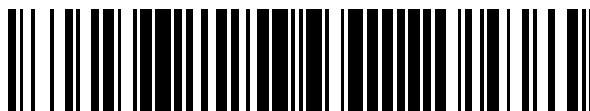


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 760 957**

51 Int. Cl.:

C07D 471/08 (2006.01)

C07D 471/18 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.12.2016 PCT/EP2016/082644**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.06.2017 WO17109217**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2016 E 16816710 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2019 EP 3394063**

54 Título: **Ligandos macrocíclicos con uno o varios grupos picolinato, sus complejos así como sus utilizaciones médicas**

30 Prioridad:

24.12.2015 FR 1563346

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

18.05.2020

73 Titular/es:

**GUERBET (33.3%)
15, rue des Vanesses
93420 Villepinte, FR;
UNIVERSITÉ DE BRETAGNE OCCIDENTALE
(33.3%) y
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (33.3%)**

72 Inventor/es:

**LE FUR, MARIANE;
TRIEPIER, RAPHAËL;
ROUSSEAU, OLIVIER y
BEYLER, MARYLINE**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 760 957 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

Ligandos macrocíclicos con uno o varios grupos picolinato, sus complejos así como sus utilidades médicas

La presente invención se refiere a nuevos ligandos macrocíclicos, así como sus complejos, concretamente radiactivos, y sus utilidades en imagenología médica y/o en terapia, concretamente en radiología intervencionista.

5 La presente invención también se refiere a un nuevo procedimiento de preparación de ligandos tales como de acuerdo con la invención, así como sus intermedios de preparación.

La necesidad de tratamientos dirigidos y personalizados en oncología conduce al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas basadas en herramientas de detección temprana asociadas con tratamientos vectorizados más específicos y más eficaces.

10 La radiología intervencionista es una línea muy prometedora de la medicina individualizada. Permite combinar en una misma secuencia un diagnóstico preciso de la lesión o tumor y/o su tratamiento instantáneo, guiado y controlado por la imagen. Se describe como una cirugía mínimamente invasiva y, debido a esto, se puede realizar de forma ambulatoria, lo que permite ahorrar muchos y caros días de hospitalización para una eficacia a menudo comparable a la cirugía convencional. La radiología intervencionista puede, por lo tanto, ser una alternativa o complemento al tratamiento quirúrgico convencional.

15 La radiología intervencionista permite acceder a una lesión o tumor situado dentro del organismo para efectuar un procedimiento de diagnóstico (por ejemplo, muestreo) o terapéutico. Las imágenes por fluoroscopia, ecografía, escáner o IRM permiten una localización, un guiado y un control óptimo del gesto médico.

20 Por lo tanto, existe una necesidad de nuevas moléculas utilizables en imagenología médicas y/o en terapia, en particular en radiología intervencionista. Más particularmente, existe una necesidad de ligandos que permitan complejar elementos químicos, en particular metales, para obtener complejos utilizables en imagenología médica y/o en terapia, en particular en radiología intervencionista.

Dichos ligandos deben ser, concretamente, estables y complejar de forma suficientemente fuerte los metales, para que estos alcancen su diana y no se difundan en otros órganos o tejidos sensibles tales como huesos, pulmones y riñones.

25 La presente invención tiene como objetivo proporcionar nuevos ligandos que permitan complejar elementos químicos, en particular elementos radiactivos.

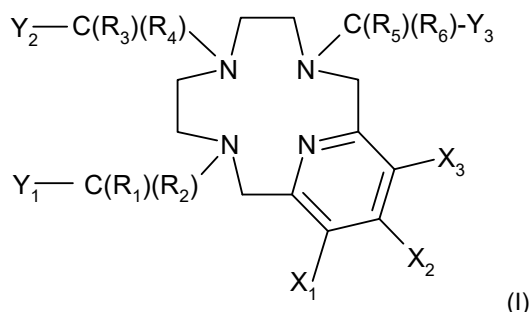
La presente invención también tiene por objetivo proporcionar nuevos complejos, en particular complejos radioactivos.

La presente invención tiene por objetivo proporcionar ligandos y/o complejos particularmente útiles en imagenología médica y/o en terapia, concretamente en el tratamiento de cánceres.

30 La presente invención también tiene por objetivo proporcionar una composición farmacéutica que comprende complejos que permiten la imagenología médica, el direccionamiento a y/o el tratamiento de cánceres.

La presente invención tiene por objetivo proporcionar un nuevo procedimiento de preparación de estos ligandos.

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) siguiente:



35 en la que:

- R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ representan, independientemente entre sí, H, un grupo alquilo (C₁-C₂₀) o un grupo alquilenilo (C₁-C₂₀)-arilo (C₆-C₁₀);

40 pudiendo dichos grupos alquilo, alquilenilo y arilo estar opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes seleccionados de entre las funciones ácidos orgánicos, preferentemente de entre el grupo constituido por -COOH, -SO₂OH, -P(O)(OH)₂ y -O-P(O)(OH)₂;

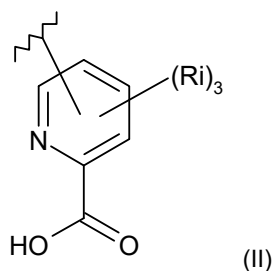
- X₁, X₂ y X₃ se seleccionan, independientemente entre sí, de entre el grupo constituido por: H, -C(O)N(Re)(Rd), alquilo(C₁-C₂₀), alquenilo(C₂-C₂₀), alquinilo(C₂-C₂₀) y arilo(C₆-C₁₀),

con Re y Rd siendo, independientemente entre sí, H o un grupo alquilo(C₁-C₂₀),

5 pudiendo dichos grupos alquilo, alquenilo y alquinilo comprender opcionalmente uno o varios heteroátomos y/o uno o varios arilenos(C₆-C₁₀) en su cadena y pudiendo estar opcionalmente sustituidos por un arilo(C₆-C₁₀);

pudiendo dichos grupos alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo estar opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes seleccionados de entre las funciones ácidos orgánicos, preferentemente de entre el grupo constituido por -COOH, -SO₂OH, -P(O)(OH)₂ y -O-P(O)(OH)₂;

- Y₁, Y₂ e Y₃ representan, independientemente entre sí, un grupo C(O)OH o un grupo de fórmula (II) siguiente:



10

en el que:

- los radicales Ri se seleccionan, independientemente entre sí, de entre el grupo constituido por: H, halógeno, N₃, alquilo(C₁-C₂₀), alquenilo(C₂-C₂₀), alquinilo(C₂-C₂₀) y arilo(C₆-C₁₀),

15

pudiendo dichos grupos alquilo, alquenilo y alquinilo comprender opcionalmente uno o varios heteroátomos y/o uno o varios arilenos(C₆-C₁₀) en su cadena y pudiendo estar opcionalmente sustituidos por un arilo(C₆-C₁₀);

pudiendo dichos grupos alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo estar opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes seleccionados de entre las funciones ácidos orgánicos, preferentemente de entre el grupo constituido por -COOH, -SO₂OH, -P(O)(OH)₂ y -O-P(O)(OH)₂;

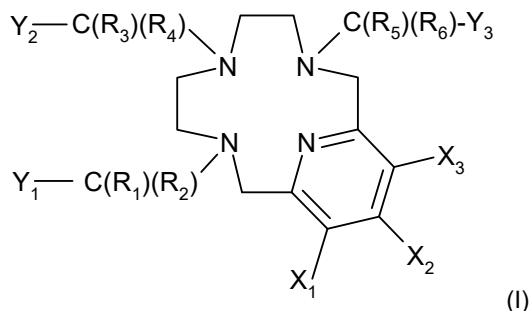
y

20

siendo al menos uno de los radicales Y₁, Y₂ e Y₃ un grupo de fórmula (II);

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) siguiente:



en la que:

25

- R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ representan, independientemente entre sí, H, un grupo alquilo(C₁-C₂₀) o un grupo alquilen(C₁-C₂₀)-arilo(C₆-C₁₀);

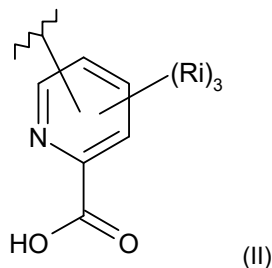
- X₁, X₂ y X₃ se seleccionan, independientemente entre sí, de entre el grupo constituido por: H, -C(O)N(Re)(Rd), alquilo(C₁-C₂₀), alquenilo(C₂-C₂₀), alquinilo(C₂-C₂₀) y arilo(C₆-C₁₀),

con Re y Rd siendo, independientemente entre sí, H o un grupo alquilo(C₁-C₂₀),

30

pudiendo dichos grupos alquilo, alquenilo y alquinilo comprender opcionalmente uno o varios heteroátomos y/o uno o varios arilenos(C₆-C₁₀) en su cadena y pudiendo estar opcionalmente sustituidos por un arilo(C₆-C₁₀);

- Y₁, Y₂ e Y₃ representan, independientemente entre sí, un grupo C(O)OH o un grupo de fórmula (II) siguiente:



en el que:

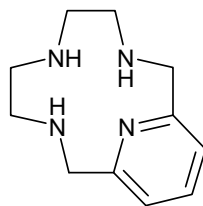
5 - los radicales Ri se seleccionan, independientemente entre sí, de entre el grupo constituido por: H, halógeno, N₃, alquilo(C₁-C₂₀), alquenilo(C₂-C₂₀), alquinilo(C₂-C₂₀) y arilo(C₆-C₁₀),

podiendo dichos grupos alquilo, alquenilo y alquinilo comprender opcionalmente uno o varios heteroátomos y/o uno o varios arilenos(C₆-C₁₀) en su cadena y pudiendo estar opcionalmente sustituidos por un arilo(C₆-C₁₀); y

siendo al menos uno de los radicales Y₁, Y₂ e Y₃ un grupo de fórmula (II);

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 Los inventores han desarrollado nuevos complejos ligandos-metal (complejos también llamados quelatos) del macrociclo picleno (3,6,9,15-tetraazabicyclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trieno), diversamente sustituido por grupos acetato y/o picolinato (ácido metilen-6-piridin-2-carboxílico). El macrociclo picleno es de fórmula siguiente:



15 Sorprendentemente, los complejos de acuerdo con la invención presentan una buena estabilidad termodinámica así como buena inercia cinética. Además, de forma igualmente sorprendente, los inventores han descubierto que los complejos de acuerdo con la invención pueden solubilizarse en un aceite yodado tal como LIPIODOL®, un aceite yodado fabricado y comercializado por Guerbet y que está constituido por ésteres etílicos ácidos grasos yodados del aceite de amapola. De este modo, los complejos de acuerdo con la invención solubilizados en un aceite yodado tal como LIPIODOL® pueden estar vectorizados, concretamente hacia el hígado, y pueden permitir visualizar y/o tratar
20 cánceres, por ejemplo cánceres de hígado.

Estos complejos presentan también un buen rendimiento radioquímico de la extracción en un aceite yodado tal como LIPIODOL®. Presentan en particular una buena incorporación de la radiactividad en un aceite yodado tal como LIPIODOL® y una buena estabilidad de la solución radiactiva de LIPIODOL® durante ensayos *in vitro*.

25 En particular, la combinación de las propiedades de vectorización de LIPIODOL®, de eficacia terapéutica de los elementos radiactivos y la buena tolerancia de estos productos permiten proponer un tratamiento terapéutico de cánceres seguro y más fácil de implementar.

30 La vectorización de los complejos de acuerdo con la invención con un aceite yodado tal como LIPIODOL® permite, concretamente, evitar una mala distribución de los complejos disminuyendo el riesgo de efectos adversos en órganos sanos, en particular el hígado sano o en órganos extra-hepáticos, y permite alcanzar la dosis eficaz de radiactividad en el tumor.

Más particularmente, esta vectorización facilita el trabajo del radiólogo intervencionista en el momento de la inyección de los complejos de acuerdo con la invención. Por ejemplo, durante una inyección intraarterial con seguimiento por fluoroscopia, el gesto del radiólogo será más preciso y seguro al permitir un ajuste de la velocidad de administración de los complejos en función de la captura por el tumor de los complejos de acuerdo con la invención.

35 DEFINICIONES

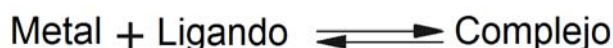
Se entiende por "ligando", un compuesto capaz de complejar un elemento químico tal como un metal, preferentemente un elemento radiactivo. De acuerdo con una realización, los ligandos en el sentido de la invención están en forma

aniónica y pueden complejar elementos radiactivos en forma catiónica, por ejemplo cationes metálicos de grado de oxidación (III). De acuerdo con la presente invención, los compuestos de fórmula (I) son ligandos.

5 Se entiende por "elemento radiactivo", cualquier radioisótopo conocido de un elemento químico, ya sea natural o producido artificialmente. De acuerdo con una realización, el elemento radiactivo se selecciona de entre los radioisótopos de itrio y de lantánidos. Por "lantánidos" se designan los átomos seleccionados de entre el grupo constituido por: La, Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb y Lu.

Se entiende por "complejo", la asociación de un ligando tal como se ha definido anteriormente con un elemento químico, preferentemente un elemento radiactivo tal como se ha definido anteriormente. Siendo el término "complejo" sinónimo de "quelato".

10 La "estabilidad termodinámica" representa la afinidad del ligando por un elemento dado, en particular un metal dado. Se trata de la constante de equilibrio de la reacción de complejación:



Cuya expresión matemática es la siguiente:

$$K = \frac{[\text{Metal}] \times [\text{Ligando}]}{[\text{Complejo}]}$$

15 Los valores se expresan en general en forma de logaritmo decimal logK. De acuerdo con una realización, los complejos de acuerdo con la invención son de fuerte afinidad. De acuerdo con una realización, los complejos de acuerdo con la invención tienen una constante termodinámica de equilibrio al menos igual a 16 (LogK al menos igual a 16).

20 Los complejos formados de acuerdo con la reacción de equilibrio descrita anteriormente son susceptibles de disociarse bajo la acción de diversos factores (pH, presencia de metales o ligandos competidores). Esta disociación puede tener consecuencias importantes en el marco de la utilización de complejos en medicina humana, ya que conlleva una liberación del metal en el organismo. Con el fin de limitar este riesgo, se buscan complejos de disociación lenta, es decir complejos que tengan una buena inercia cinética. La inercia cinética se puede determinar mediante ensayos de disociación en medio ácido. Estos experimentos conducen a la determinación, para cada complejo, de un tiempo de semi-vida ($T_{1/2}$) en condiciones definidas.

25 En el contexto de la invención, el término "tratar", "tratamiento" o "tratamiento terapéutico" significa revertir, aliviar, inhibir la progresión del trastorno o afección a la que es aplicable este término, o uno o más síntomas de dicho trastorno.

30 La expresión "imagenología médica" designa los medios para adquirir y restaurar imágenes del cuerpo humano o animal de diferentes fenómenos físicos tales como absorción de rayos X, resonancia magnética nuclear, reflexión de ondas ultrasónicas o radiactividad. De acuerdo con una realización, la expresión "imagenología médica" se refiere a imagenología por rayos X, IRM (Imagenología por Resonancia Magnética), tomografía de emisión monofotónica (TEMP o SPECT para "Single Photon Emission Computed Tomography"), tomoescintigrafía por emisión de positrones (TEP) y luminiscencia. Preferentemente, el método de imagenología médica es la imagenología por rayos X. De acuerdo con una realización particular, el método de imagenología médica es IRM si el complejo de acuerdo con la invención comprende Gd(III), SPECT si el complejo de acuerdo con la invención comprende un emisor gamma y TEP si el complejo de acuerdo con la invención comprende un emisor beta+.

35 La capacidad de los agentes de contraste de acelerar las velocidades de relajación $1/T_1$ y $1/T_2$ de los protones del agua se mide mediante una magnitud, la relaxividad. Se define concretamente la relaxividad (r) de un agente de contraste como la velocidad de relajación, normalizada por la concentración del agente de contraste.

40 El término "alquilo(C₁-C₂₀)" designa hidrocarburos alifáticos saturados, que pueden ser lineales o ramificados y comprenden de 1 a 20 átomos de carbono. Preferentemente, los alquilos comprenden de 1 a 15 átomos de carbono, por ejemplo 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 átomos de carbono. Por "ramificado", se entiende que un grupo alquilo está sustituido en la cadena alquilo principal.

El término "alquilen(C₁-C₂₀)" designa un radical alquilo tal como se ha definido anteriormente, divalente.

45 El término "alqueno(C₂-C₂₀)" designa un alquilo tal como se ha definido anteriormente, que comprende al menos un doble enlace carbono-carbono.

El término "alquino(C₂-C₂₀)" designa un alquilo tal como se ha definido anteriormente, que comprende al menos un triple enlace carbono-carbono.

El término "arilo(C₆-C₁₀)" designa compuestos aromáticos hidrocarbonados monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, en particular fenilo y naftilo.

El término "arileno" designa un arilo tal como se ha definido anteriormente, divalente, en particular fenileno y naftileno.

De acuerdo con una realización, "halógeno" designa F, Cl, Br, I y At.

- 5 Entre los heteroátomos, pueden mencionarse concretamente P, N, O y S, preferentemente N y O. De acuerdo con una realización particular, los compuestos de fórmula general (I) comprenden 1 o 2 heteroátomos. Preferentemente, están presentes grupos -O-alquilo(C₁-C₂₀) (también llamados grupo alcoxi), -O-alquenilo(C₂-C₂₀) y -O-alquinilo(C₂-C₂₀).

10 El término "LIPIODOL" se refiere a un aceite yodado y preferentemente a la especialidad farmacéutica LIPIODOL[®], solución inyectable fabricada y comercializada por Guerbet y constituida por ésteres etílicos de ácidos grasos yodados del aceite de amapola. LIPIODOL[®] es un producto utilizado concretamente para la visualización, la localización y/o la vectorización durante la quimioembolización transarterial del carcinoma hepatocelular en fase intermedia, en adultos, así como para el diagnóstico por vía arterial hepática selectiva de la extensión hepática de las lesiones malignas hepáticas o no.

15 Por ácido orgánico (o función ácido orgánico), se entiende un compuesto orgánico (o una función orgánica) que presenta propiedades ácidas, es decir capaz de liberar un catión H⁺, o H₃O⁺ en medios acuosos. Entre los ácidos orgánicos, se pueden citar los ácidos carboxílicos, los ácidos sulfónicos, los fosfatos y los fosfonatos. Preferentemente, las funciones ácidos orgánicos de acuerdo con la invención se seleccionan de entre el grupo constituido por -COOH, -SO₂OH, -P(O)OH, -P(O)(OH)₂ y -O-P(O)(OH)₂, y más preferentemente -COOH. Dichas funciones ácido son salificables y pueden presentarse en su forma básica. En particular, estas funciones ácido se presentan en forma de sales farmacéuticamente aceptables, tal como se han definido anteriormente; por ejemplo, en forma de sal de sodio o de meglumina (1-Desoxi-1-(metilamino)-D-glucitol o N-Metil-D-glucamina).

20

LOS ACEITES YODADOS

25 Se entiende por la expresión "ácido graso" designar ácidos carboxílicos alifáticos saturados o insaturados que presentan una cadena carbonada de al menos 4 átomos de carbono. Los ácidos grasos naturales poseen una cadena carbonada de 4 a 28 átomos de carbono (generalmente un número par). Se habla de "ácido graso de cadena larga" para una longitud de 14 a 22 carbonos y de cadena muy larga si hay más de 22 carbonos. En cambio, se habla de "ácido graso de cadena corta" para una longitud de 4 a 10 carbonos, concretamente de 6 a 10 átomos de carbono, en particular 8 o 10 átomos de carbono. El experto en la materia conoce la nomenclatura asociada y en particular utiliza:

- Ci-Cp para designar una horquilla de ácidos grasos de Ci a Cp

30 - Ci+Cp, el total de los ácidos grasos de Ci y de los ácidos grasos de Cp

Por ejemplo:

- los ácidos grasos de 14 a 18 átomos de carbono se escriben "ácidos grasos de C14-C18"

- el total de los ácidos grasos de C16 y de los ácidos grasos de C18 se escribe C16 +C18.

35 - para un ácido graso saturado, un experto en la materia utilizará la siguiente nomenclatura Ci: 0, donde i es el número de átomos de carbono del ácido graso. El ácido palmítico se designará, por ejemplo, mediante la nomenclatura (C16:0).

- para un ácido graso insaturado, un experto en la materia utilizará la siguiente nomenclatura Ci:x n-N donde N será la posición del doble enlace en el ácido graso insaturado partiendo del carbono opuesto al grupo ácido, i es el número de átomos de carbono del ácido graso, x es el número de dobles enlaces (insaturaciones) de este ácido graso. El ácido oleico se designará, por ejemplo, mediante la nomenclatura (C18:1 n-9).

40 Ventajosamente, el aceite yodado de acuerdo con la invención comprende o está constituido por derivados de ácidos grasos yodados, preferentemente ésteres etílicos de ácidos grasos yodados, más preferentemente ésteres etílicos de ácidos grasos yodados de aceite de amapola, de aceite de oliva, de aceite de colza, de aceite de cacahuate, de aceite de soja o de aceite de nuez, más preferentemente ésteres etílicos de ácidos grasos yodados de aceite de amapola o de aceite de oliva. Más preferentemente, el aceite yodado de acuerdo con la invención comprende o está constituido por

45 ésteres etílicos de ácidos grasos yodados de aceite de amapola (también llamada adormidera negra o *Papaver somniferum var. nigrum*). El aceite de amapola, también llamado aceite de semillas de adormidera o aceite de semillas de amapola, contiene preferentemente más del 80 % de ácidos grasos insaturados (en particular ácido linoleico (C18:2 n-6) y ácido oleico (C18:1 n-9)) de los cuales al menos el 70 % de ácido linoleico y al menos el 10 % de ácido oleico. El aceite yodado se obtiene a partir de la yodación completa de un aceite tal como el aceite de amapola en condiciones

50 que permiten un enlace de un átomo de yodo para cada doble enlace de los ácidos grasos insaturados (Wolff et al. 2001, Medicine 80, 20-36) seguido de una trans-esterificación.

El aceite yodado de acuerdo con la invención contiene preferentemente del 29 al 53 % (m/m), más preferentemente del 37 % al 39 % (m/m) de yodo.

Como ejemplos de aceites yodados, pueden citarse Lipiodol[®], Brassiodol[®] (obtenido del aceite de colza (*Brassica campestris*), Yodiol[®] (obtenido del aceite de cacahuete), Oriodol[®] (obtenido del aceite de amapola pero en forma de triglicéridos de ácidos grasos), Duroliopaque[®] (obtenido del aceite de oliva).

5 Preferentemente, el aceite yodado es Lipiodol[®], un aceite yodado utilizado como producto de contraste y en ciertos procedimientos de radiología intervencionista. Este aceite es una mezcla de ésteres etiolicos de ácidos grasos yodados y no yodados de aceite de semillas de amapola. Consiste mayoritariamente (en particular, más del 84 %) en una mezcla de ésteres etílicos de ácidos grasos yodados de cadena larga (en particular ácidos grasos de C18) obtenidos del aceite de semillas de amapola, preferentemente en una mezcla de monoyodoestearato de etilo y de diyodoestearato de etilo. El aceite yodado también puede ser un aceite a base de éster etílico monoyodado de ácido esteárico (C18:0) obtenido del aceite de oliva. Un producto de este tipo, que se llama Duroliopaque[®] se comercializaba hace algunos años.

Las características principales de Lipiodol[®] son las siguientes:

Compuestos	Proporciones en la mezcla de ácido graso
Palmitato de etilo (Etilo C16:0)	del 4.6 al 6.7 % (m/m), preferentemente 4.8 % (m/m)
Estearato de etilo (Etilo C18:0)	del 0.8 al 1.9 % (m/m), preferentemente 1.2 % (m/m)
Monoyodoestearato de etilo	del 11.3 al 15.3 % (m/m), preferentemente 13.4 % (m/m)
Diyodoestearato de etilo	del 73.5 al 82.8 % (m/m), preferentemente 78.5 % (m/m)

Otras características del Lipiodol [®] :	
Yodo	del 37 % al 39 % (m/m) (es decir 480 mg/ml)
Viscosidad	
- a 37 °C	25 mPa.s
- a 20 °C	50 mPa.s
Densidad	1.268 – 1.290 g/cm ³ a 20 °C, preferentemente 1.28

Compuesto de fórmula general (I)

15 Los compuestos de fórmula general (I) pueden tener centros de quiralidad y pueden estar en forma racémica o enantiomérica. Los compuestos de fórmula general (I) están comprendidos en sus diferentes formas: diastereoisómeros, enantiómeros o mezcla racémica.

De acuerdo con una realización, los compuestos de fórmula general (I) están en forma de sal, preferentemente en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

20 Por “sal farmacéuticamente aceptable”, se designa concretamente sales que permiten conservar las propiedades y la eficacia biológica de los compuestos de acuerdo con la invención. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se encuentran en el documento Berge, et al. ((1977) J. Pharm. Sd, vol. 66, 1). Por ejemplo, los compuestos de fórmula general (I) están en forma de sal de sodio o de meglumina (1-desoxi-1-(metilamino)-D-glucitol o N-metil-D-glucamina).

La invención también se refiere a los isómeros ópticos (enantiómeros), geométricos (cis/trans o Z/E), los tautómeros y los solvatos tales como los hidratos de los compuestos de fórmula (I).

25 De acuerdo con una realización, X₁, X₂ y X₃ se seleccionan, independientemente entre sí, de entre el grupo constituido por: H, alquilo(C₁-C₂₀), alqueniilo(C₂-C₂₀) y alquinilo(C₂-C₂₀), pudiendo dichos grupos alquilo, alqueniilo y alquinilo comprender opcionalmente uno o varios heteroátomos en su cadena.

De acuerdo con una realización particular, X₁, X₂ y X₃ se seleccionan, independientemente entre sí, de entre el grupo constituido por: H y alquilo(C₁-C₂₀). Más particularmente X₁, X₂ y X₃ son H.

30 De acuerdo con una realización, en los compuestos de fórmula general (I), cuando los radicales Y₁, Y₂ o Y₃ representan un grupo de fórmula (II), los radicales correspondientes R₁ y R₂, R₃ y R₄ o R₅ y R₆ representan H.

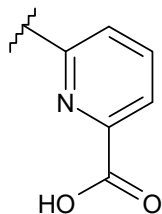
De acuerdo con una realización, los radicales R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ representan, independientemente entre sí, H o un grupo alquilo(C₁-C₂₀). De acuerdo con una realización particular, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ representan H.

De acuerdo con una realización, los radicales R_i se seleccionan, independientemente entre sí, de entre el grupo constituido por: H, alquilo(C₁-C₂₀), alquenilo(C₂-C₂₀) y alquinilo(C₂-C₂₀), pudiendo dichos grupos alquilo, alquenilo y alquinilo comprender opcionalmente uno o varios heteroátomos seleccionados de entre N, O o S.

5 De acuerdo con una realización, los radicales R_i se seleccionan, independientemente entre sí, de entre el grupo constituido por: H, alquilo(C₁-C₂₀), alquenilo(C₂-C₂₀) y alquinilo(C₂-C₂₀).

De acuerdo con una realización particular, los radicales R_i se seleccionan, independientemente entre sí, de entre el grupo constituido por: H y alquinilo(C₂-C₁₅).

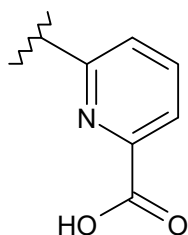
De acuerdo con una realización, el grupo de fórmula (II) es el siguiente grupo:



10 De acuerdo con una realización particular:

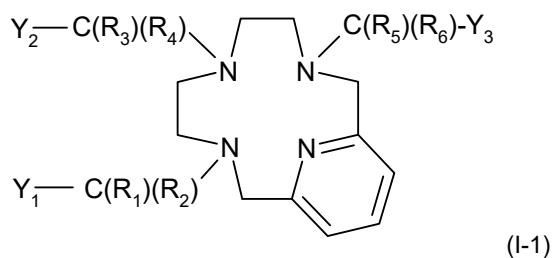
- R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 representan H; y

- los radicales Y_1, Y_2 e Y_3 representan bien un grupo C(O)OH, o bien grupo de fórmula (II) siguiente:



representa el enlace al átomo de carbono del grupo C(R_1)(R_2), C(R_3)(R_4) o C(R_5)(R_6).

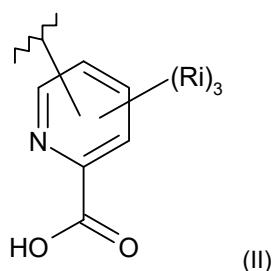
15 De acuerdo con una realización, el ligando de acuerdo con la invención es de fórmula general (I-1) siguiente:



en la que:

- R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 representan, independientemente entre sí, H o un grupo alquilo(C₁-C₂₀);

- Y_1, Y_2 e Y_3 representan, independientemente entre sí, un grupo C(O)OH o un grupo de fórmula (II) siguiente:



en el que:

- los radicales R_i se seleccionan, independientemente entre sí, de entre el grupo constituido por: H, alquilo(C_1-C_{20}), alqueniilo(C_2-C_{20}) y alquinilo(C_2-C_{20}),

5 pudiendo dichos grupos alquilo, alqueniilo y alquinilo comprender opcionalmente uno o varios heteroátomos en su cadena; y

siendo al menos uno de los radicales Y_1 , Y_2 e Y_3 un grupo de fórmula (II);

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 De acuerdo con una realización, los compuesto de fórmula general (I) pueden ser simétricos o asimétricos. Los compuesto de fórmula general (I) son simétricos cuando los grupos $-C(R_1)(R_2)-Y_1$ y $-C(R_5)(R_6)-Y_3$ son idénticos. Los compuesto de fórmula general (I) son asimétricos cuando los grupos $-C(R_1)(R_2)-Y_1$ y $-C(R_5)(R_6)-Y_3$ son diferentes. De acuerdo con una realización, los grupos alquilo, alqueniilo, alquinilo y arilo presentes en los radicales R_i están opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes, preferentemente un sustituyente, seleccionados de entre el grupo constituido por $-COOH$, $-SO_2OH$, $-P(O)(OH)_2$ y $-O-P(O)(OH)_2$; mientras que los grupos alquilo, alqueniilo, alquinilo, alquilenilo y arilo de los radicales R_1 a R_6 y X_1 a X_3 no están sustituidos por dichos grupos.

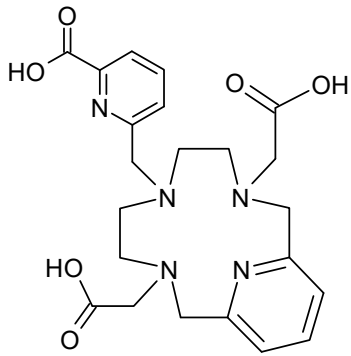
De acuerdo con una realización, en los radicales X_1 , X_2 y X_3 , dichos grupos alquilo, alqueniilo, alquinilo y arilo, preferentemente alquilo, pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes, preferentemente un sustituyente, seleccionados de entre el grupo constituido por $-COOH$, $-SO_2OH$, $-P(O)(OH)_2$ y $-O-P(O)(OH)_2$.

20 De acuerdo con una realización, en los radicales R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 los grupos alquilo, alquilenilo y arilo, preferentemente alquilo, pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes, preferentemente un sustituyente, seleccionados de entre el grupo constituido por $-COOH$, $-SO_2OH$, $-P(O)(OH)_2$ y $-O-P(O)(OH)_2$.

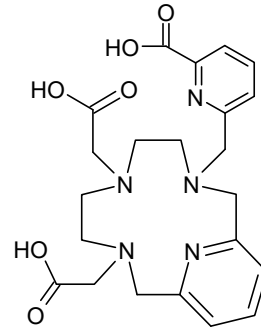
De acuerdo con una realización, en los radicales R_i , dichos grupos alquilo, alqueniilo, alquinilo y arilo, preferentemente alquinilo, pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes, preferentemente un sustituyente, seleccionados de entre el grupo constituido por $-COOH$, $-SO_2OH$, $-P(O)(OH)_2$ y $-O-P(O)(OH)_2$.

25 Preferentemente, dicho sustituyente es un grupo $-COOH$.

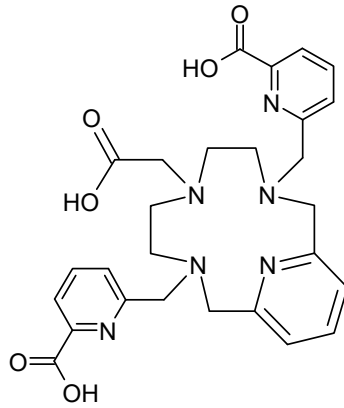
De acuerdo con una realización, el compuesto de fórmula (I) se selecciona de entre el grupo constituido por los siguientes compuestos:



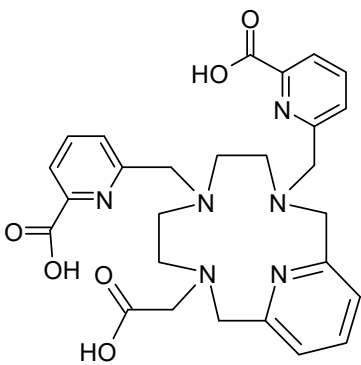
Pc-2a1pa sym



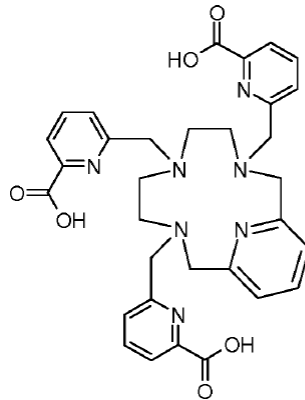
Pc-2a1pa asym



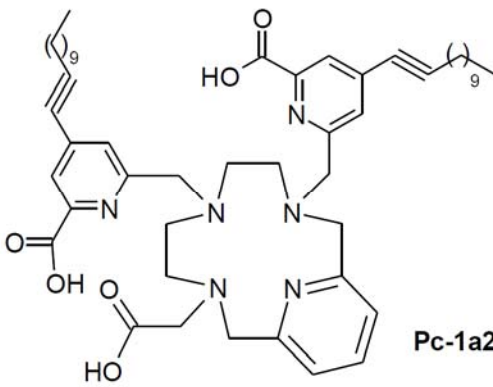
Pc-1a2pa sym



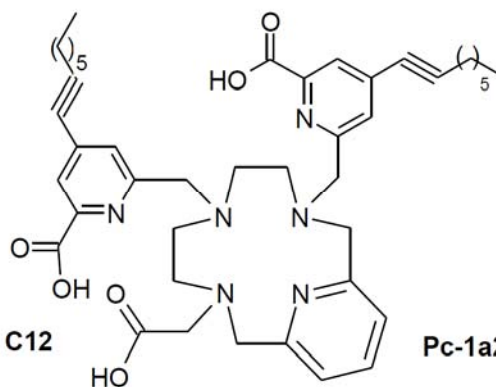
Pc-1a2pa asym



Pc3pa



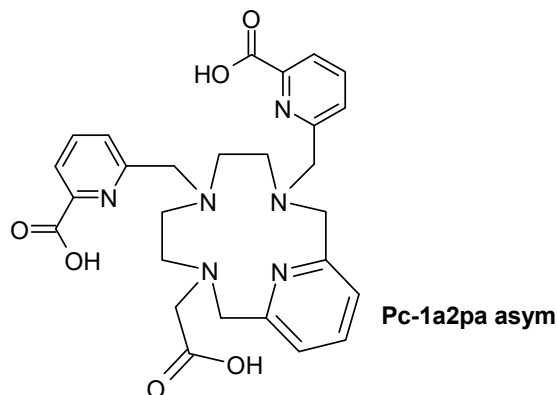
Pc-1a2pa asym C12



Pc-1a2pa asym C8

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con una realización particular, el compuesto de fórmula (II) es el siguiente compuesto:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 COMPLEJOS

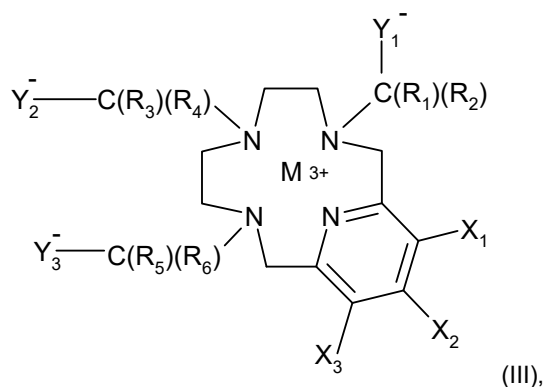
La invención también se refiere a un complejo de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales, tal como se ha definido anteriormente, con un elemento químico M, preferentemente un metal.

De acuerdo con una realización, el elemento químico M es un catión metálico seleccionado de entre el grupo constituido por bismuto (III), plomo (II), cobre (II), cobre (I), galio (III), circonio (IV), tecnecio (III), indio (III), renio (VI), astato (III), itrio (III), samario (III), actinio (III), lutecio (III), terbio (III), holmio (III), gadolinio (III), europio (III) e itrio (III), preferentemente gadolinio (III).

De acuerdo con una realización particular, el elemento químico M es un elemento radiactivo seleccionado de entre el grupo constituido por ²¹²Bi(²¹²Pb), ²¹³Bi(III), ⁶⁴Cu(II), ⁶⁷Cu(II), ⁶⁸Ga(III), ⁸⁹Zr(IV), ^{99m}Tc(III), ¹¹¹In(III), ¹⁸⁶Re(VI), ¹⁸⁸Re(VI), ²¹¹At(III), ²²⁵Ac(III), ¹⁵³Sm(III), ¹⁴⁹Tb(III), ¹⁶⁶Ho(III), ²¹²Bi(²¹²Pb), ²¹³Bi(III), preferentemente ¹⁷⁷Lu(III), ⁹⁰Y(III) y ¹⁶⁶Ho(III). Preferentemente, M es un elemento radiactivo seleccionado de entre los isótopos radiactivos de itrio y de los lantánidos.

En particular, entre los elementos radiactivos de acuerdo con la invención, se pueden citar: ¹⁷⁷Lu, ¹⁴⁹Tb, ¹⁵²Tb, ¹⁵⁵Tb, ¹⁶¹Tb, ⁸⁶Y y ¹⁵³Sm. De acuerdo con una realización particular, M es un elemento radiactivo seleccionado de entre el grupo que constituido por ¹⁶⁶Ho, ¹⁷⁷Lu y ⁹⁰Y.

De acuerdo con una realización, dicho complejo es de fórmula general (III) siguiente:



en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, X₁, X₂, X₃, Y₁, Y₂, Y₃ y M son tal como se han definido anteriormente. En particular, en la fórmula general (III), cada uno de los grupos Y₁, Y₂ y Y₃ comprende un grupo C(O)O⁻, que permite la complejación con el elemento M.

25 COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA

La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente o un complejo tal como se ha definido anteriormente, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

La composición puede comprender además un tampón seleccionado de entre los tampones de uso establecido como, por ejemplo, los tampones lactato, tartrato, malato, maleato, succinato, ascorbato, carbonato, Tris((hidroximetil)aminometano), HEPES (ácido 2-[4-(2-hidroxiethyl)-1-piperazina]etanosulfónico), MES (ácido 2-morfolino-etanosulfónico) y mezclas de los mismos.

- 5 La composición farmacéutica puede comprender una fase oleosa, concretamente un aceite yodado. De acuerdo con una realización particular, la composición farmacéutica comprende además ésteres etílicos de ácidos grasos yodados del aceite de amapola.

De acuerdo con una realización, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención está constituida por un aceite yodado y por complejos de acuerdo con la invención. Normalmente, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención está constituida por LIPIODOL® y por complejos de acuerdo con la invención. El LIPIODOL® está constituido por ésteres etílicos de ácidos grasos yodados del aceite de amapola.

10 Preferentemente, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención es radiopaca, y por lo tanto visible por radiografía con rayos X.

15 De acuerdo con una realización particular, la composición farmacéutica es una composición inyectable. De acuerdo con una realización, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención se administra mediante inyección hepática intraarterial.

La invención se refiere a un complejo o una composición farmacéutica tal como se han definido anteriormente, para su utilización en el tratamiento de cánceres.

20 La invención también se refiere a un complejo o una composición farmacéutica tal como se han definido anteriormente, para su utilización en imagenología médica.

La invención se refiere a la utilización de un complejo tal como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cánceres.

La invención también se refiere a la utilización de un complejo o de una composición farmacéutica tal como se han definido anteriormente en imagenología médica.

25 La invención se refiere a un método de tratamiento terapéutico de un paciente que padece un cáncer, que comprende la administración a dicho paciente de un complejo o de una composición farmacéutica tal como se han definido anteriormente. En particular, dicho método de tratamiento no comprende una etapa de tratamiento quirúrgico.

La invención también se refiere a un método de imagenología médica de un tumor que comprende:

30 - una etapa de administración a un paciente que padece un cáncer de un complejo o de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención; y

- una etapa de detección del tumor mediante un método de imagenología médica.

35 Por "cáncer", se entiende una proliferación celular anormal (también llamada tumor) dentro de un tejido normal del organismo. Estas células cancerosas se derivan todas de un mismo clon, célula iniciadora del cáncer que ha adquirido ciertas características que le permiten dividirse indefinidamente. Durante la evolución del tumor, ciertas células cancerosas pueden migrar fuera de su lugar de producción y formar metástasis.

Entre los cánceres, se pueden citar concretamente los cánceres de hígado, en particular los cánceres primitivos de hígado, preferentemente los hepatocarcinomas. De acuerdo con una realización particular, se pueden citar entre los cánceres, hepatocarcinoma, hemangioendotelioma epitelioide, colangiocarcinoma, tumores neuroendocrinos y metástasis de otros cánceres, tales como metástasis de cáncer colorrectal.

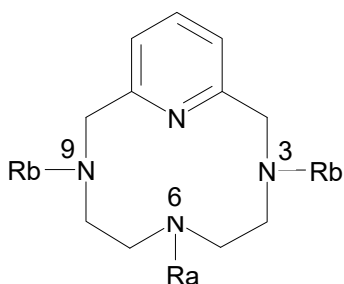
40 De acuerdo con una realización particular, el cáncer es un carcinoma hepatocelular en fase intermedia, en adulto.

Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula general (I) y radiomarcado

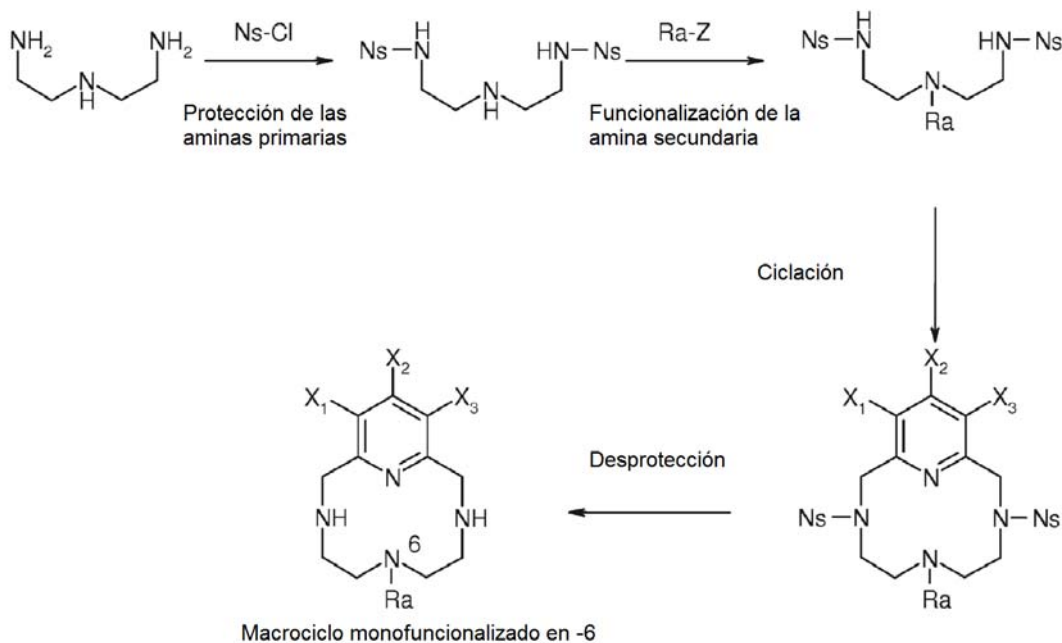
Los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse de acuerdo con dos procedimientos, según los compuestos de fórmula general (I) sean simétricos o asimétricos.

45 En estos procedimientos de preparación, las etapas de desprotección son conocidas por el experto en la materia y corresponden a reacciones clásicas de hidrólisis de una amida. Las etapas de funcionalización también son conocidas por el experto en la materia y corresponden a reacciones de alquilación clásicas (véase, Loic Bellouard *J CHEM S Perkin 1*, (23), 1999, págs. 3499-3505).

El primer enfoque aplicable para los compuestos simétricos implica la síntesis total del macrociclo pliceno con necesidad de diferenciar el átomo de nitrógeno central (6) de los átomos de nitrógeno en posiciones laterales (3 y 9).



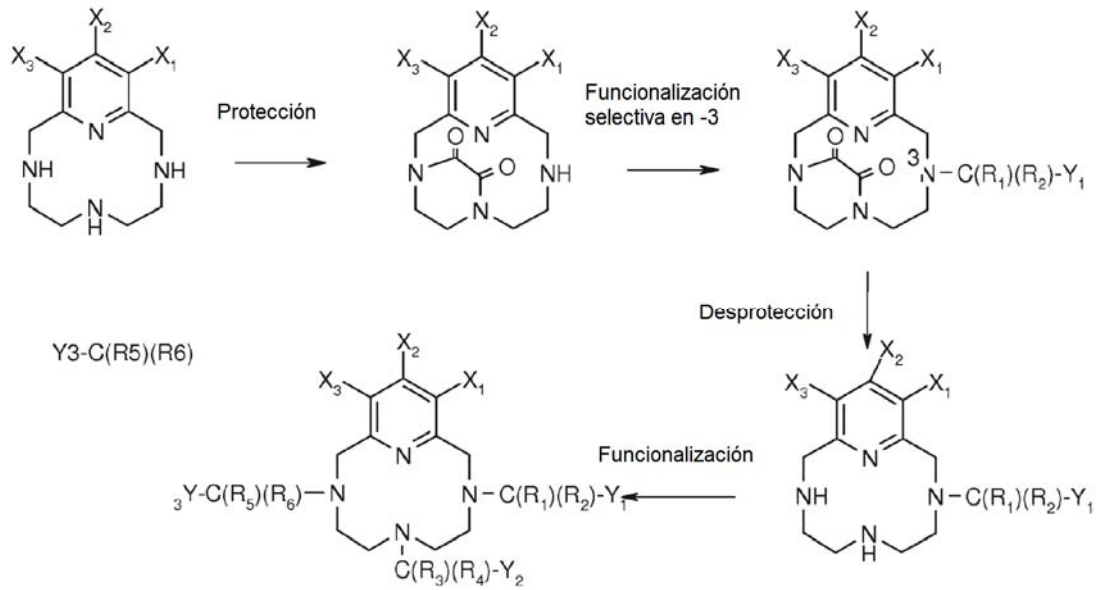
Para ello, el método propuesto por Siauge y col. es aplicable (Tetrahedron Volumen 57 Número 22 Páginas 4713-4718). Este método se basa, por un lado, en la utilización de un grupo Nosilo (2-nitrofenilsulfonilo) en lugar de los grupos tosilo seleccionados habitualmente para realizar macroclicaciones de acuerdo con el método general de Richman y Atkins (J. Am. Chem. Soc. 1974, 96, 2268-2270) y en la reactividad selectiva de las aminas primarias de la dietilentriamina. De acuerdo con este principio, es posible preparar intermedios derivados de dietilentriamina sustituidos de forma diferente en la amina central secundaria (anticipando la sustitución en posición 6). Estos compuestos son intermedios clave que podrán estar implicados, a continuación, en la reacción de macroclicación. La presencia de los grupos Nosilo, más fácil de desproteger que los análogos Tosilo, permite la introducción en el macrociclo de una mayor diversidad de sustituyentes en posición 6. El esquema 1 a continuación ilustra este procedimiento de preparación.



Esquema 1

En el esquema 1, X₁, X₂ y X₃ son tal como se definen para los compuestos de fórmula general (I), el grupo Ra es un grupo -C(R₃)(R₄)-Y₂, con R₃, R₄ y Y₂ tal como se definen para los compuestos de fórmula general (I), un éster o un grupo protector ortogonal como *ter*-butoxicarbonilo y Z es un grupo saliente tal como Cl, Br, I, tosilo, mesilato o triflato. Este procedimiento de preparación se llama "vía directa" o "vía Boc" en los ejemplos.

