

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 899 860**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04	(2006.01)	C07D 213/75	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)		
C07D 401/14	(2006.01)		
C07D 519/00	(2006.01)		
C07K 5/062	(2006.01)		
A61K 31/555	(2006.01)		
A61K 51/04	(2006.01)		
A61P 35/00	(2006.01)		
A61P 9/00	(2006.01)		
C07D 213/73	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.09.2014** **PCT/JP2014/075332**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.04.2015** **WO15046278**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.09.2014** **E 14849898 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.10.2021** **EP 3050878**

54 Título: **Nuevo compuesto que contiene nitrógeno o sal del mismo, o complejo de metal de los mismos**

30 Prioridad:

24.09.2013 JP 2013196712

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.03.2022

73 Titular/es:

FUJIFILM CORPORATION (50.0%)
26-30, Nishiazabu 2-chome, Minato-ku
Tokyo 106-8620, JP y
FUJIFILM TOYAMA CHEMICAL CO., LTD. (50.0%)

72 Inventor/es:

FUKUNAGA, HIROFUMI;
DOZONO, HIROYUKI;
HINO, AKIHIRO;
OSHIKIRI, SHINOBU y
NAGANO, AKIO

74 Agente/Representante:

BERTRÁN VALLS, Silvia

ES 2 899 860 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

Nuevo compuesto que contiene nitrógeno o sal del mismo, o complejo de metal de los mismos

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto que contiene nitrógeno o una sal del mismo, o un complejo del compuesto o la sal con un metal.

10 Antecedentes de la técnica

Las integrinas constituyen una familia de complejos de glicoproteínas heterodiméricas compuestos por subunidades α y β y son un tipo de receptor de adhesión celular que participa principalmente en la adhesión celular a la matriz extracelular y la transducción de señales desde la matriz extracelular. Entre las integrinas, se sabe que las integrinas $\alpha_v\beta_3$ y $\alpha_v\beta_5$, que son receptores de vitronectina, tienen baja expresión en células epiteliales o células endoteliales maduras, pero se sobreexpresan en diversas células tumorales o neovasos. La sobreexpresión de las integrinas $\alpha_v\beta_3$ y $\alpha_v\beta_5$, según se notifica, participa en el agravamiento de cánceres, incluyendo la infiltración, metástasis, acompañado de angiogénesis tumoral, y está altamente relacionado con el grado de malignidad (documento no de patentes 1). Por ejemplo, se han encontrado cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, glioblastoma, melanoma maligno, cáncer de páncreas y cáncer de próstata como cánceres en los que se sobreexpresan estas integrinas. (documento no de patentes 2). En cuanto a otras enfermedades relacionadas con integrinas, se ha revelado la sobreexpresión de integrinas en células endoteliales vasculares durante la angiogénesis después de isquemia en enfermedades isquémicas tales como cardiopatía isquémica o vasculopatía periférica (documento no de patentes 3).

La relación entre estas enfermedades y la expresión de integrinas es interesante como diana para fármacos. Se ha notificado el tratamiento o la obtención de imágenes del sitio de la enfermedad usando compuestos de bajo peso molecular (documentos de patentes 1 a 4) o compuestos marcados con un radioisótopo (documentos de patentes 5 a 7).

Por ejemplo, se han notificado los documentos no de patentes 4 y 5 como intentos de obtención de imágenes usando un ligando peptídico que tiene una secuencia Arg-Gly-Asp (RGD), y se ha notificado el documento de patentes 5 como un intento de usar una molécula baja no peptídica. Además, se ha intentado la visualización de tumores humanos usando compuestos que llevan un núclido positrónico ^{18}F (documentos no de patentes 6 y 7) o similar (documentos no de patentes 8 y 9).

