5 %, frío, agua, y bisulfato de sodio saturado. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra para obtener el producto deseado como un sólido amarillo claro (1.74 g, 83 % de rendimiento), que fue utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.08 (dd, 1H, $J=7.8$, 1.2 Hz), 7.88 (m, 1H), 7.76 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.55 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).

140

Ejemplo 17c: Síntesis de la 2-metanosulfonil-3-metil-cromen-4-ona:



5

A una solución que contiene 3-metil-2-metilsulfanil-cromen-4-ona (2.39 g, 11.6 mmol) en diclorometano (75 ml) a 0 °C se agrega mCPBA (4 g, 11.82 mmol). La reacción se agita durante 2 horas. Después del consumo del material de partida, la mezcla de reacción se filtra y el filtrado resultante se lava con carbonato de sodio al 5 % frío, agua, y bisulfato de sodio saturado. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se concentra para obtener el producto deseado como un sólido amarillo claro (0.685 g, 33 % de rendimiento), el cual fue utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): δ 8.22 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 7.76 (m, 1H), 7.52 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.48 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

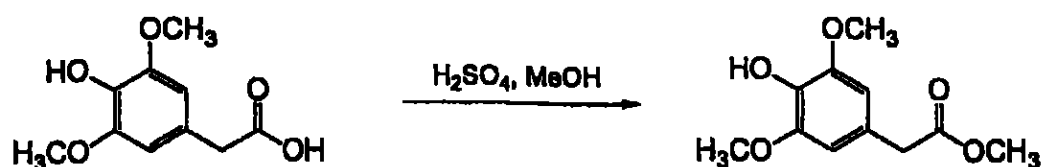
10

15

Ejemplo 18

Ejemplo 18a: Síntesis del éster metílico del ácido (4-hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-acético

20



25

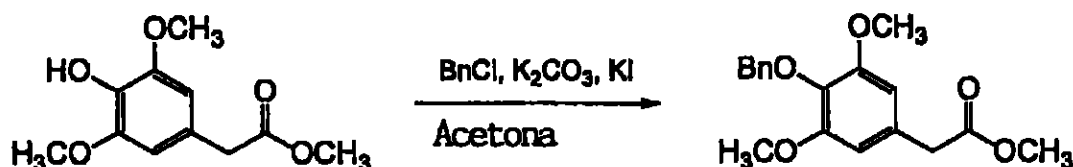
El ácido (4-hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-acético (9.5

141

g, 0.042 mmol) fue agregado al metanol (260 ml) y ácido sulfúrico (8 ml). Después del complemento de la adición, la reacción se calienta a reflujo toda la noche. El siguiente día, la mezcla de reacción se enfría descendentemente y se concentra hasta dar un aceite sin refinar. El aceite se vuelve a disolver en acetato de etilo, se lava con agua, salmuera, y se seca sobre sulfato de sodio, y se filtra para que sea concentrado nuevamente. El material sin refinar fue purificado utilizando cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:pentano 50 %:50 %) para dar el producto deseado (1.5 g, 75 % de rendimiento basado en el material de partida recuperado).

Ejemplo 18b: Síntesis del éster metílico del ácido (4-benciloxi-3,5-dimetoxi-fenil)-acético:

13



A una solución del éster metílico del ácido (4-hidroxí-3,5-dimetoxi-fenil)-acético (4.1 g, 18.1 mmol) en acetona (50 ml) se agregan carbonato de potasio (1.39 g, 10.01 mmol), cloruro de bencilo (3.58 g, 28.28 mmol) e yoduro de potasio (cantidad catalítica). Después del complemento de la adición, la mezcla de reacción se calienta a reflujo toda la noche. El siguiente día, la reacción se enfría

14/2

descendentemente a la temperatura ambiente y se diluye con agua. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Todas las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio, se filtran, y se concentran. El material sin
 5 refinar fue purificado utilizando cromatografía en gel de sílice (gradiente de 100 % de pentano hasta 100 % de acetato de etilo) para dar el compuesto deseado (1.5 g, 26 %).

Ejemplo 18c: Síntesis del 2-(4-benciloxi-3,5-dimetoxi-fenil)-etanol:

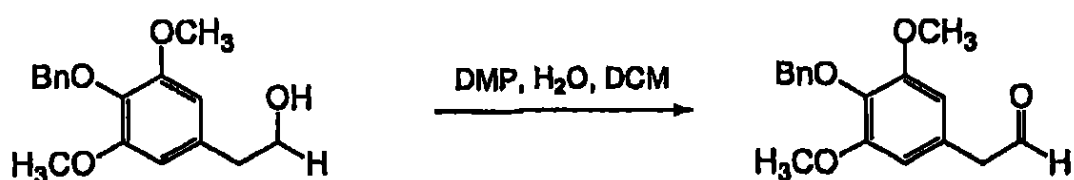
10



El éster metílico del ácido (4-benciloxi-3,5-dimetoxi-fenil)-
 15 acético (3.57 g, 11.3 mmol) se disuelve en THF (113 ml). Se agrega por goteo una solución de LAH (1 M en THF, 11.3 ml) a la mezcla de reacción en agitación. Después del complemento de la adición, la reacción continúa agitándose a temperatura ambiente toda la noche. El siguiente día, la reacción se apaga con agua. La capa acuosa se extrae con
 20 acetato de etilo. La totalidad de las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran, y se concentran para dar un material sin refinar (2.89 g, 89 %), el cual fue utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

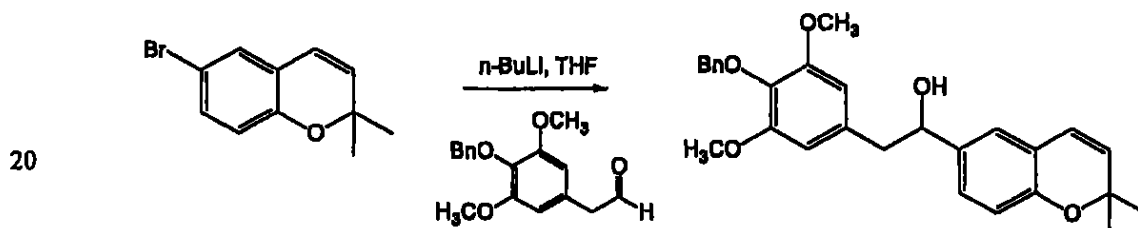
Ejemplo 18d: Síntesis de (4-benciloxi-3,5-dimetoxi-fenil)-
 25 acetaldehído:

143



5 A una solución de 2-(4-benzyloxi-3,5-dimetoxi-fenil)-etanol (1.0 g, 3.3 mmol) en diclorometano (25 ml) se agregan el reactivo de Dess-Martin (1.54 g, 3.6 mmol) y agua (59 ul). Después del complemento de la adición, la reacción continúa agitándose durante 6 horas. El precipitado
 10 resultante se retira por filtración y el filtrado se concentra. El material sin refinar se purifica utilizando cromatografía en gel de sílice (gradiente desde 1:2 acetato de etilo:hexano hasta 1:1 acetato de etilo:hexano) para obtener el compuesto deseado como un aceite amarillo (547 mg,
 15 55 %).

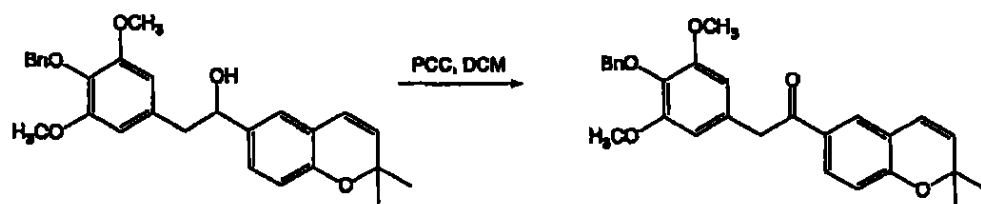
Ejemplo 18e: Síntesis de la 2-(4-benzyloxi-3,5-dimetoxi-fenil)-1-(2,2-dimetil-2H-cromen-6-il)-etanona:



20 A una solución en agitación enfriada (-78 °C) del 6-bromo-2,2-dimetil-2H-cromeno, la cual fue preparada de acuerdo con Chemistry and Biology, 2000, vol. 7, p. 979,
 25 (567.7 mg, 2.38 mmol) en THF (7 ml) se agrega n-BuLi (2.88 M,

0.94 ml, 2.71 mmol). Después del complemento de la adición, la mezcla de reacción se continúa agitando a -78 °C. Después de 25 minutos, se agrega el (4-benciloxi-3,5-dimetoxi-fenil)-acetaldehído (619.6 mg, 2.17 mmol) disuelto en THF (7.0 ml).
5 Después del complemento de la adición, la reacción continúa agitándose durante 15 minutos y entonces fue apagada con cloruro de amonio saturado. La capa acuosa se separa y se extrae con acetato de etilo. Todas las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran, y se
10 concentran para dar un aceite sin refinar. El material sin refinar fue purificado por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexanos 3:1) para dar el producto deseado (200.5 mg, 20 % de rendimiento).

Ejemplo 18f: Síntesis de -(4-benciloxi-3,5-dimetoxi-fenil)-1-
15 (2,2-dimetil-2H-cromen-6-il)-etanona:

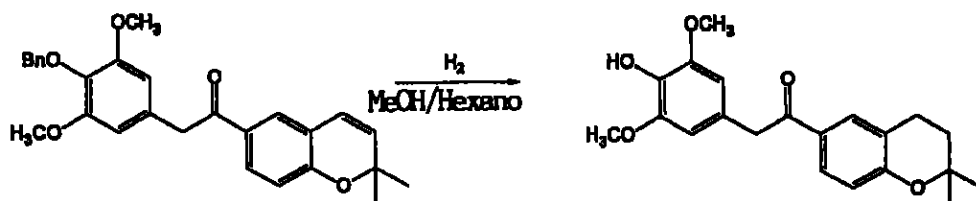


20 La 2-(4-benciloxi-3,5-dimetoxi-fenil)-1-(2,2-dimetil-2H-cromen-6-il)-etanona (119.4 mg, 0.27 mmol) disuelta en diclorometano (2 ml) se agrega por goteo a una solución en agitación de PCC (69.2 mg, 0.27 mmol) en diclorometano (6.0 ml). Después de 3.5 h, la mezcla de reacción se vierte sobre un tapón de gel de sílice pre-saturado
25 (hexano:acetato de etilo 1:2), el cual fue lavado con una mezcla de

acetato de etilo:hexano 1:1 para colectar el compuesto deseado como un aceite amarillo (167 mg, 95 % de rendimiento).

Ejemplo 18g: Síntesis de 1-(2,2-dimetil-croman-6-il)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil]-etanona:

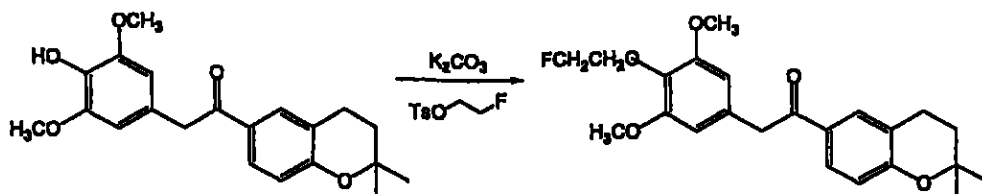
5



A una solución de 2-(4-benciloxi-3,5-dimetoxi-fenil)-1-(2,2-dimetil-2H-cromen-6-il)-etanona (62.8 mg) disuelta en metanol (5.0 ml) y hexanos (3.3 ml) se agrega paladio sobre carbón (19.13 mg, 10 % sobre carbón). La mezcla de reacción se purga con nitrógeno numerosas veces antes de ser expuesta a una atmósfera de hidrógeno. La hidrogenación procedió a temperatura ambiente y a presión atmosférica. Después de 15 minutos, la reacción se purga nuevamente con nitrógeno y la mezcla de reacción se filtra para remover el catalizador. El filtrado se concentra para dar el producto deseado.

Ejemplo 18h: Síntesis de 1-(2,2-dimetil-croman-6-il)-2-[4-(2-fluoro-etoxi)-3,5-dimetoxi-fenil]-etanona:

20



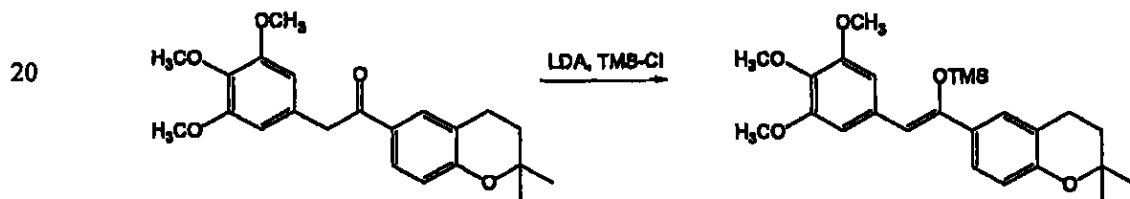
A una solución de 1-(2,2-dimetil-croman-6-il)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil]-etanona (5.0 mg, 0.014 mmol) en

146

DMF (1.4 ml) se agrega carbonato de potasio (1 N (acuoso), 21.1 μ l, 0.021 mmol) seguido por tosilato de fluoroetilo (6.12 mg, 0.028 mmol). Después del complemento de la adición, la mezcla de reacción se calienta a 90 °C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se enfría descendentemente a temperatura ambiente. Se agrega agua a la mezcla de reacción enfriada y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Todas las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran para dar un aceite amarillo. La purificación por cromatografía de fase inversa (Luna, 10 u, C18, 150 x 21.2 ml, 10 micro, sistema de solventes: 70 % de una solución de acetonitrilo al 90 % en agua: 30 % de agua utilizando 01 % de TFA en ambas fases móviles) produjo el compuesto deseado (1.05 mg, 19 % de rendimiento).

Ejemplo 19

Ejemplo 19a: Síntesis de [1-(2,2-dimetil-croman-6-il)-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-viniloxi]-trimetil-silano:

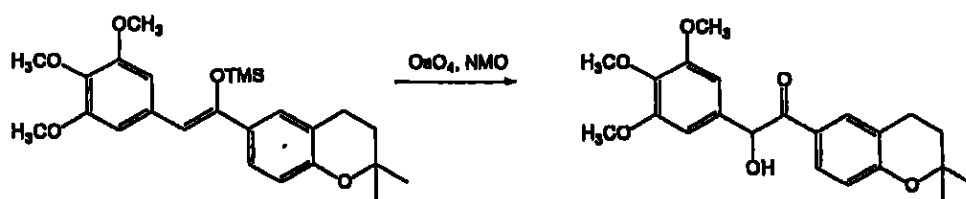


La i -Pr₂NH (0.556 ml, 4.04 mmol), destilada a partir de CaH, se agrega a THF (7 ml) y se enfría a -78 °C. Una solución de n -BuLi (2.59 M en THF, 1.56 ml, 4.04 mmol) fue

agregada por goteo. Después del complemento de la adición, la
 mezcla de reacción se agitó a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 35 minutos y
 luego se enfrió descendientemente nuevamente hasta $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. La
 TMS-C1 (0.546 ml) y 1-(2,2-dimetil-croman-6-il)-2-(3,4,5-
 5 trimetoxi-fenil)-etanona (1.20 g, 3.23 mmol) disuelta en THF
 (25 ml) fueron agregados por goteo a la mezcla de reacción en
 agitación. Después del complemento de la adición, la mezcla
 de reacción continúa agitándose a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante unos 30
 minutos adicionales antes de ser calentada hasta $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$.
 10 Después de la agitación a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora, la reacción
 se diluye con éter dietílico y se calienta a temperatura
 ambiente. A temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue
 concentrada y el material sin refinar resultante fue
 purificado utilizando cromatografía en gel de sílice
 15 (pentano:acetato de etilo 4:1 hasta pentano:acetato de etilo
 1:1) para obtener el compuesto deseado (879.1 mg, 74 % de
 rendimiento basado en el material de partida recuperado).

Ejemplo 19b: Síntesis de [1-(2,2-dimetil-croman-6-il)-2-
 (3,4,5-trimetoxi-fenil)-etanona:

20



Una solución de tetróxido de osmio (25 % en peso,
 25 0.574 ml) y NMO (13.24 mg, 0.113 mmol) disuelto en agua (0.27

ml) y acetona (0.48 ml) se enfría hasta -5 °C. Se agrega [1-(2,2-dimetil-croman-6-il)-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-viniloxi]-trimetil-silano (50 mg, 0.113 mmol) disuelto en acetona (0.2 ml) por goteo a la solución en agitación
 5 enfriada. Después del complemento de la adición, la reacción se continúa agitando a 0 °C. Después de 3 horas, la reacción se apaga con hidrosulfito de sodio y florisilo. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra. El material
 10 sílice (pentano:acetato de etilo 4:1 hasta pentano:acetato de etilo 1:1) para dar el compuesto deseado (4.3 mg, 8 %).

Ejemplo 19c. Síntesis del éster 2-(2,2-dimetil-croman-6-il)-2-oxo-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-etílico del ácido tolueno-4-sulfónico:

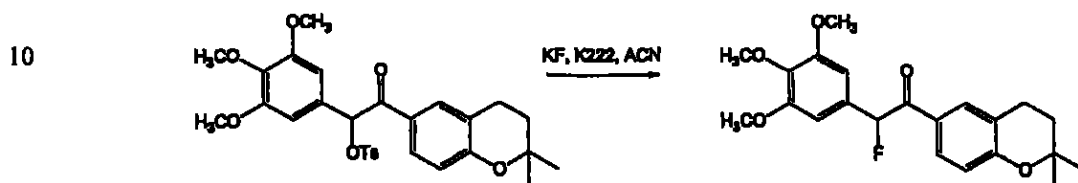
15



A una solución de la [1-(2,2-dimetil-croman-6-il)-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-etanona (3.4 mg, 0.009 mmol) disuelta
 20 en diclorometano anhidro (1.0 ml) se agregan TsCl (1.94 mg, 0.011 mmol), DMAP (1.24 mg, 0.011 mmol) y TEA (21.3 µl, 0.015 mmol). La mezcla de reacción continúa agitándose a temperatura ambiente toda la noche. El siguiente día, la
 25 mezcla de reacción es diluida con agua. La capa

acuosa es separada y extraída con acetato de etilo (3x). Todas las capas orgánicas combinadas son secadas sobre Na_2SO_4 , se filtran, y se concentran para dar un aceite. El material sin refinar es purificado
5 utilizando cromatografía en gel de sílice para dar el producto deseado.

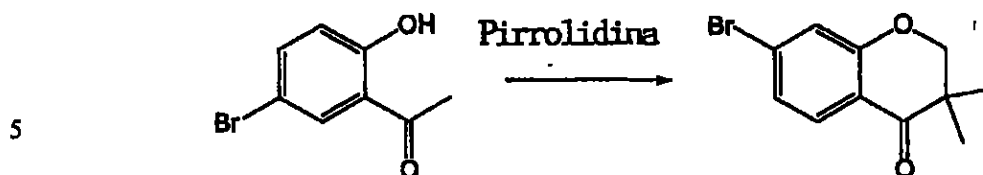
Ejemplo 19d: Síntesis de la 1-(2,2-dimetil-croman-6-il)-2-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-etanona:



A una solución del éster 2-(2,2-dimetil-croman-6-il)-2-oxo-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-etílico del ácido
15 tolueno-4-sulfónico (21.6 mg, 0.04 mmol) en ACN anhidro (0.5 ml) se agregan KF (4.72 mg, 0.08 mmol) y Kryptofix (30.6 mg, 0.08 mmol). Después del complemento de la adición, la mezcla de reacción es calentada a 90 °C. Después de 15 minutos, la mezcla de reacción es enfriada descendentemente hasta la
20 temperatura ambiente y se diluye con agua. La capa acuosa se separa y se extrae con acetato de etilo (3x). Todas las capas orgánicas combinadas son secadas sobre Na_2SO_4 , se filtran, y se concentran para dar un aceite. El material sin refinar es purificado utilizando fase inversa para dar el compuesto
25 deseado.

Ejemplo 20

Ejemplo 20a: Síntesis de la 7-bromo-3,3-dimetil-croman-4-ona:

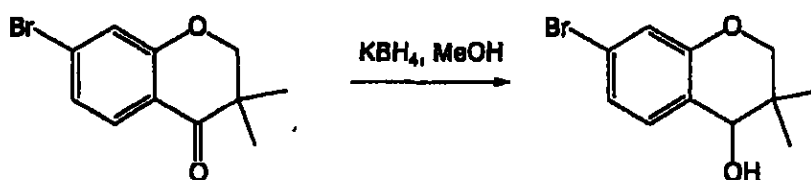


La 5'-bromo-2'-hidroxiacetofenona se disuelve en acetona (8.45 ml) y tolueno (43 ml). Se agrega por goteo pirrolidina (1.90 ml) a la mezcla de reacción en agitación. Después del complemento de la adición, la mezcla de reacción se calienta a reflujo. El siguiente día, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se lava con HCl 2 M (acuoso), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se concentra. El material sin refinar fue purificado utilizando cromatografía en gel de sílice (pentano:éter dietílico 90:10) para dar el producto deseado (3.11 g, 53 % de rendimiento).

10

15

Ejemplo 20b: Síntesis del 7-bromo-3,3-dimetil-croman-4-ol:



A una solución enfriada (0 °C) de 7-bromo-3,3-dimetil-croman-4-ona (1.5 g, 5.91 mmol) en metanol (17 ml) se agrega borohidruro de potasio (0.351 g, 6.5 mmol). Después del complemento de la adición, la reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se apaga con HCl 2 M (acuoso). La capa acuosa se extrae con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de

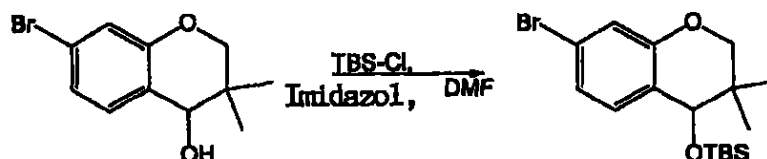
20

25

~~147~~ 151

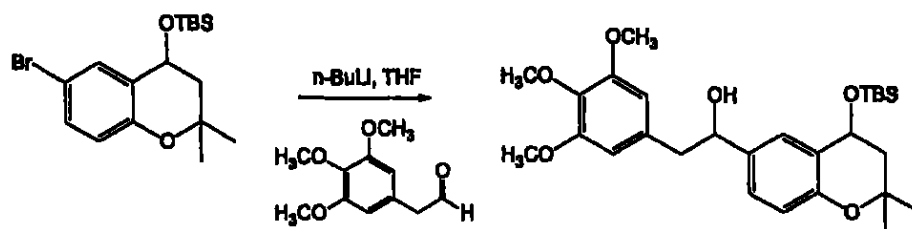
sodio, se filtran, y se concentran para dar un sólido de color blanco mate, el cual fue utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 20c: Síntesis del (7-bromo-3,3-dimetil-croman-4-
5 iloxi)-terc-butil-dimetil-silano:



A una solución del 7-bromo-3,3-dimetil-croman-4-ol (300 mg,
10 1.44 mmol) en DMF (3.33 ml) se agrega imidazol (119 mg, 1.75 mmol)
seguido por TBS-Cl (263 mg, 1.75 mmol). El siguiente día, la reacción
se diluye con acetato de etilo y se lava con agua (3x) y bicarbonato de
sodio saturado (1x). La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio,
se filtra, y se concentra. El material sin refinar fue purificado
15 utilizando cromatografía en gel de sílice (100 % de pentano hasta 50 %
de pentano en acetato de etilo) para dar el producto deseado (290 g, 65
% de rendimiento).

Ejemplo 20d: Síntesis de 1-[(4-terc-butil-dimetil-
silanilo)-benciloxi-(2,2-dimetil-2H-croman-6-il)]-2-(3,4,5-
20 trimetoxi-fenil)-etanona:



25 A una solución en agitación enfriada (-78 °C) de

152

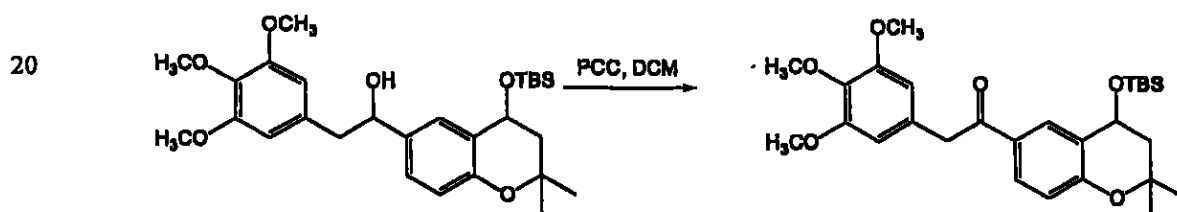
(7-bromo-3,3-dimetil-croman-4-iloxi)-terc-butil-dimetil-silano (290 mg, 0.78 mmol) en THF (3.75 ml) se agrega n-BuLi (2.11 M, 0.42 ml, 0.89 mmol). Después del complemento de la adición, la mezcla de reacción continúa agitándose a -78 °C.

5 Después de 25 minutos, se agrega (3,4,5-trimetoxifenil)-acetaldehído (149 mg, 0.71 mmol) en THF (0.41 ml). Después del complemento de la adición, la reacción continúa agitándose durante 15 minutos y luego fue apagada con cloruro de amonio saturado. La capa acuosa se separa y se extrae con

10 acetato de etilo. Todas las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio, se filtran, y se concentran para dar un aceite sin refinar. El material sin refinar fue purificado por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexanos 1:1) para dar el producto deseado (50 mg, 14 %

15 de rendimiento).

Ejemplo 20e: Síntesis de 1-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2,2-dimetil-croman-6-il]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-etanona:



La 1-[(4-terc-butil-dimetil-silaniloxi)-benciloxi-(2,2-dimetil-2H-croman-6-il)-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-

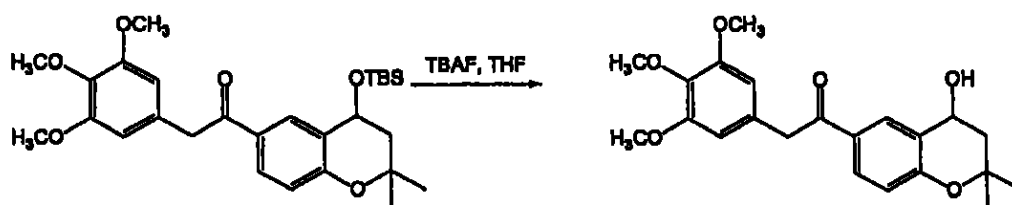
25 etanona (50 mg, 0.01 mmol) disuelta en diclorometano (2.5 ml)

277 153

se agrega por goteo a una solución en agitación de PCC (23.6 mg, 0.11 mmol) en diclorometano (2.5 ml). Después de 2 horas, la mezcla de reacción se vierte sobre un tapón de gel de sílice pre-saturado (100 % de pentano), el cual fue lavado con una mezcla de acetato de etilo:hexano 1:1 seguido por un lavado de acetato de etilo al 100 % para colectar el compuesto deseado como un aceite.

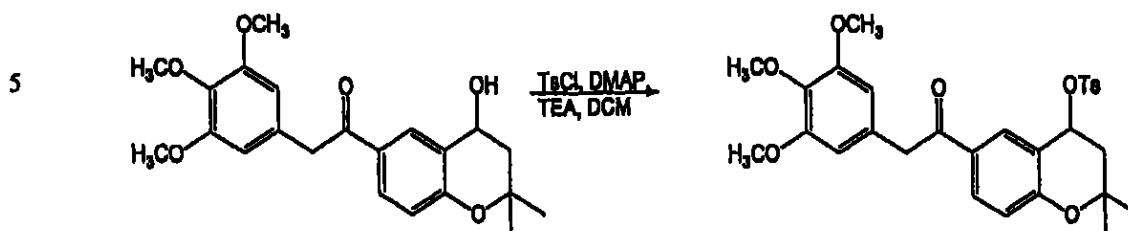
Ejemplo 20f. Síntesis de 1-(4-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-il)-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-etanona:

10



A una solución de 1-[4-(terc-butil-dimetil-silanoloxi)-2,2-dimetil-croman-6-il]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-etanona (54.5 mg, 1.09 mmol) disuelta en THF anhidro (11 ml) se agrega una solución de TBAF (solución 1.0 M en THF, 1.65 ml, 1.65 mmol) por goteo. Después del complemento de la adición, la reacción es agitada a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se apaga con agua. La capa acuosa es separada y extraída con acetato de etilo (3x). Todas las capas orgánicas combinadas son secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas, y concentradas para dar un aceite. El material sin refinar es purificado utilizando cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto deseado.

Ejemplo 20g: Síntesis del éster 2,2-dimetil-6-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-acetil]-croman-4-ílico del ácido tolueno-4-sulfónico:

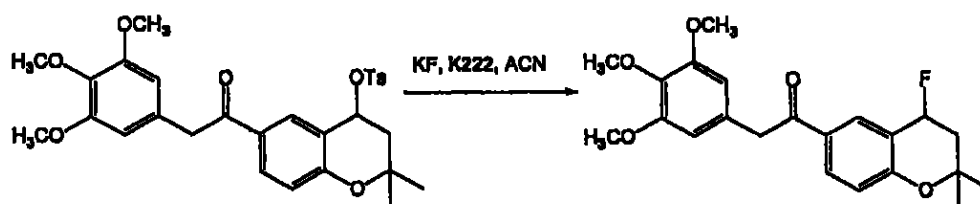


A una solución de 1-(4-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-il)-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-etanona (3.5 mg, 0.009 mmol) disuelta en diclorometano anhidro (1.0 ml) se agregan TsCl (1.94 mg, 0.011 mmol), DMAP (1.24 mg, 0.011 mmol) y TEA (21.3 μ l, 0.015 mmol). La mezcla de reacción continúa agitándose a temperatura ambiente toda la noche. El siguiente día, la mezcla de reacción es diluida con agua. La capa acuosa es separada y

15 extraída con acetato de etilo (3x). Todas las capas orgánicas combinadas son secadas sobre Na_2SO_4 , se filtran, y se concentran para dar un aceite. El material sin refinar es purificado utilizando cromatografía en gel de sílice para dar el producto deseado.

Ejemplo 20h: Síntesis de 1-(4-fluoro-2,2-dimetil-croman-6-il)-2-(3,4,5-trimetioxi-fenil)-etanona:

20



25 A una solución del éster 2-(2,2-dimetil-croman-6-il)-

447 155

2-oxo-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-etílico del ácido tolueno-4-sulfónico (21.6 mg, 0.04 mmol) en ACN anhidro (0.5 ml) se agregan KF (4.72 mg, 0.08 mmol) y Kryptofix (30.6 mg, 0.08 mmol). Después del complemento de la adición, la mezcla de
5 reacción es calentada a 90 °C. Después de 15 minutos, la mezcla de reacción es enfriada descendentemente hasta la temperatura ambiente y se diluye con agua. La capa acuosa es separada y extraída con acetato de etilo (3x). Todas las capas orgánicas combinadas son secadas sobre Na₂SO₄, se
10 filtran, y se concentran para dar un aceite. El material sin refinar es purificado utilizando cromatografía de fase inversa para dar el compuesto deseado.

Procedimientos radiosintéticos y purificación para la
preparación de análogos de cromona radioetiquetados con el
15 radionúclido de flúor-18

El flúor-18 (¹⁸F) utilizado en la búsqueda fue producido por medio de bombardeo con protones del oxígeno-18 enriquecido (¹⁸O) como H₂¹⁸O con el uso de protones de aproximadamente 10 MeV por PETnet (Woburn, MA). La expresión
20 para esta reacción nuclear es: O¹⁸(p, γ)¹⁸F.

Para la totalidad de las reacciones radiosintéticas se utilizó un procedimiento semejante. Toda la cristalería fue silanizada para evitar la adhesión del material a las
paredes del recipiente y para optimizar las transferencias.
25 Una unidad de CLAR específica, destinada, fue utilizada para

la purificación de todos los compuestos. Una unidad de CLAR específica, destinada, fue utilizada para los análisis radioanalíticos del producto final.

El ^{18}F típicamente fue recibido del proveedor
5 depositado sobre una columna procesada (columna de ^{18}F) encajonada en una protección de plomo. La columna de ^{18}F contuvo la sal de sodio coordinada ya sea con alúmina o una sal de amonio cuaternaria alojada en una columna de vidrio. Los extremos de la columna están conectados a la tubería
10 TygonTM con adaptadores de fijación LuerTM de hembra y macho. El ^{18}F es removido de la columna utilizando el siguiente método.

1. Una solución de 15 mg de carbonato de potasio (K_2CO_3) en 1 ml de agua destilada/desionizada (H_2O) y una solución de 90
15 mg de 4,7,13,16,21,24-hexanoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]hexacosano (KryptofixTM; K222) disuelta en 4 ml de acetonitrilo anhidro (CH_3CN) fueron combinadas y agitadas suavemente, asegurando que las capas no se separen, formando la solución de elución de la columna (CES).

20 2. Una alícuota de un ml del CES se extrae del vial descrito en la etapa tres utilizando una jeringa de 3 ml, y la jeringa fue fijada al dispositivo de fijación de LuerTM macho de la tubería TygonTM conectada a la columna de ^{18}F .

3. Una aguja de calibre pequeño fue fijada al dispositivo de
25 fijación de LuerTM hembra de la otra tubería TygonTM conectada

a la columna de ^{18}F , y la aguja fue insertada a través de la división de caucho equipada a un frasco de vidrio con forma de pera 24/40 PirexTM de 15 ml.

4. El frasco con forma de pera de 15 ml fue ventilado con una
5 aguja y el frasco fue lavado con nitrógeno seco. La aguja de limpieza con un chorro fue conectada a una línea de vacío y el flujo ajustado de tal modo que la CES fuera extraída lentamente a través de la columna de ^{18}F en el frasco con forma de pera de 15 ml.

10 5. El flujo de vacío y del gas de N_2 fueron ajustados de tal modo que los contenidos del frasco fueron reducidos a sequedad. Se agrega CH_3CN anhidro (1 ml) por medio de una jeringa al frasco, utilizando el vacío para impulsar la transferencia. El flujo de vacío y del gas de N_2 fueron
15 balanceados para remover el acetonitrilo. Este procedimiento fue repetido dos veces, después de lo cual el punto de vacío fue removido.

6. Los contenidos del frasco fueron removidos por medio de una jeringa y la radioactividad fue cuantificada. La solución
20 de ^{18}F fue utilizada directamente en la síntesis de radioetiquetación.

Las siguientes etapas describen la radioetiquetación de los análogos de cromona con ^{18}F . Como se estableció previamente, estas etapas fueron las mismas para cada uno de
25 los compuestos. El siguiente esquema de reacción muestra un

5



20

25

9. Los componentes orgánicos fueron eluidos de la columna en un vial de 5 ml cónico utilizando diclorometano (3 ml, CH_2Cl_2). El eluyente fue purificado por medio de CLAR preparativa (columna Phenomenex LUNA C-18 de 250 x 10 mm, partículas de 5 u, de poros de 100 Å. Elución de gradientes

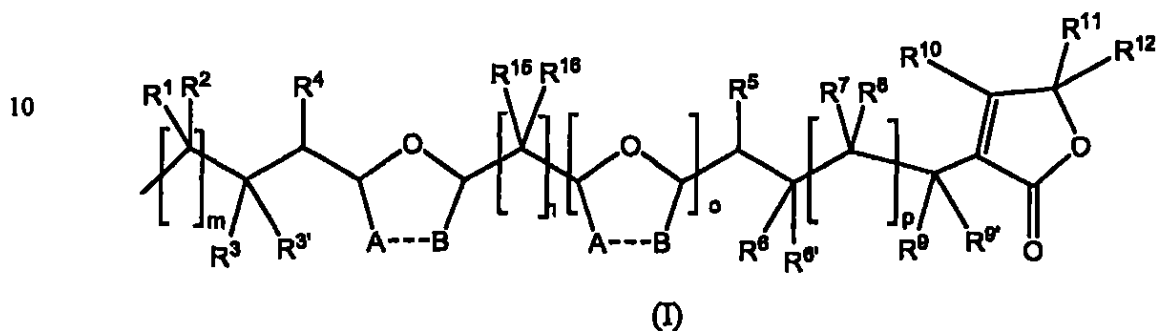
90/10 H₂O/CH₃CN - CH₃CN). Las fracciones apropiadas fueron concentradas y analizadas por rendimiento radioquímico y pureza radioquímica (CLAR analítica). La solución se concentra a sequedad in vacuo, y se disuelve en el volumen
5 apropiado de la solución salina etanólica al 10 % para inyección y/o estudios biológicos.

Será evidente para una persona experta en el arte que la presente descripción no está limitada a los ejemplos ilustrativos precedentes y que puede ser incluida en otras
10 formas específicas sin apartarse de los atributos esenciales de la misma. Por lo tanto es deseable que los ejemplos sean considerados en todos los aspectos como ilustrativos y no como restrictivos, haciéndose referencia a las reivindicaciones anexas en lugar de a los ejemplos
15 precedentes, y todos los cambios que lleguen a estar dentro del significado y la gama de equivalencia de las reivindicaciones, están propuestos por lo tanto para ser abarcados en las mismas.

Reivindicaciones

1. Un agente de contraste, caracterizado porque comprende una porción de imagen y un compuesto seleccionado de una anonaceous acetogenina, una quinona acetogenina, una cromona substituida, y un análogo de deguelina de cadena abierta.

2. Un agente de contraste de conformidad con la fórmula (I)



caracterizado porque:

15 m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, ó 14;

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8;

o es 0 ó 1;

p es 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, ó 12;

20 --- está ausente o es un enlace sencillo;

cuando --- está ausente, A y B son seleccionados independientemente de hidrógeno y una porción de imagen;

cuando --- es un enlace sencillo, A y B son cada uno (C(R¹)₂)_k;

25 k es 1 ó 2, siempre que cuando A y B sean cada uno

$(C(R^1)_2)_k$, uno de k sea 1 y el otro sea 1 ó 2;

R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^{10} , R^{15} , y R^{16} son independientemente en cada presentación hidrógeno, hidroxilo, o una porción de imagen;

5 R^3 es hidrógeno, hidroxilo, o una porción de imagen;

$R^{3'}$ es hidrógeno; o

R^3 y $R^{3'}$, junto con el átomo de carbono al cual los mismos están fijados, forman $C=O$ o $C=CR^{13}R^{14}$;

R^6 es hidrógeno, hidroxilo, o una porción de imagen;

10 $R^{6'}$ es hidrógeno; o

R^6 y $R^{6'}$, junto con el átomo de carbono al cual los mismos están fijados, forman $C=O$ o $C=CR^{13}R^{14}$;

R^9 es hidrógeno, hidroxilo, o una porción de imagen;

$R^{9'}$ es hidrógeno; o

15 R^9 y $R^{9'}$, junto con el átomo de carbono al cual los mismos están fijados, forman $C=O$ o $C=CR^{13}R^{14}$;

R^{11} es alquilo de C_1-C_6 ; y

R^{12} , R^{13} y R^{14} , son independientemente hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 opcionalmente substituido con una porción de imagen, arilalquilo, o
20 una porción de imagen;

siempre que al menos una porción de imagen esté presente en la fórmula (I).

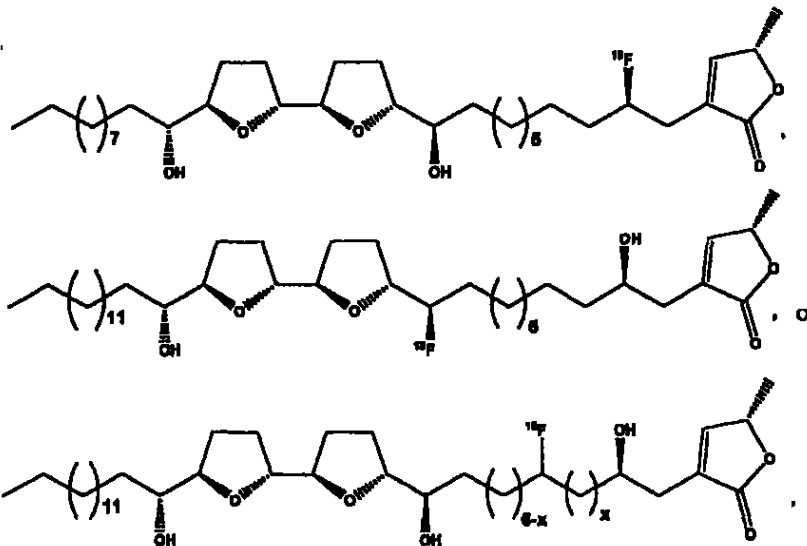
3. El agente de contraste de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque R^4 es una porción de imagen.

25 4. El agente de contraste de conformidad con la

5. El agente de contraste de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque R^8 es una porción de imagen.

6. El agente de contraste de conformidad con la
5 reivindicación 2, caracterizado porque R^9 es una porción de imagen.

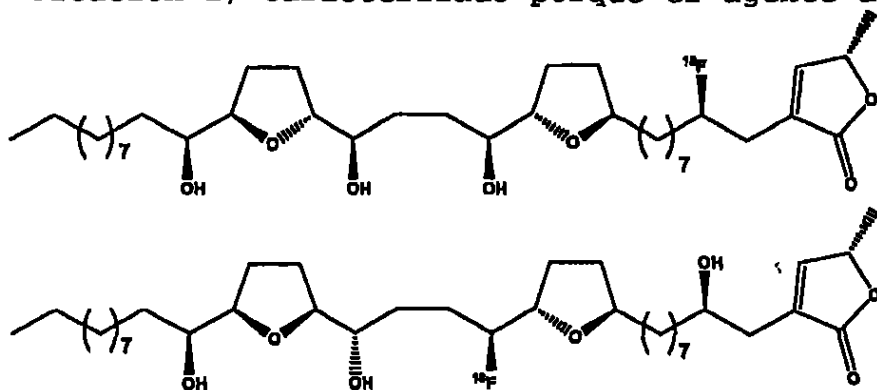
7. El agente de contraste de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el agente de contraste es



en donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5, ó 6.

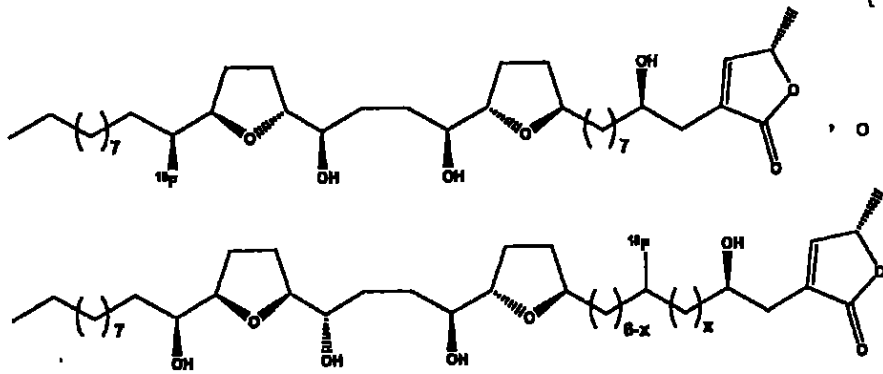
8. El agente de contraste de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el agente de contraste

es



25

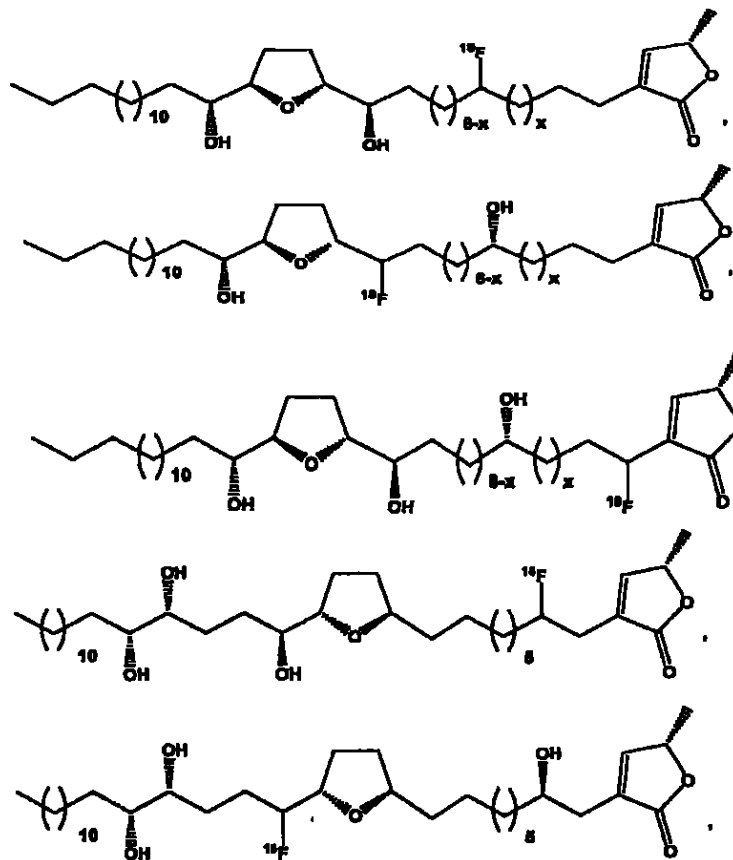
5



en donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5, ó 6.

9. El agente de contraste de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el agente de contraste

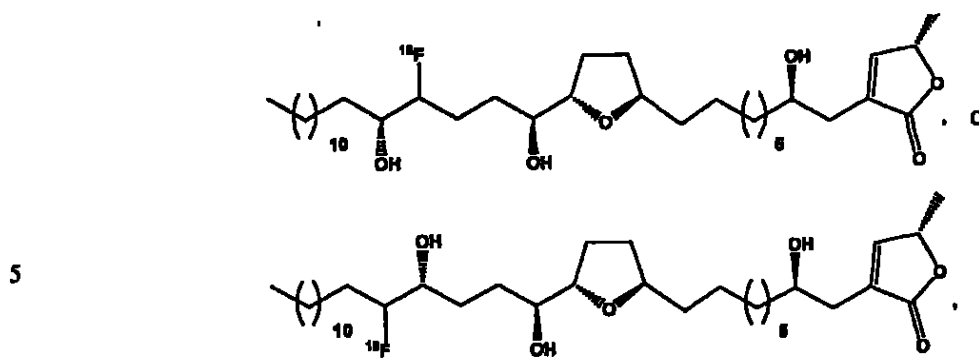
10 es



15

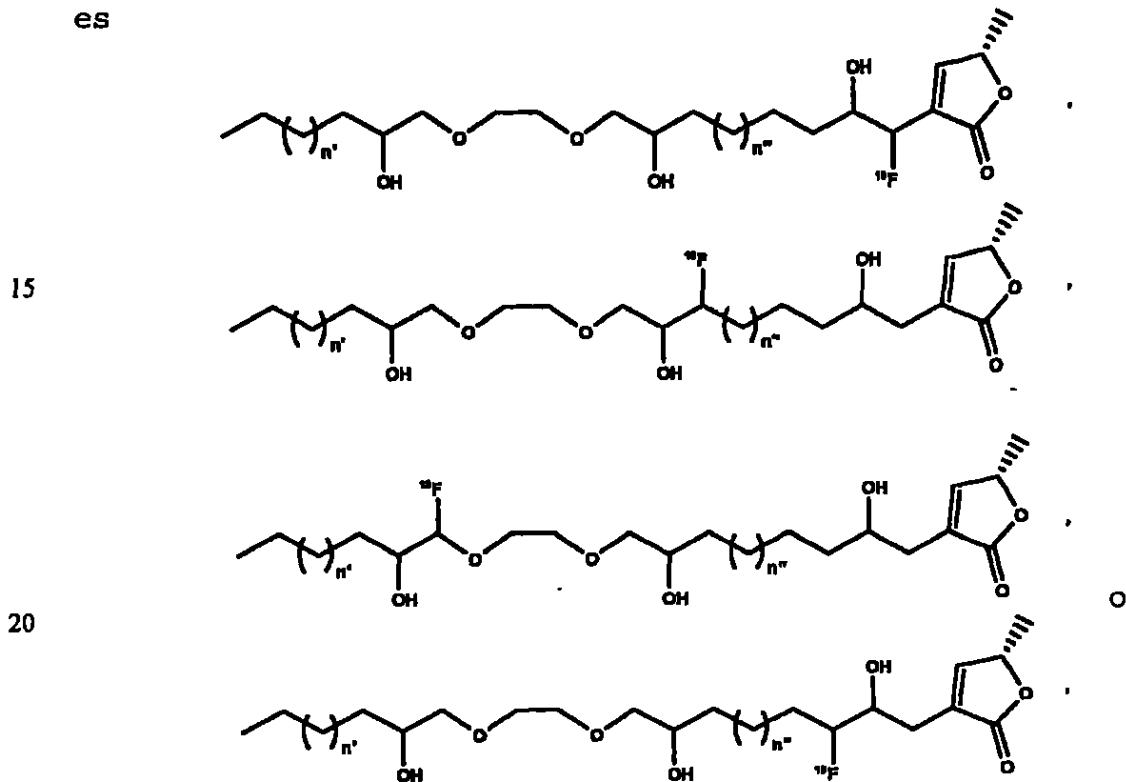
20

25



en donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8.

10. El agente de contraste de conformidad con la
 10 reivindicación 1, caracterizado porque el agente de contraste
 es



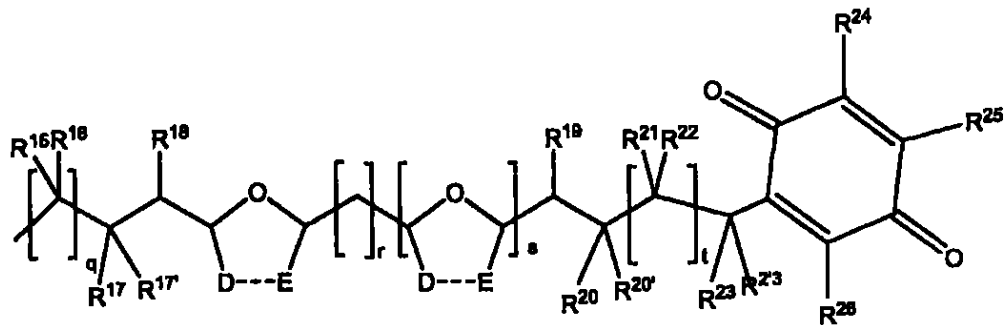
en donde n' es independientemente en cada presentación 0, 1,
 25 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ó 10; y

161 165

en donde n'' es independientemente en cada presentación 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ó 10.

11. El agente de contraste de conformidad con la reivindicación 1, de la fórmula (II)

5



10

(II),

caracterizado porque

q es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, ó 14;

r es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8;

15

s es 0 ó 1;

t es 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, ó 12;

--- está ausente o es un enlace sencillo;

cuando --- está ausente, D y E son seleccionados independientemente de hidrógeno y una porción de imagen;

20

cuando --- es un enlace sencillo, D y E son cada uno (C(R¹⁵)₂)_u;

u es 1 ó 2, siempre que cuando D y E sean cada uno (C(R¹⁵)₂)_u una u sea 1 y la otra sea 1 ó 2;

R¹⁵, R¹⁶, R¹⁸, R¹⁹, R²¹ y R²², son independientemente en cada presentación hidrógeno, hidroxil, o una porción de

76b

imagen;

R^{17} es hidrógeno, hidroxilo, o una porción de imagen;

$R^{17'}$ es hidrógeno; o

R^{17} y $R^{17'}$, junto con el átomo de carbono al cual los
5 mismos están fijados, forman $C=O$ o $C=CR^{27}R^{28}$;

R^{20} es hidrógeno, hidroxilo, o una porción de imagen;

$R^{20'}$ es hidrógeno; o

R^{20} y $R^{20'}$, junto con el átomo de carbono al cual los
mismos están fijados, forman $C=O$ o $C=CR^{27}R^{28}$;

10 R^{23} es hidrógeno, hidroxilo, o una porción de imagen;

$R^{23'}$ es hidrógeno; o

R^{23} y $R^{23'}$, junto con el átomo de carbono al cual los
mismos están fijados, forman $C=O$ o $C=CR^{27}R^{28}$;

R^{24} , R^{25} , y R^{26} son independientemente hidrógeno,
15 alquilo de C_1-C_6 substituido opcionalmente con una porción de imagen,
alcoxi de C_1-C_6 , hidroxilo, halo, o una porción de imagen; y

R^{27} y R^{28} son independientemente hidrógeno, alquilo de C_1-C_6
opcionalmente substituido con una porción de imagen, arilalquilo, una
porción de imagen;

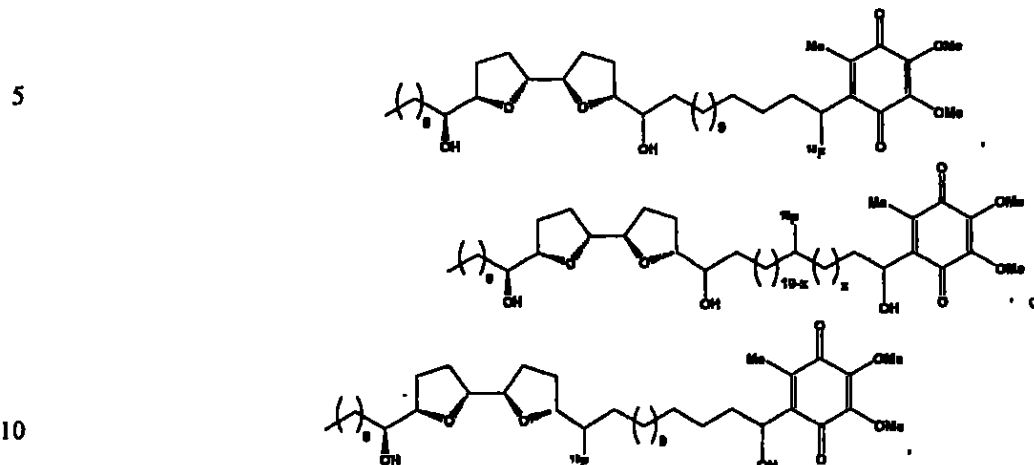
20 siempre que al menos una porción de imagen esté presente en la
fórmula (II).

12. El agente de contraste de conformidad con la
reivindicación 11, caracterizado porque R^{18} , R^{19} , R^{22} , o R^{23} es una
porción de imagen.

25 13. El agente de contraste de conformidad con la

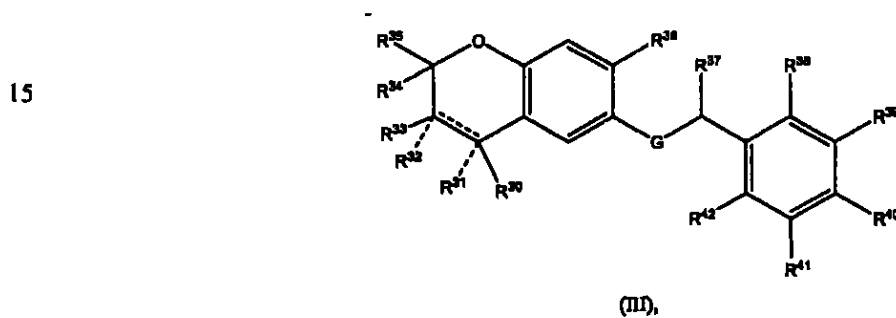
reivindicación 11, caracterizado porque R^{22} es una porción de imagen.

14. El agente de contraste de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el agente de contraste es



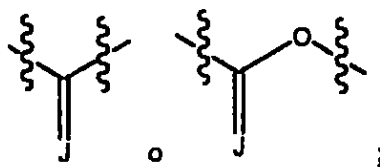
en donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ó 10.

