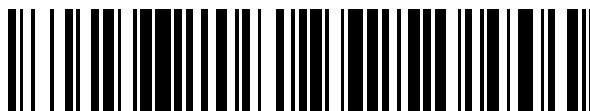


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 574 514**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/38** (2006.01)

**A61K 51/08** (2006.01)

**C07F 13/00** (2006.01)

**A61K 51/04** (2006.01)

**C07D 403/12** (2006.01)

**C07D 403/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2009 E 13195617 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016 EP 2706057**

54 Título: **Compuestos de bis(imidazolilo) y complejos de radionúclidos**

30 Prioridad:

**05.12.2008 US 120226 P**

**08.01.2009 US 350894**

**21.05.2009 US 180341 P**

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

**20.06.2016**

73 Titular/es:

**MOLECULAR INSIGHT PHARMACEUTICALS, INC.**  
**(100.0%)**

**777 Old Saw Mill River Road**  
**Tarrytown, NY 10591, US**

72 Inventor/es:

**BABICH, JOHN W.;**  
**ZIMMERMAN, CRAIG N.;**  
**JOYAL, JOHN;**  
**MARESCA, KEVIN P.;**  
**MARQUIS, JOHN;**  
**LU, GENLIANG;**  
**WANG, JIAN-CHENG y**  
**HILLIER, SHAWN**

74 Agente/Representante:

**TOMAS GIL, Tesifonte Enrique**

**ES 2 574 514 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de bis(imidazolilo) y complejos de radionúclidos.

## 5 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos N° 61/120.226, presentada el 5 de diciembre de 2008; la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 12/350.894, presentada el 8 de enero de 2009; y Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos N° 61/180.341, presentada el 21 de mayo de 10 2009.

## ANTECEDENTES

Se pueden utilizar radiofármacos como agentes de diagnóstico o terapéuticos en virtud de las propiedades físicas de 15 sus radionúclidos constituyentes. Por lo tanto, su utilidad no se basa en ninguna acción farmacológica *per se*. Los fármacos más utilizados clínicamente de esta clase son agentes de diagnóstico que incorporan un núcleo que emite gamma que, debido a las propiedades físicas, metabólicas o bioquímicas de sus ligandos coordinados, se localiza en un órgano específico después de inyección intravenosa. Las imágenes resultantes pueden reflejar la estructura o la función del órgano. Estas imágenes se obtienen por medio de una cámara gamma que detecta la distribución de 20 radiación de ionización emitida por moléculas radiactivas.

En la formación de radioimágenes, el radiomarcador es un radionúclido que emite radiación gamma y el radiotrazador se ubica utilizando una cámara que detecta radiación gamma (este proceso se denomina a menudo como gammagrafía). El sitio de imagen es detectable porque el radiotrazador se elige o bien se localiza en un sitio 25 patológico (denominado contraste positivo) o, como alternativa, se elige el radiotrazador específicamente para que no se localice en dichos sitios patológicos (denominado contraste negativo).

Muchos de los procedimientos realizados actualmente en el campo de la medicina nuclear involucran radiofármacos que proporcionan imágenes de diagnóstico del flujo sanguíneo (perfusión) en los órganos principales y en los 30 tumores. La captación regional de estos radiofármacos dentro del órgano de interés es proporcional al flujo; regiones de alto flujo exhibirán la mayor concentración de radiofármacos, mientras que las regiones de poco o ningún flujo tienen concentraciones relativamente bajas. Las imágenes de diagnóstico que muestran estas diferencias regionales son útiles en la identificación de áreas de mala perfusión, pero no proporcionan información metabólica del estado del tejido dentro de la región de aparentemente baja perfusión.

35 Se sabe bien que los tumores pueden expresar proteínas únicas asociadas a su fenotipo maligno o pueden sobre-expresar proteínas constitutivas normales en mayor número que las células normales. La expresión de distintas proteínas sobre la superficie de células tumorales ofrece la oportunidad de diagnosticar y caracterizar una enfermedad explorando la identidad fenotípica y la composición bioquímica y la actividad del tumor. Las moléculas 40 radioactivas que se unen selectivamente a proteínas de la superficie celular tumoral específicas permite el uso de técnicas de formación de imágenes no invasivas, tales como formación de imágenes moleculares o medicina nuclear, para detectar la presencia y cantidad de proteínas asociadas a tumor, proporcionando de este modo información vital relacionada con el diagnóstico y alcance de la enfermedad, el pronóstico y las opciones de manejo terapéutico. Además, dado que los radiofármacos que pueden prepararse no son sólo capaces de diagnosticar por 45 imagen una enfermedad, sino también administrar un radionúclido terapéutico al tejido enfermo, puede realizarse una terapia, en particular terapia contra el cáncer. La expresión de los receptores peptídicos y otros receptores de ligando en tumores hace que sean dianas atractivas para explotar un diagnóstico por imagen no invasivo, así como radioterapia dirigida.

50 Se conocen una diversidad de radionúclidos son útiles para formación de radioimágenes, que incluyen Ga-67, Tc-99m, In-111, I-123 e I-131. El radioisótopo preferido para formación de imágenes médicas es Tc-99m. Su gamma-fotón de 140 keV es ideal para su uso con cámaras gamma ampliamente disponibles. Tiene una semivida corta (6 horas), lo cual es deseable al considerar la dosimetría del paciente. El Tc-99m está disponible fácilmente a un coste relativamente bajo a través de sistemas generadores de <sup>99m</sup>Mo/Tc-99m producidos comercialmente.

55 La combinación de los radionúclidos médicamente útiles, tecnecio-99m (<sup>99m</sup>Tc) y renio-186/188 (<sup>116/188</sup>Re), resulta atractiva para el desarrollo de radioterapias moleculares y de imagen molecular debido a las similitudes en su química de coordinación y sus excelentes características de deterioro físico que permiten la formación de imágenes y terapia, respectivamente. Las químicas de coordinación de <sup>99m</sup>Tc y <sup>186/188</sup>Re son notablemente similares con

respecto al núcleo  $M(\text{CO})_3\text{L}_3$ , donde los complejos de coordinación de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  y  $^{186/188}\text{Re}$  son isoestructurales. Los complejos resultantes muestran una fuerte estabilidad incluso en presencia de un exceso de 1000 veces de quelatos y ligandos competitivos, en condiciones extremas de pH y durante periodos de tiempo prolongados.

5 Se describen complejos de tecnecio y renio en el documento WO 2005/079865 A1 y en S. R. Banerjee y col., Inorganic Chemistry, Vol. 41, Nº 22, 2002 páginas 5795 y 6417.

## RESUMEN

10 Generalmente, se proporcionan ligandos que tienen grupos heterocíclicos, tales como piridilo y imidazolilo, y complejos de tecnecio (Tc) y renio (Re) del ligando. Los ligandos heterocíclicos son hidrófilos, lo que permite una mejor excreción renal en comparación con análogos más lipófilos. También se proporciona el uso de los ligandos y sus complejos metálicos en radioimagen para una diversidad de aplicaciones de diagnóstico clínico, así como radiofármacos para aplicaciones terapéuticas. Los ligandos también pueden usarse para unir metales, tales como Tc  
15 y Re, a biomoléculas, tales como péptidos, que incluyen somatostatinas, y antagonistas de molécula pequeña, que incluyen PSMA, CA-IX o Seprasa para su uso en aplicaciones de formación de imágenes y terapéuticas. También se describen métodos para la preparación de los ligandos, los complejos de tecnecio y renio, y las biomoléculas marcadas. Además, se proporcionan métodos para formar imágenes de regiones de un mamífero usando los complejos.

20

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es un gráfico de la biodistribución tisular de  $^{111}\text{In}$ -DOTA-Edotreótido (superior) mediado por el receptor SSRT2 frente a  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DpK-Edotreótido (centro) y  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -COOH-imidazol (Compuesto 2)-Edotreótido (inferior) en un modelo tumoral de ratón AR42J.

25

La figura 2 es un gráfico de la biodistribución tisular de un complejo  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  del Compuesto 22, en xenoinjertos HeLa expresada como % de ID/g  $\pm$  (SEM).

La figura 3 es un gráfico de la biodistribución tisular en ratones normales de un complejo  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  del Compuesto 48, expresada como % de ID/g  $\pm$  (SEM).

30

La figura 4 es un gráfico de experimentos de unión por saturación para la unión por saturación del Compuesto 80 y 48A a seprasa +/- células.

La figura 5 es un gráfico de distribución tisular para el compuesto del Compuesto 80 en ratones de xenoinjerto FaDu (% de ID/g).

35

Las figuras 6, 7 y 8 son gráficos de distribución tisular para un compuesto del Compuesto 80 en ratones de xenoinjerto FaDu, H22(+) y H17(-), expresada como (% de ID/g), respectivamente.

La figura 9 es una tabla de distribución tisular para un complejo  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  del Compuesto 16A en ratones de xenoinjerto HeLa en % de ID/g.

La figura 10 es un gráfico de distribución tisular para un complejo  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  del Compuesto 26 en ratones de xenoinjerto HeLa en % de ID/g.

40

La figura 11 es un gráfico de distribución tisular para complejos de diversos compuestos en ratones de xenoinjerto HeLa en % de ID/g.

La figura 12 es un gráfico de distribución tisular para un complejo  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  del compuesto del Compuesto 36 en ratones de xenoinjerto LNCaP en % de ID/g.

La figura 13 es un gráfico de distribución tisular para complejos de diversos compuestos en ratones de xenoinjerto LNCaP en % de ID/g.

45

## DESCRIPCIÓN DETALLADA

En un aspecto, se proporcionan compuestos que son ligandos de quelatos amoniocídicos individuales tridentados (SAAC). De acuerdo con algunas realizaciones, dichos ligandos pueden usarse en tomografía de emisión de positrones (PET) y tomografía computerizada de emisión de fotón único (SPECT). Los compuestos proporcionan la formación de imágenes con mejores propiedades cinéticas, y menos lipofiliidad, lo que permitirá una quelación rápida y fuerte de un centro metálico. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el centro de metal es un grupo  $M(\text{CO})_3$ . En otras realizaciones, la quelación se produce en condiciones moderadas, por ejemplo, a temperatura ambiente,  
50 pH neutro, y/o en disolventes acuosos.

Generalmente, los compuestos SAAC contienen anillos heterocíclicos polares funcionalizados como grupos quelantes para reducir la lipofiliidad total de los quelatos cuando se acoplan a moléculas pequeñas o se incorporan en péptidos (incluyendo péptidos SSRT2). Dichos compuestos localizan xenoinjertos tumorales y mejoran

drásticamente el aclaramiento renal y disminuyen la captación hepatobiliar. Los compuestos SAAC muestran un fácil marcado con metales radioactivos, y muestran una fuerte estabilidad de los complejos. Los compuestos SAAC, dado que son análogos aminoacídicos, pueden incorporarse directamente en secuencias peptídicas.

- 5 En otro aspecto, el uso de dichos ligandos SAAC se proporciona para derivatizar, y alterar el perfil farmacocinético de compuestos radiomarcados con  $^{99m}\text{Tc}$  a los que se unen. Dichos compuestos derivatizados pueden formar la base para los radiofármacos marcados con  $^{99m}\text{Tc}$ . En una realización, la lisina se modificará en la epsilon amina con dos conjuntos distintos de funcionalidades de átomo donador, que tienen uno o más grupos anulares, para crear quelatos tridentados con lipofilidad reducida como resultado de los sustituyentes de oxígeno y nitrógeno unidos a los grupos anulares. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los grupos anulares son derivados de imidazolilo y/o piridilo. Dichos compuestos derivatizados pueden mostrar un mejor aclaramiento renal y un rápido aclaramiento de fondo.

#### Definiciones

- 15 Por comodidad, aquí se recogen ciertos términos empleados en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas.

- 20 Como se usa en el presente documento, "aproximadamente" se entenderá por los expertos en la técnica y variará en cierta medida dependiendo del contexto en el que se use. Si hay usos del término que no son evidentes para los expertos en la técnica, dado el contexto en el que se usa, "aproximadamente" significará hasta más o menos el 10 % del término particular.

- 25 Las realizaciones descritas de forma ilustrativa en el presente documento pueden ponerse en práctica adecuadamente en ausencia de cualquier elemento o elementos, limitación o limitaciones, que se desvelen específicamente en el presente documento. Por lo tanto, por ejemplo, los términos "que comprende", "que incluye", "que contiene", etc. se leerán ampliamente y sin limitación. Además, los términos y expresiones empleados en el presente documento se han usado como términos de descripción y no de limitación, y no hay intención en el uso de dichos términos y expresiones de excluir ningún equivalente de las características mostradas y descritas o porciones de las mismas, pero se reconoce que son posibles diversas modificaciones dentro del alcance de la tecnología reivindicada. Además, la expresión "que consiste básicamente en" se entenderá que incluye los elementos citados específicamente y los elementos adicionales que no afectan materialmente a las características básicas y novedosas de la tecnología reivindicada. La expresión "que consiste en" excluye cualquier elemento no especificado.

- 35 El uso de los términos "un" y "una" y "el" y referentes similares en el contexto de la descripción de los elementos (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) se interpretará que incluyen tanto el singular como el plural, a menos que se indique otra cosa en el presente documento o se contradiga claramente por el contexto.

- 40 Las expresiones "grupo lipófilo" y "resto lipófilo", como se usan en el presente documento, se refieren a un grupo, resto o sustituyente que tiene una mayor afinidad para entornos no polares o no acuoso frente a entornos polares o acuosos. Por ejemplo, el diccionario en línea Merriam Webster define "lipófilo" como "que tiene una afinidad para los lípidos (como grasas)". Los restos lipófilos ejemplares incluyen radicales hidrocarburos alifáticos, por ejemplo, radicales alquilo, radicales hidrocarburo aromáticos, y radicales acilo de cadena larga; todos ellos tienen lipofilidad creciente según el número de carbonos integrantes aumenta. En general, la adición de un resto lipófilo a un compuesto particular aumentará la afinidad del compuesto a octanol en el protocolo de determinación del coeficiente de partición de octanol/agua convencional; este protocolo puede usarse para medir la hidrofobicidad (lipofilidad) e hidrofiliidad relativa de un compuesto.

- 50 Las expresiones "base de Lewis" y "básico de Lewis" se refieren a un resto químico capaz de donar un par de electrones en ciertas condiciones de reacción. Puede ser posible caracterizar una base de Lewis como donante de un único electrón en ciertos complejos, dependiendo de la identidad de la base de Lewis y el ión metálico, pero para la mayoría de usos, sin embargo, una base de Lewis se entiende mejor como un donante de dos electrones. Los ejemplos de restos básicos de Lewis incluyen compuestos no cargados, tales como alcoholes, tioles y aminas, y restos cargados, tales como alcóxidos, tiolatos, carbaniones, y una diversidad de aniones orgánicos diferentes. En 55 ciertos ejemplos, una base de Lewis puede consistir en un único átomo, tal como óxido ( $\text{O}_2$ ). En ciertas circunstancias menos comunes, una base de Lewis o ligando puede cargarse positivamente. Una base de Lewis, cuando se coordina con un ión metálico, se denomina a menudo como ligando.

El término "ligando" se refiere a una especie que interactúa de alguna forma con otras especies. En un ejemplo, un

ligando puede ser una base de Lewis que es capaz de formar un enlace coordinado con un ácido de Lewis. En otros ejemplos, un ligando es una especie, a menudo orgánica, que forma un enlace coordinado con un ión metálico. Los ligandos, cuando se coordinan con un ión metálico, pueden tener una diversidad de modos de unión conocidos para los expertos en la técnica, que incluyen, por ejemplo, terminal (es decir, unido a un único ión metálico) y de puente (es decir, un átomo de la base de Lewis unido a más de un ión metálico).

La expresión "agente quelante" se refiere a una molécula, a menudo una orgánica, y a menudo una base de Lewis, que tiene dos o más pares de electrones no compartidos disponibles para donación a un ión metálico. El ión metálico se coordina normalmente mediante dos o más pares de electrones con el agente quelante. Las expresiones "agente quelante bidentado", "agente quelante tridentado", y "agente quelante tetradentado" se refieren a agentes quelantes que tienen, respectivamente, dos, tres y cuatro pares de electrones fácilmente disponibles para su donación simultánea a un ión metálico coordinado por el agente quelante. Normalmente, los pares de electrones de un agente quelante forman enlaces coordinados con un único ión metálico; sin embargo, en ciertos ejemplos, un agente quelante puede formar enlaces coordinados con más de un ión metálico, siendo posible una diversidad de modos de unión.

El término "coordinación" se refiere a una interacción en la que un donante de pares de múltiples electrones se une de forma coordinada (se "coordina") a un ión metálico.

El término "complejo" se refiere a un compuesto formado por la unión de una o más moléculas o átomos ricos en electrones y de pocos electrones capaces de existir independientemente con una o más moléculas o átomos electrónicamente deficientes, cada uno de los cuales también es capaz de existir independientemente.

La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" como se usa en el presente documento, significa que la cantidad de un compuesto, material o composición que comprende un compuesto de la presente invención es eficaz para producir algún efecto terapéutico deseado en al menos una sub-población de células en un animal a una relación de beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico.

Como se usa en el presente documento, los términos "tratar" o "tratamiento" pretenden incluir diagnóstico, profilaxis, terapia y cura. El paciente que recibe este tratamiento es cualquier animal que lo necesite, incluyendo primates, en particular seres humanos, y otros mamíferos, tales como equinos, ganado bovino, cerdos y ovejas; y aves y mascotas en general.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del criterio médico, adecuados para su uso en contacto con tejidos humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

La expresión "portador farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, significa un material farmacéuticamente aceptable, composición o vehículo, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, o material de encapsulación de disolvente, implicado en llevar o transportar el compuesto objeto desde un órgano, o porción del cuerpo, a otro órgano, o porción del cuerpo. Cada portador debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de papa; (3) celulosa, y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido alginico; (16) agua libre de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones reguladoras de pH; (21) poliésteres, policarbonatos y/o polianhídridos; y (22) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

Las expresiones "administración parenteral" y "administrados por vía parenteral" como se usa en el presente documento, se refieren a modos de administración distintos de administración enteral y tópica, normalmente mediante inyección, e incluyen, sin limitación, inyección intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular,

intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal y intrasternal e infusión.

Las expresiones "administración sistémica", "administrado sistémicamente", "administración periférica" y "administrado periféricamente" como se usan en el presente documento, se refieren a la administración de un compuesto, fármaco u otro material que no sea directamente en el sistema nervioso central, de tal manera que entra en el sistema del paciente y, por lo tanto, está sujeto al metabolismo y otros procesos similares, por ejemplo, administración subcutánea.

El término "aminoácido" se refiere a todos los compuestos, ya sean naturales o sintéticos, que incluyen tanto una funcionalidad amino como una funcionalidad de ácido, incluyendo análogos y derivados aminoacídicos.

El término "heteroátomo" se refiere a un átomo de cualquier elemento distinto de carbono o hidrógeno. Los heteroátomos ilustrativos incluyen boro, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre y selenio.

En general, "sustituido" se refiere a un grupo alquilo o alqueno, como se define a continuación (por ejemplo, un grupo alquilo) en el que uno o más enlaces a un átomo de hidrógeno contenido en el mismo se reemplazan por un enlace a átomos distintos de hidrógeno o carbono. Los grupos sustituidos también incluyen grupos en los que uno o más enlaces a un átomo de carbono o hidrógeno se reemplazan por uno o más enlaces, incluyendo dobles o triples enlaces, a un heteroátomo. Por lo tanto, un grupo sustituido se sustituirá con uno o más sustituyentes, a menos que se indique otra cosa. En algunas realizaciones, un grupo sustituido está sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes. Los ejemplos de grupos de sustituyentes incluyen: halógenos (es decir, F, Cl, Br e I); hidroxilos; grupos alcoxi, alquenoxi, alquinoxil, ariloxi, aralquiloxi, heterociclioxi y heterocicliilalcoxi; carbonilos (oxo); carboxilos; ésteres; uretanos; oximas; hidroxilaminas; alcoxiaminas; aralcoxiaminas; tioles; sulfuros; sulfóxidos; sulfonas; sulfonilos; sulfonamidas; aminas; N-óxidos; hidrazinas; hidrazidas; hidrazonas; azidas; amidas; ureas; amidinas; guanidinas; enaminas; imidas; isocianatos; isotiocianatos; cianatos; tiocianatos; iminas; grupos nitro; nitrilos (es decir, CN); y similares.

Los grupos alquilo incluyen grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, y típicamente de 1 a 10 carbonos o, en algunas realizaciones, de 1 a 8, de 1 a 6, o de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo de cadena lineal incluyen grupos tales como grupos metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo y n-octilo. Los ejemplos de grupos alquilo ramificados incluyen, pero sin limitación, grupos isopropilo, iso-butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, neopentilo, isopentilo y 2,2-dimetilpropilo. Los grupos alquilo pueden sustituirse o estar sin sustituir. A menos que el número de carbonos se especifique de otro modo, "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, pero que tiene de uno a aproximadamente diez carbonos, como alternativa, de uno a aproximadamente seis átomos de carbono en su estructura principal. De forma análoga, "alqueno inferior" y "alquino inferior" tienen longitudes de cadena similares.

Las expresiones "alquilo cíclico" o "cicloalquilo" se refieren a grupos alquilo cíclicos saturados o parcialmente saturados no aromáticos de 3 a 14 átomos de carbono y ningún heteroátomo en el anillo y que tienen un anillo sencillo o múltiples anillos, incluyendo sistemas anulares condensados y puenteados. Los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos o sin sustituir. Los grupos cicloalquilo o alquilo cíclico incluyen grupos alquilo mono, bi o tricíclicos que tienen de 3 a 14 átomos de carbono en el anillo o los anillos o, en algunas realizaciones, de 3 a 12, de 3 a 10, de 3 a 8, o de 3 a 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo monocíclicos incluyen, pero sin limitación, grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los sistemas anulares bi y tricíclicos incluyen tanto grupos cicloalquilo puenteados como anillos condensados, tales como, pero sin limitación, biciclo[2.1.1]hexano, adamantilo, decalinilo, y similares.

Los grupos alqueno incluyen grupos cicloalquilo de cadena lineal y ramificada como se ha definido anteriormente, excepto que existe al menos un doble enlace entre dos átomos de carbono. Por lo tanto, los grupos alqueno tienen de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en algunas realizaciones, de 2 a 10 átomos de carbono en otras realizaciones, y de 2 a 8 átomos de carbono en otras realizaciones. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, vinilo, alilo,  $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$ ,  $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ , ciclohexenilo, ciclopentenilo, ciclohexadienilo, butadienilo, pentadienilo y hexadienilo, entre otros. Los grupos alqueno pueden estar sustituidos o sin sustituir. Los grupos alqueno sustituidos representativos pueden estar mono sustituidos o sustituidos más de una vez, tal como, pero sin limitación, mono, di o trisustituidos con sustituyentes tales como los que se han enumerado anteriormente.

Los grupos arilo son hidrocarburos aromáticos cíclicos que no contienen heteroátomos. Los grupos arilo incluyen sistemas anulares monocíclicos, bicíclicos o policíclicos. Por lo tanto, los grupos arilo incluyen, pero sin limitación,

grupos fenilo, azuleno, heptaleno, bifenileno, indaceno, fluoreno, fenantreno, trifenileno, pireno, naftaceno, criseno, bifenilo, antraceno, indeno, indano, pentaleno y naftilo. En algunas realizaciones, los grupos arilo contienen 6-14 carbonos, y en otros de 6 a 12, o incluso 6-10 átomos de carbono en las porciones anulares de los grupos. El grupo arilo incluye tanto grupos arilo sustituidos como no sustituidos. Los grupos arilo sustituidos pueden estar monosustituidos o sustituidos más de una vez. Por ejemplo, los grupos arilo monosustituidos incluyen, pero sin limitación, grupos fenilo o naftilo 2-, 3-, 4-, 5-, o 6-sustituidos, que pueden estar sustituidos con sustituyentes tales como los que se han enumerado anteriormente.

Los grupos aralquilo son grupo alquilo como se ha definido anteriormente en los que un enlace de hidrógeno o carbono de un grupo alquilo se reemplaza con un enlace a un grupo arilo como se ha definido anteriormente. En algunas realizaciones, los grupos aralquilo contienen de 7 a 20 átomos de carbono, de 7 a 14 átomos de carbono o de 7 a 10 átomos de carbono.

Los grupos heterociclilo incluyen compuestos de anillos no aromáticos que contienen 3 o más miembros anulares, de los cuales uno o más es un heteroátomo, tales como, pero sin limitación, N, O y S. En algunas realizaciones, los grupos heterociclilo incluyen de 3 a 20 miembros anulares, mientras que otros de dichos grupos tienen de 3 a 6, de 3 a 10, de 3 a 12 o de 3 a 15 miembros en el anillo. Los grupos heterociclilo incluyen sistemas anulares insaturados, parcialmente saturados y saturados, tales como, por ejemplo, grupos imidazolilo, imidazolinilo e imidazolidinilo. Los grupos heterociclilo pueden estar sustituidos o sin sustituir. Los grupos heterociclilo incluyen, pero sin limitación, grupos aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrofuranilo, dioxolilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, pirazolilo, pirazolinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiazolinilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, oxatiano, dioxilo, ditiano, pirano, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, dihidropiridilo, dihidroditiinilo, dihidroditioinilo, homopiperazinilo, quinuclidilo, indolilo, indolinilo, isoindolilo, azaindolilo (pirrolopiridilo), indazolilo, indolizino, benzotriazolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzoxazinilo, benzoditiinilo, benzoxatiinilo, benzotiazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, pirazolopiridilo, imidazopiridilo (azabencimidazolilo), triazolopiridilo, isoxazolopiridilo, purinilo, xantino, adenino, guanino, quinolino, isoquinolino, quinolizino, quinoxalino, quinazolinilo, cinnolino, ftalazino, naftiridinilo, pteridinilo, tianaftaleno, dihidrobenzotiazinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidro indolilo, dihidrobenzodioxinilo, tetrahidro indolilo, tetrahidro indazolilo, tetrahidrobencimidazolilo, tetrahidrobenzotriazolilo, tetrahidropirrolopiridilo, tetrahidropirazolopiridilo, tetrahidroimidazopiridilo, tetrahidrotriazolopiridilo y tetrahidroquinolino. Los grupos heterociclilo pueden estar sustituidos o sin sustituir. Los grupos heterociclilo sustituidos representativos pueden estar monosustituidos o sustituidos más de una vez, tales como, pero sin limitación, grupos piridilo o morfolinilo, que están 2-, 3-, 4-, 5- o 6-sustituidos, o disustituidos con diversos sustituyentes, tales como los que se han enumerado anteriormente.

Los grupos heteroarilo son compuestos de anillos aromáticos que contienen 5 o más miembros anulares, de los cuales, uno o más es un heteroátomo, tal como, pero sin limitación, N, O y S. Los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos o sin sustituir. Los grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, grupos tales como grupos pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiofenilo, benzotiofenilo, furanilo, benzofuranilo, indolilo, azaindolilo (pirrolopiridilo), indazolilo, bencimidazolilo, imidazopiridilo (azabencimidazolilo), pirazolopiridilo, triazolopiridilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, imidazopiridilo, isoxazolopiridilo, tianaftaleno, purinilo, xantino, adenino, guanino, quinolino, isoquinolino, tetrahidroquinolino, quinoxalino y quinazolinilo.

Los grupos alcoxi son grupos hidroxilo (-OH) en los que el enlace al átomo de hidrógeno se reemplaza por un enlace a un átomo de carbono de un grupo alquilo sustituido o sin sustituir como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de grupos alcoxi lineales incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi, hexoxi, y similares. Los ejemplos de grupos alcoxi ramificados, incluyen, pero sin limitación, isopropoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, isopentoxi, isohexoxi, y similares. Los ejemplos de grupos cicloalcoxi incluyen, pero sin limitación, ciclopropoxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, y similares. Los grupos alcoxi pueden estar sustituidos o sin sustituir. Los grupos alcoxi sustituidos representativos pueden estar sustituidos una o más veces con sustituyentes, tales como los que se han enumerado anteriormente.

Las expresiones "policiclilo" o "grupo policíclico" se refieren a dos o más anillos (por ejemplo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo y/o heterociclilo) en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adjuntos, por ejemplo, los anillos son "anillos condensados". Los anillos que están unidos a través de átomos no adyacentes se denominan anillos "puenteados". Cada uno de los anillos del policiclo pueden estar sustituidos con

dichos sustituyentes como se ha descrito anteriormente, como por ejemplo, halógeno, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, cetona, aldehído, éster, un heterociclilo, un resto aromático o heteroaromático,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CN}$ , o similares.

5

El término "carbociclo" se refiere a un anillo aromático o no aromático en el que cada átomo del anillo es carbono.

El término "nitro" se refiere a  $-\text{NO}_2$ ; el término "halógeno" se refiere a  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$  o  $-\text{I}$ ; el término "sulfhidrilo" se refiere a  $-\text{SH}$ ; el término "hidroxilo" se refiere a  $-\text{OH}$ ; y el término "sulfonilo" se refiere a  $-\text{SO}_2$ . "Haluro" designa el anión correspondiente de los halógenos, y "pseudohaluro" tiene la definición expuesta en 560 de "Advanced Inorganic Chemistry" de Cotton y Wilkinson.

10

Las expresiones "amina" y "amino" se refieren tanto a aminas no sustituidas como sustituidas, por ejemplo, un resto que puede representarse por las fórmulas generales,  $-\text{NR}^1\text{R}^2$  y  $-\text{[NR}^1\text{R}^2\text{R}^3]^+$ , en las que cada uno de  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  representan independientemente un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo,  $-(\text{CH}_2)_m\text{-R}^3$ , o  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$ , tomados junto con el átomo de N a los que están unidos completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura anular;  $\text{R}^3$  representa un arilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un heterociclo o un policiclo; y  $m$  es cero o un número entero en el intervalo de 1 a 8. En otras realizaciones, cada uno de  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  (y opcionalmente  $\text{R}^3$ ) representa independientemente un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, o  $-(\text{CH}_2)_m\text{-R}^3$ . Por lo tanto, el término "alquilamina" incluye un grupo amina, como se ha definido anteriormente, que tiene un alquilo sustituido o no sustituido unido al mismo, es decir, al menos uno de  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  es un grupo alquilo.

15

20

El término "acilamino" se refiere a un resto que puede representarse por la fórmula general,  $-\text{N}(\text{R}^1)\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ , en la que  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son como se han definido anteriormente.

25

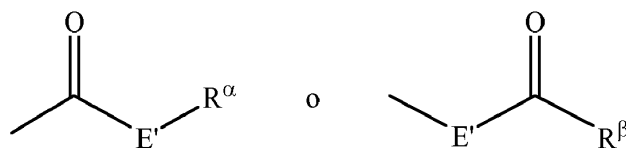
El término "amido" es un carbonilo amino-sustituido e incluye un resto que puede representarse por la fórmula general,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ , en la que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $m$  son como se han definido anteriormente. De acuerdo con algunas realizaciones, la amida no incluye imidas que pueden ser inestables.

30

El término "alquiltio" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que tiene un radical de azufre unido al mismo. En ciertas realizaciones, el resto "alquiltio" se representa por uno de  $-\text{S}$ -alquilo,  $-\text{S}$ -alquenilo,  $-\text{S}$ -alquinilo y  $-\text{S}-(\text{CH}_2)_m\text{-R}^3$ , en la que  $m$  y  $\text{R}^3$  se han definido anteriormente. Los grupos alquiltio representativos incluyen metiltio, etil tio, y similares.

35

Las expresiones "carboxilo" y "carboxilato" incluyen dichos restos como puede representarse por las fórmulas generales:



en las que  $\text{E}'$  es un enlace, O o S; y  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son como se han definido anteriormente. Cuando  $\text{E}'$  es O y  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  no son hidrógeno, la fórmula representa un éster. Cuando  $\text{E}'$  es O, y  $\text{R}^1$  es como se ha definido anteriormente, el resto se denomina en el presente documento como un grupo carboxilo, y particularmente, cuando  $\text{R}^1$  es un hidrógeno, la fórmula representa un ácido carboxílico. Cuando  $\text{E}'$  es O, y  $\text{R}^1$  es hidrógeno, la fórmula representa un formiato. En general, cuando el O de la fórmula anterior se reemplaza por S, la fórmula representa un grupo tiolcarbonilo. Cuando  $\text{E}'$  es S y  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  no son hidrógeno, la fórmula representa un tioléster. Cuando  $\text{E}'$  es S y  $\text{R}^1$  es hidrógeno, la fórmula representa un ácido tiolcarboxílico. Cuando  $\text{E}'$  es S y  $\text{R}^1$  es hidrógeno, la fórmula representa un tiolformiato. Por otro lado, cuando  $\text{E}'$  es un enlace, y  $\text{R}^1$  no es hidrógeno, la fórmula anterior representa una cetona. Cuando  $\text{E}'$  es un enlace, y  $\text{R}^1$  es hidrógeno, la fórmula anterior representa un grupo aldehído.

40

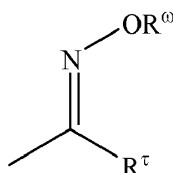
45

El término "carbamoilo" se refiere a  $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^e\text{R}^k$ , donde  $\text{R}^e$  y  $\text{R}^k$  son independientemente H, grupos alifáticos, grupos arilo o grupos heteroarilo. El término "oxo" se refiere a un carbonil oxígeno ( $=\text{O}$ ).

50

Las expresiones "oxima" y "oxima éter" se refieren a restos que pueden representarse por la fórmula general:





en la que R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, aralquilo o  $-(CH_2)_m-R$ , y  $R^o$  es como se ha definido anteriormente. El resto es una "oxima" cuando R es H; y es una "oxima éter" cuando R es alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, aralquilo o  $-(CH_2)_m-R$ .

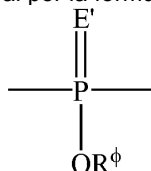
5

Las expresiones "alcoxilo" o "alcoxi" se refieren a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que tiene un radical oxígeno unido al mismo. Los grupos alcoxilo representativos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, *terc*-butoxi y similares. Un "éter" es dos hidrocarburos unidos covalentemente unidos por un oxígeno. Por consiguiente, el sustituyente de un alquilo que hace de ese alquilo un éter que es o se parece a un alcoxilo, tal como puede representarse por uno de  $-O$ -alquilo,  $-O$ -alqueno,  $-O$ -alquino, o  $-(CH_2)_m-R$ , donde m y R se han descrito anteriormente. "Éter" también incluye poliéteres, donde más de un grupo éter, o enlace, puede estar presente en un grupo determinado. "Éter" también incluye éteres cíclicos, y éteres corona, donde el enlace éter está dentro del grupo cíclico.

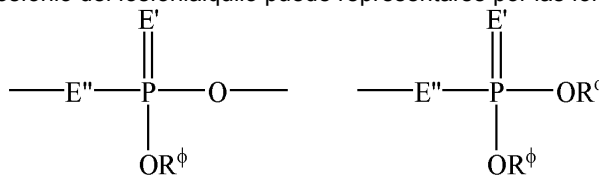
10

- 15 El término "sulfonato" se refiere a un resto que puede representarse por la fórmula general,  $-S(O)_2OR$ , en la que R es un par de electrones, un enlace, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo. El término "sulfato" incluye un resto que puede representarse por la fórmula general,  $-OS(O)_2OR$ . El término "sulfonamido" incluye un resto que puede representarse por la fórmula general:  $-N(R)S(O)_2OR$ , en la que R y R son como se han definido anteriormente. El término "sulfamoilo" se refiere a un resto que puede representarse por la fórmula general,  $-S(O)_2NR$ , en que R y R son como se han definido anteriormente. El término "sulfonilo" se refiere a un resto que puede representarse por la fórmula general:  $-S(O)_2R$ , en la que R es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo. El término "sulfóxido" se refiere a un resto que puede representarse por la fórmula general,  $-S(O)R$ , en la que R se ha definido anteriormente.

- 25 El término "fosforilo" puede representarse en general por la fórmula:



en la que E' es S u O, y R representa hidrógeno, un alquilo inferior o un arilo. Cuando se usa para sustituir, por ejemplo, un alquilo, el grupo fosforilo del fosforilalquilo puede representarse por las fórmulas generales:



- 30 en las que E' y R, cada uno independientemente, es como se ha definido anteriormente, y E" representa O, S o N. Cuando E' es S, el resto fosforilo es un "fosforotioato".

La definición de cada expresión, por ejemplo, alquilo, m, n, y similares, cuando aparece más de una vez en cualquier estructura, pretende ser independiente de su definición en cualquier parte en la misma estructura.

35

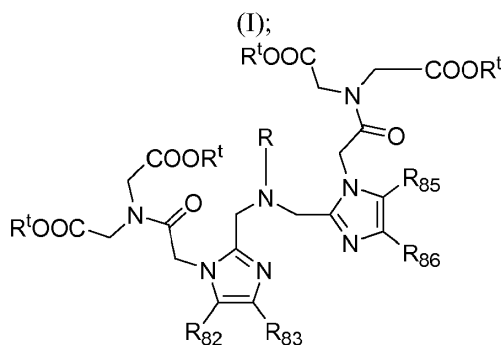
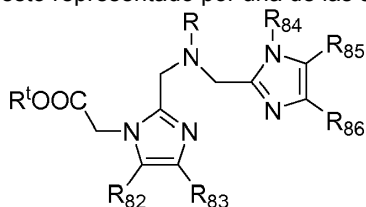
Las expresiones triflilo, tosilo, mesilo y nonaflilo se refieren a grupos trifluorometanosulfonilo, *p*-toluenosulfonilo, metanosulfonilo y nonafluorobutanosulfonilo, respectivamente. Las expresiones triflato, tosillato, mesillato y nonaflato se refieren a grupos funcionales trifluorometanosulfonato éster, *p*-toluenosulfonato éster, metanosulfonato éster y nonafluorobutanosulfonato éster y moléculas que contienen dichos grupos, respectivamente. Las abreviaturas Me, Et, Ph, Tf, Nf, Ts y Ms representan metilo, etilo, fenilo, trifluorometanosulfonilo, nonafluorobutanosulfonilo, *p*-toluenosulfonilo y metanosulfonilo, respectivamente. Una lista más exhaustiva de las abreviaturas utilizada por los químicos orgánicos expertos en la técnica aparece en el primer número de cada volumen de Journal of Organic Chemistry; esta lista se presenta típicamente en una tabla titulada Standard List of Abbreviations.

40

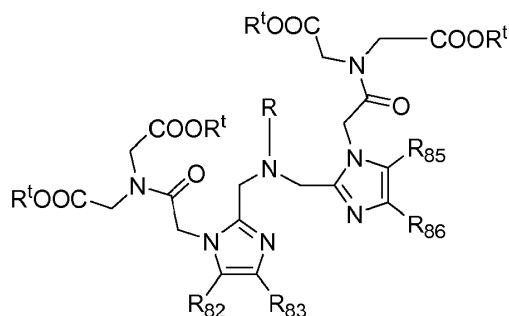
Ciertos compuestos contenidos en las composiciones pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. Además, los compuestos pueden ser también ópticamente activos. Los compuestos también pueden incluir isómeros *cis* y *trans*, enantiómeros *R* y *S*, diastereómeros, isómeros (D), isómeros (L), las mezclas racémicas de los mismos, y otras mezclas de los mismos. Pueden estar presentes átomos de carbono asimétricos adicionales en un sustituyente, tal como un grupo alquilo. Por ejemplo, si se desea un enantiómero particular del compuesto, puede prepararse mediante síntesis asimétrica, o por derivación con un auxiliar quiral, donde la mezcla diastereomérica resultante se separa y el grupo auxiliar se escinde para proporcionar los enantiómeros puros deseados. Como alternativa, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, tal como amino, o un grupo funcional ácido, tal como carboxilo, se forman sales diastereoméricas con un ácido o base ópticamente activo apropiado, seguido de la resolución de los diastereómeros formados de este modo por cristalización fraccional o medios cromatográficos ya conocidos en la técnica, y la recuperación posterior de los enantiómeros puros.

La expresión "grupo protector", como se usa en el presente documento, se refiere a sustituyentes temporales que protegen un grupo funcional potencialmente reactivo de transformaciones químicas no deseadas. Los ejemplos de dichos grupos protectores incluyen ésteres de ácido carboxílicos, silil éteres de alcoholes, y acetales y cetales de aldehídos y cetonas, respectivamente. Se ha revisado el campo de la química de grupos protectores (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Syntheses*, 3<sup>a</sup> ed.; Wiley: Nueva York, 1999).

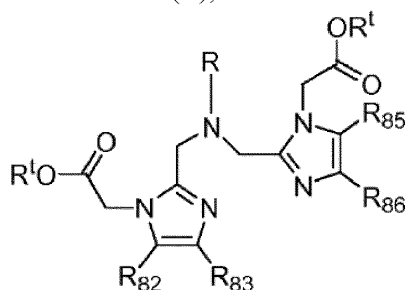
En un aspecto, se proporciona un compuesto representado por una de las siguientes fórmulas (I), (II) o (III):



(II); or



(II); o



(III)

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;  
en las que:

5

R<sup>t</sup> es H, un grupo alquilo C<1<-C<8<, un ión amonio, un ión de metal alcalino, o un ión de metal alcalinotérreo;

R<sub>84</sub> es alquilo;

10

R es H, CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>C(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>(18-Corona-6), CH<sub>2</sub>(15-Corona-5), C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(CH)(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H, (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>d</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>Ph(SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>P(O)OH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>OCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>NHCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>NHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>CO<sub>2</sub>H, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>CO<sub>2</sub>H, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>CH(CO<sub>2</sub>H)(NHC(S)NH)Ph(SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>C(CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>B(OH)<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(triazol), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(tiol), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(tioéter), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(tiazol), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(tetrazol), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(sacárido), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(pirazol), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(polisacárido), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(fosfonato), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(fosfinato), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(oxazol), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(oligonucleótido), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(nucleótido), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(imidazol), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(ácido hidroxámico), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(aziridina), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H, (CH=CH)(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H, (C≡C)(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H, CH(CO<sub>2</sub>H)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H, o CH(CO<sub>2</sub>H)(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H;

20

cada uno de R<82<, R<83<, R<85< y R<86< es independientemente H, F, Cl, Br, I, NO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>C(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>(18-Corona-6), CH<sub>2</sub>(15-Corona-5), C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(CH)(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H, (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>d</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>Ph(SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>P(O)OH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>OCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>NHCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>NHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>CO<sub>2</sub>H, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>CO<sub>2</sub>H, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>CH(CO<sub>2</sub>H)(NHC(S)NH)Ph(SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>C(CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>B(OH)<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(triazol), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(tiol), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(tioéter), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(tiazol), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(tetrazol), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(sacárido), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(pirazol), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(polisacárido), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(fosfonato), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(fosfinato), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(oxazol), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(oligonucleótido), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(nucleótido), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(imidazol), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(ácido hidroxámico), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(aziridina), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H, (CH=CH)(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H, (C≡C)(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H;

25

30

x es un número entero de 3 a 9 inclusivamente; y

cada d es independientemente un número entero en el intervalo de 0 a 6 inclusive.

