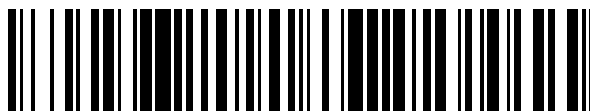


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 617 335**

51 Int. Cl.:

C07D 487/08 (2006.01)

A61K 51/06 (2006.01)

A61K 51/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.12.2012 PCT/AU2012/001483**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.06.2013 WO2013082655**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2012 E 12856248 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.11.2016 EP 2788354**

54 Título: **Funcionalización de ligandos amino con estructura de jaula para agentes metalo-radiofarmacéuticos**

30 Prioridad:

06.12.2011 US 201161567255 P

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

16.06.2017

73 Titular/es:

**The University of Melbourne (100.0%)
205-211 Grattan Street
Carlton, Victoria 3053, AU**

72 Inventor/es:

**DONNELLY, PAUL y
PATERSON, BRETT**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 617 335 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

Funcionalización de ligandos amino con estructura de jaula para agentes metalo-radiofarmacéuticos

5 Campo

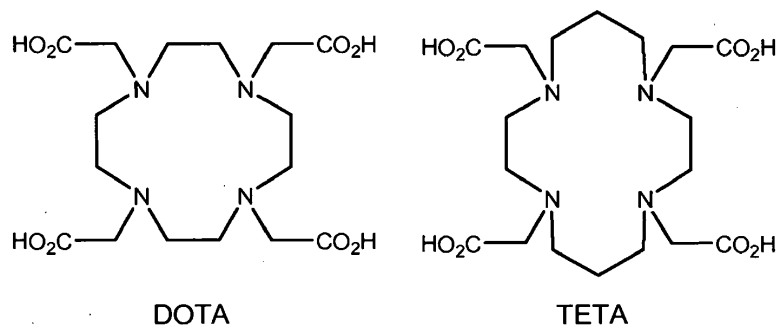
La presente invención se refiere a compuestos que son útiles como ligandos metálicos y que contienen un resto capaz de unirse a una entidad biológica y métodos para preparar estos compuestos. Estos compuestos son de interés porque se pueden unir a una entidad biológica y a continuación se creen coordinar con un radionucleido metálico adecuado. Los compuestos coordinados son útiles como agentes radiofarmacéuticos en las áreas de radioterapia y formación de imágenes para diagnóstico.

Antecedentes

15 Los compuestos radioetiquetados se pueden usar como agentes radiofarmacéuticos en una serie de aplicaciones tales como radioterapia y formación de imágenes para diagnóstico. Para que un compuesto radioetiquetado se pueda usar como agente radiofarmacéutico existe el número de propiedades deseables que el compuesto debería poseer de forma ideal tales como estabilidad aceptable, y cuando sea posible, un grado de selectividad o capacidad de direccionamiento.

20 El trabajo inicial en las áreas de productos radiofarmacéuticos se centró en ligandos metálicos sencillos que por lo general eran fácilmente accesibles y por lo tanto fáciles de producir. Una dificultad con muchos de estos compuestos radioetiquetados es que el complejo formado entre el ligando y el ión metálico no era suficientemente fuerte y de ese modo la disociación del ión metálico del ligando se producía en el entorno fisiológico. Esto no era deseable ya que con el uso de ligandos de este tipo no había capacidad de suministrar el agente radiofarmacéutico vamos fisiológico significa que cuando el compuesto radiofarmacéutico llegaba al sitio de acción deseado, el nivel de ión metálico radioetiquetado coordinado con el compuesto se había reducido de forma significativa. Además, cuando se observa este tipo de intercambio, los efectos secundarios experimentados por el sujeto de la radioterapia o formación de imágenes radiológicas aumentan a medida que se suministra material radiactivo a tejidos de otro modo sanos en el organismo en lugar de predominantemente a su lugar de acción.

Para superar el problema de la disociación metálica en el entorno fisiológico con el tiempo se ha desarrollado y estudiado un número de ligandos más complicados. Por lo tanto, por ejemplo se investigó una amplia gama de tetra-azamacrociclos basados en el armazón de ciclama y ciclono. Los ejemplos de ligandos de este tipo incluyen DOTA y TETA.



40 Desafortunadamente, incluso con estos ligandos hay disociación del metal con ciertos derivados. Por ejemplo, algunos derivados experimentan disociación de Cu a partir del quelato como consecuencia de transquelación a ligandos biológicos tales como proteínas de transporte de cobre ya sea como Cu^{2+} o después de reducción a Cu^{+} *in vivo*.

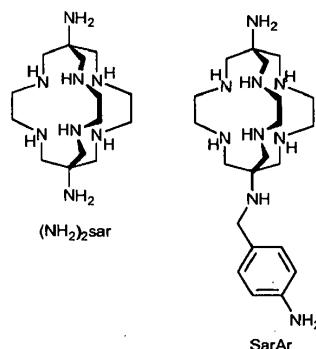
45 Por lo tanto, para aumentar la estabilidad de los compuestos radioetiquetados se han desarrollado ligandos de amina con estructura de jaula hexaminamacrobicíclica, conocidos por su nombre trivial de sarcofaginas. Estos ligandos de estructura de jaula forman complejos notablemente estables con metales tales como Cu^{2+} y tienen una cinética de formación de complejos rápida incluso a bajas concentraciones de metal a temperaturas ambientales. Por lo tanto, estas características hacen que los ligandos de este tipo sean particularmente muy adecuados para aplicaciones radiofarmacéuticas, especialmente las aplicaciones que se relacionan con el cobre.

50 Una vez que el problema de estabilidad del complejo entre el ligando y el metal se había superado, la atención se volvió hacia formas de desarrollo en las que el ligando se podría funcionalizar para incorporar moléculas de direccionamiento dentro del ligando sin comprometer la estabilidad del complejo de ligando metálico o la actividad biológica final de la molécula de direccionamiento. En la técnica se conoce un número de diversas moléculas de 55 direccionamiento diferentes y la cuestión se ha convertido en cómo unir de la mejor manera estas moléculas a las

moléculas de ligando.

En general, la molécula de direccionamiento (o fracción de reconocimiento molecular como se conoce en ocasiones) se une al ligando para proporcionar un compuesto final que contiene tanto un ligando como un resto de reconocimiento molecular. Aunque estos compuestos pueden contener un único resto de reconocimiento molecular, también pueden ser construcciones multiméricas en las que el ligando está unido a dos (o más) restos de reconocimiento molecular. Por lo general, esto es deseable ya que una construcción multimérica puede poseer mayor afinidad hacia un receptor diana que su equivalente monomérico. Esto se debe en parte a un aumento en la concentración local del grupo de direccionamiento, lo que le permite competir de manera más eficaz con ligandos endógenos. Además, en circunstancias en las que hay suficiente longitud entre dos o más grupos de direccionamiento dentro de una construcción multimérica, entonces es posible la unión cooperativa y dos o más grupos de direccionamiento se unirán a dos o más sitios receptores al mismo tiempo. De hecho se ha observado que, *in vivo*, una construcción multimérica a menudo demuestra una mayor acumulación de tejido diana que su equivalente monomérico. Sin duda queda ligado por la teoría, se cree que esto se debe a la mayor afinidad de la construcción multimérica con respecto al receptor diana que la de la construcción monomérica. Además, la construcción multimérica tiene un peso molecular mayor que la construcción monomérica y por lo tanto biodisponibilidad prolongada (ya que es más resistente a la degradación en el entorno fisiológico). Esto puede dar como resultado un aumento de la acumulación y retención en el tejido diana.

El trabajo inicial en el área de ligando con estructura de jaula examinó las reacciones de acoplamiento directo de las aminas primarias de la amina con estructura de jaula 'diaminosarcófagina', 1,8-diamino-3,6,10,13,16,19-hexaaza biciclo[6.6.6] icosano ((NH₂)₂sar), con péptidos usando procedimientos de acoplamiento convencional. Desafortunadamente por una diversidad de razones se ha demostrado que esto es relativamente ineficaz y el trabajo en esta área cesó. Entonces los trabajadores se centraron en la incorporación de una amina aromática para producir SarAr. La amina aromática colgante se puede usar en reacciones de conjugación con los restos de carboxilato de péptidos o anticuerpos y se ha demostrado que SarAr se podría conjugar con el anticuerpo monoclonal anti-GD2 (14.G2a) y su derivado quimérico (ch14.8) y el conjugado se ha radioetiquetado ⁶⁴Cu.



Una dificultad con este enfoque es que en la reacción de la amina aromática en la etapa de conjugación hay otros 8 átomos de nitrógeno en la molécula SarAr que están disponibles para reacciones competitivas lo que conduce al potencial para la creación de un gran número de impurezas que es indeseable desde un punto de vista farmacéutico. Si bien éstas se podrían superar mediante el uso de la química sustancial del grupo protector, esto es claramente indeseable desde un punto de vista sintético y escalado a escala comercial.

Un enfoque alternativo ha sido elaborar el ligando para incorporar grupos funcionales carboxilato e incorporar péptidos o anticuerpos a través de sus restos de amina N-terminales y este enfoque es de importancia en particular cuando el extremo C-terminal es fundamental para la actividad biológica. Los estudios han mostrado que (NH₂)₂sar, se puede funcionalizar con hasta cuatro sustituyentes carboximetilo mediante reacciones de alquilación con ácido cloroacético y los grupos carboximetilo introducidos se pueden usar como un punto de funcionalización adicional y las reacciones de acoplamiento a EDC se pueden usar a continuación para introducir aminoácidos.

Desafortunadamente, una desventaja potencial de estos sistemas es que todavía se pueden producir reacciones de ciclado intramolecular en las que el grupo carboximetilo reacciona con una amina secundaria del armazón de la estructura de jaula para formar anillos de lactama dando como resultado ligandos tetradentados en lugar de ligandos hexadentados. Por consiguiente, aunque se puede seguir este enfoque, el potencial de reacciones secundarias no deseadas es claramente indeseable desde una perspectiva comercial.

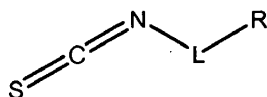
Los estudios adicionales dirigidos hacia la funcionalización de ((NH₂)₂sar) se centraron alrededor de su reacción con compuestos de di-carbonilo activados, tales como anhídridos de ácido que conducen a la formación de un enlace amida al nitrógeno de la amina y un resto de ácido carboxílico libre que estaba disponible para una elaboración adicional con respecto a la unión deseada sobre un resto de reconocimiento molecular. Una dificultad con este enfoque es que estas reacciones por lo general implican el uso de reactivos de acoplamiento que, dado el uso final

pretendido de los compuestos, pueden ser indeseables especialmente si cualquier resto es difícil de retirar. Por consiguiente sigue existiendo la necesidad de desarrollar métodos de funcionalización de ligandos de este tipo nuevos y mejorados.

5 Sumario

En un aspecto la presente invención proporciona un método para unir un resto capaz de unirse a una entidad biológica a un ligando quelante de metal sustituido con amino o un complejo metálico del mismo, comprendiendo el método:

- 10 (a) hacer reaccionar un ligando quelante de metal sustituido con amino o un complejo metálico del mismo con una molécula de fórmula (1):

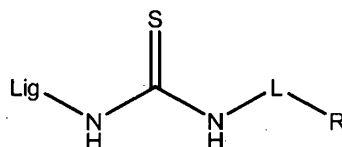


(1)

- 15 en la que L es un enlace o un resto de unión y R es H o un resto capaz de unirse a una entidad biológica o una forma protegida de la misma o un sintón de la misma; y
(b) aislar el compuesto o un complejo metálico del mismo producido de este modo.

- 20 La etapa de hacer reaccionar el ligando quelante de metal sustituido con amino con el compuesto de fórmula (1) se puede realizar en el ligando *per se* o un complejo metálico del mismo. Aunque las reacciones se pueden realizar en el ligando sin formar complejo en muchos casos esto no es deseable ya que los átomos de nitrógeno en el ligando metálico macrocíclico que contiene nitrógeno para interferir con la reacción deseada. Como tal, al formar primero el complejo metálico, el metal actúa para desactivar cualquier nitrógeno en el ligando quelante de metal y de este modo actúa como un pseudo grupo protector para estos átomos de nitrógeno. Como tal, en una realización es deseable realizar la reacción en el complejo metálico de ligando quelante de metal para este fin se puede usar un número de metales encontrándose que el magnesio es particularmente adecuado.

- 30 Usando el método mencionado anteriormente se puede producir un gran número de ligandos quelantes de metal funcionalizados. Por consiguiente en aspecto incluso adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula:



(2)

- 35 en la que L es un enlace o un resto de unión;
R es H o un resto capaz de unirse a una entidad biológica o una forma protegida de la misma o un sintón de la misma; y
Lig es un ligando metálico macrocíclico que contiene nitrógeno.

- 40 Al igual que con cualquier grupo de compuestos estructuralmente relacionados que posean una utilidad en particular, ciertas realizaciones de variables de los compuestos de fórmula (2) son particularmente útiles en su aplicación para uso final.

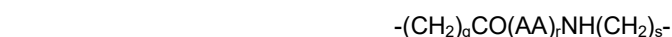
- 45 En los compuestos de fórmula (1) y fórmula (2) el resto L sirve como un resto de unión que sirve para actuar como un espaciador entre el resto de nitrógeno y el resto que es capaz de unirse a una entidad biológica. Como tal, aunque es deseable que exista un cierto grado de separación entre las dos con el fin de garantizar que las dos entidades no interfieren en sus actividades, también es importante que las dos no se retiren muy alejadas de modo que el ligando (que por lo general contiene un radionucleido) no se suministre de forma eficaz a su sitio de operación.

- 50 En algunas realizaciones L es un resto de unión que tiene de 1 a 20 átomos en la cadena normal. En algunas realizaciones L es un resto de unión que tiene de 1 a 15 átomos en la cadena normal. En algunas realizaciones L es un resto de unión que tiene de 1 a 12 átomos en la cadena normal. En algunas realizaciones L es un resto de unión que tiene de 1 a 10 átomos en la cadena normal. En algunas realizaciones L es un resto de unión que tiene de 1 a 8

átomos en la cadena normal. En algunas realizaciones L tiene 8 átomos en la cadena normal. En algunas realizaciones L tiene 7 átomos en la cadena normal. En algunas realizaciones L tiene 6 átomos en la cadena normal. En algunas realizaciones L tiene 5 átomos en la cadena normal. En algunas realizaciones L tiene 4 átomos en la cadena normal. En algunas realizaciones L tiene 3 átomos en la cadena normal. En algunas realizaciones L tiene 2 átomos en la cadena normal. En algunas realizaciones L tiene 1 átomo en la cadena normal.

Para crear un resto de unión de este tipo se puede usar una amplia gama de posibles restos. Los ejemplos de restos adecuados que se pueden usar en la creación de L incluyen alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₂-C₁₂ sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido, y heteroarilo C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones L es un grupo de fórmula:



en la que cada AA es independientemente un grupo aminoácido;

q es un número entero seleccionado entre el grupo que consiste en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, y 8;

r es un número entero seleccionado entre el grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, y 8;

s es un número entero seleccionado entre el grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, y 8.

En algunas realizaciones q es 1. En algunas realizaciones q es 2. En algunas realizaciones q es 3. En algunas realizaciones q es 4. En algunas realizaciones q es 5. En algunas realizaciones q es 6. En algunas realizaciones q es 7. En algunas realizaciones q es 8.

En algunas realizaciones r es 0. En algunas realizaciones r es 1. En algunas realizaciones r es 2. En algunas realizaciones r es 3. En algunas realizaciones r es 4. En algunas realizaciones r es 5. En algunas realizaciones r es 6. En algunas realizaciones r es 7. En algunas realizaciones r es 8.

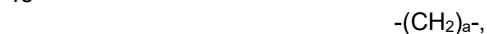
En algunas realizaciones s es 0. En algunas realizaciones s es 1. En algunas realizaciones s es 2. En algunas realizaciones s es 3. En algunas realizaciones s es 4. En algunas realizaciones s es 5. En algunas realizaciones s es 6. En algunas realizaciones s es 7. En algunas realizaciones s es 8.

En algunas realizaciones el aminoácido es un aminoácido de origen natural. En algunas realizaciones el aminoácido es un aminoácido de origen natural. En algunas realizaciones el aminoácido se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo alanina, tirosina, ácido amino hexanoico y cisteína.

En algunas realizaciones q es 3, r es 0 y s es 5. In en estas realizaciones X es un grupo de fórmula:



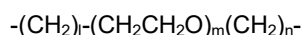
En algunas realizaciones L es un grupo de fórmula:



en la que opcionalmente uno o más de los grupos CH₂ pueden estar sustituidos independientemente con un grupo heteroatómico seleccionado entre S, O, P y NR⁴ en el que R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido, y heteroarilo C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido;

a es un número entero seleccionado entre el grupo que consiste en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 y 15.

En algunas formas de estas realizaciones, el grupo L de contener un grupo poli etoxi (PEG). En algunas realizaciones L es un grupo de fórmula:



en la que l es un número entero seleccionado entre el grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, y 10;

en la que m es un número entero seleccionado entre el grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, y 10;

y

en la que n es un número entero seleccionado entre el grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, y 10.

En algunas realizaciones l se selecciona entre el grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5. En algunas realizaciones l es 5. En algunas realizaciones l es 4. En algunas realizaciones l es 3. En algunas realizaciones l es 2. En algunas realizaciones l es 1. En algunas realizaciones l es 0.

5 En algunas realizaciones m se selecciona entre el grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5. En algunas realizaciones m es 5. En algunas realizaciones m es 4. En algunas realizaciones m es 3. En algunas realizaciones m es 2. En algunas realizaciones m es 1. En algunas realizaciones m es 0.

10 En algunas realizaciones n se selecciona entre el grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5. En algunas realizaciones n es 5. En algunas realizaciones n es 4. En algunas realizaciones n es 3. En algunas realizaciones m es 2. En algunas realizaciones n es 1. En algunas realizaciones n es 0.

15 Los ejemplos específicos de grupos L de este tipo incluyen $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3(\text{CH}_2)_3-$; y $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3\text{CH}_2-$. Tal como un trabajador con experiencia en el campo observará, los valores de l, m y n pueden variar ampliamente para llegar a un gran número de posibles grupos L de este tipo.

