

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 595 128**

51 Int. Cl.:

C07D 213/38 (2006.01)

C07C 275/24 (2006.01)

A61K 51/08 (2006.01)

A61K 51/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.12.2009 PCT/US2009/066836**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.06.2010 WO10065902**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2009 E 09775429 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016 EP 2389361**

54 Título: **Complejos de tecnecio y renio-bis(heteroarilo) y métodos de uso de los mismos para inhibir PSMA**

30 Prioridad:

05.12.2008 US 120226 P

21.05.2009 US 180341 P

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

27.12.2016

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;
JOYAL, JOHN;
MARESCA, KEVIN, P.;
LU, GENLIANG y
HILLIER, SHAWN

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 595 128 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

Complejos de tecnecio y renio-bis(heteroarilo) y métodos de uso de los mismos para inhibir PSMA.

5 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES DE PATENTE RELACIONADAS

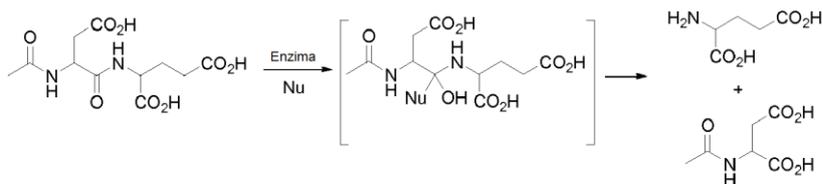
Esta solicitud reivindica las ventajas de las Solicitudes de Patente Provisional de Estados Unidos 61/120.226, presentada el 5 de diciembre de 2008, y 61/180.341, presentada el 21 de mayo de 2009.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención se refiere generalmente al campo de los radiofármacos y su uso en medicina nuclear como marcadores, agentes de formación de imágenes y para el tratamiento de diversas patologías. Se sabe bien que los tumores pueden expresar proteínas únicas asociadas a su fenotipo maligno, o pueden sobreexpresar proteínas constituyentes normales en mayor número que las células normales. La expresión de proteínas distintas sobre la superficie de las células tumorales ofrece la oportunidad de diagnosticar y caracterizar la enfermedad sondeando la identidad fenotípica y la composición bioquímica y la actividad del tumor. Las moléculas radioactivas que se unen selectivamente a las proteínas de superficie celular de tumor específicas proporcionan una ruta atractiva para la formación de imágenes y el tratamiento de tumores en condiciones no invasivas. En particular, los presentes inventores han descubierto que los ligandos radiomarcados para la proteína PSMA, a menudo sobreexpresados sobre muchas células cancerosas proporcionan una ruta atractiva no para el direccionamiento de formación de imágenes y selectivo no invasivo de células cancerosas.

Al menos 1 millón de hombres padecen cáncer de próstata y se estima que la enfermedad afectará a uno de cada seis hombres de entre 60 y 80 años en Estados Unidos. Hay más de 300.000 casos nuevos de cáncer de próstata diagnosticados cada año. El cáncer de próstata afectará a uno de cada seis hombres en Estados Unidos y la mortalidad a causa de la enfermedad está en segundo lugar, detrás del cáncer de pulmón. Se estima que actualmente se gastan 2 billones de dólares en todo el mundo en terapias quirúrgicas, de radiación y de medicamentos y en tratamientos mínimamente invasivos, un billón de dólares del gasto es en Estados Unidos. Actualmente no hay una terapia eficaz para el cáncer de próstata recurrente, metastásico, independiente del andrógeno. Se necesitan nuevos agentes que permitan una visualización rápida del cáncer de próstata y una orientación específica para permitir la radioterapia presente.

La dipeptidasa ácida alfa-enlazada N-acetilada (NAALADasa), también conocida como glutamato carboxipeptidasa II (GCP II) es una neuropeptidasa que escinde N-acetilaspártico-glutamato (NAAG) en N-acetilaspártato y glutamato en el sistema nervioso, véase a continuación, que representa la escisión hidrolítica de NAAG por NAALDasa a través del intermedio tetraédrico. La enzima es una proteína tipo II de la clase co-catalítica de metalopeptidasas, que contiene dos átomos de zinc en el sitio activo.



40

Independientemente de su caracterización en el sistema nervioso, se demostró que una forma de NAALADasa se expresa en altos niveles en adenocarcinomas prostáticos humanos y se designó el antígeno de membrana específica de la próstata (PSMA). El gen NAALADasa/PSMA se conoce por producir múltiples formas de empalme de ARNm y en base a la evidencia inmunohistoquímica precedente, se ha asumido que el cerebro humano y la próstata expresaban isoformas diferentes de la enzima.

El antígeno de membrana específico de la próstata humano (PSMA), también conocido como folato hidrolasa I (FOLH1), es una glicoproteína transmembrana de tipo II de 750 aminoácidos que se expresa principalmente en el epitelio de la próstata humana normal pero se sobreexpresa en el cáncer de próstata, incluyendo la enfermedad metastásica. PSMA es una exopeptidasa única con reactividad hacia los folatos poli-gamma-glutamados, capaz de eliminar secuencialmente los terminales de poli-gamma-glutamilo. Debido a que el PSMA se expresa por prácticamente todos los cánceres de próstata y su expresión aumenta además en carcinomas mal diferenciados, metastásicos y refractarios de hormona, es un objetivo muy atractivo para la formación de imágenes y la terapia de próstata. El desarrollo de ligandos que interactúan con el PSMA y portan radionúclidos apropiados puede proporcionar una opción de orientación prometedora y nueva para la detección, tratamiento y gestión del cáncer de próstata.

La forma radioinmunoconjugada del anticuerpo monoclonal anti-PSMA (mAb) 7E11, conocido como el escaneado PROSTASCINT, se usa actualmente para diagnosticar la metástasis y la recurrencia del cáncer de próstata. Más recientemente, se han desarrollado anticuerpos monoclonales que enlazan con el dominio extracelular de PSMA y se han radiomarcado y han demostrado que se acumulan en los modelos de tumor de próstata positivos de PSMA en animales.

Mientras que los anticuerpos monoclonales son prometedores para la detección y terapia de tumores, ha habido limitados éxitos clínicos fuera del linfoma debido a su baja permeabilidad en tumores sólidos. Miméticos de bajo peso molecular, con permeabilidad más alta en tumores sólidos tendrán una ventaja definida en la obtención de un alto porcentaje por gramo y un alto porcentaje de enlace específico.

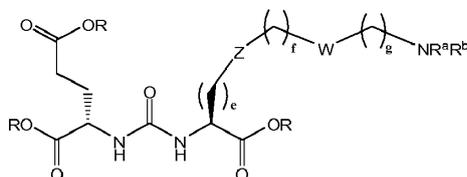
El direccionamiento selectivo de células de cáncer con radiofármacos, para fines de imagen o terapéuticos es desafiante. Se conoce una diversidad de radionúclidos útiles para radioimagen, incluyendo Ga-67, Tc-99m, In-111, I-123 y I-131. El isótopo preferido para diagnóstico por imagen médico es Tc-99m, ya que tiene una corta semivida (6 horas), está disponible fácilmente a un coste relativamente bajo y emite fotones gamma de 140 keV. Además, los complejos de Tc-99m, tales como complejo de Tc(I) estable en agua y aire $[^{99m}\text{Tc}(\text{OH}_2)_3(\text{CO})_3]^+$ pueden prepararse fácilmente en solución salina a 1 atm de monóxido de carbono (CO).

S.R. Banerjee y col., J. Med. Chem. 51, 4504, 2008, desvelan compuestos marcados con ^{99m}Tc y Re que tienen agentes quelantes de Tc/Re unidos a los inhibidores de PSMA amino funcionalizados. Los compuestos se basan en grupos quelantes de bis(piridilmetil)amino.

S.R. Banerjee y col., Inorg. Chem. 41, 6417, 2002, desvelan complejos de $\text{Re}(\text{CO})_3^+$ -de ligandos tridentados, obtenidos a partir de aminoácidos individuales o análogos de aminoácidos. Los ligandos son bis(piridilmetil)aminas, (piridilmetil)(metilimidazolilmetil)aminas, bis(metilimidazolil)aminas o (piridilmetil)(tiofenilmetil)aminas.

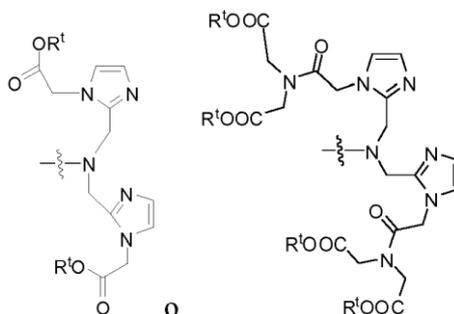
RESUMEN DE LA INVENCIÓN

En un aspecto, se proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo:



en la que:

- 35 R es H, un ión de amonio, un ión de alquilamonio, un ión de metal alcalinotérreo, un ión de metal de tierras raras, o un grupo alquilo;
 W es un enlace, $-\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-$, $-\text{NH-C}(\text{O})-\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH-CH}(\text{COOH})-$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{CH}(\text{NHFmoc})-$;
 Z es un enlace, $-\text{CO}(\text{O})-$, $-\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{NH-C}(\text{O})-\text{NH}-$, $-\text{NH-C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{NH-C}(\text{O})-\text{CH}(\text{NH}_2)-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH-CH}(\text{COOH})-$; o $-\text{NH-C}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-$; NR^aR^b es un grupo quelante de Fórmula:

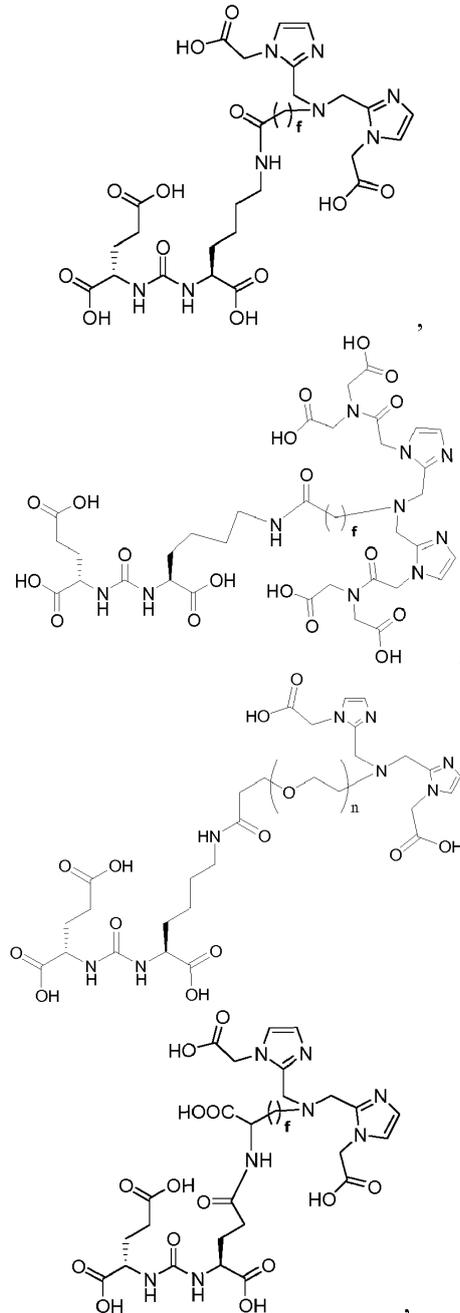


- 45 R^t es H, un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, un ión de amonio, un ión de alquilamonio, o un ión de metal alcalino o alcalinotérreo;
 e es un número entero de 0 a 15;

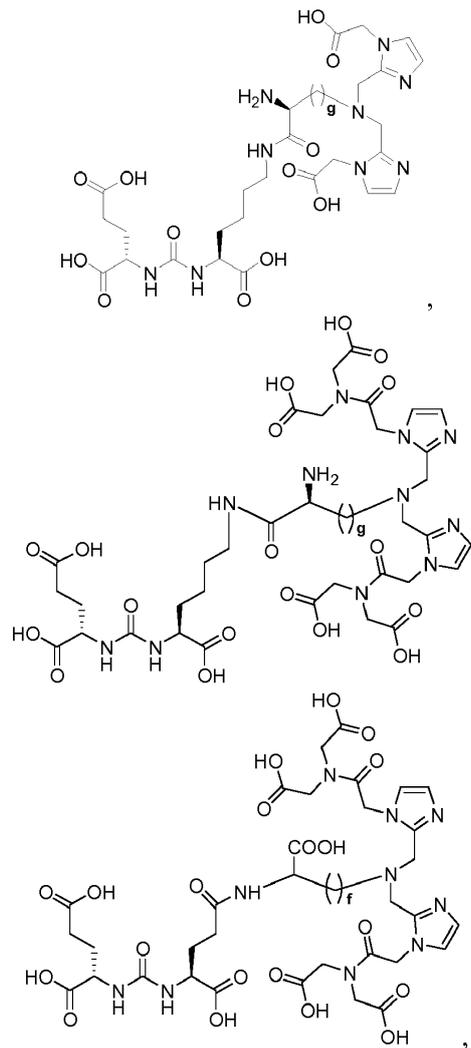
f es un número entero de 0 a 15;
 g es un número entero de 0 a 15; y
 n es un número entero de 0 a 10.

5 En algunas realizaciones, cada R^t es independientemente H o terc-butilo. En algunas realizaciones, R^t es H. En algunas realizaciones, e es un número entero de 0 a 4, f es un número entero de 0 a 12, y g es un número entero de 0 a 6. En algunas realizaciones, W es -C(O)-NH-.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es:



10

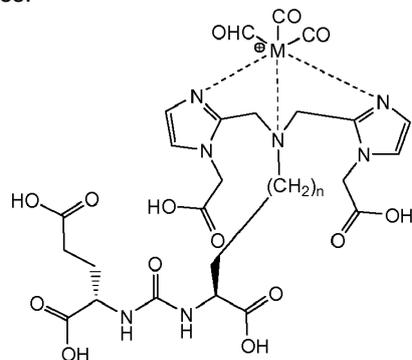


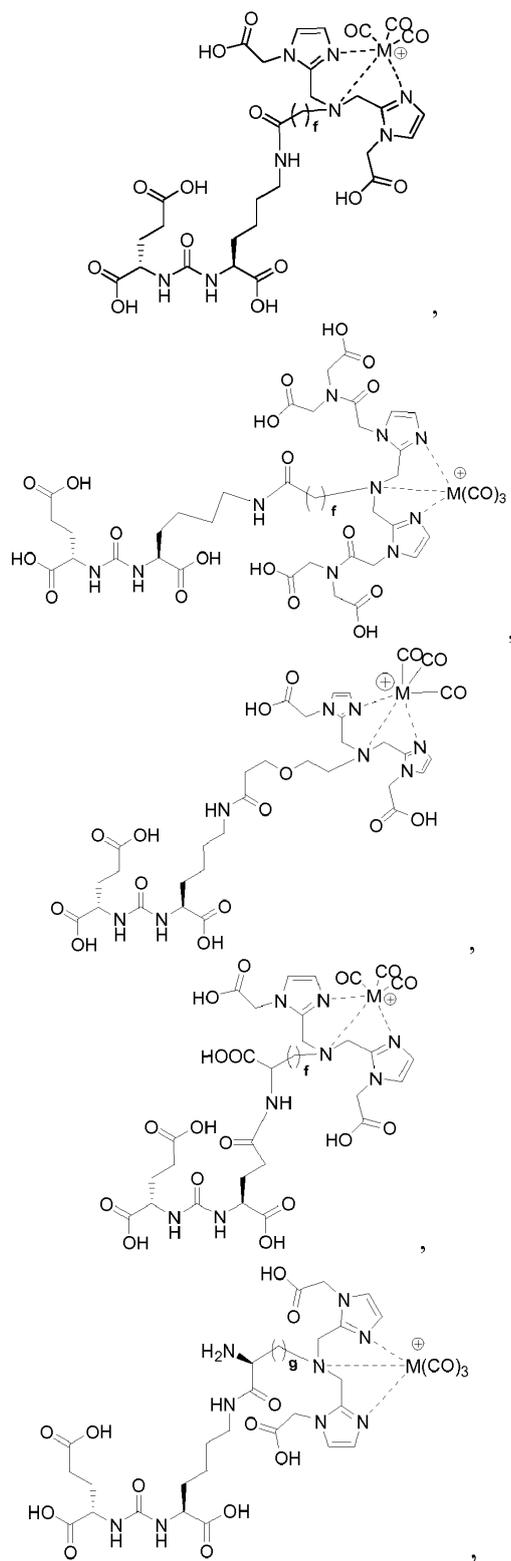
una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; e es un número entero de 0 a 10; f es un número entero de 0 a 12; g es un número entero de 0 a 12; y n es un número entero de 0 a 10.

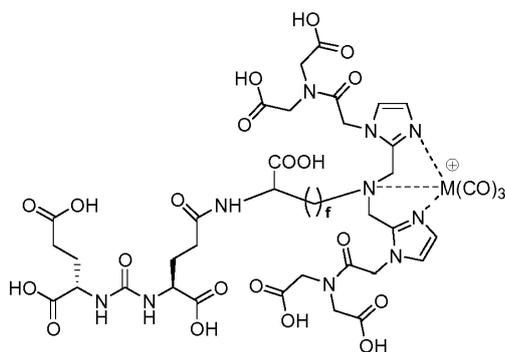
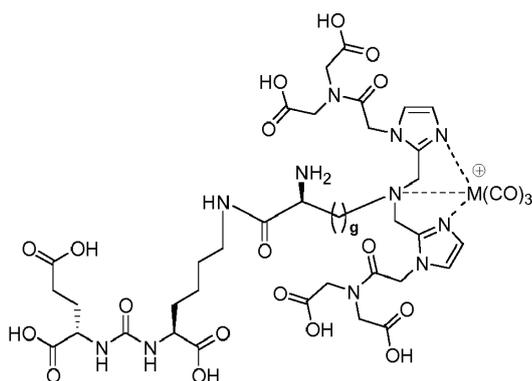
En algunas realizaciones, Z es -NH-C(O)-. En algunas realizaciones, Z es -C(O)-NH-CH(COOH)-. En algunas realizaciones, Z es -NH-C(O)-CH(NH₂)-.