En algunas realizaciones, R<sub>84</sub> es alquilo sin sustituir.

En algunas realizaciones, R es

5

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H;

-CH(CO<sub>2</sub>H)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H;

-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>CO<sub>2</sub>H;

10

-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H; o

-CH(CO<sub>2</sub>H)(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>;

en las que x es un número entero de 3 a 9 inclusivamente.

En algunas realizaciones, R<sub>82</sub>, R<sub>83</sub>, R<sub>85</sub> y R<sub>86</sub> son H.

15 En algunas realizaciones, R<sup>t</sup> es un grupo alquilo C<1<-C<6<.

En algunas realizaciones, R<sup>t</sup> es un grupo alquilo C<1<-C<4<.

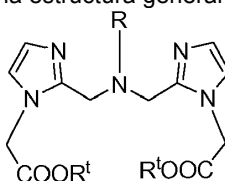
En algunas realizaciones, R<sup>t</sup> es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo o *terc*-butilo.

En algunas realizaciones, cada R<sup>t</sup> es independientemente H o *terc*-butilo.

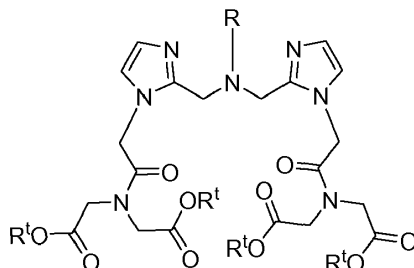
En algunas realizaciones, el compuesto se representa por una de las siguientes fórmulas:

20

En algunas realizaciones, el compuesto tiene una estructura general



o



25 donde R<sup>t</sup> es H

R es hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, tioalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, hidroxiacilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>-R<sub>80</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H, CH(CO<sub>2</sub>H)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H y CH(CO<sub>2</sub>H)(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H;

30

R<sub>80</sub> es independientemente en cada caso carboxilato, carboxamido, alcocarbonilo, ariloxycarbonilo, amino o aminoácido; y

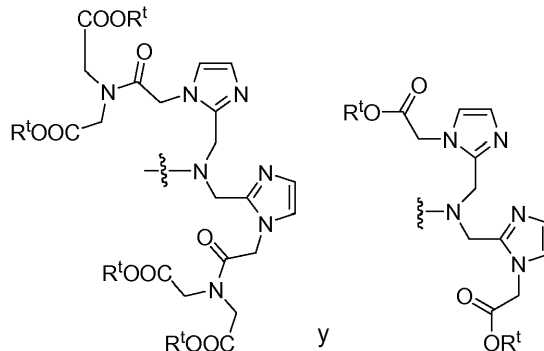
d es un número entero en el intervalo de 0 a 12.

35 Los ligandos/quelantes que se han descrito anteriormente, se pueden incorporar en los complejos de radionúclidos utilizados como agentes de formación de imágenes radiográficas. Adicionalmente, estos ligandos o complejos se pueden unir de forma covalente o no covalente a las moléculas portadoras biológicamente activas, tales como, anticuerpos, enzimas, péptidos, hormonas, peptidomiméticos, hormonas, y similares. Los complejos se prepararon haciendo reaccionar uno de los ligandos que se han mencionado anteriormente con un radionúclido que contiene solución en condiciones de reacción que forman el complejo radionúclido. En particular, si se desea un agente de

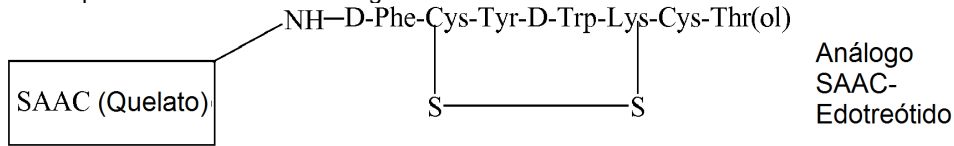
40 tecnecio, la reacción se realiza con una solución de pertecnetato en condiciones de reacción de formación del complejo de tecnecio-99m. Después, el disolvente se puede eliminar por cualquier medio apropiado, tal como evaporación. Después, los complejos se preparan para su administración al paciente mediante disolución o suspensión en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 En otro aspecto, se proporcionan agentes de formación de imágenes que contienen un complejo radionúclido como





Dichos compuestos pueden tener la estructura general SAAC-Edotreótido:



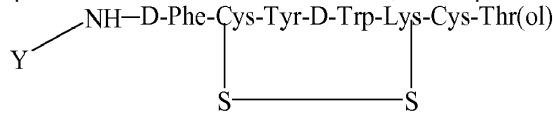
5 En algunas realizaciones, se proporciona un producto farmacéutico o una bio-molécula marcados con Tc-99m quelado en el que el comportamiento biológico del producto farmacéutico o la biomolécula no se altera. En estos enfoques de marcado, el radionúclido quelado está unido a la biomolécula a través de una cadena colgante distante del sitio de unión al receptor. Las ventajas de este diseño incluyen la capacidad de cambiar la longitud y la ubicación de la cadena colgante, así como la capacidad de variar los restos quelantes.

10

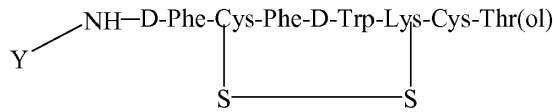
En algunos aspectos, los compuestos están configurados para proporcionar el aclaramiento renal de un paciente. De acuerdo con algunas realizaciones, se proporcionan compuestos que tienen lipofilidad reducida. En algunas realizaciones, la reducción de lipofilidad se realiza a través de la incorporación de diversos éteres, aminas, ácidos y otras funcionalidades solubles en agua, a los sistemas anulares de los ligandos SAAC. Mediante la incorporación de

15 funcionalidad soluble en agua, pueden lograrse las propiedades farmacocinéticas de los ligandos SAAC, y las moléculas biológicas pertinentes a las que se unen los ligandos SAAC.

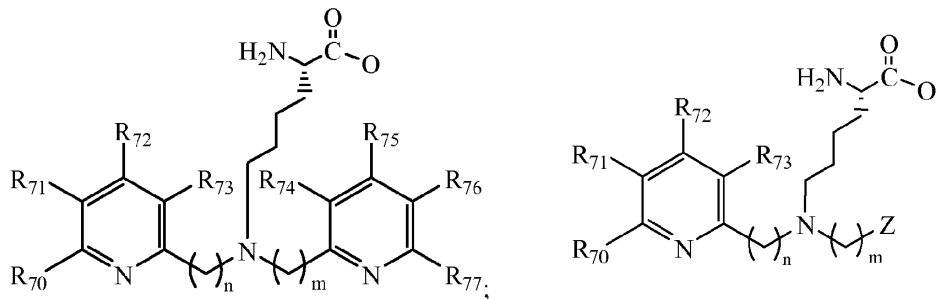
En algunas realizaciones del compuesto de fórmula Y-Somatostatina, el compuesto tiene la siguiente fórmula:

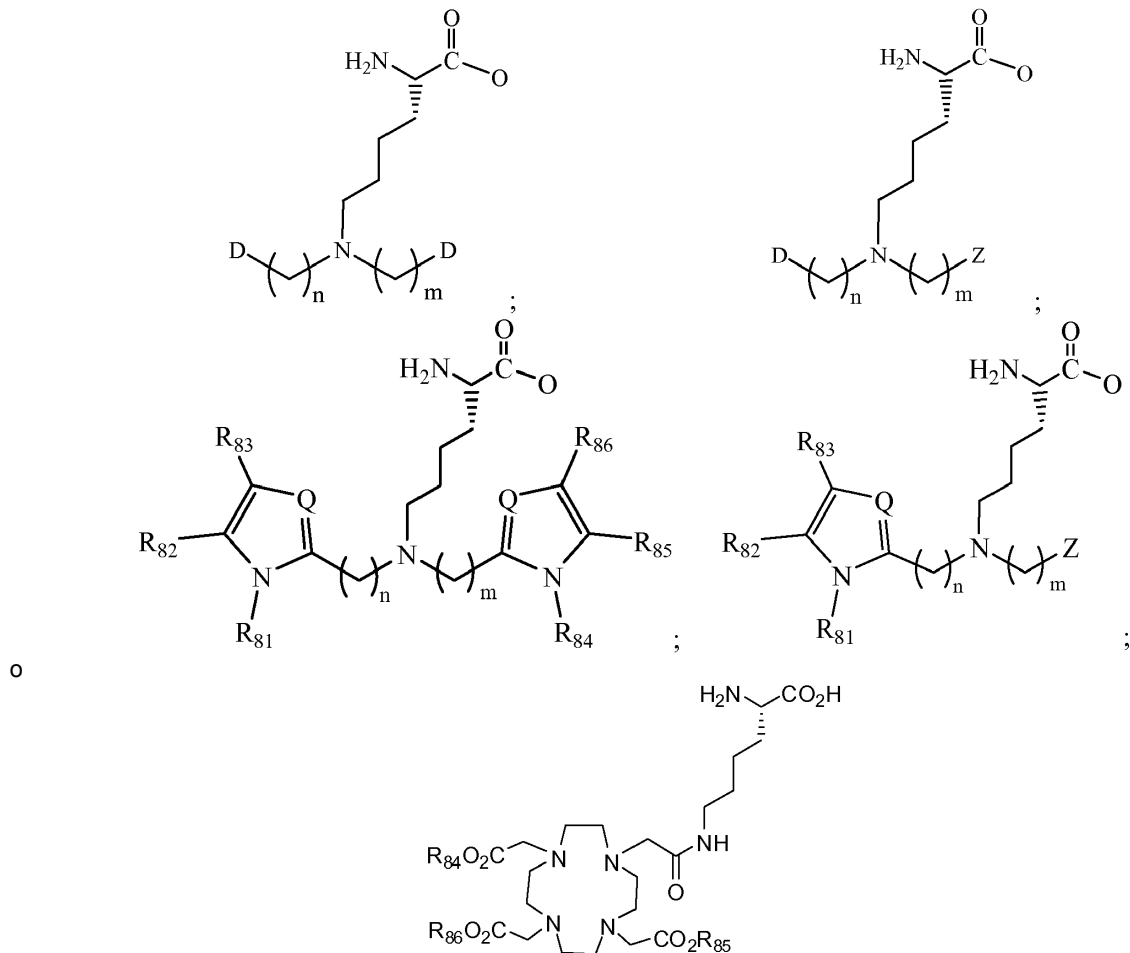


20 o



En dicha realización, Y es:





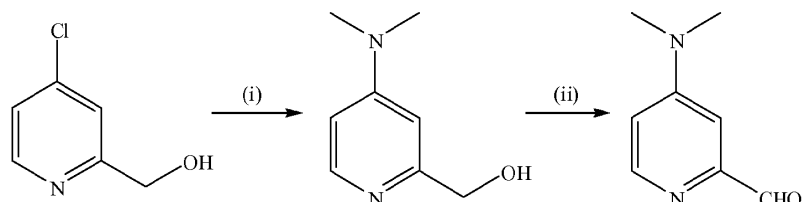
Los expertos en la técnica se percatarán que la unión de los complejos anteriores a través del grupo carboxílico es sólo un medio de unión, ya que la lisina u otro residuo aminoácido tiene, o puede tener, una funcionalidad amino a la que se puede acceder para la unión. De forma análoga a los complejos que se han mostrado anteriormente que se unen a la somatostatina a través del grupo carboxílico, pueden conseguirse otras uniones a un péptido o somatostatina a través del grupo amino.

En otro aspecto, se proporciona una formulación del compuesto Y-Somatostatina, incluyendo un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 En otro aspecto, se proporciona un método de formación de imágenes de una región en un paciente, incluyendo las etapas de: administrar a un paciente una cantidad diagnósticamente eficaz de un compuesto de fórmula Y-Somatostatina, y obtener una imagen de dicha región de dicho paciente.

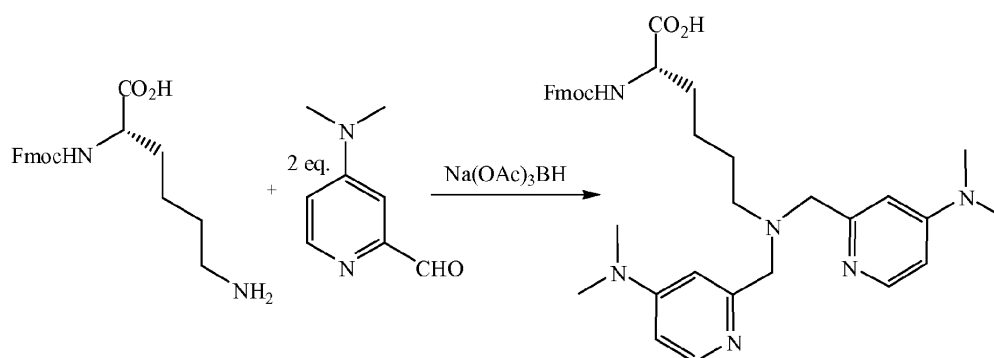
En un ejemplo no limitante de preparación de compuestos de fórmula I o II, la síntesis puede iniciarse a través de la 20 preparación de un piridil aldehído, como se muestra en el Esquema 1:

Esquema 1: Reactantes/condiciones: (i) reacción con dimetilamina a 110 °C; (ii) dióxido de manganeso.



Como se muestra por el Esquema 2, el producto del Esquema 1 puede funcionalizarse después para formar un ligando SAAC.

Esquema 2: Síntesis de un análogo de DPMA de dos equivalentes de 4-dimetilaminopiridin-2-carboxaldehído a través de alquilación reductora de un residuo de lisina protegido.



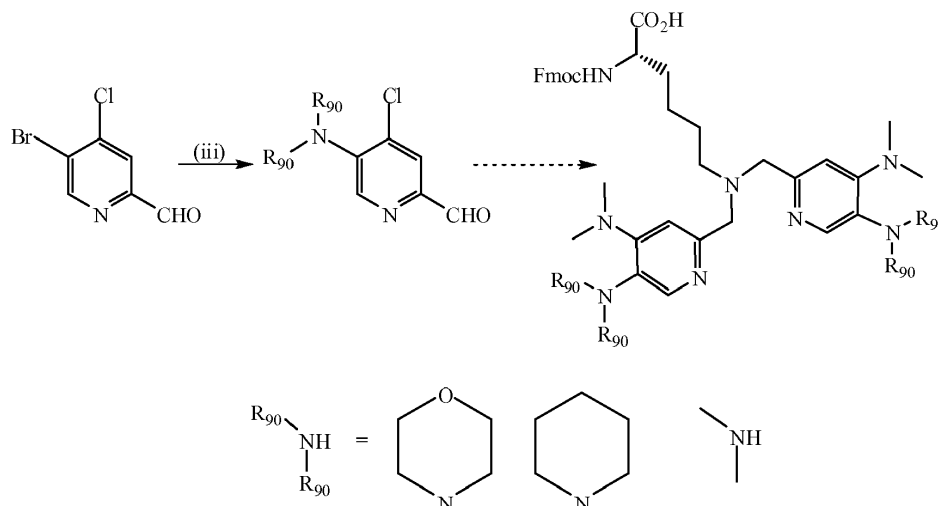
5

Pueden sintetizarse otros análogos de DPMA de acuerdo con diversas realizaciones. Por ejemplo, también pueden prepararse análogos de piridilo halogenados. Por ejemplo, pueden usarse 4-bromo-3-cloro-1-hidroximatanolpiridina, 4-fluoro-3-cloro-1-hidroximatanolpiridina, 3,4-dicloro-1-hidroximatanolpiridina y 3-cloro-2-fluoro-1-hidroximatanolpiridina como materiales de partida para la preparación del aldehído ilustrado en el Esquema 1. El Esquema 3 ilustra una ruta alternativa a los análogos de DPMA a través de una aminación de Buchwald-Hartwig.

10



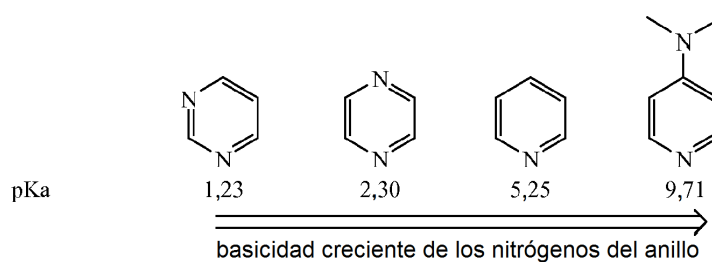
Esquema 3. Reactantes/condiciones: (iii) Pd(0), NH(R<sub>90</sub>)<sub>2</sub>.



Como se conoce por los expertos en la técnica, los grupos piridina ilustrados en los Esquemas 1, 2 y 3, son más ricos en electrones que un grupo piridina sin sustituir debido a las sustituciones del grupo amino. La polaridad del 5 grupo piridilo resultante de dicha sustitución también aumenta la solubilidad acuosa de los compuestos. Los compuestos también muestran un aumento de la quelación metálica.

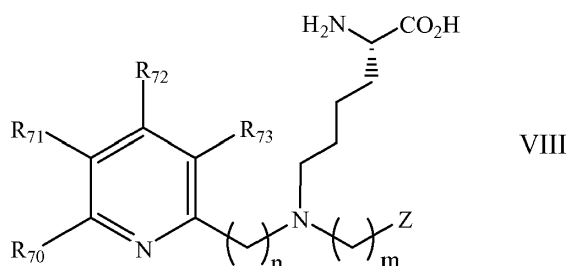
La capacidad de los átomos de nitrógeno para complejar tecnecio puede relacionarse con la pKa del nitrógeno donante implicado en la complejación. Los heterociclos con sistemas anulares que son más ricos en electrones que los sistemas anulares 2-piridina sin sustituir tendrán probablemente una mayor pKa y, por lo tanto, serán ácidos más débiles y, en consecuencia, bases más fuertes (Esquema 4). Las capacidades de donación adicionales deben mejorar la unión a <sup>99m</sup>Tc y/o Re, dando como resultado compuestos de actividad específica superior con la misma estabilidad robusta.

Esquema 4: Efecto de los nitrógenos del anillo adicionales y la sustitución de nitrógeno sobre la pKa del sistema anular piridina.



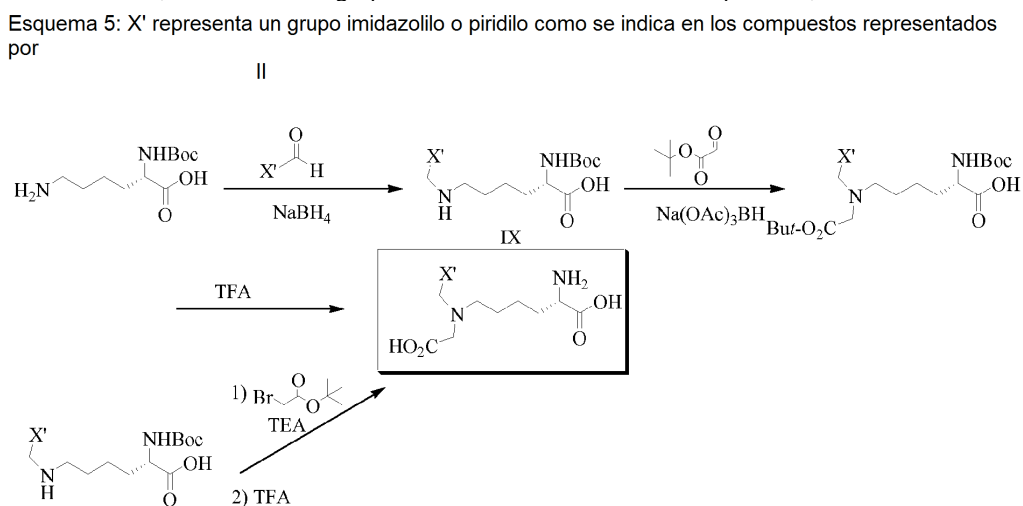
15

De forma análoga a los compuestos ilustrados en los Esquemas 2 y 3, cuando los compuestos dipiridilo representados por I se incorporan en los análogos de DPMA, los compuestos también pueden representarse por II. Dichos compuestos de referencia correspondientes en los que R es lisinilo, pueden representarse por VIII:



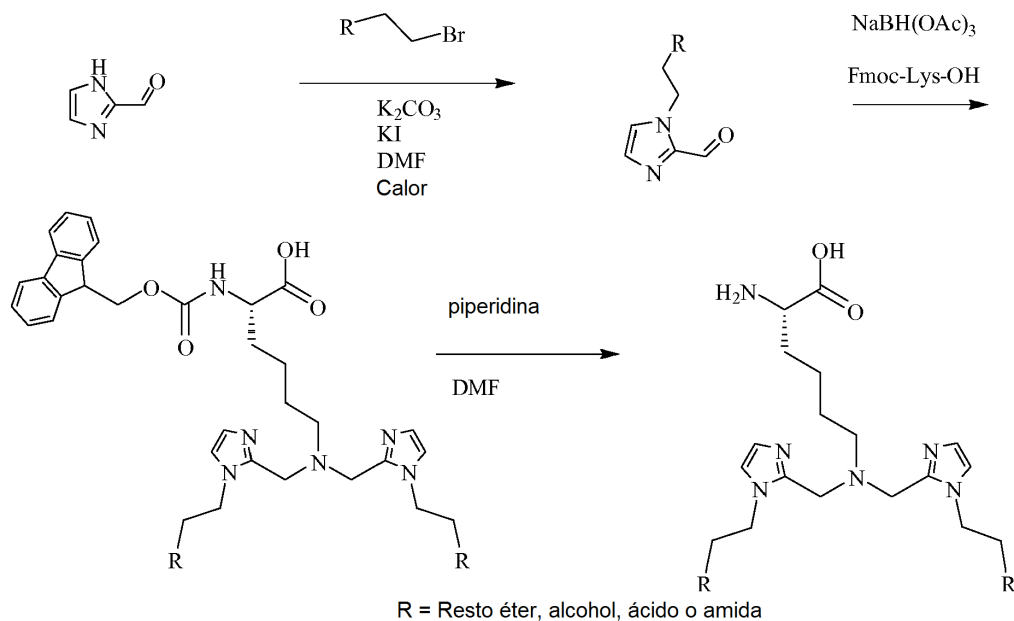
donde  $R_{70}$ ,  $R_{71}$ ,  $R_{72}$ ,  $R_{73}$ ,  $m$ ,  $n$  y  $Z$  son como se han definido anteriormente y donde el grupo  $NH_2$  puede ser como se muestra o puede protegerse. En algunas realizaciones,  $Z$  es un grupo ácido carboxílico. Debido al menor perfil estérico del grupo  $Z$ , en comparación con el grupo piridilo, dichos ligandos SAAC son menores y menos impedidos en el centro de metal.

También pueden usarse esquemas sintéticos alternativos. Por ejemplo, cuando  $R$  es lisina, dichos compuestos pueden prepararse por una secuencia de alquilación reductora doble en una lisina protegida. La adición de un primer aldehído seguido de reducción puede proporcionar un compuesto de Fórmula II para formar un compuesto de Fórmula IX. El tratamiento posterior de IX con un oxalato seguido de desprotección da como resultado los compuestos de fórmula II, donde  $R$  es un grupo lisina. Esto se ilustra en el Esquema 5, a continuación:



En una realización, se derivatizan imidazol éteres para formar lisina imidazol éteres (LIMES). Se expone un esquema sintético ejemplar en el Esquema 6.

Esquema 6: Preparación de compuestos LIMES.



En otro aspecto, se desvela un compuesto que tiene una di(imidazolilalquil)amina sustituida o sin sustituir que tiene al menos un sustituyente hidrófilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un vehículo fisiológicamente aceptable.

En otro aspecto, se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables que incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos que se han descrito anteriormente, formuladas junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables (aditivos) y/o diluyentes. Como se describe en detalle a continuación, las composiciones farmacéuticas se pueden formular especialmente para su administración en forma sólida o líquida, incluyendo aquellas adaptadas para lo siguiente: (1) administración oral, por ejemplo, brebajes (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, por ejemplo, los destinados para absorción bucal, sublingual y sistémica, bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicación a la lengua; (2) administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa o epidural como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril, o una formulación de liberación sostenida; (3) aplicación tópica, por ejemplo, como una crema, pomada, o un parche de liberación controlada o pulverización aplicada a la piel; (4) por vía intravaginal o intrarrectal, por ejemplo, como un pesario, crema o espuma; (5) por vía sublingual; (6) por vía ocular; (7) por vía transdérmica; o (8) por vía nasal.

Las formulaciones de los compuestos pueden basarse parcialmente en liposomas. Los liposomas consisten en una bicapa de fosfolípidos que forma una cubierta alrededor de un núcleo acuoso. Se conocen métodos para preparar liposomas para su administración a un paciente por los expertos en la técnica; por ejemplo, la Pat. de Estados Unidos N° 4.798.734 describe métodos para la encapsulación de materiales biológicos en liposomas. El material biológico se disuelve en una solución acuosa, y se añaden los fosfolípidos y lípidos apropiados, junto con tensioactivos si es necesario. Después, el material se dializa o se somete a sonicación, según sea necesario. Se presenta una revisión de métodos conocidos por G. Gregoriadis, Capítulo 14 ("Liposomes"), en *Drug Carriers in Biology and Medicine*, págs. 287-341 (Academic Press, 1979).

Las formulaciones de los compuestos se pueden basar en parte en micropartículas poliméricas. Las microesferas formadas por polímeros o proteínas se conocen bien por los expertos en la técnica, y se pueden adaptar para el paso a través del tracto gastrointestinal, como se describe por ejemplo en las Pat. de Estados Unidos N° 4.906.474, 4.925.673 y 3.625.214, por ejemplo. Existen varios métodos ya conocidos, incluyendo la evaporación del disolvente y la coacervación/separación de fase, para la preparación de microesferas. Las microesferas bioerosionables se pueden preparar utilizando cualquiera de los métodos desarrollados para la fabricación de microesferas para la administración de fármacos, como se describe, por ejemplo, por Matiwitz y col., *J. Appl. Polymer Sci.* 35, 755-

774(1988), y P. Deasy, en *Microencapsulation and Related Drug Processes*, págs. 61-193, (Dekker, 1984), cuyas enseñanzas se incorporan en el presente documento. La selección de un método depende de las propiedades del fármaco y elección del polímero, así como el tamaño, morfología externa, y grado de cristalinidad deseada, como se analiza, por ejemplo, en Benita y col., *J. Pharm. Sci.* 73, 1721-1724 (1984), Jalilo y Nixon, *J. Microencapsulation*, 7, 297-325(1990), y Matiowitz y col., *Scanning Microscopy* 4, 329-340(1990), cuyas enseñanzas se incorporan en el presente documento.

En la evaporación del disolvente, descrita, por ejemplo, en Matiowitz y col., (1990), Benita, y la Pat. de Estados Unidos N° 4.272.398 de Jaffe, el polímero se disuelve en un disolvente orgánico volátil. El fármaco, ya sea en forma soluble o en partículas, se añade a la solución de polímero y la mezcla se suspende en una fase acuosa que contiene un agente de superficie activa, tal como poli(alcohol vinílico). La emulsión resultante se agita hasta que la mayoría del disolvente orgánico se evapora, dejando microesferas sólidas. Se pueden obtener microesferas de diferentes tamaños (1-1000 micrómetros) y morfologías por este método, que es útil para polímeros no inestables.

15 Se han usado técnicas de coacervación/separación de fase para encapsular tanto materiales de núcleo sólidos como líquidos con diversos recubrimientos poliméricos. Las Pat. de Estados Unidos N° 2.730.456, 2.730.457 y 2.800.457 de Green y Schleichter, describen por ejemplo sistemas de recubrimiento de gelatina y gelatina-acacia (goma arábiga). La coacervación simple emplea un único coloide (por ejemplo, gelatina en agua) e involucra la eliminación del agua asociada de todo el coloide disperso mediante agentes con una mayor afinidad al agua, tales como alcoholes y sales. La coacervación compleja emplea más de un coloide, y la separación procede principalmente por la carga de neutralización de los coloides que transportan cargas opuestas en lugar de mediante deshidratación. También se puede inducir coacervación utilizando vehículos no acuosos, como se describe, por ejemplo, en Nakano y col., *Int. J. Pharm.*, 4, 29-298 (1980), por ejemplo.

25 Se pueden preparar microesferas de hidrogel hechas de polímeros de tipo gel tales como alginato o polifosfazenos u otros polímeros dicarboxílicos disolviendo el polímero en una solución acuosa, suspendiendo el material que se va a incorporar en la mezcla, y extruyendo la mezcla de polímero a través de un dispositivo de formación de microgotas, equipado con un chorro de gas nitrógeno. Las microesferas resultantes caen en un baño de agitación lenta, de endurecimiento iónico, como se ilustra, por ejemplo, en Salib, y col., *Pharmazeutische Industrie* 40-11A, 1230 (1978), cuyas enseñanzas se incorporan en el presente documento. La ventaja de este sistema es la capacidad de modificar adicionalmente la superficie de las microesferas recubriéndolas con polímeros policatiónicos (tal como polilisina) después de la fabricación, como se describe, por ejemplo, por Lim y col., *J. Pharm Sci.* 70, 351-354 (1981). El tamaño de partícula de las microesferas depende del tamaño de la extrusora, así como los caudales de polímero y gas.

35 Los ejemplos de polímeros que se pueden utilizar incluyen poliamidas, policarbonatos, polialquilenos y derivados de los mismos que incluyen, polialquilenglicoles, óxidos de polialquileno, tereftalatos de polialquileno, polímeros de esteres acrílicos y metacrílicos, que incluyen poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de etilo), poli(metacrilato de butilo), poli(metacrilato de isobutilo), poli(metacrilato de hexilo), poli(metacrilato de isodecilo), poli(metacrilato de laurilo), poli(metacrilato de fenilo), poli(acrilato de metilo), poli(acrilato de isopropilo), poli(acrilato de isobutilo) y poli(acrilato de octadecilo), polímeros de polivinilo que incluyen alcoholes de polivinilo, éteres de polivinilo, esteres de polivinilo, haluros de polivinilo, poli(acetato de vinilo) y polivinilpirrolidona, poliglicóidos, polisiloxanos, poliuretanos y copolímeros de los mismos, celulosas que incluyen celulosa de alquilo, celulosas de hidroxialquilo, éteres de celulosa, ésteres de celulosa, nitro celulosas, metil celulosa, etil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxibutil metil celulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, carboxietil celulosa, triacetato de celulosa, y sal de sodio de sulfato de celulosa, polipropileno, polietilenos, que incluyen poli(etilenglicol), poli(óxido de etileno) y poli(tereftalato de etileno), y poliestireno.

50 Los ejemplos de polímeros biodegradables incluyen polímeros sintéticos tales como polímeros de ácido láctico y ácido glicólico, polianhídridos, poli(orto)ésteres, poliuretanos, poli(ácido Bútico), poli(ácido valérico), y poli(lactidocaprolactona), y polímeros naturales tales como alginato y otros polisacáridos que incluyen dextrano y celulosa, colágeno, derivados químicos de los mismos (sustituciones, adiciones de grupos químicos, por ejemplo, alquilo, alquileno, hidroxilaciones, oxidaciones, y otras modificaciones hechas rutinariamente por los expertos en la técnica), albúmina y otras proteínas hidrófilas, zeína y otras prolaminas y proteínas hidrófobas, copolímeros y mezclas de los mismos. En general, estos materiales se degradan ya sea mediante hidrólisis enzimática o exposición al agua *in vivo*, por erosión de superficie o voluminosa.

Los polímeros bioadhesivos de interés particular incluyen hidrogeles bioerosionables descritos por H. S. Sawhney,

C. P. Pathak y J. A. Hubbell en *Macromolecules*, 1993, 26, 581-587, cuyas enseñanzas se incorporan en el presente documento, ácidos polihialurónicos, caseína, gelatina, glutina, polianhídridos, ácido poliacrílico, alginato, quitosano, poli(metacrilatos de metilo), poli(metacrilatos de etilo), poli(metacrilato de butilo), poli(metacrilato de isobutilo), poli(metacrilato de hexilo), poli(metacrilato de isodecilo), poli(metacrilato de laurilo), poli(metacrilato de fenilo),  
5 poli(acrilato de metilo), poli(acrilato de isopropilo), poli(acrilato de isobutilo), y poli(acrilato de octadecilo).

Un diluyente utilizado en las composiciones puede ser uno o más compuestos que sean capaces de densificar el principio activo para dar la masa deseada. Los diluyentes preferidos son fosfatos minerales tales como fosfatos de calcio; azúcares tales como lactosa hidratada o anhidra o manitol; y celulosa o derivados de celulosa, por ejemplo  
10 celulosa microcristalina, almidón, almidón de maíz o almidón pregelatinizado. Los diluyentes muy particularmente preferidos son lactosa monohidrato, manitol, celulosa microcristalina y almidón de maíz, usados por sí mismos o en una mezcla, por ejemplo una mezcla de lactosa monohidrato y almidón de maíz o una mezcla de lactosa monohidrato, almidón de maíz y celulosa microcristalina

15 Un aglutinante empleado en una composición puede ser uno o más compuestos que son capaces de densificar un compuesto de fórmula (I), convirtiéndolo en partículas más gruesas y más densas con mejores propiedades de flujo. Los aglutinantes preferidos son el ácido algínico o alginato de sodio; celulosa y derivados de celulosa tales como carboximetil celulosa de sodio, etil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa o metil celulosa, gelatina; polímeros de ácido acrílico; y povidona, por ejemplo povidona K-30; hidroxipropil metil  
20 celulosa y povidona K-30 son los aglutinantes muy particularmente preferidos.

Un agente disgregante puede incluirse en las composiciones e incluyen uno o más compuestos que facilitan la desintegración de la formulación preparada cuando se coloca en un medio acuoso. Los agentes de desintegración preferidos son celulosa o derivados de celulosa tales como carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de  
25 sodio reticulada, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, crospovidona; almidón pregelatinizado, gliconato de almidón sodio, carboximetil de almidón sodio, o almidón. La crospovidona, carboximetil celulosa de sodio reticulada y carboximetil almidón de sodio son agentes disgregantes preferidos.

Un antiadhesivo empleado en las composiciones puede ser uno o más compuestos que son capaces de reducir el  
30 carácter pegajoso de la formulación, por ejemplo, de evitar la adherencia a las superficies metálicas. Los antiadhesivos adecuados son compuestos que contienen silicio, por ejemplo, sílice o talco.

Puede incluirse un promotor de flujo en las composiciones, de acuerdo con algunas realizaciones. El promotor de flujo puede ser uno o más compuestos que son capaces de facilitar el flujo de la formulación preparada. Los  
35 promotores de flujo adecuados son compuestos que contienen silicio, por ejemplo sílice coloidal anhidra o sílice precipitada.

Puede incluirse un lubricante en las composiciones, de acuerdo con algunas realizaciones. El lubricante puede ser uno o más compuestos que son capaces de prevenir los problemas asociados a la preparación de formas secas,  
40 tales como problemas de pegado y/o dimensión que se producen en las máquinas durante la compresión o llenado. Los lubricantes preferidos son ácidos grasos o derivados de ácidos grasos, tales como estearato de calcio, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio, estearilfumarato de sodio, estearato de cinc o ácido esteárico; aceites vegetales hidrogenados, por ejemplo aceite de ricino hidrogenado; polialquilenglicoles o polietilenglicol; benzoato sódico; o talco. En algunas realizaciones, el  
45 lubricante es estearato de magnesio o estearilfumarato sódico.

Un color empleado puede incluirse en las composiciones, de acuerdo con algunas realizaciones. El color puede ser uno o más compuestos que son capaces de impartir el color deseado a la formulación preparada. La adición de un  
50 color puede servir, por ejemplo, para diferenciar entre las formulaciones que contienen diferentes dosis de principio activo. Los colores preferidos son óxidos de hierro.

Como se ha expuesto anteriormente, ciertas realizaciones de los presentes compuestos pueden contener un grupo funcional básico, tal como amino o alquilamino, y son, por lo tanto, capaces de formar sales farmacéuticamente  
55 aceptables con ácidos farmacéuticamente aceptables. Las sales se pueden preparar *in situ* en el vehículo de administración o el proceso de fabricación de forma de dosificación, o haciendo reaccionar por separado un compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, y aislando la sal formada de este modo durante la purificación posterior. Las sales representativas incluyen las sales bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato,

lactobionato y laurilsulfonato, y similares. (Véase, por ejemplo, Berge y col. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1-19).

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas o sales de amonio cuaternario de los compuestos, por ejemplo, de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico, y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, palmítico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico, isotiónico, y similares.

En algunas realizaciones, los compuestos contienen uno o más grupos funcionales ácidos y, por lo tanto, son capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con bases farmacéuticamente aceptables. Asimismo, estas sales pueden prepararse *in situ* en el vehículo de administración o en el proceso de fabricación de forma de dosificación, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre con una base adecuada, tal como hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión de metal farmacéuticamente aceptable, con amoniaco, o con una amina primaria, secundaria o terciaria orgánica farmacéuticamente aceptable. Las sales de alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen las sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio y similares. Las aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares. Véase Berge y col., anteriormente.

También pueden estar presentes en las composiciones agentes de humectación, emulsionantes y lubricantes, tales como lauril sulfato sódico y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, saporíferos y perfumantes, conservantes y antioxidantes.

Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, propilo, galato, alfa-tocoferol, y similares; y (3) agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, y similares.

Las formulaciones de los compuestos incluyen las adecuadas para administración oral, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones se pueden presentar en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquier método ya conocido en la técnica de farmacia. La cantidad de principio activo que se puede combinar con un material portador para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped que se trata, el modo particular de administración. La cantidad de principio activo que se puede combinar con un material portador para producir una única forma de dosificación generalmente será aquella cantidad del compuesto que produzca un efecto terapéutico. Generalmente, de un cien por ciento, esta cantidad variará de aproximadamente 1 por ciento a aproximadamente el noventa y nueve por ciento de principio activo, preferiblemente de aproximadamente el 5 por ciento a aproximadamente el 70 por ciento, más preferiblemente de aproximadamente el 10 por ciento a aproximadamente el 30 por ciento.

En ciertas realizaciones, una formulación de los compuestos incluye un excipiente seleccionado entre ciclodextrinas, liposomas, agentes formadores de micelas, por ejemplo, ácidos biliares y vehículos poliméricos, por ejemplo, poliésteres o polianhídridos. En ciertas realizaciones, una formulación que se ha mencionado anteriormente hace biodisponible por vía oral los compuestos.

Los métodos para preparar estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de poner en contacto un compuesto de la presente invención con el vehículo y, opcionalmente, uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo en contacto de forma uniforme e íntima un compuesto con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, conformar el producto.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral pueden incluir uno o más compuestos junto con una o más soluciones acuosas o no acuosas estériles isotónicas, dispersiones, suspensiones o emulsiones farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que se pueden reconstituir en soluciones inyectables estériles o dispersiones justo antes de su uso, que pueden contener azúcares, alcoholes, antioxidantes, reguladores, bacteriostáticos, solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor deseado o agentes de

suspensión o espesantes.

Los ejemplos de vehículos acuosos y no acuosos adecuados que se pueden emplear en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. Se puede mantener la fluidez adecuada, por ejemplo, mediante el uso de materiales de revestimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

- 10 Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos sobre los compuestos objeto se puede asegurar por la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido sórbico de fenol, y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro sódico, y similares en las composiciones. Además, se puede provocar la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable por la inclusión de agentes que retrasan la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, es deseable ralentizar la absorción del fármaco desde la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tiene poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

- 25 Las formas de depósito inyectables se elaboran formando matrices microencapsuladas de los compuestos objeto en polímeros biodegradables, tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la relación de fármaco con respecto a polímero, y la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar el índice de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con el tejido corporal.

Cuando los compuestos de la presente invención se administran como productos farmacéuticos, a seres humanos y animales, se les puede suministrar *per se* o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, del 0,1 al 99,5 % (más preferiblemente, del 0,5 al 90 %) de principio activo junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden administrar por vía oral, parenteral, tópica o rectal. Por supuesto, se dan en formas adecuadas para cada ruta de administración. Por ejemplo, se administran en forma de comprimidos o cápsulas, por inyección, inhalación, loción ocular, ungüento, supositorio, etc., administración mediante inyección, infusión o inhalación; tópica mediante loción o ungüento; y rectal mediante supositorios. En algunas realizaciones, la formulación se administra por vía oral.

Independientemente de la ruta de administración seleccionada, los compuestos se pueden utilizar en una forma hidratada adecuada, y/o las composiciones farmacéuticas se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

Los niveles de dosificación reales de los principios activos en las composiciones farmacéuticas se pueden variar para obtener una cantidad del ingrediente activo que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente en particular, composición y modo de administración, sin ser tóxico para el paciente. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto particular empleado, o el éster, sal o amida del mismo, la ruta de administración, el tiempo de administración, el índice de excreción o metabolismo del compuesto particular que se emplea, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales utilizados en combinación con el compuesto particular empleado, edad, sexo, peso, condición, salud general e historial médico previo del paciente que se va a tratar, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. En general, una dosis diaria adecuada de los compuestos puede ser aquella cantidad del compuesto que es la dosis más baja eficaz para producir un efecto terapéutico. Dicha dosis eficaz dependerá generalmente de los factores que se han descrito anteriormente. Generalmente, las dosis intravenosas, intracerebroventriculares y subcutáneas de los compuestos para un paciente, cuando se usan para los efectos analgésicos indicados, variarán de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso

corporal por día. Si se desea, la dosis diaria efectiva del compuesto activo se puede administrar como dos, tres, cuatro, cinco, seis o más sub-dosis administradas por separado a intervalos apropiados durante todo el día, opcionalmente, en formas de dosificación unitarias.

