

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 075**

51 Int. Cl.:
C07D 243/08 (2006.01)
C07D 243/14 (2006.01)
C07C 229/16 (2006.01)
C07F 9/38 (2006.01)
A61K 49/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06777373 .9**
96 Fecha de presentación: **20.06.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1904460**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.04.2008**

54 Título: **Ligandos aza multidentados que se pueden complejar con iones metálicos y uso de los mismos en diagnósticos y tratamiento**

30 Prioridad:
24.06.2005 US 165793

73 Titular/es:
BRACCO IMAGING S.P.A.
VIA E. FOLLI 50
20134 MILANO, IT

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.10.2012

72 Inventor/es:
GIOVENZANA, Giovanni B.;
PALMISANO, Giovanni;
SISTI, Massimo;
CAVALLOTTI, Camilla;
AIME, Silvio;
CALABI, Luisella;
SWENSON, Rolf;
KONDAREDDIAR, Ramalingam;
LATTUADA, Luciano y
MOROSINI, Pierfrancesco

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.10.2012

74 Agente/Representante:
Arias Sanz, Juan

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

ES 2 388 075 T3

DESCRIPCIÓN

Ligandos aza multidentados que se pueden complejar con iones metálicos y el uso de los mismos en diagnóstico y tratamiento

5 La presente invención se refiere a ligandos aza novedosos que se pueden complejar con iones metálicos, en particular iones paramagnéticos, y el uso de los correspondientes complejos como agentes de contraste para imagen por resonancia magnética (IRM).

10 Se conocen una serie de complejos de iones metálicos paramagnéticos con ligandos aza cíclicos y acíclicos como agentes de contraste en la técnica de diagnóstico de IRM (véase, por ejemplo: The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging, Merbach A. E. y Toth E. Eds., John Wiley and sons, Chichester, 2001; Caravan P. et al. Chem. Rev. 1999, 99, 2293-2352 y los documentos US 4.885.363; US 4.916.246; US 5.132.409; US 6.149.890). Algunos de estos complejos (Gd-DTPA, Gd-DOTA, Gd-HPDO3A y similares) se han comercializado recientemente.

15 Los iones metálicos paramagnéticos usados más ampliamente en diagnósticos IRM son los metales de transiciones y la serie de los lantánidos. En lo que respecta a los lantánidos, la atención se centra esencialmente en el ión Gd(III) tanto por su alto paramagnetismo (7 electrones desapareados) como por sus propiedades favorables en términos de relajación electrónica. Este metal no posee ninguna función fisiológica en mamíferos, y su administración como ión libre es fuertemente tóxica, incluso a dosis bajas (10-20 micromol/kg). Por esta razón, es necesario usar ligandos que formen quelatos con el ión lantánido dotados con alta estabilidad termodinámica y cinética. Esto significa que el ligando quelante debe presentar un alto nivel de afinidad y selectividad por los iones paramagnéticos relevantes a diferencia de los iones fisiológicos. Además, el ligando debe mostrar propiedades farmacocinéticas adecuadas (excreción, unión a proteínas del plasma, inercia metabólica y similares), y propiedades de relajividad óptimas, es decir, que los valores de este parámetro deben ser y permanecer altos, independientemente del entorno que lo rodea, en particular, la presencia de aniones fisiológicos y cambios de pH.

25 Ahora, se ha descubierto una clase novedosa de ligandos, que forman complejos que tienen características particularmente favorables, sobre todo en términos de estabilidad y relajividad.

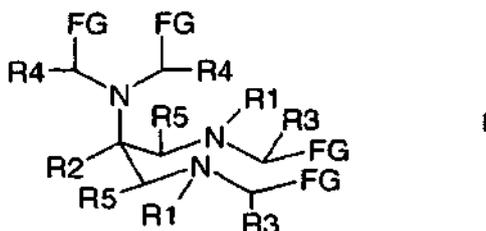
La relajividad ($r_{1\rho}$) es una propiedad intrínseca de los complejos paramagnéticos que caracteriza su capacidad para incrementar la velocidad de relajación magnética nuclear de protones vecinales. Las velocidades de relajación altas garantizan un incremento en el contraste en la imagen, lo que hace posible obtener información fisiológica en un corto periodo de tiempo con ventajas obvias en términos de calidad de imagen y coste económico.

30 La relajividad de un complejo de Gd(III) es una propiedad relacionada directamente con el número (q) de moléculas de agua de la esfera de coordinación interna del ión metálico. Como se ha mencionado anteriormente, los agentes de contraste para imagen por resonancia magnética (IRM) están representados principalmente por complejos estables de iones Gd(III) la gran mayoría de los cuales se basan en ligandos octadentados para garantizar una estabilidad termodinámica alta. Sin embargo, esta elección ha implicado que sólo una molécula de agua puede entrar en la esfera de coordinación interna del ión Gd(III) que tiene un número de coordinación de nueve (The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging, Merbach A. E. y Toth E. Eds., John Wiley and sons, Chichester, 2001).

40 Otra contribución a la velocidad de relajación observada (de los protones del agua en una solución acuosa que contiene un complejo paramagnético) deriva del intercambio entre la(s) molécula(s) de agua coordinada(s) y las moléculas de disolvente restante. En particular, el incremento de la velocidad de relajación observada está relacionado inversamente con el tiempo de residencia (t_M) de los protones de la(s) molécula(s) de agua, que están coordinadas con el centro paramagnético de la esfera de coordinación interna. Se obtiene una relajividad mayor en condiciones de intercambio rápidas.

45 Los ligandos de la invención forman complejos cuya relajividad de partida alta es consistente con la presencia de dos moléculas de agua en la esfera de coordinación interna y con valores de t_M favorables simultáneos.

Los ligandos de la invención tienen la siguiente fórmula general (I):



en la que:

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y FG son como se definen en la reivindicación 1

Los sustituyentes dentro de las definiciones anteriores son conocidos por los expertos en la técnica y se ilustran por los compuestos de la invención expuestos en los ejemplos.

5 Los compuestos anteriores pueden tener uno o más ácidos (o grupo que porta restos ácidos) o aminas (o grupo que porta restos amino). Por tanto, se entiende y está dentro del alcance de esta invención que se puede proteger uno o más de estos grupos por uno o más grupos protectores.

10 Cuando un ácido o amina está "protegido", esto significa que el grupo está en forma modificada para descartar reacciones secundarias no deseadas en el sitio protegido. Los grupos protectores adecuados para los compuestos de la presente invención se reconocerán a partir de la presente solicitud teniendo en cuenta el nivel de habilidad en la técnica, y con referencia a libros de texto estándar, tales como Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis (Nueva York: Wiley, 1991).

15 Ejemplos de grupos protectores incluyen terc-butilo, t-butiloxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc) y tricloroetoxicarbonilo (Troc) como grupos protectores de carboxilo y tetracloroftaloilo (TCP), ftaloilo, ácido pipercolínico (Pic-OH), Boc, COCF₃ y Cbz como grupos protectores de amina. De nuevo, los grupos protectores se conocen bien en la técnica y esta lista no está destinada a ser limitante del alcance de la invención. Se entiende que cualquier grupo protector adecuado está dentro del alcance de las presentes invenciones.

20 Los grupos funcionales que permiten la conjugación con moléculas diana u otras moléculas que pueden interactuar con sistemas fisiológicos son conocidos por los expertos en la técnica. Estos grupos incluyen, por ejemplo, ácidos carboxílicos, aminas, aldehídos, halógenos de alquilo, maleimidias de alquilo, grupos sulfhidrilo, grupos hidroxilo, etc. Los ácidos carboxílicos y las aminas son particularmente preferidos. La invención se refiere también a los quelatos de compuestos de fórmula (I) con iones metálicos paramagnéticos o radioactivos, en particular con iones bi-trivalentes de los elementos metálicos que tienen un número atómico que varía entre 20 y 31, 39, 42, 43, 44, 49, y entre 57 y 83, así como las sales de los mismos con ácidos o bases fisiológicamente compatibles.

25 Particularmente preferidos para un uso diagnóstico como agentes de contraste de IRM son los complejos con iones paramagnéticos, tales como Fe⁽²⁺⁾, Fe⁽³⁺⁾, Cu⁽²⁺⁾, Cr⁽³⁺⁾, Gd⁽³⁺⁾, Eu⁽³⁺⁾, Dy⁽³⁺⁾, La⁽³⁺⁾, Yb⁽³⁺⁾, Mn⁽²⁺⁾, Mn⁽³⁺⁾, Co⁽²⁺⁾, Ni⁽²⁺⁾, Pr⁽³⁺⁾, Nd⁽³⁺⁾, Sm⁽³⁺⁾, Gd⁽³⁺⁾, Tb⁽³⁺⁾, Ho⁽³⁺⁾ y Er⁽³⁺⁾, y en particular complejos de gadolinio.

30 Por otra parte, para usos en radioterapia o radiodiagnóstico, los complejos preferidos con aquellos con ²⁰³Pb, ⁶⁷Ga, ⁶⁸Ga, ⁷²As, ¹¹¹In, ¹¹³In, ⁹⁰Y, ⁹⁷Ru, ⁶²Cu, ⁶⁴Cu, ⁵²Fe, ^{52m}Mn, ¹⁴⁰La, ¹⁷⁵Yb, ¹⁵³Sm, ¹⁶⁶Ho, ¹⁴⁹Pm, ¹⁷⁷Lu, ¹⁴²Pr, ¹⁵⁹Gd, ²¹²Bi, ⁴⁷Sc, ¹⁴⁹Pm, ⁶⁷Cu, ¹¹¹Ag, ¹⁹⁹Au, ¹⁶¹Tb, ⁵¹Cr, ¹⁶⁷Tm, ¹⁴¹Ce, ¹⁶⁸Yb, ⁸⁸Y, ¹⁶⁵Dy, ¹⁶⁶Dy, ⁹⁷Ru, ¹⁰³Ru, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ^{99m}Tc, ²¹¹Bi, ²¹²Bi, ²¹³Bi, ²¹⁴Bi, ¹⁰⁵Rh, ¹⁰⁹Pd, ^{117m}Sn, ¹⁷⁷Sn y ¹⁹⁹Au y óxidos y nitruros de los mismos. La elección del metal se determinará en base a la aplicación terapéutica o de diagnóstico deseada. Por ejemplo, para fines diagnósticos (por ejemplo, para diagnosticar y monitorizar el progreso terapéutico en, por ejemplo, tumores primarios y metástasis), los radionúclidos preferidos incluyen ⁶⁴Cu, ⁶⁷Ga y ¹¹¹In, siendo ¹¹¹In especialmente preferido. Para fines terapéuticos (por ejemplo, para proporcionar radioterapia para tumores primarios y metástasis relacionados con cánceres de próstata, mama, pulmón, etc.), los radionúclidos preferidos incluyen ⁶⁴Cu, ⁹⁰Y, ¹⁰⁵Rh, ¹¹¹In, ^{117m}Sn, ¹⁴⁹Pm, ¹⁵³Sm, ¹⁶¹Tb, ¹⁶⁶Dy, ¹⁶⁶Ho, ¹⁷⁵Yb, ¹⁷⁷Lu, ^{186/188}Re y ¹⁹⁹Au, siendo ¹⁷⁷Lu y ⁹⁰Y particularmente preferidos.

Los quelatos de la invención también pueden estar en forma de sales, cuando el ligando tiene funciones salificables.

Los cationes preferidos de bases inorgánicas que se pueden usar adecuadamente para salificar los complejos de la invención comprenden iones de metales alcalinos o alcalinotérreos, tales como potasio, sodio, calcio, magnesio.

40 Los cationes preferidos de bases orgánicas comprenden, entre otros, los de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como etanolamina, dietanolamina, morfolina, glucamina, N-metilglucamina, N, N-dimetilglucamina.

Los aniones preferidos de ácidos inorgánicos que se pueden usar adecuadamente para salificar los complejos de la invención comprenden los iones de haloácidos, tales como cloruros, bromuros, yoduros u otros iones, tales como sulfato.

45 Los aniones preferidos de ácidos orgánicos comprenden los de ácidos usados rutinariamente en la técnica farmacéutica para la salificación de sustancias básicas, tales como acetato, succinato, citrato, fumarato, maleato, oxalato.

Los cationes y aniones preferidos de aminoácidos comprenden, por ejemplo, los de taurina, glicina, lisina, arginina u ornitina, o de ácidos aspártico y glutámico.

50 El grupo alquilo C₁-C₂₀ es un grupo lineal o ramificado y es preferentemente un grupo C₁-C₆, más preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo.

El grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ es preferentemente un grupo ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo, opcionalmente sustituido a su vez en una posición del anillo, con un grupo alquilo como se define anteriormente.

El grupo cicloalquilalquilo C₄-C₂₀ es preferentemente ciclopropilmetilo, ciclohexiletilo, ciclohexilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclopentiletilo.

- 5 Arilo es preferentemente fenilo o fenilo sustituido con de uno a cinco sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de entre hidroxilo, alcoxi C₁-C₂, halógeno, ciano, nitro, metilo, etilo, carboxi, amino, alquil C₁-C₂- o dialquilamino, o grupos alquilo sustituidos diversamente con de uno a tres sustituyentes, tales como hidroxilo, alcoxi C₁-C₂, halógeno, ciano, nitro, metilo, etilo, carboxi, amino, alquil C₁-C₂- o dialquilamino.

Preferentemente, el arileno orto-disustituido es 1,2-fenileno opcionalmente sustituido, como se indica anteriormente.

El alquilo C₁-C₂₀ sustituido con grupos carboxilo es preferentemente carboximetilo.

FG es preferentemente un grupo carboxi.

- 10 R₂ es preferentemente metilo, alquilo como se define anteriormente, arilo o arilalquilo, todos opcionalmente sustituidos con grupos funcionales tales como carboxi, amino, formilo, hidroxilo o mercapto, opcionalmente protegidos que se pueden usar como sitios de conjugación con otros compuestos sin interferir en la integridad estructural de la molécula.

R₃ es preferentemente hidrógeno.

R₄ es preferentemente hidrógeno o metilo.

- 15 R₅ es preferentemente hidrógeno.

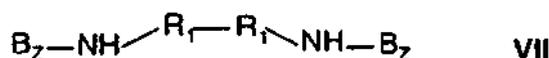
Los compuestos preferidos de fórmula (I) son aquellos en los que los dos grupos R₁ forman conjuntamente un alquileno, en particular etileno o propileno, preferentemente etileno, o un alquileno cíclico y los otros grupos son como se define para la fórmula (I) general o tienen los significados preferidos indicados anteriormente.

- 20 En una realización alternativa, dos compuestos de fórmula (I) pueden formar un dímero entre sí a través de sus sustituyentes R₂. Un ejemplo de este tipo de compuesto se muestra en el ejemplo 10 a continuación.

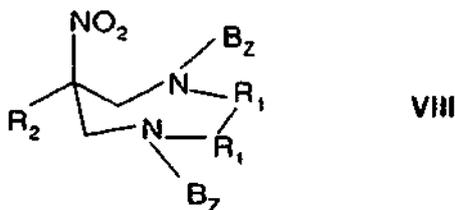
- 25 La preparación de dímeros se pueden preparar enlazando directamente los dos compuestos de fórmula (I) por medio de R₂ como en el ejemplo 5 o por la formación de un enlace amida de un grupo alquil carboxilo o alquil amina en R₂ con una diamina o diácido correspondiente. Se puede generalizar este enfoque para preparar multímeros teniendo una poliamina o poliácido para la unión del alquil ácido o alquil amina de R₂. Se entiende por los expertos en el campo que la etapa de formación del enlace amida para preparar dímeros o multímeros a partir de compuestos de fórmula (I) se puede sustituir por procedimientos de alquilación, acilación, esterificación o aminación reductora. La poliamina o el poliácido también puede estar opcionalmente sustituido con un grupo de conjugación para permitir el marcaje de un péptido o anticuerpo. La adición de 2 o más quelatos-Gd en una molécula incrementa la relaxividad al menos de una forma aditiva.