En algunas realizaciones L es un grupo de fórmula:



en la que opcionalmente uno o más de los grupos CH_2 pueden estar sustituidos independientemente con un grupo heteroatómico seleccionado entre S, O, P y NR^1 en el que R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ opcionalmente sustituido, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ opcionalmente sustituido, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ opcionalmente sustituido, y heteroarilo $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ opcionalmente sustituido; y

25 a es un número entero seleccionado entre el grupo que consiste en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

En algunas realizaciones a se selecciona entre el grupo que consiste en 1, 2, 3, 4 y 5. En algunas realizaciones a es 4. En algunas realizaciones a es 3. En algunas realizaciones a es 2. En algunas realizaciones a es 1.

30 En algunas realizaciones L se selecciona entre el grupo que consiste en $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$.

35 En algunas realizaciones L es $-(\text{CH}_2)-$. En algunas realizaciones L es $-(\text{CH}_2)_2-$. En algunas realizaciones L es $-(\text{CH}_2)_3-$. En algunas realizaciones L es $-(\text{CH}_2)_4-$. En algunas realizaciones L es $-(\text{CH}_2)_5-$. En algunas realizaciones L es $-(\text{CH}_2)_6-$. En algunas realizaciones L es $-(\text{CH}_2)_7-$. En algunas realizaciones L es $-(\text{CH}_2)_8-$. En algunas realizaciones L es $-(\text{CH}_2)_9-$. En algunas realizaciones L es $-(\text{CH}_2)_{10}-$.

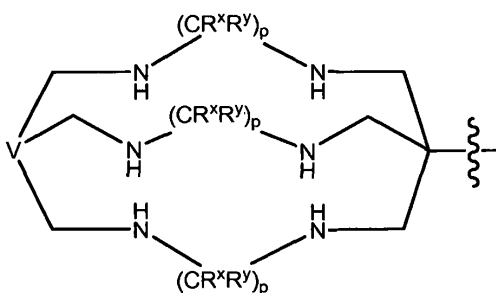
40 En los métodos de la invención en teoría se puede usar cualquier ligando quelante de metal sustituido con amino. En algunas realizaciones el Lig usado en el método de la invención puede ser un tetra-azamacrociclo basado en el armazón de ciclama y cicleno. En algunas realizaciones el Lig es un ligando metálico con estructura de jaula que contiene nitrógeno. Los ligandos con estructura de jaula de este tipo por lo general son útiles ya que se unen fuertemente a iones metálicos lo que conduce a la formación de un complejo estable.

45 En algunas realizaciones el ligando quelante de metal sustituido con amino usado en el método de la invención es un compuesto de fórmula Lig-NH_2 . En estas realizaciones el ligando reacciona con un equivalente del compuesto de fórmula (1) para producir un ligando mono-funcionalizado.

50 En algunas realizaciones el ligando quelante de metal sustituido con amino usado en el método de la invención es un compuesto de fórmula $\text{NH}_2\text{-Lig-NH}_2$. En estas realizaciones el ligando reacciona con dos equivalentes del compuesto de fórmula (1) para producir un ligando di-funcionalizado.

55 En algunas realizaciones el ligando quelante de metal sustituido con amino usado en el método de la invención es un compuesto de fórmula $\text{NH}_2\text{-Lig-NH}_2$ y uno de los átomos de nitrógeno está protegido de modo que el otro se pueda funcionalizar de forma selectiva. En estas realizaciones el ligando reacciona con un equivalente del compuesto de fórmula (1) para producir un ligando mono-funcionalizado que también contiene un grupo amino protegido. Este grupo amino protegido se puede desproteger para producir la amina mono-funcionalizada libre o se puede funcionalizar adicionalmente con el fin de producir un ligando diferencialmente funcionalizado en el que el grupo funcional unido a cada resto amino de la di-amina original es diferente.

60 En algunas realizaciones el Lig usado en el método de la invención es un ligando metálico con estructura de jaula que contiene nitrógeno de fórmula:



V se selecciona entre el grupo que consiste en N y CR¹;

5 cada R^x y R^y se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, CH₃, CO₂H, NO₂, CH₂OH, H₂PO₄, HSO₃, CN, CONH₂ y CHO;

cada p es independientemente un número entero seleccionado entre el grupo que consiste en 2, 3 y 4;

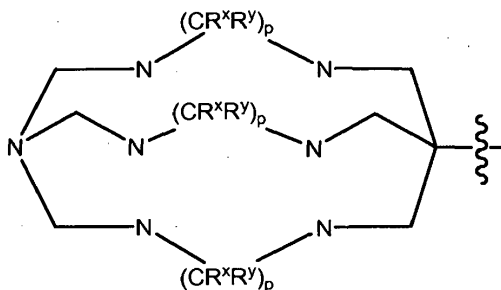
10 R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en H, OH, halógeno, NO₂, NH₂, alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido, ciano, CO₂R², NHR³, N(R³)₂;

15 R² se selecciona entre el grupo que consiste en H, halógeno, un grupo protector de oxígeno, alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido y heteroalquilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido;

20 cada R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, L-R', un grupo protector de nitrógeno, alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₁₂ sustituido con -(C=O), alqueno C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido y heteroalquilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido.

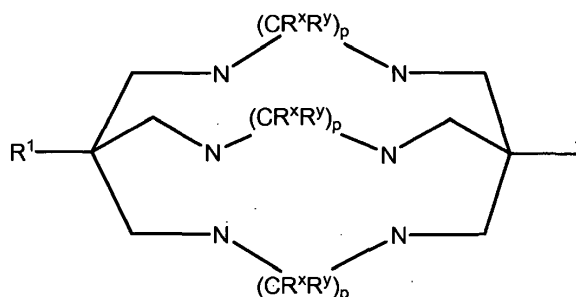
en la que L es como se ha definido anteriormente y R' es H, alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, o un resto capaz de unirse a una entidad biológica.

25 En algunas el Lig usado en el método de la invención es un ligando metálico macrocíclico de fórmula:



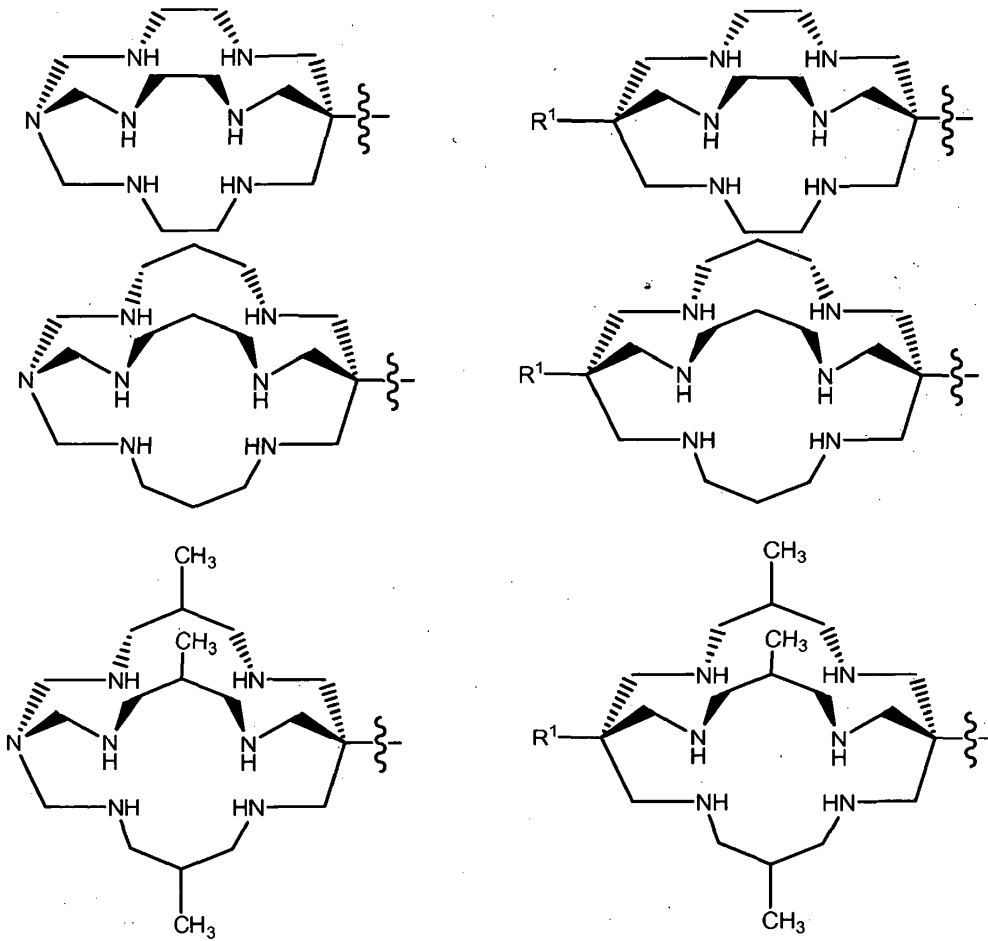
en la que R^x, R^y y p son como se han definido anteriormente.

30 En algunas realizaciones Lig es un ligando macrocíclico de fórmula:



35 en la que R^x, R^y, R¹ y p son como se han definido anteriormente.

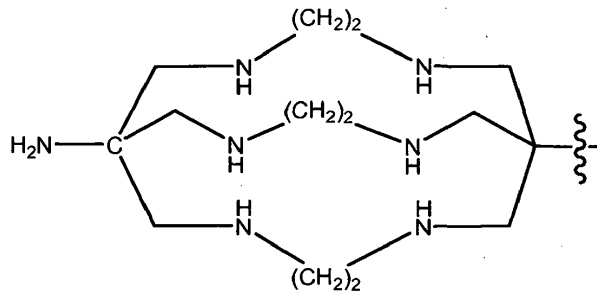
En algunas realizaciones Lig se selecciona entre el grupo que consiste en:



5

en los que R^1 es como se ha definido anteriormente.

En algunas realizaciones Lig es un grupo de fórmula:

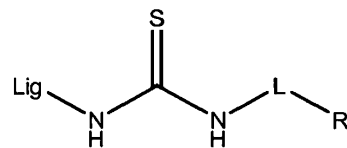


10

Los ejemplos específicos de R^1 que pueden estar presentes en el grupo Lig para su uso en los métodos de la presente invención incluyen NH_2 , metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, $NHC(=O)CH_3$, y $-NHC(=O)CH_2CH_2CH_2CO_2H$.

15

Como se ha discutido anteriormente, la presente invención proporciona un compuesto de la formula:



(2)

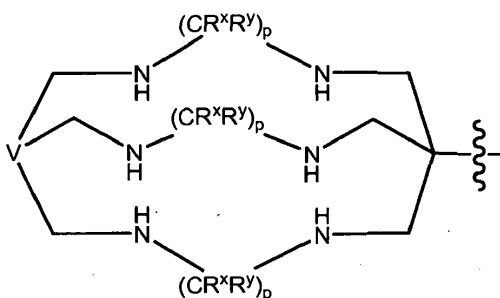
en la que L es un enlace o un resto de unión;

R es un resto capaz de unirse a una entidad biológica o una forma protegida de la misma o un sintón de la misma; y

Lig es un ligando metálico macrocíclico que contiene nitrógeno.

El ligando metálico macrocíclico que contiene nitrógeno (Lig) en los compuestos de la invención puede ser cualquier ligando macrocíclico adecuado. En algunas realizaciones Lig en los compuestos de la invención puede ser un tetraazamacrociclo basado en el armazón de ciclama y cicleno. En algunas realizaciones el Lig es un ligando metálico con estructura de jaula que contiene nitrógeno. Los ligandos con estructura de jaula de este tipo por lo general son útiles ya que se unen fuertemente a iones metálicos lo que conduce a la formación de un complejo estable.

En algunas realizaciones Lig en los compuestos de la invención es un ligando metálico con estructura de jaula que contiene nitrógeno de fórmula:

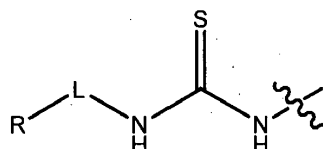


V se selecciona entre el grupo que consiste en N y CR¹;

cada R^x y R^y se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, CH₃, CO₂H, NO₂, CH₂OH, H₂PO₄, HSO₃, CN, CONH₂ y CHO;

cada p es independientemente un número entero seleccionado entre el grupo que consiste en 2, 3 y 4;

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en H, OH, halógeno, NO₂, NH₂, alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido, ciano, CO₂R², NHR³, N(R³)₂ y un grupo de fórmula:



L es como se ha definido anteriormente;

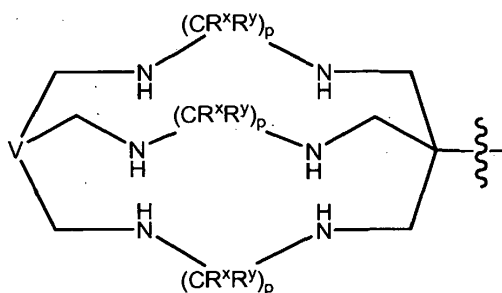
R es H o un resto capaz de unirse a una entidad biológica o una forma protegida de la misma o un sintón de la misma;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en H, halógeno, un grupo protector de oxígeno, alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido y opcionalmente sustituido C₂-C₁₂ heteroalquilo;

cada R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, L-R', un grupo protector de nitrógeno, alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₁₂ sustituido con -(C=O), alqueno C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido y heteroalquilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido.

en la que L es como se ha definido anteriormente y R' es H, alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, o un resto capaz de unirse a una entidad biológica.

En algunas realizaciones Lig en los compuestos de la invención es un ligando metálico con estructura de jaula que contiene nitrógeno de fórmula:



V se selecciona entre el grupo que consiste en N y CR^1 ;

5 cada R^x y R^y se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, CH_3 , CO_2H , NO_2 , CH_2OH , H_2PO_4 , HSO_3 , CN, $CONH_2$ y CHO;

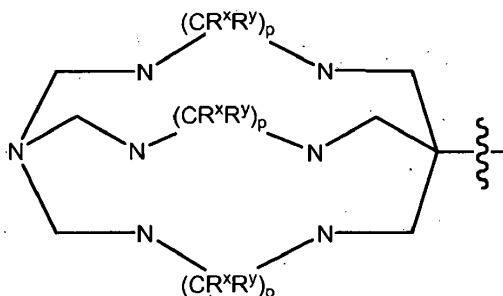
cada p es independientemente un número entero seleccionado entre el grupo que consiste en 2, 3 y 4;

10 R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, OH, halógeno, NO_2 , NH_2 , alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido, ciano, CO_2R^2 , NHR^3 , $N(R^3)_2$;

15 R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en H, halógeno, un grupo protector de oxígeno, alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, alqueno C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, alquino C_2-C_{12} opcionalmente sustituido y opcionalmente sustituido C_2-C_{12} heteroalquilo;

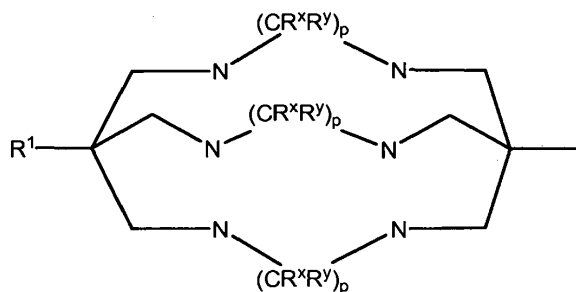
20 cada R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, un grupo protector de nitrógeno, alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, alquilo C_1-C_{12} sustituido con $-(C=O)$, alqueno C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, alquino C_2-C_{12} opcionalmente sustituido y heteroalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones Lig en los compuestos de la invención es un ligando metálico macrocíclico de fórmula:



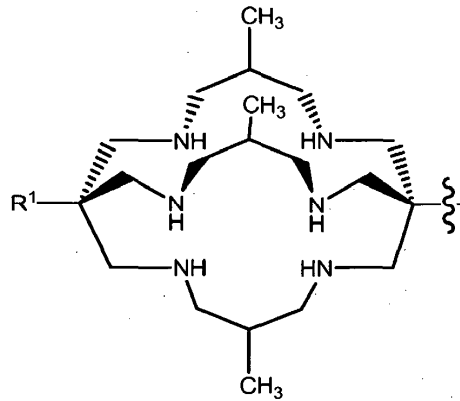
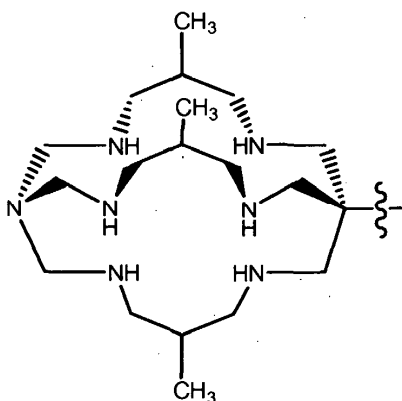
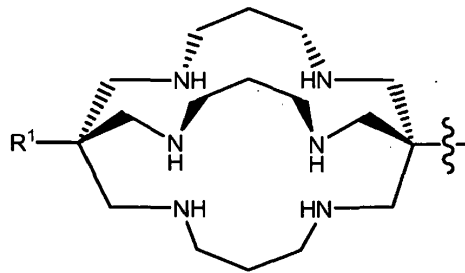
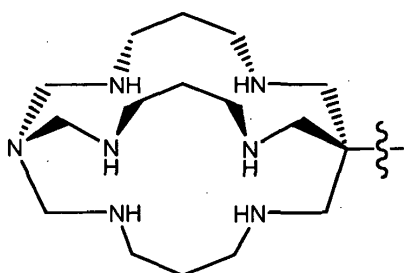
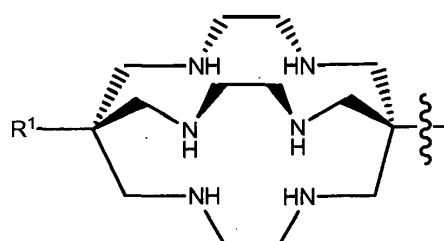
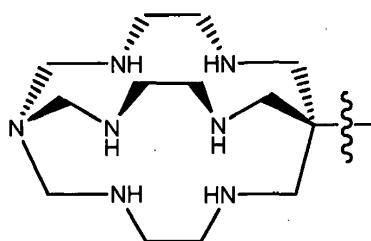
25 en la que R^x , R^y y p son como se han definido anteriormente.

En algunas realizaciones Lig en los compuestos de la invención es un ligando macrocíclico de fórmula:



30 en la que R^x , R^y , R^1 y p son como se han definido anteriormente.