- 5 En otro aspecto, se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables. De acuerdo con algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos de las Fórmulas I, II o III, formulados junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables (aditivos) y/o diluyentes. Como se describe en detalle a continuación, las composiciones farmacéuticas pueden formularse específicamente para su administración en forma sólida o líquida, 10 incluyendo las adaptadas para lo siguiente: (1) administración oral, por ejemplo, brebajes (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicación a la lengua; (2) administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril; (3) aplicación tópica, por ejemplo, como una crema, pomada o pulverización aplicada a la piel, los pulmones o la cavidad oral; (4) por vía intravaginal o intrarrectal, por ejemplo, 15 como un pesario, crema o espuma; (5) por vía sublingual; (6) por vía ocular; (7) por vía transdérmica; o (8) por vía nasal.

Los compuestos de las Fórmulas I, II o III pueden administrarse tal cual o en mezclas con vehículos farmacéuticamente aceptables y también pueden administrarse junto con agentes antimicrobianos, tales como 20 penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos y glucopéptidos. La terapia concomitante, por lo tanto, incluye la administración secuencial, simultánea y separada del compuesto activo en una forma que los efectos terapéuticos del primero administrado no desaparecen completamente cuando se administra el siguiente.

En el presente documento se desvela un método de tratamiento terapéutico que incluye administrar a un mamífero 25 que necesita el mismo, un agente terapéutico que comprende una di(imidazolilalquil)amina sustituida o sin sustituir, que tiene al menos un sustituyente hidrófilo en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención, descrita de este modo en general, se entenderá más fácilmente por referencia a los siguientes ejemplos, que se proporcionan a modo de ilustración y no pretenden ser limitantes de la presente 30 invención.

### Ejemplos

La presente divulgación se ilustra adicionalmente por los siguientes ejemplos y compuestos ejemplares, que no 35 deben interpretarse como limitantes de ningún modo. Sin embargo, los ejemplos que no se incluyen por las reivindicaciones se desvelan únicamente para referencia.

**Métodos Generales.** Todas las reacciones se realizaron en cristalería seca en una atmósfera de argón a menos que se indique otra cosa. Las reacciones se purificaron por cromatografía en columna, a presión media, usando 40 Biotage SP4 o mediante cromatografía líquida de alto rendimiento usando un sistema de HPLC preparativa Varian Prostar 210 equipado con una columna semi-preparativa de fase inversa Vydac C18 (250 mm x 10 mm x 5 µm) conectada a un detector de UV-visible Varian Prostar modelo 320 y controlada a una longitud de onda de 254 nm. Las purificaciones de complejo de tecnecio finales se consiguieron usando un gradiente de disolvente binario del 5-50 % de B durante 21 minutos (A = fosfato de trietil amonio (TEAP) pH 3, B = metanol). El análisis por HPLC 45 analítica de los compuestos radio-yodados se realizó usando el mismo método con una columna de fase inversa analítica Vydac C18 (250 mm x 4,6 mm x 5 µm). Los espectros de <sup>1</sup>H RMN se obtuvieron en un instrumento Bruker 400 MHz. Los espectros se indican como ppm y hacen referencia a las resonancias de disolventes en CDCl<sub>3</sub>, DMSO-*d*<sub>6</sub> o metanol-*d*<sub>4</sub>. El análisis elemental se realizó por Prevalere Life Sciences, Inc. Se usó <sup>99m</sup>Tc como una solución de Na<sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub> en solución salina, como un eluyente generador de <sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc comercial (Cardinal Health). 50 Las soluciones que contienen <sup>99m</sup>Tc se mantuvieron siempre tras suficiente blindaje de plomo. El uso de [<sup>99m</sup>Tc(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>]<sup>+</sup> se preparó a partir de kits Isolink™ disponibles en el mercado (Mallinckrodt). Todos los disolventes se adquirieron en Sigma Aldrich. Los reactivos se adquirieron en Sigma Aldrich (St. Louis, MO), Bachem (Suiza), Akaal (Long Beach, CA) o Anaspec (San Jose, CA). Se usan las siguientes abreviaturas: Fmoc = Fluorenilmetiloxycarbonilo, DPMA = *N,N*-dimetilaminopiridina, DMF = *N,N*-dimetilformamida, DCM = diclorometano, 55 NaOH = hidróxido sódico, ID/g = dosis inyectada por gramo, PBS = solución tamponada con fosfato, RCP = pureza radioquímica, RCY = rendimiento radioquímico.

El Esquema 6, anterior, ilustra un procedimiento general que se ha usado o puede usarse para preparar análogos de SAAC. En el esquema, la base puede ser una base conocida por los expertos en la técnica, tal como una base



amina. Las bases amina ejemplares incluyen amoniaco; una trialkilamina, tal como trimetil amina, trietilamina, tri(n- o iso-)propilamina, tri(n-, iso- o terc-)butilamina; trialkilaminas mixtas, tales como dietilmetilamina; aminas heterocíclicas, tales como piridinas y piperidinas sustituidas o sin sustituir, o diazabicycloundeceno. R es un grupo hidrófilo.

5

A una solución de 2-imidazol carboxaldehído en DMF (1 ml) se le añade 1 equiv. de cada uno de bromuro de alquilo y carbonato potásico, y una cantidad catalítica de yoduro potásico. Las reacciones se calientan a aproximadamente 110 °C durante 18 h seguido de evaporación a sequedad. Después, el producto de R-alkilimidazol carboxialdehído en bruto puede purificarse utilizando Biotage SP4 con un método de gradiente de metanol al 5-50 % en DCM.

10

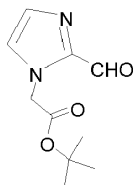
A una solución de L-Fmoc-Lisina-OH HCl (90 mg, 0,185 mmol) en dicloroetano (DCE) (2 ml) se le añaden 2,1 equiv. del R-alkilimidazol carboxialdehído. La reacción se calienta a aproximadamente 50 °C durante 1 h seguido de la adición de triacetoxiborohidruro sódico (36 mg, 0,185 mmol). Después, la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas y después se evaporó a sequedad. Después, el compuesto fmoc-prottegido puede

15

purificarse utilizando Biotage SP4 con un método de gradiente de metanol al 5-50 % en DCM. Después, el compuesto fmoc-prottegido purificado (24 mg, 0,034 mmol) se desprotege por tratamiento con piperidina en DMF ("base", 1:1, 1 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras la evaporación de los componentes volátiles, el residuo se somete a extracción acuosa y lavado con exceso de cloruro de metileno para proporcionar los compuestos deseados en forma de un sólido de color blanquecino.

20

**Compuesto 1: 2-(2-formil-1H-imidazol-1-il)acetato de *terc*-butilo**

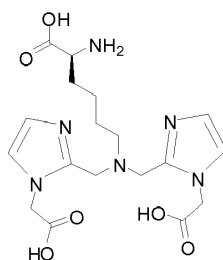


25

A una solución de 2-imidazol carboxaldehído (1,00 g, 10,4 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió 1 equiv. de bromoacetato de *terc*-butilo, carbonato potásico y una cantidad catalítica de yoduro potásico. Las reacciones se calentaron a 110 °C durante 18 h seguidas de evaporación a sequedad y se purificaron utilizando Biotage SP4 con un método de gradiente de metanol al 5-50 % en DCM para producir el compuesto deseado (850 mg, 4,03 mmol, rendimiento del 39 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,6 (s, H), 7,23 (s, H), 5,15 (s, 2H), 1,40 (s, 9H).

30

**Compuesto 2: Ácido 2,2'-(2,2'-(5-amino-5-carboxipentilazanodiil)bis(metileno)bis(1H-imidazol-2,1-diil))diacético:**



35

A una solución de L-Fmoc-Lisina-OH HCl (200 mg, 0,494 mmol) en DCE (20 ml) se le añadió 2-(2-formil-1H-imidazol-1-il)acetato de *terc*-butilo (219 mg, 1,04 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante una hora, y después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (219 mg, 1,04 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, posteriormente se evaporó a sequedad y se purificó como el producto Fmoc-prottegido utilizando Biotage

40

SP4 con un método de gradiente de metanol al 5-50 % en DCM (155 mg, 0,205 mmol, rendimiento del 42 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,67 (d, 2H), 7,35 (m, 4H), 7,30 (m, 2H), 7,05 (s, H), 6,7 (s, H), 4,70 (s, 4H), 4,2 (m, 4H), 3,4 (d, 2H), 2,4 (m, 2H), 1,8 (s, 2H), 1,39 (s, 18H), 1,2 (m, 2H). ESMS *m/z*: 758 (M+H)<sup>+</sup>. El compuesto purificado se desprotegió por tratamiento con 1:1 de piperidina/DMF (1 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente

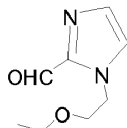
45

durante 18 horas. Tras la evaporación para dar un residuo, la extracción acuosa de cloruro de metileno proporcionó el producto deseado (25 mg, 0,047 mmol, rendimiento del 25 %) en forma de un sólido de color blanquecino. <sup>1</sup>H

RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,0 (s, 2H), 6,65 (s, H), 4,70 (s, 4H), 4,2 (m, 4H), 3,2 (d, 2H), 2,4 (m, 2H), 1,8 (s, 2H), 1,39 (s, 18H). 1,15 (m, 2H). ESMS  $m/z$ : 535 (M+H)<sup>+</sup>.

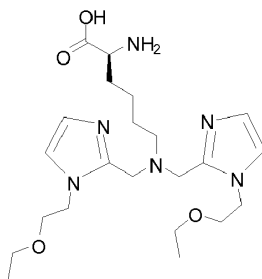
**Compuesto 3: 1-(2-etoxietil)-1H-imidazol-2-carbaldehído**

5



A una solución de imidazol-2-carboxaldehído (2,00 g, 21 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron 1,1 equiv. de 1-bromo-2-etoxietano (3,51 g, 22 mmol), carbonato potásico y una cantidad catalítica de yoduro potásico. Las reacciones se calentaron a 110 °C durante 18 h seguido de evaporación a sequedad y se purificaron utilizando Biotage SP4 con un método de gradiente de metanol al 5-50 % en DCM para producir el compuesto deseado (580 mg, 3,56 mmol, rendimiento del 17 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,63 (s, H), 7,6 (s, H), 7,21 (s, H), 4,45 (dd, 2H), 3,62 (dd, 2H), 3,38 (m, 2H), 1,05 (t, 3H).

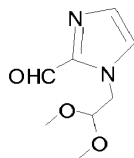
**15 Compuesto 4: Ácido 2-amino-6-(bis((1-(2-etoxietil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)hexanoico**



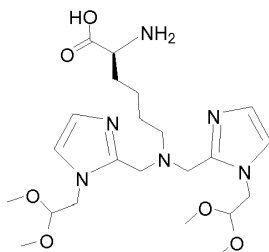
A una solución de L-Fmoc-Lisina-OH HCl (200 mg, 0,494 mmol) en DCE (20 ml) se le añadió 1-(2-etoxietil)-1H-imidazol-2-carbaldehído (169 mg, 1,04 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante una hora, después de lo cual se añadió triacetoxiborohidruro sódico (219 mg, 1,04 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y posteriormente se evaporó a sequedad y se purificó como el producto Fmoc-protegido utilizando Biotage SP4 con un método de gradiente de metanol al 5-50 % en DCM (141 mg, 0,210 mmol, rendimiento del 44 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,67 (d, 2H), 7,35 (m, 4H), 7,30 (m, 2H), 7,05 (s, H), 6,75 (s, H), 3,95 (m, 4H), 3,58 (d, 4H), 3,55 (s, 4H), 3,3 (s, 4H), 2,30 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,50 (m, 2H). 1,15 (s, 2H), 1,05 (t, 6H). ESMS  $m/z$ : 674 (M+H)<sup>+</sup>. El compuesto purificado se desprotegió por tratamiento con 1:1 de piperidina/DMF (1 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de la evaporación para dar el residuo, la extracción acuosa de cloruro de metileno proporcionó el producto deseado (31 mg, 0,069 mmol, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido de color blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,35 (s, H), 7,98 (s, H), 7,05 (s, H), 6,75 (s, H), 3,95 (m, 4H), 3,58 (d, 4H), 3,55 (s, 4H), 3,3 (s, 4H), 2,30 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,50 (m, 2H). 1,15 (s, 2H), 1,05 (t, 6H). ESMS  $m/z$ : 451 (M+H)<sup>+</sup>.

**Compuesto 5: 1-(2,2-dimetoxietil)-1H-imidazol-2-carbaldehído**

35

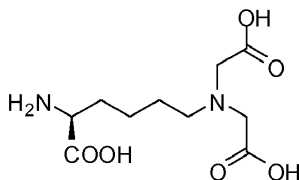


A una solución del imidazol-2-carboxaldehído (0,41 g, 4,27 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron 1,1 equiv. de 2-bromo-1,1-dimetoxietano (0,79 g, 4,69 mmol), carbonato potásico y una cantidad catalítica de yoduro potásico. Las reacciones se calentaron a 110 °C durante 18 h seguido de evaporación a sequedad y se purificaron utilizando Biotage SP4 con un método de gradiente de metanol al 5-50 % en DCM para producir el compuesto deseado (248 mg, 1,35 mmol, rendimiento del 32 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,9 (s, H), 7,85 (s, H), 7,55 (s, H), 5,82 (m, H), 4,75 (d, 2H), 3,45 (s, 6H).

**Compuesto 6: Ácido 2-amino-6-(bis((1-(2,2-dimetoxietil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)hexanoico**

5

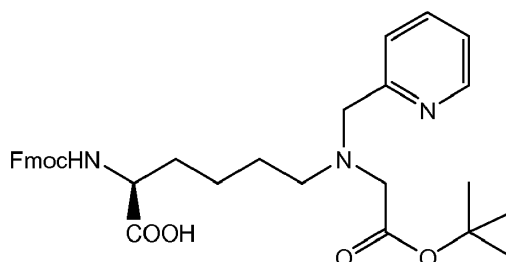
A una solución de L-Fmoc-Lisina-OH HCl (100 mg, 0,250 mmol) disuelta en DCE (20 ml) se le añadió 1-(2,2-dimetoxietil)-1H-imidazol-2-carbaldehído (95 mg, 0,52 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante una hora, después de lo cual se añadió triacetoxiborohidruro sódico (110 mg, 0,52 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, posteriormente se evaporó a sequedad y se purificó como el producto Fmoc-protegido utilizando Biotage SP4 con un método de gradiente de metanol al 5-50 % en DCM (93 mg, 0,132 mmol, rendimiento del 54 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,90 (d, 2H), 7,72 (d, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,05 (s, H), 6,75 (s, H), 4,45 (m, 3H), 4,2 (m, 4H), 3,95 (d, 2H), 3,80 (m, H), 3,55 (s, 2H), 3,2 (s, 6H), 2,3 (m, 2H), 1,60 (m, H), 1,35 (m, H), 1,15 (m, 2H). ESMS *m/z*: 705 (M+H)<sup>+</sup>. El compuesto purificado se desprotegió por tratamiento con 1:1 de piperidina/DMF (1 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de la evaporación para dar el residuo, la extracción acuosa de cloruro de metileno proporcionó el producto deseado (44 mg, 0,093 mmol, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido de color blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,98 (s, H), 7,05 (s, H), 6,85 (s, H), 4,45 (s, 2H), 3,95 (m, 4H), 3,55 (s, 2H), 3,2 (s, 6H), 2,85 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,15 (m, 2H). ESMS *m/z*: 483 (M+H)<sup>+</sup>.

**20 Compuesto 7: Ácido 2,2'-(5-amino-5-carboxipentilazanodiil)diacético**

A una solución de L-Fmoc-Lisina-OH HCl (200 mg, 0,494 mmol) en DCE (20 ml) se le añadió 2-oxoacetato de *tert*-butilo (134 mg, 1,04 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante una hora, después de lo cual se añadió triacetoxiborohidruro sódico (219 mg, 1,04 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, posteriormente se evaporó a sequedad y se purificó como el producto Fmoc-protegido utilizando Biotage SP4 con un método de gradiente de metanol al 5-50 % en DCM (100 mg, 0,168 mmol, rendimiento del 34 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,67 (d, 2H), 7,35 (m, 4H), 7,30 (m, 2H), 4,70 (m, 2H), 4,55 (m, 2H), 3,3 (d, 2H), 2,4 (m, 2H), 1,8 (s, 2H), 1,45 (m, 2H). ESMS *m/z*: 484 (M+H)<sup>+</sup>. El compuesto purificado se desprotegió por tratamiento con 1:1 de piperidina/DMF (1 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de la evaporación para dar el residuo, la extracción acuosa de cloruro de metileno proporcionó el producto deseado (3 mg, 0,11 mmol, rendimiento del 55 %) en forma de un sólido de color blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,9 (s, 2H), 3,5 (m, H), 3,3 (d, 2H), 2,4 (m, 2H), 1,8 (s, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,15 (m, 2H). ESMS *m/z*: 263 (M+H)<sup>+</sup>.

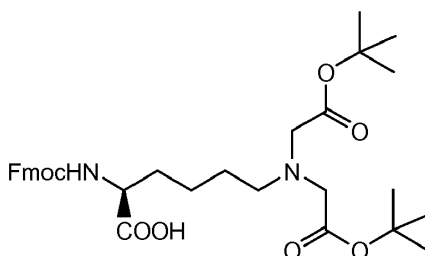
35

**Compuesto 8: Ácido (S)-1-(9H-fluoren-9-il)-14,14-dimetil-3,12-dioxo-10-(piridin-2-ilmetil)-2,13-dioxa-4,10-diazapentadecano-5-carboxílico (PAMA-K)**



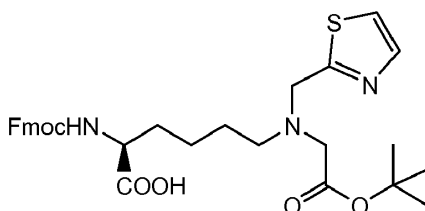
Una suspensión de Fmoc-Lys-OH·HCl (4,859 g, 12 mmol) y 2-piridinacarboxaldehído (1,285 g, 12 mmol) en DCE (100 ml) se calentó a reflujo durante 30 min en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se trató secuencialmente con NaBH(OAc)<sub>3</sub> (6,36 g, 30 mmol) y glioxalato de *terc*-butilo en bruto (2,34 g, 18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se descompuso con agua. La mezcla de reacción se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar ácido ((S)-1-(9H-fluoren-9-il)-14,14-dimetil-3,12-dioxo-10-(piridin-2-ilmetil)-2,13-dioxa-4,10-diazapentadecano-5-carboxílico (1,924 g, 28 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8,89 (d, *J* = 4,4 Hz, 1 H), 8,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 7,88 (t, *J* = 5,8 Hz, 2 H), 7,81 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,66 (t, *J* = 7,4 Hz, 2 H), 7,60-7,53 (m, 4 H), 6,03 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 4,67-4,22 (m, 8 H), 3,64-3,53 (m, 2 H), 3,12 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 2,19-2,08 (m, 2 H), 1,92-1,79 (m, 2 H), 1,73 (s, 9 H); MS (ESI), 564 (M+H)<sup>+</sup>.

**Compuesto 9: Ácido (S)-10-(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-1-(9H-fluoren-9-il)-14,14-dimetil-3,12-dioxo-2,13-dioxa-4,10-diazapentadecano-5-carboxílico**



Una solución de Fmoc-Lys-OH (1,47 g, 4,0 mmol) y glioxalato de *terc*-butilo en bruto (3,60 g) en DCE (50 ml) se agitó a 75 °C durante 30 min en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató con NaBH(OAc)<sub>3</sub> (2,12 g, 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se descompuso con agua. La mezcla de reacción se extrajo con DCM, la capa orgánica se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar ácido (S)-10-(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-1-(9H-fluoren-9-il)-14,14-dimetil-3,12-dioxo-2,13-dioxa-4,10-diazapentadecano-5-carboxílico (1,70 g, 71 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,76 (d, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 7,60 (d, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 7,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 7,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 6,63 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 4,40-4,34 (m, 3 H), 4,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 3,49 (s, 4 H), 2,83-2,64 (m, 4 H), 1,96-1,77 (m, 4 H), 1,40 (s, 18 H); MS (ESI), 564 (M+H)<sup>+</sup>.

**Compuesto 10: Ácido (S)-1-(9H-fluoren-9-il)-14,14-dimetil-3,12-dioxo-10-(tiazol-2-ilmetil)-2,13-dioxa-4,10-diazapentadecano-5-carboxílico (MTMA-K)**

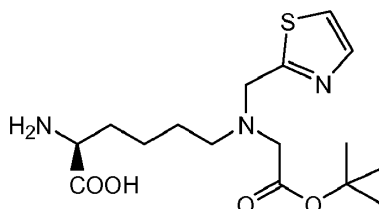


Una suspensión de Fmoc-Lys-OH·HCl (6,07 g, 15 mmol) y tiazol-2-carbaldehído (1,697 g, 15 mmol) en DCE (100 ml) se calentó a reflujo durante 30 min en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató secuencialmente con NaBH(OAc)<sub>3</sub> (7,95 g, 37,5 mmol) y glioxalato de *terc*-butilo en bruto (3,53 g). La mezcla de

reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se descompuso con agua. La mezcla de reacción se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar ácido (S)-1-(9H-fluoren-9-il)-14,14-dimetil-3,12-dioxo-10-(tiazol-2-ilmetil)-2,13-dioxa-4,10-diazapentadecano-5-carboxílico (1,85 g, 21 %). MS (ESI), 580 (M+H)<sup>+</sup>.

5

**Compuesto 11: Ácido (S)-2-amino-6-((2-terc-butoxi-2-oxoetil)(tiazol-2-ilmetil)amino)hexanoico**

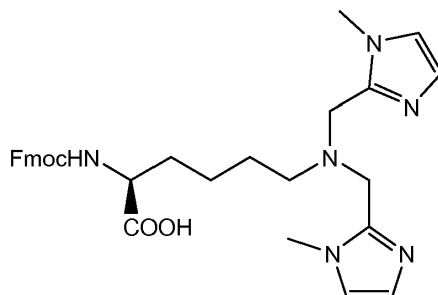


- 10 Se añadió piperidina (0,20 ml) a una solución de ácido (S)-1-(9H-fluoren-9-il)-14,14-dimetil-3,12-dioxo-10-(tiazol-2-ilmetil)-2,13-dioxa-4,10-diazapentadecano-5-carboxílico (72,5 mg, 0,125 mmol) en DMF (1,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar ácido (S)-2-amino-6-((2-terc-butoxi-2-oxoetil)(tiazol-2-ilmetil)amino)hexanoico (25 mg, 35 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7,70 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 4,15 (s, 2 H), 3,52 (dd, J = 7,2, 5,2 Hz, 1 H), 3,38 (s, 2 H), 2,73 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,91-1,76 (m, 2 H), 1,60-1,44 (m, 13 H); MS (ESI), 358 (M+H)<sup>+</sup>.

15

**Compuesto 12: Ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-6-(bis((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)amino)hexanoico**

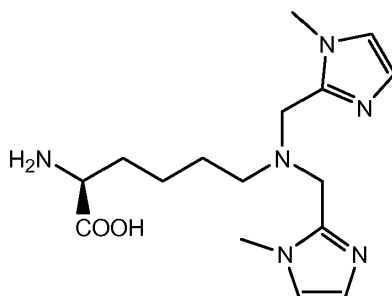
20



- Una solución de Fmoc-Lys-OH-HCl (1,822 g, 4,5 mmol) y 1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído (1,10 g, 10 mmol) en DCE (50 ml) se agitó a 75 °C durante 30 min en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató con NaBH(OAc)<sub>3</sub> (3,165 g, 15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se descompuso con agua. La mezcla de reacción se extrajo con DCM, la capa orgánica se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-6-(bis((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)amino)hexanoico (2,30 g, 92 %). MS (ESI), 557 (M+H)<sup>+</sup>.

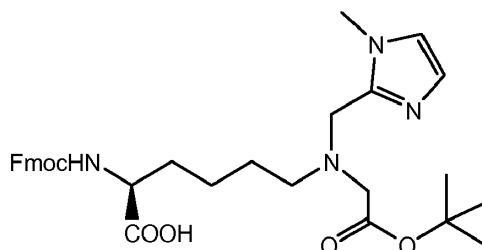
30

**Compuesto 13: (S)-2-amino-6-(bis((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)amino)hexanoico**



Se añadió piperidina (0,80 ml) a una solución de ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-6-(bis((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)amino)hexanoico (556 mg, 1,00 mmol) en DMF (4,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó por Amberchrom para proporcionar ácido (S)-2-amino-6-(bis((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)amino)hexanoico (330 mg, 99 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 7,94 (s, 1 H), 7,04 (d,  $J = 3=1,2$  Hz, 2 H), 6,74 (d,  $J = 1,2$  Hz, 2 H), 3,54 (s, 4 H), 3,98 (s a, 1 H), 2,88 (s, 3 H), 2,72 (s, 3 H), 2,35 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2 H), 1,60-1,54 (m, 1 H), 1,43-1,29 (m, 3 H), 1,16-1,11 (m, 2 H); MS (ESI), 335 (M+H) $^+$ .

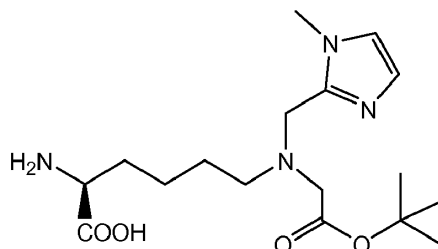
10 **Compuesto 14: Ácido (S)-1-(9H-fluoren-9-il)-14,14-dimetil-10-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)-3,12-dioxo-2,13-dioxa-4,10-diazapentadecano-5-carboxílico**



15 El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo procedimiento que se ha descrito en la preparación del Compuesto 1, excepto que se usó 1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído en lugar de 2-piridinacarboxaldehído.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,88 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2 H), 7,71 (dd,  $J = 7,2, 2,4$  Hz, 2 H), 7,55 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1 H), 7,40 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2 H), 7,31 (t,  $J = 7,6$  Hz, 4 H), 7,01 (s, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 4,27-4,18 (m, 3 H), 3,88-3,83 (m, 1 H), 3,72 (s, 2 H), 3,14 (s, 2 H), 1,62-1,50 (m, 2 H), 1,38 (s, 9 H), 1,33-1,21 (m, 4 H); MS (ESI), 577 (M+H) $^+$ .

20

**Compuesto 15: Ácido (S)-2-amino-6-((2-terc-butoxi-2-oxoetil)((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)amino)hexanoico**

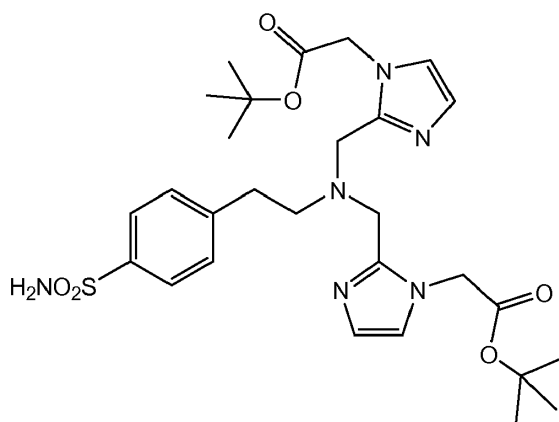


25 Se añadió piperidina (0,40 ml) a una solución de ácido (S)-1-(9H-fluoren-9-il)-14,14-dimetil-10-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)-3,12-dioxo-2,13-dioxa-4,10-diazapentadecano-5-carboxílico (190 mg, 0,33 mmol) en DMF (2,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó por Amberchrom para proporcionar ácido (S)-2-amino-6-((2-terc-butoxi-2-oxoetil)((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)amino)hexanoico (115 mg, 100 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO) 7,27 (s a, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 6,72 (s, 1 H), 3,73 (s, 2 H), 3,64 (s, 3 H), 3,15 (s, 2 H), 3,04 (dd,  $J = 6,8, 5,2$  Hz, 1 H), 2,47 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2 H), 1,65-1,46 (m, 2 H), 1,39 (s, 9 H), 1,30-1,21 (m, 4 H); MS (ESI), 355 (M+H) $^+$ .

30

**Compuesto 16 (Protegido): Ácido 2,2'-(2,2'-(4-sulfamoilfenetilazanodiil)-bis(metileno) bis(1H-imidazol-2,1-diil))diacético.**

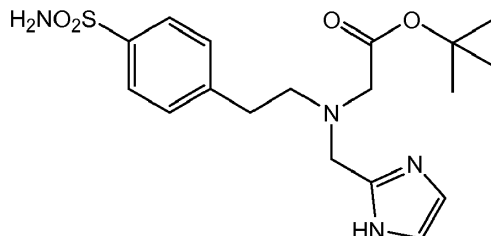
35



Una solución de 4-(2-aminoetil)bencenosulfonamida (110 mg, 0,55 mmol), AcOH (0,10 ml) y 2-(2-formil-1H-imidazol-1-il)acetato de *terc*-butilo (250 mg, 1,19 mmol) en DCE (20 ml) se agitó a 80 °C durante 30 min en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató con NaBH(OAc)<sub>3</sub> (3,165 g, 15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se descompuso con agua. La mezcla de reacción se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar 2,2'-(2,2'-(4-sulfamoylphenylazanodii)bis(metileno)bis(1H-imidazol-2,1-diil))diacetato de *terc*-butilo (132 mg, 41 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,07 (s, 2 H), 6,93 (s, 2 H), 4,58 (s, 4 H), 3,68 (s, 4 H), 2,84-2,74 (m, 4 H), 1,44 (s, 18 H); MS (ESI), 589,4 (M+H)<sup>+</sup>.

**Compuesto 17 (protegido, antes de la complejación metálica): Ácido 2-(2-(((carboximetil)(4-sulfamoylphenil)amino) metil)-1H-imidazol-1-il)acético.**

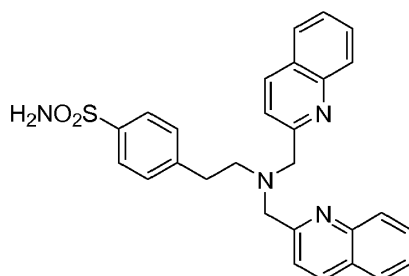
15



Una solución de 4-(2-aminoetil)bencenosulfonamida (0,70 g, 3,5 mmol), AcOH (0,20 ml) y 2-(2-formil-1H-imidazol-1-il)acetato de *terc*-butilo (0,735 g, 3,5 mmol) en DCE (20 ml) se calentó a 80 °C durante 30 min en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató secuencialmente con NaBH(OAc)<sub>3</sub> (2,25 g, 10,5 mmol) y glicoxalato de *terc*-butilo en bruto (1,80 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se descompuso con agua. La mezcla de reacción se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar 2-(((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)(4-sulfamoylphenil)amino)acetato de *terc*-butilo (0,63 g, 35 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,25 (s, 2 H), 7,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,04 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 6,76 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 4,82 (s, 2 H), 3,74 (s, 2 H), 3,24 (s, 2 H), 2,69-2,66 (m, 4 H), 1,41 (s, 9 H), 1,40 (s, 9 H); MS (ESI), 509 (M+H)<sup>+</sup>.

Como se ha descrito anteriormente, y como es evidente a partir de los ejemplos 16 y 17 protegidos anteriores, los compuestos de la Tabla 1, a continuación, pueden estar aislados o no. En su lugar, el ácido, u otros grupos pueden estar protegidos.

**Compuesto 24: 4-(2-(bis(isoquinolin-1-ilmetil)amino)etil)benceno-sulfonamida:**



Una solución de 4-(2-aminoetil)benzenosulfonamida (1,0 g, 5,0 mmol), AcOH (1,0 ml) e isoquinolina-1-carbaldehído (2,09 g, 13,3 mmol) en DCE (50 ml) se agitó a 75 °C durante 30 min en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató con NaBH(OAc)<sub>3</sub> (3,165 g, 15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se descompuso con agua. La mezcla de reacción se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar 4-(2-(bis(1-isoquinolin-1-ilmetil)amino)etil)benzenosulfonamida (1,86 g, 77 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,24 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 7,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,72 (t, *J* = 7,8 Hz, 2 H), 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,55 (t, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,30 (d, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 7,29 (s, 2 H), 4,01 (s, 4 H), 2,94 (t, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 2,78 (t, *J* = 7,0 Hz, 2 H); MS (ESI), 483,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Los siguientes ejemplos fueron, o son preparados por los métodos anteriores, aislados, o *in situ*, como se ha descrito anteriormente con respecto a los grupos protegidos:

15

TABLA 1: Compuestos Preparados por los Métodos en los Compuestos 1-15, mediante la Selección de Reactivos Apropriados.

Ej. Com p.	Nombre del Compuesto	E	L	γ	G
2	ácido 2-Amino-6-[bis-(1-carboximetil-1H-imidazol-2-ilmetil)-amino]-hexanoico			4	
4	ácido 2-amino-6-(bis(1-(2-(etoxietil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)hexanoico			4	
7	ácido 2-Amino-6-(bis-carboximetil-amino)-hexanoico			4	
13	ácido 2-Amino-6-[bis-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-amino]-hexanoico			4	



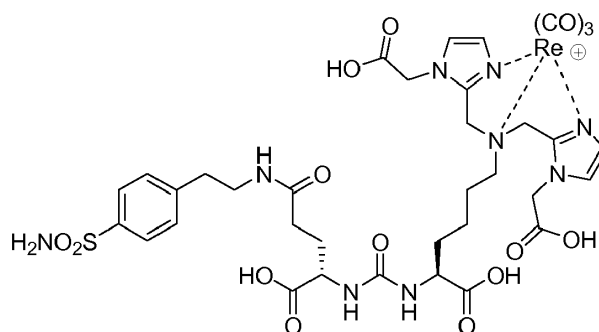
16	ácido 2,2'-(2,2'-(4-sulfamoilfenetilazanodii)-bis(metileno) bis(1H-imidazol-2,1-diil))diacético protegido con t-butilo			2	
16A	ácido 2,2'-(2,2'-(4-sulfamoilfenetilazanodii)-bis(metileno) bis(1H-imidazol-2,1-diil))diacético			2	
17	ácido 2-(2-(((carboximetil)(4-sulfamoilfenetil)amino) metil)-1H-imidazol-1-il)acético			2	
18	ácido (S)-2-amino-6-((carboximetil)((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)amino)hexanoico			4	
19	ácido 2-amino-6-(bis((1-((1,4,7,10,13-pentaoxaciclopentadecan-2-il)metil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)hexanoico			4	
20	ácido 2-amino-6-(bis((1-(3-(dietoxifosforil)propil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)hexanoico			4	
21	4-(2-(bis(piridin-2-ilmetil)amino)etil) bencenosulfonamida			2	
22	ácido 2-((piridin-2-ilmetil)(4-sulfamoilfenetil)amino)acético			2	
23	4-(2-(bis((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)amino)etil) bencenosulfonamida			2	
24	Compuesto 24: 4-(2-(bis(quinolin-2-ilmetil)amino)etil) bencenosulfonamida			2	
25	ácido 2-(((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)(4-sulfamoilfenetil)amino)acético			2	
26	ácido 2,2'-(4-sulfamoilfenetilazanodii)diacético			2	

27	4-(3-(8-(bis(piridin-2-ilmetil)amino)octil)tioureido) bencenosulfonamida			8	
28	4-(3-(2-(2-(2-(bis(piridin-2-ilmetil)amino)-etoxi)etoxi) etil)tioureido) bencenosulfonamida			2	
29	4-(3-(5-(bis(piridin-2-ilmetil)amino)pentil) tioureido)bencenosulfonamida			5	
30	ácido 2-((piridin-2-ilmetil)(8-(3-(4-sulfamoilfenil) tioureido)octil)amino) acético			8	
31	4-(3-(10-(bis((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)amino)decil) tioureido)bencenosulfonamida			10	
37	ácido 1-(2-(5-(bis(piridin-2-ilmetil)amino)pentanamido) acetil)pirrolidin-2-ilborónico			4	
38	ácido 2-((6-(2-(2-boronopirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino)-6-oxohexil)(piridin-2-ilmetil)amino)acético			5	
39	ácido 1-(2-(6-(bis((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)amino)hexanamido) acetil)pirrolidin-2-ilborónico			5	
40	ácido 2,2'-(2,2'-(6-(2-(2-boronopirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino)-6-oxohexilazanodii)bis(metileno)bis(1 H-imidazol-2,1-diil))diacético			5	
42	ácido 2-Amino-6-(carboximetil-tiazol-2-ilmetil-amino)-hexanoico			4	
44	ácido 2,2'-(2,2'-(2-(2-boronopirrolidin-1-il)-2-oxoetilazanodii)-bis(metileno) bis(1H-imidazol-2,1-diil))diacético			1	
45	ácido 1-(2-(bis(piridin-2-ilmetil)amino)acetil) pirrolidin-2-ilborónico			1	
48	ácido 2-((6-(2-(2-boronopirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino)-6-oxohexil)(piridin-2-ilmetil)amino)acético			5	

49	ácido 2-amino-6-(bis((1-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)-hexanoico			4	
79	ácido 2-Amino-6-[bis-(4-dimetilamino-piridin-2-ilmetil)-amino]-hexanoico			4	
200	11-(Bis(piridin-2-ilmetil)amino)-N-(4-sulfamoilfenil)undecanamida			10	
201	11-(bis(piridin-2-ilmetil)amino)-N-(4-sulfamoilbencil)undecanamida			10	
202	11-(Bis(piridin-2-ilmetil)amino)-N-(4-sulfamoilfenetil)undecanamida			10	
203	ácido 2-((6-oxo-6-(4-sulfamoilfenilamino) hexil)(piridin-2-ilmetil)amino)acético			5	
204	ácido [[[5-(Bis-piridin-2-ilmetil-amino)-pentilcarbamoil]-metil]-(2-{carboximetil-[4-sulfamoil-fenilcarbamoil]-metil]-amino}-etil)-amino]-acético			4	
205	ácido [[[8-(Bis-piridin-2-ilmetil-amino)-octilcarbamoil]-metil]-(2-{carboximetil-[4-sulfamoil-fenilcarbamoil]-metil]-amino}-etil)-amino]-acético			8	
206	2-(2-(((2-terc-butoxi-2-oxoetil)(4-sulfamoilfenetil)amino)metil)-1H-imidazol-1-il)acetato de terc-butilo			2	
207	ácido 2,2'-(2,2'-(4-sulfamoilfenetilazanodii)bis(metileno)bis(1H-imidazol-2,1-diil-acetilazanodii))-diacético			2	
208	ácido 2,2'-(2,2'-(8-(3-(4-sulfamoilfenil)tioureido)octilazanodii)-bis(metileno)bis(1 H-imidazol-2,1-diil))diacético			8	

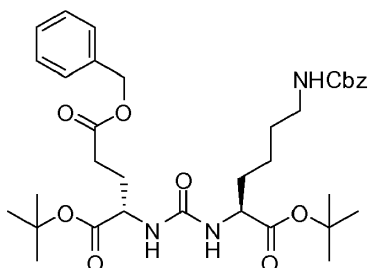
209	3-(2-(2-(bis(piridin-2-ilmetil)amino)etoxi)etoxi)-N-(4-sulfamoilfenil)propanamida			2	
210	3-(2-(2-(bis(piridin-2-ilmetil)amino)etoxi)etoxi)-N-(4-sulfamoilbencil)propanamida			2	
211	3-(2-(2-(bis(piridin-2-ilmetil)amino)etoxi)etoxi)-N-(4-sulfamoilbencil)propanamida			2	
212	11-(bis((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)amino)-N-(4-sulfamoilfenil)undecanamida			10	
213	6-(bis(piridin-2-ilmetil)amino)-N-(4-sulfamoilfenil)hexanamida			5	

**Compuesto 214:** [Re(CO)<sub>3</sub>][ácido (S)-6-(bis((1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)-2-(3-((S)-1-carboxi-4-oxo-4-(4-sulfamoilfenilamino)butil) ureido)hexanoico] (214-Re)



5

Etapa 1. 13,9-di-*tert*-butil 3,11-dioxo-1-fenil-2-oxa-4,10,12-triazapentadecano-9,13,15-tricarboxilato de (9S,13S)-15-bencilo



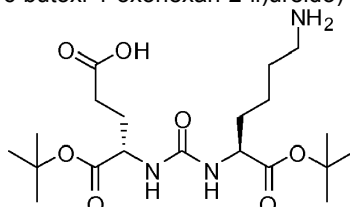
10

A una solución de clorhidrato de L-Glu(OBn)-OtBu (3,13 mg, 9,49 mmol) y trifosgeno (923 mg, 3,13 mmol) en DCE (70 ml) enfriada a -78 °C se le añadió trietilamina (2,80 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a -78 °C durante 2 h, se añadió una solución de L-Lys(Z)-OtBu (3,88 g, 10,40 mmol) y TEA (1,5 ml) en DCE (10 ml). La mezcla se dejó llevar a la temperatura ambiente durante un periodo de 1 h y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con HCl 1 N y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó y se concentró a presión reducida y el residuo se purificó utilizando Biotage SP4 para proporcionar 13,9-di-*tert*-butil 3,11-

dioxo-1-fenil-2-oxa-4,10,12-triazapentadecano-9,13,15-tricarboxilato de (9S,13S)-15-bencilo en forma de un aceite incoloro (4,71 g, 76 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,34-7,29 (m, 10H), 5,13-5,04 (m, 6H), 4,97 (s, 1H), 4,38-4,28 (m, 2H), 3,18-3,14 (m, 2H), 2,50-2,35 (m, 2H), 2,19-2,10 (m, 1H), 1,94-1,85 (m, 1H), 1,79-1,72 (m, 1H), 1,58-1,33 (m, 21H).