- 10 En otro aspecto se proporciona un complejo que incluye un metal y un compuesto de Fórmula I. En algunas realizaciones, el metal es Re, Tc, Y, Lu, Ga, In o Cu. En algunas realizaciones, el metal es un radionúclido. En algunas realizaciones, el metal es tecnecio-99m, renio-186 o renio-188.

En algunas realizaciones, el complejo es:





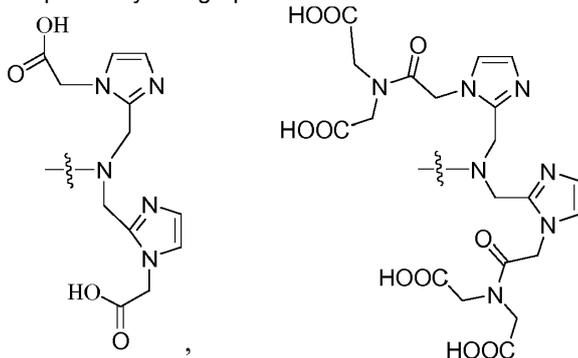


sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos; Re, Tc, Y, Lu, Ga, In, Cu; e es un número entero de 0 a 10; f es un número entero de 0 a 12; g es un número entero de 0 a 12; y n es un número entero de 0 a 10.

En otro aspecto, se proporciona una formulación farmacéutica que incluye el compuesto de Fórmula I, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 En otro aspecto, se proporciona un método de diagnóstico por imagen de una región en un paciente que incluye administrar a un paciente una cantidad diagnósticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y obtener una imagen de la región del paciente.

En otro aspecto, se proporciona un método de diagnóstico por imagen de un tejido, tal como tejido esplénico, tejido renal o tejido tumoral que expresa PSMA, que incluye poner en contacto el tejido con un complejo que incluye un metal radioactivo y un compuesto que incluye un grupo de fórmula:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el tejido es tejido tumoral que expresa PSMA. En otras realizaciones, el tejido tumoral que expresa PSMA es cáncer de próstata.

20

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es un gráfico de distribución tisular para un complejo ^{99m}Tc del compuesto del Ejemplo 3 en ratones de xenoinjerto LNCaP en % de ID/g.

25

La figura 2 muestra curvas de unión de competición para compuestos comparativos e ilustrativos de acuerdo con

la Fórmula I para la proteína de PSMA.

La figura 3 es un gráfico de la biodistribución tisular de un complejo ^{99m}Tc del compuesto del Ejemplo 8, expresada como % de ID/g.

La figura 4 es un gráfico de la biodistribución tisular de un complejo ^{99m}Tc del compuesto del Ejemplo 7, expresada como % de ID/g.

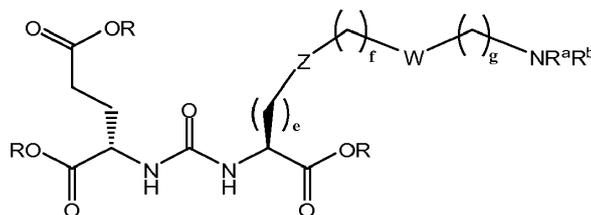
La figura 5 es un gráfico que compara la biodistribución tisular para complejos ^{99m}Tc en ratones de xenoinjerto LNCaP en % de ID/g.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

Existen dos categorías de radiofármacos: (i) aquellos con biodistribución biológica determinados estrictamente por el flujo sanguíneo, o perfusión, y que direccionan sistemas de alta capacidad, tales como filtración glomerular, fagocitosis, depuración de hepatocitos y absorción ósea y (ii) aquellos con distribución determinada por interacciones de unión enzimática o de receptor específicas, que son sitios de baja capacidad. Los radiofármacos de la invención pertenecen a la segunda categoría y se sintetizan conjugando el complejo de coordinación de radionúclido con una molécula biológicamente activa selectiva para una proteína o receptor particular de interés.

Aunque puede usarse una diversidad de moléculas biológicamente activas (BAM) como los vehículos, las moléculas pequeñas y los péptidos pequeños tienen ventajas sobre los anticuerpos o proteínas. Por ejemplo, las moléculas pequeñas y los péptidos pequeños muestran una difusión mejorada, una depuración de la sangre más rápida, y una radiación de fondo inferior. Estos vehículos permiten la fácil síntesis de análogos de una manera con alto rendimiento. Además, los péptidos pequeños pueden convertirse fácilmente en miméticos peptídicos o análogos moleculares pequeños que tienen una estabilidad mejorada y una mejor afinidad para la enzima o receptor diana.

En un aspecto, se proporcionan la síntesis y los métodos para usar complejos de tecnecio y renio selectivos de PSMA de acuerdo con la Fórmula I, como radiofármacos novedosos para el tratamiento y la formación de imágenes de células cancerosas. Específicamente, los compuestos pueden usarse para direccionar el carcinoma de la próstata.



Definiciones

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

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.

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.

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.

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 lipofilia 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 (lipofilia) e hidrofiliadad relativa de un compuesto.

10

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 ciertos ejemplos, una base de Lewis puede consistir en un único átomo, tal como óxido (O₂). 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.

20

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).

25

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 reconocen en la técnica y 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.

30

35

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.

40

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.

45

Fmoc es una abreviatura para el grupo químico: fluorenilmetiloxicarbonilo.

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.

50

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.

55

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.

60

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 polianhidridos; 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 alqueniilo, 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, alquinox, ariloxi, aralquiloxi, heterociclioxi y heterocicliilalcoxi; carbonilos (oxo); carboxilos; ésteres; uretanos; oximas; hidroxilaminas; aralcoxilaminas; 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, "alqueniilo inferior" y "alquinilo inferior" tienen longitudes de cadena similares.

El término "alquilcarbonilo" representa un grupo -alquil (C₁-C₈)-C(O) en el que uno o más metilenos en el grupo alquilo C₁-C₈ se reemplazan con un grupo C(O). Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, un grupo acetilo, propionilo, y CH₃(CH₂)₂C(O)-.

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 heteroátomos 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.
- 10 Los grupos alquenoilo 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 alquenoilo 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,
- 15 ciclohexadienilo, butadienilo, pentadienilo y hexadienilo, entre otros. Los grupos alquenoilo pueden estar sustituidos o sin sustituir. Los grupos alquenoilo 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.
- 20 Los grupos alquinoilo incluyen grupos cicloalquilo de cadena lineal y ramificada como se ha definido anteriormente, excepto que existe al menos un triple enlace entre dos átomos de carbono. Los ejemplos de un grupo alquinoilo ($\text{C}_2\text{-C}_8$) incluyen, pero sin limitación, acetileno, propina, 1-butina, 2-butina, 1-pentina, 2-pentina, 1-hexina, 2-hexina, 3-hexina, 1-heptino, 2-heptino, 3-heptino, 1-octino, 2-octino, 3-octino y 4-octino. Un grupo alquinoilo puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe en el presente documento a
- 25 continuación.

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, azulenoilo, heptalenoilo, bifenilenoilo, indacenoilo, fluorenoilo, fenantrenoilo, trifenilenoilo, pirenilo, naftacenoilo, crisenilo, bifenilo, antracenoilo, indenilo, indanilo, pentalenoilo 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

30 como los que se han enumerado anteriormente.

35

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

40 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, azetidinoilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrofuranilo, dioxolilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, pirazolilo, pirazolinilo,

45 triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiazolinilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, oxatiano, dioxilo, ditianoilo, piranilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, dihidropiridilo, dihidroditiinilo, dihidroditiinilo, homopiperazinilo, quinuclidilo, indolilo, indolinilo, isoindolilo, azaindolilo (pirrolopiridilo), indazolilo, indolizinoilo, benzotriazolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzoxazinilo, benzoditiinilo,

50 benzoxatiinilo, benzotiazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, pirazolopiridilo, imidazopiridilo (azabencimidazolilo), triazolopiridilo, isoxazolopiridilo, purinilo, xantinoilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinolizinoilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, pteridinilo, tianaftalenoilo, dihidrobencotiazinilo, dihidrobencofuranilo, dihidro indolilo, dihidrobencodioxinilo, tetrahidro indolilo, tetrahidro indazolilo, tetrahidrobencimidazolilo, tetrahidrobencotriazolilo, tetrahidropirrolopiridilo,

55 tetrahidropirazolopiridilo, tetrahidroimidazopiridilo, tetrahidrotriazolopiridilo y tetrahidroquinolinilo. 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

60

2-, 3-, 4-, 5- o 6-sustituídos, o disustituídos 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, azaíndolilo (pirrolopiridilo), indazolilo, bencimidazolilo, imidazopiridilo (azabencimidazolilo), pirazolopiridilo, triazolopiridilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, imidazopiridilo, isoxazolopiridilo, tianaftalenilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, quinoxalinilo 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, ciclopropiloxi, 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, cicloalquilos, cicloalqueniilos, cicloalquinilos, arilos y/o heterociclilos) 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, alqueniilo, alquiniilo, 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, -CF₃, -CN, o similares.

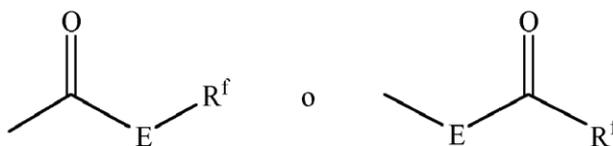
El término "carbociclo" se refiere a un anillo aromático o no aromático en el que cada átomo del anillo es carbono.

El término "nitro" se refiere a -NO₂; el término "halógeno" se reconoce en la técnica y se refiere a -F, -Cl, -Br o -I; el término "sulfhidrilo" se reconoce en la técnica y se refiere a -SH; el término "hidroxilo" se refiere a -OH; y el término "sulfonilo" se reconoce en la técnica y se refiere a -SO₂⁻. "Haluro" designa el anión correspondiente de los halógenos, y "pseudohaluro" tiene la definición expuesta en 560 de "Advanced Inorganic Chemistry" de Cotton y Wilkinson.

El término "amina o amino" se refiere a un grupo -NR^cR^d en el que cada uno de R^c y R^d se refiere independientemente a un grupo hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo. Cuando R^c y R^d se unen al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5, 6 o 7 miembros. Por ejemplo, -NR^cR^d pretende incluir 1-pirrolidinilo, piridinilo o un anillo 4-morfolinilo.

El término "amido" se reconoce en la técnica como un carbonilo amino-sustituido e incluye un resto que puede representarse por la fórmula general, grupo -C(O)NR^cR^d en la que R^c y R^d son como se han definido anteriormente. De acuerdo con algunas realizaciones, la amida no incluye imidas que pueden ser inestables.

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



en las que E es un enlace o representa O o S, y R^f y R^f individualmente es H, alquilo, alqueniilo, arilo, o una sal farmacéuticamente aceptable. Cuando E es O, y R^f es como se ha definido anteriormente, el resto se denomina en el presente documento como un grupo carboxilo, y particularmente cuando R^f es un hidrógeno, la fórmula representa un "ácido carboxílico". En general, cuando el oxígeno mostrado expresamente se reemplaza por azufre, la fórmula representa un grupo "tiocarbonilo".

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, butioxi, *terc*-butoxi y similares. Un "éter" es dos hidrocarburos unidos covalentemente unidos por un oxígeno. "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.

El término "sulfonato" se refiere a un resto que puede representarse por la fórmula general, $-S(O)_2OR^g$, en la que R^g es un par de electrones, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo. El término "sulfato" incluye un resto que puede representarse por la fórmula general, $-OS(O)_2OR^g$, en la que R^g es como se ha definido anteriormente. El término "sulfonamido" incluye un resto que puede representarse por la fórmula general: $-N(R^f)S(O)_2OR^f$, en la que R^f y R^f son como se han definido anteriormente. El término "sulfamida" se refiere a un resto que puede representarse por la fórmula general, $-S(O)_2NR^eR^f$, en la que R^e y R^f son hidrógeno, alquilo (C_1-C_8) o arilo. El término "sulfonilo" se refiere a un resto que puede representarse por la fórmula general: $-S(O)_2R^h$, en la que R^h es uno de los siguientes: hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo.

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.

Las expresiones triflilo, tosilo, mesilo y nonaflilo se refieren a grupos trifluorometanosulfonilo, *p*-toluenosulfonilo, metanosulfonilo y nonafluorobutanossulfonilo, respectivamente. Las expresiones triflato, tosilato, mesilato y nonaflato se reconocen en la técnica y se refieren a grupos funcionales trifluorometanosulfonato éster, *p*-toluenosulfonato éster, metanosulfonato éster y nonafluorobutanossulfonato éster y moléculas que contienen los grupos, respectivamente. Las abreviaturas Me, Et, Ph, Tf, Nf, Ts y Ms representan metilo, etilo, fenilo, trifluorometanosulfonilo, nonafluorobutanossulfonilo, *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.

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.

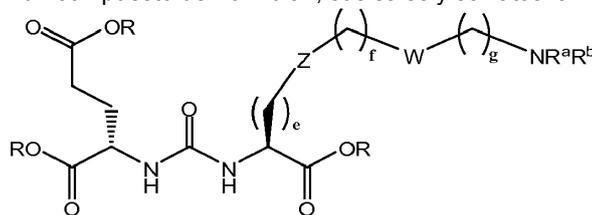
La expresión "grupo protector", como se usa en el presente documento, se refiere a sustituyentes temporales que protegen un grupo funcional potencialmente reactivo de transformaciones químicas no deseadas. Los ejemplos de dichos grupos protectores incluyen ésteres de ácido carboxílicos, silil éteres 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*, 3ª ed.; Wiley: Nueva York, 1999).

A menos que se indique otra cosa, "estereoisómero" se refiere a un estereoisómero de un compuesto que es sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por lo tanto, un compuesto estereoméricamente puro que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro que tiene dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente el 80 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 20 % en peso de otros estereoisómeros del compuesto, por ejemplo más de aproximadamente el 90 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 10 % en peso de los estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente el 95 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 5 % en peso de los estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente el 97 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 3 % en peso de los estereoisómeros del compuesto.

Si existe una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a esa estructura, entonces prevalece la estructura representada. Además, si la estereoquímica de una estructura o una porción de una estructura no se indica con, por ejemplo, negrita o líneas discontinuas, la estructura o porción de la estructura se interpretará como que incluye todos los estereoisómeros de ésta.

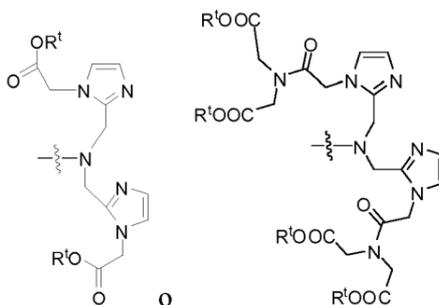
Compuestos quelantes y su síntesis

En un aspecto, se proporcionan un compuesto de Fórmula I, sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables:



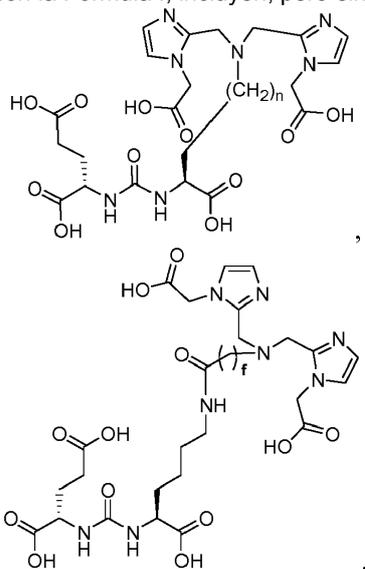
5 en la que:

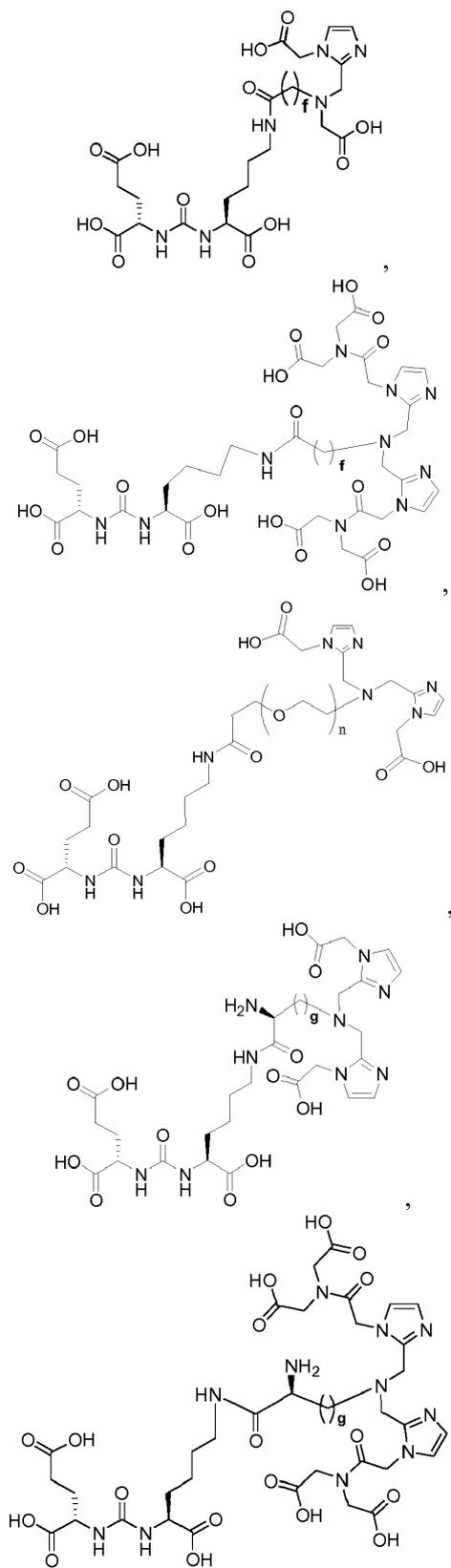
- R es H, un ión de amonio, un ión de alquilamonio, un ión de metal alcalinotérreo, un ión de metal de tierras raras, o un grupo alquilo;
- 10 W es un enlace, -NHC(O)-, -CH(NH₂)-, -NH-C(O)-NH-, -C(O)-NH-, -C(O)-NH-CH(COOH)-, -O-(CH₂)_n-O-(CH₂)_n-, -(CH₂)_nO(CH₂)_nO(CH₂)_n-, -CH(NHFmoc)-;
- Z es un enlace, -CO(O)-, -NH-, -NHC(O)-, -NH-C(O)-NH-, -NH-C(O)-(CH₂)_n-, -NH-C(O)-CH(NH₂)-, -C(O)-NH-CH(COOH)-; o -NH-C(O)-C₆H₄-(CH₂)_n-NH-;
- 15 NR^aR^b es un grupo quelante de Fórmula:

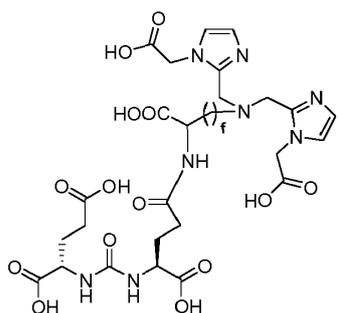


- R^t es H, un grupo alquilo C₁-C₈, un ión de amonio, un ión de alquilamonio, o un ión de metal alcalino o de metal alcalinotérreo;
- 20 e es un número entero de 0 a 15;
- f es un número entero de 0 a 15;
- g es un número entero de 0 a 15; y
- n es un número entero de 0 a 10.