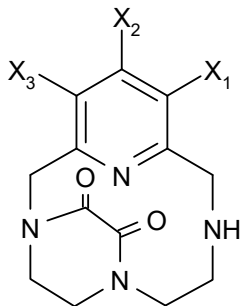
La invención también se refiere a un procedimiento de preparación para los compuestos de fórmula general (I) de la invención que son asimétricos. Este procedimiento de preparación se basa ventajosamente en la reacción de un diéster de ácido oxálico en el picleno que permite bloquear dos átomos de nitrógeno del picleno (N-6 y N-9) para poder intervenir selectivamente en el tercer átomo (N-3) que se dejó libre. Después de la funcionalización del nitrógeno en posición -3, la desprotección del grupo oxalamida conduce a un picleno sustituido en posición -3 de manera controlada, de acuerdo con el siguiente esquema 2:



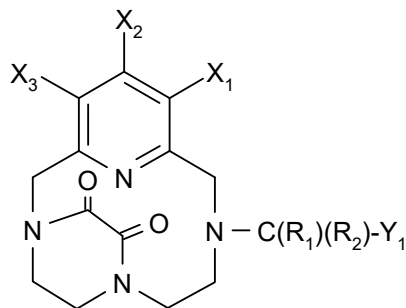
Esquema 2

En el esquema 2, X₁, X₂, X₃, R₁ a R₆ e Y₁ a Y₃ son tal como se definen para los compuestos de fórmula general (I). De acuerdo con una realización, la etapa de protección se realiza en presencia de metanol.

- 5 La invención se refiere a un procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula general (I) para los cuales los grupos -C(R₁)(R₂)-Y₁ y -C(R₅)(R₆)-Y₃ son diferentes, que comprende una etapa de funcionalización de un compuesto de fórmula general (IX) siguiente:



, para formar un compuesto de fórmula general (X) siguiente:

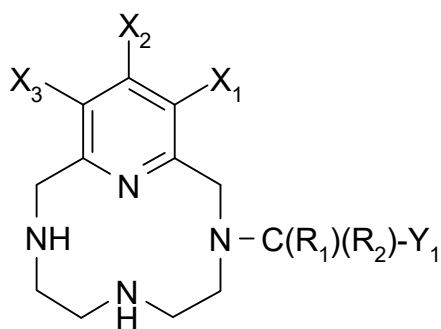


(X),

- 10 en la que X₁, X₂, X₃, R₁, R₂ e Y₁ son tal como se definen para los compuestos de fórmula general (I).

De acuerdo con una realización particular, dicho procedimiento de preparación comprende además:

- una etapa de desprotección del compuesto de fórmula general (X), para obtener un compuesto de fórmula general (XI) siguiente:

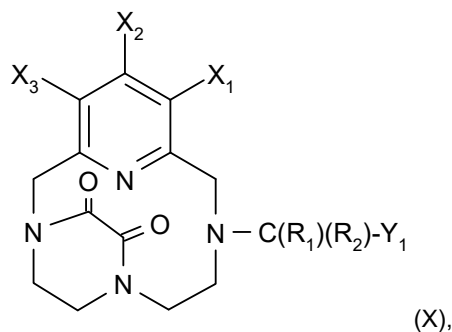


en la que X_1 , X_2 , X_3 , R_1 , R_2 e Y_1 son tal como se definen para los compuestos de fórmula general (I) y

- una etapa de funcionalización del compuesto de fórmula general (XI), para obtener un compuesto de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente.

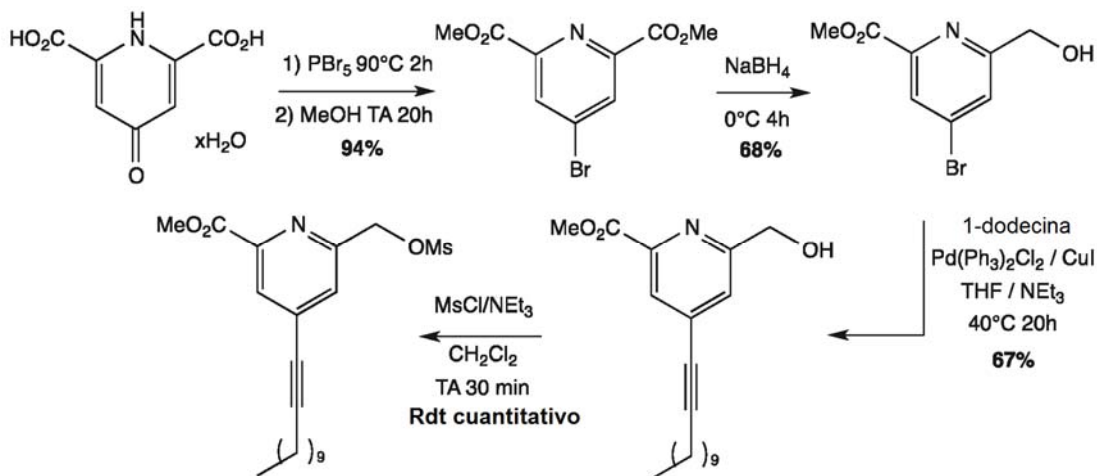
- 5 Por funcionalización, se entiende la adición en un átomo de nitrógeno de un grupo $-C(R_1)(R_2)-Y_1$, $-C(R_3)(R_4)-Y_2$ o $-C(R_5)(R_6)-Y_3$.

La invención también se refiere a un compuesto de fórmula general (X) siguiente:



en la que X_1 , X_2 , X_3 , R_1 , R_2 e Y_1 son tal como se definen para los compuestos de fórmula general (I).

- 10 De acuerdo con una realización particular del procedimiento de preparación de los compuestos asimétricos de fórmula (I), cuando al menos uno de los R_i es diferente de H, la preparación de un intermedio picolinato sustituido se realiza mediante un derivado bromado en posición -4, lo que permite, mediante una reacción de acoplamiento con un alquino, catalizada por paladio (reacción llamada de Sonogashira, Comprehensive Chirality, Volumen 4, Páginas 18-32, 2012), instalar el residuo seleccionado, de acuerdo con el esquema 3 a continuación (ejemplo con un alquino de C_{12}):



Esquema 3

La invención también se refiere a un procedimiento de radiomarcado de los compuestos de fórmula general (I). Realizándose dicho procedimiento de radiomarcado preferentemente a un pH comprendido entre 6.5 y 9. De acuerdo

con una realización particular, dicho radiomarcado se realiza en presencia de tampón acetato. De acuerdo con una realización, el radiomarcado se realiza en presencia de agua o de alcohol tal como etanol, o sus mezclas.

De acuerdo con otra realización, el radiomarcado se realiza a una temperatura comprendida entre 80 °C y 100 °C.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

- 5 Figura 1: Espectros RMN ¹H del ligando **P04213** y de su complejo de itrio **P04183** (300 MHz, 298 K, D₂O)
- Figura 2: Espectros de absorción de los ligandos y de sus complejos de itrio registrados en agua a pH 3.8 y 5.5 (tampón acetato). La banda de absorción correspondiente a las transiciones $\pi - \pi^*$ de la piridina se extiende de 240 a 300 nm para los ligandos y los complejos.
- Figura 3: Seguimiento de la variación de la absorbancia a λ_{max} del complejo o del ligando a pH 5.5 y 3.8.
- 10 Figura 4: Espectro RMN ¹H del ligando P04330.
- Figura 5: Porcentaje de extracción del complejo P04283 con ¹⁹⁰Y en función del tiempo, en horas (Re-SSS es un complejo de referencia).
- Figura 6: Relación entre la relaxividad de los complejos de gadolinio de los ligandos P04218 y P04216 medida a un tiempo dado y aquella a t = 0 min en función del tiempo de presencia en una solución de Zn y fosfatos.
- 15 Los siguientes ejemplos se describen a título ilustrativo de la presente invención.

Ejemplos

Tabla resumen de los diferentes nombres de los compuestos específicos de fórmula general (I) de acuerdo con la invención:

	Acrónimo	Ligando	Complejo de itrio	Complejo de ⁹⁰itrio
Mono S	Pc-2a1pa Sym	P04218	P04219	
Mono AS	Pc-2a1pa Asym	P04216	P04217	
Di Sym	Pc-1a2pa sym	P04213	P04183	
Di AS	Pc-1a2pa Asym	P04214	P04215	P04233
Tri	Pc-3pa	P04221	P04222	
Di AS	Pc-1a2pa Asym C12	P04245		P04283
Di AS	Pc-1a2pa Asym C8	P04330		

A- Materiales y métodos

El cloruro de itrio-90 se adquiere de PerkinElmer Life Sciences. Las actividades involucradas estaban comprendidas entre 28 μ Ci y 8.51 mCi (1.04 - 314.87 MBq). Los productos (disolventes HPLC, tampones, ...) se usan tal cual, sin purificación adicional. Excepto si se especifica lo contrario, el ligando se solubiliza en etanol.

- 25 Los experimentos se llevaron a cabo en matraces de vidrio de borosilicato con engargolado. Los matraces se calentaron en un bloque calefactor Bioblock que permite calentar hasta 6 matraces. Cuando era necesaria agitación, se usó un vórtice Lab Dancer S40 (VWR). Las centrifugaciones se realizaron con una centrifuga MF 20-R (Awei). Las actividades se medían en un activímetro CRC-127R (Capintec), cuya calibración se realizaba cada mañana.

- 30 Los controles de calidad se realizaron mediante TLC en papel Whatman 1, con, como eluyente, una mezcla de MeOH/NEt₃ 0.1 %. Las purzas radioquímicas se determinan con ayuda de un phosphoimager Cyclone (Perkin Elmer), con ayuda del software Optiquant.

Los análisis de HPLC también se realizaron en una cadena de HPLC Dionex Ultimate 3000 equipada con un detector de matriz de diodos y un detector radiocromatográfico fLumo (Berthold), controlado por el software Chromeleon.

Los análisis se realizaron en columna Accucore C18 100 x 3 mm, 2.6 μ con el siguiente programa: 0.4 mL/min; A= H₂O; B= ACN; 0-3 min: 100 % A; 3-20 min: 0-90 % B; 20-25 min: 10 % A / 90 % B; 25-26 min: 90-0 % B; 26-30 min: 100 % A.

5 Estudios espectroscópicos

Los espectros UV-Visible de los ligandos y de los complejos de itrio (III) se midieron en solución acuosa de tampón acetato (pH = 5.5 o 3.8 sin control de la fuerza iónica) a 298 K con ayuda de un espectrofotómetro Jasco V-650.

Los experimentos de RMN (COSY, HMBC y HMQC) se registraron para los ligandos y sus complejos con un espectrómetro Bruker Advance 500 (500 MHz) en D₂O.

10 Estudios cinéticos

La formación de los complejos de itrio (III) de do2pa sym, do2pa asym y do1pa sym se estudió en una solución acuosa de tampón acetato (C = 0.150 M) a 25 °C en condiciones de pseudo orden 1. El aumento de la intensidad de la banda de absorción en la región UV se siguió a pH = 3.8 y 5.5 con C_L = C_M = 4 x 10⁻⁵ M y sin control de la fuerza iónica.

15 La disociación en medio ácido de los complejos de itrio (III) se estudió en condiciones de pseudo orden 1 sin control de la fuerza iónica y mediante la adición de soluciones acuosas de HCl (0.5, 1, 2, 4 y 5 M) a una solución de complejo (C = 4.10⁻⁵ M)

20 La disociación se siguió mediante una disminución de la intensidad de la banda de absorción del complejo o aumento de la banda de absorción del ligando en la región UV. t_{1/2} se calculó ajustando la curva A_{max} = f (t) (A_{max} = absorbancia a λ_{max} del complejo o del ligando) con la ecuación exponencial de pseudo orden 1 siguiente: Abs(t) = Abs(eq)+(Abs(0) - Abs(eq)) x exp (-x/t1).

Estudios potenciométricos

25 *Equipo:* Los experimentos se realizaron en atmósfera inerte en soluciones acuosas termostatadas a 25.0 \pm 0.1 °C. Las titulaciones de protonación y complejación se realizaron en una celda de titulación de vidrio de doble pared utilizando una bureta automática Metrohm 702 SM Titrino conectada a un electrodo de combinación de vidrio Metrohm 6.0233.100. Las titulaciones fueron controladas automáticamente por un software después de la selección de los parámetros apropiados evitando la supervisión durante medidas largas.

El titulador es una solución de KOH a aprox. 0.1 M preparada a partir de una ampolla comercial de calidad analítica y su concentración exacta se obtiene mediante aplicación del método de Gran por titulación con una solución estándar de HNO₃.

30 Las soluciones de ligando se prepararon a aprox. 2.0 x 10⁻³ M y las soluciones de Cu²⁺, Pb²⁺ e Y³⁺ a aprox. 0.04 M a partir de las sales de cloruro de calidad analítica y estandarizadas mediante titulación complejométrica con H₄edta (ácido etilendiaminotetraacético).¹ La solución a titular contiene aproximadamente 0.05 mmol de ligando en un volumen de 30.00 mL cuya fuerza iónica se mantuvo a 0.10 M utilizando KNO₃ como electrolito. 1.2 equivalentes de catión metálico (Cu²⁺ o Pb²⁺) se añadieron al ligando (0.05 mmol) durante titulaciones de estandarización de la solución de ligando.

0.9 equivalentes de catión metálico (Y³⁺) se añadieron al ligando durante métodos de titulaciones de complejación.

40 *Medidas.* La fuerza electromotriz de la solución se midió después de la calibración del electrodo mediante titulación de una solución estándar de HNO₃ a 2.10⁻³ M. La [H⁺] de las soluciones se determinó mediante medida de la fuerza electromotriz de la celda, E = E^o + Q log [H⁺] + E_j. El término pH se define mediante -log [H⁺]. E^o y Q se determinan mediante la región ácida de las curvas de calibración. El potencial de unión líquida, E_j, es despreciable en las condiciones experimentales utilizadas. El valor de K_e = [H⁺][OH⁻] es de 10^{-13.78}.

Cálculos. Los datos potenciométricos se afinaron con el software Hyperquad² y los diagramas de especiación se trazaron con ayuda del software HySS.³

45 Las constantes de equilibrio global β_iH y $\beta_{M_mH_hL_l}$ se definen mediante $\beta_{M_mH_hL_l} = [M_mH_hL_l] / [M]_m[H]_h[L]_l$ ($\beta_iH = [H_hL_l] / [H]_h[L]_l$) y $\beta_{MH_{-1}L} = \beta_{ML(OH)} \times K_e$. Las diferencias, en unidad de log, entre los valores de protonación (o hidrólisis) y las constantes de no protonación dan las constantes de reacción intermedias (log K) (con $K_{M_mH_hL_l} = [M_mH_hL_l] / [M_mH_{h-1}L_l][H]$). Los errores indicados son las desviaciones típicas calculadas por el programa de ajuste a partir del conjunto de los datos experimentales para cada sistema.

B- Síntesis de los compuestos de fórmula general (I)

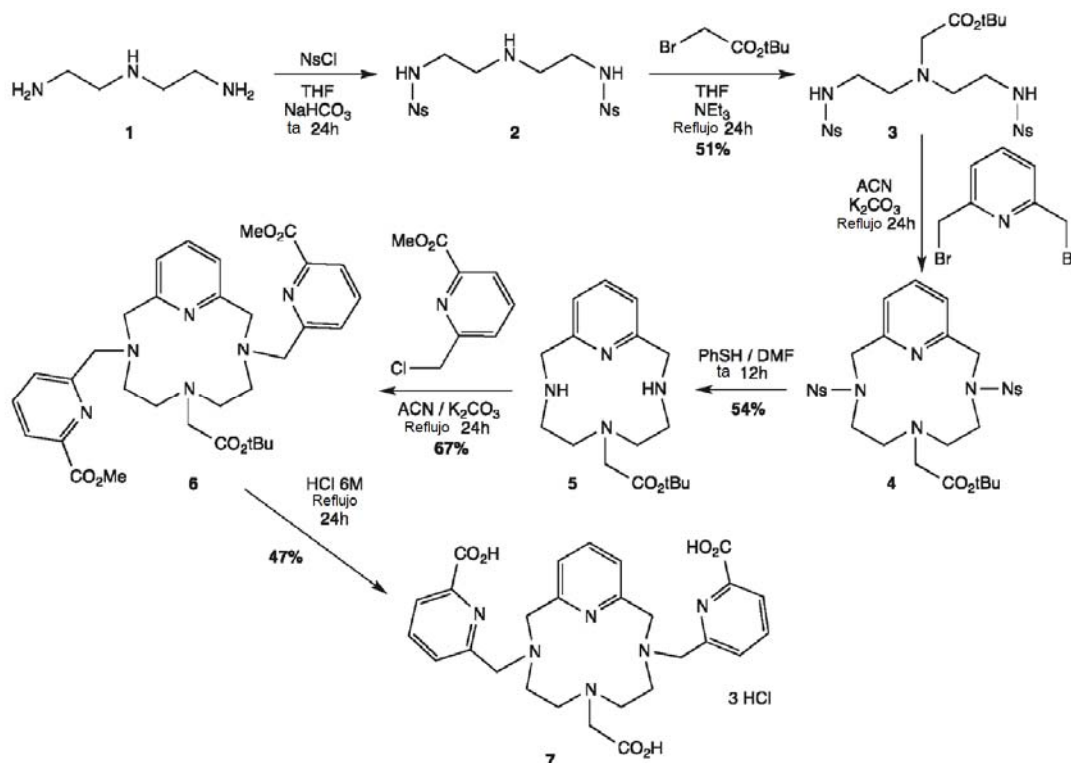
50 Todos los reactivos comerciales se utilizaron tal como se recibieron de los proveedores a no ser que se indique lo contrario. Los disolventes se destilaron antes de la utilización según los procedimientos descritos en la bibliografía. Las

purificaciones por HPLC semi-prep (High Performance Liquid Chromatography) se realizaron con un aparato Prominence Shimadzu HPLC/LCMS-2020 equipado con un detector UV SPD-20 A. El sistema cromatográfico HPLC utiliza una columna (VisionHT C18 HL 5 μ 250 \times 10 mm) eluida con un gradiente isocrático de H₂O (con 0.1 % TFA o HCl)-MeCN

- 5 Los espectros de RMN ¹H y RMN ¹³C se registraron en un espectrómetro Bruker AMX3-300 MHz que opera a 300.17 y 75.47 MHz, respectivamente para ¹H y ¹³C. Todas las medidas se realizaron a 25 °C. Las señales se indican como tales: δ desplazamiento químico (ppm), multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; m, multiplete, q, cuadruplete), integración, constantes de acoplamiento J en hertzios (Hz).

- 10 La espectrometría de masa de alta resolución (HRMS-ESI) se realizó en modo de ionización positiva por electropulverización (ESI+) por el servicio Spectrométrie de Masse de l'Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA), Orléans, Francia.

1) Síntesis de los ligandos Pc1a2pa sym P04213 de fórmula (I) por la vía "directa"



Esquema de síntesis del ejemplo 1

15 Ejemplo 1-int.2

Una solución de cloruro del ácido 2-nitrobenzenosulfónico (4.3 g, 19.4 mmol) en THF recién destilado se añade a 0 °C a una mezcla de dietiltriaina (1.0 g, 9.69 mmol) y de NaHCO₃ (3.26 g, 38.8 mmol) en THF (200 ml). El medio se agita a temperatura ambiente durante 20 h y a continuación el sólido se filtra. El filtrado se concentra en seco para obtener un sólido blanco. Este compuesto se utiliza en la reacción siguiente sin purificación.

- 20 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.03-7.82 (m, 8H), 2.87 (t, 4H, ³J = 6.0 Hz), 2.47 (t, 4H, ³J = 6.0 Hz).

¹³C RMN (75.47 MHz, DMSO-d₆): δ 147.73, 133.99, 132.68, 132.60, 129.49, 124.39, 47.80, 42.65.

Ejemplo 1-int.3

- 25 Una solución de *tert*-butilbromoacetato (6.09 g, 31.2 mmol) en THF (50 ml) se añade a una solución del compuesto preparado anteriormente (4.93 g, 10.4 mmol) y de trietilamina (6.31 g, 62.4 mmol) en THF (75 ml). La mezcla se lleva a reflujo durante 24 h. Después de la refrigeración del medio, se añaden 50 ml de una solución saturada de NH₄Cl y el disolvente se elimina por evaporación a presión reducida. La fase acuosa obtenida de este modo se extrae tres veces con 50 ml de CH₂Cl₂. Las fracciones clorometilénicas se reúnen y se secan sobre MgSO₄ y después se filtran. Después de la evaporación del disolvente, el sólido blanco obtenido se cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo / Pentano:

5/5 a 8/2) para conducir a un producto blanco después de la evaporación del disolvente (2.9 g, 51 % calc., al comienzo de 1).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) : δ 8.09 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 7.72 (m, 4H), 5.94 (t, 2H, $^3J = 5.7$ Hz), 3.17 (s, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.76 (t, 4H, $^3J = 5.7$ Hz), 1.41 (s, 9H).

5 ^{13}C RMN (75.47 MHz, CDCl_3) : δ 170.78, 148.27, 133.71, 133.45, 132.78, 130.97, 125.52, 82.13, 55.99, 54.65, 41.90, 28.16.

Ejemplo 1-int.4

10 A una solución en acetonitrilo (20 ml) del compuesto preparado anteriormente (2.86 g, 4.87 mmol) se le añaden 4 g de K_2CO_3 y la mezcla es llevada a reflujo. A continuación se añade dibromometilpiridina (1.55 g, 5.84 mmol) en solución en 10 ml de acetonitrilo. El medio se calienta a reflujo una noche y el sólido se filtra después de la refrigeración. El disolvente se evapora a presión reducida. El compuesto obtenido se implica en la reacción siguiente sin purificación suplementaria.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) : δ 8.1-7.6 (m, 9H), 7.42 (d, 2H, $^3J = 7.8$ Hz), 4.56 (s, 4H), 3.30 (m, 4H), 3.17 (s, 2H), 2.57 (m, 4H), 1.37 (s, 9H).

15 ^{13}C RMN (75.47 MHz, CDCl_3) : δ 171.09, 154.75, 148.33, 139.17, 133.81, 132.74, 131.91, 130.86, 124.39, 124.27, 81.25, 57.51, 54.33, 51.18, 44.93, 28.18.

Ejemplo 1-int.5

20 El compuesto preparado anteriormente (2.9 g, 4.29 mmol) se disuelve en DMF en presencia de Na_2CO_3 (3.64 g, 34.3 mmol). A continuación se añade tiofenol (1.88 g, 17.2 mmol) y el medio se agita a temperatura ambiente durante una noche. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se recoge con CH_2Cl_2 (100 ml) y la solución obtenida se lava con 3 x 40 ml de una solución de NaOH 0.5 M. Después de secado en MgSO_4 y filtración, la solución orgánica se concentra y el producto obtenido se cromatografía en alúmina neutra ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 99/1) para dar un sólido blanco (0.835 g, 54 % calc., al comienzo de 3).

25 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.4 (t, 1H, $^3J = 7.5$ Hz), 6.86 (d, 2H, $^3J = 7.5$ Hz), 3.83 (s, 4H), 3.22 (s, 2H), 2.48 (m, 4H), 2.40 (m, 4H), 1.28 (s, 9H).

^{13}C RMN (75.47 MHz, CDCl_3) : δ 171.06, 157.49, 136.65, 120.03, 80.98, 59.10, 56.00, 52.67, 47.41, 27.95.

Ejemplo 1-int.6

30 Se añade éster metílico del ácido clorometil-6 piridin-2 carboxílico (0.872 g, 4.70 mmol) a una solución del compuesto preparado anteriormente (0.835 g, 2.61 mmol) en acetonitrilo (35 ml) en presencia de K_2CO_3 (1.4 g, 10.4 mmol). El medio se lleva a reflujo durante una noche y a continuación se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía sobre alúmina neutra ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 98/2) para dar 1.09 g de un aceite amarillo (67 %).

^{13}C RMN (75.47 MHz, CDCl_3) : δ 169.95, 164.98, 158.48, 145.96, 138.30, 137.54, 126.69, 123.11, 119.93, 81.07, 62.45, 61.81, 54.44, 53.13, 52.18, 51.19, 27.51.

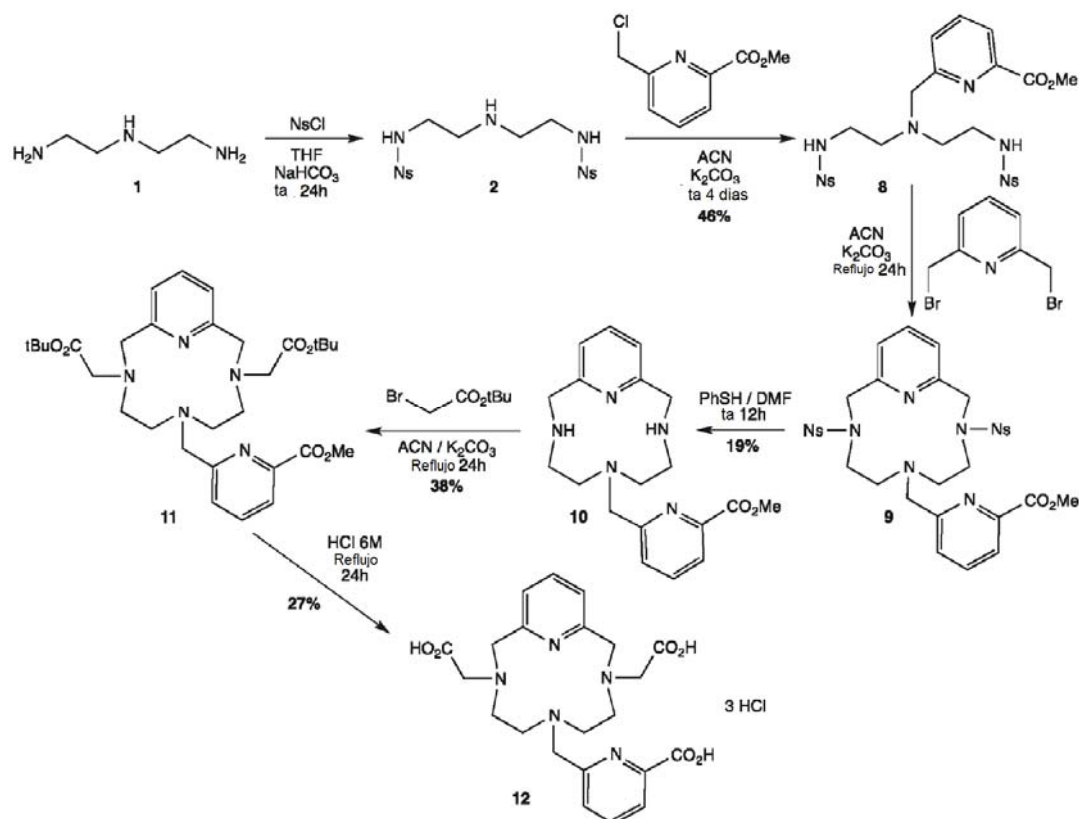
Ejemplo 1-int.7

35 El compuesto preparado anteriormente (1.09 g, 1.76 mmol) se disuelve en una solución de ácido clorhídrico 6 M y el medio se lleva a reflujo durante una noche. Después de la concentración, el producto se purifica por HPLC en fase C18 ($\text{H}_2\text{O}/\text{acetonitrilo}$ 100/0 a 10/90) para conducir al intermedio 7 en forma de clorhidrato (0.690 g, 57 % calc para 3 HCl).

^1H RMN (500.25 MHz, D_2O) : δ 8.21 (t, 2H, $^3J = 7.8$ Hz), 8.07 (d, 2H, $^3J = 7.8$ Hz), 7.88 (d, 2H, $^3J = 7.8$ Hz), 7.68 (t, 1H, $^3J = 7.8$ Hz), 7.07 (d, 2H, $^3J = 7.8$ Hz), 4.63 (s, 4H), 4.45 (s, a, 4H), 3.78 (s, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.46 (s, a, 4H).

40 ^{13}C RMN (125.79 MHz, D_2O) : δ 175.11, 170.44, 157.33, 153.78, 152.13, 145.76, 142.12, 131.02, 127.79, 124.63, 62.55, 60.72, 57.63, 56.20, 54.67.

2) Síntesis de Pc2a1pa sym P04218 de fórmula (I) por la vía "directa"



Esquema de síntesis del ejemplo 2

Ejemplo 2-int.8

5 Se añade éster metílico del ácido clorometil-6 piridin-2 carboxílico (1.93 g, 10.42 mmol) a una solución del compuesto 2 (ejemplo 1-int.2) (4.935 g, 10.42 mmol) en acetonitrilo (60 ml) en presencia de K_2CO_3 (4.3 g, 31.26 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 días. El disolvente se evapora y el residuo se recoge con CH_2Cl_2 , se filtra, se concentra y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo / pentano: 5/5 a 8/2). El producto se recupera en forma de un aceite amarillo (2.78 g, 46 % calc., al comienzo de 1).

10 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 8.08-7.99 (m, 2H), 7.95 (d, 1H, $^3J = 7.9$ Hz), 7.82-7.61 (m, 7H), 7.47 (d, 1H, $^3J = 7.9$ Hz), 6.21 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.10 (m, 4H), 2.68 (t, 4H, $^3J = 5.5$ Hz).

^{13}C RMN (75.47 MHz, $CDCl_3$) : δ 165.64, 159.19, 148.11, 147.80, 138.01, 133.58, 132.71, 130.71, 126.16, 125.18, 123.99, 59.45, 54.83, 53.03, 41.58.

Ejemplo 2-int.9

15 El compuesto preparado anteriormente (2.78 g, 4.46 mmol) y 3.7 g de K_2CO_3 en 30 ml de acetonitrilo se llevan a reflujo y a continuación se añade una solución de dibromometilpiridina (1.42 g, 5.36 mmol) en 10 ml de acetonitrilo. El medio se agita a reflujo del acetonitrilo durante una noche y a continuación el sólido se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida. El compuesto obtenido se utiliza en la etapa siguiente sin purificación suplementaria.

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.88-7.50 (m, 12H), 7.35 (d, 2H, $^3J = 7.5$ Hz), 4.52 (s, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.27 (m, 4H), 2.52 (m, 4H).

20 ^{13}C RMN (75.47 MHz, $CDCl_3$) : δ 165.23, 159.52, 153.98, 147.55, 146.63, 138.66, 137.10, 133.39, 131.81, 131.45, 130.08, 125.18, 123.78, 123.57, 123.25, 120.99, 120.56, 59.82, 53.62, 52.33, 48.61, 43.35.

Ejemplo 2-int.10

25 El compuesto preparado anteriormente (3.9 g, 5.5 mmol) se disuelve en DMF en presencia de Na_2CO_3 (4.6 g, 43.9 mmol), a continuación se añade tiofenol (2.42 g, 21.9 mmol) y el medio se agita a temperatura ambiente 1 noche. El disolvente se elimina a continuación por destilación a presión reducida y el residuo se recoge con 100 ml de CH_2Cl_2 . Después de tres lavados (3x 40 ml) de la fase orgánica con una solución de sosa 0.5 M, secado en $MgSO_4$ y

evaporación del disolvente, el residuo obtenido se purifica por cromatografía en alúmina neutra (CH₂Cl₂/MeOH: 99/1) aceite amarillo (0.297 g, 19 % calc., al comienzo de 8).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.93 (d, 1H, ³J = 7.5 Hz), 7.76 (t, 1H, ³J = 7.5 Hz), 7.61 (t, 1H, ³J = 7.5 Hz), 7.40 (d, 1H, ³J = 7.5 Hz), 7.07 (d, 2H, ³J = 7.5 Hz), 4.13 (s, 4H), 4.00 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.73 (m, 8H).

5 ¹³C RMN (75.47 MHz, CDCl₃) : δ 165.32, 159.60, 155.26, 147.50, 137.96, 137.52, 125.85, 123.96, 120.60, 61.47, 55.96, 52.67, 51.96, 47.09.

Ejemplo 2-int.11

10 A una mezcla de *tert*-butilbromoacetato (0.294 g, 1.50 mmol) y de K₂CO₃ (0.464 g, 3.4 mmol) en 10 ml de acetonitrilo, se le añade el compuesto preparado anteriormente (0.297 g, 0.84 mmol). El medio se lleva a reflujo durante una noche y a continuación el sólido se filtra y la solución obtenida se concentra. El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre alúmina neutra (CH₂Cl₂/MeOH: 100/0 a 95/5) para conducir al compuesto 11 en forma de un aceite amarillo (0.185 g, 38 %).

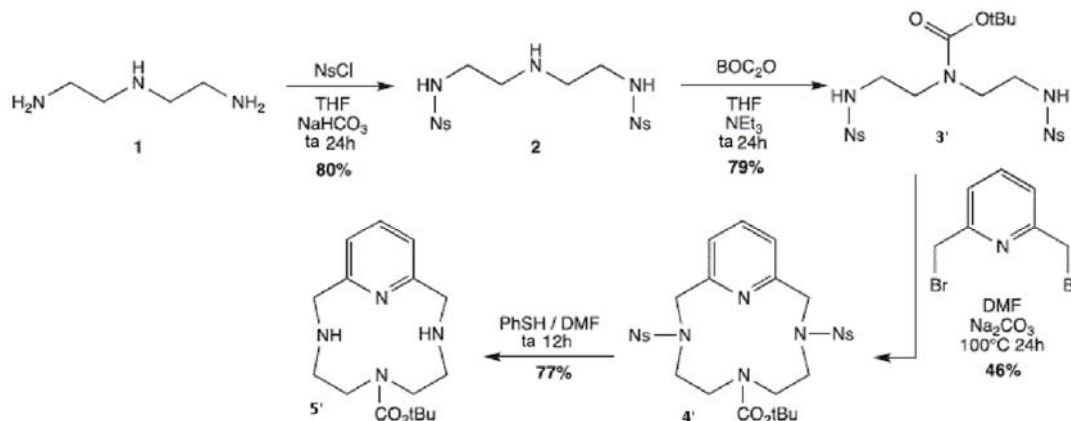
Ejemplo 2-int.12

15 El compuesto preparado anteriormente (0.185 g, 0.32 mmol) se disuelve en 20 ml de HCl 6 M y el medio se lleva a reflujo durante una noche. Después de la evaporación del disolvente, el producto se purifica por HPLC en fase C18 (H₂O/acetoneitrilo 100/0 a 10/90) para conducir al producto esperado en forma de clorhidrato (0.050 g, 27 % calc para 3 HCl).

¹H RMN (500.25 MHz, D₂O) : δ 8.33 (t, 1H, ³J = 7.8 Hz), 8.25 (d, 1H, ³J = 7.8 Hz), 8.07 (d, 1H, ³J = 7.8 Hz), 8.00 (t, 1H, ³J = 7.8 Hz), 7.49 (d, 2H, ³J = 7.8 Hz), 4.81 (s, 4H), 4.20 (s, 2H), 3.76 (s, 4H), 3.63 (m, 4H), 2.99 (s, a, 4H).

20 ¹³C RMN (125.79 MHz, D₂O) : δ 172.17, 168.64, 157.78, 152.89, 150.25, 146.36, 142.80, 131.30,

3) Síntesis de un compuesto intermedio de preparación



Esquema de síntesis del ejemplo 3

Ejemplo 3-int.3'

25 A una solución del compuesto 2 (ejemplo 1-int.2) y de trietilamina (3.9 g, 38.8 mmol) en THF recién destilado (150 ml) se le añade, a 0 °C, una solución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (5.07 g, 23.3 mmol) en THF recién destilado (50 ml). El medio se agita a temperatura ambiente durante 24 h y a continuación se trata con una solución saturada de NH₄Cl. El disolvente se evapora a presión reducida y la fase acuosa se lava con diclorometano (3 x 80 ml). Después del secado sobre MgSO₄, la solución orgánica se filtra y se concentra al vacío. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano: 3/7 a 7/3) para conducir al compuesto esperado en forma de un aceite amarillo (7.0 g, 79 %).

30 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.05-7.63 (m, 2H), 7.79-7.63 (m, 6H), 5.99 (s, a, 1H), 5.77 (s, a, 1H), 3.3 (m, 4H), 3.19 (m, 4H), 1.37 (s, 9H).

¹³C RMN (75.47 MHz, CDCl₃) : δ 155.78, 147.75, 133.77, 133.09, 132.95, 130.71, 125.20, 80.85, 42.34, 28.16.

Ejemplo 3-int.4'

35 A una mezcla compuesta por el producto preparado anteriormente (7.0 g, 12.2 mmol), por Na₂CO₃ y por DMF (200 ml) calentada a 100 °C se le añade en atmósfera de nitrógeno una solución de 2,6-bis(bromometil)piridina (3.23 g, 12.2 mmol) en 100 ml de DMF seco. El medio se agita a 100 °C durante 24 h y a continuación se enfría. El disolvente se

evapora a presión reducida y el residuo obtenido de este modo se recoge con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se lava con una solución de NaOH 1 M y se seca con MgSO_4 . Después de la filtración y la concentración, el producto se precipita en acetona para conducir a un sólido blanco (3.76 g, 46 %).

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) : δ 8.10-7.80 (m, 9H), 7.35 (m, 2H), 4.60 (s, 4H), 3.53 (s, 8H), 1.38 (s, 9H).

5 ^{13}C RMN (75.47 MHz, DMSO-d_6) : δ 155.83, 155.75, 154.59, 147.95, 147.89, 138.40, 135.63, 134.57, 132.75, 132.62, 131.17, 130.97, 129.52, 129.19, 124.62, 124.63, 122.49, 122.44, 78.81, 55.17, 50.02, 49.79, 45.42, 44.72, 44.66, 43.09, 27.97.

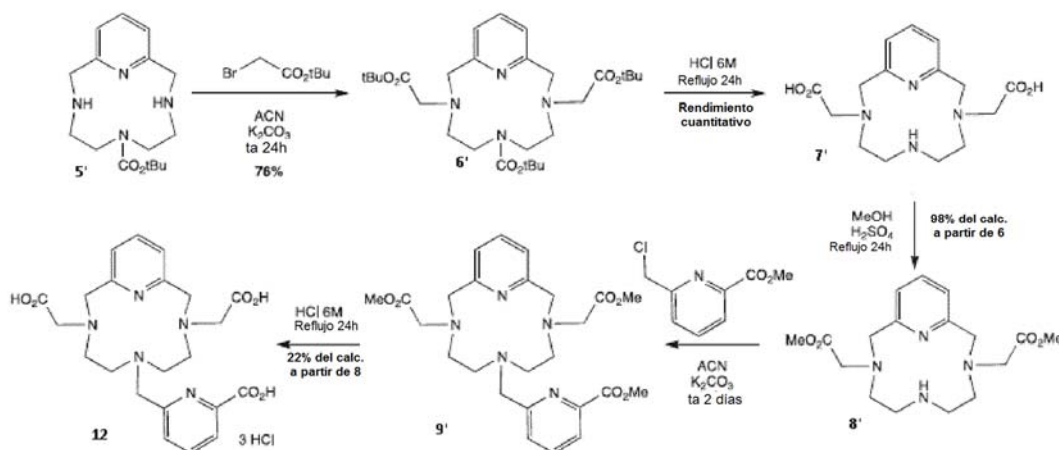
Ejemplo 3-int.5'

10 A una suspensión de Na_2CO_3 en 250 ml de DMF se le añaden el compuesto preparado anteriormente (3.59 g, 5.43 mmol) y a continuación tiofenol (2.35 g, 21.3 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 12 h y a continuación el disolvente se evapora a presión reducida y el residuo obtenido se recoge con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se lava con agua y se seca con MgSO_4 y a continuación se filtra y se concentra. El residuo obtenido de este modo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/NH_3 ac. 32 %: 100/0 a 95/5) para dar el compuesto esperado en forma de un aceite amarillo (1.06 g, 76 %).

15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.51 (t, 1H, $^3J = 7.5$ Hz), 6.94 (d, 2H, $^3J = 7.5$ Hz), 3.94 (s, 4H), 3.52 (t, 4H, $^3J = 5.1$ Hz), 3.04 (s, 2H), 2.61 (t, 4H, $^3J = 5.65$ Hz), 1.49 (s, 9H).

^{13}C RMN (75.47 MHz, CDCl_3) : δ 158.22, 157.53, 136.65, 120.34, 80.27, 52.06, 50.78, 48.88, 28.59.

4) Síntesis del ligando Pc2a1pa sym P04218 de fórmula (I) por la vía "Boc"



20 Esquema de síntesis del ejemplo 4

Ejemplo 4-int.6'

25 A una mezcla compuesta por el producto obtenido anteriormente (ejemplo 3-int.5') (0.803 g, 2.62 mmol) y por K_2CO_3 en 150 ml de acetonitrilo, se le añade una solución de *tert*-butilbromoacetato (1.022 g, 5.24 mmol) en 50 ml de acetonitrilo y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se evapora y el residuo se recoge en CH_2Cl_2 y a continuación la solución obtenida se filtra y se concentra. El producto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 100/0 a 98/2) para conducir a un aceite amarillo (1.06 g, 76 %).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.5 (t, 1H, $^3J = 7.5$ Hz), 7.08 (d, 2H, $^3J = 7.5$ Hz), 3.86 (s, a, 4H), 3.27 (d, 4H, $^3J = 9.4$ Hz), 3.01 (m, 4H), 2.75-2.55 (m, 4H), 1.34 (s, 18H), 1.24 (s, 9H).

30 ^{13}C RMN (75.47 MHz, CDCl_3) : δ 170.45, 170.27, 157.44, 156.97, 155.26, 137.18, 122.67, 122.61, 80.75, 78.71, 59.99, 59.60, 59.02, 58.67, 51.77, 51.27, 45.04, 44.81, 28.21, 28.03.

Ejemplo 4-int.7'

El compuesto preparado anteriormente (1.06 g, 9.5 mmol) se disuelve en 20 ml de ácido clorhídrico 6 M y la mezcla se lleva a reflujo durante 1 noche. Después de la refrigeración, el disolvente se evapora y el producto esperado se obtiene en forma de un sólido pardo (100 %).

35 ^1H RMN (300 MHz, D_2O) : δ 7.91 (t, 1H, $^3J = 7.9$ Hz), 7.36 (d, 2H, $^3J = 7.9$ Hz), 4.20 (s, 4H), 3.65 (s, 4H), 2.96 (m, 4H), 2.78 (m, 4H).

^{13}C RMN (75.47 MHz, D_2O) : δ 175.61, 154.59, 147.87, 127.29, 60.26, 59.52, 54.14, 46.69.

Ejemplo 4-int.8'

A una solución del compuesto obtenido anteriormente en 30 ml de metanol, se le añaden 5 ml de H_2SO_4 concentrado y a continuación la mezcla se agita y se lleva a reflujo durante una noche. Después de la refrigeración, el disolvente se evapora, se recoge con 10 ml de agua y el pH se ajusta a 7 mediante adición de K_2CO_3 . El agua se evapora y el residuo se recoge con diclorometano. La fase orgánica se seca a continuación sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra. El producto esperado se obtiene en forma de un aceite amarillo (0.67 g, 98 % calc., al comienzo de **6'**).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.34 (t, 1H, $^3J = 7.5$ Hz), 6.84 (d, 2H, $^3J = 7.5$ Hz), 3.86 (s, 4H), 3.51 (s, 10H), 2.69 (m, 4H), 2.02 (m, 4H).

^{13}C RMN (75.47 MHz, CDCl_3) : δ 172.12, 159.24, 136.56, 120.66, 59.54, 57.73, 52.59, 50.95, 46.99.

Ejemplo 4-int.9'

A una mezcla compuesta por el producto obtenido anteriormente (0.67 mg, 1.9 mmol) y por K_2CO_3 (0.524 g, 3.8 mmol) en 50 ml de acetonitrilo, se le añaden 0.353 g (1.9 mmol) del éster metílico del ácido clorometil-6 piridin-2 carboxílico y el medio se agita dos días a temperatura ambiente. El disolvente se evapora y el residuo se recoge con CH_2Cl_2 y a continuación se filtra. La solución obtenida se concentra y el producto se utiliza directamente en la etapa siguiente sin purificación suplementaria.

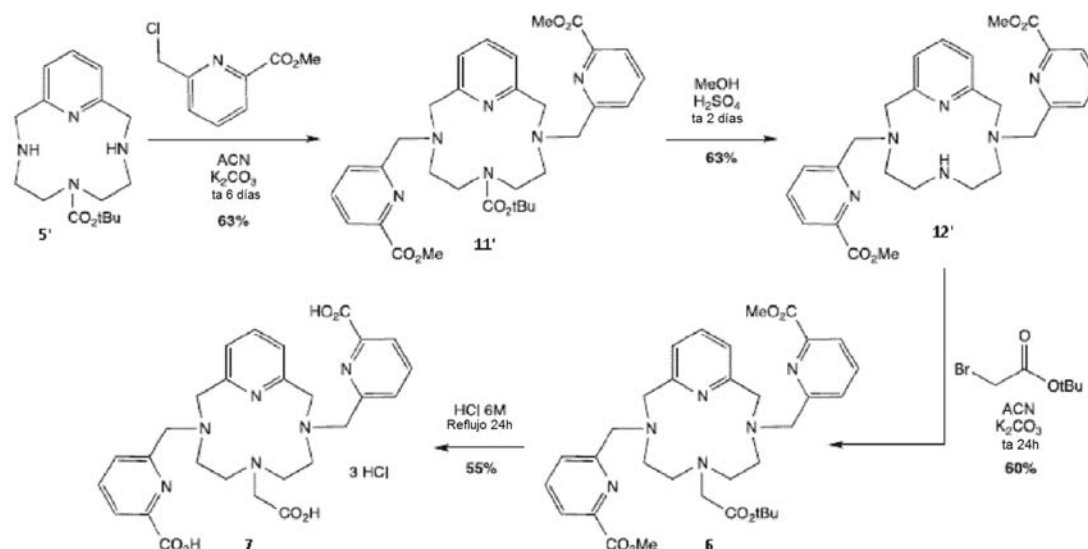
Ejemplo 4-int.12

Al compuesto preparado anteriormente se le añaden 20 ml de ácido clorhídrico 6 M y la mezcla se lleva a reflujo durante una noche. El disolvente se evapora y el residuo obtenido se purifica por HPLC en fase C18 (H_2O 0.1 % HCl /acetonitrilo: 100/0 a 10/90) para conducir al compuesto esperado en forma de un aceite incoloro (0.237 g, 22 % calc., al comienzo de **8'** para 3 HCl).

^1H RMN (500.25 MHz, D_2O) : δ 8.33 (t, 1H, $^3J = 7.8$ Hz), 8.25 (d, 1H, $^3J = 7.8$ Hz), 8.07 (d, 1H, $^3J = 7.8$ Hz), 8.00 (t, 1H, $^3J = 7.8$ Hz), 7.49 (d, 2H, $^3J = 7.8$ Hz), 4.81 (s, 4H), 4.20 (s, 2H), 3.76 (s, 4H), 3.63 (m, 4H), 2.99 (s, a, 4H).

^{13}C RMN (125.79 MHz, D_2O) : δ 172.17, 168.64, 157.78, 152.89, 150.25, 146.36, 142.80, 131.30, 128.33, 125.60, 62.35, 60.08, 59.47, 56.09, 52.88.

5) Síntesis del ligando Pc1a2pa sym P04213 de fórmula (I) por la vía "Boc"



Esquema de síntesis del ejemplo 5

Ejemplo 5-int.11'

A una mezcla compuesta por el producto obtenido anteriormente (ejemplo 3-int.5) (0.326 g, 1.06 mmol) y por K_2CO_3 (0.587 g, 4.3 mmol) en 50 ml de acetonitrilo, se le añade una solución del éster metílico del ácido clorometil-6 piridin-2 carboxílico (0.395 g, 2.13 mmol) en 20 ml de acetonitrilo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 días y el disolvente se evapora. El residuo se recoge con diclorometano y la suspensión se filtra. La solución clorometilénica se

concentra y el residuo se purifica por cromatografía sobre alúmina neutra (CH₂Cl₂/MeOH: 100/0 a 98/2) para dar un aceite amarillo (0.407 g, 63 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.05-7.95 (m, 2H), 7.87-7.73 (m, 4H), 7.66 (t, 1H, ³J = 7.2 Hz), 7.2 (m, 2H), 4.10-3.80 (m, 14H), 3.46-3.31 (m, 4H), 2.75-2.50 (m, 4H), 1.17 (s, 9H).

5 ¹³C RMN (75.47 MHz, CDCl₃) : δ 165.91, 160.82, 160.70, 156.80, 156.54, 155.48, 147.44, 137.66, 137.55, 137.38, 126.14, 126.07, 123.83, 23.14, 122.96, 79.03, 62.90, 62.71, 59.96, 58.78, 53.00, 51.59, 51.27, 45.14, 44.75, 28.30.

Ejemplo 5-int.12'

10 A una solución del compuesto preparado anteriormente (0.407 g, 0.67 mmol) en 20 ml de metanol, se le añade 1 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se agita y se lleva a reflujo durante 2 días. Después de la refrigeración, el disolvente se evapora, el residuo se recoge con agua (10 ml) y el pH del medio se ajusta a 7 mediante adición de K₂CO₃. El agua se evapora y el residuo se recoge con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El producto se purifica por cromatografía sobre alúmina neutra (CH₂Cl₂/MeOH: 100/0 a 98/2) para dar un aceite amarillo (0.214 g, 63 %).