5

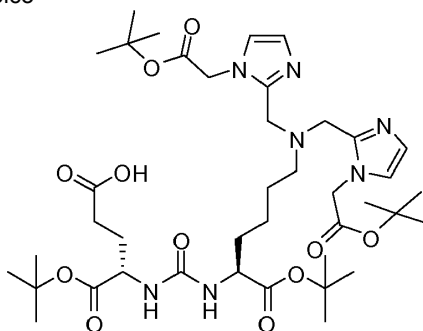
Etapa 2. Ácido (S)-4-(3-((S)-6-amino-1-*tert*-butoxi-1-oxohexan-2-il)ureido)-5-*tert*-butoxi-5-oxopentanoico



Una suspensión de 13,9-di-*tert*-butil 3,11-dioxo-1-fenil-2-oxa-4,10,12-triazapentadecano-9,13,15-tricarboxilato de (9S,13S)-15-bencilo (4,30 g, 6,64 mmol), Pd al 10 %/C (1,0 g) y formiato amónico (4,0 g) en EtOH (70 ml) en un globo vacío se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y se lavó con EtOAc. El disolvente se evaporó para dar ácido (S)-4-(3-((S)-6-amino-1-*tert*-butoxi-1-oxohexan-2-il)ureido)-5-*tert*-butoxi-5-oxopentanoico (4,07 g, 70 %) que se usó sin purificación adicional. ESMS  $m/z$ : 432,3 ( $M/2+H$ ) $^+$ .

15

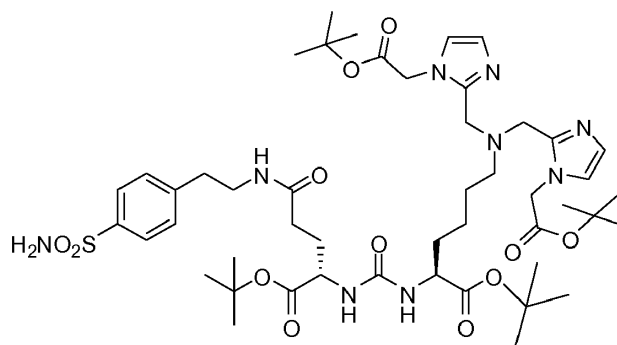
Etapa 3. Ácido (S)-4-(3-((S)-6-(bis((1-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-1*H*-imidazol-2-il)metil)amino)-1-*tert*-butoxi-1-oxohexan-2-il)ureido)-5-*tert*-butoxi-5-oxopentanoico



Una solución de ácido (S)-4-(3-((S)-6-amino-1-*tert*-butoxi-1-oxohexan-2-il)ureido)-5-*tert*-butoxi-5-oxopentanoico (432 mg, puro al 70 %, 0,70 mmol), AcOH (0,10 ml) y 2-(2-formil-1*H*-imidazol-1-il)acetato de *tert*-butilo (470 mg, 2,0 mmol) en DCE (20 ml) se agitó a 75 °C durante 30 min en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató con  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (0,633 g, 3,0 mmol). La reacción se dejó avanzar durante una noche con agitación a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó por Biotage SP4 utilizando un gradiente de MeOH al 5-50 % en DCM para proporcionar ácido (S)-4-(3-((S)-6-(bis((1-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-1*H*-imidazol-2-il)metil)amino)-1-*tert*-butoxi-1-oxohexan-2-il)ureido)-5-*tert*-butoxi-5-oxopentanoico (300 mg, 52 %) en forma de un aceite incoloro.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,99 (s, 2H), 6,84 (s, 2H), 4,57 (s, 4H), 4,29-4,19 (m, 2H), 3,66-3,56 (m, 4H), 2,98-2,90 (m, 2H), 2,49-2,37 (m, 4H), 1,95-1,41 (m, 42H); ESMS  $m/z$ : 410,8 ( $M/2+H$ ) $^+$ .

30

Etapa 4. 6-(bis((1-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-1*H*-imidazol-2-il)metil)amino)-2-(3-((S)-1-*tert*-butoxi-1,5-dioxo-5-(4-sulfamoiifenetilamino)pentan-2-il)ureido)hexanoato de (S)-*tert*-butilo



Una solución de ácido (S)-4-(3-((S)-6-(bis((1-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-1*H*-imidazol-2-il)metil)amino)-1-*tert*-butoxi-1-oxohexan-2-il)ureido)-5-*tert*-butoxi-5-oxopentanoico (80 mg, 0,098 mmol), 4-(2-aminoetil)benzenosulfonamida (30 mg, 0,15 mmol), hexafluorofosfato de 2-(1-*H*-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio metanamio (HATU, 50 mg, 0,17 mmol), y DIPEA (0,50 ml) en DMF (5 ml) se agitó a 40 °C durante una noche. Los disolventes se evaporaron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por Biotage SP4 usando un gradiente de MeOH al 0-20 % en DCM para dar 6-(bis((1-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-1*H*-imidazol-2-il)metil)amino)-2-(3-((S)-1-*tert*-butoxi-1,5-dioxo-5-(4-sulfamoilfenetilamino)pentan-2-il)ureido)hexanoato de (S)-*tert*-butilo (100 mg, 100 %). ESMS  $m/z$ : 501,9 (M/2+H)<sup>+</sup>.

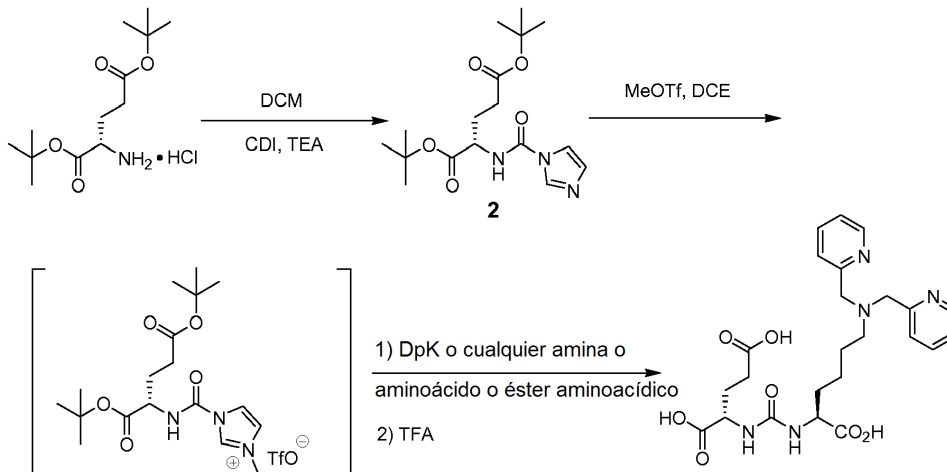
10

Etapa 5. [Re(CO)<sub>3</sub>][ácido (S)-6-(bis((1-(carboximetil)-1*H*-imidazol-2-il)metil)amino)-2-(3-((S)-1-carboxi-4-oxo-4-(4-sulfamoilfenetilamino)butil) ureido)hexanoico] (214). Una solución de 6-(bis((1-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-1*H*-imidazol-2-il)metil)amino)-2-(3-((S)-1-*tert*-butoxi-1,5-dioxo-5-(4-sulfamoilfenetilamino)pentan-2-il)ureido)hexanoato de (S)-*tert*-butilo (60 mg, 0,060 mmol) y [NEt<sub>4</sub>]<sub>2</sub>[ReBr<sub>3</sub>(CO)<sub>3</sub>] (60 mg, 0,077 mmol) en MeOH (4,0 ml) se agitó a 80 °C durante una noche en un tubo a presión cerrado herméticamente. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un residuo. Una solución del residuo aislado anterior se disolvió en DCM (2,0 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (TFA) (2,0 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó por HPLC para dar [Re(CO)<sub>3</sub>][ácido (S)-6-(bis((1-(carboximetil)-1*H*-imidazol-2-il)metil)amino)-2-(3-((S)-1-carboxi-4-oxo-4-(4-sulfamoilfenetilamino)butil)ureido)hexanoico] (16 mg, 25 % en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,94 (s a, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,26 (s, 2H), 7,17 (s, 2H), 7,03 (s, 2H), 6,37-6,33 (m, 2H), 4,83 (s, 4H), 4,55 (d, J = 16,4 Hz, 2H), 4,39 (d, J = 16,4 Hz, 2H), 4,14-4,02 (m, 2H), 3,65-3,61 (m, 2H), 3,25-3,22 (m, 2H), 2,74 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,05-1,30 (m, 10H); ESMS  $m/z$ : 524,8 (M/2+H)<sup>+</sup>.

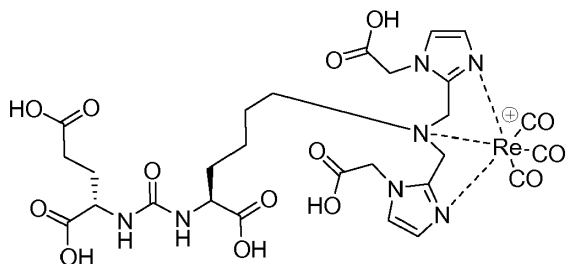
25 Todos los Compuestos 217 - 220, 230 y 231a, b y c se prepararon con rendimientos totales que variaban del 20-40 % siguiendo la ruta representada en el Esquema 7. La primera etapa, realizada a 0 °C en condiciones inertes usó el éster di-*t*-butílico de ácido glutámico con CDI en presencia de base para formar el intermedio derivado de Glu-urea-imidazol **2**. Este intermedio se activó con MeOTf en condiciones básicas para proporcionar el imidazol metilado **3**, que en condiciones inertes, reaccionó fácilmente con aminas. Los grupos protectores de éster *tert*-butílico se retiraron usando TFA al 20 % en DCM durante 1 a 4 horas a temperatura ambiente. Tras la finalización de la desprotección, las reacciones se concentraron en un evaporador rotatorio o se secaron por soplado con nitrógeno, se purificaron sobre una columna de sílice o se recrystalizaron. Los productos finales se ensayaron *in vitro* e *in vivo*.

30

Esquema 7.



**Compuesto 217:** [Re(CO)<sub>3</sub>{ácido carboxipentil)ureido)pentanodioico}]. **(S)-2-(3-((R)-5-(bis((1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)-1-carboxipentil)ureido)pentanodioico}**

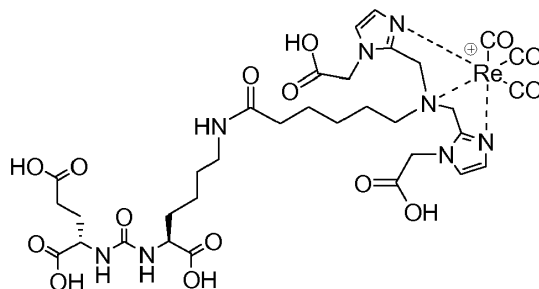


5

Se preparó ácido (S)-2-(3-((R)-5-(bis((1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)-1-carboxipentil)ureido)pentanodioico empleando el mismo procedimiento general que se ha mostrado en el Esquema 7, usando éster *t*-butílico del ácido 2-[3-(5-amino-1-carboxi-pentil)-ureido]-pentanodioico. El complejo de renio éster se preparó empleando el mismo procedimiento que se ha descrito en la experimentación de renio general. El compuesto se desprotegió usando los métodos que se han descrito previamente empleando TFA para producir el producto deseado (4,0 mg, 29 %) en forma de un sólido de color blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,2 (s, 2H), 7,0 (s, 2H), 6,3 (s, 2H), 4,85 (s, 4H), 4,55 (d, 2H), 4,4 (d, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,5 (s, 2H), 2,2 (m, 2H), 1,7 (m, 6H), 1,25 (m, 2H). ESMS *m/z*: 866 (M+H)<sup>+</sup>.

15

**Compuesto 218:** [Re(CO)<sub>3</sub>{ácido (14R,18S)-1-(1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)-2-((1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)metil)-8,16-dioxo-2,9,15,17-tetrazaicosan-14,18,20-tricarboxílico}].

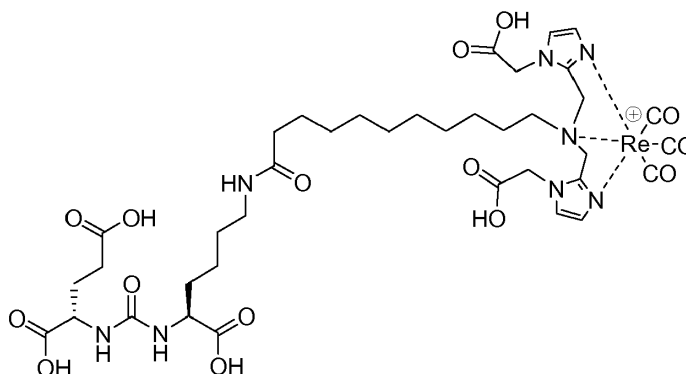


20

Se preparó ácido (14R, 18S)-1-(1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)-2-((1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)metil)-8,16-dioxo-2,9,15,17-tetrazaicosan-14,18,20-tricarboxílico empleando el mismo procedimiento general que se ha

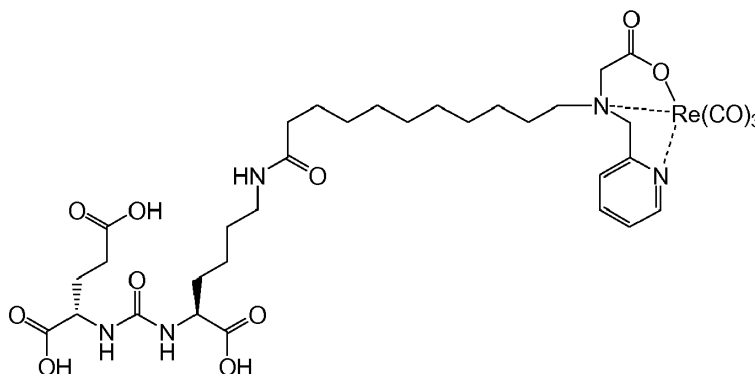
mostrado en el Esquema 7, usando éster di *t*-butilico del ácido 2-[3-(5-amino-1-carboxi-pentil)-ureido]-pentanodioico preparado previamente y protegido. El complejo renio éster se preparó empleando el mismo procedimiento que se ha descrito en la experimentación de renio general. El compuesto se desprotegió usando los métodos que se han descrito previamente empleando TFA para producir el producto deseado (8,0 mg, 13 %) en forma de un sólido de color blanquecino.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,9 (s, H), 7,2 (s, 2H), 7,0 (2, 2H), 6,3 (s, 2H), 4,85 (s, 4H), 4,55 (d, 2H), 4,4 (d, 2H), 4,1 (m, 2H), 3,5 (s, 2H), 2,9 (s, 4H), 2,2 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,6 (m, 6H), 1,3 (m, 4H). ESMS  $m/z$ : 979 (M+H) $^+$ .

**Compuesto 219:**  $[\text{Re}(\text{CO})_3\{\text{ácido (19R,23S)-1-(1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)-2-((1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)metil)-13,21-dioxo-2,14,20,22-tetraazapentacosan-19,23,25-tricarboxílico}\}]$ .



Se preparó ácido (19R,23S)-1-(1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)-2-((1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)metil)-13,21-dioxo-2,14,20,22-tetraazapentacosan-19,23,25-tricarboxílico empleando el mismo procedimiento general que se ha mostrado en el Esquema 7, usando éster di *t*-butilico del ácido 2-[3-(5-amino-1-carboxi-pentil)-ureido]-pentanodioico preparado previamente y protegido. El complejo renio éster se preparó empleando el mismo procedimiento que se ha descrito en la experimentación de renio general. El compuesto se desprotegió usando los métodos que se han descrito previamente empleando TFA para producir el producto deseado (7,0 mg, 24 %) en forma de un sólido de color blanquecino.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,8 (s, H), 7,2 (s, 2H), 7,0 (2, 2H), 6,3 (s, 2H), 4,8 (s, 4H), 4,55 (d, 2H), 4,4 (d, 2H), 4,1 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 2,9 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 2,05 (m, 4H), 1,9 (m, 4H), 1,6 (m, 4H), 1,4 (m, 2H), 1,3 (m, 16H). ESMS  $m/z$ : 525 (M/2).

**Compuesto 230:**  $[\text{Re}(\text{CO})_3\{\text{ácido (19R,23S)-13,21-dioxo-2-(piridin-2-ilmetil)-2,14,20,22-tetraazapentacosan-1,19,23,25-tetracarboxílico}\}]$ .



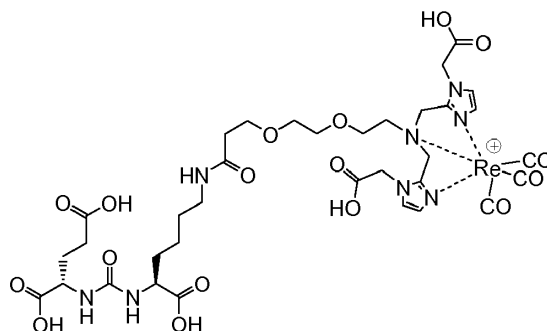
El compuesto C11-PAMA, ácido (19R,23S)-13,21-dioxo-2-(piridin-2-ilmetil)-2,14,20,22-tetraazapentacosan-1,19,23,25-tetracarboxílico, se preparó empleando el mismo procedimiento general que el procedimiento general descrito en el Esquema 7, usando éster di *t*-butilico del ácido 2-[3-(5-amino-1-carboxi-pentil)-ureido]-pentanodioico preparado previamente y protegido. El complejo renio éster se preparó empleando el mismo procedimiento que se ha descrito en la experimentación de renio general. El compuesto se desprotegió usando los métodos que se han descrito previamente para producir el producto deseado (3,0 mg, 75 %) en forma de un sólido de color blanquecino.



ESMS  $m/z$ : 922 (M+H)<sup>+</sup>.

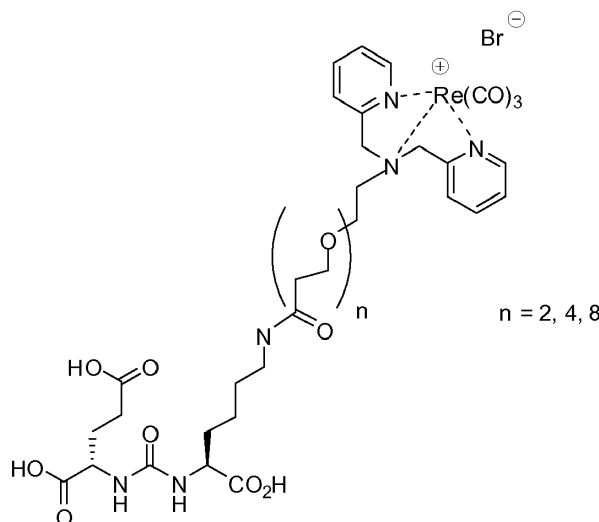
**Compuesto 220:** [Re(CO)<sub>3</sub>{ácido (17R,21S)-1-(1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)-2-((1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)metil)-11,19-dioxo-5,8-dioxa-2,12,18,20-tetraazatricosan-17,21,23-tricarboxílico}].

5



Se preparó ácido (17R,21S)-1-(1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)-2-((1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)metil)-11,19-dioxo-5,8-dioxa-2,12,18,20-tetraazatricosan-17,21,23-tricarboxílico empleando el mismo procedimiento general que se ha mostrado en el Esquema 7, usando éster di *t*-butílico del ácido 2-[3-(5-amino-1-carboxi-pentil)-ureido]-pentanodioico preparado previamente y protegido. El complejo renio éster se preparó empleando el mismo procedimiento que se ha descrito en la experimentación de renio general. El compuesto se desprotegió usando los métodos que se han descrito previamente empleando TFA para producir el producto deseado (6,0 mg, 38 %) en forma de un sólido de color blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,9 (s, H), 7,2 (s, 2H), 7,0 (s, 2H), 6,3 (s, 15 2H), 4,85 (s, 4H), 4,6 (d, 2H), 4,5 (d, 2H), 3,80 (m, 12H), 3,5 (m, 10H), 2,4 (m, 4H). ESMS  $m/z$ : 738 (M+H)<sup>+</sup>.

**Compuestos 231a, b y c:**

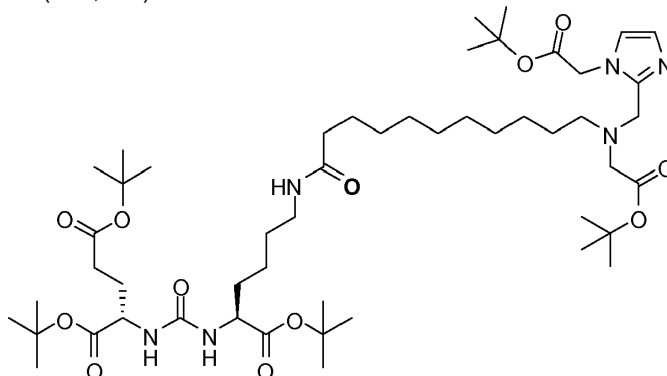


20

**Compuesto 231a (n = 2):** Glu-urea-Lys-PEG2-ReDP: [Re(CO)<sub>3</sub>{ácido (17R,21S)-11,19-dioxo-1-(piridin-2-il)-2-(piridin-2-ilmetil)-5,8-dioxa-2,12,18,20-tetraazatricosan-17,21,23-tricarboxílico}][Br]. El compuesto PEG2 dipiridilo, ácido (17R,21S)-11,19-dioxo-1-(piridin-2-il)-2-(piridin-2-ilmetil)-5,8-dioxa-2,12,18,20-tetraazatricosan-17,21,23-tricarboxílico, se preparó empleando el mismo procedimiento general que el del Compuesto 220, usando 25 éster di *t*-butílico del ácido 2-[3-(5-amino-1-carboxi-pentil)-ureido]-pentanodioico preparado previamente y protegido. El complejo renio éster se preparó empleando el mismo procedimiento que se ha descrito en la experimentación de renio general. El compuesto se desprotegió usando los métodos que se han descrito previamente para producir el producto deseado (2 mg, 20 %) en forma de un sólido de color blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,8 (d), 8,00 (dd), 7,55 (d), 7,42 (dd), 6,45 (s), 3,95 (m), 3,4-3,6 (m), 2,45 (m), 1,25 (m), 1,1 (m), 0,8 (m). ESMS  $m/z$ : 931 30 (M+H)<sup>+</sup>.



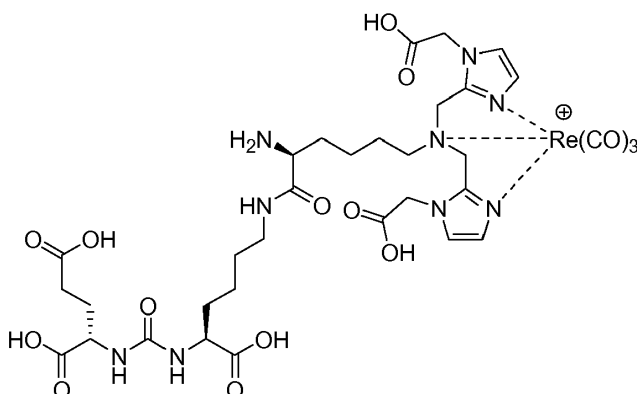
Etapa 2. 2-((1-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)-metil)-13,21-dioxo-2,14,20,22-tetraazapentacosan-1,19,23,25-tetracarboxilato de (19S,23S)-tetra-*tert*-butilo



Una solución de 2-(3-((S)-6-amino-1-*tert*-butoxi-1-oxohexan-2-il)ureido)pentanodioato de (S)-di-*tert*-butilo (85 mg, 0,175 mmol), ácido 11-((2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)((1-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)undecanoico (89 mg, 0,175 mmol), EDCI (38 mg, 0,20 mmol), HOBT (26 mg, 0,20) y DIPEA (0,30 ml) en DCM (5,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se purificó por biotage eluyendo con MeOH del 1 % al 10 % en DCM para proporcionar 2-((1-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)-13,21-dioxo-2,14,20,22-tetraazapentacosan-1,19,23,25-tetracarboxilato de (19S,23S)-tetra-*tert*-butilo (111 mg, 65 %) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI), 490,5 (M/2+H)<sup>+</sup>.

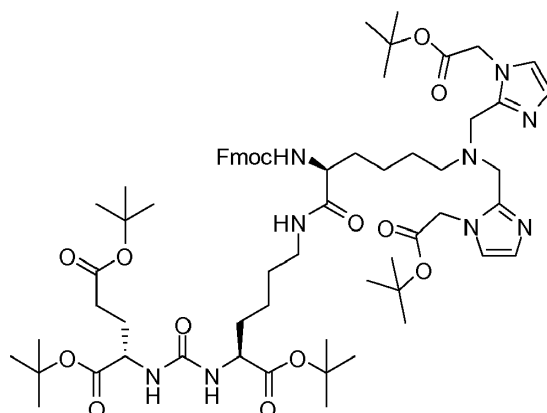
Etapa 3. [Re(CO)<sub>3</sub>][ácido (19S,23S)-2-((1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)metil)-13,21-dioxo-2,14,20,22-tetraazapentacosan-1,19,23,25-tetracarboxílico] (221). Una solución de 2-((1-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)-13,21-dioxo-2,14,20,22-tetraazapentacosan-1,19,23,25-tetracarboxilato de (19S,23S)-tetra-*tert*-butilo (18,8 mg, 0,019 mmol) en TFA (1,0 ml)/DCM (1,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó para dar ácido (19S,23S)-2-((1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)metil)-13,21-dioxo-2,14,20,22-tetraazapentacosan-1,19,23,25-tetracarboxílico en forma de un aceite incoloro. A una solución del producto desprotegido anterior en agua (1,0 ml) que se ajustó a pH = 9 por NaOH 2 N se le añadió Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)OTf (0,50 ml, 0,10 ml/mmol). Las mezclas de reacción se agitaron a temperatura ambiente durante una noche y se purificaron por HPLC para proporcionar el compuesto del título (4,0 mg, 19 %) en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 7,70 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,13 (s, 2 H), 6,29 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,26 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,96 (d, J = 4,8 Hz, 2 H), 4,56 (d, J = 16,4 Hz, 1 H), 4,12 (d, J = 16,8 Hz, 1 H), 4,07-3,90 (m, 2 H), 3,70 (d, J = 17,2 Hz, 1 H), 3,40 (d, J = 17,2 Hz, 1 H), 2,98-2,94 (m, 4 H), 2,21 (c, J = 7,73, 2 H), 1,99 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,70-1,22 (m, 24 H); MS (ESI), 485,2 (M/2+H)<sup>+</sup>.

Compuesto 222: [Re(CO)<sub>3</sub>][[ácido (7S,14S,18S)-7-amino-1-(1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)-2-((1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)metil)-8,16-dioxo-2,9,15,17-tetrazaicosa-14,18,20-tricarboxílico]



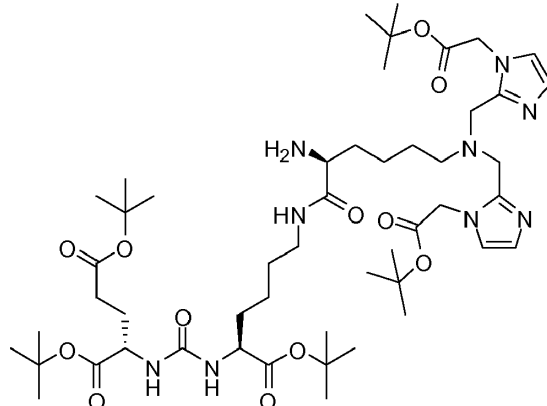
30

Etapa 1. 5-(4-(bis((1-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)butil)-1-(9H-fluoren-9-il)-3,6,14-trioxo-2-oxa-4,7,13,15-tetraaza-octadecano-12,16,18-tricarboxilato de (5S,12S,16S)-tri-*tert*-butilo



Una solución de 2-(3-((S)-6-amino-1-*tert*-butoxi-1-oxohexan-2-il)ureido)pentanodioato de (S)-di-*tert*-butilo (97 mg, 0,20 mmol), Compuesto 2 (151 mg, 0,20 mmol), EDCI (38 mg, 0,20 mmol), HOBt (26 mg, 0,20) y DIPEA (0,30 ml) en DCM (5,0 ml) se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se purificó por biotage eluyendo con MeOH del 1 % al 10 % en DCM para proporcionar 5-(4-(bis((1-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)methyl)amino)butil)-1-(9H-fluoren-9-il)-3,6,14-trioxo-2-oxa-4,7,13,15-tetraazaoctadecano-12,16,18-tricarboxilato de (5S,12S,16S)-tri-*tert*-butilo (85,7 mg, 35 %) en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,75 (d, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 7,64 (d, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 7,38 (t, *J* = 7,4 Hz, 2 H), 7,29 (dd, *J* = 7,6, 4,4 Hz, 2 H), 7,02 (s a, 1 H), 6,93 (s, 2 H), 6,80 (s, 2 H), 6,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 5,75 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 5,67 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 4,56 (s, 2 H), 4,55-10 4,52 (m, 1 H), 4,36-4,29 (m, 3 H), 4,21 (d, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 4,13 (t, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 3,63 (s, 4 H), 3,48-3,46 (m, 1 H), 3,05-3,01 (m, 1 H), 2,53 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 2,33-2,26 (m, 2 H), 2,07-2,00 (m, 2 H), 1,77-1,26 (m, 55 H); MS (ESI), 614,0 (M/2+H)<sup>+</sup>.

Etapa 2. 7-amino-1-(1-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)-2-((1-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)methyl)-15 8,16-dioxo-2,9,15,17-tetraazaicosan-14,18,20-tricarboxilato de (7S,14S,18S)-tri-*tert*-butilo.

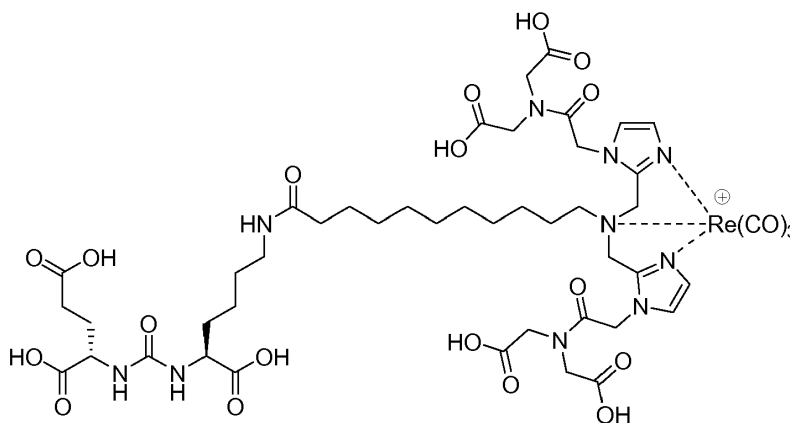


A una solución de 5-(4-(bis((1-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)methyl)amino)butil)-1-(9H-fluoren-9-il)-3,6,14-trioxo-2-oxa-4,7,13,15-tetraazaoctadecano-12,16,18-tricarboxilato de (5S,12S,16S)-tri-*tert*-butilo (84 mg, 0,069 mmol) en DMF (0,50 ml) se le añadió piperidina (0,50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 2 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó por biotage eluyendo con MeOH al 5 % a MeOH al 25 % en DCM para proporcionar 7-amino-1-(1-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)-2-((1-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)methyl)-8,16-dioxo-2,9,15,17-tetraazaicosan-14,18,20-tricarboxilato de (7S,14S,18S)-tri-*tert*-butilo (59 mg, 86 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, , CDCl<sub>3</sub>) 6,96 (d, *J* = 0,8 Hz, 2 H), 6,85 (d, *J* = 0,8 Hz, 2 H), 5,55 (s a, 1 H), 5,43 (s a, 1 H), 4,59 (s, 4 H), 4,37-4,28 (m, 2 H), 3,61 (s, 4 H), 3,35-3,27 (m, 2 H), 3,18-3,12 (m, 25 1 H), 2,53 (t, *J* = 7,4 Hz, 2 H), 2,34-2,28 (m, 2 H), 2,10-2,00 (m, 2 H), 1,85-1,26 (m, 55 H); MS (ESI), 503,0 (M/2+H)<sup>+</sup>.

Etapa 3. [Re(CO)<sub>3</sub>][ácido (7S,14S,18S)-7-amino-1-(1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)-2-((1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)methyl)-8,16-dioxo-2,9,15,17-tetraazaicosan-14,18,20-tricarboxílico]. Una solución de 7-amino-1-(1-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)-2-((1-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)methyl)-8,16-dioxo-2,9,15,17-30 tetraazaicosan-14,18,20-tricarboxilato de (7S,14S,18S)-tri-*tert*-butilo (42 mg, 0,042 mmol) y [NEt<sub>4</sub>]<sub>2</sub>[Re(CO)<sub>3</sub>Br<sub>3</sub>] (42 mg, 0,055 mmol) en MeOH (5 ml) en un tubo a presión se agitó a 90 °C durante 4 h. El disolvente se evaporó

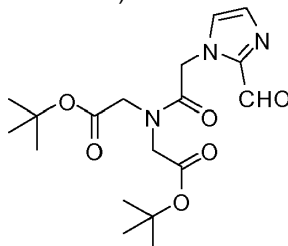
para dar un residuo, que se usó directamente en la siguiente etapa. Una solución del producto anterior en TFA (3,0 ml)/DCM (3,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó para dar un producto en bruto, que se purificó por HPLC para dar el compuesto del título (27,9 mg, 67 % en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,42 (s a, 1 H), 8,10 (s a, 2 H), 7,18 (s, 2 H), 7,04 (s, 2 H), 6,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 4,02 (s, 4 H), 4,56-4,37 (m, 4 H), 4,08-4,01 (m, 2 H), 3,68-3,61 (m, 3 H), 3,11-3,08 (m, 2 H), 2,23-1,29 (m, 16 H); MS (ESI), 497,7 (M/2+H)<sup>+</sup>.

**Compuesto 223:** [Re(CO)<sub>3</sub>][[ácido (19S,23S)-1-(1-(2-(bis(carboximetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)-2-((1-(2-(bis(carboximetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)-13,21-dioxo-2,14,20,22-tetraazapentacosan-19,23,25-tricarboxílico].



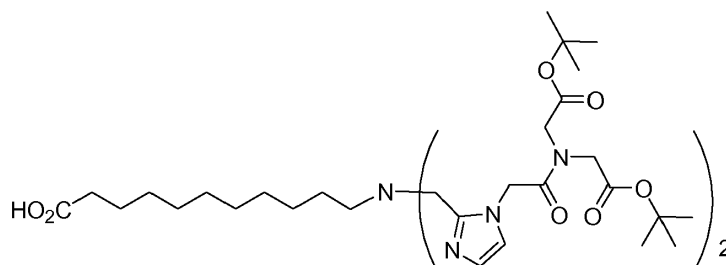
Etapa 1. 2,2'-(2-bromoacetilazanodiil)diacetato de *terc*-butilo. A una solución de 2,2'-azanediidiacetato de *terc*-butilo (3,00 g, 12,24 mmol) y bromuro de 2-bromoacetilo (1,39 ml, 3,23 g, 16,00 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió Et<sub>3</sub>N (2,0 ml) a temperatura ambiente. Las mezclas de reacción se agitaron a temperatura ambiente durante 2 h. Las mezclas de reacción se diluyeron con DCM (300 ml), se lavaron con agua y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó por biotage eluyendo con hexanos al 10 % en EtOAc a hexanos al 50 % en EtOAc para dar 2,2'-(2-bromoacetilazanodiil)diacetato de *terc*-butilo (4,68 g, 100 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDC<sub>3</sub>) 4,09 (s, 2 H), 4,07 (s, 2 H), 3,86 (s, 2 H), 1,49 (s, 9 H), 1,46 (s, 9 H); MS (ESI), 388, 390 (M+Na)<sup>+</sup>.

Etapa 2. 2,2'-(2-(2-formil-1H-imidazol-1-il)acetilazanodiil)diacetato de *terc*-butilo.



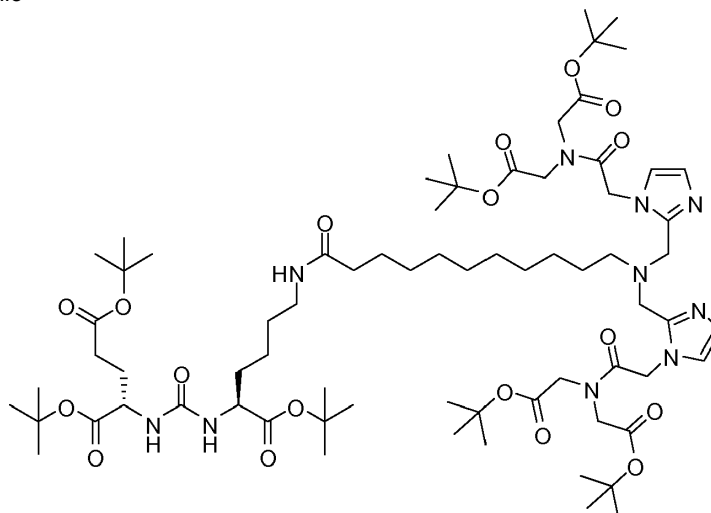
Una solución de 2,2'-(2-bromoacetilazanodiil)diacetato de *terc*-butilo (4,55 g, 12,43 mmol), 1H-imidazol-2-carbaldehído (1,536 g, 16,0 mmol), DIPEA (5,0 ml) y KI (0,64 g, 4,0 mmol) se agitó a 80 °C durante una noche. Después del disolvente se evaporó a presión reducida, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó por biotage eluyendo con DCM a MeOH al 3 % en DCM para dar 2,2'-(2-(2-formil-1H-imidazol-1-il)acetilazanodiil)diacetato de *terc*-butilo (3,96 g, 84 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDC<sub>3</sub>) 9,76 (s, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 4,14 (s, 2 H), 4,07 (s, 2 H), 1,51 (s, 9 H), 1,43 (s, 9 H); MS (ESI), 382 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 3. Ácido 11-bis((1-(2-(bis(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)undecanoico



Una solución de ácido 11-aminoundecanoico (100 mg, 0,50 mmol), 2,2'-(2-(2-formil-1H-imidazol-1-il)acetilazanodiil)diacetato de *tert*-butilo (381 mg, 1,0 mmol) y AcOH (0,02 ml) en DCE (30 ml) se agitó a 75 °C durante 30 min en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató con NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0,3165 g, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se descompuso con agua. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó por biotage eluyendo con MeOH al 1-10 % en DCM ácido 11-(bis((1-(2-(bis(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)undecanoico (368 mg, 79 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 6,93 (s, 2 H), 6,76 (s, 2 H), 5,02 (s, 4 H), 4,29 (s, 4 H), 3,93 (s, 4 H), 3,44 (s, 4 H), 2,30 (t, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 2,09 (t, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 1,43 (s, 18 H), 1,35 (s, 18 H), 1,29-1,00 (m, 16 H); MS (ESI), 466,9 (M/2+H)<sup>+</sup>.

Etapa 4. 1-(1-(2-(bis(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)-2-((1-(2-(bis(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)-13,21-dioxo-2,14,20,22-tetraazapentacosan-19,23,25-tricarboxilato de (19S,23S)-tri-*tert*-butilo

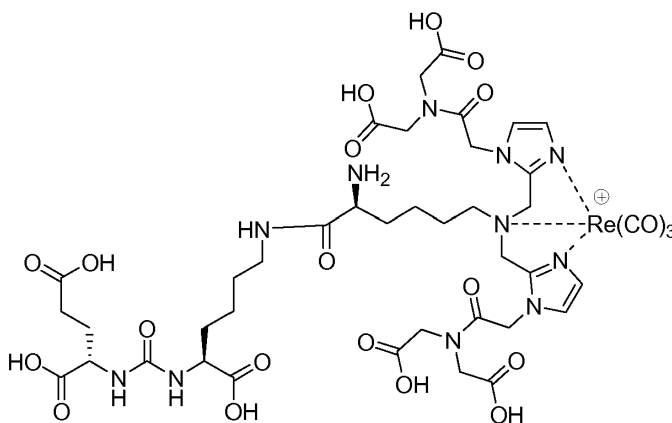


Una solución de 2-(3-((S)-6-amino-1-*tert*-butoxi-1-oxohexan-2-il)ureido)pentanodioato de (S)-di-*tert*-butilo (85 mg, 0,174 mmol), ácido 11-(bis((1-(2-(bis(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)undecanoico (118 mg, 0,127 mmol), EDCI (38 mg, 0,20 mmol), HOBt (26 mg, 0,20) y DIPEA (0,30 ml) en DCM (5,0 ml) se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se purificó por biotage eluyendo con MeOH del 1 % al 10 % en DCM para proporcionar 1-(1-(2-(bis(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)-2-((1-(2-(bis(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)-13,21-dioxo-2,14,20,22-tetraazapentacosan-19,23,25-tricarboxilato de (19S,23S)-tri-*tert*-butilo (38 mg, 21 %) en forma de un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDC<sub>3</sub>) 6,95 (d, *J* = 1,2 Hz, 2 H), 6,83 (d, *J* = 0,80 Hz, 2 H), 5,97 (s, 1 H), 5,28 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 5,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 4,94 (s, 4 H), 4,33-4,25 (m, 2 H), 4,12 (s, 4 H), 4,03 (s, 4 H), 3,63 (s, 4 H), 3,25-3,16 (m, 2 H), 2,53 (t, *J* = 7,4 Hz, 2 H), 2,33-2,24 (m, 2 H), 2,15 (t, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 2,08-2,03 (m, 2 H), 2,02-1,20 (m, 85 H); MS (ESI), 701,6 (M/2+H)<sup>+</sup>.