En algunas realizaciones Lig en los compuestos de la invención se selecciona entre el grupo que consiste en:

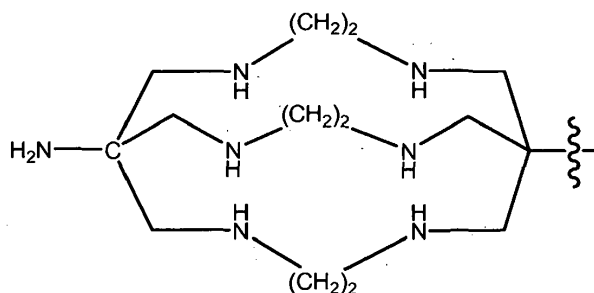


5

en los que R¹ es como se ha definido anteriormente.

10

En algunas realizaciones Lig en los compuestos de la invención es un grupo de fórmula:



15

R es un resto capaz de unirse a una entidad biológica, o una forma protegida del mismo o un sintón del mismo. El resto puede tener la capacidad de unirse a un resto biológico tal como un anticuerpo, una proteína, un péptido, un carbohidrato, un ácido nucleico, un oligonucleótido, un oligosacárido y un liposoma o un fragmento o derivado de los mismos.

20

Como tal, el grupo R reacciona o se une a un resto complementario en la entidad biológica de interés. Por ejemplo en una realización el resto R es un resto capaz de participar en una reacción de química click con un resto complementario en una entidad biológica. Los ejemplos de grupos funcionales emparejados complementarios que se conocen bien porque experimentan reacciones de química "click" son alquino-azida, alquino-óxido de nitrilo, nitrilo-azida y maleimida-antraceno. Cada uno de estos grupos funcionales complementarios emparejados da lugar a restos cíclicos cuando reaccionan directamente entre sí en una reacción de cicloadición covalente. La persona experta en la materia podría ser capaz de seleccionar otros pares de grupos funcionales capaces de participar en reacciones de cicloadición de este tipo que satisfagan los requisitos de la química click. En general la identidad del

25

grupo R se elegirá basándose en el grupo R complementario pertinente en la entidad biológica de interés.

En algunas realizaciones R se selecciona entre el grupo que consiste en -NCS, CO₂H, NH₂, una azida, un alquino, un isonitrilo, una tetrazina, maleimida, o una forma protegida de los mismos o un sintón de los mismos.

5 En algunas realizaciones R es un resto capaz de participar en una reacción de química click con un resto complementario en una entidad biológica.

10 En algunas realizaciones de los compuestos de la invención el ligando metálico macrocíclico que contiene nitrógeno forma complejo con un ión metálico. El ligando puede formar complejo con cualquier ión metálico adecuado y se puede usar para suministrar una gama de iones metálicos. En algunas realizaciones el metal en el ión metálico se selecciona entre el grupo que consiste en Cu, Tc, Gd, Ga, In, Co, Re, Fe, Au, Ag, Rh, Pt, Bi, Cr, W, Ni, V, Ir, Pt, Zn, Cd, Mn, Ru, Pd, Hg y Ti.

15 En algunas realizaciones el metal en el ión metálico es un radionucleido seleccionado entre el grupo que consiste en Cu, Tc, Ga, Co, In, Fe, y Ti. Se ha encontrado que los presentes compuestos son útiles y particularmente aplicables en la unión a iones de cobre. En algunas realizaciones el metal en el ión metálico es un radionucleido seleccionado entre el grupo que consiste en ⁶⁰Cu, ⁶²Cu, ⁶⁴Cu y ⁶⁷Cu. En algunas realizaciones el metal en el ión metálico es ⁶⁰Cu. En algunas realizaciones el metal en el ión metálico es ⁶²Cu. En algunas realizaciones el metal en el ión metálico es ⁶⁴Cu. En algunas realizaciones el metal en el ión metálico es ⁶⁷Cu.

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de la invención como se ha descrito anteriormente y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables.

25 En el presente documento se exponen estas y otras características de las presentes enseñanzas.

Descripción detallada

30 En la presente memoria descriptiva se usa un número de términos que son bien conocidos por un experto en la materia. Sin embargo para los fines de claridad se definirá un número de términos.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sin sustituir" significa no hay sustituyente o que los únicos sustituyentes son hidrógeno.

35 La expresión "opcionalmente sustituido", tal como se usa en toda la memoria descriptiva indica que el grupo puede estar o no adicionalmente sustituido o fusionado (con el fin de formar un sistema policíclico condensado), con uno o más grupos sustituyentes que no son hidrógeno. En ciertas realizaciones los grupos sustituyentes son uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, =O, =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquenilo, heterocicloalquilalquenilo, arilalquenilo, heteroarilalquenilo, cicloalquilheteroalquilo, heterocicloalquilheteroalquilo, arilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alquiloxi, alquioxialquilo, alquioxiheterocicloalquilo, alquioxiheteroarilo, alquioxiheteroalquilo, alquioxiheteroalquilo, alquilaminocarbonilo, alqueniloxi, alquiniloxi, cicloalquiloxi, cicloalqueniloxi, heterocicloalquiloxi, heterocicloalqueniloxi, ariloxi, fenoxi, benciloxi, heteroariloxi, arilalquiloxi, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilamino, sulfinilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilsulfinilo, arilsulfinilo, aminosulfinilaminoalquilo, -C(=O)OH, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, C(=O)NR^aR^b, C(=NOH)R^a, C(=NR^a)NR^bR^c, NR^aR^b, NR^aC(=O)R^b, NR^aC(=O)OR^b, NR^aC(=O)NR^bR^c, NR^aC(=NR^b)NR^cR^d, NR^aSO₂R^b, -SR^a, SO₂NR^aR^b, -OR^a, OC(=O)NR^aR^b, OC(=O)R^a y acilo,

50 en los que cada uno de R^a, R^b, R^c y R^d se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂, heteroalquilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquenilo C₃-C₁₂, heterocicloalquilo C₂-C₁₂, heterocicloalquenilo C₂-C₁₂, arilo C₆-C₁₈, heteroarilo C₁-C₁₈, y acilo, o cualesquiera dos o más de R^a, R^b, R^c y R^d, cuando se toman junto con los átomos a los que están unidos forman sistema de anillos heterocíclico con 3 a 12 átomos en el anillo.

55 En algunas realizaciones cada sustituyente opcional se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, =O, =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alquiloxi, alquioxialquilo, alquioxiheteroarilo, alquioxiheteroalquilo, alqueniloxi, alquiniloxi, cicloalquiloxi, cicloalqueniloxi, heterocicloalquiloxi, heterocicloalqueniloxi, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquiloxi, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, aminoalquilo, -COOH, -SH, y acilo.

65 Los ejemplos de sustituyentes opcionales particularmente adecuados incluyen F, Cl, Br, I, CH₃, CH₂CH₃, OH, OCH₃, CF₃, OCF₃, NO₂, NH₂, y CN.

Como se usa en el presente documento el término "aminoácido" se refiere a una molécula que contiene tanto un grupo funcional amino como un grupo funcional carboxilo. El aminoácido puede ser un aminoácido natural o un aminoácido no natural.

5 "Alqueno", como un grupo o parte de un grupo, representa un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado que tiene preferentemente 2-12 átomos de carbono, más preferentemente 2-10 átomos de carbono, lo más preferentemente 2-6 átomos de carbono, en la cadena normal. El grupo puede contener una pluralidad de dobles enlaces en la cadena normal y la orientación entre cada uno es independientemente E o Z. Los grupos alqueno a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, eteno, propeno, buteno, penteno, hexeno, hepteno, octeno y noneno. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión por puente.

15 "Alquilo", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo alifático lineal o ramificado, preferentemente un alquilo C₁-C₁₂, más preferentemente un alquilo C₁-C₁₀, lo más preferentemente C₁-C₆ a menos que se indique de otro modo. Los ejemplos de sustituyentes alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado incluyen metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, hexilo, y similares. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión por puente.

20 "Alquino", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que contiene a triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado que tiene preferentemente de 2-12 átomos de carbono, más preferentemente 2-10 átomos de carbono, más preferentemente 2-6 átomos de carbono en la cadena normal. Las estructuras a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, etino y propino. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión por puente.

25 "Ariolo", como un grupo o parte de un grupo, representa (i) un carbociclo aromático monocíclico, o policíclico fusionado opcionalmente sustituido (estructura de anillo que tiene átomos en el anillo que son todos carbono) que tiene preferentemente de 5 a 12 átomos por anillo. Los ejemplos de grupos ariolo incluyen fenilo, naftilo, y similares; (ii) un resto carbocíclico aromático bicíclico parcialmente saturado opcionalmente sustituido en el que un grupo fenilo y un grupo cicloalquilo C₅₋₇ o cicloalqueno C₅₋₇ se fusionan en conjunto para formar una estructura cíclica, tal como tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión por puente. Por lo general un grupo ariolo es un grupo ariolo C₆-C₁₈.

35 "Cicloalquilo" se refiere a un carbociclo monocíclico saturado o fusionado o espiro policíclico que contiene preferentemente de 3 a 9 carbonos por anillo, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares, a menos que se indique de otro modo. Éste incluye sistemas monocíclicos tales como ciclopropilo y ciclohexilo, sistemas bicíclicos tales como decalina, y sistemas policíclicos tales como adamantano. Por lo general, un grupo cicloalquilo es un grupo cicloalquilo C₃-C₉. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión por puente.

40 "Halógeno" representa cloro, flúor, bromo o yodo.

45 "Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene preferentemente de 2 a 12 carbonos, más preferentemente de 2 a 6 carbonos en la cadena, en el que uno o más de los átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) están cada uno independientemente sustituidos con un grupo heteroatómico seleccionado entre S, O, P y NR' en el que R' se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, ariolo C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido, y heteroariolo C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido. Los heteroalquilos a modo de ejemplo incluyen alquil éteres, alquil aminas secundarias y terciarias, amidas, sulfuros de alquilo, y similares. Los ejemplos de heteroalquilo también incluyen hidroxialquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, y di(alquil C₁-C₆)aminoalquilo C₁-C₆. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión por puente.

50 "Heteroariolo", ya sea solo o como parte de un grupo, se refiere a grupos que contienen un anillo aromático (preferentemente un anillo aromático de 5 o 6 miembros) que tienen uno o más heteroátomos como átomos en el anillo en el anillo aromático con el resto de los átomos en el anillo siendo átomos de carbono. Los heteroátomos adecuados incluyen nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de heteroariolo incluyen tiofeno, benzotiofeno, benzofurano, benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzoisotiazol, nafto[2,3-b]tiofeno, furano, isoindolizina, xantoleno, fenoxatina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, tetrazol, indol, isoindol, 1H-indazol, purina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, cinnolina, carbazol, fenantridina, acridina, fenazina, tiazol, isotiazol, fenotiazina, oxazol, isooxazol, furazano, fenoxazina, 2-, 3- o 4- piridilo, 2-, 3-, 4-, 5-, o 8- quinolilo, 1-, 3-, 4-, o 5- isoquinolinil 1-, 2-, o 3- indolilo, y 2-, o 3-tienilo. Un grupo heteroariolo por lo general es un grupo heteroariolo C₁-C₁₈. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión por puente.

El término "cadena normal" se refiere a la cadena directa que une los dos extremos de un resto de unión.

65 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la actividad biológica deseada de los compuestos identificados anteriormente, e incluyen sales de adición de ácido y sales de adición de base farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de los

compuestos de Fórmula (1) se pueden preparar a partir de un ácido inorgánico o a partir de un ácido orgánico. Los ejemplos de ácidos inorgánicos de este tipo son ácido clorhídrico, sulfúrico, y fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados se puede seleccionar entre clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, carboxílicos heterocíclicos y sulfónicos, cuyos ejemplos son ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, fumárico, maleico, alquil sulfónico, arilsulfónico. La información adicional con respecto a sales farmacéuticamente aceptables se puede encontrar en *Pharmaceutical Sciences* de Remington, 19^a Edición, Mack Publishing Co., Easton, PA 1995. En el caso de agentes que sean sólidos, los expertos en la materia entienden que los compuestos, agentes y sales de la invención pueden existir en diferentes formas cristalinas o polimórficas, todas las cuales pretenden estar dentro del alcance de la presente invención y fórmulas especificadas.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" es una cantina suficiente para obtener resultados clínicos beneficiosos o deseados. Una cantidad eficaz se puede administrar en una o más administraciones. Una cantidad eficaz por un general es suficiente para paliar, mejorar, estabilizar, revertir, ralentizar o retrasar la evolución de la patología. Por lo general, una cantidad eficaz para formación de imágenes radiológicas es suficiente para identificar el radionucleido en el sujeto.

La expresión 'química click' se usa para describir reacciones covalentes con rendimientos de reacción elevados que se deben realizar en condiciones extremadamente suaves. Un número de reacciones 'click' implica una reacción de cicloadición entre grupos funcionales apropiados para generar una estructura cíclica estable. La reacción click mejor documentada es la variante catalizada con Cu(I) de la cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen de azidas y alquinos para formar 1,2,3-triazoles. Muchas reacciones click están termodinámicamente dirigidas, lo que conduce a tiempos de reacción rápidos, rendimientos de producto elevados y selectividad elevada en la reacción.

Los compuestos y métodos de la invención, como se ha discutido anteriormente, pueden incluir una gran diversidad de ligandos metálicos macrocíclicos que contienen nitrógeno.

El ligando puede ser un ligando metálico que contiene nitrógeno monocíclico basado en los armazones de ciclama o cicleno. El ligando de este tipo y derivados del mismo se pueden sintetizar usando metodología disponible en la técnica tal como en Bernhardt (J. Chem. Soc., Dalton Transactions, 1996, páginas 4319-4324), Bernhardt *et al.*, (J. Chem. Soc., Dalton Transactions, 1996, páginas 4325-4330), y Bernhardt y Sharpe (Inorg Chem, 2000, 39, páginas 2020-2025). Otros diversos ligandos de este tipo general se pueden preparar mediante variación de los procedimientos que se describen en estos artículos.

El ligando también puede ser un ligando criptando de estructura similar a jaula como se describe por ejemplo en Geue (Chemical communications, 1994, página 667). Los ligandos criptando de este tipo se describen en el documento de Patente de Estados Unidos N.º 4.497.737 en el nombre de Sargeson *et al.*, cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia.

La síntesis implica una reacción de molde de ión metálico e implica condensación de un complejo de ión de tris-(diamina) metal (véase la columna 3, líneas 30 a 35) con formaldehído y un nucleófilo apropiado en presencia de base. La identidad del nucleófilo determinará la identidad de los sustituyentes en el ligando de estructura de jaula y un experto en la materia puede tener acceso a una gran diversidad de patrones de sustitución alrededor del ligando de estructura de jaula mediante una elección con criterio de la amina apropiada usada en la condensación así como la identidad del nucleófilo.

Para producir los compuestos de fórmula (2) de la invención, el ligando sustituido con amino o una forma que produce complejo con metal del mismo reacciona con un compuesto de fórmula (1) apropiado en condiciones de reacción adecuadas para llegar al producto final.

Aunque la reacción se puede realizar en el ligando libre, aún existe una posibilidad de que la reacción se vea comprometida por la presencia del anillo o anillos de nitrógeno. Como tal, es deseable realizar la reacción usando un complejo metálico del mismo ya que el metal sirve para actuar como un grupo protector para los átomos de nitrógeno secundario en el anillo. Aunque se puede usar cualquier metal, por lo general el metal se selecciona entre cobre y magnesio. En una realización, el metal es cobre. En otra realización el metal es magnesio.

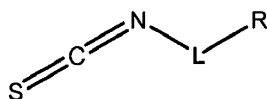
Además, dependiendo de los sustituyentes en el ligando sustituido con amino, puede ser necesario proteger los sustituyentes de interferencias con la reacción. Por ejemplo los solicitantes han encontrado que cuando el ligando contiene más de un grupo amino libre (tal como será el caso si el ligando original era 1,8-diamino-Sar) entonces puede ser deseable proteger primero uno de los grupos amino antes de la reacción con un grupo protector de nitrógeno adecuado. Un ejemplo de un grupo protector adecuado de este tipo es el grupo acetilo.

La reacción se puede realizar en cualquier disolvente adecuado que sea inerte para los dos reactivos con la identidad del disolvente siendo determinada por las solubilidad es relativas del tiocianato y del ligando metálico sustituido con amino. Los ejemplos de disolventes que se pueden usar incluyen hidrocarburos alifáticos, aromáticos, o halogenados tales como benceno, tolueno, xilenos; clorobenceno, cloroformo, cloruro de metileno, cloruro de etileno; éteres y compuestos etéreos tales como dialquil éter, etilenglicol mono o -dialquil éter, THF, dioxano; nitrilos

tales como acetonitrilo o 2-metoxipropionitrilo; amidas N,N-dialquiladas tales como dimetilformamida; y dimetil acetamida, dimetilsulfóxido, tetrametilurea; así como mezclas de estos disolventes entre sí.

5 La reacción se puede realizar en cualquiera de un número de temperaturas adecuadas con la temperatura de reacción siendo capaz de determinarse fácilmente en una base de caso a caso. Sin embargo, la temperatura de reacción por lo general es de 0 a 100 °C, más habitualmente de 50 a 80 °C.