15 ¹³C RMN (75.47 MHz, CDCl₃) : δ 165.60, 159.30, 159.24, 146.64, 137.17, 127.10, 123.58, 119.79, 61.92, 57.51, 52.72, 52.56, 46.12.

Ejemplo 5-int.6

20 A una mezcla del compuesto preparado anteriormente (0.214 g, 0.423 mmol) y de K₂CO₃ (0.117 g, 0.85 mmol) en 20 ml de acetonitrilo, se le añade una solución de *tert*-butilbromoacetato (0.083 g, 0.423 mmol) en 10 ml de acetonitrilo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 h y a continuación se concentra. El residuo se recoge en CH₂Cl₂ y las sales se filtran. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purifica por cromatografía sobre alúmina neutra (CH₂Cl₂/MeOH: 100/0 a 98/2) para dar el producto esperado en forma de un aceite amarillo (0.155 g, 60 %).

Ejemplo 5-int.7

25 El compuesto obtenido anteriormente se disuelve en 20 ml de ácido clorhídrico 6 M y la mezcla se lleva a reflujo durante una noche. Después de la evaporación del agua, el residuo se purifica por HPLC en fase C18 (H₂O/ACN: 100/0 a 90/10) para dar un aceite incoloro (0.089 g, 55 %, calc. para 3 HCl).

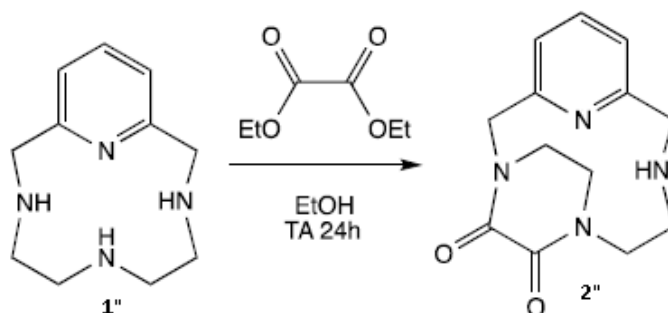
¹H RMN (500.25 MHz, D₂O) : δ 8.21 (t, 2H, ³J = 7.8 Hz), 8.07 (d, 2H, ³J = 7.8 Hz), 7.88 (d, 2H, ³J = 7.8 Hz), 7.68 (t, 1H, ³J = 7.8 Hz), 7.07 (d, 2H, ³J = 7.8 Hz), 4.63 (s, 4H), 4.45 (s, a, 4H), 3.78 (s, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.46 (s, a, 4H).

¹³C RMN (125.79 MHz, D₂O) : δ 175.11, 170.44, 157.33, 153.78, 152.13, 145.76, 142.12, 131.02, 127.79, 124.63, 62.55, 60.72, 57.63, 56.20, 54.67.

30 Referencias

1. Schwarzenbach, G.; Flaschka, W. *Complexometric Titrations*; Methuen & Co.: Londres, **1969**.
2. Gans, P.; Sabatini, A.; Vacca, A. *Talanta* **1996**, *43*, 1739–1753.
3. Alderighi, L.; Gans, P.; Ienco, A.; Peters, D.; Sabatini, A.; Vacca, A. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *184*, 311–318.

35 6) Síntesis del ligando Pc1a2pa asym P04214 de fórmula (I) por la vía "oxalato"

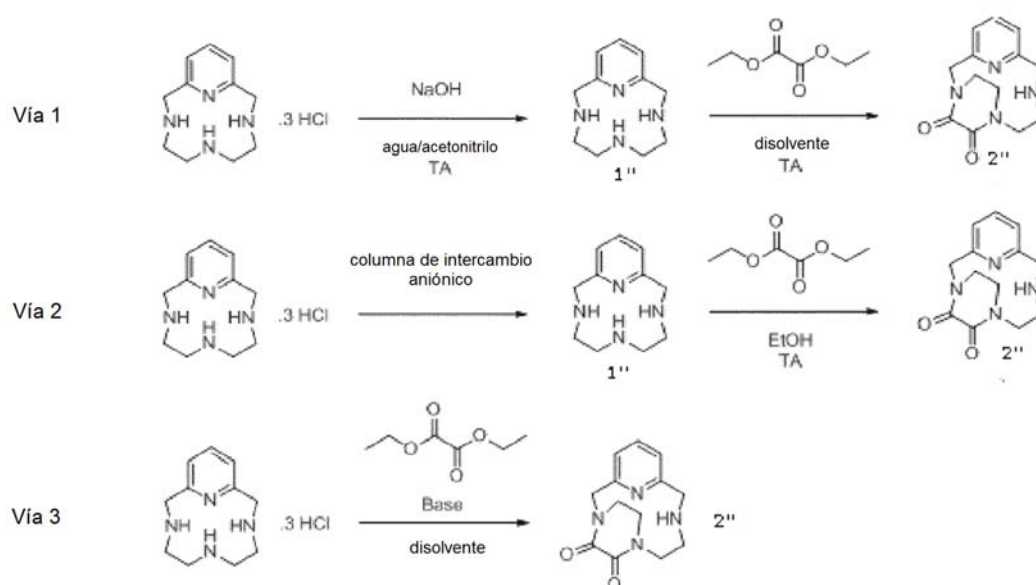


Una solución de dietiloxalato (2.02 g, 13.8 mmol) en EtOH (100 mL) se añadió a una solución de picleno (2.37 g, 11.5 mmol) en EtOH (200 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y a continuación se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre columna de alúmina (CH₂Cl₂/MeOH 98/2). El producto final se obtuvo en forma de sólido blanco (0.548 g, 19 %).

- 5 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.52 (t, 1H, ³J = 7.7 Hz), 7.02 (d, 1H, ³J = 7.9 Hz), 6.93 (d, 1H, ³J = 7.5 Hz), 5.59 (d, 1H, ²J = 16.2 Hz), 4.62 (ddd, 1H, ²J = 13.9 Hz, ³J = 11.1 Hz, ³J = 2.5 Hz), 4.08 (d, 1H, ²J = 16.6 Hz), 3.95 (d, 1H, ²J = 17.3 Hz), 3.77 (ddd, 1H, ²J = 13.9 Hz, ³J = 10.6 Hz, ³J = 4.52 Hz), 3.70 (d, 1H, ²J = 17.3 Hz), 3.5 (ddd, 1H, ²J = 12.4 Hz, ³J = 10.6 Hz, ³J = 4.5 Hz), 3.24 (dt, 1H, ²J = 13.9 Hz, ³J = 4.4 Hz), 3.13 (dt, 1H, ²J = 12.4 Hz, ³J = 4.1 Hz), 3.01 (dt, 1H, ²J = 12.2 Hz, ³J = 3.2 Hz), 2.83 (dt, 1H, ²J = 13.9 Hz, ³J = 3.0 Hz), 2.74 (td, 1H, ²J = 11.7 Hz, ³J = 2.3 Hz).
- 10 ¹³C RMN (75.47 MHz, CDCl₃) : δ 162.96, 161.23, 159.10, 153.42, 136.83, 120.58, 119.44, 55.40, 52.53, 47.89, 47.66, 44.61, 44.20

Síntesis del intermedio Piclen-Oxalato 2'':

Se realizaron diferentes ensayos para obtener el intermedio "piclen oxalato" 2'', como se indica a continuación.



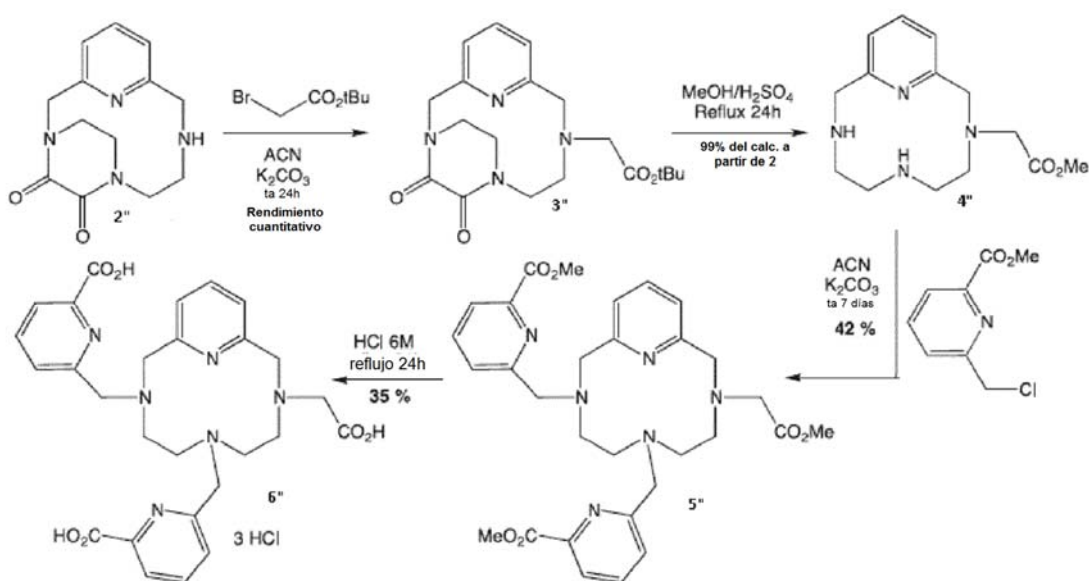
Ensayo	Vía utilizada	Condiciones	Purificación	Rendimiento
1	3	DIPEA, EtOH, 2 d, TA	precipitación	22 %
2	1	EtOH, 1.5 d, TA	Cromatografía sobre alúmina	33 %
3	1	EtOH, 2 d, TA	Cromatografía sobre alúmina	36 %
4	2	EtOH, 41 h, TA	Cromatografía sobre alúmina	37 %
5	1	MeOH, 48 h, TA	Precipitación	54 %
6	1	MeOH, 23 h, TA	Precipitación	93 %

15

Resumen de los ensayos sobre la síntesis del intermedio Piclen-Oxalato 2''

Se constata que el intermedio "Piclen-oxalato" 2'' se obtiene de acuerdo con las diferentes condiciones operatorias y vías ensayadas. En particular, se observa un muy buen rendimiento, superior al 90 %, en presencia de metanol.

Continuación de la síntesis:



Una solución de *tert*-butilbromoacetato (0.668 g, 3.42 mmol) en acetonitrilo (100 mL) se añadió a una solución de **2''** (0.890 g, 3.42 mmol) y K_2CO_3 (1.42 g, 10.3 mmol) en acetonitrilo (150 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se evaporó y el residuo se recogió en diclorometano, y a continuación se filtró y se concentró. El producto deseado se obtuvo en forma de aceite amarillo y se utilizó en las etapas siguientes sin purificación suplementaria (1.25 g).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.28 (t, 1H, $^3J = 7.7$ Hz), 6.8 (d, 1H, $^3J = 7.5$ Hz), 6.63 (d, 1H, $^3J = 7.5$ Hz), 5.26 (d, 1H, $^2J = 16.6$ Hz), 4.08 (m, 1H), 3.89 (d, 1H, $^2J = 16.6$ Hz), 3.68 (m, 4H), 3.0 (m, 4H), 2.77 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 1.18 (m, 9H).

^{13}C RMN (75.47 MHz, $CDCl_3$) : δ 170.65, 162.42, 159.73, 158.43, 153.60, 136.48, 119.67, 119.11, 80.37, 61.08, 56.45, 52.59, 52.07, 46.64, 46.07, 44.76, 27.61.

El compuesto **3''** se solubilizó en MeOH (100 mL) y se añadió lentamente ácido sulfúrico concentrado (10 mL). La mezcla se sometió a reflujo durante 24 h. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó. Se añadieron 20 mL de agua y el pH se ajustó a 7 con K_2CO_3 . El agua se evaporó y el residuo se recogió en diclorometano. Se añadió sulfato de magnesio y la fase orgánica se filtró y a continuación se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre columna de alúmina ($CH_2Cl_2/MeOH$: 98/2 a 95/5). El compuesto **4''** está en forma de sólido blanco (0.939 g, 99 % calculado a partir de **2''**).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.52 (t, 1H, $^3J = 7.5$ Hz), 6.96 (m, 2H), 3.96 (d, 4H, $^3J = 9.8$ Hz), 3.63 (m, 5H), 3.28 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.86 (dt, 4H, $^2J = 11.3$, $^3J = 5.7$ Hz).

^{13}C RMN (75.47 MHz, $CDCl_3$) : δ 172.17, 161.02, 159.09, 137.57, 120.07, 119.97, 57.69, 57.04, 52.35, 51.72, 51.54, 46.80, 46.29, 46.23.

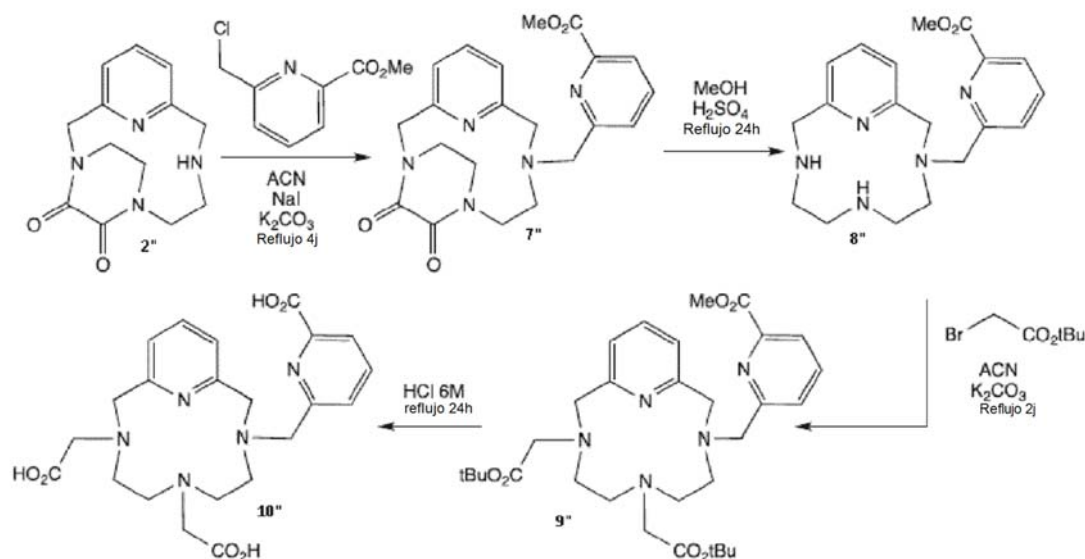
Se añadió éster metílico del ácido clorometilpiridin-2-carboxílico a una solución del compuesto **4''** (0.939 g, 3.38 mmol) en acetonitrilo (150 ml) en presencia de K_2CO_3 (1.8 g, 13.5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una semana, a continuación se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre columna de alúmina ($CH_2Cl_2/MeOH$ 98/2) que permitió obtener el compuesto **5''** en forma de aceite de color amarillo (0.822 g, 42 %).

El ácido clorhídrico (20 mL, 6 M) se añadió lentamente al compuesto **5''**. La mezcla se sometió a reflujo durante 24 h y a continuación se concentró. El producto en bruto se purificó utilizando una HPLC-C18 (H_2O 0.1 % HCl/acetonitrilo: 90/10 a 5/95) y el ligando **6''** se obtuvo en forma de aceite incoloro (0.310 g, 35 % calculado para 3 HCl).

1H RMN (500 MHz, D_2O) : δ 7.98-7.87 (m, 5H), 7.65 (d, 1H, $^3J = 7.3$ Hz), 7.47 (m, 1H), 7.43 (d, 1H, $^3J = 7.9$ Hz), 7.31 (d, 1H, $^3J = 7.9$ Hz), 4.78 (s, 2H), 4.74 (s, a, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.78 (s, a, 2H), 3.63 (s, a, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.12 (m, 4H).

^{13}C RMN (125.77 MHz, D_2O) : 172.25, 171.82, 170.66, 158.41, 153.72, 153.30, 152.78, 152.14, 151.95, 143.56, 142.61, 142.36, 130.33, 129.50, 127.63, 127.24, 125.33, 125.16, 61.91, 61.78, 61.72, 60.08, 56.17, 56.12, 53.57, 53.37

7) Síntesis del ligando Pc2a1pa asym P04216 de fórmula (I) por la vía "oxalato"



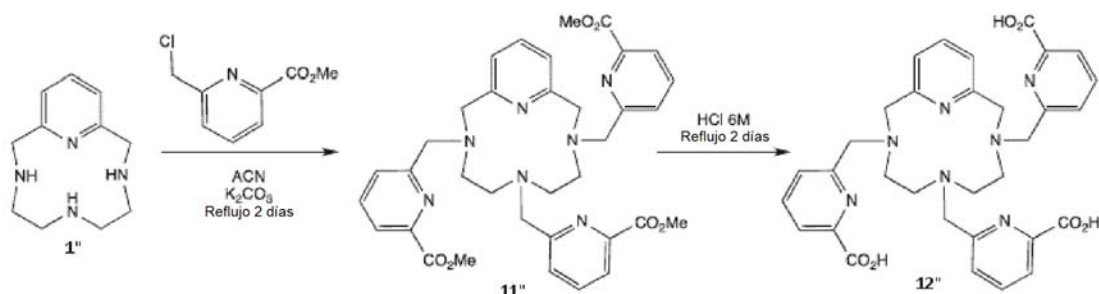
Se añadió éster metílico del ácido clorometil-6 piridin-2 carboxílico (711 mg, 3.85 mmol) a una solución del compuesto **2''** (1.0 g, 3.85 mmol) en acetonitrilo (300 ml) en presencia de K_2CO_3 (1.5 g, 12 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 4 días y a continuación se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre columna de alúmina ($CH_2Cl_2/MeOH$ 98/2) dando el compuesto **7''** en forma de aceite de color amarillo (1.56 g, 99 %).

El compuesto **7''** (1.56 g, 3.81 mmol) se solubilizó en MeOH (40 mL) y se añadió lentamente ácido sulfúrico concentrado (1 mL). La mezcla se sometió a reflujo durante 24 h. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó. Se añadieron 20 mL de agua y el pH se ajustó a 7 con K_2CO_3 . El agua se evaporó y el residuo se recogió en diclorometano. Se añadió sulfato de magnesio y la fase orgánica se filtró y a continuación se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre columna de alúmina ($CH_2Cl_2/MeOH$: 98/2 a 95/5) dando **8''** en forma de aceite de color amarillo (1.24 g, 92 %).

Una solución de *tert*-butilbromoacetato (1.36 g, 6.98 mmol) en acetonitrilo (150 mL) se añadió a una solución de **8''** (1.24 g, 3.49 mmol) y K_2CO_3 (1.93 g, 14 mmol) en acetonitrilo (150 mL). La mezcla se sometió a reflujo durante dos días. El disolvente se evaporó y el residuo se recogió en diclorometano, se filtró y se concentró. El compuesto **9''** se obtuvo en forma de aceite de color amarillo y se utilizó en la etapa siguiente sin purificación suplementaria.

Se añadió lentamente ácido clorhídrico (20 mL, 6 M) al compuesto **9''**. La mezcla se sometió a reflujo durante 24 h y a continuación se concentró. El producto en bruto se purificó utilizando una HPLC-C18 (H_2O 0.1 % HCl/acetonitrilo: 90/10 a 5/95) y el ligando **10''** se obtuvo en forma de aceite incoloro.

8) Síntesis del ligando Pc3pa P04221 de fórmula (I):



20

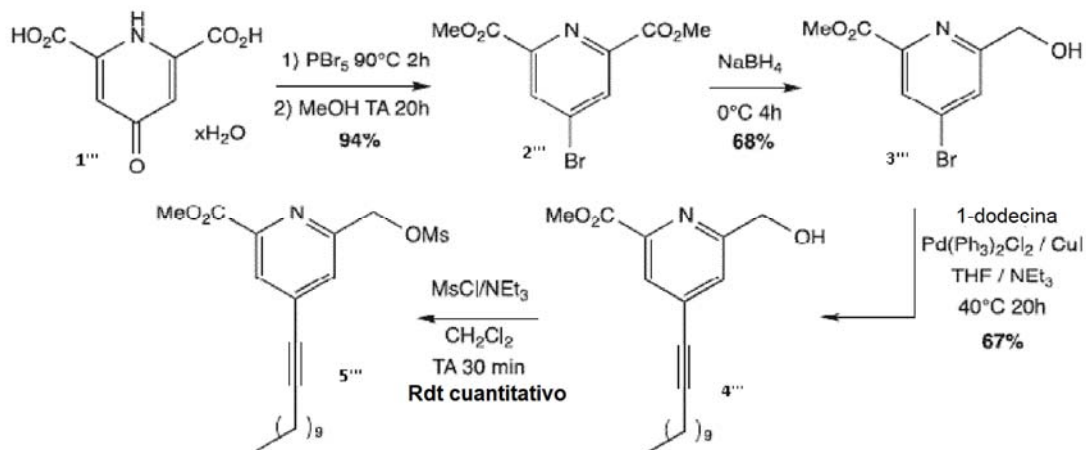
Se añadió éster metílico del ácido clorometilpiridin-2 carboxílico (1.35 g, 7.28 mmol) a una solución del compuesto **1''** (0.50 g, 2.43 mmol) en acetonitrilo (350 ml) en presencia de K_2CO_3 (1 g, 7.28 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante dos días y a continuación se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre columna de alúmina ($CH_2Cl_2/MeOH$ 98/2). El compuesto **11''** se obtiene en forma de un aceite amarillo (862 mg, 54 %).

Se añadió ácido clorhídrico (20 mL, 6 M) al compuesto **11''** (862 mg, 1.32 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 48 h y a continuación se concentró. El producto en bruto se purificó por precipitación en acetona. El compuesto **12''** se obtuvo en forma de clorhidrato salificado (0.574 g, 57 % calculado para 4 HCl).

^1H RMN (300 MHz, D_2O) : δ 7.5-7.25 (m, 8H), 7.12-7.09 (m, 2H), 6.75 (d, 2H), 4.17 (s, 4H), 4.09 (s, 4H), 3.86 (s, 2H), 3.29 (m, 4H), 2.83 (m, 4H).

^{13}C RMN (75.47 MHz, D_2O) : δ 170.11, 168.95, 158.31, 154.51, 153.79, 150.12, 149.48, 145.95, 144.50, 143.67, 132.57, 132.24, 129.55, 126.76, 62.60, 62.03, 60.78, 57.15, 54.14.

5 9-1) Síntesis de un derivado de bromuro de picolinato de fórmula (II)



El monohidrato de ácido quelidámico **1'''** (5 g, 24.9 mmol) y el pentabromuro de fósforo (34 g, 79.0 mmol) se calentaron a 90 °C. Una vez obtenida una mezcla líquida, el calentamiento continúa durante 2 h a 90 °C. Después de la refrigeración de la mezcla con hielo, se añadieron cloroformo (100 mL) y MeOH (100 mL). La solución se mezcla durante 20 h a temperatura ambiente y el pH se ajusta a 7 con una solución saturada de NaHCO_3 . Los disolventes se evaporaron y la fase acuosa se extrajo con ayuda de diclorometano (3 x 100 mL). La fase orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró para dar el compuesto **2'''** en forma de sólido blanco (6.43 g, 94 %)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) : δ 8.42 (s, 2H), 3.99 (s, 6H).

^{13}C RMN (300 MHz, CDCl_3) : δ 164.02, 149.12, 135.13, 131.33, 53.52.

15 El compuesto **2'''** (6.43 g, 23.5 mmol) se solubilizó en diclorometano (50 mL) y metanol (70 mL). A 0 °C, bajo nitrógeno, se añadió NaBH_4 (1.02 g, 28.2 mmol) a la mezcla en pequeñas cantidades. Después de 4 h de mezcla, se añadió ácido clorhídrico para ajustar el pH a 5. Los disolventes se evaporaron, el pH de la fase acuosa se ajustó a 12 gracias a Na_2CO_3 . La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml), la fase orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. Después de la purificación sobre alúmina, el compuesto **3'''** se obtuvo en forma de sólido blanco (3.92 g, 68 %).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) : δ 8.12 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.95 (s, 3H).

^{13}C RMN (300 MHz, CDCl_3) : δ 164.55, 162.33, 147.96, 134.66, 127.31, 127.21, 64.49, 53.29.

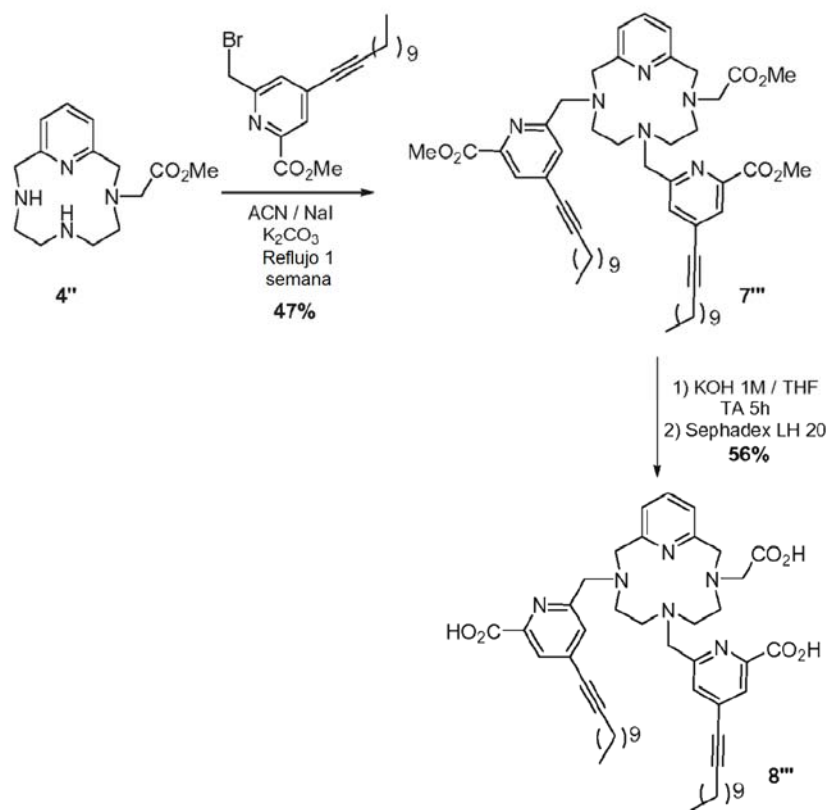
25 En atmósfera inerte, se añadieron $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_2\text{Cl}_2$ (232 mg, 0.33 mmol) y CuI (124.2, 0.65 mmol) a una solución desgasificada de 1-dodecina (651 mg, 3.92 mmol) en trietilamina (10 mL) y **3'''** (800 mg, 3.26 mmol) en THF recién destilado. La mezcla se agitó a 40 °C durante 20 h. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, la suspensión se filtró y se trituró con Et_2O (40 mL). El filtrado se lavó con una solución saturada de NH_4Cl (2 x 50 mL) y de solución saturada de cloruro sódico (40 mL). A continuación, la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo: 7/3 a 4/6) obteniendo el compuesto **4'''** en forma de sólido blanco (727 mg, 67 %).

30 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.93 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.41 (t, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.5-1.1 (m, 14H), 0.85 (t, 3H).

^{13}C RMN (300 MHz, CDCl_3) : δ 165.37, 160.62, 147.05, 134.54, 126.15, 125.98, 97.83, 78.05, 64.62, 53.02, 31.99, 29.67, 29.59, 29.40, 29.21, 29.01, 28.39, 22.77, 19.60, 14.20.

35 El compuesto **4'''** (727 mg, 2.15 mmol) se solubilizó en diclorometano (80 mL) con trietilamina (653 mg, 6.45 mmol). Se añadió cloruro de mesilo (369 mg, 3.23 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (100 mL), y a continuación se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra. El compuesto **5'''** en forma de un sólido blanco (896 mg, rendimiento cuantitativo).

9-2) Síntesis del ligando Pc1a2pa asym C12 P04245 de fórmula (I):



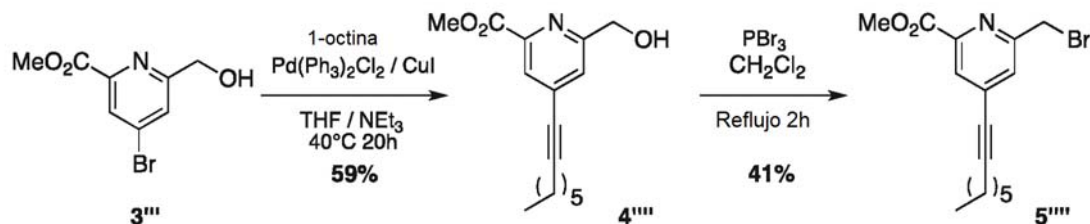
5 Una solución del compuesto **5'''** (712 mg, 1.75 mmol) en acetonitrilo (50 mL) se añadió a una solución del compuesto **4''** sometida a reflujo (243 mg, 0.87 mmol) en acetonitrilo (100 mL) en presencia de K_2CO_3 (361 mg, 2.6 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante una semana. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, la suspensión se filtró y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre columna de alúmina para obtener el compuesto **7'''** en forma de aceite de color amarillo.

Obtención y purificación del ligando Pc1a2pa asym C12 P04245: Etapa de saponificación

10 Una solución de KOH (5 mL, 1 M) se añadió a una solución del compuesto **7'''** (91 mg, 0.10 mmol) en THF (6 mL). La mezcla se agitó vigorosamente durante 5 horas a temperatura ambiente. La fase orgánica se evaporó y a continuación el residuo se purificó por cromatografía de exclusión (Sephadex LH20, CH_2Cl_2 / MeOH de 100/0 a 90/10). El producto **8'''** se obtuvo en forma de sólido incoloro (48 mg, 56 %).

10) Síntesis del análogo Pc1a2pa asym C8 P04330:

10-1) Síntesis de un derivado de bromuro de picolinato de C8



15

En atmósfera inerte, se añadieron $Pd(Ph_3)_2Cl_2$ (246 mg, 0.35 mmol) y CuI (134, 0.70 mmol) a una solución desgasificada de 1-octina (464 mg, 4.21 mmol) en trietilamina (10 mL) y **3'''** (863 mg, 3.51 mmol) en THF recién destilado (20 mL). La mezcla se agitó a $40^\circ C$ durante 20 h. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, la suspensión se filtró y se trituró con Et_2O (40 mL). El filtrado se lavó con una solución saturada de NH_4Cl (2 x 20 mL) y

de solución saturada de cloruro sódico (20 mL). A continuación, la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo: 7/3 a 4/6) obteniendo el compuesto **4'''** en forma de sólido blanco (573 mg, 59 %).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.69 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.22 (t, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.24 (m, 2H), 1.35-1.15 (m, 4H), 0.69 (t, 3H).

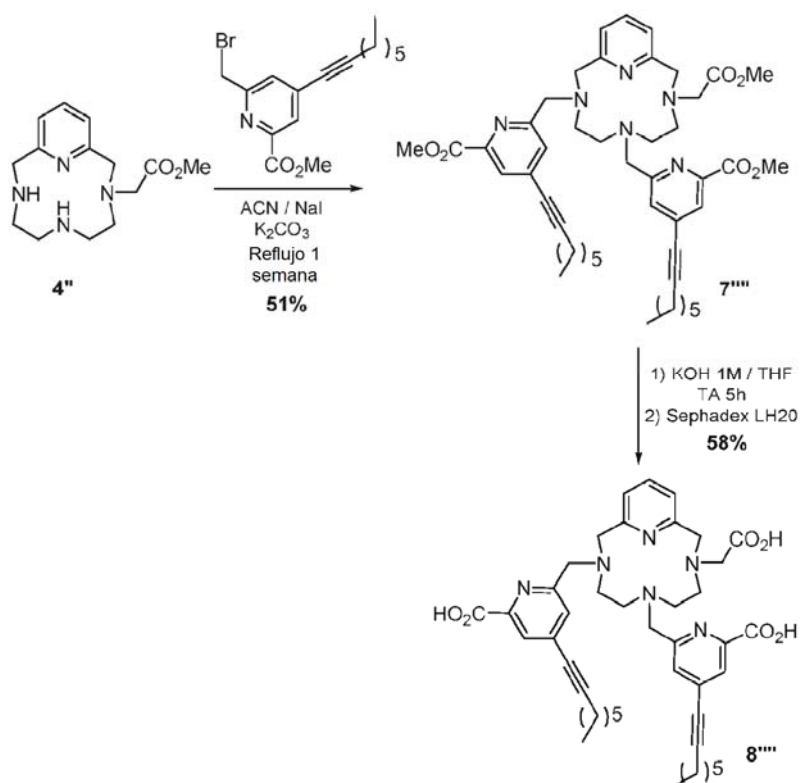
^{13}C RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 164.88, 161.27, 146.43, 133.96, 125.53, 125.35, 97.05, 77.74, 64.26, 52.45, 30.96, 28.25, 27.94, 22.18, 19.12, 13.66.

En atmósfera inerte, una solución del compuesto **4''''** (573 mg, 2.08 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (50 mL) se refrigeró a 0 °C. Se añadió PBr_3 (676 mg, 2.5 mmol) y a continuación la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, el medio de reacción se neutralizó con 50 mL de agua y K_2CO_3 hasta pH 7. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y a continuación se concentró al vacío. Después de la purificación sobre gel de sílice (hexano, acetato de etilo de 9/1 a 4/6), el producto **5''''** se obtuvo en forma de sólido blanco (289 mg, 41 %).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.91 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.37 (t, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 1.3-1.2 (m, 4H), 0.85 (t, 3H).

^{13}C RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 165.00, 157.39, 147.63, 134.85, 128.82, 126.58, 98.23, 77.60, 53.04, 32.80, 31.25, 28.55, 28.18, 22.48, 19.48, 14.01.

10-2) Síntesis del ligando Pc1a2pa asym C8 P04330



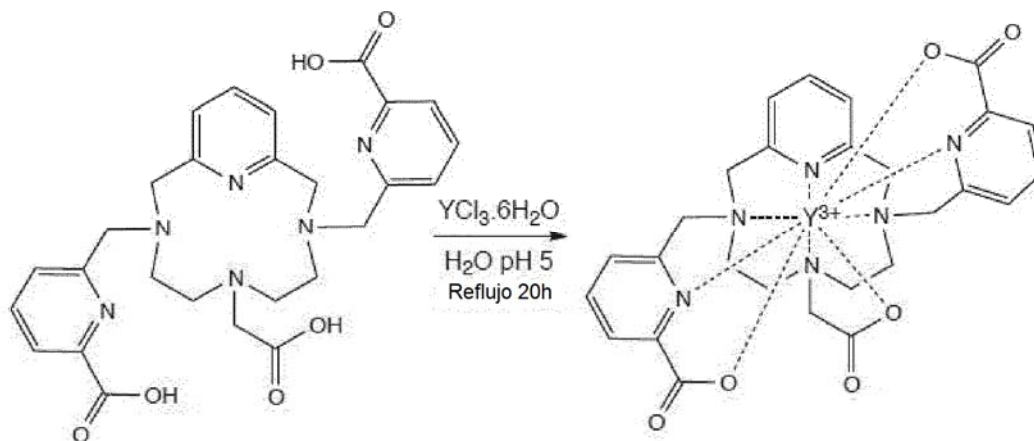
El compuesto **5''''** (289 mg, 0.85 mmol) se añadió a una solución del compuesto **4''** (106 mg, 0.38 mmol) en acetonitrilo anhidro (30 mL) en presencia de K_2CO_3 (158 mg, 1.1 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante una semana. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, la suspensión se filtró y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se solubilizó en un mínimo de acetato de etilo y a continuación se añadió pentano hasta que la solución se enturbia. El aceite formado se aclaró con pentano y precipitó una vez más. El compuesto **7''''** se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (155 mg, 51 %).

Una solución de KOH (2 mL, 1 M) se añadió a una solución del compuesto **7''''** (55 mg, 0.069 mmol) en THF (5 mL). La mezcla se agitó vigorosamente durante 5 horas a temperatura ambiente. La fase orgánica se evaporó y a continuación el residuo se purificó por cromatografía de exclusión (Sephadex LH20, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ de 100/0 a 90/10). El producto **8''''** se obtuvo en forma de sólido incoloro (30 mg, 58 %).

C- Estudio de los compuestos de fórmula (I) y de los compuestos de acuerdo con la invención**C-1 Síntesis de los complejos de itrio**

1) El procedimiento de síntesis del complejo Y-Pc1a2pa sym **P04183** se describe a continuación y es aplicable al conjunto de los ligandos de fórmula general (I):

- 5 El ligando **P04213** se solubiliza en agua ultrapura, el pH se ajusta a 5 con una solución de hidróxido de sodio 1 M. La sal $YCl_3 \cdot 6H_2O$ (1.5 eq) se disuelve en agua ultrapura. En agitación, la solución de itrio se añade a la solución de ligando. Después de ajustar el pH a 5, la solución se calienta a reflujo durante una noche. El complejo se purifica a continuación por HPLC sobre C18 (H_2O/ACN : de 100/0 a 10/90) de acuerdo con el esquema a continuación:



- 10 2) Síntesis de un complejo de itrio 90, **P04233**:

El ligando **P04214** se implicó en una reacción de complejación con itrio 90 para confirmar los resultados de complejación obtenidos con itrio natural no radiactivo. Se realizó un estudio de radiomarcado.

Los parámetros estudiados son los siguientes:

Parámetros	Intervalo de estudio	Óptimo
pH	1-9	6.5-9
Temperatura	20-100°C	80°C
Concentración de ligando Mol/L	10^{-5} - 10^{-2} mol/L	10^{-4} - 10^{-2} mol/L
Duración en Min.	5-60 min.	15 min

- 15 En resumen, las condiciones de marcado óptimas del **P04214** son itrio-90 en medio acetato, pH = 6.5-9, el ligando **P04214** entre 10^{-4} y 10^{-2} M en EtOH; 15 min a 80 °C. El rendimiento de radiomarcado obtenido es > 90 % (**P04233**).

- 3) Procedimiento y resultado del marcado del ligando **P04245** con itrio 90, obtención del complejo **P04283**:

Los parámetros estudiados son los siguientes:

Parámetros	Intervalo de estudio	Óptimo
pH	4.65-9	6.5-9
Temperatura	20-90°C	50°C
Concentración de ligando Mol/L	10^{-5} - 10^{-3} mol/L	10^{-3} mol/L
Duración en Min.	5-60 min.	15 min

Las condiciones de marcado óptimas son:

- Itrio-90 en medio acetato;

- pH = 4.65-9;
- ligando P04245 a 10^{-3} M en EtOH;
- durante 15 min a 50 °C.

4) Procedimiento y resultado de la extracción del complejo P04283 con Lipiodol, obtención de P04284:

- 5 La solución que contiene el complejo P04283 se completó a 2 mL con 1 mL de suero, y un volumen equivalente de Lipiodol (2 mL) se añadió a la solución que contiene el complejo. Después de agitación y centrifugación, las fases se separan y se cuentan. El rendimiento de extracción en Lipiodol es de 89.8 ± 5.0 % (n=3).

5) Procedimiento y resultados de los ensayos de estabilidad en suero fisiológico humano:

Procedimiento de preparación del radiotrazador P04284

- 10 Se añade 1 mL de acetato de itrio-90 a pH = 7 a 1 mL de ligando P04245 en solución en etanol a una concentración de 10^{-3} mol/L para formar el complejo P04283. La solución se calienta 30 min a 90 °C. Se añaden 2 mL de Lipiodol y la mezcla se agita vigorosamente. Las fases se separan por centrifugación (3500 revoluciones/min, 15 min). La fase lipiodolada se recoge y se completa con 2 mL de Lipiodol para dar el radiotrazador esperado P04284.

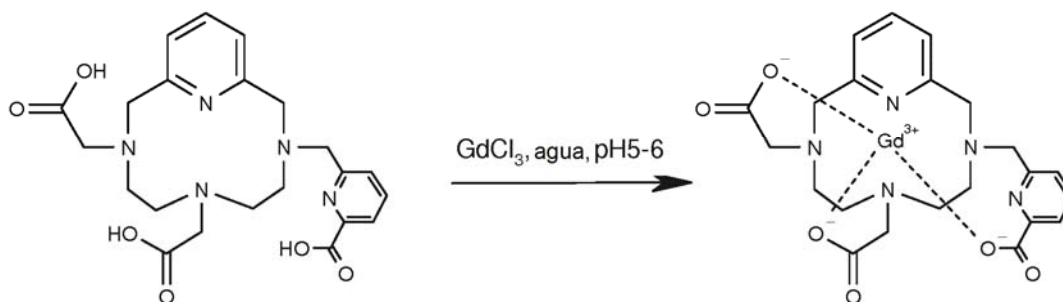
- 15 1 mL de radiotrazador recién preparado se extrae y a continuación se deposita en un matraz de vidrio de fondo plano de 12 mL. La actividad se mide con el activímetro, y se anota la hora. Se añaden 10 mL de solución salina a 0.9 % (suero fisiológico) y la mezcla se agita. El matraz se coloca a continuación en una incubadora a 37 °C, provista de un agitador ajustado a 30 rpm (revoluciones por minuto).

Se deja la agitación durante varios días. La fase acuosa se extrae a diferentes tiempos para dosificar el itrio-90 liberado. Cada muestra se realizó por triplicado.

- 20 Los resultados se dan en la figura 5. Los complejos formados de acuerdo con la invención y vectorizados con Lipiodol son estables en suero fisiológico.

C-2 Síntesis de los complejos de lantánidos:

- 1) Las reacciones de complejación del gadolinio con los ligandos P04218 y P04216 así como con el ligando P04213 se realizan en agua en presencia de un equivalente de $GdCl_3$ a un pH 5-6 durante una noche a reflujo.



25

Ejemplo: Complejación del ligando P04216 con el gadolinio

La purificación de los complejos se realiza mediante HPLC preparativa para poder eliminar las sales restantes.

2) Estudio de relaxividad de los complejos de gadolinio:

- 30 Los estudios de relaxividad se realizaron en los complejos de gadolinio de los ligandos P04218, P04216 y P04213 en los aparatos Minispec Mq-20 y Minispec Mq-60 (Bruker, Karlsruhe, Alemania) a 20 MHz (0.47 T) y 60 MHz (1.4 T) en agua a 37 °C.

- 35 Para cada complejo preparado anteriormente, se realizó una gama de concentración de [Gd] que va de 0.5 a 5 mM y a continuación los valores T1 y T2 de cada una de estas soluciones se midieron para determinar los valores relaxividad r1 y r2 con ayuda de la ecuación 1. Para cada uno de los ligandos, se obtiene una recta de tendencia cuyo coeficiente de correlación era igual o muy cercana a 1, lo que permitió verificar la ecuación 1 y validar la calidad de las medidas realizadas. Las curvas trazadas permiten determinar el valor de relaxividad "r" que corresponde al coeficiente "a" de la ecuación de la recta "ax + b".

$$r = \frac{1}{[Gd^{3+}]} \left(\frac{1}{T_{obs}} - \frac{1}{T_{H_2O}} \right)$$

Ecuación 1: Fórmula general que permite calcular el valor de relaxividad r1 y r2

Relaxividad (mmol ⁻¹ s ⁻¹)	20MHz	60MHz
Pc2a1pa sym P04218	r1 = 3,9 r2 = 4,5	r1 = 3,2 r2 = 3,9
Pc2a1pa asym P04216	r1 = 3,7 r2 = 4,1	r1 = 3,2 r2 = 3,7
Pc1a2pa sym P04213	r1 = 1,9 r2 = 2,1	r1 = 1,6 r2 = 1,8

Se constata que las relaxividades observadas son del mismo orden de magnitud que las obtenidas con agentes de contraste gadolinados utilizados en clínica, por ejemplo Dotarem®.

5 **3)** *Estabilidad de los complejos de Gd en medio competidor:*

A una solución que comprende el complejo de gadolinio de los ligandos P04218 y P04216 a 2.5 mM en un tampón fosfato a 333 mM se le añade una solución de ZnCl₂ a 2.5 mM. El valor de la relaxividad de estas soluciones se mide regularmente. La relación entre la relaxividad medida a un tiempo dado y aquella a t = 0 min en función del tiempo de presencia en la solución de Zn se da en la figura 6. Los complejos de acuerdo con la invención son estables a lo largo del tiempo.

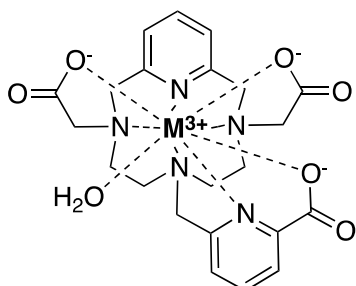
10 **4)** *Síntesis y caracterización de los complejos*

Procedimiento general de preparación de los complejos de lantánido (Ln= Y³⁺, Gd³⁺, Eu³⁺, Tb³⁺, Yb³⁺, Lu³⁺).

El ligando se disuelve en agua y el pH se ajusta a 5 con una solución de KOH 1 M y a continuación se añade una solución de cloruro metálico (M= Y³⁺, Gd³⁺, Eu³⁺, Tb³⁺, Yb³⁺, Lu³⁺) (1.2 equivalentes). La mezcla se lleva a refluxo una noche y la solución obtenida se concentra. El complejo se purifica por cromatografía preparativa sobre columna de sílice injertada C-18 y eluyendo con una mezcla de agua/acetonitrilo.

	Acrónimo	Ligando	
Mono S	Pc-2a1pa Sym	P04218	L1
Mono AS	Pc-2a1pa Asym	P04216	L3
Di Sym	Pc-1a2pa sym	P04213	L2
Di AS	Pc-1a2pa Asym	P04214	L4

Síntesis de [ML1(H₂O)]



ES 2 760 957 T3

M3+: Y 3+, Gd3+, Eu3+, Tb3+, Yb3+, Lu3+

[YL1(H₂O)]

L1.3HCl (27.2 mg, 0.048 mmol), YCl₃.6H₂O (25.0 mg, 0.082 mmol)

Rendimiento: 24.5 mg, 91%

- 5 ESI-HR-MS (positiva, H₂O) m/z calc. [C₂₂H₂₅YN₅O₆]⁺, 544.0858; medida 544.0858 [M + H]⁺, calc. [C₂₂H₂₆YN₅O₆]²⁺, 272.5465; medida 272.5469 [M + 2H]²⁺.

[GdL1(H₂O)]

L1.3HCl (36.5 mg, 0.064 mmol), GdCl₃.6H₂O (27.5 mg, 0.074 mmol)

Rendimiento: 39.8 mg, 98%

- 10 ESI-HR-MS (positiva, H₂O) m/z calc. [C₂₂H₂₅GdN₅O₆]⁺, 613.1040; medida 613.1031 [M + H]⁺, calc. [C₂₂H₂₆GdN₅O₆]²⁺, 307.0557; medida 307.0560 [M + 2H]²⁺.

[EuL1(H₂O)]

L1.3HCl (22.0 mg, 0.039 mmol), EuCl₃.6H₂O (17.1 mg, 0.047 mmol)

Rendimiento: 22.1 mg, 91%

- 15 ESI-HR-MS (positiva, H₂O) m/z calc. [C₂₂H₂₅EuN₅O₆]⁺, 608.1012; medida 608.1004 [M + H]⁺, calc. [C₂₂H₂₆EuN₅O₆]²⁺, 304.5542; medida 304.5544 [M + 2H]²⁺.

[TbL1(H₂O)]

L1.3HCl (22.0 mg, 0.039 mmol), TbCl₃.6H₂O (17.4 mg, 0.047 mmol)

Rendimiento: 22.6 mg, 95%

- 20 ESI-HR-MS (positiva, H₂O) m/z calc. [C₂₂H₂₅TbN₅O₆]⁺, 614.1053; medida 614.1048 [M + H]⁺, calc. [C₂₂H₂₆TbN₅O₆]²⁺, 307.5563; medida 307.5565 [M + 2H]²⁺.

[YbL1(H₂O)]

L1.3HCl (25.0 mg, 0.044 mmol), YbCl₃.6H₂O (20.5 mg, 0.053 mmol)

Rendimiento: 27.3 mg, 96%

- 25 ESI-HR-MS (positiva, H₂O) m/z calc. [C₂₂H₂₅YbN₅O₆]⁺, 629.1188; medida 629.1187 [M + H]⁺, calc. [C₂₂H₂₆YbN₅O₆]²⁺, 315.0630; medida 315.0635 [M + 2H]²⁺.

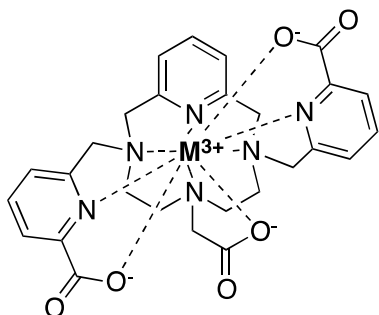
[LuL1(H₂O)]

L1.3HCl (25.0 mg, 0.044 mmol), LuCl₃.6H₂O (20.6 mg, 0.053 mmol)

Rendimiento: 26 mg, 91%

- 30 ESI-HR-MS (positiva, H₂O) m/z calc. [C₂₂H₂₅LuN₅O₆]⁺, 630.1207; observado 630.1196 [M + H]⁺, calc. [C₂₂H₂₆LuN₅O₆]²⁺, 315.5640; observado 315.5641 [M + 2H]²⁺.