Lista de referencias**Documentos de patentes**

Documento de patentes 1: Patente estadounidense n.º 6001961

Documento de patentes 2: Patente estadounidense n.º 6130231

Documento de patentes 3: Publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2002/169200

Documento de patentes 4: Publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2001/53853

Documento de patentes 5: Documento JP-A-2002-532440

Documento de patentes 6: Solicitud internacional n.º WO 2013/048996

Documento de patentes 7: Solicitud internacional n.º WO 2011/149250

Documentos no de patentes

Documento no de patentes 1: Nature Reviews Cancer, vol. 10, págs. 9-23, 2010

Documento no de patentes 2: Clin. Cancer Res., vol. 12, págs. 3942-3949, 2006

Documento no de patentes 3: Circulation, vol.107, págs. 1046-1052, 2003

Documento no de patentes 4: Cancer Res., vol. 61, págs. 1781-1785, 2001

documento no de patentes 5: Cardiovascular Research, vol. 78, págs. 395-403, 2008

Documento no de patentes 6: Clin. Cancer Res., vol. 13, págs. 6610-6616, 2007

Documento no de patentes 7: J. Nucl. Med., vol. 49, págs. 879-886, 2008

5 Documento no de patentes 8: Cancer Res., vol. 62, págs. 6146-6151, 2002

Documento no de patentes 9: Int. J. Cancer, vol. 123, págs. 709-715, 2008

Sumario de la invención

Problema técnico

El péptido convencional que tiene una secuencia RGD no es suficientemente eficaz cuando se aplica a la obtención de imágenes o al tratamiento, debido a su baja acumulación tumoral y su persistencia como fármacos terapéuticos y de obtención de imágenes.

En términos de la obtención de imágenes, un aclaramiento de la sangre lento puede requerir de varios días a 1 semana para tomar imágenes con valores sanguíneos reducidos como fondo. Esta es una grave desventaja si se tiene en cuenta la corta semivida de un metal radiactivo adecuado para la obtención de imágenes. En términos del tratamiento con un núclido terapéutico, la circulación sanguínea a largo plazo significa la irradiación predominante de la médula ósea y tiende a provocar una toxicidad grave en la médula ósea.

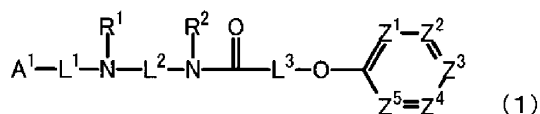
Por tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto de unión a integrina que tiene una alta acumulación y persistencia en neovasos y tumores en los que participa una integrina y presenta un rápido aclaramiento de la sangre, y un agente para diagnóstico o tratamiento, etc., que comprende el compuesto como principio activo.

Solución al problema

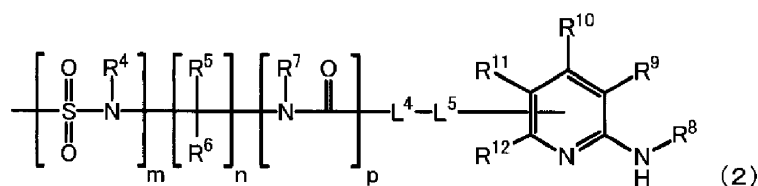
En tales circunstancias, los presentes inventores han realizado estudios diligentes y, por consiguiente, descubrieron que un complejo de un compuesto representado por la siguiente fórmula (1) o una sal del mismo con un metal es útil como agente para diagnóstico o tratamiento, etc., de una enfermedad en la que participa una integrina tal como se define en las reivindicaciones. Los presentes inventores también han descubierto que el compuesto representado por la siguiente fórmula (1) o la sal del mismo es útil como producto intermedio para producir un complejo de este tipo tal como se define en las reivindicaciones.

Los presentes inventores han descubierto además que un compuesto representado por la fórmula (S1a) que se muestra a continuación o una sal del mismo es útil como producto intermedio para producir el compuesto representado por la fórmula (1) o la sal del mismo, o el complejo del compuesto o la sal con un metal. Basándose en estos hallazgos, se ha completado la presente invención.