15. El agente de contraste de conformidad con la reivindicación 1, de la fórmula (III)



caracterizado porque:

20 G es -S-, -O-,



J es S, $C(R^{37})_2$, o O;

25 ----- es un enlace sencillo o doble; y

168

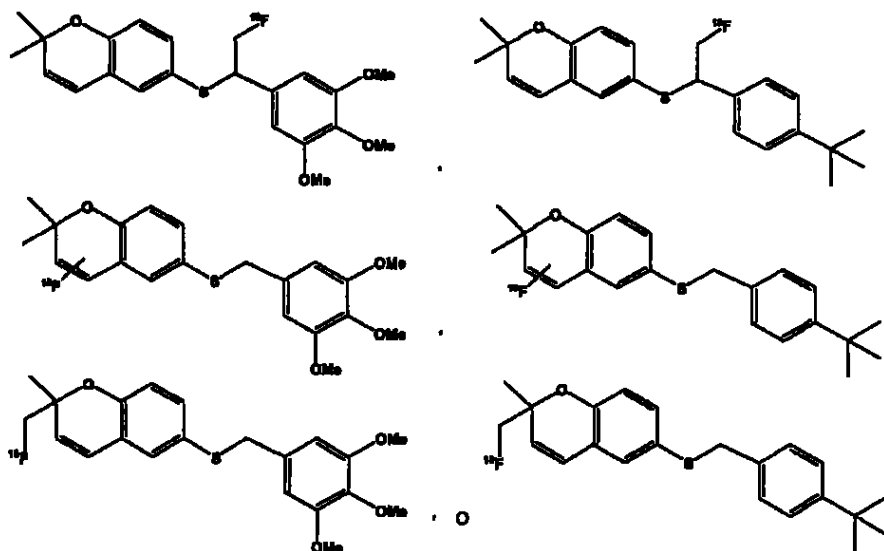
R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} , R^{41} y R^{42} son independientemente en cada presentación hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 opcionalmente substituido con una porción de imagen, alcoxi de C_1-C_6 opcionalmente substituido con una porción de imagen, o una porción de imagen; siempre que cuando ----- sea un doble enlace, R^{31} y R^{32} estén ausentes; y siempre que al menos una porción de imagen esté presente en la fórmula (III).

10 16. El agente de contraste de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque R^{36} , R^{37} , R^{38} , o R^{42} es una porción de imagen.

17. El agente de contraste de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque R^{38} es una porción de imagen.

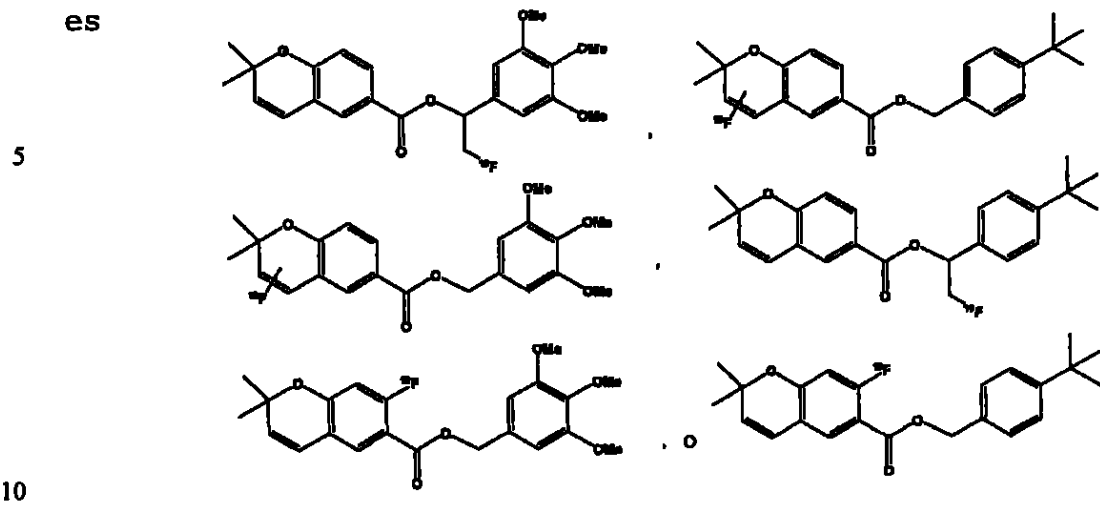
15 18. El agente de contraste de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el agente de contraste

es

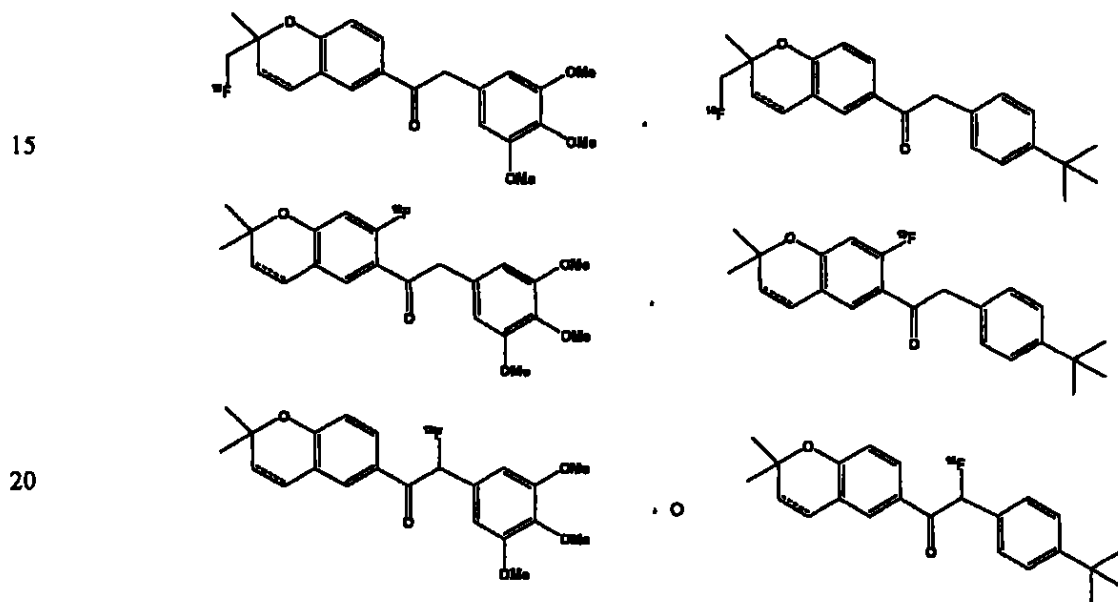


25

19. El agente de contraste de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el agente de contraste es

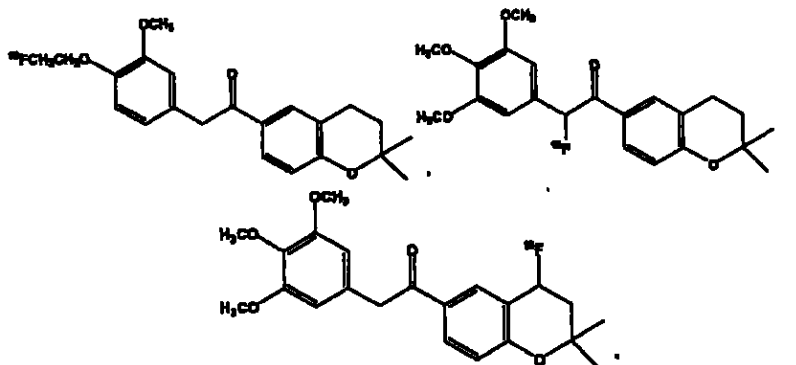


20. El agente de contraste de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el agente de contraste es



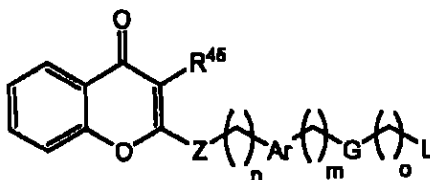
21. El agente de contraste de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el agente de contraste es

25



5

22. El agente de contraste de conformidad con la reivindicación 1, de la fórmula (IV)



10

(IV),

caracterizado porque:

n, m, y o son independientemente 1, 2, 3, ó 4;

Z es O, S o NR⁴⁶;

15 R⁴⁵ es una porción de imagen o alquilo de C₁-C₄ opcionalmente substituido con una porción de imagen;

R⁴⁶ es hidrógeno o alquilo de C₁-C₃;

Ar es fenilo, furilo, tienilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, naftilo, 20 pirimidinilo, o pirazinilo;

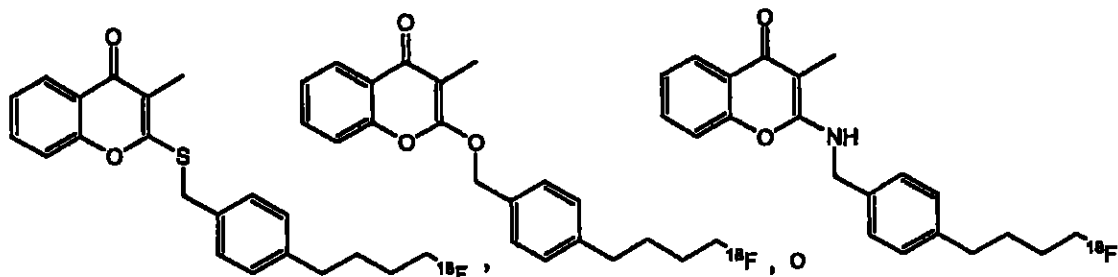
G está ausente u O; y

L es una porción de imagen;

siempre que cuando G esté ausente, o sea 3.

23. El agente de contraste de conformidad con la 25 reivindicación 1, caracterizado porque el agente de contraste

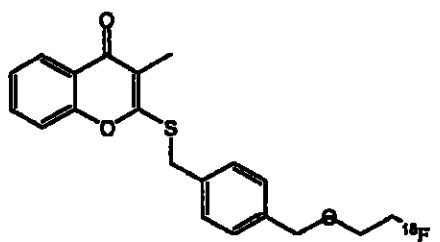
es



5

24. El agente de contraste de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el agente de contraste es

10



25. El agente de contraste de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la porción de imagen es un radioisótopo para formación de imágenes en medicina nuclear, una especie paramagnética para su uso en la formación de imágenes para MRI, una entidad ecogénica para su uso en la formación de imágenes de ultrasonido, una entidad fluorescente para su uso en la formación de imágenes fluorescentes, o una entidad activa con la luz para su uso en la formación de imágenes ópticas.

26. El agente de contraste de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque las especies paramagnéticas para su uso en la formación de imágenes de MRI es Gd^{3+} , Fe^{3+} , In^{3+} , o Mn^{2+} .

27. El agente de contraste de conformidad con la

25

reivindicación 25, caracterizado porque la entidad ecogénica para su uso en la formación de imágenes de ultrasonido es una microesfera tensioactiva encapsulada en un fluorocarburo.

28. El agente de contraste de conformidad con la
5 reivindicación 25, caracterizado porque el radioisótopo para la formación de imágenes en medicina nuclear es ^{11}C , ^{13}N , ^{18}F , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{95}Tc , ^{111}In , ^{76}Br , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Ga , o ^{68}Ga .

29. El agente de contraste de conformidad con la
reivindicación 28, caracterizado porque la porción formadora
10 de imágenes es ^{18}F .

30. El agente de contraste de conformidad con la
reivindicación 28, caracterizado porque la porción formadora
de imágenes es $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

31. Un método de formación de imágenes en la
15 perfusión del miocardio, caracterizado porque comprende administrar a un paciente un agente de contraste que comprende una porción de imagen y un compuesto seleccionado de una annonaceous acetogenina, una quinona acetogenina, una cromona substituida, y un análogo de deguelina de cadena
20 abierta; y la exploración del paciente utilizando la formación de imágenes de diagnóstico.

32. El método de conformidad con la reivindicación
31, caracterizado porque la porción de imagen es un
radioisótopo para la formación de imágenes en medicina
25 nuclear, una especie paramagnética para su uso en la

177 173 /

formación de imágenes en MRI, una entidad ecogénica para su uso en la formación de imágenes de ultrasonido, una entidad fluorescente para su uso en la formación de imágenes fluorescentes, o una entidad activa con la luz para su uso en
5 la formación de imágenes ópticas.

171

Resumen de la Invención

La presente descripción está dirigida, parcialmente, a compuestos y métodos para la formación de imágenes en la perfusión del miocardio, que comprende 5 administrar a un paciente un agente de contraste que comprende un compuesto que se enlaza a MC-1, y una porción de imagen, y explorar al paciente utilizando la formación de imágenes de diagnóstico.

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

PCT

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(Artículo 18 y Reglas 43 y 44 del PCT)

175

Referencia de archivo del solicitante o apoderado. 10130-PCT	PARA UNA ACCION ADICIONAL	Véase Forma PCT/ISA/220) así como, en donde sea aplicable, el punto 5 posterior
No de solicitud internacional PCT/US05/14459	Fecha de presentación internacional (día/mes/año 27 abril 2005 (27.04.2005)	Fecha de prioridad (día/mes/año): 28 abril 2004 (28 04 2004)
Solicitante: BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA COMPANY		

Este reporte de búsqueda internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y se transmite al solicitante de acuerdo al Artículo 18. Una copia se transmite a la Oficina Internacional

Este reporte de búsqueda internacional consiste de un total de 3 hojas

☒ También está acompañado de una copia de cada documento de la técnica previa citado en este reporte.

1 Bases del reporte

- a ☒ Con respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo con base en la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó la misma, a menos que se indique de otra manera bajo este punto.
- ☐ La búsqueda del reporte internacional se llevó a cabo con base en una traducción de la solicitud internacional provista a esta autoridad (Regla 23.1(b))
- b ☐ Con respecto a cualquier secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos descrita en la solicitud internacional, véase Bloque No 1.

2 ☐ Ciertas reivindicaciones se encontró que no son investigables (Véase el Recuadro II)

3. ☐ Está faltando la unidad de la invención (véase el Recuadro III).

4. Con respecto al título ☒ el texto está aprobado como se presentó por el solicitante

☐ el texto ha sido establecido por esta Autoridad para leerse como sigue:

5 Con respecto al RESUMEN,

☒ el texto está aprobado como se presentó por el solicitante.

☐ el texto ha sido establecido, de acuerdo a la Regla 38.2(b), por esta Autoridad como aparece en el bloque III El solicitante puede, en el término de un mes a partir de la fecha de envío de este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad

6. Con respecto a los dibujos

- a la figura de las figuras que va ser publicada con el resumen es. Figura No
- ☐ Como se sugiere por el solicitante
- ☐ debido a que el solicitante fracaso en sugerir una Figura
- ☐ debido a que esta figura caracteriza mejor la invención
- b ☐ ninguna de las figuras va a ser publicada con el resumen.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL		No de solicitud internacional PCT/US05/14459
A. CLASIFICACION DEL TEMA IPC (7) . A61K 51/00, 49/00 CL US . 424/1.65, 1.81, 1.85, 1.89, 9.1		
De acuerdo a la Clasificación de Patentes Internacional (IPC) o a la clasificación nacional y a la IPC		
B. CAMPOS BUSCADOS		
Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por los símbolos de clasificación) U.S. : 424/1.65, 1.81, 1.85, 1.89, 9.1		
Documentación buscada diferente a la documentación mínima, a la extensión que tales documentos están incluidos en los campos buscados		
Base de datos electrónicos consultados durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, en donde sea práctico, términos de búsqueda utilizados) Véase la hoja de continuación		
C. DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERA QUE SON RELEVANTES		
	Cita del documento, con indicación, en donde sea apropiado, de los pasajes relevantes	Relevante para la Reiv. No
Y	US 2004/0034239 A1 (NICOLAOU et al) 19 febrero 2004 (19.02.2004), véanse las figuras y las páginas 1-2	1-32
Y	US 2004/0033197 A1 (MADAR et al) 19 febrero 2004 (19.02.2004), véase el resumen y las páginas 1-3	1-32
☐ Documentos adicionales se enlistan en la continuación del bloque C ☐ Véase familia de patentes anexa.		
* Categorías especiales de los documentos citados "A" documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera ser de particular relevancia "E" documento anterior publicado en o después de la fecha de presentación internacional "L" documento el cual puede arrojar dudas sobre la(s) reivindicación(es) de prioridad o el cual se cita para establecer la fecha de publicación de otra cita u otra razón especial (como se especifica) "O" documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición u otro medio "P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada "I" documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y no en conflicto con la solicitud, pero citado para entender el principio o teoría fundamental de la invención "X" documento de relevancia particular, la invención reivindicada no puede ser considerada nueva o no se puede considerar que involucre una etapa inventiva cuando el documento es considerado de manera aislada "Y" documento de particular relevancia, no se puede considerar que la invención involucre una etapa inventiva cuando el documento es combinado con uno o más de tales documentos, tal combinación sería obvia para una persona experimentada en la técnica "&" documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 16 septiembre 2005 (16 09 2005)		Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional 21 OCT 2005
Nombre y dirección de correspondencia de la ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P O Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsímile No (703) 305-3230		Funcionario Autorizado (Rúbrica) Michael G Hartley Teléfono No. (708) 308-1235

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL	No de solicitud internacional
	PCT/US05/14459

Continuación de B CAMPOS INVESTIGADOS Punto 3.

APS

Términos buscados: acetogenina, quinona, cromona, deguelina, nad, ubiquinona, formación de imágenes, contraste, f-18, radioetiquetado

102292
178

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



INTERNATIONAL BUREAU OF PATENT COOPERATION
35, rue de la Harpe, CH-1015, Genève, Suisse
P.O. Box 6809, CH-1211, Genève, Suisse
P.O. Box 18, 2500, Bern, Suisse

(43) International Publication Date
10 November 2005 (10.11.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/105159 A2

(51) International Patent Classification⁷: A61K 51/00,
49/00

(21) International Application Number:
PCT/US2005/014459

(22) International Filing Date: 27 April 2005 (27.04.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/566,146 28 April 2004 (28.04.2004) US
11/113,486 25 April 2005 (25.04.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): BRIS-
TOL-MYERS SQUIBB PHARMA COMPANY
[US/US], Route 206 and Province Lane Road, Princeton,
New Jersey 08543-4000 (US)

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): RADEKE, Helke,
S. [DE/US], 15 Seaver Farm Lane, South Grafton, Mass-
achusetts 01560 (US). CASEBIER, David, S. [US/US],
161 Ember Lane, Carlisle, Massachusetts 01741 (US).
AZURE, Michael, T. [US/US], 41 Flanders Road, Hen-
niker, New Hampshire 03242 (US). DISCHINO, Douglas,
D. [US/US], 76 Louis Road, Middlefield, Connecticut
06455 (US)

(74) Agents: MINGO, Pamela et al, Bristol-Myers Squibb
Company, P.O. Box 4000, Princeton, New Jersey 08543-
4000 (US)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AB, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KL,

KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU,
ZA, ZM, ZW

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT,
BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: CONTRAST AGENTS FOR MYOCARDIAL PERFUSION IMAGING

(57) Abstract: The present disclosure is directed, in part, to compounds and methods for imaging myocardial perfusion, comprising administering to a patient a contrast agent which comprises a compound that binds MC-1, and an imaging moiety, and scanning the patient using diagnostic imaging

WO 2005/105159 A2

HY 179

CONTRAST AGENTS FOR MYOCARDIAL PERFUSION IMAGING

The present disclosure relates to novel compounds comprising imaging moieties, and their use for diagnosing certain disorders in a patient.

Mitochondria are membrane-enclosed organelles distributed through the cytosol of most eukaryotic cells. Mitochondria are especially concentrated in myocardium tissue.

Complex 1 ("MC-1") is a membrane-bound protein complex of 46 dissimilar subunits. This enzyme complex is one of three energy-transducing complexes that constitute the respiratory chain in mammalian mitochondria. This NADH-ubiquinone oxidoreductase is the point of entry for the majority of electrons that traverse the respiratory chain, eventually resulting in the reduction of oxygen to water (*Q. Rev. Biophys.* 1992, 25, 253-324).

Known inhibitors of MC-1 include deguelin, piericidin A, ubidecadenin-3, rolliniastatin-1, rolliniastatin-2 (bullatacin), capsaicin, pyridaben, fenpyroximate, amytal, MPP⁺, quinolines, and quinolones (BBA 1998,1364, 222-235).

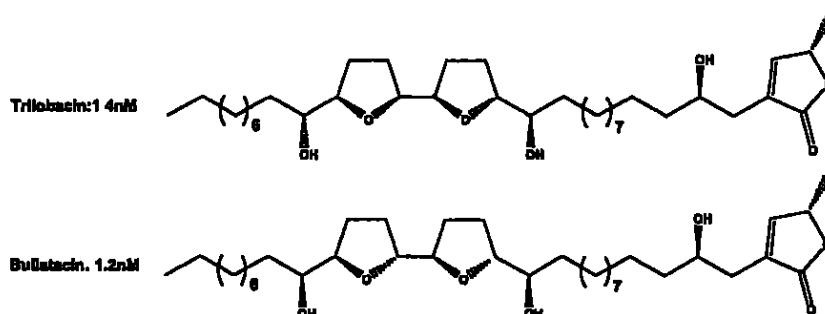
The present disclosure is based, in part, on the recognition that interrupting the normal function of mitochondria could advantageously concentrate certain compounds in the mitochondria, and hence in the mitochondria-rich myocardium tissue. If these compounds were labeled with an imaging moiety, such a build up could be detected, thereby providing valuable diagnostic markers for myocardial perfusion imaging. For purposes of this specification, a compound is referred to as "labeled" when an imaging moiety which is attached to the compound.

In one embodiment the present disclosure provides a contrast agent comprising an imaging moiety and an annonaceous acetogenin, a quinone acetogenin, a substituted chromone, and an open-chain deguelin analog.

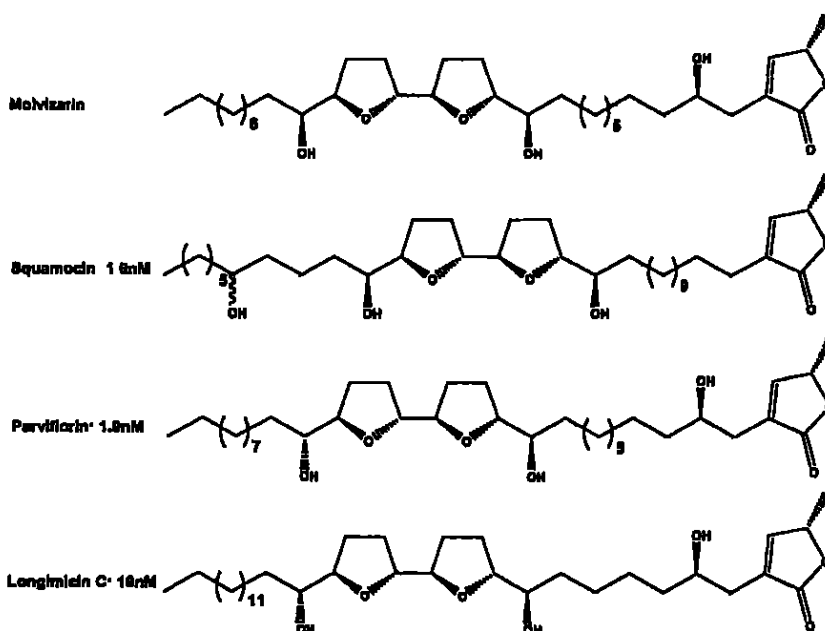
In another embodiment the present disclosure provides a contrast agent comprising an imaging moiety and an annonaceous acetogenin. Annonaceous acetogenins are a class of compounds typified by an aliphatic chain functionalized at one end with a furanone. Initially isolated from the plant class *Annonaceae*, they are reported to have high activity against a variety of tumor cell lines, and very high inhibition versus MC-1. The class is commonly divided into three categories based on central portions of the molecule: adjacent bis tetrahydrofurans, non-adjacent bis

tetrahydrofurans, and monotetrahydrofurans, with the relative activity descending in that order (Nakanishi, 2003).

Experimental evidence indicates the configuration of the adjacent tetrahydrofuran rings is not a key contributing factor for SAR (structure activity relationship) (Miyoshi, 1998). For example, the inhibitory activities of trilobacin and bullatacin shown below reported as IC_{50} of MC-I, are identical to one another within experimental error.

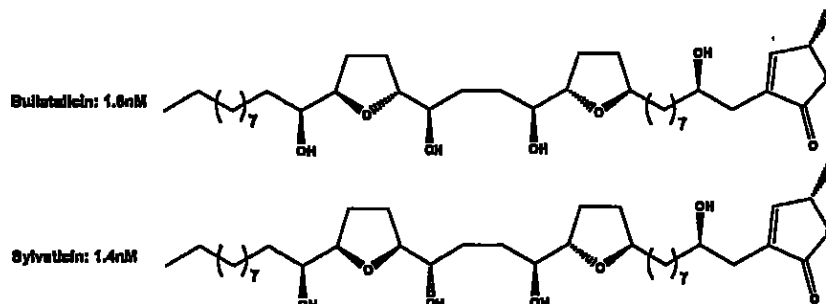


Other examples of annonaceous acetogenins with adjacent tetrahydrofuran rings include:

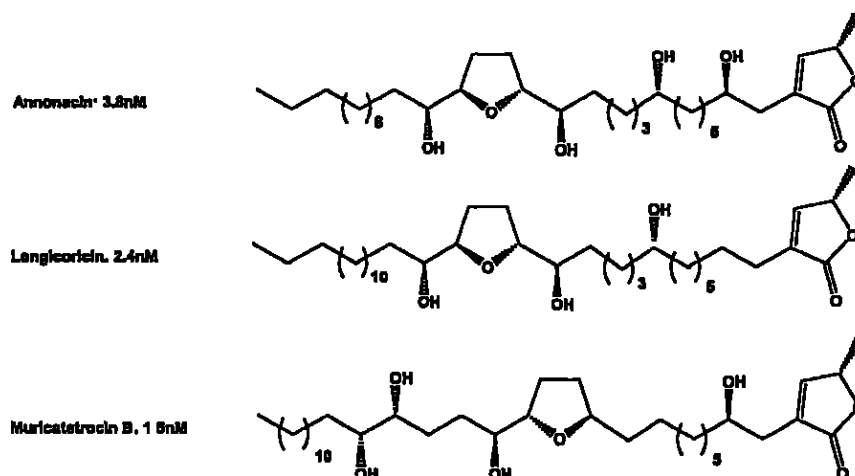


Annonaceous acetogenins with non-adjacent bis tetrahydrofurans typically have a pair of tetrahydrofurans linked by a carbon chain of a length of C-4 to C-8. Again, the relative stereochemistry does not seem to have a profound effect as shown by the high activity of both bullatalacin and sylvaticin below. These compounds

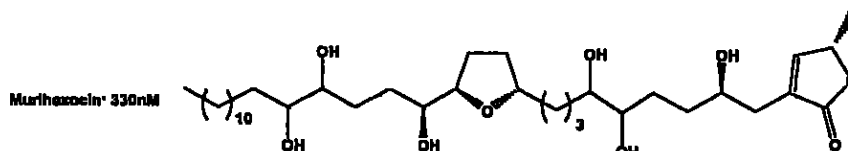
differ only by the THF ring fusion and the hydroxyl chirality (*trans:threo* vs. *cis:threo*).



While the monotetrahydrofuran annonaceous acetogenins tend to be less active, they still possess remarkable activity, and offer a synthetically easier target. Examples of annonaceous acetogenins with a monotetrahydrofuran ring include:

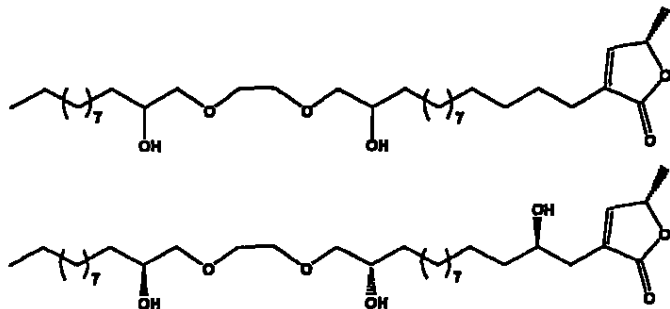


Substitution of the lactone-furan linker at other than the 4-position or alpha to the furan rings typically lowers activity. In the case of murihexocin, is drastically alters the potency of the compound:

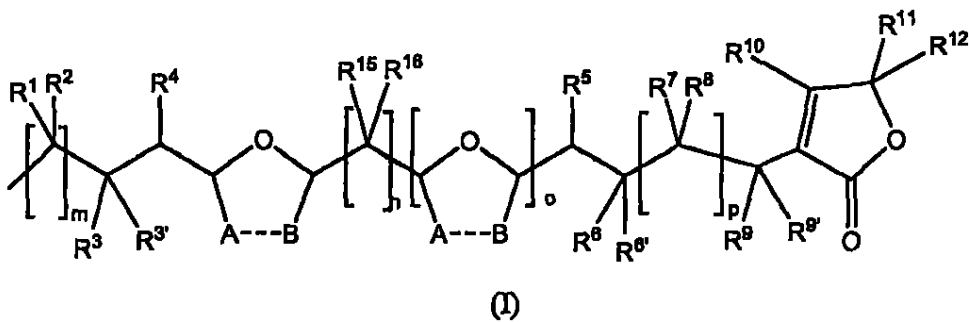


Recently, a group published a report of ethylene glycol ethers as a replacement for the bis-THF moiety (Jiang, 2002). These compounds have excellent antitumor properties, but they have not been tested against MC-1 directly. Presumably, they would show good activity, and are the most straightforward to synthesize:

182



Thus, in one embodiment of the present disclosure, the contrast agent is of formula (I)



wherein

- m is 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, or 14;
- n is 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, or 8;
- o is 0 or 1;
- p is 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, or 12;
- is absent or a single bond;
- when --- is absent, A and B are independently selected from hydrogen and an imaging moiety;
- when --- is a single bond, A and B are each $(C(R^1)_2)_k$;
- k is 1 or 2, provided that when A and B are each $(C(R^1)_2)_k$, one k is 1 and the other is 1 or 2;
- $R^1, R^2, R^4, R^5, R^7, R^8, R^{10}, R^{15}$, and R^{16} are independently at each occurrence hydrogen, hydroxy, or an imaging moiety;
- R^3 is hydrogen, hydroxy, or an imaging moiety;
- $R^{3'}$ is hydrogen; or
- R^3 and $R^{3'}$, together with the carbon atom to which they are attached, form $C=O$ or $C=CR^{13}R^{14}$;
- R^6 is hydrogen, hydroxy, or an imaging moiety;

7 183

R^6 is hydrogen; or

R^6 and R^6 , together with the carbon atom to which they are attached, form $C=O$ or $C=CR^{13}R^{14}$;

R^9 is hydrogen, hydroxy, or an imaging moiety;

$R^{9'}$ is hydrogen; or

R^9 and $R^{9'}$, together with the carbon atom to which they are attached, form $C=O$ or $C=CR^{13}R^{14}$;

R^{11} is C_1 - C_6 alkyl; and

R^{12} , R^{13} , and R^{14} , are independently hydrogen, C_1 - C_6 alkyl optionally substituted with an imaging moiety, arylalkyl, or an imaging moiety; provided that at least one imaging moiety is present in formula (I).

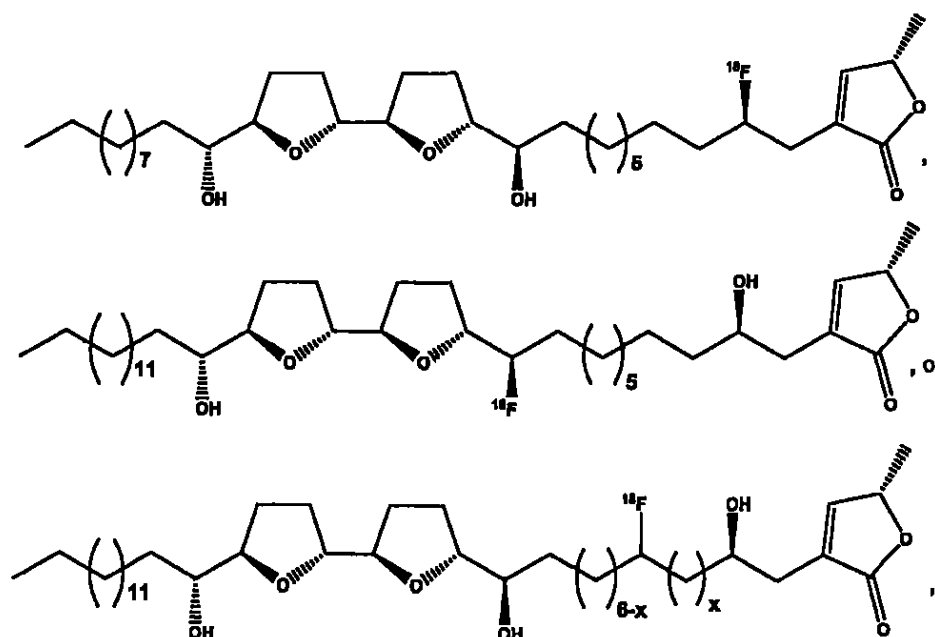
In another embodiment R^4 is an imaging moiety.

In another embodiment R^5 is an imaging moiety.

In another embodiment R^8 is an imaging moiety.

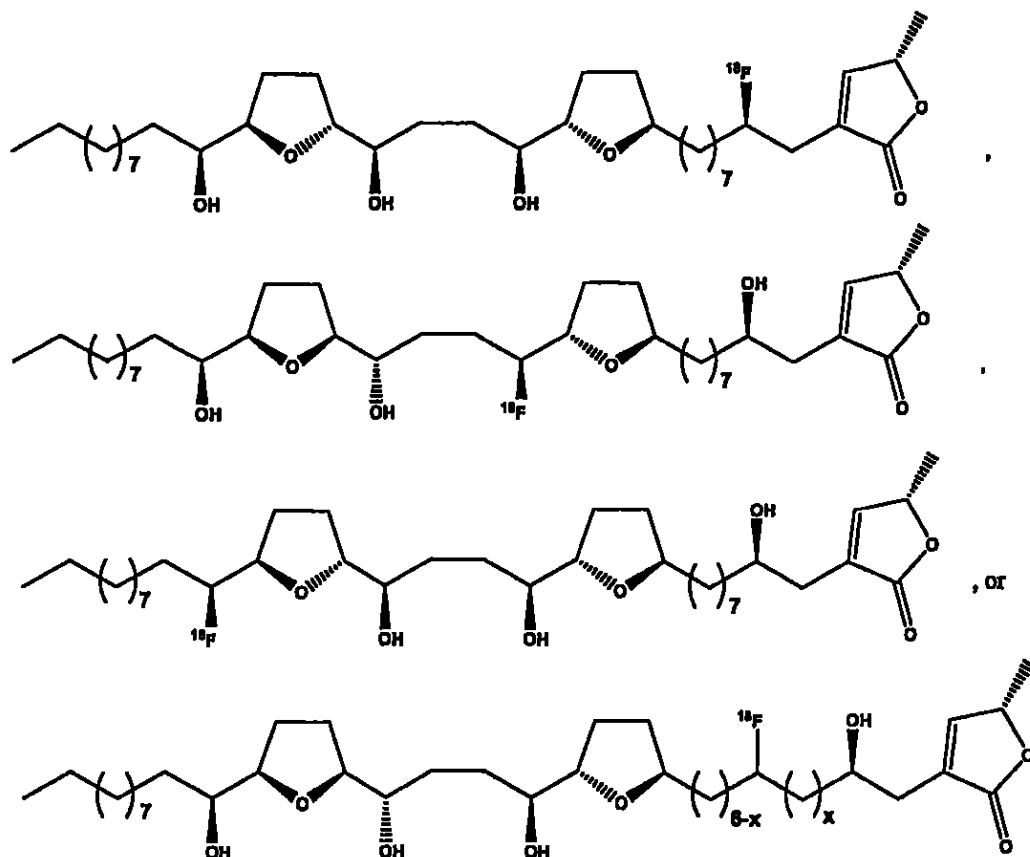
In another embodiment R^9 is an imaging moiety.

In another embodiment the present disclosure provides a contrast agent comprising an imaging moiety and an annonaceous acetogenin wherein the contrast agent is



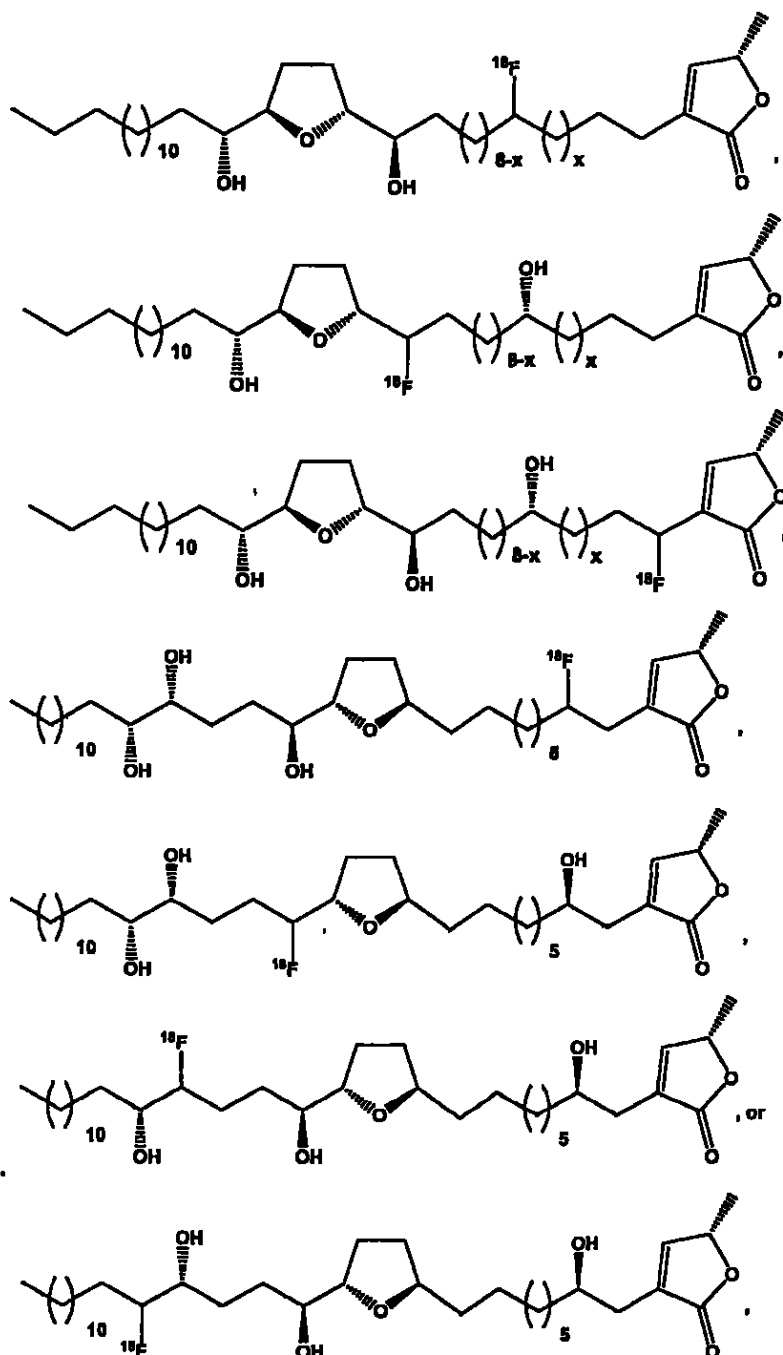
wherein x is 0, 1, 2, 3, 4, 5, or 6.

In another embodiment the present disclosure provides a contrast agent comprising an imaging moiety an annonaceous acetogenin wherein the contrast agent is



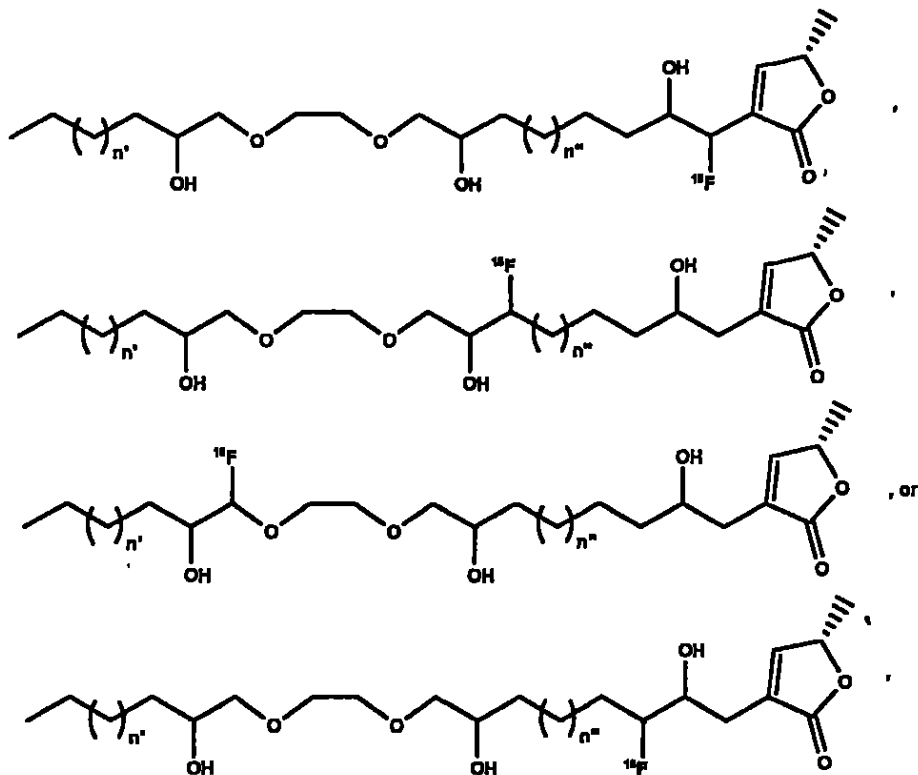
wherein x is 0, 1, 2, 3, 4, 5, or 6.

In another embodiment the present disclosure provides a contrast agent comprising an imaging moiety and an annonaceous acetogenin wherein the contrast agent is



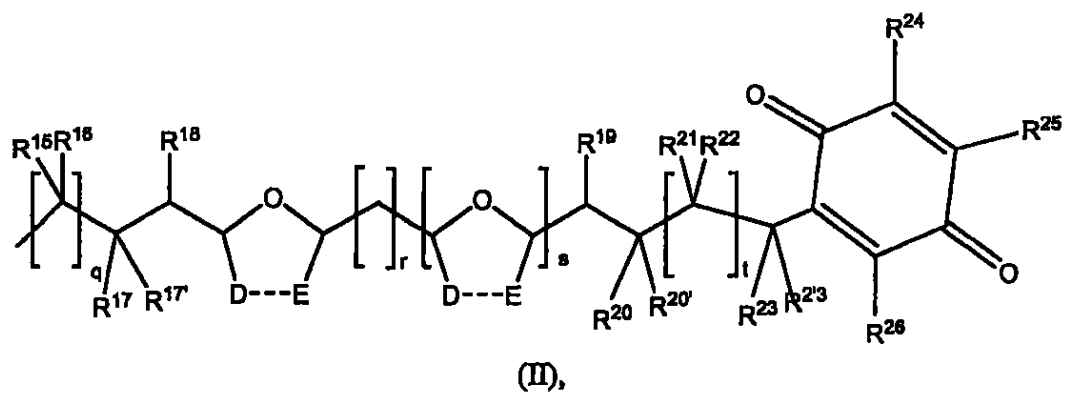
wherein x is 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, or 8.

In another embodiment the present disclosure provides a contrast agent comprising an imaging moiety and an anonaceous acetogenin wherein the contrast agent is



wherein n' is independently at each occurrence 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10; and where n'' is independently at each occurrence 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10.

In another embodiment the present disclosure provides a contrast agent comprising an imaging moiety a quinone acetogenin wherein the contrast agent is of formula (II)



wherein

q is 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, or 14;

r is 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, or 8;

s is 0 or 1;

t is 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, or 12;

--- is absent or a single bond;

when --- is absent, D and E are independently selected from hydrogen and an imaging moiety;

when --- is a single bond, D and E are each $(C(R^{15})_2)_u$;

u is 1 or 2, provided that when D and E are each $(C(R^{15})_2)_u$ one u is 1 and the other is 1 or 2;

R^{15} , R^{16} , R^{18} , R^{19} , R^{21} , and R^{22} , are independently at each occurrence hydrogen, hydroxy, or an imaging moiety;

R^{17} is hydrogen, hydroxy, or an imaging moiety;

$R^{17'}$ is hydrogen; or

R^{17} and $R^{17'}$, together with the carbon atom to which they are attached, form $C=O$ or $C=CR^{27}R^{28}$;

R^{20} is hydrogen, hydroxy, or an imaging moiety;

$R^{20'}$ is hydrogen; or

R^{20} and $R^{20'}$, together with the carbon atom to which they are attached, form $C=O$ or $C=CR^{27}R^{28}$;

R^{23} is hydrogen, hydroxy, or an imaging moiety;

$R^{23'}$ is hydrogen; or

R^{23} and $R^{23'}$, together with the carbon atom to which they are attached, form $C=O$ or $C=CR^{27}R^{28}$;

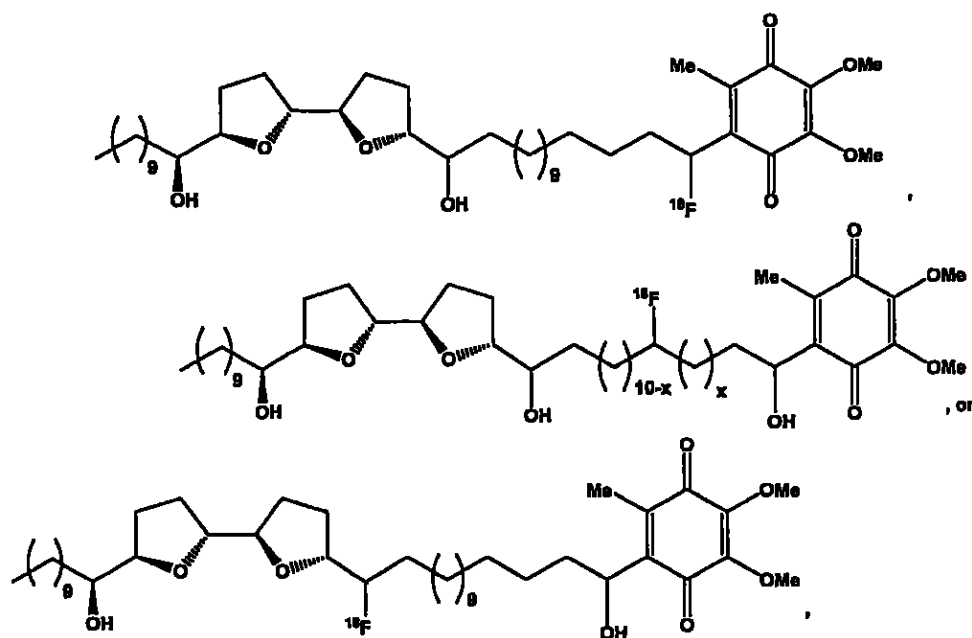
R^{24} , R^{25} , and R^{26} are independently hydrogen, C_1 - C_6 alkyl optionally substituted with an imaging moiety, C_1 - C_6 alkoxy, hydroxy, halo, or an imaging moiety; and

R^{27} and R^{28} are independently hydrogen, C_1 - C_6 alkyl optionally substituted with an imaging moiety, arylalkyl, an imaging moiety; provided that at least one imaging moiety is present in formula (II).

In another embodiment R^{18} , R^{19} , R^{22} , or R^{23} is an imaging moiety.

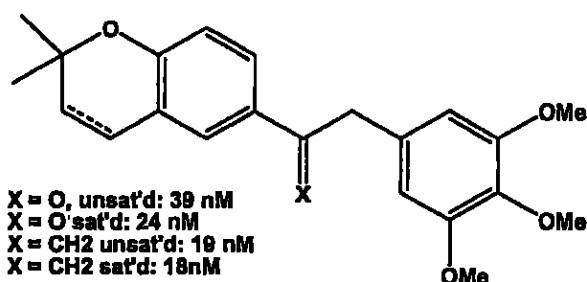
In another embodiment R^{22} is an imaging moiety.

In another embodiment the present disclosure provides a contrast agent comprising an imaging moiety and a quinone acetogenin wherein the contrast agent is



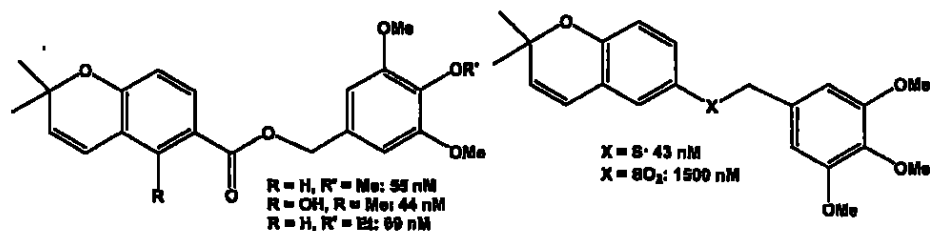
wherein x is 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10.

In another embodiment the present disclosure provides a contrast agent comprising an imaging agent and an open-chain deguelin analog. Recently, Nicolau and coworkers (Nicolau, K.C.; Pfefferkorn, J.A.; Schuler, F.; Roecker, A.J.; Cao, G.-Q.; Casida, J.E. Combinatorial Synthesis of Novel and Potent Inhibitors of NADH:Ubiquinone Oxidoreductase *Chemistry & Biology* 2000, 7, 979-992; Nicolau, K.C.; Pfefferkorn, J.A.; Roecker, A.J.; Cao, G.-Q. Inhibitors of NADH:Ubiquinone Oxidoreductase PCT WO 02/20008A1) described several highly selective inhibitors for MC-1 based upon the gross pharmacophoric layout of deguelin.

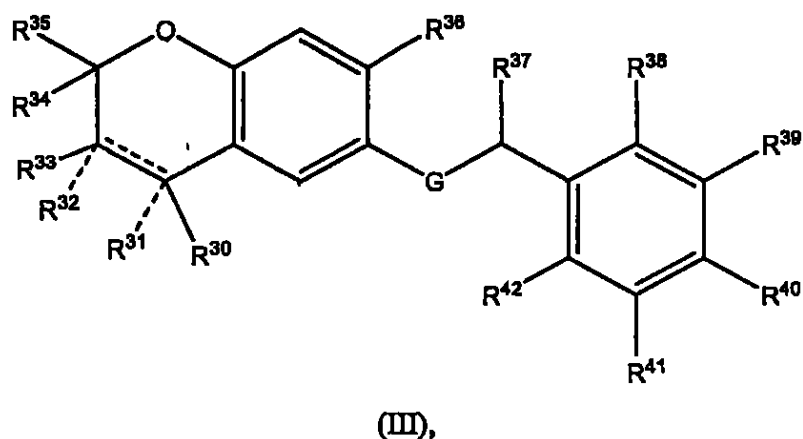


Using standard screening and optimization methods, they were able to construct a class of compounds with a wide range of activities, some with reasonably low affinity/ inhibition of MC-1. These compounds were made for the purposes of chemoprotective/ chemotherapeutic applications. Further examples include the incorporation of labile functionalities, that could allow for the rapid metabolism of

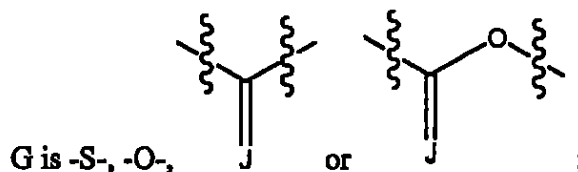
the molecule from circulating plasma, clearing background signal from perfused material:



Thus, in another embodiment the present disclosure provides a contrast agent comprising an imaging moiety and an open-chain deguelin analog wherein the contrast agent is of formula (III)



wherein



J is S, C(R³⁷)₂, or O;

— is a single or double bond; and

R³⁰, R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, and R⁴² are

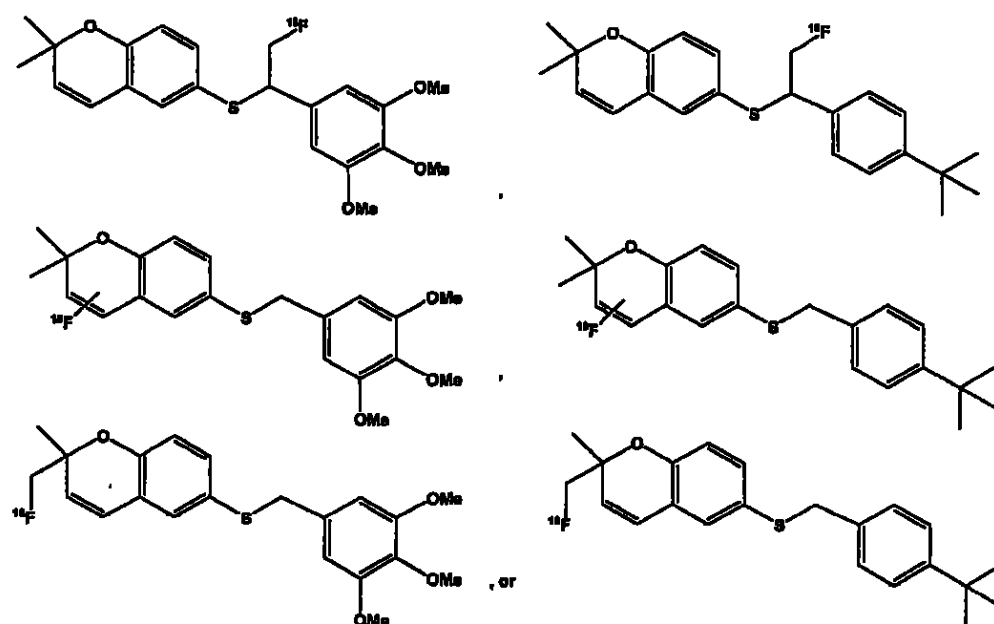
independently at each occurrence hydrogen, C₁-C₆ alkyl optionally substituted with an imaging moiety, C₁-C₆ alkoxy optionally substituted with an imaging moiety, or an imaging moiety; provided that when — is a double bond, R³¹ and R³² are absent; and

provided at least one imaging moiety is present in formula (III).

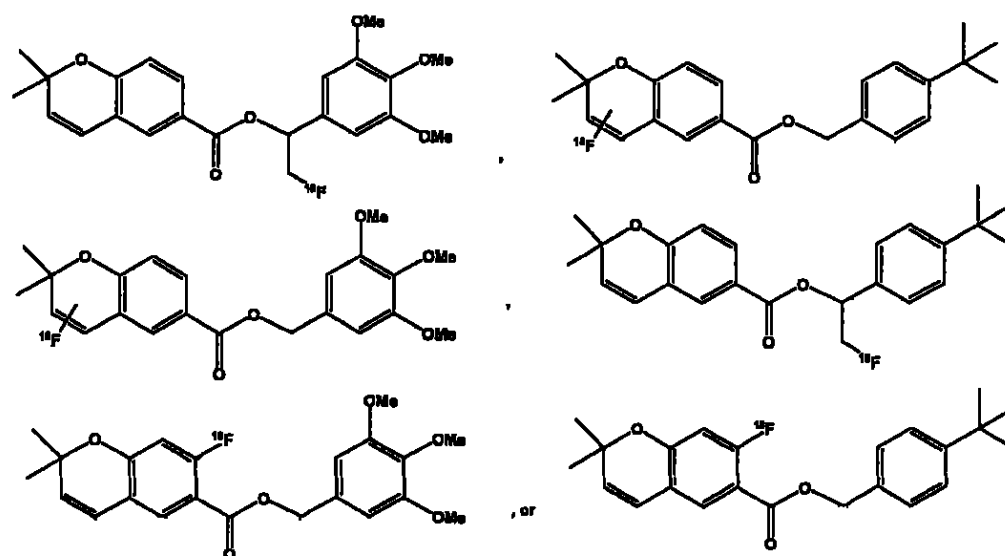
In another embodiment R³⁶, R³⁷, R³⁸, or R⁴² is an imaging moiety.

In another embodiment R³⁸ is an imaging moiety.