- 30 Los compuestos de fórmula (I) en los que los dos grupos R₁ tomados conjuntamente forman un grupo alquileno se obtienen con un procedimiento que comprende:

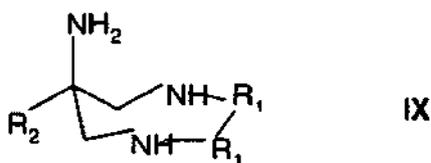
- a) hacer reaccionar un compuesto (II) con formaldehído o un aldehído alifático primario y una diamina de fórmula (VII)



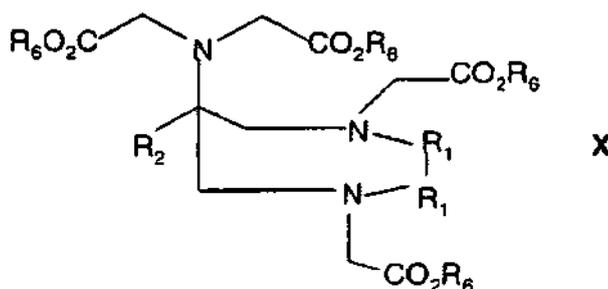
- 35 en el que R₁ es como se define anteriormente y Bz es bencilo o un grupo protector de amino, para dar el compuesto de fórmula (VIII)



- b) reducir el grupo nitro y retirar los grupos bencilo, por ejemplo, por hidrogenación catalítica, del compuesto (VIII) para dar un compuesto de fórmula (IX)



c) hacer reaccionar (IX) con ésteres de ácido haloacético para dar un compuesto (X)



5 en el que R_6 es como se define anteriormente, o con formaldehído o un aldehído alifático primario y ácido de fósforo o un compuesto de fórmula $RP(OH)_2$, en la que R es como se define anteriormente, para dar los correspondientes compuestos (I) en los que FG es $-PO_3H_2$ o $RP(O)OH$;

d) hidrolizar los grupos carboxiéster para dar compuestos (I) en los que los grupos R_1 forman conjuntamente un alqueno.

10 Las aminas de fórmula (IX), tanto en la forma protegida como en la no protegida, son novedosas y son un objeto adicional de la invención, como intermedios.

Los compuestos de la invención se pueden conjugar además con una o más moléculas adecuadas que pueden interactuar con sistemas fisiológicos. Ejemplos útiles de los mismos, son ácidos biliares, péptidos, proteínas, hormonas, oligonucleótidos, antibióticos, anticuerpos, enzimas, factores de crecimiento y similares.

15 Las moléculas que pueden interactuar con sistemas fisiológicos también se denominan restos diana. Un resto diana es cualquier molécula que tiene una afinidad de unión para un sitio particular o una función metabólica específica. El resto o restos diana dirigen los compuestos de la invención al sitio apropiado, o implican a los compuestos en una reacción, donde se producirá la actividad de diagnóstico o terapéutica deseada. En una realización a modo de ejemplo, un resto diana puede ser un péptido, equivalente, derivado o análogo del mismo que funciona como un ligando que se une a un sitio particular. En otra realización de a modo de ejemplo, el resto diana puede ser una enzima, o una molécula que se une a una enzima. En otra realización a modo de ejemplo, el resto diana puede ser un antibiótico. Aún en otra realización, un resto diana puede ser un anticuerpo o fragmento del mismo que se une a un sitio de interés, tal como, por ejemplo, un receptor deseado.

25 En una realización preferida, el resto (o restos) diana comprende un péptido que se une a un receptor o enzima de interés. Por ejemplo, el péptido diana puede ser una hormona peptídica, tales como, por ejemplo, la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) tal como la descrita en la literatura [por ejemplo, Radiometal-Binding Analogues of Luteinizing Hormone Releasing Hormone, documentos PCT/US96/08695; PCT/US97/12084 (WO 98/02192)]; insulina; oxitocina; somatostatina; neurocinina-1 (NK-1); péptido intestinal vasoactivo (PIV), incluyendo las versiones tanto lineal como cíclica como se define en la literatura, [por ejemplo, Comparison of Cyclic and Linear Analogs of Vasoactive Intestinal Peptide. D. R. Bolin, J. M. Cottrell, R. Garippa, N. Rinaldi, R. Senda, B. Simkio, M. O'Donnell. Peptides: Chemistry, Structure and Biology Pravin T. P. Kaumaya y Roberts S. Hodges (Eds). Mayflower Scientific LTD., 1996, páginas 174-175]; péptido liberador de gastrina (GRP); bombesina y otros péptidos de hormonas conocidos, así como análogos y derivados de los mismos.

35 Otros péptidos diana útiles incluyen análogos de somatostatina que, por ejemplo, son lanreotida (Nal-Gys-Thr-DTrp-Lys-Val-Cys-Thr-NH₂), octreotida (Nal-Cys-Thr-DTrp-Lys-Val-Cys-Thr-ol) y maltosa (Phe-Cys-Thr-DTrp-Lys-Val-Cys-Thr-ol). Estos análogos se describen en la literatura [por ejemplo, Potent Somatostatin Analogs Containing N-terminal Modifications, S. H. Kim, J. Z. Dong, T. D. Gordon, H. L. Kimball, S. C. Moreau, J.-P. Moreau, B.A. Morgan, W. A. Murphy y J. E. Taylor; Peptides: Chemistry, Structure and Biology Pravin T. P. Kaumaya y Roberts S. Hodges (Eds)., Mayflower Scientific LTD., 1996, páginas 241-243.] Asimismo, los péptidos que se dirigen a receptores relacionados con la angiogénesis, tales como, por ejemplo, los receptores de VEGF se pueden usar como restos diana. Ejemplos de estos péptidos se dan a conocer en los documentos PCT/US03/28787; USSN 10/939.890; USSN 091871.974; y PCT/US01/18053, que se incorporan en el presente documento por referencia.

Todavía otros péptidos diana útiles incluyen agonistas de la Sustancia P [por ejemplo, G. Bitan, G. Byk, Y. Mahriki, M. Hanani, D. Halle, Z. Selinger, C. Gilon, Peptides: Chemistry, Structure and Biology, Pravin T. P. Kaumaya, y Roberts S. Hodges (Eds), Mayflower Scientific LTD., 1996, págs. 697-698; G Protein Antagonists A novel hydrophobic peptide competes with receptor for G protein binding, Hidehito Mukai, Eisuke Munekata, Tsutomu Higashijima, J. Biol. Chem. 1992, 267, 16237-16243]; NPY(Y1) [por ejemplo, Novel Analogues of Neuropeptide Y with a Preference for the Y1-receptor, Richard M. Soll, Michaela, C. Dinger, Ingrid Lundell, Dan Larhammer, Annette G. Beck-Sickinger, Eur. J. Biochem. 2001, 268, 2828-2837; 99mTc-Labeled Neuropeptide Y Analogues as Potential Tumor Imaging Agents, Michael Langer, Roberto La Bella, Elisa Garcia-Garayoa, Annette G. Beck-Sickinger, Bioconjugate Chem. 2001, 12, 1028-1034; Novel Peptide Conjugates for Tumor-Specific Chemotherapy, Michael Langer, Felix Kratz, Barbara Rothen-Rutishauser, Heidi Wnderli-Allenspach, Annette G. Beck-Sickinger, J. Med. Chem. 2001, 44, 1341-1348]; oxitocina; endotelina A y endotelina B; bradiginina; factor de crecimiento epidural (EGF); interleucina-I [Anti-IL-1 Activity of Peptide Fragments of IL-1 Family Proteins, 1. Z. Siemion, A. Kluczyk, Zhigtniew Wieczorek, Peptides 1998, 19, 373-382]; y colecistocinina (CCK-B) [Cholecysto-kinin Receptor Imaging Using an Octapeptide DTPA-CCK Analogue in Patients with Medullary Thyroid Carcinoma, Eur. J. Nucl Med. 200, 27, 1312-1317].

Se puede encontrar literatura que proporciona una revisión general de los péptidos diana, por ejemplo, en los siguientes: The Role of Peptides and Their Receptors as Tumor Markers, Jean-Claude Reubi, Gastrointestinal Hormones in Medicine, páginas 899-939; Peptide Radiopharmaceutical in Nuclear Medicine, D. Blok, R. I. J. Feitsma, P. Vermeij, E. J. K. Pauwels, Eur. J. Nucl Med. 1999, 26, 1511-1519; y Radiolabeled Peptides and Other Ligands for Receptors Overexpressed in Tumor Cells for Imaging Neoplasms, John G. McAfee, Ronald D. Neumann, Nuclear Medicine and Biology, 1996, 23, 673-676 (somatostatina, PIV, CCK, GRP, Sustancia P, Galanan, MSH, LHRH, arginina-vasopresina, endotelina). La totalidad de la literatura mencionada anteriormente en los párrafos precedentes se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Otras referencias de péptidos diana incluyen las siguientes: Co-expressed peptide receptors in breast cancer as a molecular basis of in vivo multireceptor tumour targeting. Jean Claude Reubi, Mathias Gugger, Beatrice Waser. Eur. J. Nucl Med. 2002, 29, 855-862, (incluye NPY, GRP); Radiometal-Binding Analogues of Leutenizing Hormone Releasing Hormone, documentos PCT/US96/08695 (LHRH); PCT/US97/12084 (WO 98/02192) (LHRH); PGT/EP90/01169 (péptidos de radioterapia); documento WO 91/01144 (péptidos de radioterapia); y documento PCT/EP00/01553 (moléculas para el tratamiento y el diagnóstico de tumores), de las que todas están incorporadas en el presente documento por referencia en su totalidad.

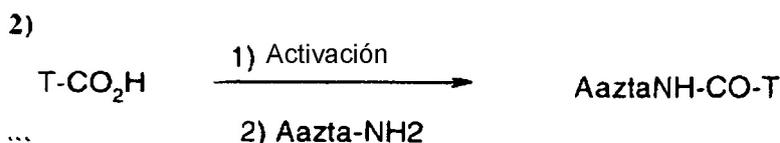
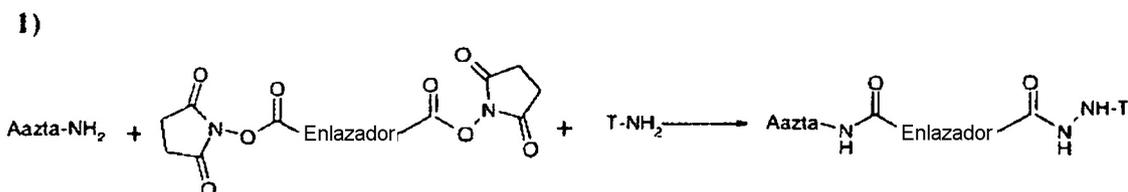
Adicionalmente, se pueden usar análogos de un péptido diana. Estos análogos incluyen moléculas que se dirigen a un receptor de sitio deseado con avidez que es mayor que o igual a la del propio péptido diana, así como muteínas, retropéptidos y retro-inverso-péptidos del péptido diana. Un experto en la técnica apreciará que estos análogos también pueden contener modificaciones, que incluyen sustituciones, y/o deleciones y/o adiciones de uno o varios aminoácidos, en la medida en que estas modificaciones no alteren negativamente la actividad biológica de los péptidos aquí descritos. Estas sustituciones se pueden llevar a cabo sustituyendo uno o más aminoácidos con sus aminoácidos sinónimos. Los aminoácidos sinónimos dentro de un grupo se definen como aminoácidos que tienen propiedades fisicoquímicas suficientemente similares para permitir la sustitución entre los miembros de un grupo para preservar la función biológica de la molécula. Los aminoácidos sinónimos, como se usa en el presente documento, incluyen derivados sintéticos de estos aminoácidos (tales como, por ejemplo, las formas D de aminoácidos y otros derivados sintéticos).

También se pueden introducir deleciones o inserciones de aminoácidos en las secuencias definidas, siempre que no alteren las funciones biológicas de dichas secuencias. Preferencialmente, estas inserciones o deleciones deben limitarse a 1, 2, 3, 4 ó 5 aminoácidos y no deben retirar ni perturbar o desplazar físicamente aminoácidos que sean críticos para la conformación funcional. Las muteínas de los péptidos o polipéptidos descritos en el presente documento pueden tener una secuencia homóloga a la secuencia dada a conocer en la presente memoria descriptiva en la que sustituciones, deleciones o inserciones de aminoácidos están presentes en una o más posiciones de aminoácidos. Las muteínas pueden tener una actividad biológica que es al menos de un 40 %, preferentemente al menos de un 50 %, más preferentemente de un 60-70 %, lo más preferentemente de un 80-90 % de los péptidos descritos en el presente documento. Sin embargo, también pueden tener una actividad biológica mayor que los péptidos específicamente ejemplificados, y, por lo tanto, no tiene que ser necesariamente idéntica a la función biológica de los péptidos ejemplificados. Los análogos de péptidos diana también incluyen peptidomiméticos o pseudopéptidos que incorporan cambios en los enlaces amida del esqueleto peptídico, incluyendo tioamidas, metilen-aminas y E-olefinas. También los péptidos basados en la estructura de un péptido diana o sus análogos peptídicos con aminoácidos sustituidos con compuestos de carbonil hidrazina N-sustituidos (también conocidos como aminoácidos aza) están incluidos en los términos análogos, como se usa en el presente documento.

La molécula diana se puede unir por medio de procedimientos dados a conocer en el presente documento y por los conocidos por los expertos. Por ejemplo, los péptidos diana se pueden unir a un enlazador o al quelante por medio de un extremo N o C terminal o por medio de la unión al nitrógeno épsilon de lisina, al nitrógeno gamma de ornitina o al segundo grupo carboxilo de ácido aspártico o glutámico.

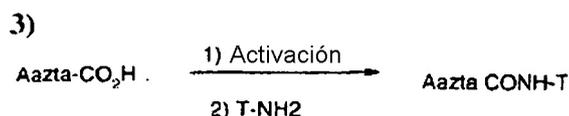
La presente invención también incluye condiciones de acoplamiento para acoplar derivados de Aazta funcionalizados con restos diana. Por ejemplo, los ejemplos 3, 4 a continuación dan a conocer derivados de Aazta con un grupo amino

o un grupo amino protegido (desprotegido antes del acoplamiento). Se pueden acoplar a T-NH₂ (resto diana que contiene un grupo amino) por el procedimiento 1. Se pueden acoplar T-CO₂H (resto diana que contiene un grupo de ácido carboxílico) a Aazta-NH₂ por el procedimiento 2. (Se pueden usar procedimientos de activación conocidos en la literatura)



5

Los ejemplos 7, 8, 9 a continuación describen derivados de Aazta con una cadena lateral de ácido carboxílico. Se pueden acoplar a un resto diana T-NH₂ que contiene un grupo amino por los procedimientos mostrados a continuación



10 En dos realizaciones a modo de ejemplo de la invención, mostradas más detalladamente a continuación, la molécula diana se dirige a una fibrina o un receptor de GRP (péptido liberador de gastrina) (GRP-R). Donde una molécula diana se une a GRP-R los compuestos de la invención, cuando se marcan con un metal apropiado, se pueden usar para formación de imágenes o para tratar tumores que expresan los receptores de GRP, tales como, por ejemplo, tumores de próstata, mama y pulmón primarios o metastásicos. Donde una molécula diana se une a fibrina, los compuestos de la invención, cuando se marcan con un metal apropiado, se pueden usar para formación de imágenes o para tratar coágulos sanguíneos/trombo, placas o tumores que contienen fibrina.

15

La enfermedad cardiovascular es una causa principal de muerte en el mundo. La ruptura de placas súbita puede provocar ictus e infartos de miocardio y la muerte. La capacidad de formación de imágenes de placas y en especial placas inestables, es un aspecto importante del diagnóstico por imagen. Estas placas contienen fibrina, que se puede dirigir eficazmente con péptidos o anticuerpos. La fibrina también está presente en trombos y en tumores cancerosos. Esto proporciona aplicaciones adicionales para formación de imágenes de fibrina.

20

También está incluido dentro del alcance de la presente invención el uso de uno o más grupos "espaciadores" o "enlazadores" para crear una separación física entre el quelante metálico y el agente diana. El uso de un espaciador o enlazador se describe con más detalle en la patente de los Estados Unidos N.º 5.976.495 de Pollak, et al., que se incorpora en el presente documento por referencia.