La reacción se puede realizar usando una gran diversidad de compuestos de fórmula (1);



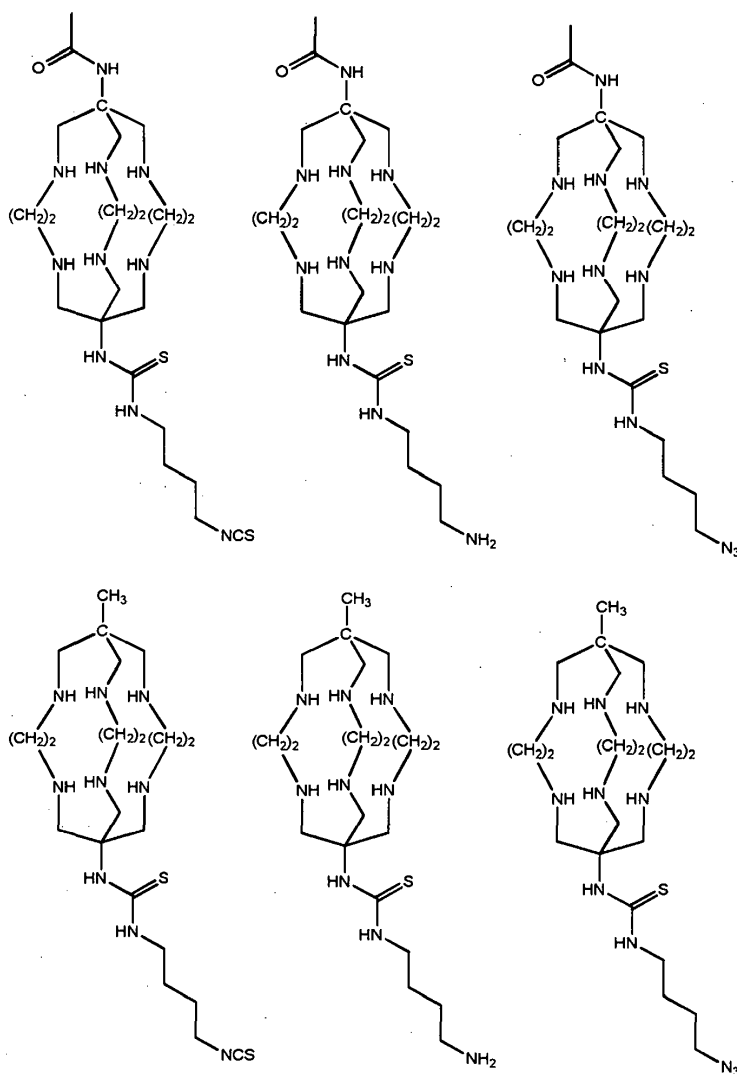
(1)

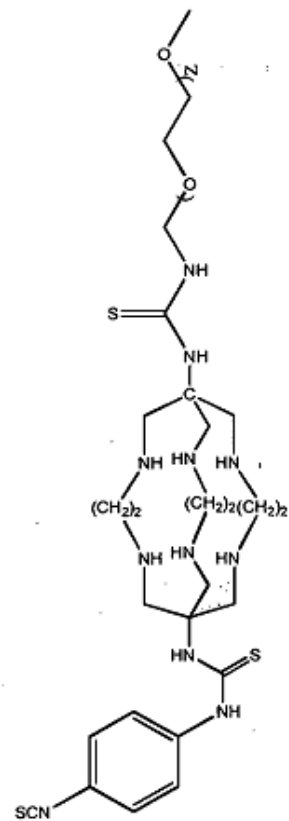
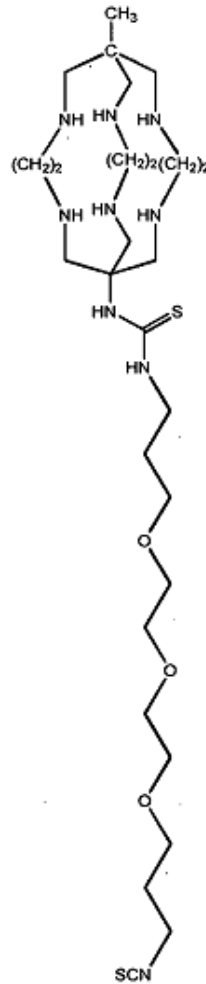
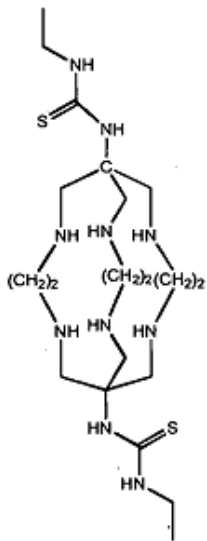
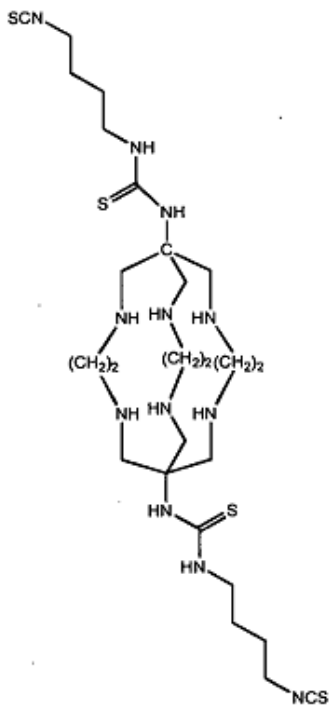
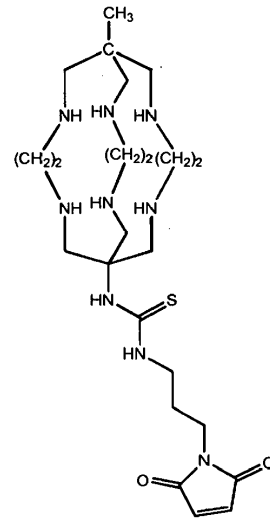
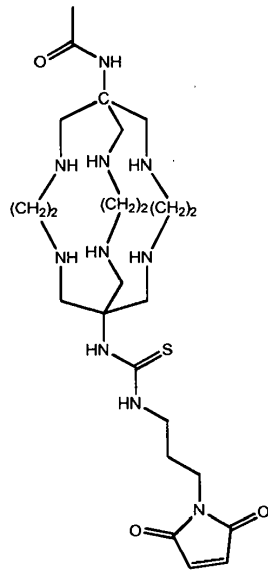
10 Al elegir el compuesto fórmula (1), el experto con experiencia en la materia tendrá en cuenta el resto deseado capaz de unirse a una entidad biológica que pretenden introducir o unir al ligando. Esto les guiará en su elección de L y R.

15 El compuesto exacto producido dependerá de la estequiometría de la reacción y de los materiales de partida con un experto en la materia siendo capaz de ajustar cualquiera de estas variables para producir el producto final deseado.

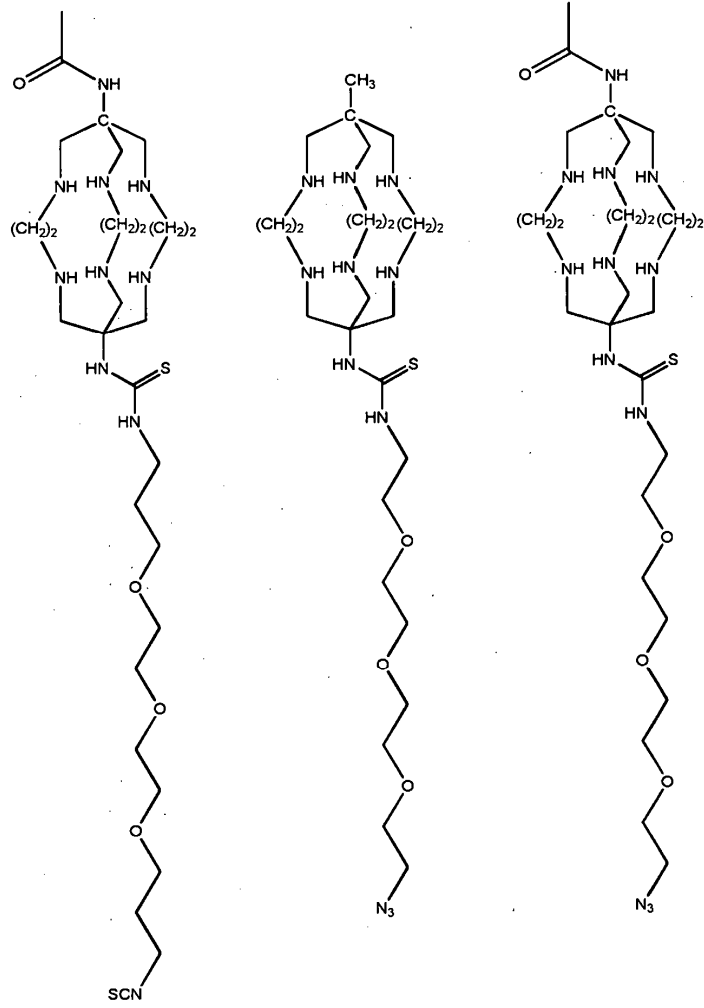
Los ejemplos de compuestos de fórmula (2) que se pueden producir usando la metodología descrita anteriormente incluyen:

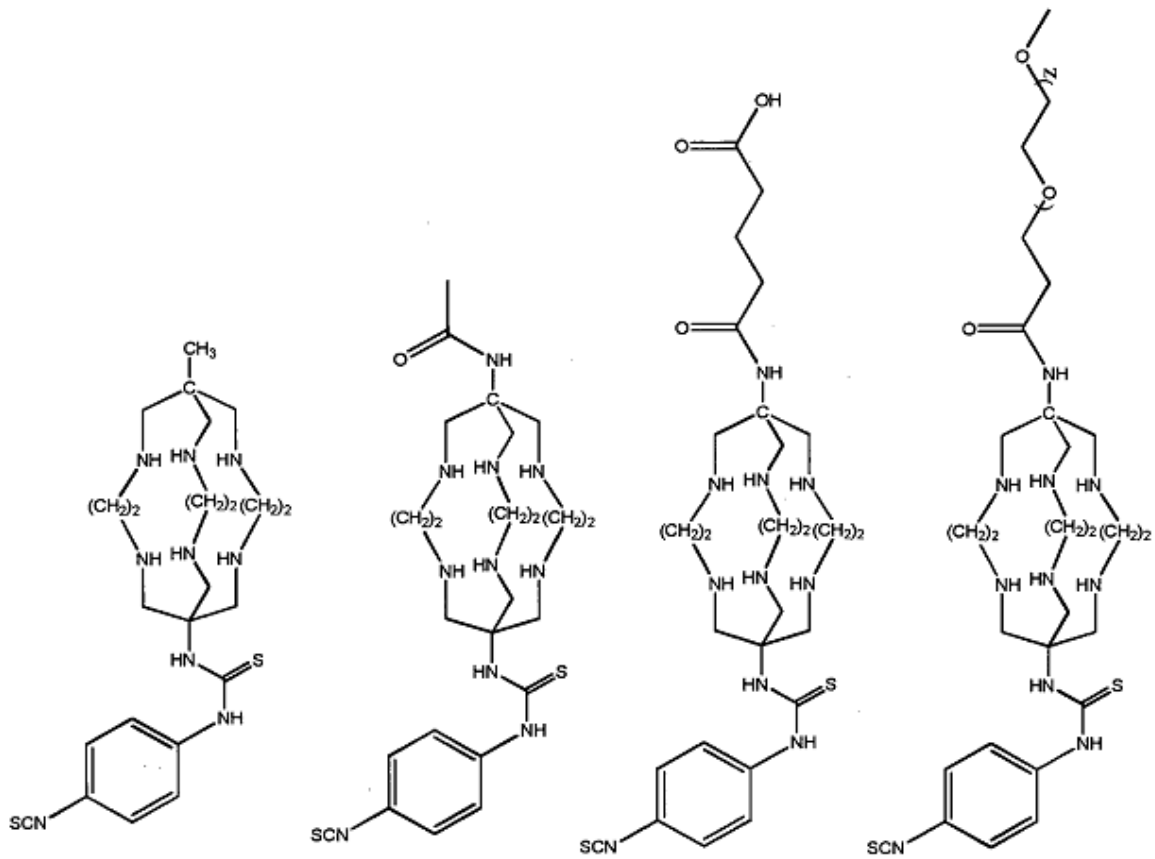
20



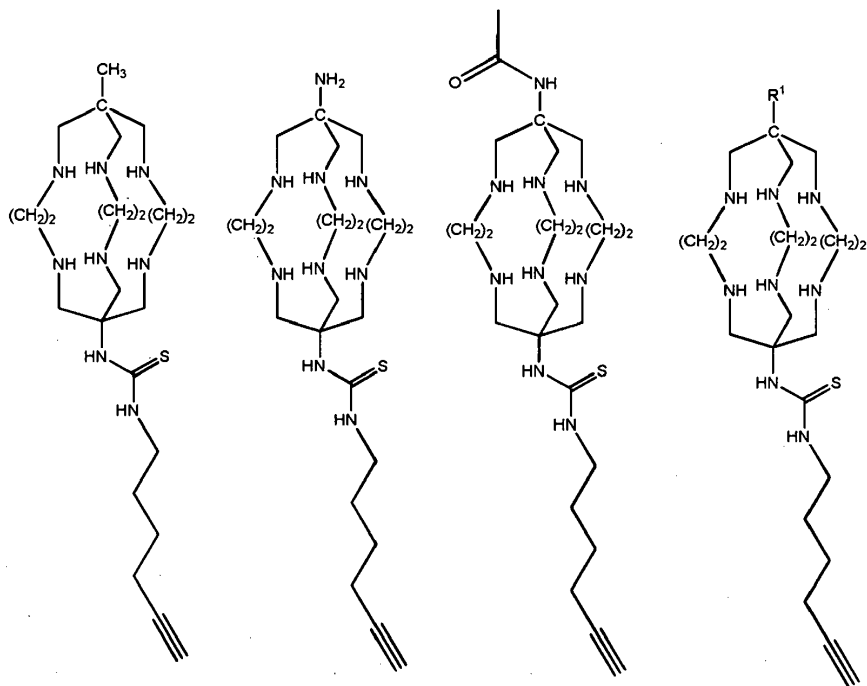


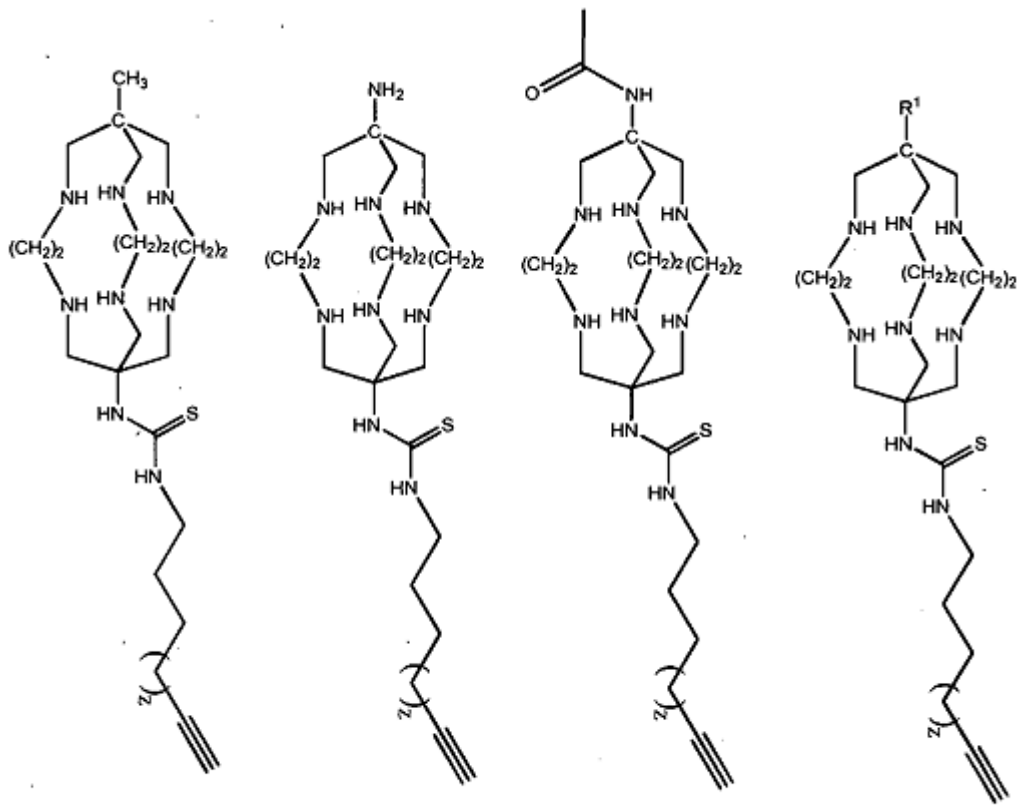
Z es un número entero de 0 a 12



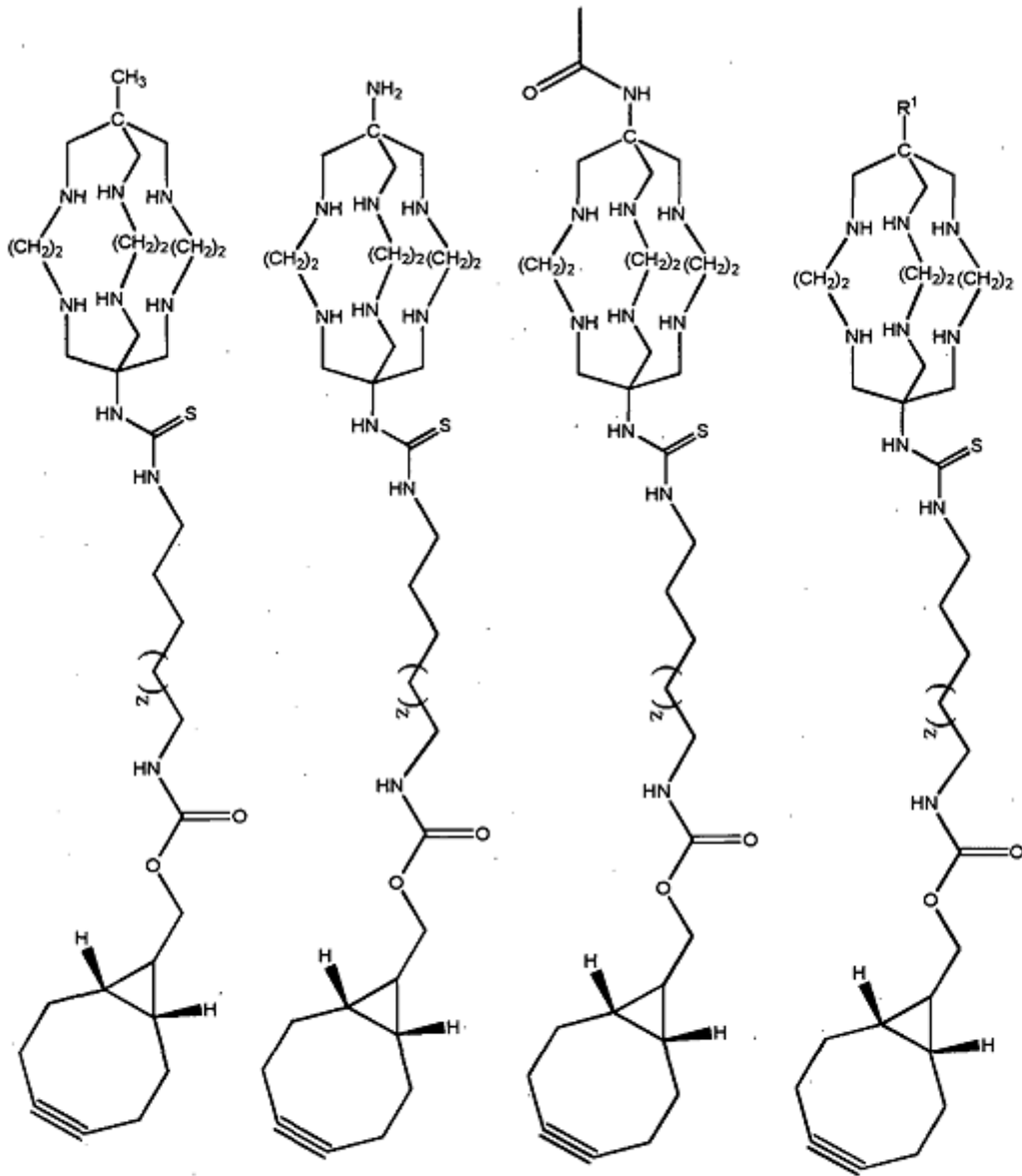


Z es un número entero de 0 a 12

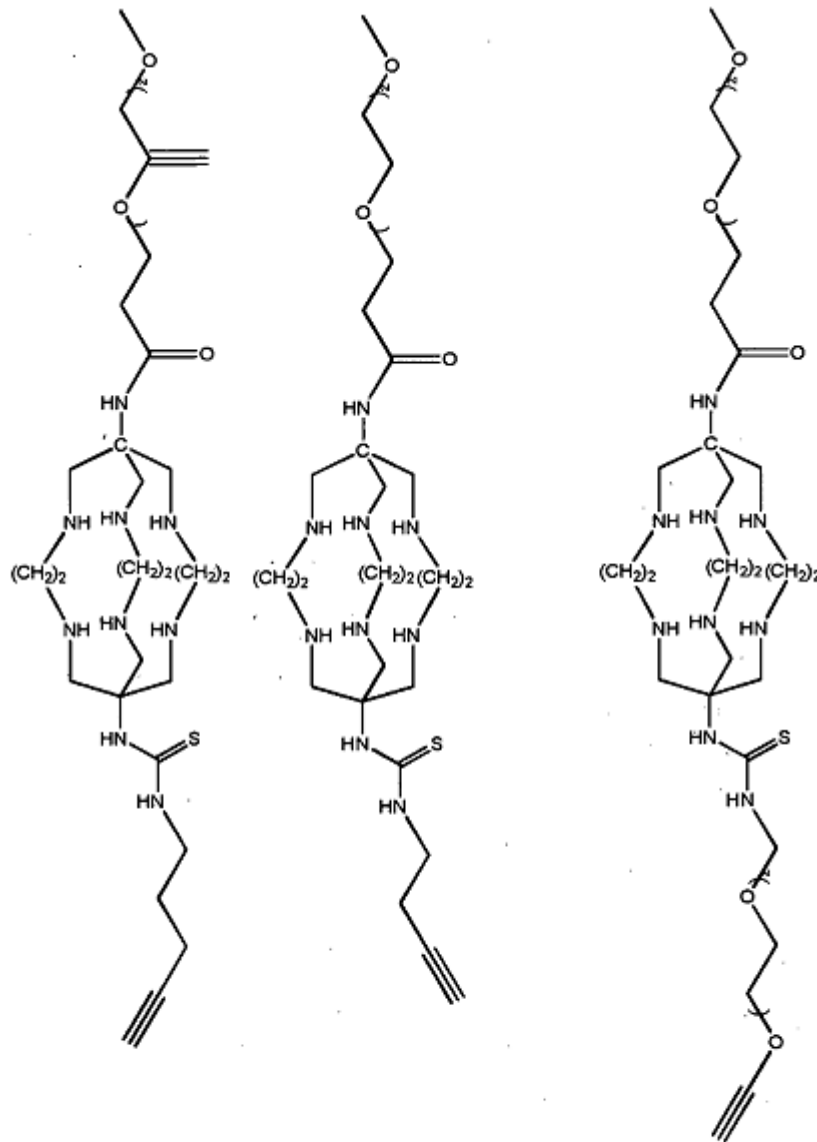




en los que Z es un número entero de 0 a 12



en los que Z es un número entero de 0 a 12



Z es un número entero de 0 a 12

o un complejo metálico del mismo.

5 A continuación con estos compuestos se pueden elaborar adicionalmente para producir compuestos de interés por reacción del resto reactivo con un elemento reactivo adecuado en un elemento biológico. De este modo, por ejemplo cuando el R es un resto capaz de participar en una reacción de química click con un resto complementario en una entidad biológica, el grupo R se elegirá dependiendo de los restos en la entidad biológica de interés.

10 El grupo R también puede reaccionar o unirse a la entidad biológica por reacción con un resto colgante sobre la entidad biológica (ya sea presente de forma natural o mediante modificación de la entidad biológica). De nuevo una vez más un experto con experiencia en la materia será capaz de revisar la entidad biológica de interés en cualquier circunstancia específica y determinar un grupo R adecuado para unirlos a los restos colgantes sobre el grupo R.

15 La formación de los complejos metálicos de los compuestos sintetizados de este modo se realiza usando técnicas bien conocidas en la técnica.

Como se ha discutido anteriormente, los compuestos de la invención son útiles porque se pueden unir a una entidad

biológica. Los compuestos de fórmula (2) que contienen un radionucleido que forma complejo con el ligando se pueden usar ya sea en aplicaciones de radioterapia o de formación de imágenes para diagnóstico. En cada caso tanto la terapia como la formación de imágenes para diagnóstico dependerán de la unión a la entidad biológica que está implicada en facilitar la localización del complejo que contiene el radionucleido en los tejidos u órganos de interés del sujeto que se está tratando/el que se están tomando imágenes.

De este modo, por ejemplo en relación con el uso de los compuestos radioetiquetados de fórmula (2) se espera que estos se usa en uniéndolos primero a una entidad biológica de interés seguido de la administración de una cantidad eficaz del compuesto radioetiquetado a un sujeto seguido de control del sujeto después de un periodo de tiempo adecuado para determinar si el compuesto radioetiquetado se ha situado en una ubicación en particular en el organismo o si el compuesto, hablando ampliamente, se distribuye de manera uniforme a través del organismo. Como una regla general, cuando el compuesto radio etiquetado se sitúa en un tejido o un órgano del organismo, esto es indicativo de la presencia en ese tejido u órgano de que algo es reconocido por el resto de reconocimiento molecular en particular usado.

Por consiguiente, la selección con criterio de una entidad biológica para conectar el compuesto de fórmula (2) al mismo es importante para determinar la eficacia de cualquiera de los compuestos radioetiquetados de la invención en aplicaciones de formación de imágenes para diagnóstico. En este sentido, en la técnica se conoce una amplia gama de entidades biológicas que pueden actuar como restos de reconocimiento molecular que están bien caracterizadas y que se sabe que se dirigen de forma selectiva a ciertos receptores en el organismo. En particular, se conoció el número de entidades biológicas que pueden actuar como restos de reconocimiento molecular o porciones de reconocimiento molecular y se dirigen al tejido u órganos cuando el paciente está padeciendo ciertas afecciones médicas. Los ejemplos de entidades biológicas que pueden actuar como restos de reconocimiento molecular o porciones de reconocimiento molecular que se conocen y se pueden usar en la presente invención incluyen Octreotato, octreótido, [Tyr³]-octreotato, [Tyr¹]-octreotato, bombesina, bombesina(7-14), péptido liberador de gastrina, aminoácidos individuales, penetratina, annexina V, TAT, RGD cíclico, glucosa, glucosamina (y carbohidratos ampliados), ácido fólico, neurotensina, neuropéptido Y, análogos de colecistoquinina (CCK), péptido intestinal vasoactivo (VIP), sustancia P, hormona estimulante de melanocitos alfa (MSH). Por ejemplo, se sabe que ciertos cánceres sobre expresan receptores de somatostatina y de este modo el resto de reconocimiento molecular puede ser uno que se dirija a estos receptores. Un ejemplo de un resto de reconocimiento molecular o porciones de reconocimiento molecular de este tipo es [Tyr³]-octreotato. Otro ejemplo de un resto de reconocimiento molecular o porciones de reconocimiento molecular es el RGD cíclico que es un péptido cíclico que se dirige a integrina. En otros ejemplos un resto de reconocimiento molecular o porciones de reconocimiento molecular adecuados es la bombesina que se sabe que se dirige a cánceres de mama y pancreáticos.

Por lo general, la supervisión del sujeto para la ubicación del material radioetiquetado proporcionará al analista información con respecto a la ubicación del material radioetiquetado y por lo tanto la ubicación de cualquier material que se dirija mediante el resto de reconocimiento molecular material (tal como tejido canceroso). Una cantidad eficaz de los compuestos de la invención dependerá de una serie de factores y de forma necesaria implicará un equilibrio entre la cantidad de radiactividad requerida para conseguir el efecto de formación de imágenes radiológicas deseado y el interés general en no exponer al sujeto (o sus tejidos u órganos) a cualquier nivel innecesario de radiación que puede ser dañino.

Los métodos de tratamiento de la presente invención implican la administración de un compuesto de fórmula (2) que se ha encontrado que es una entidad biológica adecuada y que forma complejos con un radionucleido. Los compuestos de fórmula (2) después de su unión a una entidad biológica son capaces de suministrar el radionucleido a la ubicación deseada en el organismo cuando se desea a su modo de acción. Como se ha discutido anteriormente, en la técnica se conocen ejemplos de entidades biológicas adecuadas para actuar como restos de reconocimiento molecular y un experto en la materia puede seleccionar el resto de reconocimiento molecular apropiado para dirigirse al tejido deseado en el organismo a tratar.

Una cantidad terapéuticamente eficaz la puede determinar fácilmente un experto en medicina que prescribe mediante el uso de técnicas convencionales y mediante observación de los resultados obtenidos en circunstancias análogas. Para determinar la cantidad terapéuticamente eficaz se van a considerar una serie de factores que incluyen, pero no se limitan a, la especie de animal, su tamaño, edad y salud general, la afección específica implicada, la gravedad de la afección, la respuesta del paciente al tratamiento, el compuesto radio etiquetado administrado en particular, el modo de administración, la biodisponibilidad de la preparación administrada, el régimen de dosis seleccionado, el uso de otros medicamentos y otras circunstancias pertinentes.

Además, el régimen de tratamiento por lo general implicará un número de ciclos de tratamiento con radiación con los títulos siendo continuados hasta el momento en el que la afección ha mejorado. De nuevo otra vez el número de ciclos óptimo y la separación entre cada ciclo de tratamiento dependerá de una serie de factores tales como la gravedad de la afección que se está tratando, la salud (o falta de la misma) del sujeto que se está tratando y su reacción a la radioterapia. En general la cantidad de dosificación óptima y el régimen de tratamiento óptimo lo puede determinar fácilmente una persona con experiencia en la materia usando técnicas bien conocidas.

Al usar los compuestos de la invención, éstos se pueden administrar en cualquier forma un modo que haga que el compuesto esté disponible para la aplicación deseada (formación de imágenes o radio terapia). Un experto en la materia de la preparación de formulaciones de este tipo puede seleccionar fácilmente la forma y modo de administración apropiados dependiendo de las características del compuesto seleccionado en particular, la afección a tratar, el estadio de la afección a tratar y otras circunstancias pertinentes. Los inventores remiten al lector a Pharmaceutical Sciences de Remington, 19ª edición, Mack Publishing Co. (1995) para información adicional.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o en forma de una composición farmacéutica en combinación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de la invención, aunque son eficaces por sí mismos, por lo general se formulan y administran en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables ya que estas formas por lo general son más estables, cristaliza más fácilmente y tienen un aumento de la solubilidad.

Sin embargo, los compuestos por lo general se usan en forma de composiciones farmacéuticas que se formulan dependiendo del modo de administración deseado. Las composiciones se preparan en maneras bien conocidas en la técnica.

En otras realizaciones, la invención proporciona un envase o kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes rellenos con uno o más de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas de la invención. En un envase o kit de este tipo se puede encontrar al menos un recipiente que tiene una dosificación unitaria del agente o agentes. De forma conveniente, en los kits, se pueden proporcionar dosificaciones individuales en viales estériles de modo que el experto en medicina pueda usar los viales directamente, en los que los viales tendrán la cantidad y concentración de compuesto deseadas y el radio nucleótido que se pueden mezclar antes de su uso. Asociado con el recipiente o recipientes de este tipo puede haber diversos materiales escritos tales como instrucciones de uso, o una observación en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o comercialización de agentes farmacéuticos, agentes para formación de imágenes o productos biológicos, observación que refleja la aprobación por la agencia de la fabricación, uso o venta para administración en seres humanos.

Los compuestos de la invención se pueden usar o administrar en combinación con uno o más fármaco(s) adicionales que son fármacos y/o procedimientos anticáncer (por ejemplo, cirugía, radioterapia) para el tratamiento del trastorno/enfermedades mencionados. Los componentes se pueden administrar en la misma formulación o en formulaciones separadas. Si se administran en formulación es separadas, los compuestos de la invención se pueden administrar de forma secuencial o simultánea con el otro fármaco o fármacos.

Además de ser posible su administración en combinación con uno o más fármacos adicionales que incluyan fármacos anticáncer, los compuestos de la invención se pueden usar en una terapia de combinación. Cuando esto se realiza, por lo general los compuestos se administran entre sí. Por lo tanto, uno o más de los compuestos de la invención se pueden administrar ya sea de forma simultánea (como una preparación combinada) o de forma secuencial para conseguir un efecto deseado. Esto es especialmente deseable cuando el perfil terapéutico de cada compuesto es diferente de modo que el efecto combinado de los dos fármacos proporciona un resultado terapéutico mejorado.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención para inyección parenteral comprenden soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables, así como polvos estériles para su reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso. Los ejemplos de vehículos, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de materiales de revestimiento tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulgentes, y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos se puede asegurar mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro sódico, y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede ser provocada por la inclusión de agentes que retardan la absorción tales como monostearato de aluminio y gelatina.

Si se desea, y para una distribución más eficaz, los compuestos se pueden incorporar en sistemas de administración de liberación lenta o dirigida tales como matrices de polímero, liposomas y microesferas.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril justo antes de su uso.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En las formas de dosificación sólidas de este tipo, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable tal como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o a) cargas o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, y goma arábica, c) agentes humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos y carbonato sódico, e) agentes retardantes de la solución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato cálcico, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico, y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes de tamponamiento.

Como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras también se pueden usar composiciones sólidas de un tipo similar usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares

Las formas de dosificación formas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con revestimientos y coberturas tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Opcionalmente pueden contener agentes de opacidad y también pueden ser de una composición de modo que liberen el principio o principios activos solamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de incrustación que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Si se desea, y para una distribución más eficaz, los compuestos se pueden incorporar en sistemas de liberación lenta o de administración dirigida tales como matrices de polímero, liposomas y microesferas.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada, si fuera apropiado, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente.

Las formas de dosificación líquida para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes de uso común en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulgentes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceite de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos.

Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulgentes y de suspensión, edulcorantes, aromatizantes y agentes perfumantes.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión tales como, por ejemplo, alcoholes de isoestearilo etoxilados, ésteres de polioxietilen sorbitol y sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto y mezclas de los mismos.

Como se ha analizado anteriormente, los compuestos de las realizaciones pueden ser útiles para tratar y/o detectar enfermedades proliferativas. Los ejemplos de tales enfermedades o afecciones proliferativas celulares incluyen cáncer (incluyen cualquier metástasis), psoriasis, y trastornos proliferativos de células de músculo liso tales como reestenosis. Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para tratar y/o detectar tumores tales como cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de cabeza y/o cuello, cáncer renal, gástrico, pancreático y cáncer cerebral, así como neoplasias malignas hematológicas tales como linfoma y leucemia. Además, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para tratar y/o detectar una enfermedad proliferativa que es refractaria al tratamiento y/o detectar con otros fármacos anticáncer; y para tratar y/o detectar afecciones hiperproliferativas tales como leucemia, psoriasis y reestenosis. En otras realizaciones, los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar y/o detectar afecciones precancerosas o hiperplasia incluyendo poliposis adenomatosa familiar, pólipos adenomatosos colónicos, displasia mieloides, displasia endometrial, hiperplasia endometrial con atipia, displasia cervical, neoplasia intraepitelial vaginal, hiperplasia prostática benigna, papilomas de la laringe, queratosis actínica y solar, queratosis seborreica y queratoacantoma.

SÍNTESIS DE COMPUESTOS DE LA INVENCÓN

Los agentes de las diversas realizaciones se pueden preparar usando las rutas de reacción y los esquemas de síntesis como se describe a continuación, usando las técnicas disponibles en la técnica usando materiales de partida que están fácilmente disponibles. En general, el ligando que contiene una o más aminas libres (dependiendo de si se desea un dímero o no) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (1) adecuado como se muestra en el

ejemplo 1 en condiciones apropiadas para formar el ligando monofuncionalizado o un ligando di-funcionalizado (cuando se prefiere un dímero y un ligando di-amino como el material de partida). La preparación de compuestos de las realizaciones en particular se describe con detalle en los siguientes ejemplos, pero el experto reconocerá que las reacciones químicas descritas se pueden adaptar fácilmente para preparar un número de otros agentes de diversas realizaciones. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no usados a modo de ejemplo se puede realizar de forma satisfactoria mediante sus modificaciones evidentes para los expertos en la técnica, por ejemplo mediante protección apropiada de grupos de interferencia, cambiando a otros reactivos adecuados conocidos en la técnica, o realizando modificaciones convencionales de condiciones de reacción. Un listado de grupos protectores adecuados en síntesis orgánica se puede encontrar en *Protective Groups in Organic Synthesis* de T.W. Greene, 3ª Edición, John Wiley & Sons, 1991. Como alternativa, se reconocerá que otras reacciones desveladas en el presente documento o conocidas en la técnica tienen aplicabilidad para la preparación de otros compuestos de las diversas realizaciones.

Los reactivos útiles para la síntesis de compuestos se pueden obtener o preparar de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica.

Ejemplos

En los ejemplos que se describen a continuación, a menos que se indique de otro modo, todas las temperaturas en la descripción que sigue a continuación están en grados Celsius y todas las partes y porcentajes son en peso, a menos que se indique de otro modo.