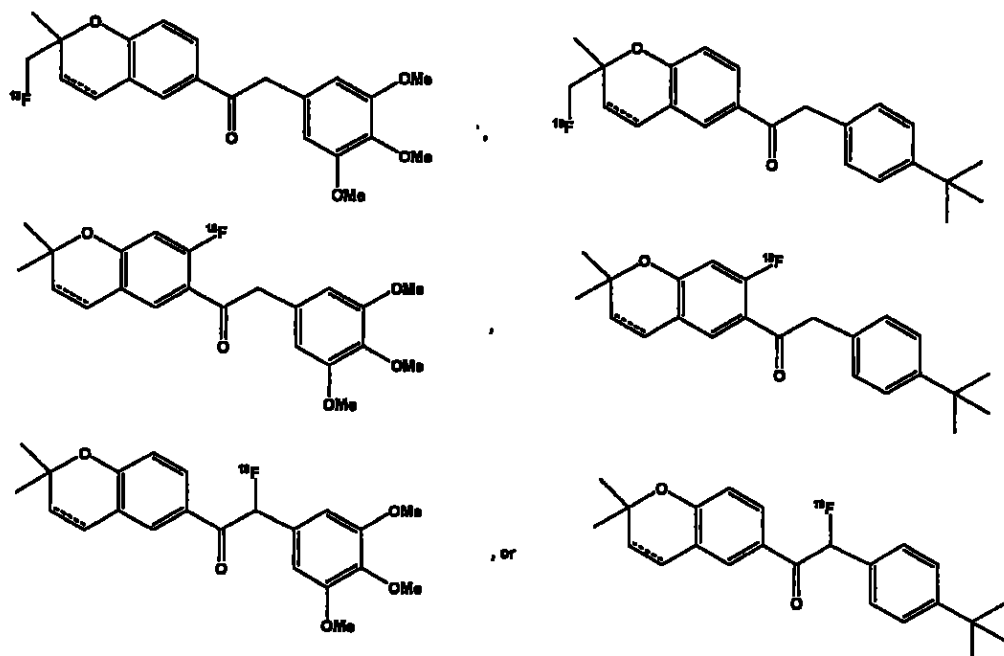
In another embodiment the present disclosure provides a contrast agent comprising an imaging moiety and an open-chain deguelin analog wherein the contrast agent is



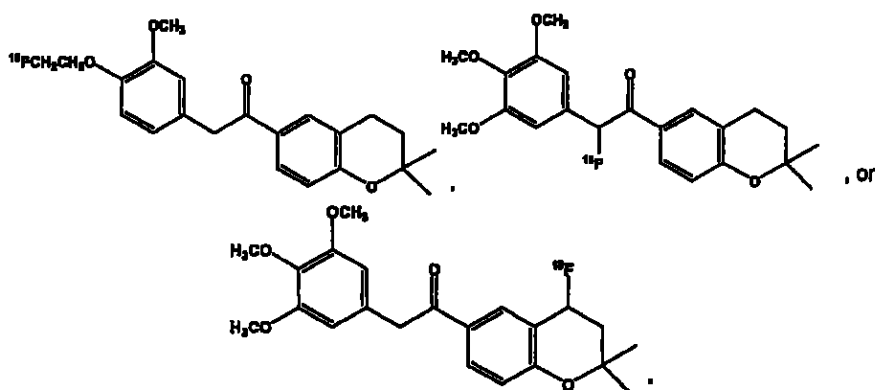
In another embodiment the present disclosure provides a contrast agent comprising an imaging moiety and an open-chain deguelin analog wherein the contrast agent is



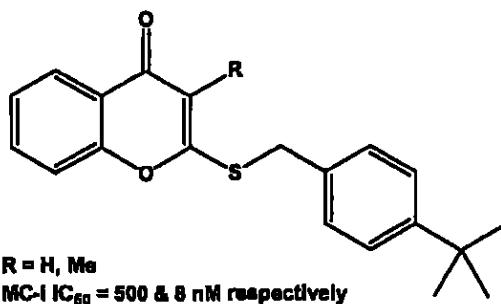
In another embodiment the present disclosure provides a contrast agent comprising an imaging moiety and an open-chain deguelin analog wherein the contrast agent is



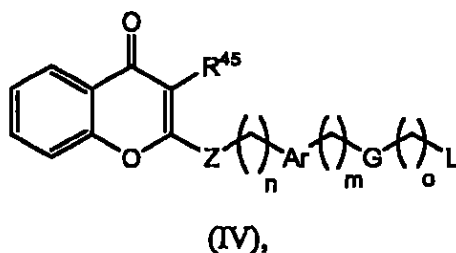
In another embodiment the present disclosure provides a contrast agent comprising an imaging moiety and an open-chain deguelin analog wherein the contrast agent is



In another embodiment the present disclosure provides a contrast agent comprising an imaging agent and a substituted chromone. Recently, Lindell and co-workers (*Bioorg. Med. Chem. Letters* 2004, 14, 511-514) described a series of substituted chromones that are highly selective inhibitors for MC-I. These compounds comprise similar activity to the known commercial acaricide pyridaben (Sanmite™), a highly active MC-I inhibitor, with similar sidechain SAR requirements incorporated into the molecule.



Thus, in another embodiment the present disclosure provides a contrast agent comprising an imaging moiety and a substituted chromone wherein the contrast agent is of formula (IV)



wherein

n, m, and o are independently 1, 2, 3, or 4;

Z is O, S, or NR⁴⁶;

R⁴⁵ is an imaging moiety or C₁-C₄ alkyl optionally substituted with an imaging moiety;

R⁴⁶ is hydrogen or C₁-C₃ alkyl;

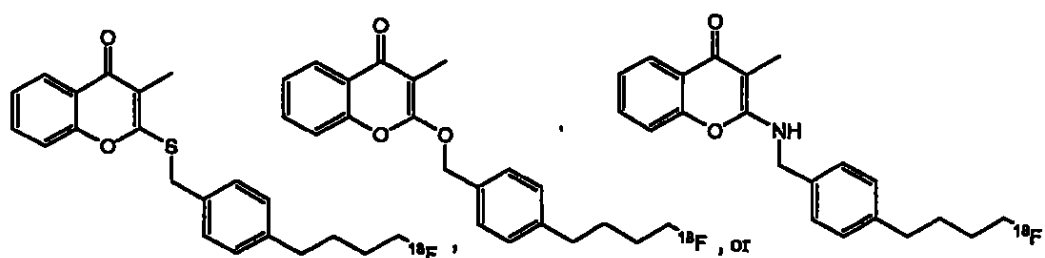
Ar is phenyl, furyl, thienyl, oxazoliny, isoxazoliny, thiazolyl, isothiazolyl, pyridyl, naphthyl, pyrimidinyl, or pyrazinyl;

G is absent or O; and

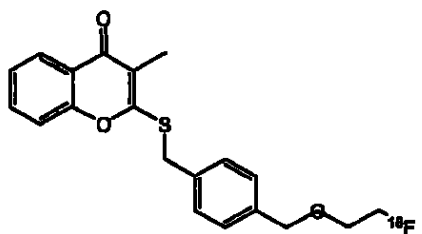
L is an imaging moiety;

provided that when G is absent, o is 3.

In another embodiment the present disclosure provides a contrast agent comprising an imaging moiety and a substituted chromone wherein the contrast agent is



In another embodiment the present disclosure provides a contrast agent comprising an imaging moiety and a substituted chromone wherein the contrast agent is



In another embodiment the present disclosure provides a contrast agent comprising an imaging moiety and a compound selected from an annonaceous acetogenin, a quinone acetogenin, a substituted chromone, and an open-chain deguelin analog wherein the imaging moiety is a radioisotope for nuclear medicine imaging, a paramagnetic species for use in MRI imaging, an echogenic entity for use in ultrasound imaging, a fluorescent entity for use in fluorescence imaging, or a light-active entity for use in optical imaging.

In another embodiment the imaging moiety is a paramagnetic species for use in MRI imaging wherein the paramagnetic species is Gd^{3+} , Fe^{3+} , In^{3+} , or Mn^{2+} .

In another embodiment the imaging moiety is an echogenic entity for use in ultrasound imaging wherein the echogenic entity is a fluorocarbon encapsulated surfactant microsphere.

In another embodiment the imaging moiety is a radioisotope for nuclear medicine imaging wherein the radioisotope is ^{11}C , ^{13}N , ^{18}F , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{99m}Tc , ^{95}Tc , ^{111}In , ^{76}Br , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Ga , or ^{68}Ga . In another embodiment the imaging moiety is ^{18}F . In another embodiment the imaging moiety is ^{99m}Tc .

In another embodiment the present disclosure provides a method of imaging myocardial perfusion comprising administering to a patient a contrast agent which comprises an imaging moiety and a compound selected from an annonaceous acetogenin, a quinone acetogenin, a substituted chromone, and an open-chain

deguelin analog; and scanning the patient using diagnostic imaging. In another embodiment the imaging moiety is a radioisotope for nuclear medicine imaging, a paramagnetic species for use in MRI imaging, an echogenic entity for use in ultrasound imaging, a fluorescent entity for use in fluorescence imaging, or a light-active entity for use in optical imaging.

In another embodiment the present disclosure provides a contrast agent comprising an imaging moiety and capsaicin or a derivative thereof.

Imaging moieties

Nuclear medicine contrast agents of the present disclosure include ^{11}C , ^{13}N , ^{18}F , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{95}Tc , ^{111}In , ^{76}Br , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Ga , and ^{68}Ga . ^{11}C -Palmitate has been used to probe fatty acid oxidation and ^{11}C -acetate has been used to assess oxidative metabolism in the myocardium (*Circulation* 1987, 76, 687-696). ^{13}N -Ammonia has been used widely to image myocardial perfusion (*Circulation* 1989, 80, 1328-37). Agents based on ^{18}F have been used as imaging agents for hypoxia and cancer (*Drugs of the Future* 2002, 27, 655-667). 15-(p-(^{123}I)-iodophenyl)-pentadecanoic acid and 15-(p-(^{123}I)-iodophenyl)-3(R,S)-methylpentadecanoic acid are two iodinated agents that have been used for imaging myocardial metabolism. In one embodiment, the imaging moiety employed in the present contrast agents is ^{18}F . Further imaging moieties of the present disclosure may be comprised of one or more X-ray absorbing or "heavy" atoms of atomic number 20 or greater, further comprising an optional linking moiety, L, between the parent molecular moiety and the X-ray absorbing atoms. A frequently used heavy atom in X-ray contrast agents is iodine. Recently, X-ray contrast agents comprised of metal chelates (U.S. Pat. No. 5,417,959) and polychelates comprised of a plurality of metal ions (U.S. Pat. No. 5,679,810) have been disclosed. More recently, multinuclear cluster complexes have been disclosed as X-ray contrast agents (U.S. Pat. No. 5,804,161, WO 91/14460, and WO 92/17215). In certain embodiments of the present disclosure the specific metals used in the X-ray contrast agents include Re, Sm, Ho, Lu, Pm, Y, Bi, Pd, Gd, La, Au, Au, Yb, Dy, Cu, Rh, Ag, and Ir.

MRI contrast agents of the present disclosure may be comprised of one or more analog moieties attached to one or more paramagnetic metal ions, further comprising an optional linking moiety, L, between the analog moieties and the paramagnetic metal ions. The paramagnetic metal ions may be present in the form of

metal chelates or complexes or metal oxide particles. U.S. Pat. Nos. 5,412,148, and 5,760,191, describe examples of chelators for paramagnetic metal ions for use in MRI contrast agents. U.S. Pat. No. 5,801,228, U.S. Pat. No. 5,567,411, and U.S. Pat. No. 5,281,704, describe examples of polychelants useful for complexing more than one paramagnetic metal ion for use in MRI contrast agents. U.S. Pat. No. 5,520,904, describes particulate compositions comprised of paramagnetic metal ions for use as MRI contrast agents. Examples of specific metals include Gd^{3+} , Fe^{3+} , In^{3+} , and Mn^{2+} .

The ultrasound contrast agents of the present disclosure may comprise a plurality of analog moieties attached to or incorporated into a microbubble of a biocompatible gas, a liquid carrier, and a surfactant microsphere, further comprising an optional linking moiety, L, between the analog moieties and the microbubble. In this context, the term "liquid carrier" means aqueous solution and the term "surfactant" means any amphiphilic material which may produce a reduction in interfacial tension in a solution. A list of suitable surfactants for forming surfactant microspheres is disclosed, for example, in EP0727225A2. The term "surfactant microsphere" includes microspheres, nanospheres, liposomes, vesicles and the like. The biocompatible gas can be any physiologically accepted gas, including, for example, air, or a fluorocarbon, such as a C₃-C₅ perfluoroalkane, which provides the difference in echogenicity and thus the contrast in ultrasound imaging. The gas may be encapsulated, contained, or otherwise constrained in or by the microsphere to which is attached the analog moiety, optionally via a linking group. The attachment can be covalent, ionic or by van der Waals forces. Specific examples of such contrast agents include, for example, lipid encapsulated perfluorocarbons with a plurality of tumor neovasculature receptor binding peptides, polypeptides or peptidomimetics. Examples of gas filled imaging moieties include those found in U.S. Patent Application Serial No. 09/931,317, filed August 16, 2001, and U.S. Patent Nos. 5,088,499, 5,547,656, 5,228,446, 5,585,112, and 5,846,517.

Chelators

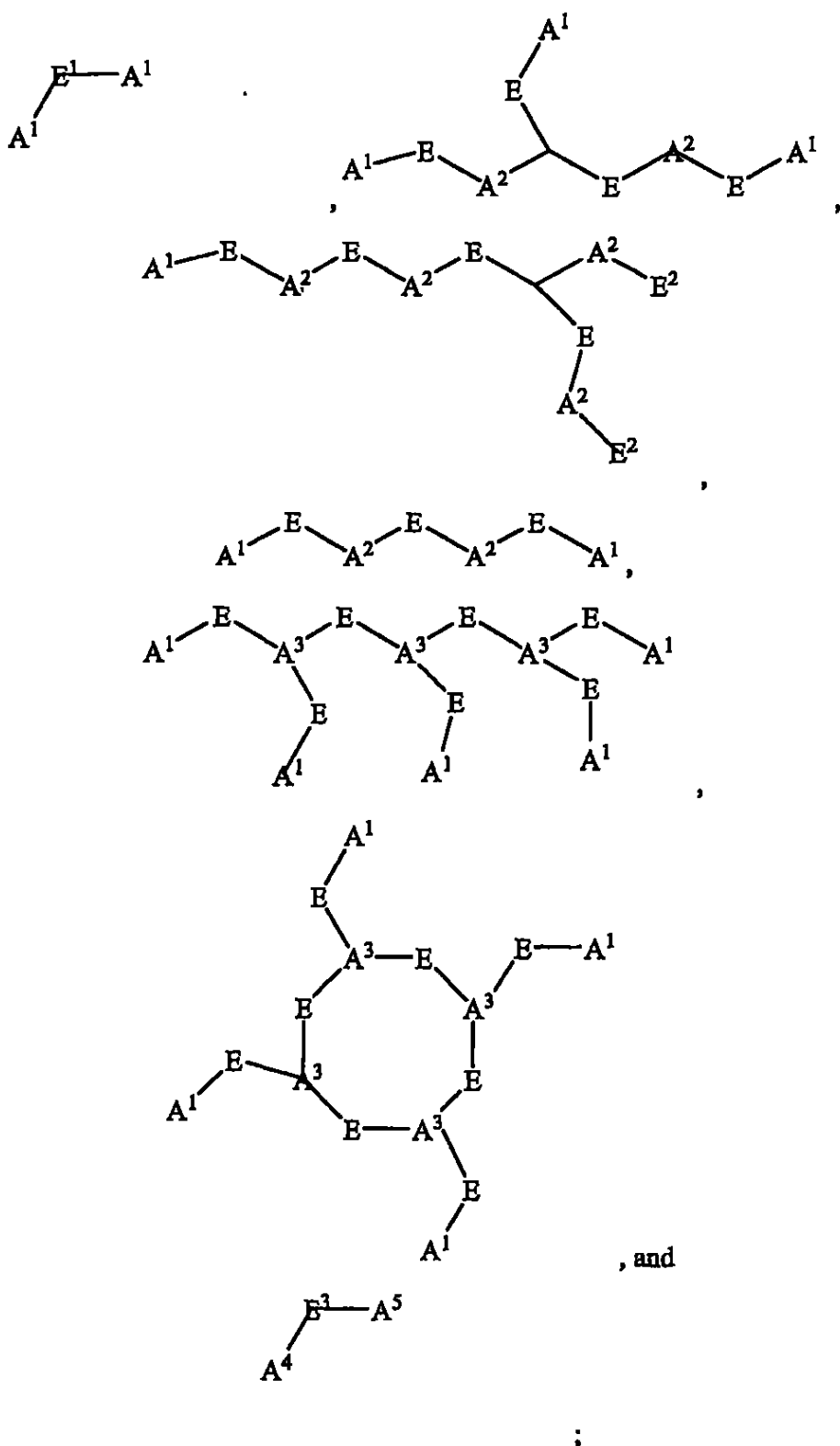
Many approaches to labeling compounds with ^{99m}Tc are known, including direct labeling of the compound or inclusion of a chelating moiety ("chelator"). In one embodiment, the chelator is DADT, MAG3, MAMA, PAMA, or DOTA.

The compounds of the disclosure may optionally contain a chelator ("C"). In certain embodiments of the compounds of the disclosure, the chelator is a surfactant

~~196~~

196

capable of forming an echogenic substance-filled lipid sphere or microbubble. In certain other embodiments, the chelator is a bonding unit having a formula selected from



wherein

each A^1 is independently selected from $-NR^{46}R^{47}$, $-NHR^{53}$, $-SH$, $-S(Pg)$, $-OH$, $-PR^{46}R^{47}$, $-P(O)R^{48}R^{49}$, and a bond to the compound that binds MC-1;

each A^2 is independently selected from $N(R^{53})$, $N(R^{46})$, S , O , $P(R^{46})$, and $-OP(O)(R^{48})O-$;

A^3 is N ;

A^4 is selected from OH and $OC(=O)C_1-C_{20}$ alkyl;

A^5 is $OC(=O)C_1-C_{20}$ alkyl;

each E is independently selected from C_1-C_{16} alkylene substituted with 0-3 R^{50} , C_6-C_{10} arylene substituted with 0-3 R^{50} , C_3-C_{10} cycloalkylene substituted with 0-3 R^{50} , heterocyclyl- C_1-C_{10} alkylene substituted with 0-3 R^{50} , C_6-C_{10} aryl- C_1-C_{10} alkylene substituted with 0-3 R^{50} , and heterocyclylene substituted with 0-3 R^{50} ;

E^1 is selected from a bond and E ;

each E^2 is independently selected from C_1-C_{16} alkyl substituted with 0-3 R^{50} , C_6-C_{10} aryl substituted with 0-3 R^{50} , C_3-C_{10} cycloalkyl substituted with 0-3 R^{50} , heterocyclyl- C_1-C_{10} alkyl substituted with 0-3 R^{50} , C_6-C_{10} aryl- C_1-C_{10} alkyl substituted with 0-3 R^{50} , C_1-C_{10} alkyl- C_6-C_{10} aryl substituted with 0-3 R^{50} , and heterocyclyl substituted with 0-3 R^{50} ;

E^3 is C_1-C_{10} alkylene substituted with 1-3 R^{59} ;

Pg is a thiol protecting group;

R^{46} and R^{47} are each independently selected from a bond to the compound that binds MC-1, hydrogen, C_1-C_{10} alkyl substituted with 0-3 R^{50} , aryl substituted with 0-3 R^{50} , C_3-C_{10} cycloalkyl substituted with 0-3 R^{50} , heterocyclyl- C_1-C_{10} alkyl substituted with 0-3 R^{50} , C_6-C_{10} aryl- C_1-C_{10} alkyl substituted with 0-3 R^{50} , and heterocyclyl substituted with 0-3 R^{50} ;

R^{48} and R^{49} are each independently selected from a bond to the compound that binds MC-1, $-OH$, C_1-C_{10} alkyl substituted with 0-3 R^{50} , aryl substituted with 0-3 R^{50} , C_3-C_{10} cycloalkyl substituted with 0-3 R^{50} , heterocyclyl- C_1-C_{10} alkyl substituted with 0-3 R^{50} , C_6-C_{10} aryl- C_1-C_{10} alkyl substituted with 0-3 R^{50} , and heterocyclyl substituted with 0-3 R^{50} ;

each R^{50} is independently selected from a bond to the compound that binds MC-1, $=O$, halo, trifluoromethyl, cyano, $-CO_2R^{51}$, $-C(=O)R^{51}$, $-C(=O)N(R^{51})_2$, $-CHO$, $-CH_2OR^{51}$,

$-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{51}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{51}$, $-\text{OR}^{51}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})_2$, $-\text{NR}^{51}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{51}$, $-\text{NR}^{51}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{51}$,
 $-\text{NR}^{51}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})_2$, $-\text{NR}^{51}\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{51})_2$, $-\text{NR}^{51}\text{SO}_2\text{R}^{51}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{51}$,
 $-\text{SR}^{51}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{51}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{51})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{51})_2$, $-\text{NHC}(=\text{S})\text{NHR}^{51}$, $=\text{NOR}^{51}$, NO_2 , $-\text{C}(=\text{O})\text{NHOR}^{51}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHN}(\text{R}^{51})_2$, $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, 2-(1-morpholino)ethoxy, C_1 - C_5 alkyl, C_2 - C_4 alkenyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, C_3 - C_6 cycloalkylmethyl, C_2 - C_6 alkoxyalkyl, aryl substituted with 0-2 R^{51} , and heterocyclyl;

each R^{51} is independently selected from a bond to the compound that binds MC-1, hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, phenyl, benzyl, and C_{1-6} alkoxy;

R^{53} is a co-ordinate bond to a metal;

each R^{59} selected from R^{61} , $=\text{O}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{60}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{60}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{60})_2$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{60}$,
 $-\text{OR}^{60}$, $-\text{N}(\text{R}^{60})_2$, and C_2 - C_4 alkenyl;

each R^{60} is independently selected from R^{61} , hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, phenyl, benzyl, and trifluoromethyl; and

R^{61} is a bond to the compound that binds MC-1;

wherein at least one of A^1 , R^{46} , R^{47} , R^{48} , R^{49} , R^{50} , R^{51} , and R^{61} is a bond to the compound that binds MC-1.

Methods of making

Typically ^{18}F labeled compounds are synthesized by $\text{S}_{\text{N}}2$ displacement of an appropriate leaving group. These leaving groups are preferably sulfonic acid esters such as toluenesulfonate (tosylate, TsO), methanesulfonate (mesylate, MsO), or trifluoromethanesulfonate (triflate, TfO). The leaving group may also be a halide, a phosphineoxide (*via* Mitsunobu reaction), or an internal leaving group (such as an epoxide or cyclic sulfate). These compounds are made from highly activated, dry K^{18}F , that is made "hotter" by the addition of cryptands such as kryptofix[2.2.2]. Purification is generally *via* salt removal by reverse-phase chromatography (Sep-Pak).

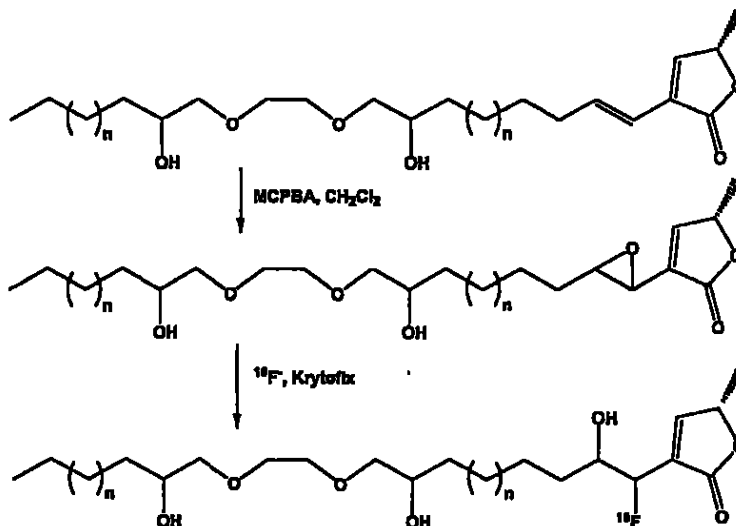
Representative methods of making the contrast agents are described in the following examples. The foregoing chemical transformations may be conducted using techniques which would be readily apparent to one of ordinary skill in the art, once armed with the teachings in the present applications. Representative reaction solvents include, for example, DMF, NMP, DMSO, THF, ethyl acetate,

199

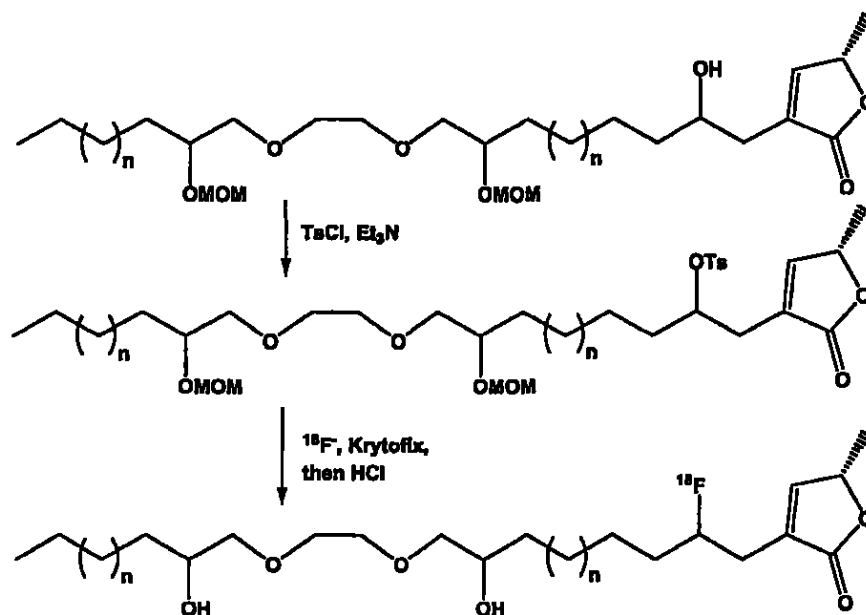
dichloromethane, and chloroform. The reaction solution may be kept neutral or basic by the addition of an amine such as triethylamine or DIEA. Reactions may be carried out at ambient temperatures and protected from oxygen and water with a nitrogen atmosphere.

Temporary protecting groups may be used to prevent other reactive functionality, such as amines, thiols, alcohols, phenols, and carboxylic acids, from participating in the reaction. Representative amine protecting groups include, for example, *tert*-butoxycarbonyl and trityl (removed under mild acidic conditions), Fmoc (removed by the use of secondary amines such as piperidine), and benzyloxycarbonyl (removed by strong acid or by catalytic hydrogenolysis). The trityl group may also be used for the protection of thiols, phenols, and alcohols. In certain embodiments the carboxylic acid protecting groups include, for example, *tert*-butyl ester (removed by mild acid), benzyl ester (usually removed by catalytic hydrogenolysis), and alkyl esters such as methyl or ethyl (usually removed by mild base). All protecting groups may be removed at the conclusion of synthesis using the conditions described above for the individual protecting groups, and the final product may be purified by techniques which would be readily apparent to one of ordinary skill in the art, once armed with the present disclosure.

Annonaceous acetogenins have been made synthetically by rather long routes (Naito, 1995; Hoyer, 1995, 1996, 1997), as well as several unnatural bis-THF analogs (Sasaki, 1998; Kuwabara, 2000). The preceding compounds could be made via the nucleophilic ring opening of an epoxide. These epoxides could conveniently be made through epoxidation of an olefin within the aliphatic chain:



Alternately, deoxy derivatives could be made via selective protection and activation:



Use

The contrast agents of the present disclosure may be used in a method of imaging, including methods of imaging in a patient comprising administering the contrast agent to the patient by injection, infusion, or any other known method, and imaging the area of the patient wherein the event of interest is located.

The useful dosage to be administered and the particular mode of administration will vary depending upon such factors as age, weight, and particular region to be treated, as well as the particular contrast agent used, the diagnostic use contemplated, and the form of the formulation, for example, suspension, emulsion, microsphere, liposome, or the like, as will be readily apparent to those skilled in the art.

Typically, dosage is administered at lower levels and increased until the desirable diagnostic effect is achieved. In one embodiment, the above-described contrast agents may be administered by intravenous injection, usually in saline solution, at a dose of about 0.1 to about 100 mCi per 70 kg body weight (and all combinations and subcombinations of dosage ranges and specific dosages therein), or preferably at a dose of about 0.5 to about 50 mCi. Imaging is performed using techniques well known to the ordinarily skilled artisan.

For use as nuclear medicine contrast agents, the compositions of the present

disclosure, dosages, administered by intravenous injection, will typically range from about 0.5 $\mu\text{mol/kg}$ to about 1.5 mmol/kg (and all combinations and subcombinations of dosage ranges and specific dosages therein), preferably about 0.8 $\mu\text{mol/kg}$ to about 1.2 mmol/kg .

For use as MRI contrast agents, the compositions of the present disclosure may be used in a similar manner as other MRI agents as described in U.S. Patent No. 5,155,215; U.S. Patent No. 5,087,440; *Magn. Reson. Med.* 1986, 3, 808; *Radiology* 1988, 166, 835; and *Radiology* 1988, 166, 693. Generally, sterile aqueous solutions of the contrast agents may be administered to a patient intravenously in dosages ranging from about 0.01 to about 1.0 mmol/kg body weight (and all combinations and subcombinations of dosage ranges and specific dosages therein).

The ultrasound contrast agents of the present disclosure may be administered by intravenous injection in an amount from about 10 to about 30 μL (and all combinations and subcombinations of dosage ranges and specific dosages therein) of the echogenic gas per kg body weight or by infusion at a rate of approximately 3 $\mu\text{L/kg/min}$.

Another aspect of the present disclosure is diagnostic kits for the preparation of diagnostic agents for detecting, imaging, and/or monitoring myocardial perfusion. Diagnostic kits of the present disclosure comprise one or more vials containing the sterile, non-pyrogenic, formulation comprising a predetermined amount of a reagent of the present disclosure, and optionally other components such as one or two ancillary ligands such as tricine and 3-[bis(3-sulfophenyl)phosphine]benzenesulfonic acid (TPPTS), reducing agents, transfer ligands, buffers, lyophilization aids, stabilization aids, solubilization aids and bacteriostats. The kits may also comprise a reducing agent, such as, for example, tin(II).

Buffers useful in the preparation of contrast agents and kits include, for example, phosphate, citrate, sulfosalicylate, and acetate buffers. A more complete list can be found in the United States Pharmacopoeia.

Lyophilization aids useful in the preparation of contrast agents and kits include, for example, mannitol, lactose, sorbitol, dextran, FICOLL[®] polymer, and polyvinylpyrrolidone (PVP).

Stabilization aids useful in the preparation of contrast agents and kits include, for example, ascorbic acid, cysteine, monothioglycerol, sodium bisulfite, sodium

metabisulfite, gentisic acid, and inositol.

Solubilization aids useful in the preparation of contrast agents and kits include, for example, ethanol, glycerin, polyethylene glycol, propylene glycol, polyoxyethylene sorbitan monooleate, sorbitan monooleate, polysorbates, poly(oxyethylene)-poly(oxypropylene)-poly(oxyethylene) block copolymers ("Pluronic") and lecithin. In certain embodiments the solubilizing aids are polyethylene glycol and Pluronic.

Bacteriostats useful in the preparation of contrast agents and kits include, for example, benzyl alcohol, benzalkonium chloride, chlorbutanol, and methyl, propyl, or butyl paraben.

A component in a diagnostic kit can also serve more than one function. For example, a reducing agent for a radionuclide can also serve as a stabilization aid, or a buffer can also serve as a transfer ligand, or a lyophilization aid can also serve as a transfer, ancillary, or co-ligand.

The compounds herein described may have asymmetric centers. Unless otherwise indicated, all chiral, diastereomeric and racemic forms are included in the present disclosure. Many geometric isomers of olefins, C=N double bonds, and the like can also be present in the compounds described herein, and all such stable isomers are contemplated in the present disclosure. It will be appreciated that compounds of the present disclosure may contain asymmetrically substituted carbon atoms, and may be isolated in optically active or racemic forms. It is well known in the art how to prepare optically active forms, such as by resolution of racemic forms or by synthesis from optically active starting materials. Two distinct isomers (cis and trans) of the peptide bond are known to occur; both can also be present in the compounds described herein, and all such stable isomers are contemplated in the present disclosure. The D- and L-isomers of a particular amino acid are designated herein using the conventional 3-letter abbreviation of the amino acid, as indicated by the following examples: D-Leu, or L-Leu.

For the sake of simplicity, connection points ("·") are not depicted. When an atom or compound is described to define a variable, it is understood that it is intended to replace the variable in a manner to satisfy the valency of the atom or compound. For example, if a variable A" was identified as C(R⁸⁰)=C(R⁸⁰), both carbon atoms would form a part of the chain in order to satisfy their respective valences.

203

When any variable occurs more than one time in any substituent or in any formula, its definition in each occurrence is independent of its definition at every other occurrence. Thus, for example, if a group, or plurality of groups, is shown to be substituted with 0-2 R^{80} , then said group(s) may optionally be substituted with up to two R^{80} , and R^{80} at each occurrence in each group is selected independently from the defined list of possible R^{80} . Also, by way of example, for the group $-N(R^{81})_2$, each of the two R^{81} substituents on N is independently selected from the defined list of possible R^{81} . Combinations of substituents and/or variables are permissible only if such combinations result in stable compounds. When a bond to a substituent is shown to cross the bond connecting two atoms in a ring, then such substituent may be bonded to any atom on the ring.

Definitions

In certain instances the number of carbon atoms in a particular group is denoted before the recitation of the group. For example, the term " C_6 - C_{10} aryl" denotes an aryl group containing from six to ten carbon atoms, and the term " C_6 - C_{10} aryl- C_1 - C_{10} alkyl," refers to an aryl group of six to ten carbon atoms attached to the parent molecular moiety through an alkyl group of one to ten carbon atoms.

The term "alkenyl," as used herein, refers to a straight or branched chain hydrocarbon containing at least one carbon-carbon double bond.

The term "alkoxy," as used herein, refers to a C_1 - C_6 alkyl group attached to the parent molecular moiety through an oxygen atom.

The term "alkoxyalkyl," as used herein, refers to a C_1 - C_6 alkyl group substituted with one, two, or three alkoxy groups.

The term "alkyl," as used herein, refers to a group derived from a straight or branched chain saturated hydrocarbon of one to twenty carbon atoms.

The term "alkylene," as used herein, refers to a divalent group derived from a straight or branched chain saturated hydrocarbon.

The term "analog moiety," as used herein, refers to the compounds of the present disclosure excluding the imaging moiety or moieties.

The term "aryl," as used herein, refers to a phenyl group, or a bicyclic fused ring system wherein one or more of the rings is a phenyl group. Bicyclic fused ring systems consist of a phenyl group fused to a monocyclic cycloalkenyl group, a monocyclic cycloalkyl group, or another phenyl group. The aryl groups of the

204

present disclosure can be attached to the parent molecular moiety through any substitutable carbon atom in the group. Representative examples of aryl groups include, but are not limited to, anthracenyl, azulenyl, fluorenyl, indanyl, indenyl, naphthyl, phenyl, and tetrahydronaphthyl.

The term "arylalkyl," as used herein, refers to an alkyl group substituted with one, two, or three aryl groups.

The term "arylalkylene," as used herein, refers to a divalent arylalkyl group, where one point of attachment to the parent molecular moiety is on the aryl portion and the other is on the alkyl portion.

The term "arylene," as used herein, refers to a divalent aryl group.

As used herein, the terms "ancillary" or "co-ligands" refers to ligands that serve to complete the coordination sphere of the radionuclide together with the chelator or radionuclide bonding unit of the reagent. For radiopharmaceuticals comprising a binary ligand system, the radionuclide coordination sphere comprises one or more chelators or bonding units from one or more reagents and one or more ancillary or co-ligands, provided that there are a total of two types of ligands, chelators or bonding units. For example, a radiopharmaceutical comprised of one chelator or bonding unit from one reagent and two of the same ancillary or co-ligands and a radiopharmaceutical comprising two chelators or bonding units from one or two reagents and one ancillary or co-ligand are both considered to comprise binary ligand systems. For radiopharmaceuticals comprising a ternary ligand system, the radionuclide coordination sphere comprises one or more chelators or bonding units from one or more reagents and one or more of two different types of ancillary or co-ligands, provided that there are a total of three types of ligands, chelators or bonding units. For example, a radiopharmaceutical comprised of one chelator or bonding unit from one reagent and two different ancillary or co-ligands is considered to comprise a ternary ligand system.

Ancillary or co-ligands useful in the preparation of radiopharmaceuticals and in diagnostic kits useful for the preparation of said radiopharmaceuticals comprise one or more oxygen, nitrogen, carbon, sulfur, phosphorus, arsenic, selenium, and tellurium donor atoms. A ligand can be a transfer ligand in the synthesis of a radiopharmaceutical and also serve as an ancillary or co-ligand in another radiopharmaceutical. Whether a ligand is termed a transfer or ancillary or co-ligand

depends on whether the ligand remains in the radionuclide coordination sphere in the radiopharmaceutical, which is determined by the coordination chemistry of the radionuclide and the chelator or bonding unit of the reagent or reagents.

A "bacteriostat" is a component that inhibits the growth of bacteria in a formulation either during its storage before use or after a diagnostic kit is used to synthesize a radiopharmaceutical.

The term "bubbles" or "microbubbles," as used herein, refers to vesicles which are generally characterized by the presence of one or more membranes or walls surrounding an internal void that is filled with a gas or precursor thereto. Exemplary bubbles or microbubbles include, for example, liposomes, micelles, and the like.

The terms "chelator" and "bonding unit," as used herein, refer to the moiety or group on a reagent that binds to a metal ion through one or more donor atoms.

The term "contrast agent," as used herein, refers to an agent used to highlight specific areas so that organs, blood vessels, and/or tissues are more visible. By increasing the visibility of the surfaces being studied, the presence and extent of disease and/or injury can be determined.

The term "cycloalkenyl," as used herein, refers to a non-aromatic, partially unsaturated monocyclic, bicyclic, or tricyclic ring system having three to fourteen carbon atoms and zero heteroatoms. Representative examples of cycloalkenyl groups include, but are not limited to, cyclohexenyl, octahydronaphthalenyl, and norbornenyl.

The term "cycloalkyl," as used herein, refers to a saturated monocyclic, bicyclic, or tricyclic hydrocarbon ring system having three to fourteen carbon atoms and zero heteroatoms. Representative examples of cycloalkyl groups include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclopentyl, bicyclo[3.1.1]heptyl, and adamantyl.

The term "C₃-C₁₀ cycloalkylene," as used herein, refers to a divalent cycloalkyl group containing from three to ten carbon atoms.

The term "diagnostic imaging," as used herein, refers to a procedure used to detect a contrast agent.

A "diagnostic kit" or "kit" comprises a collection of components, termed the formulation, in one or more vials which are used by the practicing end user in a clinical or pharmacy setting to synthesize diagnostic radiopharmaceuticals. The kit

~~206~~ 206

preferably provides all the requisite components to synthesize and use the diagnostic pharmaceutical except those that are commonly available to the practicing end user, such as water or saline for injection, a solution of the radionuclide, equipment for heating the kit during the synthesis of the radiopharmaceutical, if required, equipment necessary for administering the radiopharmaceutical to the patient such as syringes, shielding, imaging equipment, and the like. Contrast agents are provided to the end user in their final form in a formulation contained typically in one vial, as either a lyophilized solid or an aqueous solution. The end user typically reconstitutes the lyophilized material with water or saline and withdraws the patient dose or just withdraws the dose from the aqueous solution formulation as provided.

The term "donor atom," as used herein, refers to the atom directly attached to a metal by a chemical bond.

The term "halo," as used herein, refer to F, Cl, Br, or I.

The term "heterocyclyl," as used herein, refers to a five-, six-, or seven-membered ring containing one, two, or three heteroatoms independently selected from the group consisting of nitrogen, oxygen, and sulfur. The five-membered ring has zero to two double bonds and the six- and seven-membered rings have zero to three double bonds. The term "heterocyclyl" also includes bicyclic groups in which the heterocyclyl ring is fused to a phenyl group, a monocyclic cycloalkenyl group, a monocyclic cycloalkyl group, or another monocyclic heterocyclyl group. The heterocyclyl groups of the present disclosure can be attached to the parent molecular moiety through a carbon atom or a nitrogen atom in the group. Examples of heterocyclyl groups include, but are not limited to, benzothienyl, furyl, imidazolyl, indolinyl, indolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, morpholinyl, oxazolyl, piperazinyl, piperidinyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrrolidinyl, pyrrolopyridinyl, pyrrolyl, thiazolyl, thienyl, and thiomorpholinyl.

The term "heterocyclylalkyl," as used herein, refers to an alkyl group substituted with one, two, or three heterocyclyl groups.

The term "heterocyclylalkylene," as used herein, refers to a divalent heterocyclylalkyl group, where one point of attachment to the parent molecular moiety is on the heterocyclyl portion and the other is on the alkyl portion.

The term "heterocyclylene," as used herein, refers to a divalent heterocyclyl group.

The term "hydroxy," as used herein, refers to -OH.

The term “imaging moiety,” as used herein, refer to a portion or portions of a molecule that allow for the detection, imaging, and/or monitoring of the presence and/or progression of a condition(s), pathological disorder(s), and/or disease(s).

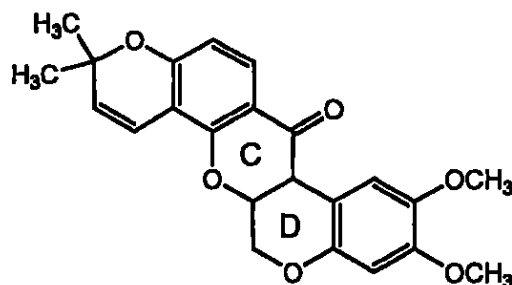
The term "linking group," as used herein, refers to a portion of a molecule that serves as a spacer between two other portions of the molecule. Linking groups may also serve other functions as described herein. Examples of linking groups include linear, branched, or cyclic alkyl, aryl, ether, polyhydroxy, polyether, polyamine, heterocyclic, aromatic, hydrazide, peptide, peptoid, or other physiologically compatible covalent linkages or combinations thereof.

As used herein, the term “lipid” refers to a synthetic or naturally-occurring amphipathic compound which comprises a hydrophilic component and a hydrophobic component. Lipids include, for example, fatty acids, neutral fats, phosphatides, glycolipids, aliphatic alcohols and waxes, terpenes and steroids. Exemplary compositions which comprise a lipid compound include suspensions, emulsions and vesicular compositions.

“Liposome” refers to a generally spherical cluster or aggregate of amphipathic compounds, including lipid compounds, typically in the form of one or more concentric layers, for example, bilayers. They may also be referred to herein as lipid vesicles.

A “lyophilization aid” is a component that has favorable physical properties for lyophilization, such as the glass transition temperature, and is generally added to the formulation to improve the physical properties of the combination of all the components of the formulation for lyophilization.

The term "open chain deguelin analog," as used herein, refers to an analog of deguelin (shown below) wherein at least one of rings C and D is not present, i.e., is replaced by a linker connecting the remaining rings.



208

deguelin

As used herein, the phrase "pharmaceutically acceptable" refers to those compounds, materials, compositions, and/or dosage forms that are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of human beings and animals without excessive toxicity, irritation, allergic response, or other problem or complication, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio.

The compounds of the present disclosure can exist as pharmaceutically acceptable salts. The term "pharmaceutically acceptable salt," as used herein, represents salts or zwitterionic forms of the compounds of the present disclosure which are water or oil-soluble or dispersible, which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of patients without excessive toxicity, irritation, allergic response, or other problem or complication commensurate with a reasonable benefit/risk ratio, and are effective for their intended use. The salts can be prepared during the final isolation and purification of the compounds or separately by reacting a suitable nitrogen atom with a suitable acid. Representative acid addition salts include acetate, adipate, alginate, citrate, aspartate, benzoate, benzenesulfonate, bisulfate, butyrate, camphorate, camphorsulfonate; digluconate, glycerophosphate, hemisulfate, heptanoate, hexanoate, formate, fumarate, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, 2-hydroxyethanesulfonate, lactate, maleate, mesitylenesulfonate, methanesulfonate, naphthylenesulfonate, nicotinate, 2-naphthalenesulfonate, oxalate, palmoate, pectinate, persulfate, 3-phenylpropionate, picrate, pivalate, propionate, succinate, tartrate, trichloroacetate, trifluoroacetate, phosphate, glutamate, bicarbonate, para-toluenesulfonate, and undecanoate. Examples of acids which can be employed to form pharmaceutically acceptable addition salts include inorganic acids such as hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, and phosphoric, and organic acids such as oxalic, maleic, succinic, and citric.

By "reagent" is meant a compound of this disclosure capable of direct transformation into a metallopharmaceutical of this disclosure. Reagents may be utilized directly for the preparation of the metallopharmaceuticals of this disclosure or may be a component in a kit of this disclosure.

A "reducing agent" is a compound that reacts with a radionuclide, which is typically obtained as a relatively unreactive, high oxidation state compound, to lower

209

its oxidation state by transferring electron(s) to the radionuclide, thereby making it more reactive. Reducing agents useful in the preparation of radiopharmaceuticals and in diagnostic kits useful for the preparation of said radiopharmaceuticals include, for example, stannous chloride, stannous fluoride, formamidine sulfinic acid, ascorbic acid, cysteine, phosphines, and cuprous or ferrous salts. Other reducing agents are described, for example, in Brodack et. al., PCT Application 94/22496.

A "stabilization aid" is a component that is typically added to the metallopharmaceutical or to the diagnostic kit either to stabilize the metallopharmaceutical or to prolong the shelf-life of the kit before it must be used. Stabilization aids can be antioxidants, reducing agents or radical scavengers and can provide improved stability by reacting preferentially with species that degrade other components or the metallopharmaceuticals.

By "stable compound" is meant herein a compound that is sufficiently robust to survive isolation to a useful degree of purity from a reaction mixture, and formulation into an efficacious pharmaceutical agent.

A "solubilization aid" is a component that improves the solubility of one or more other components in the medium required for the formulation.

The term "thiol protecting group," as used herein, refers to a group intended to protect a thiol group against undesirable reactions during synthetic procedures. Any thiol protecting group known in the art may be used. Examples of thiol protecting groups include, but are not limited to, the following: acetamidomethyl, benzamidomethyl, 1-ethoxyethyl, benzoyl, and triphenylmethyl.

A "transfer ligand" is a ligand that forms an intermediate complex with a metal ion that is stable enough to prevent unwanted side-reactions but labile enough to be converted to a contrast agent. The formation of the intermediate complex is kinetically favored while the formation of the metallopharmaceutical is thermodynamically favored. Transfer ligands useful in the preparation of contrast agents and in diagnostic kits useful for the preparation of diagnostic radiopharmaceuticals include, for example, gluconate, glucoheptonate, mannitol, glucarate, N,N,N',N'-ethylenediaminetetraacetic acid, pyrophosphate and methylenediphosphonate. In general, transfer ligands are comprised of oxygen or nitrogen donor atoms.

As used herein, the term "vesicle" refers to a spherical entity which is

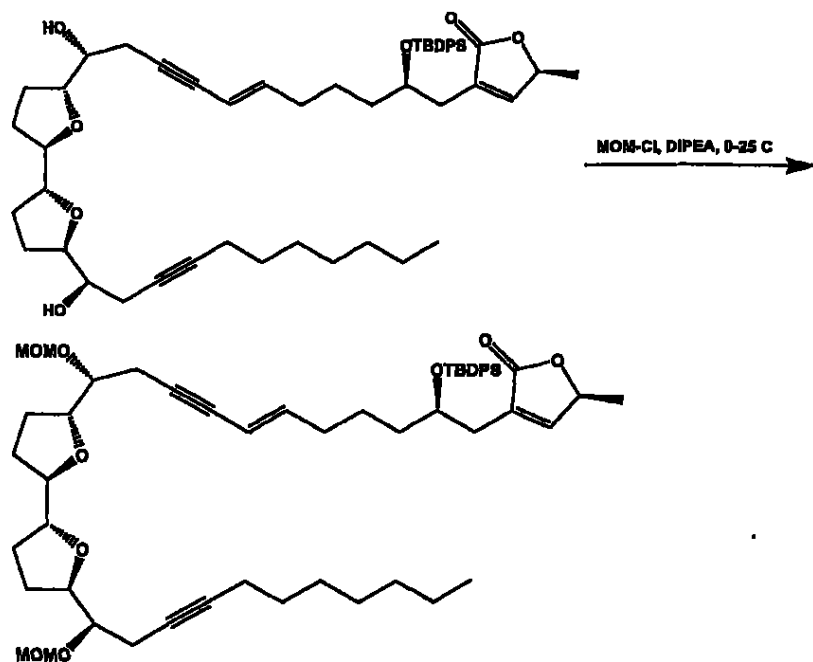
characterized by the presence of an internal void. In one embodiment vesicles are formulated from lipids, including the various lipids described herein. In any given vesicle, the lipids may be in the form of a monolayer or bilayer, and the mono- or bilayer lipids may be used to form one of more mono- or bilayers. In the case of more than one mono- or bilayer, the mono- or bilayers are generally concentric. The lipid vesicles described herein include such entities commonly referred to as liposomes, micelles, bubbles, microbubbles, microspheres and the like. Thus, the lipids may be used to form a unilamellar vesicle (comprised of one monolayer or bilayer), an oligolamellar vesicle (comprised of about two or about three monolayers or bilayers) or a multilamellar vesicle (comprised of more than about three monolayers or bilayers). The internal void of the vesicles may be filled with a liquid, including, for example, an aqueous liquid, a gas, a gaseous precursor, and/or a solid or solute material, including, for example, a bioactive agent, as desired.

As used herein, the term "vesicular composition" refers to a composition which is formulated from lipids and which comprises vesicles.

The present disclosure will now be described in connection with certain embodiments which are not intended to limit its scope. On the contrary, the present disclosure covers all alternatives, modifications, and equivalents as can be included within the scope of the claims. Thus, the following examples will illustrate one practice of the present disclosure, it being understood that the examples are for the purposes of illustration of certain embodiments and are presented to provide what is believed to be the most useful and readily understood description of its procedures and conceptual aspects.

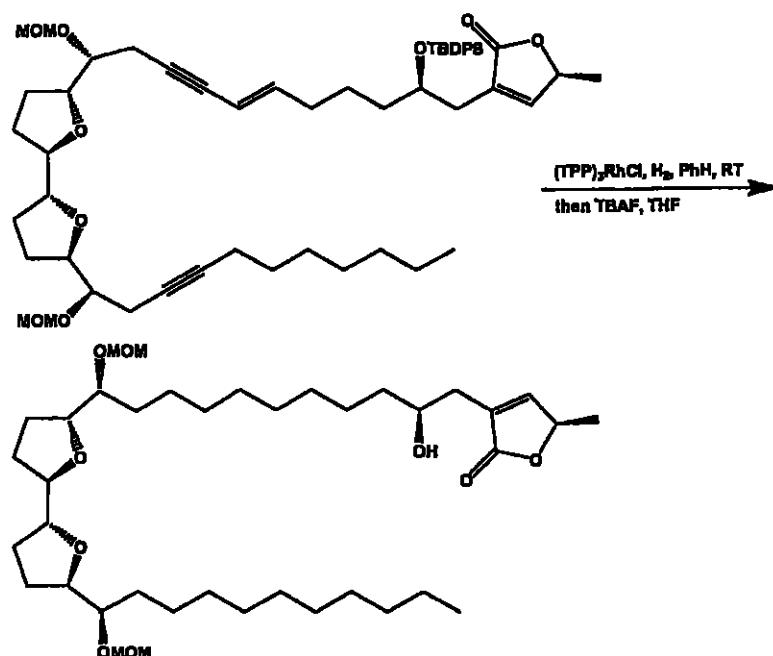
Example 1

1a. {2R-[2a[2'R, 5'R*(R*)], 5β[1(S*), 2R*, 11R*]}-3-{2-[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyloxy]-11-methoxymethyloxy-11-[octahydro-5'-(1-(methoxymethyloxy)undec-3-ynyl) [2.2'-bifuran]-5-yl]-6-undecen-8-ynyl]-5-methyl-2-(5H)-furanone*



A solution of {2R-[2 α [2'R*, 5'R*(R*)],5 β [1(S*), 2R*, 11R*]}-3-{2-[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyloxy]-11-hydroxy-11-[octahydro-5'-(1-hydroxyundec-3-ynyl)] [2,2'-bifuran]-5-yl]-6-undecen-8-ynyl}-5-methyl-2-(5H)-furanone (82.3 mg, 0.1 mmol, which can be prepared via the route described in Hoyer and Ye, US 5,677,467 and J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 1801-1802) in diisopropylethylamine (2 mL) is stirred at room temperature while methoxymethyl chloride (24 mg, 23 μ L) is added. The mixture is stirred at room temperature for four hours, and concentrated *in vacuo*. The residue is partitioned between water (2 mL) and ether (2 mL). The aqueous phase is separated and extracted with ether (2 mL) and the combined organic fractions are washed (1 x 5% CuSO₄, 1 x water) dried (saturated aqueous NaCl, sodium sulfate), filtered, and concentrated. Chromatography (hexane-2:1 hexane:ethyl acetate gradient over silica gel 230-400 mesh) provides the desired product.

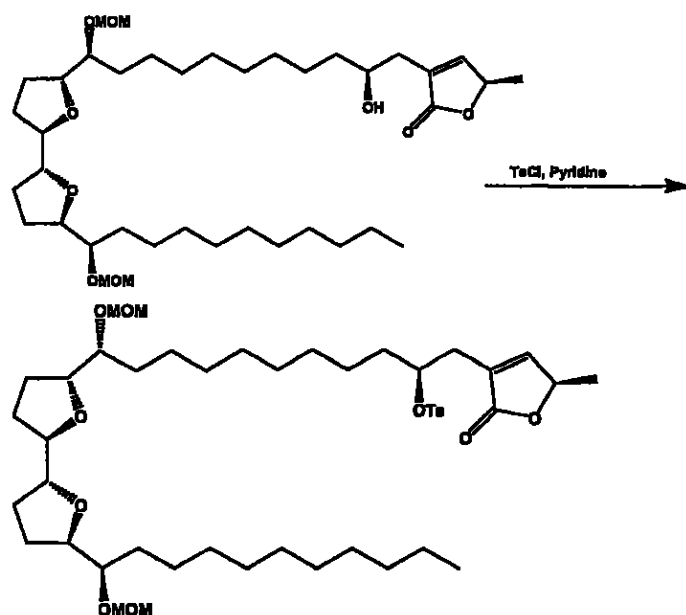
1b. {2R-[2 α [2'R*, 5'R*(R*)],5 β [1(S*), 2R*, 11R*]}-3-{2-hydroxy-11-methoxymethyloxy-11-[octahydro-5'-(1-(methoxymethyloxy)undecyl)] [2,2'-bifuran]-5-yl]undecyl}-5-methyl-2-(5H)-furanone



A solution of {2R-[2 α [2'R*, 5'R*(R*)],5 β [1(S*), 2R*, 11R*]]-3-{2-[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyloxy]-11-methoxymethyloxy-11-[octahydro-5'-(1-(methoxymethyloxy)undec-3-ynyl) [2,2'-bifuran]-5-yl]-6-undecen-8-ynyl}-5-methyl-2-(5H)-furanone (64 mg, 70 μ mol) in benzene (0.5 mL) is stirred at room temperature under a flow of nitrogen while tris(triphenylphosphine)rhodium chloride (14 mg, 15 μ mol) is added. The mixture is charged with hydrogen gas and stirred at room temperature for two days. Water is added, and the layers are separated. The aqueous extracted with ethyl acetate (3 x 2 mL) and the combined organic fractions are washed (1 x 20 mL water) dried (saturated aqueous NaCl, sodium sulfate), filtered, and concentrated. Chromatography (hexane-2:1 hexane:ethyl acetate gradient over silica gel 230-400 mesh) affords the desired product.