Específicamente, la presente invención proporciona los siguientes puntos [1] a [17]: [1] Un compuesto representado por la fórmula (1) o una sal del mismo, o un complejo del compuesto o la sal con un metal:

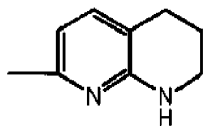


en la que A¹ representa un agente quelante; R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un grupo protector de amino; R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un grupo protector de amino; Z¹, Z², Z³, Z⁴ y Z⁵ son iguales o diferentes y representan, cada uno, un átomo de nitrógeno o CR³ en el que R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o un grupo representado por la fórmula (2):

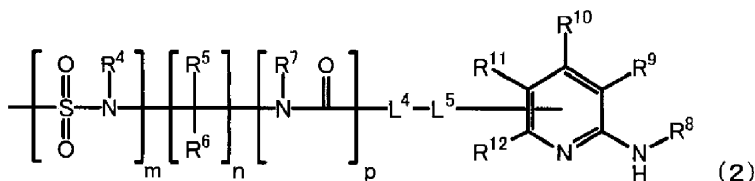


en la que R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un grupo protector de amino; un número m de R⁵ y un número n de R⁶ son iguales o diferentes y representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o un grupo carboxilo opcionalmente protegido; R⁷ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un grupo protector

de amino; en el que la estructura del anillo de 6 miembros que tiene R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² está representado por la siguiente estructura

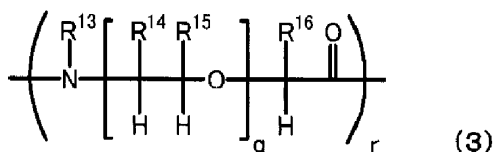


y R¹² representa un enlace con L⁵; L⁴ representa un grupo hidrocarbonado aromático divalente opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico divalente opcionalmente sustituido o un enlace; L⁵ representa un grupo alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo -O-alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido en el que el enlace izquierdo se une a L⁴, o un grupo -NH-alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido en el que el enlace izquierdo se une a L⁴; m representa 0 ó 1; n representa un número entero de 1 a 3; y p representa 0 ó 1, siempre que al menos uno de Z¹, Z², Z³, Z⁴ y Z⁵ representa CR^{3a} en el que R^{3a} representa un grupo representado por la fórmula (2):

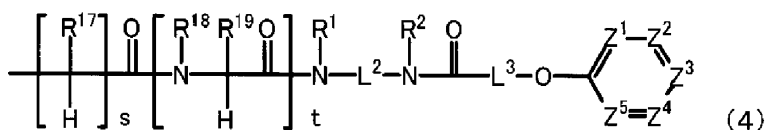


en la que R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², L⁴, L⁵, m, n y p son tal como se definieron anteriormente;

L² representa un grupo alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; L³ representa un grupo alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; y L¹ representa un grupo representado por la fórmula (3):

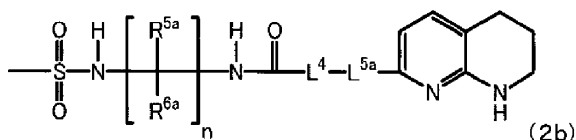


en la que un número r de R¹³ son iguales o diferentes y representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un grupo protector de amino; un número q x r de R¹⁴ y un número q x r de R¹⁵ son iguales o diferentes y representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; un número r de R¹⁶ son iguales o diferentes y representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o un grupo representado por la fórmula (4):



en la que un número s de R¹⁷ son iguales o diferentes y representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; un número t de R¹⁸ son iguales o diferentes y representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un grupo protector de amino; un número t de R¹⁹ son iguales o diferentes y representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; s representa un número entero de 1 a 3; t representa un número entero de 0 a 3; y R¹, R², Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, L² y L³ son tal como se definieron anteriormente;