Síntesis de [ML2]



ES 2 760 957 T3

M3+: Y 3+, Gd3+, Eu3+, Tb3+, Yb3+, Lu3+

[YL2]

L2.3HCl (100.0 mg, 0.155 mmol), YCl₃.6H₂O (89.0 mg, 0.293 mmol)

Rendimiento: 84.8 mg, 88%

- 5 ESI-HR-MS (positiva, H₂O) m/z calc. [C₂₇H₂₈YN₆O₆]⁺, 621.1123; medida 621.1116 [M + H]⁺, calc. [C₂₇H₂₉YN₆O₆]²⁺, 311.0598; medida 311.0603 [M + 2H]²⁺.

[GdL2]

L2.3HCl (39.0 mg, 0.061 mmol), GdCl₃.6H₂O (27.0 mg, 0.073 mmol)

Rendimiento: 41.1 mg, 99%

- 10 ESI-HR-MS (positiva, H₂O) m/z calc. [C₂₇H₂₈GdN₆O₆]⁺, 690.1306; medida 690.1313 [M + H]⁺, calcd. for [C₂₇H₂₉GdN₆O₆]²⁺, 345.5689; medida 345.5690 [M + 2H]²⁺.

[EuL2]

L2.3HCl (25.0 mg, 0.039 mmol), EuCl₃.6H₂O (17.1 mg, 0.047 mmol)

Rendimiento: 25.3 mg, 96%

- 15 ESI-HR-MS (positiva, H₂O) m/z calc. [C₂₇H₂₈EuN₆O₆]⁺, 685.1277; medida 685.1279 [M + H]⁺, calc. [C₂₇H₂₉EuN₆O₆]²⁺, 343.0675; medida 343.0680 [M + 2H]²⁺.

[TbL2]

L2.3HCl (20.0 mg, 0.031 mmol), TbCl₃.6H₂O (13.9 mg, 0.037 mmol)

Rendimiento: 19.6 mg, 92%

- 20 ESI-HR-MS (positiva, H₂O) m/z calc. [C₂₇H₂₈TbN₆O₆]⁺, 691.1318; medida 691.1314 [M + H]⁺, calc. [C₂₇H₂₉TbN₆O₆]²⁺, 346.0696; medida 346.0697 [M + 2H]²⁺.

[YbL2]

L2.3HCl (22.0 mg, 0.034 mmol), YbCl₃.6H₂O (15.9 mg, 0.041 mmol)

Rendimiento: 22.1 mg, 92%

- 25 ESI-HR-MS (positiva, H₂O) m/z calc. [C₂₇H₂₈YbN₆O₆]⁺, 706.1453; medida 706.1454 [M + H]⁺, calc. [C₂₇H₂₉YbN₆O₆]²⁺, 353.5763; medida 353.5764 [M + 2H]²⁺.

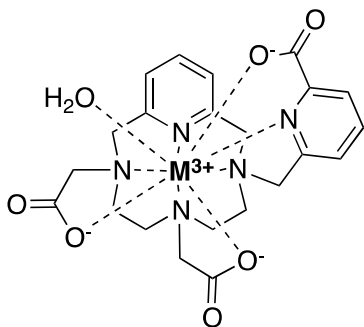
[LuL2]

L2.3HCl (22.0 mg, 0.034 mmol), LuCl₃.6H₂O (16.0 mg, 0.041 mmol)

Rendimiento: 22.8 mg, 95%

- 30 ESI-HR-MS (positiva, H₂O) m/z calc. [C₂₇H₂₈LuN₆O₆]⁺, 707.1473; medida 707.1476 [M + H]⁺, calc. [C₂₇H₂₉LuN₆O₆]²⁺, 354.0773; medida 354.0776 [M + 2H]²⁺.

Síntesis de [ML₃(H₂O)]



ES 2 760 957 T3

M3+: Y 3+, Gd3+, Eu3+, Tb3+, Yb3+, Lu3+

[YL3(H₂O)]

L3.3HCl (30.0 mg, 0.053 mmol), YCl₃.6H₂O (24.0 mg, 0.079 mmol)

Rendimiento: 28.0 mg, 94%

- 5 ESI-HR-MS (positiva, H₂O) m/z calc. [C₂₂H₂₅YN₅O₆]⁺, 544.0858; medida 544.0859 [M + H]⁺, calc. [C₂₂H₂₆YN₅O₆]²⁺, 272.5465; medida 272.5469 [M + 2H]²⁺.

[GdL3(H₂O)]

L3.3HCl (53.0 mg, 0.093 mmol), GdCl₃.6H₂O (41.3 mg, 0.111 mmol)

Rendimiento: 58.7 mg, 99%

- 10 ESI-HR-MS (positiva, H₂O) m/z calc. [C₂₂H₂₅GdN₅O₆]⁺, 613.1040; medida 613.1030 [M + H]⁺, calc. [C₂₂H₂₆GdN₅O₆]²⁺, 307.0557; medida 307.0568 [M + 2H]²⁺.

[EuL3(H₂O)]

L3.3HCl (28.5 mg, 0.050 mmol), EuCl₃.6H₂O (22.1 mg, 0.060 mmol)

Rendimiento: 29.0 mg, 92%

- 15 ESI-HR-MS (positiva, H₂O) m/z calc. [C₂₂H₂₅EuN₅O₆]⁺, 608.1012; medida 608.1007 [M + H]⁺, calc. [C₂₂H₂₆EuN₅O₆]²⁺, 304.5542; medida 304.5544 [M + 2H]²⁺.

[TbL3(H₂O)]

L3.3HCl (24.0 mg, 0.042 mmol), TbCl₃.6H₂O (19.0 mg, 0.051 mmol)

Rendimiento: 23.2 mg, 89%

- 20 ESI-HR-MS (positiva, H₂O) m/z calc. [C₂₂H₂₅TbN₅O₆]⁺, 614.1053; medida 614.1049 [M + H]⁺, calc. [C₂₂H₂₆TbN₅O₆]²⁺, 307.5563; medida 307.5563 [M + 2H]²⁺.

[YbL3(H₂O)]

L3.3HCl (25.0 mg, 0.044 mmol), YbCl₃.6H₂O (20.5 mg, 0.053 mmol)

Rendimiento: 27.8 mg, 98%

- 25 ESI-HR-MS (positiva, H₂O) m/z calc. [C₂₂H₂₅YbN₅O₆]⁺, 629.1188; medida 629.1182 [M + H]⁺, calc. [C₂₂H₂₆YbN₅O₆]²⁺, 315.0630; medida 315.0634 [M + 2H]²⁺.

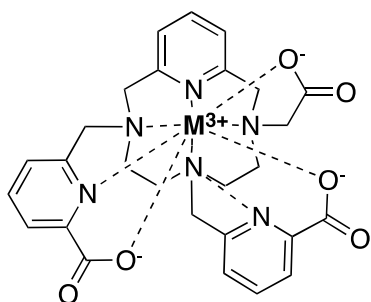
[LuL3(H₂O)]

L3.3HCl (28.0 mg, 0.049 mmol), LuCl₃.6H₂O (23.1 mg, 0.059 mmol)

Rendimiento: 29 mg, 91%

- 30 ESI-HR-MS (positiva, H₂O) m/z calc. [C₂₂H₂₅LuN₅O₆]⁺, 630.1207; medida 630.1204 [M + H]⁺, calc. [C₂₂H₂₆LuN₅O₆]²⁺, 315.5640; medida 315.5642 [M + 2H]²⁺.

Síntesis de [ML₄(H₂O)]



M3+: Y 3+, Gd3+, Eu3+, Tb3+, Yb3+, Lu3+

[YL4]

L4.3HCl (30.0 mg, 0.047 mmol), YCl₃.6H₂O (24.0 mg, 0.079 mmol)

Rendimiento: 24.8 mg, 92%

- 5 ESI-HR-MS (positiva, H₂O) m/z calc. [C₂₇H₂₈YN₆O₆]⁺, 621.1123; medida 621.1121 [M + H]⁺, calc. [C₂₇H₂₉YN₆O₆]²⁺, 311.0598; medida 311.0601 [M + 2H]²⁺.

[GdL4]

L4.3HCl (36.2 mg, 0.056 mmol), GdCl₃.6H₂O (25.1 mg, 0.068 mmol)

Rendimiento: 38.1 mg, 98%

- 10 ESI-HR-MS (positiva, H₂O) m/z calc. [C₂₇H₂₈GdN₆O₆]⁺, 690.1306; medida 690.1321 [M + H]⁺, calc. [C₂₇H₂₉GdN₆O₆]²⁺, 345.5698; medida 345.5690 [M + 2H]²⁺.

[EuL4]

L4.3HCl (23.5 mg, 0.036 mmol), EuCl₃.6H₂O (16.0 mg, 0.044 mmol)

Rendimiento: 21.8 mg, 87%

- 15 ESI-HR-MS (positiva, H₂O) m/z calc. [C₂₇H₂₈EuN₆O₆]⁺, 685.1277; medida 685.1277 [M + H]⁺, calc. [C₂₇H₂₉EuN₆O₆]²⁺, 343.0675; medida 343.0680 [M + 2H]²⁺.

[TbL4]

L4.3HCl (24.0 mg, 0.037 mmol), TbCl₃.6H₂O (16.4 mg, 0.044 mmol)

Rendimiento: 25.3 mg, 98%

- 20 ESI-HR-MS (positiva, H₂O) m/z calc. [C₂₇H₂₈TbN₆O₆]⁺, 691.1318; medida 691.1316 [M + H]⁺, calc. [C₂₇H₂₉TbN₆O₆]²⁺, 346.0696; medida 346.0699 [M + 2H]²⁺.

[YbL4]

L4.3HCl (30.0 mg, 0.047 mmol), YbCl₃.6H₂O (21.7 mg, 0.056 mmol)

Rendimiento: 30.4 mg, 93%

- 25 ESI-HR-MS (positiva, H₂O) m/z calc. [C₂₇H₂₈YbN₆O₆]⁺, 706.1453; medida 706.1454 [M + H]⁺, calc. [C₂₇H₂₉YbN₆O₆]²⁺, 353.5763; medida 353.5768 [M + 2H]²⁺.

[LuL4]

L4.3HCl (30.0 mg, 0.047 mmol), LuCl₃.6H₂O (21.8 mg, 0.056 mmol)

Rendimiento: 30.4 mg, 92%

- 30 ESI-HR-MS (positiva, H₂O) m/z calc. [C₂₇H₂₈LuN₆O₆]⁺, 707.1473; medida 707.1470 [M + H]⁺, calc. [C₂₇H₂₉LuN₆O₆]²⁺, 354.0773; medida 354.0776 [M + 2H]²⁺.

C-3 Estudio en solución

1) Estudio por resonancia magnética nuclear:

- 35 A modo de ejemplo, los espectros RMN ¹H del ligando **P04213** y de su complejo de itrio **P04183** registrados en D₂O se representan en la figura 1. Con respecto al espectro del ligando, la presencia del catión metálico genera una asimetría y, por lo tanto, un mayor número de señales (véase la figura 1).

2) Estudio por espectroscopía UV-visible:

- 40 Los espectros de absorción de los ligandos y de sus complejos de itrio se registraron en agua a pH 3.8 y 5.5 (tampón acetato). La banda de absorción correspondiente a las transiciones π - π* de la piridina se extiende de 240 a 300 nm para los ligandos y los complejos (véase la figura 2)

C-4 Cinética de complejación

Las cinéticas de complejación de los ligandos Pc1a2pa sym **P04213**, Pc1a2pa asym **P04214** y Pc2a1pa sym **P04218** con itrio se estudiaron a pH 3.8 y pH 5.5 en medio tampón acetato con espectroscopía UV-Visible. Colocada al máximo de absorción del complejo, el aumento de la intensidad de absorbancia se mide cada dos segundos hasta alcanzar la absorbancia máxima. La disminución de la intensidad de la absorbancia al máximo de absorción del ligando se sigue cuando la banda de absorción del complejo está enmascarada por la del ligando. Para este estudio, la concentración de los ligandos Pc1a2pa sym y Pc1a2pa asym es de $4 \cdot 10^{-5}$ M y de $8 \cdot 10^{-5}$ M para el ligando Pc2a1pa sym. A pH 5.5 y 3.8, el ligando Pc1a2pa sym presenta la cinética de complejación más rápida con una complejación total respectivamente, en 30 y 400 segundos. Para los ligandos Pc1a2pa asym y Pc2a1pa sym, la complejación es total en 1100 segundos a pH 3.8 y 100 segundos a pH 5.5.

La complejación es, por lo tanto, rápida para el conjunto de los ligandos en las condiciones estudiadas. (véase la figura 3).

C-5 Inercia cinética en medio competidor

La cinética de disociación de los complejos en medio ácido concentrado permite conocer el comportamiento de los complejos en medio muy competidor. La velocidad de descomplejación se sigue por espectroscopía UV-visible, con $C_{YL} = 4 \cdot 10^{-5}$ M para los complejos Y-Pc1a2pa sym **P04183**, Y-Pc1a2pa asym **P04215** e Y-Pc2a1pa sym **P04219**, en medio HCl 0.5, 1, 2, 4 y 5 M. La banda de absorción del complejo desaparecía más o menos rápidamente para hacer aparecer la banda de absorción del ligando a longitudes de onda más bajas. El rastreo del aumento de la intensidad de la absorbancia al máximo de absorción del ligando en función del tiempo ($A = f(t)$) permite conocer los tiempos de semivida $t_{1/2}$. Los valores de los $t_{1/2}$ de los diferentes complejos se enumeran en la tabla a continuación. Los complejos pueden clasificarse de la siguiente forma de más inerte a menos inerte: Y-Pc1a2pa asym >> Y-Pc1a2pa sym > Y-PCTA > Y-PCTMB > Y-Pc2a1pa sym. La presencia de dos brazos de picolinato en el macrociclo picleno aumenta la inercia del complejo de itrio en medio ácido. Además, la inercia del complejo Y-Pc1a2pa asym es superior a la de su análogo simétrico con respectivamente un $t_{1/2}$ de 433 minutos en medio HCl 5 M contra 8.5 minutos.

Ligandos	PCTMB	Pc1a2pa sym	Pc1a2pa asym	Pc2a1pa sym	PCTA
C_{HCl}	$t_{1/2}$ (min)				
0,5 M	37	347	> 1 sem (en curso) (en curso)	55	95
1 M	20	140		27	39
2 M	9	51	2745	10.6	17
4 M	3.2	13	907	2.7	6.7
5 M	2.6	8.5	433	0.8	3.1

C-6

Estudios de estabilidad termodinámicos por potenciometría

1) Constantes de protonación de los ligandos

Se determinaron cuatro constantes de protonación para los ligandos Pc1a2pa sym **P04213**, Pc1a2pa asym **P04214**, Pc2a1pa sym **P04216** y Pc3pa **P04221**. Estos valores son coherentes con los determinados para PCTMB (Phosphonic acid, P,P',P''-[3,6,9,15-tetraazabicyclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-triene-3,6,9-triyltris(methylene)]tris-, P,P',P''-tributyl ester) así como con los descritos en la bibliografía concretamente para PCTA (3,6,9,15-tetraazabicyclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-triene-3,6,9-triacetic acid), EDTA (Ethylenediaminetetraacetic acid) y DOTA(1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid).

Ligandos	PCTMB	EDTA ²	PCTA ³	DOTA ⁴	Pc1a2pa sym	Pc1a2pa asym	Pc2a1pa sym
<i>I</i>	0.1 KNO ₃	0.1 KNO ₃	1.0 KCl	0.1 Me ₄ NNO ₃	0.1 KNO ₃	0.1 KNO ₃	0.1 KNO ₃
$\log K_i^H$							
[HL][L][H]	11.16	10.22	11.36	12.09	11.30	10.50	10.43
[H ₂ L][HL][H]	5.28	6.16	7.35	9.76	5.58	6.73	7.38
[H ₃ L][H ₂ L][H]	1.72	2.71	3.83	4.56	4.23	3.86	3.95
[H ₄ L][H ₃ L][H]	-	2.0	2.12	4.09	3.01	2.98	2.15
[H ₅ L][H ₄ L][H]	-	-	1.29	-	-	-	-
$\Sigma \log K_i$	18.15	21.09	25.95	30.50	24.12	24.06	23.90

Tabla 13

Para el derivado Pc3pa **P04221** los valores obtenidos son los siguientes:

Pc3pa P04221		
	$[HL]/[L][H]$	10.03
	$[H_2L]/[HL][H]$	5.95
$\log K^H_i$	$[H_3L]/[H_2L][H]$	3.82
	$[H_4L]/[H_3L][H]$	2.98

Tabla 14

2) Constantes de estabilidad de los complejos

- 5 Las constantes termodinámicas de protonación y de estabilidad de los complejos se determinaron por potenciometría a 25 °C con control de la fuerza iónica ($I = 0.1 \text{ M KNO}_3$). El afinamiento de las curvas de titulación con el software HyperQuad permite determinar las constantes globales ($\log \beta$), a partir de las cuales se calculan las constantes parciales ($\log K$).

- 10 Las constantes de estabilidad de los ligandos Pc1a2pa sym **P04213**, Pc1a2pa asym **P04214** y Pc2a1pa sym **P04218** y **P04221** con itrio, se determinaron mediante titulación potenciométrica directa. Los valores de las constantes $\log K_{YL}$ de los ligandos Pc1a2pa sym, Pc1a2pa asym y Pc2a1pa sym son, respectivamente, 19.78, 19.49, 19.28 y los de las constantes $\log K_{YLH^{-1}}$ son 11.84, 11.79 y 10.60.

		Equilibrio de reacción ^a	PCTMB ^b	EDTA ^c	PCTA ^f	DOTA ^g	Pc1a2pa sym	Pc1a2pa asym	Pc2a1pa sym
$\log K_{MHIL}$	Y^{3+}	$[ML]/[M][L]$	19.49	18.5 ^d	20.28	24.9 ^h	19.78	19.49	19.28
		$[MHL]/[ML][H]$	3.45	-	1.81	-	-	-	-
		$[ML]/[MLOH][H]$	9.10	-	11.10	-	11.84	11.79	10.60

^a Por razones de claridad, las cargas no se indican, ^b valores determinados mediante competición con EDTA 0,1 M KNO₃. ^c Ref 2, 0,1 M KNO₃. ^d Ref 5, 0,1 M NMe₄Cl. ^e Ref 6, 0,1M KNO₃. ^f Ref 3, 1,0 M KCl. ^g Ref 4, 0,1 M NMe₄Cl. ^h Ref 7, 0,1 M NMe₄NO₃.

Tabla 15

Pc3pa + Y ³⁺ P04222		
	$ML]/[M][L]$	16.42
$\log K_{MHIL}$	$[MHL]/[ML][H]$	3.11
	$[ML]/[MLOH][H]$	11.02

Tabla 16

- 15 Estas constantes de estabilidad no son comparables tal cual, hay que tener en cuenta la basicidad de los ligandos. La constante $pM = -\log[M]$ se utiliza a tal efecto. Esta se calcula a partir de las constantes de protonación de los ligandos y de estabilidad de los complejos con $C_L = 10 \times C_M = 10^{-5} \text{ M}$ a pH 7.4. El ligando Pc1a2pa asym **P04214** presenta un $p(Y)$ de 17.3, superior al de PCTA ($p(Y) = 17.0$), de Pc1a2pa sym **P04213** ($p(Y) = 16.8$) y de Pc2a1pa sym **P04218** ($p(Y) = 16.9$). El $p(Y)$ más elevado sigue siendo, no obstante, el de DOTA con un valor de 18.8.

20

		$pM = -\log[M]$ ^a				Pc1a2pa sym	Pc1a2pa asym	Pc2a1pa sym
Ligandos		PCTMB	EDTA	PCTA	DOTA			
pY		16.7	16.6	17.0	18.8	16.8	17.3	16.9

^a Valores calculados a partir de constantes de las tablas anteriores con $C_L = 10 \times C_M = 10^{-5} \text{ M}$ a pH 7.4

Tabla 17

Para Pc3pa **P04222**, el pM calculado es 14.7.

Los diagramas de especiación, trazados a partir de las constantes de estabilidad termodinámica de los complejos de itrio, indican que los complejos existen exclusivamente en la forma YL en un amplio intervalo de pH, incluyendo pH 7.4.

5 Referencias:

1 Aime, S.; Botta, M.; Geninatti Crich, S.; Giovenzana, G. B.; Jommi, G.; Pagliarin, R.; Sisti, M. *Inorg. Chem.* 1997, 36, 2992–3000.

2 Delgado, R.; Figueira, C.; Quintino, S. *Talanta* 1997, 45, 451.

3 Tircsó, G.; Kovacs, Z.; Dean Sherry, A. *Inorg. Chem.* 2006, 45, 9269.

10 4 Chaves, S.; Delgado, R.; Frausto da Silva, J. J. R. *Talanta* 1992, 39, 249.

5 Kumar, K.; Chang C. A.; Francesconi, L. C.; Dischino, D. D.; Malley, M. F.; Gougoutas, J. Z.; Tweedle, M.F. *Inorg. Chem.* 1994, 33, 3567.

6 Delgado, R.; Frausto da Silva, J. J. R. *Talanta* 1982, 29, 815.

7 Cox, J. P. L.; Jankowski, K. J.; Katakly, R.; Parker, D.; Beeley, N. R. A.; Boyce, B. A.; Eaton, M. A. W.; Millar,

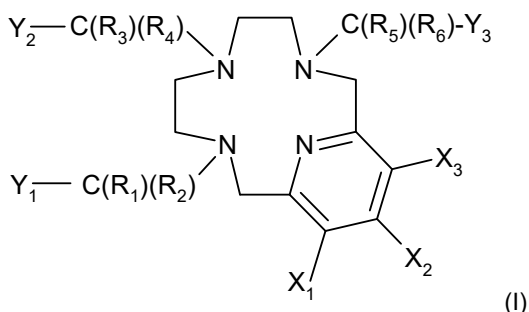
15 K.; Millican, A. T.; Harrison, A.; Walkerc, C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1989, 797.

C-7 Estudio en estado sólido

20 El complejo de itrio **P04183** cristaliza en agua. La estructura obtenida por difracción de rayos X se presenta a continuación. El metal está coordinado con los cuatro átomos de nitrógeno del macrociclo, los dos átomos de nitrógeno de los brazos del picolinato y los tres átomos de oxígeno de los ácidos carboxílicos. La esfera de coordinación del metal es N6O3, es decir 9 átomos coordinantes. Las helicidades Δ y Λ obtenidas de la orientación de los brazos picolinato y acetato están ambas dos presentes, el complejo cristaliza, por lo tanto, en mezcla racémica.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (I) siguiente:



en la que:

5 - R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ representan, independientemente entre sí, H, un grupo alquilo(C₁-C₂₀) o un grupo alqueno(C₁-C₂₀)-arilo(C₆-C₁₀);

pudiendo dichos grupos alquilo, alqueno y arilo estar opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes seleccionados de entre las funciones ácidos orgánicos;

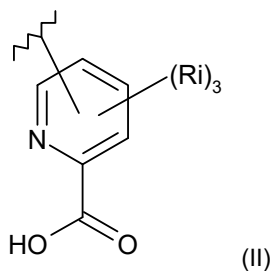
10 - X₁, X₂ y X₃ se seleccionan, independientemente entre sí, de entre el grupo constituido por: H, -C(O)N(Re)(Rd), alquilo(C₁-C₂₀), alqueno(C₂-C₂₀), alquinilo(C₂-C₂₀) y arilo(C₆-C₁₀),

con Re y Rd siendo, independientemente entre sí, H o un grupo alquilo(C₁-C₂₀),

pudiendo dichos grupos alquilo, alqueno y alquinilo comprender opcionalmente uno o varios heteroátomos y/o uno o varios arilenos(C₆-C₁₀) en su cadena y pudiendo estar opcionalmente sustituidos por un arilo(C₆-C₁₀);

15 pudiendo dichos grupos alquilo, alqueno, alquinilo y arilo estar opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes seleccionados de entre las funciones ácidos orgánicos;

- Y₁, Y₂ e Y₃ representan, independientemente entre sí, un grupo C(O)OH o un grupo de fórmula (II) siguiente:



en el que:

20 - los radicales Ri se seleccionan, independientemente entre sí, de entre el grupo constituido por: H, halógeno, N₃, alquilo(C₁-C₂₀), alqueno(C₂-C₂₀), alquinilo(C₂-C₂₀) y arilo(C₆-C₁₀),

pudiendo dichos grupos alquilo, alqueno y alquinilo comprender opcionalmente uno o varios heteroátomos y/o uno o varios arilenos(C₆-C₁₀) en su cadena y pudiendo estar opcionalmente sustituidos por un arilo(C₆-C₁₀);

pudiendo dichos grupos alquilo, alqueno, alquinilo y arilo estar opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes seleccionados de entre las funciones ácidos orgánicos;

25 y

siendo al menos uno de los radicales Y₁, Y₂ e Y₃ un grupo de fórmula (II);

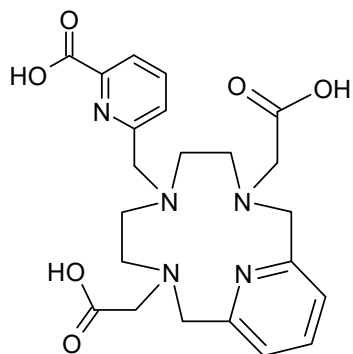
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que, cuando los radicales Y₁, Y₂ o Y₃ representan un grupo de fórmula (II), los radicales correspondientes R₁ y R₂, R₃ y R₄ o R₅ y R₆ representan H.

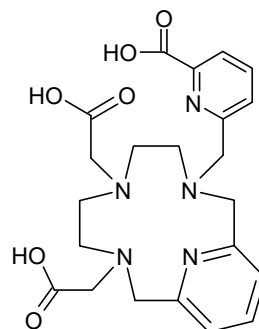
3. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que los radicales R_i se seleccionan, independientemente entre sí, de entre el grupo constituido por: H, alquilo(C₁-C₂₀), alquenilo(C₂-C₂₀) y alquinilo(C₂-C₂₀),

pudiendo dichos grupos alquilo, alquenilo y alquinilo comprender opcionalmente uno o varios heteroátomos seleccionados de entre N, O o S.

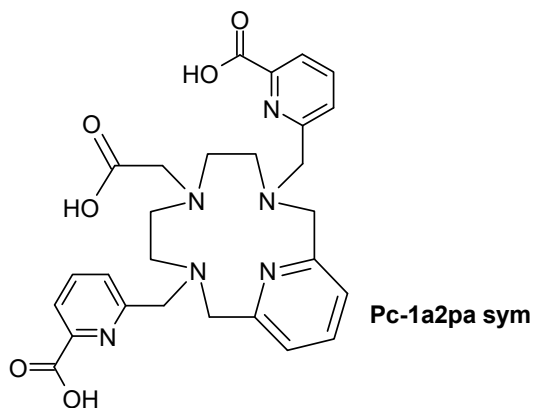
5 4. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo constituido por los siguientes compuestos:



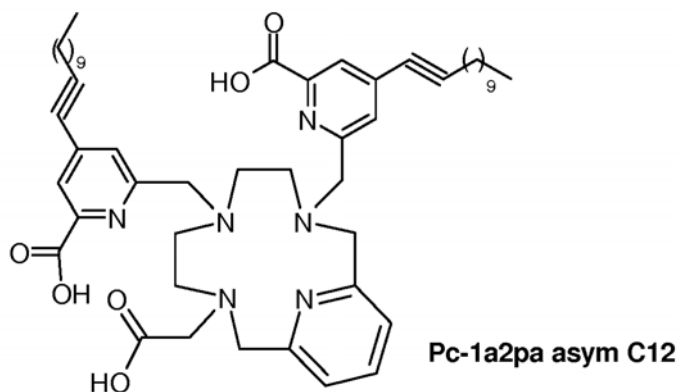
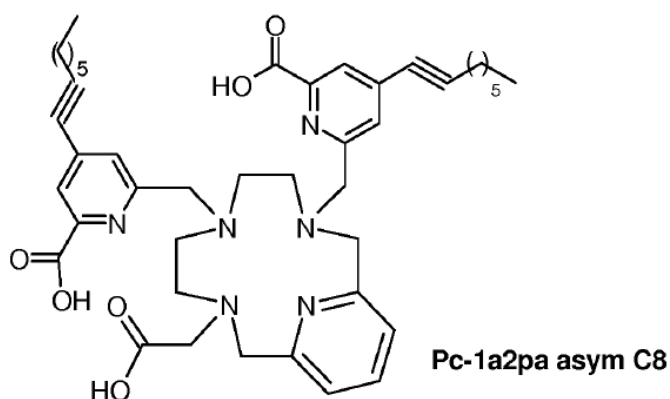
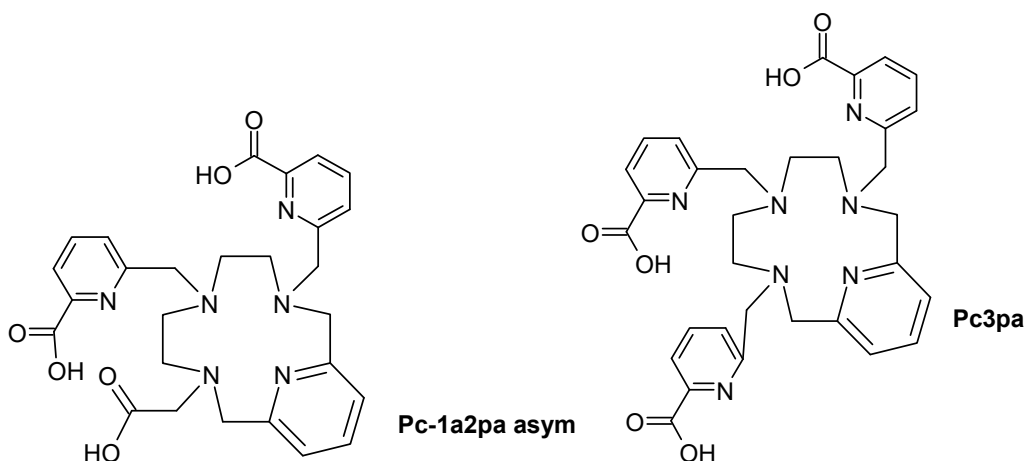
Pc-2a1pa sym



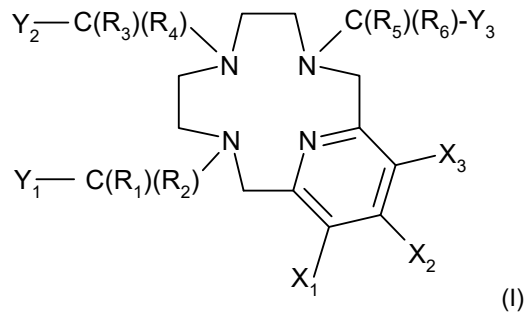
Pc-2a1pa asym



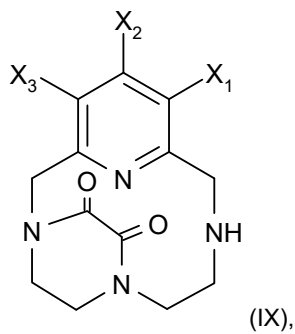
Pc-1a2pa sym



5. Complejo de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, con M; siendo M un metal.
6. Complejo de acuerdo con la reivindicación 5, para su utilización en el tratamiento de cánceres, en particular de cánceres de hígado.
7. Utilización de un complejo de acuerdo con la reivindicación 5 en imagenología médica.
8. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o un complejo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 o 6, y opcionalmente uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.
9. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende además un aceite yodado, concretamente un aceite yodado que comprende ésteres etílicos de ácidos grasos yodados del aceite de amapola.
10. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula general (I) siguiente:

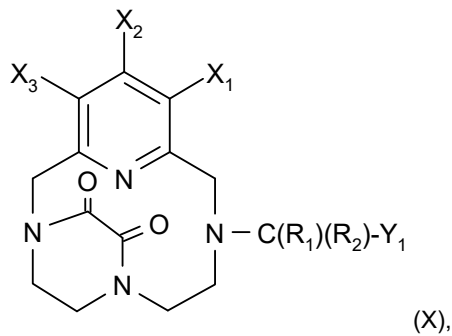


siendo X_1 , X_2 , X_3 , Y_1 , Y_2 , Y_3 y R_1 a R_6 tal como se definen en la reivindicación 1 y para los cuales los grupos $-C(R_1)(R_2)-Y_1$ y $-C(R_5)(R_6)-Y_3$ son diferentes, Q+UE comprende una etapa de funcionalización de un compuesto de fórmula general (IX) siguiente:



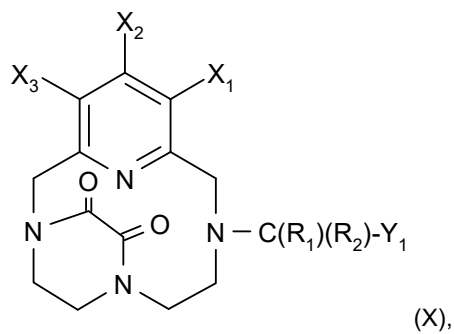
5

para formar un compuesto de fórmula general (X) siguiente:



en las que X_1 , X_2 , X_3 , R_1 , R_2 e Y_1 son tal como se definen en la reivindicación 1.

11. Compuesto de fórmula general (X) siguiente:



10

en la que X_1 , X_2 , X_3 , R_1 , R_2 e Y_1 son tal como se definen en la reivindicación 1.

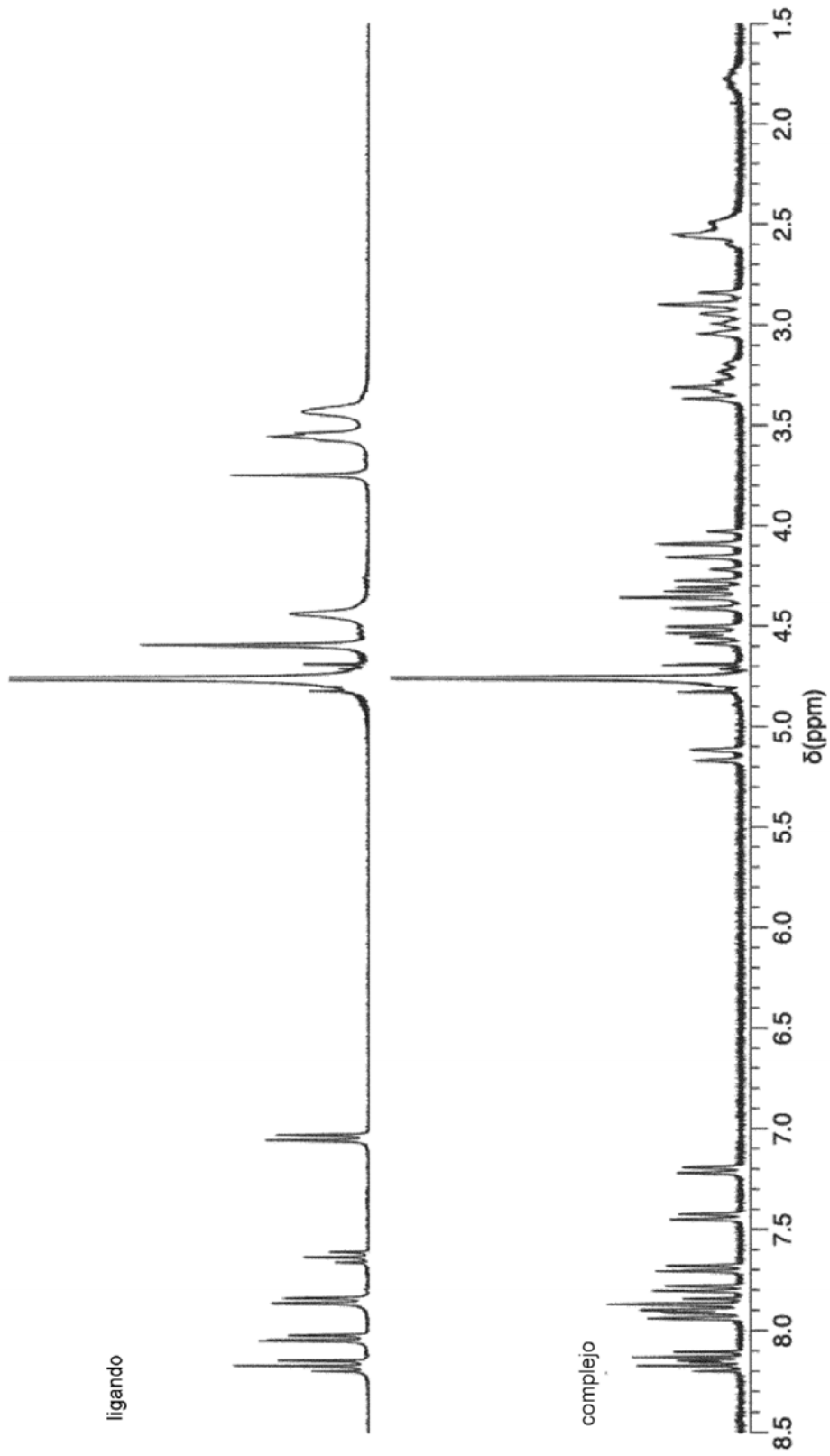


FIG.1

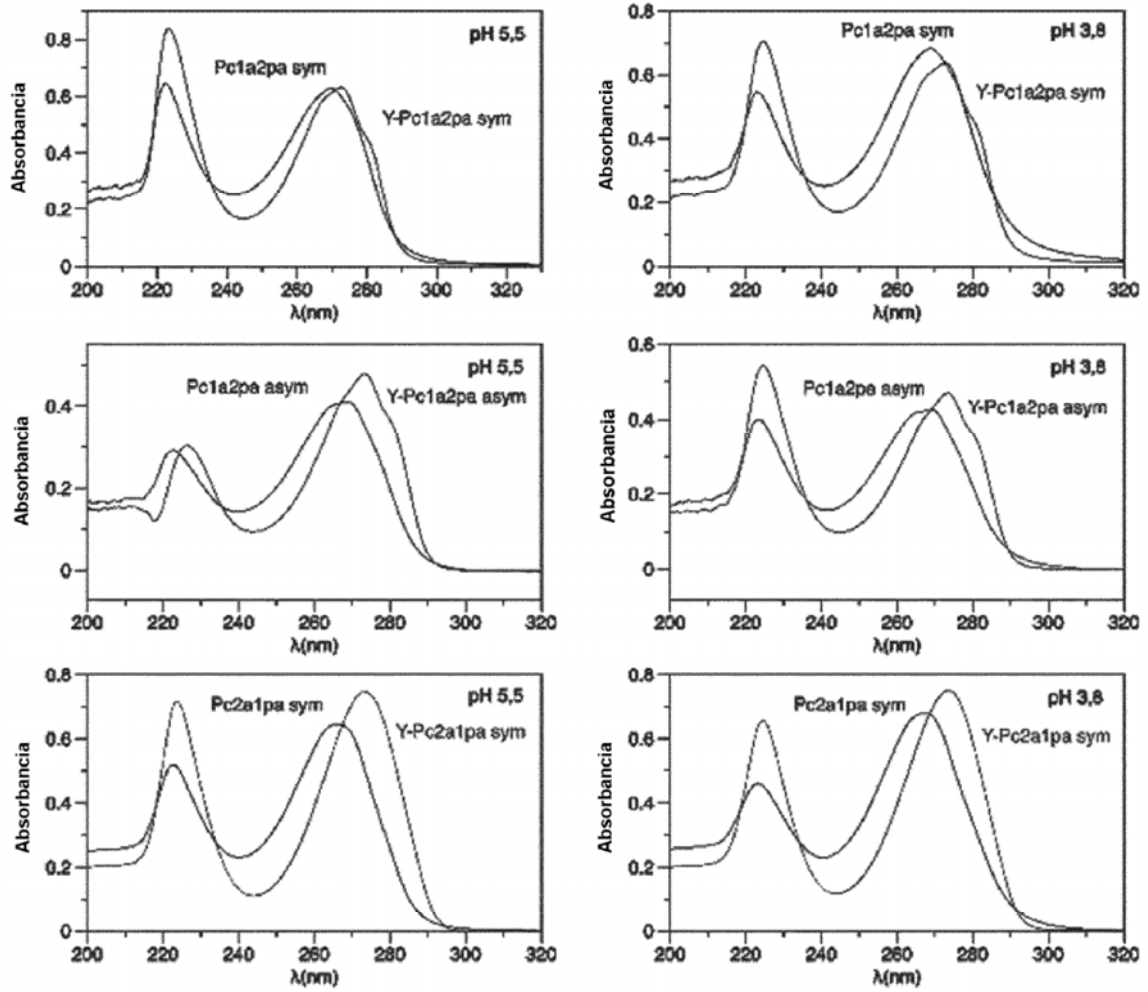


FIG.2

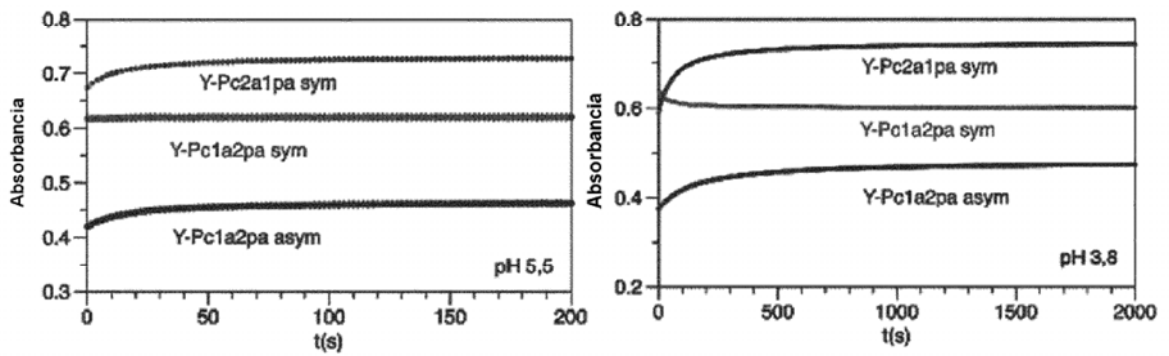


FIG.3

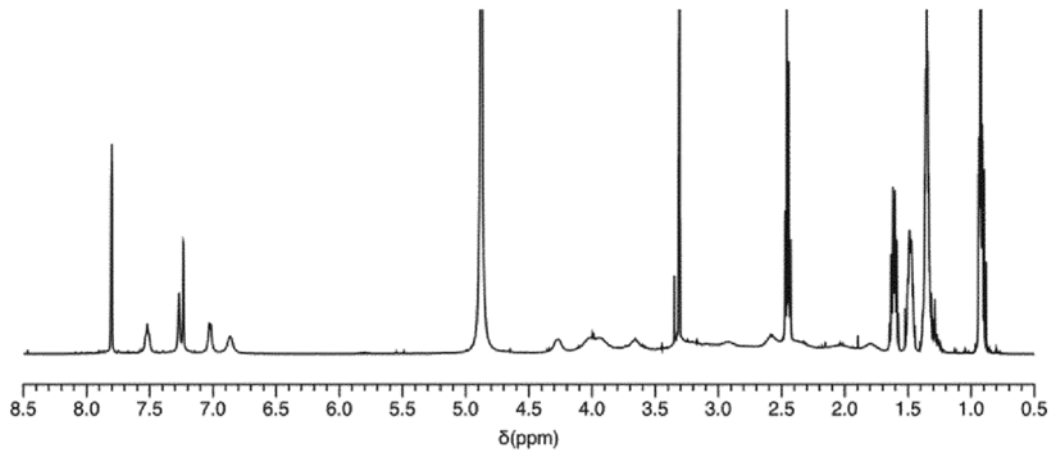


FIG.4

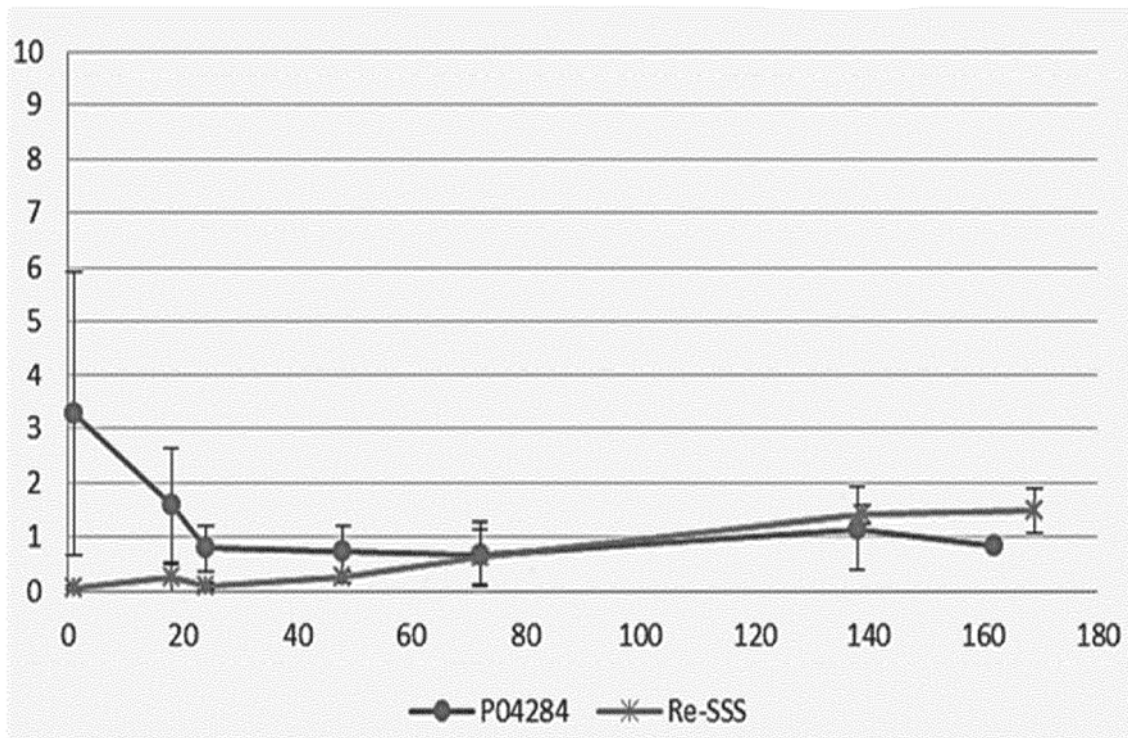


FIG.5

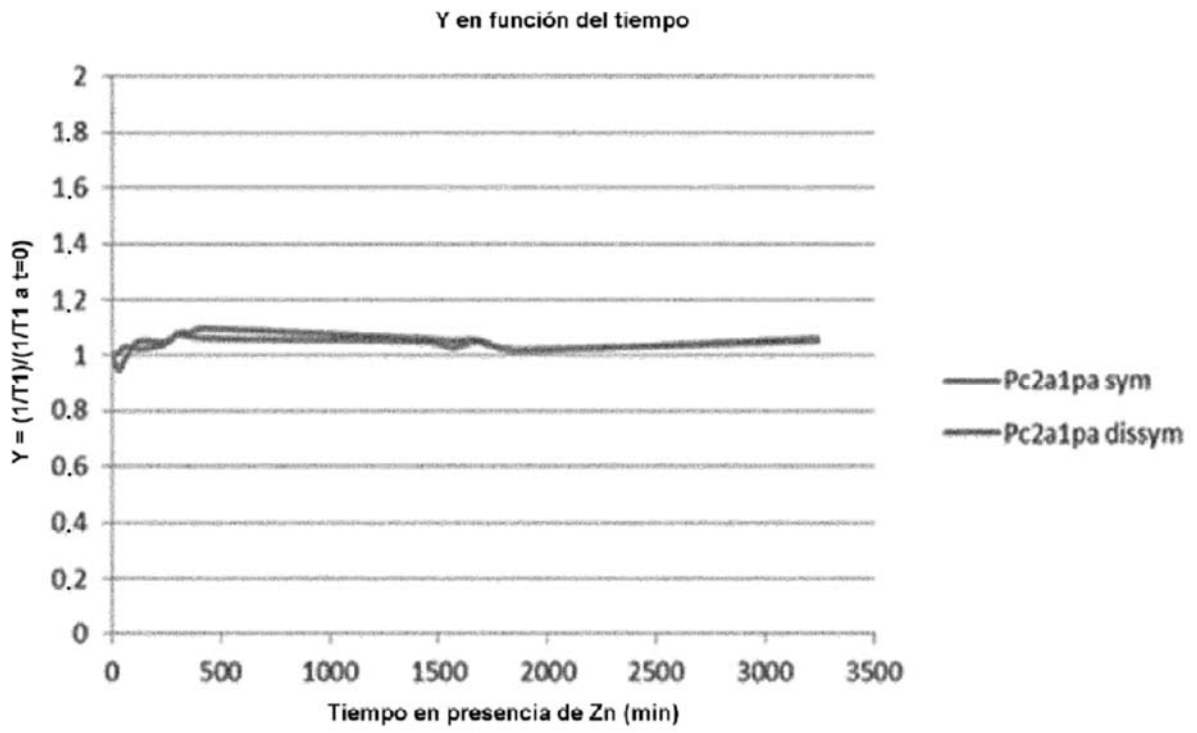


FIG.6

DESCRIPCIÓN

Ligandos macrocíclicos con uno o varios grupos picolinato, sus complejos así como sus utilidades médicas

La presente invención se refiere a nuevos ligandos macrocíclicos, así como sus complejos, concretamente radiactivos, y sus utilidades en imagenología médica y/o en terapia, concretamente en radiología intervencionista.