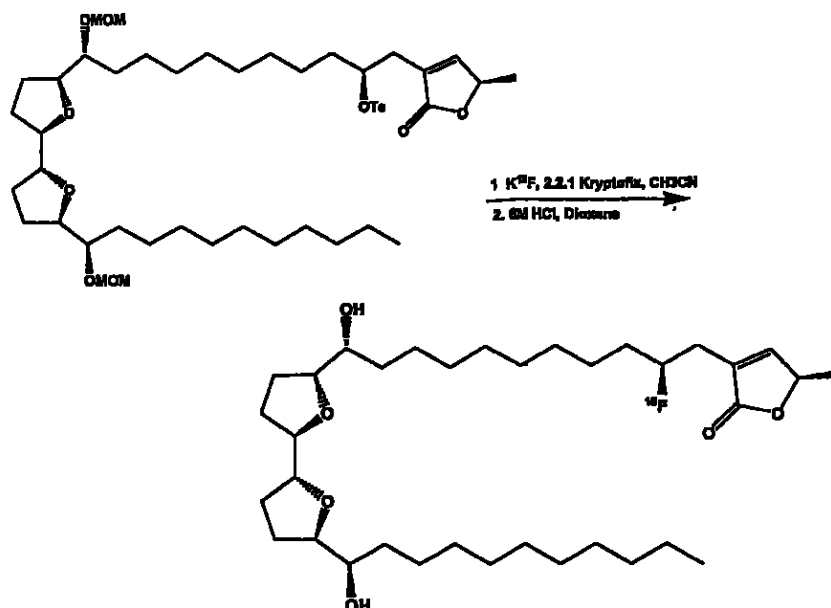
The material is dissolved in THF (2 mL) and a solution of tetra-n-butylammonium fluoride (100 μ L of a 1.0M solution in THF) is added. The mixture is stirred at room temperature for 30 minutes, and concentrated *in vacuo*. The residue is partitioned between water (2 mL) and ethyl acetate (2 mL). The aqueous phase is separated and extracted with ethyl acetate (2 x 2 mL) and the combined organic fractions are washed (1 x water), dried (saturated aqueous NaCl, sodium sulfate), filtered, and concentrated. Chromatography (hexane-2:1 hexane:ethyl acetate gradient over silica gel 230-400 mesh) affords the desired product.

1c. {2R-[2 α [2'R*, 5'R*(R*)],5 β [1(S*), 2R*, 11R*]}-3-{2-[p-toluenesulfonato]-11-methoxymethyloxy-11-[octahydro-5'-(1-(methoxymethyloxy)undecyl) [2.2'-bifuran]-5-yl]undecyl}-5-methyl-2-(5H)-furanone



A solution of {2R-[2 α [2'R*, 5'R*(R*)],5 β [1(S*), 2R*, 11R*]}-3-{2-hydroxy-11-methoxymethyloxy-11-[octahydro-5'-(1-(methoxymethyloxy)undecyl) [2.2'-bifuran]-5-yl]undecyl}-5-methyl-2-(5H)-furanone (34 mg, 50 μ mole) in pyridine (2 mL) is stirred at room temperature while p-toluenesulfonyl chloride (20 mg, 60 μ mole) is added. The mixture is stirred at room temperature for fifteen hours, and concentrated *in vacuo*. The residue is partitioned between water (2 mL) and ethyl acetate (2 mL). The aqueous phase is separated and extracted with ethyl acetate (3 x 2 mL) and the combined organic fractions are washed (1 x 5% CuSO₄, 1 x water) dried (saturated aqueous NaCl, sodium sulfate), filtered, and concentrated. Chromatography (hexane-2:1 hexane:ethyl acetate gradient over silica gel 230-400 mesh) affords the desired product.

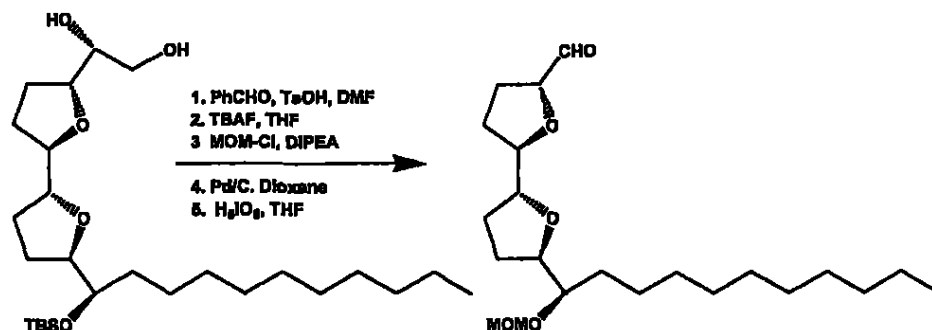
1d. {2S-[2 α [2'R*, 5'R*(R*)],5 β [1(S*), 2R*, 11R*]}-3-{2-[¹⁸F]fluoro-11-hydroxy-11-[octahydro-5'-(1-hydroxyundecyl) [2.2'-bifuran]-5-yl]undecyl}-5-methyl-2-(5H)-furanone



A thin-wall 10 mL, silanized vacutainer with a silanized stopper is charged with tetrabutyl ammonium hydroxide (5 μL , 40% w/v solution in water), and a solution of ^{18}F - in water (10mCi, 200 μL). The resultant mixture is evaporated to dryness under a flow of nitrogen, at 100 $^{\circ}\text{C}$. The residue is dried further by repeated cycles of addition and evaporation of acetonitrile (3 x 200 μL). An additional aliquot of acetonitrile is added and the mixture is concentrated under vacuum without heating. Prior to complete solvent removal, a solution of {2R-[2 α [2'R*, 5'R*(R*)], 5 β [1(S*), 2R*, 6E, 11R*]]-3-{2-[p-toluene sulfonato]-11-methoxymethoxy-11-[octahydro-5'-(1-methoxymethoxy)undecyl] [2.2'-bifuran]-5-yl]undecyl}-5-methyl-2-(5H)-furanone (2 mg) in THF (150 μL) is added rapidly. The vial is heated at 65 $^{\circ}\text{C}$ for 30 minutes. After cooling, a solution of HCl in THF (30 μL , 6M) is added, the vial is heated again to 65 $^{\circ}\text{C}$ for 15 minutes, then cooled. The contents of the vial are diluted with water (4 mL) and passed through a silica gel cartridge (pre-loaded Waters Light C-18 Sep-Pak) to load the sample. The cartridge is rinsed with water and eluted with acetonitrile (2 mL). The acetonitrile is evaporated and the residue is purified *via* HPLC to afford the desired product.

Example 2

2a. 5-formyl-octahydro-5'-(1-methoxymethoxyundecyl) [2.2'-bifuran]



A solution of decyloctahydro- α' -(hydroxymethyl)-2,2'-bifuran-5,5'-dimethanol- α -{[(1,1-dimethylethyl)dimethyl]silylether} (4.87 g, 10 mmol, which can be prepared *via* the route shown in U.S. Patent No. 5,587,491, Example 15) is treated with benzaldehyde dimethylacetal (2.27 g, 15 mmol) in DMF (25 mL) and toluenesulfonic acid (30 mg). The mixture is stirred at room temperature for 24 hours, and concentrated *in vacuo*. The residue is partitioned between water (50 mL) and ethyl acetate (50 mL). The aqueous phase is separated and extracted with ethyl acetate (2 x 50 mL) and the combined organic fractions are washed (1 x saturated aqueous NaHCO₃, 1 x water), dried (saturated aqueous NaCl, sodium sulfate), filtered, and concentrated.

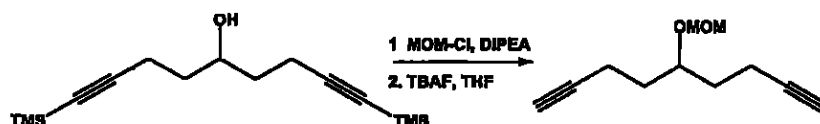
The residual oil is dissolved in THF (20 mL) and tetrabutylammonium fluoride (1.0M in THF, 10.5 mL, 1.05 eq.) is added, and the mixture stirred at room temperature for two hours. The solvent is removed *in vacuo*, and the residue is partitioned between water (50 mL) and ethyl acetate (50 mL). The aqueous phase is separated and extracted with ethyl acetate (2 x 50 mL) and the combined organic fractions are washed (1 x water), dried (saturated aqueous NaCl, sodium sulfate), filtered, and concentrated.

The residual oil is dissolved in diisopropylethylamine (15 mL), and chloromethyl methyl ether (880 mg, 11 mmol) is added. The mixture is stirred for eight hours at room temperature, and the solvent is removed *in vacuo*. The residue is partitioned between water (40 mL) and ethyl acetate (40 mL). The aqueous phase is separated and extracted with ethyl acetate (2 x 40 mL) and the combined organic fractions are washed (1 x water), dried (saturated aqueous NaCl, sodium sulfate), filtered, and concentrated. Chromatography (hexane-2:1 hexane:ethyl acetate gradient over silica gel 230-400 mesh) affords the acetal as an oil.

The oil is dissolved in dioxane (20 mL) and transferred to a hydrogenation bomb. Palladium on carbon (5%, 100 mg) is added, and the apparatus is pressurized with hydrogen (2 atm) for 45 minutes. The gas is vented, and the mixture is filtered through diatomaceous earth (Celite®) with the aid of additional dioxane. The filtrate is concentrated *in vacuo*, and chromatographed (hexane-2:1 hexane:ethyl acetate gradient over silica gel 230-400 mesh) to afford the diol as an oil.

A portion of this oil (416 mg, 1.0 mmol) is dissolved in THF (5 mL) and a saturated solution of ethereal H_5IO_6 (16 mL, which can be prepared according to the procedure described in *J. Org. Chem.* 1963, 28, 23) is added. The precipitated iodic acid is filtered, and the resultant solution is concentrated *in vacuo*, and chromatographed (hexane-2:1 hexane:ethyl acetate gradient over silica gel 230-400 mesh) to afford the aldehyde as an oil.

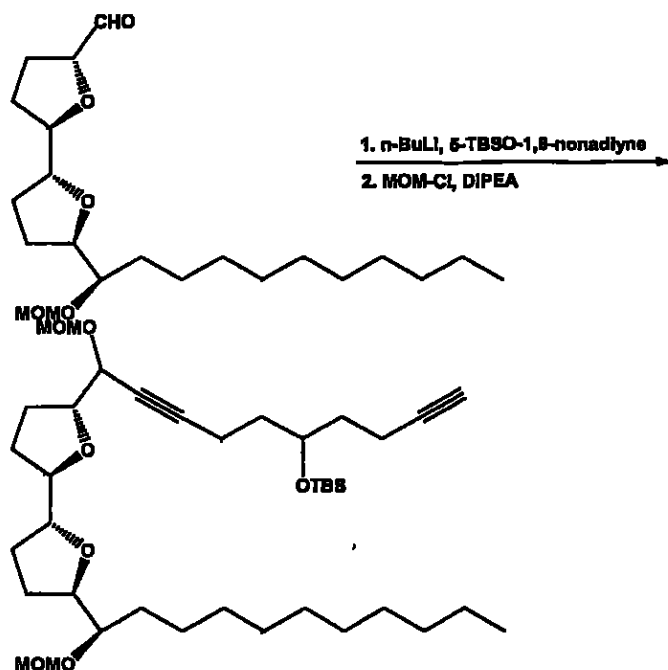
2b. 5-(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyloxynona-1,8-diyne



A solution of 1,9-bis-trimethylsilylnona-1,8-diyne-5-ol (2.80 g, 10 mmol, prepared via the method of Clive, D. L. J.; Cole, D. C. *JCS*, Perkin 1 1991, 12, 3263-70) in diisopropylethylamine (10 mL) is stirred at room temperature while chloromethyl methyl ether (880 mg, 11 mmol) is added. The mixture is stirred for four hours, and is then concentrated *in vacuo*. The residue is partitioned between ether (100 mL) and water (100 mL). The aqueous phase is separated and extracted with ether (2 x 100 mL) and the combined organics are washed (2 x 100 mL 0.5M $NaHSO_4$), dried (saturated aqueous NaCl, sodium sulfate), filtered, and concentrated.

The oil is dissolved in THF (10 mL) and TBAF (1.0M soln. in THF, 21 mL) is added. The mixture is stirred at room temperature for one hour, and poured into water (100 mL). The aqueous phase is separated and extracted with ether (2 x 100 mL), and the combined organics are concentrated *in vacuo*, and chromatographed (hexane-2:1 hexane:ethyl acetate gradient over silica gel 230-400 mesh) to afford the diyne as an oil.

2c. 5-(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyloxy-10-methoxymethoxy-10-[octahydro-5'-(1-(methoxymethoxy)undecyl)[2,2'-bifuran]-5-yl]deca-1,8-diyne

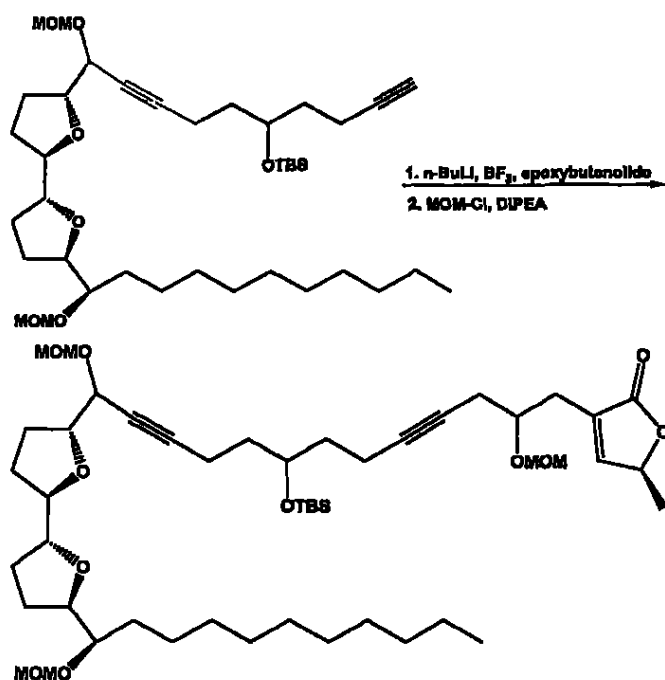


A solution of 5-(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyloxynona-1,8-diyne (1.80 g, 10 mmol) in THF (10 mL) is stirred at -78°C while a solution of n-butyllithium (2.0M in hexanes, 4.95 mL) is added. The mixture is stirred for ten minutes at -78°C and boron trifluoride etherate (9.9 mmol, 1.25 mL) is added. After another thirty minutes stirring at -78°C , a solution of 5-formyl-octahydro-5'-(1-methoxymethoxy undecyl)-[2.2']-bifuran (1.35 g, 3.5 mmol) in THF (8 mL) is added. The resulting solution is stirred at -78°C for four hours, and is poured into an aqueous solution of NH_4Cl (100 mL, 2.0 M). The mixture is extracted with ethyl acetate (3 x 100 mL) and the combined organic fractions are washed (1 x water), filtered, (saturated aqueous NaCl, sodium sulfate) and concentrated. Chromatography (hexane-2:1 hexane:ethyl acetate gradient over silica gel 230-400 mesh) affords 5-(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyloxy-10-methoxymethoxy-10-[octahydro-5'-(1-hydroxyundecyl) [2.2']-bifuran]-5-yl]deca-1,8-diyne as an oil.

A solution of this oil (1.27g, 2 mmol) in diisopropylethylamine (6 mL) is treated with chloromethyl methyl ether (201 mg, 2.5 mmol) at room temperature. After two hours of stirring, the mixture is concentrated *in vacuo*, and the residue is partitioned between water (50 mL) and ethyl acetate (50 mL). The aqueous phase is separated and extracted with ethyl acetate (2 x 50 mL) and the combined organic fractions are washed (1 x water), dried (saturated aqueous NaCl, sodium sulfate), filtered, and concentrated. Chromatography (hexane-2:1 hexane:ethyl acetate

gradient over silica gel 230-400 mesh) affords 5-(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyloxy-10-methoxymethyloxy-10-[octahydro-5'-(1-(methoxymethyloxy)undecyl) [2.2'-bifuran]-5-yl]deca-1,8-diyne as an oil.

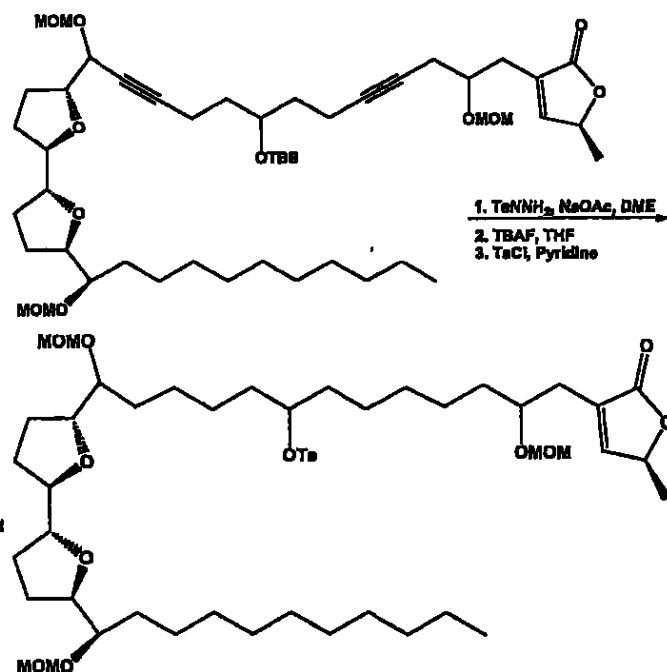
2d. 3-{2,13-bis(methoxymethyloxy)-8-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl oxy]-13-[octahydro-5'-(1-(methoxymethyloxy)undecyl) [2.2'-bifuran]-5-yl]trideca-4,11-diynyl}-5-methyl-2-(5H)-furanone



A solution of 5-(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyloxy-10-methoxymethyloxy-10-[octahydro-5'-(1-(methoxymethyloxy)undecyl) [2.2'-bifuran]-5-yl]deca-1,8-diyne (1.035 g, 1.5 mmol) in THF (6 mL) is cooled at -78°C while *n*-butyllithium in hexanes (2.0M, 0.75 mL) is added. After stirring for 30 minutes, boron trifluoride etherate (190 μL , 1.5 mmol) is added, and after an additional fifteen minutes, a solution of (5S)-methyl-3-[(2S)-oxiranylmethyl]-5H-furan-2-one (154 mg, 1.0 mmol) in THF (2 mL) is added. The reaction mixture is stirred at -78°C for three hours, and is poured into an aqueous solution of NH_4Cl (100 mL, 2.0 M). The mixture is extracted with ethyl acetate (3 x 100 mL) and the combined organic fractions are washed (1 x water), dried (saturated aqueous NaCl , sodium sulfate), filtered, and concentrated. Chromatography (hexane:2:1 hexane:ethyl acetate gradient over silica gel 230-400 mesh) affords 3-{2-hydroxy-13-methoxymethyloxy-8-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl oxy]-13-[octahydro-5'-(1-(methoxymethyloxy)undecyl) [2.2'-bifuran]-5-yl]trideca-4,11-diynyl}-5-methyl-2-(5H)-furanone as an oil.

This oil is dissolved in diisopropylethylamine (3 mL) and chloromethyl methyl ether (120 mg, 1.5 mmol) is added. The mixture is stirred at room temperature for eight hours, concentrated *in vacuo*, and the residue is partitioned between water (50 mL) and ethyl acetate (50 mL). The aqueous phase is separated and extracted with ethyl acetate (2 x 50 mL) and the combined organic fractions are washed (1 x water), dried (saturated aqueous NaCl, sodium sulfate), filtered, and concentrated. Chromatography (hexane:2:1 hexane:ethyl acetate gradient over silica gel 230-400 mesh) affords the desired product as an oil.

2e. 3-{2,13-bis(methoxymethoxy)-8-(*p*-toluenesulfonato)-13-[octahydro-5'-(1-(methoxymethoxy)undecyl) [2.2'-bifuran]-5-yl]tridecyl}-5-methyl-2-(5H)-furanone



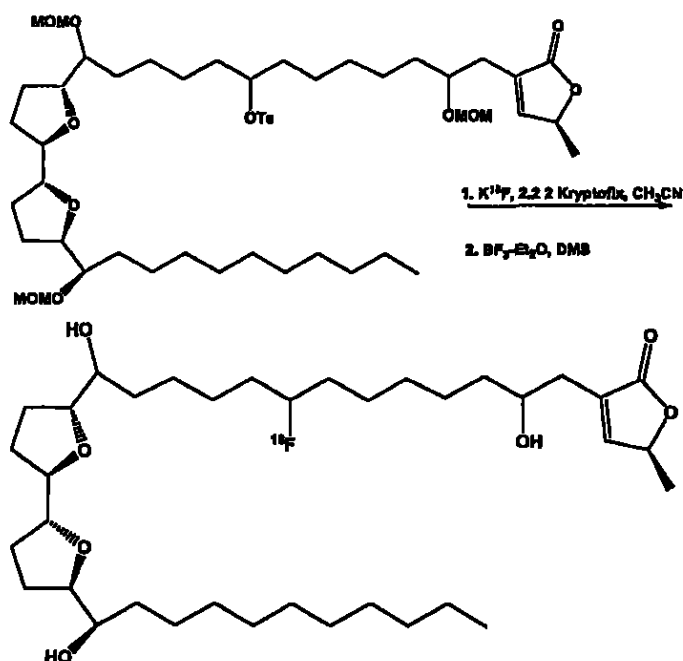
A solution of 3-{2,13-bis(methoxymethoxy)-8-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl oxy]-13-[octahydro-5'-(1-(methoxymethoxy)undecyl) [2.2'-bifuran]-5-yl]trideca-4,11-diynyl}-5-methyl-2-(5H)-furanone (87.8 mg, 0.10 mmol) and *p*-toluenesulfonhydrazide (1.86 g, 10 mmol) in dimethoxyethane (15 mL) is heated at reflux while a solution of NaOAc (984 mg 12 mmol) in water (10 mL) is added over three hours. The mixture is cooled to room temperature and poured into water (100 mL), and extracted with dichloromethane (2 x 30 mL). The combined organic layers are dried (sodium sulfate), filtered, and concentrated.

The residue is dissolved in THF (5 mL) and TBAF (1.0M in THF, 120uL) is added. The mixture is stirred at room temperature for 30 minutes and concentrated.

The residue is partitioned between water (50 mL) and ethyl acetate (50 mL). The aqueous phase is separated and extracted with ethyl acetate (2 x 50 mL) and the combined organic fractions are washed (1 x water), dried (saturated aqueous NaCl, sodium sulfate), filtered, and concentrated.

The oil is dissolved in pyridine (1.0 mL) and p-toluenesulfonyl chloride (28.5 mg, 0.15 mmol) is added. The mixture is stirred at room temperature for two hours, and concentrated *in vacuo*. The residue is partitioned between dichloromethane (5 mL) and water (5 mL). The aqueous phase is separated and extracted with dichloromethane (2 x 5 mL) and the combined organic fractions are washed (1 x water), dried (saturated aqueous NaCl, sodium sulfate), filtered, and concentrated. Chromatography (hexane-2:1 hexane:ethyl acetate gradient over silica gel 230-400 mesh) affords the desired product as an oil.

2f. 3-{2,13-bis(methoxymethyloxy)-8-[18F]fluoro-13-[octahydro-5'-(1-(methoxymethyloxy)undecyl) [2,2'-bifuran]-5-yl]tridecyl}-5-methyl-2-(5H)-furanone

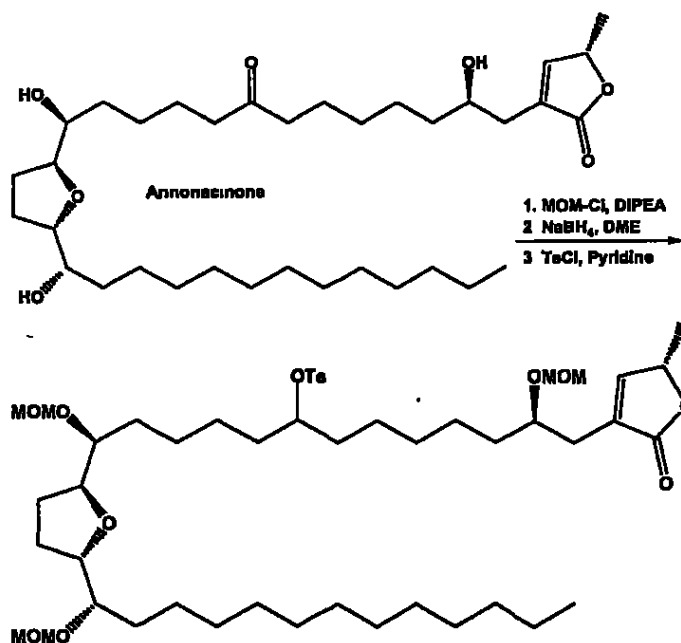


A thin-wall 10 mL, silanized vacutainer with a silanized stopper is charged with tetrabutyl ammonium hydroxide (5 μ L, 40% w/v solution in water), and a solution of ^{18}F - in water (10mCi, 200 μ L). The resultant mixture is evaporated to dryness under a flow of nitrogen at 100 $^{\circ}C$. The residue is dried further by repeated cycles of addition and evaporation of acetonitrile (3 x 200 μ L). An additional aliquot of acetonitrile is added and concentrated under vacuum without heating. Prior to

complete solvent removal, a solution of 3-{2,13-bis(methoxymethyloxy)-8-(p-toluenesulfonato)-13-[octahydro-5'-(1-(methoxymethyloxy)undecyl) [2,2'-bifuran]-5-yl]tridecyl}-5-methyl-2-(5H)-furanone (1 mg) in THF (150 μ L) is added rapidly. The vial is heated at 65 $^{\circ}$ C for 15 minutes. After cooling, dimethylsulfide (100 μ L) is added, followed by boron trifluoride etherate (200 μ L). The vial is heated again to 65 $^{\circ}$ C for 15 minutes, then cooled. The contents of the vial are diluted with water (4 mL) and passed through a silica gel cartridge (pre-loaded Waters Light C-18 Sep-Pak) to load the sample. The cartridge is rinsed with water and eluted with acetonitrile (2 mL). The acetonitrile is evaporated and the residue is purified via HPLC to afford the desired product.

Example 3

3a. 3-{8-(p-toluenesulfonato)-2,13-bis(methoxymethyloxy)-13-[tetrahydro-5-(1-methoxymethyloxytridecyl) furan-2-yl]tridecyl}-5-methyl-2-(5H)-furanone



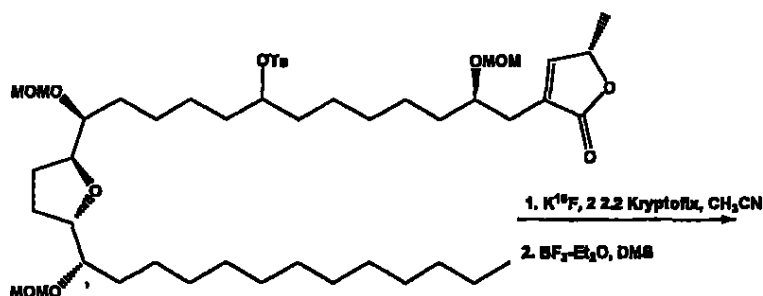
A solution of annonacinone (595 mg, 1.0 mmol) in diisopropylethylamine (7 mL) is stirred at room temperature while chloromethyl methyl ether (360 mg, 4.5 mmol) is added. The mixture is stirred at room temperature for eight hours, concentrated *in vacuo*, and the residue is partitioned between water (50 mL) and ethyl acetate (50 mL). The aqueous phase is separated and extracted with ethyl acetate (2 x 50 mL) and the combined organic fractions are washed (1 x water), dried (saturated aqueous NaCl, sodium sulfate), filtered, and concentrated. Chromatography (hexane-

2:1 hexane:ethyl acetate gradient over silica gel 230-400 mesh) affords 3-{2,13-bis(methoxymethoxy)-13-[tetrahydro-5-(1-methoxymethoxytridecyl) furan-2-yl]tridecan-8-on-1-yl}-5-methyl-2-(5H)-furanone.

The above prepared protected ketone is dissolved in ethanol (3 mL) with the aid of THF (100 μ L). Solid sodium borohydride (76 mg, 2.0 mmol) is added in one portion and the mixture is stirred for thirty minutes at room temperature. The reaction mixture is diluted with water (20 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 50 mL). The combined organic fractions are washed (1 x water), dried (saturated aqueous NaCl, sodium sulfate), filtered, and concentrated. Chromatography (hexane-2:1 hexane:ethyl acetate gradient over silica gel 230-400 mesh) affords the protected alcohol.

A portion of the alcohol (365 mg, 0.5 mmol) is dissolved in pyridine (5 mL) and p-toluenesulfonyl chloride (143 mg, 0.75 mmol) is added. The mixture is stirred at room temperature for two hours, and concentrated *in vacuo*. The residue is partitioned between dichloromethane (5 mL) and water (5 mL). The aqueous phase is separated and extracted with dichloromethane (2 x 5 mL) and the combined organic fractions are washed (1 x water), dried (saturated aqueous NaCl, sodium sulfate), filtered, and concentrated. Chromatography (hexane-2:1 hexane:ethyl acetate gradient over silica gel 230-400 mesh) affords the desired product.

3b. 3-{8-[¹⁸F]fluoro-2,13-dihydroxy-13-[tetrahydro-5-(1-hydroxytridecyl) furan-2-yl]tridecyl}-5-methyl-2-(5H)-furanone

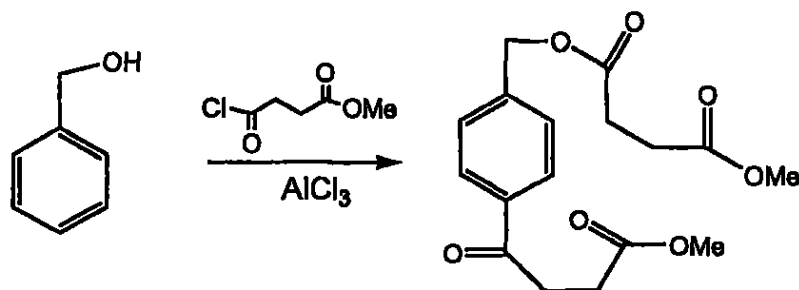


227 23

dryness under a flow of nitrogen at 100 °C. The residue is dried further by repeated cycles of addition and evaporation of acetonitrile (3 x 200 uL). An additional aliquot of acetonitrile is added and concentrated under vacuum without heating. Prior to complete solvent removal, a solution of 5-{14-methoxymethyloxy-2-[p-toluenesulfonato]-13-[octahydro-5'-(1-(methoxymethyloxy)undecyl) [2,2'-bifuran]-5-yl]tetradec-1-yl}-6-methyl-2,3-dimethoxy-1,4-benzoquinone (1 mg) in THF (150 uL) is added rapidly. The vial is heated at 65 °C for 15 minutes. After cooling, dimethylsulfide (100uL) is added, followed by boron trifluoride etherate (200 uL). The vial is heated again to 65 °C for 15 minutes, then cooled. The contents of the vial are diluted with water (4 mL) and passed through a silica gel cartridge (pre-loaded Waters Light C-18 Sep-Pak) to load the sample. The cartridge is rinsed with water and eluted with acetonitrile (2 mL). The acetonitrile is evaporated and the residue is purified via HPLC to afford the desired product.

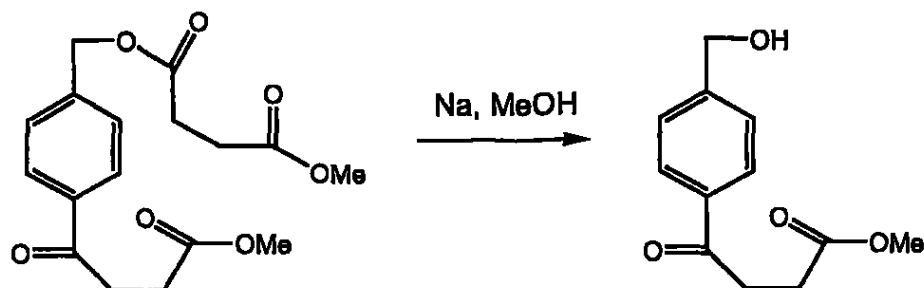
Example 5

5a. Succinic acid 4-(4-oxobutyric acid methyl ester) benzyl ester methyl ester



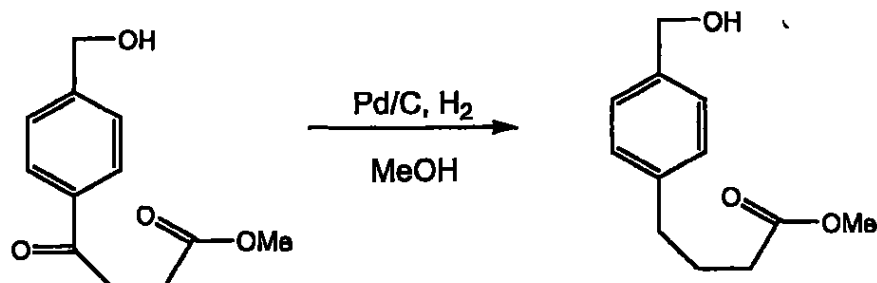
Benzyl alcohol (20g, 0.185 mol) is added to a 100 mL round bottom flask charged with dichloromethane (50mL). The flask is cooled to 0 °C. Aluminum chloride (1.85 mol) and 3-chlorocarbonyl propionylmethyl ester (0.37mol) are then added to the above flask. The mixture is stirred for 3 hours after which water is slowly added to the flask. The contents are poured into a separatory funnel and the layers are separated. The aqueous layer is extracted with dichloromethane and the organic layers are combined and washed with brine and dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to give a crude residue that is used directly in the next step.

5b. 4-[4-(Hydroxymethyl)-phenyl]-4-oxo-butyric acid methyl ester



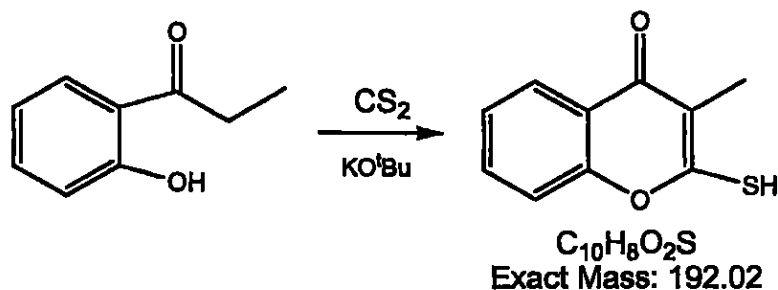
Succinic acid 4-(4-oxobutyrac acid methyl ester) benzyl ester methyl ester (15g, 44.6 mmol) is dissolved in methanol in a 50 mL round bottom flask. Sodium is then added to the above solution until the pH is 9. The solution is stirred for 2 hours after which the methanol is removed on rotary evaporator, the crude residue is taken up in ethyl acetate and washed with water and brine after which it is dried and filtered. The organic solvent is removed *in vacuo* and the crude so obtained is purified by silica gel flash chromatography (ethyl acetate:hexanes) to obtain the desired product.

5c. 4-[4-(Hydroxymethyl)-phenyl]-butyric acid methyl ester



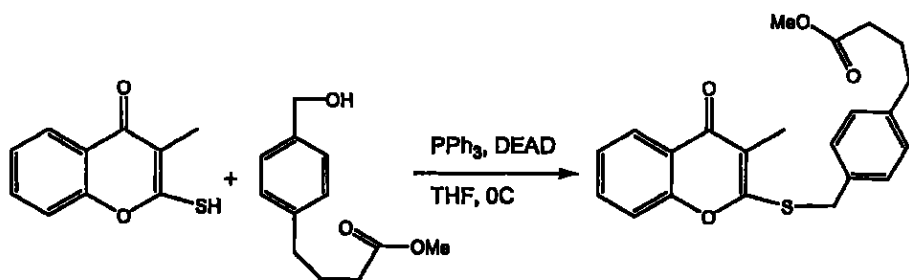
4-[4-(Hydroxymethyl)-phenyl]-4-oxo-butyrac acid methyl ester (8g, 36 mmol) is dissolved in methanol. Pd/C (0.8g, 10% wt dry basis) is added. The flask is then sealed with a rubber septum and a balloon filled with H₂ gas is applied to it. The heterogeneous mixture is then stirred for 4 hours after which the balloon and the stopper are removed and the hydrogen is allowed to escape. The reaction mixture is then filtered through a pad of diatomaceous earth (Celite®) and the filtrate so obtained is concentrated *in vacuo* to provide the desired product.

5d. 2-thio-3-methyl chromen-4-one



To a 250 mL round bottom flask charged with potassium tert-butoxide (0.599mmol) is added dropwise a solution of 1-(2-Hydroxy-phenyl)-propan-1-one (30g, 0.199mol mmol) and carbon disulfide (0.24 mmol) in 75 mL of toluene with cooling to maintain the temperature between 15-22°C. The reaction mixture is stirred for 4 days at room temperature after which it is poured into water (250mL). The aqueous layer is separated, washed with dichloromethane and acidified with acetic acid until pH is 5. This is stirred again for 2 hours after which the aqueous layer is poured into a separatory funnel and extracted with dichloromethane (3 x 30 mL). The organic layer is then washed with saturated solution of sodium bicarbonate followed by water. The organic layer is then dried with brine and then over sodium sulfate and filtered. The crude material obtained after removing the organic solvent is purified by flash chromatography (ether:hexanes) to afford pure 2-thio-3-methyl chromen-4-one.

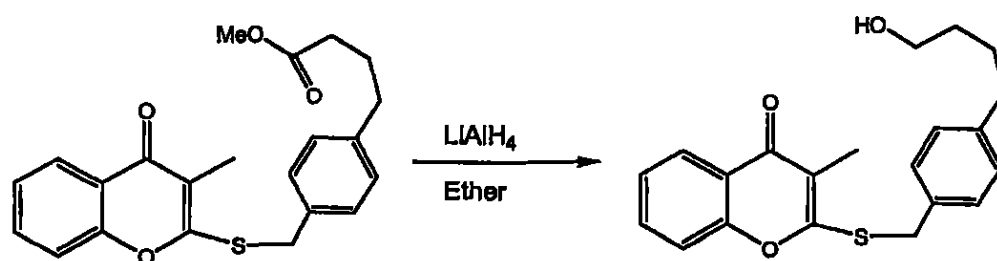
5e. 2-(4-(butyric acid methylester)phenyl methyl)thio 3-methyl chromen-4-one



A 50 mL round bottom flask is charged with triphenylphosphine (33.6 mmol) and diethylazodicarboxylate (3.6 mmol). THF (30mL) is then added to the flask and the flask is cooled to 0°C. The above mixture is stirred for 30 minutes after which 2-thio-3-methyl chromen-4-one (22.4 mmol) and 4-[4-(Hydroxymethyl)-phenyl]-butyric acid methyl ester (7g, 33.6 mmol) are added in one lot. The reaction mixture is allowed to warm to room temperature and stirred for 24 hours. 5% $NaHCO_3$ (10mL) is then added and the mixture poured into a separatory funnel. The aqueous

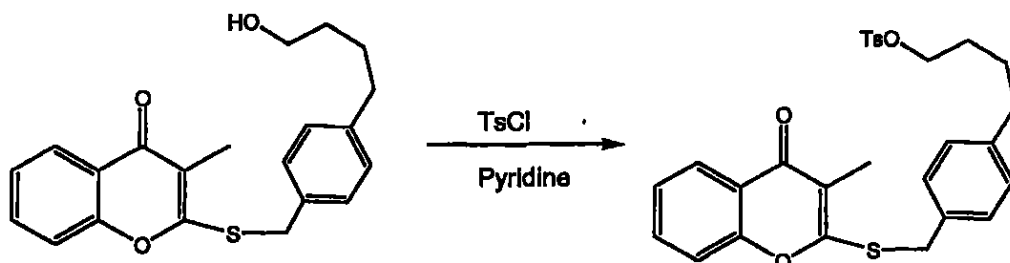
layer is then extracted with ethyl acetate (2 x 25 mL) and the combined organic layers were washed with brine and then dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by flash chromatography (ethyl acetate:hexanes) affords the above product.

5f. 2-(4-(4-hydroxybutyl)phenyl methyl)thio 3-methyl chromen-4-one



Lithium aluminum hydride (33.2 mmol) is charged to a 50 mL round bottom flask and ether (25 mL) is added to it and the flask is cooled to 0°C. 2-(4-(butyric acid methylester)phenyl methyl)thio 3-methyl chromen-4-one (7.5g, 22.15 mmol) dissolved in ether is slowly added to the above flask via a pressure equalizing addition funnel. The reaction mixture is stirred for 3 hours after which water (1.25mL), 15% NaOH (1.25mL) and the water (3.7 mL) are added sequentially to it. This is allowed to stir for 20 minutes after which the contents are filtered. The filtrate is washed with water and brine and dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to give a residue which is purified by silica gel flash chromatography (ethyl ether : hexanes) to give the above product.

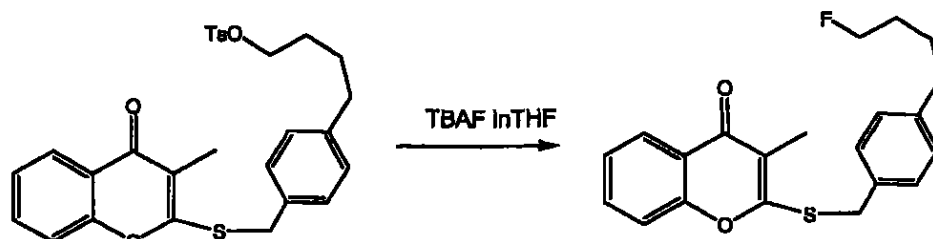
5g. 2-(4-(4-tosyloxybutyl)phenyl methyl)thio 3-methyl chromen-4-one



A 50 mL round bottom flask is charged with 2-(4-(4-hydroxybutyl)phenyl methyl)thio 3-methyl chromen-4-one (6.0 g, 16.9 mmol) and pyridine (15 mL) is added to it. Toluenesulfonyl chloride (25.4 mmol) is then added in one lot and the mixture is stirred for 8 hours after which water and ethyl acetate are added to it. The contents are poured into a separatory funnel and the layers separated. The organic layer is washed with 5% CuSO₄ (2 x 10mL) and then with water and brine. It is then

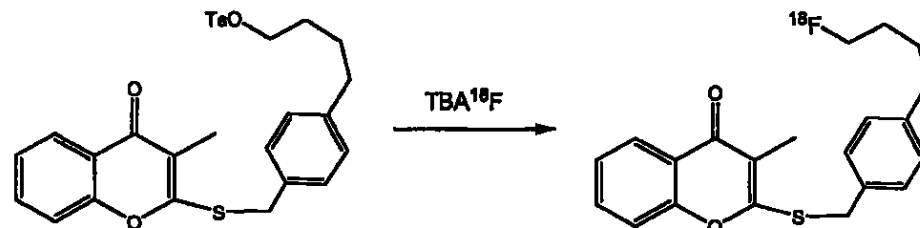
dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue obtained is purified by silica gel flash chromatography (ethyl acetate : hexanes) to afford the product.

5h. 2-(4-(4-fluorobutyl)phenyl methyl)thio 3-methyl chromen-4-one



2-(4-(4-tosyloxybutyl)phenyl methyl)thio 3-methyl chromen-4-one (7.5g, 14.7 mmol) is dissolved in THF in a 25 mL round bottom flask. Tetrabutylammonium fluoride (14.7 mmol) solution (1M in THF) is then added to it and the solution heated to reflux for 2 hours. The contents are concentrated on the rotary evaporator and the residue obtained is purified by silica gel flash chromatography (ethyl acetate : hexanes).

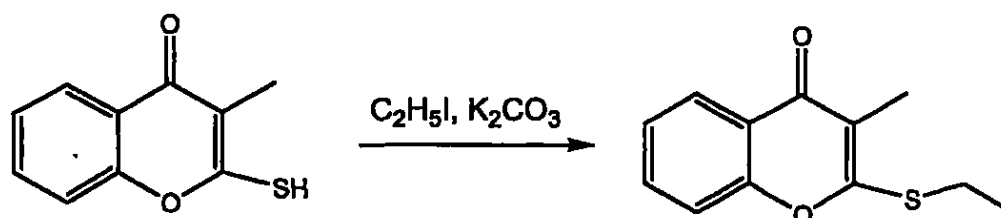
5i. 2-(4-(4-[¹⁸F]-fluorobutyl)phenyl methyl)thio 3-methyl chromen-4-one



Aqueous ¹⁸F (16 mCi, 0.1 mL) is added to a vacutainer containing 5 µl of tetrabutylammonium hydroxide (40% wt sol. in water). The mixture is concentrated under nitrogen in an oil bath at 100 °C and 250 µL of acetonitrile is added and this too is concentrated under nitrogen. The procedure is repeated twice and then 100 µL of acetonitrile is added to it and the contents subjected to vacuum. THF is added prior to the point of dryness, followed by 5 mg of 2-(4-(4-tosyloxybutyl)phenyl methyl)thio 3-methyl chromen-4-one. The mixture is then heated in an oil bath at 70 °C for 30 minutes. This is then diluted with water, applied to a C18 Sep-Pak, rinsed with water and eluted with acetonitrile to get the above mentioned compound.

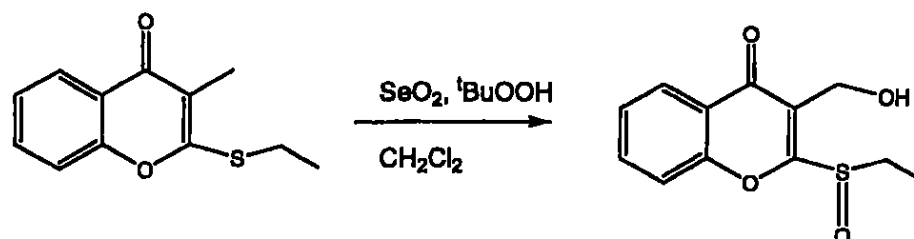
Example 6

6a. Synthesis of 2-ethylthio-3-methyl chromen-4-one



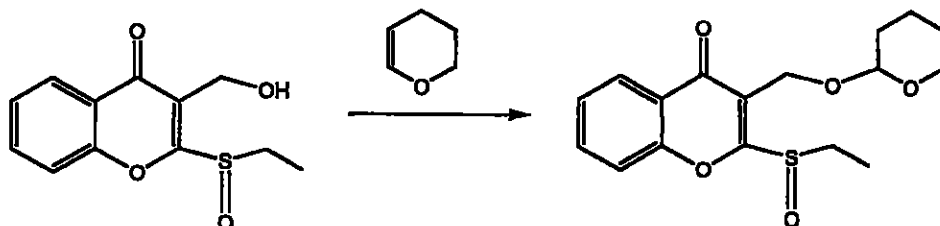
To a round bottom flask containing 2-thio-3-methyl chromen-4-one (10g, 52 mmol) is added DMF. Iodoethane (62.4 mmol) and potassium carbonate (62.4 mmol) are then added to the flask and the reaction mixture is stirred for 3 hours. Water is then added to the reaction and it is poured into a separatory funnel. The aqueous layer then is extracted with ethyl acetate (2 x 25 mL). The combined organic layers are then washed with water and brine and dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. The residue obtained after concentration of the organic layer is purified by silica gel flash chromatography (ethyl ether : hexanes) to provide the desired product.

6b. 2-ethylsulfinyl-3-hydroxymethyl chromen-4-one



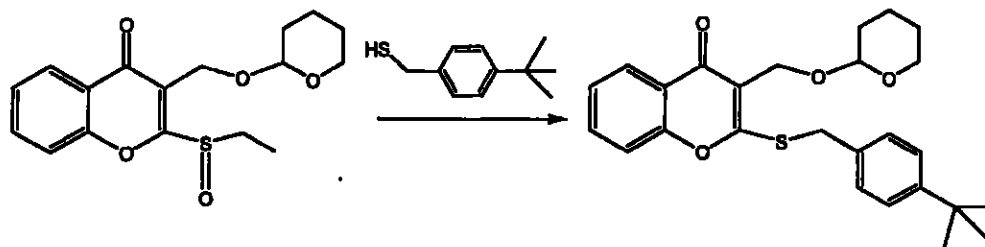
A 50 mL round bottom flask is charged with selenium dioxide (13.6 mmol) and 90% tert-butyl hydroperoxide (54.5 mmol). To this is then added dichloromethane (25 mL) and the mixture is stirred for 30 minutes at room temperature. 2-Ethylthio-3-methyl chromen-4-one (6g, 27.2 mmol) is added to the flask and the reaction mixture stirred for 10 hours. The dichloromethane is removed on the rotary evaporator and ether is added to the residue. The organic phase is washed with 10% KOH and once with brine. The solvent is again removed and cold acetic acid and methyl sulfide is added to the flask. The contents are stirred for a few hours after which 20% K_2CO_3 is added to the flask. The aqueous phase is extracted with ethyl acetate, washed with water and brine and dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. The residue obtained after concentration is purified by using silica gel flash chromatography (ethyl ether:hexanes).

6c. 2-ethylsulfinyl-3-((2-tetrahydropyranyloxy)methyl) chromen-4-one



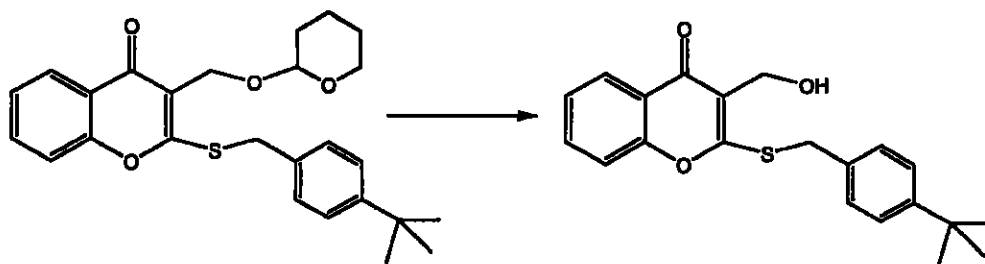
To 2-ethylsulfinyl-3-hydroxymethyl chromen-4-one (5g, 19.8 mmol) dissolved in dichloromethane (20 mL) in a 25 mL round bottom flask is added dihydropyran (29.7 mmol) and toluenesulfonic acid (0.99 mol). The reaction mixture is stirred for 3 hours after which it is poured into a separatory funnel and water is added. Ethyl acetate is then added and the layers are separated. The organic layer is washed with water (3 x 10) and brine and dried over sodium sulfate and filtered. The filtrate is concentrated *in vacuo* and the residue obtained is purified by silica gel flash chromatography (ethyl ether : hexanes) to yield the above product.

6d. 2-(4-tertbutylbenzyl)thio-3-((2-tetrahydropyranyloxy)methyl) chromen-4-one



Into a 25mL round bottom flask is introduced 2-ethylsulfinyl-3-((2-tetrahydropyranyloxy)methyl) chromen-4-one (5g, 14.87 mmol). Acetonitrile is then added to it followed by 4-tertbutylbenzyl mercaptan (74.3 mmol). The reaction mixture is stirred for 10 hours at room temperature after which the solvent is removed *in vacuo*. The crude residue obtained is purified by silica gel chromatography (ethyl acetate : hexanes) to obtain the product.

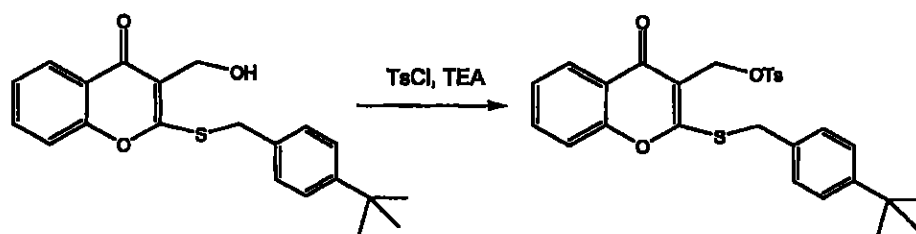
6e. 2-(4-tert-butylbenzyl)thio-3-hydroxymethyl chromen-4-one



2-(4-Tertbutylbenzyl)thio-3-((2-tetrahydropyranyloxy)methyl) chromen-4-one (5.5g, 12.55 mmol) is dissolved in tetrahydrofuran in a 50 mL round bottom

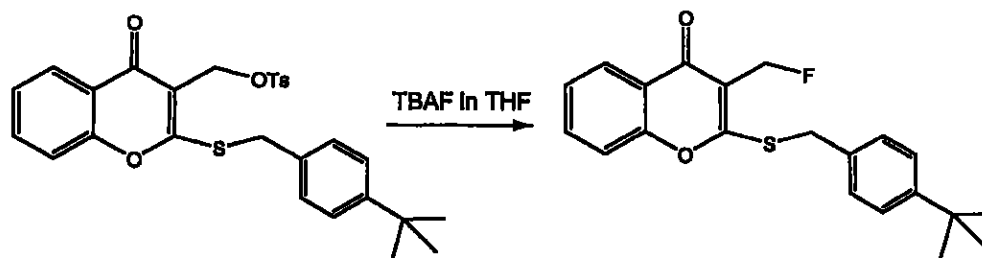
flask. Acetic acid and water are then added such that the ratio of THF:Acetic acid: Water is 4:2:1 (28 mL). The flask is warmed to 45°C and the mixture stirred for 3 hours. After cooling the flask the contents are poured into a separatory funnel and the aqueous layer extracted with ethyl acetate. The organic layer is then washed with water and brine and dried over sodium sulfate and filtered. The filtrate is concentrated *in vacuo* and the residue obtained is purified by silica gel flash chromatography (ethyl acetate : hexanes) to give the above-mentioned product.

6f. 2-(4-tert-butylbenzyl)thio-3-tosyloxymethyl chromen-4-one



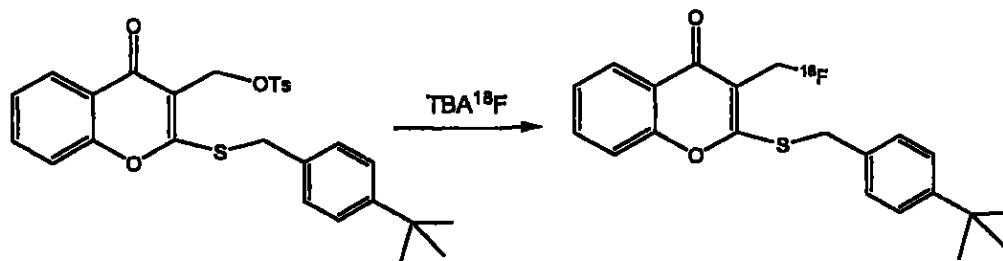
Into a 25mL round bottom flask is introduced 2-(4-tert-butylbenzyl)thio-3-hydroxymethyl chromen-4-one (3g, 8.47 mmol) and this is dissolved in dichloromethane (10 mL). Toluenesulfonyl chloride (12.7 mmol) and triethylamine (12.7 mmol) are then added to it and the reaction mixture is stirred for 4 hours at room temperature. The solvent is then removed *in vacuo* and the residue obtained is purified by silica gel flash chromatography (ethyl acetate: hexanes) to get the above-mentioned compound.

6g. 2-(4-tert-butylbenzyl)thio-3-fluoromethyl chromen-4-one



2-(4-Tert-butylbenzyl)thio-3-tosyloxymethyl chromen-4-one (3g, 5.9 mmol) is introduced into a 15 mL round bottom flask and tetrabutylammonium fluoride solution (5.9 mmol; 1M in THF) is added to it. The solution is heated to reflux for 3 hours after which all volatiles are removed and the residue obtained is purified by silica gel flash chromatography (ethyl acetate: hexanes).