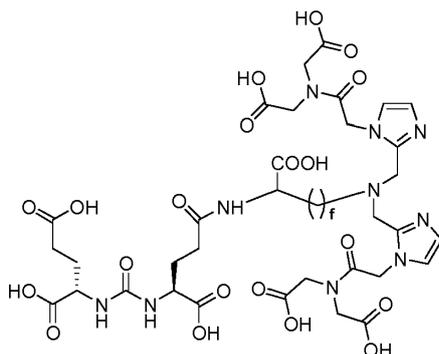
25 Los compuestos ejemplares de acuerdo con la Fórmula I, incluyen, pero sin limitación:





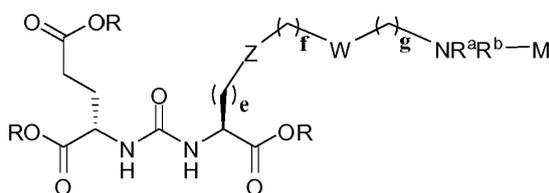


y



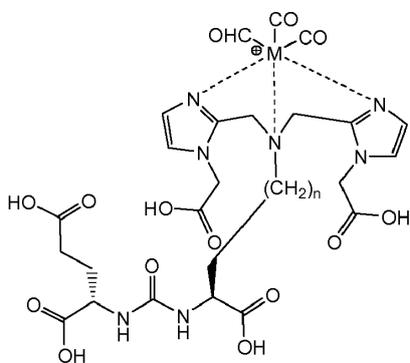
o sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos; donde e es un número entero de 0 a 10; f es un 5 número entero de 0 a 12; g es un número entero de 0 a 12; y n es un número entero de 0 a 10.

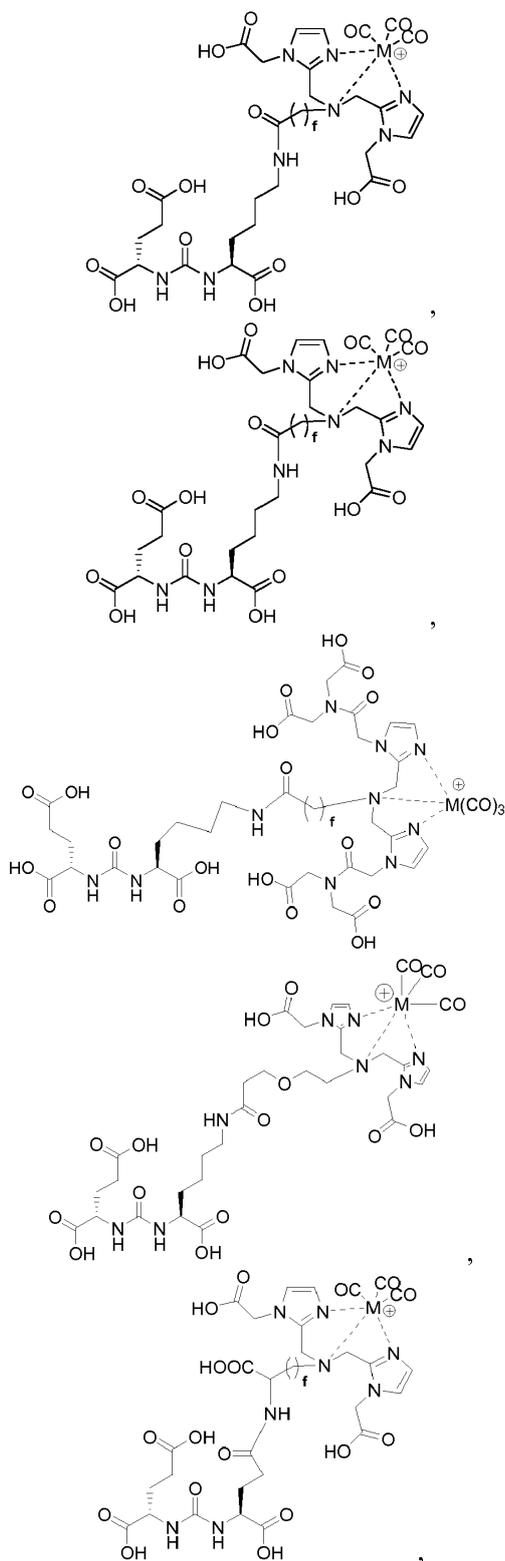
De acuerdo con diversas realizaciones, el grupo NR^aR^b del compuesto puede quelarse adicionalmente para dar un metal. En algunas realizaciones, el metal es un núcleo radioactivo. Por ejemplo, el metal puede ser tecnecio-99m, o renio-186m/188m. Los complejos tales como $[NEt_4]_2[MBr_3(CO)_3]$; M es Tc o Re, pueden hacerse reaccionar con un 10 compuesto de Fórmula I en un disolvente alcohólico. Tal reacción proporciona el complejo quelado de Fórmula I-M, como se describe adicionalmente a continuación:

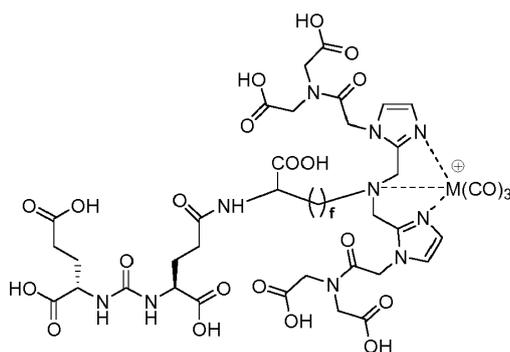
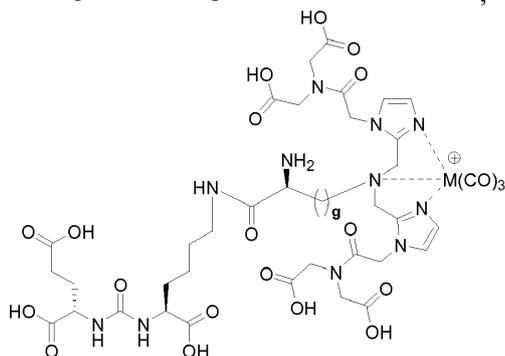
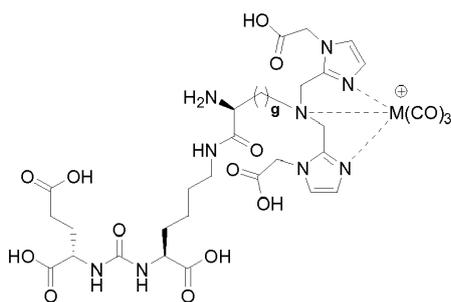


I-M

15 Los compuestos ilustrativos de acuerdo con la Fórmula I-M, incluyen, pero sin limitación uno cualquiera de los siguientes:







y

5 o sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos; donde, M es Re o Tc; e es un número entero de 0 a 10; f es un número entero de 0 a 12; g es un número entero de 0 a 12; y n es un número entero de 0 a 10.

En algunas realizaciones, los compuestos incluyen no sólo sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, sino también estereoisómeros, tautómeros y profármacos de dichos compuestos.

10

Como se ha indicado anteriormente, los complejos del compuesto de Fórmula I pueden contener uno o más radionúclidos que son adecuados para su uso como agentes de radio-imagen y como productos terapéuticos para el tratamiento de células que proliferan rápidamente. Por consiguiente, en una realización, se proporciona una composición farmacéutica que incluye un complejo que incluye un metal y el compuesto de Fórmula I una sal, 15 solvato, estereoisómero, o tautómero del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En general, pueden administrarse complejos de metal del compuesto Fórmula I o composiciones farmacéuticas de los mismos, por vía oral, o a través de una ruta parenteral, normalmente por inyección. Las rutas parenterales incluyen, pero sin limitación, inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, 20 intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intrasternal. En algunas realizaciones, el compuesto, o composición farmacéutica del mismo, se administra por vía oral. Dichas composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, semisólidos, polvos, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles, o cualquier otra composición apropiada.

25

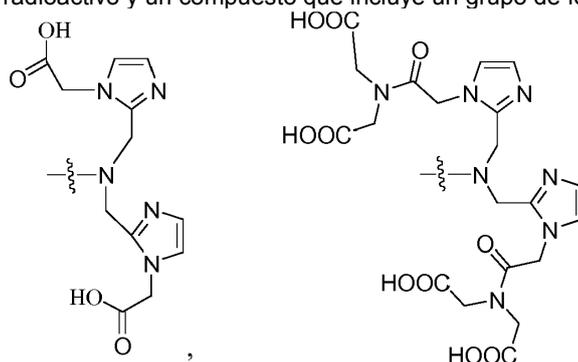
De acuerdo con otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica, que sea adecuada para la formación de imágenes *in vivo*. Dichas composiciones farmacéuticas de formación de imágenes adecuadas contienen un agente de formación de imagen que tiene un radionúclido como un elemento, es decir, yodo radioactivo, o un complejo de quelato de metal radioactivo del compuesto de Fórmula I en una cantidad suficiente para la formación

de imágenes, junto con un vehículo radiológico farmacéuticamente aceptable. El vehículo radiológico debe ser adecuado para inyección o aspiración, tal como albúmina sérica humana; soluciones tampón acuosas, por ejemplo, tris(hidrometil)aminometano (y sus sales), fosfato, citrato, bicarbonato, etc.; agua estéril; solución salina fisiológica; y soluciones iónicas equilibradas que contienen sales de cloruro y/o dicarbonato o cationes normales de plasma 5 sanguíneo, tales como calcio, potasio, sodio, y magnesio.

La concentración del agente de formación de imágenes en el vehículo radiológico debe ser suficiente para proporcionar formación de imágenes satisfactoria. Por ejemplo, al utilizar una solución acuosa, la dosis es de aproximadamente 1,0 a 50 milicurios. El agente de formación de imágenes se debe administrar con el fin de 10 permanecer en el paciente durante aproximadamente 1 a 3 horas, aunque son aceptables períodos de tiempo más largos y más cortos. Por lo tanto, se pueden preparar ampollas convenientes que contienen de 1 a 10 ml de solución acuosa.

La formación de imágenes se puede realizar de manera normal, por ejemplo, inyectando una cantidad suficiente de 15 la composición de formación de imágenes para proporcionar una formación de imágenes adecuada y después explorando con una máquina adecuada, tal como una cámara gamma. En ciertas realizaciones; un método de formación de imágenes de una región en un paciente incluye las etapas de: administrar a un paciente una cantidad diagnósticamente eficaz de un compuesto en complejo con un radionúclido; exponer una región del paciente a radiación; y obtener una imagen de la región del paciente. En ciertas realizaciones, la región formada por imágenes 20 es la cabeza o el tórax. En otras realizaciones, los compuestos y complejos de Fórmula I se dirigen a la proteína de PSMA.

Por lo tanto, en algunas realizaciones, se proporciona un método de formación de imágenes de tejido tales como 25 tejido esplénico, tejido renal, o tejido tumoral que expresa PSMA, incluyendo poner en contacto el tejido con un complejo que incluye un metal radioactivo y un compuesto que incluye un grupo de fórmula:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el tejido es tejido tumoral que expresa PSMA. La especificidad de dichos compuestos se ilustra en la figura 5.

30 La presente invención, generalmente descrita de esta manera, 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 invención.

Ejemplos

35

Métodos sintéticos generales.

Procedimiento general para la complejación de los compuestos con un metal. Como se ilustra en el presente documento, se usa renio como el metal en consideración de la disponibilidad de isótopos no radioactivos y la 40 seguridad de los trabajadores. Sin embargo, como se entenderá, pueden seguirse procedimientos sintéticos similares usando los análogos de tecnecio, ya que el tecnecio y el renio tienen una química de reacción similar y son de un tamaño similar debido a la contracción del lantánido. Por lo tanto, cuando el Re puede mostrarse específicamente, se entiende que también incluye complejos de Tc.

45 *Condiciones experimentales generales para la formación de los complejos de renio*

Los complejos de renio/tecnecio de los compuestos de Fórmula I se aíslan convenientemente de las reacciones del precursor fácilmente disponible $[\text{NEt}_4]_2[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}_3]$ con el compuesto. Dado que los conjuntos de donantes proporcionados por el extremo SAAC están bien documentados como quelantes eficaces para el núcleo $\{\text{M}(\text{CO})_3\}^{+1}$ 50 y se han diseñado para adoptar la disposición *facial* requerida sobre el sitio metálico, las preparaciones de los

complejos no son excepcionales.

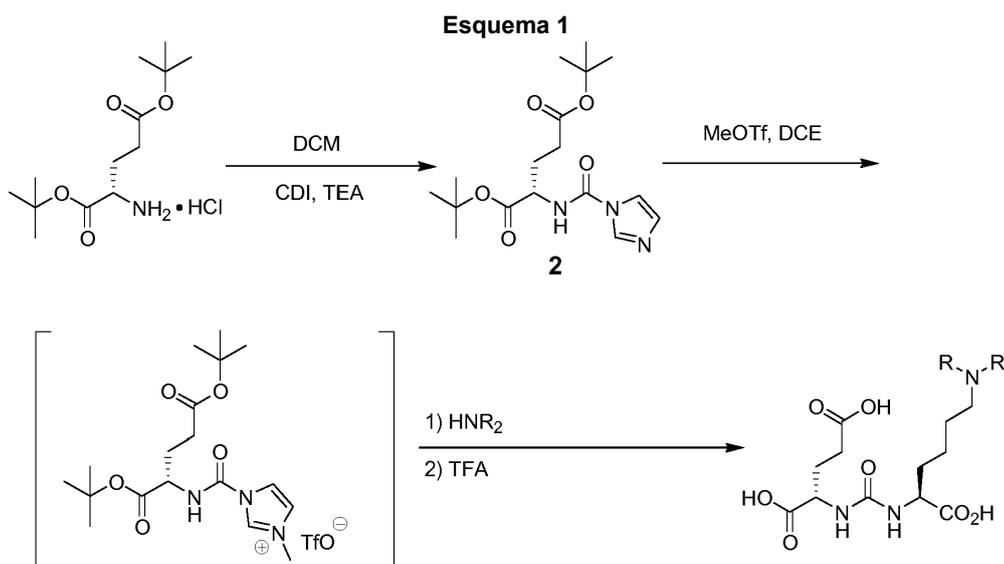
- El sistema de $\{\text{Re(I)}(\text{CO})_3\}^+$ sigue una química de reacción similar a la del núcleo de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tricarbonilo. El uso de $[\text{NEt}_4]_2[\text{ReBr}_3(\text{CO})_3]$, como el material de partida conduce a una fácil formación del núcleo fac- $\{\text{Re}(\text{CO})_3(\text{L})_3\}$. El
- 5 $[\text{NEt}_4]_2[\text{ReBr}_3(\text{CO})_3]$ se obtiene fácilmente a partir del $[\text{ReBr}(\text{CO})_5]$. La síntesis de los complejos de Re(I) se realiza haciendo reaccionar $[\text{NEt}_4]_2[\text{ReBr}_3(\text{CO})_3]$ con el ligando de quelación apropiado en la relación de 1:1,2 en 10 ml de metanol. La mezcla de reacción se deja calentar a 80 °C durante 4 horas. Después de enfriar todos los productos de reacción todos se purifican usando columnas C18 Sep Pak con rendimientos que varían del 20-50 %.
- 10 A menos que se indique otra cosa la síntesis de los complejos de Re(I) se realizan haciendo reaccionar $[\text{NEt}_4]_2[\text{ReBr}_3(\text{CO})_3]$ (o, $[\text{ReBr}_3(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$) con el ligando apropiado (10^{-6} M - 10^{-4} M) en la relación de 1:1,2 en 10 ml de metanol. El vial cerrado herméticamente se calentó y se dejó calentar a 100 °C durante 4 horas. Después de la refrigeración, se analizó la pureza de la reacción a través de RP-HPLC (HPLC de fase inversa) y el producto se purificó usando una columna de sílice usando metanol como eluyente. La pureza radioquímica (RCP) después de la
- 15 purificación por HPLC, que dio como resultado productos "sin vehículo", se determinó por HPLC y se mostró como coherente ≥ 95 %. Aunque los resultados iniciales demostraron un radiomarcado a concentraciones tan bajas como de 10^{-6} M, el RCY fue ≤ 80 %. RCY es una abreviatura de rendimiento radioquímico. Para conseguir un RCY > 95 % a 75 °C, la concentración de reacción necesitó aumentarse a 10^{-4} M. En muchos casos, los complejos de Tc correspondientes se preparan y se ensayan como los complejos de Re para preparar análogos no radioactivos con
- 20 fines de ensayo y manipulación.