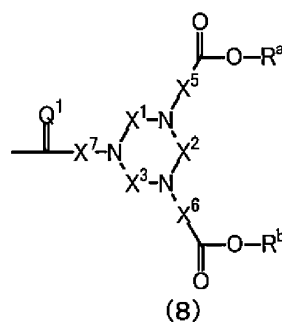
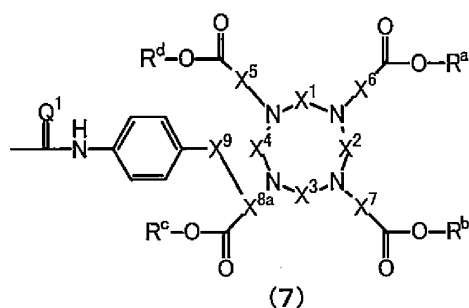
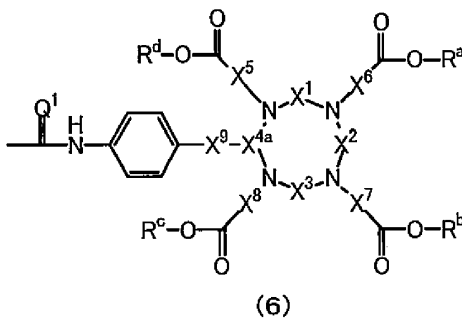
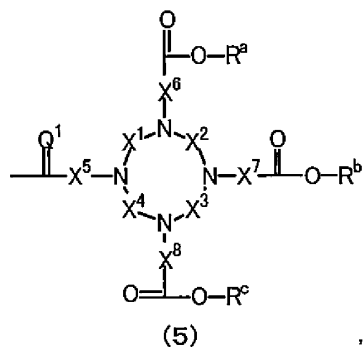
q representa un número entero de 0 a 3; y r representa un número entero de 0 a 3. [2] El compuesto o la sal del mismo, o el complejo del compuesto o la sal con un metal según el punto [1], en el que Z¹, Z², Z⁴ y Z⁵ son iguales o diferentes y representan, cada uno, CR^{3b} en el que R^{3b} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o un grupo alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; y Z³ representa CR^{3c} en el que R^{3c} es un grupo representado por la fórmula (2b):



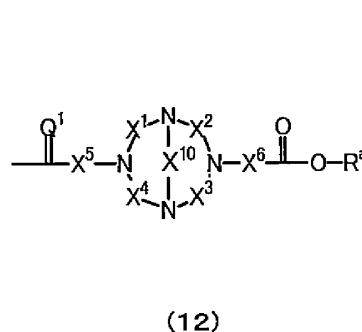
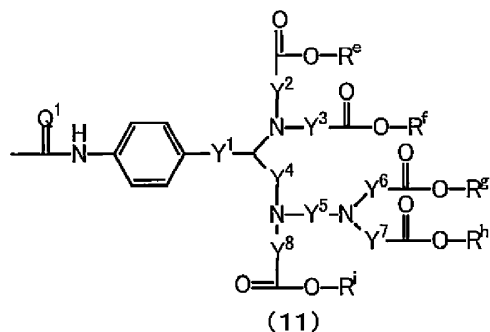
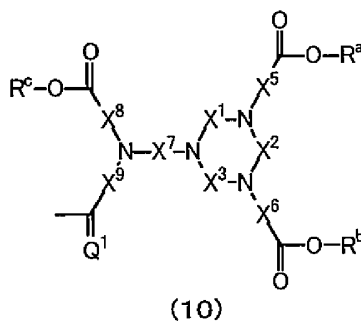
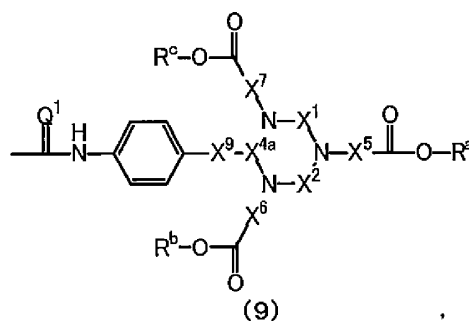
en la que R^{5a}, R^{6a}, L⁴, L^{5a} y n son tal como se definieron anteriormente. [3] El compuesto o una sal del mismo, o un

complejo del compuesto o la sal con un metal según uno cualquiera de los puntos [1] a [2], en el que A¹ es un grupo que tiene una estructura poliazamacrocíclica, un grupo que tiene una estructura de ácido poliaminopolicarboxílico o un grupo que tiene una estructura de ácido poliaminopolifosfónico.