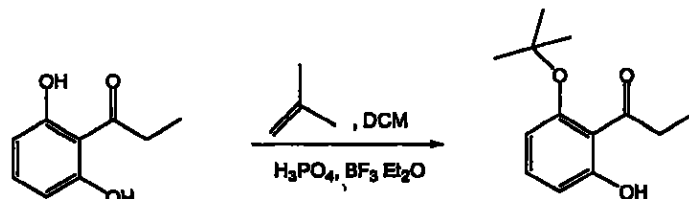
6h. 2-(4-tert-butylbenzyl)thio-3-[18F]-fluoromethyl chromen-4-one



Aqueous ^{18}F (16 mCi, 0.1 mL) is added to a vacutainer containing 5 μL of tetrabutylammonium hydroxide (40% wt sol. in water). The mixture is concentrated under nitrogen in an oil bath at 100°C and 250 μL of acetonitrile is added and this too is concentrated under nitrogen. The procedure is repeated twice and then 100 μL of acetonitrile is added to it and the contents subjected to vacuum. Prior to complete dryness, THF is added, followed by 5 mg of 2-(4-tert-butylbenzyl)thio-3-tosyloxymethyl chromen-4-one. The mixture is then heated in an oil bath at 70°C for 30 minutes. This is then diluted with water, applied to a C18 Sep-Pak, rinsed with water and eluted with acetonitrile to get the above mentioned compound

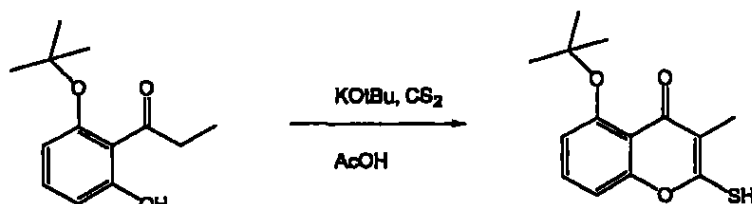
Example 7

7a. 2'-tertbutoxy-6'-hydroxy propiophenone



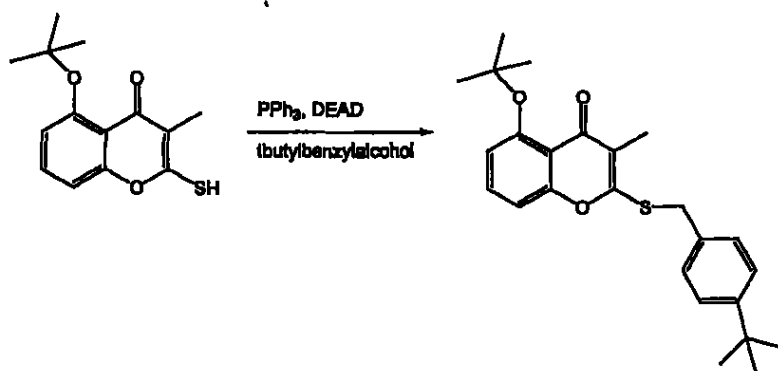
To a 100mL round bottom flask is added 2',6'-dihydroxypropiophenone (25g, 0.15 mol) and to it is then added dichloromethane (50 mL). This is then cooled to -75°C and then 2.6 mL of H_3PO_4 is added to it followed by 6.22 mL of boron trifluoride etherate and then isobutylene (125 mL). The reaction is then stirred at -75°C for 1.5 hrs and then at room temperature overnight. The reaction mixture is then poured into a 2N ammonium hydroxide solution (200 mL) and extracted with dichloromethane. The organic layer is then washed with water and then with brine and dried over sodium sulfate and filtered. The crude residue obtained after concentration of the filtrate is purified by flash chromatography using silica gel (ethyl acetate: hexanes) to afford the above product.

7b. 5-tertbutoxy-2-thio-3-methyl chromen-4-one



To a 100 mL round bottom flask charged with potassium tert-butoxide (270 mmol) is added dropwise a solution of 2'-tert-butoxy-6'-hydroxy propiophenone (20g, 90 mmol) and carbon disulfide (99 mmol) in 50 mL of toluene with cooling to maintain the temperature between 15-22°C. The reaction mixture is stirred for 4 days at room temperature after which it is poured into water (250mL). The aqueous layer is separated, washed with dichloromethane and acidified with acetic acid till pH is 5. This is stirred again for 2 hours after which the aqueous layer is poured into a separatory funnel and extracted with dichloromethane (3 x 40 mL). The organic layer is then washed with saturated solution of sodium bicarbonate followed by water. The organic layer is then dried with brine and then over sodium sulfate and filtered. The crude material obtained after concentrating the filtrate is purified by flash chromatography to afford pure 2-thio-3-methyl chromen-4-one.

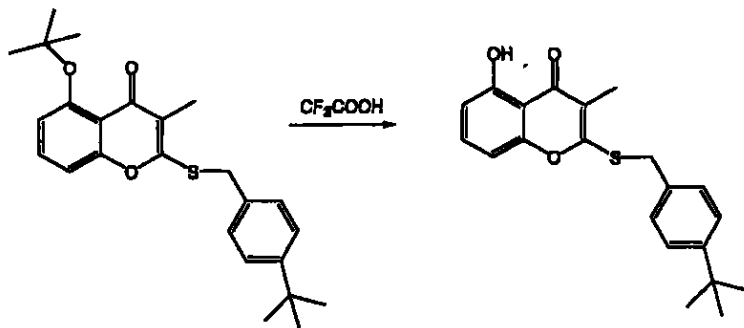
7c. 2-(4-tertbutylbenzylmercapto)-3-methyl-5-tert-butoxy chromen-4-one



A 50 mL round bottom flask is charged with triphenylphosphine (37.8 mmol) and diethylazodicarboxylate (37.8 mmol). THF (20mL) is then added to the flask and the flask is cooled to 0°C. The above mixture is stirred for 30 minutes after which 2-thio-3-methyl 5-tert-butoxy chromen-4-one (10g, 37.8 mmol) and 4-tertbutylbenzylalcohol (38 mmol) are added in one lot. The reaction mixture is allowed to warm to room temperature and stirred for 24 hours. 5% NaHCO₃ is then added and the mixture poured into a separatory funnel. The aqueous layer is then extracted with ethyl acetate (2 x 25 mL) and the combined organic layers were

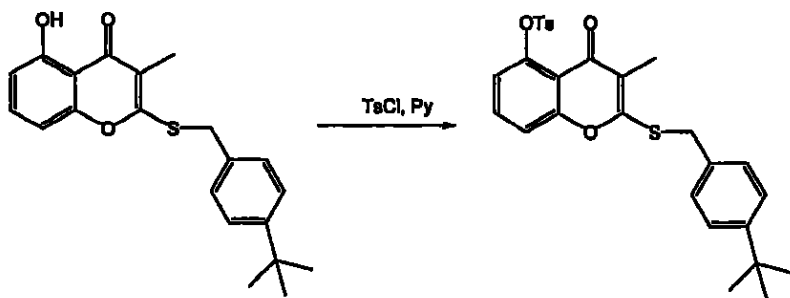
washed with brine and then dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by flash chromatography affords the above product.

7d. 2-(4-*tert*-butylbenzylmercapto)-3-methyl-5-hydroxy chromen-4-one



A 50 mL round bottomed flask is charged with 2-(4-*tert*-butylbenzylmercapto)-3-methyl-5-*tert*-butoxy chromen-4-one (10g, 24.3 mmol). To this is then added anhydrous trifluoroacetic acid (15 mL) and the reaction mixture is stirred for 8 hours at 0 °C. Dichloromethane is then added to the flask and the mixture poured into a separatory funnel. It is then washed with water and then with brine and dried over sodium sulfate and filtered. The filtrate is then concentrated *in vacuo* and the residue obtained is purified by silica gel flash chromatography (ethyl acetate: hexanes) to obtain the desired product.

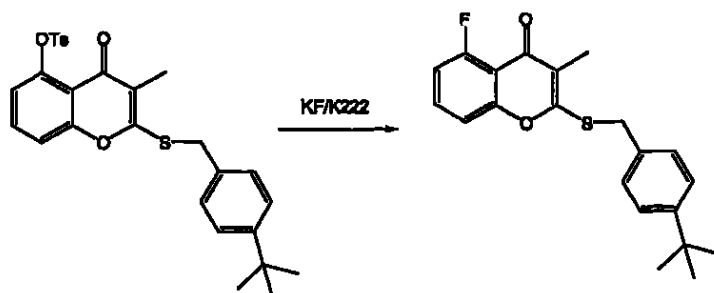
7e. 2-(4-*tert*-butylbenzylmercapto)-3-methyl-5-tosyloxy chromen-4-one



2-(4-*tert*-butylbenzylmercapto)-3-methyl-5-hydroxy chromen-4-one (5g, 14.1 mmol) is dissolved in pyridine in a 25 mL round bottom flask and *p*-toluenesulfonyl chloride (15 mmol) is added to it. The reaction mixture is stirred for 8 hours. Water is then added to the flask and the contents are poured into a separatory funnel. Ethyl acetate is added and the layers are separated. The organic layer is then washed with water and brine and dried over sodium sulfate and filtered. The filtrate is

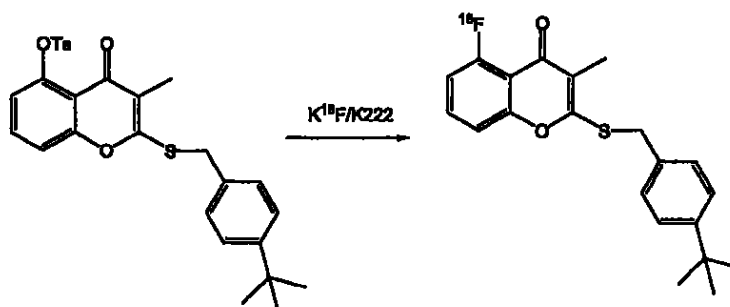
concentrated *in vacuo* and the residue obtained is purified by silica gel flash chromatography (hexanes: ethyl acetate) to afford the above product.

7f. 2-(4-tertbutylbenzylmercapto)-3-methyl-5-fluoro chromen-4-one



2-(4-tertbutylbenzylmercapto)-3-methyl-5-tosyloxy chromen-4-one (200 mg, 0.39 mmol) is dissolved in THF in a 15mL round bottom flask and potassium fluoride (0.39 mmol) and Kryptofix (0.39 mmol) are added to it. The solution is heated to reflux for 3 hours after which it is cooled to room temperature. The reaction mixture is then concentrated and the crude residue obtained is purified by silica gel flash chromatography to obtain the above product.

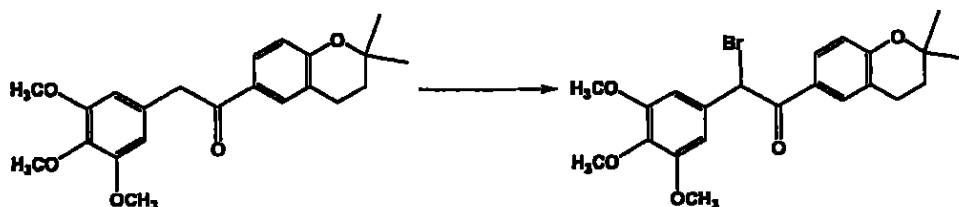
7g. 2-(4-tertbutylbenzylmercapto)-3-methyl-5-[¹⁸F]-fluoro chromen-4-one



To a 5 mL reaction vial containing 100 mCi of ¹⁸F in 300mg of ¹⁸O water is added a 1 mL solution consisting of 10 mg of Kryptofix, 1 mg potassium carbonate, 0.005 mL water and 0.95 mL acetonitrile. The vial is heated to remove all the solvents and dry acetonitrile (1 mL) is added to the vial. This is also removed by evaporation. 2-(4-tertbutylbenzylmercapto)-3-methyl-5-tosyloxy chromen-4-one (5 mg) in acetonitrile is then added to it. The vial is sealed and heated for 30 minutes at 100°C. The mixture is diluted with dichloromethane and passed through a Sep-Pak and eluted with tetrahydrofuran. The solvent is evaporated to get desired compound.

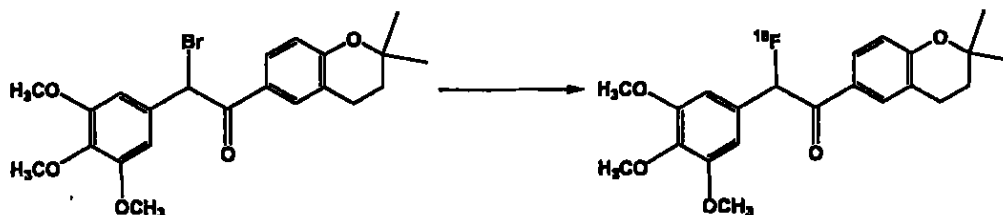
Example 8

8a. 2-bromo-1-(2,2-dimethyl-chromen-6-yl)-2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-ethanone



To a solution of 1-(2,2-dimethyl-chroman-6-yl)-2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-ethanone (37 g, 0.1 mol, *Chemistry and Biology* 2000, 7, 979) in carbon tetrachloride (300 mL) is added bromine (16.0 g, 0.1 mol) at such a rate to obtain a continuous discoloration of the reaction mixture. After the addition is complete (about 10 minutes), the reaction mixture is evaporated under reduced pressure to obtain 2-bromo-1-(2,2-dimethyl-chroman-6-yl)-2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-ethanone, which is used in the next step without further purification.

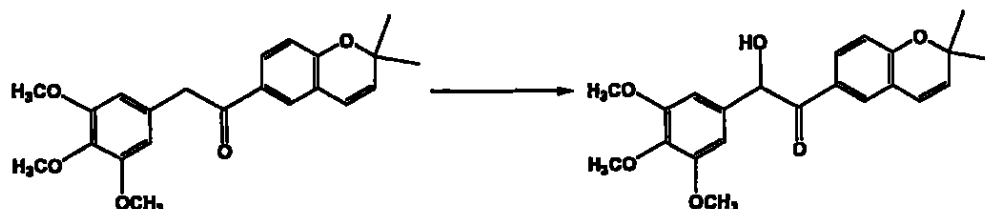
8b. 2-[¹⁸F]fluoro-1-(2,2-dimethyl-chroman-6-yl)-2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-ethanone



To a 5 mL reaction vial containing 50 mCi of ¹⁸F in 300 mg of 18O water is added a 1 mL solution consisting of 10 mg of Kryptofix, 1 mg potassium carbonate, 0.005 mL water and 0.95 mL acetonitrile. The vial is heated to remove all the solvents and dry acetonitrile (1 mL) is added again to the vial, which is removed once more under vacuum. Tributyl-[2-(2,2-dimethyl-2H-chromen-6-yl)-3-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-propenyl]-stannane (5 mg) in acetonitrile is then added to the vial. The vial is sealed and heated for 30 minutes to 100 °C. The mixture is diluted with dichloromethane and passed through a Sep-Pak and eluted with THF. The filtrate is concentrated to obtain 2-[¹⁸F]fluoro-1-(2,2-dimethyl-chroman-6-yl)-2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-ethanone.

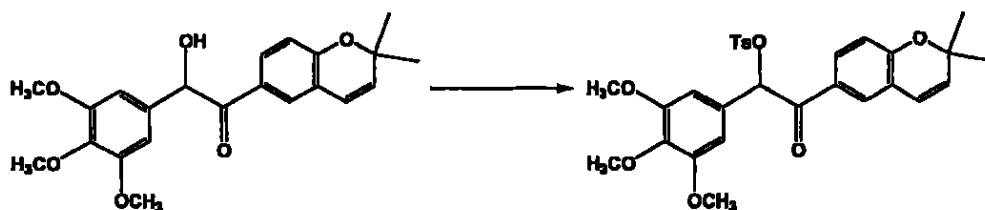
Example 9

9a. 1-(2,2-dimethyl-2H-chromen-6-yl)-2-hydroxy-2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-ethanone



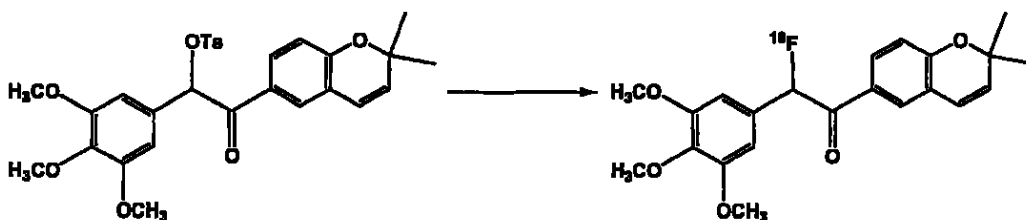
The 1-(2,2-dimethyl-chroman-6-yl)-2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-ethanone (184.1 mg, 0.5 mmol) dissolved in THF (3 mL) is added dropwise to a stirring cold (-78 °C) solution of NaHMDS (0.6 mL, 1.0M in THF) in THF (3 mL). The resulting reaction mixture is stirred for 30 minutes before (+/-)-camphoryl-sulfonyloxaziridine (187 mg, 0.75 mmol) in THF (3 mL) is added dropwise. After 15 minutes the reaction mixture is quenched with sat. NH_4I (aqueous) solution (3 mL) and diluted with diethyl ether. The mixture is allowed to warm up to room temperature. The aqueous layer is extracted with diethyl ether. Combined organic layers are washed with water, brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. Crude 1-(2,2-dimethyl-2H-chromen-6-yl)-2-hydroxy-2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-ethanone is purified using silica gel chromatography.

9b. *Toluene-4-sulfonic acid 2-(2,2-dimethyl-2H-chromen-6-yl)-2-oxo-1-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-ethyl ester*



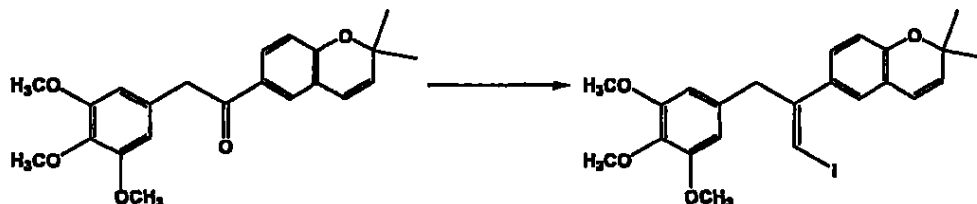
To a stirred solution of 1-(2,2-dimethyl-2H-chromen-6-yl)-2-hydroxy-2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-ethanone (28 mg, 0.073 mmol) in dichloromethane (1.5 mL) is added p-toluenesulfonyl chloride (15.3 mg, 0.080 mmol) and pyridine (6.47 μL , 0.080 mmol). The reaction mixture continues to stir at room temperature. The crude material is purified using silica gel chromatography.

9c. *1-(2,2-dimethyl-2H-chromen-6-yl)-2-[^{18}F]fluoro-2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-ethanone*



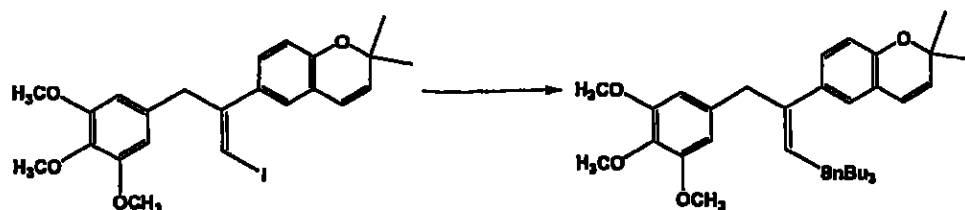
237

A thin-wall 10 mL, silanized vacutainer with a silanized stopper is charged with tetrabutyl ammonium hydroxide (5 uL, 40% w/v solution in water), and a solution of 18F- in water (10mCi, 200 uL). The resultant mixture is evaporated to dryness under a flow of nitrogen at 100 °C. The residue is further dried by repeated addition and evaporation of acetonitrile (3 x 200 uL). An additional aliquot of acetonitrile is added and concentrated under vacuum without heating. Prior to complete solvent removal, THF (150 uL) is added, the vial is uncrimped and toluene-4-sulfonic acid 2-(2,2-dimethyl-2H-chromen-6-yl)-2-oxo-1-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-ethyl ester (2 mg) is added in one portion. The vial is recapped and heated at 65 °C for 30 minutes. After cooling, the vial is diluted with water (4 mL) and passed through a silica gel cartridge (pre-loaded Waters Light C-18 Sep-Pak) to load the sample. The cartridge is rinsed with water and eluted with acetonitrile (2 mL). The acetonitrile is evaporated and the residue is purified via HPLC to afford the desired product.

Example 10**10a. 6-[2-iodo-1-(3,4,5-trimethoxy-benzyl)-vinyl]-2,2-dimethyl-2H-chromene**

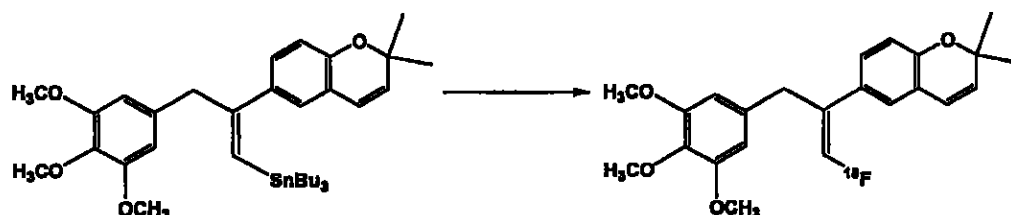
Diodomethane (26.88 g, 0.1 mol) and triphenyl phosphine (26.23 g 0.1 mol) are dissolved ether at stirred at room temperature for 24 hours. The resulting ylide salt is collected by filtration and dried under vacuum. The ylide salt is dissolved in THF (100 mL) and cooled to -78 °C. N-sodium hexamethyldisilazide (18.34 g, 0.1 mol) is added dropwise to the stirring reaction mixture. The reaction mixture is stirred for another 30 minutes. The ketone (36.82 g, 0.1 mol) dissolved in THF (50 mL) is added to the reaction mixture. The reaction is warmed to 0 °C. After 2 hours the reaction is quenched with sat. NH₄Cl (aq). The aqueous layer is extracted with diethyl ether. Combined organic layers are washed with water, brine, dried over sodium sulfate, filtered, concentrated, and purified by chromatography.

10b. Tributyl-[2-(2,2-dimethyl-2H-chromen-6-yl)-3-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-propenyl]-stannane



To a solution of 6-[2-iodo-1-(3,4,5-trimethoxy-benyl)-vinyl]-2,2-dimethyl-2H-chromene (974 mg, 1.98 mmol) in 1,4-dioxane (9 mL) is added tri-*n*-butylethenyl-stannane (650 mg, 2.05 mmol), LiCl (252 mg, 594 mmol), Pd(PPh₃)₄ (46 mg, 0.04 mmol), and a few crystals of 2,6-di-*tert*-butyl-4-methyl phenol. The resulting suspension is heated to reflux for 4 hours, cooled to room temperature and treated with pyridine (1 mL) and pyridinium fluoride (2 mL, 1.4 M solution in THF, 2.8 mmol). The resulting mixture is stirred at room temperature for 16 hours and then diluted with diethyl ether and filtered through a small pad of diatomaceous earth (Celite®). The filtrate is washed with water, 10% HCl, water, brine, and dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. Crude material is used in the next step without further purification.

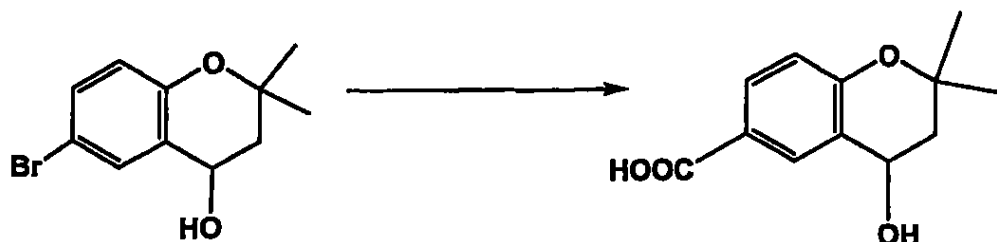
10c. 6-[2-[¹⁸F]fluoro-1-(3,4,5-trimethoxy-benyl)-vinyl]-2,2-dimethyl-2H-chromene



To a 5 mL reaction vial containing 50 mCi of ¹⁸F in 300 mg of ¹⁸O water is added a 1 mL solution consisting of 10 mg of Kryptofix, 1 mg potassium carbonate, 0.005 mL water and 0.95 mL acetonitrile. The vial is heated to remove all the solvents and dry acetonitrile (1 mL) is added again to the vial, which is removed once more under vacuum. Tributyl-[2-(2,2-dimethyl-2H-chromen-6-yl)-3-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-propenyl]-stannane (5 mg) in acetonitrile is then added to the vial. The vial is sealed and heated for 30 minutes to 100 °C. The mixture is diluted with dichloromethane and passed through a Sep-Pak and eluted with THF. The filtrate is concentrated to obtain 6-[2-[¹⁸F]fluoro-1-(3,4,5-trimethoxy-benyl)-vinyl]-2,2-dimethyl-2H-chromene.

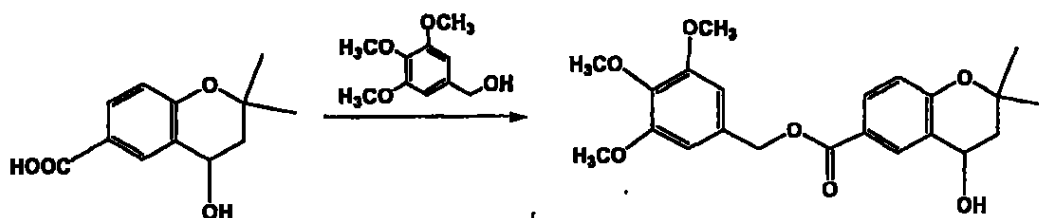
Example 11

11a. 4-hydroxy-2,2-dimethyl-chroman-6-carboxylic acid



A solution of 6-bromo-2,2-dimethyl-chroman-4-ol (2.42 g, 10 mmol, Buckle, D.R. et al, J. Med. Chem. 1990, 33, 3028) in anhydrous THF (50 mL) is cooled to -78°C . n-BuLi (2.5 M in hexane, 9.0 mL, 22.6 mmol) is added dropwise to the stirring reaction mixture. The reaction mixture continues to stir at -78°C for an additional 15 minutes. Gaseous carbon dioxide is bubbled through the reaction mixture, and the temperature is allowed to rise to 25°C . After 12 hours, volatiles are removed by evaporation under reduced pressure, and the crude material is taken up in water. The aqueous layer is acidified with 1 N HCl and extracted with diethyl ether. Combined organic layers are washed with water, brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. The crude product is used in the next step without purification.

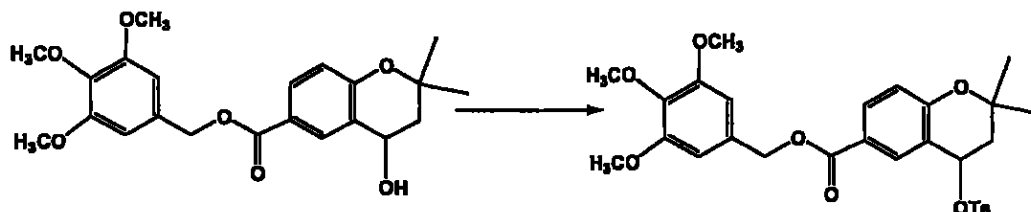
11b. 4-hydroxy-2,2-dimethyl-chroman-6-carboxylic acid 3,4,5-trimethoxy-benzyl ester



(3,4,5-Trimethoxy phenyl) methanol (1.98 g, 10 mmol) and dimethylaminopyridine (1.47 g, 12 mmol) are dissolved in anhydrous dichloromethane (50 mL). The solution is cooled to 0°C . 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (4.31 g, 15 mmol) dissolved in dichloromethane (50 mL) is added dropwise. The reaction mixture continues to stir at 0°C for an additional 2 hours and is then allowed to come to room temperature. After 12 hours the reaction mixture is quenched with saturated NH_4Cl . The aqueous layer is extracted with dichloromethane. Combined organic layers are washed with water, brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. Crude 4-hydroxy-2,2-

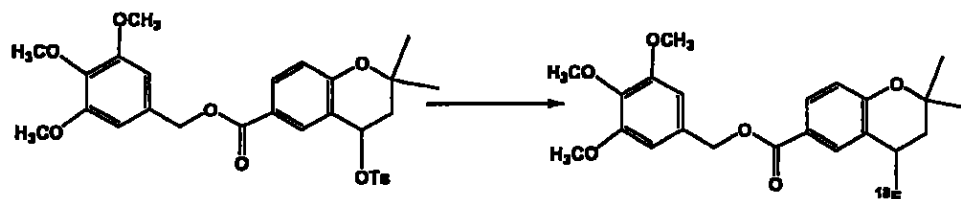
dimethyl-chroman-6-carboxylic acid 3,4,5-trimethoxy benzyl ester is purified using silica gel chromatography.

11c. 2,2-dimethyl-4-(toluene-4-sulfonyloxy)-chroman-6-carboxylic acid 3,4,5-trimethoxy-benzyl ester



To a stirring solution of 4-hydroxy-2,2-dimethyl-chroman-6-carboxylic acid 3,4,5-trimethoxy benzyl ester (29.4 mg, 0.073 mmol) in dichloromethane (1.5 mL) is added TsCl (15.3 mg, 0.080 mmol) and pyridine (6.47 μ L, 0.080 mmol). The reaction mixture continues to stir at room temperature. The crude material is purified using silica gel chromatography to yield 2,2-dimethyl-4-(toluene-4-sulfonyloxy)-chroman-6-carboxylic acid 3,4,5-trimethoxy-benzyl ester.

11d. 4-[^{18} F]Fluoro-2,2-dimethyl-chroman-6-carboxylic acid 3,4,5-trimethoxy-benzyl ester



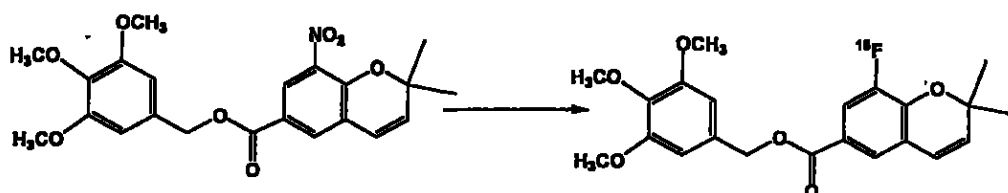
A thin-wall 10 mL, silanized vacutainer with a silanized stopper is charged with tetrabutyl ammonium hydroxide (5 μ L, 40% w/v solution in water), and a solution of ^{18} F $^-$ in water (10mCi, 200 μ L). The resultant mixture is evaporated to dryness under a flow of nitrogen at 100 $^{\circ}$ C. The residue is further dried by repeated addition and evaporation of acetonitrile (3 x 200 μ L). An additional aliquot of acetonitrile is added and concentrated under vacuum without heating. Prior to complete solvent removal, THF (150 μ L) is added, the vial is uncrimped and 2,2-dimethyl-4-(toluene-4-sulfonyloxy)-chroman-6-carboxylic acid 3,4,5-trimethoxy-benzyl ester (2 mg) is added in one portion. The vial is recapped and heated at 65 $^{\circ}$ C for 30 minutes. After cooling, the vial is diluted with water (4 mL) and passed through a silica gel cartridge (pre-loaded Waters Light C-18 Sep-Pak) to load the sample. The cartridge is rinsed with water and eluted with acetonitrile (2 mL). The

241

acetonitrile is evaporated and the residue is purified via HPLC to afford the desired product.

Example 12

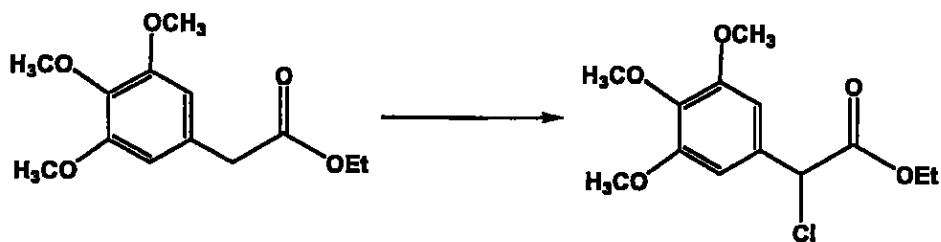
Synthesis of 8-[18F]fluoro-2,2-dimethyl-2H-chromene-6-carboxylic acid 3,4,5-trimethoxy-benzyl ester



A thin-wall 10 mL, silanized vacutainer with a silanized stopper is charged with tetrabutyl ammonium hydroxide (5 uL, 40% w/v solution in water), and a solution of 18F- in water (10mCi, 200 uL). The resultant mixture is evaporated to dryness under a flow of nitrogen at 100 degrees C. The residue is dried further by repeated addition and evaporation of acetonitrile (3 x 200 uL). An additional aliquot of acetonitrile is added and concentrated under vacuum without heating. Prior to complete solvent removal, THF (150 uL) is added, the vial is uncrimped and 2,2-dimethyl-8-nitro-2H-chromene-6-carboxylic acid 3,4,5-trimethoxy-benzyl ester, previously prepared by *Chemistry and Biology* 2000, 7, 979, (2 mg) is added in one portion. The vial is recapped and heated at 65 °C for 30 minutes. After cooling to room temperature, the vial is diluted with water (4 mL) and passed through a silica gel cartridge (pre-loaded Waters Light C-18 Sep-Pak) to load the sample. The cartridge is rinsed with water and eluted with acetonitrile (2 mL). The acetonitrile is evaporated and the residue is purified via HPLC to afford the desired product.

Example 13

13a. (4-Hydroxy-phenylsulfanyl)-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-acetic acid ethyl ester

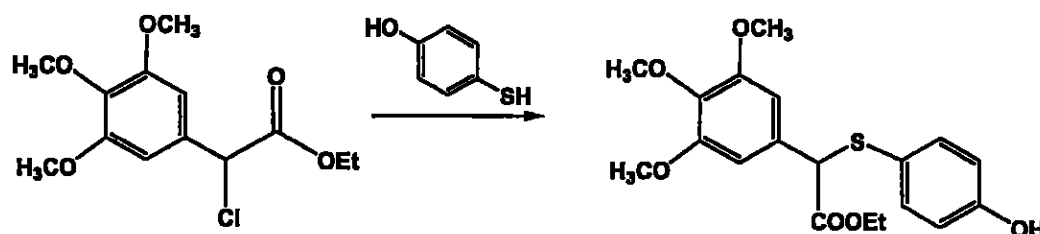


Trimethylsilyl chloride (4.52 g, 14 mmol) and (3,4,5-trimethoxy-phenyl)-acetic acid ethyl ester (2.03g, 8 mmol) in THF (25 mL) are added successively to a solution of lithium diisopropylamide (prepared from diisopropyl amine (8.8 mmol)

242
~~44~~

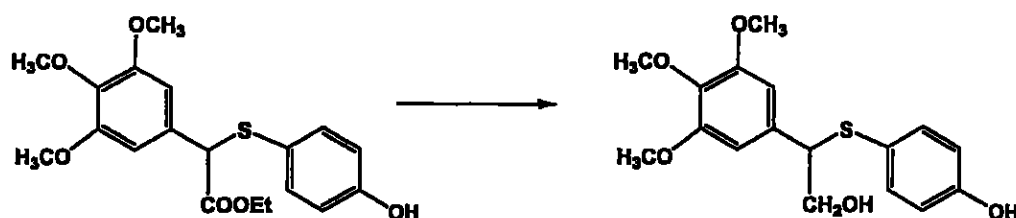
and n-Butyl lithium (1.6 N in hexane, 5.5 mL) in THF (25 mL) at -78°C . The mixture is stirred at -78°C for 1 h. N-chlorosuccinimide (1.12 g, 8.4 mmol) is added in one portion to the stirred solution. The reaction mixture is allowed to warm up to 0°C over 3 hours, stirring at 0°C for 30 minutes and then diluted with water. The aqueous layer is extracted with dichloromethane. Combined organic layers are washed with water, brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. The crude product is purified using silica gel chromatography.

13b. 4-Hydroxy-phenylsulfanyl)-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-acetic acid ethyl ester



To a solution of 4-mercapto-phenol (1.26 g, 10 mmol), K₂CO₃ (4.14 g, 30 mmol) and tetra butyl ammonium iodide (0.74 g, 2 mmol) dissolved in DMF (20 mL) is added dropwise 4-chloro-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-acetic acid ethyl ester (2.88 g, 10 mmol) in DMF (10 mL). The reaction mixture continues to stir at room temperature. After 12 hours the reaction mixture is quenched with 3% HCl (aqueous). The aqueous layer is extracted with ethyl acetate. Combined organic layers are washed with water, brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. The crude product is purified using silica gel chromatography.

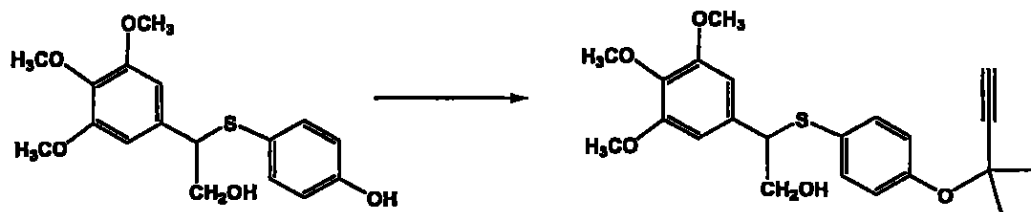
13c. 4-[2-Hydroxy-1-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-ethylsulfanyl]-phenol



4-Hydroxy-phenylsulfanyl)-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-acetic acid ethyl ester (4.8 g, 12.7 mmol) dissolved in THF (30 mL) is added rapidly to a cooled (0°C) solution of lithium aluminum hydride (3.15 g, 12.7 mmol) in THF (32.7 mL). The reaction mixture is stirred at room temperature. After 1.5 hours the reaction mixture is quenched with 2.5 N HCl and diluted with water. The aqueous layer is extracted with ethyl acetate. Combined organic layers are washed with water, brine, dried over

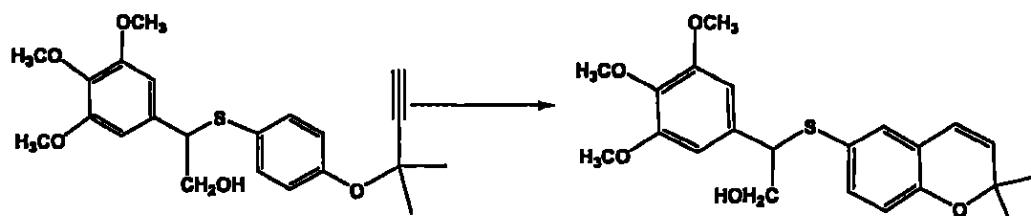
sodium sulfate, filtered, and concentrated. The crude product is purified using silica gel chromatography.

13d. 2-[4-(1,1-dimethyl-prop-2-ynyloxy-phenylsulfanyl)-2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-ethanol



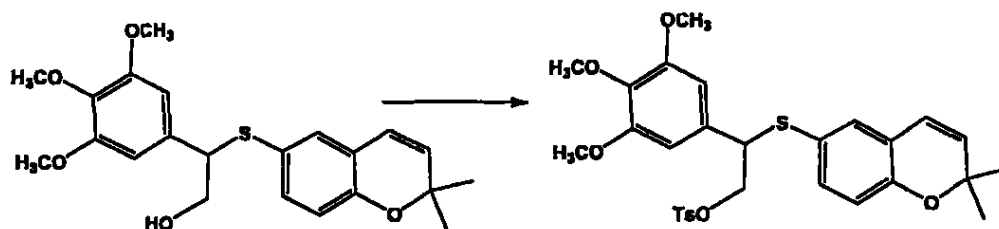
3-Chloro-3-methyl-1-butyne (1.72 g, 16.8 mmol) is added to a mixture of 4-[2-hydroxy-1-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-ethylsulfanyl]-phenol (2.83 g, 8.41 mmol), potassium carbonate (2.35 g, 16.82 mmol), potassium iodide (2.37 g, 14.23 mmol), and copper iodide (33 mg, 0.17 mmol) in dry DMF (10 mL). The reaction mixture is then heated to 70 °C. After 4 hours, the reaction is cooled down to room temperature and concentrated under reduced pressure. The residue is redissolved in dichloromethane and washed with water, brine, and dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. The crude product is purified using silica gel chromatography

13e. 2-(2,2-Dimethyl-2H-chromen-6-ylsulfanyl)-2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-ethanol



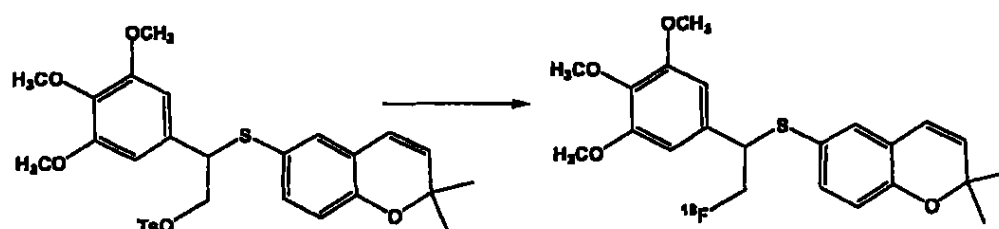
N,N-diethyl aniline (9.53 mL) is heated to 185 °C. 2-[4-(1,1-Dimethyl-prop-2-ynyloxy-phenylsulfanyl)-2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-ethanol (16.11 g, 0.04 mol) is added dropwise. The reaction mixture is then heated to 195 °C. After 1 hour the reaction mixture is cooled down to room temperature and is diluted with hexanes. The organic layer is extracted with 5% HCl, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated to yield the desired product which is used in the next step without further purification.

13f. Toluene-4-sulfonic acid 2-(2,2-dimethyl-2H-chromen-6-ylsulfanyl)-2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-ethyl ester



To a stirring solution of 2-(2,2-dimethyl-2H-chromen-6-ylsulfanyl)-2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-ethanol (29.3 mg, 0.073 mmol) in dichloromethane (1.5 mL) is added p-toluenesulfonylchloride (15.3 mg, 0.080 mmol) and pyridine (6.47 μ L, 0.080 mmol). The reaction mixture continues to stir at room temperature. The crude material is purified using silica gel chromatography to yield the desired product.

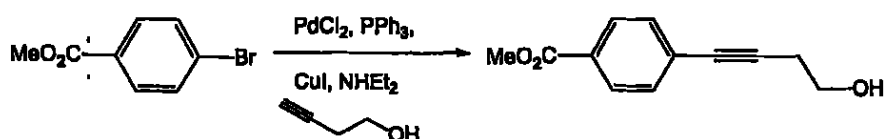
13g. 6-[2-[^{18} F]fluoro-1-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-ethylsulfanyl]-2,2-dimethyl-2H-chromene



A thin-wall 10 mL, silanized vacutainer with a silanized stopper is charged with tetrabutyl ammonium hydroxide (5 μ L, 40% w/v solution in water), and a solution of ^{18} F $^-$ in water (10mCi, 200 μ L) is added. The resultant mixture is evaporated to dryness under a flow of nitrogen at 100 $^{\circ}$ C. The residue is further dried by repeated addition and evaporation of acetonitrile (3 x 200 μ L). An additional aliquot of acetonitrile is added and concentrated under vacuum without heating. Prior to complete solvent removal, THF (150 μ L) is added, the vial is uncrimped and 2-(2,2-dimethyl-2H-chromen-6-ylsulfanyl)-2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-ethyl ester (2 mg) is added in one portion. The vial is recapped and heated at 65 $^{\circ}$ C for 30 minutes. After cooling, the vial is diluted with water (4 mL) and passed through a silica gel cartridge (pre-loaded Waters Light C-18 Sep-Pak) to load the sample. The cartridge is rinsed with water and eluted with acetonitrile (2 mL). The acetonitrile is evaporated and the residue is purified via HPLC to afford the desired product.

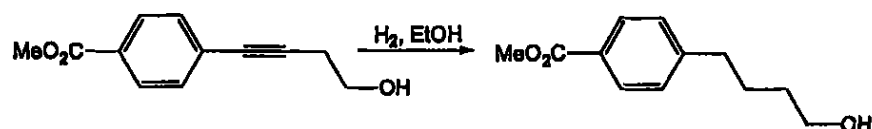
Example 14

Example 14a: Synthesis of 4-(4-hydroxy-but-1-ynyl)-benzoic acid methyl ester:



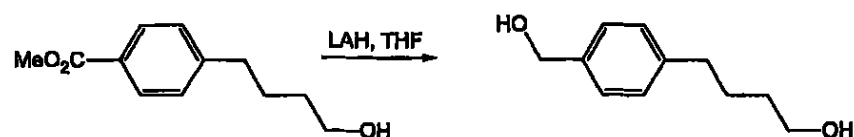
To a stirring solution of methyl 4-bromobenzoate (13.4 g, 0.62 mmol) in diethyl amine (200 mL) was added palladium chloride (0.55 g, 3.06 mmol), and triphenylphosphine (0.16 g, 0.62 mmol). The solution was degassed and copper iodide (0.12 g, 0.62 mmol) and 3-butyn-1-ol (4.34 g, 62 mmol) were added. The reaction mixture continued to stir at room temperature overnight. Over the next two days, an additional 0.5 mol% palladium chloride, 1.0 mol% triphenylphosphine, and 12 mol% 3-butyn-1-ol were added. Once the reaction was complete according to LCMS, the reaction mixture was concentrated and the crude material was taken up in a slurry of silica gel and ethyl acetate. The organic solvent was removed and the remaining dried silica gel was packed in a fritted funnel. Extensive washes with a hexane : ethyl acetate mixture (1:4) followed by ethyl acetate (100%) washes yielded the desired 4-(4-hydroxy-but-1-ynyl)-benzoic acid methyl ester (11.9 g, 0.58 mmol) as the desired product (94 % yield). ^1H (CDCl_3 , 600 MHz): δ 7.95 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.45 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 3.9 (s, 3H), 3.83 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.71 (2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$).

Example 14b: Synthesis of 4-(4-hydroxy-butyl)-benzoic acid methyl ester:



To a stirring solution of 4-(4-hydroxy-but-1-ynyl)-benzoic acid methyl ester (6.29 g, 0.031 mol) in ethanol (60 mL) was added palladium on carbon (5 g, 10% on carbon) and the reaction mixture was hydrogenated at 50 psi. After 20 hours, the reaction mixture was filtered to remove the catalyst and the filtrate was concentrated to afford 4-(4-hydroxy-butyl)-benzoic acid methyl ester (5.67 g, 0.027 mol) as the desired product (89 % yield). ^1H (CDCl_3 , 600 MHz): δ 7.94 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.24 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 3.89 (s, 3H), 3.65 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.65 (2H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 1.71 (2H, m), 1.58 (2H, m).

Example 14c: Synthesis of 4-(4-hydroxymethyl-phenyl)-butan-1-ol:



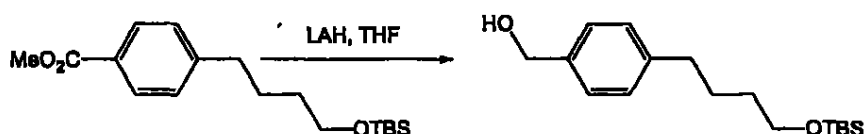
To a stirring solution of 4-(4-hydroxy-butyl)-benzoic acid methyl ester (2.24 g, 0.01 mol) in THF (100 mL) was added dropwise a solution of lithium aluminum hydride (8.0 mL, 1M in THF). After completion of addition the reaction mixture continued to stir at room temperature. After 6 hours, the reaction mixture was quenched with water. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. All combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated to yield 4-(4-hydroxymethyl-phenyl)-butan-1-ol as a yellow oil (1.90 g, 0.01 mol, 98 % yield). ¹H (CDCl₃, 600 MHz): δ 7.29 (2H, d, J=8.1Hz), 7.16 (2H, d, J=8.1 Hz), 4.60 (2H, s), 3.60 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.62 (2H, t, J=7.5 Hz), 1.67 (2H, m), 1.56 (2H, m); ¹³C (CDCl₃, 150 MHz): δ 141.7, 138.5, 128.5, 127.0, 65.0, 62.5, 35.2, 32.1, 27.5.

Example 14d: Synthesis of 4-[4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-butyl]-benzoic acid methyl ester:



To a solution of 4-(4-hydroxy-butyl)-benzoic acid methyl ester (300 mg, 1.44 mmol) in DMF (4 mL) was added imidazole (147 mg, 2.16 mmol) followed by TBDMS-Cl (324 mg, 2.16 mmol). The reaction stirred at room temperature for 2 hours, monitoring by TLC (3:1 Hexane: ethyl acetate). After consumption of the starting material, the reaction was diluted with ethyl acetate and washed with water (3x) and saturated sodium bicarbonate (1x). The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated down to obtain a yellow oil (360 mg, 77 % yield). This crude oil was taken on to the next step without further purification.

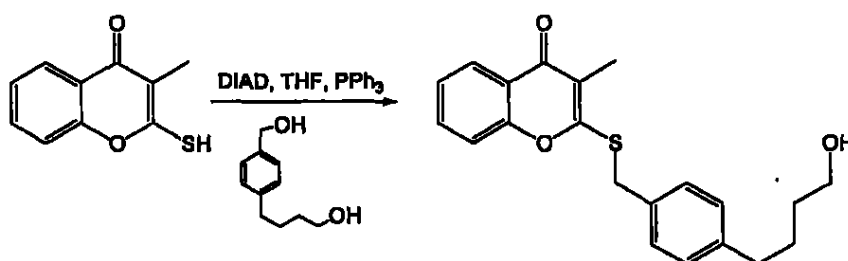
Example 14d: Synthesis of {4-[4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-butyl]-phenyl}-methanol:



To a stirring cooled (0 °C) solution of 4-[4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-butyl]-benzoic acid methyl ester (0.80 g, 2.48 mol) in THF (5.5 mL) was added dropwise a solution of lithium aluminum hydride (4.96 mL, 1M in THF). After

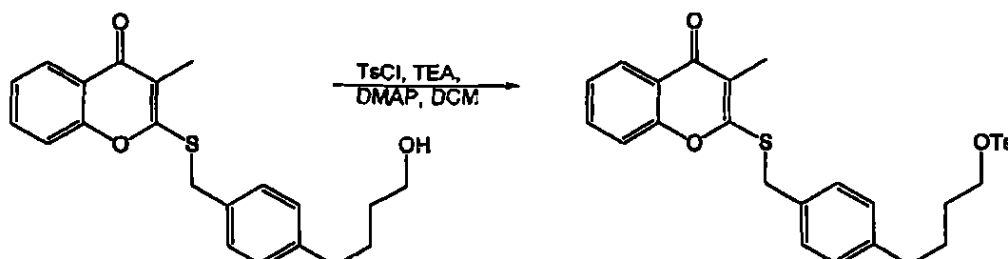
completion of addition the reaction mixture continued to stir at room temperature. After 2 hours, the reaction mixture was quenched with water. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. All combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated to yield a yellow oil. The crude material was purified using silica gel chromatography (1:2 ethyl acetate: hexanes) to afford {4-[4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-butyl]-phenyl}-methanol (0.65 g, 2.21 mol, 89 % yield).

Example 14e: Synthesis of 2-[4-(4-hydroxy-butyl)-benzylsulfanyl]-3-methyl-chromen-4-one:



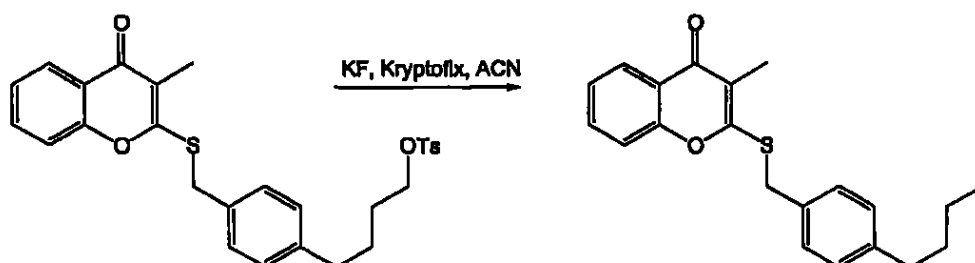
To solution of 2-mercapto-chromen-4-one (1.52 g, 7.90 mmol) and 4-(4-hydroxymethyl-phenyl)-butan-1-ol (1.90 g, 9.90 mmol) dissolved in anhydrous THF (80 mL) was added solid PPh_3 (3.11 g, 11.90 mmol) and DIAD (2.30 mL, 11.90 mmol). After completion of addition the reaction mixture continued to stir at room temperature. After 20 hours, the reaction mixture was diluted with water. The aqueous layer was separated and extracted with ethyl acetate (3x). All combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated to yield an oil. The crude material was purified using silica gel chromatography (1:1 pentane: ethyl acetate) to yield 2-[4-(4-hydroxy-butyl)-benzylsulfanyl]-3-methyl-chromen-4-one (1.29 g, 3.64 mmol) in moderate yield (46%). ^1H (CDCl_3 , 600 MHz): δ 8.18 (1H, dd, $J=7.9, 1.3$ Hz), 7.60 (1H, ddd, $J=8.6, 7.2, 1.7$ Hz), 7.31 (2H, t, $J=8.5$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.12 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 4.36 (2H, s), 3.62 (2H, m), 2.61 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 2.00 (3H, s), 1.67 (2H, m), 1.56 (2H, m); ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz): δ 174.9, 161.3, 156.0, 141.5, 133.2, 132.3, 128.3, 128.2, 125.7, 124.5, 122.2, 117.2, 116.3, 62.3, 34.7, 31.8, 29.2, 26.9, 10.1.; HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}$ 355.1363; found 355.1364

Example 14f: Synthesis of toluene-4-sulfonic acid 4-[4-(3-methyl-4-oxo-4H-chromen-2-ylsulfanylmethyl)-phenyl]-butyl ester:



To a solution 2-[4-(4-hydroxy-butyl)-benzylsulfanyl]-3-methyl-chromen-4-one (300 mg, 0.85 mmol) dissolved in anhydrous dichloromethane (8.0 mL) was added TsCl (194 mg, 1.01 mmol), DMAP (124 mg, 1.01 mmol) and TEA (0.213 mL, 1.52 mmol). The reaction mixture continued stirring at room temperature. After 3 hours the reaction mixture was diluted with water. The aqueous layer was separated and extracted with ethyl acetate (3x). All combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated to yield an oil. The crude material was purified using silica gel chromatography (1:1 pentane: ethyl acetate) to yield toluene-4-sulfonic acid 4-[4-(3-methyl-4-oxo-4H-chromen-2-ylsulfanylmethyl)-phenyl]-butyl ester (280 mg, 0.55 mmol) in moderate yield (65%). ^1H (CDCl_3 , 600 MHz): δ 8.18 (1H, dd, $J=7.9, 1.3$ Hz), 7.77 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.62 (1H, m), 7.39 (2H, t, $J=8.0$ Hz), 7.33 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.30 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.07 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 4.37 (2H, s), 4.02 (2H, t, $J=5.8$ Hz), 2.55 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.05 (3H, s), 1.65 (4H, m); ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz): δ 175.5, 162.2, 156.7, 144.9, 141.5, 134.1, 133.4, 133.0, 130.0, 129.1, 129.0, 128.1, 126.5, 125.3, 122.9, 117.5, 117.0, 70.5, 35.3, 34.9, 28.6, 27.2, 21.8, 10.8; HRMS calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{S}_2$ 509.1450; found 509.1441

Example 14g: Synthesis of 2-[4-(4-fluoro-butyl)-benzylsulfanyl]-3-methyl-chromen-4-one

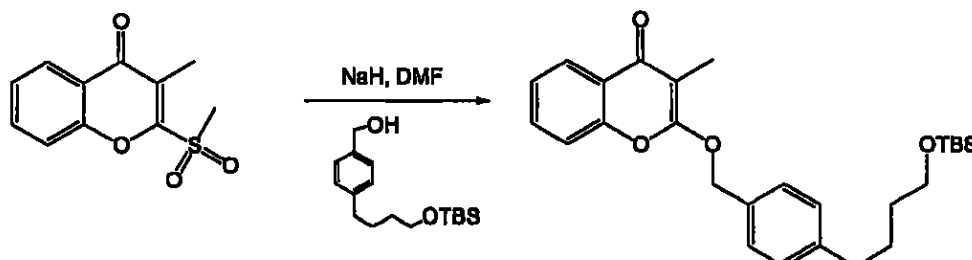


To a solution of toluene-4-sulfonic acid 4-[4-(3-methyl-4-oxo-4H-chromen-2-ylsulfanylmethyl)-phenyl]-butyl ester (10 mg, 0.020 mmol) in anhydrous acetonitrile

(0.2 mL) was added KF (2.28 mg, 0.04 mmol) and Kryptofix (14.8 mg, 0.04 mmol). After completion of addition the reaction mixture was heated to 90 °C. After 25 minutes, the reaction mixture was cooled down to room temperature and diluted with water. The aqueous layer was separated and extracted with ethyl acetate (3x). All combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated to yield an oil. The crude material was purified using reverse phase chromatography (Luna, 10u, C18, 250x21.2mm 10 micro, 20% of water in 90% Acetonitrile in water with 0.1% TFA as the modifier in both mobile phases) to yield 2-[4-(4-fluoro-butyl)-benzylsulfanyl]-3-methyl-chromen-4-one (3.3 mg, 0.01 mmol) in moderate yield (46%). ¹⁹F (CDCl₃, 564 MHz): δ -218.67(1F, m). ¹H (CDCl₃, 600 MHz): δ 8.18 (1H, dd, J=7.8,1.8 Hz), 7.60 (1H, m), 7.36 (2H, m), 7.31 (2H; d, J= 7.8 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.0 Hz), 4.47 (1H, m), 4.39 (1H, m), 4.36 (2H, s), 2.63 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.03 (3H, s), 1.69 (4H, m); ¹³C (CDCl₃, 150 MHz): δ 175.3, 162.0, 156.5, 141.7, 133.8, 132.7, 128.8, 126.2 125.2, 122.6, 117.3, 116.8, 84.4 (83.3), 35.1, 35.0, 29.9 (29.8), 26.9, 10.5.