Radiomarcado de los compuestos.

- El radiomarcado de los compuestos de Fórmula I se realizó para formar complejos en los α -aminoácidos o como el
- 25 derivado aminoacídico apropiadamente *N*-protegido utilizando una metodología similar. El radiomarcado de $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{I})(\text{CO})_3^+$ se realizó en dos etapas usando los kits IsoLink™ disponibles en el mercado (Covidien) para formar el intermedio $[\text{ReBr}_3(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$, que se hizo reaccionar con el compuesto apropiado de Fórmula I (10^{-6} M - 10^{-4} M) en una mezcla en volumen igual de 1:1 de acetonitrilo y tampón fosfato. El vial cerrado herméticamente se calentó a 100 °C durante 30 minutos. Después de la refrigeración, se analizó la pureza de la reacción a través de RP-HPLC.
- 30 La pureza radioquímica (RCP) después de la purificación por HPLC, que dio como resultado productos "sin vehículo", se determinó por HPLC y mostró ser coherentemente ≥ 95 %. Aunque los resultados iniciales demostraron un radiomarcado a concentraciones tan bajas como de 10^{-6} M, el RCY fue ≤ 80 %. Para conseguir un RCY > 95 % a 75 °C, la concentración de reacción necesitó aumentarse 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
- 35 fines de ensayo y manipulación. Por lo tanto, cuando Re puede mostrarse específicamente, se entiende que incluye también complejos de Tc.

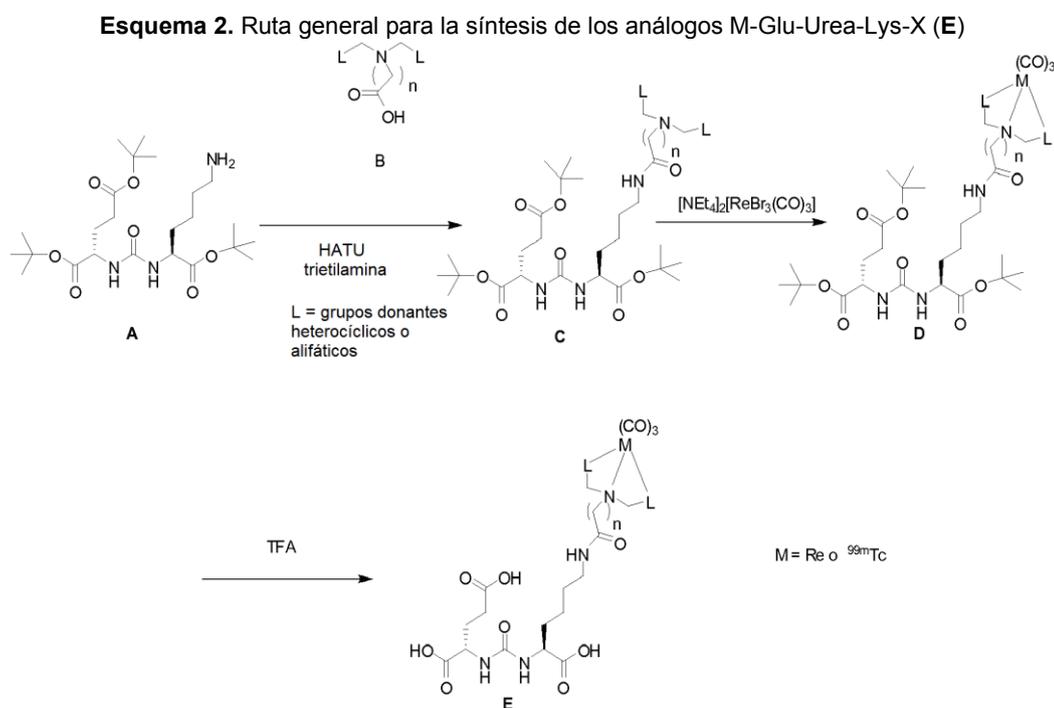
Síntesis de compuestos ejemplares de Fórmula I

- 40 El Esquema 1 es una ilustración de la ruta sintética general para compuestos basados en Glu-urea-imidazol. La primera etapa, representada en el Esquema 1, se realiza a 0 °C en condiciones inertes usando el di-*t*-butil éster de ácido glutámico con CDI en presencia de base para formar el intermedio derivado de Glu-urea-imidazol 2. Este intermedio se activa con MeOTf en condiciones básicas para proporcionar el imidazol metilado, que en condiciones inertes reacciona fácilmente con aminas. Los grupos protectores éster *tert*-butílicos se retiran usando TFA al 20 %
- 45 en DCM durante de 1 a 4 horas a temperatura ambiente. Tras la finalización de la desprotección, la mezcla de reacción se concentra en un evaporador rotatorio o se sopla en seco con nitrógeno y se purifica sobre una columna de sílice o se recrystaliza.



Los compuestos de la estructura general **E** se prepararon con rendimientos totales que variaban del 10-50 % usando la ruta general representada en el Esquema 2. El intermedio sintético clave se formó por reacción del aldehído apropiado a temperatura ambiente durante una hora para formar el intermedio de base de Schiff. La base de Schiff no se aisló sino que se redujo *in situ* con triacetoxiborohidruro sódico para formar la amina bis-derivada (**B**). La amina derivada se acopló a éster di-*tert*-butílico del ácido 2-[3-(5-amino-1-*tert*-butoxicarbonil-pentil)-ureido]-pentanodioico (**A**) usando el ácido carboxílico terminal, HATU (hexafluorofosfato de 2-(1H-7-Azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio Metanamino) y base para formar el intermedio protegido **C**. La síntesis de los complejos de Re(I) (**D**) se realizó haciendo reaccionar $[\text{NEt}_4]_2[\text{ReBr}_3(\text{CO})_3]$ con el ligando apropiado en la relación de 1:1,2 en 10 ml de metanol. La reacción se dejó calentar a 80 °C durante 4 horas. Después del enfriamiento, todos los siguientes productos de reacción se purificaron usando columnas C18 Sep Pak con rendimientos que variaban del 20-50 %.

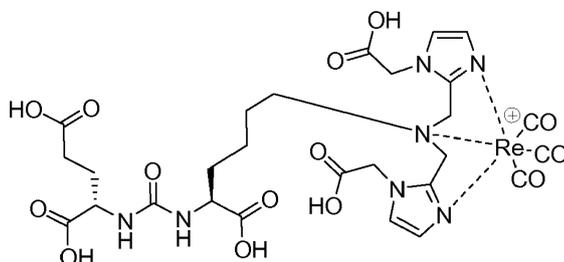
15



Los grupos protectores de éster *tert*-butílico se retiraron usando TFA al 50 % en DCM durante 12 horas a 20 temperatura ambiente. Tras la finalización de la desprotección, las reacciones se concentraron en un evaporador

rotatorio y se purificaron por HPLC o cromatografía ultrarrápida para proporcionar los productos deseados (**E**) con un rendimiento del 10-50 %g.

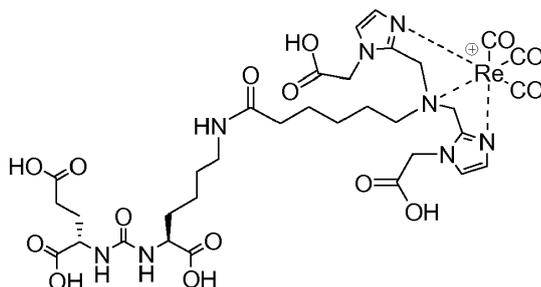
Ejemplo 1: $[\text{Re}(\text{CO})_3\{\text{ácido (S)-2-(3-((R)-5-(\text{bis}((1-(\text{carboximetil})-1\text{H-imidazol-2-il)metil)amino)-1-carboxipentil)ureido)pentanodioico}\}]$.



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 1, usando éster di *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. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) 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) $^+$.

Ejemplo 2: $[\text{Re}(\text{CO})_3\{\text{ácido (14R,18S)-1-(1-(\text{carboximetil})-1\text{H-imidazol-2-il)-2-((1-(\text{carboximetil})-1\text{H-imidazol-2-il)metil)-8,16-dioxo-2,9,15,17-tetrazaicosan-14,18,20-tricarboxílico}\}]$.

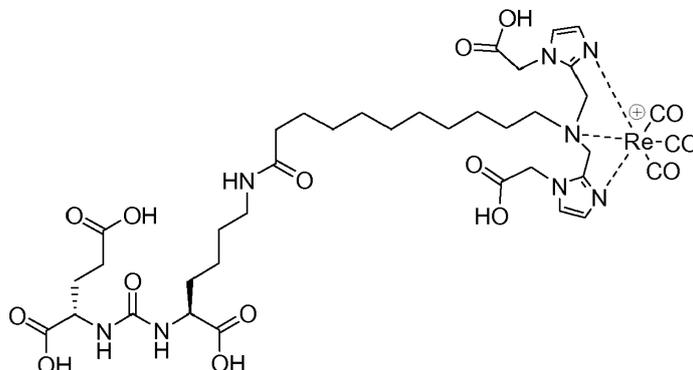
20



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 1, 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 (8,0 mg, 13 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 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) $^+$.

30

Ejemplo 3: [Re(CO)₃{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}].

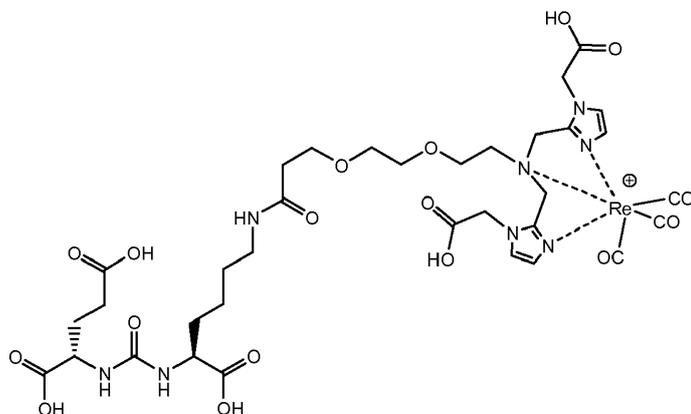


5

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 1, 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 (7,0 mg, 24 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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).

15

Ejemplo 4: [Re(CO)₃{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}].

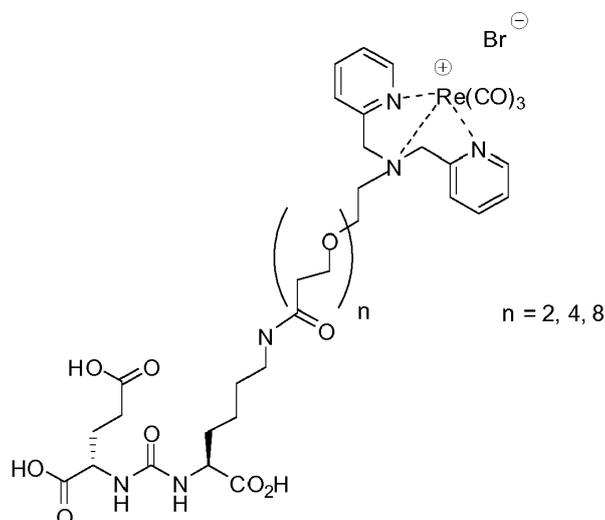


20

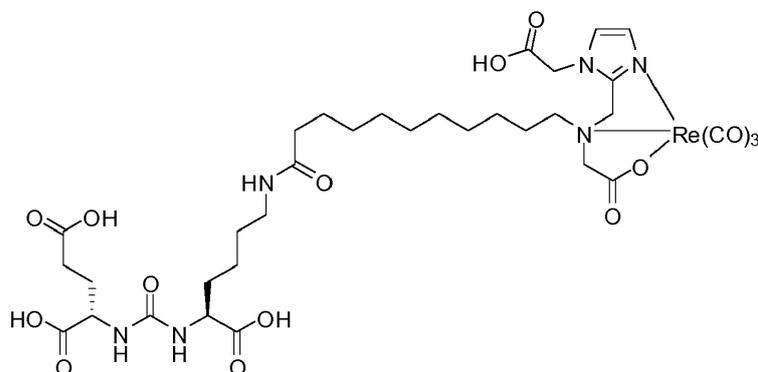
Se preparó ácido (17R,21S)-1-(1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)-2-((1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)metil)-11,19-dioxo-5,8-dioxa-2,12,18,20-tetraazatricosan-17,21,23-tricarboxílico empleando el mismo procedimiento general que se muestra en el Esquema 1, usando el éster di *t*-butílico 2-[3-(5-Amino-1-carboxi-pentil)-ureido]-pentanodioico previamente preparado y protegido. El complejo de éster renio se preparó empleando el mismo procedimiento que se describe en el experimento 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. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,9 (s, H), 7,2 (s, 2H), 7,0 (s, 2H), 6,3 (s, 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)⁺.

30

Ejemplo Comparativo 5:

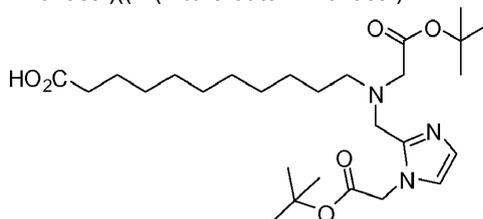


- 5 **Ejemplo 5a (n = 2): Glu-urea-Lys-PEG2-ReDP: $[\text{Re}(\text{CO})_3\{\text{ácido (17R,21S)-11,19-dioxo-1-(piridin-2-il)-2-(piridin-2-ilmetil)-5,8-dioxa-2,12,18,20-tetraazatricosan-17,21,23-tricarboxílico}\}][\text{Br}]$** Se preparó ácido (17R,21S)-11,19-dioxo-1-(piridin-2-il)-2-(piridin-2-ilmetil)-5,8-dioxa-2,12,18,20-tetraazatricosan-17,21,23-tricarboxílico empleando el mismo procedimiento general que se ha descrito en el Esquema 1, usando éster di *t*-butílico del ácido 2-[3-(5-amino-1-carboxi-pentil)-ureido]-pentanodioico previamente preparado y protegido. El complejo de éster renio se preparó empleando el mismo procedimiento que se ha descrito en el experimento 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. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) 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 (M+H) $^+$.
- 15 **Ejemplo 5b (n = 4): Glu-urea-Lys-PEG4-ReDP: $[\text{Re}(\text{CO})_3\{\text{ácido (23R,27S)-17,25-dioxo-1-(piridin-2-il)-2-(piridin-2-ilmetil)-5,8,11,14-tetraoxa-2,18,24,26-tetraazanonacosan-23,27,29-tricarboxílico}\}][\text{Br}]$** Se preparó ácido (23R,27S)-17,25-dioxo-1-(piridin-2-il)-2-(piridin-2-ilmetil)-5,8,11,14-tetraoxa-2,18,24,26-tetraazanonacosan-23,27,29-tricarboxílico empleando el mismo procedimiento general que para el Ejemplo 6a, usando éster di *t*-butílico del éster 2-[3-(5-amino-1-carboxi-pentil)-ureido]-pentanodioico previamente preparado y protegido. El complejo de éster renio se preparó empleando el mismo procedimiento que se ha descrito en el experimento de renio general. El compuesto se desprotegió usando los métodos que se han descrito previamente para producir el producto deseado. (5,1 mg, 29,6 %) en forma de un sólido de color blanco. ESMS m/z : 1019 (M+H) $^+$.
- 25 **Ejemplo 5c (n = 8): Glu-urea-Lys-PEG8-ReDP: $[\text{Re}(\text{CO})_3\{\text{ácido (35R,39S)-29,37-dioxo-1-(piridin-2-il)-2-(piridin-2-ilmetil)-5,8,11,14,17,20,23,26-octaoxa-2,30,36,38-tetraazahentetracontan-35,39,41-tricarboxílico}\}][\text{Br}]$** El compuesto de PEG8 dipiridilo, ácido (35R,39S)-29,37-dioxo-1-(piridin-2-il)-2-(piridin-2-ilmetil)-5,8,11,14,17,20,23,26-octaoxa-2,30,36,38-tetraazahentetracontan-35,39,41-tricarboxílico, se preparó empleando el mismo procedimiento general que para el Ejemplo 6a, usando éster di *t*-butílico del éster 2-[3-(5-amino-1-carboxi-pentil)-ureido]-pentanodioico previamente preparado y protegido. El complejo de éster renio se preparó empleando el mismo procedimiento que se ha descrito en el experimento de renio general. El compuesto se desprotegió usando los métodos que se han descrito previamente para producir el producto deseado (8,0 mg, 30,4 %) en forma de un sólido de color blanco. ESMS m/z : 1195 (M+H) $^+$.
- 30

Ejemplo comparativo 6: [Re(CO)₃][ácido (19S,23S)-2-((1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)metil)-13,21-dioxo-2,14,20,22-tetraazapentacosan-1,19,23,25-tetracarboxílico]

5

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



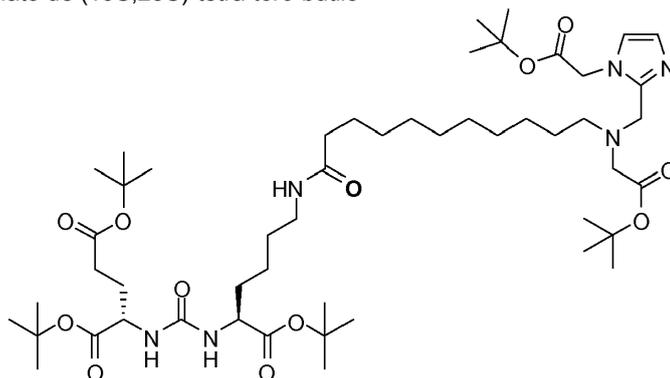
10

Una suspensión de ácido 11-aminoundecanoico (603 mg, 3,0 mmol), 2-piridinacarboxaldehído (630 mg, 3,0 mmol) y AcOH (0,20 ml) en DCE (20 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)₃ (1,908 g, 9,0 mmol) y glioxalato de *tert*-butilo en bruto (1,50 g, 11,5 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 biotage sobre una columna de gel de sílice para proporcionar ácido 11-((2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)((1-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)undecanoico (343 mg, 22 %) en forma de un aceite de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7,01 (d, *J* = 1,2 Hz, 0,46 H), 6,99 (d, *J* = 1,2 Hz, 0,54 H), 6,88 (d, *J* = 1,2 Hz, 0,54 H), 6,86 (d, *J* = 1,2 Hz, 0,46 H), 5,30 (s, 1,08 H), 5,07 (s, 0,92 H), 4,67 (s, 2 H), 4,66 (s, 2 H), 3,83 (s, 0,92 H), 3,17 (s, 1,08 H), 2,41-2,32 (m, 2 H), 1,66-1,63 (m, 2 H), 1,47 (s, 9 H), 1,45 (s, 9 H), 1,42-1,10 (m, 14 H); MS (ESI), 510 (M+H)⁺.