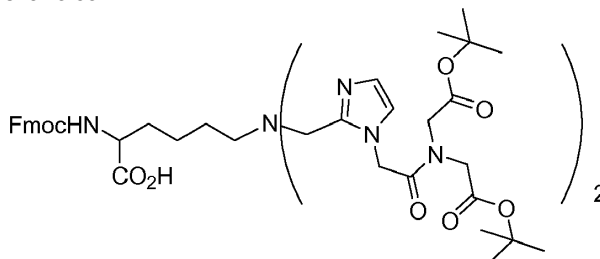
Etapa 5. [Re(CO)<sub>3</sub>][ácido (19S,23S)-1-(1-(2-(bis(carboximetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)-2-((1-(2-(bis(carboximetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)-13,21-dioxo-2,14,20,22-tetraazapentacosan-19,23,25-tricarboxílico] (223). Una solución de 1-(1-(2-(bis(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)-2-((1-(2-(bis(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)-13,21-dioxo-2,14,20,22-tetraazapentacosan-19,23,25-tricarboxilato de (19S,23S)-tri-*tert*-butilo (28 mg, 0,02 mmol) y [NEt<sub>4</sub>]<sub>2</sub>[Re(CO)<sub>3</sub>Br<sub>3</sub>] (30 mg, 0,039 mmol) en MeOH (5 ml) en un tubo a presión se agitó a 90 °C durante una noche. El disolvente se evaporó para dar un residuo,

que se usó directamente en la siguiente etapa. Una solución del producto anterior en TFA (3,0 ml)/DCM (3,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se evaporó para dar un producto en bruto, que se purificó por HPLC para dar el compuesto del título (17,6 mg, 69 % en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 7,70 (t,  $J = 4,8$  Hz, 1 H), 7,10 (s, 2 H), 7,03 (s, 2 H), 6,29 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 6,26 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 5,02 (s, 4 H), 4,37-3,97 (m, 14 H), 3,60-3,57 (m, 2 H), 3,01-2,94 (m, 2 H), 2,24-1,22 (m, 28 H); MS (ESI), 640,3 ( $M/2+H$ ) $^+$ .

**Compuesto 224:** [Re(CO) $_3$ ][ácido (7S,14S,18S)-7-amino-1-(1-(2-(bis(carboximetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)-2-(((1-(2-(bis(carboximetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)-8,16-dioxo-2,9,15,17-tetraazaicosan-14,18,20-tricarboxílico)

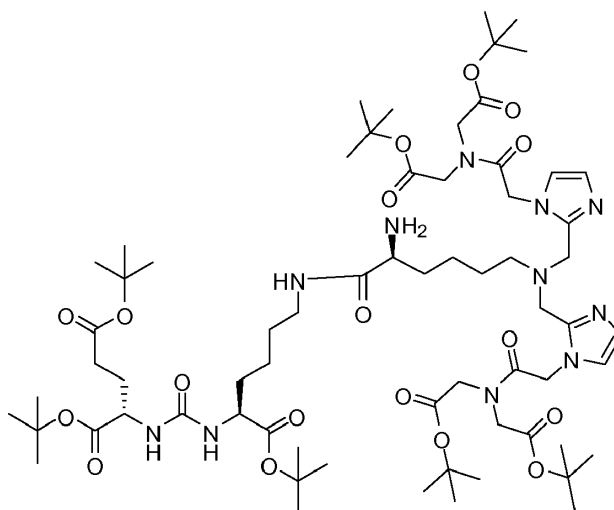


Etapa 1. Ácido 2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-6-(bis((1-(2-(bis(2-terc-butoxi-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)hexanoico.



A una suspensión de L-Fmoc-Lisina-OH (0,202 g, 0,50 mmol), 2,2'-(2-(2-formil-1H-imidazol-1-il)acetilazanodiil)diacetato de terc-butilo (0,381 g, 1,00 mmol) en DCE (30 ml) se calentó a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató con NaBH(OAc) $_3$  (0,3165 g, 1,50 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y se descompuso con agua. La mezcla de reacción se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por a Biotage SP4 con un método de gradiente de metanol al 5-25 % en DCM para proporcionar ácido 2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-6-(bis((1-(2-(bis(2-terc-butoxi-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)hexanoico en forma de un sólido de color blanco (0,408 g, rendimiento del 74 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CDCl $_3$ ) 7,74 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2 H), 7,67 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2 H), 7,38 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2 H), 7,29 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2 H), 6,92 (s, 2 H), 6,29 (s, 2 H), 6,19 (s, 1 H), 5,09-5,04 (m, 2 H), 4,81-4,79 (m, 1 H), 4,39-4,30 (m, 4 H), 4,23 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1 H), 4,22-3,58 (m, 10 H), 3,48 (s, 2 H), 2,34-2,30 (m, 2 H), 1,67-1,26 (m, 6 H), 1,50 (s, 18 H), 1,42 (s, 18 H). ESMS  $m/z$ : 550,5 ( $M/2+H$ ) $^+$ .

Etapa 2. 7-amino-1-(1-(2-(bis(2-terc-butoxi-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)-2-(((1-(2-(bis(2-terc-butoxi-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)-8,16-dioxo-2,9,15,17-tetraazaicosan-14,18,20-tricarboxilato de (7S,14S,18S)-tri-terc-butilo



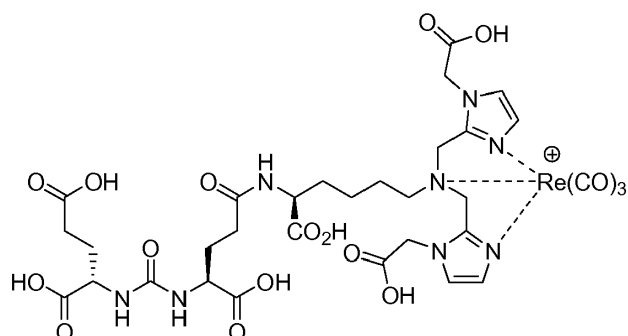
Una solución de 2-(3-((S)-6-amino-1-terc-butoxi-1-oxohexan-2-il)ureido)pentanodioato de (S)-di-terc-butilo (97 mg, 0,20 mmol), ácido 2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-6-(bis((1-(2-(bis(2-terc-butoxi-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)hexanoico (132 mg, 0,12 mmol), EDCI (38 mg, 0,20 mmol), HOBT (26 mg, 0,20) y DIPEA (0,30 ml) en DCM (5,0 ml) se agitó a ta durante 2 días. La mezcla de reacción se purificó por biotage eluyendo con MeOH al 1 % en DCM para proporcionar 5-(4-(bis((1-(2-(bis(2-terc-butoxi-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)butil)-1-(9H-fluoren-9-il)-3,6,14-trioxo-2-oxa-4,7,13,15-tetraazaoctadecano-12,16,18-tricarboxilato de (5S,12S,16S)-tri-terc-butilo (impuro) en forma de un aceite.

10 A una solución del producto anterior, 5-(4-(bis((1-(2-(bis(2-terc-butoxi-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)butil)-1-(9H-fluoren-9-il)-3,6,14-trioxo-2-oxa-4,7,13,15-tetraazaoctadecano-12,16,18-tricarboxilato de (5S,12S,16S)-tri-terc-butilo en DMF (1,0 ml) se le añadió piperidina (0,50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó por biotage eluyendo con MeOH al 5 % a MeOH al 50 % en DCM para proporcionar 7-amino-1-(1-(2-(bis(2-terc-butoxi-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)-2-((1-(2-(bis(2-terc-butoxi-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)-8,16-dioxo-2,9,15,17-tetraazaicosan-14,18,20-tricarboxilato de (7S,14S,18S)-tri-terc-butilo (40 mg, 25 %) en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6,96 (s, 2 H), 6,83 (d, 2 H), 6,37 (s a, 1 H), 6,33 (s a, 1 H), 5,05 (s, 4 H), 4,87 (s a, 2 H), 4,27-4,24 (m, 2 H), 4,18 (s, 4 H), 4,10 (s, 4 H), 3,88 (d, J = 15,2 Hz, 2 H), 3,62 (d, J = 15,2 Hz, 2 H), 3,14-3,12 (m, 1 H), 2,30-1,24 (m, 83 H); MS (ESI), 674,1 (M/2+H)<sup>+</sup>.

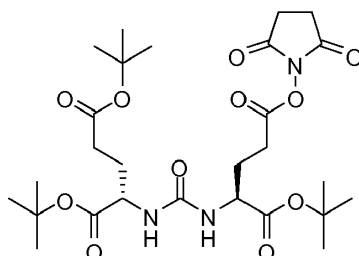
20 Etapa 3. [Re(CO)<sub>3</sub>][ácido (7S,14S,18S)-7-amino-1-(1-(2-(bis(carboximetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)-2-((1-(2-(bis(carboximetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)-8,16-dioxo-2,9,15,17-tetraazaicosan-14,18,20-tricarboxílico] (224). Una solución de 7-amino-1-(1-(2-(bis(2-terc-butoxi-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)-2-((1-(2-(bis(2-terc-butoxi-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)-8,16-dioxo-2,9,15,17-tetraazaicosan-14,18,20-  
25 tricarboxilato de (7S,14S,18S)-tri-terc-butilo (19 mg, 0,014 mmol) y [NEt<sub>4</sub>]<sub>2</sub>[Re(CO)<sub>3</sub>Br<sub>3</sub>] (19 mg, 0,024 mmol) en MeOH (3 ml) en un tubo a presión se agitó a 90 °C durante 3 h. El disolvente se evaporó para dar un residuo, que se usó directamente en la siguiente etapa. Una solución del producto anterior en TFA (3,0 ml)/DCM (3,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó para dar un producto en bruto, que se purificó por HPLC para dar [Re(CO)<sub>3</sub>][ácido (7S,14S,18S)-7-amino-1-(1-(2-(bis(carboximetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-  
30 il)-2-((1-(2-(bis(carboximetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)-8,16-dioxo-2,9,15,17-tetraazaicosan-14,18,20-tricarboxílico] (14,1 mg, 82 % en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,43 (s a, 1 H), 8,09 (s a, 3 H), 7,10 (s, 2 H), 7,03 (s, 2 H), 6,51 (s a, 1 H), 6,31 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,28 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 5,00 (s, 4 H), 4,40-4,01 (m, 14 H), 3,70-3,64 (m, 3 H), 3,11-3,08 (m, 2 H), 2,26-1,29 (m, 16 H); MS (ESI), 612,8 (M+H)/2<sup>+</sup>.

35 **Compuesto 225: Re(CO)<sub>3</sub>[ácido (7S,12S,16S)-1-(1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)-2-((1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)metil)-9,14-dioxo-2,8,13,15-tetraazaoctadecano-7,12,16,18-tetracarboxílico]**





Etapa 1. 2-(3-((S)-1-terc-butoxi-5-(2,5-dioxopirrolidin-1-iloxi)-1,5-dioxopentan-2-il)ureido)pentanodioato de (S)-di-terc-butilo

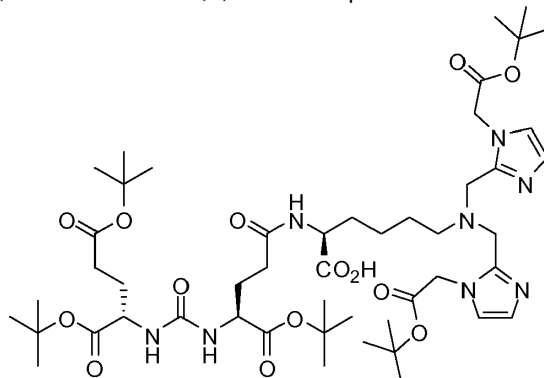


5

Una solución de ácido (S)-5-terc-butoxi-4-(3-((S)-1,5-di-terc-butoxi-1,5-dioxopentan-2-il)ureido)-5-oxopentanoico (Kularatne, S. A.; y col., *Mol. Pharmaceutics*, **2009**, 6, 790-800) (164 mg, 0,336 mmol), carbonato de N,N'-disuccinimidilo (128 mg, 0,50 mmol) y piridina (0,10 ml) en CH<sub>3</sub>CN (5,0 ml) se agitó a ta durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por biotage eluyendo con EtOAc del 10 % al 70 % en hexanos para proporcionar 2-(3-((S)-1-terc-butoxi-5-(2,5-dioxopirrolidin-1-iloxi)-1,5-dioxopentan-2-il)ureido)pentanodioato de (S)-di-terc-butilo (190 mg, 97 %) en forma de un sólido de color blanco.

10

Etapa 2. ácido (2S,7S,11S)-2-(4-(bis((1-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)butil)-7,11-bis(terc-butoxicarbonil)-16,16-dimetil-4,9,14-trioxo-15-oxa-3,8,10-triazaheptadecan-1-oico



15

Una solución de 2-(3-((S)-1-terc-butoxi-5-(2,5-dioxopirrolidin-1-iloxi)-1,5-dioxopentan-2-il)ureido)pentanodioato de (S)-di-terc-butilo (138 mg, 0,236 mmol), ácido (S)-2-amino-6-(bis((1-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)hexanoico (127 mg, 0,237 mmol) y DIPEA (0,50 ml) en DMF (1,0 ml) se agitó a ta durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por biotage eluyendo con MeOH del 1 % al 50 % en DCM para proporcionar ácido (2S,7S,11S)-2-(4-(bis((1-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)butil)-7,11-bis(terc-butoxicarbonil)-16,16-dimetil-4,9,14-trioxo-15-oxa-3,8,10-triazaheptadecan-1-oico (203 mg, 86 %) en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,40 (s a, 1 H), 6,99 (s, 2 H), 6,79 (s, 2 H), 6,12 (s a, 1 H), 5,62 (s a, 1 H), 4,67-4,28 (m, 7 H), 3,68 (d, J = 14,0 Hz, 2 H), 3,62 (d, J = 14,0 Hz, 2 H), 2,62-2,53 (m, 2 H), 2,34-2,02 (m, 8 H), 1,83-1,42 (m, 51 H); MS (ESI), 503,5 (M/2+H)<sup>+</sup>.

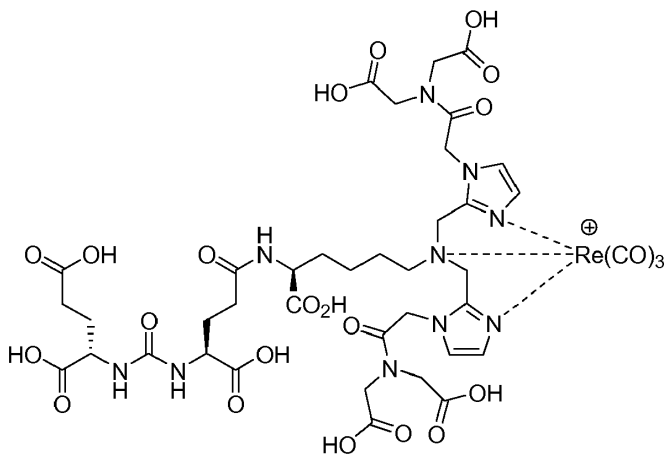
20

Etapa 3. [Re(CO)<sub>3</sub>][ácido (7S,12S,16S)-1-(1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)-2-((1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)metil)-9,14-dioxo-2,8,13,15-tetrazaoctadecano-7,12,16,18-tetracarboxílico] (225). Una solución de ácido

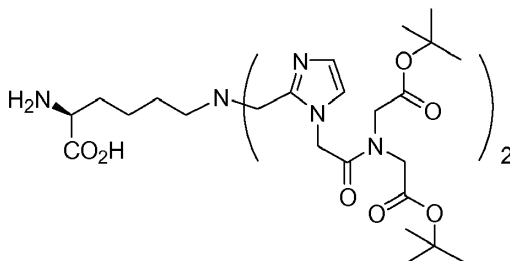
25

((2S,7S,11S)-2-(4-(bis((1-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)butil)-7,11-bis(terc-butoxicarbonil)-16,16-dimetil-4,9,14-trioxo-15-oxa-3,8,10-triazaheptadecan-1-oico (45 mg, 0,0448 mmol) y  $[\text{NEt}_4]_2[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}_3]$  (45 mg, 0,058 mmol) en MeOH (5 ml) en un tubo a presión se agitó a 90 °C durante 4 h. El disolvente se evaporó para dar un residuo, que se usó directamente en la siguiente etapa. Una solución del producto anterior en TFA (2,0 ml)/DCM (3,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó para dar un producto en bruto, que se purificó por HPLC para dar  $[\text{Re}(\text{CO})_3]$ [ácido (7S,12S,16S)-1-(1-(2-(bis(carboximetil) amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)-2-((1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)metil)-9,14-dioxo-2,8,13,15-tetrazaoctadecano-7,12,16,18-tetracarboxílico] (30 mg, 67 % en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco.  $^1\text{RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 8,14 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1 H), 7,19 (d,  $J = 0,8$  Hz, 2 H), 7,05 (d,  $J = 1,2$  Hz, 2 H), 6,37-6,34 (m, 2 H), 4,85 (s, 4 H), 4,58 (dd,  $J = 16,4, 2,8$  Hz, 2 H), 4,40 (dd,  $J = 16,0, 2,8$  Hz, 2 H), 4,22-4,04 (m, 3 H), 3,65 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2 H), 2,25-1,32 (m, 16 H); MS (ESI), 995,3  $\text{M}^+$ .

**Compuesto 226:**  $[\text{Re}(\text{CO})_3]$ [ácido (7S,12S,16S)-1-(1-(2-(bis(carboximetil) amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)-2-((1-(2-(bis(carboximetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)-9,14-dioxo-2,8,13,15-tetrazaoctadecano-7,12,16,18-tetracarboxílico]

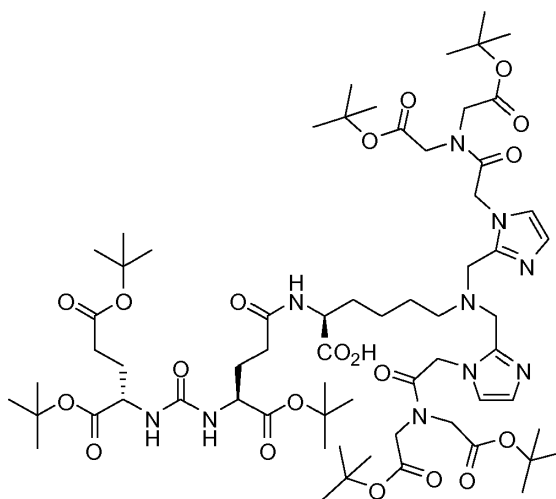


Etapa 1. Ácido (S)-2-amino-6-(bis((1-(2-(bis(2-terc-butoxi-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)hexanoico



Una solución de ácido 2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-6-(bis((1-(2-(bis(2-terc-butoxi-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)hexanoico (190 mg, 0,173 mmol) y piperidina (0,50 ml) en DMF (0,50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por Biotage SP4 con un método de gradiente de metanol al 5-50 % en DCM para dar ácido (S)-2-amino-6-(bis((1-(2-(bis(2-terc-butoxi-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)hexanoico (0,120 g, 79 %).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 6,92 (s, 2 H), 6,76 (s, 2 H), 5,01 (s, 4 H), 4,32 (s, 2 H), 4,31 (s, 2 H), 3,92 (s, 4 H), 3,44 (s, 4 H), 3,01-2,99 (m, 1 H), 2,30 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2 H), 1,60-1,57 (m, 2 H), 1,43 (s, 18 H), 1,35 (m, 18 H). 1,30-1,12 (m, 4 H); MS (ESI), 439,4 ( $\text{M}/2+\text{H}$ ) $^+$ .

Etapa 2. Ácido ((2S,7S,11S)-2-(4-(bis((1-(2-(bis(2-terc-butoxi-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)butil)-7,11-bis(terc-butoxicarbonil)-16,16-dimetil-4,9,14-trioxo-15-oxa-3,8,10-triazaheptadecan-1-oico.



Una solución de 2-(3-((S)-1-terc-butoxi-5-(2,5-dioxopirrolidin-1-iloxi)-1,5-dioxopentan-2-il)ureido)pentanodioato de (S)-di-terc-butilo (82 mg, 0,14 mmol), ácido ((S)-2-amino-6-(bis((1-(2-(bis(2-terc-butoxi-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)hexanoico (98 mg, 0,11 mmol) y DIPEA (0,50 ml) en DMF (2,0 ml) se agitó a ta durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por biotage eluyendo con MeOH del 1 % al 40 % en DCM para proporcionar ácido (2S,7S,11S)-2-(4-(bis((1-(2-(bis(2-terc-butoxi-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)butil)-7,11-bis(terc-butoxicarbonil)-16,16-dimetil-4,9,14-trioxo-15-oxa-3,8,10-triazaheptadecan-1-oico (125 mg, 84 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI), 674,6 (M/2+H)<sup>+</sup>.

10

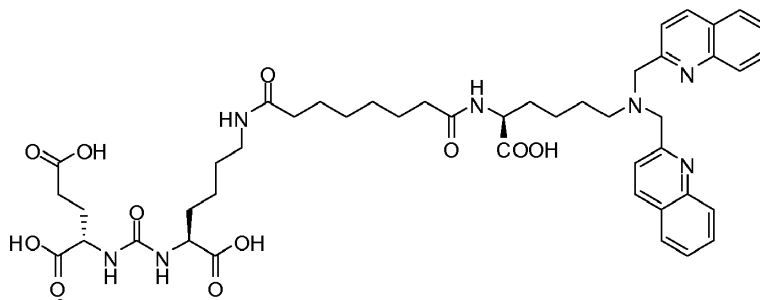
Etapa 3. [Re(CO)<sub>3</sub>][ácido (7S,12S,16S)-1-(1-(2-(bis(carboximetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)-2-((1-(2-(bis(carboximetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)-9,14-dioxo-2,8,13,15-tetrazaoctadecano-7,12,16,18-tetracarboxílico] (226). Una solución de ácido (2S,7S,11S)-2-(4-(bis((1-(2-(bis(2-terc-butoxi-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)butil)-7,11-bis(terc-butoxicarbonil)-16,16-dimetil-4,9,14-trioxo-15-oxa-3,8,10-triazaheptadecan-1-oico (54 mg, 0,040 mmol) y [NEt<sub>4</sub>]<sub>2</sub>[Re(CO)<sub>3</sub>Br<sub>3</sub>] (47 mg, 0,060 mmol) en MeOH (5 ml) en un tubo a presión se agitó a 90 °C durante 4 h. El disolvente se evaporó para dar un residuo, que se usó directamente en la siguiente etapa. Una solución del producto anterior en TFA (2,0 ml)/DCM (3,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó para dar un producto en bruto, que se purificó por HPLC para dar el compuesto del título (44,8 mg, 91 % en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,17 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,11 (d, *J* = 1,2 Hz, 2 H), 7,03 (d, *J* = 1,2 Hz, 2 H), 6,37-6,33 (m, 2 H), 5,02 (s, 4 H), 4,40-3,98 (m, 15 H), 3,65 (t, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 2,25-1,32 (m, 14 H); MS (ESI), 613,3 (M+H)<sup>2+</sup>.

20

Los compuestos adicionales preparados por los métodos anteriores, con una selección de reactivos apropiados incluyen los Compuestos 32-37 y 50, que se indican a continuación.

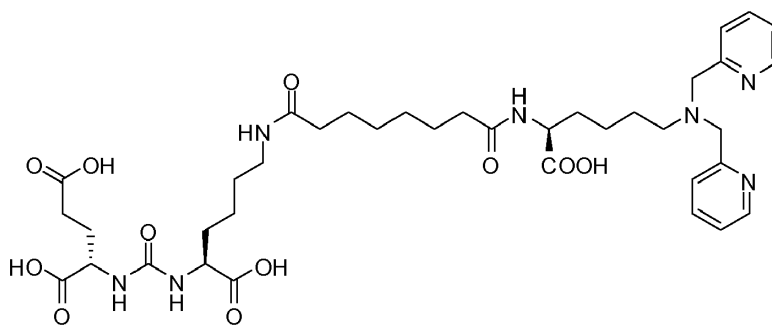
25

**Compuesto 32: Ácido (7S,22S,26S)-9,16,24-trioxo-1-(quinolin-2-il)-2-(quinolin-2-ilmetil)-2,8,17,23,25-pentaazaoctacosan-7,22,26,28-tetracarboxílico**

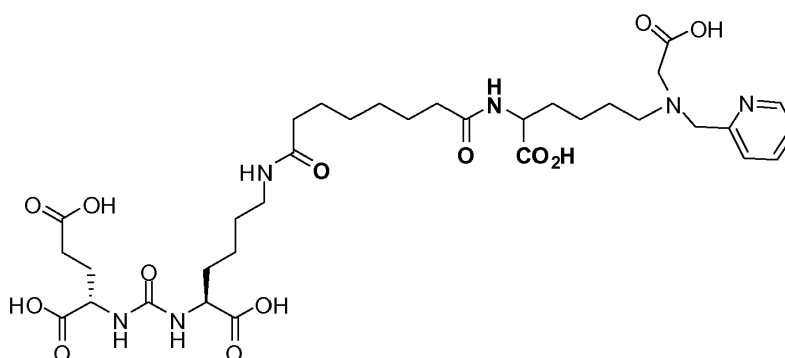


30

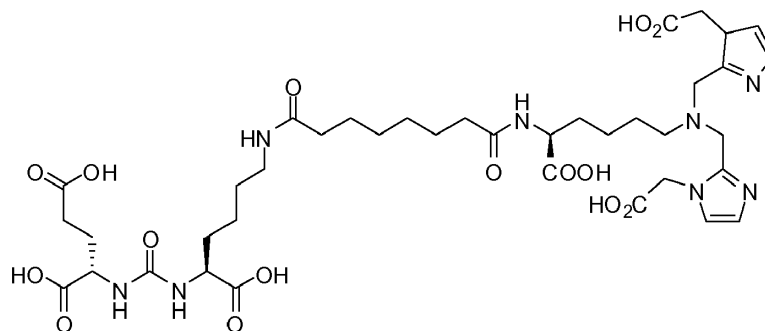
**Compuesto 33: Ácido (7S,22S,26S)-9,16,24-trioxo-1-(piridin-2-il)-2-(piridin-2-ilmetil)-2,8,17,23,25-pentaazaoctacosan-7,22,26,28-tetracarboxílico**



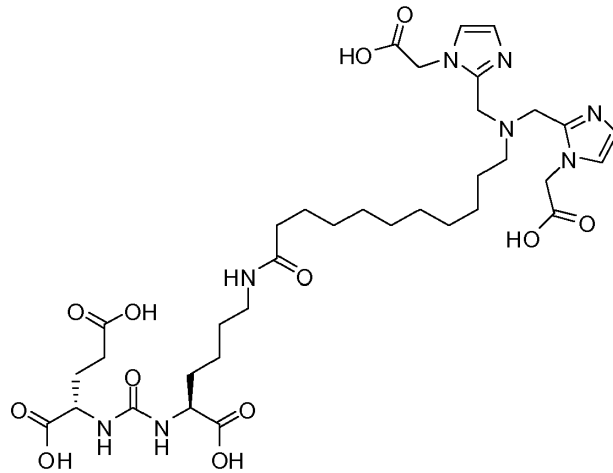
Compuesto 34: Ácido (22S,26S)-9,16,24-trioxo-2-(piridin-2-ilmetil)-2,8,17,23,25-pentaazaoctacosan-1,7,22,26,28-pentacarboxílico



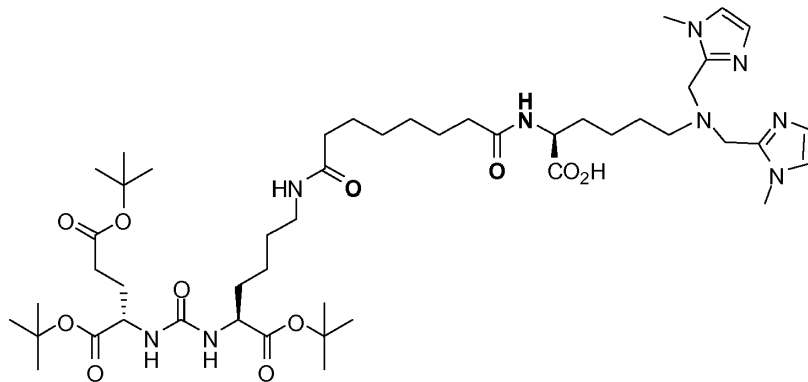
5 Compuesto 35: Ácido (7S,22S,26S)-1-(1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)-2-((3-(carboximetil)-3H-piridin-2-il)metil)-9,16,24-trioxo-2,8,17,23,25-pentaazaoctacosan-7,22,26,28-tetracarboxílico



10 Compuesto 36: Ácido (19S,23S)-1-(1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)-2-((1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)metil)-13,21-dioxo-2,14,20,22-tetrazapentacosan-19,23,25-tricarboxílico

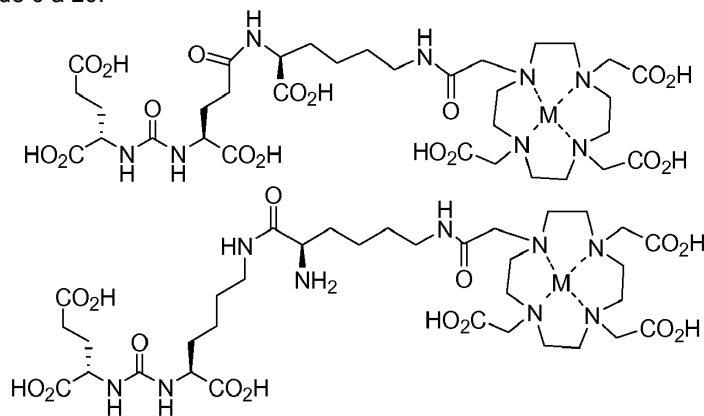


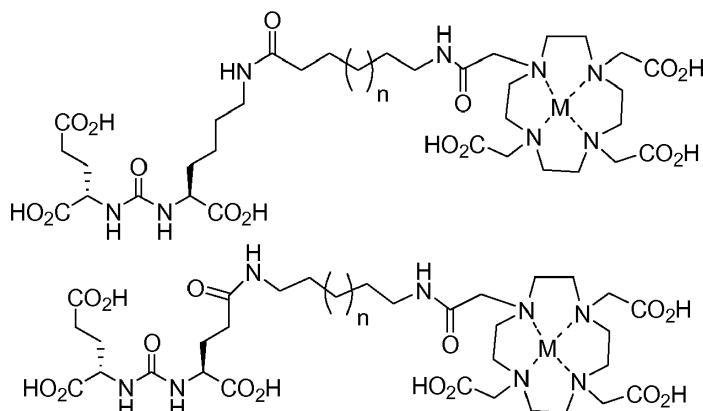
**Compuesto 50:** Ácido (7S,11S,26S)-26-(4-(bis((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)amino)butil)-7,11-bis(terc-butoxicarbonil)-2,2-dimetil-4,9,17,24-tetraoxo-3-oxa-8,10,16,25-tetrazaheptacosan-27-oico



5

Otros compuestos pueden prepararse incorporando un quelante basado en ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético (DOTA). Dichos quelantes basados en DOTA pueden usarse para la quelación de un metal de formación de imágenes incluyendo, pero sin limitación, itrio, lutecio, galio e indio. Los quelantes basados en DOTA pueden prepararse como se ha descrito anteriormente, aprovechando uno de los grupos de ácido de DOTA para la unión de los demás grupos R. Los compuestos basados en DOTA ejemplares incluyen, pero sin limitación, donde M es Y, Lu, Ga o In; y n es de 0 a 20:

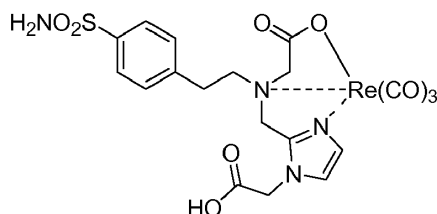




**Preparación General de complejos  $^{99m}\text{Tc}$  y Re. Radiomarcado de  $^{99m}\text{Tc}$ -SAAC.** El radiomarcado de sistemas SAAC se realizó para formar complejos en los  $\alpha$ -aminoácidos libres o como el derivado aminoácido *N*-protegido apropiadamente utilizando metodología similar, demostrando la facilidad de preparación y la flexibilidad de diseño de los sistemas SAAC. El radiomarcado  $^{99m}\text{Tc}(\text{I})(\text{CO})_3^+$  se realizó en dos etapas usando los kits IsoLink™ (Covidien) disponibles en el mercado para formar el intermedio  $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3^+$ , que se hizo reaccionar con el ligando SAAC apropiado ( $10^{-6}$  M -  $10^{-4}$  M) a una mezcla en volumen equivalente de 1:1 acetonitrilo y tampón fosfato. El vial cerrado herméticamente se calentó a 100 °C durante 30 minutos. Después de la refrigeración, la reacción se analizó para comprobar la pureza a través de RP-HPLC. La pureza radioquímica (RCP) después de la purificación por HPLC, dando como resultado productos "sin vehículo", se determinó por HPLC y mostró ser constante  $\geq 95$  %. Aunque los resultados iniciales mostraron que el radiomarcado a concentraciones tan bajas como de RCY  $10^{-6}$  M eran  $\leq 80$  %. Para conseguir un RCY  $> 95$  % a 75 °C, fue necesario aumentar la concentración de la reacción a  $10^{-4}$  M. En muchos casos, los complejos de Re correspondientes se preparan y se ensayan como los complejos de Tc para preparar análogos no radioactivos con fines de ensayo y manipulación. Por lo tanto, cuando Re puede mostrarse específicamente, se entiende que incluye también complejos de Tc.

**Compuesto 16-Re.** Complejo  $\text{Re}(\text{CO})_3$  del compuesto del ejemplo 16. Una solución de 2,2'-(2,2'-(4-sulfamoilfenetilazanodiiil) bis(metileno)bis(1H-imidazol-2,1-diil))diacetato de terc-butilo (65 mg, 0,11 mmol) y  $[\text{NEt}_4][\text{ReBr}_3(\text{CO})_3]$  (92,4 mg, 0,12 mmol) en MeOH (3,0 ml) se agitó a 95 °C durante 4 h en un tubo a presión. La mezcla de reacción se purificó por Amberchrom eluyendo con MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  para dar  $[\text{Re}(\text{CO})_3][2,2'-(2,2'-(4-sulfamoilfenetil-azanediil)bis(metileno)bis(1H-imidazol-2,1-diil))diacetato de terc-butilo]$  (51 mg, 54 %) en forma de un sólido de color blanco.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 7,81 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H), 7,60 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H), 7,31 (s, 2 H), 7,26 (d,  $J = 1,2$  Hz, 2 H), 7,12 (d,  $J = 1,2$  Hz, 2 H), 4,95 (s, 4 H), 4,74 (d,  $J = 16,4$  Hz, 2 H), 4,62 (d,  $J = 16,4$  Hz, 2 H), 3,90-3,86 (m, 2 H), 3,16-3,14 (m, 2 H), 1,45 (s, 18 H); MS (ESI), 859,3  $\text{M}^+$ . Después, una solución de  $[\text{Re}(\text{CO})_3][2,2'-(2,2'-(4-sulfamoilfenetil-azanediil)bis(metileno)bis(1H-imidazol-2,1-diil))diacetato de terc-butilo]$  (20 mg) en TFA (1,0 ml) y DCM (1,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después, el disolvente se retiró a presión reducida para dar  $[\text{Re}(\text{CO})_3][\text{ácido } 2,2'-(2,2'-(4-sulfamoilfenetilazanodiiil) bis(metileno)bis(1H-imidazol-2,1-diil))diacético]$  (21,5 mg).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 7,81 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2 H), 7,60 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H), 7,30 (s, 2 H), 7,23 (d,  $J = 1,2$  Hz, 2 H), 7,08 (d,  $J = 1,2$  Hz, 2 H), 4,91 (s, 4 H), 4,72 (s, 4 H), 3,89-3,85 (m, 2 H), 3,18-3,14 (m, 2 H); MS (ESI), 747,2  $\text{M}^+$ .

**Compuesto 17-Re. Complejo  $\text{Re}(\text{CO})_3$  del compuesto del ejemplo 17.**



35

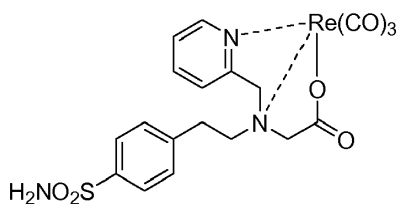
Etapa 1. Una solución de 4-(2-aminoetil)benzenosulfonamida (0,70 g, 3,5 mmol), AcOH (0,20 ml) y 2-(2-formil-1H-imidazol-1-il)acetato de *tert*-butilo (0,735 g, 3,5 mmol) en DCE (20 ml) se calentó a 80 °C durante 30 min en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató secuencialmente con  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (2,25 g,

10,5 mmol) y glioxalato de *tert*-butilo en bruto (1,80 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se descompuso con agua. La mezcla de reacción se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar 2-(((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)(4-sulfamoilfenetil)amino)acetato de *tert*-butilo (0,63 g, 35 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,25 (s, 2 H), 7,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,04 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 6,76 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 4,82 (s, 2 H), 3,74 (s, 2 H), 3,24 (s, 2 H), 2,69-2,66 (m, 4 H), 1,41 (s, 9 H), 1,40 (s, 9 H); MS (ESI), 509 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 2. Una solución de 2-(((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)(4-sulfamoilfenetil)amino)acetato de *tert*-butilo (40 mg, 0,079 mmol) en DCM (2,0 ml) y TFA (2,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se retiró a presión reducida para dar ácido 2-(2-(((carboximetil)(4-sulfamoilfenetil)amino)metil)-1H-imidazol-1-il)acético. Una solución de ácido 2-(2-(((carboximetil)(4-sulfamoilfenetil)amino)metil)-1H-imidazol-1-il)acético y [NEt<sub>4</sub>]<sub>2</sub>[ReBr<sub>3</sub>(CO)<sub>3</sub>] (70 mg, 0,09 mmol) en MeOH (2,0 ml) y H<sub>2</sub>O (2,0 ml) se ajustó a pH = 9 usando NaOH 2 N. La mezcla se agitó a 95 °C durante una noche en un tubo a presión. La mezcla de reacción se purificó por HPLC para dar [Re(CO)<sub>3</sub>][ácido 2-(2-(((carboximetil)(4-sulfamoilfenetil)amino)metil)-1H-imidazol-1-il)acético] (20 mg, 38 %) en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 7,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,36 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 7,26 (s, 2 H), 7,16 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 5,05 (d, *J* = 16,4 Hz, 1 H), 4,98 (d, *J* = 16,4 Hz, 1 H), 4,73 (d, *J* = 16,0 Hz, 1 H), 4,43 (d, *J* = 16,0 Hz, 1 H), 4,00 (d, *J* = 16,8 Hz, 1 H), 3,60-3,51 (m, 3 H), 3,10-3,05 (m, 2 H); MS (ESI), 667,2 (M+H)<sup>+</sup>.

20

### Compuesto 23-Re. Complejo Re(CO)<sub>3</sub> del ejemplo 23.



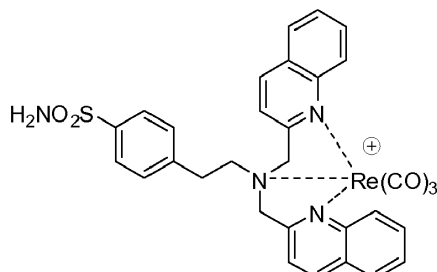
Etapa 1. Una solución de 4-(2-aminoetil)benzenosulfonamida (1,60 g, 8,0 mmol), AcOH (0,30 ml) y 2-piridinacarboxaldehído (0,76 ml, 8,0 mmol) en DCE (50 ml) se calentó a 75 °C durante 30 min en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató secuencialmente con NaBH(OAc)<sub>3</sub> (6,36 g, 30 mmol) y glioxalato de *tert*-butilo en bruto (2,08 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se descompuso con agua. La mezcla de reacción se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar 2-(((piridin-2-ilmetil)(4-sulfamoilfenetil)amino)acetato de *tert*-butilo (1,04 g, 32 %) y 2,2'-(4-sulfamoilfenetilazanodil)diacetato de *tert*-butilo (0,624 g, 18 %). 2-(((piridin-2-ilmetil)(4-sulfamoilfenetil)amino)acetato de *tert*-butilo: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,45 (d, *J* = 4,8 Hz, 0,42 H), 8,40 (d, *J* = 4,8 Hz, 0,58 H), 7,83 (t, *J* = 6,4 Hz, 0,42 H), 7,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 1,58 H), 7,69 (t, *J* = 8,0 Hz, 0,58 H), 7,56 (d, *J* = 7,6 Hz, 0,58 H), 7,34-7,24 (m, 4 H), 5,49 (s, 1 H), 4,70 (s, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 2,91 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 2,83 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 1,47 (s, 9 H); MS (ESI), 406 (M+H)<sup>+</sup>; 2,2'-(4-sulfamoilfenetilazanodil)diacetato de *tert*-butilo: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub>) 7,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 3,45 (s, 4 H), 2,97 (t, *J* = 5,6 Hz, 2 H), 2,87 (t, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 1,49 (s, 18 H); MS (ESI), 429 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 2. A una solución de 2-(((piridin-2-ilmetil)(4-sulfamoilfenetil)amino)acetato de *tert*-butilo (150 mg, 0,37 mmol) en DCM (3,0 ml) y TFA (3,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida para dar ácido 2-(((piridin-2-ilmetil)(4-sulfamoilfenetil)amino)acético (129 mg, 100 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,73 (d, *J* = 5,6 Hz, 0,46 H), 8,58 (d, *J* = 4,4 Hz, 1 H), 8,57 (t, *J* = 8,0 Hz, 0,46 H), 8,16 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 8,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 0,54 H), 7,96 (t, *J* = 6,8 Hz, 0,54 H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,66 (d, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 7,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 4,51 (s, 2 H), 4,06 (s, 2 H), 3,36 (t, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 3,05 (t, *J* = 7,6 Hz, 2 H); MS (ESI), 355 (M+H)<sup>+</sup>.