25

Los grupos de enlace incluyen un grupo químico que sirve para acoplar el quelante de la invención al resto o restos diana mientras que no se vea afectada de forma adversa la función de dirección del resto diana o bien la función de diagnóstico o terapéutica del quelante. Los grupos de unión adecuados incluyen, por ejemplo, péptidos (es decir, aminoácidos enlazados juntos) solos, un grupo no peptídico (por ejemplo, cadena de hidrocarburo) o una combinación de una secuencia de aminoácidos y un espaciador no peptídico. Otros enlazadores adecuados incluyen enlazadores de polietilenglicol (PEG).

30

En una realización, los grupos de enlace incluyen L-glutamina y cadenas de hidrocarburos, o una combinación de los mismos. En otra realización, los grupos de enlace incluyen un grupo de enlace peptídico puro que consiste en una

serie de aminoácidos (por ejemplo, diglicina, triglicina, gly-gly-glu, gly-ser-gly, etc.).

5 Aún en otra realización, los grupos de enlace también pueden incluir una cadena de hidrocarburo [es decir, $R_1-(CH_2)_n-R_2$] en la que n es 0-10, preferentemente n = 3 a 9, R_1 es un grupo (por ejemplo, H_2N- , $HS-$, $-COOH$) que se puede usar como un sitio para unir covalentemente el esqueleto de ligandos o el quelante metálico preformado o el esqueleto de complejación metálico; y R_2 es un grupo que se usa para acoplarse covalentemente al grupo NH_2 N-terminal de un péptido diana dado (por ejemplo, R_2 es un grupo $COOH$ activado). Varios procedimientos químicos para conjugar ligandos (es decir, quelantes) o quelatos (quelantes/ligandos complejados con un radionúclido) a biomoléculas (tales como restos diana) se ha descrito bien en la literatura [Wilbur, 1992; Parker, 1990; Hermanson, 1996; Frizberg et al., 1995]. Se pudieron usar uno o más de estos procedimientos para enlazar el ligando no complejoado (quelante) o el quelato radiometálico al enlazador o para enlazar el enlazador al resto diana u otro resto de diagnóstico o terapéutico. Estos procedimientos incluyen la formación de anhídridos de ácido, aldehídos, arilisotiocianatos, ésteres activados, o N-hidroxisuccinimidias [Wilbur, 1992; Parker, 1990; Hermanson, 1996; Frizberg et al., 1995].

15 En una realización preferida, los grupos de enlace pueden estar formados a partir de precursores de enlazadores que tienen electrófilos o nucleófilos como se expone a continuación:

LP1: un precursor de enlazador que tiene al menos en dos lugares del enlazador el mismo electrófilo E1 o el mismo nucleófilo Nu1;

LP2: un precursor del enlazador que tiene un electrófilo E1 y en otro lugar del enlazador un electrófilo diferente E2;

20 LP3: un precursor del enlazador que tiene un nucleófilo Nu1 y en otro lugar del enlazador un nucleófilo diferente Nu2; o

LP4: un precursor del enlazador que tiene un extremo funcionalizado con un electrófilo E1 y el otro con un nucleófilo Nu1.

25 En una realización de la presente invención, el enlazador contiene al menos un ácido biliar sustituido. Los ácidos biliares se encuentran en la bilis (una secreción del hígado) y son esteroides que tienen un grupo hidroxilo y una cadena lateral de cinco átomos de carbono que termina en un grupo carboxilo. En los ácidos biliares sustituidos, al menos un átomo, tal como un átomo de hidrógeno del ácido biliar está sustituido con otro átomo, molécula o grupo químico. Por ejemplo, los ácidos biliares sustituidos incluyen los que tienen una función 3-amino, 24-carboxilo opcionalmente sustituida en las posiciones de 7 y 12 con hidrógeno, hidroxilo o funcionalidad ceto.

30 Otros ácidos biliares sustituidos útiles en la presente invención incluyen ácidos cólicos sustituidos y derivados de los mismos. Los derivados de ácidos cólicos sustituidos específicos incluyen:

ácido (3 β ,5 β)-3-aminocolan-24-oico;

ácido (3 β ,5 β ,12 α)-3-amino-12-hidroxicolan-24-oico;

ácido (3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-3-amino-7,12-dihidroxicolan-24-oico;

ácido Lys-(3,6,9)-trioxaundecano-1,11-dicarbonil-3,7-dideoxi-3-aminocólico);

35 ácido (3 β ,5 β ,7 α)-3-amino-7-hidroxi-12-oxocolan-24-oico; y

ácido (3 β ,5 β ,7 α)-3-amino-7-hidroxicolan-24-oico.

Estos enlazadores se describen con más detalle en el documento PCT/US03/41656 y en USSN (documento legal N.º. RB106C CIP US), presentado el 23 de junio de 2005, ambos se incorporan al presente documento por referencia en su totalidad.

40 En otra realización de la invención, el enlazador contiene al menos un aminoácido no alfa. Los aminoácidos no alfa son conocidos en la técnica e incluyen los naturales o los sintéticos. Los aminoácidos no alfa preferidos incluyen:

ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico;

ácido N-4-aminoetil-N-1-acético; y

45 derivados de polietilenglicol que tienen la fórmula $NH_2-(CH_2CH_2O)_n-CH_2CO_2H$ o $NH_2-(CH_2CH_2O)_n-CH_2CH_2CO_2H$ donde n = 2 a 100.

Estos enlazadores se describen con más detalle en el documento WO 2004/065407 y en USSN (documento legal N.º. RB 106C CIP US), presentado el 23 de junio de 2005, ambos se incorporan al presente documento por referencia en su totalidad.

Aún en otra realización de la presente invención, el enlazador contiene al menos un aminoácido no alfa con un grupo cíclico. Los aminoácidos no alfa con un grupo cíclico incluyen fenilo, bifenilo, ciclohexilo sustituidos u otra amina y restos cíclicos alifáticos o heterocíclicos que contienen carboxilo. Ejemplos de estos incluyen:

- ácido 4-aminobenzoico (a continuación en el presente documento denominado "Abz4 en la memoria descriptiva")
- 5 ácido 3-aminobenzoico
 - ácido 4-aminometil-benzoico ácido 8-aminooctanoico
 - ácido trans-4-aminometilciclohexano-carboxílico
 - ácido 4-(2-aminoetoxi)benzoico
 - ácido isonipecótico
- 10 ácido 2-aminometilbenzoico
 - ácido 4-amino-3-nitrobenzoico
 - 4-(3-carboximetil-2-ceto-1-bencimidazolil-piperidina
 - ácido 6-(piperazin-1-il)-4-(3H)-quinaxolinona-3-acético
 - ácido (2S,5S)-5-amino-1,2,4,5,6,7-hexahidro-azepino[3,21 - hij]indol-4-ona-2-carboxílico
- 15 ácido (4S,7R)-4-amino-6-aza-5-oxo-9-tiabicciclo[4.3.0]nonano-7-carboxílico
 - ácido 3-carboximetil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-ona-N1-piperazincacécio
 - ácido N-4-aminoetil-N-1-piperazinacético
 - (3S)-3-amino-1-carboximetilcaprolactama
 - (2S,6S,9)-6-amino-2-carboximetil-3,8-diazabicciclo-[4,3,0]-nonano-1,4-diona
- 20 ácido 3-amino-3-desoxicólico
 - ácido 4-hidroxibenzoico
 - ácido 4-aminofenilacético
 - ácido 3-hidroxi-4-aminobenzoico
 - ácido 3-metil-4-aminobenzoico
- 25 ácido 3-cloro-4-aminobenzoico
 - ácido 3-metoxi-4-aminobenzoico
 - ácido 6-aminonaftoico
 - ácido N,N'-bis(2-aminoetil)-succinámico

30 Estos enlazadores se describen con más detalle en el documento WO 2004/065407 y en USSN (documento legal N.º. RB106C CIP US), presentado el 23 de junio de 2005, ambos se incorporan al presente documento por referencia en su totalidad.

Los complejos de compuestos (I) se pueden administrar como agentes de contraste de IRM o radiofármacos parenteralmente, formulados preferentemente como una solución o suspensión acuosa estéril, cuyo pH puede variar, por ejemplo, desde 6,0 hasta 8,5.

35 Dichas soluciones o suspensiones acuosas se pueden administrar en concentraciones que varían desde 0,002 hasta 1,0 molar.

Dichas formulaciones se pueden secar por congelación y suministrarse como tales, para reconstituirse antes de su uso. Para su uso gastrointestinal o para inyección en cavidades corporales, estos agentes se pueden formular como una solución o suspensión que contiene aditivos adecuados para, por ejemplo, controlar la viscosidad.

40 Para la administración oral, se pueden formular de acuerdo con los procedimientos de preparación usado rutinariamente en la técnica farmacéutica, también opcionalmente como formulaciones recubiertas para obtener una

protección extra frente al pH ácido del estómago, inhibiendo la liberación del ión metálico quelado, lo que se produce normalmente en valores de pH típicos de los jugos gástricos.

Otros excipientes, tales como agentes edulcorantes y/o agentes aromatizantes, también se pueden añadir de acuerdo con técnicas conocidas de formulación farmacéutica.

5 Los complejos de Gd(III) paramagnéticos con ligandos de fórmula (I) están dotados con una relaxividad de partida particularmente buena que se puede explicar con la presencia de dos moléculas de agua en la esfera de coordinación interna de dichos complejos y con la velocidad de intercambio rápido favorable simultáneo de las moléculas de agua coordinadas.

10 Se ha informado de que para algunos complejos de Gd(III) con $q = 2$ (es decir, sistemas de tipo Gd-DO3A), se observó una disminución en la relaxividad después de incrementar el pH de la solución. Esta disminución se debe más probablemente al hecho de que algunos aniones presentes en la solución, tales como iones hidroxilo, están en competencia con las moléculas de agua para los sitios de coordinación en Gd(III) y, a través de la formación de complejos ternarios con el quelato metálico, se reduce sorprendentemente la relaxividad del mismo (S. Aime et al., J.Biol. Inorg. Chem., 5, 488-497, (2000). La disminución en la relaxividad también se observa cuando están presentes en solución ligandos bidentados. Los sistemas que muestran este comportamiento se caracterizan normalmente por una potenciación en la relajación pequeña después de la unión a proteínas tales como HSA. Esto es debido a la sustitución de las moléculas de agua por átomos dadores sobre la proteína.

20 Por el contrario, las pruebas realizadas con el "compuesto de referencia" complejo Gd (III) del ejemplo 1 señalan de forma muy interesante que los ligandos de la invención muestran muy poca afinidad por cualquier anión o metabolito aniónico presente en solución.

Este resultado indica claramente que la relaxividad de los compuestos de complejos de la invención no se "reduce" aun en presencia de altas concentraciones de aniones bidentados.

25 Además, indica que los ligandos de la invención se pueden usar ventajosamente para preparar compuestos de complejos paramagnéticos con $q = 2$, que se pueden conjugar a o interaccionar no covalentemente con la seroalbúmina humana u otras macromoléculas adecuadas sin que los átomos dadores sobre dicha macromolécula, (por ejemplo, de aspartato o glutamato), puedan interaccionar con los sitios de coordinación de Gd(III) e inducir una reducción de la relaxividad alcanzable.

30 Más probablemente, el cambio sustancial en la estructura de los ligandos cuando se compara con la de (DO3A) y el del trimetil derivado de DO3MA correspondiente es responsable del comportamiento completamente diferente del complejo hacia los aniones bidentados.

35 Cuando se marcan con metales diagnóstica o terapéuticamente útiles, los compuestos de la presente invención también se pueden usar para tratar y/o detectar enfermedades tales como cánceres, incluyendo tumores, así como enfermedades cardiovasculares, por procedimientos establecidos en las técnicas de diagnóstico por imagen, radiodiagnóstico y radioterapia. [Bushbaum, 1995; Fischman et al., 1993; Schubiger et al., 1996; Lowbertz et al., 1994; Krenning et al., 1994].

40 La aplicación de diagnóstico de estos compuestos puede ser como una pantalla de diagnóstico de primera línea para detectar la presencia de células dirigidas usando formación de imágenes de diagnóstico (tales como, por ejemplo, formación de imágenes por resonancia magnética o gammagráficas), como un agente para dirigir tejido seleccionado usando instrumentación de detección de radiación portátil en el campo de la cirugía radioinmunoguiada (RIGS), como un medio para obtener datos de dosimetría antes de la administración del compuesto radioterapéutico de par combinado, y como un medio para evaluar una población de receptor dirigido como función de tratamiento con el tiempo.

45 Los compuestos de la invención también son útiles terapéuticamente. Específicamente, los compuestos de la invención marcados con el radionúclido terapéutico apropiado son útiles en el tratamiento con radioisótopos. El tratamiento con radioisótopos (radioterapia) implica la administración de un compuesto radiomarcado en una cantidad suficiente para dañar o destruir el tejido diana. Después de la administración del compuesto (por ejemplo, por inyección intravenosa, subcutánea o intraperitoneal), el producto farmacéutico radiomarcado se localiza preferentemente en el lugar de la enfermedad (por ejemplo, el tejido tumoral, etc.), una vez localizado, entonces el compuesto radiomarcado daña o destruye el tejido enfermo con la energía que se libera durante la desintegración radioactiva del isótopo que se administra. Como se analiza en el presente documento, los compuestos de la invención se pueden usar en radioterapia en combinación con quimioterapia coadyuvante (o en combinación con cualquier otro agente terapéutico adecuado).

El diseño de una radioterapia exitosa implica varios factores críticos:

1. selección de un grupo diana apropiado para administrar la radioactividad al sitio de la enfermedad;
- 55 2. selección de un radionúclido apropiado que libere energía suficiente para dañar ese sitio de enfermedad, sin

dañar sustancialmente los tejidos normales adyacentes; y

3. selección de una combinación apropiada del grupo diana y del radionúclido sin afectar adversamente a la capacidad de este conjugado para localizarse en el sitio de la enfermedad. Para radiometales, a menudo esto implica un grupo quelante que se coordine ligeramente al radionúclido, combinado con un enlazador que acopla dicho quelato al grupo diana, y que afecta a toda la biodistribución del compuesto para maximizar la introducción en los tejidos diana y minimizar la introducción en los órganos normales, no diana.

Los quelantes de la presente invención cuando se complejan con un radionúclido apropiado y, preferentemente un grupo diana y un enlazador son útiles para radioterapia.

Los compuestos de la invención útiles para radioterapia se complejan de forma ventajosa con un ion metálico 3+ de la clase de elementos conocidos como los lantánidos (elementos de número atómico 57-71) y sus análogos (es decir, metales M3+ tales como itrio e indio). Los metales radioactivos típicos en esta categoría incluyen los isótopos 90-itrio, 111-indio, 149-prometio, 153-samarium, 166-disproscio, 166-holmio, 175-iterbio y 177-lutecio. Todos estos metales (y otros en la serie de lantánidos) tienen una química muy similar, porque permanecen en el estado de oxidación +3 y prefieren complejarse a ligandos que tienen átomos dadores fuertes (oxígeno/nitrógeno), tales como los quelantes de la invención.

Los quelantes de la invención se complejan con y evitan la liberación del radiometal libre (no unido) en el organismo. Esto es importante, ya que la disociación in vivo de radiometales 3+ de su quelato puede dar como resultado la introducción del radiometal en el hígado, hueso y bazo [Brechtel MW, Gansow OA, "Backbone-substituted DTPA ligands for 90Y radioimmuno-therapy", Bioconj. Chem. 1991; 2: 187-194; Li, WP, Ma DS, Higginbotham C, Hoffman T, Ketring AR, Cutler CS, Jurisson, SS, " Development of an in vitro model for assessing the in vivo stability of lanthanide chelates." Nucl. Med. Biol. 2001; 28(2): 145-154; Kasokat T, Ulrich K. Arzneim.-Forsch, "Quantification of dechelation of gadopentetate dimeglumine in rats". 1992; 42(6): 869-76]. A menos que uno se dirija específicamente a estos órganos, esta incorporación no específica es altamente indeseable, ya que conduce a una irradiación no específica de tejidos no diana, lo que puede dar lugar a problemas tales como la supresión hematopoyética debido a la irradiación de la médula ósea.