15

20

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



25

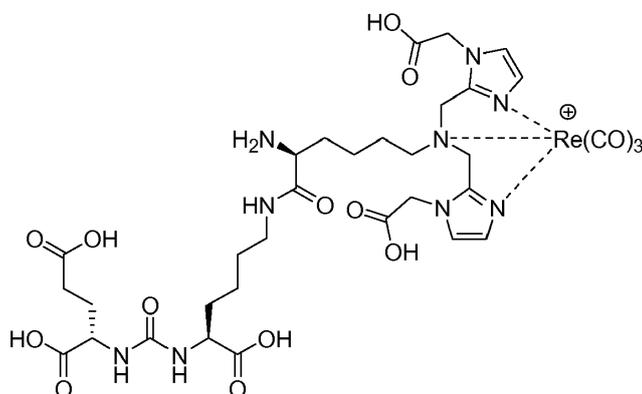
Una solución de 2-(3-((S)-6-amino-1-*tert*-butoxi-1-oxohexan-2-il)ureido)pentanodioato de (S)-di-*tert*-butilo (85 mg, 0,175 mmol), ácido 11-((2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)((1-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)undecanoico (89 mg, 0,175 mmol), EDCI (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida) (38 mg, 0,20 mmol), HOBT (1-Hidroxibenzotriazol) (26 mg, 0,20) y DIPEA (0,30 ml) en DCM (5,0 ml) se agitó a ta 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)⁺.

30

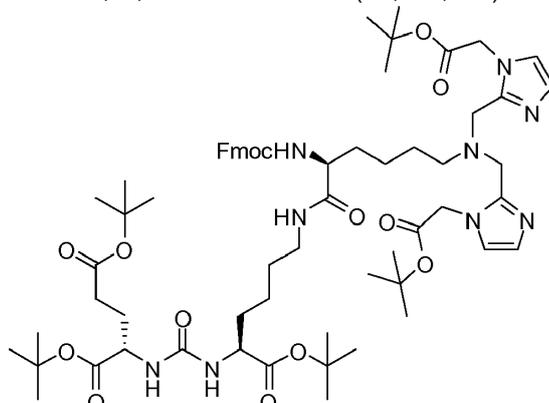
Etapa 3. [Re(CO)₃][ácido (19S,23S)-2-((1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)metil)-13,21-dioxo-2,14,20,22-

tetraazapentacosan-1,19,23,25-tetracarboxílico] (221). Una solución de 2-((1-(2-*terc*-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-*terc*-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 $\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})\text{OTf}$ (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. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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 ($M/2+H$)⁺.

Ejemplo 7: $[\text{Re}(\text{CO})_3][\text{ácido (7S,14S,18S)-7-amino-1-(1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)-2-((1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)metil)-8,16-dioxo-2,9,15,17-tetraazaicosan-14,18,20-tricarboxílico}]$

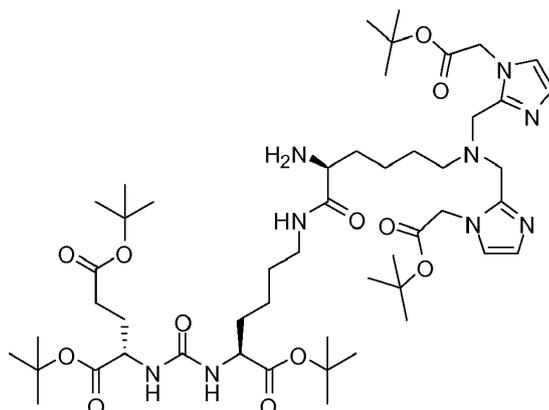


Etapa 1. 5-(4-(bis((1-(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)butil)-1-(9H-fluoren-9-il)-3,6,14-trioxo-2-oxa-4,7,13,15-tetraaza-octadecano-12,16,18-tricarboxilato de (5S,12S,16S)-tri-*terc*-butilo



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), 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-*terc*-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-tetraazaoctadecano-12,16,18-tricarboxilato de (5S,12S,16S)-tri-*terc*-butilo (85,7 mg, 35 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 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, 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), 4,55-4,52 (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 ($M/2+H$)⁺.

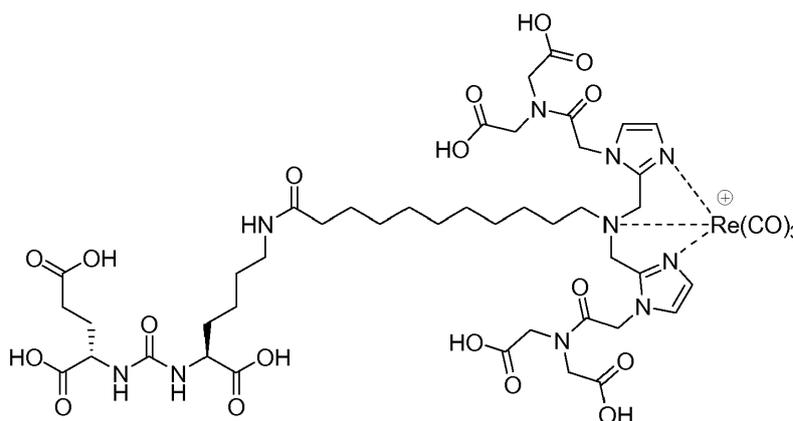
Etapa 2. 7-amino-1-(1-(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)-2-((1-(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)-8,16-dioxo-2,9,15,17-tetraazaicosan-14,18,20-tricarboxilato de (7S,14S,18S)-tri-*terc*-butilo.



A una solución de 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-tetraazaoctadecano-12,16,18-tricarboxilato de (5*S*,12*S*,16*S*)-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 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)metil)-8,16-dioxo-2,9,15,17-tetraazaicosan-14,18,20-tricarboxilato de (7*S*,14*S*,18*S*)-tri-*tert*-butilo (59 mg, 86 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl_3) 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, 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 ($M/2+H$)⁺.

Etapa 3. $[\text{Re}(\text{CO})_3][\text{ácido (7*S*,14*S*,18*S*)-7-amino-1-(1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)-2-((1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)metil)-8,16-dioxo-2,9,15,17-tetraazaicosan-14,18,20-tricarboxílico}]$. 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)metil)-8,16-dioxo-2,9,15,17-tetraazaicosan-14,18,20-tricarboxilato de (7*S*,14*S*,18*S*)-tri-*tert*-butilo (42 mg, 0,042 mmol) y $[\text{NEt}_4]_2[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}_3]$ (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. ¹H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) 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 ($M/2+H$)⁺.

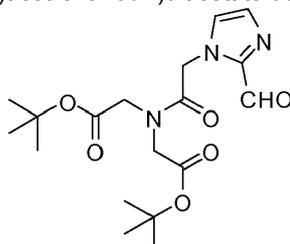
Ejemplo 8: $[\text{Re}(\text{CO})_3][\text{ácido (19*S*,23*S*)-1-(1-(2-(bis(carboximetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)-2-((1-(2-(bis(carboximetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)-13,21-dioxo-2,14,20,22-tetraazapentacosan-19,23,25-tricarboxílico}]$.



Etapa 1. 2,2'-(2-bromoacetilazanodii)diacetato de *tert*-butilo. A una solución de 2,2'-azanediildiacetato de *tert*-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_3N (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_2SO_4 . 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 *tert*-butilo (4,68 g, 100 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 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 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

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

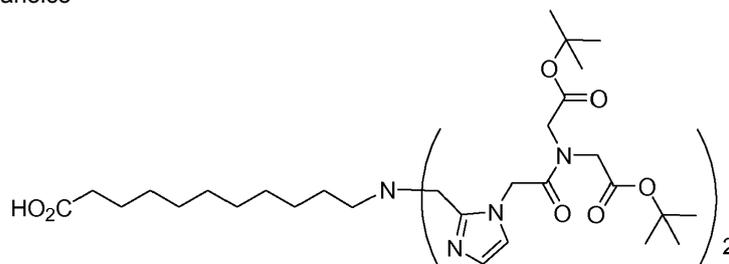


5

Una solución de 2,2'-(2-bromoacetilazanodiil)diacetato de *tert*-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 *tert*-butilo (3,96 g, 84 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

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



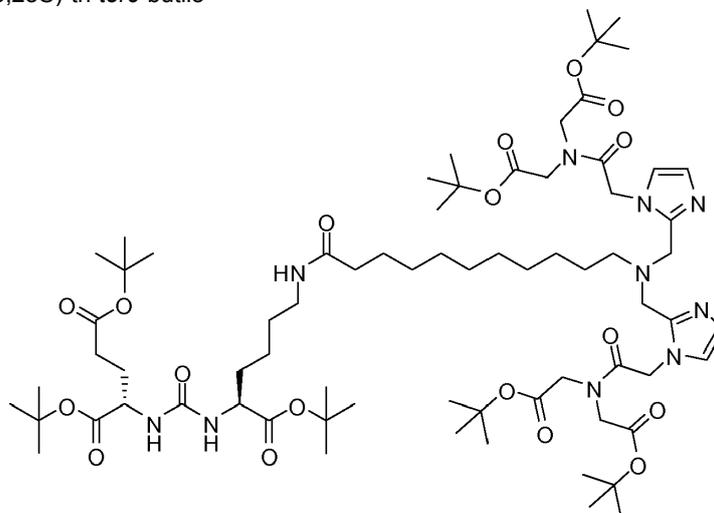
15

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 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (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 %). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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 ($\text{M}/2+\text{H}$) $^+$.

20

25

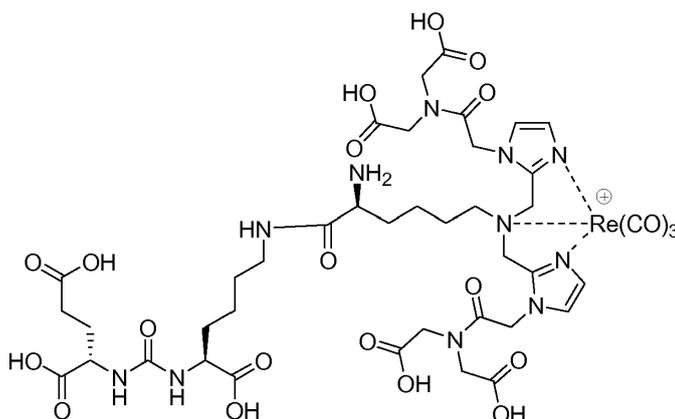
Etapa 4. 1-(1-(2-(bis(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)-2-((1-(2-(bis(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)-13,21-dioxo-2,14,20,22-tetraazapentacosan-19,23,25-tricarboxilato de (19S,23S)-tri-*tert*-butilo



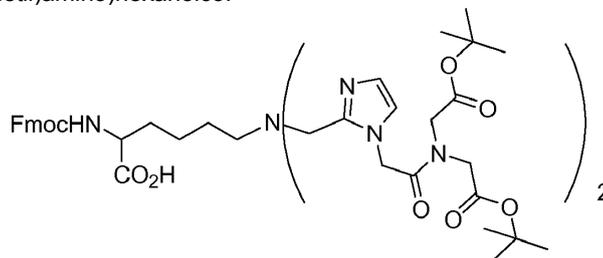
Una solución de 2-(3-((S)-6-amino-1-*tert*-butoxi-1-oxohexan-2-il)ureido)pentanodioato de (S)-di-*tert*-butilo (85 mg, 0,174 mmol), ácido 11-(bis((1-(2-(bis(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)undecanoico (118 mg, 0,127 mmol), EDCI (38 mg, 0,20 mmol), HOBT (26 mg, 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. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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)⁺.

Etapa 5. [Re(CO)₃][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 [NEt₄]₂[Re(CO)₃Br₃] (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. ¹H 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)⁺.

25 Ejemplo 9: [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]



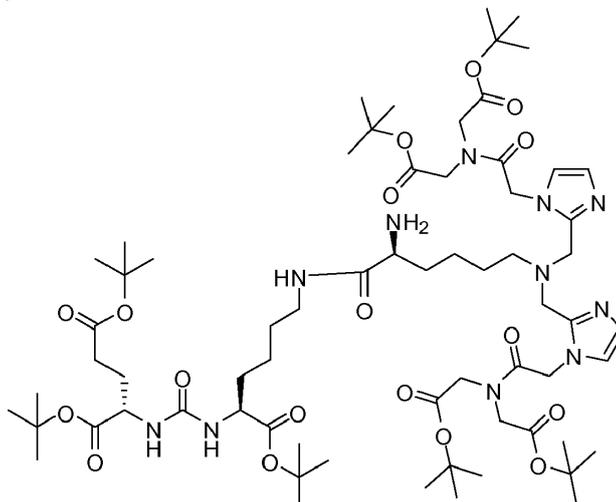
Etapa 1. Ácido 2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-6-(bis((1-(2-(bis(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)hexanoico.



A una suspensión de L-Fmoc-Lisina-OH (0,202 g, 0,50 mmol), 2,2'-(2-(2-formil-1H-imidazol-1-il)acetilazanodil)diacetato de *tert*-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-*tert*-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 %). ^1H 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 a, 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 ($M/2+H$) $^+$.

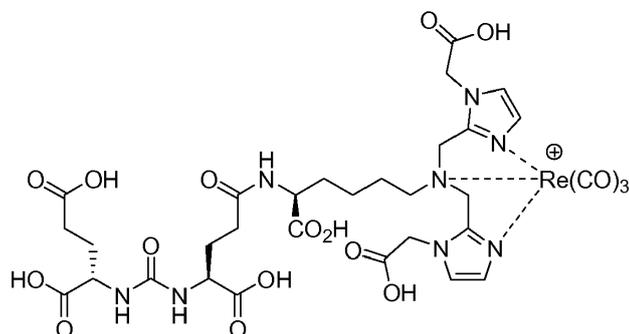
Etapa 2. 7-amino-1-(1-(2-(bis(2-terc-butoxi-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)-2-((1-(2-(bis(2-terc-butoxi-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)-8,16-dioxo-2,9,15,17-tetraazaicosan-14,18,20-tricarboxilato de (7S,14S,18S)-tri-terc-butilo



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.

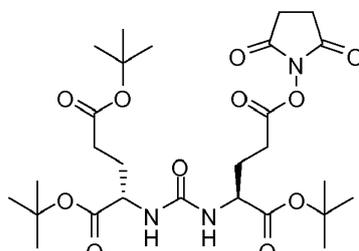
A una solución del producto anterior, 5-(4-(bis((1-(2-(bis(2-terc-butoxi-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)butil)-1-(9H-fluoren-9-il)-3,6,14-trioxo-2-oxa-4,7,13,15-tetraazaoctadecano-12,16,18-tricarboxilato de (5S,12S,16S)-tri-terc-butilo en DMF (1,0 ml) se le añadió piperidina (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. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 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 ($M/2+H$) $^+$.

Etapa 3. $[\text{Re}(\text{CO})_3]$ [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] (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-tricarboxilato de (7S,14S,18S)-tri-terc-butilo (19 mg, 0,014 mmol) y $[\text{NEt}_4]_2[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}_3]$ (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 $[\text{Re}(\text{CO})_3]$ [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] (14,1 mg, 82 % en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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 $^+$.

Ejemplo 10: $\text{Re}(\text{CO})_3$ [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]

5

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

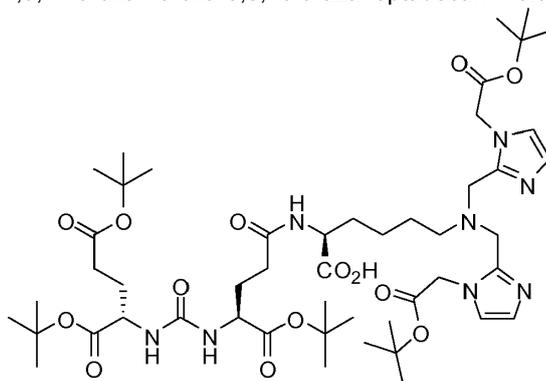


10

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_3CN (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.

15

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



20

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. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 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 ($M/2+H$)⁺.