45

Etapa 3. Una solución de ácido 2-(((piridin-2-ilmetil)(4-sulfamoilfenetil)amino)acético (61 mg, 0,173 mmol), [NEt<sub>4</sub>]<sub>2</sub>[ReBr<sub>3</sub>(CO)<sub>3</sub>] (192 mg, 0,25 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (30 mg) en MeOH (6,0 ml) se agitó a 100 °C durante 5 h en un tubo a presión. La mezcla de reacción se purificó por Amberchrom (CG-161) eluyendo con MeOH/H<sub>2</sub>O para dar [Re(CO)<sub>3</sub>][ácido 2-(((piridin-2-ilmetil)(4-sulfamoilfenetil)amino)acético] (18,9 mg, 18 %) en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,77 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 8,17 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,74 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,59 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,58 (d, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 7,29 (s, 2 H), 4,92 (d, *J* = 16,0 Hz, 1 H), 4,77 (d, *J* = 16,0 Hz, 1 H), 4,10 (d, *J* = 16,4 Hz, 1 H), 3,74-3,68 (m, 1 H), 3,64-3,58 (m, 1 H), 3,53 (d, *J* = 16,8 Hz, 1 H), 3,14-3,08 (m, 2 H); MS (ESI), 620 (M+H)<sup>+</sup>.

50

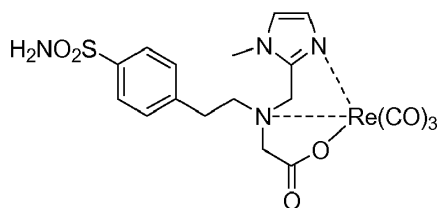
**Compuesto 24-Re. Complejo  $\text{Re}(\text{CO})_3$  del compuesto del ejemplo 24.**

5

Una solución de Compuesto 24 (230 mg, 0,477 mmol) y  $[\text{NEt}_4]_2[\text{ReBr}_3(\text{CO})_3]$  (367 mg, 0,477 mmol) en MeOH (6,0 ml) se agitó a 100 °C durante 3 h en un tubo a presión. La mezcla de reacción se purificó por Amberchrom eluyendo con MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  para dar  $[\text{Re}(\text{CO})_3][4-(2-(\text{bis}(\text{isoquinolin-1-ilmetil})\text{amino})\text{etil})\text{bencenosulfonamida}]$  (173 mg, 48 %) en forma de un sólido de color amarillo.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 8,69 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H), 8,36 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2 H), 8,12 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H), 7,95 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2 H), 7,82 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H), 7,75 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2 H), 7,70 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H), 7,62 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H), 7,34 (s, 2 H), 5,46 (d,  $J = 18,0$  Hz, 2 H), 5,25 (d,  $J = 18,0$  Hz, 2 H), 4,07-4,03 (m, 2 H), 3,32-2,99 (m, 2 H); MS (ESI), 753,2  $\text{M}^+$ .

**Compuesto 25-Re. Complejo  $\text{Re}(\text{CO})_3$  del ejemplo 25.**

15

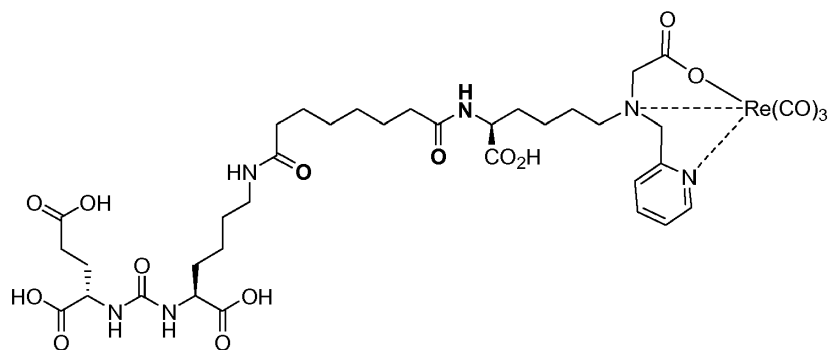


Etapa 1. Una solución de 4-(2-aminoetil)bencenosulfonamida (1,40 g, 7,0 mmol), AcOH (0,30 ml) y 1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído (0,77 g, 7,0 mmol) en DCE (40 ml) se calentó a 80 °C durante 30 min en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató secuencialmente con  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (4,45 g, 21 mmol) y glicoxalato de *tert*-butilo en bruto (1,80 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se descompuso con agua. La mezcla de reacción se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar 2-(((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)(4-sulfamoilfenetil)amino)acetato de *tert*-butilo (0,63 g, 22 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 7,65 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H), 7,26 (s, 2 H), 7,21 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2 H), 6,99 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1 H), 6,73 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1 H), 3,76 (s, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 3,28 (s, 2 H), 2,79 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2 H), 2,69 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2 H), 1,40 (s, 9 H); MS (ESI), 409 (M+H) $^+$ .

Etapa 2. Una solución de 2-(((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)(4-sulfamoilfenetil)amino)acetato de *tert*-butilo (110 mg, 0,27 mmol) en DCM (3,0 ml) y TFA (3,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida para dar ácido 2-(((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)(4-sulfamoilfenetil)amino)acético. Una solución de ácido 2-(((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)(4-sulfamoilfenetil)amino)acético,  $[\text{NEt}_4]_2[\text{ReBr}_3(\text{CO})_3]$  (270 mg, 0,35 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (78 mg) en MeOH (6,0 ml) se agitó a 90 °C durante 4 h en un tubo a presión. La mezcla de reacción se purificó por Amberchrom (CG-161) eluyendo con MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  para dar  $[\text{Re}(\text{CO})_3][\text{ácido } 2-(((1\text{-metil-1H-imidazol-2-il)metil)(4-sulfamoilfenetil)-\text{amino})\text{acético}]$  (105 mg, 63 %) en forma de un sólido de color blanco.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 7,79 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2 H), 7,57 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2 H), 7,36 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1 H), 7,25 (s, 2 H), 7,15 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1 H), 4,76 (d,  $J = 16,4$  Hz, 1 H), 4,58 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1 H), 4,03 (d,  $J = 16,8$  Hz, 1 H), 3,67 (d,  $J = 16,8$  Hz, 1 H), 3,65-3,49 (m, 2 H), 3,17-3,09 (m, 2 H); MS (ESI), 623 (M+H) $^+$ .

**40 Compuesto 34-Re. Complejo  $\text{Re}(\text{CO})_3$  del compuesto del ejemplo 34.**





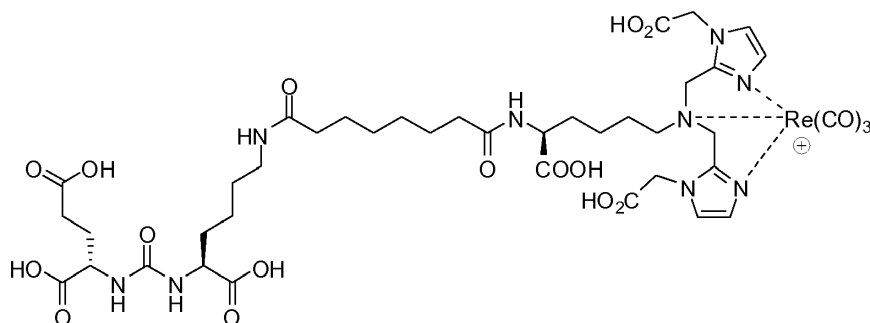
Una solución de PAMA-K (0,600 g, 1,047 mmol) y piperidina (1,0 ml) en DMF (5,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por Amberchrom (CG-161C) eluyendo con MeOH/H<sub>2</sub>O para dar ácido (S)-2-amino-6-((2-terc-butoxi-2-oxoetil)(piridin-2-ilmetil)amino)hexanoico (0,256 g, 70 %). MS (ESI), 352 (M+H)<sup>+</sup>.

Una solución de 2-(3-((S)-1-terc-butoxi-6-(8-(2,5-dioxopirrolidin-1-iloxi)-8-oxooctanamido)-1-oxohexan-2-il)ureido)pentanodioato de (S)-di-terc-butilo (0,528 g, 0,712 mmol), ácido (S)-2-amino-6-((2-terc-butoxi-2-oxoetil)(piridin-2-ilmetil)amino)hexanoico (0,25 g, 0,712 mmol) y DIPEA (1,0 ml) en DMF (5,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó para dar un residuo, que se purificó por Biotage eluyendo con DCM/MeOH para dar ácido (7S,11S,26S)-26-(4-((2-terc-butoxi-2-oxoetil)(piridin-2-ilmetil)amino)butil)-7,11-bis(terc-butoxicarbonil)-2,2-dimetil-4,9,17,24-tetraoxo-3-oxa-8,10,16,25-tetraazaheptacosan-27-oico (0,226 g, 32 %). MS (ESI), 489,5 (M/2+H)<sup>+</sup>.

15

Una solución de ácido (7S,11S,26S)-26-(4-((2-terc-butoxi-2-oxoetil)(piridin-2-ilmetil)amino)butil)-7,11-bis(terc-butoxicarbonil)-2,2-dimetil-4,9,17,24-tetraoxo-3-oxa-8,10,16,25-tetraazaheptacosan-27-oico (56,5 mg, 0,075 mmol) en TFA (1,0 ml) y DCM (1,0 ml) se agitó a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un residuo. Una solución del residuo anterior en MeOH (1,0 ml) y H<sub>2</sub>O (1,0 ml) se ajustó a pH = 9 usando NaOH 2 N. A la mezcla de reacción se le añadió [NEt<sub>4</sub>]<sub>2</sub>Re(CO)<sub>3</sub>Br<sub>3</sub>] (50 mg, 0,064 mmol) y se agitó a 95 °C en un tubo a presión durante 4 h. El disolvente se evaporó para dar un residuo, que se purificó por HPLC para dar [Re(CO)<sub>3</sub>][ácido (7S,22S,26S)-9,16,24-trioxo-2-(piridin-2-ilmetil)-2,8,17,23,25-pentaazaoctacosan-1,7,22,26,28-pentacarboxílico] (13,3 mg) en forma de un sólido de color blanco.. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 12,5 (s a, 4 H), 8,74 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 8,13 (td, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1 H), 8,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,72-7,68 (m, 2 H), 7,57 (t, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 6,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 4,74 (d, *J* = 16,0 Hz, 1 H), 4,52 (d, *J* = 16,0 Hz, 1 H), 4,24-3,98 (m, 3 H), 3,80 (d, *J* = 16,8 Hz, 1 H), 3,38 (d, *J* = 16,8 Hz, 1 H), 2,97-2,95 (m, 2 H), 2,22 (c, *J* = 7,7 Hz, 2 H), 2,11 (t, *J* = 7,4 Hz, 2 H), 2,00 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 1,78-1,60 (m, 8 H), 1,52-1,19 (m, 16 H); MS (ESI), 512,3 (M/2+H)<sup>+</sup>.

30 **Compuesto 35-Re. Complejo Re(CO)<sub>3</sub> del compuesto del ejemplo 35.**



Una solución del compuesto del Compuesto 2 (300 mg, 0,396 mmol) y piperidina (0,40 ml) en DMF (2,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por Amberchrom (CG-161C) eluyendo con H<sub>2</sub>O/AcCN para dar ácido (S)-2-amino-6-bis((1-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)hexanoico (0,211 g, 100 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-

35

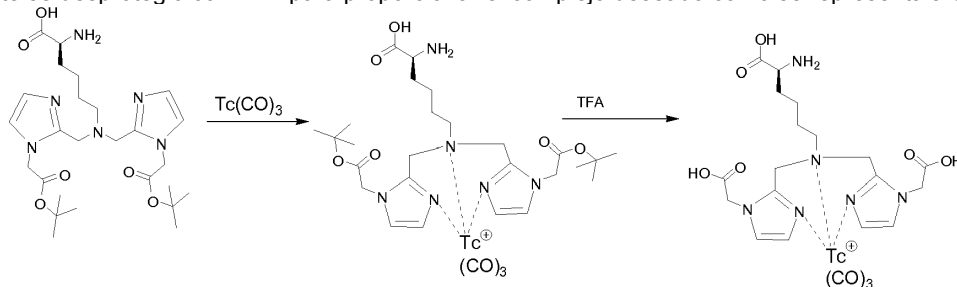
$d_6$ )  $\square$ 7,0 (s, 2 H), 6,65 (s, 2 H), 4,70 (s, 4 H), 4,2 (m, 4 H), 3,2 (d, 2 H), 2,4 (m, 2 H), 1,8 (s, 2 H), 1,39 (s, 18 H). 1,15 (m, 2 H); MS (ESI), 535,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Una solución de 2-(3-((S)-6-amino-1-terc-butoxi-1-oxohexan-2-il)ureido)pentanodioato de (S)-di-terc-butilo (0,488 g, 1,0 mmol) en DMF (20 ml) se añadió gota a gota a una solución de bis(N-hidroxisuccinimida éster) del ácido subérico (1,47 g, 4,0 mmol) en DMF (80 ml) mediante una bomba de jeringa. Después de 2 h, el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con AcCN/DCM para dar 2-(3-((S)-1-terc-butoxi-6-(8-(2,5-dioxopirrolidin-1-iloxi)-8-oxooctanamido)-1-oxohexan-2-il)ureido)pentanodioato de (S)-di-terc-butilo (0,54 g, 73 %). MS (ESI), 741,6 (M+H)<sup>+</sup>.

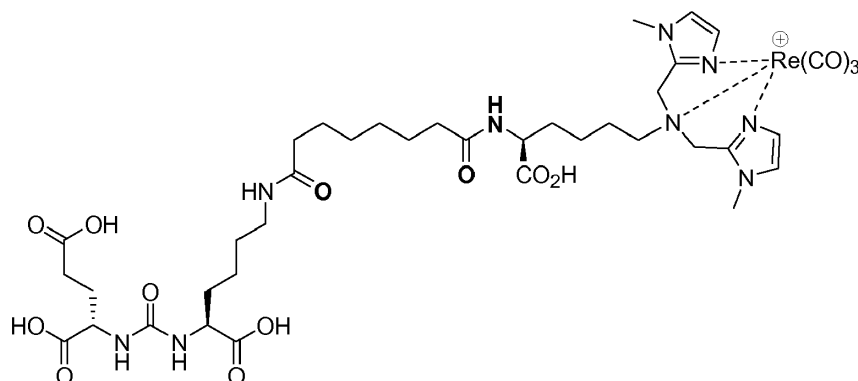
Una solución de 2-(3-((S)-1-terc-butoxi-6-(8-(2,5-dioxopirrolidin-1-iloxi)-8-oxooctanamido)-1-oxohexan-2-il)ureido)pentanodioato de (S)-di-terc-butilo (0,291 g, 0,45 mmol), ácido (S)-2-amino-6-(bis((1-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)hexanoico (0,22 g, 0,412 mmol) y DIPEA (1,0 ml) en DMF (4,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó para dar un residuo, que se purificó por Biotage eluyendo con DCM/MeOH para dar ácido (7S,11S,26S)-26-(4-(bis((1-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)butil)-7,11-bis(terc-butoxicarbonil)-2,2-dimetil-4,9,17,24-tetraoxo-3-oxa-8,10,16,25-tetraazaheptacosan-27-oico (0,1089 g, 21 %). MS (ESI), 581 (M/2+H)<sup>+</sup>.

Una solución de ácido (7S,11S,26S)-26-(4-(bis((1-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)butil)-7,11-bis(terc-butoxicarbonil)-2,2-dimetil-4,9,17,24-tetraoxo-3-oxa-8,10,16,25-tetraazaheptacosan-27-oico (30 mg, 0,029 mmol) y [NEt<sub>4</sub>]<sub>2</sub>[Re(CO)<sub>3</sub>Br<sub>3</sub>] (30 mg, 0,039 mmol) en MeOH (4 ml) en un tubo a presión se agitó a 95 °C durante 4 h. El disolvente se evaporó para dar un residuo, que se usó directamente en la siguiente etapa. Una solución del producto anterior en TFA/DCM se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El disolvente se evaporó para dar un producto en bruto, que se purificó por HPLC para dar [Re(CO)<sub>3</sub>][ácido (22S,26S)-1-(1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)-2-((1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)metil)-9,16,24-trioxo-2,8,17,23,25-pentaazaoctacosan-7,22,26,28-tetracarboxílico] (2,2 mg) en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,71 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 7,17 (d, *J* = 1,2 Hz, 2 H), 7,04 (d, *J* = 1,2 Hz, 2 H), 6,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 4,84 (s, 4 H), 4,56 (d, *J* = 16,8 Hz, 2 H), 4,38 (d, *J* = 16,4 Hz, 2 H), 4,30-4,18 (m, 1 H), 4,01-3,98 (m, 2 H), 3,60-3,58 (m, 2 H), 2,97-2,92 (m, 2 H), 2,24-2,11 (m, 2 H), 2,07 (t, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 1,99 (t, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 1,80-1,19 (m, 22 H); MS (ESI), 575,9 (M/2+H)<sup>+</sup>.

**Compuesto 49-Tc:** Compuesto 49 radiomarcado. El Compuesto 49 se radiomarcó con Tc-99m, mediante complejación de Tc(CO)<sub>3</sub> con el compuesto bis-imidazol complejo como el diácido *t*-butilo-protégido, que posteriormente se desprotegió con TFA para proporcionar el complejo deseado como se representa a continuación.



**Compuesto 50-Re. Complejo Re(CO)<sub>3</sub> del compuesto del ejemplo 50.**



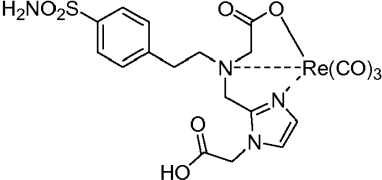
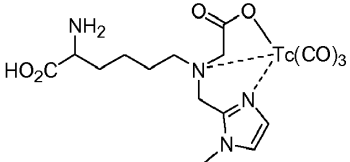
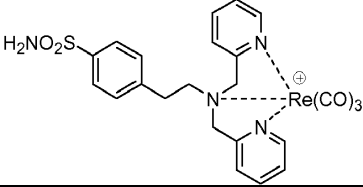
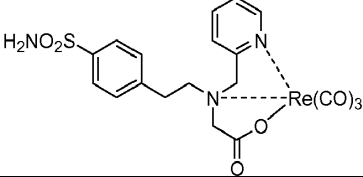
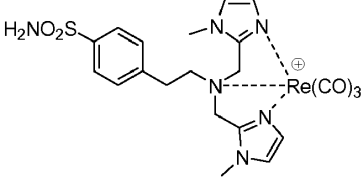
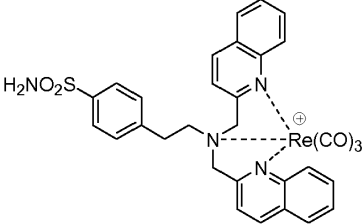
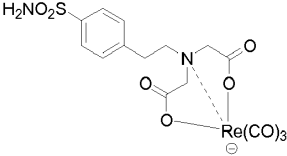
- Una solución de 2-(3-((S)-1-terc-butoxi-6-(8-(2,5-dioxopirrolidin-1-iloxi)-8-oxooctanamido)-1-oxohexan-2-il)ureido)pentanodioato de (S)-di-terc-butilo (0,356 g, 0,48 mmol), el compuesto del Compuesto 13 (0,16 g, 0,48 mmol) y DIPEA (1,0 ml) en DMF (5,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó para dar un residuo, que se purificó por Biotage eluyendo con DCM/MeOH para dar ácido (7S,11S,26S)-26-(4-(bis((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)amino)butil)-7,11-bis(terc-butoxicarbonil)-2,2-dimetil-4,9,17,24-tetraoxo-3-oxa-8,10,16,25-tetraazaheptacosan-27-oico (81 mg, 18 %). MS (ESI), 481 (M/2+H)<sup>+</sup>.
- 10 Una solución de ácido (7S,11S,26S)-26-(4-(bis((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)amino)butil)-7,11-bis(terc-butoxicarbonil)-2,2-dimetil-4,9,17,24-tetraoxo-3-oxa-8,10,16,25-tetraazaheptacosan-27-oico (72 mg, 0,075 mmol) y [NEt<sub>4</sub>]<sub>2</sub>Re(CO)<sub>3</sub>Br<sub>3</sub>] (72 mg, 0,094 mmol) en MeOH (4 ml) en un tubo a presión se agitó a 95 °C durante 4 h. El disolvente se evaporó para dar un residuo, que se usó directamente en la siguiente etapa. Una solución del producto anterior en TFA/DCM se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó para dar un producto en bruto, que se purificó por HPLC para dar [Re(CO)<sub>3</sub>][ácido (7S,22S,26S)-1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-2-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)-9,16,24-trioxo-2,8,17,23,25-pentaazaoctacosan-7,22,26,28-tetracarboxílico] (4,0 mg) en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,72 (t, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 7,24 (d, *J* = 1,2 Hz, 2 H), 7,05 (d, *J* = 1,2 Hz, 2 H), 6,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 4,69 (d, *J* = 16,8 Hz, 2 H), 4,54 (d, *J* = 16,8 Hz, 2 H), 4,28-4,23 (m, 1 H), 4,11-4,03 (m, 2 H), 3,78 (s, 6 H), 2,97-2,92 (m, 2 H), 2,26-2,20 (m, 2 H), 2,11 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 1,99 (t, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 1,90-1,20 (m, 24 H); MS (ESI), 531,8 (M/2+H)<sup>+</sup>.

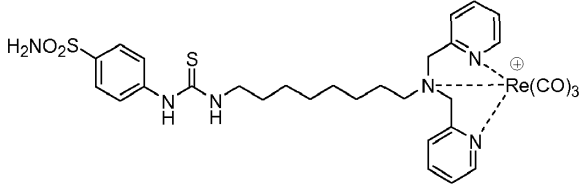
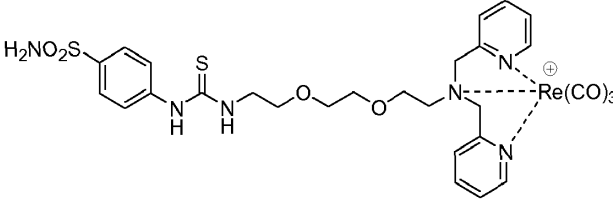
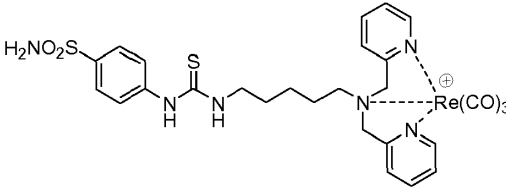
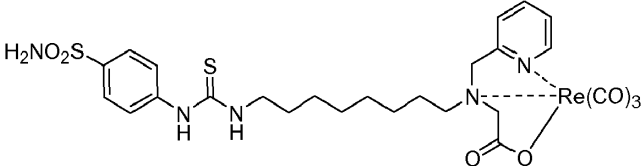
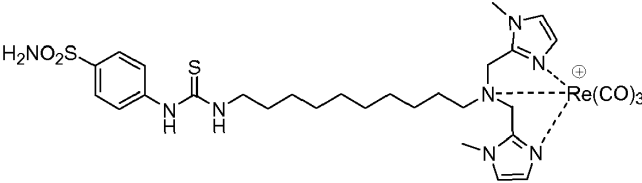
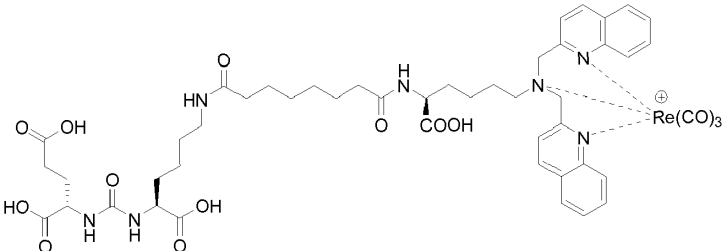
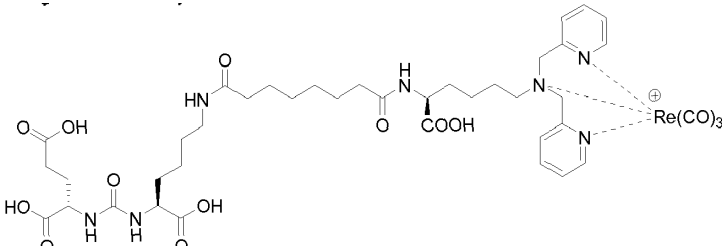
Otros Compuestos de compuestos marcados con renio, marcados con tecnecio o marcados con otros metales pueden prepararse mediante los métodos que se han ilustrado anteriormente. Los compuestos que se han preparado incluyen compuestos tales como los enumerados en la Tabla 2. Debido a la contracción del lantánido, el renio y el tecnecio tienen un tamaño y reactividad similares, sin embargo, el renio tiene varios isótopos estables que no son radioactivos y, por lo tanto, los compuestos de renio constituyen buenos modelos sintéticos y de ensayo para el comportamiento de los compuestos de tecnecio radioactivos correspondientes. Por lo tanto, cada uno de los compuestos en la Tabla 2 también puede prepararse como un análogo de Tc, sin embargo, puede no haberse preparado realmente en vista de las consideraciones de seguridad para los manipuladores del material.

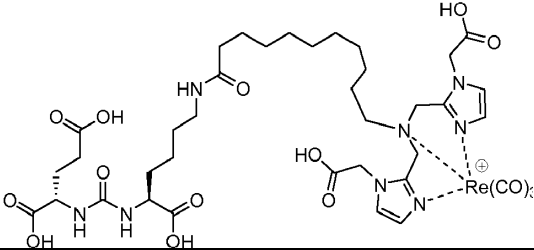
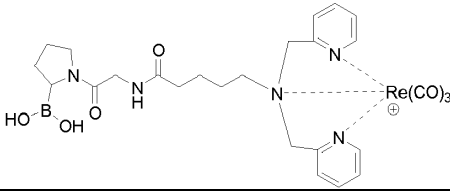
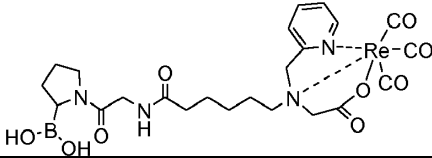
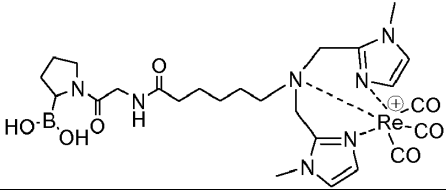
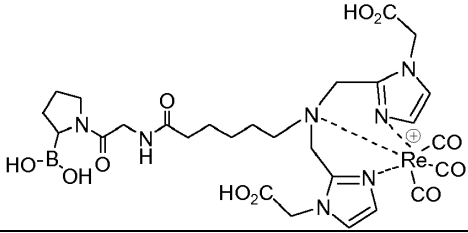
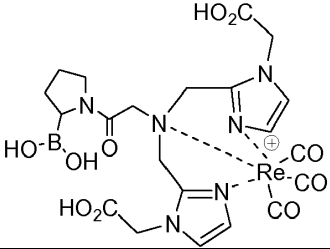
30

**Tabla 2: Compuestos quelados con Re y Tc ilustrativos.**

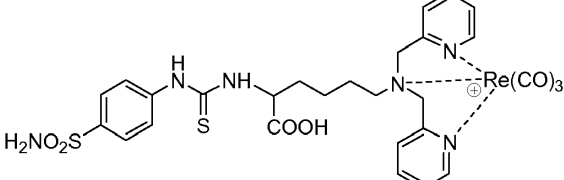
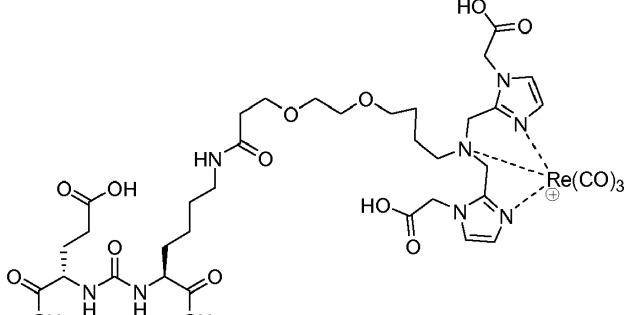
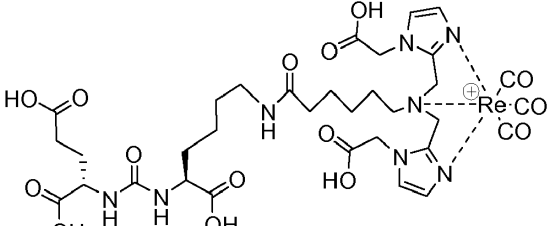
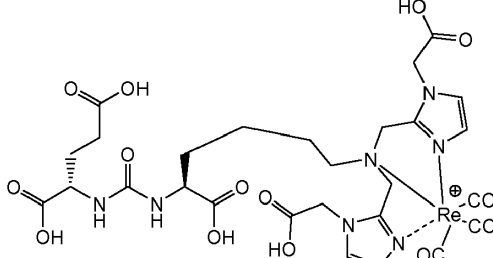
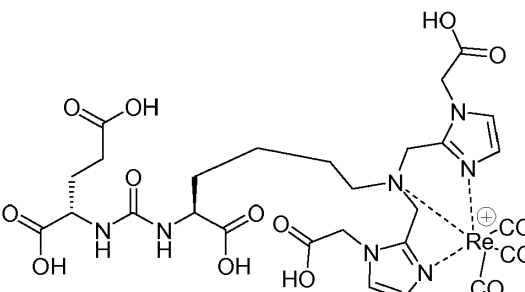
Comp. Ej.	Estructura del Compuesto
16-Re	
17-Re	

Comp. Ej.	Estructura del Compuesto
	
18-Tc	
21-Re	
22-Re	
23-Re	
24-Re	
26-Re	
27-Re	

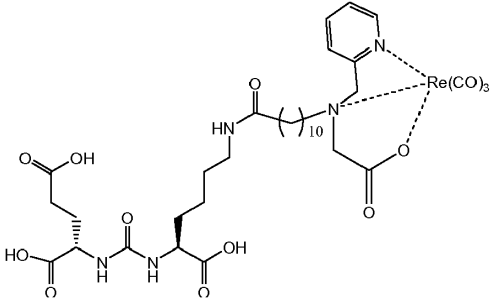
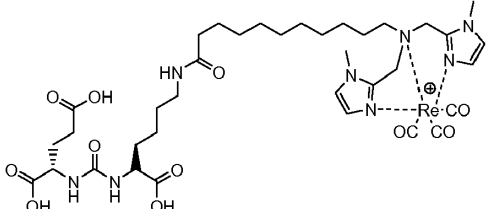
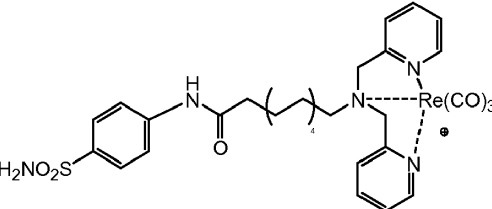
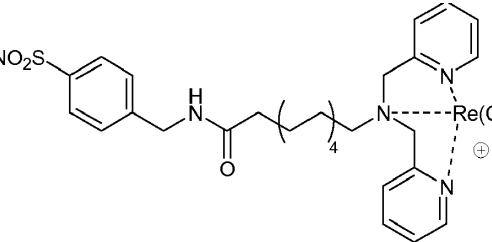
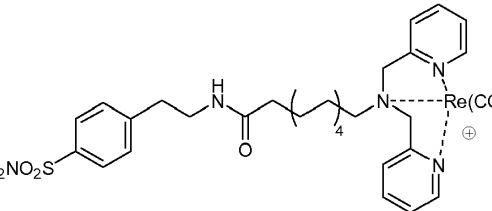
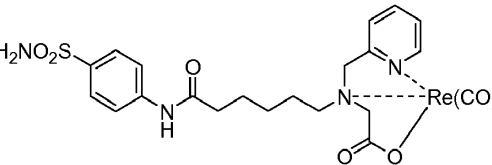
Comp. Ej.	Estructura del Compuesto
	 <p>Chemical structure of a rhenium complex. The central rhenium atom (Re) is coordinated to three carbonyl groups (CO) and a bipyridine-like ligand. The ligand is connected via a long alkyl chain to a sulfonamide group (H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S).</p>
28-Re	 <p>Chemical structure of compound 28-Re. It features a rhenium center coordinated to three carbonyl groups and a bipyridine-like ligand. The ligand is connected via a polyether chain (containing two ether linkages) to a sulfonamide group.</p>
29-Re	 <p>Chemical structure of compound 29-Re. It features a rhenium center coordinated to three carbonyl groups and a bipyridine-like ligand. The ligand is connected via a shorter alkyl chain to a sulfonamide group.</p>
30-Re	 <p>Chemical structure of compound 30-Re. It features a rhenium center coordinated to three carbonyl groups and a bipyridine-like ligand. The ligand is connected via a chain containing a cyclic ether (tetrahydrofuran ring) to a sulfonamide group.</p>
31-Re	 <p>Chemical structure of compound 31-Re. It features a rhenium center coordinated to three carbonyl groups and a macrocyclic ligand. The ligand is connected via a long alkyl chain to a sulfonamide group.</p>
32-Re	 <p>Chemical structure of compound 32-Re. It features a rhenium center coordinated to three carbonyl groups and a bipyridine-like ligand. The ligand is connected via a complex chain containing multiple amide and carboxylic acid groups to a sulfonamide group.</p>
33-Re	 <p>Chemical structure of compound 33-Re. It features a rhenium center coordinated to three carbonyl groups and a bipyridine-like ligand. The ligand is connected via a complex chain containing multiple amide and carboxylic acid groups to a sulfonamide group.</p>

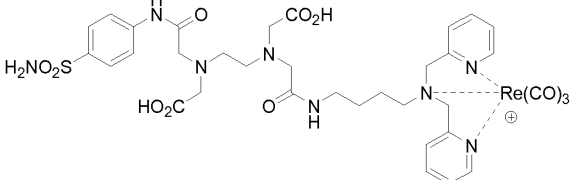
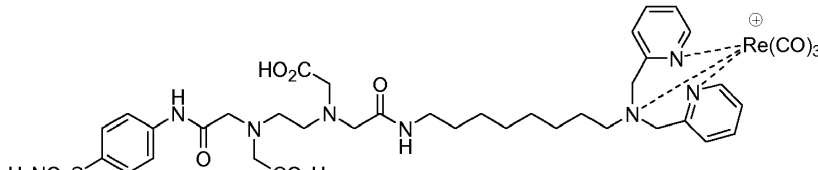
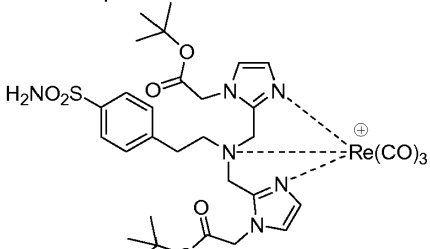
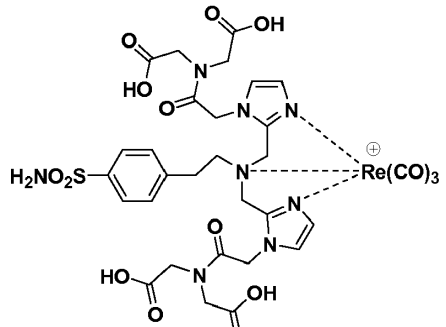
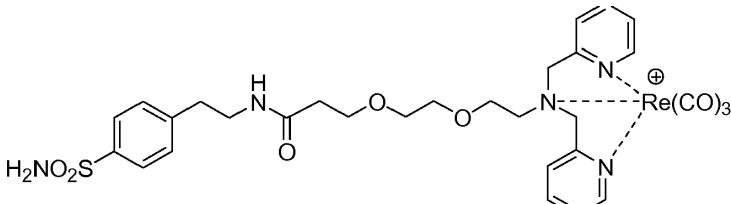
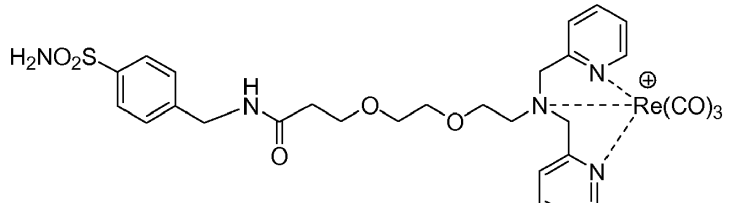
Comp. Ej.	Estructura del Compuesto
36-Re	
37-Re	
38-Re	
39-Re	
40-Re	
44-Re	
45-Re	

Comp. Ej.	Estructura del Compuesto
48-Re	
49-Tc	
50-Re	
69-Re	
70-Re	
71-Re	

Comp. Ej.	Estructura del Compuesto
	
73-Re	
74-Re	
75-Re	<p data-bbox="662 1232 694 1254">...</p> 
76-Re	
77-Re	



Comp. Ej.	Estructura del Compuesto
	 <p>The structure shows a rhenium (Re) center coordinated to three carbonyl (CO) groups and a bidentate nitrogen ligand. The nitrogen ligand is part of a long aliphatic chain that includes a chiral auxiliary with multiple hydroxyl groups and a carboxylic acid group. A decyl spacer is indicated by a subscript 10 in parentheses.</p>
78-Re	 <p>The structure shows a rhenium (Re) center coordinated to three carbonyl (CO) groups and a bidentate nitrogen ligand. The nitrogen ligand is part of a long aliphatic chain that includes a chiral auxiliary with multiple hydroxyl groups and a carboxylic acid group.</p>
200-Re	 <p>The structure shows a rhenium (Re) center coordinated to three carbonyl (CO) groups and a bidentate nitrogen ligand. The nitrogen ligand is part of a long aliphatic chain that includes a p-aminobenzoic acid derivative (H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S group).</p>
201-Re	 <p>The structure shows a rhenium (Re) center coordinated to three carbonyl (CO) groups and a bidentate nitrogen ligand. The nitrogen ligand is part of a long aliphatic chain that includes a p-aminobenzoic acid derivative (H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S group).</p>
202-Re	 <p>The structure shows a rhenium (Re) center coordinated to three carbonyl (CO) groups and a bidentate nitrogen ligand. The nitrogen ligand is part of a long aliphatic chain that includes a p-aminobenzoic acid derivative (H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S group).</p>
203-Re	 <p>The structure shows a rhenium (Re) center coordinated to three carbonyl (CO) groups and a bidentate nitrogen ligand. The nitrogen ligand is part of a long aliphatic chain that includes a p-aminobenzoic acid derivative (H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S group).</p>
204-Re	

Comp. Ej.	Estructura del Compuesto
	 <p>The structure shows a rhenium (Re) center coordinated to three carbonyl (CO) groups and a bis-imidazole ligand. The bis-imidazole ligand is substituted with a p-aminobenzoate derivative, which includes a sulfonamide group (H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S) and a carboxylic acid group (CO<sub>2</sub>H).</p>
205-Re	 <p>Structure 205-Re is a rhenium complex with a bis-imidazole ligand. The bis-imidazole ligand is substituted with a p-aminobenzoate derivative, which includes a sulfonamide group (H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S) and a carboxylic acid group (CO<sub>2</sub>H).</p>
206-Re	 <p>Structure 206-Re is a rhenium complex with a bis-imidazole ligand. The bis-imidazole ligand is substituted with a p-aminobenzoate derivative, which includes a sulfonamide group (H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S) and a carboxylic acid group (CO<sub>2</sub>H).</p>
207-Re	 <p>Structure 207-Re is a rhenium complex with a bis-imidazole ligand. The bis-imidazole ligand is substituted with a p-aminobenzoate derivative, which includes a sulfonamide group (H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S) and a carboxylic acid group (CO<sub>2</sub>H).</p>
209-Re	 <p>Structure 209-Re is a rhenium complex with a bis-imidazole ligand. The bis-imidazole ligand is substituted with a p-aminobenzoate derivative, which includes a sulfonamide group (H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S) and a carboxylic acid group (CO<sub>2</sub>H).</p>
210-Re	 <p>Structure 210-Re is a rhenium complex with a bis-imidazole ligand. The bis-imidazole ligand is substituted with a p-aminobenzoate derivative, which includes a sulfonamide group (H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S) and a carboxylic acid group (CO<sub>2</sub>H).</p>
211-Re	

Comp. Ej.	Estructura del Compuesto
212-Re	
213-Re	

**Ejemplo 1: Determinación de Valores Log P.** Los valores Log  $P$  de los complejos  $^{99m}\text{Tc}(\text{I})$  se determinaron como se indica a continuación. Los complejos  $^{99m}\text{Tc}$ -SAAC se prepararon y se purificaron por RP-HPLC. El pico deseado se recogió y la muestra se evaporó en una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en 25  $\mu\text{l}$  de solución salina y se puso en un volumen equivalente de *n*-octanol (3 ml) y tampón fosfato 25 mM a pH = 7,4 (3 ml). Las muestras se mezclaron en agitación vorticial durante 20 min, se centrifugaron a 8000 rpm durante 5 min y se retiraron tres alícuotas de 100  $\mu\text{l}$  tanto de las fases acuosas como de las fases orgánicas para su análisis en un contador gamma (Wallac 1282). Posteriormente, se retiró 1 ml de la solución de tampón fosfato-complejo Tc y el proceso se repitió con *n*-octanol fresco, en un número total de seis extracciones para asegurar una extracción completa de todos los componentes orgánicos. Los coeficientes de partición se calcularon usando la ecuación:  $P = (\text{concentración de actividad en } n\text{-octanol})/(\text{concentración de actividad en fase acuosa})$ . Los valores Log  $P$  indicados se calcularon a partir de la media de las diferentes mediciones.

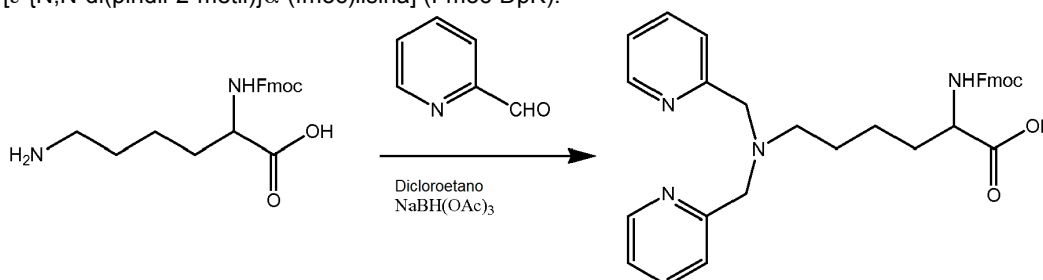
**Tabla 3.** Comparaciones de los coeficientes de partición (Log  $P$ ) y tiempos de retención de HPLC para los complejos  $^{99m}\text{Tc}$ -SAAC.