La selección de un radionúclido adecuado para su uso en una aplicación radioterápica particular depende de muchos factores, incluyendo:

a. Período de desintegración física - Este debe ser suficientemente largo para permitir la síntesis y purificación de la construcción radioterápica a partir del radiometal y del conjugado, y la administración de dicha construcción al sitio de inyección, sin una desintegración radioactiva significativa antes de la inyección. Preferentemente, el radionúclido debe tener un período de desintegración física de entre aproximadamente 0,5 y 8 días.

b. Energía de la(s) emisión/emisiones del radionúclido - Los radionúclidos que son emisores de partículas (tales como emisores alfa, emisores beta y emisores de electrones Auger) son particularmente útiles, ya que emiten partículas altamente energéticas que depositan su energía sobre distancias cortas, produciendo de este modo un daño altamente localizado. Los radionúclidos emisores beta son particularmente preferidos, ya que la energía de las emisiones de partículas beta de estos isótopos se deposita dentro de 5 a aproximadamente 150 diámetros celulares. Los agentes radioterápicos preparados a partir de estos núclidos pueden destruir células enfermas que están relativamente cerca de su sitio de localización, pero no pueden viajar grandes distancias para dañar el tejido normal adyacente, tal como la médula ósea.

c. Actividad específica (es decir, radioactividad por masa del radionúclido) - Los radionúclidos que tienen una actividad específica alta (por ejemplo, 90-Y, 111-In, 177-Lu producidos por generador) son particularmente preferidos. La actividad específica de un radionúclido se determina por su procedimiento de producción, la diana particular que se usa para producirlo y las propiedades del isótopo en cuestión.

Muchos de los lantánidos y lantanoides incluyen radioisótopos que tienen propiedades nucleares que los hacen adecuados para su uso como agentes radioterápicos, ya que emiten partículas beta. Algunos de estos se enumeran en la tabla a continuación.

Isótopo	Periodo de desintegración (días)	Energía-b máx. (McV)	Energía gamma (keV)	Intervalo aproximado de partícula-b (diámetros celulares)
¹⁴⁹ -Pm	2,21	1,1	286	60
¹⁵³ -Sm	1,93	0,69	103	30
¹⁶⁶ -Dy	3,40	0,40	82,5	15

(continuación)

Isótopo	Periodo de desintegración (días)	Energía- β máx. (McV)	Energía γ (keV)	Intervalo aproximado de partícula- β (diámetros celulares)
$^{166}\text{-Ho}$	1,12	1,8	80,6	117
$^{175}\text{-Yb}$	4,19	0,47	396	17
$^{177}\text{-Lu}$	6,71	0,50	208	20
$^{90}\text{-Y}$	2,67	2,28	-	150
$^{111}\text{-In}$	2,810	Emisor de electrones Auger	173, 247	<5*m

Pm: Prometio, Sm: Samario, Dy: Disprobio, Ho: Holmio, Yb: Iterbio, Lu: Lutecio, Y: Itrio, In: Indio

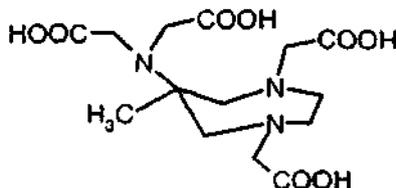
Los procedimientos para la preparación de radiometales, tales como los radioisótopos de lantánidos de emisiones beta son conocidos por los expertos en la técnica, y se han descrito en otras partes [por ejemplo, Cutler C S, Smith CJ, Ehrhardt GJ.: Tyler TT, Jurisson SS. Deutsch E. "Current and potential therapeutic uses of lanthanide radioisotopes." Cancer Biother. Radiopharm. 2000; 15 (6): 531-545]. Muchos de estos isótopos se pueden producir con un alto rendimiento con un coste relativamente bajo, y muchos (por ejemplo, $^{90}\text{-Y}$, $^{149}\text{-Pm}$, $^{177}\text{-Lu}$) se pueden producir casi con actividades específicas libres de vehículos (es decir, la inmensa mayoría de los átomos son radioactivos). Puesto que los átomos no radioactivos pueden competir con sus análogos radioactivos por la unión a los receptores en el tejido diana, el uso de un isótopo con actividad específica alta es importante, para permitir la administración de la dosis más alta posible de radioactividad en el tejido diana.

La aplicación terapéutica de los compuestos de la invención complejados con radionúclidos terapéuticos se puede definir como un radiofármaco que se usará como un tratamiento de primera línea en el tratamiento de una enfermedad tal como cáncer, como un tratamiento de combinación en el que los agentes radioterápicos de la invención se podrían utilizar junto con quimioterapia coadyuvante (por ejemplo, con uno de los otros agentes terapéuticos dados a conocer en el presente documento) o bien como la parte terapéutica de un agente terapéutico de par combinado. El concepto de par combinado se refiere a un único compuesto no metálico que puede servir como un agente tanto de diagnóstico como terapéutico dependiendo del radiometal que se haya seleccionado para unirse al quelato apropiado. Si el quelante no puede albergar los metales deseados se pueden realizar sustituciones apropiadas para albergar los diferentes metales mientras se mantenga la farmacología de modo que se pueda usar el comportamiento del compuesto de diagnóstico in vivo para predecir el comportamiento del compuesto radioterápico.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención con mayor detalle.

Ejemplo 1

Compuesto de referencia. 1,4-Bis(carboximetil)-5-[bis(carboximetil)amino]-6-metil-perhidro-1,4-diazepina



25 a) 1,4-Dibencil-6-metil-6-nitroperhidro-1,4-diazepina

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se disuelven diacetato de N,N-dibenciletilendiamina (18,4 g, 51,0 mmol) y nitroetano (3,66 ml, 50,9 mmol) en etanol (80 ml). Se añade paraformaldehído (5,00 g, 166,5 mmol) en porciones a la solución y se somete a reflujo la suspensión resultante. La mezcla se vuelve homogénea (disolución de paraformaldehído) a aproximadamente 60 °C y tiene lugar una reacción ligeramente exotérmica. Después de 3 h a reflujo, se evapora la mezcla, tomada junto con solución de Na_2CO_3 saturada acuosa y se extrae repetidamente el producto orgánico con cloruro de metileno. Se lavan los extractos orgánicos combinados con agua y se secan sobre Na_2SO_4 . Después de la filtración y la evaporación del cloruro de metileno, se purifica el residuo ceroso por cromatografía en gel de sílice.

La elución con cloruro de metileno proporciona el compuesto del título puro (15,65 g, 90,6%). Incrementando la polaridad del eluyente ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1), se obtiene el derivado acíclico N, N'-dibencil-N-(2-nitropropil)etanodiamina (0,350 g, 2,1 %).

Sólido blanco ceroso, p.f. 49,5-50 °C (*n*-hexano)

RMN de ^1H (CDCl_3):

7,32 (m, 10H), 3,78 (d, 2H, $J = 13,2$ Hz), 3,65 (d, 2H, $J = 13,2$ Hz), 3,60 (d, 2H, $J = 14,1$ Hz), 2,96 (d, 2H, $J = 14,1$ Hz), 2,60 (m, 4H), 1,35 (s, 3H).

5 RMN- ^{13}C (CDCl_3):

139,0 (s), 128,8 (d), 128,1 (d), 127,1 (d), 91,5 (s), 63,7 (t), 63,4 (t), 58,1 (t), 24,2 (q).

EM (Cl) 340 (MH^+).

Anal. Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$ (339,43): C, 70,77; H, 7,42; N, 12,38. Hallado: C, 70,57; H, 7,60; N, 12,27.

b) 6-Amino-6-metilperhidro-1,4-diazepina

10 A una solución del compuesto obtenido en a) (6,00 g, 17,7 mmol) en una mezcla de etanol (45 ml) y agua (5 ml) se le añade el catalizador que consiste en un 10 % de paladio sobre carbono (1,0 g). Se introduce la mezcla en un aparato Parr, se hidrogena a 28 atm (2,84 MPa) y a temperatura ambiente. Después de 2 h, ya no se absorbe más hidrógeno. Se filtra la reacción a través de Celite®. Se evapora el filtrado para obtener el compuesto del título (2,25 g, 98,3 %) suficientemente puro para la etapa posterior, en forma de un aceite incoloro.

15 RMN de ^1H (CDCl_3):

2,82 (m, 4H), 2,63 (d, 2H, $J = 13,6$ Hz), 2,57 (d, 2H, $J = 13,6$ Hz), 1,86 (s.a., 4H, intercambio con D_2O), 0,96 (s, 3H).

RMN- ^{13}C (CDCl_3):

62,2 (t), 53,8 (s), 51,7 (t), 26,5 (q).

EM (Cl) 130 (MH^+).

20 Anal. Calc. para $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}_3$ (129,21): C, 55,78; H, 11,70; N, 32,52. Hallado: C, 55,56; H, 11,91; N, 32,29.

c) 1,4-Bis(t-butoxicarbonilmetil)-6-[bis(t-butoxicarbonilmetil)-amino]-6-metilperhidro-1,4-diazepina

25 A una solución del compuesto obtenido en b) (0,909 g, 7,04 mmol) en acetonitrilo seco (25 ml), se le añade carbonato de potasio en polvo (6,53 g, 47,24 mmol) y sulfato de sodio (aprox. 3 g). Después de enfriar hasta 0 °C (baño de hielo), se añade bromoacetato de *t*-butilo (4,50 ml, 30,45 mmol) en 10 minutos y se deja la mezcla a esta temperatura durante 1 minuto. Posteriormente, se somete a reflujo la mezcla durante 4 horas, después se enfría a temperatura ambiente, se apartan por filtración las sales inorgánicas y se evapora el filtrado a vacío. Se purifica el residuo resultante por un cromatógrafo "ultrarrápido" en gel de sílice. La elución con *n*-hexano/acetato de etilo 8:2 proporciona el compuesto del título puro (3,15 g, 76,4 %) como un aceite incoloro.

RMN de ^1H (CDCl_3):

30 3,68 (s, 4H), 3,27 (s, 4H), 3,03 (d, 2H, $J = 14,1$ Hz), 2,72 (m, 4H), 2,61 (d, 2H, $J = 14,1$ Hz), 1,44 (s, 36H), 1,09 (s, 3H).
RMN de ^{13}C (CDCl_3)

172,6 (s), 170,8 (s), 80,6 (s), 80,1 (s), 66,1 (t), 62,3 (t), 60,6 (s), 59,1 (t), 51,5 (t), 28,1 (q), 28,0 (q), 24,1 (q).

EM (Cl) 586 (MH^+).

Anal. Calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{55}\text{N}_3\text{O}_8$ (585,78): C, 61,51; H, 9,46; N, 7,17. Hallado: C, 61,42; H, 9,62; N, 6,98.

35 **d) 1,4-Bis(carboximetil)-6-[bis(carboximetil)amino]-6-metil-perhidro-1,4-diazepina**

40 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se disuelve el éster obtenido en c) (3,03 g, 5,17 mmol) en ácido trifluoroacético (10 ml). Se deja la solución resultante a temperatura ambiente durante toda una noche, después se evapora a vacío, se añade HCl concentrado y se evapora hasta sequedad. Se carga el residuo sólido en una columna de resina XAD1600 de Amberlite® (3 cm ID x 30 cm). La elución con agua/acetona (100/0 \rightarrow 70/30) proporciona el compuesto del título puro (1,33 g, 71,1 %) como cristales blancos. p.f. 178-181 °C (dec.) (H_2O).

RMN de ^1H (D_2O):

3,65 (s, 8H), 3,51 (m, 4H), 3,38 (m, 4H), 1,06 (s, 3H)

RMN de ^{13}C (D_2O)

175,9 (s), 173,3 (s), 65,7 (s), 61,2 (t), 61,1 (t), 56,1 (t), 54,3 (t), 19,5 (q).

EM (FAB⁺) 362 (MH⁺).

Anal. Calc. para C₁₄H₂₃N₃O₈ (361,35): C, 46,53; H, 6,42; N, 11,63. Hallado: C, 46,56; H, 6,70; N, 11,39.

e) Complejo de Gd(III) de

5 1,4-Bis(carboximetilmetil)-6-[bis(hidroxicarbonil-metil)amino]-6-metilperhidro-1,4-diazepina

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se suspende el ligando de d) (3,61 g, 10 mmol) en 30 ml de H₂O, se añade NaOH 1 N (10 ml) para obtener una solución transparente, a la que Gd₂O₃ (1,81 g, 5 mmol) y se calienta a 50 °C durante 15 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtra la solución y se evapora hasta sequedad para obtener un sólido blanco.

10 Anal. Calc. para C₁₄H₁₉GdN₃NaO₈(537,56): C, 31,28; H, 3,56; N, 7,82; Na 4,28; Gd 29,25. Hallado: C, 30,98; H 3,71; N, 7,99; Na 4,01; Gd 29,59.

Se puede usar este procedimiento (junto con cualquier modificación conocida por un experto en la técnica) para marcar cualquiera de los compuestos de la invención con un metal paramagnético, tal como gadolinio.

Ejemplo 2

15 Propiedades de estabilidad del complejo de Gd(III) del ejemplo 1.

Medidas potenciométricas

Se llevaron a cabo todas las medidas métricas de pH ($\text{pH} = -\log [\text{H}^+]$) en soluciones de NMe₄NO₃ 0,1 mol dm⁻³ desgasificadas a 298,1 K, usando un titropotenciador 670 de Metrohm equipado con un electrodo de pH combinado 6.0203.100 de Metrohm. Antes de cada valoración potenciométrica, se calibró el electrodo Metrohm combinado como una sonda de concentración de hidrógeno valorando cantidades conocidas de HCl con soluciones de NMe₄OH libres de CO₂ y determinando el punto de equivalencia por el procedimiento de Gran que permite determinar el potencial estándar E⁰ y el producto iónico del agua. En los experimentos de complejación, la concentración de iones metálicos fue aproximadamente de un 80 % de la concentración de ligando. Se realizaron al menos tres medidas (de aproximadamente 10 puntos de datos cada una) para cada sistema en el intervalo de pH 2,5-10,5 y se trataron los datos de f.e.m. pertinentes por medio de los programas informáticos SUPERQUAD e HYPERQUAD que proporcionaron las constantes de protonación y de complejación.

Reacción	Log K _H
H+L=HL	11,80 (2)
HL+H=H ₂ L	6,55 (2)
H ₂ L + H = H ₃ L	4,09 (3)
H ₃ L + H = H ₄ L	2,60 (3)
H ₄ L+H=H ₅ L	1,44 (4)

Reacción	Log K _{Gd}
M+L=ML	21,52(1)

$$\text{LogK}_{\text{Gd}} (\text{condicional, pH } 7,4) = 17,06$$

Propiedades relaxométricas del complejo de Gd(III) del ejemplo 1.

30 La relaxividad determinada a 25 °C, pH 7 y 20 MHz para dicho complejo es de 7,1 mM⁻¹ s⁻¹.

Se ha evaluado el valor del tiempo de intercambio (t_M) del complejo de Gd(III) del ejemplo 1 midiendo el tiempo de relajación en RMN de ¹⁷O de agua transversal a temperatura variable de acuerdo con el procedimiento descrito por Aime et al., en la literatura citada anteriormente. Los resultados se incluyen en la Fig. 1.

35 El valor obtenido resultó ser de 90 ns a 298 K. Aunque no se ha alcanzado el valor óptimo (aproximadamente 30 ns), esta velocidad de intercambio se puede considerar bastante rápida, en especial si se compara con la de (Gd-DO3A), el

complejo de Gd(III) de referencia, con dos moléculas de agua en la esfera interna, cuyo valor de t_M es de 160 ns.

La fig. 2 muestra el perfil de NMRD del complejo Gd(III) del ejemplo 1, de cuyo ajuste se pudo calcular un valor de t_R (el tiempo de reorientación molecular) de 80 ps y valores de tiempos de relajación electrónica similares a los de otros complejos de Gd(III) de pequeño tamaño (véase, Merbac A.E., citado anteriormente).