- 5 La presente invención también se refiere a un nuevo procedimiento de preparación de ligandos tales como de acuerdo con la invención, así como sus intermedios de preparación.

La necesidad de tratamientos dirigidos y personalizados en oncología conduce al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas basadas en herramientas de detección temprana asociadas con tratamientos vectorizados más específicos y más eficaces.

- 10 La radiología intervencionista es una línea muy prometedora de la medicina individualizada. Permite combinar en una misma secuencia un diagnóstico preciso de la lesión o tumor y/o su tratamiento instantáneo, guiado y controlado por la imagen. Se describe como una cirugía mínimamente invasiva y, debido a esto, se puede realizar de forma ambulatoria, lo que permite ahorrar muchos y caros días de hospitalización para una eficacia a menudo comparable a la cirugía convencional. La radiología intervencionista puede, por lo tanto, ser una alternativa o complemento al tratamiento quirúrgico convencional.

La radiología intervencionista permite acceder a una lesión o tumor situado dentro del organismo para efectuar un procedimiento de diagnóstico (por ejemplo, muestreo) o terapéutico. Las imágenes por fluoroscopia, ecografía, escáner o IRM permiten una localización, un guiado y un control óptimo del gesto médico.

- 20 Por lo tanto, existe una necesidad de nuevas moléculas utilizables en imagenología médicas y/o en terapia, en particular en radiología intervencionista. Más particularmente, existe una necesidad de ligandos que permitan complejar elementos químicos, en particular metales, para obtener complejos utilizables en imagenología médica y/o en terapia, en particular en radiología intervencionista.

Dichos ligandos deben ser, concretamente, estables y complejar de forma suficientemente fuerte los metales, para que estos alcancen su diana y no se difundan en otros órganos o tejidos sensibles tales como huesos, pulmones y riñones.

- 25 La presente invención tiene como objetivo proporcionar nuevos ligandos que permitan complejar elementos químicos, en particular elementos radiactivos.

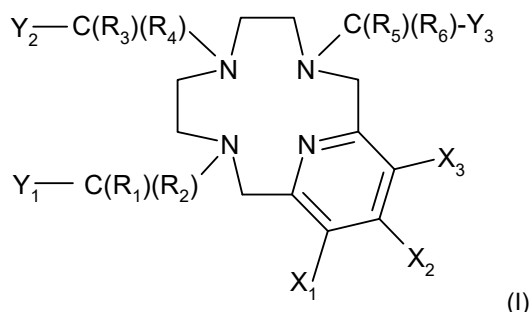
La presente invención también tiene por objetivo proporcionar nuevos complejos, en particular complejos radioactivos.

La presente invención tiene por objetivo proporcionar ligandos y/o complejos particularmente útiles en imagenología médica y/o en terapia, concretamente en el tratamiento de cánceres.

- 30 La presente invención también tiene por objetivo proporcionar una composición farmacéutica que comprende complejos que permiten la imagenología médica, el direccionamiento a y/o el tratamiento de cánceres.

La presente invención tiene por objetivo proporcionar un nuevo procedimiento de preparación de estos ligandos.

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) siguiente:



- 35 en la que:

- R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ representan, independientemente entre sí, H, un grupo alquilo (C₁-C₂₀) o un grupo alquileno (C₁-C₂₀)-arilo (C₆-C₁₀);

40 pudiendo dichos grupos alquilo, alquileno y arilo estar opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes seleccionados de entre las funciones ácidos orgánicos, preferentemente de entre el grupo constituido por -COOH, -SO₂OH, -P(O)(OH)₂ y -O-P(O)(OH)₂;

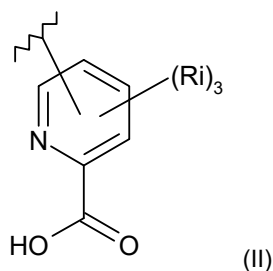
- X₁, X₂ y X₃ se seleccionan, independientemente entre sí, de entre el grupo constituido por: H, -C(O)N(Re)(Rd), alquilo(C₁-C₂₀), alquenilo(C₂-C₂₀), alquinilo(C₂-C₂₀) y arilo(C₆-C₁₀),

con Re y Rd siendo, independientemente entre sí, H o un grupo alquilo(C₁-C₂₀),

5 pudiendo dichos grupos alquilo, alquenilo y alquinilo comprender opcionalmente uno o varios heteroátomos y/o uno o varios arilenos(C₆-C₁₀) en su cadena y pudiendo estar opcionalmente sustituidos por un arilo(C₆-C₁₀);

pudiendo dichos grupos alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo estar opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes seleccionados de entre las funciones ácidos orgánicos, preferentemente de entre el grupo constituido por -COOH, -SO₂OH, -P(O)(OH)₂ y -O-P(O)(OH)₂;

- Y₁, Y₂ e Y₃ representan, independientemente entre sí, un grupo C(O)OH o un grupo de fórmula (II) siguiente:



10

en el que:

- los radicales Ri se seleccionan, independientemente entre sí, de entre el grupo constituido por: H, halógeno, N₃, alquilo(C₁-C₂₀), alquenilo(C₂-C₂₀), alquinilo(C₂-C₂₀) y arilo(C₆-C₁₀),

15

pudiendo dichos grupos alquilo, alquenilo y alquinilo comprender opcionalmente uno o varios heteroátomos y/o uno o varios arilenos(C₆-C₁₀) en su cadena y pudiendo estar opcionalmente sustituidos por un arilo(C₆-C₁₀);

pudiendo dichos grupos alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo estar opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes seleccionados de entre las funciones ácidos orgánicos, preferentemente de entre el grupo constituido por -COOH, -SO₂OH, -P(O)(OH)₂ y -O-P(O)(OH)₂;

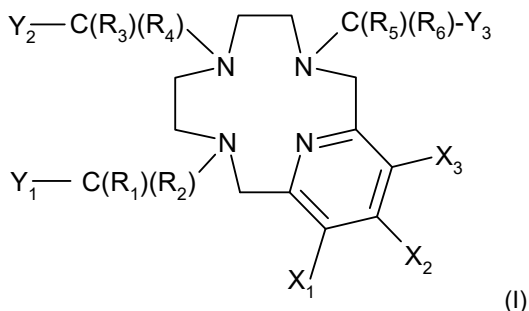
y

20

siendo al menos uno de los radicales Y₁, Y₂ e Y₃ un grupo de fórmula (II);

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) siguiente:



en la que:

25

- R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ representan, independientemente entre sí, H, un grupo alquilo(C₁-C₂₀) o un grupo alquilen(C₁-C₂₀)-arilo(C₆-C₁₀);

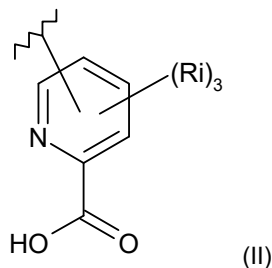
- X₁, X₂ y X₃ se seleccionan, independientemente entre sí, de entre el grupo constituido por: H, -C(O)N(Re)(Rd), alquilo(C₁-C₂₀), alquenilo(C₂-C₂₀), alquinilo(C₂-C₂₀) y arilo(C₆-C₁₀),

con Re y Rd siendo, independientemente entre sí, H o un grupo alquilo(C₁-C₂₀),

30

pudiendo dichos grupos alquilo, alquenilo y alquinilo comprender opcionalmente uno o varios heteroátomos y/o uno o varios arilenos(C₆-C₁₀) en su cadena y pudiendo estar opcionalmente sustituidos por un arilo(C₆-C₁₀);

- Y₁, Y₂ e Y₃ representan, independientemente entre sí, un grupo C(O)OH o un grupo de fórmula (II) siguiente:



en el que:

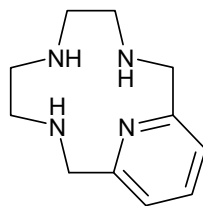
5 - los radicales Ri se seleccionan, independientemente entre sí, de entre el grupo constituido por: H, halógeno, N₃, alquilo(C₁-C₂₀), alquenilo(C₂-C₂₀), alquinilo(C₂-C₂₀) y arilo(C₆-C₁₀),

podiendo dichos grupos alquilo, alquenilo y alquinilo comprender opcionalmente uno o varios heteroátomos y/o uno o varios arilenos(C₆-C₁₀) en su cadena y pudiendo estar opcionalmente sustituidos por un arilo(C₆-C₁₀); y

siendo al menos uno de los radicales Y₁, Y₂ e Y₃ un grupo de fórmula (II);

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 Los inventores han desarrollado nuevos complejos ligandos-metal (complejos también llamados quelatos) del macrociclo picleno (3,6,9,15-tetraazabicyclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trieno), diversamente sustituido por grupos acetato y/o picolinato (ácido metilen-6-piridin-2-carboxílico). El macrociclo picleno es de fórmula siguiente:



15 Sorprendentemente, los complejos de acuerdo con la invención presentan una buena estabilidad termodinámica así como buena inercia cinética. Además, de forma igualmente sorprendente, los inventores han descubierto que los complejos de acuerdo con la invención pueden solubilizarse en un aceite yodado tal como LIPIODOL®, un aceite yodado fabricado y comercializado por Guerbet y que está constituido por ésteres etílicos ácidos grasos yodados del aceite de amapola. De este modo, los complejos de acuerdo con la invención solubilizados en un aceite yodado tal como LIPIODOL® pueden estar vectorizados, concretamente hacia el hígado, y pueden permitir visualizar y/o tratar
20 cánceres, por ejemplo cánceres de hígado.

Estos complejos presentan también un buen rendimiento radioquímico de la extracción en un aceite yodado tal como LIPIODOL®. Presentan en particular una buena incorporación de la radiactividad en un aceite yodado tal como LIPIODOL® y una buena estabilidad de la solución radiactiva de LIPIODOL® durante ensayos *in vitro*.

25 En particular, la combinación de las propiedades de vectorización de LIPIODOL®, de eficacia terapéutica de los elementos radiactivos y la buena tolerancia de estos productos permiten proponer un tratamiento terapéutico de cánceres seguro y más fácil de implementar.

30 La vectorización de los complejos de acuerdo con la invención con un aceite yodado tal como LIPIODOL® permite, concretamente, evitar una mala distribución de los complejos disminuyendo el riesgo de efectos adversos en órganos sanos, en particular el hígado sano o en órganos extra-hepáticos, y permite alcanzar la dosis eficaz de radiactividad en el tumor.

Más particularmente, esta vectorización facilita el trabajo del radiólogo intervencionista en el momento de la inyección de los complejos de acuerdo con la invención. Por ejemplo, durante una inyección intraarterial con seguimiento por fluoroscopia, el gesto del radiólogo será más preciso y seguro al permitir un ajuste de la velocidad de administración de los complejos en función de la captura por el tumor de los complejos de acuerdo con la invención.

35 DEFINICIONES

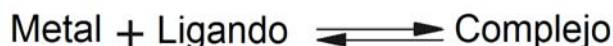
Se entiende por "ligando", un compuesto capaz de complejar un elemento químico tal como un metal, preferentemente un elemento radiactivo. De acuerdo con una realización, los ligandos en el sentido de la invención están en forma

aniónica y pueden complejar elementos radiactivos en forma catiónica, por ejemplo cationes metálicos de grado de oxidación (III). De acuerdo con la presente invención, los compuestos de fórmula (I) son ligandos.

5 Se entiende por "elemento radiactivo", cualquier radioisótopo conocido de un elemento químico, ya sea natural o producido artificialmente. De acuerdo con una realización, el elemento radiactivo se selecciona de entre los radioisótopos de itrio y de lantánidos. Por "lantánidos" se designan los átomos seleccionados de entre el grupo constituido por: La, Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb y Lu.

Se entiende por "complejo", la asociación de un ligando tal como se ha definido anteriormente con un elemento químico, preferentemente un elemento radiactivo tal como se ha definido anteriormente. Siendo el término "complejo" sinónimo de "quelato".

10 La "estabilidad termodinámica" representa la afinidad del ligando por un elemento dado, en particular un metal dado. Se trata de la constante de equilibrio de la reacción de complejación:



Cuya expresión matemática es la siguiente:

$$K = \frac{[\text{Metal}] \times [\text{Ligando}]}{[\text{Complejo}]}$$

15 Los valores se expresan en general en forma de logaritmo decimal logK. De acuerdo con una realización, los complejos de acuerdo con la invención son de fuerte afinidad. De acuerdo con una realización, los complejos de acuerdo con la invención tienen una constante termodinámica de equilibrio al menos igual a 16 (LogK al menos igual a 16).

20 Los complejos formados de acuerdo con la reacción de equilibrio descrita anteriormente son susceptibles de disociarse bajo la acción de diversos factores (pH, presencia de metales o ligandos competidores). Esta disociación puede tener consecuencias importantes en el marco de la utilización de complejos en medicina humana, ya que conlleva una liberación del metal en el organismo. Con el fin de limitar este riesgo, se buscan complejos de disociación lenta, es decir complejos que tengan una buena inercia cinética. La inercia cinética se puede determinar mediante ensayos de disociación en medio ácido. Estos experimentos conducen a la determinación, para cada complejo, de un tiempo de semi-vida ($T_{1/2}$) en condiciones definidas.

25 En el contexto de la invención, el término "tratar", "tratamiento" o "tratamiento terapéutico" significa revertir, aliviar, inhibir la progresión del trastorno o afección a la que es aplicable este término, o uno o más síntomas de dicho trastorno.

30 La expresión "imagenología médica" designa los medios para adquirir y restaurar imágenes del cuerpo humano o animal de diferentes fenómenos físicos tales como absorción de rayos X, resonancia magnética nuclear, reflexión de ondas ultrasónicas o radiactividad. De acuerdo con una realización, la expresión "imagenología médica" se refiere a imagenología por rayos X, IRM (Imagenología por Resonancia Magnética), tomografía de emisión monofotónica (TEMP o SPECT para "Single Photon Emission Computed Tomography"), tomoescintigrafía por emisión de positrones (TEP) y luminiscencia. Preferentemente, el método de imagenología médica es la imagenología por rayos X. De acuerdo con una realización particular, el método de imagenología médica es IRM si el complejo de acuerdo con la invención comprende Gd(III), SPECT si el complejo de acuerdo con la invención comprende un emisor gamma y TEP si el complejo de acuerdo con la invención comprende un emisor beta+.

35 La capacidad de los agentes de contraste de acelerar las velocidades de relajación $1/T_1$ y $1/T_2$ de los protones del agua se mide mediante una magnitud, la relaxividad. Se define concretamente la relaxividad (r) de un agente de contraste como la velocidad de relajación, normalizada por la concentración del agente de contraste.

40 El término "alquilo(C₁-C₂₀)" designa hidrocarburos alifáticos saturados, que pueden ser lineales o ramificados y comprenden de 1 a 20 átomos de carbono. Preferentemente, los alquilos comprenden de 1 a 15 átomos de carbono, por ejemplo 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 átomos de carbono. Por "ramificado", se entiende que un grupo alquilo está sustituido en la cadena alquilo principal.

El término "alquilen(C₁-C₂₀)" designa un radical alquilo tal como se ha definido anteriormente, divalente.

45 El término "alqueno(C₂-C₂₀)" designa un alquilo tal como se ha definido anteriormente, que comprende al menos un doble enlace carbono-carbono.

El término "alquino(C₂-C₂₀)" designa un alquilo tal como se ha definido anteriormente, que comprende al menos un triple enlace carbono-carbono.

El término "arilo(C₆-C₁₀)" designa compuestos aromáticos hidrocarbonados monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, en particular fenilo y naftilo.

El término "arileno" designa un arilo tal como se ha definido anteriormente, divalente, en particular fenileno y naftileno.

De acuerdo con una realización, "halógeno" designa F, Cl, Br, I y At.

- 5 Entre los heteroátomos, pueden mencionarse concretamente P, N, O y S, preferentemente N y O. De acuerdo con una realización particular, los compuestos de fórmula general (I) comprenden 1 o 2 heteroátomos. Preferentemente, están presentes grupos -O-alquilo(C₁-C₂₀) (también llamados grupo alcoxi), -O-alquenilo(C₂-C₂₀) y -O-alquinilo(C₂-C₂₀).

10 El término "LIPIODOL" se refiere a un aceite yodado y preferentemente a la especialidad farmacéutica LIPIODOL[®], solución inyectable fabricada y comercializada por Guerbet y constituida por ésteres etílicos de ácidos grasos yodados del aceite de amapola. LIPIODOL[®] es un producto utilizado concretamente para la visualización, la localización y/o la vectorización durante la quimioembolización transarterial del carcinoma hepatocelular en fase intermedia, en adultos, así como para el diagnóstico por vía arterial hepática selectiva de la extensión hepática de las lesiones malignas hepáticas o no.

15 Por ácido orgánico (o función ácido orgánico), se entiende un compuesto orgánico (o una función orgánica) que presenta propiedades ácidas, es decir capaz de liberar un catión H⁺, o H₃O⁺ en medios acuosos. Entre los ácidos orgánicos, se pueden citar los ácidos carboxílicos, los ácidos sulfónicos, los fosfatos y los fosfonatos. Preferentemente, las funciones ácidos orgánicos de acuerdo con la invención se seleccionan de entre el grupo constituido por -COOH, -SO₂OH, -P(O)OH, -P(O)(OH)₂ y -O-P(O)(OH)₂, y más preferentemente -COOH. Dichas funciones ácido son salificables y pueden presentarse en su forma básica. En particular, estas funciones ácido se presentan en forma de sales farmacéuticamente aceptables, tal como se han definido anteriormente; por ejemplo, en forma de sal de sodio o de meglumina (1-Desoxi-1-(metilamino)-D-glucitol o N-Metil-D-glucamina).

20

LOS ACEITES YODADOS

25 Se entiende por la expresión "ácido graso" designar ácidos carboxílicos alifáticos saturados o insaturados que presentan una cadena carbonada de al menos 4 átomos de carbono. Los ácidos grasos naturales poseen una cadena carbonada de 4 a 28 átomos de carbono (generalmente un número par). Se habla de "ácido graso de cadena larga" para una longitud de 14 a 22 carbonos y de cadena muy larga si hay más de 22 carbonos. En cambio, se habla de "ácido graso de cadena corta" para una longitud de 4 a 10 carbonos, concretamente de 6 a 10 átomos de carbono, en particular 8 o 10 átomos de carbono. El experto en la materia conoce la nomenclatura asociada y en particular utiliza:

- Ci-Cp para designar una horquilla de ácidos grasos de Ci a Cp

30 - Ci+Cp, el total de los ácidos grasos de Ci y de los ácidos grasos de Cp

Por ejemplo:

- los ácidos grasos de 14 a 18 átomos de carbono se escriben "ácidos grasos de C14-C18"

- el total de los ácidos grasos de C16 y de los ácidos grasos de C18 se escribe C16 +C18.

35 - para un ácido graso saturado, un experto en la materia utilizará la siguiente nomenclatura Ci: 0, donde i es el número de átomos de carbono del ácido graso. El ácido palmítico se designará, por ejemplo, mediante la nomenclatura (C16:0).

- para un ácido graso insaturado, un experto en la materia utilizará la siguiente nomenclatura Ci:x n-N donde N será la posición del doble enlace en el ácido graso insaturado partiendo del carbono opuesto al grupo ácido, i es el número de átomos de carbono del ácido graso, x es el número de dobles enlaces (insaturaciones) de este ácido graso. El ácido oleico se designará, por ejemplo, mediante la nomenclatura (C18:1 n-9).

40 Ventajosamente, el aceite yodado de acuerdo con la invención comprende o está constituido por derivados de ácidos grasos yodados, preferentemente ésteres etílicos de ácidos grasos yodados, más preferentemente ésteres etílicos de ácidos grasos yodados de aceite de amapola, de aceite de oliva, de aceite de colza, de aceite de cacahuate, de aceite de soja o de aceite de nuez, más preferentemente ésteres etílicos de ácidos grasos yodados de aceite de amapola o de aceite de oliva. Más preferentemente, el aceite yodado de acuerdo con la invención comprende o está constituido por

45 ésteres etílicos de ácidos grasos yodados de aceite de amapola (también llamada adormidera negra o *Papaver somniferum var. nigrum*). El aceite de amapola, también llamado aceite de semillas de adormidera o aceite de semillas de amapola, contiene preferentemente más del 80 % de ácidos grasos insaturados (en particular ácido linoleico (C18:2 n-6) y ácido oleico (C18:1 n-9)) de los cuales al menos el 70 % de ácido linoleico y al menos el 10 % de ácido oleico. El aceite yodado se obtiene a partir de la yodación completa de un aceite tal como el aceite de amapola en condiciones

50 que permiten un enlace de un átomo de yodo para cada doble enlace de los ácidos grasos insaturados (Wolff et al. 2001, Medicine 80, 20-36) seguido de una trans-esterificación.

El aceite yodado de acuerdo con la invención contiene preferentemente del 29 al 53 % (m/m), más preferentemente del 37 % al 39 % (m/m) de yodo.

Como ejemplos de aceites yodados, pueden citarse Lipiodol[®], Brassiodol[®] (obtenido del aceite de colza (*Brassica campestris*), Yodiol[®] (obtenido del aceite de cacahuete), Oriodol[®] (obtenido del aceite de amapola pero en forma de triglicéridos de ácidos grasos), Duroliopaque[®] (obtenido del aceite de oliva).

5 Preferentemente, el aceite yodado es Lipiodol[®], un aceite yodado utilizado como producto de contraste y en ciertos procedimientos de radiología intervencionista. Este aceite es una mezcla de ésteres etiolicos de ácidos grasos yodados y no yodados de aceite de semillas de amapola. Consiste mayoritariamente (en particular, más del 84 %) en una mezcla de ésteres etílicos de ácidos grasos yodados de cadena larga (en particular ácidos grasos de C18) obtenidos del aceite de semillas de amapola, preferentemente en una mezcla de monoyodoestearato de etilo y de diyodoestearato de etilo. El aceite yodado también puede ser un aceite a base de éster etílico monoyodado de ácido esteárico (C18:0) obtenido del aceite de oliva. Un producto de este tipo, que se llama Duroliopaque[®] se comercializaba hace algunos años.

Las características principales de Lipiodol[®] son las siguientes:

Compuestos	Proporciones en la mezcla de ácido graso
Palmitato de etilo (Etilo C16:0)	del 4.6 al 6.7 % (m/m), preferentemente 4.8 % (m/m)
Estearato de etilo (Etilo C18:0)	del 0.8 al 1.9 % (m/m), preferentemente 1.2 % (m/m)
Monoyodoestearato de etilo	del 11.3 al 15.3 % (m/m), preferentemente 13.4 % (m/m)
Diyodoestearato de etilo	del 73.5 al 82.8 % (m/m), preferentemente 78.5 % (m/m)

Otras características del Lipiodol [®] :	
Yodo	del 37 % al 39 % (m/m) (es decir 480 mg/ml)
Viscosidad	
- a 37 °C	25 mPa.s
- a 20 °C	50 mPa.s
Densidad	1.268 – 1.290 g/cm ³ a 20 °C, preferentemente 1.28

Compuesto de fórmula general (I)

15 Los compuestos de fórmula general (I) pueden tener centros de quiralidad y pueden estar en forma racémica o enantiomérica. Los compuestos de fórmula general (I) están comprendidos en sus diferentes formas: diastereoisómeros, enantiómeros o mezcla racémica.

De acuerdo con una realización, los compuestos de fórmula general (I) están en forma de sal, preferentemente en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

20 Por “sal farmacéuticamente aceptable”, se designa concretamente sales que permiten conservar las propiedades y la eficacia biológica de los compuestos de acuerdo con la invención. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se encuentran en el documento Berge, et al. ((1977) J. Pharm. Sd, vol. 66, 1). Por ejemplo, los compuestos de fórmula general (I) están en forma de sal de sodio o de meglumina (1-desoxi-1-(metilamino)-D-glucitol o N-metil-D-glucamina).

La invención también se refiere a los isómeros ópticos (enantiómeros), geométricos (cis/trans o Z/E), los tautómeros y los solvatos tales como los hidratos de los compuestos de fórmula (I).

25 De acuerdo con una realización, X₁, X₂ y X₃ se seleccionan, independientemente entre sí, de entre el grupo constituido por: H, alquilo(C₁-C₂₀), alqueniilo(C₂-C₂₀) y alquinilo(C₂-C₂₀), pudiendo dichos grupos alquilo, alqueniilo y alquinilo comprender opcionalmente uno o varios heteroátomos en su cadena.

De acuerdo con una realización particular, X₁, X₂ y X₃ se seleccionan, independientemente entre sí, de entre el grupo constituido por: H y alquilo(C₁-C₂₀). Más particularmente X₁, X₂ y X₃ son H.

30 De acuerdo con una realización, en los compuestos de fórmula general (I), cuando los radicales Y₁, Y₂ o Y₃ representan un grupo de fórmula (II), los radicales correspondientes R₁ y R₂, R₃ y R₄ o R₅ y R₆ representan H.

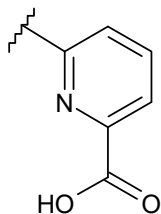
De acuerdo con una realización, los radicales R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ representan, independientemente entre sí, H o un grupo alquilo(C₁-C₂₀). De acuerdo con una realización particular, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ representan H.

De acuerdo con una realización, los radicales R_i se seleccionan, independientemente entre sí, de entre el grupo constituido por: H, alquilo(C₁-C₂₀), alquenilo(C₂-C₂₀) y alquinilo(C₂-C₂₀), pudiendo dichos grupos alquilo, alquenilo y alquinilo comprender opcionalmente uno o varios heteroátomos seleccionados de entre N, O o S.

5 De acuerdo con una realización, los radicales R_i se seleccionan, independientemente entre sí, de entre el grupo constituido por: H, alquilo(C₁-C₂₀), alquenilo(C₂-C₂₀) y alquinilo(C₂-C₂₀).

De acuerdo con una realización particular, los radicales R_i se seleccionan, independientemente entre sí, de entre el grupo constituido por: H y alquinilo(C₂-C₁₅).

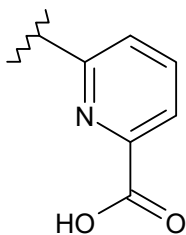
De acuerdo con una realización, el grupo de fórmula (II) es el siguiente grupo:



10 De acuerdo con una realización particular:

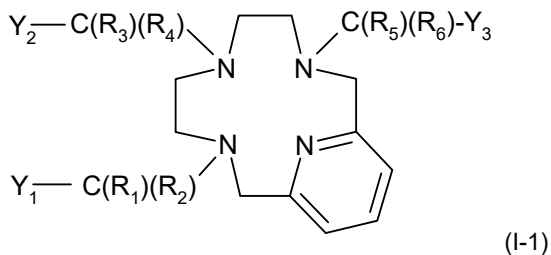
- R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 representan H; y

- los radicales Y_1, Y_2 e Y_3 representan bien un grupo C(O)OH, o bien grupo de fórmula (II) siguiente:



representa el enlace al átomo de carbono del grupo C(R_1)(R_2), C(R_3)(R_4) o C(R_5)(R_6).

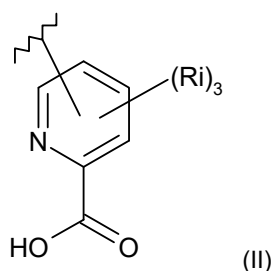
15 De acuerdo con una realización, el ligando de acuerdo con la invención es de fórmula general (I-1) siguiente:



en la que:

- R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 representan, independientemente entre sí, H o un grupo alquilo(C₁-C₂₀);

- Y_1, Y_2 e Y_3 representan, independientemente entre sí, un grupo C(O)OH o un grupo de fórmula (II) siguiente:



en el que:

- los radicales R_i se seleccionan, independientemente entre sí, de entre el grupo constituido por: H, alquilo(C_1-C_{20}), alqueniilo(C_2-C_{20}) y alquinilo(C_2-C_{20}),

5 pudiendo dichos grupos alquilo, alqueniilo y alquinilo comprender opcionalmente uno o varios heteroátomos en su cadena; y

siendo al menos uno de los radicales Y_1 , Y_2 e Y_3 un grupo de fórmula (II);

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 De acuerdo con una realización, los compuesto de fórmula general (I) pueden ser simétricos o asimétricos. Los compuesto de fórmula general (I) son simétricos cuando los grupos $-C(R_1)(R_2)-Y_1$ y $-C(R_5)(R_6)-Y_3$ son idénticos. Los compuesto de fórmula general (I) son asimétricos cuando los grupos $-C(R_1)(R_2)-Y_1$ y $-C(R_5)(R_6)-Y_3$ son diferentes. De acuerdo con una realización, los grupos alquilo, alqueniilo, alquinilo y arilo presentes en los radicales R_i están opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes, preferentemente un sustituyente, seleccionados de entre el grupo constituido por $-COOH$, $-SO_2OH$, $-P(O)(OH)_2$ y $-O-P(O)(OH)_2$; mientras que los grupos alquilo, alqueniilo, alquinilo, alquilenilo y arilo de los radicales R_1 a R_6 y X_1 a X_3 no están sustituidos por dichos grupos.

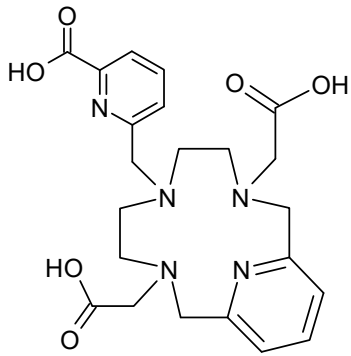
De acuerdo con una realización, en los radicales X_1 , X_2 y X_3 , dichos grupos alquilo, alqueniilo, alquinilo y arilo, preferentemente alquilo, pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes, preferentemente un sustituyente, seleccionados de entre el grupo constituido por $-COOH$, $-SO_2OH$, $-P(O)(OH)_2$ y $-O-P(O)(OH)_2$.

20 De acuerdo con una realización, en los radicales R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 los grupos alquilo, alquilenilo y arilo, preferentemente alquilo, pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes, preferentemente un sustituyente, seleccionados de entre el grupo constituido por $-COOH$, $-SO_2OH$, $-P(O)(OH)_2$ y $-O-P(O)(OH)_2$.

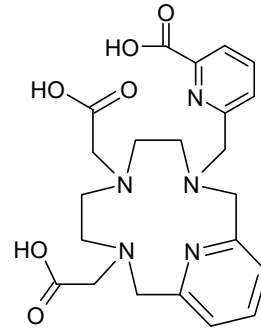
De acuerdo con una realización, en los radicales R_i , dichos grupos alquilo, alqueniilo, alquinilo y arilo, preferentemente alquinilo, pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes, preferentemente un sustituyente, seleccionados de entre el grupo constituido por $-COOH$, $-SO_2OH$, $-P(O)(OH)_2$ y $-O-P(O)(OH)_2$.

25 Preferentemente, dicho sustituyente es un grupo $-COOH$.

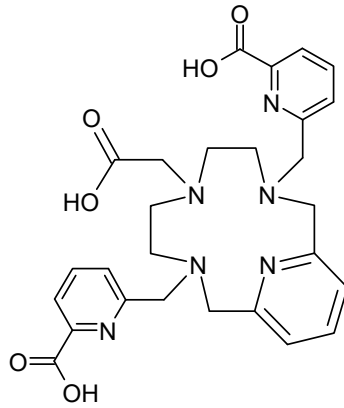
De acuerdo con una realización, el compuesto de fórmula (I) se selecciona de entre el grupo constituido por los siguientes compuestos:



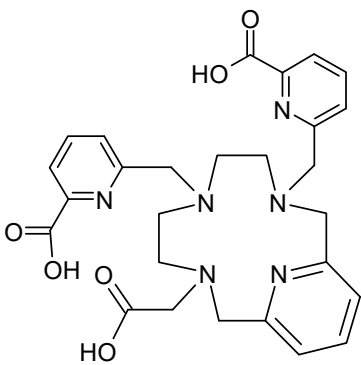
Pc-2a1pa sym



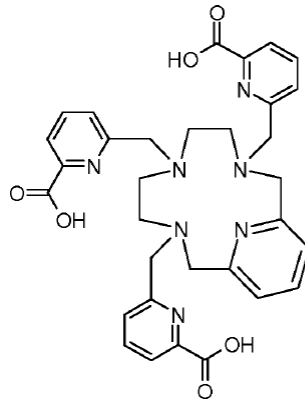
Pc-2a1pa asym



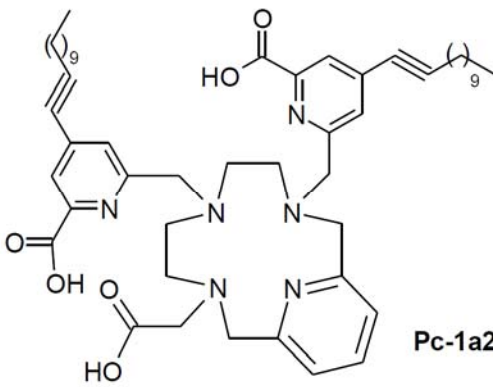
Pc-1a2pa sym



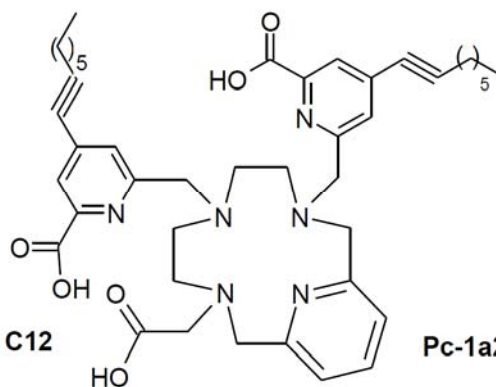
Pc-1a2pa asym



Pc3pa



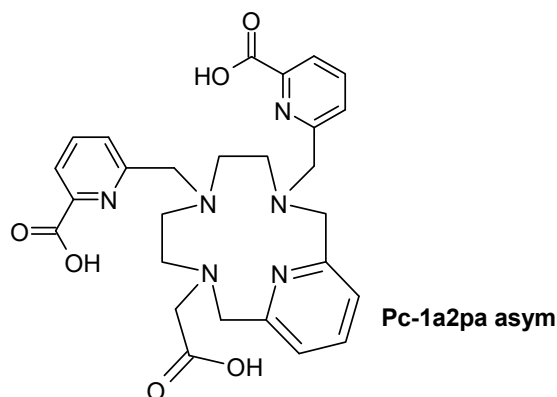
Pc-1a2pa asym C12



Pc-1a2pa asym C8

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con una realización particular, el compuesto de fórmula (II) es el siguiente compuesto:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 COMPLEJOS

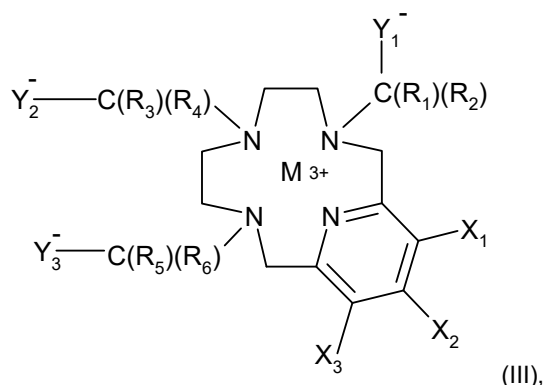
La invención también se refiere a un complejo de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales, tal como se ha definido anteriormente, con un elemento químico M, preferentemente un metal.

De acuerdo con una realización, el elemento químico M es un catión metálico seleccionado de entre el grupo constituido por bismuto (III), plomo (II), cobre (II), cobre (I), galio (III), circonio (IV), tecnecio (III), indio (III), renio (VI), astato (III), itrio (III), samario (III), actinio (III), lutecio (III), terbio (III), holmio (III), gadolinio (III), europio (III) e itrio (III), preferentemente gadolinio (III).

De acuerdo con una realización particular, el elemento químico M es un elemento radiactivo seleccionado de entre el grupo constituido por ^{212}Bi (^{212}Pb), ^{213}Bi (III), ^{64}Cu (II), ^{67}Cu (II), ^{68}Ga (III), ^{89}Zr (IV), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (III), ^{111}In (III), ^{186}Re (VI), ^{188}Re (VI), ^{211}At (III), ^{225}Ac (III), ^{153}Sm (III), ^{149}Tb (III), ^{166}Ho (III), ^{212}Bi (^{212}Pb), ^{213}Bi (III), preferentemente ^{177}Lu (III), ^{90}Y (III) y ^{166}Ho (III). Preferentemente, M es un elemento radiactivo seleccionado de entre los isótopos radiactivos de itrio y de los lantánidos.

En particular, entre los elementos radiactivos de acuerdo con la invención, se pueden citar: ^{177}Lu , ^{149}Tb , ^{152}Tb , ^{155}Tb , ^{161}Tb , ^{86}Y y ^{153}Sm . De acuerdo con una realización particular, M es un elemento radiactivo seleccionado de entre el grupo que constituido por ^{166}Ho , ^{177}Lu y ^{90}Y .

De acuerdo con una realización, dicho complejo es de fórmula general (III) siguiente:



en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , X_1 , X_2 , X_3 , Y_1 , Y_2 , Y_3 y M son tal como se han definido anteriormente. En particular, en la fórmula general (III), cada uno de los grupos Y_1 , Y_2 y Y_3 comprende un grupo $\text{C}(\text{O})\text{O}^-$, que permite la complejación con el elemento M.

25 COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA

La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente o un complejo tal como se ha definido anteriormente, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

La composición puede comprender además un tampón seleccionado de entre los tampones de uso establecido como, por ejemplo, los tampones lactato, tartrato, malato, maleato, succinato, ascorbato, carbonato, Tris((hidroximetil)aminometano), HEPES (ácido 2-[4-(2-hidroxiethyl)-1-piperazina]etanosulfónico), MES (ácido 2-morfolino-etanosulfónico) y mezclas de los mismos.

- 5 La composición farmacéutica puede comprender una fase oleosa, concretamente un aceite yodado. De acuerdo con una realización particular, la composición farmacéutica comprende además ésteres etílicos de ácidos grasos yodados del aceite de amapola.

De acuerdo con una realización, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención está constituida por un aceite yodado y por complejos de acuerdo con la invención. Normalmente, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención está constituida por LIPIODOL® y por complejos de acuerdo con la invención. El LIPIODOL® está constituido por ésteres etílicos de ácidos grasos yodados del aceite de amapola.

10 Preferentemente, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención es radiopaca, y por lo tanto visible por radiografía con rayos X.

De acuerdo con una realización particular, la composición farmacéutica es una composición inyectable. De acuerdo con una realización, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención se administra mediante inyección hepática intraarterial.

15 La invención se refiere a un complejo o una composición farmacéutica tal como se han definido anteriormente, para su utilización en el tratamiento de cánceres.

La invención también se refiere a un complejo o una composición farmacéutica tal como se han definido anteriormente, para su utilización en imagenología médica.

20 La invención se refiere a la utilización de un complejo tal como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cánceres.

La invención también se refiere a la utilización de un complejo o de una composición farmacéutica tal como se han definido anteriormente en imagenología médica.

25 La invención se refiere a un método de tratamiento terapéutico de un paciente que padece un cáncer, que comprende la administración a dicho paciente de un complejo o de una composición farmacéutica tal como se han definido anteriormente. En particular, dicho método de tratamiento no comprende una etapa de tratamiento quirúrgico.

La invención también se refiere a un método de imagenología médica de un tumor que comprende:

30 - una etapa de administración a un paciente que padece un cáncer de un complejo o de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención; y

- una etapa de detección del tumor mediante un método de imagenología médica.

35 Por "cáncer", se entiende una proliferación celular anormal (también llamada tumor) dentro de un tejido normal del organismo. Estas células cancerosas se derivan todas de un mismo clon, célula iniciadora del cáncer que ha adquirido ciertas características que le permiten dividirse indefinidamente. Durante la evolución del tumor, ciertas células cancerosas pueden migrar fuera de su lugar de producción y formar metástasis.

Entre los cánceres, se pueden citar concretamente los cánceres de hígado, en particular los cánceres primitivos de hígado, preferentemente los hepatocarcinomas. De acuerdo con una realización particular, se pueden citar entre los cánceres, hepatocarcinoma, hemangioendotelioma epitelioide, colangiocarcinoma, tumores neuroendocrinos y metástasis de otros cánceres, tales como metástasis de cáncer colorrectal.

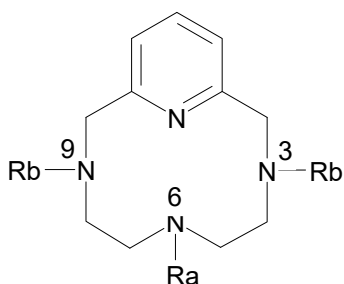
40 De acuerdo con una realización particular, el cáncer es un carcinoma hepatocelular en fase intermedia, en adulto.

Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula general (I) y radiomarcado

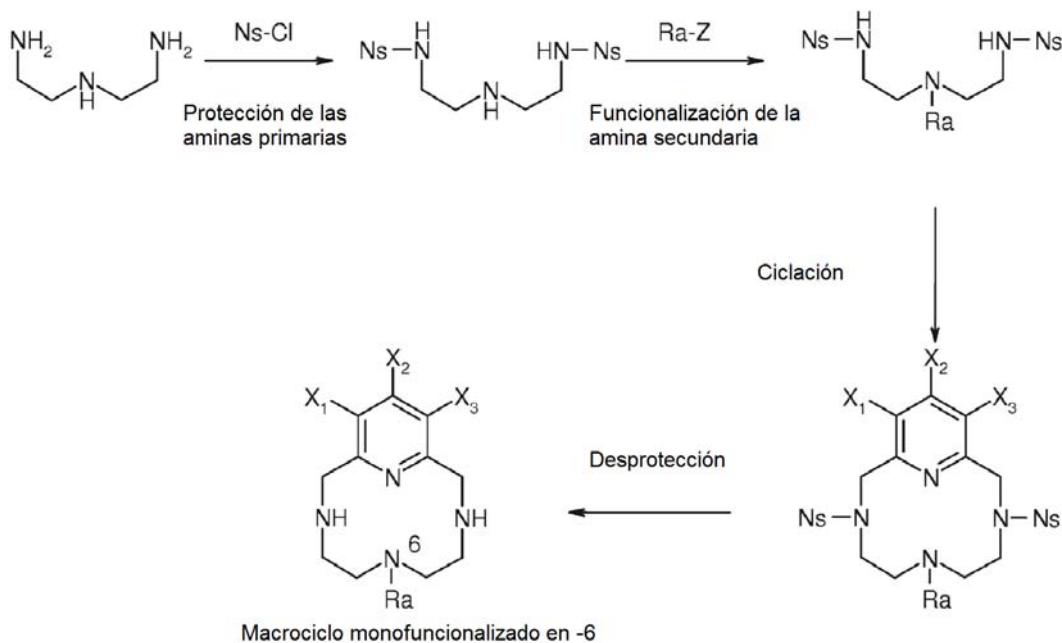
Los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse de acuerdo con dos procedimientos, según los compuestos de fórmula general (I) sean simétricos o asimétricos.

45 En estos procedimientos de preparación, las etapas de desprotección son conocidas por el experto en la materia y corresponden a reacciones clásicas de hidrólisis de una amida. Las etapas de funcionalización también son conocidas por el experto en la materia y corresponden a reacciones de alquilación clásicas (véase, Loic Bellouard *J CHEM S Perkin 1*, (23), 1999, págs. 3499-3505).

El primer enfoque aplicable para los compuestos simétricos implica la síntesis total del macrociclo pliceno con necesidad de diferenciar el átomo de nitrógeno central (6) de los átomos de nitrógeno en posiciones laterales (3 y 9).



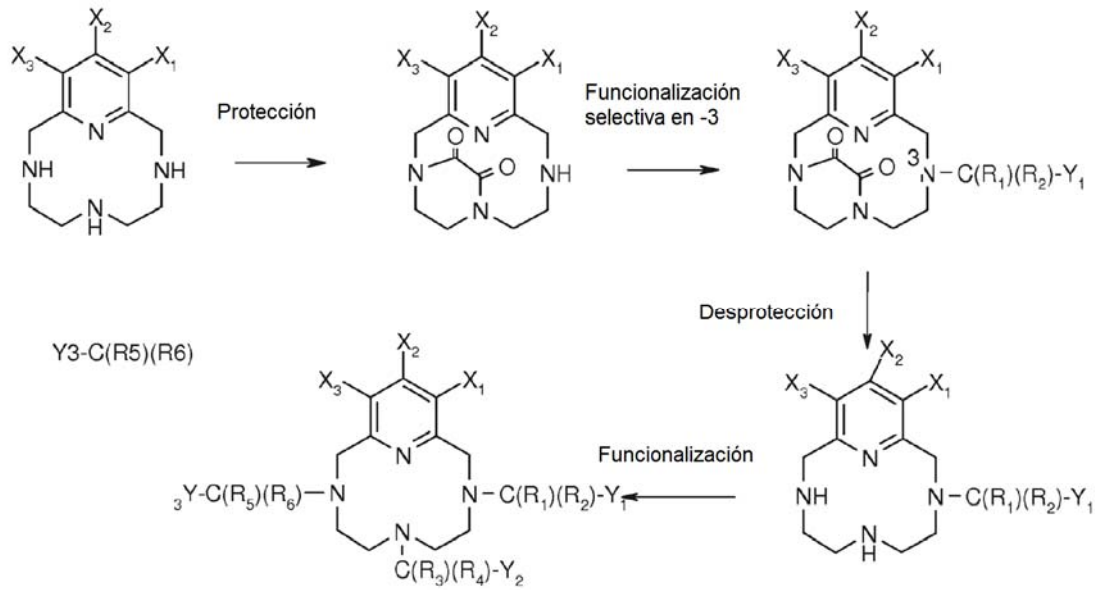
Para ello, el método propuesto por Siauge y col. es aplicable (Tetrahedron Volumen 57 Número 22 Páginas 4713-4718). Este método se basa, por un lado, en la utilización de un grupo Nosilo (2-nitrofenilsulfonilo) en lugar de los grupos tosilo seleccionados habitualmente para realizar macroclicaciones de acuerdo con el método general de Richman y Atkins (J. Am. Chem. Soc. 1974, 96, 2268-2270) y en la reactividad selectiva de las aminas primarias de la dietilentriamina. De acuerdo con este principio, es posible preparar intermedios derivados de dietilentriamina sustituidos de forma diferente en la amina central secundaria (anticipando la sustitución en posición 6). Estos compuestos son intermedios clave que podrán estar implicados, a continuación, en la reacción de macroclicación. La presencia de los grupos Nosilo, más fácil de desproteger que los análogos Tosilo, permite la introducción en el macrociclo de una mayor diversidad de sustituyentes en posición 6. El esquema 1 a continuación ilustra este procedimiento de preparación.



Esquema 1

En el esquema 1, X_1 , X_2 y X_3 son tal como se definen para los compuestos de fórmula general (I), el grupo Ra es un grupo $-C(R_3)(R_4)-Y_2$, con R_3 , R_4 y Y_2 tal como se definen para los compuestos de fórmula general (I), un éster o un grupo protector ortogonal como *ter*-butoxicarbonilo y Z es un grupo saliente tal como Cl, Br, I, tosilo, mesilato o triflato. Este procedimiento de preparación se llama "vía directa" o "vía Boc" en los ejemplos.

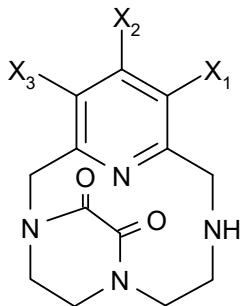
La invención también se refiere a un procedimiento de preparación para los compuestos de fórmula general (I) de la invención que son asimétricos. Este procedimiento de preparación se basa ventajosamente en la reacción de un diéster de ácido oxálico en el picleno que permite bloquear dos átomos de nitrógeno del picleno (N-6 y N-9) para poder intervenir selectivamente en el tercer átomo (N-3) que se dejó libre. Después de la funcionalización del nitrógeno en posición -3, la desprotección del grupo oxalamida conduce a un picleno sustituido en posición -3 de manera controlada, de acuerdo con el siguiente esquema 2:



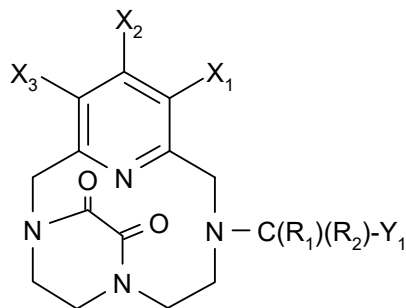
Esquema 2

En el esquema 2, X_1 , X_2 , X_3 , R_1 a R_6 e Y_1 a Y_3 son tal como se definen para los compuestos de fórmula general (I). De acuerdo con una realización, la etapa de protección se realiza en presencia de metanol.