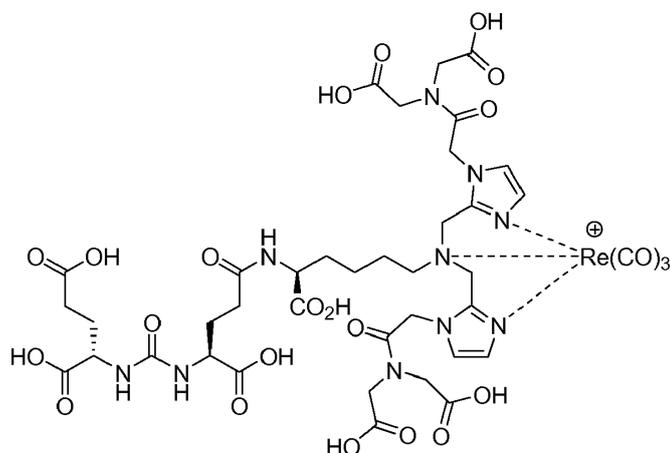
25

30

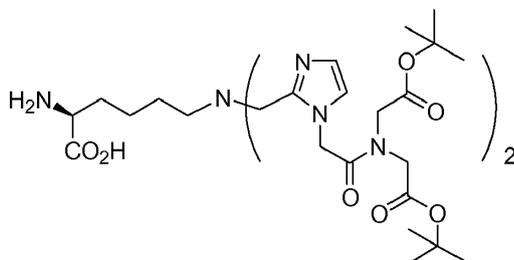
Etapa 3. $[\text{Re}(\text{CO})_3]$ [ácido (7S,12S,16S)-1-(1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)-2-((1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)metil)-9,14-dioxo-2,8,13,15-tetraazaoctadecano-7,12,16,18-tetracarboxílico] (225). Una solución de ácido ((2S,7S,11S)-2-(4-(bis((1-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)butil)-7,11-bis(terc-butoxicarbonil)-

16,16-dimetil-4,9,14-trioxo-15-oxa-3,8,10-triazaheptadecan-1-oico (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-(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] (30 mg, 67 % en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco. ^1RMN (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 M^+ .

Ejemplo 11: $[\text{Re}(\text{CO})_3]$ [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-tetraazaoctadecano-7,12,16,18-tetracarboxílico]

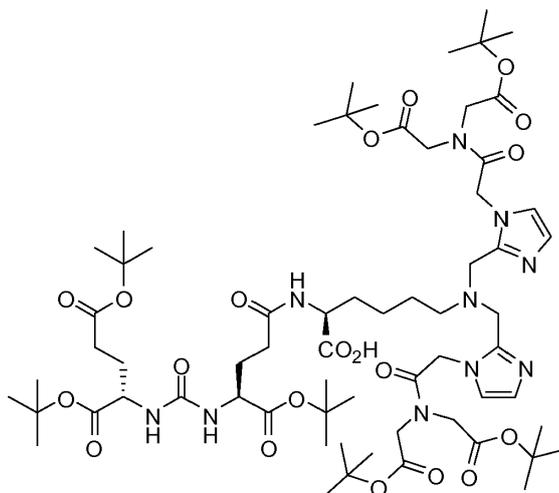


Etapa 1. Ácido (S)-2-amino-6-(bis((1-(2-(bis(2-terc-butoxi-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)hexanoico



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, $\text{DMSO}-d_6$) δ 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.

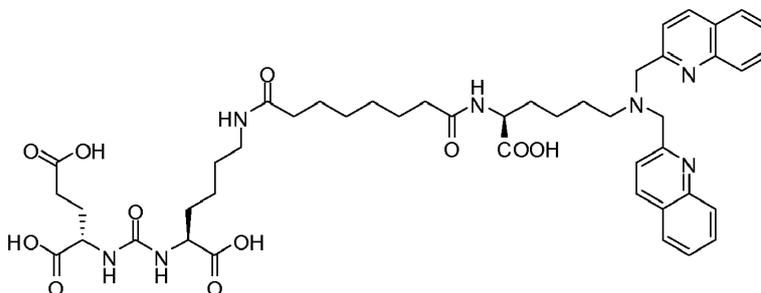


Una solución de 2-(3-((S)-1-terc-butoxi-5-(2,5-dioxopirrolidin-1-iloxi)-1,5-dioxopentan-2-il)ureido)pentanodioato de (S)-di-terc-butilo (82 mg, 0,14 mmol), ácido ((S)-2-amino-6-(bis((1-(2-(bis(2-terc-butoxi-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)hexanoico (98 mg, 0,11 mmol) y DIPEA (0,50 ml) en DMF (2,0 ml) se agitó a ta
 5 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)⁺.

Etapa 3. [Re(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] (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 [NEt₄]₂[Re(CO)₃Br₃] (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. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 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)/2⁺.

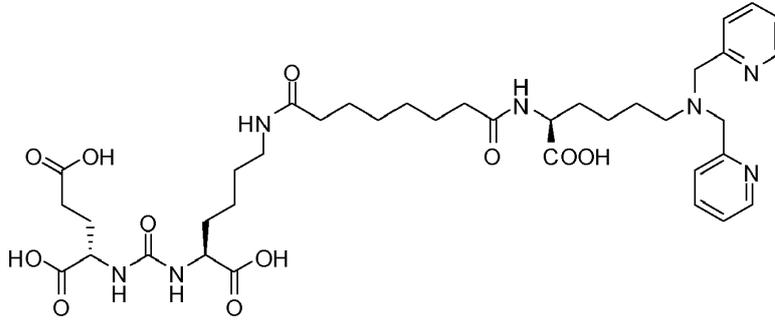
Los compuestos adicionales preparados por los métodos anteriores, con una selección de reactivos apropiados incluyen los Ejemplos 14-20, que se indican a continuación.

Ejemplo Comparativo 12: 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



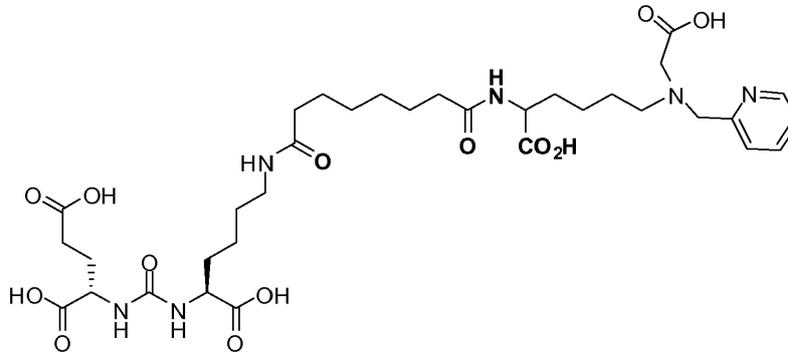
30

Ejemplo Comparativo 13: 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



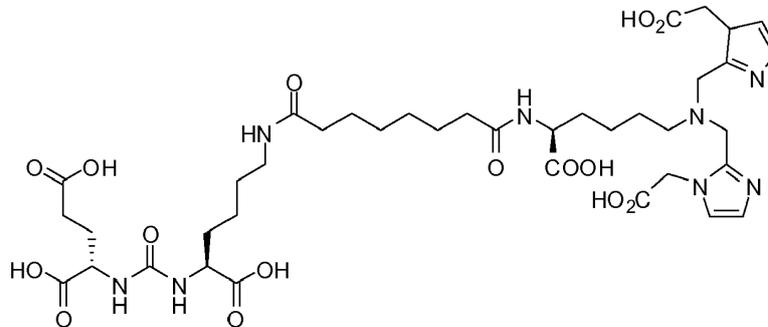
5

Ejemplo Comparativo 14: Ácido (22S,26S)-9,16,24-trioxo-2-(piridin-2-ilmetil)-2,8,17,23,25-pentaazaoctacosan-1,7,22,26,28-pentacarboxílico



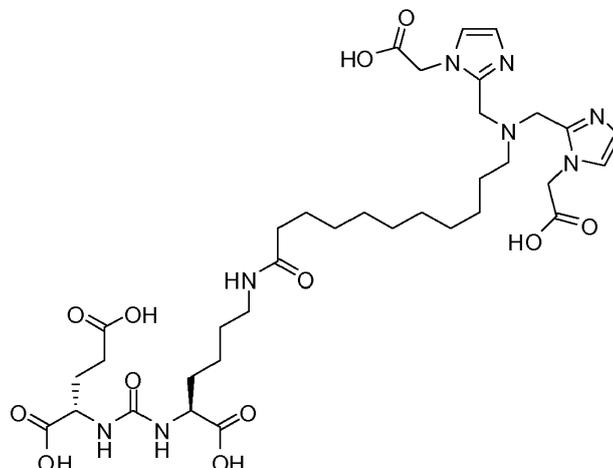
10

Ejemplo 15: Ácido (7S,22S,26S)-1-(1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)-2-((3-(carboximetil)-3H-pirrol-2-il)metil)-9,16,24-trioxo-2,8,17,23,25-pentaazaoctacosan-7,22,26,28-tetracarboxílico



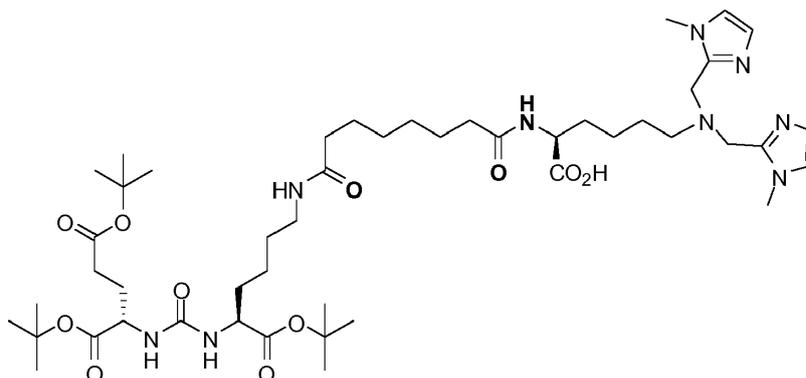
15

Ejemplo 16: 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-tetraazapentacosan-19,23,25-tricarboxílico



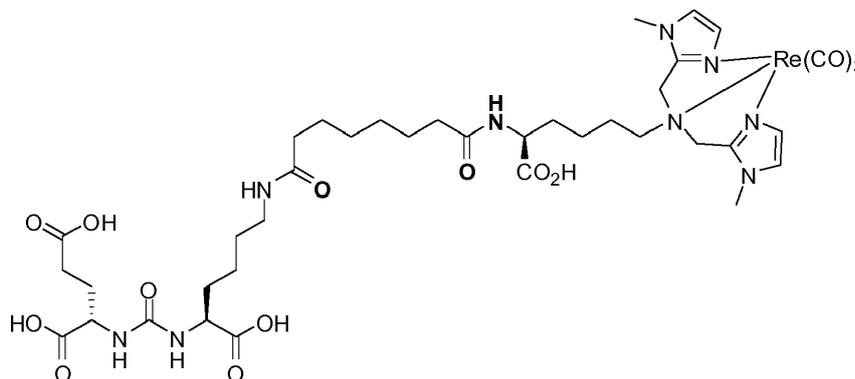
5

Ejemplo Comparativo 17: 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



10

Ejemplo Comparativo 18. Complejo $\text{Re}(\text{CO})_3$ de 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-pentaazaocetacosan-7,22,26,28-tetracarboxílico.



15

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-tetrazaheptacosan-27-oico (81 mg, 18 %). MS (ESI), 481 ($M/2+H$)⁺.

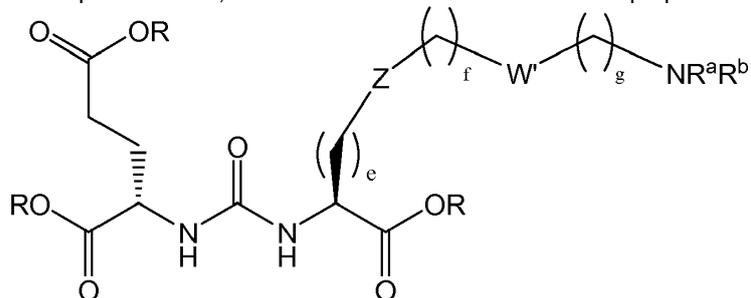
20

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 [NEt₄]₂[Re(CO)₃Br₃] (72 mg, 0,094 mmol) en MeOH (4 ml) a 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)₃][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-pentaazaooctacosan-7,22,26,28-tetracarboxílico] (4,0 mg) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 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)⁺.

Otros complejos de los compuestos de Fórmula I con renio, tecnecio, u otros complejos quelados de metal pueden prepararse mediante los métodos ilustrados anteriores. Debido a la contracción del lantánido, el renio y el tecnecio tienen un tamaño y reactividad similares. Como tal, dado que el renio tiene un número isótopos estables que no son radioactivos, los complejos de renio constituyen buenos modelos sintéticos y de ensayo para el comportamiento de los complejos de tecnecio radioactivos correspondientes. Por lo tanto, cuando se proporcionan complejos de renio a modo de ejemplo, los complejos de tecnecio también pueden prepararse, y viceversa.

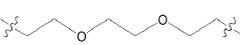
Los ejemplos siguientes en la Tabla 1 se prepararon o se preparan por los métodos anteriores, ya sea aislados, o *in situ* como se ha descrito anteriormente con respecto a los grupos protegidos.

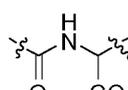
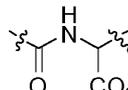
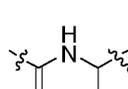
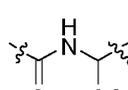
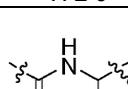
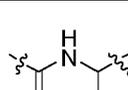
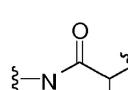
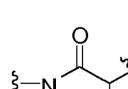
TABLA 1: Compuestos ejemplares adicionales y complejos de quelato preparados por los métodos ilustrados en los Compuestos 1-11, mediante una selección de reactivo apropiada.



Comp. Ej.	R	e	Z	f	W	g	NR ^a R ^b
19*	H	4	-	0	-	0	DIMA
20*	H	4		6		4	DQK
21*	H	4		6		4	M-DQK
22*	H	4		6		4	DPK
23*	H	4		6		4	M-DPK
24*	Bu ^t	4		6		4	PAMA
25*	H	4		6		4	PAMA
26*	H	4		6		4	M-PAMA
27*	Bu ^t	4		6		4	t-Bu-PAMA
28*	H	4		6		4	PAMA
29	Bu ^t	4		6		4	t-Bu-DCMI

Comp. Ej.	R	e	Z	f	W	g	NR ^a R ^b
30	H	4		6		4	DCMI
31	H	4		6		4	M-DCMI
32	H	4	-	0	-	0	M-DCMI
33	H	4		10	-	0	DCMI
34	H	4		10	-	0	M-DCMI
35	H	4		10	-	0	M-DCMI
36*	Bu ^t	4		6		4	DIMA
37*	H	4		6		4	M-DIMA
38*	H	4		10	-	0	M-DIMA
39*	H	4		6		6	PAMA
40	H	4		5	-	0	M-DCMI
41*	H	4		6		6	M-DPK
42*	H	4		10	0	0	M-CIMAA

Comp. Ej.	R	e	Z	f	W	g	NR ^a R ^b
43*	H	4		10	0	0	t-Bu-CIMAA
44	Bu ^t	4		10	-	0	t-Bu-TIM
45	H	4		10	-	0	M-TIM
46	H	4		0		0	M-DCMI
47	H	4		0		2	M-DCMI
48	H	4		0	-CH(NH ₂)-	4	M-DCMI
49	H	4		0	-CH(NH ₂)-	4	M-TIM
50*	Bu ^t	4		0	-CH(NH ₂)-	4	t-Bu-CIMAA
51*	Bu ^t	4		0	-CH(NHFmoc)-	4	t-Bu-CIMAA
52	H	4		0	-CH(NH ₂)-	3	M-TIM
53*	H	4	-	0	-	0	M-PAMA
54*	H	4		0	-CH(NHFmoc)-	4	DOTA
55*	Bu ^t	4		0	-CH(NHFmoc)-	4	DOTA

Comp. Ej.	R	e	Z	f	W	g	NR ^a R ^b
56*	-	4		0	-CH(NHFmoc)-	4	M-DOTA
57*	-	4		0	-CH(NH ₂)-	4	M-DOTA
58	Bu ^t	2		0	-	4	DCMI
59	H	2		0	-	4	M-DCMI
60	Bu ^t	2		0	-	4	t-Bu-TIM
61	H	2		0	-	4	M-TIM
62*	Bu ^t	2		4	-		DOTA
63*	H	2		4	-		M-DOTA
64*	Bu ^t	4		4	-		DOTA
65*		4		4	-		M-DOTA
66*	Bu ^t	4	NHC(O)(CH ₂) _n	n	-		DOTA
67*	H	4	NHC(O)(CH ₂) _n	n	-		M-DOTA
68*	Bu ^t	2	C(O)NH(CH ₂) _n	n	-		DOTA
69*	H	2	C(O)NH(CH ₂) _n	n	-		M-DOTA

* Ejemplos Comparativos.

Notas: Las abreviaturas en la tabla anterior con respecto al grupo NR^aR^b corresponden a las siguientes estructuras:

Abreviatura	Estructura	Abreviatura	Estructura
DOTA		M-DOTA	
DCMI		t-Bu-DCMI	
M-DCMI		t-Bu-TIM	
M-TIM		PAMA	
M-PAMA		DPK	

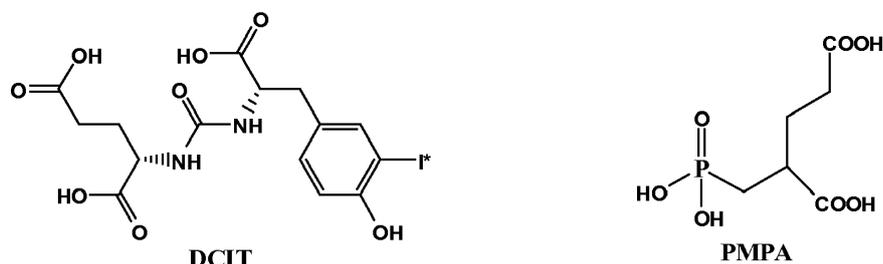
Abreviatura	Estructura	Abreviatura	Estructura
M-DPK		DIMA	
M-DIMA		DQK	
M-DQK		t-Bu-CIMAA	
M-CIMAA			

Biología general

Los análogos recientemente preparados de la estructura general 5 se cribaron en un ensayo de unión a células de cáncer de próstata humanas a una concentración de 3 nM usando PSMA positivo (+), células LnCap. Los resultados de este cribado demostraron si los compuestos mostraban o no unión específica a células PSMA (+). Los compuestos que mostraron unión específica a las células PSMA (+) se evaluaron adicionalmente en un ensayo de unión competitivo frente al inhibidor conocido de PSMA, *N*-[*N*-[(*S*)-1,3-dicarboxipropil]carbamoil]-*S*-3-yodo-*L*-tirosina (DCIT), y se calcularon los valores de CI_{50} .