Complejo $^{99m}\text{Tc}$	Tr de HPLC [min]	Log P
DpK	14,0	-1,89
DtK	12,5	-2,40
PAMA-K	14,0	-1,80
Difenol-K	17,2	n.d.
Compuesto 79-Tc	18,4	-0,42
Compuesto 4-Tc	18,9	-1,10
Compuesto 6-Tc	17,8	-1,72
Compuesto 42-Tc	14,4	n.d.
Compuesto 13-Tc	16,9	-2,0
Compuesto 2-Tc	16,7	-2,33
Compuesto 18-Tc	14,4	-1,84
Compuesto 7-Tc	11,8	-2,20
DTPA	11,1	n.d.
Histidina	10,2	n.d.
n.d. = no determinado		

**Ejemplo 2: Estudios de distribución tisular en ratas.** La distribución y la farmacocinética de los complejos  $^{99m}\text{Tc}$ -SAAC seleccionados se evaluaron en ratas Sprague Dawley macho normales (180-200 gramos) administrados a través de la vena de la cola como un bolo intravenoso (aproximadamente  $10 \mu\text{Ci/rata}$ ) a un volumen constante de 0,1 ml. Los animales ( $n = 5$  por intervalo de tiempo) se sometieron a eutanasia por asfixia con dióxido de carbono 5, 30, 60 y 120 min después de la inyección. Los tejidos (sangre, corazón, pulmones, hígado, bazo, riñones, adrenales, estómago, intestinos (con contenido), testículos, músculo esquelético, hueso y cerebro) se diseccionaron, se extirparon, se pesaron en húmedo y se contaron en un contador  $\gamma$  automatizado (Modelo LKB 1282, Wallac Oy, Finlandia). Se determinaron los niveles de tiempo tisular-radioactividad expresados como porcentaje de dosis inyectada por gramo de tejido (% de ID/g).

Ejemplo 3: La preparación del Compuesto 51 y Estudios de Marcado con Tc-99m.

Etapa 1.  $[\epsilon\text{-}\{N,N\text{-di}(\text{piridil-2-metil})\}\alpha\text{-}(\text{fmoc})\text{lisina}]$  (Fmoc-DpK).



15

La fmoc-lisina, 2-piridinacarboxaldehído y triacetoxiborohidruo sódico se mezclaron en 1,2-dicloroetano. La suspensión se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre cloroformo y agua. El residuo se purificó a través de una capa de gel de sílice usando metanol-cloroformo para proporcionar el producto con un rendimiento del 85 %. Se empleó desprotección con Fmoc agitando 4-dimetilaminopiridina en DMF/metanol a 25 C durante 12 h. La confirmación estructural se realizó por  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,85 (s a, 1H,  $\text{CO}_2\text{H}$ ), 8,50 (d,  $J = 5,10$  Hz, 2H, PyH), 7,70 (d,  $J = 7,24$  Hz, 2H, FIH), 7,55 (m, 4H, PyH, FIH), 7,46 (d,  $J = 7,24$ , 2H, FIH), 7,32 (t,  $J = 7,72$ , 2H, Py), 7,22 (t,  $J = 7,52$ , 2H, Py), 7,09 (t,  $J = 6,20$ , 2H, FIH), 6,0 (d,  $J = 9,31$ , 1H, NH), 4,29 (m, 3H,  $\text{OCH}_2$ ,  $\text{NCHCO}_2$ ), 4,17 (t,  $J = 6,20, 1\text{H}$ , CH), 3,86 (s, 4H,  $\text{PyCH}_2$ ), 2,57 (t, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 1,90-1,20 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  175,96 (C,  $\text{CO}_2\text{H}$ ), 157,74 (2C, Py), 156,15 (C, CONH), 148,29 (2CH, Py), 144,12 (2C, FI), 141,27 (2C, FI), 137,38 (2CH, Py), 127,68 (2CH, Py), 127,08 (2CH, Py), 125,26 (2CH, FI), 123,92 (2CH, FI), 122,64 (2CH, FI), 119,96 (2CH, FI), 66,81 (1C,  $\text{OCH}_2$ ), 59,03 (2C,  $\text{PyCH}_2$ ), 54,48 (C,  $\text{NCHCO}_2$ ), 53,87 (C,  $\text{NCH}_2$ ), 47,24 (C, FI), 32,54 (C,  $\text{CH}_2$ ), 26,04 (C,  $\text{CH}_2$ ), 22,86 (C,  $\text{CH}_2$ ).

Etapa 2.  $[\text{Re}(\text{CO})_3\{\eta^3\text{-}\epsilon\text{-}\{N,N\text{-di}(\text{piridil-2-metil})\}\alpha\text{-}(\text{fmoc})\text{lisina}\}][\text{Br}]$ . Compuesto 51. A una solución agitada de  $[\text{NEt}_4][\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}_3]$  (1,12 g, 1,45 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió  $[\epsilon\text{-}\{N,N\text{-di}(\text{piridil-2-metil})\}\alpha\text{-}(\text{fmoc})\text{lisina}]$  (0,8 g, 1,45 mmol) en 2 ml de metanol, después de lo cual la solución se calentó a reflujo durante 5 h y se concentró. El residuo se disolvió en cloroformo, se lavó con agua, se secó ( $\text{NaSO}_4$ ) y se evaporó a sequedad para dar un producto incoloro (1,04 g, 80 %).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{MeOH-}d_4$ ):  $\delta$  8,88 (d,  $J = 5,29$ , 2H), 8,02-7,37 (m, 14H), 5,05 (d,  $J = 17,64$  Hz, 2H,  $\text{PyCH}_2$ ), 4,82 (d,  $J = 17,64$  Hz, 2H,  $\text{PyCH}_2$ ), 4,44-4,35 (m, 4H), 3,88 (m, 2H), 2,20-1,50 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{MeOH-}d_4$ ):  $\delta$  197,47, 196,44 (*fac*- $\text{Re-CO}_3$ ), 175,42 (C,  $\text{CO}_2\text{H}$ ), 161,82 (2C, Py), 158,30 (C, CONH), 152,87 (2CH, Py), 145,13 (2C, FIH), 142,29 (2C, FIH), 141,48 (2CH, Py), 129,07 (2CH, Py), 128,46 (2CH, Py), 126,94 (2CH, FIH), 126,58 (2CH, FIH), 124,83 (2CH, FIH), 121,23 (2CH, FIH), 71,66 ( $\text{NCH}_2$ ), 68,72 (2C,  $\text{PyCH}_2$ ), 67,70 (C,  $\text{OCH}_2$ ), 55,27 ( $\text{NCHCO}_2$ ), 32,15 (C,  $\text{CH}_2$ ), 25,71 (2C,  $\text{CH}_2$ ), 24,39 (C,  $\text{CH}_2$ ).

3. Marcado con Tc-99m. Se calentó  $[\text{Re}(\text{CO})_3\{\eta^3\text{-}\epsilon\text{-}\{N,N\text{-di}(\text{piridil-2-metil})\}\alpha\text{-}(\text{fmoc})\text{lisina}\}][\text{Br}]$  con  $[\epsilon\text{-}\{N,N\text{-di}(\text{piridil-2-metil})\}\alpha\text{-}(\text{fmoc})\text{lisina}]$  (DpK) en 0,5 ml (1 mg/ml) de metanol a 100 °C durante 30 minutos. La pureza, analizada a través de HPLC C18, mostró un RCY >99 %. En experimentos de exposición, el producto purificado por no demostró degradación en cisteína 100 mM ni Histidina en PBS a pH 7,2 a 37 °C durante 18 h. Podrían obtenerse rendimientos de marcado de RCY >50 % a niveles tan bajos como de 2  $\mu\text{g/ml}$ .

45

**Tabla 4.** Resultados de Marcado de Complejos Tc99m-DpK.

Cantidad de ligando ( $\mu\text{g}$ )	% de Fmoc-DpK Marcado	% de DpK Marcado
500	100	100
100	100	47

10	93,9	32
1	52	16
0,1	7	5

**Ejemplo 4: Marcado de análogos de DPMA con Tc-99m usando métodos de marcado basados en los núcleos Tc(V)-oxo y Tc(I)(CO)<sub>3</sub>L<sub>3</sub>.**

- (a) *Núcleo Tc(V)-oxo*: La preparación de los derivados de DPMA marcados con Tc-99m se consiguió añadiendo 10 mCi de TcO<sub>4</sub><sup>-</sup> a una solución salina al 0,9 % del derivado de DPMA (200 mg/3 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 30 min. Dependiendo del ligando biológico, la solución se usó según fue necesario o la mezcla se extrajo con acetato de etilo (porciones de 3,1 ml), se secó sobre sulfato sódico y se secó en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Después, el residuo se disolvió de nuevo en etanol (400 ul) y la pureza se comprobó por HPLC mediante una columna Vydac C18 (5 mm, 25 cm) usando metanol para eluir los productos de reacción.
- (b) *Núcleo Tc(I)(CO)<sub>3</sub><sup>+</sup>*: La química de Tc(I) carbonilo permite la posibilidad de una ruta alternativa para formar complejos <sup>99m</sup>Tc-DPMA estables. Para explorar este método de marcado se comenzó poniendo Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,004 g, 0,038 mmol), NaBH<sub>4</sub> (0,005 g, 0,13 mmol) y 2 mg del derivado de DPMA en un vial. Después, el vial se cerró herméticamente y se lavó abundantemente con CO durante 10 min. En el vial se añadió 1 ml de Na <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup> en suero salino. Finalmente, la solución se calentó a 100 °C durante 30 minutos. Después de un periodo de refrigeración, se comprobó la pureza de la reacción por HPLC mediante una columna Vydac C18 (5 mm, 25 cm) usando metanol para eluir los productos de reacción.

Como alternativa, puede realizarse una síntesis de "dos pasos", donde el derivado de DPMA se añadió después de la formación de [<sup>99m</sup>Tc(OH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>. Después de un periodo de refrigeración, se añadieron 0,3 ml de una solución 1 M de PBS (pH 7,4), dando como resultado la formación estable de [<sup>99m</sup>Tc(OH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>. Después, esta especie de Tc(I) tricarbonilo se calentó a 75 °C durante 30 minutos con el derivado de DPMA para formar el complejo <sup>99m</sup>Tc-DPMA. Después, se comprobó la pureza de la reacción por HPLC mediante una columna Vydac C18 (5 mm, 25 cm) usando metanol para eluir los productos de reacción. La versatilidad de la reacción permite la reacción de una diversidad de ligandos derivados de biológicos sensibles que se van a mantener en condiciones ideales.

**Ejemplo 5: Preparación de ligandos SAAC.** La química utilizada para preparar ligandos SAAC se basó en el uso de la reacción de alquilación reductora, como se ha indicado anteriormente. Los compuestos pueden purificarse por cromatografía en columna para proporcionar los sistemas SAAC prototipo puros, (dipiridil)lisina (DpK), (ditiazol)lisina (DTK), ácido (piridilamina)monoacético lisina (PAMAK) y Difenoil lisina (Difenoil K). La incorporación de SAAC en una secuencia peptídica o la conjugación con una molécula pequeña se realiza mediante acoplamiento de enlace amida convencional al ácido carboxílico o el grupo funcional amina del SAAC.

**Ejemplo 6: Radiomarcado de SAAC (complejos <sup>99m</sup>Tc-SAAC).** El radiomarcado de ligandos SAAC puede realizarse en los aminoácidos libres o como los derivados aminoacídicos *N*-protegidos apropiadamente utilizando metodologías similares, demostrando la facilidad de preparación y la flexibilidad del diseño de los ligandos SAAC. El radiomarcado con <sup>99m</sup>Tc(I)(CO)<sub>3</sub><sup>+</sup> se realizó en dos etapas usando los kits disponibles en el mercado IsoLink™ (Mallinckrodt) para formar el intermedio [<sup>99m</sup>Tc(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, que se hizo reaccionar con el SAAC apropiado (1 x 10<sup>-4</sup> M) en 0,5 ml de acetonitrilo. El vial cerrado herméticamente se calentó a 75 °C durante 30 minutos. Después de la refrigeración, la reacción se analizó para comprobar la pureza por HPLC usando una columna Vydac C18 (4,6 mm, 25 cm). La pureza radioquímica (RCP) se determinó a través de cromatografía líquida de alto rendimiento C18 (HPLC) y se mostró que era del 85 %. Aunque los resultados iniciales demostraron radiomarcado a concentraciones tan bajas como de 10<sup>-6</sup>M en ciertos casos, los rendimientos radioquímicos (RCY) fueron únicamente moderados, en el mejor de los casos ≤55 %.

**Ejemplo 7: Estabilidad del complejo: Experimentos de exposición a <sup>99m</sup>Tc.** Los complejos se analizaron por HPLC para comprobar la estabilidad frente a la exposición a cisteína e histidina en el tiempo. Los productos (sin vehículo) no mostraron degradación a través de análisis por HPLC después de la incubación con cisteína 100 mM o histidina 100 mM en solución de tampón fosfato (PBS), pH = 7,2 a 37 °C durante 18 h. Los complejos <sup>99m</sup>Tc-SAAC fueron estables en exposiciones en exceso de histidina y cisteína durante más de 18 horas a 37 °C para los quelantes DpK, DTK y PAMAK, sin embargo, el complejo aniónico <sup>99m</sup>Tc-DifenoilK fue mucho menos estable.

**Ejemplo 8: Síntesis Peptídica y Caracterización.** Los péptidos se preparan en un sintetizador de péptidos Advanced ChemTech 348 Ω usando hexafluorofosfato de *p*-benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU) como agente de acoplamiento. Un quelato protegido con Fmoc, o su complejo organometálico como la sal bromuro, se disuelve en DMF y se acopla a la cadena peptídica creciente usando aproximadamente un exceso de 4 veces de ligando. La duración de las etapas de acoplamiento para proporcionar una conversión completa se determina

exponiendo muestras de resinas tomadas de las mezclas de reacción a una solución que contiene ninhidrina. El tiempo hasta la conversión completa de la amina a la amida en ambos casos es idéntico a las condiciones usadas para los derivados aminoacídicos naturales. Como resultado, no es necesaria la modificación de los protocolos de acoplamiento peptídico convencionales. Los péptidos se escinden de la resina usando una solución de TFA que contiene etanoditiol (EDT, 2 %), agua (2 %) y triisopropilsilano (TIS, 2 %). Debido a la presencia de metionina, es necesaria la exclusión de oxígeno y el uso de EDT recién destilado para evitar la oxidación del tioéter en el sulfóxido. La precipitación de las sales TFA peptídicas se produce por la trituración con éter frío. Los sólidos resultantes se recogen por centrifugación y se lavan con éter frío. Tras la disolución en agua destilada y la liofilización, los compuestos se recogen en forma de sólidos.

10

**Ejemplo 9: Estudios de Distribución Tisular de Ratas Normales.** Los estudios de distribución tisular de ratas normales se realizaron con [ $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3\{\eta^3\text{-DpK}\}$ ], [ $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3\{\eta^3\text{-DTK}\}$ ] y [ $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3\{\eta^3\text{-PAMAK}\}$ ] en grupos de ratas Sprague Dawley macho ( $n = 4/\text{grupo}$ , 180-200 gramos cada una) 5, 30, 60 y 120 minutos después de la inyección. Los compuestos se inyectaron a través de la vena de la cola en solución salina (10  $\mu\text{Ci}/100 \mu\text{l}$ ). El aclaramiento de los tejidos seleccionados se muestra en la Tabla 5. Cada uno de los tres ligandos SAAC, [ $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3\{\eta^3\text{-DPK}\}$ ], [ $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3\{\eta^3\text{-DTK}\}$ ], y [ $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3\{\eta^3\text{-PAMAK}\}$ ], mostró perfiles farmacocinéticos y patrones de aclaramiento significativamente diferentes en los riñones y el hígado. [ $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3\{\eta^3\text{-DTK}\}$ ] se eliminó más lentamente de la sangre que [ $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3\{\eta^3\text{-DPK}\}$ ] o [ $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3\{\eta^3\text{-PAMAK}\}$ ]. Los tres ligandos SAAC tuvieron una acumulación y retención muy altas en el tracto gastrointestinal (GI). Estos datos demuestran que, en general, los ligandos SAAC con sustituciones lipófilas, muestran una alta excreción hepatobiliar. El diseño de los ligandos SAAC hidrófilos puede alterar la farmacocinética mitigando la lipofilicidad del complejo y favoreciendo potencialmente el aclaramiento renal, sobre el hígado y el GI. Tal resultado puede facilitar el desarrollo de radiofármacos de imagen molecular clínicamente pertinentes con propiedades farmacocinéticas deseables.

25 **Tabla 5.** Resultados de la distribución tisular seleccionada de complejos  $^{99m}\text{Tc}$ -SAAC, expresada como % de ID/g  $\pm$  (SEM) promedio

	5 Min	30 Min.	60 Min.	120 Min
<b>[<math>^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3\{\text{DPK}\}</math>]</b>				
Sangre	7,01 $\pm$ 1,38	1,12 $\pm$ 0,31	0,39 $\pm$ 0,16	0,18 $\pm$ 0,01
Hígado	16,28 $\pm$ 5,12	26,03 $\pm$ 1,50	22,71 $\pm$ 1,14	14,44 $\pm$ 2,75
Riñón	8,88 $\pm$ 3,20	9,72 $\pm$ 0,68	9,47 $\pm$ 1,23	7,08 $\pm$ 1,58
GI	4,65 $\pm$ 1,78	15,01 $\pm$ 1,82	24,46 $\pm$ 6,20	38,90 $\pm$ 5,94
<b>[<math>^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3\{\text{DTK}\}</math>]</b>				
Sangre	44,78 $\pm$ 11,26	31,50 $\pm$ 1,37	19,28 $\pm$ 1,21	10,55 $\pm$ 1,06
Hígado	14,11 $\pm$ 3,94	17,49 $\pm$ 1,10	20,30 $\pm$ 2,46	22,98 $\pm$ 3,60
Riñón	5,81 $\pm$ 1,35	8,19 $\pm$ 1,06	8,25 $\pm$ 0,41	8,79 $\pm$ 0,45
GI	4,55 $\pm$ 1,91	8,61 $\pm$ 1,42	11,59 $\pm$ 4,60	13,13 $\pm$ 2,34
<b>[<math>^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3\{\text{PAMAK}\}</math>]</b>				
Sangre	9,77 $\pm$ 1,79	3,19 $\pm$ 0,43	1,16 $\pm$ 0,07	0,59 $\pm$ 0,18
Hígado	10,93 $\pm$ 2,64	11,84 $\pm$ 1,38	4,69 $\pm$ 0,87	1,67 $\pm$ 0,26
Riñón	11,47 $\pm$ 2,52	6,79 $\pm$ 0,49	2,34 $\pm$ 0,26	0,86 $\pm$ 0,14
GI	2,95 $\pm$ 0,47	22,13 $\pm$ 5,61	33,40 $\pm$ 5,46	39,39 $\pm$ 15,73

**Ejemplo 10: Evaluación de las propiedades farmacocinéticas de Somatostatinas SAAC y DOTA en ratones con tumor AR42J.** Se ha incorporado SAAC DpK en el extremo N de Tyr-3-Octreótido, un agonista peptídico selectivo del receptor de somatostatina II (SSTRII). SAAC DpK se ha comparado con  $^{111}\text{In}$ -DOTA-Tyr-3-Octreótido, un agente de formación de imágenes para la detección carcinoide y otros tumores neuroendocrinos, con respecto a la distribución tisular, la captación y retención tumoral, el aclaramiento, y la ruta de excreción en ratones con xenoinjertos AR42J. Los resultados se muestran en la figura 1. Aunque tanto  $^{99m}\text{Tc}$ -DpK-Tyr-3-Octreótido como  $^{111}\text{In}$ -DOTA-Tyr-3-Octreótido muestran captación y retención en tejidos diana, tales como el tumor y el páncreas, la captación en el hígado y el GI de  $^{99m}\text{Tc}$ -DpK-Tyr-3-Octreótido es significativamente mayor que de  $^{111}\text{In}$ -DOTA-Tyr-3-Octreótido. Este resultado es similar a los datos obtenidos con el quelante en solitario en ratas, destacando de este modo la necesidad de desarrollar ligandos SAAC con un perfil farmacocinético que favorezca el aclaramiento renal.

**Ejemplo 11: Complejos  $^{99m}\text{Tc}$  de diversos ligandos ejemplares en Ratas Sprague-Dawley.** Los datos se presentan en la Tabla 6:

Tabla 6:

ES 2 574 514 T3

Comp.	Tejido	5 min	30 min	60 min	120 min
4	Sangre	0,83 ± 0,09	0,09 ± 0,02	0,02 ± 0	0,01 ± 0
	Hígado	1,61 ± 0,32	0,35 ± 0,08	0,28 ± 0,07	0,14 ± 0,02
	Riñón	6,86 ± 0,86	12,13 ± 2,36	12,54 ± 1	12,54 ± 0,81
	GI	0,57 ± 0,13	2,33 ± 0,61	3,62 ± 0,3	2,96 ± 0,44
	Músculo Esq.	0,09 ± 0,02	0,02 ± 0,01	0,01 ± 0	0,01 ± 0
42	Sangre	0,94 ± 0,19	0,22 ± 0,06	0,01 ± 0	0,03 ± 0,01
	Hígado	1,16 ± 0,09	1,06 ± 0,35	1,04 ± 0,18	0,72 ± 0,16
	Riñón	10,84 ± 1,25	9,07 ± 0,66	4,19 ± 0,57	1,63 ± 0,51
	GI	0,16 ± 0,03	1,16 ± 0,4	1,93 ± 0,37	2,27 ± 0,59
	Músculo Esq.	0,21 ± 0,03	0,05 ± 0,01	0,02 ± 0	0,01 ± 0
79	Sangre	0,36 ± 0,06	0,09 ± 0,02	0,09 ± 0,02	0,05 ± 0,01
	Hígado	3,55 ± 0,38	0,94 ± 0,28	0,88 ± 0,15	0,51 ± 0,08
	Riñón	4,56 ± 0,79	4,34 ± 1,07	3,36 ± 0,46	3,57 ± 0,96
	GI	1,63 ± 0,26	2,95 ± 1,27	4,03 ± 1,01	4,67 ± 1,18
	Músculo Esq.	0,1 ± 0,01	0,02 ± 0	0,02 ± 0	0,01 ± 0
18	Sangre	1,03 ± 0,14	0,45 ± 0,1	0,09 ± 0,02	0,09 ± 0,01
	Hígado	0,95 ± 0,14	3,02 ± 0,59	0,98 ± 0,22	0,44 ± 0,14
	Riñón	10,79 ± 1,97	17,05 ± 3,17	9,52 ± 2,54	3,94 ± 0,43
	GI	0,16 ± 0,01	1,96 ± 0,49	1,64 ± 0,64	2,53 ± 0,7
	Músculo Esq.	0,21 ± 0,05	0,09 ± 0,02	0,05 ± 0,01	0,02 ± 0
DPK	Sangre	0,58 ± 0,05	0,07 ± 0,01	0,03 ± 0,01	0,01 ± 0,00
	Hígado	3,36 ± 0,44	2,75 ± 0,11	2,59 ± 0,08	0,22 ± 0,06
	Riñón	6,05 ± 1,03	4,94 ± 0,11	4,93 ± 0,43	3,89 ± 0,42
	GI	0,49 ± 0,08	0,89 ± 0,07	1,46 ± 0,09	2,73 ± 0,57
	Músculo Esq.	0,09 ± 0,02	0,03 ± 0,00	0,03 ± 0,01	0,01 ± 0,00
6	Sangre	1,46 ± 0,21	0,47 ± 0,05	0,14 ± 0,04	0,04 ± 0,01
	Hígado	1,06 ± 0,34	0,45 ± 0,04	0,24 ± 0,04	0,09 ± 0,02
	Riñón	13,82 ± 2,81	34,1 ± 5,59	40,25 ± 5,17	33,18 ± 2,75
	GI	0,34 ± 0,12	1,05 ± 0,2	1,39 ± 0,24	1,21 ± 0,27
	Músculo Esq.	0,3 ± 0,04	0,1 ± 0,01	0,04 ± 0,01	0,01 ± 0
13	Sangre	1,18 ± 0,18	0,28 ± 0,03	0,09 ± 0,02	0,03 ± 0,01
	Hígado	0,8 ± 0,28	1,03 ± 0,21	0,86 ± 0,16	0,74 ± 0,14
	Riñón	6,65 ± 2,06	22,2 ± 3,9	25,4 ± 1,7	25,5 ± 3,4
	GI	0,09 ± 0,02	0,45 ± 0,11	0,84 ± 0,1	1,12 ± 0,37
	Músculo Esq.	0,22 ± 0,03	0,09 ± 0,02	0,03 ± 0,01	0,01 ± 0
2	Sangre	1,33 ± 0,2	1,14 ± 0,23	0,86 ± 0,17	0,72 ± 0,12
	Hígado	0,52 ± 0,07	0,55 ± 0,07	0,42 ± 0,08	0,39 ± 0,07
	Riñón	6,85 ± 1,85	10,7 ± 2,3	16,8 ± 4,8	10,2 ± 2,5
	GI	0,09 ± 0,02	0,44 ± 0,08	0,76 ± 0,31	1,22 ± 0,27
	Músculo Esq.	0,29 ± 0,04	0,22 ± 0,06	0,16 ± 0,03	0,09 ± 0,02
PAMAK	Sangre	0,63 ± 0,12	0,19 ± 0,03	0,07 ± 0,00	0,03 ± 0,01
	Hígado	1,26 ± 0,27	1,34 ± 0,29	0,56 ± 0,1	0,2 ± 0,06
	Riñón	6,4 ± 1,4	3,55 ± 0,49	1,14 ± 0,27	0,83 ± 0,09
	GI	0,18 ± 0,04	1,22 ± 0,34	1,82 ± 0,35	2,44 ± 1,18
	Músculo Esq.	0,15 ± 0,07	0,05 ± 0	0,02 ± 0,00	0,02 ± 0,01
DTK	Sangre	3,32 ± 0,82	2,33 ± 0,26	1,4 ± 0,07	0,76 ± 0,12
	Hígado	1,7 ± 0,42	1,93 ± 0,15	2,05 ± 0,041	2,61 ± 0,31
	Riñón	3,26 ± 1,04	4,71 ± 0,41	4,78 ± 0,14	4,83 ± 0,41
	GI	0,3 ± 0,15	0,59 ± 0,13	0,73 ± 0,29	0,87 ± 0,2
	Músculo Esq.	0,16 ± 0,05	0,16 ± 0,01	0,09 ± 0,02	0,12 ± 0,01

**Ejemplo 12:** Inhibición selectiva de la actividad enzimática de la anhidrasa carbónica. Los compuestos se ensayaron para comprobar su capacidad para inhibir isozimas de anhidrasa carbónica II y IX *in vitro*. Las enzimas humanas purificadas eran de R&D Systems (Minneapolis, MN). Las constantes de inhibición ( $K_i$ ) para CA-II y CA-IX se determinaron por el método de Pocker y Stone. Las tasas iniciales de hidrólisis de acetato de 4-nitrofenilo catalizada

por las diferentes isoformas de anhidrasa carbónica se midieron por espectrofotometría a 400 nm. Las soluciones de sustrato ( $1 \times 10^{-2}$  a  $1 \times 10^{-6}$  M) se prepararon en acetonitrilo anhidro. Se usó un coeficiente de extinción molar de  $18.000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$  para el 4-nitrofenolato formado por hidrólisis en las condiciones del experimento (Tris-HCl 9 mM, NaCl 81 mM, pH 7,4, 25 °C). Las concentraciones enzimáticas eran de 100 nM para CA-IX y de 30 nM para CA-II.

- 5 Las tasas de hidrólisis no enzimática, determinadas en ausencia de enzima añadida, se restaron de las tasas observadas. Las soluciones madre del inhibidor se fabricaron en agua desionizada con DMSO al 10-20 % (que no inhibe la actividad enzimática). Se añadieron diluciones de inhibidor a soluciones enzimáticas y se preincubaron durante 10 min para permitir la formación del complejo E-I antes de la adición de sustrato. Se incluyó acetazolamida en todos los ensayos como controles positivos. Los resultados para varios ejemplos se presentan en la Tabla 7.

10

**Tabla 7: Resumen de ensayo CA-IX**

Comp.	CI <sub>50</sub> CA-IX (nM)	CI <sub>50</sub> CA-II (nM)
21-Re	40	445
22-Re	23	170
23-Re	564	652
27-Re	42	140
28-Re	305	2159
29-Re	260	770
30-Re	189	405
31-Re	130	669

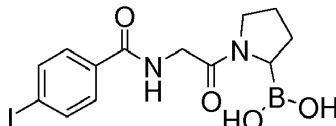
- Ejemplo 13: Estudios de Distribución Tisular en el Compuesto 22.** Los datos de distribución tisular se generaron con un análogo quelato de  $^{99m}\text{Tc}$  del Compuesto 22-Re en ratones con xenoinjerto HeLa. Los datos se presentan en la figura 2.

15

**Ejemplo 14: Estudios de Distribución Tisular con el Compuesto 16.** Los datos de distribución tisular se generaron con un análogo quelato de  $^{99m}\text{Tc}$  del Compuesto 16-Re en ratones con xenoinjerto HeLa. Los datos se presentan en la figura 9.

20

**Ejemplo 15:** Se realizaron experimentos de unión por saturación para la unión por saturación del Compuesto 80 y el Compuesto 48-Re a seprasa +/- células. Los resultados se presentan gráficamente en la figura 4. El Compuesto 80 marcado con  $^{123}\text{I}$  tiene la siguiente estructura:



25

**Ejemplo 16:** Las enzimas de seprasa se ensayaron y los resultados para varios compuestos se presentan en la Tabla 8.

**Tabla 8:**

Comp.	Descripción	FAP (CI <sub>50</sub> nM)	POP (CI <sub>50</sub> nM)	DPPIV (CI <sub>50</sub> nM)
48-Re	Re-DP-C5-Gly-Pro-Boro	21	102	25.400
38-Re	Re-PAMA-C5-Gly-Pro-Boro	3.533	11.400	19.620
39-Re	Re-di-metil imidazol-Gly-Pro-Boro	20	59	12.380

30

**Ejemplo 17:** Los datos de distribución tisular se generaron con un análogo quelato de Tc del Compuesto 48-Re en ratones normales. Los resultados se proporcionan en la figura 3.

**Ejemplo 18:** Los datos de distribución tisular se generaron para el Compuesto 80 marcado con  $^{123}\text{I}$  en ratones con xenoinjerto FaDu expresados como (% de ID/g). Los resultados se proporcionan en la figura 5.

35

**Ejemplo 19:** Las comparaciones de datos de distribución tisular para el Compuesto 80 marcado con  $^{123}\text{I}$  en ratones con xenoinjerto FaDu, H22(+) y H17(-) (% de ID/g), se presentan en las figuras 6, 7 y 8, respectivamente. Los datos se generaron en 1 h con bloqueo.

40

**Ejemplo 20:** Los datos de distribución tisular se generaron con un análogo quelato de  $^{99m}\text{Tc}$  del Compuesto 26-Re (es decir, 26-Tc) en ratones con xenoinjerto HeLa. Los datos se presentan en la figura 10.



**Ejemplo 21:** Los valores de  $Cl_{50}$  se determinaron para varios de los ejemplos de ligandos libres para complejos Tc-PSMA y se presentan en la Tabla 9.

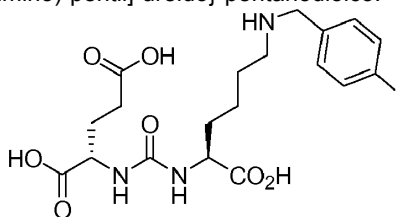
5

**Tabla 9:** Valores de  $Cl_{50}$ .

Comp./Complejo	Valor de $Cl_{50}$ (Ligando Libre)
Glu-urea-Lys-DP-Re	>2000 (98)
Glu-urea-Lys-PAMA-Re	>2000 (31)
Glu-urea-Lys-DIMK	600
Glu-urea-Glu-C4-DP-Re	580(1700)
Glu-urea-Lys-PEG2DP-Re	215
Glu-urea-Lys-PEG4DP-Re	866
Glu-urea-Lys-PEG8DP-Re	1747
Compuesto 76-Re	113
Compuesto 77-Re	696
Compuesto 78-Re	180
Compuesto 36-Re	25
Compuesto 74-Re	57
Compuesto 75-Re	>2000
Compuesto 73-Re	>2000
Glu-urea-Lys-C14-DpK-Re	106 (23)
Glu-urea-Lys-C14(suberato)-DqK-Re	25
Glu-urea-Lys-C 14-PAMA-Re	37
Glu-urea-Lys-C 14-DP-Re	279(246)
Glu-urea-Lys-suberato-PAMA-K-Re	26
Compuesto 35-Re	111
Glu-urea-Lys-suberato-Lys-NMI-Re	126

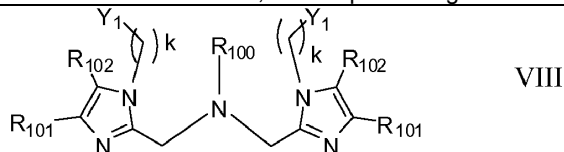
**Ejemplo 22:** Las comparaciones de los datos de distribución tisular para el Compuesto 36 en ratones de xenoinjerto LNCaP expresada como % de ID/g se presentan en la figura 12.

10 **Ejemplo 23:** Las comparaciones de los datos de distribución tisular para los Compuestos 85, 76-Re, 77-Re, 78-Re, 33-Re y 36-Re en ratones de xenoinjerto LNCaP, se presentan en la figura 13. El Compuesto 85 marcado con  $^{123}I$  es ácido 2-{3-[1-Carboxi-5-(4-yodo-bencilamino)-pentil]-ureido}-pentanodioico:



15 La siguiente tabla (Tabla 10) es una enumeración de compuestos de Fórmula VII, VIII, IX y X que pueden prepararse en general usando los métodos que se han descrito anteriormente. Se espera que estos compuestos muestren propiedades y actividades similares a los que se han ilustrado anteriormente.

20 **Tabla 10.** Compuestos de las Fórmulas VIII, IX, X, XI y XIII, en las que  $R_{100}$ ,  $R_{101}$ ,  $R_{102}$  y X son intercambiables como se ilustra a continuación, en las que n es igual a 1-12.



VIII

				IX	
				X	
				XI	
				XII	
Comp. N°	R <sub>100</sub>	R <sub>101</sub>	R <sub>102</sub>	Y <sub>1</sub>	Z <sub>1</sub>
100	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH-(NH <sub>2</sub> )CO <sub>2</sub> H	H	H	H	N/A
101	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH-(NH <sub>2</sub> )CO <sub>2</sub> H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	N/A
102	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH-(NH <sub>2</sub> )CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CO <sub>2</sub> H	N/A
103	C(O)CH <sub>2</sub> (CH)-NH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	N/A
104	C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(CH)NH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	N/A
105	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CO <sub>2</sub> H	CH <sub>2</sub> C(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> C(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> C(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N/A
106	(CC)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH-(NH <sub>2</sub> )CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>n</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>n</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>n</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	N/A
107	(CHCH)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CHNH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> NH <sub>2</sub>	N/A
108	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (CHOH)-(CH <sub>2</sub> )CHNH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(O)NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(O)NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(O)NH <sub>2</sub>	N/A
109	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CHNH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N/A
110	(CH<2<) <sub>n</sub> NHCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	N/A
111	(CH<2<) <sub>n</sub> NHCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> C(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> C(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> C(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	N/A
112	(CH<2<) <sub>n</sub> OCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> P(O)(OH) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> P(O)(OH) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> P(O)(OH) <sub>2</sub>	N/A
113	(CH<2<) <sub>n</sub> OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> B(OH) <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> B(OH) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> B(OH) <sub>2</sub>	N/A
114	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> Ph(SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	CH <sub>2</sub> (15-Corona-5)	CH <sub>2</sub> (15-Corona-5)	CH <sub>2</sub> (15-Corona-5)	N/A
115	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CH(CO <sub>2</sub> H)(NH C(S)NH)Ph(SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	CH <sub>2</sub> (18-Corona-6)	CH <sub>2</sub> (18-Corona-6)	CH <sub>2</sub> (18-Corona-6)	N/A
116	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH(NH <sub>2</sub> )CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (tetrazol)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (tetrazol)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (tetrazol)	N/A
117	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH(NH <sub>2</sub> )CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (oxazol)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (oxazol)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (oxazol)	N/A
118	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(NH <sub>2</sub> )CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (aziridina)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (aziridina)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (aziridina)	N/A
119	C(O)CH <sub>2</sub> (CH)-NH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (triazol)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (triazol)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (triazol)	N/A
120	C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(CH)NH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (imidazol)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (imidazol)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (imidazol)	N/A
121	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (pirazol)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (pirazol)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (pirazol)	N/A
122	(CC)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH-(NH <sub>2</sub> )CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (tiazol)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (tiazol)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (tiazol)	N/A
123	(CHCH)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CHNH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -(ácido hidroxámico)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -(ácido hidroxámico)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -(ácido hidroxámico)	N/A
124	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (CHOH)-(CH <sub>2</sub> )CHNH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -(fosfonato)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -(fosfonato)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -(fosfonato)	N/A

125	(CH <sub>2</sub> )(CHOH)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CHNH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -(fosfinato)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -(fosfinato)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -(fosfinato)	N/A
126	(CH<2<) <sub>n</sub> NHCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (tiol)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (tiol)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (tiol)	N/A
127	(CH<2<) <sub>n</sub> NHCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (tioéter)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (tioéter)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (tioéter)	N/A
128	(CH<2<) <sub>n</sub> OCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -(polisacárido)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -(polisacárido)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -(polisacárido)	N/A
129	(CH<2<) <sub>n</sub> OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (sacárido)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (sacárido)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (sacárido)	N/A
130	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> Ph(SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (nucleótido)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (nucleótido)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (nucleótido)	N/A
131	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CH(CO <sub>2</sub> H)(NH)- CS(NH)Ph(SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (oligonucleótido)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (oligonucleótido)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (oligonucleótido)	N/A
132	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH-(NH <sub>2</sub> )CO <sub>2</sub> H	H	H	H	CO <sub>2</sub> H
133	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH-(NH <sub>2</sub> )CO <sub>2</sub> H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CO <sub>2</sub> H
134	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH-(NH <sub>2</sub> )CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CO <sub>2</sub> H	(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>
135	C(O)CH <sub>2</sub> (CH)- NH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> NH <sub>2</sub>
136	C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - (CH)NH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OH
137	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CO <sub>2</sub> H	CH <sub>2</sub> C(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> C(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> C(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> SH
138	(CC)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH- (NH <sub>2</sub> )CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>n</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>n</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>n</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Aminoácido
139	(CHCH)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - CHNH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> NH <sub>2</sub>	Piridina
140	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (CHOH)- (CH <sub>2</sub> )CHNH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(O)NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(O)NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(O)NH <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H
141	(CH <sub>2</sub> )(CHOH)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CHNH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CO <sub>2</sub> H
142	(CH<2<) <sub>n</sub> NHCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>
143	(CH<2<) <sub>n</sub> NHCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> C(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> C(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> C(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> NH <sub>2</sub>
144	(CH<2<) <sub>n</sub> OCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> P(O)OH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> P(O)(OH) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> P(O)(OH) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OH
145	(CH<2<) <sub>n</sub> OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> B(OH) <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> B(OH) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> B(OH) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> SH
146	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> Ph(SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	CH <sub>2</sub> (15-Corona-5)	CH <sub>2</sub> (15-Corona-5)	CH <sub>2</sub> (15-Corona-5)	Aminoácido
147	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CH(CO <sub>2</sub> H)(NH)- CS(NH)Ph(SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	CH <sub>2</sub> (18-Corona-6)	CH <sub>2</sub> (18-Corona-6)	CH <sub>2</sub> (18-Corona-6)	Piridina
148	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH(NH <sub>2</sub> )CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (tetrazol)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (tetrazol)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (tetrazol)	CO <sub>2</sub> H
149	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH(NH <sub>2</sub> )CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (oxazol)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (oxazol)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (oxazol)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CO <sub>2</sub> H
150	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(NH <sub>2</sub> )CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (aziridina)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (aziridina)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (aziridina)	(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>
151	C(O)CH <sub>2</sub> (CH)- NH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (triazol)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (triazol)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (triazol)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> NH <sub>2</sub>
152	C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - (CH)NH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (imidazol)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (imidazol)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (imidazol)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OH
153	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (pirazol)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (pirazol)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (pirazol)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> SH
154	(CC)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH- (NH <sub>2</sub> )CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (tiazol)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (tiazol)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (tiazol)	Aminoácido
155	(CHCH)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - CHNH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -(ácido hidroxámico)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -(ácido hidroxámico)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -(ácido hidroxámico)	Piridina
156	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (CHOH)- (CH <sub>2</sub> )CHNH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -(fosfonato)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -(fosfonato)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -(fosfonato)	CO <sub>2</sub> H
157	(CH <sub>2</sub> )(CHOH)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CHNH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -(fosfinato)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -(fosfinato)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -(fosfinato)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CO <sub>2</sub> H
158	(CH<2<) <sub>n</sub> NHCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (tiol)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (tiol)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (tiol)	(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>
159	(CH<2<) <sub>n</sub> NHCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (tioéter)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (tioéter)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (tioéter)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> NH <sub>2</sub>
160	(CH<2<) <sub>n</sub> OCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -(polisacárido)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -(polisacárido)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -(polisacárido)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OH
161	(CH<2<) <sub>n</sub> OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (sacárido)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (sacárido)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (sacárido)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> SH
162	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> Ph(SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (nucleótido)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (nucleótido)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (nucleótido)	Aminoácido
163	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CH(CO <sub>2</sub> H)(NH)- CS(NH)Ph(SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (oligonucleótido)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (oligonucleótido)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (oligonucleótido)	Piridina

## EQUIVALENTES

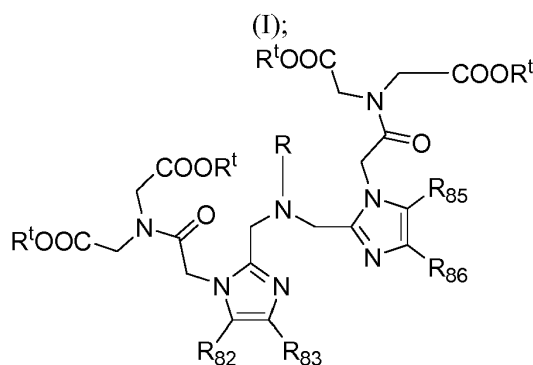
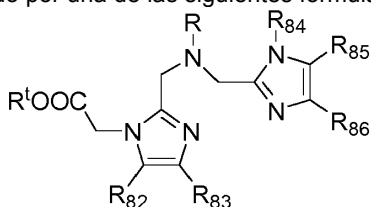
La presente divulgación no se limitará en cuanto a las realizaciones particulares descritas en esta solicitud. La presente divulgación no se limitará únicamente por los términos de las reivindicaciones adjuntas. Debe apreciarse que esta divulgación no se limita a los métodos, reactivos, composiciones de compuestos o sistemas biológicos particulares, que, por supuesto, pueden variar. También se entenderá que la terminología usada en el presente documento es con fines de descripción de las realizaciones particulares únicamente, y no pretende ser limitante.