- 5 La invención se refiere a un procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula general (I) para los cuales los grupos $-C(R_1)(R_2)-Y_1$ y $-C(R_5)(R_6)-Y_3$ son diferentes, que comprende una etapa de funcionalización de un compuesto de fórmula general (IX) siguiente:



, para formar un compuesto de fórmula general (X) siguiente:

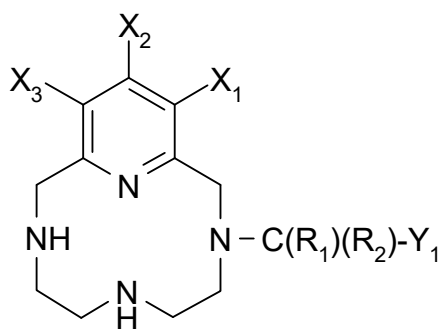


(X).

- 10 en la que X_1 , X_2 , X_3 , R_1 , R_2 e Y_1 son tal como se definen para los compuestos de fórmula general (I).

De acuerdo con una realización particular, dicho procedimiento de preparación comprende además:

- una etapa de desprotección del compuesto de fórmula general (X), para obtener un compuesto de fórmula general (XI) siguiente:

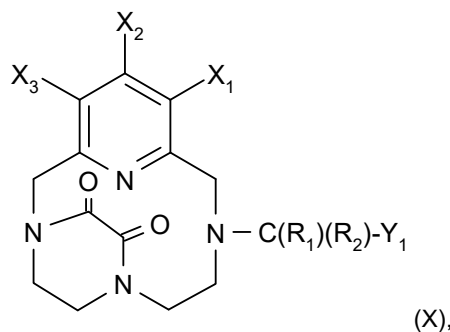


en la que X_1 , X_2 , X_3 , R_1 , R_2 e Y_1 son tal como se definen para los compuestos de fórmula general (I) y

- una etapa de funcionalización del compuesto de fórmula general (XI), para obtener un compuesto de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente.

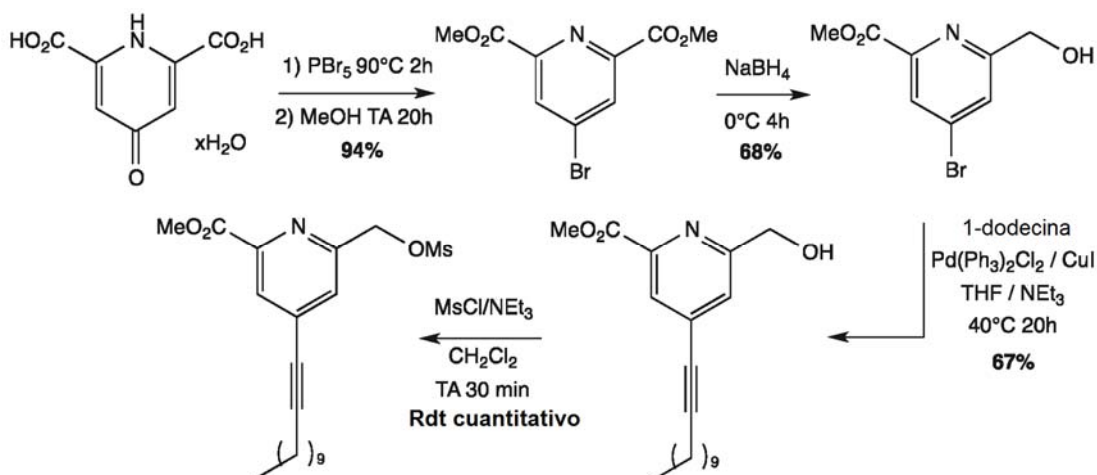
- 5 Por funcionalización, se entiende la adición en un átomo de nitrógeno de un grupo $-C(R_1)(R_2)-Y_1$, $-C(R_3)(R_4)-Y_2$ o $-C(R_5)(R_6)-Y_3$.

La invención también se refiere a un compuesto de fórmula general (X) siguiente:



en la que X_1 , X_2 , X_3 , R_1 , R_2 e Y_1 son tal como se definen para los compuestos de fórmula general (I).

- 10 De acuerdo con una realización particular del procedimiento de preparación de los compuestos asimétricos de fórmula (I), cuando al menos uno de los R_i es diferente de H, la preparación de un intermedio picolinato sustituido se realiza mediante un derivado bromado en posición -4, lo que permite, mediante una reacción de acoplamiento con un alquino, catalizada por paladio (reacción llamada de Sonogashira, Comprehensive Chirality, Volumen 4, Páginas 18-32, 2012), instalar el residuo seleccionado, de acuerdo con el esquema 3 a continuación (ejemplo con un alquino de C_{12}):



Esquema 3

La invención también se refiere a un procedimiento de radiomarcado de los compuestos de fórmula general (I). Realizándose dicho procedimiento de radiomarcado preferentemente a un pH comprendido entre 6.5 y 9. De acuerdo

con una realización particular, dicho radiomarcado se realiza en presencia de tampón acetato. De acuerdo con una realización, el radiomarcado se realiza en presencia de agua o de alcohol tal como etanol, o sus mezclas.

De acuerdo con otra realización, el radiomarcado se realiza a una temperatura comprendida entre 80 °C y 100 °C.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

- 5 Figura 1: Espectros RMN ¹H del ligando **P04213** y de su complejo de itrio **P04183** (300 MHz, 298 K, D₂O)
- Figura 2: Espectros de absorción de los ligandos y de sus complejos de itrio registrados en agua a pH 3.8 y 5.5 (tampón acetato). La banda de absorción correspondiente a las transiciones $\pi - \pi^*$ de la piridina se extiende de 240 a 300 nm para los ligandos y los complejos.
- Figura 3: Seguimiento de la variación de la absorbancia a λ_{max} del complejo o del ligando a pH 5.5 y 3.8.
- 10 Figura 4: Espectro RMN ¹H del ligando P04330.
- Figura 5: Porcentaje de extracción del complejo P04283 con ¹⁹⁰Y en función del tiempo, en horas (Re-SSS es un complejo de referencia).
- Figura 6: Relación entre la relaxividad de los complejos de gadolinio de los ligandos P04218 y P04216 medida a un tiempo dado y aquella a t = 0 min en función del tiempo de presencia en una solución de Zn y fosfatos.
- 15 Los siguientes ejemplos se describen a título ilustrativo de la presente invención.

Ejemplos

Tabla resumen de los diferentes nombres de los compuestos específicos de fórmula general (I) de acuerdo con la invención:

	Acrónimo	Ligando	Complejo de itrio	Complejo de ⁹⁰itrio
Mono S	Pc-2a1pa Sym	P04218	P04219	
Mono AS	Pc-2a1pa Asym	P04216	P04217	
Di Sym	Pc-1a2pa sym	P04213	P04183	
Di AS	Pc-1a2pa Asym	P04214	P04215	P04233
Tri	Pc-3pa	P04221	P04222	
Di AS	Pc-1a2pa Asym C12	P04245		P04283
Di AS	Pc-1a2pa Asym C8	P04330		

A- Materiales y métodos

El cloruro de itrio-90 se adquiere de PerkinElmer Life Sciences. Las actividades involucradas estaban comprendidas entre 28 μ Ci y 8.51 mCi (1.04 - 314.87 MBq). Los productos (disolventes HPLC, tampones, ...) se usan tal cual, sin purificación adicional. Excepto si se especifica lo contrario, el ligando se solubiliza en etanol.

- 20 Los experimentos se llevaron a cabo en matraces de vidrio de borosilicato con engargolado. Los matraces se calentaron en un bloque calefactor Bioblock que permite calentar hasta 6 matraces. Cuando era necesaria agitación, se usó un vórtice Lab Dancer S40 (VWR). Las centrifugaciones se realizaron con una centrifuga MF 20-R (Awel). Las actividades se medían en un activímetro CRC-127R (Capintec), cuya calibración se realizaba cada mañana.

- 30 Los controles de calidad se realizaron mediante TLC en papel Whatman 1, con, como eluyente, una mezcla de MeOH/NEt₃ 0.1 %. Las purzas radioquímicas se determinan con ayuda de un phosphoimager Cyclone (Perkin Elmer), con ayuda del software Optiquant.

Los análisis de HPLC también se realizaron en una cadena de HPLC Dionex Ultimate 3000 equipada con un detector de matriz de diodos y un detector radiocromatográfico fLumo (Berthold), controlado por el software Chromeleon.

Los análisis se realizaron en columna Accucore C18 100 x 3 mm, 2.6 μ con el siguiente programa: 0.4 mL/min; A= H₂O; B= ACN; 0-3 min: 100 % A; 3-20 min: 0-90 % B; 20-25 min: 10 % A / 90 % B; 25-26 min: 90-0 % B; 26-30 min: 100 % A.

5 Estudios espectroscópicos

Los espectros UV-Visible de los ligandos y de los complejos de itrio (III) se midieron en solución acuosa de tampón acetato (pH = 5.5 o 3.8 sin control de la fuerza iónica) a 298 K con ayuda de un espectrofotómetro Jasco V-650.

Los experimentos de RMN (COSY, HMBC y HMQC) se registraron para los ligandos y sus complejos con un espectrómetro Bruker Advance 500 (500 MHz) en D₂O.

10 Estudios cinéticos

La formación de los complejos de itrio (III) de do2pa sym, do2pa asym y do1pa sym se estudió en una solución acuosa de tampón acetato (C = 0.150 M) a 25 °C en condiciones de pseudo orden 1. El aumento de la intensidad de la banda de absorción en la región UV se siguió a pH = 3.8 y 5.5 con C_L = C_M = 4 x 10⁻⁵ M y sin control de la fuerza iónica.

15 La disociación en medio ácido de los complejos de itrio (III) se estudió en condiciones de pseudo orden 1 sin control de la fuerza iónica y mediante la adición de soluciones acuosas de HCl (0.5, 1, 2, 4 y 5 M) a una solución de complejo (C = 4.10⁻⁵ M)

20 La disociación se siguió mediante una disminución de la intensidad de la banda de absorción del complejo o aumento de la banda de absorción del ligando en la región UV. t_{1/2} se calculó ajustando la curva A_{max} = f (t) (A_{max} = absorbancia a λ_{max} del complejo o del ligando) con la ecuación exponencial de pseudo orden 1 siguiente: Abs(t) = Abs(eq)+(Abs(0) - Abs(eq)) x exp (-x/t1).

Estudios potenciométricos

25 *Equipo:* Los experimentos se realizaron en atmósfera inerte en soluciones acuosas termostatadas a 25.0 \pm 0.1 °C. Las titulaciones de protonación y complejación se realizaron en una celda de titulación de vidrio de doble pared utilizando una bureta automática Metrohm 702 SM Titrino conectada a un electrodo de combinación de vidrio Metrohm 6.0233.100. Las titulaciones fueron controladas automáticamente por un software después de la selección de los parámetros apropiados evitando la supervisión durante medidas largas.

El titulador es una solución de KOH a aprox. 0.1 M preparada a partir de una ampolla comercial de calidad analítica y su concentración exacta se obtiene mediante aplicación del método de Gran por titulación con una solución estándar de HNO₃.

30 Las soluciones de ligando se prepararon a aprox. 2.0 x 10⁻³ M y las soluciones de Cu²⁺, Pb²⁺ e Y³⁺ a aprox. 0.04 M a partir de las sales de cloruro de calidad analítica y estandarizadas mediante titulación complejométrica con H₄edta (ácido etilendiaminotetraacético).¹ La solución a titular contiene aproximadamente 0.05 mmol de ligando en un volumen de 30.00 mL cuya fuerza iónica se mantuvo a 0.10 M utilizando KNO₃ como electrolito. 1.2 equivalentes de catión metálico (Cu²⁺ o Pb²⁺) se añadieron al ligando (0.05 mmol) durante titulaciones de estandarización de la solución de ligando.

0.9 equivalentes de catión metálico (Y³⁺) se añadieron al ligando durante métodos de titulaciones de complejación.

40 *Medidas.* La fuerza electromotriz de la solución se midió después de la calibración del electrodo mediante titulación de una solución estándar de HNO₃ a 2.10⁻³ M. La [H⁺] de las soluciones se determinó mediante medida de la fuerza electromotriz de la celda, E = E^o + Q log [H⁺] + E_j. El término pH se define mediante -log [H⁺]. E^o y Q se determinan mediante la región ácida de las curvas de calibración. El potencial de unión líquida, E_j, es despreciable en las condiciones experimentales utilizadas. El valor de K_e = [H⁺][OH⁻] es de 10^{-13.78}.

Cálculos. Los datos potenciométricos se afinaron con el software Hyperquad² y los diagramas de especiación se trazaron con ayuda del software HySS.³

45 Las constantes de equilibrio global β_iH y $\beta_{M_mH_hL_l}$ se definen mediante $\beta_{M_mH_hL_l} = [M_mH_hL_l] / [M]_m[H]_h[L]_l$ ($\beta_iH = [H_hL_l] / [H]_h[L]_l$) y $\beta_{MH_{-1}L} = \beta_{ML}(OH) \times K_e$. Las diferencias, en unidad de log, entre los valores de protonación (o hidrólisis) y las constantes de no protonación dan las constantes de reacción intermedias (log K) (con $K_{M_mH_hL_l} = [M_mH_hL_l] / [M_mH_{h-1}L_l][H]$). Los errores indicados son las desviaciones típicas calculadas por el programa de ajuste a partir del conjunto de los datos experimentales para cada sistema.

B- Síntesis de los compuestos de fórmula general (I)

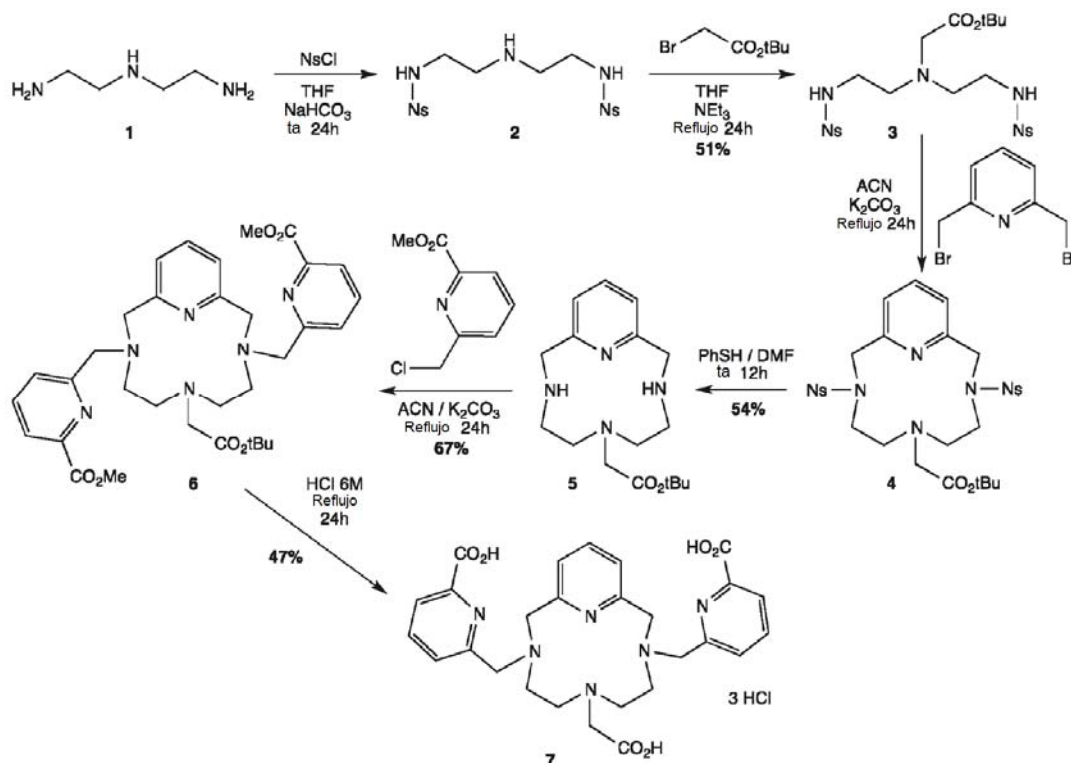
50 Todos los reactivos comerciales se utilizaron tal como se recibieron de los proveedores a no ser que se indique lo contrario. Los disolventes se destilaron antes de la utilización según los procedimientos descritos en la bibliografía. Las

purificaciones por HPLC semi-prep (High Performance Liquid Chromatography) se realizaron con un aparato Prominence Shimadzu HPLC/LCMS-2020 equipado con un detector UV SPD-20 A. El sistema cromatográfico HPLC utiliza una columna (VisionHT C18 HL 5 μ 250 \times 10 mm) eluida con un gradiente isocrático de H₂O (con 0.1 % TFA o HCl)-MeCN

- 5 Los espectros de RMN ¹H y RMN ¹³C se registraron en un espectrómetro Bruker AMX3-300 MHz que opera a 300.17 y 75.47 MHz, respectivamente para ¹H y ¹³C. Todas las medidas se realizaron a 25 °C. Las señales se indican como tales: δ desplazamiento químico (ppm), multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; m, multiplete, q, cuadruplete), integración, constantes de acoplamiento J en hertzios (Hz).

- 10 La espectrometría de masa de alta resolución (HRMS-ESI) se realizó en modo de ionización positiva por electropulverización (ESI+) por el servicio Spectrométrie de Masse de l'Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA), Orléans, Francia.

1) Síntesis de los ligandos Pc1a2pa sym P04213 de fórmula (I) por la vía "directa"



Esquema de síntesis del ejemplo 1

15 Ejemplo 1-int.2

Una solución de cloruro del ácido 2-nitrobenzenosulfónico (4.3 g, 19.4 mmol) en THF recién destilado se añade a 0 °C a una mezcla de dietilentriamina (1.0 g, 9.69 mmol) y de NaHCO₃ (3.26 g, 38.8 mmol) en THF (200 ml). El medio se agita a temperatura ambiente durante 20 h y a continuación el sólido se filtra. El filtrado se concentra en seco para obtener un sólido blanco. Este compuesto se utiliza en la reacción siguiente sin purificación.

- 20 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.03-7.82 (m, 8H), 2.87 (t, 4H, ³J = 6.0 Hz), 2.47 (t, 4H, ³J = 6.0 Hz).

¹³C RMN (75.47 MHz, DMSO-d₆): δ 147.73, 133.99, 132.68, 132.60, 129.49, 124.39, 47.80, 42.65.

Ejemplo 1-int.3

- 25 Una solución de *tert*-butilbromoacetato (6.09 g, 31.2 mmol) en THF (50 ml) se añade a una solución del compuesto preparado anteriormente (4.93 g, 10.4 mmol) y de trietilamina (6.31 g, 62.4 mmol) en THF (75 ml). La mezcla se lleva a reflujo durante 24 h. Después de la refrigeración del medio, se añaden 50 ml de una solución saturada de NH₄Cl y el disolvente se elimina por evaporación a presión reducida. La fase acuosa obtenida de este modo se extrae tres veces con 50 ml de CH₂Cl₂. Las fracciones clorometilénicas se reúnen y se secan sobre MgSO₄ y después se filtran. Después de la evaporación del disolvente, el sólido blanco obtenido se cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo / Pentano:

5/5 a 8/2) para conducir a un producto blanco después de la evaporación del disolvente (2.9 g, 51 % calc., al comienzo de 1).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) : δ 8.09 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 7.72 (m, 4H), 5.94 (t, 2H, $^3J = 5.7$ Hz), 3.17 (s, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.76 (t, 4H, $^3J = 5.7$ Hz), 1.41 (s, 9H).

5 ^{13}C RMN (75.47 MHz, CDCl_3) : δ 170.78, 148.27, 133.71, 133.45, 132.78, 130.97, 125.52, 82.13, 55.99, 54.65, 41.90, 28.16.

Ejemplo 1-int.4

10 A una solución en acetonitrilo (20 ml) del compuesto preparado anteriormente (2.86 g, 4.87 mmol) se le añaden 4 g de K_2CO_3 y la mezcla es llevada a reflujo. A continuación se añade dibromometilpiridina (1.55 g, 5.84 mmol) en solución en 10 ml de acetonitrilo. El medio se calienta a reflujo una noche y el sólido se filtra después de la refrigeración. El disolvente se evapora a presión reducida. El compuesto obtenido se implica en la reacción siguiente sin purificación suplementaria.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) : δ 8.1-7.6 (m, 9H), 7.42 (d, 2H, $^3J = 7.8$ Hz), 4.56 (s, 4H), 3.30 (m, 4H), 3.17 (s, 2H), 2.57 (m, 4H), 1.37 (s, 9H).

15 ^{13}C RMN (75.47 MHz, CDCl_3) : δ 171.09, 154.75, 148.33, 139.17, 133.81, 132.74, 131.91, 130.86, 124.39, 124.27, 81.25, 57.51, 54.33, 51.18, 44.93, 28.18.

Ejemplo 1-int.5

20 El compuesto preparado anteriormente (2.9 g, 4.29 mmol) se disuelve en DMF en presencia de Na_2CO_3 (3.64 g, 34.3 mmol). A continuación se añade tiofenol (1.88 g, 17.2 mmol) y el medio se agita a temperatura ambiente durante una noche. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se recoge con CH_2Cl_2 (100 ml) y la solución obtenida se lava con 3 x 40 ml de una solución de NaOH 0.5 M. Después de secado en MgSO_4 y filtración, la solución orgánica se concentra y el producto obtenido se cromatografía en alúmina neutra ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 99/1) para dar un sólido blanco (0.835 g, 54 % calc., al comienzo de 3).

25 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.4 (t, 1H, $^3J = 7.5$ Hz), 6.86 (d, 2H, $^3J = 7.5$ Hz), 3.83 (s, 4H), 3.22 (s, 2H), 2.48 (m, 4H), 2.40 (m, 4H), 1.28 (s, 9H).

^{13}C RMN (75.47 MHz, CDCl_3) : δ 171.06, 157.49, 136.65, 120.03, 80.98, 59.10, 56.00, 52.67, 47.41, 27.95.

Ejemplo 1-int.6

30 Se añade éster metílico del ácido clorometil-6 piridin-2 carboxílico (0.872 g, 4.70 mmol) a una solución del compuesto preparado anteriormente (0.835 g, 2.61 mmol) en acetonitrilo (35 ml) en presencia de K_2CO_3 (1.4 g, 10.4 mmol). El medio se lleva a reflujo durante una noche y a continuación se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía sobre alúmina neutra ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 98/2) para dar 1.09 g de un aceite amarillo (67 %).

^{13}C RMN (75.47 MHz, CDCl_3) : δ 169.95, 164.98, 158.48, 145.96, 138.30, 137.54, 126.69, 123.11, 119.93, 81.07, 62.45, 61.81, 54.44, 53.13, 52.18, 51.19, 27.51.

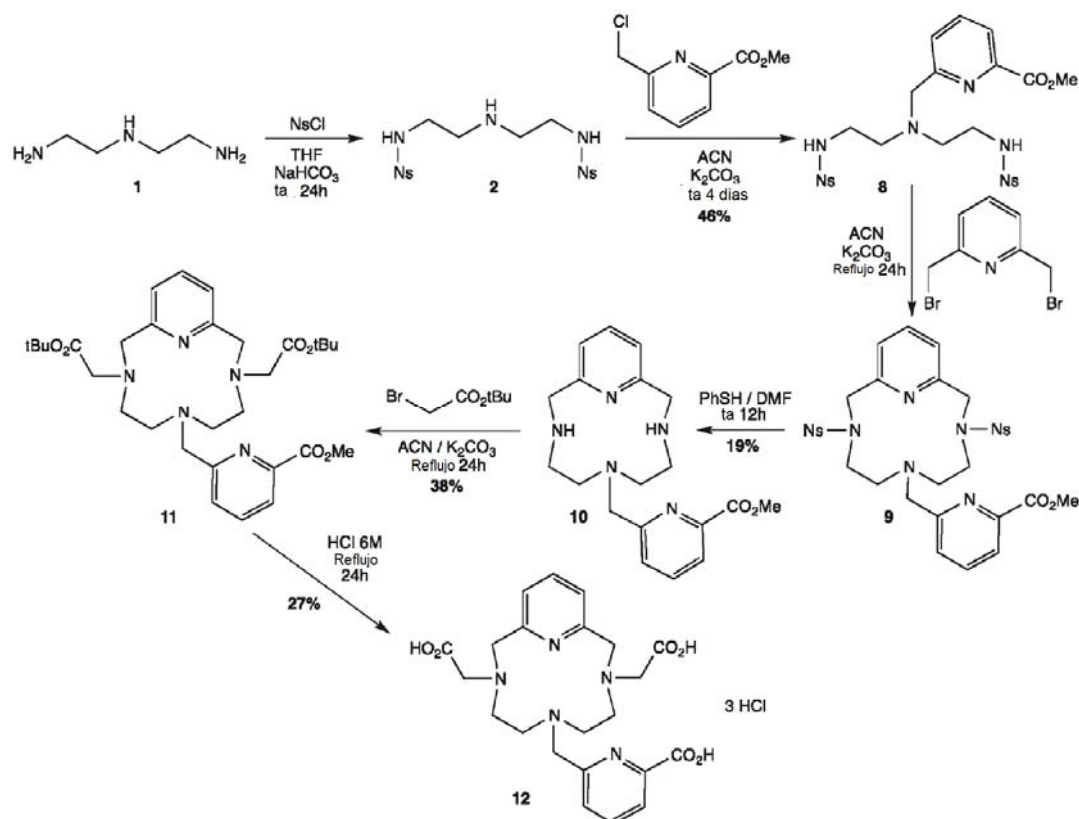
Ejemplo 1-int.7

35 El compuesto preparado anteriormente (1.09 g, 1.76 mmol) se disuelve en una solución de ácido clorhídrico 6 M y el medio se lleva a reflujo durante una noche. Después de la concentración, el producto se purifica por HPLC en fase C18 ($\text{H}_2\text{O}/\text{acetonitrilo}$ 100/0 a 10/90) para conducir al intermedio 7 en forma de clorhidrato (0.690 g, 57 % calc para 3 HCl).

^1H RMN (500.25 MHz, D_2O) : δ 8.21 (t, 2H, $^3J = 7.8$ Hz), 8.07 (d, 2H, $^3J = 7.8$ Hz), 7.88 (d, 2H, $^3J = 7.8$ Hz), 7.68 (t, 1H, $^3J = 7.8$ Hz), 7.07 (d, 2H, $^3J = 7.8$ Hz), 4.63 (s, 4H), 4.45 (s, a, 4H), 3.78 (s, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.46 (s, a, 4H).

40 ^{13}C RMN (125.79 MHz, D_2O) : δ 175.11, 170.44, 157.33, 153.78, 152.13, 145.76, 142.12, 131.02, 127.79, 124.63, 62.55, 60.72, 57.63, 56.20, 54.67.

2) Síntesis de Pc2a1pa sym P04218 de fórmula (I) por la vía "directa"



Esquema de síntesis del ejemplo 2

Ejemplo 2-int.8

5 Se añade éster metílico del ácido clorometil-6 piridin-2 carboxílico (1.93 g, 10.42 mmol) a una solución del compuesto 2 (ejemplo 1-int.2) (4.935 g, 10.42 mmol) en acetonitrilo (60 ml) en presencia de K_2CO_3 (4.3 g, 31.26 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 días. El disolvente se evapora y el residuo se recoge con CH_2Cl_2 , se filtra, se concentra y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo / pentano: 5/5 a 8/2). El producto se recupera en forma de un aceite amarillo (2.78 g, 46 % calc., al comienzo de 1).

10 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 8.08-7.99 (m, 2H), 7.95 (d, 1H, $^3J = 7.9$ Hz), 7.82-7.61 (m, 7H), 7.47 (d, 1H, $^3J = 7.9$ Hz), 6.21 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.10 (m, 4H), 2.68 (t, 4H, $^3J = 5.5$ Hz).

^{13}C RMN (75.47 MHz, $CDCl_3$) : δ 165.64, 159.19, 148.11, 147.80, 138.01, 133.58, 132.71, 130.71, 126.16, 125.18, 123.99, 59.45, 54.83, 53.03, 41.58.

Ejemplo 2-int.9

15 El compuesto preparado anteriormente (2.78 g, 4.46 mmol) y 3.7 g de K_2CO_3 en 30 ml de acetonitrilo se llevan a refluxo y a continuación se añade una solución de dibromometilpiridina (1.42 g, 5.36 mmol) en 10 ml de acetonitrilo. El medio se agita a refluxo del acetonitrilo durante una noche y a continuación el sólido se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida. El compuesto obtenido se utiliza en la etapa siguiente sin purificación suplementaria.

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.88-7.50 (m, 12H), 7.35 (d, 2H, $^3J = 7.5$ Hz), 4.52 (s, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.27 (m, 4H), 2.52 (m, 4H).

20 ^{13}C RMN (75.47 MHz, $CDCl_3$) : δ 165.23, 159.52, 153.98, 147.55, 146.63, 138.66, 137.10, 133.39, 131.81, 131.45, 130.08, 125.18, 123.78, 123.57, 123.25, 120.99, 120.56, 59.82, 53.62, 52.33, 48.61, 43.35.

Ejemplo 2-int.10

25 El compuesto preparado anteriormente (3.9 g, 5.5 mmol) se disuelve en DMF en presencia de Na_2CO_3 (4.6 g, 43.9 mmol), a continuación se añade tiofenol (2.42 g, 21.9 mmol) y el medio se agita a temperatura ambiente 1 noche. El disolvente se elimina a continuación por destilación a presión reducida y el residuo se recoge con 100 ml de CH_2Cl_2 . Después de tres lavados (3x 40 ml) de la fase orgánica con una solución de sosa 0.5 M, secado en $MgSO_4$ y

evaporación del disolvente, el residuo obtenido se purifica por cromatografía en alúmina neutra (CH₂Cl₂/MeOH: 99/1) aceite amarillo (0.297 g, 19 % calc., al comienzo de 8).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.93 (d, 1H, ³J = 7.5 Hz), 7.76 (t, 1H, ³J = 7.5 Hz), 7.61 (t, 1H, ³J = 7.5 Hz), 7.40 (d, 1H, ³J = 7.5 Hz), 7.07 (d, 2H, ³J = 7.5 Hz), 4.13 (s, 4H), 4.00 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.73 (m, 8H).

5 ¹³C RMN (75.47 MHz, CDCl₃) : δ 165.32, 159.60, 155.26, 147.50, 137.96, 137.52, 125.85, 123.96, 120.60, 61.47, 55.96, 52.67, 51.96, 47.09.

Ejemplo 2-int.11

10 A una mezcla de *tert*-butilbromoacetato (0.294 g, 1.50 mmol) y de K₂CO₃ (0.464 g, 3.4 mmol) en 10 ml de acetonitrilo, se le añade el compuesto preparado anteriormente (0.297 g, 0.84 mmol). El medio se lleva a reflujo durante una noche y a continuación el sólido se filtra y la solución obtenida se concentra. El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre alúmina neutra (CH₂Cl₂/MeOH: 100/0 a 95/5) para conducir al compuesto 11 en forma de un aceite amarillo (0.185 g, 38 %).

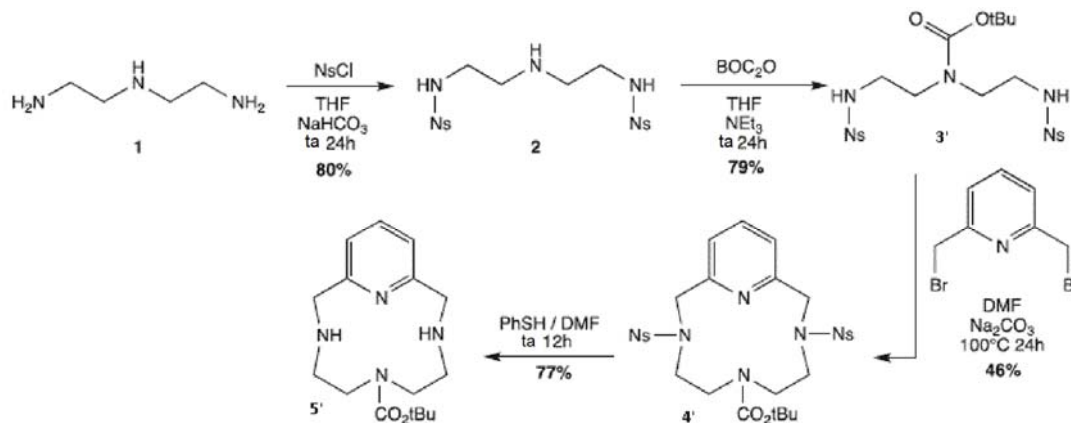
Ejemplo 2-int.12

15 El compuesto preparado anteriormente (0.185 g, 0.32 mmol) se disuelve en 20 ml de HCl 6 M y el medio se lleva a reflujo durante una noche. Después de la evaporación del disolvente, el producto se purifica por HPLC en fase C18 (H₂O/acetoneitrilo 100/0 a 10/90) para conducir al producto esperado en forma de clorhidrato (0.050 g, 27 % calc para 3 HCl).

¹H RMN (500.25 MHz, D₂O) : δ 8.33 (t, 1H, ³J = 7.8 Hz), 8.25 (d, 1H, ³J = 7.8 Hz), 8.07 (d, 1H, ³J = 7.8 Hz), 8.00 (t, 1H, ³J = 7.8 Hz), 7.49 (d, 2H, ³J = 7.8 Hz), 4.81 (s, 4H), 4.20 (s, 2H), 3.76 (s, 4H), 3.63 (m, 4H), 2.99 (s, a, 4H).

20 ¹³C RMN (125.79 MHz, D₂O) : δ 172.17, 168.64, 157.78, 152.89, 150.25, 146.36, 142.80, 131.30,

3) Síntesis de un compuesto intermedio de preparación



Esquema de síntesis del ejemplo 3

Ejemplo 3-int.3'

25 A una solución del compuesto 2 (ejemplo 1-int.2) y de trietilamina (3.9 g, 38.8 mmol) en THF recién destilado (150 ml) se le añade, a 0 °C, una solución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (5.07 g, 23.3 mmol) en THF recién destilado (50 ml). El medio se agita a temperatura ambiente durante 24 h y a continuación se trata con una solución saturada de NH₄Cl. El disolvente se evapora a presión reducida y la fase acuosa se lava con diclorometano (3 x 80 ml). Después del secado sobre MgSO₄, la solución orgánica se filtra y se concentra al vacío. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano: 3/7 a 7/3) para conducir al compuesto esperado en forma de un aceite amarillo (7.0 g, 79 %).

30 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.05-7.63 (m, 2H), 7.79-7.63 (m, 6H), 5.99 (s, a, 1H), 5.77 (s, a, 1H), 3.3 (m, 4H), 3.19 (m, 4H), 1.37 (s, 9H).

¹³C RMN (75.47 MHz, CDCl₃) : δ 155.78, 147.75, 133.77, 133.09, 132.95, 130.71, 125.20, 80.85, 42.34, 28.16.

Ejemplo 3-int.4'

35 A una mezcla compuesta por el producto preparado anteriormente (7.0 g, 12.2 mmol), por Na₂CO₃ y por DMF (200 ml) calentada a 100 °C se le añade en atmósfera de nitrógeno una solución de 2,6-bis(bromometil)piridina (3.23 g, 12.2 mmol) en 100 ml de DMF seco. El medio se agita a 100 °C durante 24 h y a continuación se enfría. El disolvente se

evapora a presión reducida y el residuo obtenido de este modo se recoge con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se lava con una solución de NaOH 1 M y se seca con MgSO_4 . Después de la filtración y la concentración, el producto se precipita en acetona para conducir a un sólido blanco (3.76 g, 46 %).

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) : δ 8.10-7.80 (m, 9H), 7.35 (m, 2H), 4.60 (s, 4H), 3.53 (s, 8H), 1.38 (s, 9H).

5 ^{13}C RMN (75.47 MHz, DMSO-d_6) : δ 155.83, 155.75, 154.59, 147.95, 147.89, 138.40, 135.63, 134.57, 132.75, 132.62, 131.17, 130.97, 129.52, 129.19, 124.62, 124.63, 122.49, 122.44, 78.81, 55.17, 50.02, 49.79, 45.42, 44.72, 44.66, 43.09, 27.97.

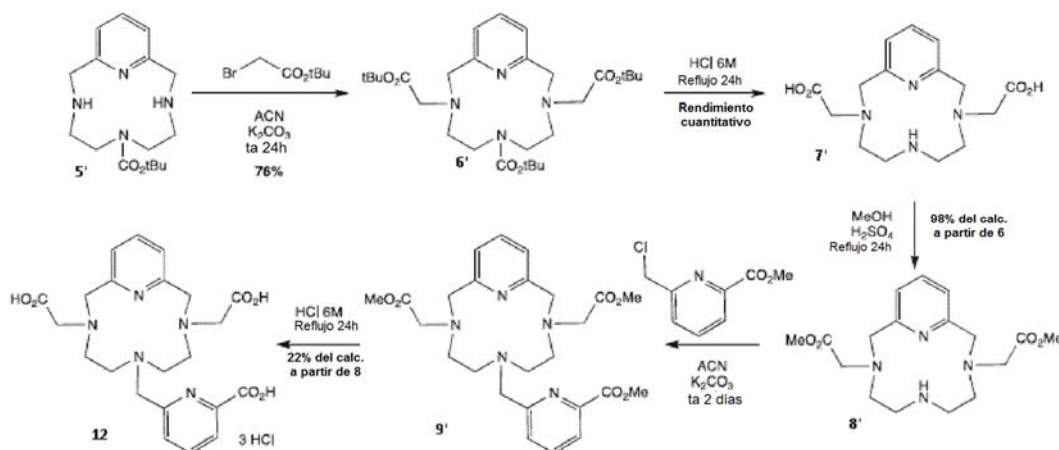
Ejemplo 3-int.5'

10 A una suspensión de Na_2CO_3 en 250 ml de DMF se le añaden el compuesto preparado anteriormente (3.59 g, 5.43 mmol) y a continuación tiofenol (2.35 g, 21.3 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 12 h y a continuación el disolvente se evapora a presión reducida y el residuo obtenido se recoge con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se lava con agua y se seca con MgSO_4 y a continuación se filtra y se concentra. El residuo obtenido de este modo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/NH_3 ac. 32 %: 100/0 a 95/5) para dar el compuesto esperado en forma de un aceite amarillo (1.06 g, 76 %).

15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.51 (t, 1H, $^3J = 7.5$ Hz), 6.94 (d, 2H, $^3J = 7.5$ Hz), 3.94 (s, 4H), 3.52 (t, 4H, $^3J = 5.1$ Hz), 3.04 (s, 2H), 2.61 (t, 4H, $^3J = 5.65$ Hz), 1.49 (s, 9H).

^{13}C RMN (75.47 MHz, CDCl_3) : δ 158.22, 157.53, 136.65, 120.34, 80.27, 52.06, 50.78, 48.88, 28.59.

4) Síntesis del ligando Pc2a1pa sym P04218 de fórmula (I) por la vía "Boc"



20 Esquema de síntesis del ejemplo 4

Ejemplo 4-int.6'

25 A una mezcla compuesta por el producto obtenido anteriormente (ejemplo 3-int.5') (0.803 g, 2.62 mmol) y por K_2CO_3 en 150 ml de acetonitrilo, se le añade una solución de *tert*-butilbromoacetato (1.022 g, 5.24 mmol) en 50 ml de acetonitrilo y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se evapora y el residuo se recoge en CH_2Cl_2 y a continuación la solución obtenida se filtra y se concentra. El producto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 100/0 a 98/2) para conducir a un aceite amarillo (1.06 g, 76 %).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.5 (t, 1H, $^3J = 7.5$ Hz), 7.08 (d, 2H, $^3J = 7.5$ Hz), 3.86 (s, a, 4H), 3.27 (d, 4H, $^3J = 9.4$ Hz), 3.01 (m, 4H), 2.75-2.55 (m, 4H), 1.34 (s, 18H), 1.24 (s, 9H).

30 ^{13}C RMN (75.47 MHz, CDCl_3) : δ 170.45, 170.27, 157.44, 156.97, 155.26, 137.18, 122.67, 122.61, 80.75, 78.71, 59.99, 59.60, 59.02, 58.67, 51.77, 51.27, 45.04, 44.81, 28.21, 28.03.

Ejemplo 4-int.7'

El compuesto preparado anteriormente (1.06 g, 9.5 mmol) se disuelve en 20 ml de ácido clorhídrico 6 M y la mezcla se lleva a reflujo durante 1 noche. Después de la refrigeración, el disolvente se evapora y el producto esperado se obtiene en forma de un sólido pardo (100 %).

35 ^1H RMN (300 MHz, D_2O) : δ 7.91 (t, 1H, $^3J = 7.9$ Hz), 7.36 (d, 2H, $^3J = 7.9$ Hz), 4.20 (s, 4H), 3.65 (s, 4H), 2.96 (m, 4H), 2.78 (m, 4H).

^{13}C RMN (75.47 MHz, D_2O) : δ 175.61, 154.59, 147.87, 127.29, 60.26, 59.52, 54.14, 46.69.

Ejemplo 4-int.8'

A una solución del compuesto obtenido anteriormente en 30 ml de metanol, se le añaden 5 ml de H_2SO_4 concentrado y a continuación la mezcla se agita y se lleva a reflujo durante una noche. Después de la refrigeración, el disolvente se evapora, se recoge con 10 ml de agua y el pH se ajusta a 7 mediante adición de K_2CO_3 . El agua se evapora y el residuo se recoge con diclorometano. La fase orgánica se seca a continuación sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra. El producto esperado se obtiene en forma de un aceite amarillo (0.67 g, 98 % calc., al comienzo de **6'**).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.34 (t, 1H, $^3J = 7.5$ Hz), 6.84 (d, 2H, $^3J = 7.5$ Hz), 3.86 (s, 4H), 3.51 (s, 10H), 2.69 (m, 4H), 2.02 (m, 4H).

^{13}C RMN (75.47 MHz, CDCl_3) : δ 172.12, 159.24, 136.56, 120.66, 59.54, 57.73, 52.59, 50.95, 46.99.

Ejemplo 4-int.9'

A una mezcla compuesta por el producto obtenido anteriormente (0.67 mg, 1.9 mmol) y por K_2CO_3 (0.524 g, 3.8 mmol) en 50 ml de acetonitrilo, se le añaden 0.353 g (1.9 mmol) del éster metílico del ácido clorometil-6 piridin-2 carboxílico y el medio se agita dos días a temperatura ambiente. El disolvente se evapora y el residuo se recoge con CH_2Cl_2 y a continuación se filtra. La solución obtenida se concentra y el producto se utiliza directamente en la etapa siguiente sin purificación suplementaria.

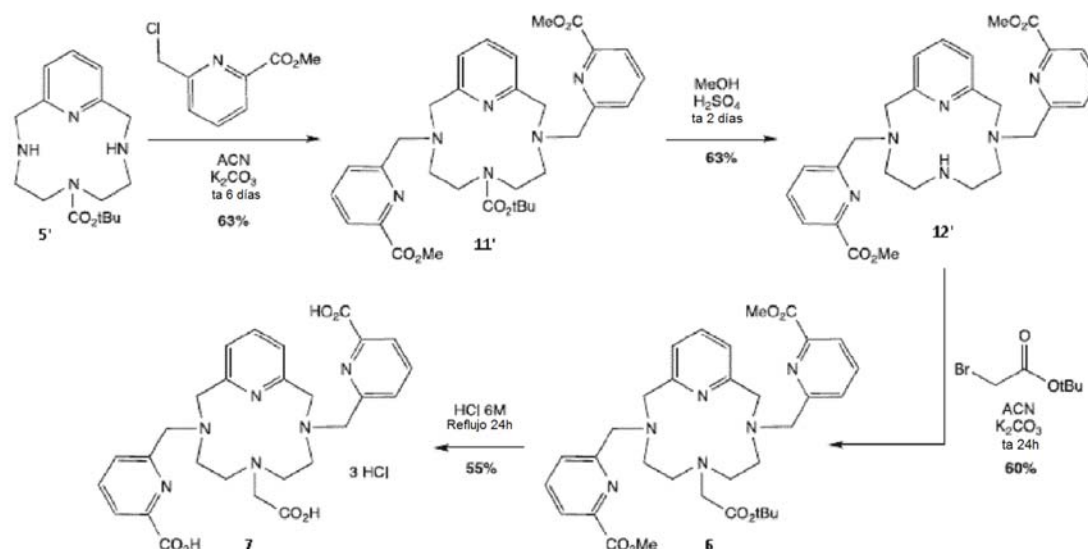
Ejemplo 4-int.12

Al compuesto preparado anteriormente se le añaden 20 ml de ácido clorhídrico 6 M y la mezcla se lleva a reflujo durante una noche. El disolvente se evapora y el residuo obtenido se purifica por HPLC en fase C18 (H_2O 0.1 % HCl /acetonitrilo: 100/0 a 10/90) para conducir al compuesto esperado en forma de un aceite incoloro (0.237 g, 22 % calc., al comienzo de **8'** para 3 HCl).

^1H RMN (500.25 MHz, D_2O) : δ 8.33 (t, 1H, $^3J = 7.8$ Hz), 8.25 (d, 1H, $^3J = 7.8$ Hz), 8.07 (d, 1H, $^3J = 7.8$ Hz), 8.00 (t, 1H, $^3J = 7.8$ Hz), 7.49 (d, 2H, $^3J = 7.8$ Hz), 4.81 (s, 4H), 4.20 (s, 2H), 3.76 (s, 4H), 3.63 (m, 4H), 2.99 (s, a, 4H).

^{13}C RMN (125.79 MHz, D_2O) : δ 172.17, 168.64, 157.78, 152.89, 150.25, 146.36, 142.80, 131.30, 128.33, 125.60, 62.35, 60.08, 59.47, 56.09, 52.88.

5) Síntesis del ligando Pc1a2pa sym P04213 de fórmula (I) por la vía "Boc"



Esquema de síntesis del ejemplo 5

Ejemplo 5-int.11'

A una mezcla compuesta por el producto obtenido anteriormente (ejemplo 3-int.5) (0.326 g, 1.06 mmol) y por K_2CO_3 (0.587 g, 4.3 mmol) en 50 ml de acetonitrilo, se le añade una solución del éster metílico del ácido clorometil-6 piridin-2 carboxílico (0.395 g, 2.13 mmol) en 20 ml de acetonitrilo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 días y el disolvente se evapora. El residuo se recoge con diclorometano y la suspensión se filtra. La solución clorometilénica se

concentra y el residuo se purifica por cromatografía sobre alúmina neutra (CH₂Cl₂/MeOH: 100/0 a 98/2) para dar un aceite amarillo (0.407 g, 63 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.05-7.95 (m, 2H), 7.87-7.73 (m, 4H), 7.66 (t, 1H, ³J = 7.2 Hz), 7.2 (m, 2H), 4.10-3.80 (m, 14H), 3.46-3.31 (m, 4H), 2.75-2.50 (m, 4H), 1.17 (s, 9H).

5 ¹³C RMN (75.47 MHz, CDCl₃) : δ 165.91, 160.82, 160.70, 156.80, 156.54, 155.48, 147.44, 137.66, 137.55, 137.38, 126.14, 126.07, 123.83, 23.14, 122.96, 79.03, 62.90, 62.71, 59.96, 58.78, 53.00, 51.59, 51.27, 45.14, 44.75, 28.30.

Ejemplo 5-int.12'

10 A una solución del compuesto preparado anteriormente (0.407 g, 0.67 mmol) en 20 ml de metanol, se le añade 1 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se agita y se lleva a reflujo durante 2 días. Después de la refrigeración, el disolvente se evapora, el residuo se recoge con agua (10 ml) y el pH del medio se ajusta a 7 mediante adición de K₂CO₃. El agua se evapora y el residuo se recoge con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El producto se purifica por cromatografía sobre alúmina neutra (CH₂Cl₂/MeOH: 100/0 a 98/2) para dar un aceite amarillo (0.214 g, 63 %).

15 ¹³C RMN (75.47 MHz, CDCl₃) : δ 165.60, 159.30, 159.24, 146.64, 137.17, 127.10, 123.58, 119.79, 61.92, 57.51, 52.72, 52.56, 46.12.