- 5 Además, se sometió a prueba la relaxividad de este complejo como una función del pH. La Fig. 3 muestra los resultados obtenidos.

- 10 Sorprendentemente, se encontró que la velocidad de relajación del compuesto de complejo sometido a prueba era sustancialmente constante a lo largo de todo el intervalo de pH investigado. Este resultado indica claramente que el complejo de Gd con los ligandos de la invención muestra una afinidad baja por los aniones de hidroxilo y carbamato presentes en solución a pH básico. Por el contrario, tienen una relaxividad medida notablemente reducida.

- 15 Se realizó una prueba, para evaluar adicionalmente la falta de formación de complejos ternarios. Como ejemplo no limitativo, se midió la afinidad del compuesto del ejemplo 1 por los iones de lactato y fosfato. Se realizó la determinación directamente, añadiendo cantidades crecientes de cada anión a una solución 1 mM del complejo de Gd(III). Los resultados obtenidos, mostrados en la Fig. 4, indican la completa ausencia de interacción incluso en presencia de una concentración alta de aniones endógenos bidentados.

Por el contrario, valoraciones análogas de Gd-DO3A y Gd-DO3MA (ambos dotados con $q = 2$) con iones lactato proporcionaron valores de K_A de 150 M^{-1} y 110 M^{-1} , respectivamente.

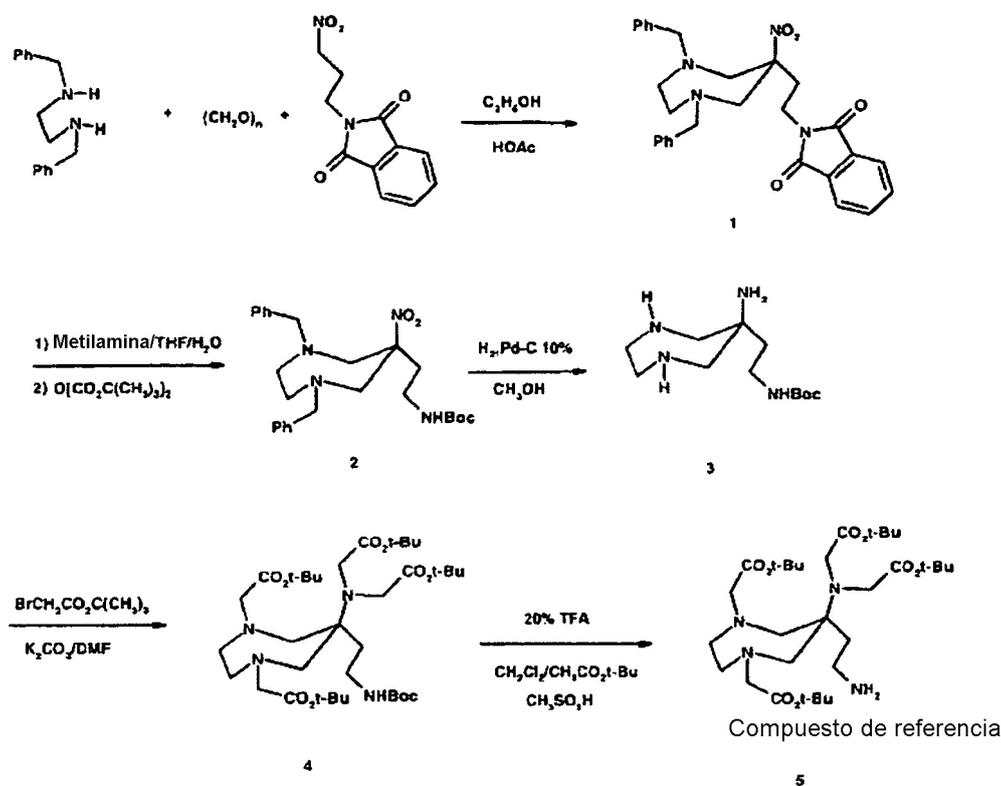
El complejo de Gd del Ligando 1, que no muestra ninguna constante de asociación medible, definitivamente es el complejo que tiene una afinidad menor por este anión.

- 20 Este resultado muestra que la relaxividad de los complejos de Gd con los ligandos de la invención no se "reduce" aun en presencia de altas concentraciones de aniones endógenos bidentados.

- 25 Además, la velocidad de intercambio alta del agua coordinada hace que este tipo de complejos paramagnéticos sean particularmente interesantes para obtener relaxividades altas (r_1 y/o r_2) una vez se ralentiza su movimiento molecular, por ejemplo, a través de la unión con macromoléculas. Como se conoce por los expertos en la técnica, está disponible una serie de procedimientos para llevar a cabo la unión (tanto covalente como no covalente) de un ligando y/o de un complejo metálico del mismo (tanto covalente como no covalente) con las moléculas implicadas.

Ejemplo 3

Compuesto para unir restos diana a R_2



Compuesto (1). Se añadió ácido acético (6,0 ml) a una solución de N,N-dibenciletilendiamina (12,18 g, 50,6 mmol) en etanol (80 ml) y se agitó la solución 60 °C durante 10 min (se formó un sólido blanco que se disolvió calentando hasta 80 °C). Se añadió N-(3-nitropropil)ftalimida 1 (11,7 g, 50,0 mmol) y se continuó la agitación a 80 °C para obtener una solución transparente. Se añadió paraformaldehído (5,0 g, 166 mmol) a esta solución en pequeñas porciones durante un periodo de 30 min y se continuó la agitación durante 5 h a 80 °C. Se enfrió la mezcla de reacción y el sólido formado se filtró, se lavó con etanol frío y se secó a vacío. Rendimiento 22,0 g (88 %).

EM: 499,5 (M+H).

Compuesto (2). Se añadió el derivado de ftalimido 1 (21,0 g, 42,0 mmol) a una mezcla de $\text{CH}_3\text{NH}_2/\text{THF}$ (40,0 ml) $\text{CH}_3\text{NH}_2/\text{H}_2\text{O}$ (80 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Se retiró el exceso de metilamina haciendo pasar una corriente de nitrógeno y se retiró el disolvente a vacío. Se disolvió el sólido obtenido en una mezcla de tetrahidrofurano (100 ml) y agua (10 ml). Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (19,0 g, 87,0 mmol) a la solución de THF-agua y se agitó durante 16 h. Se retiraron los disolventes y se disolvió el sólido pastoso en acetato de etilo (400 ml), se lavó con solución de cloruro de sodio (2 x 200 ml) y se secó (Na_2SO_4). La evaporación de acetato de etilo dio un aceite amarillo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando hexano-acetato de etilo (7:3). Se recogieron las fracciones visibles UV y se evaporó para dar 2, como un aceite. Rendimiento 18,20 g (92 %).

EM: 469,2 (M+H).

Compuesto (3). Se añadió Pd-C al 10 % (750 mg) a una solución del compuesto nitro 2 (2,0 g, 4,27 mmol) en metanol (40 ml), y se hidrogenó la mezcla a $3,1 \times 10^5$ Pa (45 psi) durante 24 h. Se retiró el catalizador por filtración y se retiró el metanol en un evaporador rotatorio para dar la amina 3 como un aceite espeso. Rendimiento 1,0 g (91 %).

EM: 259,2 (M+H).

Compuesto (4). Se añadió bromoacetato de terc-butilo (3,8 g, 2,88 ml, 19,5 mmol) a una mezcla de la amina 3 (1,0 g, 3,87 mmol) y carbonato de potasio (2,69 g, 19,5 mmol) en DMF (4 ml) y se agitó la mezcla a 40 °C durante 12 h. Se retiró el DMF a vacío y se disolvió el aceite obtenido en acetato de etilo (150,0 ml), se lavó con agua y se secó (Na_2SO_4). La evaporación de acetato de etilo dio un aceite que se purificó por cromatografía en columna usando hexano-acetato de etilo (7:3). Se recogieron las fracciones que contenían producto (R_f 0,7) y se evaporó para dar un aceite espeso. Rendimiento 1,10 g (40 %).

EM: 715,5 (M+H), 737,4 (M+Na)

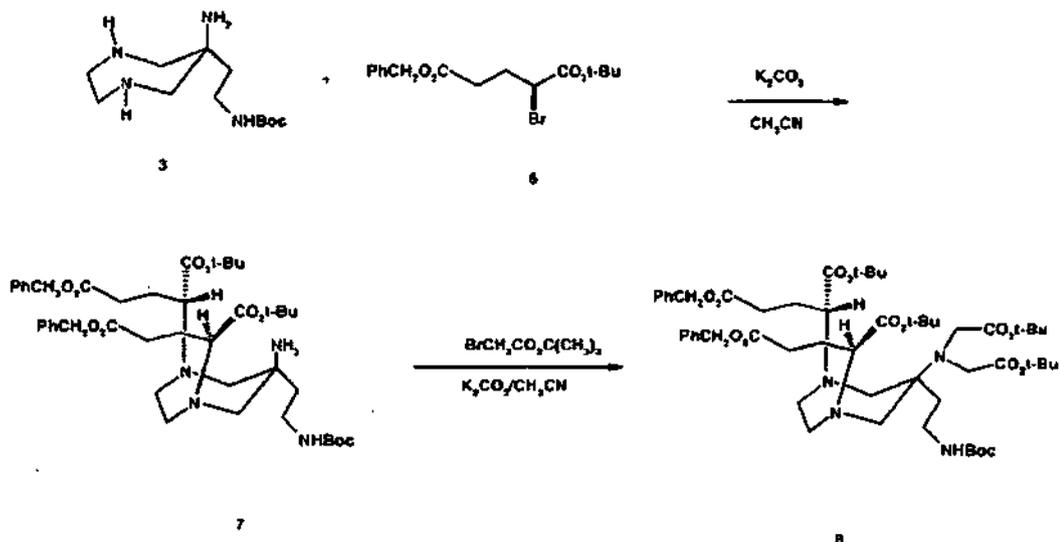
Compuesto (5). Se añadió el derivado de Boc 4 (0,82 g 1,15 mmol) a una mezcla de cloruro de metileno (5 ml), acetato

de t-butilo (15 ml) y TFA (4 ml) y se agitó la mezcla durante 10 minutos. Se añadió en porciones ácidometanosulfónico (300 μ l) en cloruro de metileno (1 ml) durante un período de 10 min y se agitó durante 12 h. Se neutralizó la solución mediante una solución de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la solución de acetato de etilo con agua y se secó (Na_2SO_4). La evaporación de acetato de etilo dio un aceite que se secó a vacío para dar un sólido espumoso. Rendimiento 0,7 g (99 %).

EM: 615,4 (M+H).

Ejemplo 4

Compuesto para derivatización en R_2 con posible derivatización adicional en R_3



10 **Compuesto (7)**. Se añadió bromo-éster² **6** (0,8 g, 2,24 mmol) a una mezcla de la amina **3** (0,26 g, 1,0 mmol) y carbonato de potasio (0,5 g, 3,62 mmol) en acetonitrilo (4 ml) y se agitó la mezcla durante 8 h. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó el acetonitrilo a vacío. Se disolvió el aceite espeso obtenido en acetato de etilo, se lavó con agua y se secó (Na_2SO_4). La evaporación de acetato de metilo dio un aceite que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando cloruro de metileno-metanol (95:5). Se recogieron las fracciones (Rf 0,5) y se evaporó para dar el éster **7** como un aceite. Rendimiento 0,3 g (37 %).

EM: 811,4 (M+H), 849,3 (M+K)

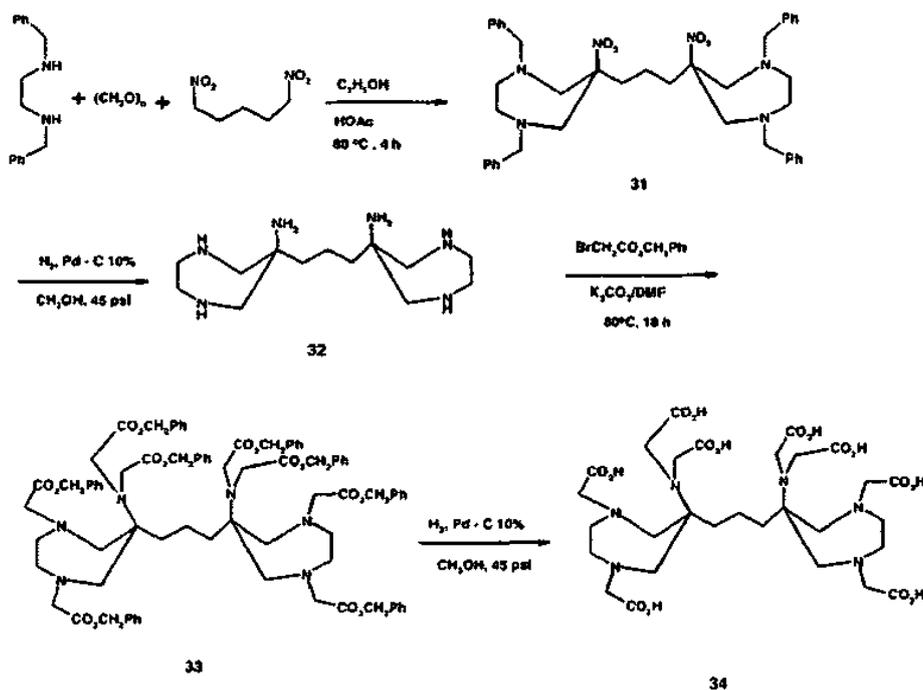
20 **Compuesto (8)**. Se añadió bromoacetato de terc-butilo (0,29 g, 0,22 ml, 1,4 mmol) a una mezcla de la amina **7** (0,3 g, 0,37 mmol), y carbonato de potasio (0,2 g, 1,45 mmol) en acetonitrilo (3 ml) y se agitó la mezcla a 70 °C durante 24 h. Se añadió acetonitrilo (15 ml) a la mezcla de reacción y se filtró. Se retiró el acetonitrilo y se disolvió el aceite obtenido en acetato de etilo, se lavó con agua (2 x 10 ml) y se secó (Na_2SO_4). La evaporación del disolvente dio un aceite marrón, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano-acetato de etilo, 7:3). Se recogieron las fracciones visibles UV (Rf 0,45) y se evaporó para dar **8**, como un aceite, que se solidificó al reposar. Rendimiento 0,27 g (70 %).

EM: 1040,4 (M+H)

25 El compuesto final o a una versión derivatizada que incluye, por ejemplo, un resto diana, se puede desproteger y marcar, por ejemplo, con Gd o ¹¹⁷Lu, usando procedimientos conocidos en la técnica o dados a conocer en el presente documento.

Ejemplo 5

Dos grupos R_2 se unen para formar un dímero



Compuesto (31). Ácido acético (3 ml) se añadió a una solución de N, N-dibenciletildiamina (6,0 g, 25,3 mmol) en etanol (40 ml) y la solución se agitó a 60 °C durante 10 minutos. un Sólido blanco formado que se disuelve en calentamiento a 80 °C. 1,5-Dinitropentane (2,03 g, 12,5 mmol) se añadió y la agitación se continuó a 60 °C durante 10 minutos. Paraformaldehído (5,0 g, 166 mmol) se añadió a esta solución en pequeñas porciones durante un periodo de 30 min y la suspensión se agitó durante 5 h a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió y el sólido formado se filtró, se lavó con etanol frío y se Secó bajo vacío. Rendimiento 6,0 g (70 %).

EM: 691,4 (M+H).

Compuesto (32). Se añadió Pd-C al 10 % (750 mg) a una suspensión caliente del compuesto nitro **31** (1,0 g, 1,45 mmol) en metanol (50 ml), y se hidrogenó la mezcla a $3,1 \times 10^5$ Pa (45 psi) durante 24 h. Se retiró el catalizador por filtración y se retiró el metanol en un evaporador rotatorio para dar la amina **32** como un aceite espeso. Rendimiento 0,38 g (97 %).

EM: 271,3 (M+H).