Además, cuando las características o aspectos de la divulgación se describen en cuanto a grupos de Markush, los expertos en la técnica reconocerán que la divulgación también se describe de este modo en cuanto a cualquier miembro o subgrupo individual de miembros del grupo Markush.

Como se entenderá por un experto en la técnica, para cualquiera y todos los fines, particularmente en cuanto a proporcionar una descripción escrita, todos los rangos desvelados en el presente documento también incluyen cualquier y todos los posibles sub-rangos y combinaciones de sub-rangos de los mismos. Cualquier rango enumerado puede reconocerse fácilmente como que describe y permite lo suficiente que el mismo rango se descomponga en al menos mitades equivalentes, tercios, cuartos, quintos, décimos, etc. Como ejemplo no limitante, cada rango analizado en el presente documento puede descomponerse fácilmente en un tercio inferior, tercio medio y tercio superior, etc. Como también se entenderá por un experto en la técnica, todo lenguaje, tal como "hasta", "al menos", "mayor de", "menor de", y similares, incluye el número citado y se refiere a rangos que pueden descomponerse posteriormente en sub-rangos como se ha analizado anteriormente. Finalmente, como se entenderá por un experto en la técnica, un rango incluye cada miembro individual.

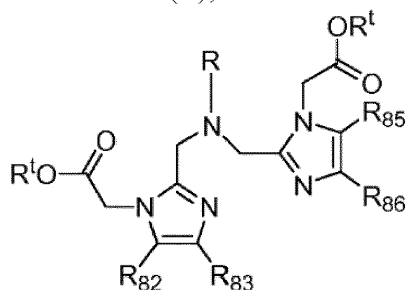
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por una de las siguientes fórmulas (I), (II) o (III):



5

(II); o



(III)

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;  
en las que:

- 10 R<sup>t</sup> es H, un grupo alquilo C<1<-C<8<, un ión amonio, un ión de metal alcalino, o un ión de metal alcalinotérreo;  
R<sub>84</sub> es alquilo;  
R es H, CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>C(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>(18-Corona-6), CH<sub>2</sub>(15-Corona-5), C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(CH)(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H, (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>d</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>Ph(SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>P(O)OH<sub>2</sub>,  
15 (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>OCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>NHCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>NHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>CO<sub>2</sub>H,  
(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>CO<sub>2</sub>H, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>CH(CO<sub>2</sub>H)(NHC(S)NH)Ph(SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>C(CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>B(OH)<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(triazol),  
(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(tiol), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(tioéter), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(tiazol), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(tetrazol), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(sacárido), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(pirazol),  
(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(polisacárido), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(fosfonato), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(fosfinato), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(oxazol), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(oligonucleótido),  
(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(nucleótido), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(imidazol), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(ácido hidroxámico), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>,  
20 (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(aziridina), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>,  
(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H, (CH=CH)(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H,

(C=C)(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H, CH(CO<sub>2</sub>H)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,  
 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H, o CH(CO<sub>2</sub>H)(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H;  
 cada uno de R<82<, R<83<, R<85< y R<86< es independientemente H, F, Cl, Br, I, NO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>CH<sub>3</sub>,  
 5 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>C(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>(18-Corona-6), CH<sub>2</sub>(15-Corona-5),  
 C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(CH)(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H, (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>d</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>Ph(SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>P(O)OH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>OCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>NHCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>NHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>CO<sub>2</sub>H, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>CO<sub>2</sub>H,  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>CH(CO<sub>2</sub>H)(NHC(S)NH)Ph(SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>C(CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>B(OH)<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(triazol), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(tiol),  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(tioéter), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(tiazol), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(tetrazol), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(sacárido), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(pirazol), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(polisacárido),  
 10 (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(fosfonato), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(fosfinato), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(oxazol), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(oligonucleótido), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(nucleótido),  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(imidazol), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(ácido hidroxámico), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H,  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(aziridina), (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H,  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H, (CH=CH)(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H, (C≡C)(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H;  
 x es un número entero de 3 a 9 inclusivamente; y

15 cada d es independientemente un número entero en el intervalo de 0 a 6 inclusive.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sub>84</sub> es alquilo sin sustituir.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R es

20

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H;  
 -CH(CO<sub>2</sub>H)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;  
 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H;  
 -CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>CO<sub>2</sub>H;  
 25 -CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H; o  
 -CH(CO<sub>2</sub>H)(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H;

25

en el que x es un número entero de 3 a 9 inclusivamente.

30 4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R<sub>82</sub>, R<sub>83</sub>, R<sub>85</sub> y R<sub>86</sub> son H.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que R<sup>t</sup> es un grupo alquilo C<1<-C<6<.

6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que R<sup>t</sup> es un grupo alquilo C<1<-C<4<.

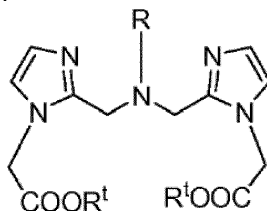
35

7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que R<sup>t</sup> es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo o *terc*-butilo.

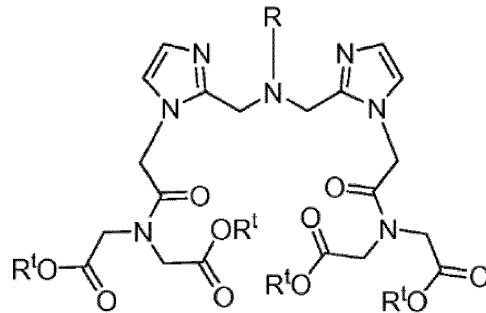
8. El compuesto de la reivindicación 4, en el que cada R<sup>t</sup> es independientemente H o *terc*-butilo.

40

9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, en el que el compuesto se representa por una de las siguientes fórmulas:



o



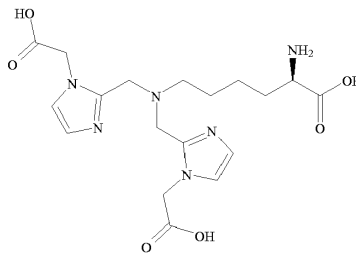
en las que:

R<sup>t</sup> es H;

- 5 R se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, tioalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, hidroxiacilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>-R<sub>80</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H, CH(CO<sub>2</sub>H)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>CO<sub>2</sub>H, CH<2<(CH<2<)<sub>x</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H y CH(CO<sub>2</sub>H)(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H;
- 10 R<sub>80</sub> es independientemente en cada caso carboxilato, carboxamido, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, amino o aminoácido; y d es un número entero en el intervalo de 0 a 12.

10. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

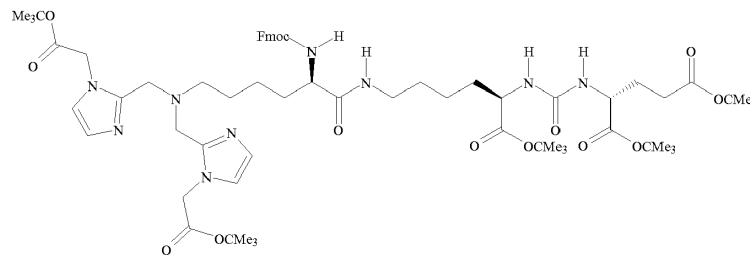
(a)



(1)

15 ácido 2,2'-(2,2'-(5-amino-5-carboxipentilazanodil)bis(metileno)-bis(1H-imidazol-2,1-diil)diacético);

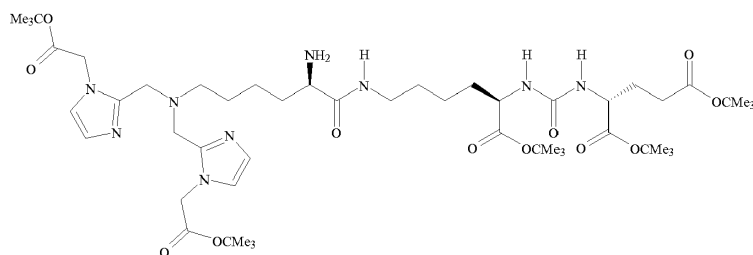
(b)



(2)

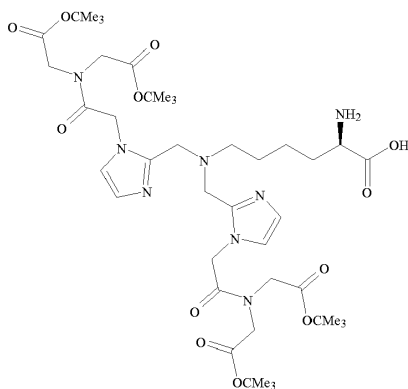
20 5-(4-(bis((1-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)butil)-1-(9H-fluoren-9-il)-3,6,14-trioxo-2-oxa-4,7,13,15-tetraaza-octadecano-12,16,18-tricarboxilato de (5S,12S,16S)-tri-*tert*-butilo;

(c)



(3)

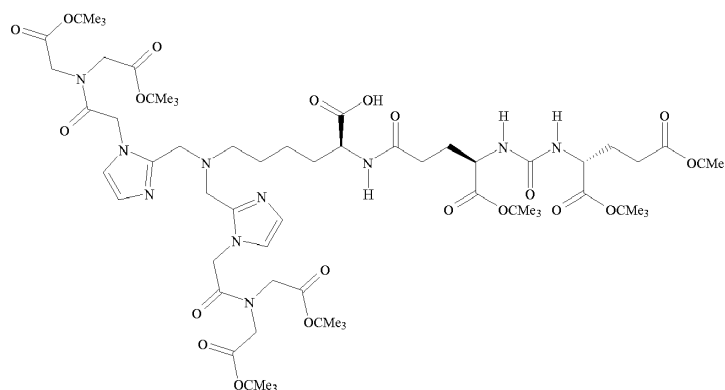
7-amino-1-(1-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)-2-((1-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)-8,16-dioxo-2,9,15,17-tetraazaicosan-14,18,20-tricarboxilato de (7S,14S,18S)-tri-*tert*-butilo;  
(d)



(4)

5

ácido (S)-2-amino-6-(bis((1-(2-(bis(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)hexanoico;  
(e)

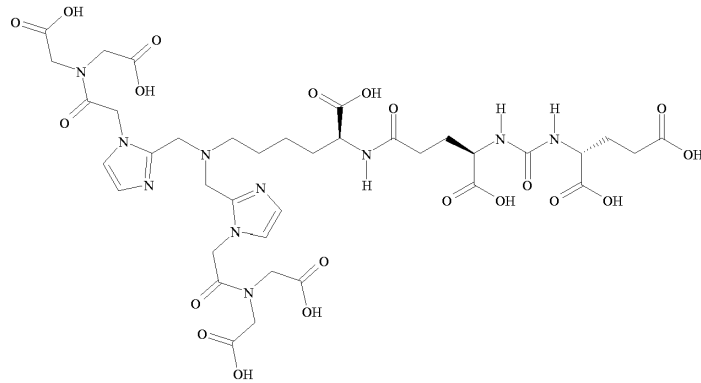


(5)

10

ácido (2S,7S,11S)-2-(4-(bis((1-(2-(bis(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)butil)-7,11-bis(*tert*-butoxicarbonil)-16,16-dimetil-4,9,14-trioxo-15-oxa-3,8,10-triazaheptadecan-1-oico; y  
(f)

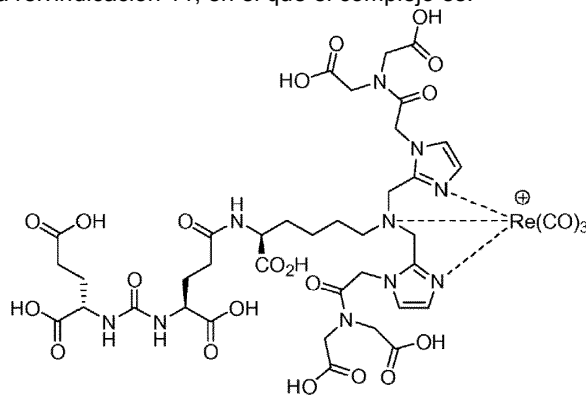




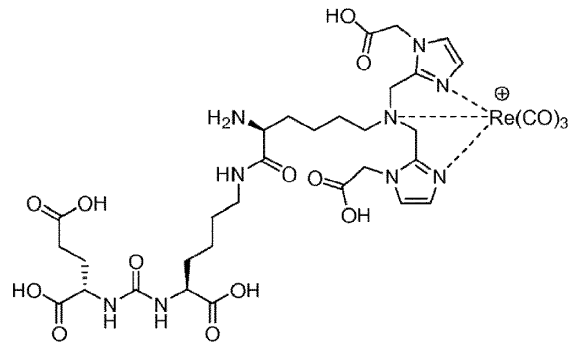
(6)

ácido (7S, 12S, 16S)-1-(1-(2-(bis(carboximetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)-2-((1-(2-(bis(carboximetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)-9,14-dioxo-2,8,13,15-tetrazaoctadecano-7,12,16,18-tetracarboxílico.

- 5
11. Un complejo que comprende un radionúclido y el compuesto de la reivindicación 10.
  12. El complejo de la reivindicación 11, en el que el radionúclido es tecnecio, renio, cobalto, molibdeno, rutenio, indio, lutecio, galio, itrio o hierro.
- 10
13. El complejo de la reivindicación 11, en el que el radionúclido es tecnecio o renio.
  14. El complejo de la reivindicación 11, en el que el radionúclido es tecnecio-99m o renio-188.
- 15 15. El complejo de la reivindicación 11, en el que el complejo es:



o



en el que Re también puede ser Tc.

20

FIG. 1

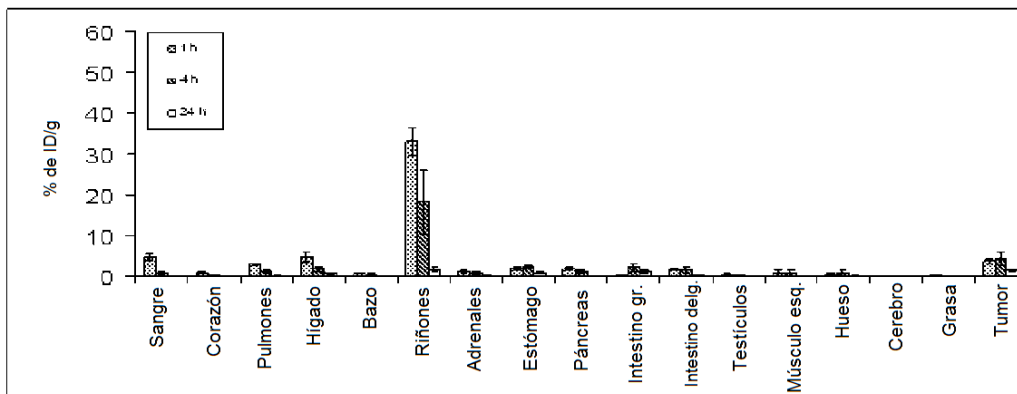
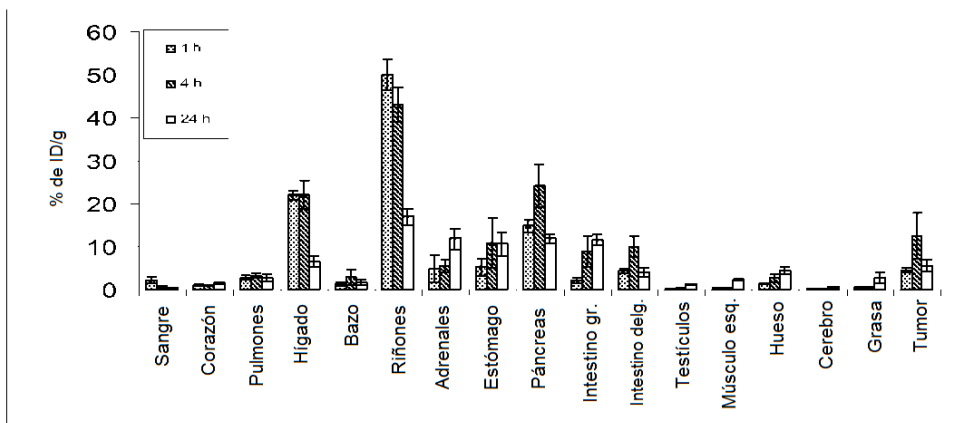
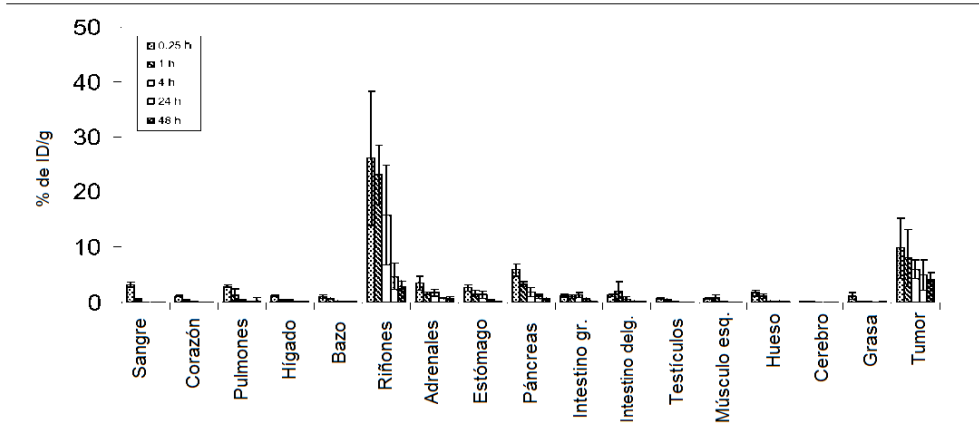


FIG. 2

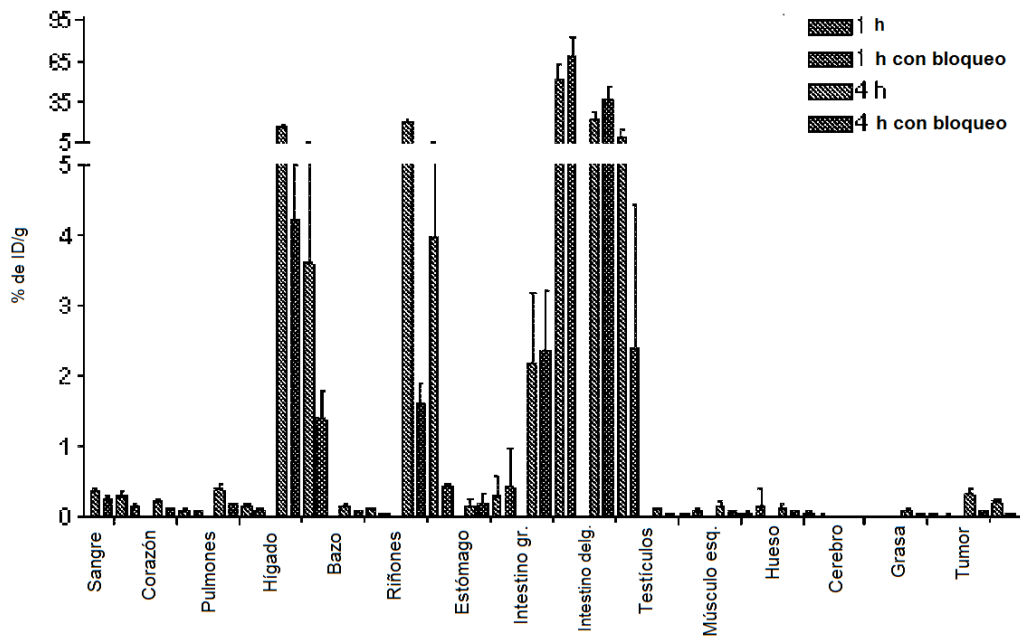
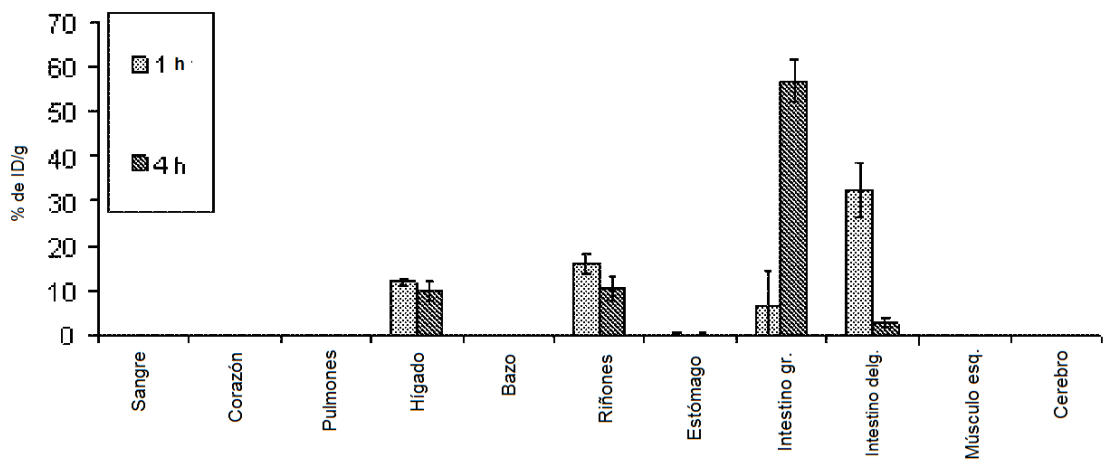
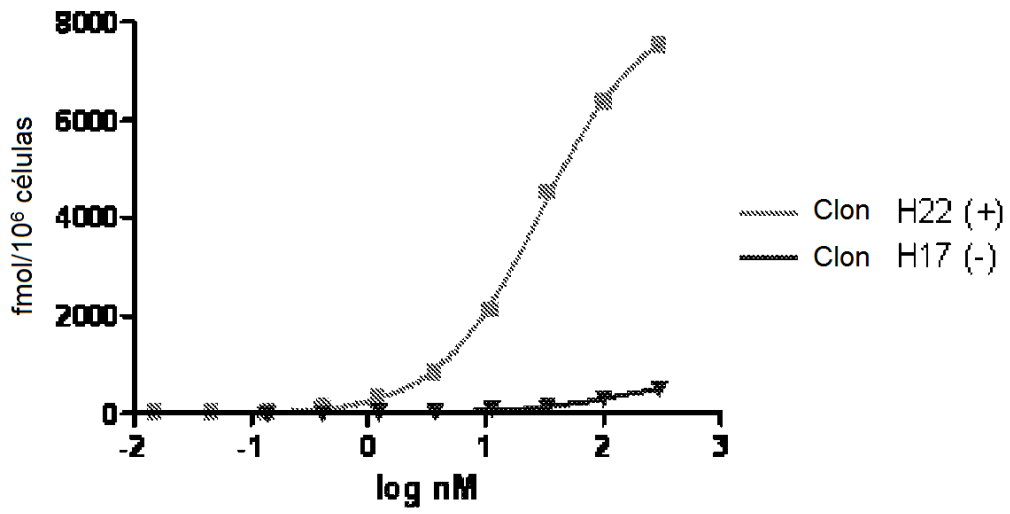


FIG. 3

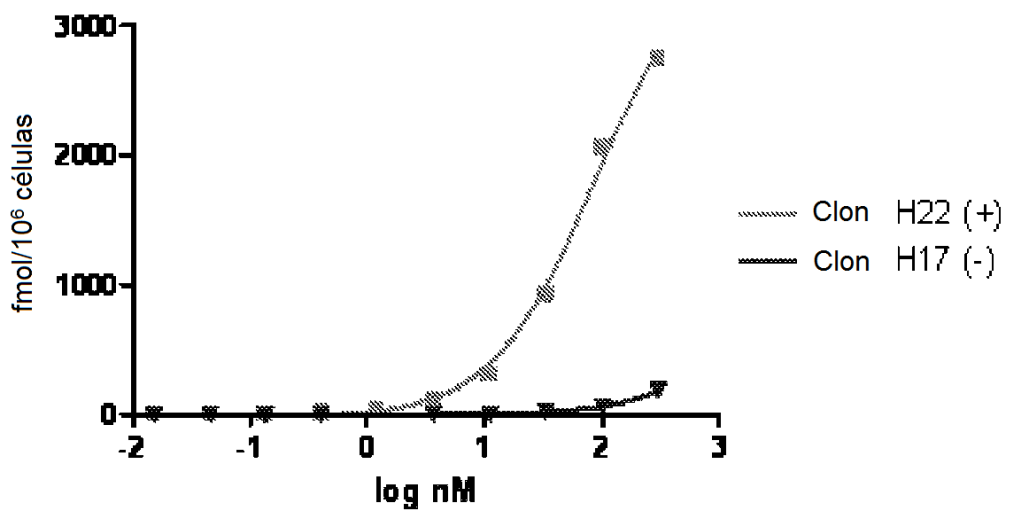


**FIG. 4**

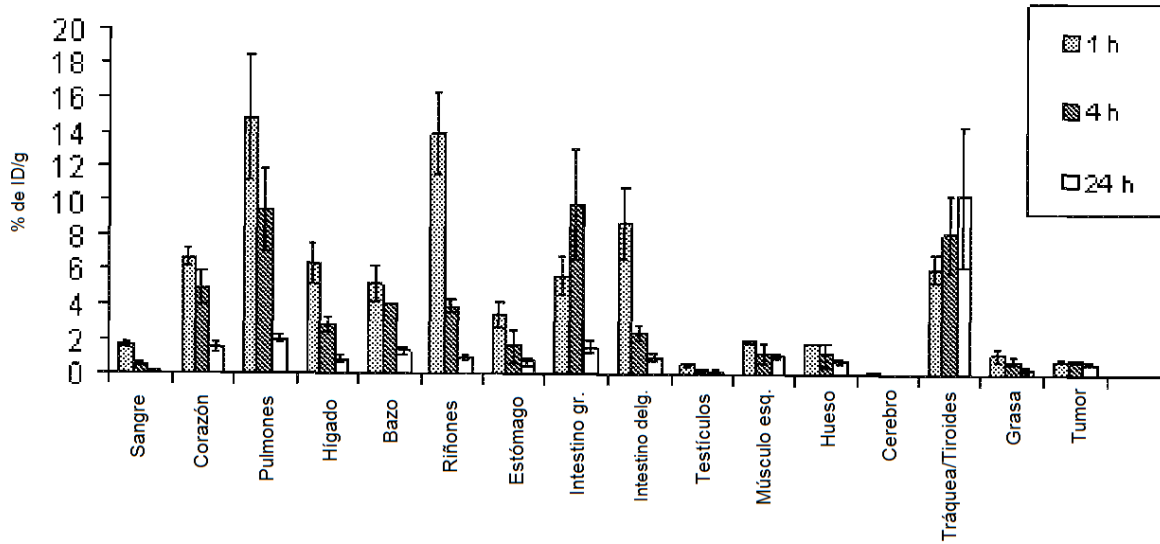
Ejemplo 80 Unión por Saturación



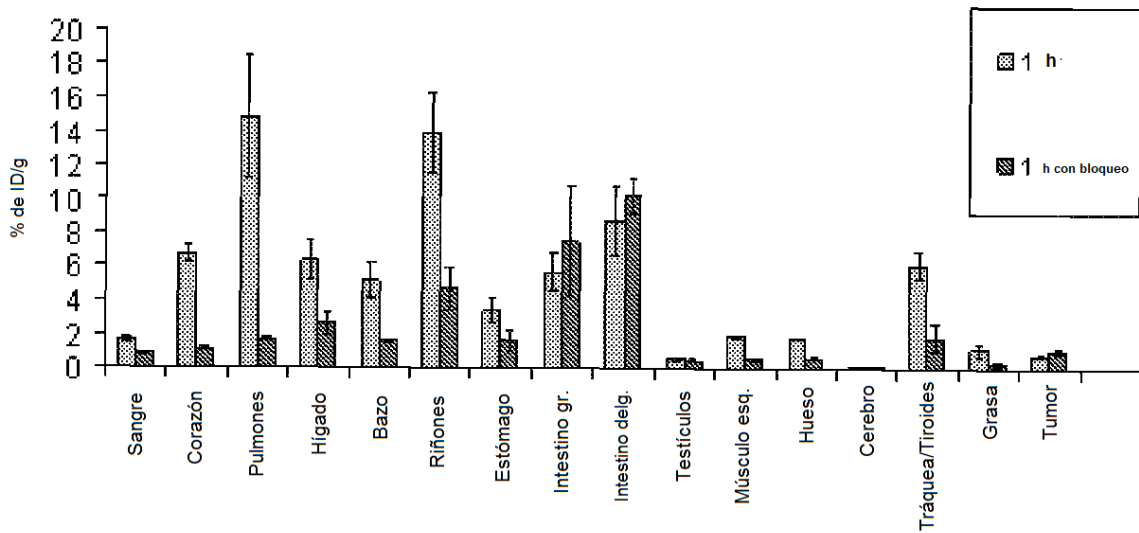
Ejemplo 48 Unión por Saturación



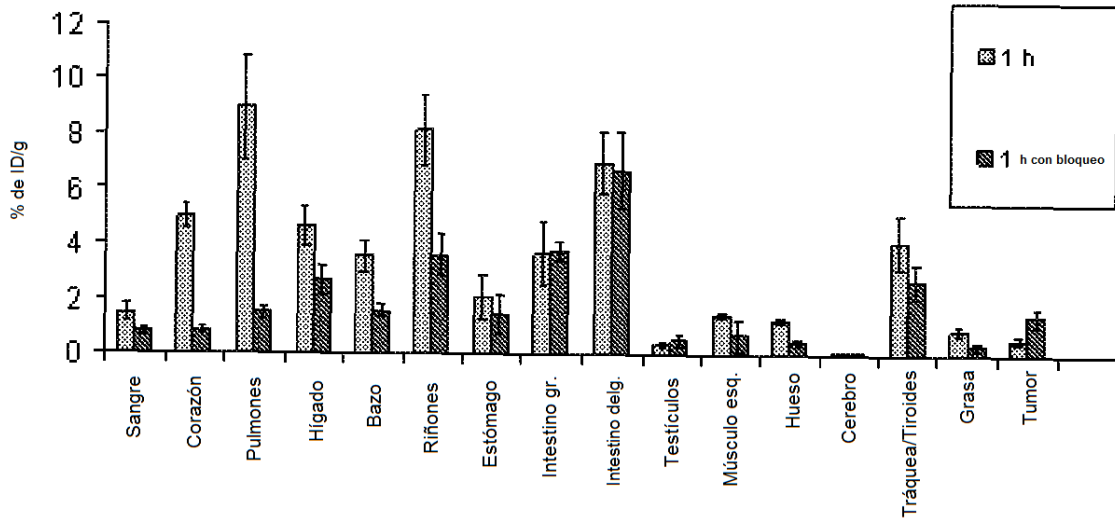
**FIG. 5**



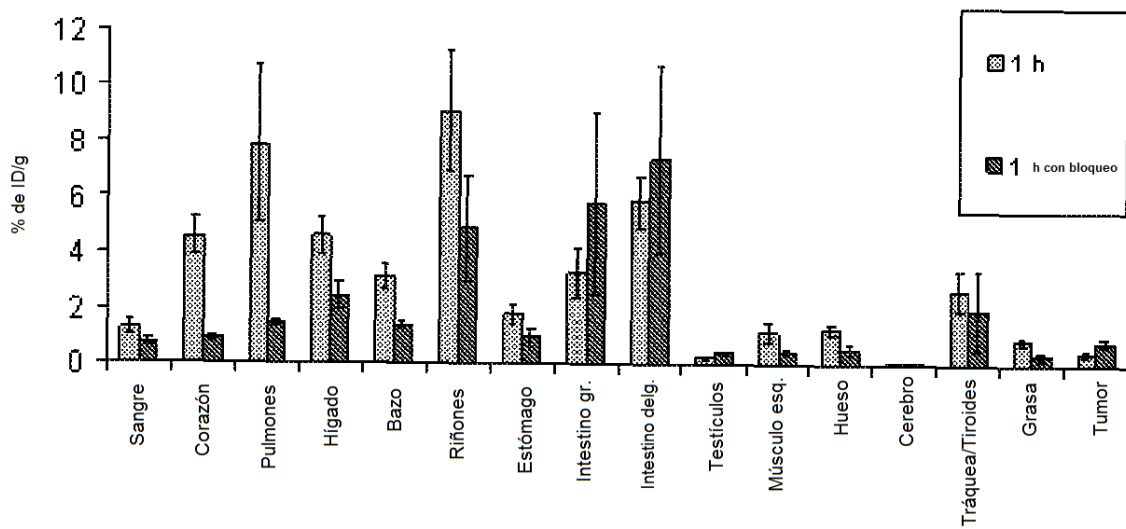
**FIG. 6**



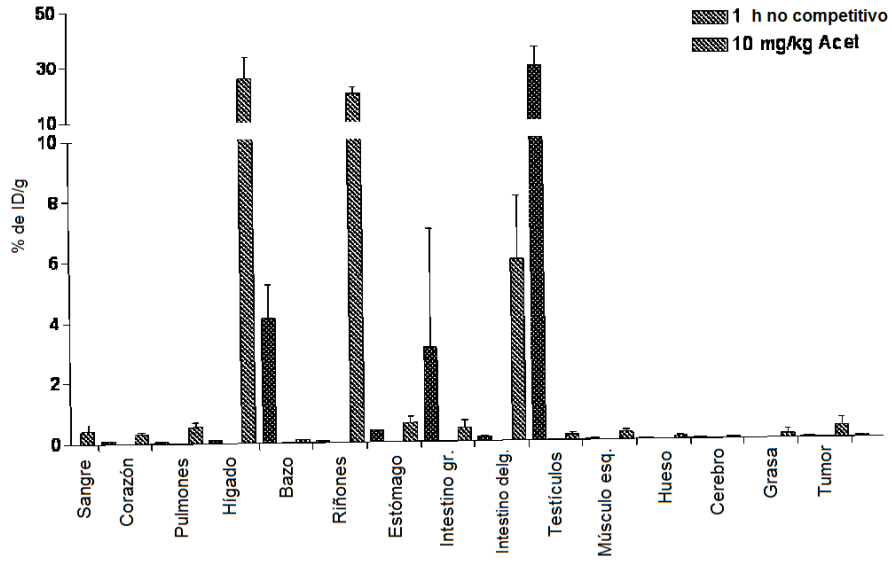
**FIG. 7**



**FIG. 8**



**FIG. 9**



**FIG. 10**

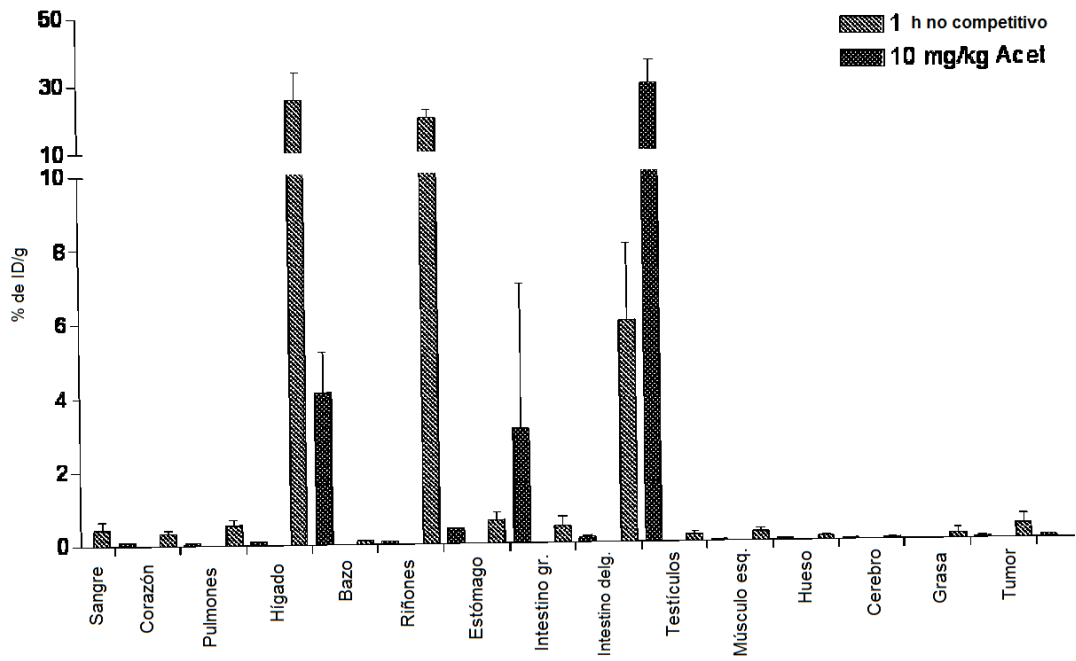


FIG. 11

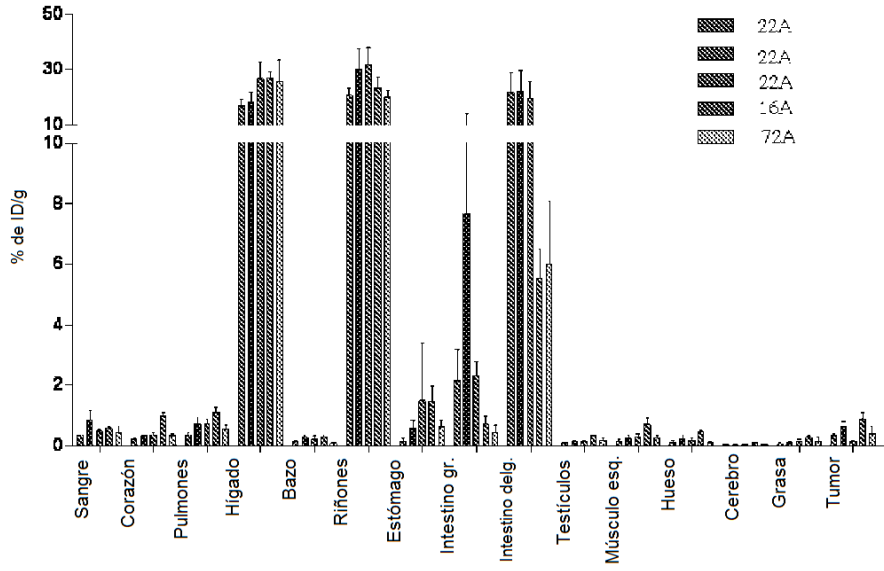
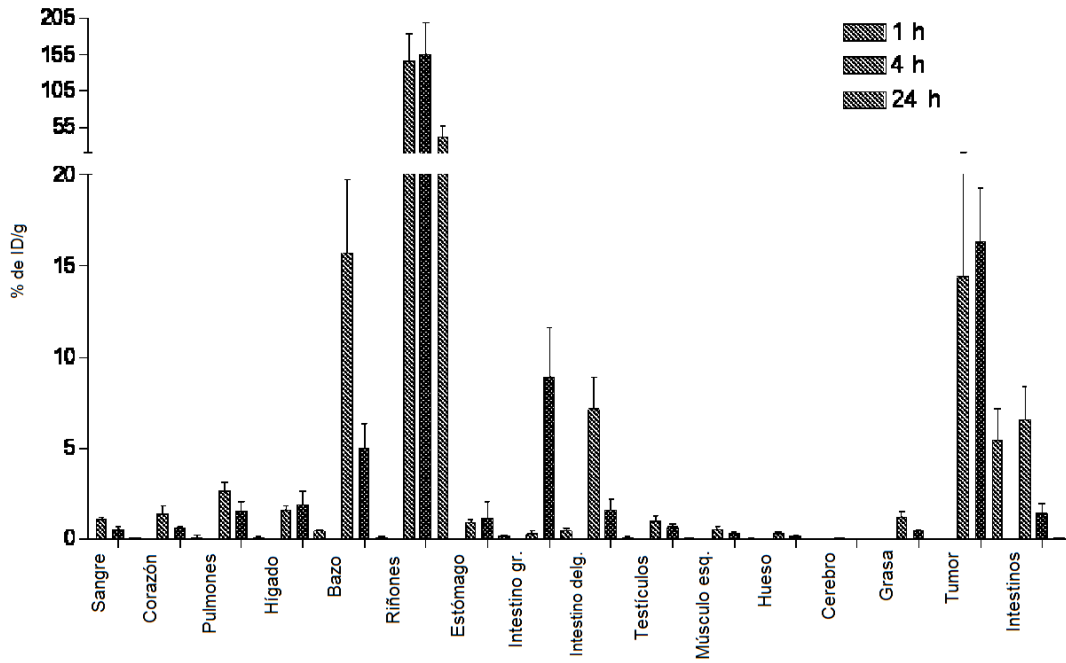


FIG. 12





**FIG. 13**