Los diversos materiales de partida y otros reactivos se adquirieron en proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Company o Lancaster Synthesis Ltd., y se usaron sin purificación adicional, a menos que se indique de otro modo. El tetrahidrofurano (THF) y la N,N-dimetilformamida (DMF) se adquirieron en Aldrich en frascos SureSeal y se usaron tal como se recibieron. Todos los disolventes se purificaron usando métodos convencionales en la técnica, a menos que se indique de otro modo. La resina de intercambio catiónico de malla 200-400 SP Sephadex C25 y DOWEX 50wx2 se adquirió en Aldrich. Los Fmoc-L-aminoácidos, HATU, HCTU y resina de 2-clorotritilo se adquirieron en GL Biochem Ltd (Shanghai, China). Los Fmoc-Lys(iv-Dde)-OH y Fmoc-D-aminoácidos se adquirieron en Bachem AG (Suiza). La resina Fmoc-Pal-PEG-PS se adquirió en Applied Biosystems (Foster City, California). La resina Nova PEG Rink Amida se adquirió en NovaBiochem, Darmstadt, Alemania. $[\text{Co}((\text{NO}_2)_2\text{sar})]\text{Cl}_3$, $[\text{Co}((\text{NH}_2)_2\text{sar})]\text{Cl}_3$, $(\text{NH}_2)_2\text{sar}$, $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_2\text{sar}](\text{CF}_3\text{SO}_3)_4$ se prepararon de acuerdo con procedimientos establecidos. (1) Geue, R. J.; Hambly, T. W.; Harrowfield, J. M.; Sargeson, A. M.; Snow, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 5478-5488. (2) Bottomley, G. A.; Clark, I. J.; Creaser, I. I.; Engelhardt, L. M.; Geue, R. J.; Hagen, K. S.; Harrowfield, J. M.; Lawrance, G. A.; Lay, P. A.; Sargeson, A. M.; Véase, A. J.; Skelton, B. W.; White, A. H.; Wilner, F. R. *Aust. J. Chem.* 1994, 47, 143-179 y (3) Bernhardt, P. V.; Bramley, R.; Engelhardt, L. M.; Harrowfield, J. M.; Hockless, D. C. R.; Korybut-Daszkiewicz, B. R.; Krausz, E. R.; Morgan, T.; Sargeson, A. M.; Skelton, B. W.; White, A. H. *Inorg. Chem.* 1995, 34, 3589-3599.

Las reacciones que se exponen a continuación se realizaron bajo una presión positiva de nitrógeno, argón o con un tubo de secado, a temperatura ambiente (a menos que se indique de otro modo), en disolventes anhidros, y los Matraces de reacción están equipados con tabique de separación de caucho para la introducción de sustratos y reactivos mediante una jeringa. El material de vidrio se secó al horno y/o se secó con calor.

Por lo general los tratamientos se realizaron duplicando el volumen de reacción con el disolvente de reacción o el disolvente de extracción y a continuación lavando con las soluciones acuan sindicadas usando un 25 % en volumen del volumen de extracción (a menos que se indique de otro modo). Las soluciones de producto se secaron sobre sulfato sódico anhidro antes de su filtración, y la evaporación de los disolventes se realizó a presión reducida en un rotavapor y se indicó como disolventes retirados al vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida [Still *et al.*, *J. Org. Chem.*, 43, 2923 (1978)] se realizó usando gel de sílice de calidad ultrarrápida de E Merck (47-61 mm) y una proporción de gel de sílice:material en bruto de aproximadamente 20:1 a 50:1, a menos que se indique de otro modo. La hidrogenólisis se realizó a la presión indicada o a presión ambiental.

Los espectros de masas se registraron en el modo de ión positivo en un Espectrómetro de Masas Agilent 6510 Q-TOF LC/MS acoplado a un sistema Agilent 1100 LC (Agilent, Palo Alto, CA). Los datos se adquirieron y la masa de referencia se corrigió mediante una fuente de ionización mediante electronebulización y pulverización dual, usando el procedimiento de calibración definido en la fábrica. Cada barrido o punto de datos en el Cromatograma Iónico Total es un promedio de 9652 transitorios, produciendo 1,02 barridos s^{-1} . Los espectros se crearon mediante el promedio de los barridos a través de cada pico. Condiciones del espectrómetro de masas: fragmentador: 200 – 300 V; flujo de gas de secado: 7 l/min; nebulizador: 207 kPa; del gas de secado: 325 °C; V_{cap} : 4000 V; skimmer: 65 V; R_V de OCT: 750 V; intervalo de barrido adquirido: 150 - 3000 m/z .

Las trazas de HPLC-MS se registraron usando una columna Agilent Eclipse Plus C18 (5 μm , 2,1 x 150 mm) acoplada al Espectrómetro de Masas Agilent 6510 Q-TOF LC/MS descrito anteriormente. Se inyectaron alícuotas de 1 μl de cada muestra en la columna usando el sistema Agilent 1100 LC, con un caudal de 0,5 ml/min. Los parámetros de adquisición de datos son los mismos que los que se han descrito anteriormente para espectros de masas, con la excepción del fragmentador (voltaje del fragmentador: 100 V).

Los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro Varian FT-RMN 500 que funcionaba a 500 MHz para RMN ^1H y 125,7 MHz para RMN ^{13}C . Los espectros de RMN se obtienen como soluciones de D_2O (informado en ppm), usando acetona como el patrón de referencia (2,22 ppm y 30,89 ppm respectivamente). Cuando fue necesario se usaron otros disolventes de RMN. Cuando se informan multiplicidades de picos, se usan las siguientes abreviaturas: s = singlete, d = duplete, t = triplete, m = multiplete, br = ancho, dd = duplete de dupletes, dt = duplete de tripletes. Las constantes de acoplamiento, cuando se proporcionan, se informan en Hercios.

Las purificaciones de HPLC semipreparativa se realizaron usando sistema de HPLC Agilent 1200 Series con un caudal de 5 ml/min caudal. Los Gradientes de disolvente y las especificaciones de la columna se describen en los ejemplos. Un colector de fracción Agilent 1200 automatizados recogió fracciones de 1 - 3 ml y la recogida de la fracción se basó en la detección de UV-Vis a 214 o 220 nm, con un límite de umbral más bajo entre 100 - 400 mAU. Cada fracción se analizó usando MS y HPLC analítica.

Las trazas de HPLC analítica se adquirieron usando un sistema de HPLC Agilent 1200 Series y una columna Agilent Zorbax Eclipse XDB-C18 (4,6 x 150 mm, 5 μm) con un caudal de 1 ml/min y una detección espectroscópica de UV a 214 nm, 220 nm y 270 nm.

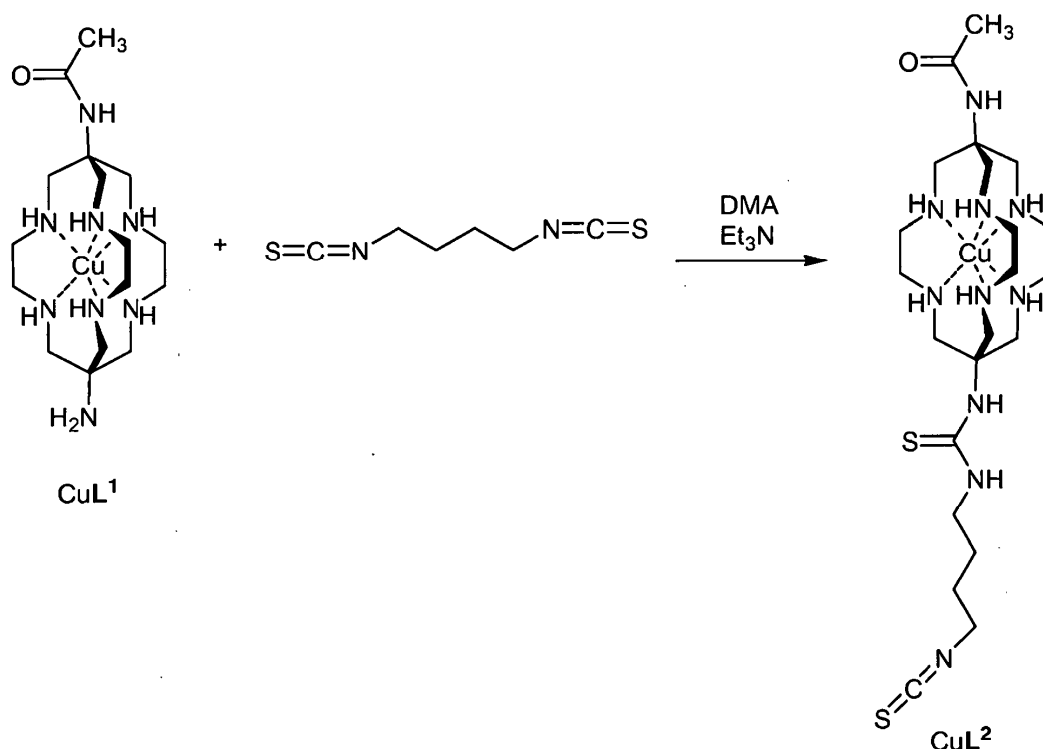
Los espectros de UV-Vis se adquirieron en un espectrofotómetro de UV-Vis Cary 300 Bio, de 800 - 200 nm a intervalos de datos de 0,500 nm con una tasa de barrido de 300,00 nm/min.

Los experimentos voltamétricos se realizaron con una estación de trabajo electroquímico controlada por ordenador Autolab (Eco Chemie, Utrecht, países bajos). Una disposición de tres electrodos convencional se usó con un disco de carbono vítreo (d, 3 mm) como electrodo de trabajo, un cable de Pt como electrodo auxiliar y un electrodo de referencia de Ag/AgCl (cable de plata en H_2O (KCl (0,1 M) AgNO_3 (0,01 M)). Tasa de barrido: 100 mV/s, intervalo de muestra: 1,06 mV, sensibilidad: 1×10^{-4} A.

Las trazas de HPLC de los péptidos radioetiquetados se adquirieron usando una columna Waters Comosil C18 (4,6 x 150 mm) acoplada a un Shimadzu LC-20AT con un detector de centelleo de yoduro sódico y un detector de UV-Vis. En la columna se inyectaron alícuotas de 100 μl de cada muestra radioetiquetada, usando un caudal de 1 ml/min.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar las realizaciones desveladas y no se debe interpretar como limitaciones a los mismos. Los compuestos adicionales, otros, que los que se describen a continuación, se pueden preparar usando el siguiente esquema de reacción descrito o variaciones o modificaciones apropiadas del mismo.

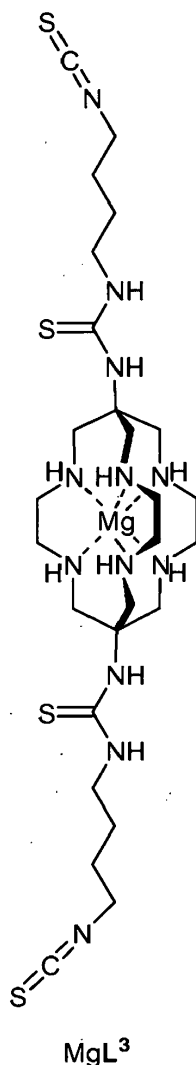
Ejemplo 1 CuL^2



A una solución de 1,4-butanodiisotiocianato (0,195 g) en dimetilacetamida seca (3 ml) se añadieron 5 gotas de

trietilamina y la mezcla se calentó a 60 °C. A la solución se añadió CuL^1 (CuO_4)₂ (0,07 g) en porciones durante 3 h antes de dejar la solución de color azul en agitación durante 18 h. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de diluirla con agua y se filtró a través de papel de filtro para retirar el exceso de 1,4-butanodiisotiocianato. MS: $[\text{CuC}_{22}\text{H}_{44}\text{N}_{10}\text{OS}_2]^{2+}$ m/z = 295,62 (experimental), 295,62 (calculado).

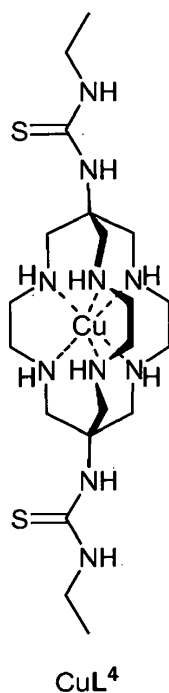
5

Ejemplo 2 MgL^3 

10 A una solución de 1,4-butanodiisotiocianato (0,144 g) en dimetilacetamida seca (1 ml) se añadieron 5 gotas de trietilamina y la mezcla se calentó a 60 °C. A la solución se añadió $[\text{Mg}(\text{NH}_2)_2\text{sar}](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (0,05 g) en porciones durante 8 h antes de dejar la solución incolora en agitación durante una noche. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de diluirla con agua y se filtró a través de papel de filtro para retirar el exceso de 1,4-butanodiisotiocianato. MS: $[\text{MgC}_{26}\text{H}_{50}\text{N}_{12}\text{S}_4]^{2+}$ m/z = 341,15 (experimental), 341,15 (calculado).

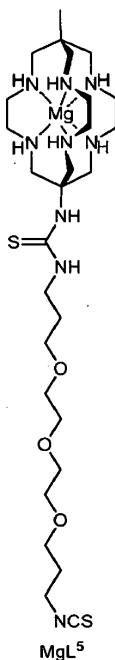
15

Ejemplo 3 CuL^4



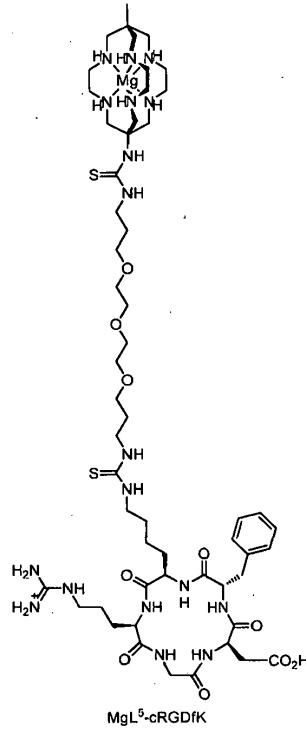
5 A una solución de isotiocianato de etilo (0,07 g) en dimetilacetamida seca (1 ml) se añadieron 5 gotas de trietilamina y la mezcla se calentó a 60 °C. A la solución se añadió $[\text{Cu}(\text{NH}_2)_2\text{sar}](\text{ClO}_4)_4$ (0,11 g) y la solución de color azul se dejó en agitación durante una noche. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente. MS: $[\text{CuC}_{20}\text{H}_{44}\text{N}_{10}\text{S}_2]^{2+}$ $m/z = 275,62$ (experimental), 275,62 (calculado).

Ejemplo 4 MgL^5



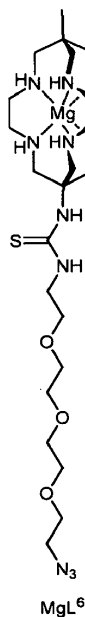
10
15 A una solución de 1-isotiocianato-3-(2-(2-(3-istiocianatopropoxi)etoxi)etoxi)etoxi)propano (0,32 g, 1,05 mmol) y trietilamina (2 equiv.) en DMA (1 ml) a 60 °C se añadió $[\text{Mg}(\text{NH}_2)(\text{CH}_3)\text{sar}](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (0,10 g, 0,16 mmol) en porciones durante 2,5 h. La reacción se dejó enfriar a temp. ambiente antes de añadir éter dietílico (50 ml) para precipitar el producto. La suspensión se centrifugó y la fase de éter se retiró y el proceso de lavado se repitió. El sólido de color blanco se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó (0,11 g).). RMN ^1H (d_6 -DMSO): $\delta = 0,65$, s, CH_3 ; 1,74, m, 2H, CH_2 ; 1,90, m, 2H, CH_2 ; 2,4-2,6, m, 8H, CH_2 ; 2,9-3,2, m, 16H, CH_2 ; 3,4-3,7, m, 16H, CH_2 ; 6,05, a, 1 H, NH; 6,71, a, 1 H, NH. MS: $[\text{MgC}_{27}\text{H}_{55}\text{N}_9\text{O}_3\text{S}_2]^{2+}$ $m/z = 320,67$ (experimental), 320,67 (calculado).

Ejemplo 5

5 MgL⁵-cRGDFK

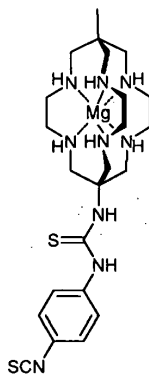
A una solución de cRGDFK (7,4 mg, 0,012 mmol) en DMSO (0,5 ml) se añadió [MgL⁵](CF₃SO₃)₂ (12,2 mg, 0,013 mmol) y DIPEA (6,8 ul, 0,039 mmol). La solución se dejó en agitación durante 48 h a temperatura ambiente. A la reacción se añadió éter dietílico para precipitar el péptido. Después de centrifugación (3 min, 3600 rpm) la fase de éter se decantó y el péptido se disolvió en CH₃CN al 50 %/H₂O y se liofilizó. El material peptídico en bruto se filtró y se purificó por HPLC semipreparativa en fase inversa usando un gradiente lineal de un 1 % de A a B/min (5 ml/min), en el que A = NH₄OAc (25 mM, pH 6,5) y B = CH₃CN al 75 %/H₂O al 25 % (25 mM). Las fracciones que contienen MgL⁵-cRGDFK se liofilizaron. ESIMS: (ión +vo) [M + H⁺]³⁺ m/z 100 % 415,26 (experimental), 415,23 (calc.).

15 Ejemplo 6

MgL⁶

5 A una solución de 11-azido-3,6,9-trioxaundecan-1-isotiocianato (0,07 g, 0,26 mmol) y trietilamina (40 μ l, 0,26 mmol) en DMA (1 ml) a 60 °C se añadió $[\text{Mg}(\text{NH}_2)(\text{CH}_3)\text{sar}](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (0,11 g, 0,17 mmol) en porciones durante 1,5 h. La reacción se dejó enfriar a temp. ambiente antes de añadir éter dietílico (50 ml) para precipitar el producto. La suspensión se centrifugó y la fase de éter se retiró y el proceso de lavado se repitió. El sólido de color blanco se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó (0,11 g). MS: $[\text{MgC}_{24}\text{H}_{51}\text{N}_{11}\text{O}_3\text{S}]^{2+}$ m/z = 298,72 (experimental), 298,69 (calculado).

Ejemplo 7



10

MgL⁷MgL⁷

15 A una solución de 1,4-fenildiisotiocianato (0,06 g, 0,33 mmol) y trietilamina (14 μ l, 0,1 mmol) en DMA (1 ml) a 60 °C se añadió $[\text{Mg}(\text{NH}_2)(\text{CH}_3)\text{sar}](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (0,03 g, 0,05 mmol) en porciones durante 1,5 h. La reacción se dejó enfriar a temp. ambiente antes de añadir éter dietílico (50 ml) para precipitar el producto. La suspensión se centrifugó y la fase de éter se retiró y el proceso de lavado se repitió. El sólido de color blanco se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó. MS: $[\text{MgC}_{23}\text{H}_{39}\text{N}_9\text{S}_2]^{2+}$ m/z = 264,63 (experimental), 264,63 (calculado).