Example 15

Synthesis of 2-{4-[4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-butyl]-phenyloxy}- 3-methyl-chromen-4-one:

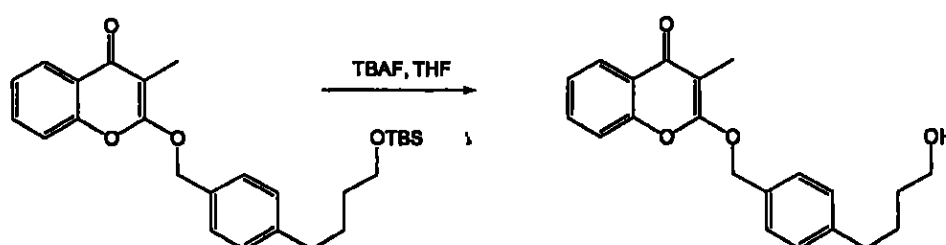


Solid NaH (37 mg, 1.5 mmol) was placed in a reaction flask and cooled to 0 °C in an ice bath. A solution of 4-[4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-butyl]-phenylmethanol (377 mg, 1.28 mmol) in dry DMF (23 mL) was added to the reaction flask dropwise while stirring. After completion of addition the reaction mixture continued to stir at 0 °C for an additional hour. A solution of 2-methanesulfonyl-3-methyl-chromen-4-one (0.92 g, 3.84 mmol) dissolved in dry DMF (20 mL) was added dropwise to the stirring reaction mixture. After completion of addition the reaction mixture continued to stir at room temperature. Once the reaction was complete as judged by TLC the reaction mixture was cooled to 0 °C and quenched with water.

250

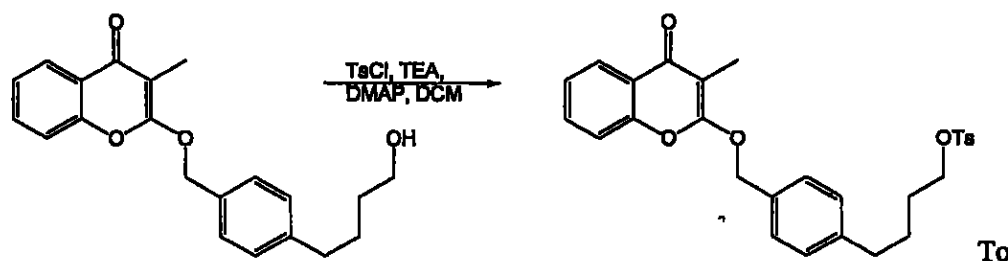
The aqueous layer was separated and extracted with ethyl acetate (3x). All combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated to yield an oil. The crude material was purified using silica gel chromatography (1:1 hexanes : ethyl acetate) to yield 2-[4-[4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-butyl]-phenyloxy]-3-methyl-chromen-4-one (258 mg, 0.73 mg, 49 %). HRMS calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Si}$: 453.2455, found 453.2457.

Example 15b: Synthesis of 2-[4-(4-hydroxy-butyl)-benzyloxy]-3-methyl-chromen-4-one:



To a solution of 2-[4-[4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-butyl]-phenyloxy]-3-methyl-chromen-4-one (258 mg, 0.57 mmol) dissolved in anhydrous THF (5 mL) was added a solution of TBAF (1.0 M solution in THF, 1.15 mL, 1.15 mmol) dropwise. After completion of addition the reaction was stirred a room temperature for 1h and then quenched with water. The aqueous layer was separated and extracted with ethyl acetate (3x). All combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated to yield an oil. The crude material was purified using silica gel chromatography (1:2 hexanes: ethyl acetate) to yield 2-[4-(4-hydroxy-butyl)-benzyloxy]-3-methyl-chromen-4-one (101 mg, 0.30 mmol) in moderate yield (52%). HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_4$ 339.1590; found 339.1591.

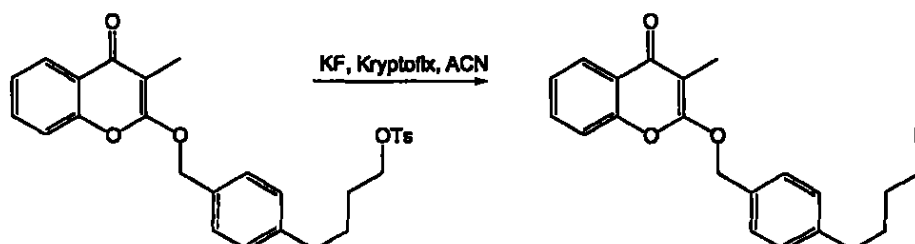
Example 15c: Synthesis of toluene-4-sulfonic acid 4-[4-(3-methyl-4-oxo-4H-chromen-2-yloxymethyl)-phenyl]-butyl ester:



a solution 2-[4-(4-hydroxy-butyl)-benzyloxy]-3-methyl-chromen-4-one (101 mg, 0.30 mmol) dissolved in anhydrous dichloromethane (3.0 mL) was added TsCl (68

mg, 0.36 mmol), DMAP (55 mg, 0.45 mmol) and TEA (0.050 mL, 0.36 mmol). The reaction mixture continued stirring at room temperature. After 20 h, the reaction mixture was diluted with water. The aqueous layer was separated and extracted with ethyl acetate (3x). All combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated to yield an oil. The crude material was purified using silica gel chromatography (4:1 pentane: ethyl acetate) to yield toluene-4-sulfonic acid 4-[4-(3-methyl-4-oxo-4H-chromen-2-ylloxymethyl)-phenyl]-butyl ester (75.2 mg, 0.15 mmol) in moderate yield (51%). ¹H (CDCl₃, 600 MHz): δ 8.21 (1H, dd, J=8.2,1.5 Hz), 7.77 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.60 (1H, m), 7.33 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.36 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.39 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.33 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.99 (2H, d, J=7.9 Hz), 5.43 (2H, s), 4.04 (2H, t, J=5.9 Hz), 2.59 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.44 (3H, s), 1.99 (3H, s), 1.68 (4H, m); ¹³C (CDCl₃, 150 MHz): δ 178.2, 161.8, 152.2, 144.2, 141.9, 132.7, 132.2, 131.9, 129.3, 128.3, 127.7, 127.4, 125.6, 127.7, 122.1, 116.1, 70.1, 69.8, 34.3, 27.9, 26.5, 21.1, 6.7. HRMS calcd for C₂₈H₂₈O₆S: 545.1498, found. 515.1493.

Example 15d: Synthesis of 2-[4-(4-fluoro-butyl)-benzyloxy]-3-methyl-chromen-4-one:



To a solution of toluene-4-sulfonic acid 4-[4-(3-methyl-4-oxo-4H-chromen-2-ylloxymethyl)-phenyl]-butyl ester (20 mg, 0.04 mmol) in anhydrous acetonitrile (0.5 mL) was added KF (4.72 mg, 0.08 mmol) and Kryptofix (30.6 mg, 0.08 mmol). After completion of addition the reaction mixture was heated to 90 °C. After 15 minutes, the reaction mixture was cooled down to room temperature and diluted with water. The aqueous layer was separated and extracted with ethyl acetate (3x). All combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated to yield an oil. The crude material was purified using reverse phase chromatography (Luna, 10u, C18, 250x21.2mm 10 micro, 30% of water in 90% Acetonitrile in water with 0.1% TFA as the modifier in both mobile phases) to yield 2-[4-(4-fluoro-butyl)-benzyloxy]-3-methyl-chromen-4-one (6.8 mg, 0.02 mmol) in low yield (13.6%). ¹⁹F (CDCl₃, 564

MHz): δ -218.72 (1F, m). HRMS calcd for C₂₁H₂₁FO₃: 341.1547, found 341.1547.

¹H (CDCl₃, 600 MHz): δ 8.21 (1H, dd, J=8.3, 1.6 Hz), 7.60 (1H, m), 7.39 (2H, m), 7.22 (2H, d, J= 8.0 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.0 Hz), 5.44 (2H, s), 4.50 (1H, m), 4.41 (1H, m), 2.68 (2H, t, J=7.1 Hz), 1.99 (3H, s), 1.75 (4H, m).

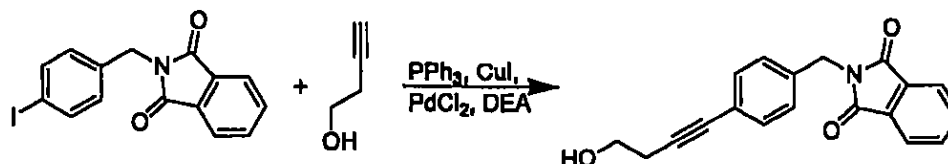
Example 16

Example 16a: Synthesis of 2-(4 Iodo-benzyl)-isoindole-1,3-dione:



To a solution of 4-iodo-benzyl bromide (9.04 g, 30.4 mmol) in DMF (316 mL) was added phthalimide (4.47 g, 30.4 mmol) and cesium carbonate (14.86 g, 45.6 mmol). The reaction stirred at room temperature overnight under nitrogen atmosphere. The next day, the reaction mixture was quenched with water. The product precipitated from the quenched reaction mixture and was filtered off, washed with water, and collected as a white solid (9.5 g, 86 % yield). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 7.84 (m, 2H), 7.71 (m, 2H), 7.63 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.17 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 4.77 (s, 2H). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 168.1, 138.0, 136.2, 134.3, 132.2, 130.8, 123.6, 93.7, 41.3.

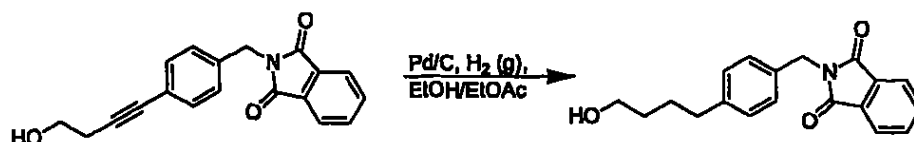
Example 16b: Synthesis of 2-[4-(4-Hydroxy-but-1-ynyl)-benzyl]-isoindole-1,3-dione:



To a slurry of 2-(4 Iodo-benzyl)-isoindole-1,3-dione (2.0 g, 5.51 mmol), triphenylphosphine (14.4 mg, 0.055 mmol), and palladium chloride (5 mg, 0.028 mmol) in DEA (20 mL) was added DMF (4 mL) and copper iodide (11 mg, 0.055 mmol) followed by 3-butyn-1-ol (417 μ L, 5.51 mmol). The reaction stirred at room temperature overnight under nitrogen atmosphere. The next day, the reaction mixture was concentrated and purified by flash column chromatography (2:1 Hexane:ethyl acetate) to yield the product as a yellow solid (0.76 g, 45 % yield). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 7.86 (m, 2H), 7.76 (m, 2H), 7.36 (s, 4H), 4.83 (s, 2H), 3.80 (q, 2H, J= 6.3 Hz), 2.68 (t, 2H, J= 6.2 Hz), 1.80 (t, 1H, J= 6.4 Hz); ¹³C NMR (150 MHz,

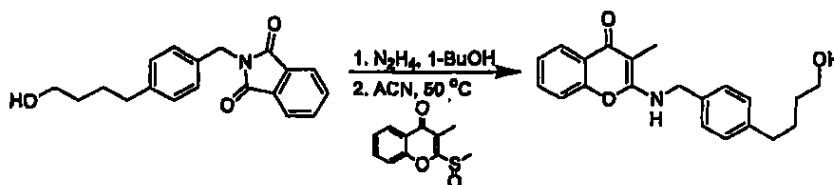
CDCl₃): δ 167.5, 135.5, 133.6, 131.5, 131.4, 128.0, 122.9, 122.5, 86.3, 81.5, 60.6, 40.8, 23.3.

Example 16c: Synthesis of 2-[4-(4-Hydroxy-butyl)-benzyl]-isoindole-1,3-dione.



To a solution of 2-[4-(4-hydroxy-but-1-ynyl)-benzyl]-isoindole-1,3-dione (2.0 g, 6.55 mmol) in ethanol/ethyl acetate (3:1, 163 mL) was added palladium on carbon (10 wt. %, 1.04 g). The reaction stirred at room temperature overnight under 50 psi of hydrogen. The reaction was monitored by ¹H NMR to see conversion to product. Upon completion, the reaction mixture was filtered through diatomaceous earth (Celite®), washed with ethyl acetate, and concentrated to obtain the product as a yellow oil (1.88g, 93 % yield). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 7.81 (2H, m), 7.67 (m, 2H), 7.33 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.10 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 4.79 (s, 2H), 3.69 (q, 3H, *J* = 7.0 Hz), 3.60 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz), 2.58 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz), 1.64 (m, 2H), 1.55 (m, 2H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): 168.3, 142.2, 134.1, 134.0, 132.3, 128.8, 128.8, 123.5, 62.9, 41.5, 35.4, 32.4, 27.6.

Example 16d: Synthesis of 2-[4-(4-Hydroxy-butyl)-benzylamino]-3-methyl-chromen-4-one:



A solution of 2-[4-(4-hydroxy-butyl)-benzyl]-isoindole-1,3-dione (964 mg, 3.12 mmol) and hydrazine (215 μL, 6.86 mmol) in n-butanol (59 mL) was placed under reflux for 1 h. A precipitate formed upon cooling to room temperature, which was filtered off and washed with n-butanol. The filtrate was then concentrated down to obtain the product as a yellow solid, which was used in the next step without any further purification. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.22 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 7.11 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 3.69 (s, 2H), 3.39 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 2.54 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 1.56 (m, 2H), 1.41 (m, 2H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): 168.3, 142.2, 134.1, 134.0, 132.3, 128.8, 128.8, 123.5, 62.9, 41.5, 35.4, 32.4, 27.6.

254

To a solution of 2-methanesulfinyl-3-methyl-chromen-4-one (0.35 g, 1.78 mmol) in acetonitrile (37 mL), 4-(4-aminomethyl-phenyl)-butan-1-ol (0.47 g, 2.13 mmol) and DMF (18 mL) were added. The reaction stirred in a 50 °C oil bath overnight under N₂ atmosphere. The next day, the reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated to yield an oil. Purification of the oil by flash column chromatography (100 % ethyl acetate) afforded the desired product as a white solid (120 mg, 20 % yield). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 8.20 (d, 1H, J= 7.9 Hz), 7.53 (t, 1H, J=7.8 Hz), 7.35 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.29 (d, 2H, J= 7.9 Hz), 7.21 (d, 2H, J=7.9 Hz), 4.82 (bt, 1H, J = 5.9 Hz), 4.66 (d, 2H, J= 5.6 Hz), 3.68 (m, 2H), 2.66 (t, 2H, J= 7.5 Hz), 1.97 (s, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.24 (bt, 1H, J = 5.3 Hz); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 174.0, 160.3, 152.2, 141.4, 135.5, 130.7, 128.2, 126.9, 125.0, 123.8, 122.3, 115.8, 92.7, 61.5, 44.6, 34.8, 31.8, 27.2, 7.3.

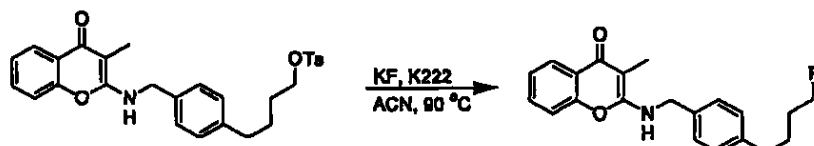
Example 16e: Synthesis of toluene -4-sulfonic acid 4-{4-[(3-methyl-4-oxo-4H-chromen-2-ylamino)-methyl]-phenyl}-butyl ester :



To a solution of 2-[4-(4-hydroxy-butyl)-benzylamino]-3-methyl-chromen-4-one (100 mg, 0.30 mmol) in dichloromethane (37 mL) was added p-toluenesulfonylchloride (68 mg, 0.36 mmol), dimethylaminopyridine (43.4 mg, 0.36 mmol), and triethylamine (62 µL, 0.44 mmol) in a 0 °C ice bath. The reaction slurry stirred overnight under N₂ atmosphere, warming to room temperature slowly overnight. The next day, the reaction mixture was concentrated and purified by flash column chromatography (3:1 → 1:1 Hexane:ethyl acetate → 100 % ethyl acetate) to obtain the product as an oil (45 mg, 31 % yield). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 8.19 (dd, 1H, J= 1.5 and 7.9 Hz), 7.76 (d, 2H, J= 8.3 Hz), 7.76 (m, 1H), 7.32 (d, 2H, J=7.9 Hz), 7.29 (d, 2H, J=8.1 Hz), 7.26 (d, 2H, J=8.0 Hz), 7.13 (d, 2H, J= 8.0 Hz), 4.90 (t, 1H, J = 5.1 Hz), 4.64 (d, 2H, J= 5.6 Hz), 4.02 (t, 2H, J= 5.9 Hz), 2.57 (t, 2H, J= 7.3 Hz), 2.43 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.65 (m, 4H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 174.9, 160.2, 152.8, 144.7, 141.5, 135.4, 133.1, 131.4, 129.8, 128.9, 127.9, 127.7, 125.9, 124.6, 122.8, 116.2, 93.4, 70.3, 45.5, 34.7, 28.4, 27.1, 21.6, 7.6.

255

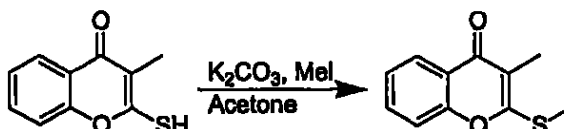
Example 16f: Synthesis of 2-[4-(4-Fluoro-butyl)-benzylamino]-3-methyl-chromen-4-one



To a solution of toluene-4-sulfonic acid 4-{4-[(3-methyl-4-oxo-4*H*-chromen-2-ylamino)-methyl]-phenyl}-butyl ester (24 mg, 0.049 mmol) in ACN (1.1 mL) was added K222 (37 mg, 0.098 mmol) followed by KF (6 mg, 0.098 mmol). The reaction stirred in a 90 °C oil bath for 30 minutes under nitrogen atmosphere, monitored by LC-MS. The reaction was then cooled to room temperature and injected directly onto the preparative HPLC column chromatography (Luna, 10u, C18, 250x21.2mm 10 micro, 60% of water in 90% acetonitrile in water with 0.1% TFA as the modifier in both mobile phases). The desired fractions were collected and neutralized to pH 7.6, then lyophilized. The material was re-purified by flash column chromatography (3:1 Hexane: ethyl acetate) to obtain the desired product as a solid (0.3 mg, < 2 % yield). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃/ DMSO-*d*₆): δ 8.03 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.16 (m, 4H), 7.07 (m, 2H), 4.52 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 2.58 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.24 (m, 4H).

Example 17

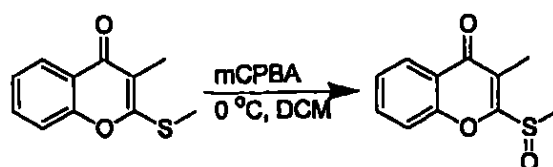
Example 17a: Synthesis of 3-Methyl-2-methylsulfanyl-chromen-4-one:



To a solution containing 2-mercapto-3-methyl-chromen-4-one (2.26 g, 11.76 mmol) and potassium carbonate (1.62 g, 11.76 mmol) in acetone (120 mL) was added iodomethane (807 µL, 12.93 mmol). The reaction stirred under nitrogen atmosphere at room temperature for 16 hours before being concentrated to yield a crude oil. The residue was taken up in water and adjusted to pH 7 with 5% HCl. The resulting aqueous layer was washed with ethyl acetate. The the organic layer was then washed with water and brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated to obtain the desired product as a yellow solid (1.95 g, 80% yield), which was taken on to the next step without further purification. ¹H NMR (600 MHz,

CDCl₃): δ 8.21 (d, 1H, J=6.6 Hz), 7.61 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

Example 17b: Synthesis of 2-Methanesulfinyl-3-methyl-chromen-4-one:



To a solution containing 3-methyl-2-methylsulfanyl-chromen-4-one (1.95 g, 9.45 mmol) in dichloromethane (75 mL) at 0 °C was added mCPBA (2 g, 11.82 mmol). The reaction stirred for 2 hours. After consumption of the starting material, the reaction mixture was filtered and the resulting filtrate was washed with cold 5% sodium carbonate, water, and saturated sodium bisulfate. The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated to obtain the desired product as a light yellow solid (1.74 g, 83% yield), which was taken on to the next step without further purification. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ 8.08 (dd, 1H, J=7.8, 1.2 Hz), 7.88 (m, 1H), 7.76 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.55 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).

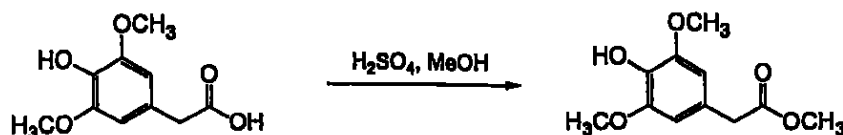
Example 17c: Synthesis of 2-Methanesulfonyl-3-methyl-chromen-4-one:



To a solution containing 3-methyl-2-methylsulfanyl-chromen-4-one (2.39 g, 11.6 mmol) in dichloromethane (75 mL) at 0 °C was added mCPBA (4 g, 11.82 mmol). The reaction stirred for 2 hours. After consumption of the starting material, the reaction mixture was filtered and the resulting filtrate was washed with cold 5% sodium carbonate, water, and saturated sodium bisulfate. The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated to obtain the desired product as a light yellow solid (0.685 g, 33% yield), which was taken on to the next step without further purification. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 8.22 (d, 1H, J=3.0 Hz), 7.76 (m, 1H), 7.52 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.48 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

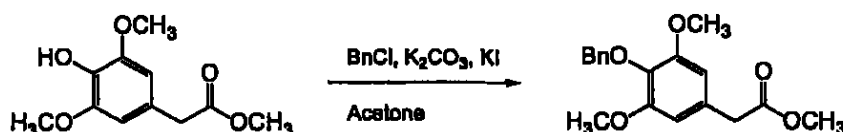
Example 18

Example 18a: Synthesis of (4-hydroxy-3,5-dimethoxy-phenyl)-acetic acid methyl ester:



(4-Hydroxy-3,5-dimethoxy-phenyl)-acetic acid (9.5 g, 0.042 mmol) was added to methanol (260 mL) and sulfuric acid (8 mL). After completion of addition the reaction was heated at reflux overnight. The next day, the reaction mixture was cooled down and concentrated to yield a crude oil. The oil was re-dissolved in ethyl acetate, washed with water, brine, and dried over sodium sulfate, and filtered to be concentrated again. The crude material was purified using silica gel chromatography (50%·50% ethyl acetate:pentane) to yield the desired product (1.5g, 75% yield based on recovered starting material).

Example 18b: Synthesis of (4-benzyloxy-3,5-dimethoxy-phenyl)-acetic acid methyl ester:



To a solution of (4-hydroxy-3,5-dimethoxy-phenyl)-acetic acid methyl ester (4.1 g, 18.1 mmol) in acetone (50 mL) was added potassium carbonate (1.39 g, 10.1 mmol) benzyl chloride (3.58 g, 28.28 mmol) and potassium iodide (catalytic amount). After completion of addition the reaction mixture was heated to reflux overnight. The next day, the reaction was cooled down to room temperature and diluted with water. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. All combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. The crude material was purified using silica gel chromatography (gradient 100% pentane to 100% ethyl acetate) to afford the desired compound (1.5 g, 26%).

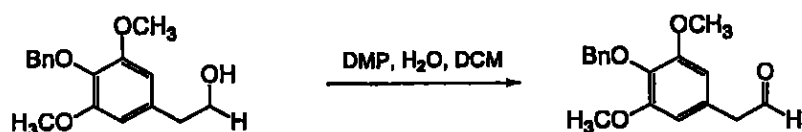
Example 18c: Synthesis of 2-(4-benzyloxy-3,5-dimethoxy-phenyl)-ethanol:



(4-Benzyloxy-3,5-dimethoxy-phenyl)-acetic acid methyl ester (3.57 g, 11.3 mmol) was dissolved in THF (113 mL). A solution of LAH (1M in THF, 11.3 mL) was added dropwise to the stirring reaction mixture. After completion of addition the reaction continued to stir at room temperature overnight. The next day, the reaction

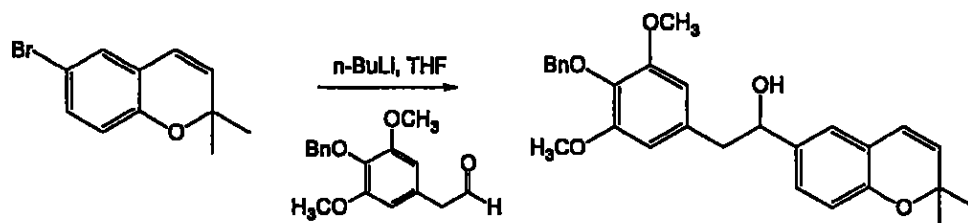
was quenched with water. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. All of the combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated to yield a crude material (2.89 g, 89%), which was used in the next step without any additional purification.

Example 18d: Synthesis of (4-benzyloxy-3,5-dimethoxy-phenyl)-acetaldehyde:



To a solution of 2-(4-benzyloxy-3,5-dimethoxy-phenyl)-ethanol (1.0 g, 3.3mmol) in dichloromethane (25 mL) was added Dess- Martin reagent (1.54 g, 3.6 mmol) and water (59 μ L). After completion of addition the reaction continued to stir for 6 hours. The resulting precipitate was filtered off and the filtrate was concentrated. The crude material was purified using silica gel chromatography (gradient from 1:2 ethyl acetate: hexane to 1:1 ethyl acetate:hexane) to obtain the desired compound as a yellow oil (547 mg, 55%).

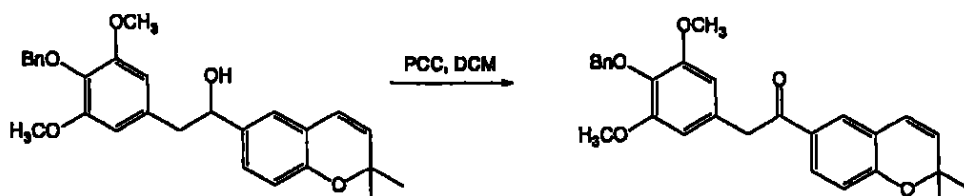
Example 18e: Synthesis of 2-(4-benzyloxy-3,5-dimethoxy-phenyl)-1-(2,2-dimethyl-2H-chromen-6-yl)-ethanone:



To a cooled (-78 °C) stirring solution of 6-bromo-2,2-dimethyl-2H-chromene, which was prepared according to *Chemistry and Biology*, 2000, Vol.7, p. 979, (567.7 mg, 2.38 mmol) in THF (7 mL) was added n-BuLi (2.88 M, 0.94 mL, 2.71 mmol). After completion of addition, the reaction mixture continued to stir at -78 °C. After 25 minutes, (4-benzyloxy-3,5-dimethoxy-phenyl)-acetaldehyde (619.6 mg, 2.17 mmol) dissolved in THF (7.0 mL) was added. After completion of addition the reaction continued to stir for 15 minutes and was then quenched with saturated ammonium chloride. The aqueous layer was separated and extracted with ethyl acetate. All Combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated to yield a crude oil. The crude material was purified by silica gel

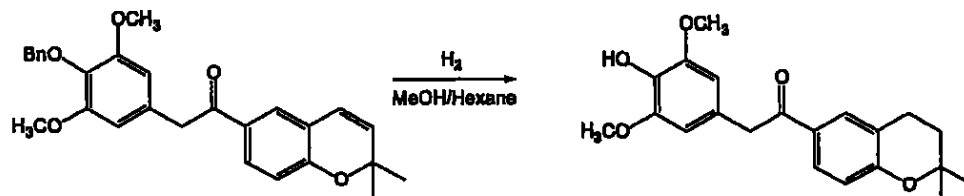
chromatography (3:1 ethyl acetate: hexanes) to yield the desired product (200.5 mg, 20% yield).

Example 18f: Synthesis of -(4-benzyloxy-3,5-dimethoxy-phenyl)-1-(2,2-dimethyl-2H-chromen-6-yl)-ethanone:



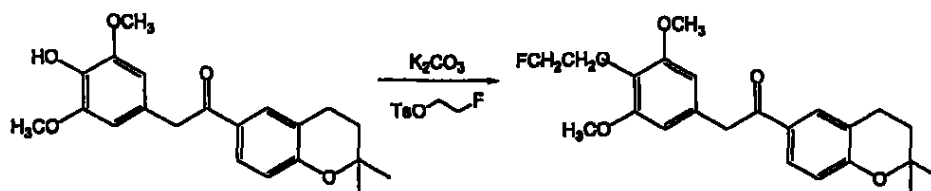
2-(4-benzyloxy-3,5-dimethoxy-phenyl)-1-(2,2-dimethyl-2H-chromen-6-yl)-ethanone (119.4 mg, 0.27 mmol) dissolved in dichloromethane (2 mL) was added dropwise to a stirring solution of PCC (69.2 mg, 0.27 mmol) in dichloromethane (6.0 mL). After 3.5 h the reaction mixture was poured onto a pre-saturated silica gel plug (1:2 hexane: ethyl acetate), which was washed with a 1:1 ethyl acetate: hexane mixture to collect the desired compound as a yellow oil (167 mg, 97% yield).

Example 18g: Synthesis of 1-(2,2-dimethyl-chroman-6-yl)-2-(4-hydroxy-3,5-dimethoxy-phenyl)-ethanone:



To a solution of 2-(4-benzyloxy-3,5-dimethoxy-phenyl)-1-(2,2-dimethyl-2H-chromen-6-yl)-ethanone (62.8 mg) dissolved in methanol (5.0 mL) and hexanes (3.3 mL) was added palladium on carbon (19.13 mg, 10% on carbon). The reaction mixture was purged with nitrogen numerous times before being exposed to a hydrogen atmosphere. Hydrogenation proceeded at room temperature and at atmospheric pressure. After 15 minutes, the reaction was purged again with nitrogen and the reaction mixture was filtered to remove the catalyst. The filtrate was concentrated to yield the desired product.

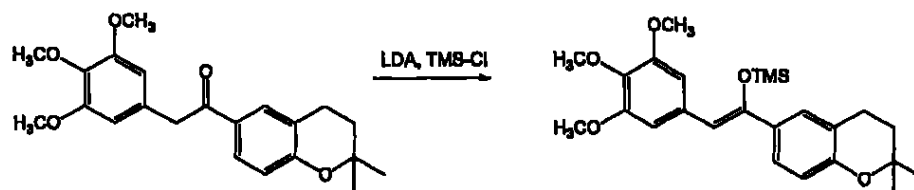
Example 18h: Synthesis of 1-(2,2-dimethyl-chroman-6-yl)-2-[4-(2-fluoro-ethoxy)-3,5-dimethoxy-phenyl]-ethanone:



To a solution of 1-(2,2-dimethyl-chroman-6-yl)-2-(4-hydroxy-3,5-dimethoxy-phenyl)-ethanone (5.0 mg, 0.014 mmol) in DMF (1.4 mL) was added potassium carbonate (1N (aq.), 21.1 μ L, 0.021 mmol) followed by fluoroethyl tosylate (6.12 mg, 0.028 mmol). After completion of addition the reaction mixture was heated to 90 $^{\circ}$ C. After 1 hour, the reaction mixture was cooled down to room temperature. Water was added to the cooled reaction mixture and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. All combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated to yield a yellow oil. Purification by reverse phase chromatography (Luna, 10 μ , C18, 150x21.2 mm, 10 micro, solvent system: 70% of a 90% acetonitrile in water solution: 30% of water using 0.1% of TFA in both mobile phases) afforded the desired compound (1.05 mg, 19% yield).

Example 19

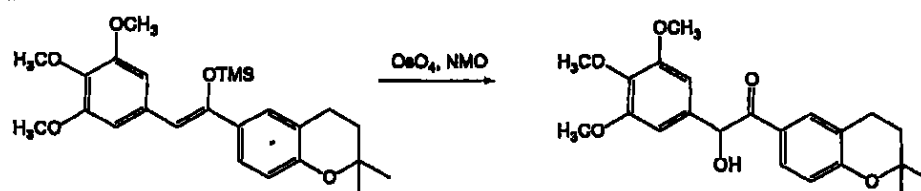
Example 19a: Synthesis of [1-(2,2-dimethyl-chroman-6-yl)-2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-vinyl]-trimethyl-silane:



i-Pr₂NH (0.556 mL, 4.04 mmol), distilled from CaH₂, was added to THF (7 mL) and cooled to -78 $^{\circ}$ C. A solution of *n*-BuLi (2.59 M in THF, 1.56 mL, 4.04 mmol) was added dropwise. After completion of addition the reaction mixture stirred at -30 $^{\circ}$ C for 35 minutes and then cooled down again to -78 $^{\circ}$ C. TMS-Cl (0.546 mL) and 1-(2,2-dimethyl-chroman-6-yl)-2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-ethanone (1.20g, 3.23 mmol) dissolved in THF (25 mL) were added dropwise to the stirring reaction mixture. After completion of addition the reaction mixture continued stirring at -78 $^{\circ}$ C for an additional 30 minutes before being warmed up to -30 $^{\circ}$ C. After stirring at -30 $^{\circ}$ C for 1 hour the reaction was diluted with diethyl ether and warmed to room temperature. At room temperature the reaction mixture was concentrated and the

resulting crude material was purified using silica gel chromatography (4:1 pentane: ethyl acetate to 1:1 pentane: ethyl acetate) to obtain the desired compound (879.1 mg, 74% yield based on recovered starting material).

Example 19b: Synthesis of [1-(2,2-dimethyl-chroman-6-yl)-2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-ethanone]:



A solution of osmium tetroxide (25% wt., 0.574 mL) and NMO (13.24 mg, 0.113 mmol) dissolved in water (0.27 mL) and acetone (0.48 mL) were cooled to -5 °C. [1-(2,2-dimethyl-chroman-6-yl)-2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-vinyl]trimethylsilane (50 mg, 0.113 mmol) dissolved in acetone (0.2 mL) was added dropwise to the cooled stirring solution. After completion of addition the reaction continued to stir at 0 °C. After 3h, the reaction was quenched with sodium hydrosulfite and florisil. The reaction mixture was filtered and the filtrate was concentrated. The crude material was purified using silica gel chromatography (4:1 pentane: ethyl acetate to 1:1 pentane ethyl acetate) to afford the desired compound (4.3 mg, 8%).

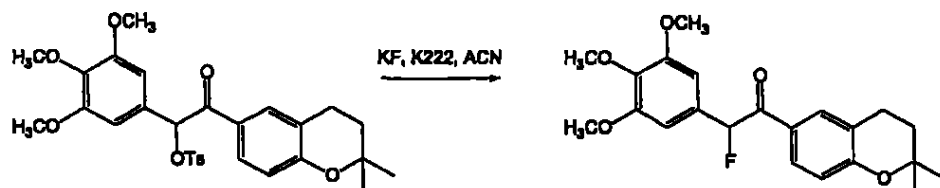
Example 19c: Synthesis of toluene-4-sulfonic acid 2-(2,2-dimethyl-chroman-6-yl)-2-oxo-1-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-ethyl ester:



To a solution [1-(2,2-dimethyl-chroman-6-yl)-2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-ethanone (3.4 mg, 0.009 mmol) dissolved in anhydrous dichloromethane (1.0 mL) is added TsCl (1.94 mg, 0.011 mmol), DMAP (1.24 mg, 0.011 mmol) and TEA (21.3 μ L, 0.015 mmol). The reaction mixture continues stirring at room temperature overnight. The next day, the reaction mixture is diluted with water. The aqueous layer is separated and extracted with ethyl acetate (3x). All combined organic layers are

dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated to yield an oil. The crude material is purified using silica gel chromatography to yield the desired product.

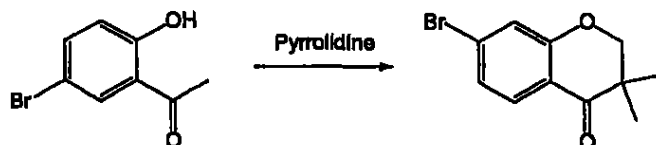
Example 19d: Synthesis of 1-(2,2-dimethyl-chroman-6-yl)-2-fluoro-2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-ethanone:



To a solution of toluene-4-sulfonic acid 2-(2,2-dimethyl-chroman-6-yl)-2-oxo-1-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-ethyl ester (21.6 mg, 0.04 mmol) in anhydrous ACN (0.5 mL) is added KF (4.72 mg, 0.08 mmol) and Kryptofix (30.6 mg, 0.08 mmol). After completion of addition the reaction mixture is heated to 90 °C. After 15 minutes, the reaction mixture is cooled down to room temperature and diluted with water. The aqueous layer is separated and extracted with ethyl acetate (3x). All combined organic layers are dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated to yield an oil. The crude material is purified using reverse phase to yield the desired compound.

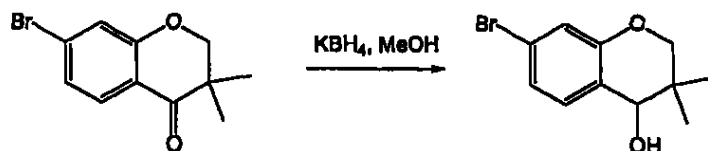
Example 20

Example 20a: Synthesis of 7-bromo-3,3-dimethyl-chroman-4-one:



5'-bromo-2'-hydroxyacetophenone was dissolved in acetone (8.45 mL) and toluene (43 mL). Pyrrolidine (1.90 mL) was added dropwise to the stirring reaction mixture. After completion of addition the reaction mixture was heated at reflux. The next day, the reaction mixture was cooled to room temperature and washed with 2M HCl (aqueous), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. The crude material was purified using silica gel chromatography (90:10 pentane:diethyl ether) to yield the desired product (3.11 g, 53% yield).

Example 20b: Synthesis of 7-bromo-3,3-dimethyl-chroman-4-ol:



263

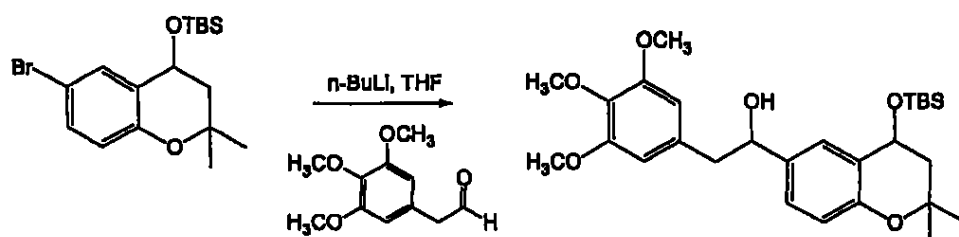
To a cooled (0 °C) solution of 7-bromo-3,3-dimethyl-chroman-4-one (1.5g, 5.91 mmol) in methanol (17 mL) was added potassium borohydride (0.351 g, 6.5 mmol). After completion of addition the reaction stirred at room temperature for 2 hours and was then quenched with 2M HCl (aq.). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x) The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated to yield an off-white solid, which was used in the next step without further purification.

Example 20c: Synthesis of (7-bromo-3,3-dimethyl-chroman-4-yloxy)-tert-butyl-dimethyl-silane:



To a solution of 7-bromo-3,3-dimethyl-chroman-4-ol (300 mg, 1.44 mmol) in DMF (3.33 mL) was added imidazole (119 mg, 1.75 mmol) followed by TBDMS-Cl (263 mg, 1.75 mmol). The next day, the reaction was diluted with ethyl acetate and washed with water (3x) and saturated sodium bicarbonate (1x). The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. The crude material was purified using silica gel chromatography (100% pentane to 50% pentane in ethyl acetate) to yield the desired product (290g, 65% yield).

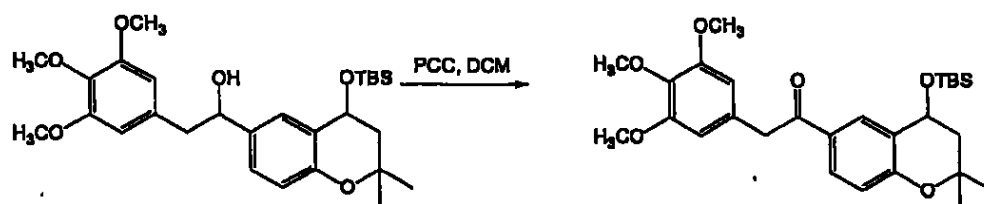
Example 20d: Synthesis of 1-[(4-tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-benzyloxy)-(2,2-dimethyl-2H-chroman-6-yl)-2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-ethanone:



To a cooled (-78 °C) stirring solution of (7-bromo-3,3-dimethyl-chroman-4-yloxy)-tert-butyl-dimethyl-silane (290 mg, 0.78 mmol) in THF (3.75 mL) was added n-BuLi (2.11 M, 0.42 mL, 0.89 mmol). After completion of addition, the reaction mixture continues to stir at -78 °C. After 25 minutes, (3,4,5-trimethoxyphenyl)-acetaldehyde (149 mg, 0.71 mmol) dissolved in THF (0.41 mL) was added. After completion of addition the reaction continues to stir for 15 minutes and was then

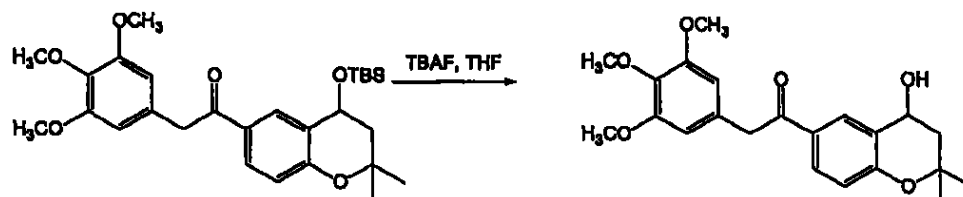
quenched with saturated ammonium chloride. The aqueous layer was separated and extracted with ethyl acetate. All combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated to yield a crude oil. The crude material was purified by silica gel chromatography (1:1 ethyl acetate: hexanes) to yield the desired product (50 mg, 14% yield).

Example 20e: Synthesis of 1-[4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-2,2-dimethyl-chroman-6-yl]-2-(3,4,5 trimethoxy-phenyl)-ethanone:



1-[4-(Tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-benzyloxy-(2,2-dimethyl-2H-chroman-6-yl)-2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-ethanone (50 mg, 0.01 mmol) dissolved in dichloromethane (2.5 mL) was added dropwise to a stirring solution of PCC (23.6 mg, 0.11 mmol) in dichloromethane (2.5 mL). After 2 hours the reaction mixture was poured onto a pre-saturated silica gel plug (100% pentane), which was washed with a 1:1 ethyl acetate: hexane mixture followed by a wash of 100% ethyl acetate to collect the desired compound as an oil.

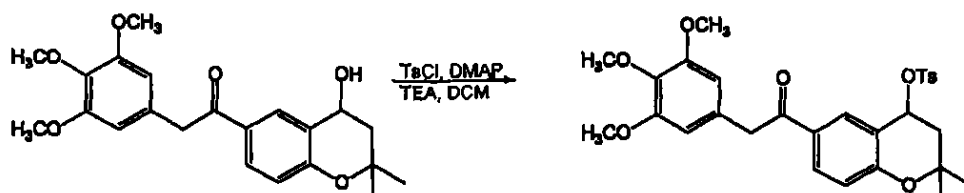
Example 20f: Synthesis of 1-(4-hydroxy-2,2-dimethyl-chroman-6-yl)-2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-ethanone:



To a solution of 1-[4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-2,2-dimethyl-chroman-6-yl]-2-(3,4,5 trimethoxy-phenyl)-ethanone (54.5 mg, 1.09 mmole) dissolved in anhydrous THF (11 mL) is added a solution of TBAF (1.0 M solution in THF, 1.65 mL, 1.65 mmole) dropwise. After completion of addition the reaction is stirred at room temperature for 1 hour and then quenched with water. The aqueous layer is separated and extracted with ethyl acetate (3x). All combined organic layers are dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated to yield an oil. The crude material is purified using silica gel chromatography to yield the desired compound.

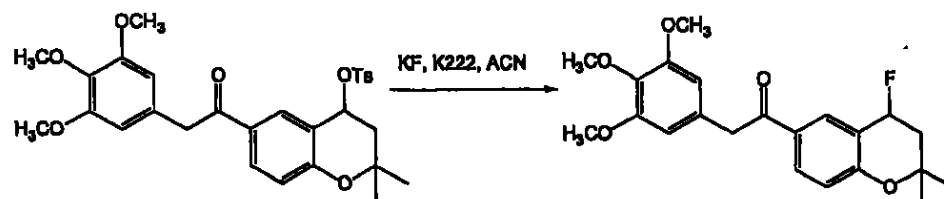
265

Example 20g: Synthesis of toluene-4-sulfonic acid 2,2-dimethyl-6-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-acetyl]-chroman-4-yl ester:



To a solution 1-(4-hydroxy-2,2-dimethyl-chroman-6-yl)-2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-ethanone (3.5 mg, 0.009 mmol) dissolved in anhydrous dichloromethane (1.0 mL) is added TsCl (1.94 mg, 0.011 mmol), DMAP (1.24 mg, 0.011 mmol) and TEA (21.3 μ L, 0.015 mmole). The reaction mixture continues stirring at room temperature overnight. The next day, the reaction mixture is diluted with water. The aqueous layer is separated and extracted with ethyl acetate (3x). All combined organic layers are dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated to yield an oil. The crude material is purified using silica gel chromatography to yield the desired product.

Example 20h: Synthesis of 1-(4-fluoro-2,2-dimethyl-chroman-6-yl)-2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-ethanone:



To a solution of toluene-4-sulfonic acid 2-(2,2-dimethyl-chroman-6-yl)-2-oxo-1-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-ethyl ester (21.6 mg, 0.04 mmol) in anhydrous ACN (0.5 mL) is added KF (4.72 mg, 0.08 mmol) and Kryptofix (30.6 mg, 0.08 mmol). After completion of addition the reaction mixture is heated to 90 $^{\circ}\text{C}$. After 15 minutes, the reaction mixture is cooled down to room temperature and diluted with water. The aqueous layer is separated and extracted with ethyl acetate (3x). All combined organic layers are dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated to yield an oil. The crude material is purified using reverse phase to yield the desired compound.

Radiosynthetic and Purification Procedures for Preparation of Chromone Analogs

Radiolabeled with the Fluorine-18 Radionuclide.

266

The Fluorine-18 (^{18}F) used in the research was produced via the proton bombardment of enriched Oxygen-18 (^{18}O) as H_2^{18}O with using approximately 10 MeV protons by PETnet (Woburn, MA). The expression for this nuclear reaction is: $\text{O}^{18}(\text{p}, \gamma)^{18}\text{F}$.

For all of the radiosynthetic reactions a similar procedure was used. All glassware was silanized to preclude adhesion of the material to the vessel walls and optimize transfers. A dedicated, specific HPLC unit was used for purification for all compounds. A dedicated specific HPLC unit was used for radioanalytical analyses of final product.

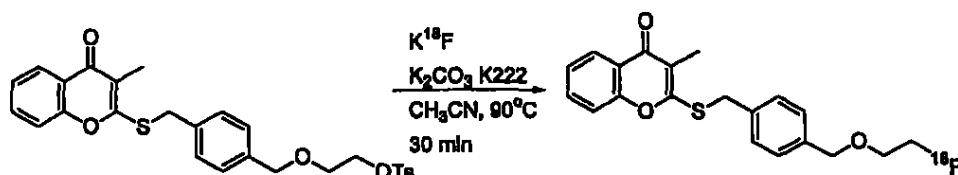
The ^{18}F typically was received from the supplier deposited on a processed column (^{18}F column) encased in lead shielding. The ^{18}F column contained the sodium salt coordinated to either alumina or a quaternary ammonium salt housed in a glass column. The column ends are connected to TygonTM tubing with male and female LuerTM lock fittings. The ^{18}F is removed from the column using the following method.

1. A solution of 15 mg of potassium carbonate (K_2CO_3) in 1 mL of distilled/deionized water (H_2O) and a solution of 90 mg of 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]hexacosane (KryptofixTM; K222) dissolved in 4 mL of anhydrous acetonitrile (CH_3CN) were combined and gently stirred, ensuring the layers did not separate, forming the column eluting solution (CES).
2. A one mL aliquot of the CES was extracted from the vial described in step three using a 3 mL syringe and the syringe was attached to the male LuerTM lock of the TygonTM tubing connected to the ^{18}F column.
3. A narrow gauge needle was attached to the female LuerTM lock of the other TygonTM tubing connected to the ^{18}F column, and the needle was inserted through the rubber septum fitted to a 15 mL 24/40 PyrexTM pear-shaped glass flask.
4. The 15 mL pear shaped flask was vented with a needle and the flask was flushed with dry nitrogen. The flushing needle was connected to a vacuum line and the flow adjusted such that CES was slowly drawn through the ^{18}F column into the 15 mL pear-shaped flask.
5. The vacuum and N_2 gas flow were adjusted such that the contents of the flask were reduced to dryness. Anhydrous CH_3CN (1 mL) was added via syringe to the flask, using vacuum to drive the transfer. The vacuum and N_2 gas flow were

balanced to remove the acetonitrile. This procedure was repeated twice, after which point the vacuum was removed.

6. The contents of the flask were removed via syringe and the radioactivity was quantified. The ^{18}F solution was used directly in radiolabeling syntheses.

The next steps describe the radiolabeling of the chromone analogs with ^{18}F . As previously stated these steps were the same for each of the compounds. The following reaction scheme depicts a representative scenario for all of the ^{18}F -chromone analogs:



7. The toluenesulfonate ester precursor to the desired chromone analog (2.5 mg) was dissolved in CH_3CN (0.5 mL) in a conical silanized 5 mL Wheaton™ glass vial with a magnetic stirring bar. The vial was immersed in a oil bath heated at 90°C . The solution of the ^{18}F described above was added to the reaction vial the resultant mixture was heated at 90°C for 30 minutes.

8. The contents were transferred to a 50 mL silanized round bottom flask containing distilled/deionized water (25 mL), and the contents of the flask are removed via syringe, and deposited on a Waters™ Oasis HLB (hydrophilic-lipophilic balance) column, allowing unreacted fluoride and undesired salts to pass through with the eluate.

9. The organic components were eluted from the column into a conical 5 mL vial using dichloromethane, (3 mL, CH_2Cl_2). The eluant was purified via preparative HPLC (Phenomenex LUNA C-18 column 250 x 10 mm, 5u particle, 100A pore. gradient elution 90/10 $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ - CH_3CN). The appropriate fractions were concentrated and analyzed for radiochemical yield and radiochemical purity (analytical HPLC). The solution was concentrated to dryness in vacuo, and dissolved in the appropriate volume of 10% ethanolic saline for injection and/ or biological studies.

It will be evident to one skilled in the art that the present disclosure is not

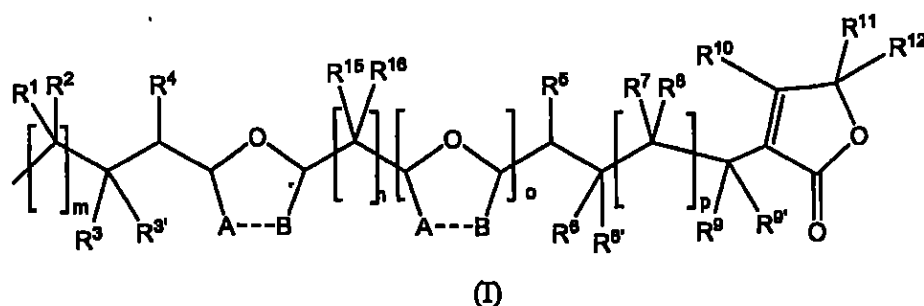
16/ 268

limited to the foregoing illustrative examples, and that it can be embodied in other specific forms without departing from the essential attributes thereof. It is therefore desired that the examples be considered in all respects as illustrative and not restrictive, reference being made to the appended claims, rather than to the foregoing examples, and all changes which come within the meaning and range of equivalency of the claims are therefore intended to be embraced therein.

269

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A contrast agent comprising an imaging moiety and a compound selected from an annonaceous acetogenin, a quinone acetogenin, a substituted chromone, and an open-chain deguelin analog.
2. The contrast agent of claim 1 of formula (I)



wherein

m is 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, or 14;

n is 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, or 8;

o is 0 or 1;

p is 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, or 12;

— is absent or a single bond;

when — is absent, A and B are independently selected from hydrogen and an imaging moiety;

when — is a single bond, A and B are each $(C(R^1)_2)_k$;

k is 1 or 2, provided that when A and B are each $(C(R^1)_2)_k$, one k is 1 and the other is 1 or 2;

$R^1, R^2, R^4, R^5, R^7, R^8, R^{10}, R^{15}$, and R^{16} are independently at each occurrence hydrogen, hydroxy, or an imaging moiety;

R^3 is hydrogen, hydroxy, or an imaging moiety;

$R^{3'}$ is hydrogen; or

R^3 and $R^{3'}$, together with the carbon atom to which they are attached, form $C=O$ or $C=CR^{13}R^{14}$;

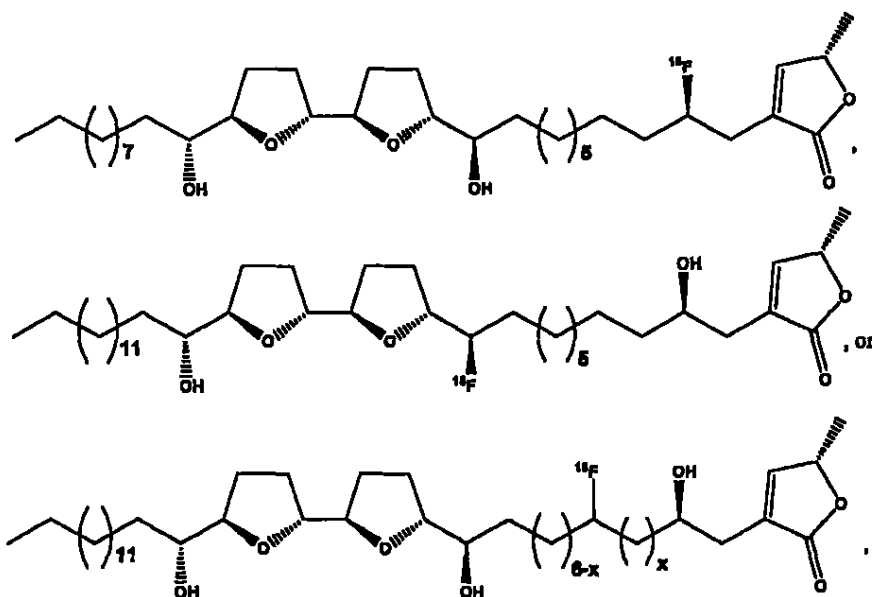
R^6 is hydrogen, hydroxy, or an imaging moiety;

$R^{6'}$ is hydrogen; or

R^6 and $R^{6'}$, together with the carbon atom to which they are attached, form $C=O$ or $C=CR^{13}R^{14}$;

R^9 is hydrogen, hydroxy, or an imaging moiety;
 $R^{9'}$ is hydrogen; or
 R^9 and $R^{9'}$, together with the carbon atom to which they are attached, form $C=O$ or $C=CR^{13}R^{14}$;
 R^{11} is C_1 - C_6 alkyl; and
 R^{12} , R^{13} , and R^{14} , are independently hydrogen, C_1 - C_6 alkyl optionally substituted with an imaging moiety, arylalkyl, or an imaging moiety;
 provided that at least one imaging moiety is present in formula (I).