- 5 [4] El compuesto o la sal del mismo, o el complejo del compuesto o la sal con un metal según uno cualquiera de los puntos [1] a [3], en el que A¹ es un grupo representado por la fórmula (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11) o (12):



10



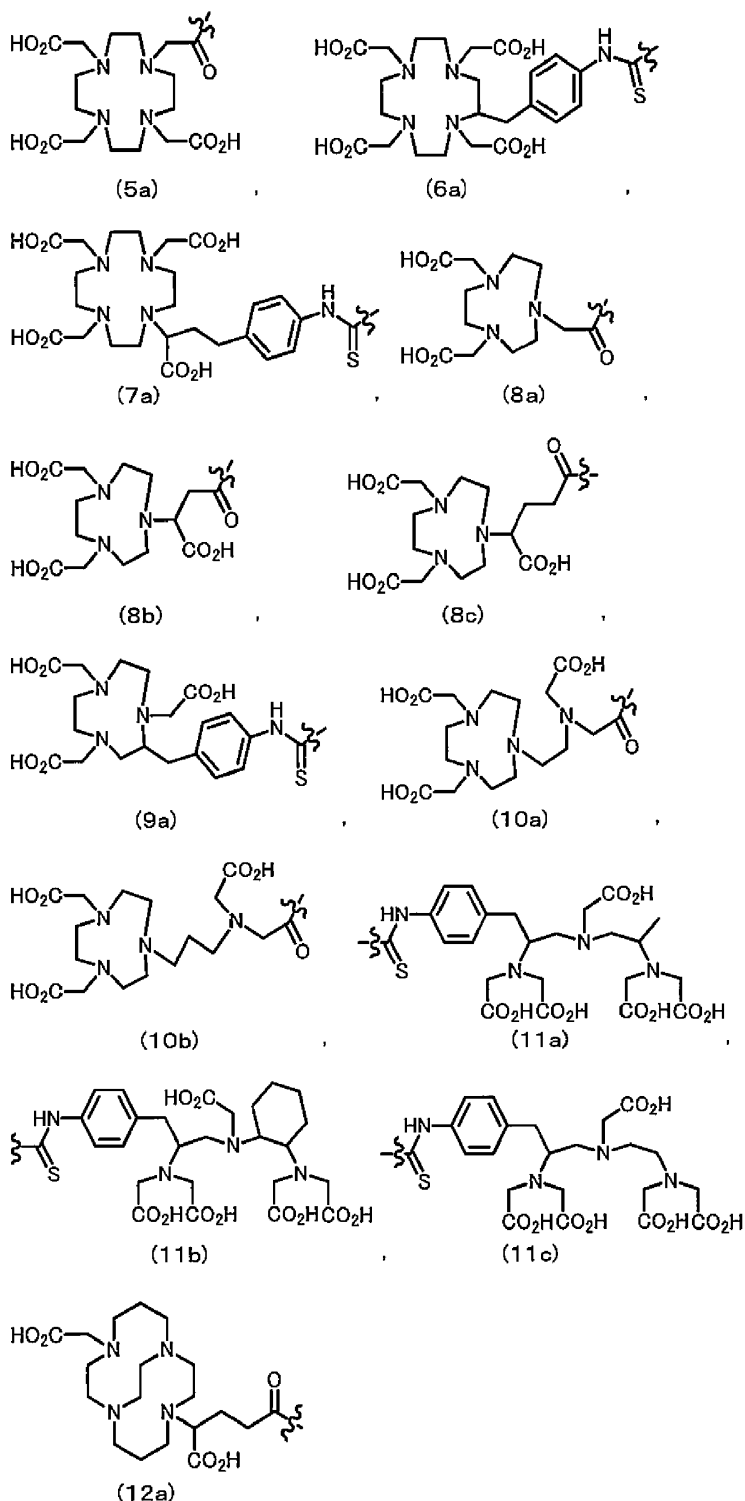
15

en las que R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h y Rⁱ son iguales o diferentes y representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo protector de carboxilo; X¹, X², X³, X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, X⁸, X⁹, Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵, Y⁶, Y⁷ y Y⁸ son iguales o diferentes y representan, cada uno, un grupo alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un grupo cicloalquileo C₃₋₈ opcionalmente sustituido; X¹⁰ representa un grupo alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; X^{4a} y X^{8a} son iguales o diferentes y representan, cada uno, un grupo alcanotriilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; y Q¹ representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre.

20

[5] El compuesto o la sal del mismo, o el complejo del compuesto o la sal con un metal según uno cualquiera de los

puntos [1] a [4], en el que A¹ es un grupo representado por la fórmula (5a), (6a), (7a), (8a), (8b), (8c), (9a), (10a), (10b), (11a), (11b), (11c) o (12a):



[6] El compuesto o la sal del mismo, o el complejo del compuesto o la sal con un metal según el punto [1], en el que el compuesto representado por la fórmula (1) o la sal del mismo es un compuesto o una sal del mismo seleccionado del grupo que consiste en ácido 2,2',2''-(10-(((4R,7R)-16-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)-2,5,8,13-tetraoxo-4,7-bis(sulfometil)-3,6,9,12-tetraazahexadecil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético,

ácido 2,2',2''-(10-(2-(((R)-1-((2-(4-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)butanamido)etil)amino)-1-oxo-3-sulfopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-