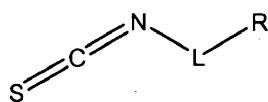
20 Por último, se observará que diversas modificaciones y variaciones de los métodos y composiciones de la invención descritos en el presente documento serán evidentes para los expertos en la materia sin apartarse del alcance y el espíritu de la invención. Aunque la invención se ha descrito en relación con realizaciones preferentes específicas, se debería entender que la invención tal como se reivindica no se debería limitar indebidamente a tales realizaciones específicas. De hecho, se pretende que diversas modificaciones de los modos descritos para realizar la invención que son evidentes para los expertos en la materia estén dentro del alcance de la presente invención.

25

REIVINDICACIONES

1. Un método para unir un resto capaz de unirse a una entidad biológica a un ligando quelante de metal sustituido con amino o un complejo metálico del mismo, comprendiendo el método:

(a) hacer reaccionar un ligando quelante de metal sustituido con amino o un complejo metálico del mismo con una molécula de fórmula (1):



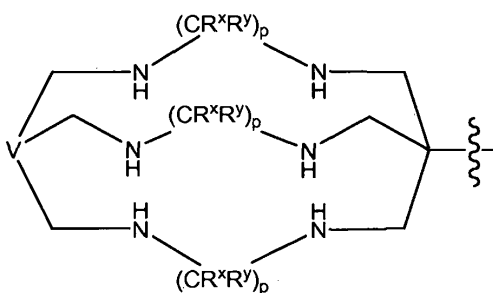
(1)

en la que L es un enlace o un resto de unión y R es H o un resto capaz de unirse a una entidad biológica o una forma protegida de la misma o un sintón de la misma;

(b) aislar el compuesto o un complejo metálico del mismo producido de este modo; en el que el ligando quelante de metal sustituido con amino tiene la fórmula:



en la que Lig es un ligando metálico macrocíclico que contiene nitrógeno de fórmula:



V se selecciona entre el grupo que consiste en N y CR¹; cada R^X y R^Y se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, CH₃, CO₂H, NO₂, CH₂OH, H₂PO₄, HSO₃, CN, CONH₂ y CHO;

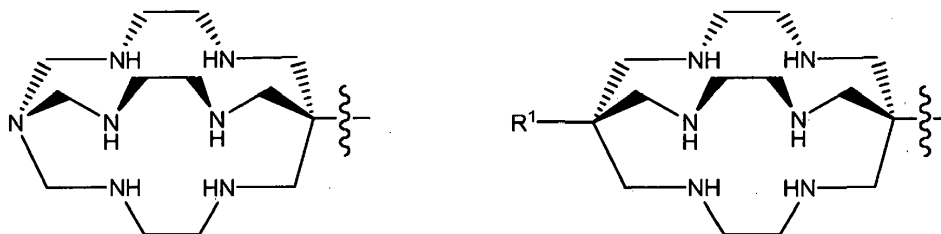
cada p es independientemente un número entero seleccionado entre el grupo que consiste en 2, 3 y 4;

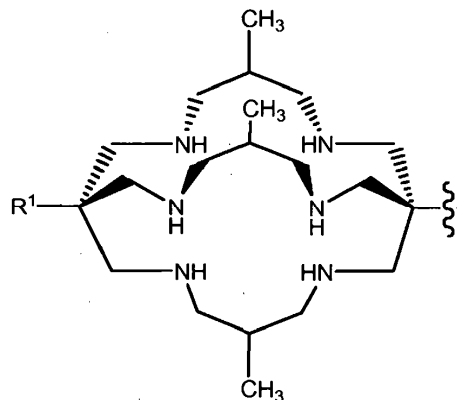
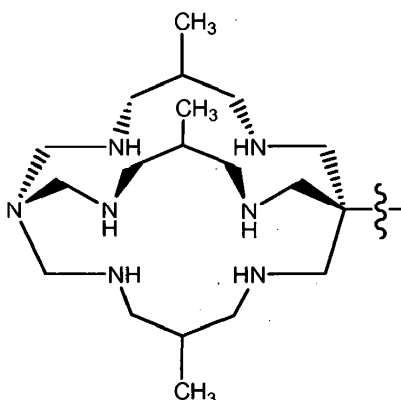
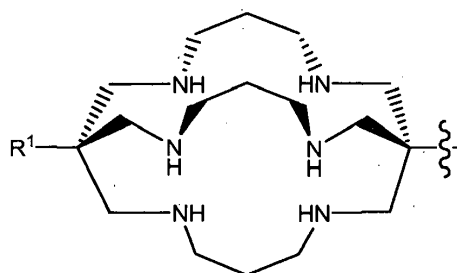
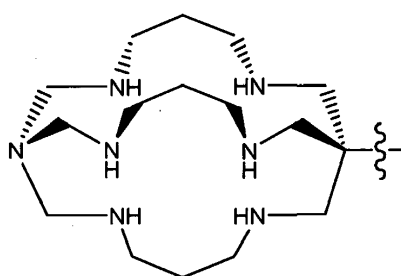
R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en H, OH, halógeno, NO₂, NH₂, alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido, ciano, CO₂R², NHR³, N(R³)₂;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en H, halógeno, un grupo protector de oxígeno, alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido y heteroalquilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido;

cada R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, un grupo protector de nitrógeno, alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₁₂ sustituido con -(C=O), alqueno C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido y heteroalquilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido.

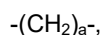
2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Lig se selecciona entre el grupo que consiste en:





5 en los que R¹ es como se ha definido en la reivindicación 1.

3. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que L es un grupo de fórmula



10 en la que opcionalmente uno o más de los grupos CH₂ pueden estar sustituidos independientemente con un grupo heteroatómico seleccionado entre S, O, P y NR⁴ en el que R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido, y heteroarilo C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido;

15 a es un número entero seleccionado entre el grupo que consiste en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 y 15, preferentemente a es un número entero seleccionado entre el grupo que consiste en 1, 2, 3, 4 y 5.

4. Un método de acuerdo con la reivindicación 3, en el que L se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂- y -CH₂OCH₂-; preferentemente L es -CH₂CH₂CH₂CH₂-.

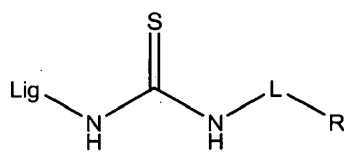
5. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R es un resto capaz de participar en una reacción de química click con un resto complementario en una entidad biológica.

25 6. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R se selecciona entre el grupo que consiste en -NCS, CO₂H, NH₂, una azida, un alquino, un isonitrilo, una tetrazina, o una forma protegida de los mismos o un sintón de los mismos.

30 7. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que durante la reacción con un compuesto de fórmula (1) el ligando quelante de metal sustituido con amino está en forma de su complejo metálico.

8. Un método de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el metal es magnesio.

35 9. Un compuesto de fórmula:



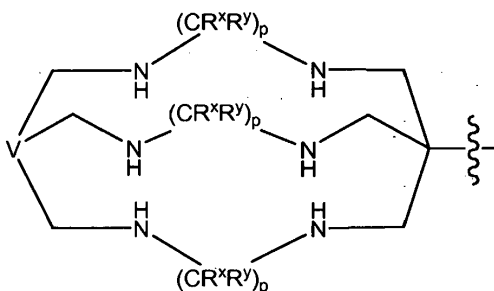
(1)

L es un enlace o un resto de unión;

R es H o un resto capaz de unirse a una entidad biológica o una forma protegida de la misma o un sintón de la misma;

5

en la que Lig es un ligando metálico con estructura de jaula que contiene nitrógeno de fórmula:



10

V se selecciona entre el grupo que consiste en N y CR¹;

cada R^x y R^y se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, CH₃, CO₂H, NO₂, CH₂OH, H₂PO₄, HSO₃, CN, CONH₂ y CHO;

cada p es independientemente un número entero seleccionado entre el grupo que consiste en 2, 3 y 4;

15

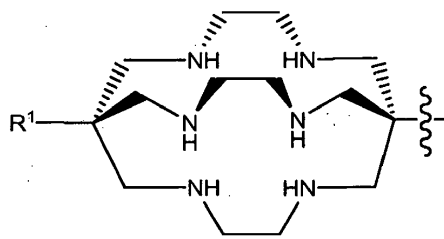
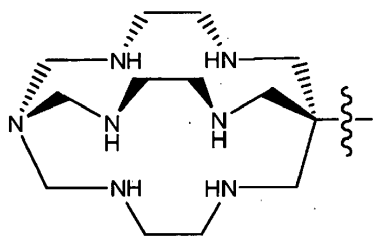
R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en H, OH, halógeno, NO₂, NH₂, alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido, ciano, CO₂R², NHR³, N(R³)₂;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en H, halógeno, un grupo protector de oxígeno, alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido y heteroalquilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido;

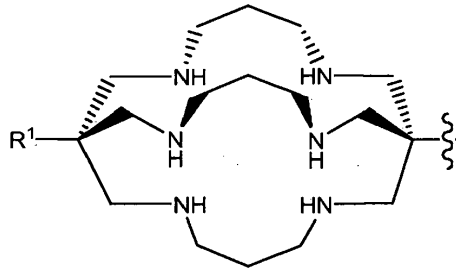
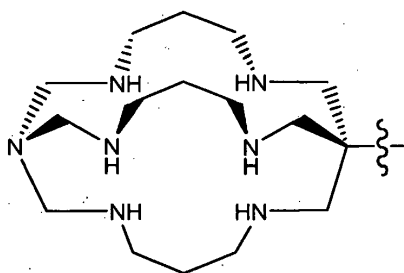
20

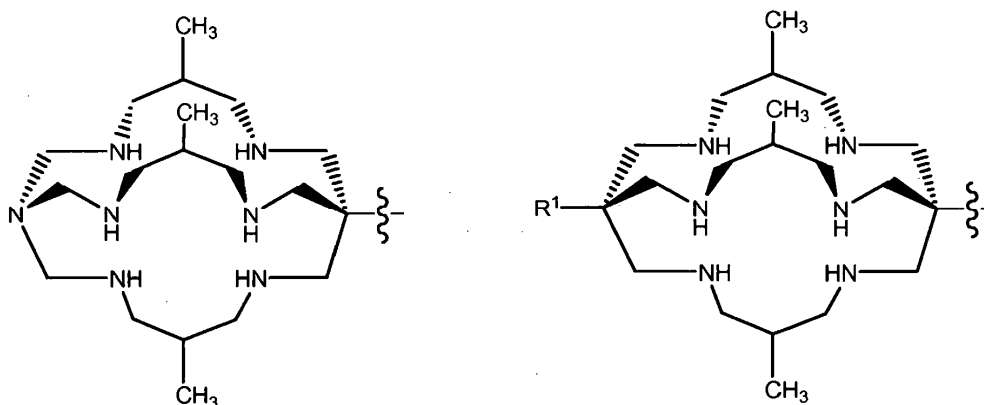
cada R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, un grupo protector de nitrógeno, alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₁₂ sustituido con -(C=O), alqueno C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido y heteroalquilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 en el que Lig se selecciona entre el grupo que consiste en:



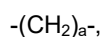
25





en los que R¹ es como se ha definido la reivindicación 9.

- 5 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, en el que L es un grupo de fórmula



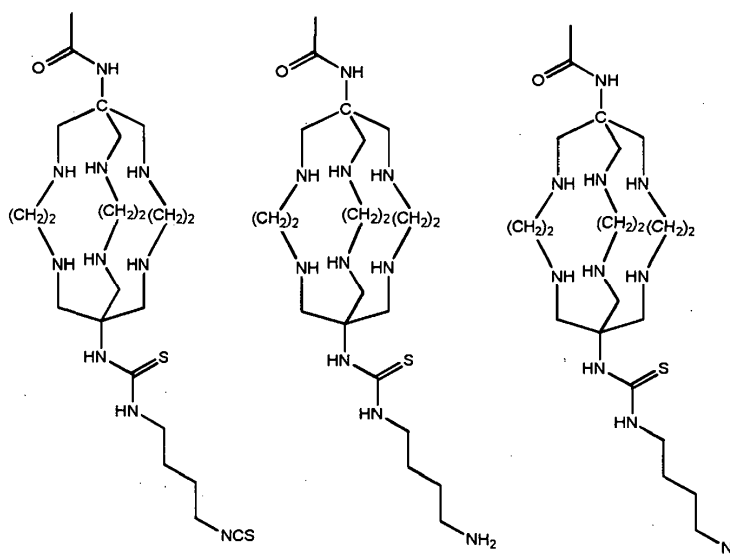
- 10 en la que opcionalmente uno o más de los grupos CH₂ pueden estar sustituidos independientemente con un grupo heteroatómico seleccionado entre S, O, P y NR⁴ en el que R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido, y heteroarilo C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido;

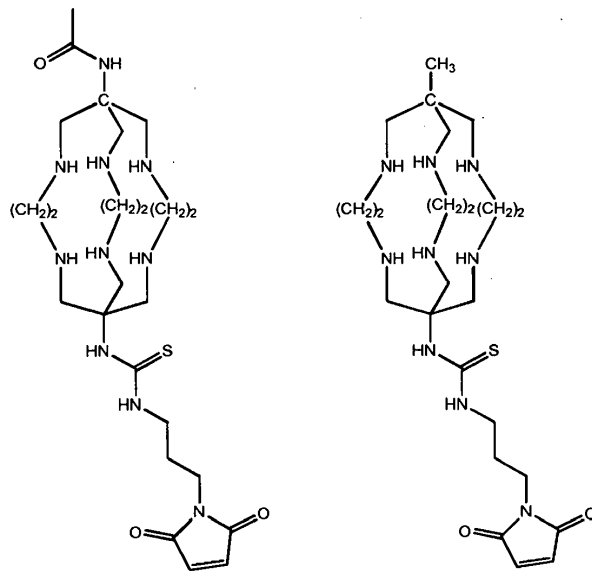
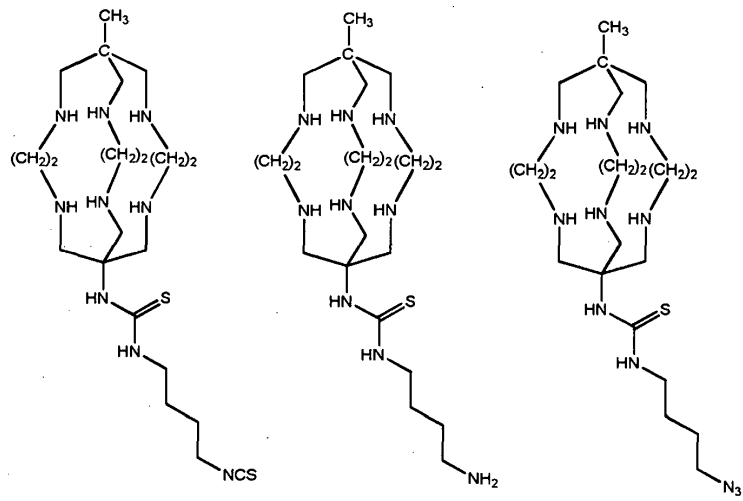
a es un número entero seleccionado entre el grupo que consiste en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 y 15 preferentemente a es un número entero seleccionado entre el grupo que consiste en 1, 2, 3, 4 y 5.

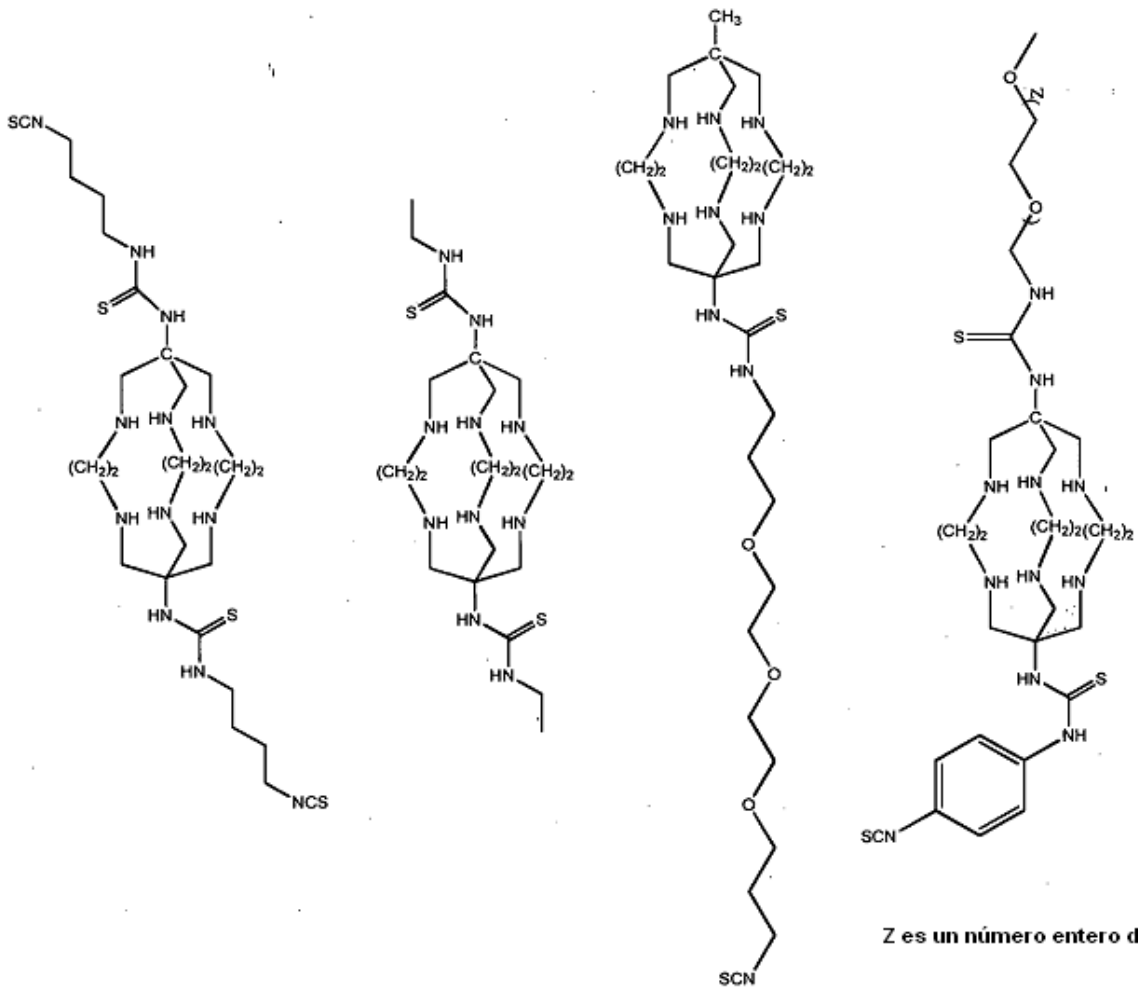
- 15 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que L se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂- y -CH₂OCH₂-, preferentemente L es -CH₂CH₂CH₂CH₂-.