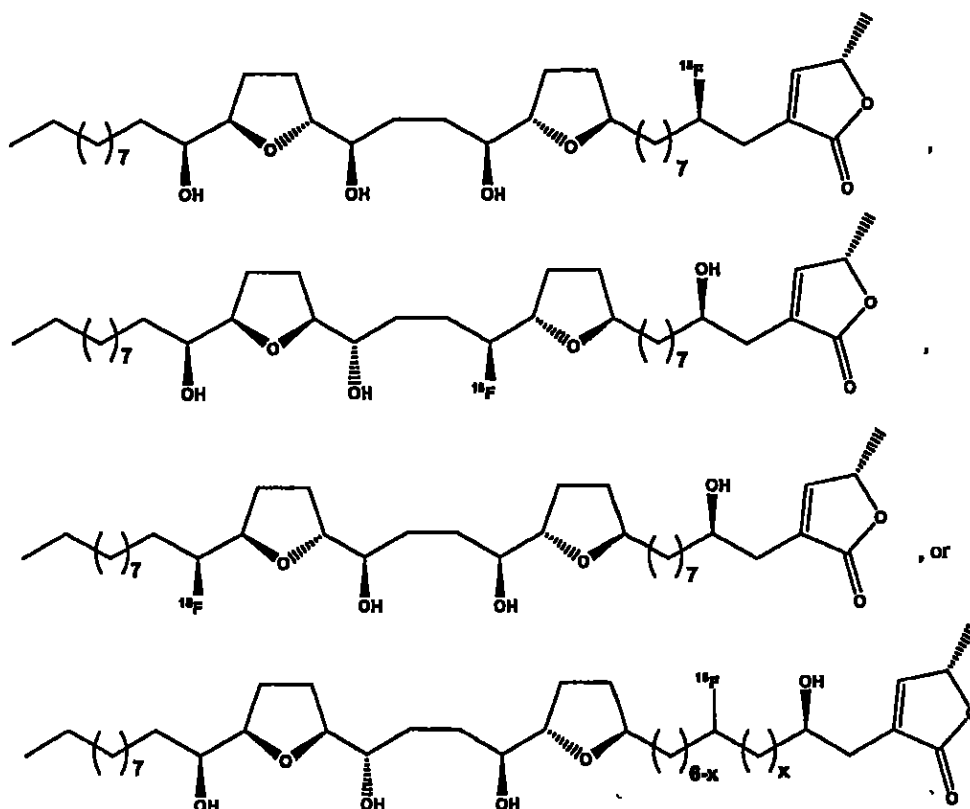
3. The contrast agent of claim 2 wherein R^4 is an imaging moiety.
4. The contrast agent of claim 2 wherein R^5 is an imaging moiety.
5. The contrast agent of claim 2 wherein R^8 is an imaging moiety.
6. The contrast agent of claim 2 wherein R^9 is an imaging moiety.
7. The contrast agent of claim 1 wherein the contrast agent is



wherein x is 0, 1, 2, 3, 4, 5, or 6.

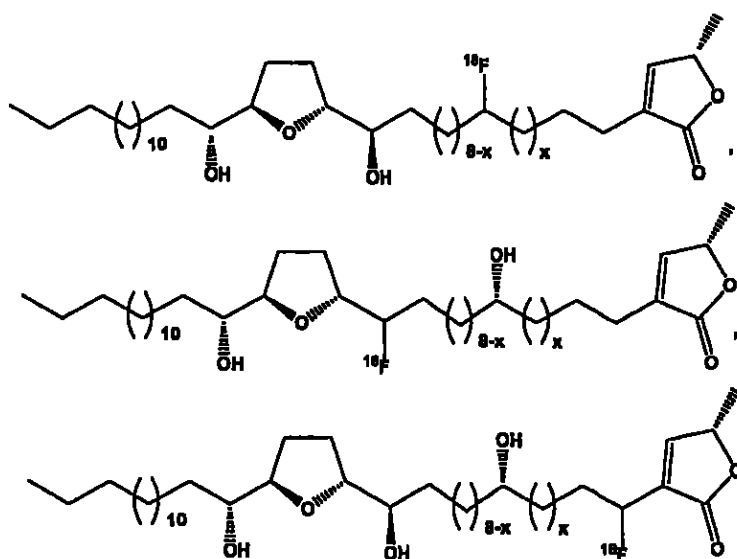
8. The contrast agent of claim 1 wherein the contrast agent is

271

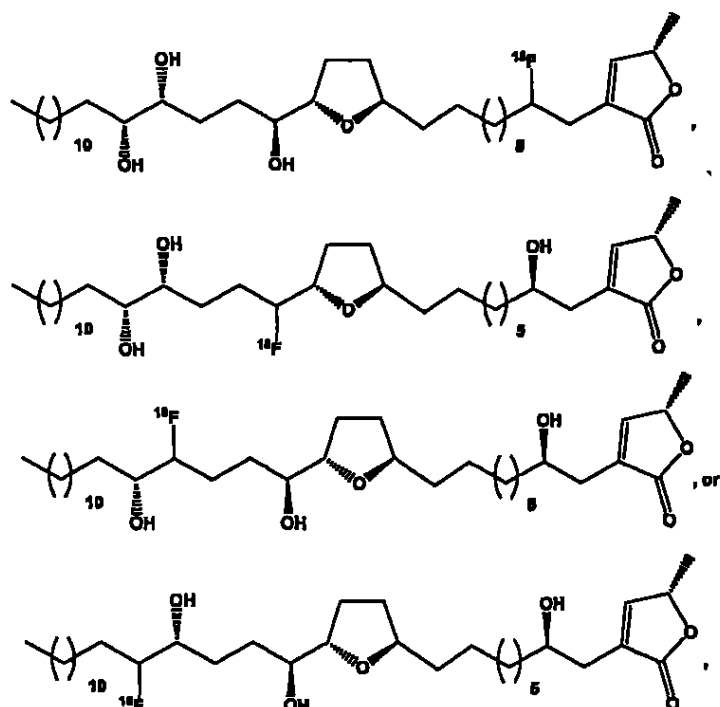


wherein x is 0, 1, 2, 3, 4, 5, or 6.

9. The contrast agent of claim 1 wherein the contrast agent is

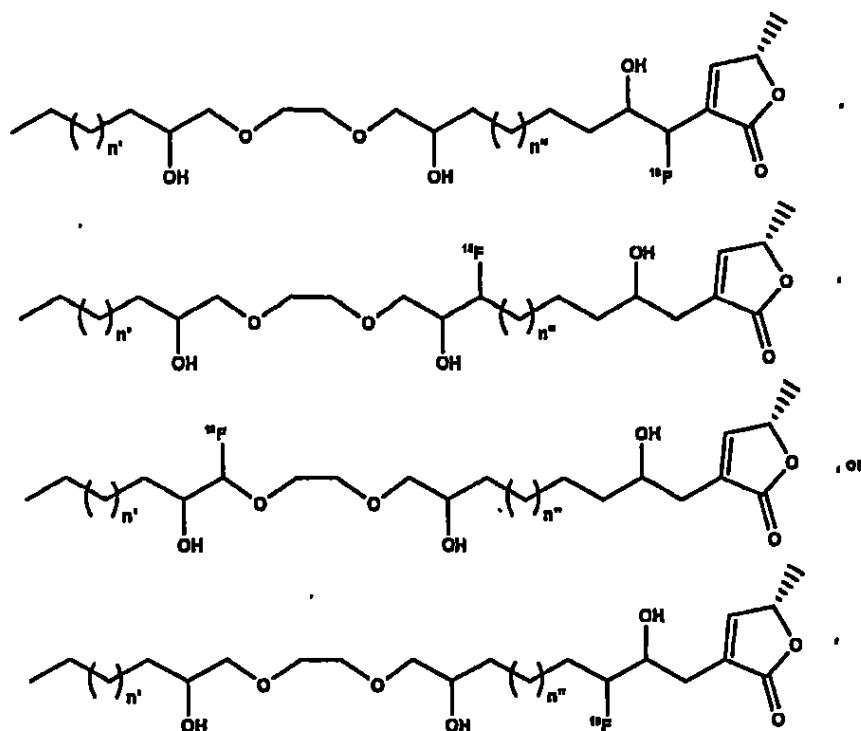


272



wherein x is 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, or 8.

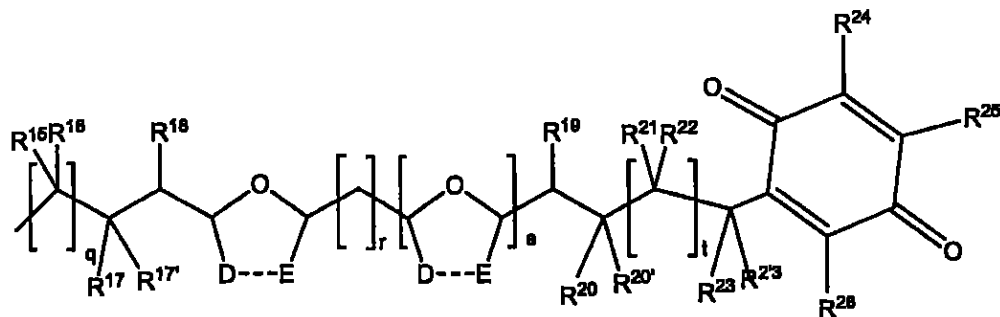
10. The contrast agent of claim 1 wherein the contrast agent is



wherein n' is independently at each occurrence 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10; and

where n'' is independently at each occurrence 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10.

11. The contrast agent of claim 1 of formula (II)



(II),

wherein

q is 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, or 14;

r is 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, or 8;

s is 0 or 1;

t is 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, or 12;

--- is absent or a single bond;

when --- is absent, D and E are independently selected from hydrogen and an imaging moiety;

when --- is a single bond, D and E are each $(C(R^{15})_2)_u$;

u is 1 or 2, provided that when D and E are each $(C(R^{15})_2)_u$, one u is 1 and the other is 1 or 2;

R^{15} , R^{16} , R^{18} , R^{19} , R^{21} , and R^{22} , are independently at each occurrence hydrogen, hydroxy, or an imaging moiety;

R^{17} is hydrogen, hydroxy, or an imaging moiety;

$R^{17'}$ is hydrogen; or

R^{17} and $R^{17'}$, together with the carbon atom to which they are attached, form $C=O$ or $C=CR^{27}R^{28}$;

R^{20} is hydrogen, hydroxy, or an imaging moiety;

$R^{20'}$ is hydrogen; or

R^{20} and $R^{20'}$, together with the carbon atom to which they are attached, form $C=O$ or $C=CR^{27}R^{28}$;

R^{23} is hydrogen, hydroxy, or an imaging moiety;

$R^{23'}$ is hydrogen; or

R^{23} and $R^{23'}$, together with the carbon atom to which they are attached, form $C=O$ or $C=CR^{27}R^{28}$;

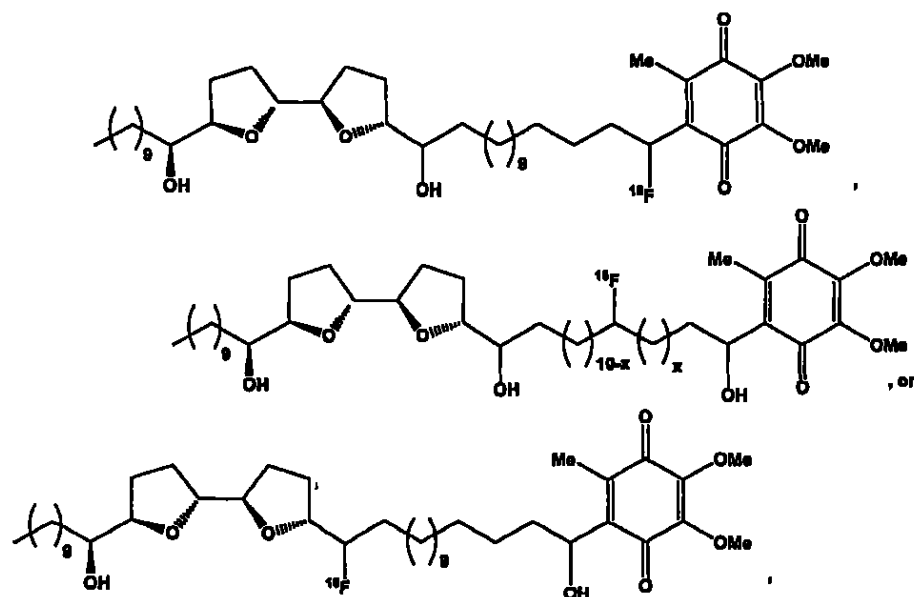
R^{24} , R^{25} , and R^{26} are independently hydrogen, C_1 - C_6 alkyl optionally substituted with an imaging moiety, C_1 - C_6 alkoxy, hydroxy, halo, or an imaging moiety; and

R^{27} and R^{28} are independently hydrogen, C_1 - C_6 alkyl optionally substituted with an imaging moiety, arylalkyl, an imaging moiety; provided that at least one imaging moiety is present in formula (II).

12. The contrast agent of claim 11 wherein R^{18} , R^{19} , R^{22} , or R^{23} is an imaging moiety.

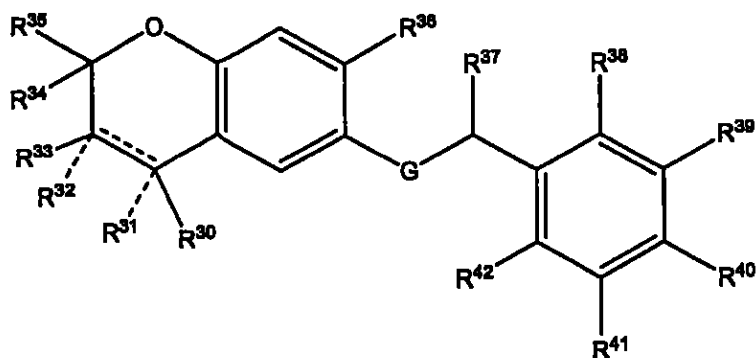
13. The contrast agent of claim 11 wherein R^{22} is an imaging moiety.

14. The contrast agent of claim 1 wherein the contrast agent is



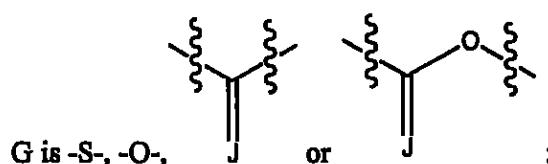
wherein x is 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10.

15. The contrast agent of claim 1 of formula (III)



(III),

wherein

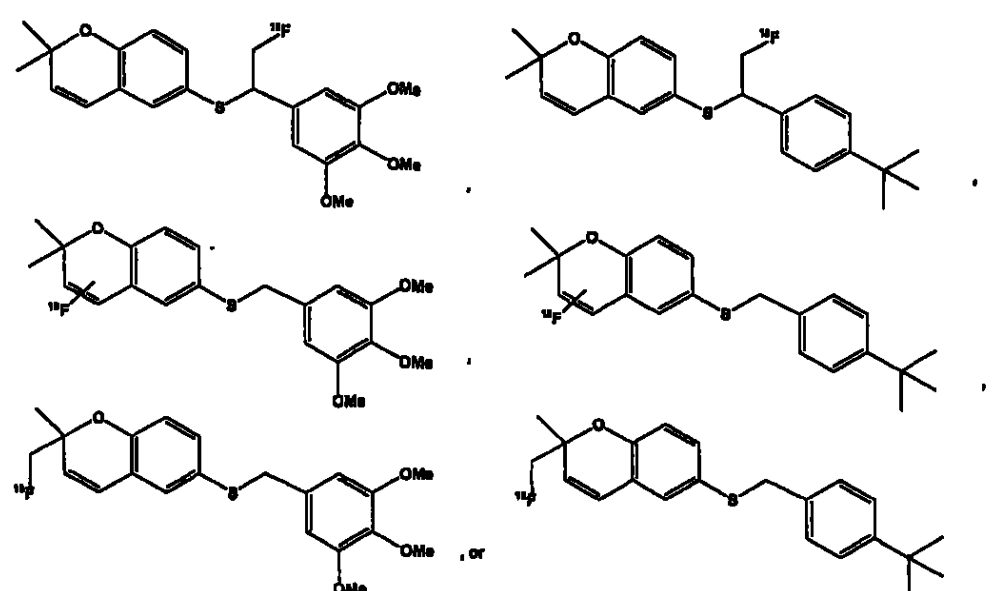
J is S, C(R³⁷)₂, or O;

----- is a single or double bond; and

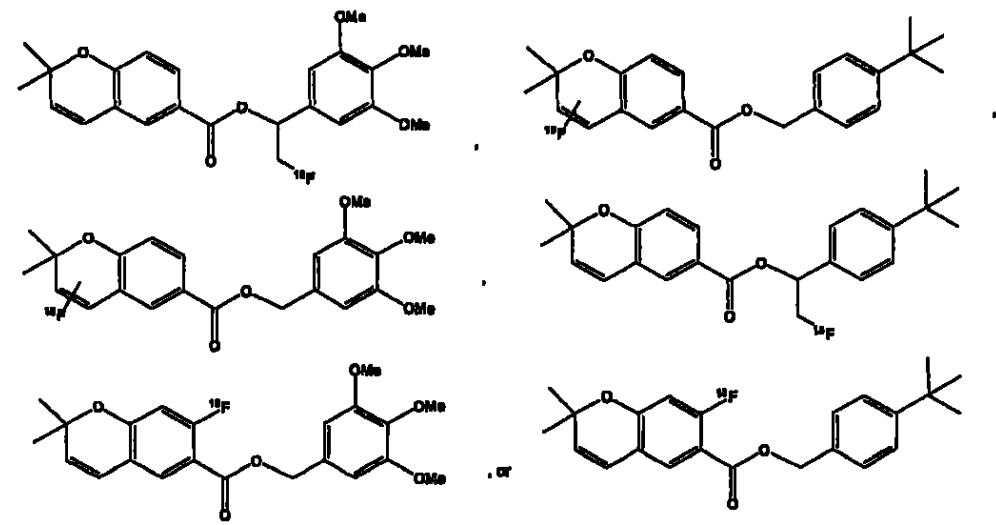
R³⁰, R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, and R⁴² are independently at each occurrence hydrogen, C₁-C₆ alkyl optionally substituted with an imaging moiety, C₁-C₆ alkoxy optionally substituted with an imaging moiety, or an imaging moiety; provided that when ----- is a double bond, R³¹ and R³² are absent; and

provided at least one imaging moiety is present in formula (III).

16. The contrast agent of claim 15, wherein R³⁶, R³⁷, R³⁸, or R⁴² is an imaging moiety.
17. The contrast agent of claim 15, wherein R³⁸ is an imaging moiety.
18. The contrast agent of claim 1 wherein the contrast agent is

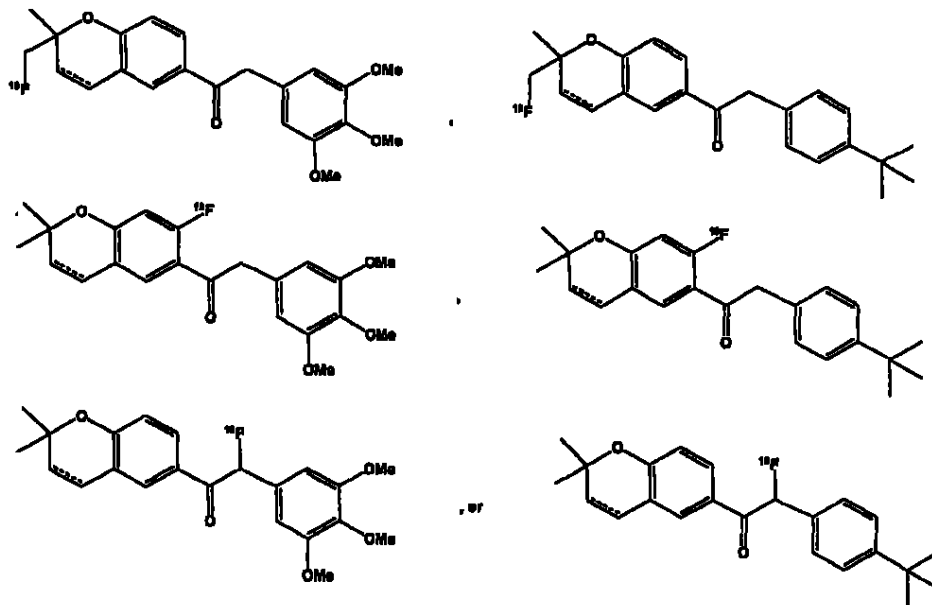


19. The contrast agent of claim 1 wherein the contrast agent is

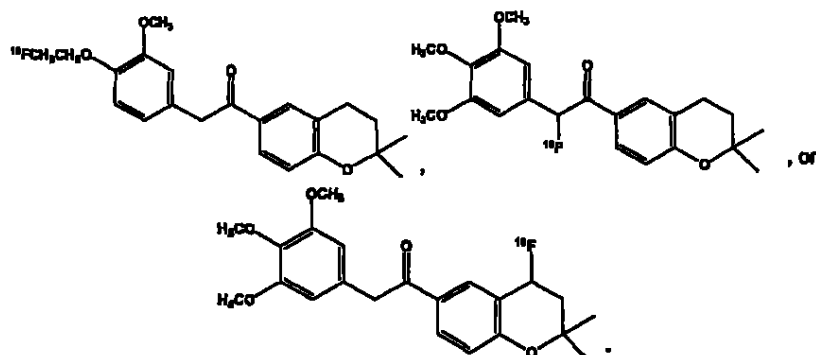


20. The contrast agent of claim 1 wherein the contrast agent is

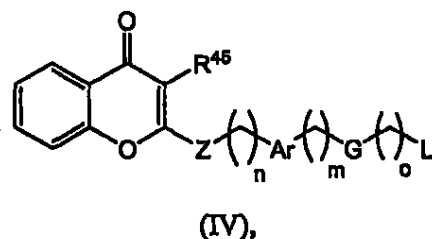
277



21. The contrast agent of claim 1 wherein the contrast agent is



22. The contrast agent of claim 1 of formula (IV)



wherein

n , m , and o are independently 1, 2, 3, or 4;

Z is O, S, or NR^{46} ;

R^{45} is an imaging moiety or $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl optionally substituted with an imaging moiety;

R^{46} is hydrogen or C_1 - C_3 alkyl;

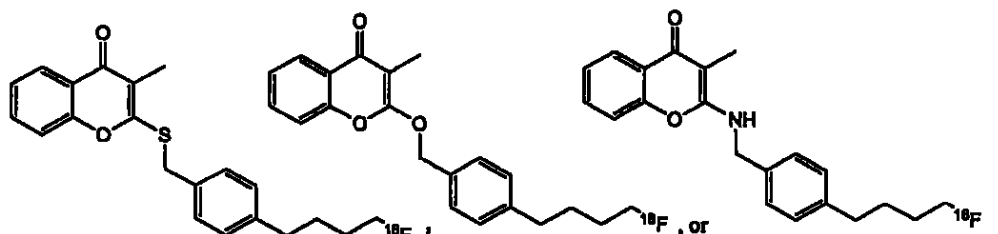
Ar is phenyl, furyl, thienyl, oxazolynyl, isoxazolynyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyridyl, naphthyl, pyrimidinyl, or pyrazinyl;

G is absent or O; and

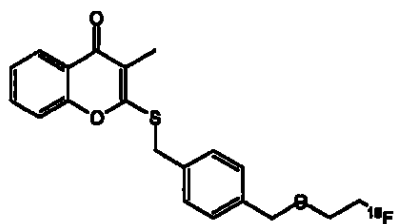
L is an imaging moiety;

provided that when G is absent, o is 3.

23. The contrast agent of claim 1 wherein the contrast agent is



24. The contrast agent of claim 1 wherein the contrast agent is



25. The contrast agent of claim 1 wherein the imaging moiety is a radioisotope for nuclear medicine imaging, a paramagnetic species for use in MRI imaging, an echogenic entity for use in ultrasound imaging, a fluorescent entity for use in fluorescence imaging, or a light-active entity for use in optical imaging.

26. The contrast agent of claim 25 wherein the paramagnetic species for use in MRI imaging is Gd^{3+} , Fe^{3+} , In^{3+} , or Mn^{2+} .

27. The contrast agent of claim 25 wherein the echogenic entity for use in ultrasound imaging is a fluorocarbon encapsulated surfactant microsphere.

28. The contrast agent of claim 25 wherein the radioisotope for nuclear medicine imaging is ^{11}C , ^{13}N , ^{18}F , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{99m}Tc , ^{95}Tc , ^{111}In , ^{76}Br , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Ga , or ^{68}Ga .

29. The contrast agent of claim 28 wherein the imaging moiety is ^{18}F .

30. The contrast agent of claim 28 wherein the imaging moiety is ^{99m}Tc .

31. A method of imaging myocardial perfusion comprising administering to a patient a contrast agent which comprises an imaging moiety and a compound selected

27A

from an annonaceous acetogenin, a quinone acetogenin, a substituted chromone and an open-chain deguelin analog; and scanning the patient using diagnostic imaging.

32. The method of claim 31 wherein the imaging moiety is a radioisotope for nuclear medicine imaging, a paramagnetic species for use in MRI imaging, an echogenic entity for use in ultrasound imaging, a fluorescent entity for use in fluorescence imaging, or a light-active entity for use in optical imaging.

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
PAMELA MINGO
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
P O. BOX 4000
PRINCETON, NEW JERSEY 08543-4000

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing
(day/month/year) 21 OCT 2005

Applicant's or agent's file reference
10130-PCT

FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International application No.
PCT/US05/14459

International filing date
(day/month/year) 27 April 2005 (27 04 2005)

Applicant
BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA COMPANY

- 1 ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the international application (see Rule 46)

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmission of the international search report

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No : (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

- 2 ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith

- 3 ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices

☐ no decision has been made yet on the protest, the applicant will be notified as soon as a decision is made

- 4 Reminders

Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis 1 and 90bis 3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later), otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the ISA/ US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P O Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No (703) 305-3230

Authorized officer
Michael G. Hartley
Telephone No (703) 305-1455

Form PCT/ISA/220 (January 2004)

BMS PATENT LAW

OCT 25 2005

Docketed Item Claims Amended 10/21/05
Due Date 2/28/06

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 10130-PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below	
International application No PCT/US05/14459	International filing date (day/month/year) 27 April 2005 (27 04.2005)	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 28 April 2004 (28 04.2004)
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA COMPANY		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets



It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the Report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of



the international application in the language in which it was filed.



a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (See Box No. III)

4. With regard to the title,



the text is approved as submitted by the applicant



the text has been established by this Authority to read as follows.

5. With regard to the abstract,



the text is approved as submitted by the applicant



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____



as suggested by the applicant.



as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.



as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. 11

PCT/US05/14459

A CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) A61K 51/00, 49/00

US CL 424/1.65, 1 81, 1 85, 1 89, 9.1

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. 424/1.65, 1 81, 1.85, 1.89, 9.1

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
Please See Continuation Sheet

C DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2004/0034239 A1 (NICOLAOU et al) 19 February 2004 (19 02.2004), see figures and pages 1-2	1-32
Y	US 2004/0033197 A1 (MADAR et al) 19 February 2004 (19.02 2004), see abstract and pages 1-3	1-32

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex

* Special categories of cited documents

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 September 2005 (16 09 2005)

Date of mailing of the international search report

21 OCT 2005

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn ISA/US

Commissioner for Patents

P O Box 1450

Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

Michael G. Hartley

Telephone No. (703) 308-1235

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US05/14459

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3

APS

search terms acetogenin, quinone, chromone, deguelin, nadh, uiquinone, imaging, contrast, f-18, radiolabeled.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
PAMELA MINGO
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
P O. BOX 4000
PRINCETON, NEW JERSEY 08543-4000

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis 1)

Applicant's or agent's file reference 10130-PCT		Date of mailing (day/month/year) 21 OCT 2005
International application No. PCT/US05/14459		FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below
International filing date (day/month/year) 27 April 2005 (27.04.2005)	Priority date (day/month/year) 28 April 2004 (28.04.2004)	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC IPC(7): A61K 51/00, 49/00 and US Cl. 424/1.65, 1 81, 1.85, 1 89, 9.1		
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA COMPANY		

1. This opinion contains indications relating to the following items

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3 For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn. ISA/US Commissioner for Patents P O Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No (703) 305-3230	Date of completion of this opinion 16 September 2005 (16.09.2005)	Authorized officer Michael G. Hartley Telephone No. (703) 308-1235
---	---	--

Form PCT/ISA/237 (cover sheet) (April 2005)

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No

PCT/US05/14459-

Box No. I Basis of this opinion

1 With regard to the language, this opinion has been established on the basis of.

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of.

a type of material

- ☐ a sequence listing
- ☐ table(s) related to the sequence listing

b format of material

- ☐ on paper
- ☐ in electronic form

c. time of filing/furnishing

- ☐ contained in the international application as filed
- ☐ filed together with the international application in electronic form
- ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3 ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table(s) relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished

4 Additional comments.

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No. 286
PCT/US05/14456

Box No. V Reasoned statement under Rule 43 *bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims <u>1-32</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO
Inventive step (IS)	Claims <u>NONE</u>	YES
	Claims <u>1-32</u>	NO
Industrial applicability (IA)	Claims <u>1-32</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO

2. Citations and explanations:

Claims 1-32 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over NICOLAOU (2004/0034239 A1) in view of MADAR 2004/0033197 A1. NICOLAOU discloses deguelin compounds that are within the scope of the formula, as claimed, see the figures and page 1. NICOLAOU teaches that these compounds are specific for mitochondrial membranes and have anti-cancer activity, see page 1. NICOLAOU fails to disclose that the compounds include an imaging moiety. MADAR teaches that compounds having mitochondrial specificity may contain various imaging moieties, such as, radionuclides (F-18, etc.) to provide the advantage of imaging mitochondrial pathologies, such as, cancer, see abstract and pages 1-3. It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to have labeled the deguelin compounds of NICOLAOU with an imaging moiety to gain the advantage of using the anti-cancer compounds for imaging mitochondrial related cancers, as taught by MADAR.

Claims 1-32 meet the criteria set out in PCT Article 33(2), because the prior art does not teach the compounds claimed having an imaging moiety.

Claims 1-32 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus have industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry.

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

De la
AUTORIDAD DE LA BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para:

PAMELA MINGO
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
P.O. BOX 4000
PRINCETON, NEW JERSEY 08543-4000

PCT

OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL (Regla 43bis 1 del PCT)

Fecha de envío 21 OCT 2005
(día/mes/año)

Referencia de archivo del solicitante o apoderado:
10130-PCT

PARA ACCION véase el párrafo 2 posterior
ADICIONAL

No. de solicitud internacional:
PCT/US05/14459

Fecha de presentación internacional
(día/mes/año): 27 abril 2005 (27 04 2005)

Fecha de prioridad (día/mes/año):
28 abril 2004 (28.04 2004)

Clasificación de Patente Internacional (IPC) o clasificación nacional e IPC:
IPC(7) A61K 51/00, 49/00 y CL U S: 424/1.65, 1.81, 1.85, 1 89, 9 1

Solicitante

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA COMPANY

1 Esta opinión contiene indicaciones que se refieren a los siguientes puntos

I ☒ Base de la opinión

II ☐ Prioridad

III ☐ No se establece opinión con respecto a novedad, paso o etapa inventiva y aplicabilidad industrial

IV ☐ Falta de unidad de la invención

V ☒ Declaración justificada bajo la Regla 43bis 1(a)(i) con respecto a novedad, etapa o paso inventivo o aplicabilidad industrial, citas y explicaciones que apoyan tal declaración

VI ☐ Ciertos documentos citados

VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional

VIII ☐ Ciertas observaciones en la solicitud internacional

2. ACCION ADICIONAL

Si se hace una solicitud de examen preliminar internacional, esta opinión será considerada usualmente que va a ser una opinión escrita de la Autoridad del Examen Preliminar Internacional ("IPEA") Sin embargo, esto no aplica en donde el solicitante elija una Autoridad diferente de aquella que la primera que va a ser el IPEA y la IPEA elegida ha notificado a la Oficina Internacional bajo la Regla 66.1bis(c) que las opiniones escritas de esta Autoridad de la Búsqueda Internacional no serán consideradas así

Si esta opinión, como se proporcionó anteriormente, se considera que va a ser una opinión escrita de la IPEA, el solicitante es invitado a presentar ante la IPEA una contestación escrita conjuntamente, en donde sea apropiada, con enmiendas, antes de la expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, cualquiera que expire al último

Para opciones adicionales, véase la Forma PCT/ISA/220

3. Para detalles adicionales, véanse las notas de la Forma PCT/ISA/220.

Nombre y dirección de correspondencia de ISA/US Mail Stop PCT, Attn. ISA/US Commissioner for Patents P O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201	Fecha de complemento de esta opinión 16 septiembre 2005 (16-09-2006)	Funcionario Autorizado (Rúbrica) Michael G. Hartley No telefónico. (703) 308-1235
--	--	--

Forma PCT/IPEA/237) (portada) (abril del 2005)

OPINIÓN ESCRITA DE LA		No de solicitud internacional
AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL		PCT/US05/14459
Recuadro No. I. Base de la opinión		
1. Con respecto al lenguaje, esta opinión ha sido establecida con base en ☒ la solicitud internacional en el lenguaje en el cual la misma fue presentada, ☐ una traducción de la solicitud internacional No. la cual está en el lenguaje de una traducción provista para los propósitos de la búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3 y 23.1(b)).		
2. Con respecto a cualquier secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos descrita en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión ha sido establecida con base en		
a. tipo de material ☐ un listado de secuencias ☐ tabla(s) relacionadas con el listado de secuencias		
b. formato del material ☐ en el formato escrito ☐ en la forma descifrable por la computadora		
c. tiempo de presentación/suministro ☐ contenido en la solicitud internacional como se presentó ☐ presentado junto con la solicitud internacional en la forma descifrable por computadora ☐ provisto subsiguientemente a esta Autoridad para el propósito de búsqueda		
3. ☐ además, en el caso de que más de una versión o copia de un listado de secuencias y/o tabla que se relaciona con el mismo, haya sido presentado o provisto, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idénticas a aquella en la solicitud como se presentó o no va más allá de la solicitud como se presentó, cuando sea apropiado, en donde sea provisto.		
4. Comentarios adicionales.		

289

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE LA		No. de solicitud internacional	
BÚSQUEDA INTERNACIONAL		PCT/US05/14459	
V. Declaración justificada bajo la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, etapa inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que apoyan tal declaración.			
1 DECLARACION			
Novedad (N)	Si	Reivindicaciones	1-32
	No	Reivindicaciones	NINGUNA
Etapa Inventiva (IS)	Si	Reivindicaciones	NINGUNA
	No	Reivindicaciones	1-32
Campo de aplicación industrial (IA)	Si	Reivindicaciones	1-32
	No	Reivindicaciones	NINGUNA
2 Citas y explicaciones			
Las reivindicaciones 1-32 carecen de una etapa inventiva bajo el Artículo 33(3) del PCT como es obvio sobre NICOLAU (2004/0034239 A1) en vista de MADAR 2004/0033197 A1. NICOLAU describe compuestos de deguelina que están dentro del alcance de la fórmula, como se reivindicó, véanse las figuras y la página 1. NICOLAU enseña que estos compuestos son específicos para las membranas mitocondriales y tienen actividad anti-cáncer, véase la página 1. NICOLAU falla en describir que los compuestos incluyan una porción de imagen. MADAR enseña que los compuestos que tienen especificidad mitocondrial pueden contener varias porciones de imagen, tales como, radionúclidos (F-18, etc.) para proporcionar la ventaja de formar imágenes de patologías mitocondriales, tales como, el cáncer, véase el resumen y las páginas 1-3 Podría haber sido obvio para una persona de experiencia ordinaria en el arte haber etiquetado los compuestos de deguelina de NICOLAU con una porción de imagen para obtener las ventajas de utilizar los compuestos anti-cáncer para formar imágenes de cánceres relacionados mitocondriales, como se enseña por MADAR. Las reivindicaciones 1-32 satisfacen los criterios descritos en el Artículo 33(2) del PCT, a causa de que el arte previo no enseña los compuestos reivindicados que tienen una porción de imagen Las reivindicaciones 1-32 satisfacen los criterios descritos en el Artículo 33(4) del PCT, y por consiguiente tienen aplicabilidad industrial a causa de que la materia objeto reivindicada se puede hacer o puede ser utilizada en la industria			

From the INTERNATIONAL BUREAU

290

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

To

RECEIVED

MINGO, Pamela BMS PATENT LAW
Bristol-Myers Squibb CompanyP.O. Box 4000 SEP 22 2005
Princeton, New Jersey 08543-4000ETATS-UNIS D'AMERIQUE
Docketed Item

Due Date

Attorney

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 14 September 2005 (14 09.2005)	
Applicant's or agent's file reference 10130-PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No PCT/US2005/014459	International filing date (day/month/year) 27 April 2005 (27.04.2005)
International publication date (day/month/year) 23 September 2005	Priority date (day/month/year) 28 April 2004 (28 04.2004)
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA COMPANY et al	

- 1 By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- 2 (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
28 April 2004 (28 04.2004)	60/566,146	US	15 July 2005 (15.07 2005)
25 April 2005 (25.04.2005)	11/113,486	US	02 September 2005 (02 09 2005)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Abderrazak LAAROUSSI

Facsimile No +41 22 338 82 70

Facsimile No (41-22) 338 87.40

Telephone No +41 22 338 9999

Form PCT/IB/304 (January 2004)

CKY91414

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION RELATING TO PRIORITY CLAIM

(PCT Rules 26bis.1 and 26bis 2 and
Administrative Instructions, Sections 402(c) and 409)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

MINGO, Pamela
Bristol-Myers Squibb Company
P.O. Box 4000
Princeton, New Jersey 08543-4000
United States of America

Date of mailing (day/month/year)

08 August 2005 (08.08.2005)

Applicant's or agent's file reference

10130-PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No

PCT/US2005/014459

International filing date (day/month/year)

27 April 2005 (27.04.2005)

Applicant

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA COMPANY et al

The applicant is hereby notified of the following in respect of the priority claim(s) made in the international application.

- 1 ☒ **Correction of priority claim.** In accordance with the applicant's notice received on 04 August 2005 (04 08 2005), the following priority claim has been corrected, according to paragraph 176 of the PCT Receiving Guidelines where application, to read as follows.

US 25 April 2005 (25 04 2005) 11/113,486

- ☐ even though the indication of the number of the earlier application is missing.
☐ even though the following indication in the priority claim is not the same as the corresponding indication appearing in the priority document:

2. ☐ **Addition of priority claim.** In accordance with the applicant's notice received on , the following priority claim has been added:

- ☐ even though the indication of the number of the earlier application is missing
☐ even though the following indication in the priority claim is not the same as the corresponding indication appearing in the priority document.

- 3 ☐ As a result of the correction and/or addition of (a) priority claim(s) under items 1 and/or 2, the (earliest) priority date is.

4. ☐ **Priority claim considered not to have been made.**

- ☐ The applicant failed to respond to the invitation under Rule 26bis 2(a) (Form PCT/IB/316) within the prescribed time limit
☐ The applicant's notice was received after the expiration of the prescribed time limit under Rule 26bis 1(a)
☐ The applicant's notice failed to correct the priority claim so as to comply with the requirements of Rule 4 10

The applicant may, before the technical preparations for international publication have been completed and subject to the payment of a fee, request the International Bureau to publish, together with the international application, information concerning the priority claim. See Rule 26bis 2(c) and the PCT Applicant's Guide, Volume I, Annex B2(1B)

- 5 ☒ Where multiple priorities have been claimed, the above item(s) relate(s) to the following priority claim(s):

US 25 April 2005 (25 04 2005) 11/113,486

- 6 A copy of this notification has been sent to the receiving Office and

- ☒ to the International Searching Authority (where the international search report and the international preliminary examination report have not yet been issued)
☐ the designated Offices (in accordance with Rule 93bis)

RECEIVED
BMS PATENT LAW

The International Bureau of WIPO
 34, chemin des Colombettes
 1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

AUG 18 2005
 Jean-Luc MARTIN

Facsimile No (41-22) 338.87 40

Telephone No (41-22) 338 888

Decketed Item

Form PCT/IB/318 (January 2004)

Due Date 006767023

Attorney

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 02 August 2005 (02 08 2005)		To RECEIVED S PATENT LAW MINGO, Pamela Bristol-Myers Squibb Company P O Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 ETATS-UNIS D'AMERIQUE AUG 03 2005 Mey	
Applicant's or agent's file reference 10130-PCT		IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No PCT/US2005/014459		International filing date (day/month/year) 27 April 2005 (27 04 2005)	
International publication date (day/month/year) 28 April 2004 (28 04 2004)		Priority date (day/month/year) 28 April 2004 (28 04 2004)	
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA COMPANY et al			

- 1 By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17 1(a) or (b)
- 2 (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17 1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- 3 (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17 1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17 1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17 1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17 1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
28 April 2004 (28 04 2004)	60/566,146	US	15 July 2005 (15 07 2005)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Véronique Bellour Facsimile No (41-22) 338 87 40 Telephone No +41 22 338 8602
---	---

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	CASEBIER, David, S.
III-2-5	Address	161 Ember Lane Carlisle, Massachusetts 01741 United States of America
III-2-6	State of nationality	US
III-2-7	State of residence	US
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	AZURE, Michael, T.
III-3-5	Address	41 Flanders Road Henniker, New Hampshire 03242 United States of America
III-3-6	State of nationality	US
III-3-7	State of residence	US
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	DISCHINO, Douglas, D.
III-4-5	Address	76 Louis Road Middlefield, Connecticut 06455 United States of America
III-4-6	State of nationality	US
III-4-7	State of residence	US
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence	
	The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	MINGO, Pamela
IV-1-2	Address	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
IV-1-3	Telephone No	609-252-4000
IV-1-4	Facsimile No.	609-252-4526
IV-1-6	Agent's registration No	48,256
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

IV-2-1	Name(s)	first named agent BABAJKO, Suzanne (32,880); BAXAM, Deanna (45,266); BOGIE, Terence (44,544); BERGEN, Briana (39,123); COHEN, Jacqueline M. (51,574); D'AMICO, Stephen (46,652); DAVIS, Stephen (26,693); DUNCAN, Laurelea (44,096); DUNCAN, Sammy (46,675); GIBBONS, Maureen (44,121); GOLIAN, Paul, D. (42,591); GREENBLATT, Gary, D. (47,609); GU, Henry, H. (55,227); KILCOYNE, John (33,100); KORSER, Elliott (32,705); KRIEGER, Stuart, E. (28,731); LAMERDIN, John (44,858); LANGE, Keith (44,201); O'BRIEN, Maureen (42,043); PARLET, Nickki (44,996); PROVOOST, Jonathan (44,292); RODNEY, Burton (22,076); SHER, Audrey (39,024); SUN, Jing (45,914); VANATTEN, Mary, K. (39,408); WANG, Joseph, C. (44,391); WILLE, Louis, J. (32,954); WINSLOW, Anastasia (40,875); PATEL, Rena (41,412); ALGIERI, Aldo (31,697); CHIN, Jennifer (47,487); DUBOFF, Samuel (25,969); EPPERSON, James (52,867); MAKUJINA, Shah (41,174); RYAN, Richard, P. (30,491); VOLLES, Warren, K. (33,810); SCHMIDT, Richard D. (31,301)
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4 9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	28 April 2004 (28.04.2004)
VI-1-2	Number	60/566,146
VI-1-3	Country	US

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

295

VI-2	Priority claim of earlier national application		
VI-2-1	Filing date	25 April 2005 (25.04.2005)	
VI-2-2	Number		
VI-2-3	Country	US	
VI-3	Priority document request		
	The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1, VI-2	
VII-1	International Searching Authority Chosen	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (ISA/US)	
VII-2	Request to use results of earlier search; reference to that search		
VII-2-1	Date	25 April 2005 (25.04.2005)	
VII-2-2	Number	UNKNOWN	
VII-2-3	Country (or regional Office)	US	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	1	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	1	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

296

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	in relation to this international application BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA COMPANY is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i v)		an assignment from CASEBIER, David, S. to BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA COMPANY, dated 03 August 2004 (03.08.2004)
VIII-2-1(i x)	This declaration is made for the purposes of:	all designations except the designation of the United States of America

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

297

VIII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4 17(iii) and 51bis.1(a)(ii)) Name	in relation to this international application BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA COMPANY is entitled to claim priority of earlier application No. 60/566,146 by virtue of the following:
VIII-3-1(i) v)		an assignment from CASEBIER, David, S. to BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA COMPANY, dated 03 August 2004 (03.08.2004)
VIII-3-1(i) x)	This declaration is made for the purposes of:	all designations

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

298

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	8	✓
IX-2	Description	95	-
IX-3	Claims	10	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	114	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-18	other		
IX-18	other	Post card receipt	
IX-18	other	Power of Attorney for Bristol-Myers Squibb Pharma Company	
IX-18	other	Certification	
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the International application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name (LAST, First)	MINGO, Pamela	
X-1-2	Name of signatory		
X-1-3	Capacity		

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported International application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported International application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/US
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	/

10130-PCT

PCT REQUEST

8/8

Original (for SUBMISSION)

150

299

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	---	--

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

Original (for SUBMISSION)

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the International application)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	Date stamp of the receiving Office	
0-4	Form PCT/RO/101 (Annex)	
0-4-1	PCT Fee Calculation Sheet Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.169)
0-9	Applicant's or agent's file reference	
2	Applicant	
12	Calculation of prescribed fees	fee amount/multiplier
12-1	Transmittal fee T	⇒ 300
12-2-1	Search fee S	⇒ 300
12-2-2	International search to be carried out by	US
12-3	International filing fee (first 30 sheets) I1	1211
12-4	Remaining sheets	84
12-5	Additional amount (X) 13	
12-6	Total additional amount I2	1092
12-7	I1 + I2 =	2303
12-12	EASY Filing reduction R	-87
12-13	Total international filing fee (I-R) I	⇒ 2216
12-14	Fee for priority document	
	Number of priority documents requested	2
12-15	Fee per document (X) 20	
12-16	Total priority document fee: P	⇒ 40
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+I+P)	⇒ 2856
12-19	Mode of payment	authorization to charge deposit account
12-20	Deposit account instructions	
	The receiving Office	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
12-20-1	Authorization to charge the total fees indicated above	✓
12-20-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above	✓
12-20-3	Authorization to charge the fee for priority document	✓
12-21	Deposit account No	19-3880
12-22	Date	27 April 2005 (27.04.2005)
12-23	Name and signature	MINGO, Pamela <i>Pamela Mingo</i>

301

13-1-1	Applicant Remarks	Please use the search results of the application identified in box no. VII-2 of this Request, Docket No.: 10130NP, Applicant: Radeke, et al filed on: April 25, 2005 entitled: "Contrast Agents for Myocardial Perfusion Imaging." The serial number for this application is not yet known.
13-1-2	Applicant Remarks	Please transmit a certified copy for the the application identified in box no. VI-2 of this Request, Docket No.: 10130NP, Applicant: Radeke, et al filed on: April 25, 2005, entitled: "Contrast Agents for Myocardial Perfusion Imaging." The serial number for this application is not yet known.

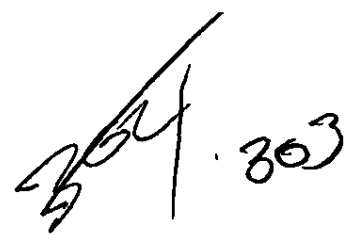
13-2-4	Validation messages Priority	Yellow Priority 2: Application No. is missing
13-2-6	Validation messages Declarations	Green? Manually inputted data. Please verify the contents of the information provided.
	Validation messages Declarations	Green? Manually inputted data. Please verify the contents of the information provided.
13-2-7	Validation messages Contents	Yellow! The power of attorney or a copy of the general power of attorney will need to be furnished unless all applicants sign the request form.
	Validation messages Contents	Green? The international application contains no drawings. Please verify.
13-2-8	Validation messages Payment	Green? Please ensure that you have a valid deposit account with the receiving Office selected.
13-2-10	Validation messages Annotate	Green? All indications that can be made on the Request form are specifically provided for by the software. Please confirm validity of additional indication.