Cribado preliminar in vitro

Las células de cáncer de próstata humanas LNCaP y PC3 se obtuvieron de la Colección Americana de Cultivos Tipo, Rockville, MD. Las células LNCaP se mantuvieron en medio RPMI-1640 complementado con suero fetal bovino al 10 % (FBS). La unión del compuesto radiomarcado y la competición con derivados fríos con respecto a las células LNCaP se realizó de acuerdo con procedimientos conocidos con las modificaciones apropiadas. Las células se pusieron en 12 placas en aproximadamente 4×10^5 células/pocillo y se incubaron durante 48 horas en una incubadora humidificada a 37 °C/dióxido de carbono al 5 % antes de la adición del compuesto. Cada derivado de Glu-urea-X se preparó y se diluyó en medio de cultivo celular sin suero que contenía albúmina sérica bovina al 0,5 % (BSA) junto con ^{123}I DCIT 3 nM (inhibidor conocido). La unión total se determinó incubando ^{123}I -DCIT sin compuesto de ensayo. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Las células se retiraron de las placas y se transfirieron a tubos Eppendorf. Las muestras se microcentrifugaron durante 15 segundos a 10K x g. El medio se aspiró y el gránulo se lavó dos veces por dispersión en medio de ensayo fresco seguido de micro-centrifugación. La unión celular de ^{123}I DCIT se determinó contando el gránulo celular en un contador gamma automatizado. La unión no específica se determinó como los recuentos asociados a las células después de incubar con un compuesto no radiomarcado 2 μM o ácido 2-fosfonometil-pentanodioico (PMPA). Los compuestos de control clave se representan en la figura a continuación.



20

Ensayo biológico

Los resultados de biodistribución tisular fueron coherentes con los datos *in vitro*, y demostraron una captación significativa en los tumores LNCaP (PSMA positivos). Los resultados también mostraron un alto grado de especificidad con muy poca actividad en los tumores de PC3 (PSMA negativos).

La valoración biológica usando N-[N-((S)-1,3-dicarboxipropil]carbamoyl]-S-3-yodo-L-tirosina (I-131-DCIT) frente a complejos "fríos" probó ser una primera pantalla rápida seguido de curvas de dosis para determinar valores de CI_{50} precisos. La serie principal de compuestos que mostraron valores de $\text{CI}_{50} < 50$ nM. Los datos *in vivo* de las series principales demostraron una alta afinidad, con un 3 % de ID/g que se acumula en los tumores LNCaP, y alta especificidad con la relación LNCaP-PC3 que excede de 15 a 1.

Ensayos NAALADasa

La unión de NAAG a PSMA se determina como se indica a continuación: (a) Preparación de la mezcla de reacción: La mezcla de reacción se prepara combinando lisado celular LNCaP (200 μg) con 600 μl de tampón de reacción (Tampón de reacción: Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, CoCl_2 20 mM, NaCl 32 mM). La mezcla se dejó preincubar a 37 °C durante 3 min antes del uso. (b) Preparación de solución NAAG radiomarcada: La reserva de NAAG radiomarcada se prepara diluyendo 1 μl de una reserva de 100 mM en 100 μl usando el tampón de reacción (1 mM). (c) Ensayo: El ensayo se realiza añadiendo 6 μl de NAAG 1 mM (para 1 μM de conc. final) enriquecido con 1.000.000 CPM de ^3H -NAAG (100 μl de NAAG 1 mM + 10 μl de ^3H -NAAG (10 μCi)), a la mezcla de reacción. Para estudios de unión competitiva añadir PMPA [...qué concentración...] e incubar la solución resultante durante 30 min a 37 °C. La reacción se detiene en puntos temporales específicos eliminando 100 μl de la mezcla de reacción y añadiendo un volumen igual de KH_2PO_4 0,25 M enfriado con hielo, pH 4,3. Se carga aproximadamente la mitad de la mezcla tamponada sobre una columna de intercambio catiónico de 250 mg AG 50W-X4 (malla 200-400, forma H^+ , hinchar resina con $\text{DI H}_2\text{O}$ antes de usar). La columna cargada se lava con 500 μl de 1:1 de tampón de reacción/ KH_2PO_4 0,25 M y se eluye con KCl 3 M (1,5 ml). La concentración de la radioetiqueta unida a la columna se determina usando un contador de centelleo y 100 μl del eluyente (diluido 1:6) para minimizar la inactivación.

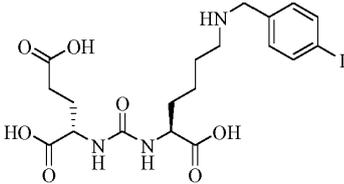
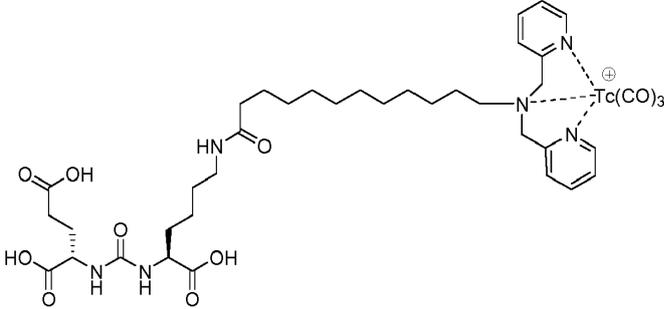
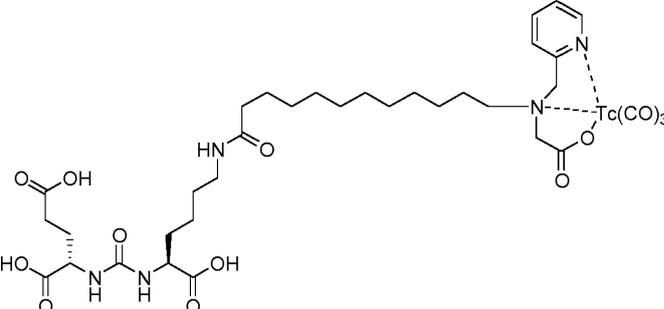
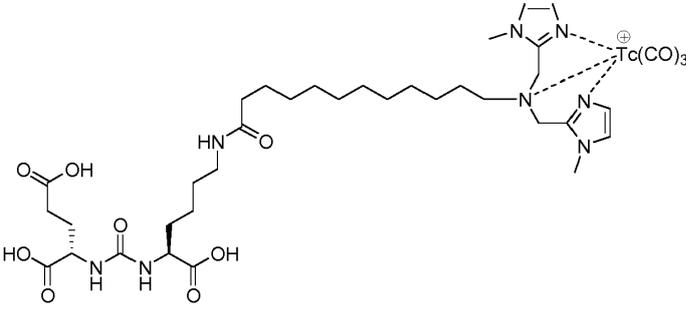
50 Tratamientos terapéuticos

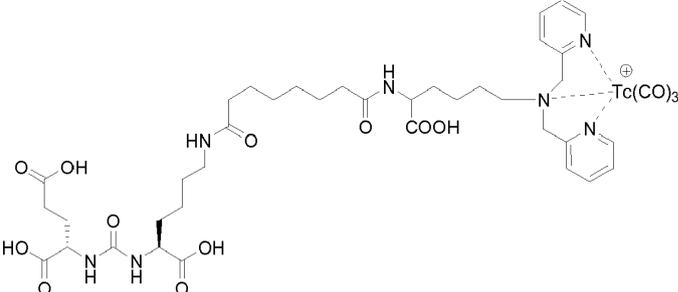
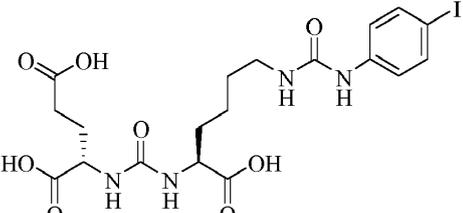
Compuestos de la presente pueden utilizarse para inhibir NAALADasa para tratamientos terapéuticos. Enfermedades que podrían ser receptivas al tratamiento de NAALADasa incluyen neuropatía diabética dolorosa y sensorial, daño neuronal y cáncer de próstata, esquizofrenia, cáncer colorrectal, inflamación, esclerosis lateral amiotrófica o neuropatía diabética. Los presentes compuestos también pueden usarse como analgésico. Puede

encontrarse una guía para el modelaje de tales tratamientos terapéuticos en Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw Hill, 10ª edición, 2001, Pharmaceutical Preformulation and Formulation: A Practical Guide from Candidate Drug Selection to Commercial Dosage Form, CRC, 2001 y Handbook of Pharmaceutical Excipients, Apha Publications, 5ª edición, 2005.

5

En las figuras, se hace referencia a varios compuestos para fines de comparación. A continuación se proporcionan estos compuestos de comparación y sus estructuras:

Ej. Comp. n. °	Estructura
1	
2	
3	
4	

Ej. Comp. n. °	Estructura
5	
6	

Distribución de aspectos de productos radiofarmacéuticos ejemplares

Se evaluaron varios de los compuestos y complejos preparados en el presente documento para comprobar la distribución tisular, y en algunos casos en comparación con los compuestos comparativos. Las figuras 1, 3, 4 y 5 presentan algunos de estos datos gráficamente. La figura 6 es una radioimagen que ilustra la biodistribución tisular para un complejo de ^{99m}Tc del compuesto del Ejemplo 6.

EQUIVALENTES

10

Aunque ciertas realizaciones se han ilustrado y descrito, debe entenderse que pueden hacerse cambios y modificaciones en las mismas de acuerdo con un experto en la técnica sin apartarse de la tecnología en sus aspectos más amplios como se define en las siguientes reivindicaciones.

- 15 La presente divulgación no se limitará en cuanto a las realizaciones particulares descritas en esta solicitud. Pueden hacerse muchas modificaciones y variaciones sin apartarse de su espíritu y alcance, como será evidente para los expertos en la técnica. Los métodos y composiciones funcionalmente equivalentes dentro del alcance de la divulgación, además de los enumerados en el presente documento, serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de las anteriores descripciones. Dichas modificaciones y variaciones pretenden estar dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. La presente divulgación no se limitará únicamente por los términos de las reivindicaciones adjuntas, junto con el alcance completo de los equivalentes a los que tienen derecho dichas reivindicaciones. 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.

30

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, incluyendo el primer y último número enumerado para el intervalo.

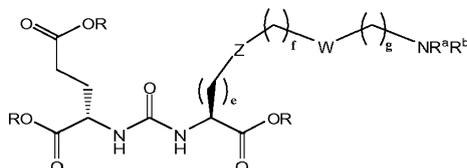
40

Todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes expedidas y otros documentos a los que se hace referencia en esta memoria descriptiva se incorporan en el presente documento por referencia como si cada publicación individual, solicitud de patente, patente expedida u otro documento se indicase específica e individualmente como incorporada por referencia en su totalidad. Las definiciones que están contenidas en el texto 5 incorporado por referencia se excluyen en la medida en que contradicen las definiciones en esta divulgación.

Otras realizaciones se exponen en las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

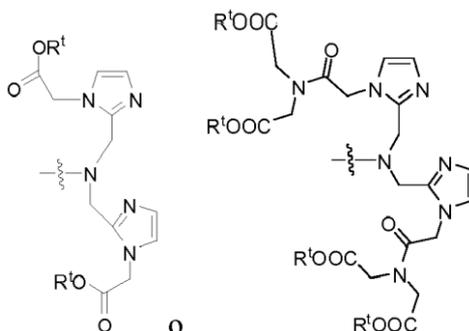
1. Un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5

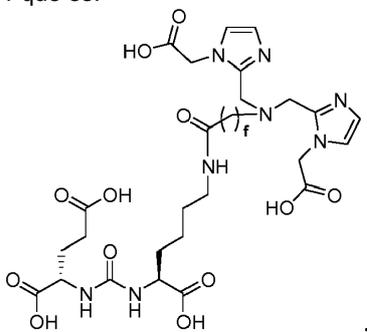
en la que:

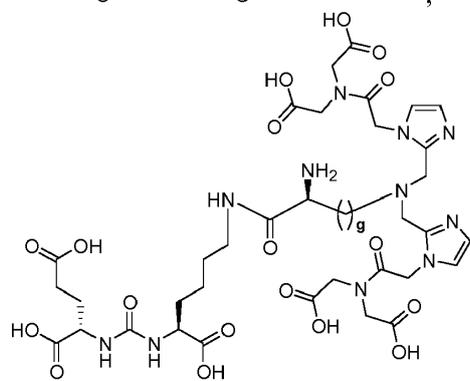
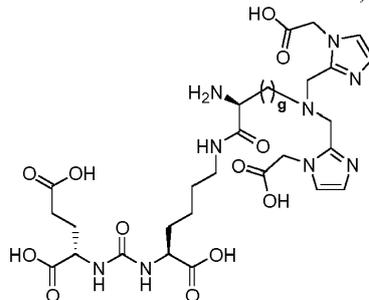
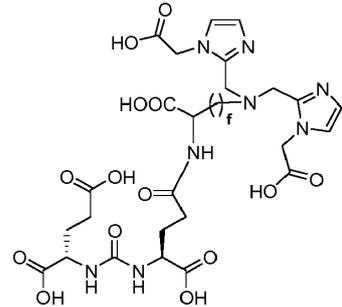
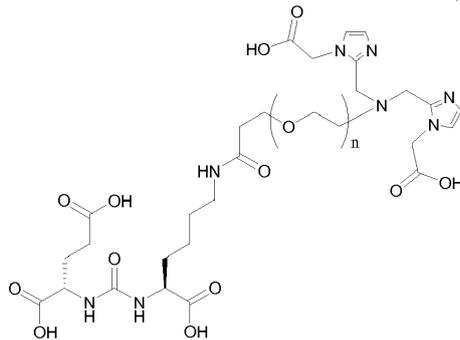
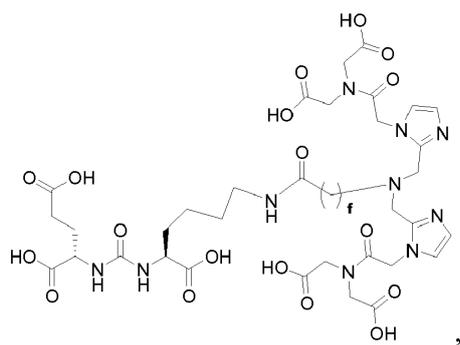
- 10 R es H, un ión de amonio, un ión de alquilamonio, un ión de metal alcalinotérreo, un ión de metal de tierras raras, o un grupo alquilo;
 W es un enlace, -NHC(O)-, -CH(NH₂)-, -NH-C(O)-NH-, -C(O)-NH-, -C(O)-NH-CH(COOH)-, -O-(CH₂)_n-O-(CH₂)_n-, -
 (CH₂)_nO(CH₂)_nO(CH₂)_n-, -CH(NHFmoc)-;
 Z es un enlace, -CO(O)-, -NH-, -NHC(O)-, -NH-C(O)-NH-, -NH-C(O)-(CH₂)_n-, -NH-C(O)-CH(NH₂)-, -C(O)-NH-
 CH(COOH)-; o -NH-C(O)-C₆H₄-(CH₂)_n-NH-;
 15 NR^aR^b es un grupo quelante de Fórmula:

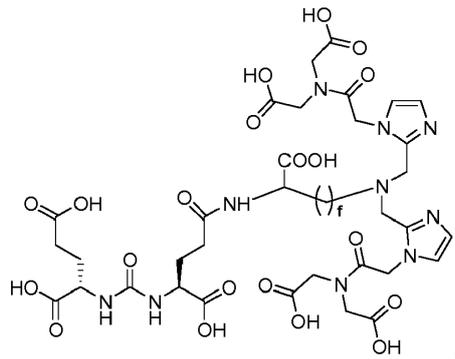


- 20 R^t es H, un grupo alquilo C₁-C₈, un ión de amonio, un ión de alquilamonio, o un ión de metal alcalino o de metal alcalinotérreo;
 e es un número entero de 0 a 15;
 f es un número entero de 0 a 15;
 g es un número entero de 0 a 15; y
 n es un número entero de 0 a 10.