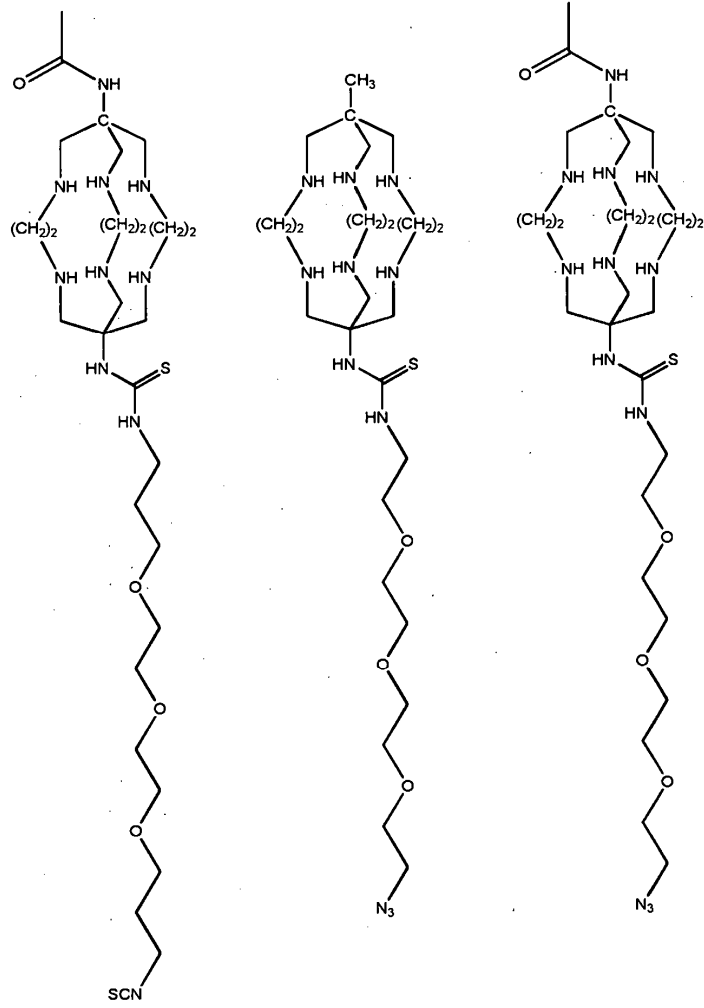
- 20 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en el que R es un resto capaz de participar en una reacción de química click con un resto complementario en una entidad biológica, preferentemente R se selecciona entre el grupo que consiste en -NCS, CO₂H, NH₂, una azida, un alquino, un isonitrilo, una tetrazina, o una forma protegida de los mismos o un sintón de los mismos.

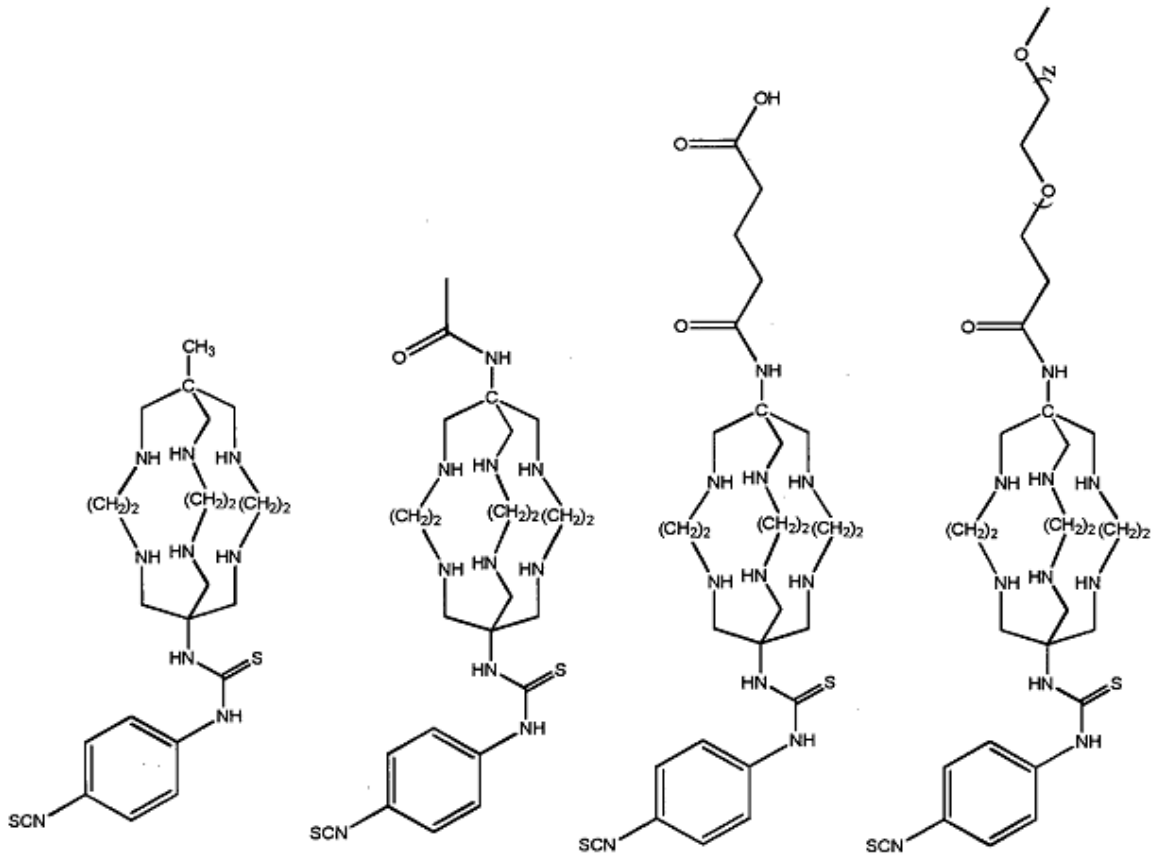
- 25 14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 seleccionado entre el grupo que consiste en:



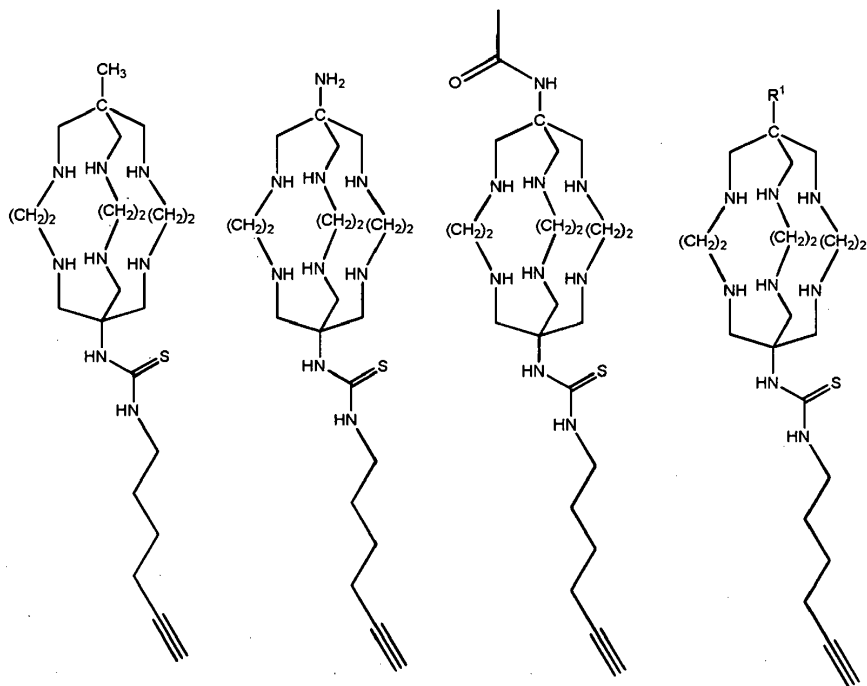


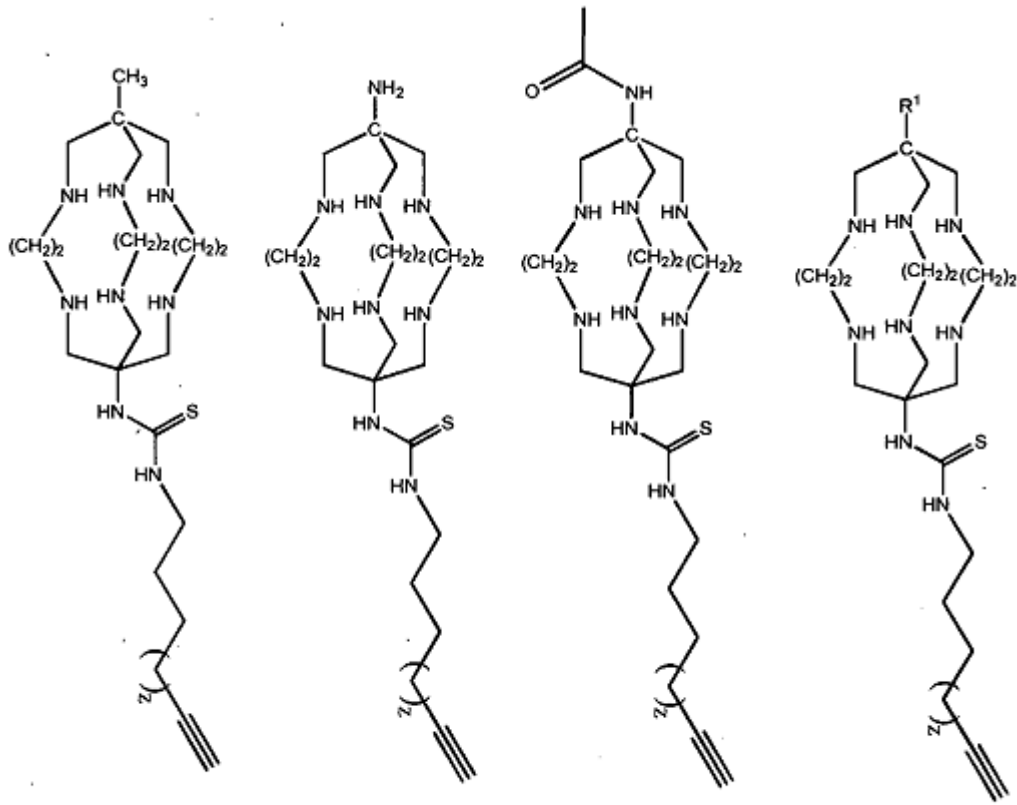




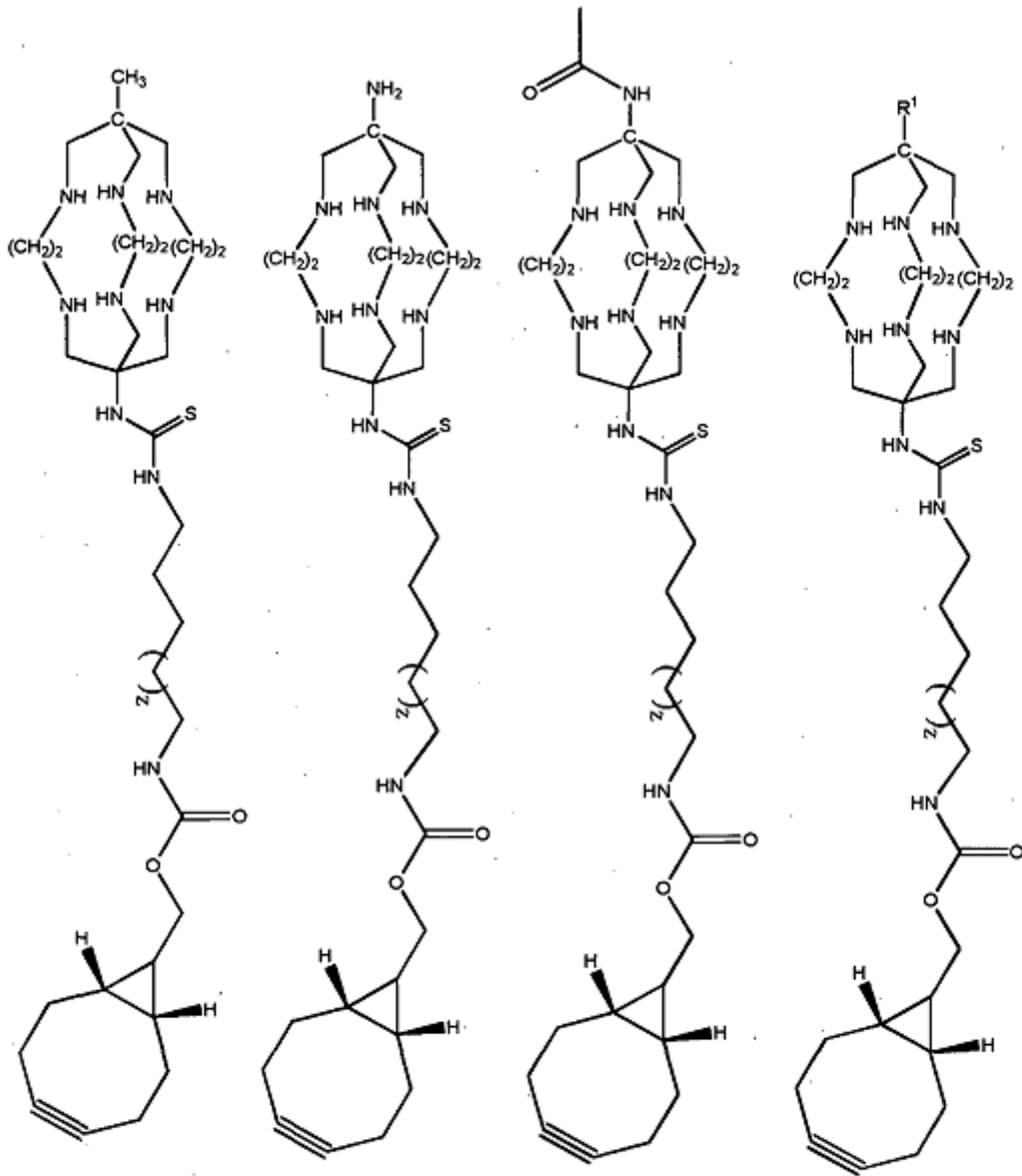


Z es un número entero de 0 a 12

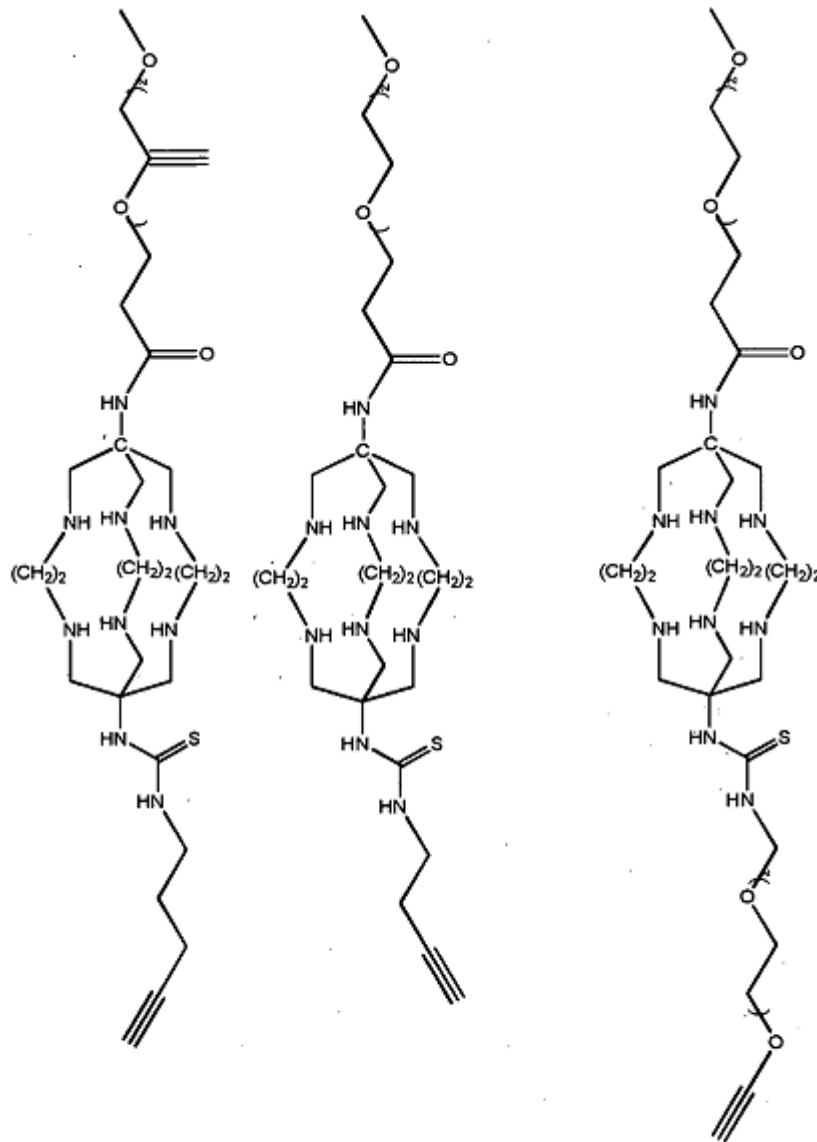




en los que Z es un número entero de 0 a 12



en los que Z es un número entero de 0 a 12



Z es un número entero de 0 a 12

o un complejo metálico del mismo.

- 5 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de 9 a 14, en el que el ligando metálico macrocíclico que contiene nitrógeno está coordinado con un ión metálico; preferentemente el ión metálico se selecciona entre el grupo que consiste en Cu, Tc, Gd, Ga, In, Co, Re, Fe, Au, Mg, Ca, Ag, Rh, Pt, Bi, Cr, W, Ni, V, Ir, Pt, Zn, Cd, Mn, Ru, Pd, Hg y Ti.
- 10 16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el metal en el ión metálico es un radionucleido seleccionado entre el grupo que consiste en Cu, Tc, Gd, Ga, In, Co, Re, Fe, Au, Ag, Rh, Pt, Bi, Cr, W, Ni, V, Ir, Pt, Zn, Cd, Mn, Ru, Pd, Hg y Ti.
- 15 17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15 o 16, en el que el metal en el ión metálico es un radionucleido seleccionado entre el grupo que consiste en ^{60}Cu , ^{62}Cu , ^{64}Cu y ^{67}Cu .