Compuesto (33). Se añadió 2-bromoacetato de bencilo (3,76 g, 2,2 ml, 16,6 mmol) a una mezcla de la amina **32** (0,45 g, 1,66 mmol) y carbonato de potasio (2,69 g, 16,6 mmol) en DMF (4 ml) y se agitó la mezcla a 70 °C durante 18 h. Se retiró el DMF a vacío y se disolvió el aceite obtenido en acetato de etilo (150,0 ml), se lavó con agua y se secó. (Na_2SO_4). La evaporación de acetato de etilo dio un aceite que se purificó por cromatografía en columna usando hexano-acetato de etilo (7:3). Se recogieron las fracciones que contenían producto (R_f 0,7) y se evaporó para dar un aceite espeso. El aceite espeso obtenido se purificó adicionalmente por HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/0,1\%$ de TFA). Se recogieron las fracciones que contenían el producto puro y se secó por congelación para dar **33** como un sólido vidrioso. Rendimiento 0,42 g (17,0 %).

EM: 1455,7 (M+H), 1477,6 (M+Na)

Compuesto (34). Se añadió Pd-C al 10 % (750 mg) a una solución del benciléster **31** (0,3 g, 0,2 mmol) en metanol (50 ml), y se hidrogenó la mezcla a $3,1 \times 10^5$ Pa (45 psi) durante 24 h. Se retiró el catalizador por filtración y se retiró el metanol para dar la amina **32** como un aceite espeso. Se disolvió el aceite obtenido en una mezcla de acetonitrilo y agua y se secó por congelación para dar el compuesto **34** como un sólido blanco. Rendimiento 0,11 g (75 %).

EM: 733,3 (M-H), 366,2 (M-2H/2)

El compuesto final, un dímero, se puede desproteger y marcar, por ejemplo, con Gd o ^{177}Lu , usando procedimientos conocidos en la técnica o dados a conocer en el presente documento. Para permitir la unión de una molécula diana, opcionalmente el enlazador de alquilo entre los dos compuestos de Fórmula 1 puede estar adicionalmente sustituido con un grupo aminoalquilo o carboxialquilo que permitiría la unión de un resto diana.

Procedimiento general para la síntesis de péptidos. Se llevó a cabo la síntesis de péptidos es una escala de 0,25 mmol usando un sintetizador 433 A de ABI con el protocolo FastMoc (Applied Biosystems Inc.). En cada ciclo de este protocolo, se disolvió 1,0 mmol de aminoácido protegido seco en un cartucho en una solución de 0,9 mmol de HBTU, 2

mmol de DIEA, y 0,9 mmol de HOBt en DMF con NMP adicional añadido. Se hicieron los péptidos usando 0,1 mmol de resina Fmoc-PAL-PEG-PS (sustitución de resina 0,18 mmol/g). El tiempo de acoplamiento en este protocolo fue de 21 min. Se llevó a cabo la desprotección de Fmoc con piperidina al 20 % en NMP. El péptido unido a resina se lavó, se secó y se escindió de la resina (usando reactivo B: TFA/trisopropilsilano/fenol/H₂O 8,6 ml, 0,4 ml, 0,5 g, 0,5 ml) para manipulaciones adicionales o se ciclaron los péptidos escindidos en DMSO a pH 7,5-8,0 y se purificó por HPLC preparativa usando CH₃CN/agua que contenía un 0,1 % de columna: Water's X Terra, 50 mm x 250 mm i.d.: C18, tamaño de partícula: 10 micrómetros; Eluyentes: A: Agua (0,1 % TPA), B: acetonitrilo (0,1 % de TFA); Elución: Condición inicial: 10 % de B, gradiente lineal 10-70 % de B durante 70 min; Caudal: 100 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

10 Procedimiento de radiomarcado:

Normalmente, se preparó 1 mg/ml de solución de ligando en tampón de acetato de sodio 0,2 M (pH 4,8). Se añadieron una alícuota de esta solución (2 a 5 µl) y de 6 a 10 mCi de ¹⁷⁷LuCl₃ (en HCl 0,05 N, actividad específica 2,8-4,09 Ci/µmol) a de 100 a 200 µl de tampón de AnAAc 0,2 M, pH 4,8 para lograr una proporción molar de ligando con respecto a Lu de 2:1. Después de incubación a temperatura ambiente durante 5 min, se añadieron 10 µl de Na₂EDTA·2H₂O 10 mM) para terminar la reacción y eliminar cualquier resto de ¹⁷⁷Lu libre en la solución. Después, se añadió una mezcla 9:1 (v/v) inyección de cloruro de sodio al 0,9 % bacteriostática USP/inyección de ácido ascórbico ASCOR L500® USP (0,2 ml) para inhibir la radiólisis del radiocomplejo resultante. Se determinó la pureza radioquímica (RCP) por HPLC. Se observó la coordinación completa de Lu-177 durante los 5 minutos de incubación a temperatura ambiente para todos los ligandos sometidos a prueba.

20 Complejo radiomarcado preparado para estudios de biodistribución in vivo:

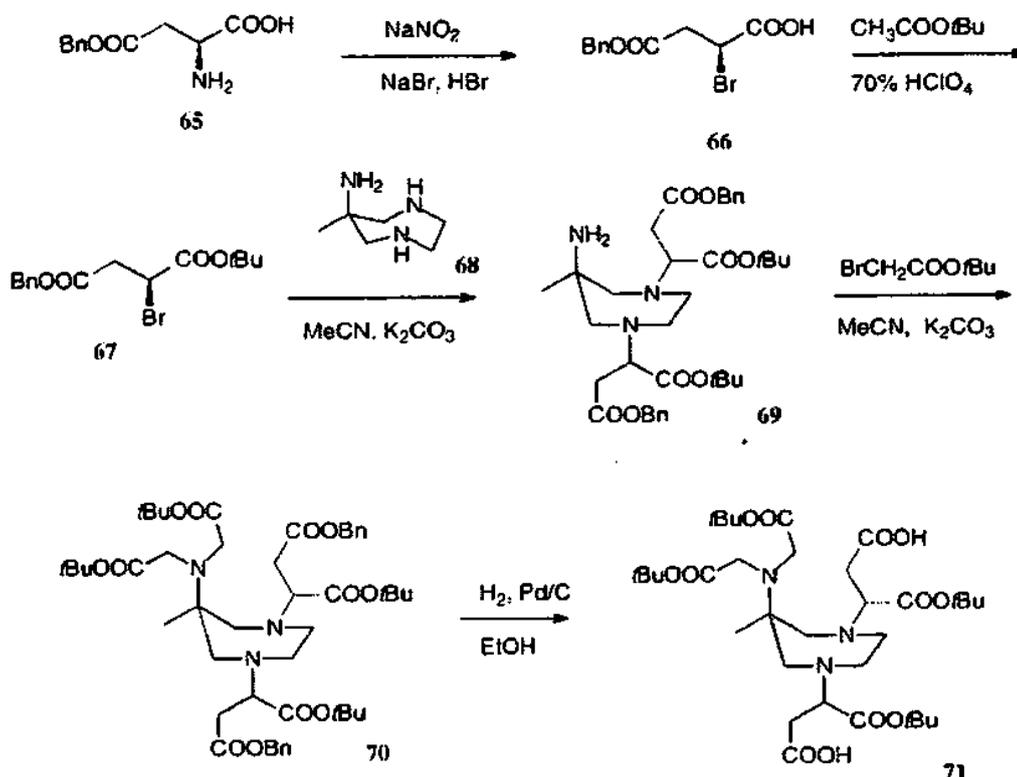
Para estudios de biodistribución, se prepararon los compuestos radiomarcados como se describe anteriormente, excepto en que se usó una proporción molar 1:1 de ligando con respecto a lutecio para garantizar la quelación completa de todos los ligandos de partida. Se recogió el pico de HPLC que contenía el complejo de ¹⁷⁷Lu resultante en 1 ml de solución salina bacteriostática/solución ASCOR L500® 9:1 que contenía HSA al 0,1 %, y se retiraron los disolventes orgánicos usando un dispositivo centrifugador a vacío. Se diluyó adicionalmente solución restante hasta la radioconcentración requerida usando solución salina bacteriostática/inyección de ácido ascórbico ASCOR L500® USP mezcladas en una proporción de 9 a 1 [v/v]. La pureza radioquímica de todas las muestras fue de ≥ 95 %.

Análisis por HPLC: Se realizaron todos los estudios de HPLC a un caudal de 1,5 ml/min usando una temperatura de columna de 37 °C.

30 Ejemplo 6

Esquema 1

Un derivado Aazta funcionalizado en ambos R1, que permite la unión de dos grupos diana a partir de los grupos carboxilo.

**Compuesto 66 (esquema 1)**

5 Se añadió gota a gota una solución de NaNO_2 (5,88 g; 85,2 mmol) en agua (60 ml) en 30 min a una mezcla de éster β -bencílico de ácido L-aspartico **65** (producto comercial) (10,0 g; 44,8 mmol) y NaBr (17,1 g; 165,8 mmol) en HBr 1 N (200 ml) enfriada hasta 0° C. Después de 3 h a 0 °C, se añadió H_2SO_4 conc. (4,4 ml) y se extrajo la solución con Et_2O (3 x 200 ml). Se lavaron las fases combinadas ⁶⁹ con salmuera (2 x 200 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a presión reducida. Se purificó el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida para dar **66** (9,3 g) como un aceite incoloro. Rendimiento 73 %.

Compuesto 67 (esquema 1)

10 Se agitó una solución de compuesto **66** (9,3 g; 27,1 mmol) en acetato de t-butilo (100 ml) y HClO_4 al 70 % (0,08 ml) a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió agua (300 ml) y se extrajo la solución con EtOAc (3 x 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con Na_2CO_3 ac. al 5 % (200 ml), agua (200 ml) y después se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a presión reducida. Se purificó el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida para dar **67** (8,4 g) como un aceite incoloro. Rendimiento 90 %.

Compuesto 69 (esquema 1)

20 Se agitó una mezcla de **67** (5,98 g; 17,4 mmol), 6-amino-6-metil-perhidro-1,4-diazepina **68** (Aime, S. et al. Inorg. Chem. 2004, 43, 7588) (0,5 g; 3,9 mmol) y K_2CO_3 (2,4 g; 17,4 mmol) en MeCN (50 ml) durante 24 h. Se evaporó la solución a presión reducida y después se añadieron agua (100 ml) y CHCl_3 (100 ml). Se secó la fase orgánica (Na_2SO_4) y se evaporó. Se purificó el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida para dar **69** (1,3 g) como un aceite amarillo claro. Rendimiento 37 %.

Compuesto 70 (esquema 1)

25 Se añadió bromoacetato de t-butilo (0,32 ml; 2,18 mmol) una solución agitada de **69** (0,80 g; 0,87 mmol), K_2CO_3 (0,46 g; 3,32 mmol) y Na_2SO_4 (0,22 g) en MeCN (8 ml) enfriada a 0° C. Después de 30 minutos a temperatura ambiente, se sometió a reflujo la solución durante 5 h y 30 minutos. Después de 14 horas a temperatura ambiente, se evaporó la solución y se trató con éter de petróleo/EtOAc 8:2 (20 ml). Se descargó el precipitado y se evaporó la fase líquida para dar un producto en bruto (0,90 g) que se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar **70** (0,66 g) como un aceite amarillo. Rendimiento 86 %.

Compuesto 71 (esquema 1)

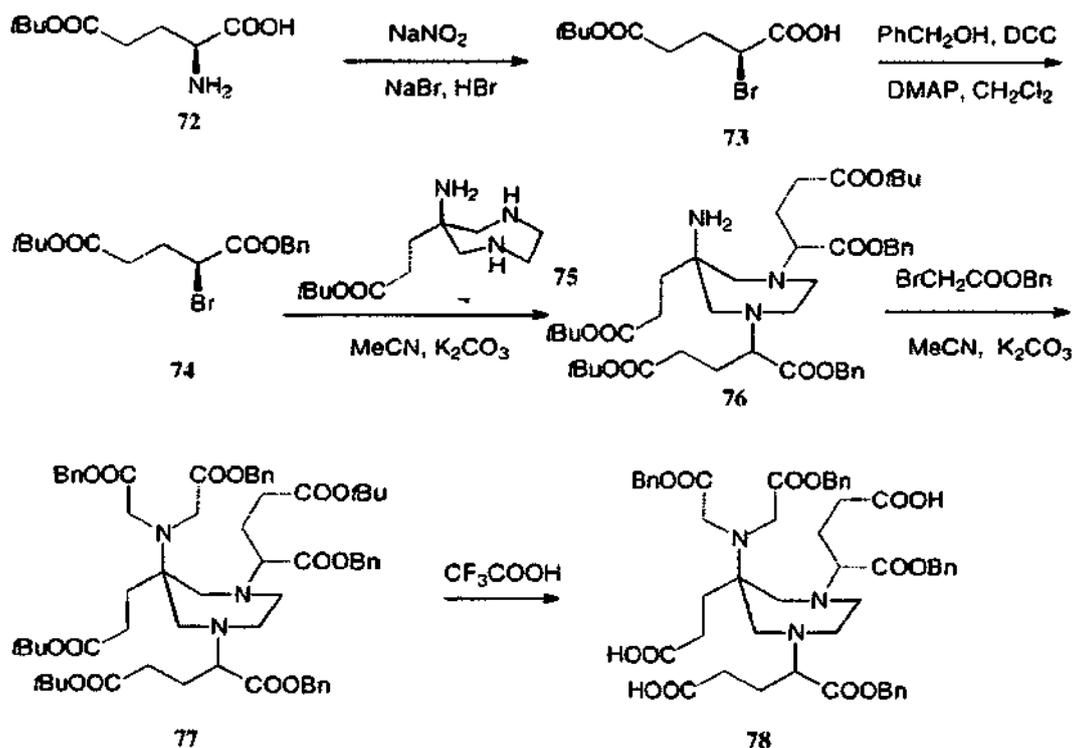
30 Se añadió Pd/C al 5 % (0,18 g) a una solución de compuesto **70** (0,60 g; 0,68 mmol) en EtOH (50 ml) abs. Se agitó la mezcla de reacción bajo una atmósfera de hidrógeno durante 1 h. Se filtró la mezcla a través de un aparato Millipore® (FH 0,5 μm) y se evaporó para dar **71** (0,41 g) como un sólido blanco. Rendimiento 89 %.

El compuesto final o a una versión derivatizada que incluye, por ejemplo, uno o más restos diana, se puede marcar, por ejemplo, con Gd o ^{177}Lu , usando procedimientos conocidos en la técnica o dados a conocer en el presente documento.

Ejemplo 7

Esquema 2

- 5 Un derivado Aazta funcionalizado en ambos R1 y en R3, que permite la unión de uno, dos o tres grupos diana a partir de los grupos carboxilo terminales.



Compuesto 72 (esquema 2)

- 10 Se añadió gota a gota una solución de NaNO_2 (1,35 g; 19,6 mmol) en agua (15 ml) durante 30 min a una mezcla de éster 5-t-butílico de ácido L-glutámico **72** (producto comercial) (2,0 g; 9,8 mmol) y KBr (4,31 g; 36,0 mmol) en HBr 1 N (45 ml) enfriada a 0° C. Después de 3 h a 0° C, se extrajo la solución con EtOAc (3x100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (80 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna para dar (0,53 g) **73** como un aceite incoloro. Rendimiento 20 %.

Compuesto 74 (esquema 2)

- 15 Se agitó una solución de compuesto **73** (1,38 g; 5,2 mmol), alcohol bencílico (0,58 ml; 5,7 mmol), N,N'-diciohexilcarbodiimida (DCC) (1,18 g; 5,7 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (0,06 g; 0,52 mmol) en CH_2Cl_2 (25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se separó por filtración la diciclohexilurea precipitada y se lavó el filtrado con AcOH (20 ml) ac. al 5 % y agua (3 x 20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna para dar **74** (1,31 g) como un aceite incoloro. Rendimiento 71 %.