393 302

PCT POWER OF ATTORNEY

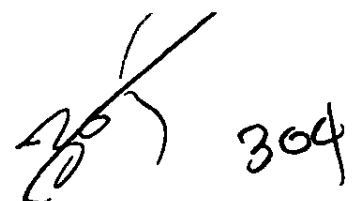
0-1	PCT Power of Attorney (for an international application filed under the Patent Cooperation Treaty) (PCT Rule 90.4)	
0-1-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.169)

PCT POWER OF ATTORNEY



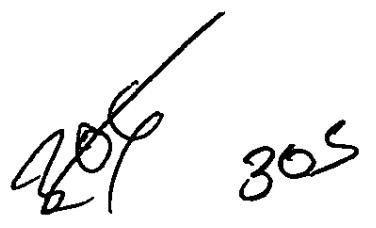
1	The undersigned applicant(s)	BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA COMPANY
1-1-1	hereby appoints (appoint) the following person	MINGO, Pamela Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-2	hereby appoints (appoint) the following person	BABAJKO, Suzanne Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-3	hereby appoints (appoint) the following person	BAXAM, Deanna Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-4	hereby appoints (appoint) the following person	BOGIE, Terence Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-5	hereby appoints (appoint) the following person	BERGEN, Briana Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-6	hereby appoints (appoint) the following person	COHEN, Jacqueline M. Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-7	hereby appoints (appoint) the following person	D'AMICO, Stephen Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-8	hereby appoints (appoint) the following person	DAVIS, Stephen Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-9	hereby appoints (appoint) the following person	DUNCAN, Laurelee Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-10	hereby appoints (appoint) the following person	DUNCAN, Sammy Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-11	hereby appoints (appoint) the following person	GIBBONS, Maureen Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000

PCT POWER OF ATTORNEY



		Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-12	heraby appoints (appoint) the following person	GOLIAN, Paul, D. Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-13	heraby appoints (appoint) the following person	GREENBLATT, Gary, D. Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-14	heraby appoints (appoint) the following person	GU, Henry, H. Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-15	heraby appoints (appoint) the following person	KILCOYNE, John Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-16	heraby appoints (appoint) the following person	KORSEN, Elliott Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-17	heraby appoints (appoint) the following person	KRIEGER, Stuart, E. Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-18	heraby appoints (appoint) the following person	LAMERDIN, John Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-19	heraby appoints (appoint) the following person	LANGE, Keith Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-20	heraby appoints (appoint) the following person	O'BRIEN, Maureen Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-21	heraby appoints (appoint) the following person	PARLET, Nickki Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-22	heraby appoints (appoint) the following person	PROVOOST, Jonathan Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000

PCT POWER OF ATTORNEY



		United States of America
1-1-23	hereby appoints (appoint) the following person	RODNEY, Burton Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-24	hereby appoints (appoint) the following person	SHER, Audrey Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-25	hereby appoints (appoint) the following person	SUN, Jing Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-26	hereby appoints (appoint) the following person	VANATTEN, Mary, K. Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-27	hereby appoints (appoint) the following person	WANG, Joseph, C. Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-28	hereby appoints (appoint) the following person	WILLE, Louis, J. Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-29	hereby appoints (appoint) the following person	WINSLOW, Anastasia Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-30	hereby appoints (appoint) the following person	PATEL, Rena Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-31	hereby appoints (appoint) the following person	ALGIERI, Aldo Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-32	hereby appoints (appoint) the following person	CHIN, Jennifer Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-33	hereby appoints (appoint) the following person	DUBOFF, Samuel Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America

PCT POWER OF ATTORNEY

307 366

1-1-34	hereby appoints (appoint) the following person	EPPERSON, James Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-35	hereby appoints (appoint) the following person	MAKDJINA, Shah Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-36	hereby appoints (appoint) the following person	RYAN, Richard, P. Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-37	hereby appoints (appoint) the following person	VOLLES, Warren, K. Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-38	hereby appoints (appoint) the following person	SCHMIDT, Richard D. Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-2	as	agent
1-3	to represent the undersigned before	all the competent International Authorities
1-4	In connection with the international application identified below:	
1-4-1	Title of invention	CONTRAST AGENTS FOR MYOCARDIAL PERFUSION IMAGING
1-4-2	Applicant's or agent's file reference	10130-PCT
1-4-3	International application number (if already available)	
1-4-4	filed with the following Office as receiving Office	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
1-5	and to make or receive payments on behalf of the undersigned	
2-1	Signature of applicant, agent or common representative	Richard P. Ryan
2-1-1	Name	BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA COMPANY
2-1-2	Name of signatory	Richard P. Ryan
2-1-3	Capacity	Senior Patent Counsel
3	Date	27 April 2005 (27.04.2005)

ELDT
307

10130-PCT
PETITORIO PCT

Original (para **PRESENTACION**)

0 Para Uso de la Oficina de Recepción solamente	
0-1 Solicitud Internacional No.	
0-2 Fecha de Presentación Internacional	
0-3 Nombre de la Oficina receptora y "Solicitud Internacional PCT"	
0-4 Forma - PCT/RO/101 Petitorio PCT	
0-4-1 Preparada utilizando	PCT-SAFE [EASY mode] Versión 3.50 (Build 0002.169)
0-5 Petición Los abajo firmantes solicitan que la presente solicitud internacional sea procesada de acuerdo con el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes	
0-6 Oficina Receptora (Especificada por el Solicitante)	Oficina de Patentes y Marcas Registradas de los Estados Unidos de América (USPTO) (RO/US)
0-7 Referencia de registro del Solicitante o del Mandatario	10130-PCT
I Título de la Invención	AGENTES DE CONTRASTE PARA FORMACION DE IMAGENES DE PERFUSION DEL MIOCARDIO
II Solicitante	
II-1 Esta persona es	solicitante solamente
II-2 Solicitante para	todos los estados designados excepto US
II-4 Nombre	BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA COMPANY
II-5 Dirección	Route 206 and Province Line Road Princeton, New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de América
II-6 Estado de Nacionalidad	US
II-7 Estado de residencia	US
II-8 Teléfono No.	609-252-4000
II-9 Facsímile No.	609-252-4526

307
308

10130-PCT

PETITORIO PCT

Original (para PRESENTACION)

III-1	Solicitante y/o inventor	
III-1-1	Esta persona es:	solicitante e inventor
III-1-2	Solicitante para	US solamente
III-1-4	Nombre (Apellido, Nombre)	RADEKE, Heike, S.
III-1-5	Dirección:	15 Seaver Farm Lane South Grafton, Massachussets 01560 Estados Unidos de América
III-1-6	Estado de nacionalidad	US
III-1-7	Estado de residencia	US
III-2	Solicitante y/o inventor	
III-2-1	Esta persona es:	solicitante e inventor
III-2-2	Solicitante para	US solamente
III-2-4	Nombre (Apellido, Nombre)	CASEBIER, David, S.
III-2-5	Dirección:	161 Ember Lane Carlisle, Massachussets 01741 Estados Unidos de América
III-2-6	Estado de nacionalidad	US
III-2-7	Estado de residencia	US
III-3	Solicitante y/o inventor	
III-3-1	Esta persona es:	solicitante e inventor
III-3-2	Solicitante para	US solamente
III-3-4	Nombre (Apellido, Nombre)	AZURE, Michael, T..
III-3-5	Dirección:	41 Flanders Road Henniker, New Hampshire 03242 Estados Unidos de América
III-3-6	Estado de nacionalidad	US
III-3-7	Estado de residencia	US
III-4	Solicitante y/o inventor	
III-4-1	Esta persona es:	solicitante e inventor
III-4-2	Solicitante para	US solamente
III-4-4	Nombre (Apellido, Nombre)	DISCHINO, Douglas, D.
III-4-5	Dirección:	76 Louis Road Middlefield, Connecticut 06455 Estados Unidos de América
III-4-6	Estado de nacionalidad	US
III-4-7	Estado de residencia	US
IV-1	Mandatario o representante común; o dirección para la correspondencia la persona identificada posteriormente es el que ha sido designado para actuar a favor del solicitante ante las Autoridades	mandatario

200
809

10130-PCT

PETITORIO PCT

Original (para PRESENTACION)

Internacional competentes como	
IV-1-1 Nombre	MINGO, Pamela
IV-1-2 Dirección:	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de América
IV-1-3 Teléfono No.	609-252-4000
IV-1-4 Facsímile No.	609-252-4526
IV-1-6 No. Registro Mandatario	48,256
IV-2 Mandatarios Adicionales	los mandatario(s) adicional(es) con la misma dirección que el agente nombrado primero
IV-2-1 Nombre(s)	BABAJKO, Susanne (32,880); BAXAM, Deanna (45,266); BOGIE, Terence (44,544); BERGEN, Briana (39,123); COHEN, Jacqueline M. (51,574); D'AMICO, Stephen (46,652); DAVIS, Stephen (26,693); DUNCAN, Laurelee (44,096); DUNCAN, Sammy (46,675); GIBBONS, Maureen (44,121); GOLIAN, Paul, D. (42,591); GREENBLATT, Gary, D. (47,609); GU, Henry, H. (55,227); KILCOYNE, John (33,100); KORSEN, Elliott (32,705); KRIEGER, Stuart, E. (28,731); LAMERDIN, John (44,858); LANGE, Keith (44,201); O'BRIEN, Maureen (42,043); PARLET, Nickki (44,996); PROVOOST, Jonathan (44,292); RODNEY, Burton (22,076); SHER, Audrey (39,024); SUN, Jing (45,914); VANATTEN, Mary, K. (39,408); WANG, Joseph, C. (44,391); WILLE, Louis, J. (32,954); WINSLOW, Anastasia (40,875); PATEL, Rena (41,412); ALGIERI, Aldo (31,697); CHIN, Jennifer (47,487); DUBOFF, Samuel (25,969); EPPERSON, James (52,867); MAKUJINA, Shah (41,174); RYAN, Richard, P. (30,491); VOLLES, Warren, K. (33,810); SCHMIDT, Richard D. (31,301)

V Designaciones

- V-1 La presentación de este petitorio constituye bajo la Regla 4.9(a), la designación de todos los Estados

3/1 310

10130-PCT

PETITORIO PCT

Original (para PRESENTACION)

	contratantes afiliados al PCT en la fecha de presentación internacional, para el otorgamiento de cualquier clase de protección disponible y, en donde sea aplicable, para el otorgamiento de las patentes tanto regional como nacional.	
VI-1	Reivindicación de Prioridad de la solicitud nacional más cercana	
VI-1-1	Fecha de presentación	28 abril 2004 (28.04.2004)
VI-1-2	Número	40/566,146
VI-1-3	País	US
VI-2	Reivindicación de Prioridad de la solicitud nacional más cercana	
VI-2-1	Fecha de presentación	25 abril 2005 (25.04.2005)
VI-2-2	Número	
VI-2-3	País	US
VI-2	Solicitud del documento de prioridad se solicita que la Oficina Receptora prepare y transmita a la Oficina Internacional una copia certificada de la(s) solicitud(es) previa(s) identificadas anteriormente como lo(s) artículo(s)	VI-1, VI-2
VII-1	Autoridad de Búsqueda Internacional	Oficina de Patentes y Marcas Registradas de los Estados Unidos de América (USPTO) (ISA/US)
VII-2	Petitorio para usar los resultados de la Búsqueda previa; referencia a este párrafo	
VII-2-1	Fecha de presentación	25 abril 2005 (25.04.2005)
VII-2-2	Número	DESCONOCIDO
VII-2-3	País	US
VIII	Declaraciones	Número de declaraciones
VIII-1	Declaración en cuanto a la Identidad del inventor	-
VIII-2	Declaración en cuanto al cargo del solicitante, en cuanto a la fecha de presentación internacional, para la aplicación y para que sea otorgada una patente	1
VIII-3	Declaración en cuanto al cargo del solicitante, en cuanto a la fecha de presentación interna-	1

312 311

10130-PCT

PETITORIO PCT

Original (para **PRESENTACION**)

	cional, para reivindicar la prioridad de la solicitud previa	
VIII-4	Declaración de la inventoría (solamente para los propósitos de la designación de los Estados Unidos de América)	-
VIII-5	Declaración en cuanto a las descripciones no perjudiciales o excepciones por la falta de novedad	-

312 312

10130-PCT
PETITORIO PCT

Original (para PRESENTACION)

VIII-2-1 Declaración: Autorización para Solicitar y para que sea otorgada una patente	
Declaración en cuanto al cargo del solicitante, en cuanto a la fecha de presentación internacional, para solicitar y para que sea otorgada una patente (Reglas 4.17(ii) y 51bis.1(a)(ii)), en un caso en donde la declaración bajo la Regla 4.17(iv) no es apropiada:	con relación a esta solicitud internacional
Nombre:	BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA COMPANY está autorizado para solicitar y para que le sea otorgada una patente en virtud de lo siguiente:
VIII-2-1	una cesión de CASEBIER, David, S., a favor de BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA COMPANY, fechada el 03 de agosto del 2004 (03.08 2004)
(iv)	
VIII-2-1 Esta declaración se hace Para los propósitos de:	todas las designaciones excepto la designación de los Estados Unidos de América
(ix)	

314/313

10130-PCT

PETITORIO PCT

Original (para PRESENTACION)

VIII-3-1 Declaración: Autorización para**Reivindicar la prioridad**

Declaración en cuanto al cargo

con relación a esta solicitud internacional

del solicitante, en cuanto a la

fecha de presentación interna-

cional, para reivindicar la prioridad

de la solicitud previa o en donde el

nombre del solicitante ha sido cambiado

desde la presentación de la solicitud

previa(Reglas 4.17(iii) y 51bis.1(a)(iii)),

Nombre:

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA
COMPANY está autorizado para reivindicar
la prioridad de la solicitud previa No.
60/566,146 en virtud de lo siguiente:

VIII-3-1

una cesión de CASEBIER, David, S., a
favor de BRISTOL-MYERS SQUIBB
PHARMA COMPANY, fechada el 03 de
agosto del 2004 (03.08.2004)

(iv)

VIII-3-1 Esta declaración se hace

todas las designaciones

Para los propósitos de:

(ix)

311 314

10130-PCT

PETITORIO PCT

Original (para PRESENTACION)

IX	Lista de verificación	número de hojas	carpetas electrónicas anexas
IX-1	Petitorio	8	sí
IX-2	Descripción	95	-
IX-3	Reivindicaciones	10	-
IX-4	Resumen	1	sí
IX-5	Dibujos	0	-
IX-7	TOTAL	114	
	Elementos anexos	documentos anexos	carpetas electrónicas anexas
IX-8	Hoja de cálculo de derechos	sí	-
IX-17	Disquete PCT-EASY	-	si
IX-18	Otros		
IX-18	Otros	acuse de recibo postal	
IX-18	Otros	Poder a favor de Bristol-Myers Squibb Pharma Company	
IX-18	Otros	Certificación	
IX-19	Figura de los dibujos la cual debe acompañar al resumen		
IX-20	Lenguaje de la solicitud Internacional	Inglés	
X-1	Firma del solicitante o mandatario o representante común		
		(Rúbrica)	
X-1-1	Nombre	MINGO, Pamela	
X-1-2	Nombre del que firma		
X-1-3	Cargo		

PARA USO DE LA OFICINA RECEPTORA SOLAMENTE

10-1	Fecha de recepción real de la solicitud internacional pretendida
10-2	Dibujos.
10-2-1	Recibidos
10-2-2	No recibidos
10-3	Fecha corregida de la recepción real debido a que se recibieron posteriormente pero a tiempo los papeles o dibujos que complementan la solicitud internacional pretendida

316
315

10130-PCT

PETITORIO PCT

Original (para PRESENTACION)

10-4	Fecha de la recepción a tiempo de las correcciones requeridas bajo el Artículo 11(2) del PCT	
10-5	Autoridad de la Búsqueda Internacional	ISA/US
10-6	Transmisión de la copia de búsqueda retardada hasta que se paguen los derechos de la búsqueda	

RESERVADO PARA LA OFICINA INTERNACIONAL

11-1	Fecha de recepción del ejemplar original por la Oficina Internacional	
------	---	--

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
EVELYN VAZQUEZ
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
EVELYN VAZQUEZ, NOTARY

CERTIFIED

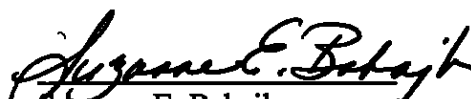
5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 10TH DAY OF OCTOBER 2006
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A272871
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Bradley Abelow

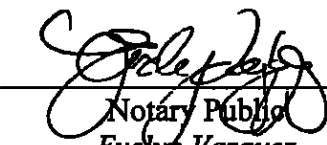
AFFIDAVIT

I, Suzanne E. Babajko, Senior Patent Counsel, Patent Department –
Bristol-Myers Squibb Pharma Company do hereby certify that this document is a
notarized true and accurate copy of the original assignment signed by the inventors.


Suzanne E. Babajko
Senior Patent Counsel

STATE OF NEW JERSEY)
)
COUNTY OF MERCER) ss.

Subscribed before me on this 28th day of September, 2006



Notary Public
Evelyn Vazquez
Notary Public of New Jersey
No. 2106805
My Commission Expires December 9, 2007
Registered in Middlesex County

(SEAL)



814 318

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

500050857A

500050857A

SEPTEMBER 20, 2005

PTAS

WARREN K. VOLLES
P.O. BOX 4000
PATENT DEPARTMENT
PRINCETON, NJ 08543-4000

**UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT**

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT DIVISION OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE MICROFILM COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE EMPLOYEE WHOSE NAME APPEARS ON THIS NOTICE AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT SERVICES DIVISION, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 09/20/2005

REEL/FRAME: 016557/0619
NUMBER OF PAGES: 7

BRIEF: CORRECTIVE ASSIGNMENT TO CORRECT THE NAME OF ASSIGNEE (OUR ERROR ON RECORDATION SHEET) PREVIOUSLY RECORDED ON REEL 016549 FRAME 0262. ASSIGNOR(S) HEREBY CONFIRMS THE CORRECT ASSIGNEE IS BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA COMPANY.

ASSIGNOR:
RADEKE, HEIKE S.

DOC DATE: 06/17/2005

ASSIGNOR:
CASEBIER, DAVID S.

DOC DATE: 06/16/2005

ASSIGNOR:
DISCHINO, DOUGLAS D.

DOC DATE: 06/16/2005

ASSIGNOR:

AZURE, MICHAEL T.

DOC DATE: 06/17/2005

305
319

016557/0619 PAGE 2

ASSIGNEE:

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA
COMPANY

P.O. BOX 4000

PRINCETON, NEW JERSEY 08543-4000

SERIAL NUMBER: 11113486

FILING DATE: 04/25/2005

PATENT NUMBER:

ISSUE DATE:

TITLE: CONTRAST AGENTS FOR MYOCARDIAL PERFUSION IMAGING

KIMBERLY WHITE, EXAMINER

ASSIGNMENT DIVISION

OFFICE OF PUBLIC RECORDS

ASSIGNMENT

34 320

We,

Heike S. Radeke residing at 15 Seaver Farm Lane
South Grafton, Massachusetts 01560
United States of America

David S. Casebier residing at 161 Ember Lane
Carlisle, Massachusetts 01741
United States of America

Michael T. Azure residing at 41 Flanders Road
Henniker, New Hampshire 03242
United States of America

Douglas D. Dischino residing at 76 Louis Road
Middlefield, Connecticut 06455
United States of America,

pursuant to contractual obligations heretofore assumed by us and/or for good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, do hereby sell and assign to Bristol-Myers Squibb Pharma Company, a Delaware corporation, having a place of business at Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, NJ 08543-4000, its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest, which includes the right to and full benefit of such priorities as may now or hereafter be granted to us by local laws or by treaty, including any international convention for the protection of industrial property, in and for all countries of the world, including the United States and its territories and possessions, in and to the invention entitled:

Contrast Agents for Myocardial Perfusion Imaging

invented by us and described in the non-provisional United States patent application

Application No. 11/113,486, filed April 25, 2005,

Including said non-provisional United States patent application and any application claiming priority from said non-provisional application, filed in any country, and any patents which may be issued and/or granted thereon, and all divisions, continuations, reissues, reexamination certificates and extensions thereof in all countries, the said interest being the entire ownership of said invention and all of said applications, patents (including reissue patents), extensions and reexamination certificates to be held and enjoyed by the said Bristol-Myers Squibb Pharma Company and its

successors and assigns to the full end of the terms to which said patents (including reissue patents), extensions and reexamination certificates may be granted and/or issued, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made;

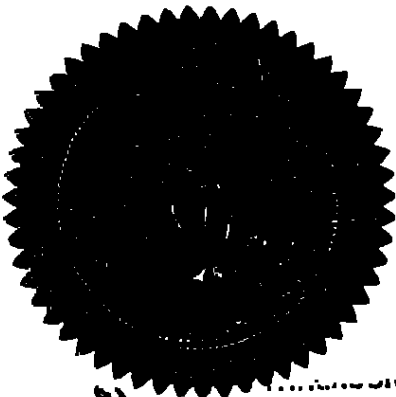
And we hereby agree to communicate to said assignee or its representatives any facts known to us respecting said invention, to testify in any legal proceedings, to sign and/or execute any further documents and/or instruments which may be necessary, lawful and proper in and/or for the filing and/or prosecution of all applications, including divisional, continuation and reissue applications, extensions and reexamination certificates and/or the granting and/or issuance thereof and/or to otherwise secure title to said invention and all of said applications, patents (including reissue patents, extensions and reexamination certificates in said assignee, and in general to do everything possible to aid said assignee, its successors and assigns to obtain and enforce proper protection for said invention in all countries.

Signed this 17 day of June, 2005 by Heike S. Radeke
Heike S. Radeke

Acknowledgement

State of MASSACHUSETTS)
County of MIDDLESEX) ss:

On this 17 day of JUNE, 2005, before the undersigned, personally appeared Heike S. Radeke, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he executed the same, of his own free will for the purpose set forth.



Notary Public
Commonwealth of Massachusetts
My Commission Expires
April 10, 2012

Mary S. Radeke
Notary Public

COMMISSION EXPIRES: 4/13/2012

Signed this 16th day of June, 2005 by

David S. Casebler

Acknowledgement

State of MASSACHUSETTS

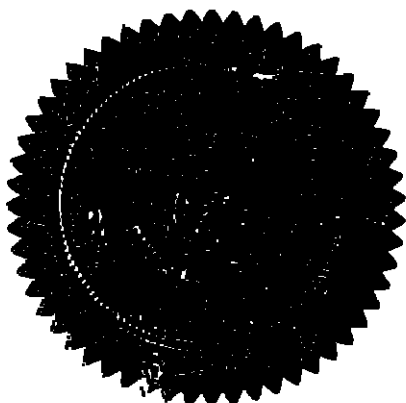
County of MIDDLESEX

)
)
)
ss:

On this 16 day of JUNE, 2005, before the undersigned, personally appeared David S. Casebler, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he executed the same, of his own free will for the purpose set forth.

Mary S. Atkinson
Notary Public

COMMISSION EXPIRES: 4/13/2012



MARY S. ATKINSON
Notary Public
Commonwealth of Massachusetts
My Commission Expires
April 13, 2012

323

Worldwide
Case 10130 NP

Signed this 17 day of JUNE, 2005 by Michael T. Azure

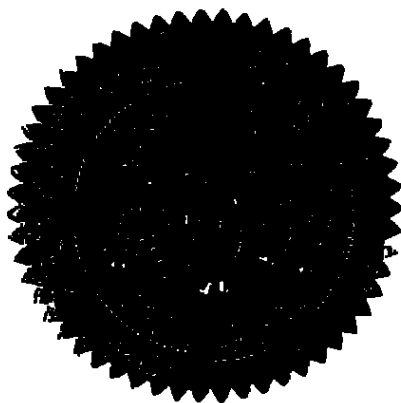
Acknowledgement

State of MASSACHUSETTS)
County of MIDDLESEX) ss:

On this 17 day of JUNE, 2005, before the undersigned, personally appeared Michael T. Azure, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he executed the same, of his own free will for the purpose set forth.

Mary S. Atkinson
Notary Public

COMMISSION EXPIRES: 4/13/2012



MARY S. ATKINSON
Notary Public
Commonwealth of Massachusetts
My Commission Expires
April 13, 2012

Signed this 16 day of June, 2005 by Douglas D. Dischino
Douglas D. Dischino

Acknowledgement

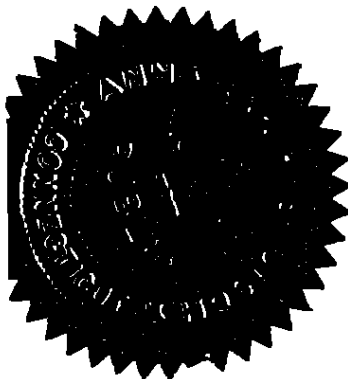
State of Connecticut)
County of New Haven) ss: Wallingford

On this 16 day of June, 2005, before the undersigned, personally appeared Douglas D. Dischino, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he executed the same, of his own free will for the purpose set forth.

Annmarie Rodich
Notary Public

COMMISSION EXPIRES: March 31, 2010

(Seal)



ANNMARIE RODICH
NOTARY PUBLIC
MY COMMISSION EXPIRES MARCH 31, 2010

PATENTS ONLY

226

325

To the Honorable Director of the US Patent and Trademark Office: Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name of conveying party(ies):

David S. Casebier

2. Name and address of receiving party(ies)

Name: Bristol-Myers Squibb Pharma Company

Internal Address: _____

Additional name(s) of conveying party(ies) attached? ☐ Yes ☒ No

3. Nature of conveyance:

☒ Assignment☐ Merger☐ Security Agreement☐ Change of Name☐ Other _____Street Address: Lawrenceville-Princeton RoadCity: Princeton State: NJ ZIP: 08543-4000Additional name(s) & address(es) attached? ☐ Yes ☒ NoExecution Date: August 3, 2004

4. Application number(s) or patent number(s):

If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is: _____

A. Patent Application No.(s)

60/566,146

B. Patent No.(s)

Additional numbers attached? ☐ Yes ☒ No

5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:

Name: Stephen B. DavisInternal Address: Bristol-Myers Squibb CompanyPatent DepartmentStreet Address: P.O. Box 4000City: Princeton State: NJ ZIP: 08543-4000

6. Total number of applications and patents involved: 1

7. Total fee (37 CFR 3.41)

\$ 40☐ Enclosed☒ Authorized to be charged to deposit account and any other additional fees required.

8. Deposit account number:

19-3880 (in the name of Bristol-Myers Squibb Company)

(Attach duplicate copy of this page if paying by deposit account)

DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.

To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

Pamela A. Mingo, Ph.D.Name of Person Signing
Reg. No. 48,256

Signature

April 26, 2005

Date

Total number of pages including cover sheet, attachments, and document: 5

Fax documents to be recorded with required cover sheet information to: 703-306-5995

PATENTS ONLY

[Handwritten: 326]

To the Honorable Director of the US Patent and Trademark Office: Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name of conveying party(ies):

David S. Casebler

2. Name and address of receiving party(ies)

Name: Bristol-Myers Squibb Pharma Company

Internal Address: _____

Additional name(s) of conveying party(ies) attached? ☐ Yes ☒ No

3. Nature of conveyance:

☒ Assignment

☐ Merger

☐ Security Agreement

☐ Change of Name

☐ Other _____

Street Address: Lawrenceville-Princeton Road

City: Princeton State: NJ ZIP: 08543-4000

Execution Date: August 3, 2004

Additional name(s) & address(es) attached? ☐ Yes ☒ No

4. Application number(s) or patent number(s):

If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is: _____

A. Patent Application No.(s)

60/566,146

B. Patent No.(s)

Additional numbers attached? ☐ Yes ☒ No

5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:

Name: Stephen B. Davis

Internal Address: Bristol-Myers Squibb Company

Patent Department

Street Address: P.O. Box 4000

City: Princeton State: NJ ZIP: 08543-4000

6. Total number of applications and patents involved: 1

7. Total fee (37 CFR 3.41) \$ 40

☐ Enclosed

☒ Authorized to be charged to deposit account and any other additional fees required.

8. Deposit account number:

19-3880 (in the name of Bristol-Myers Squibb Company)

(Attach duplicate copy of this page if paying by deposit account)

DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.

To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

Pamela A. Mingo, Ph.D.

Name of Person Signing
Reg. No. 48,258

[Handwritten Signature: Pamela A. Mingo]

Signature

April 26, 2005

Date

Total number of pages including cover sheet, attachments, and document: 5

Fax documents to be recorded with required cover sheet information to: 703-306-5995

ASSIGNMENT

327 327

WHEREAS, I David S. Casebier, hereinafter referred to as the assignor, residing at 161 Ember Lane, Carlisle, MA 01741, am the inventor of certain inventions or improvements for which I have filed a provisional application in the United States Patent and Trademark Office, identified as Application No. 60/566,146, filed April 28, 2004, entitled Contrast Agents For Myocardial Perfusion Imaging; and

WHEREAS, Bristol-Myers Squibb Pharma Company, hereinafter referred to as the assignee, of P.O. Box 4000, Princeton, New Jersey 08543-4000, a corporation of Delaware is desirous of acquiring the entire right, title and interest in and to the said inventions or improvements and in and to the said provisional application, and to any patent application(s) corresponding thereto, and in, to and under any and all Letters Patent which may be granted on or as a result thereof in any and all countries:

NOW, THEREFORE, for and in consideration of the sum of One Dollar (\$1.00) to me in hand paid by said assignee, and other good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, I, the said assignor, have sold, assigned, transferred and set over, and by these presents do hereby sell, assign, transfer and set over, to said assignee, the entire right, title and interest in and to said inventions or improvements and said provisional application and any and all corresponding patent application(s), and continuations, divisions and renewals of and substitutes for said corresponding patent application(s), and in, to and under any and all Letters Patent which may be granted on or as a result thereof in the United States and any and all other countries, and any re-issue or re-issues or extension or extensions of said Letters Patent, and assign to and authorize said assignee to file in my name corresponding patent applications for Letters Patent in all countries, the same to be held and enjoyed by said assignee, its successors, assigns, nominees or legal representatives, to the full end of the term or terms for which said Letters Patent respectively may be granted, reissued or extended, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by me had this assignment, sale and transfer not been made.

AND I hereby covenant that I have full right to convey the entire interest herein assigned, and that I have not executed and will not execute any agreement in conflict herewith, and I further covenant and agree that I will each time request is made and without undue delay, execute and deliver all such papers as may be necessary or desirable to perfect the title to said inventions or improvements, said provisional application, said corresponding patent application(s) and said Letters Patent to said assignee, its successors, assigns, nominees or legal representatives, and I agree to communicate to said assignee, or to its nominee all known facts respecting said inventions or improvements, said provisional application, said corresponding patent application(s) and said Letters Patent, to testify in any legal proceedings, to sign all lawful papers, to execute all disclaimers and divisional, continuing, reissue and foreign applications, to make all rightful oaths, and generally to do everything possible to aid said assignee, its successors, assigns, nominees and legal

representatives to obtain and enforce for its or their own benefit proper patent protection for said inventions or improvements in any and all countries. 328

AND I hereby authorize and request the Commissioner of Patents and Trademarks of the United States and any official of any country or countries foreign to the United States whose duty it is to issue patents on any applications as aforesaid, to issue to said assignee, as assignee of the entire right, title and interest, any and all Letters Patent for said inventions or improvements, including any and all Letters Patent of the United States which may be issued and granted on or as a result of any corresponding patent application(s) aforesaid, in accordance with the terms of this assignment.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and seal.

3 August, 2004

Date

[Signature]
DAVID S. CASEBIER

(L.S.)



STATE OF MASSACHUSETTS :
: SS
COUNTY OF MIDDLESEX :

On this 3rd day of AUGUST year of 2004, before me personally came the above named David S. Casebier to me personally known and known to me to be the same individual who executed the foregoing assignment, and who acknowledged to me that execution of the same was of that person's own free will for the use and purposes therein set forth.

[Signature]
Notary Public

MASSACHUSETTS ALL-PURPOSE A KN WLEDGMENT

Gov. Exec. Ord. 4455 (03-13), 25(d)

Commonwealth of Massachusetts

County of Massachusetts } ss.

On this the 3rd day of AUGUST, 2004, before me,

Karen L. Clark, the undersigned Notary Public,

personally appeared Dave S. Casebier

proved to me through satisfactory evidence of identity, which was/were

MASSACHUSETTS STATE DRIVERS LICENSE

to be the person(s) whose name(s) is/are signed on the preceding or attached document, and acknowledged to me that he/she/they signed it voluntarily for its stated purpose(s.)

☐ as partner(s) for _____

Name of Partnership

_____, a partnership.

☒ as DIRECTOR OF CHEMISTRY for

Title of Office

BRISTOL MERS SQUAD a corporation.

Name of Corporation

☐ as attorney in fact for _____

Name of Principal Signer

_____, the principal.

☐ as _____ for _____

Type of Capacity

_____, a/the _____

Name of Person/Entity

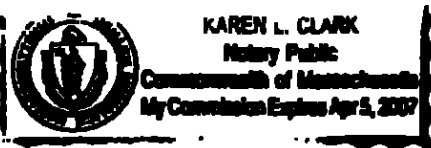
Type of Entity

Karen L. Clark

Signature of Notary Public

Karen L. Clark

Printed Name of Notary



Place Notary Seal and/or Any Stamp Above

My Commission Expires April 5 2007

OPTIONAL

Although the information in this section is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document: _____

Document Date: _____ Number of Pages: _____

Signer(s) Other Than Named Above: _____

Right Thumbprint of Signer

Top of thumb here

PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1
 Stylesheet Version v1.1

09/20/2005
 500050857

330

SUBMISSION TYPE:	CORRECTIVE ASSIGNMENT
NATURE OF CONVEYANCE:	Corrective Assignment to correct the name of Assignee (our error on recordation sheet) previously recorded on Reel 016549 Frame 0262. Assignor(s) hereby confirms the correct assignee is Bristol-Myers Squibb Pharma Company.

CONVEYING PARTY DATA

Name	Execution Date
Hefke S. Redeke	06/17/2005
David S. Casabier	06/18/2005
Douglas D. Dischino	06/18/2005
Michael T. Azure	06/17/2005

RECEIVING PARTY DATA

Name:	Bristol-Myers Squibb Pharma Company
Street Address:	P.O. Box 4000
City:	Princeton
State/Country:	NEW JERSEY
Postal Code:	08543-4000

PROPERTY NUMBERS Total: 1

Property Type	Number
Application Number:	11113486

CORRESPONDENCE DATA

Fax Number: (809)252-4528
Correspondence will be sent via US Mail when the fax attempt is unsuccessful.
 Phone: 2038776997
 Email: lorlann.jazmarczyk@bms.com
 Correspondent Name: Warren K. Volles
 Address Line 1: P.O. Box 4000
 Address Line 2: Patent Department
 Address Line 4: Princeton, NEW JERSEY 08543-4000

NAME OF SUBMITTER:	Warren K. Volles
---------------------------	------------------

Total Attachments: 5

11113486 00000000

source=10130_NP Assignment#page1.tif
source=10130_NP Assignment#page2.tif
source=10130_NP Assignment#page3.tif
source=10130_NP Assignment#page4.tif
source=10130_NP Assignment#page5.tif

331

332

332/ 332

**TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL del documento de cesión de la solicitud de patente a
Bristol-Myers Squibb Pharma Company, firmado por los cedentes y el
cesionario.**

APOSTILLE
(CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

- 1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA**
- 2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR
EVELYN VAZQUEZ**
- 3. ACTUANDO EN CAPACIDAD DE
NOTARIO PÚBLICO DE NEW JERSEY**
- 4. LLEVA EL SELLO/TIMBRE DE:
EVELYN VAZQUEZ, NOTARIO**

CERTIFICADO

- 5. EN TRENTON, NEW JERSEY**
- 6. EL 10 DE OCTUBRE DE 2006**
- 7. POR: Bradley I. Abelow, TESORERO DE NEW JERSEY**
- 8. NO. A272871**
- 9. SELLO/TIMBRE**
- 10. FIRMA**

Bradley Abelow (firma)

334/ 333

10130-PCT

Declaración Jurada por Escrito

Yo, Suzanne E. Babajko, Abogado Principal de Patentes, Departamento de Patentes - Bristol-Myers Squibb Pharma Company certifico que esta una copia notariada, verdadera y precisa de la cesión original firmada por los inventores.

(Firma)
Suzanne E. Babajko

ESTADO DE NEW JERSEY)
)
CONDADO DE MERCER) ss.

Firmado ante mi este 28 de septiembre de 2006

(Firma)
Notario Público
Evelyn Vazquez
Notario Público de New Jersey
No. 2106805
Mi comisión expira diciembre 9 de 2007
Registrado en el condado de Middlesex

[Sello]

SEPTIEMBRE 20 DE 2005

WARREN K. VOLLES
CASILLA POSTAL 4000
DEPARTAMENTO DE PATENTES
PRINCETON, NJ 08543-4000

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS
INFORME DE GRABACIÓN DE DOCUMENTO DE CESION

EL DOCUMENTO ADJUNTO HA SIDO GRABADO POR LA DIVISIÓN DE CESIONES DE LA OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS. HAY DISPONIBLE UNA COPIA COMPLETA EN MICROFILME EN EL CUARTE DE BÚSQUEDA DE CESIONES EN EL NÚMERO DE ROLLO Y CUADRO REFERENCIADOS ABAJO.

POR FAVOR REVISE TODA LA INFORMACIÓN CONTENIDA EN ESTE INFORME. LA INFORMACIÓN CONTENIDA EN ESTE INFORME DE GRABACIÓN REFLEJA LOS DATOS PRESENTES EN EL SISTEMA DE ASIGNACIÓN DE PATENTES Y MARCAS. SI USTED ENCUENTRA CUALQUIER ERROR O TIENE PREGUNTAS CONCERNIENTES A ESTE INFORME, PUEDE CONTACTAR AL EMPLEADO CUYO NOMBRE APARECE EN ESTE INFORME AL 703-308-9723. POR FAVOR ENVÍE LA SOLICITUD DE CORRECCIÓN A: OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS, DIVISIÓN DE CESIONES, ASIGNACIÓN DE CASILLAS, CG-4, 1213 JEFFERSON DAVIS HWY, SUITE 320, WASHINGTON, D.C.20231.

FECHA DE GRABACIÓN: 09/20/2005

ROLLO/CUADRO: 016557/0619

NÚMERO DE PÁGINAS: 7

RESUMEN: CESIÓN DE INTERÉS DEL CEDENTE (VER DOCUMENTO PARA DETALLES).

CEDENTE:

RADEKE, HEIKE S.

FECHA DE DOC: 06/17/2005

CEDENTE:

CASEBIER, DAVID S.

FECHA DE DOC: 06/16/2005

CEDENTE:

DISCHINO, DOUGLAS D.

FECHA DE DOC: 06/16/2005

016557/0619 PAGINA 2

CESIONARIO:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA COMPANY
CASILLA POSTAL 4000
PRINCETON, NEW JERSEY 08543-4000**

NÚMERO DE SERIE: 11113486

FECHA DE PRESENTACIÓN: 05/24/2005

NÚMERO DE PATENTE:

FECHA DE EMISIÓN:

**TÍTULO: AGENTES DE CONTRASTE PARA GENERACION DE IMÁGENES POR PERFUSION
DEL MIOCARDIO**

**KIMBERLY WHITE, EXAMINADOR
DIVISIÓN DE CESIONES
OFICINA DE REGISTROS PÚBLICOS**

336

CESIÓN DE PATENTE

Versión electrónica v1.1 09/20/2005
Versión de la hoja v1.1 500050857

TIPO DE PRESENTACIÓN:	CESIÓN NUEVA										
NATURALEZA DEL ACUERDO:	Cesión correctiva para corregir el nombre del cesionario (nuestro error en la hoja de registro) registrado anteriormente en el rollo 016549 cuadro 0262. Los Cedentes confirman por la presente que el nombre correcto del Cesionario es Bristol-Myers-Squibb Pharma Company										
DATOS DE LA PARTE CEDENTE:											
<table><tr><td>Nombre</td><td>Fecha de ejecución</td></tr><tr><td>Helke S. Radeke</td><td>06/17/2005</td></tr><tr><td>David S. Casebler</td><td>06/16/2005</td></tr><tr><td>Douglas D. Diechino</td><td>06/16/2005</td></tr><tr><td>Michael T. Azure</td><td>06/17/2005</td></tr></table>		Nombre	Fecha de ejecución	Helke S. Radeke	06/17/2005	David S. Casebler	06/16/2005	Douglas D. Diechino	06/16/2005	Michael T. Azure	06/17/2005
Nombre	Fecha de ejecución										
Helke S. Radeke	06/17/2005										
David S. Casebler	06/16/2005										
Douglas D. Diechino	06/16/2005										
Michael T. Azure	06/17/2005										
DATOS DE LA PARTE QUE RECIBE											
<table><tr><td>Nombre:</td><td>Bristol-Myers Squibb Pharma Company</td></tr><tr><td>Dirección:</td><td>Casilla Postal 4000</td></tr><tr><td>Ciudad:</td><td>Princeton</td></tr><tr><td>Estado/Pais:</td><td>NEW JERSEY</td></tr><tr><td>Código Postal:</td><td>08543-4000</td></tr></table>		Nombre:	Bristol-Myers Squibb Pharma Company	Dirección:	Casilla Postal 4000	Ciudad:	Princeton	Estado/Pais:	NEW JERSEY	Código Postal:	08543-4000
Nombre:	Bristol-Myers Squibb Pharma Company										
Dirección:	Casilla Postal 4000										
Ciudad:	Princeton										
Estado/Pais:	NEW JERSEY										
Código Postal:	08543-4000										
NUMEROS DEL PROPIETARIO Total: 1											
<table><tr><td>Tipo de Propiedad</td><td>Número</td></tr><tr><td>Número de solicitud</td><td>11113486</td></tr></table>		Tipo de Propiedad	Número	Número de solicitud	11113486						
Tipo de Propiedad	Número										
Número de solicitud	11113486										
DATOS DE CORRESPONDENCIA											
NUMERO DE FAX: (609) 252-4526 <i>La correspondencia se enviará por Correo de Estados Unidos cuando los intentos de hacerlo por fax no sean exitosos.</i> Teléfono: 2036776997 Email: lorian.krazmercyk@bms.com Nombre de destinatario: Warren K. Volles Dirección línea 1: Casilla Postal 4000 Dirección línea 2: Departamento de patentes Dirección línea 4: Princeton, NEW JERSEY 08543-4000											
NOMBRE DE LA PERSONA QUE FIRMA	Warren K. Volles										
Anexos totales: 5											
fuente=10130_NP Cesión#página 1.tif fuente=10130_NP Cesión#página 2.tif fuente=10130_NP Cesión#página 3.tif fuente=10130_NP Cesión#página 4.tif fuente=10130_NP Cesión#página 5.tif											

457 337

CESIÓN

Nosotros,

Heike S. Radeke residente en 15 Seaver Farm Lane
South Grafton, Massachussets 01560
Estados Unidos de América

David S. Casebier residente en 161 Ember Lane
Carlisle, Massachussets 01741
Estados Unidos de América

Michael T Azure residente en 41 Flanders Road
Henniker, New Hampshire 03242
Estados Unidos de América

Douglas D. Dischino residente en 76 Luois Road
Middlefield, Connecticut 06455
Estados Unidos de América

en virtud de obligaciones contractuales hasta ahora asumidas por nosotros y/o en buena y valiosa consideración, el recibo y suficiencia del mismo se reconoce aquí, por medio de la presente vendemos y cedemos a **Bristol-Myers Squibb Company**, una corporación de Delaware, que funciona en Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, NJ 08534-4000, sus sucesores, cedentes y representantes legales, todo nuestro derecho, título e interés, el cual incluye el beneficio correcto y completo de tales prioridades que puedan ser concedidas ahora o en adelante a nosotros por leyes locales o tratados, incluyendo cualquier convenio internacional para la protección de propiedad industrial, en y para todos los países del mundo, incluyendo a los Estados Unidos y sus territorios y posesiones, en y a la invención titulada:

Agentes de contraste para generación de imágenes del miocardio por perfusión

inventado por nosotros y descrito en la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos

Solicitud No. 11/113,486, presentada e abril 25 de 2005.

incluyendo dicha solicitud de patente no provisional de los Estados Unidos y cualquier solicitud que reivindique prioridad de dicha solicitud provisional, presentada en cualquier país, y cualquier patente que pueda ser emitida y/o otorgada a la misma, y todas las divisiones, continuaciones, reemisiones, certificado de reexaminación y extensiones de la misma en todos los países, dicho interés siendo la propiedad total de dicha invención y de todas dichas solicitudes, patentes (incluyendo patentes

~~334~~ 338

Firmado este 17 de junio de 2005 por

ESTADO DE Massachusetts)
) ss.
CONDADO DE Middlesex)

(Firma)

LA COMISIÓN EXPIRA: 4/13/2012

MARY S. ARKINSON
Notario Público
Mancomunidad de Massachusetts
Mi comisión expira
Abril 13 de 2012

340 339

Firmado este 16 de junio de 2005 por _____
(Firma)
David S. Casebier

ESTADO DE Massachusetts)
) ss.
CONDADO DE Middlesex)

En este 16 de junio de 2005, ante el suscrito, apareció personalmente David S. Casebier, a quien conozco como la misma persona descrita en y que ejecutó el instrumento anterior, y reconoció que lo ejecutó de su libre voluntad para el propósito allí establecido.

(Firma)

LA COMISIÓN EXPIRA: 4/13/12

Hay un sello que dice:

MARY S. ARKINSON
Notario Público
Mancomunidad de Massachusetts
Mi comisión expira
Abril 13 de 2012

.....

Firmado este 17 de junio de 2005 por _____
(Firma)
Michael T. Azure

ESTADO DE Massachusetts)
) ss.
CONDADO DE Middlesex)

En este 17 de junio de 2005, ante el suscrito, apareció personalmente Michael T. Azure, a quien conozco como la misma persona descrita en y que ejecutó el instrumento anterior, y reconoció que lo ejecutó de su libre voluntad para el propósito allí establecido.

(Firma)

LA COMISIÓN EXPIRA: 4/13/12

Hay un sello que dice:

MARY S. ARKINSON
Notario Público
Mancomunidad de Massachusetts
Mi comisión expira
Abril 13 de 2012

340

Firmado este 16 de junio de 2005 por

(Firma)
Douglas D. Dischino

ESTADO DE Connecticut)
CONDADO DE New Haven) ss.

En este 16 de junio de 2005, ante el suscrito, apareció personalmente Douglas D. Dischino, a quien conozco como la misma persona descrita en y que ejecutó el instrumento anterior, y reconoció que lo ejecutó de su libre voluntad para el propósito allí establecido.

(Firma)

LA COMISIÓN EXPIRA: Marzo 31 de 2010

Hay un sello que dice:

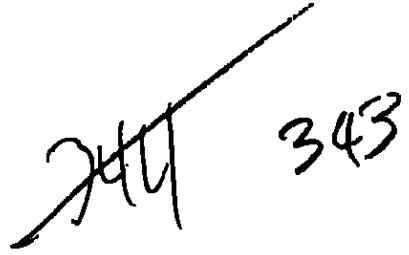
ANNAMARIE BODISCH
NOTARIO PUBLICO
MI COMISION EXPIRA MARZO 31 DE 2010

Número total de páginas incluyendo la portada, anexos, y documentos: 5

347 342

FORMULARIO PTO-1585 (Rev. 8-93) OMB No. 0651-0011 (exp. 4/94) TU0059 (PSP)		PORTADA DEL FORMULARIO DE REGISTRO SOLO PATENTES		Departamento de Comercio de los Estados Unidos Oficina de Marcas y Patentes	
Al Honorable Comisionado de Marcas y Patentes: por favor registre los documentos originales adjuntos o copias de los mismos.					
10. Nombre de la(s) parte(s) cedente(s): Davis S. Casebier		11. Nombre y dirección de la(s) parte(s) que recibe(n) Nombre: <u>Bristol-Myers Squibb Company</u> Dirección Interna: _____ _____ _____ Dirección: <u>Lawrenceville-Princeton Road</u> _____ _____ Ciudad: <u>Princeton</u> Estado: <u>NJ</u> ZIP: <u>08543-4000</u>			
Se adjunta(n) nombre(s) adicional(es) de la(s) parte(s) cedente(s) ☐ SI ☒ No		¿Se adjunta(n) nombre(s) y dirección(es) adicional(es)? ☐ SI ☒ No			
12. Naturaleza del traspaso: ☒ Cesión ☐ Fusión ☐ Acuerdo de Seguridad ☐ Cambio de Nombre ☐ Otro: _____					
Fecha de Ejecución: <u>Agosto 3 de 2004</u>					
13. Número(s) de Solicitud o número(s) de Patente: Si este documento está siendo entregado junto con una nueva solicitud, la fecha de ejecución de la solicitud es: ____ C. Solicitud(es) de Patente No(s). <u>11/566,146</u> D. No(s). de Patente _____ ¿Se adjuntan números adicionales? ☐ SI ☒ No					
14. Nombre y dirección de la parte a quien se le debe enviar la correspondencia de los documentos concernientes: Nombre: <u>Stephen B. Davis</u> Dirección Interna: <u>Bristol-Myers Squibb Company</u> <u>Departamento de Patentes</u> Dirección: <u>Apartado Postal 4000</u> Ciudad: <u>Princeton</u> Estado: <u>NJ</u> ZIP: <u>08542-4000</u>		15. Número total de solicitudes y patentes involucradas: <u>1</u> 16. Tarifa Total (37 CFR \$ <u>3.41</u> <u>40</u>) ☐ Adjunta ☒ Autorización para ser cargada a una cuenta de depósito y cualquier otra tarifa adicional requerida. 17. Número de cuenta depósito: <u>19-3680 (a nombre de Bristol-Myers Squibb Company)</u> (Anexar copia por duplicado de esta página si se paga por cuenta de depósito)			
NO USAR ESTE ESPACIO					
18. Declaración y firma: Hasta donde se y creo, la información anterior es veraz y correcta y cualquier copia adjunta es una copia veraz del documento original. Pamela A. Mingo, Ph.D. Nombre de la persona que firma Reg. No. 48,256 (Firma) Firma Abril 26 de 2005 Fecha ☐ Certificado de envío por el reverso Número total de páginas incluyendo la portada, anexos, y documentos: 5					

EXPEDIENTE NO: 10130 (BMS-2535)


PATENTE
Único inventor
(Solicitud provisional:
Solicitud desconocida)

CESION

CONSIDERANDO QUE, yo, David S. Casebier, en adelante referido como el cedente, residiendo en 161 Ember Lane, Carlisle, MA 01741, soy el inventor de ciertas invenciones o mejoras para las cuales he presentado una solicitud provisional de patente en la Oficina de marcas y patentes de Estados Unidos, identificada como la solicitud No. 60/566,146 presentada en abril 28 de 2004, titulada Agentes de contraste para generación de imágenes del miocardio por perfusión; y

CONSIDERANDO QUE, Bristol-Myers Squibb Pharma Company, en adelante referido como el Cesionario, de Casilla Postal 4000, Princeton, New Jersey 08543-4000, una corporación de Delaware esta deseosa de adquirir la totalidad del derecho, título e interés en y para dichas invenciones o mejoras y en y para dicha solicitud provisional, y cualquier solicitud de patente correspondiente a la misma, y en, para y bajo cualquier otra patente que pueda ser concedida sobre o como resultado de la misma en cualquiera y todos los países.

AHORA, POR LO TANTO, por y en consideración de la suma de un dólar (\$1.00) a mi pagada por el cesionario, y otra consideración buena y valiosa, el recibo de la cual se reconoce por la presente, yo, el dicho cedente, he vendido, cedido, transferido y traspasado, y por la presente vendo, cedo, transfiero y traspaso, a dicho cesionario, la totalidad del derecho, título e interés en y para dichas invenciones o mejoras y dicha solicitud provisional, y continuaciones, divisiones y renovaciones de y sustitutos por dicha solicitud de patente correspondiente, y en, para y bajo cualquiera y todas las patentes que puedan ser concedidas sobre o como resultado de la misma en Estados Unidos y cualquiera y todos los demás países, y cualquier reemisión, o reemisiones o extensiones o extensiones de dicha patente, y cedo a y autorizo a dicho cesionario a presentar a nombre mío las solicitudes de patente correspondientes en todos los países, para que las mismas sean tenidas y disfrutadas por dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios, nominados o representantes legales, en la plenitud del término o términos por los cuales se concedan reemitan o extiendan dichas patentes respectivamente, tan plena y completamente como serían tenidas y disfrutadas las mismas por mí si no se hubiere hecho esta cesión, venta y transferencia.

Y por la presente informo que tengo pleno derecho a transferir la totalidad del interés aquí cedido, Y que no he ejecutado y no ejecutaré ningún acuerdo en conflicto con este, y además informo y acepto que cada vez que se haga la petición y sin demoras indebidas, ejecutaré y entregaré todos aquellos documentos que sean necesarios deseables para perfeccionar el título de dichas invenciones o mejoras, dicha solicitud provisional, dicha solicitud de patente correspondiente y dichas patentes a dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios, nominados o representantes legales, y acuerdo que comunicaré a dicho cesionario, o su nominado todos los hechos conocidos respecto a dichas invenciones o mejoras, dicha solicitud provisional, dichas solicitudes de patente correspondientes y dichas patentes, a testificar en cualquier proceso legal, a firmar todos los documentos legales, a ejecutar todos los descargos y solicitudes divisionales, de continuación, reemisión y extranjeras, a hacer todos los juramentos legales y generalmente a hacer todo lo posible para ayudar a dicho cesionario, su sucesores, cesionarios, nominados y representantes legales

~~341~~ 344

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, e puesto mi firma y sello.

(Firma) _____ (L.S.) _____

DAVID S CASEBIER

Este 3 de agosto de 2004, ante mi personalmente apareció el arriba nombrado David S Casebier a quien conozco personalmente y reconozco como el mismo individuo que ejecutó la anterior cesión, y quien reconoció ante mi que la ejecución de la misma fue de libre voluntad de esa persona para los propósitos allí establecidos.

Hay un sello que dice:

KAREN L. CLARK
Notario Público
Mancomunidad de Massachussets
Mi comisión expira abril 5 de 2007

345 345

RECONOCIMINETO MULTIPROPOSITO DE MASSACHUSETTS

Mancomunidad de Massachussets
Condado de Massachussets)
} ss.

En este 3 de agosto de 2004, ante mi, Karen L. Clark. El suscrito notario público, apareció personalmente Dave S. Casebier, quien demostró ante mi por medio de evidencia de identidad satisfactoria, la cual fue la licencia de conducción de Massachussets, ser la persona cuyo nombre esta firmado en el documento precedente anexo, y reconoció ante mi que firmó de manera voluntaria para el propósito establecido.

- ☐ como socio para _____ una sociedad.
- ☒ como Director de química para Bristol-Myers Squibb una corporación.
- ☐ como abogado de hecho para _____ el poderdante.
- ☐ como _____ para _____ un _____

KAREN L. CLARK
Notario Público
Mancomunidad de Massachussets
Mi comisión expira abril 5 de 2007

Karen Clark
(Firma)
Mi comisión expira Abril 5 de 2007

Colocar sello del notario y/o cualquier
timbre

OPCIONAL

Aunque la información en esta sección no es requerida por ley, puede demostrar ser valiosa para personas que se basan en el documento y puede prevenir la remoción fraudulenta y anexión de este formulario a otro documento. Descripción del documento anexo Título o tipo de documento _____ Fecha del documento: _____ Número de páginas: _____ Firmante(s) diferente(s) al anterior: _____	Impresión del pulgar derecho del firmante Parte superior del pulgar aquí
--	--

346

CESIÓN DE PATENTE

Versión electrónica v1.1
Versión de la hoja v1.1

09/20/2005
500050857

TIPO DE PRESENTACIÓN:	CESIÓN NUEVA										
NATURALEZA DEL ACUERDO:	Cesión correctiva para corregir el nombre del cesionario (nuestro error en la hoja de registro) registrado anteriormente en el rollo 016549 cuadro 0262. Los Cedentes confirman por la presente que el nombre correcto del Cesionario es Bristol-Myers-Squibb Pharma Company										
DATOS DE LA PARTE CEDENTE:											
<table border="1"><thead><tr><th>Nombre</th><th>Fecha de ejecución</th></tr></thead><tbody><tr><td>Heike S. Radeke</td><td>08/17/2005</td></tr><tr><td>David S. Casabier</td><td>08/16/2005</td></tr><tr><td>Douglas D. Diachino</td><td>08/16/2005</td></tr><tr><td>Michael T. Azure</td><td>08/17/2005</td></tr></tbody></table>		Nombre	Fecha de ejecución	Heike S. Radeke	08/17/2005	David S. Casabier	08/16/2005	Douglas D. Diachino	08/16/2005	Michael T. Azure	08/17/2005
Nombre	Fecha de ejecución										
Heike S. Radeke	08/17/2005										
David S. Casabier	08/16/2005										
Douglas D. Diachino	08/16/2005										
Michael T. Azure	08/17/2005										
DATOS DE LA PARTE QUE RECIBE											
<table border="1"><tbody><tr><td>Nombre:</td><td>Bristol-Myers Squibb Pharma Company</td></tr><tr><td>Dirección:</td><td>Casilla Postal 4000</td></tr><tr><td>Ciudad:</td><td>Princeton</td></tr><tr><td>Estado/Pais:</td><td>NEW JERSEY</td></tr><tr><td>Código Postal:</td><td>08543-4000</td></tr></tbody></table>		Nombre:	Bristol-Myers Squibb Pharma Company	Dirección:	Casilla Postal 4000	Ciudad:	Princeton	Estado/Pais:	NEW JERSEY	Código Postal:	08543-4000
Nombre:	Bristol-Myers Squibb Pharma Company										
Dirección:	Casilla Postal 4000										
Ciudad:	Princeton										
Estado/Pais:	NEW JERSEY										
Código Postal:	08543-4000										
NUMEROS DEL PROPIETARIO Total: 1											
<table border="1"><thead><tr><th>Tipo de Propiedad</th><th>Número</th></tr></thead><tbody><tr><td>Número de solicitud</td><td>11113486</td></tr></tbody></table>		Tipo de Propiedad	Número	Número de solicitud	11113486						
Tipo de Propiedad	Número										
Número de solicitud	11113486										
DATOS DE CORRESPONDENCIA											
NUMERO DE FAX: (609) 252-4528 <i>La correspondencia se enviará por Correo de Estados Unidos cuando los intentos de hacerlo por fax no sean exitosos.</i> Teléfono: 2036776997 Email: lorian.krazmeryk@bms.com Nombre de destinatario: Warren K. Volles Dirección línea 1: Casilla Postal 4000 Dirección línea 2: Departamento de patentes Dirección línea 4: Princeton, NEW JERSEY 08543-4000											
NOMBRE DE LA PERSONA QUE FIRMA	Warren K. Volles										
Anexos totales: 5											
fuente=10130_NP Cesión#página 1.tif fuente=10130_NP Cesión#página 2.tif fuente=10130_NP Cesión#página 3.tif fuente=10130_NP Cesión#página 4.tif fuente=10130_NP Cesión#página 5.tif											

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

[☒]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [☒]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [☒]
- ◆ Descripción de la invención [☒]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [☒]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [☒]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha

27 OCT. 2008

Camera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

PETITORIO

AS: 102.292



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-109678- -00000-0000
Fec: 2008-10-27 17:18:35 Dep. 2020 NUECREACIONES ón
Tra. 11 PATENTEIYI
Evs: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 347

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

28 - Nov - 06

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: BRISTOL - MYERS SQUIBB PHARMA COMPANY Dirección: Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000, Estados Unidos de América Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos Lugar de Constitución: Estados Unidos Teléfono: Fax E-mail		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO Dirección: Cra. 7 No. 71-21, Torre B, Piso 4 Teléfono: 744-2200 Fax: 742-2200 E-mail:		IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>80 410.337 TP 57492</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Heike S. Radeke, David S. Casebler, Michael T. Azure, Douglas, D. Dischino Dirección: 15 Seaver Farm Lane, South Grafton, Massachusetts 01580, US; 161 Ember Lane, Carlisle, Massachusetts 01741, US; 41 Flanders Road, Henniker, New Hampshire 03242, US; 76 Louis Road, Middlefield, Connecticut 06455, Estados Unidos de América (Respectivamente) Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/US2005/014459</u> Fecha <u>27-04-2005</u> Publicación Internacional No. <u>WO/2005/105159 A2</u> Fecha <u>10-11-2005</u>			
6 Título (54): <u>AGENTES DE CONTRASTE PARA FORMACION DE IMÁGENES DE PERFUSIÓN DEL MIOCARDIO</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K 51/00, 49/00</u>			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	US	28-04-2004	60/566,146
	US	25-04-2005	11/113,486
Comprobante de pago No. <u>0672854</u>		Fecha <u>27-10-2006</u>	

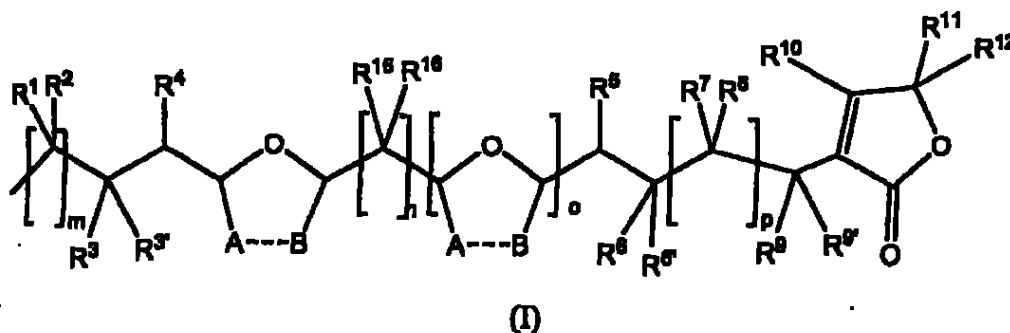
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

2020-F06 (01-11-15)

Reivindicaciones

1. Un agente de contraste, caracterizado porque comprende una porción de imagen y un compuesto seleccionado de una anonaceous acetogenina, una quinona acetogenina, una cromona substituida, y un análogo de deguelina de cadena abierta.

2. Un agente de contraste de conformidad con la fórmula (I)



caracterizado porque:

m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, ó 14;

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8;

o es 0 ó 1;

p es 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, ó 12;

--- está ausente o es un enlace sencillo;

cuando --- está ausente, A y B son seleccionados independientemente de hidrógeno y una porción de imagen;

cuando --- es un enlace sencillo, A y B son cada uno $C(R^1)_2$; k;

k es 1 ó 2, siempre que cuando A y B sean cada uno

351

350

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO

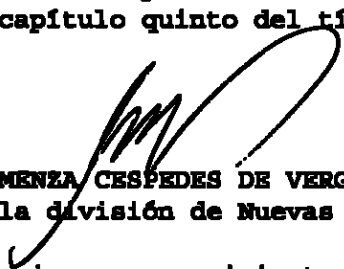
REFERENCIA	Radicación No.	6 109678
	Solicitud internacional	PCT/US2005/014459
	Fecha inicio fase nacional	28/11/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	14712

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMONA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
a alvarado 22 DIC. 2006