Ejemplo 5-int.6

20 A una mezcla del compuesto preparado anteriormente (0.214 g, 0.423 mmol) y de K₂CO₃ (0.117 g, 0.85 mmol) en 20 ml de acetonitrilo, se le añade una solución de *tert*-butilbromoacetato (0.083 g, 0.423 mmol) en 10 ml de acetonitrilo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 h y a continuación se concentra. El residuo se recoge en CH₂Cl₂ y las sales se filtran. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purifica por cromatografía sobre alúmina neutra (CH₂Cl₂/MeOH: 100/0 a 98/2) para dar el producto esperado en forma de un aceite amarillo (0.155 g, 60 %).

Ejemplo 5-int.7

25 El compuesto obtenido anteriormente se disuelve en 20 ml de ácido clorhídrico 6 M y la mezcla se lleva a reflujo durante una noche. Después de la evaporación del agua, el residuo se purifica por HPLC en fase C18 (H₂O/ACN: 100/0 a 90/10) para dar un aceite incoloro (0.089 g, 55 %, calc. para 3 HCl).

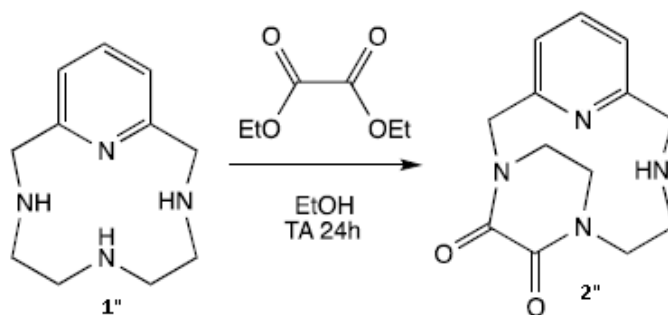
¹H RMN (500.25 MHz, D₂O) : δ 8.21 (t, 2H, ³J = 7.8 Hz), 8.07 (d, 2H, ³J = 7.8 Hz), 7.88 (d, 2H, ³J = 7.8 Hz), 7.68 (t, 1H, ³J = 7.8 Hz), 7.07 (d, 2H, ³J = 7.8 Hz), 4.63 (s, 4H), 4.45 (s, a, 4H), 3.78 (s, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.46 (s, a, 4H).

¹³C RMN (125.79 MHz, D₂O) : δ 175.11, 170.44, 157.33, 153.78, 152.13, 145.76, 142.12, 131.02, 127.79, 124.63, 62.55, 60.72, 57.63, 56.20, 54.67.

30 Referencias

1. Schwarzenbach, G.; Flaschka, W. *Complexometric Titrations*; Methuen & Co.: Londres, **1969**.
2. Gans, P.; Sabatini, A.; Vacca, A. *Talanta* **1996**, *43*, 1739–1753.
3. Alderighi, L.; Gans, P.; Ienco, A.; Peters, D.; Sabatini, A.; Vacca, A. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *184*, 311–318.

35 6) Síntesis del ligando Pc1a2pa asym P04214 de fórmula (I) por la vía "oxalato"

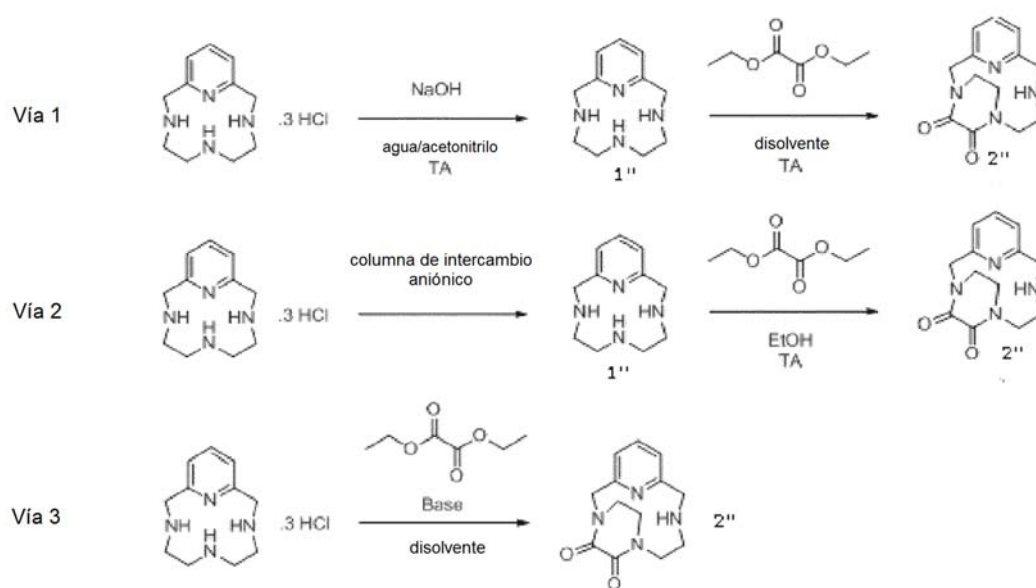


Una solución de dietiloxalato (2.02 g, 13.8 mmol) en EtOH (100 mL) se añadió a una solución de picleno (2.37 g, 11.5 mmol) en EtOH (200 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y a continuación se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre columna de alúmina (CH₂Cl₂/MeOH 98/2). El producto final se obtuvo en forma de sólido blanco (0.548 g, 19 %).

- 5 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.52 (t, 1H, ³J = 7.7 Hz), 7.02 (d, 1H, ³J = 7.9 Hz), 6.93 (d, 1H, ³J = 7.5 Hz), 5.59 (d, 1H, ²J = 16.2 Hz), 4.62 (ddd, 1H, ²J = 13.9 Hz, ³J = 11.1 Hz, ³J = 2.5 Hz), 4.08 (d, 1H, ²J = 16.6 Hz), 3.95 (d, 1H, ²J = 17.3 Hz), 3.77 (ddd, 1H, ²J = 13.9 Hz, ³J = 10.6 Hz, ³J = 4.52 Hz), 3.70 (d, 1H, ²J = 17.3 Hz), 3.5 (ddd, 1H, ²J = 12.4 Hz, ³J = 10.6 Hz, ³J = 4.5 Hz), 3.24 (dt, 1H, ²J = 13.9 Hz, ³J = 4.4 Hz), 3.13 (dt, 1H, ²J = 12.4 Hz, ³J = 4.1 Hz), 3.01 (dt, 1H, ²J = 12.2 Hz, ³J = 3.2 Hz), 2.83 (dt, 1H, ²J = 13.9 Hz, ³J = 3.0 Hz), 2.74 (td, 1H, ²J = 11.7 Hz, ³J = 2.3 Hz).
- 10 ¹³C RMN (75.47 MHz, CDCl₃) : δ 162.96, 161.23, 159.10, 153.42, 136.83, 120.58, 119.44, 55.40, 52.53, 47.89, 47.66, 44.61, 44.20

Síntesis del intermedio Piclen-Oxalato 2'':

Se realizaron diferentes ensayos para obtener el intermedio "piclen oxalato" 2'', como se indica a continuación.



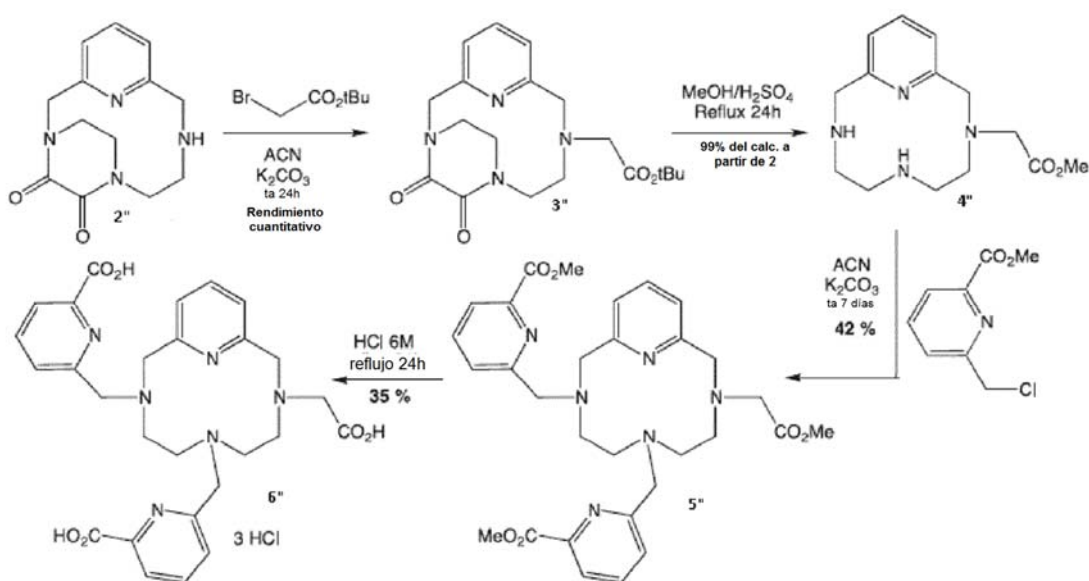
Ensayo	Vía utilizada	Condiciones	Purificación	Rendimiento
1	3	DIPEA, EtOH, 2 d, TA	precipitación	22 %
2	1	EtOH, 1.5 d, TA	Cromatografía sobre alúmina	33 %
3	1	EtOH, 2 d, TA	Cromatografía sobre alúmina	36 %
4	2	EtOH, 41 h, TA	Cromatografía sobre alúmina	37 %
5	1	MeOH, 48 h, TA	Precipitación	54 %
6	1	MeOH, 23 h, TA	Precipitación	93 %

15

Resumen de los ensayos sobre la síntesis del intermedio Piclen-Oxalato 2''

Se constata que el intermedio "Piclen-oxalato" 2'' se obtiene de acuerdo con las diferentes condiciones operatorias y vías ensayadas. En particular, se observa un muy buen rendimiento, superior al 90 %, en presencia de metanol.

Continuación de la síntesis:



Una solución de *tert*-butilbromoacetato (0.668 g, 3.42 mmol) en acetonitrilo (100 mL) se añadió a una solución de **2''** (0.890 g, 3.42 mmol) y K_2CO_3 (1.42 g, 10.3 mmol) en acetonitrilo (150 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se evaporó y el residuo se recogió en diclorometano, y a continuación se filtró y se concentró. El producto deseado se obtuvo en forma de aceite amarillo y se utilizó en las etapas siguientes sin purificación suplementaria (1.25 g).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.28 (t, 1H, $^3J = 7.7$ Hz), 6.8 (d, 1H, $^3J = 7.5$ Hz), 6.63 (d, 1H, $^3J = 7.5$ Hz), 5.26 (d, 1H, $^2J = 16.6$ Hz), 4.08 (m, 1H), 3.89 (d, 1H, $^2J = 16.6$ Hz), 3.68 (m, 4H), 3.0 (m, 4H), 2.77 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 1.18 (m, 9H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75.47 MHz, CDCl_3) : δ 170.65, 162.42, 159.73, 158.43, 153.60, 136.48, 119.67, 119.11, 80.37, 61.08, 56.45, 52.59, 52.07, 46.64, 46.07, 44.76, 27.61.

El compuesto **3''** se solubilizó en MeOH (100 mL) y se añadió lentamente ácido sulfúrico concentrado (10 mL). La mezcla se sometió a reflujo durante 24 h. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó. Se añadieron 20 mL de agua y el pH se ajustó a 7 con K_2CO_3 . El agua se evaporó y el residuo se recogió en diclorometano. Se añadió sulfato de magnesio y la fase orgánica se filtró y a continuación se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre columna de alúmina ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 98/2 a 95/5). El compuesto **4''** está en forma de sólido blanco (0.939 g, 99 % calculado a partir de **2''**).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.52 (t, 1H, $^3J = 7.5$ Hz), 6.96 (m, 2H), 3.96 (d, 4H, $^3J = 9.8$ Hz), 3.63 (m, 5H), 3.28 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.86 (dt, 4H, $^2J = 11.3$, $^3J = 5.7$ Hz).

$^{13}\text{C RMN}$ (75.47 MHz, CDCl_3) : δ 172.17, 161.02, 159.09, 137.57, 120.07, 119.97, 57.69, 57.04, 52.35, 51.72, 51.54, 46.80, 46.29, 46.23.

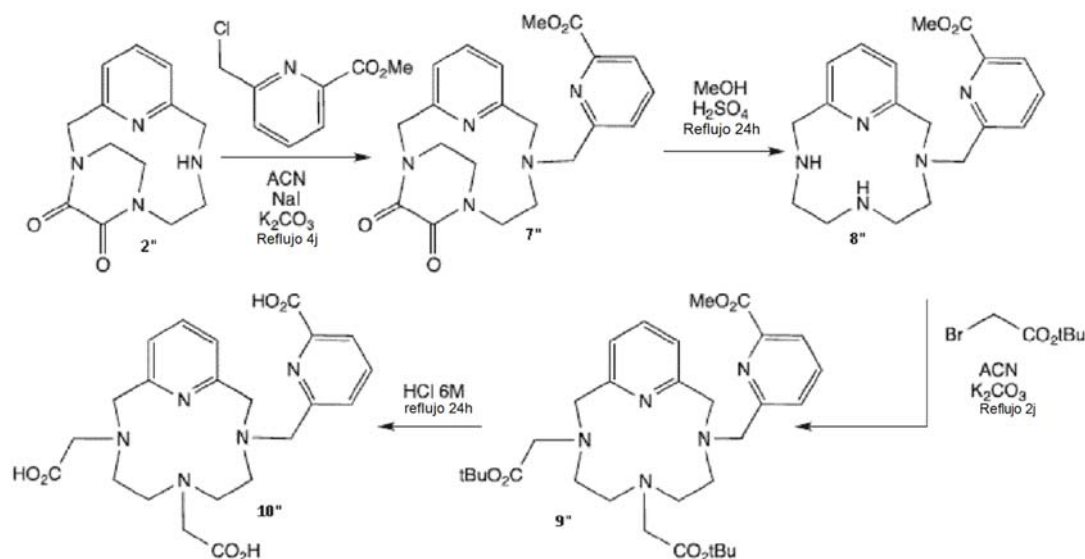
Se añadió éster metílico del ácido clorometilpiridin-2-carboxílico a una solución del compuesto **4''** (0.939 g, 3.38 mmol) en acetonitrilo (150 ml) en presencia de K_2CO_3 (1.8 g, 13.5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una semana, a continuación se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre columna de alúmina ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98/2) que permitió obtener el compuesto **5''** en forma de aceite de color amarillo (0.822 g, 42 %).

El ácido clorhídrico (20 mL, 6 M) se añadió lentamente al compuesto **5''**. La mezcla se sometió a reflujo durante 24 h y a continuación se concentró. El producto en bruto se purificó utilizando una HPLC-C18 (H_2O 0.1 % HCl/acetonitrilo: 90/10 a 5/95) y el ligando **6''** se obtuvo en forma de aceite incoloro (0.310 g, 35 % calculado para 3 HCl).

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, D_2O) : δ 7.98-7.87 (m, 5H), 7.65 (d, 1H, $^3J = 7.3$ Hz), 7.47 (m, 1H), 7.43 (d, 1H, $^3J = 7.9$ Hz), 7.31 (d, 1H, $^3J = 7.9$ Hz), 4.78 (s, 2H), 4.74 (s, a, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.78 (s, a, 2H), 3.63 (s, a, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.12 (m, 4H).

$^{13}\text{C RMN}$ (125.77 MHz, D_2O) : 172.25, 171.82, 170.66, 158.41, 153.72, 153.30, 152.78, 152.14, 151.95, 143.56, 142.61, 142.36, 130.33, 129.50, 127.63, 127.24, 125.33, 125.16, 61.91, 61.78, 61.72, 60.08, 56.17, 56.12, 53.57, 53.37

7) Síntesis del ligando Pc2a1pa asym P04216 de fórmula (I) por la vía "oxalato"



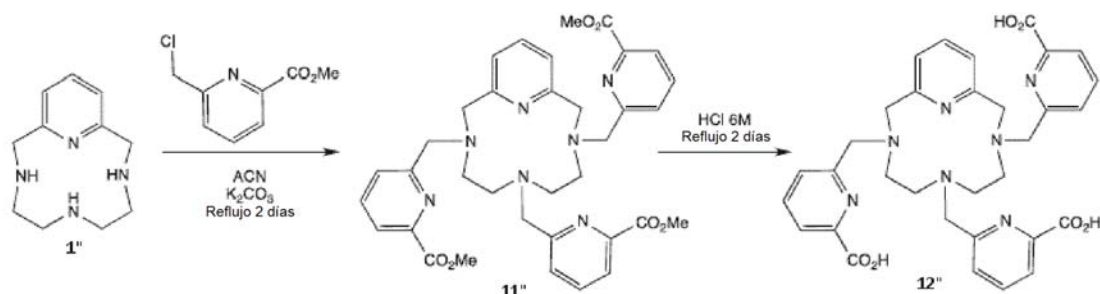
Se añadió éster metílico del ácido clorometil-6 piridin-2 carboxílico (711 mg, 3.85 mmol) a una solución del compuesto **2''** (1.0 g, 3.85 mmol) en acetonitrilo (300 ml) en presencia de K_2CO_3 (1.5 g, 12 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 4 días y a continuación se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre columna de alúmina ($CH_2Cl_2/MeOH$ 98/2) dando el compuesto **7''** en forma de aceite de color amarillo (1.56 g, 99 %).

El compuesto **7''** (1.56 g, 3.81 mmol) se solubilizó en MeOH (40 mL) y se añadió lentamente ácido sulfúrico concentrado (1 mL). La mezcla se sometió a reflujo durante 24 h. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó. Se añadieron 20 mL de agua y el pH se ajustó a 7 con K_2CO_3 . El agua se evaporó y el residuo se recogió en diclorometano. Se añadió sulfato de magnesio y la fase orgánica se filtró y a continuación se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre columna de alúmina ($CH_2Cl_2/MeOH$: 98/2 a 95/5) dando **8''** en forma de aceite de color amarillo (1.24 g, 92 %).

Una solución de *tert*-butilbromoacetato (1.36 g, 6.98 mmol) en acetonitrilo (150 mL) se añadió a una solución de **8''** (1.24 g, 3.49 mmol) y K_2CO_3 (1.93 g, 14 mmol) en acetonitrilo (150 mL). La mezcla se sometió a reflujo durante dos días. El disolvente se evaporó y el residuo se recogió en diclorometano, se filtró y se concentró. El compuesto **9''** se obtuvo en forma de aceite de color amarillo y se utilizó en la etapa siguiente sin purificación suplementaria.

Se añadió lentamente ácido clorhídrico (20 mL, 6 M) al compuesto **9''**. La mezcla se sometió a reflujo durante 24 h y a continuación se concentró. El producto en bruto se purificó utilizando una HPLC-C18 (H_2O 0.1 % HCl/acetonitrilo: 90/10 a 5/95) y el ligando **10''** se obtuvo en forma de aceite incoloro.

8) Síntesis del ligando Pc3pa P04221 de fórmula (I):



20

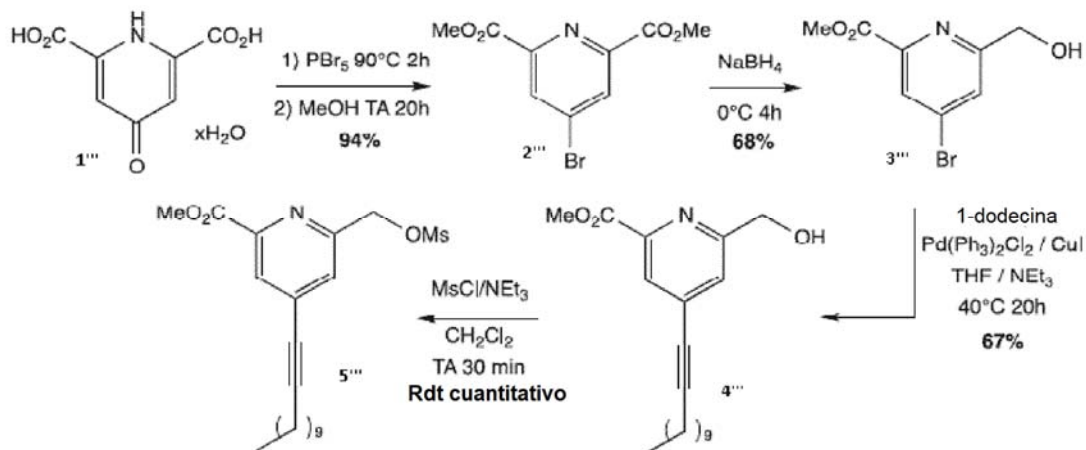
Se añadió éster metílico del ácido clorometilpiridin-2 carboxílico (1.35 g, 7.28 mmol) a una solución del compuesto **1''** (0.50 g, 2.43 mmol) en acetonitrilo (350 ml) en presencia de K_2CO_3 (1 g, 7.28 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante dos días y a continuación se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre columna de alúmina ($CH_2Cl_2/MeOH$ 98/2). El compuesto **11''** se obtiene en forma de un aceite amarillo (862 mg, 54 %).

Se añadió ácido clorhídrico (20 mL, 6 M) al compuesto **11''** (862 mg, 1.32 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 48 h y a continuación se concentró. El producto en bruto se purificó por precipitación en acetona. El compuesto **12''** se obtuvo en forma de clorhidrato salificado (0.574 g, 57 % calculado para 4 HCl).

^1H RMN (300 MHz, D_2O) : δ 7.5-7.25 (m, 8H), 7.12-7.09 (m, 2H), 6.75 (d, 2H), 4.17 (s, 4H), 4.09 (s, 4H), 3.86 (s, 2H), 3.29 (m, 4H), 2.83 (m, 4H).

^{13}C RMN (75.47 MHz, D_2O) : δ 170.11, 168.95, 158.31, 154.51, 153.79, 150.12, 149.48, 145.95, 144.50, 143.67, 132.57, 132.24, 129.55, 126.76, 62.60, 62.03, 60.78, 57.15, 54.14.

5 9-1) Síntesis de un derivado de bromuro de picolinato de fórmula (II)



El monohidrato de ácido quelidámico **1'''** (5 g, 24.9 mmol) y el pentabromuro de fósforo (34 g, 79.0 mmol) se calentaron a 90 °C. Una vez obtenida una mezcla líquida, el calentamiento continúa durante 2 h a 90 °C. Después de la refrigeración de la mezcla con hielo, se añadieron cloroformo (100 mL) y MeOH (100 mL). La solución se mezcla durante 20 h a temperatura ambiente y el pH se ajusta a 7 con una solución saturada de NaHCO_3 . Los disolventes se evaporaron y la fase acuosa se extrajo con ayuda de diclorometano (3 x 100 mL). La fase orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró para dar el compuesto **2'''** en forma de sólido blanco (6.43 g, 94 %)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) : δ 8.42 (s, 2H), 3.99 (s, 6H).

^{13}C RMN (300 MHz, CDCl_3) : δ 164.02, 149.12, 135.13, 131.33, 53.52.

15 El compuesto **2'''** (6.43 g, 23.5 mmol) se solubilizó en diclorometano (50 mL) y metanol (70 mL). A 0 °C, bajo nitrógeno, se añadió NaBH_4 (1.02 g, 28.2 mmol) a la mezcla en pequeñas cantidades. Después de 4 h de mezcla, se añadió ácido clorhídrico para ajustar el pH a 5. Los disolventes se evaporaron, el pH de la fase acuosa se ajustó a 12 gracias a Na_2CO_3 . La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml), la fase orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. Después de la purificación sobre alúmina, el compuesto **3'''** se obtuvo en forma de sólido blanco (3.92 g, 68 %).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) : δ 8.12 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.95 (s, 3H).

^{13}C RMN (300 MHz, CDCl_3) : δ 164.55, 162.33, 147.96, 134.66, 127.31, 127.21, 64.49, 53.29.

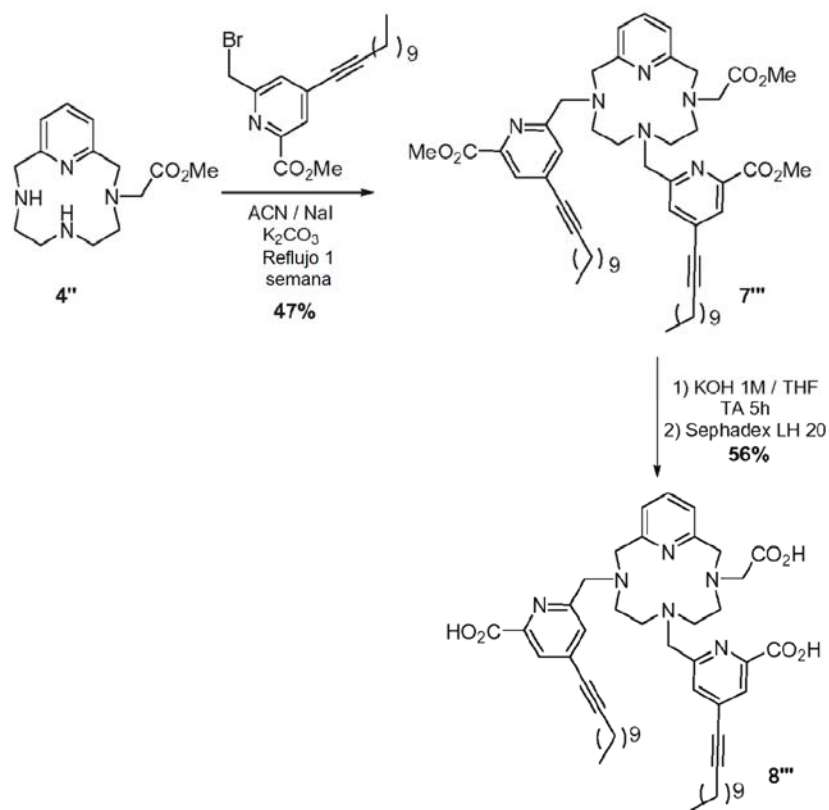
25 En atmósfera inerte, se añadieron $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_2\text{Cl}_2$ (232 mg, 0.33 mmol) y CuI (124.2, 0.65 mmol) a una solución desgasificada de 1-dodecina (651 mg, 3.92 mmol) en trietilamina (10 mL) y **3'''** (800 mg, 3.26 mmol) en THF recién destilado. La mezcla se agitó a 40 °C durante 20 h. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, la suspensión se filtró y se trituró con Et_2O (40 mL). El filtrado se lavó con una solución saturada de NH_4Cl (2 x 50 mL) y de solución saturada de cloruro sódico (40 mL). A continuación, la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo: 7/3 a 4/6) obteniendo el compuesto **4'''** en forma de sólido blanco (727 mg, 67 %).

30 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.93 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.41 (t, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.5-1.1 (m, 14H), 0.85 (t, 3H).

^{13}C RMN (300 MHz, CDCl_3) : δ 165.37, 160.62, 147.05, 134.54, 126.15, 125.98, 97.83, 78.05, 64.62, 53.02, 31.99, 29.67, 29.59, 29.40, 29.21, 29.01, 28.39, 22.77, 19.60, 14.20.

35 El compuesto **4'''** (727 mg, 2.15 mmol) se solubilizó en diclorometano (80 mL) con trietilamina (653 mg, 6.45 mmol). Se añadió cloruro de mesilo (369 mg, 3.23 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (100 mL), y a continuación se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra. El compuesto **5'''** en forma de un sólido blanco (896 mg, rendimiento cuantitativo).

9-2) Síntesis del ligando Pc1a2pa asym C12 P04245 de fórmula (I):



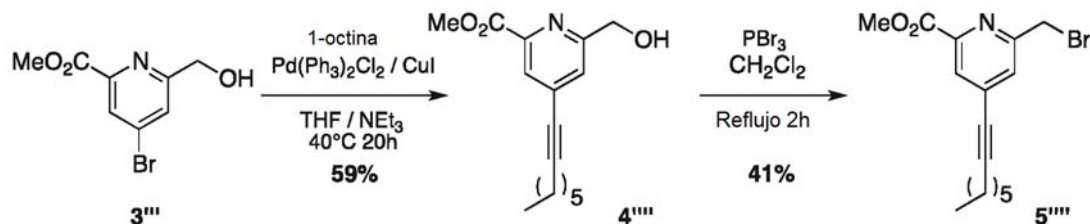
Una solución del compuesto **5'''** (712 mg, 1.75 mmol) en acetonitrilo (50 mL) se añadió a una solución del compuesto **4''** sometida a reflujo (243 mg, 0.87 mmol) en acetonitrilo (100 mL) en presencia de K₂CO₃ (361 mg, 2.6 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante una semana. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, la suspensión se filtró y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre columna de alúmina para obtener el compuesto **7'''** en forma de aceite de color amarillo.

Obtención y purificación del ligando Pc1a2pa asym C12 P04245: Etapa de saponificación

Una solución de KOH (5 mL, 1 M) se añadió a una solución del compuesto **7'''** (91 mg, 0.10 mmol) en THF (6 mL). La mezcla se agitó vigorosamente durante 5 horas a temperatura ambiente. La fase orgánica se evaporó y a continuación el residuo se purificó por cromatografía de exclusión (Sephadex LH20, CH₂Cl₂/ MeOH de 100/0 a 90/10). El producto **8'''** se obtuvo en forma de sólido incoloro (48 mg, 56 %).

10) Síntesis del análogo Pc1a2pa asym C8 P04330:

10-1) Síntesis de un derivado de bromuro de picolinato de C8



15

En atmósfera inerte, se añadieron Pd(Ph₃)₂Cl₂ (246 mg, 0.35 mmol) y CuI (134, 0.70 mmol) a una solución desgasificada de 1-octina (464 mg, 4.21 mmol) en trietilamina (10 mL) y **3'''** (863 mg, 3.51 mmol) en THF recién destilado (20 mL). La mezcla se agitó a 40 °C durante 20 h. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, la suspensión se filtró y se trituró con Et₂O (40 mL). El filtrado se lavó con una solución saturada de NH₄Cl (2 x 20 mL) y

de solución saturada de cloruro sódico (20 mL). A continuación, la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo: 7/3 a 4/6) obteniendo el compuesto **4'''** en forma de sólido blanco (573 mg, 59 %).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.69 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.22 (t, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.24 (m, 2H), 1.35-1.15 (m, 4H), 0.69 (t, 3H).

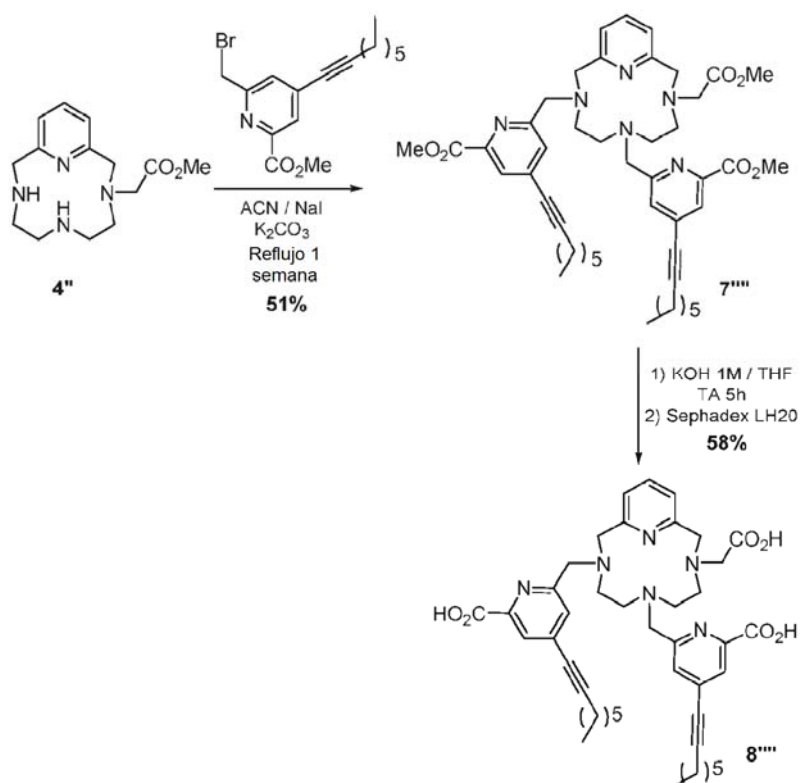
^{13}C RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 164.88, 161.27, 146.43, 133.96, 125.53, 125.35, 97.05, 77.74, 64.26, 52.45, 30.96, 28.25, 27.94, 22.18, 19.12, 13.66.

En atmósfera inerte, una solución del compuesto **4''''** (573 mg, 2.08 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (50 mL) se refrigeró a 0 °C. Se añadió PBr_3 (676 mg, 2.5 mmol) y a continuación la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, el medio de reacción se neutralizó con 50 mL de agua y K_2CO_3 hasta pH 7. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y a continuación se concentró al vacío. Después de la purificación sobre gel de sílice (hexano, acetato de etilo de 9/1 a 4/6), el producto **5'''** se obtuvo en forma de sólido blanco (289 mg, 41 %).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.91 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.37 (t, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 1.3-1.2 (m, 4H), 0.85 (t, 3H).

^{13}C RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 165.00, 157.39, 147.63, 134.85, 128.82, 126.58, 98.23, 77.60, 53.04, 32.80, 31.25, 28.55, 28.18, 22.48, 19.48, 14.01.

10-2) Síntesis del ligando Pc1a2pa asym C8 P04330



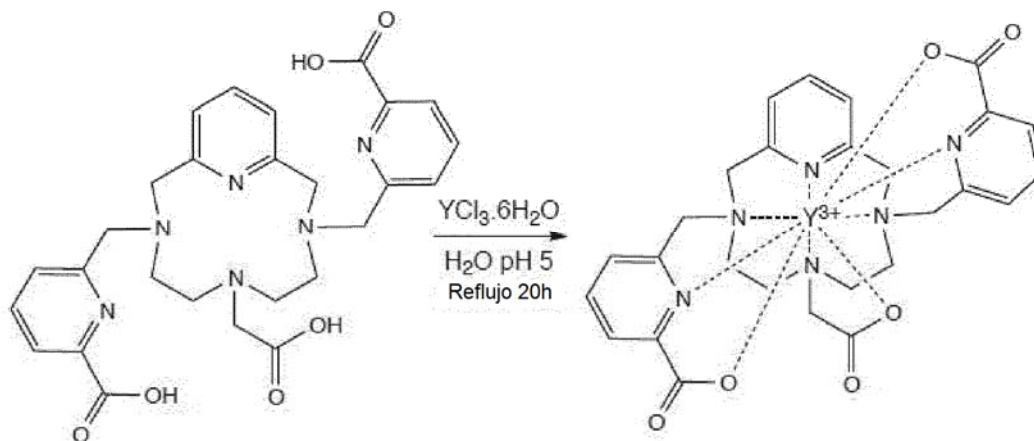
El compuesto **5''''** (289 mg, 0.85 mmol) se añadió a una solución del compuesto **4''** (106 mg, 0.38 mmol) en acetonitrilo anhidro (30 mL) en presencia de K_2CO_3 (158 mg, 1.1 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante una semana. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, la suspensión se filtró y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se solubilizó en un mínimo de acetato de etilo y a continuación se añadió pentano hasta que la solución se enturbia. El aceite formado se aclaró con pentano y precipitó una vez más. El compuesto **7''''** se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (155 mg, 51 %).

Una solución de KOH (2 mL, 1 M) se añadió a una solución del compuesto **7''''** (55 mg, 0.069 mmol) en THF (5 mL). La mezcla se agitó vigorosamente durante 5 horas a temperatura ambiente. La fase orgánica se evaporó y a continuación el residuo se purificó por cromatografía de exclusión (Sephadex LH20, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ de 100/0 a 90/10). El producto **8''''** se obtuvo en forma de sólido incoloro (30 mg, 58 %).

C- Estudio de los compuestos de fórmula (I) y de los compuestos de acuerdo con la invención**C-1 Síntesis de los complejos de itrio**

1) El procedimiento de síntesis del complejo Y-Pc1a2pa sym **P04183** se describe a continuación y es aplicable al conjunto de los ligandos de fórmula general (I):

- 5 El ligando **P04213** se solubiliza en agua ultrapura, el pH se ajusta a 5 con una solución de hidróxido de sodio 1 M. La sal $YCl_3 \cdot 6H_2O$ (1.5 eq) se disuelve en agua ultrapura. En agitación, la solución de itrio se añade a la solución de ligando. Después de ajustar el pH a 5, la solución se calienta a reflujo durante una noche. El complejo se purifica a continuación por HPLC sobre C18 (H_2O/ACN : de 100/0 a 10/90) de acuerdo con el esquema a continuación:



- 10 2) Síntesis de un complejo de itrio 90, **P04233**:

El ligando **P04214** se implicó en una reacción de complejación con itrio 90 para confirmar los resultados de complejación obtenidos con itrio natural no radiactivo. Se realizó un estudio de radiomarcado.

Los parámetros estudiados son los siguientes:

Parámetros	Intervalo de estudio	Óptimo
pH	1-9	6.5-9
Temperatura	20-100°C	80°C
Concentración de ligando Mol/L	10^{-5} - 10^{-2} mol/L	10^{-4} - 10^{-2} mol/L
Duración en Min.	5-60 min.	15 min

- 15 En resumen, las condiciones de marcado óptimas del **P04214** son itrio-90 en medio acetato, pH = 6.5-9, el ligando **P04214** entre 10^{-4} y 10^{-2} M en EtOH; 15 min a 80 °C. El rendimiento de radiomarcado obtenido es > 90 % (**P04233**).

- 3) Procedimiento y resultado del marcado del ligando **P04245** con itrio 90, obtención del complejo **P04283**:

Los parámetros estudiados son los siguientes:

Parámetros	Intervalo de estudio	Óptimo
pH	4.65-9	6.5-9
Temperatura	20-90°C	50°C
Concentración de ligando Mol/L	10^{-5} - 10^{-3} mol/L	10^{-3} mol/L
Duración en Min.	5-60 min.	15 min

Las condiciones de marcado óptimas son:

- Itrio-90 en medio acetato;

- pH = 4.65-9;
- ligando P04245 a 10^{-3} M en EtOH;
- durante 15 min a 50 °C.

4) Procedimiento y resultado de la extracción del complejo P04283 con Lipiodol, obtención de P04284:

- 5 La solución que contiene el complejo P04283 se completó a 2 mL con 1 mL de suero, y un volumen equivalente de Lipiodol (2 mL) se añadió a la solución que contiene el complejo. Después de agitación y centrifugación, las fases se separan y se cuentan. El rendimiento de extracción en Lipiodol es de 89.8 ± 5.0 % (n=3).

5) Procedimiento y resultados de los ensayos de estabilidad en suero fisiológico humano:

Procedimiento de preparación del radiotrazador P04284

- 10 Se añade 1 mL de acetato de itrio-90 a pH = 7 a 1 mL de ligando P04245 en solución en etanol a una concentración de 10^{-3} mol/L para formar el complejo P04283. La solución se calienta 30 min a 90 °C. Se añaden 2 mL de Lipiodol y la mezcla se agita vigorosamente. Las fases se separan por centrifugación (3500 revoluciones/min, 15 min). La fase lipiodolada se recoge y se completa con 2 mL de Lipiodol para dar el radiotrazador esperado P04284.

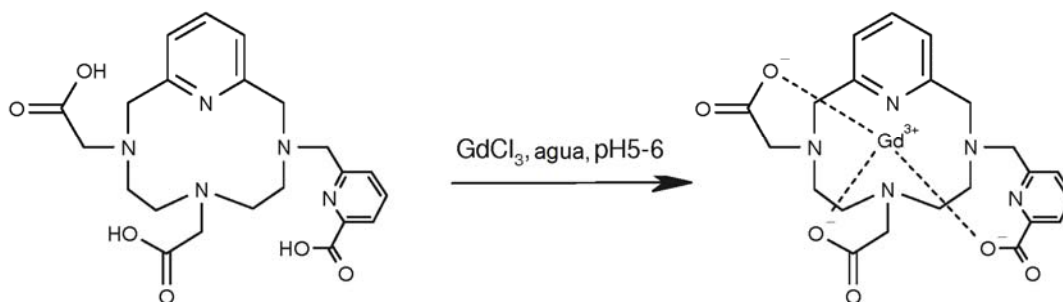
- 15 1 mL de radiotrazador recién preparado se extrae y a continuación se deposita en un matraz de vidrio de fondo plano de 12 mL. La actividad se mide con el activímetro, y se anota la hora. Se añaden 10 mL de solución salina a 0.9 % (suero fisiológico) y la mezcla se agita. El matraz se coloca a continuación en una incubadora a 37 °C, provista de un agitador ajustado a 30 rpm (revoluciones por minuto).

Se deja la agitación durante varios días. La fase acuosa se extrae a diferentes tiempos para dosificar el itrio-90 liberado. Cada muestra se realizó por triplicado.

- 20 Los resultados se dan en la figura 5. Los complejos formados de acuerdo con la invención y vectorizados con Lipiodol son estables en suero fisiológico.

C-2 Síntesis de los complejos de lantánidos:

- 1) Las reacciones de complejación del gadolinio con los ligandos P04218 y P04216 así como con el ligando P04213 se realizan en agua en presencia de un equivalente de $GdCl_3$ a un pH 5-6 durante una noche a reflujo.



25

Ejemplo: Complejación del ligando P04216 con el gadolinio

La purificación de los complejos se realiza mediante HPLC preparativa para poder eliminar las sales restantes.

2) Estudio de relaxividad de los complejos de gadolinio:

- 30 Los estudios de relaxividad se realizaron en los complejos de gadolinio de los ligandos P04218, P04216 y P04213 en los aparatos Minispec Mq-20 y Minispec Mq-60 (Bruker, Karlsruhe, Alemania) a 20 MHz (0.47 T) y 60 MHz (1.4 T) en agua a 37 °C.

- 35 Para cada complejo preparado anteriormente, se realizó una gama de concentración de [Gd] que va de 0.5 a 5 mM y a continuación los valores T1 y T2 de cada una de estas soluciones se midieron para determinar los valores relaxividad r1 y r2 con ayuda de la ecuación 1. Para cada uno de los ligandos, se obtiene una recta de tendencia cuyo coeficiente de correlación era igual o muy cercana a 1, lo que permitió verificar la ecuación 1 y validar la calidad de las medidas realizadas. Las curvas trazadas permiten determinar el valor de relaxividad "r" que corresponde al coeficiente "a" de la ecuación de la recta "ax + b".

$$r = \frac{1}{[Gd^{3+}]} \left(\frac{1}{T_{obs}} - \frac{1}{T_{H_2O}} \right)$$

Ecuación 1: Fórmula general que permite calcular el valor de relaxividad r1 y r2

Relaxividad (mmol ⁻¹ s ⁻¹)	20MHz	60MHz
Pc2a1pa sym P04218	r1 = 3,9 r2 = 4,5	r1 = 3,2 r2 = 3,9
Pc2a1pa asym P04216	r1 = 3,7 r2 = 4,1	r1 = 3,2 r2 = 3,7
Pc1a2pa sym P04213	r1 = 1,9 r2 = 2,1	r1 = 1,6 r2 = 1,8

Se constata que las relaxividades observadas son del mismo orden de magnitud que las obtenidas con agentes de contraste gadolinados utilizados en clínica, por ejemplo Dotarem®.

5 **3)** *Estabilidad de los complejos de Gd en medio competidor:*

A una solución que comprende el complejo de gadolinio de los ligandos P04218 y P04216 a 2.5 mM en un tampón fosfato a 333 mM se le añade una solución de ZnCl₂ a 2.5 mM. El valor de la relaxividad de estas soluciones se mide regularmente. La relación entre la relaxividad medida a un tiempo dado y aquella a t = 0 min en función del tiempo de presencia en la solución de Zn se da en la figura 6. Los complejos de acuerdo con la invención son estables a lo largo del tiempo.

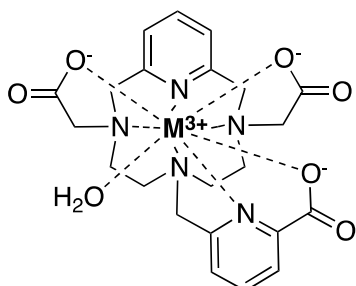
4) *Síntesis y caracterización de los complejos*

Procedimiento general de preparación de los complejos de lantánido (Ln= Y³⁺, Gd³⁺, Eu³⁺, Tb³⁺, Yb³⁺, Lu³⁺).

El ligando se disuelve en agua y el pH se ajusta a 5 con una solución de KOH 1 M y a continuación se añade una solución de cloruro metálico (M= Y³⁺, Gd³⁺, Eu³⁺, Tb³⁺, Yb³⁺, Lu³⁺) (1.2 equivalentes). La mezcla se lleva a reflujo una noche y la solución obtenida se concentra. El complejo se purifica por cromatografía preparativa sobre columna de sílice injertada C-18 y eluyendo con una mezcla de agua/acetonitrilo.

	Acrónimo	Ligando	
Mono S	Pc-2a1pa Sym	P04218	L1
Mono AS	Pc-2a1pa Asym	P04216	L3
Di Sym	Pc-1a2pa sym	P04213	L2
Di AS	Pc-1a2pa Asym	P04214	L4

Síntesis de [ML1(H₂O)]



ES 2 760 957 T3

M3+: Y 3+, Gd3+, Eu3+, Tb3+, Yb3+, Lu3+

[YL1(H₂O)]

L1.3HCl (27.2 mg, 0.048 mmol), YCl₃.6H₂O (25.0 mg, 0.082 mmol)

Rendimiento: 24.5 mg, 91%

- 5 ESI-HR-MS (positiva, H₂O) m/z calc. [C₂₂H₂₅YN₅O₆]⁺, 544.0858; medida 544.0858 [M + H]⁺, calc. [C₂₂H₂₆YN₅O₆]²⁺, 272.5465; medida 272.5469 [M + 2H]²⁺.

[GdL1(H₂O)]

L1.3HCl (36.5 mg, 0.064 mmol), GdCl₃.6H₂O (27.5 mg, 0.074 mmol)

Rendimiento: 39.8 mg, 98%

- 10 ESI-HR-MS (positiva, H₂O) m/z calc. [C₂₂H₂₅GdN₅O₆]⁺, 613.1040; medida 613.1031 [M + H]⁺, calc. [C₂₂H₂₆GdN₅O₆]²⁺, 307.0557; medida 307.0560 [M + 2H]²⁺.

[EuL1(H₂O)]

L1.3HCl (22.0 mg, 0.039 mmol), EuCl₃.6H₂O (17.1 mg, 0.047 mmol)

Rendimiento: 22.1 mg, 91%

- 15 ESI-HR-MS (positiva, H₂O) m/z calc. [C₂₂H₂₅EuN₅O₆]⁺, 608.1012; medida 608.1004 [M + H]⁺, calc. [C₂₂H₂₆EuN₅O₆]²⁺, 304.5542; medida 304.5544 [M + 2H]²⁺.

[TbL1(H₂O)]

L1.3HCl (22.0 mg, 0.039 mmol), TbCl₃.6H₂O (17.4 mg, 0.047 mmol)

Rendimiento: 22.6 mg, 95%

- 20 ESI-HR-MS (positiva, H₂O) m/z calc. [C₂₂H₂₅TbN₅O₆]⁺, 614.1053; medida 614.1048 [M + H]⁺, calc. [C₂₂H₂₆TbN₅O₆]²⁺, 307.5563; medida 307.5565 [M + 2H]²⁺.

[YbL1(H₂O)]

L1.3HCl (25.0 mg, 0.044 mmol), YbCl₃.6H₂O (20.5 mg, 0.053 mmol)

Rendimiento: 27.3 mg, 96%

- 25 ESI-HR-MS (positiva, H₂O) m/z calc. [C₂₂H₂₅YbN₅O₆]⁺, 629.1188; medida 629.1187 [M + H]⁺, calc. [C₂₂H₂₆YbN₅O₆]²⁺, 315.0630; medida 315.0635 [M + 2H]²⁺.

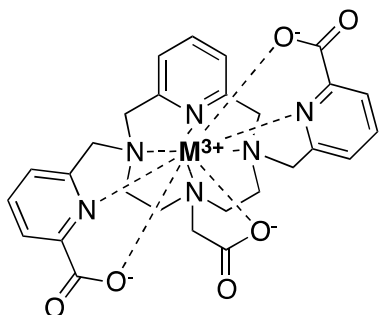
[LuL1(H₂O)]

L1.3HCl (25.0 mg, 0.044 mmol), LuCl₃.6H₂O (20.6 mg, 0.053 mmol)

Rendimiento: 26 mg, 91%

- 30 ESI-HR-MS (positiva, H₂O) m/z calc. [C₂₂H₂₅LuN₅O₆]⁺, 630.1207; observado 630.1196 [M + H]⁺, calc. [C₂₂H₂₆LuN₅O₆]²⁺, 315.5640; observado 315.5641 [M + 2H]²⁺.