Compuesto 76 (esquema 2)

- 25 Se añadió gota a gota una solución de **74** (1,30 g; 3,65 mmol) en MeCN (2 ml) durante 5 min. a una mezcla de éster 1,1-dimetiletilílico de ácido 6-amino-hexahidro-1H-1,4-diazepina-6-propanoico **75** (Aime, S. et al. Inorg. Chem. 2004, 43, 7588) (0,40 g; 1,66 mmol) y K_2CO_3 (0,57 g; 4,15 mmol) en MeCN (13 ml) enfriada a 0° C. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a ta y se agitó durante 29 h. Se separaron por filtración las sales y se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna para dar **76** (0,91 g) como un aceite amarillo. Rendimiento 69 %.

Compuesto 77 (esquema 2)

- 30 Se añadió bromoacetato de bencilo (0,41 ml; 2,60 mmol) a una mezcla de **76** (0,83 g; 1,05 mmol), K_2CO_3 (0,41 g; 2,80 mmol) y Na_2SO_4 (0,22 g) en MeCN (5 ml) enfriada a 0° C. Después de la adición, se dejó calentar la mezcla de reacción

5 hasta temperatura ambiente, se sometió a reflujo durante 6 h. Se añadieron cantidades adicionales de bromoacetato de bencilo (0,05 g; 0,30 mmol) y K_2CO_3 (0,04 g; 0,28 mmol) a la mezcla que se sometió a reflujo durante 8 h más. Se filtró la mezcla, se evaporó y se tomó el residuo con CH_2Cl_2 (10 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (2 x 10 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna para dar **77** (0,22 g) como un aceite amarillo. Rendimiento 19 %.

Compuesto 78 (esquema 2)

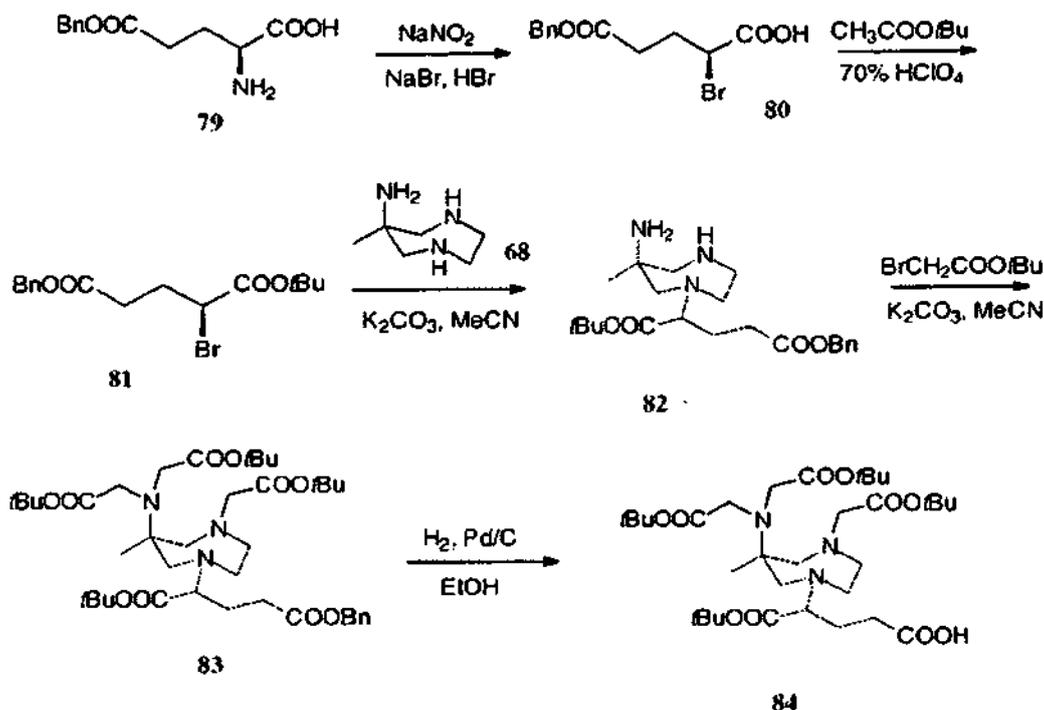
10 Se agitó una solución del compuesto **77** (0,22 g; 0,20 mmol) en CF_3COOH (2,5 ml) a temperatura ambiente durante 60 h. Después, se evaporó la mezcla, se tomó el residuo junto con CH_2Cl_2 (10 ml) y se evaporó la solución bajo presión reducida. Se repitió la operación dos veces más para proporcionar un producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para dar **78** (0,12 g) como un aceite amarillo claro. Rendimiento 65 %.

El compuesto final o a una versión derivatizada que incluye, por ejemplo, uno o más restos diana, se puede marcar, por ejemplo, con Gd o ^{177}Lu , usando procedimientos conocidos en la técnica o dados a conocer en el presente documento.

Ejemplo 8

Esquema 3

15 Un derivado Aazta funcionalizado en un R1, que permite la unión de un grupo diana a partir del grupo carboxilo terminal.



Compuesto 80 (esquema 3)

20 Se enfrió una solución de éster γ -bencilico de ácido L-glutámico **79** (producto comercial) (20 g, 84,3 mmol) en HBr 1 M (400 ml) hasta $-7^\circ C$ bajo agitación mecánica, después, se añadió NaBr (32,1g, 311,9 mmol). Se añadió gota a gota una solución de $NaNO_2$ (11,05 g, 160,2 mmol) en agua (40 ml) en la solución de reacción en 35 min. Después de 1h, se añadió H_2SO_4 conc. (10 ml) y se extrajo la mezcla con Et_2O (4 x 200 ml); se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (2 x 150 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a presión reducida. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna para dar el producto deseado **80** (13,79 g). Rendimiento: 54 %.

Compuesto 81 (esquema 3)

25 Se disolvió el compuesto **79** (13,46 g, 44,7 mmol) en acetato de terc-butilo (179 ml), después se añadió $HClO_4$ al 70 % (193 l) y se agitó la solución a temperatura ambiente. Se añadió agua (180 ml) después de 24 horas y se separó la fase orgánica, se lavó con agua (130 ml), $NaHCO_3$ ac. al 5 % (130 ml) y de nuevo agua (130 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a presión reducida. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna para dar el producto **81** (10,75 g). Rendimiento: 67 %.

Compuesto 82 (esquema 3)

Se añadió gota a gota una solución de derivado de bromo **81** (5,5 g; 15,4 mmol) en MeCN (30 ml) en 35 min. en una suspensión de 6-amino-6-metil-perhidro-1,4-diazepina **68** (Aime, S. et al. Inorg. Chem. 2004, 43, 7588) (6,62 g; 51,3 mmol) y K_2CO_3 (2,13 g; 15,4 mmol) en MeCN (130 ml) enfriada con un baño de hielo. Después de este tiempo, se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Después de 4 horas, se filtró la mezcla y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el producto en bruto en EtOAc (150 ml) y se lavó con agua (3 x 100 ml). Se lavó la fase orgánica con HBr diluido, se llevó la fase acuosa hasta pH 9 con NH_4OH al 25 %, después se extrajo con EtOAc (4 x 70 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó para dar el producto **82** (4,8 g). Rendimiento: 77 %.

10 Compuesto 83 (esquema 3)

Se añadió bromoacetato de t-butilo (7,86 g, 40,3 mmol) a una suspensión del compuesto **82** (4,65 g, 11,5 mmol), K_2CO_3 (6,36 g, 46 mmol) y Na_2SO_4 (1,5 g, 10,6 mmol) en MeCN (80 ml) y se calentó la mezcla a reflujo. Después de 16 horas, se filtró la mezcla y se evaporó a presión reducida. Se purificó el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida para dar el producto deseado **83** (7,24 g). Rendimiento: 84 %.

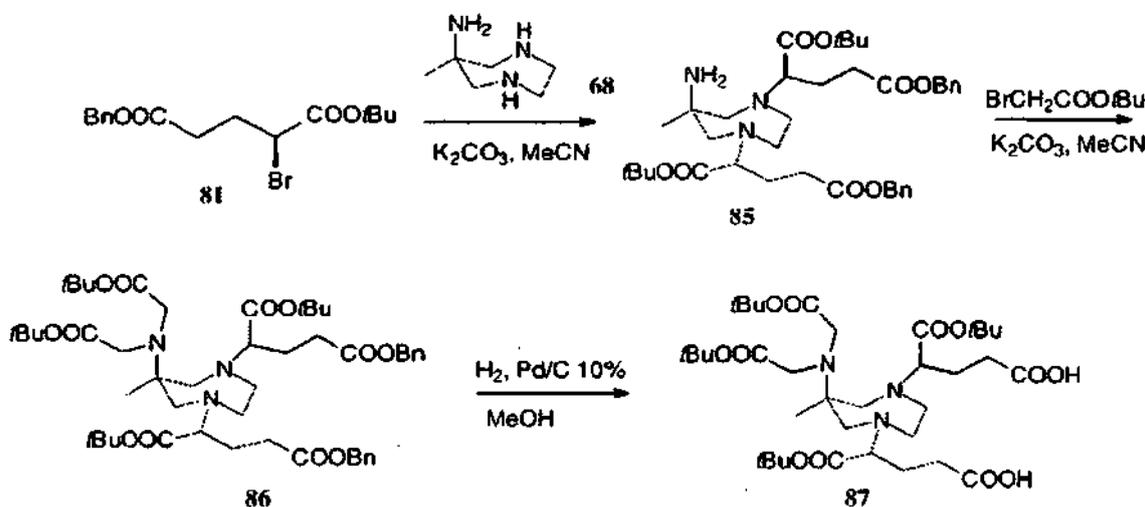
15 Compuesto 84 (esquema 3)

Se disolvió el compuesto **83** (572 mg, 0,77 mmol) en EtOH (50 ml) y se hidrogenó sobre Pd/C al 10% (100 mg) a presión atmosférica. Se filtró la mezcla a través de un aparato Millipore® (FH 0,5 μm) y se evaporó a presión reducida para dar el producto **84** (430 mg). Rendimiento: 85 %.

El compuesto final o a una versión derivatizada que incluye, por ejemplo, un resto diana, se puede desproteger y marcar, por ejemplo, con Gd o ^{177}Lu , usando procedimientos conocidos en la técnica o dados a conocer en el presente documento.

Ejemplo 9**Esquema 4**

Un derivado Aazta funcionalizado en un R1, que permite la unión de dos grupos diana a partir del grupo carboxilo.

**Compuesto 85 (esquema 4)**

Se agitó una mezcla de **81** (véase el ejemplo 3) (1,7 g; 4,8 mmol), 6-amino-6-metil-perhidro-1,4-diazepina **68** (Aime, S. et al. Inorg. Chem. 2004, 43, 7588) (0,25 g; 1,9 mmol) y K_2CO_3 (0,67 g; 4,8 mmol) en MeCN (10 ml) durante 72 h. Se filtró la suspensión y se evaporó bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en CH_2Cl_2 (30 ml), después se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml). Después de la separación, se secó la fase orgánica (Na_2SO_4) y se evaporó. Se purificó el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida para dar **85** (1,1 g) como un aceite amarillo. Rendimiento 85 %.

Compuesto 86 (esquema 4)

Se añadió bromoacetato de t-butilo (0,41 ml; 2,79 mmol) a una solución agitada de **85** (0,76 g; 1,11 mmol), K_2CO_3 (0,54 g; 3,90 mmol) y Na_2SO_4 (0,3 g) en MeCN (20 ml) enfriada hasta 0° C. Después de la adición, se sometió a reflujo la suspensión bajo nitrógeno durante 15 h, después se agitó a 60° C durante otras 15 h. Se añadió más bromoacetato

de t-butilo (0,41 ml; 2,79 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante 8 h, después a 60°C durante 15 h. Se enfrió la suspensión hasta temperatura ambiente, se filtró y se evaporó el disolvente. Se disolvió el residuo en CH₂Cl₂ (20 ml) y se lavó con H₂O (2x10 ml) y NaHCO₃ ac. al 5 % (2 x 10 ml). Se secó la fase orgánica (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. Se purificó el aceite naranja en bruto por cromatografía ultrarrápida para dar **86** (0,65 g) como un aceite amarillo. Rendimiento 64 %.

Compuesto 87 (esquema 4)

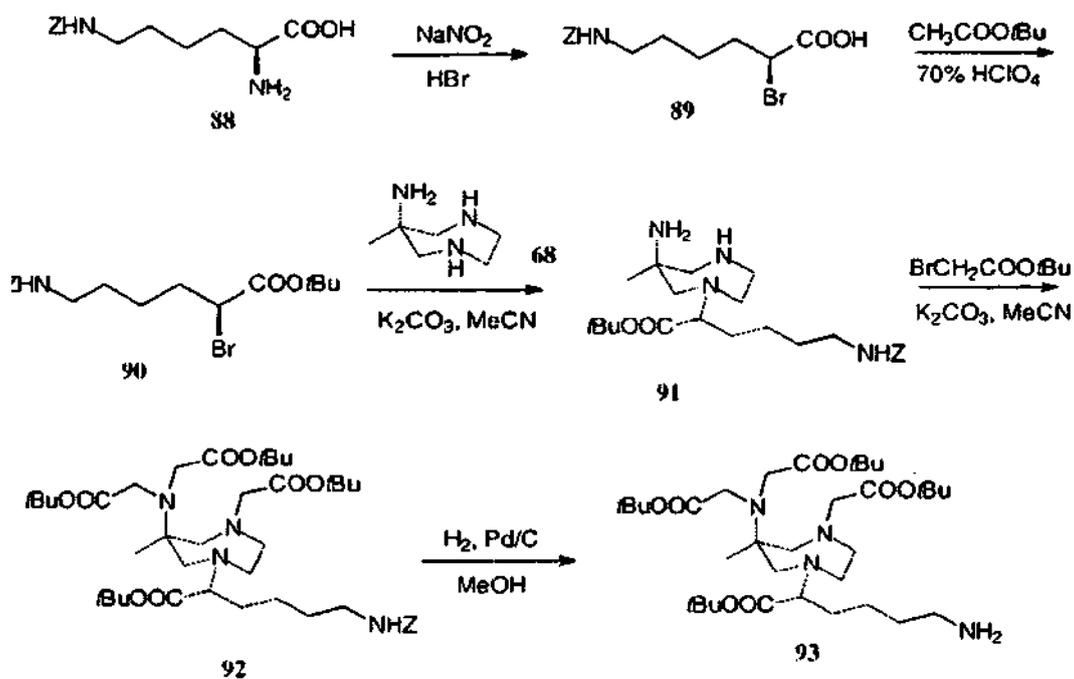
Se añadió Pd/C al 10 % (100 mg) a una solución de compuesto **86** (0,5 g; 0,55 mmol) en MeOH (20 ml). Se agitó la mezcla de reacción bajo una atmósfera de hidrógeno durante 5 h. Se filtró la mezcla a través de un aparato Millipore® (FH 0,5 µm) y se evaporó para dar **87** (0,4 g) como un sólido amarillo. Rendimiento 99 %.

- 10 El compuesto final o a una versión derivatizada que incluye, por ejemplo, uno o más restos diana, se puede desproteger y marcar, por ejemplo, con Gd o ¹⁷⁷Lu, usando procedimientos conocidos en la técnica o dados a conocer en el presente documento.

Ejemplo 10

Esquema 5

- 15 Un derivado Aazta funcionalizado en R1, que permite la unión de un grupo diana a partir del grupo amino terminal.



Compuesto 89 (esquema 5)

- 20 Se disolvió N⁸-carbobenciloxi-L-lisina **88** (producto comercial) (15g; 0,052 mol) en HBr 6 M (45 ml) a 0°C. Se añadió NaNO₂ (3,97 g; 0,057 mol) en pequeñas porciones durante 30 min. Se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante 2 h, después, se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se secó la fase orgánica (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó a vacío. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna para dar el producto **89** (14,06 g) como un aceite naranja. Rendimiento 79 %.

Compuesto 90 (esquema 5)

- 25 Se añadió gota a gota HClO₄ ac. al 70 % (1,5 ml) a una solución del compuesto **89** (13 g; 0,0377 mol) en acetato de terc-butilo (160 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 h. Después, se lavó con agua (2 x 200 ml) y con NaHCO₃ ac. al 5 % (2 x 150 ml). Se secó la fase orgánica (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó a vacío. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna y se obtuvo el producto **90** (9,66 g) como un aceite amarillo. Rendimiento 64 %.