- 25 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que cada R^t es independientemente H o terc-butilo.
 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que e es un número entero de 0 a 4, f es un número entero de 0 a 12, y g es un número entero de 0 a 6.
 30 4. El compuesto de la reivindicación 1 que es:







o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

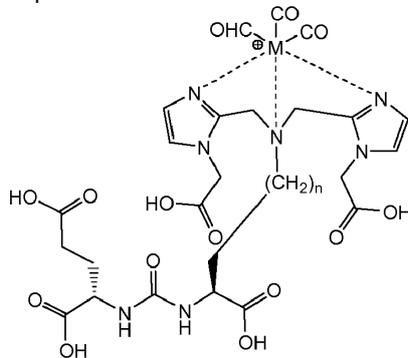
e es un número entero de 0 a 10;

5 f es un número entero de 0 a 12;

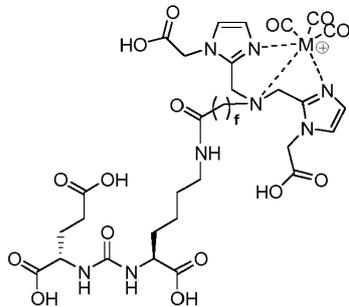
g es un número entero de 0 a 12; y

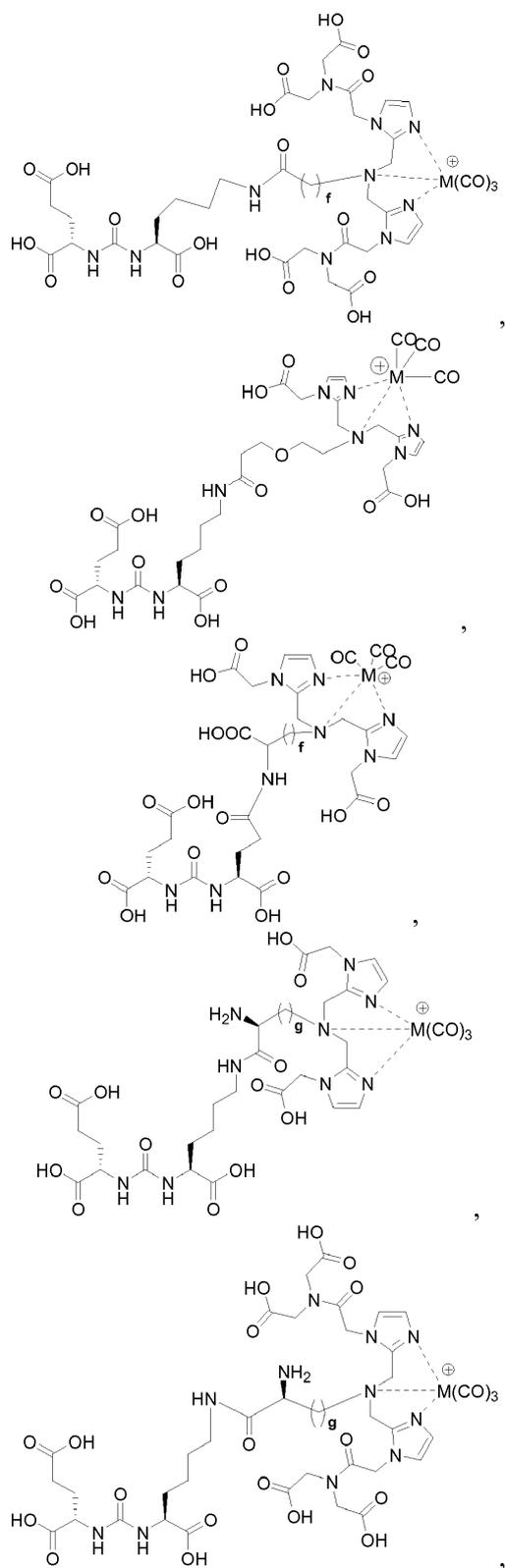
n es un número entero de 0 a 10.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Z es -NH-C(O)-, -C(O)-NH-CH(COOH)- o -NH-C(O)-CH(NH₂)-.
- 10 6. Un complejo que comprende un metal y el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5.
7. El complejo de la reivindicación 6, en el que el metal es Re, Tc, Y, Lu, Ga, In o Cu.
- 15 8. El complejo de la reivindicación 7, en el que el metal es un radionúclido.
9. El complejo de la reivindicación 8, en el que el metal es tecnecio-99m, renio-186, o renio-188.
10. El complejo de la reivindicación 6 que es:

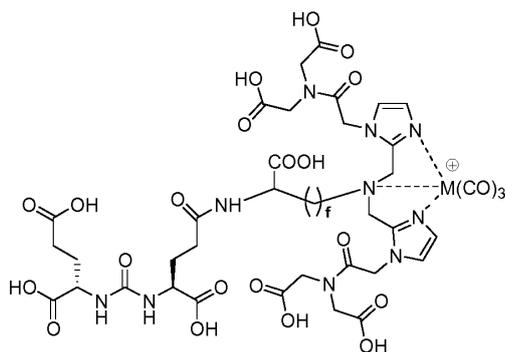


20



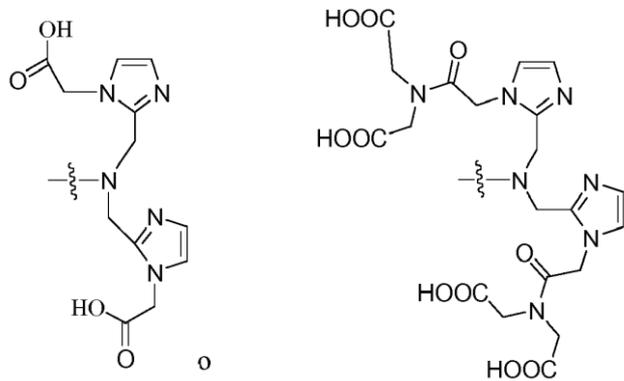


o



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

- 5 M es Re, Tc, Y, Lu, Ga, In o Cu;
 e es un número entero de 0 a 10;
 f es un número entero de 0 a 12;
 g es un número entero de 0 a 12; y
 n es un número entero de 0 a 10.
- 10 11. Una formulación farmacéutica, que comprende el complejo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 - 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
12. Un método de tratamiento por imagen de una región en un paciente, que comprende las etapas de:
 15 administrar a un paciente una cantidad diagnósticamente eficaz de un complejo radioactivo de una cualquiera de las reivindicaciones 6-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y obtener una imagen de la región del paciente.
13. Un método de tratamiento por imagen de un tejido seleccionado entre tejido del bazo, tejido renal, y tejido
 20 tumoral que expresa PSMA, incluyendo poner en contacto el tejido con un complejo que comprende un metal radioactivo y un compuesto que comprende un grupo de fórmula:



25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el tejido es tejido tumoral que expresa PSMA.

FIG. 1.

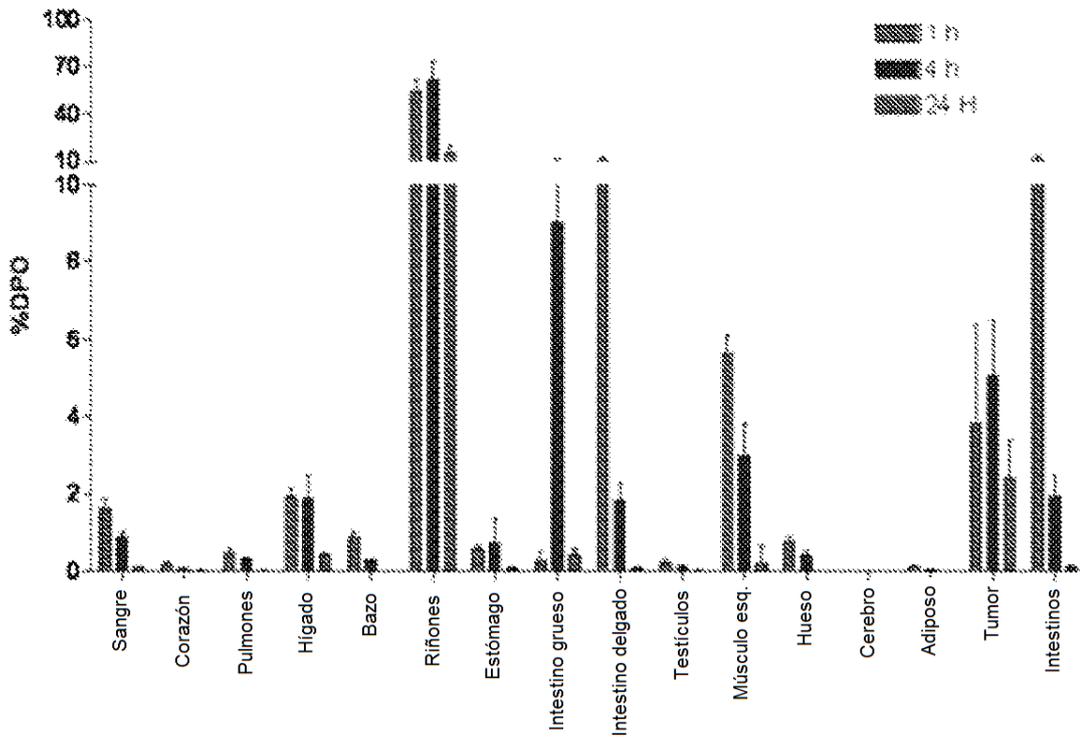


Figura 2

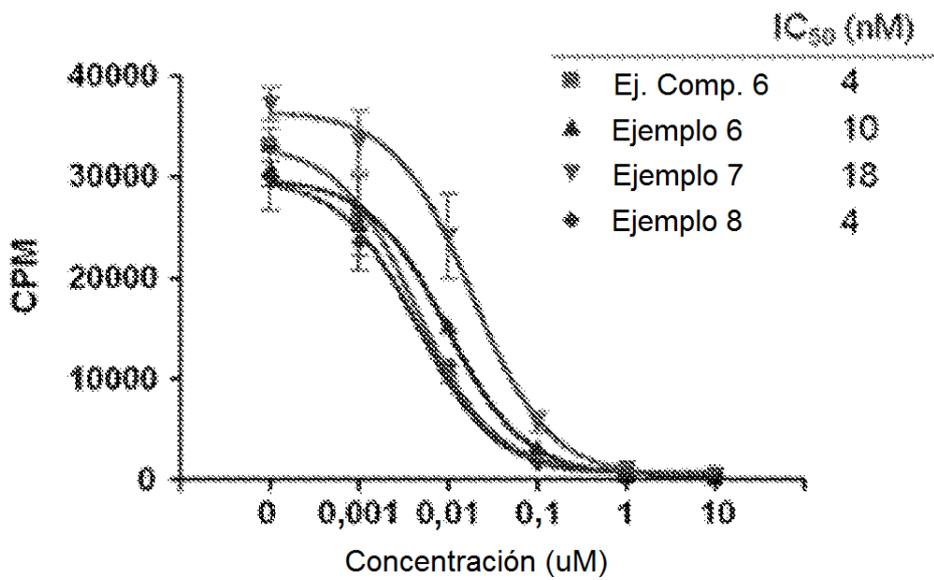


FIG. 3

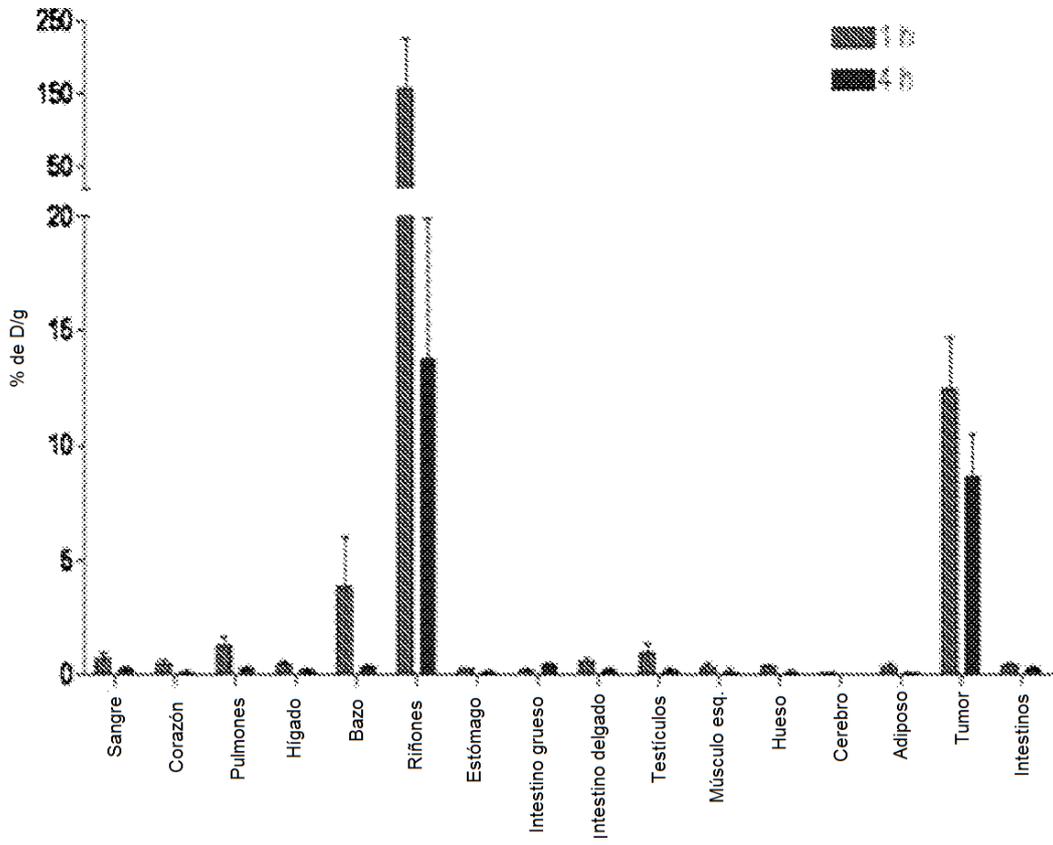


FIG. 4

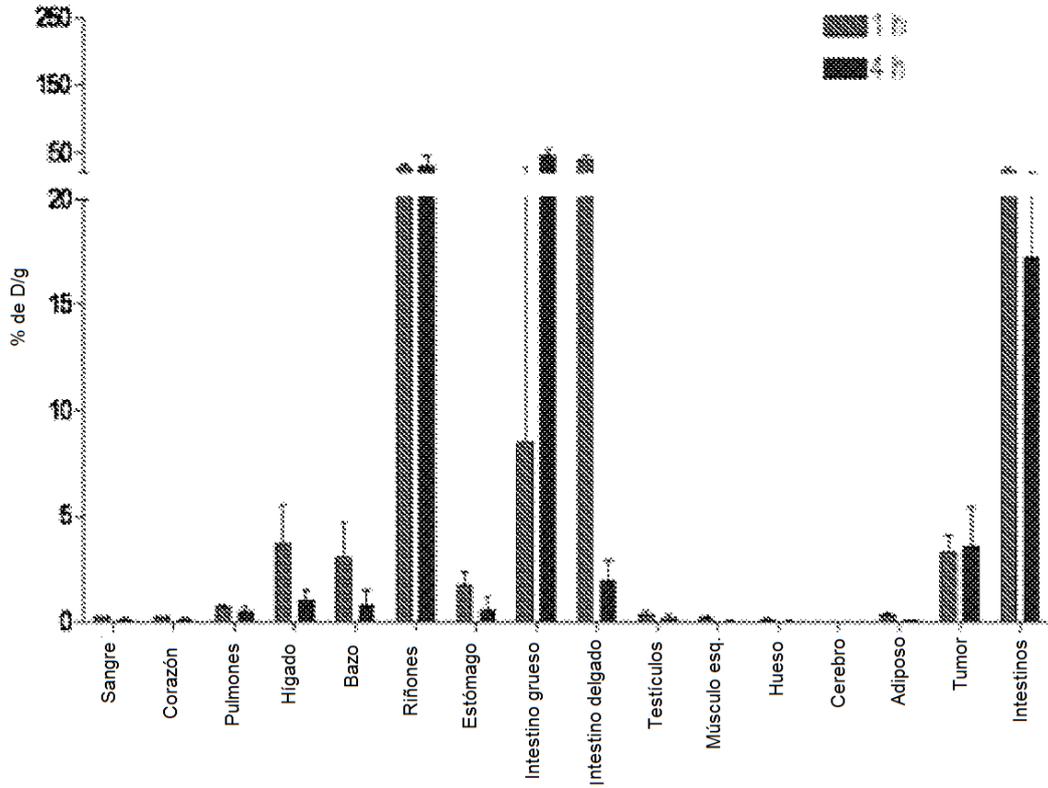


FIG. 5

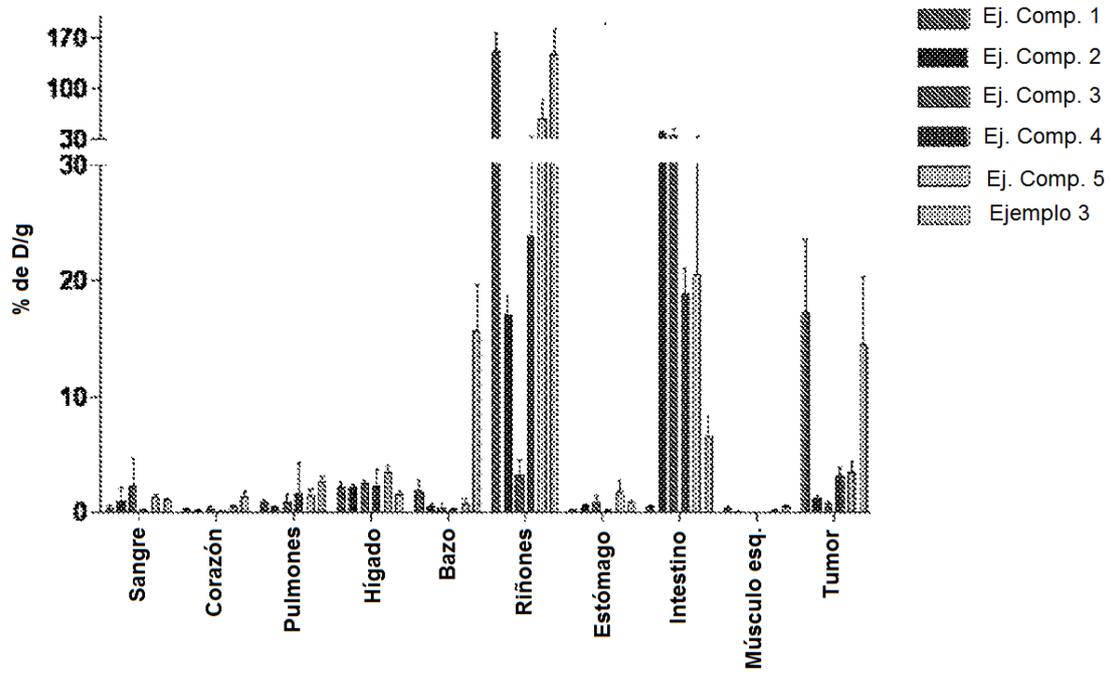


FIG. 6