Síntesis de [ML2]



ES 2 760 957 T3

M3+: Y 3+, Gd3+, Eu3+, Tb3+, Yb3+, Lu3+

[YL2]

L2.3HCl (100.0 mg, 0.155 mmol), YCl₃.6H₂O (89.0 mg, 0.293 mmol)

Rendimiento: 84.8 mg, 88%

- 5 ESI-HR-MS (positiva, H₂O) m/z calc. [C₂₇H₂₈YN₆O₆]⁺, 621.1123; medida 621.1116 [M + H]⁺, calc. [C₂₇H₂₉YN₆O₆]²⁺, 311.0598; medida 311.0603 [M + 2H]²⁺.

[GdL2]

L2.3HCl (39.0 mg, 0.061 mmol), GdCl₃.6H₂O (27.0 mg, 0.073 mmol)

Rendimiento: 41.1 mg, 99%

- 10 ESI-HR-MS (positiva, H₂O) m/z calc. [C₂₇H₂₈GdN₆O₆]⁺, 690.1306; medida 690.1313 [M + H]⁺, calcd. for [C₂₇H₂₉GdN₆O₆]²⁺, 345.5689; medida 345.5690 [M + 2H]²⁺.

[EuL2]

L2.3HCl (25.0 mg, 0.039 mmol), EuCl₃.6H₂O (17.1 mg, 0.047 mmol)

Rendimiento: 25.3 mg, 96%

- 15 ESI-HR-MS (positiva, H₂O) m/z calc. [C₂₇H₂₈EuN₆O₆]⁺, 685.1277; medida 685.1279 [M + H]⁺, calc. [C₂₇H₂₉EuN₆O₆]²⁺, 343.0675; medida 343.0680 [M + 2H]²⁺.

[TbL2]

L2.3HCl (20.0 mg, 0.031 mmol), TbCl₃.6H₂O (13.9 mg, 0.037 mmol)

Rendimiento: 19.6 mg, 92%

- 20 ESI-HR-MS (positiva, H₂O) m/z calc. [C₂₇H₂₈TbN₆O₆]⁺, 691.1318; medida 691.1314 [M + H]⁺, calc. [C₂₇H₂₉TbN₆O₆]²⁺, 346.0696; medida 346.0697 [M + 2H]²⁺.

[YbL2]

L2.3HCl (22.0 mg, 0.034 mmol), YbCl₃.6H₂O (15.9 mg, 0.041 mmol)

Rendimiento: 22.1 mg, 92%

- 25 ESI-HR-MS (positiva, H₂O) m/z calc. [C₂₇H₂₈YbN₆O₆]⁺, 706.1453; medida 706.1454 [M + H]⁺, calc. [C₂₇H₂₉YbN₆O₆]²⁺, 353.5763; medida 353.5764 [M + 2H]²⁺.

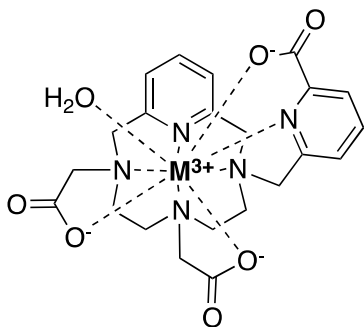
[LuL2]

L2.3HCl (22.0 mg, 0.034 mmol), LuCl₃.6H₂O (16.0 mg, 0.041 mmol)

Rendimiento: 22.8 mg, 95%

- 30 ESI-HR-MS (positiva, H₂O) m/z calc. [C₂₇H₂₈LuN₆O₆]⁺, 707.1473; medida 707.1476 [M + H]⁺, calc. [C₂₇H₂₉LuN₆O₆]²⁺, 354.0773; medida 354.0776 [M + 2H]²⁺.

Síntesis de [ML₃(H₂O)]



ES 2 760 957 T3

M3+: Y 3+, Gd3+, Eu3+, Tb3+, Yb3+, Lu3+

[YL3(H₂O)]

L3.3HCl (30.0 mg, 0.053 mmol), YCl₃.6H₂O (24.0 mg, 0.079 mmol)

Rendimiento: 28.0 mg, 94%

- 5 ESI-HR-MS (positiva, H₂O) m/z calc. [C₂₂H₂₅YN₅O₆]⁺, 544.0858; medida 544.0859 [M + H]⁺, calc. [C₂₂H₂₆YN₅O₆]²⁺, 272.5465; medida 272.5469 [M + 2H]²⁺.

[GdL3(H₂O)]

L3.3HCl (53.0 mg, 0.093 mmol), GdCl₃.6H₂O (41.3 mg, 0.111 mmol)

Rendimiento: 58.7 mg, 99%

- 10 ESI-HR-MS (positiva, H₂O) m/z calc. [C₂₂H₂₅GdN₅O₆]⁺, 613.1040; medida 613.1030 [M + H]⁺, calc. [C₂₂H₂₆GdN₅O₆]²⁺, 307.0557; medida 307.0568 [M + 2H]²⁺.

[EuL3(H₂O)]

L3.3HCl (28.5 mg, 0.050 mmol), EuCl₃.6H₂O (22.1 mg, 0.060 mmol)

Rendimiento: 29.0 mg, 92%

- 15 ESI-HR-MS (positiva, H₂O) m/z calc. [C₂₂H₂₅EuN₅O₆]⁺, 608.1012; medida 608.1007 [M + H]⁺, calc. [C₂₂H₂₆EuN₅O₆]²⁺, 304.5542; medida 304.5544 [M + 2H]²⁺.

[TbL3(H₂O)]

L3.3HCl (24.0 mg, 0.042 mmol), TbCl₃.6H₂O (19.0 mg, 0.051 mmol)

Rendimiento: 23.2 mg, 89%

- 20 ESI-HR-MS (positiva, H₂O) m/z calc. [C₂₂H₂₅TbN₅O₆]⁺, 614.1053; medida 614.1049 [M + H]⁺, calc. [C₂₂H₂₆TbN₅O₆]²⁺, 307.5563; medida 307.5563 [M + 2H]²⁺.

[YbL3(H₂O)]

L3.3HCl (25.0 mg, 0.044 mmol), YbCl₃.6H₂O (20.5 mg, 0.053 mmol)

Rendimiento: 27.8 mg, 98%

- 25 ESI-HR-MS (positiva, H₂O) m/z calc. [C₂₂H₂₅YbN₅O₆]⁺, 629.1188; medida 629.1182 [M + H]⁺, calc. [C₂₂H₂₆YbN₅O₆]²⁺, 315.0630; medida 315.0634 [M + 2H]²⁺.

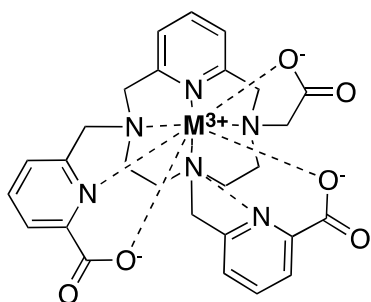
[LuL3(H₂O)]

L3.3HCl (28.0 mg, 0.049 mmol), LuCl₃.6H₂O (23.1 mg, 0.059 mmol)

Rendimiento: 29 mg, 91%

- 30 ESI-HR-MS (positiva, H₂O) m/z calc. [C₂₂H₂₅LuN₅O₆]⁺, 630.1207; medida 630.1204 [M + H]⁺, calc. [C₂₂H₂₆LuN₅O₆]²⁺, 315.5640; medida 315.5642 [M + 2H]²⁺.

Síntesis de [ML₄(H₂O)]



M3+: Y 3+, Gd3+, Eu3+, Tb3+, Yb3+, Lu3+

[YL4]

L4.3HCl (30.0 mg, 0.047 mmol), YCl₃.6H₂O (24.0 mg, 0.079 mmol)

Rendimiento: 24.8 mg, 92%

- 5 ESI-HR-MS (positiva, H₂O) m/z calc. [C₂₇H₂₈YN₆O₆]⁺, 621.1123; medida 621.1121 [M + H]⁺, calc. [C₂₇H₂₉YN₆O₆]²⁺, 311.0598; medida 311.0601 [M + 2H]²⁺.

[GdL4]

L4.3HCl (36.2 mg, 0.056 mmol), GdCl₃.6H₂O (25.1 mg, 0.068 mmol)

Rendimiento: 38.1 mg, 98%

- 10 ESI-HR-MS (positiva, H₂O) m/z calc. [C₂₇H₂₈GdN₆O₆]⁺, 690.1306; medida 690.1321 [M + H]⁺, calc. [C₂₇H₂₉GdN₆O₆]²⁺, 345.5698; medida 345.5690 [M + 2H]²⁺.

[EuL4]

L4.3HCl (23.5 mg, 0.036 mmol), EuCl₃.6H₂O (16.0 mg, 0.044 mmol)

Rendimiento: 21.8 mg, 87%

- 15 ESI-HR-MS (positiva, H₂O) m/z calc. [C₂₇H₂₈EuN₆O₆]⁺, 685.1277; medida 685.1277 [M + H]⁺, calc. [C₂₇H₂₉EuN₆O₆]²⁺, 343.0675; medida 343.0680 [M + 2H]²⁺.

[TbL4]

L4.3HCl (24.0 mg, 0.037 mmol), TbCl₃.6H₂O (16.4 mg, 0.044 mmol)

Rendimiento: 25.3 mg, 98%

- 20 ESI-HR-MS (positiva, H₂O) m/z calc. [C₂₇H₂₈TbN₆O₆]⁺, 691.1318; medida 691.1316 [M + H]⁺, calc. [C₂₇H₂₉TbN₆O₆]²⁺, 346.0696; medida 346.0699 [M + 2H]²⁺.

[YbL4]

L4.3HCl (30.0 mg, 0.047 mmol), YbCl₃.6H₂O (21.7 mg, 0.056 mmol)

Rendimiento: 30.4 mg, 93%

- 25 ESI-HR-MS (positiva, H₂O) m/z calc. [C₂₇H₂₈YbN₆O₆]⁺, 706.1453; medida 706.1454 [M + H]⁺, calc. [C₂₇H₂₉YbN₆O₆]²⁺, 353.5763; medida 353.5768 [M + 2H]²⁺.

[LuL4]

L4.3HCl (30.0 mg, 0.047 mmol), LuCl₃.6H₂O (21.8 mg, 0.056 mmol)

Rendimiento: 30.4 mg, 92%

- 30 ESI-HR-MS (positiva, H₂O) m/z calc. [C₂₇H₂₈LuN₆O₆]⁺, 707.1473; medida 707.1470 [M + H]⁺, calc. [C₂₇H₂₉LuN₆O₆]²⁺, 354.0773; medida 354.0776 [M + 2H]²⁺.

C-3 Estudio en solución

1) Estudio por resonancia magnética nuclear:

- 35 A modo de ejemplo, los espectros RMN ¹H del ligando **P04213** y de su complejo de itrio **P04183** registrados en D₂O se representan en la figura 1. Con respecto al espectro del ligando, la presencia del catión metálico genera una asimetría y, por lo tanto, un mayor número de señales (véase la figura 1).

2) Estudio por espectroscopía UV-visible:

- 40 Los espectros de absorción de los ligandos y de sus complejos de itrio se registraron en agua a pH 3.8 y 5.5 (tampón acetato). La banda de absorción correspondiente a las transiciones π - π* de la piridina se extiende de 240 a 300 nm para los ligandos y los complejos (véase la figura 2)

C-4 Cinética de complejación

- Las cinéticas de complejación de los ligandos Pc1a2pa sym **P04213**, Pc1a2pa asym **P04214** y Pc2a1pa sym **P04218** con itrio se estudiaron a pH 3.8 y pH 5.5 en medio tampón acetato con espectroscopía UV-Visible. Colocada al máximo de absorción del complejo, el aumento de la intensidad de absorbancia se mide cada dos segundos hasta alcanzar la absorbancia máxima. La disminución de la intensidad de la absorbancia al máximo de absorción del ligando se sigue cuando la banda de absorción del complejo está enmascarada por la del ligando. Para este estudio, la concentración de los ligandos Pc1a2pa sym y Pc1a2pa asym es de $4 \cdot 10^{-5}$ M y de $8 \cdot 10^{-5}$ M para el ligando Pc2a1pa sym. A pH 5.5 y 3.8, el ligando Pc1a2pa sym presenta la cinética de complejación más rápida con una complejación total respectivamente, en 30 y 400 segundos. Para los ligandos Pc1a2pa asym y Pc2a1pa sym, la complejación es total en 1100 segundos a pH 3.8 y 100 segundos a pH 5.5.
- La complejación es, por lo tanto, rápida para el conjunto de los ligandos en las condiciones estudiadas. (véase la figura 3).

C-5 Inercia cinética en medio competidor

- La cinética de disociación de los complejos en medio ácido concentrado permite conocer el comportamiento de los complejos en medio muy competidor. La velocidad de descomplejación se sigue por espectroscopía UV-visible, con $C_{YL} = 4 \cdot 10^{-5}$ M para los complejos Y-Pc1a2pa sym **P04183**, Y-Pc1a2pa asym **P04215** e Y-Pc2a1pa sym **P04219**, en medio HCl 0.5, 1, 2, 4 y 5 M. La banda de absorción del complejo desaparecía más o menos rápidamente para hacer aparecer la banda de absorción del ligando a longitudes de onda más bajas. El rastreo del aumento de la intensidad de la absorbancia al máximo de absorción del ligando en función del tiempo ($A = f(t)$) permite conocer los tiempos de semivida $t_{1/2}$. Los valores de los $t_{1/2}$ de los diferentes complejos se enumeran en la tabla a continuación. Los complejos pueden clasificarse de la siguiente forma de más inerte a menos inerte: Y-Pc1a2pa asym >> Y-Pc1a2pa sym > Y-PCTA > Y-PCTMB > Y-Pc2a1pa sym. La presencia de dos brazos de picolinato en el macrociclo picleno aumenta la inercia del complejo de itrio en medio ácido. Además, la inercia del complejo Y-Pc1a2pa asym es superior a la de su análogo simétrico con respectivamente un $t_{1/2}$ de 433 minutos en medio HCl 5 M contra 8.5 minutos.

Ligandos	PCTMB	Pc1a2pa sym	Pc1a2pa asym	Pc2a1pa sym	PCTA
C_{HCl}	$t_{1/2}$ (min)				
0,5 M	37	347	> 1 sem (en curso) (en curso)	55	95
1 M	20	140		27	39
2 M	9	51	2745	10.6	17
4 M	3.2	13	907	2.7	6.7
5 M	2.6	8.5	433	0.8	3.1

C-6

25 Estudios de estabilidad termodinámicos por potenciometría

1) Constantes de protonación de los ligandos

- Se determinaron cuatro constantes de protonación para los ligandos Pc1a2pa sym **P04213**, Pc1a2pa asym **P04214**, Pc2a1pa sym **P04216** y Pc3pa **P04221**. Estos valores son coherentes con los determinados para PCTMB (Phosphonic acid, P,P',P''-[3,6,9,15-tetraazabicyclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-triene-3,6,9-triyltris(methylene)]tris-, P,P',P''-tributyl ester) así como con los descritos en la bibliografía concretamente para PCTA (3,6,9,15-tetraazabicyclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-triene-3,6,9-triacetic acid), EDTA (Ethylenediaminetetraacetic acid) y DOTA(1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid).

Ligandos	PCTMB	EDTA ²	PCTA ³	DOTA ⁴	Pc1a2pa sym	Pc1a2pa asym	Pc2a1pa sym
<i>I</i>	0.1 KNO ₃	0.1 KNO ₃	1.0 KCl	0.1 Me ₄ NNO ₃	0.1 KNO ₃	0.1 KNO ₃	0.1 KNO ₃
$\log K_i^H$							
[HL][L][H]	11.16	10.22	11.36	12.09	11.30	10.50	10.43
[H ₂ L][HL][H]	5.28	6.16	7.35	9.76	5.58	6.73	7.38
[H ₃ L][H ₂ L][H]	1.72	2.71	3.83	4.56	4.23	3.86	3.95
[H ₄ L][H ₃ L][H]	-	2.0	2.12	4.09	3.01	2.98	2.15
[H ₅ L][H ₄ L][H]	-	-	1.29	-	-	-	-
$\Sigma \log K_i$	18.15	21.09	25.95	30.50	24.12	24.06	23.90

Tabla 13

Para el derivado Pc3pa **P04221** los valores obtenidos son los siguientes:

Pc3pa P04221		
	$[HL]/[L][H]$	10.03
	$[H_2L]/[HL][H]$	5.95
$\log K^{H_i}$	$[H_3L]/[H_2L][H]$	3.82
	$[H_4L]/[H_3L][H]$	2.98

Tabla 14

2) Constantes de estabilidad de los complejos

5 Las constantes termodinámicas de protonación y de estabilidad de los complejos se determinaron por potenciometría a 25 °C con control de la fuerza iónica ($I = 0.1 \text{ M KNO}_3$). El afinamiento de las curvas de titulación con el software HyperQuad permite determinar las constantes globales ($\log \beta$), a partir de las cuales se calculan las constantes parciales ($\log K$).

10 Las constantes de estabilidad de los ligandos Pc1a2pa sym **P04213**, Pc1a2pa asym **P04214** y Pc2a1pa sym **P04218** y **P04221** con itrio, se determinaron mediante titulación potenciométrica directa. Los valores de las constantes $\log K_{YL}$ de los ligandos Pc1a2pa sym, Pc1a2pa asym y Pc2a1pa sym son, respectivamente, 19.78, 19.49, 19.28 y los de las constantes $\log K_{YLH^{-1}}$ son 11.84, 11.79 y 10.60.

		Equilibrio de reacción ^a	PCTMB ^b	EDTA ^c	PCTA ^f	DOTA ^g	Pc1a2pa sym	Pc1a2pa asym	Pc2a1pa sym
$\log K_{MHIL}$	Y^{3+}	$[ML]/[M][L]$	19.49	18.5 ^d	20.28	24.9 ^h	19.78	19.49	19.28
		$[MHL]/[ML][H]$	3.45	-	1.81	-	-	-	-
		$[ML]/[MLOH][H]$	9.10	-	11.10	-	11.84	11.79	10.60

^a Por razones de claridad, las cargas no se indican, ^b valores determinados mediante competición con EDTA 0,1 M KNO₃. ^c Ref 2, 0,1 M KNO₃. ^d Ref 5, 0,1 M NMe₄Cl. ^e Ref 6, 0,1M KNO₃. ^f Ref 3, 1,0 M KCl. ^g Ref 4, 0,1 M NMe₄Cl. ^h Ref 7, 0,1 M NMe₄NO₃.

Tabla 15

Pc3pa + Y ³⁺ P04222		
	$ML]/[M][L]$	16.42
$\log K_{MHIL}$	$[MHL]/[ML][H]$	3.11
	$[ML]/[MLOH][H]$	11.02

Tabla 16

15 Estas constantes de estabilidad no son comparables tal cual, hay que tener en cuenta la basicidad de los ligandos. La constante $pM = -\log[M]$ se utiliza a tal efecto. Esta se calcula a partir de las constantes de protonación de los ligandos y de estabilidad de los complejos con $C_L = 10 \times C_M = 10^{-5} \text{ M}$ a pH 7.4. El ligando Pc1a2pa asym **P04214** presenta un $p(Y)$ de 17.3, superior al de PCTA ($p(Y) = 17.0$), de Pc1a2pa sym **P04213** ($p(Y) = 16.8$) y de Pc2a1pa sym **P04218** ($p(Y) = 16.9$). El $p(Y)$ más elevado sigue siendo, no obstante, el de DOTA con un valor de 18.8.

20

		$pM = -\log[M]$ ^a				Pc1a2pa sym	Pc1a2pa asym	Pc2a1pa sym
Ligandos		PCTMB	EDTA	PCTA	DOTA			
pY		16.7	16.6	17.0	18.8	16.8	17.3	16.9

^a Valores calculados a partir de constantes de las tablas anteriores con $C_L = 10 \times C_M = 10^{-5} \text{ M}$ a pH 7.4

Tabla 17

Para Pc3pa **P04222**, el pM calculado es 14.7.

Los diagramas de especiación, trazados a partir de las constantes de estabilidad termodinámica de los complejos de itrio, indican que los complejos existen exclusivamente en la forma YL en un amplio intervalo de pH, incluyendo pH 7.4.

5 Referencias:

1 Aime, S.; Botta, M.; Geninatti Crich, S.; Giovenzana, G. B.; Jommi, G.; Pagliarin, R.; Sisti, M. *Inorg. Chem.* 1997, 36, 2992–3000.

2 Delgado, R.; Figueira, C.; Quintino, S. *Talanta* 1997, 45, 451.

3 Tircsó, G.; Kovacs, Z.; Dean Sherry, A. *Inorg. Chem.* 2006, 45, 9269.

10 4 Chaves, S.; Delgado, R.; Frausto da Silva, J. J. R. *Talanta* 1992, 39, 249.

5 Kumar, K.; Chang C. A.; Francesconi, L. C.; Dischino, D. D.; Malley, M. F.; Gougoutas, J. Z.; Tweedle, M.F. *Inorg. Chem.* 1994, 33, 3567.

6 Delgado, R.; Frausto da Silva, J. J. R. *Talanta* 1982, 29, 815.

7 Cox, J. P. L.; Jankowski, K. J.; Katakly, R.; Parker, D.; Beeley, N. R. A.; Boyce, B. A.; Eaton, M. A. W.; Millar,

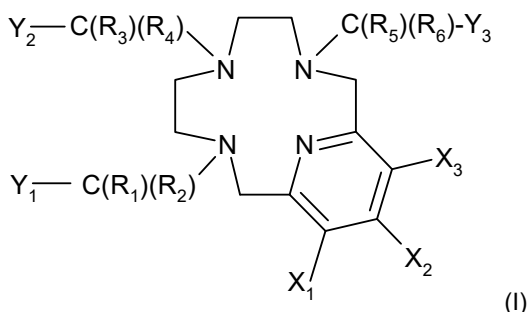
15 K.; Millican, A. T.; Harrison, A.; Walkerc, C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1989, 797.

C-7 Estudio en estado sólido

20 El complejo de itrio **P04183** cristaliza en agua. La estructura obtenida por difracción de rayos X se presenta a continuación. El metal está coordinado con los cuatro átomos de nitrógeno del macrociclo, los dos átomos de nitrógeno de los brazos del picolinato y los tres átomos de oxígeno de los ácidos carboxílicos. La esfera de coordinación del metal es N6O3, es decir 9 átomos coordinantes. Las helicidades Δ y Λ obtenidas de la orientación de los brazos picolinato y acetato están ambas dos presentes, el complejo cristaliza, por lo tanto, en mezcla racémica.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (I) siguiente:



en la que:

5 - R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ representan, independientemente entre sí, H, un grupo alquilo(C₁-C₂₀) o un grupo alqueno(C₁-C₂₀)-arilo(C₆-C₁₀);

pudiendo dichos grupos alquilo, alqueno y arilo estar opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes seleccionados de entre las funciones ácidos orgánicos;

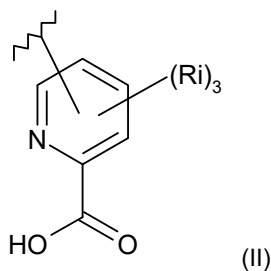
10 - X₁, X₂ y X₃ se seleccionan, independientemente entre sí, de entre el grupo constituido por: H, -C(O)N(Re)(Rd), alquilo(C₁-C₂₀), alqueno(C₂-C₂₀), alquinilo(C₂-C₂₀) y arilo(C₆-C₁₀),

con Re y Rd siendo, independientemente entre sí, H o un grupo alquilo(C₁-C₂₀),

pudiendo dichos grupos alquilo, alqueno y alquinilo comprender opcionalmente uno o varios heteroátomos y/o uno o varios arilenos(C₆-C₁₀) en su cadena y pudiendo estar opcionalmente sustituidos por un arilo(C₆-C₁₀);

15 pudiendo dichos grupos alquilo, alqueno, alquinilo y arilo estar opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes seleccionados de entre las funciones ácidos orgánicos;

- Y₁, Y₂ e Y₃ representan, independientemente entre sí, un grupo C(O)OH o un grupo de fórmula (II) siguiente:



en el que:

20 - los radicales Ri se seleccionan, independientemente entre sí, de entre el grupo constituido por: H, halógeno, N₃, alquilo(C₁-C₂₀), alqueno(C₂-C₂₀), alquinilo(C₂-C₂₀) y arilo(C₆-C₁₀),

pudiendo dichos grupos alquilo, alqueno y alquinilo comprender opcionalmente uno o varios heteroátomos y/o uno o varios arilenos(C₆-C₁₀) en su cadena y pudiendo estar opcionalmente sustituidos por un arilo(C₆-C₁₀);

pudiendo dichos grupos alquilo, alqueno, alquinilo y arilo estar opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes seleccionados de entre las funciones ácidos orgánicos;

25 y

siendo al menos uno de los radicales Y₁, Y₂ e Y₃ un grupo de fórmula (II);

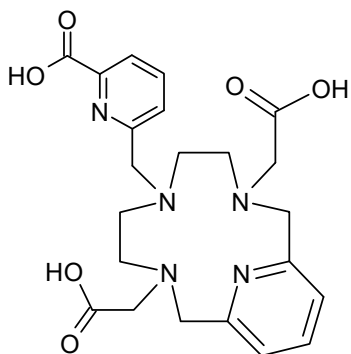
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que, cuando los radicales Y₁, Y₂ o Y₃ representan un grupo de fórmula (II), los radicales correspondientes R₁ y R₂, R₃ y R₄ o R₅ y R₆ representan H.

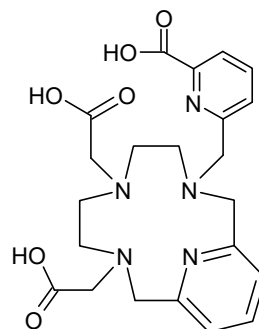
3. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que los radicales R_i se seleccionan, independientemente entre sí, de entre el grupo constituido por: H, alquilo(C₁-C₂₀), alquenilo(C₂-C₂₀) y alquinilo(C₂-C₂₀),

pudiendo dichos grupos alquilo, alquenilo y alquinilo comprender opcionalmente uno o varios heteroátomos seleccionados de entre N, O o S.

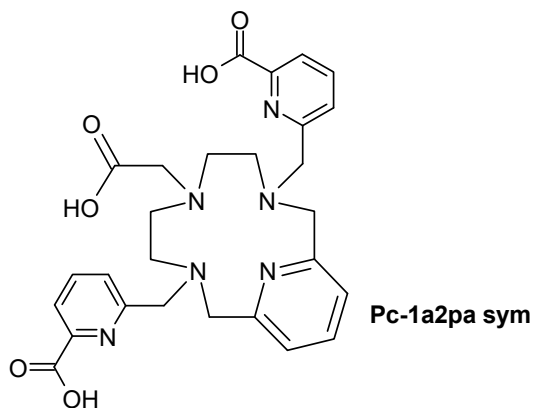
5 4. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo constituido por los siguientes compuestos:



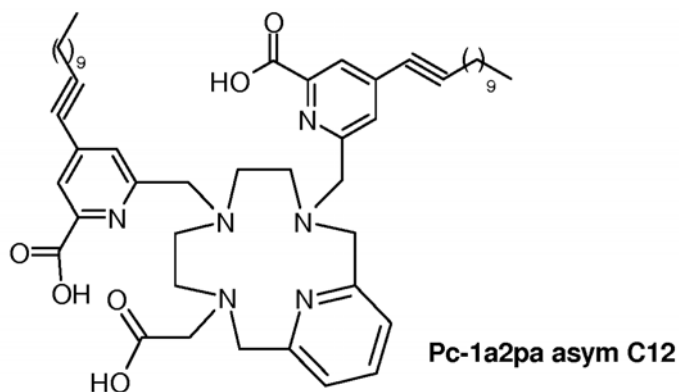
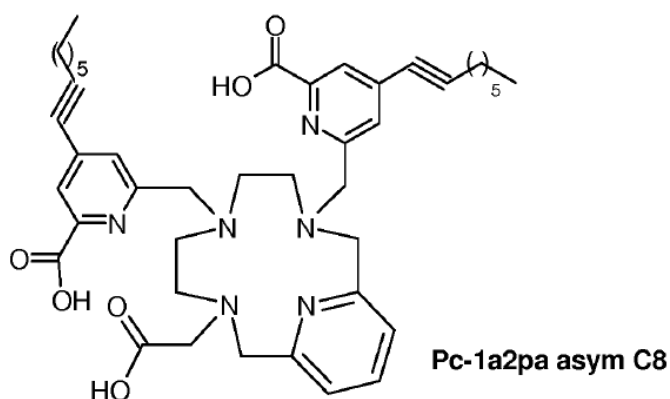
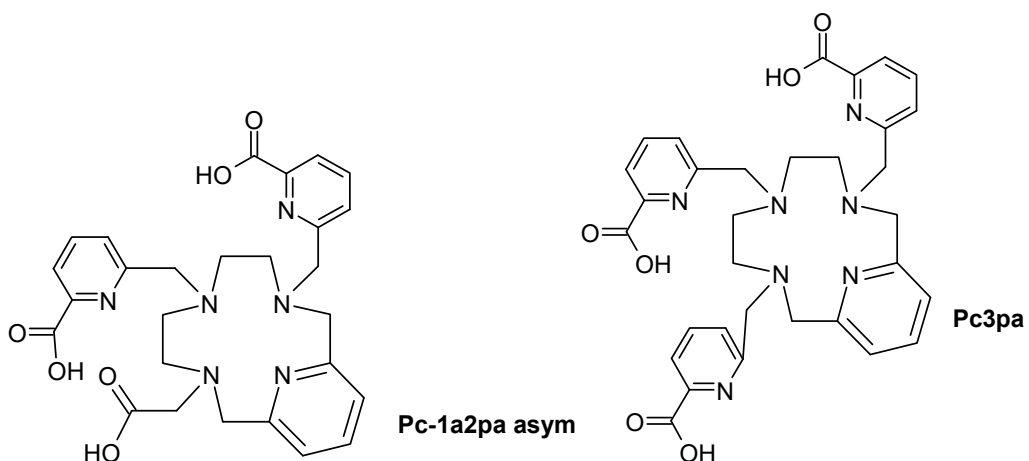
Pc-2a1pa sym



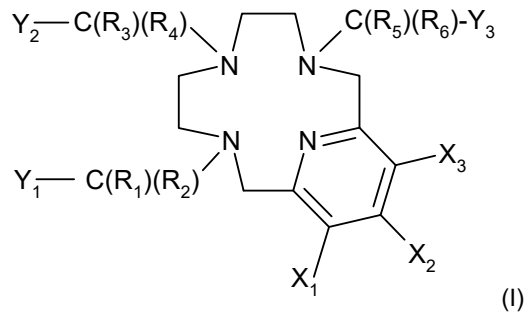
Pc-2a1pa asym



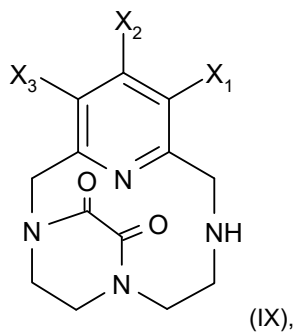
Pc-1a2pa sym



5. Complejo de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, con M; siendo M un metal.
6. Complejo de acuerdo con la reivindicación 5, para su utilización en el tratamiento de cánceres, en particular de cánceres de hígado.
7. Utilización de un complejo de acuerdo con la reivindicación 5 en imagenología médica.
8. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o un complejo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 o 6, y opcionalmente uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.
9. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende además un aceite yodado, concretamente un aceite yodado que comprende ésteres etílicos de ácidos grasos yodados del aceite de amapola.
10. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula general (I) siguiente:

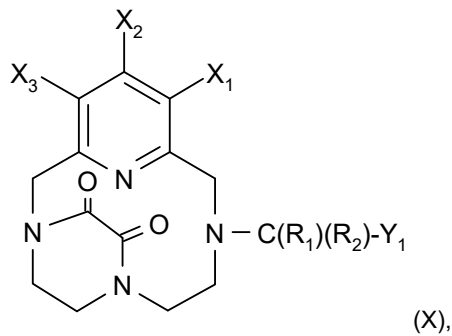


siendo X_1 , X_2 , X_3 , Y_1 , Y_2 , Y_3 y R_1 a R_6 tal como se definen en la reivindicación 1 y para los cuales los grupos $-C(R_1)(R_2)-Y_1$ y $-C(R_5)(R_6)-Y_3$ son diferentes, Q+UE comprende una etapa de funcionalización de un compuesto de fórmula general (IX) siguiente:



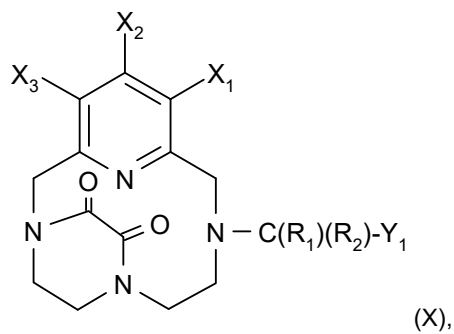
5

para formar un compuesto de fórmula general (X) siguiente:



en las que X_1 , X_2 , X_3 , R_1 , R_2 e Y_1 son tal como se definen en la reivindicación 1.

11. Compuesto de fórmula general (X) siguiente:



10

en la que X_1 , X_2 , X_3 , R_1 , R_2 e Y_1 son tal como se definen en la reivindicación 1.

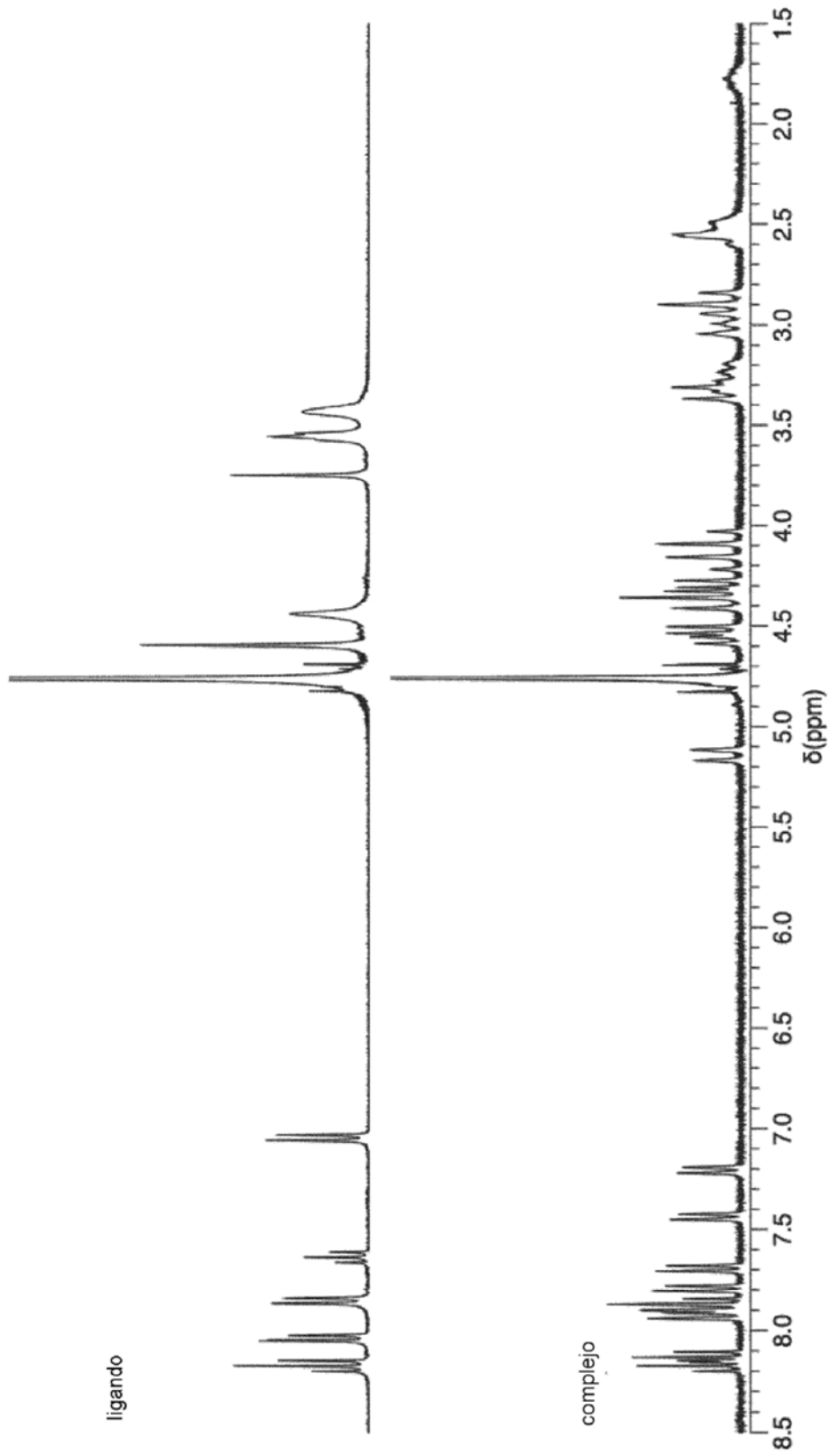


FIG.1

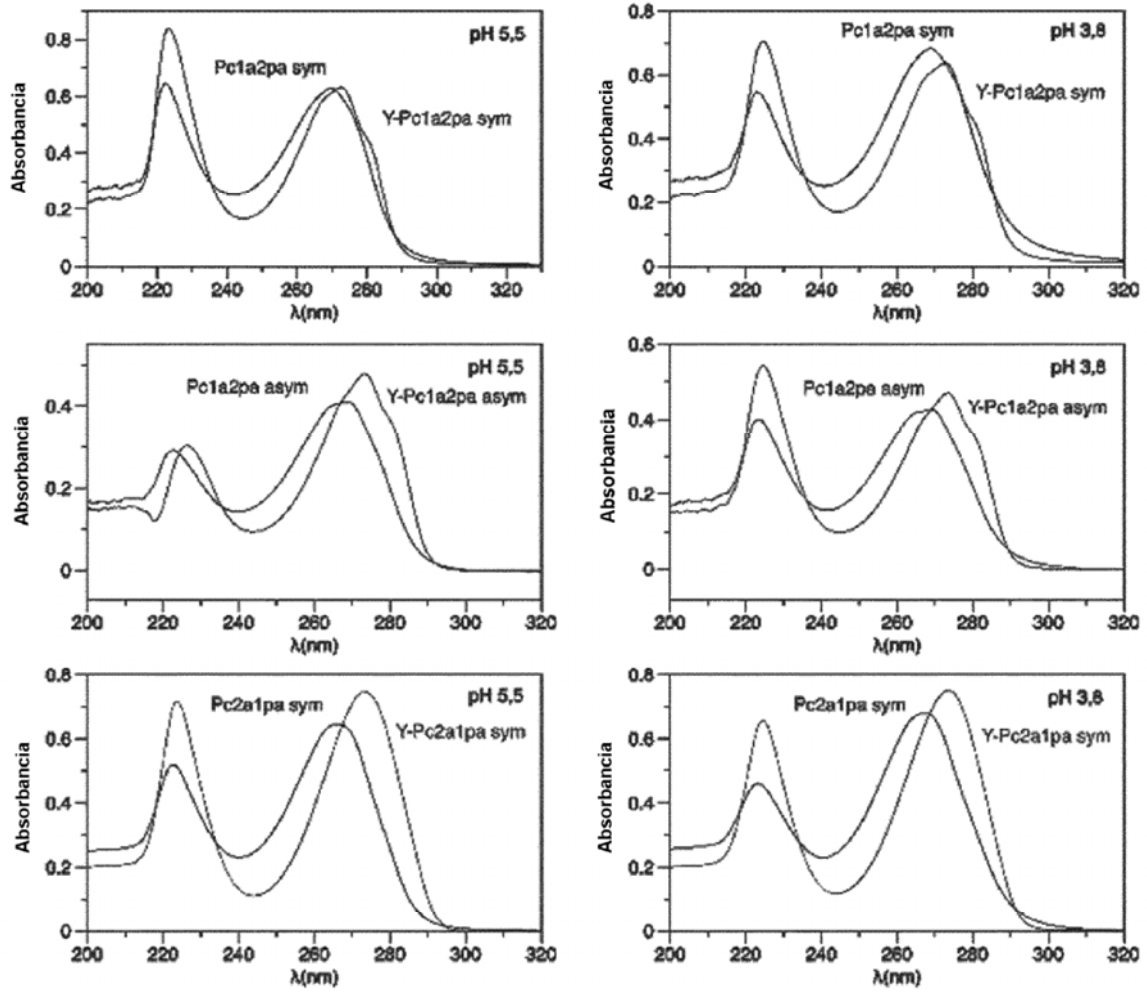


FIG.2

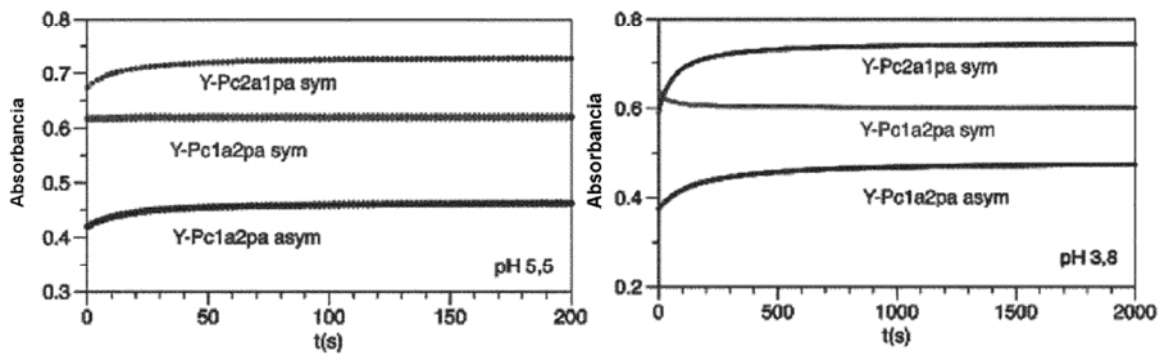


FIG.3

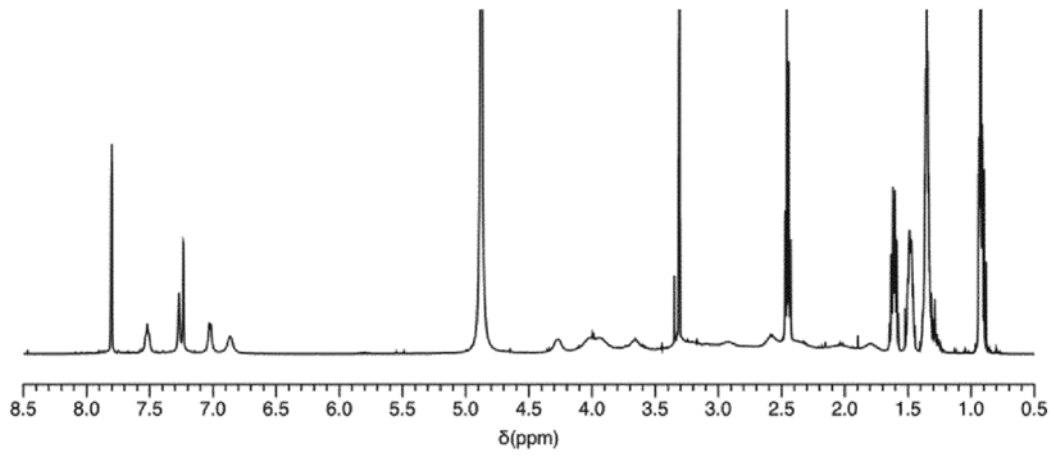


FIG.4

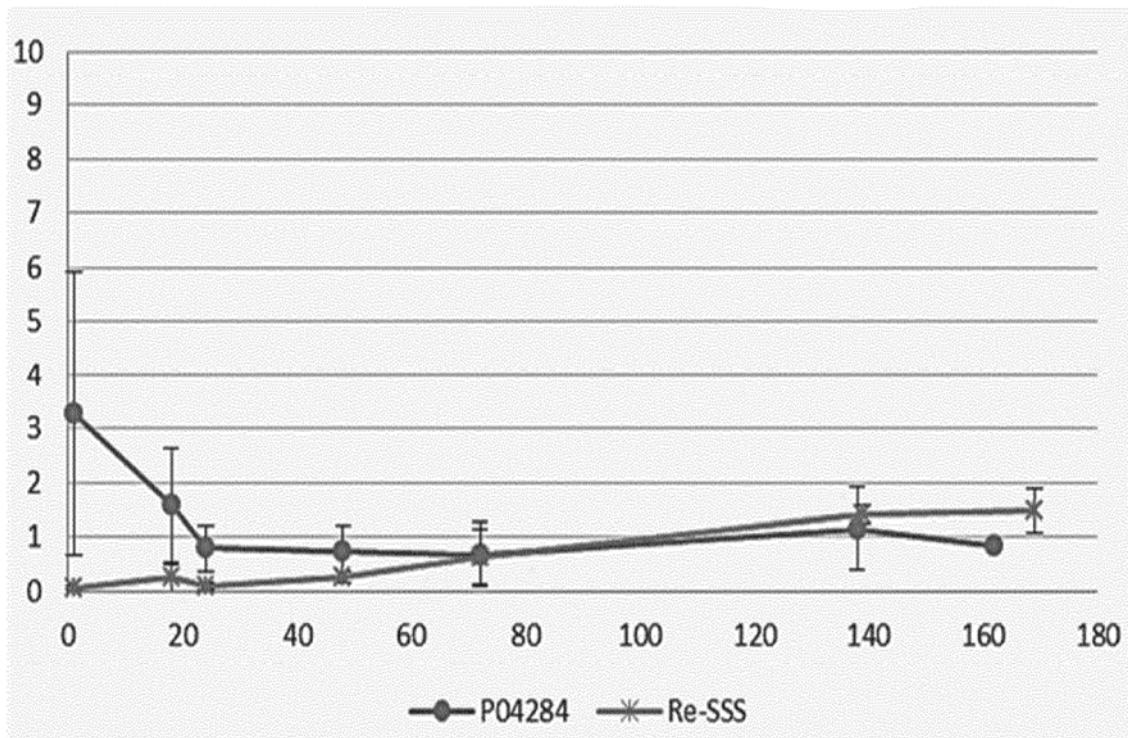


FIG.5

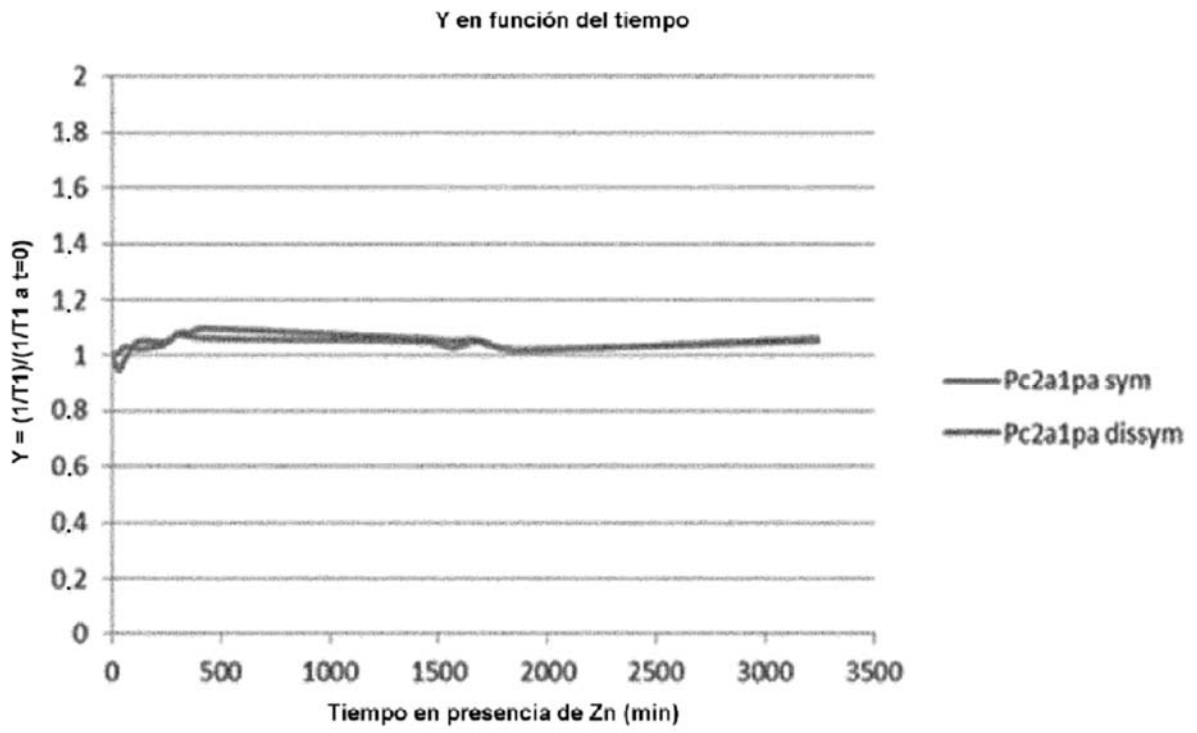


FIG.6