- 30 **Compuesto 91 (esquema 5)**

Se añadió gota a gota una solución del compuesto **90** (4,6 g; 0,115 mol) en MeCN (25 ml) en 30 min a una mezcla de 6-amino-6-metil-perhidro-1,4-diazepina **68** (Aime, S. et al. Inorg. Chem. 2004, 43, 7588) (5 g; 0,039 mol) y K₂CO₃ (1,59

g; 0,0115 mol) en MeCN (25 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h, después se evaporó a vacío. Se disolvió el producto en bruto en EtOAc (25 ml) y se lavó con agua (3 x 25 ml). Se secó la fase orgánica (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó a vacío. Se disolvió el producto en bruto en EtOAc (25 ml) y se lavó con HBr ac. Se recogieron las fases acuosas, se llevó el pH hasta 9 por adición de NH₄OH ac. y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se secaron las fases orgánicas (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó para dar el producto **91** (3,3 g). Rendimiento 64 %.

Compuesto 92 (esquema 5)

Se añadió gota a gota una solución de bromoacetato de t-butilo (3,8 ml) en MeCN (20 ml) a una suspensión agitada del compuesto **91** (3,28 g; 7,3 mmol), K₂CO₃ (3,6 g) y Na₂SO₄ (0,5 g) en MeCN (30 ml) a 0 °C. Al final de la adición, se calentó la mezcla a reflujo durante 14 h. Después, se filtró y se evaporó a vacío. Se disolvió el producto bruto en CH₂Cl₂ (50 ml), se lavó con agua (50 ml) y NaHCO₃ ac. al 5 % (2 x 50 ml); se secó la capa orgánica (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó a vacío. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna y se obtuvo el producto **92** (3,32 g) como un aceite amarillo. Rendimiento 58 %.

Compuesto 93 (esquema 5)

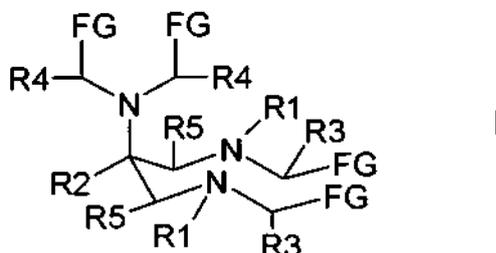
Se añadió Pd/C al 10 % (400 mg) a una solución de compuesto **92** (3,32 g; 4,2 mmol) en MeOH (20 ml). Se agitó la mezcla de reacción bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 h. Se filtró la mezcla a través de un aparato Millipore® (FH 0,5 µm) y se evaporó para dar el compuesto **93** (2,42 g) como un aceite amarillo. Rendimiento 90 %.

El compuesto final o a una versión derivatizada que incluye, por ejemplo, uno o más restos diana, se puede desproteger y marcar, por ejemplo, con Gd o ¹⁷⁷Lu, usando procedimientos conocidos en la técnica o dados a conocer en el presente documento.

20

REIVINDICACIONES

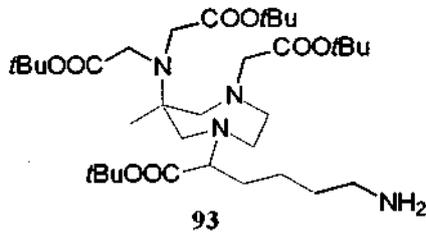
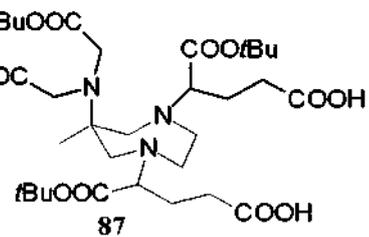
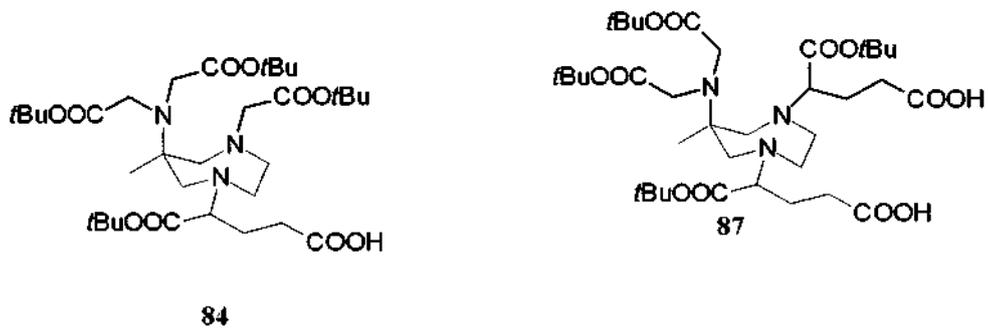
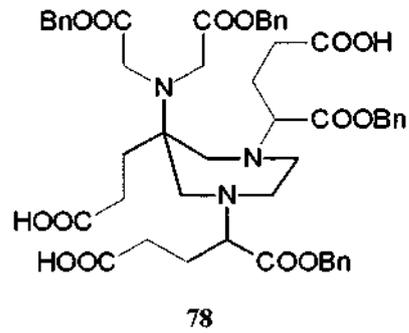
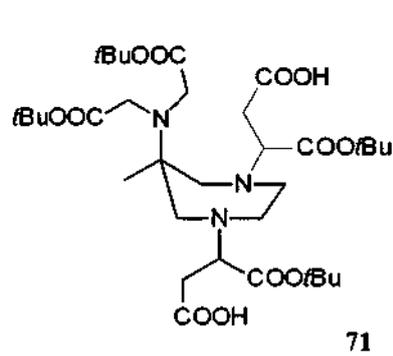
1. Un compuesto de fórmula general (I):



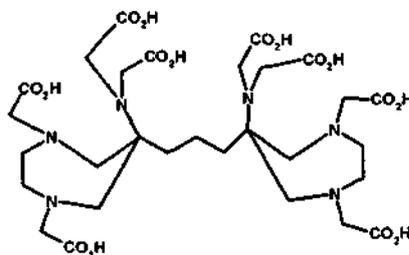
en la que:

- 5 los dos grupos **R₁**, tomados conjuntamente, forman un grupo alquileno C₂-C₁₀ lineal o cíclico o un arileno orto-disustituido;
- R₂** es carboxi, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C₁-C₂₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo C₄-C₂₀, arilo, arilalquilo, un grupo que porta un resto ácido o un grupo que porta un resto amino, de los que cada uno puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con grupos funcionales que permiten la conjugación con una molécula adecuada que puede interactuar con sistemas fisiológicos;
- 10 **R₃** es hidrógeno, carboxi, un grupo que porta un resto ácido o un grupo que porta un resto amino, de los que cada uno puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con grupos funcionales que permiten la conjugación con una molécula adecuada que puede interactuar con sistemas fisiológicos; en la que al menos uno de **R₃** es carboxi, un grupo que porta un resto ácido o un grupo que porta un resto amino;
- 15 **R₄** y **R₅**, que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, carboxi, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C₁-C₂₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo C₄-C₂₀, arilo, arilalquilo, un grupo que porta un resto ácido o un grupo que porta un resto amino, de los que cada uno puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con grupos funcionales que permiten la conjugación con una molécula adecuada que puede interactuar con sistemas fisiológicos;
- 20 **FG**, que puede ser igual o diferente, es un grupo carboxi en una forma opcionalmente protegida; así como las sales del mismo con bases o ácidos fisiológicamente compatibles.
2. Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con la reivindicación 1, complejo con un metal seleccionado del grupo que consiste en los elementos metálicos que tienen un número atómico que varía entre 20 y 31, 39, 42, 43, 44, 49, y entre 57 y 83, y radioisótopos elegidos de entre ²⁰³Pb, ⁶⁷Ga, ⁶⁸Ga, ⁷²As, ¹¹¹In, ¹¹³In, ⁹⁰Y, ⁹⁷Ru, ⁶²Cu, ⁶⁴Cu, ⁵²Fe, ^{52m}Mn, ¹⁴⁰La, ¹⁷⁵Yb, ¹⁵³Sm, ¹⁶⁶Ho, ¹⁴⁹Pm, ¹⁷⁷Lu, ¹⁴²Pr, ¹⁵⁹Gd, ²¹²Bi, ⁴⁷Sc, ¹⁴⁹Pm, ⁶⁷Cu, ¹¹¹Ag, ¹⁹⁹Au, ¹⁶¹Tb, ⁵¹Cr, ¹⁶⁷Tm, ¹⁴¹Ce, ¹⁶⁸Yb, ⁸⁸Y, ¹⁶⁵Dy, ¹⁶⁶Dy, ⁹⁷Ru, ¹⁰³Ru, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ^{99m}Tc, ²¹¹Bi, ²¹²Bi, ²¹³Bi, ²¹⁴Bi, ¹⁰⁵Rh, ¹⁰⁹Pd, ^{117m}Sn, ¹⁷⁷Sn y ¹⁹⁹Au.
- 25 3. Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con la reivindicación 2, complejo con un ion paramagnético seleccionado del grupo que consiste en Fe⁽²⁺⁾, Fe⁽³⁺⁾, Cu⁽²⁺⁾, Cr⁽³⁺⁾, Gd⁽³⁺⁾, Eu⁽³⁺⁾, Dy⁽³⁺⁾, La⁽³⁺⁾, Yb⁽³⁺⁾ y Mn⁽²⁺⁾ o con un radioisótopo.
- 30 4. Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con la reivindicación 3, complejo con gadolinio o con un radioisótopo.
5. Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en el que **R₂** es metilo o un grupo seleccionado de alquilo, arilo o arilquilo opcionalmente sustituido con grupos carboxi o amino opcionalmente protegidos.
- 35 6. Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en el que los dos grupos **R₁** forman conjuntamente un grupo etileno.
7. Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que, dentro de los significados de uno cualquiera de **R₂**, **R₃**, **R₄**, **R₅** o **FG**, el grupo que porta un resto ácido es un grupo opcionalmente sustituido que porta un resto carboxílico.
- 40 8. Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en el que cualquier grupo funcional que permite la conjugación con una molécula adecuada que puede interactuar con sistemas fisiológicos se selecciona del grupo que consiste en grupos carboxilo, amino, aldehído, haloalquilo, maleimidoalquilo, hidroxilo y sulfhidrilo.

9. Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con la reivindicación 8, en el que cualquier grupo funcional que permite la conjugación con una molécula adecuada que puede interactuar con sistemas fisiológicos se selecciona de grupos carboxilo y amino opcionalmente protegidos.
- 5 10. Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₂ es un grupo como se define en la misma, conjugado con una molécula que puede interactuar con sistemas fisiológicos.
11. Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la molécula que puede interactuar con sistemas fisiológicos es un péptido.
12. Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el péptido es un péptido diana de unión a fibrina o un péptido liberador de gastrina.
- 10 13. Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con la reivindicación 2, para su uso como agente de diagnóstico o terapéutico.
14. Un compuesto de fórmula (I) complejo con un ión metálico paramagnético, de acuerdo con la reivindicación 2, para su uso como un agente de contraste de IRM.
- 15 15. Un compuesto de fórmula (I) complejo con un radioisótopo útil para diagnóstico, de acuerdo con la reivindicación 2, para su uso como un agente de radioimagen.
16. Un compuesto de fórmula (I) complejo con un radioisótopo terapéutico, de acuerdo con la reivindicación 2, para su uso como agente radioterápico.
- 20 17. Un compuesto de fórmula (I) en el que uno o más de R₂, R₃, R₄, R₅ o FG está conjugado a una molécula que se puede unir selectivamente a un tumor, y en el que el compuesto de fórmula (I) está complejo con un ión metálico radiactivo terapéuticamente eficaz contra el tumor, para su uso como agente antitumoral.
18. Uso de un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con la reivindicación 2, en la preparación de un agente de diagnóstico o terapéutico.
- 25 19. Una composición terapéutica o de diagnóstico que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con la reivindicación 2, en mezcla con cualquier vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
20. Un compuesto, opcionalmente protegido o desprotegido, complejo con un metal y/o unido a un resto diana, que tiene la fórmula (71), (78), (84), (87) y (93) siguiente



21. Un dímero o multímero que comprende dos o más compuestos de fórmula (I), de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dichos compuestos están enlazados a través de sus sustituyentes R₂, opcionalmente por medio de la formación de enlaces amida o poliamida.
- 5 22. Un compuesto dimérico de acuerdo con la reivindicación 21, opcionalmente protegido o desprotegido, complejo con un ión metálico y/o unido a un resto diana, que tiene la fórmula (34) siguiente



así como las sales del mismo con bases o ácidos fisiológicamente compatibles.

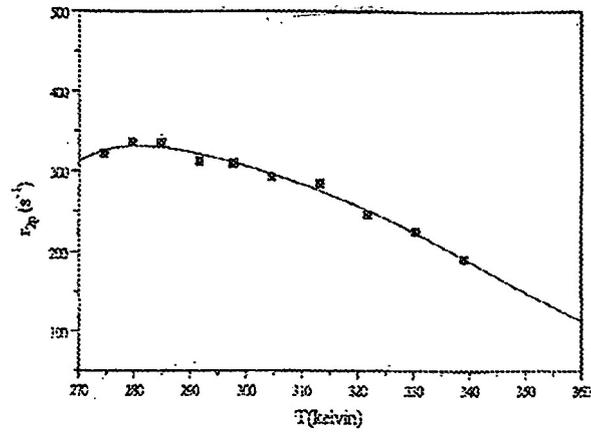


Fig. 1

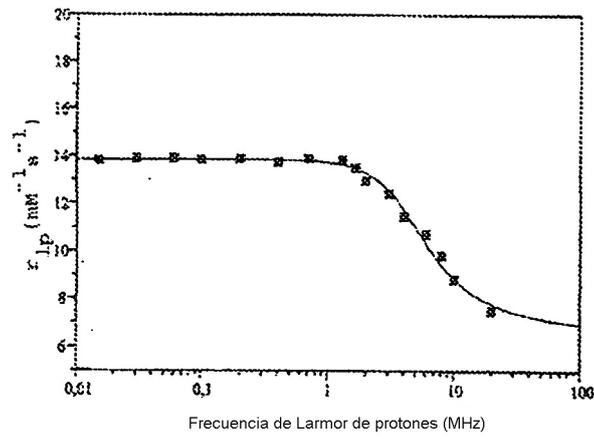


Fig.2

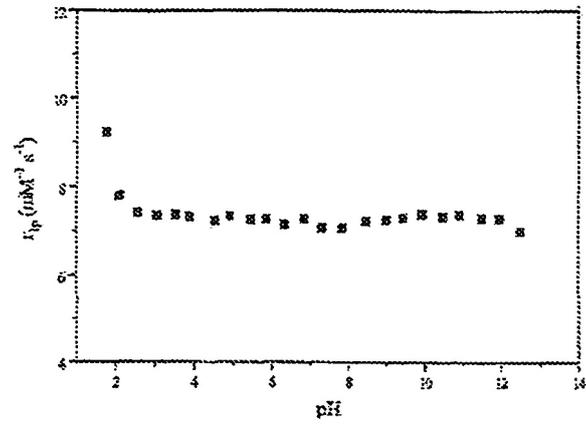


Fig. 3

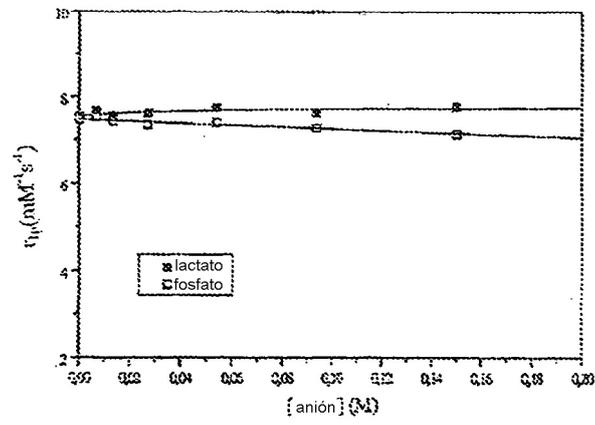


Fig. 4