1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético,

ácido 2,2',2''-(10-((4R,7R,10R)-19-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)-2,5,8,11,16-pentaoxo-4,7,10-tris(sulfometil)-3,6,9,12,15-pentaazonadecil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético,

ácido (S)-2,2',2''-(10-(19-(4-(N-(1-carboxi-2-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)-2,11,16-trioxo-6,9-dioxa-3,12,15-triazaonadecil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético, ácido 2,2',2''-(10-((S)-4-(4-aminobutil)-22-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)-2,5,14,19-tetraoxo-9,12-dioxa-3,6,15,18-tetraazadocosil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético,

ácido (S)-2,2',2''-(10-(28-(4-(N-(1-carboxi-2-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)-2,11,20,25-tetraoxo-6,9,15,18-tetraoxa-3,12,21,24-tetraazaotacosil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético,

ácido 2,2',2''-(10-((R)-22-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)-2,5,14,19-tetraoxo-4-(sulfometil)-9,12-dioxa-3,6,15,18-tetraazadocosil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético,

ácido 2,2',2''-(10-((9R)-18-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)-4-((R)-1-((2-(4-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)butanamido)etil)amino)-1-oxo-3-sulfopropan-2-il)carbamoil)-2,7,10,15-tetraoxo-9-(sulfometil)-3,8,11,14-tetraazaotadecil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético, ácido 2,2',2''-(10-((4R,7R)-16-((5-(2-carboxi-1-(5-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etoxi)-1H-indol-1-il)etil)piridin-3-il)oxi)-2,5,8,13-tetraoxo-4,7-bis(sulfometil)-3,6,9,12-tetraazahexadecil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético,

ácido 2,2',2''-(10-((4R,7R)-16-((5-(2-carboxi-1-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)-1H-indol-1-il)etil)piridin-3-il)oxi)-2,5,8,13-tetraoxo-4,7-bis(sulfometil)-3,6,9,12-tetraazahexadecil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético,

ácido 2,2',2''-(10-(2-(((R)-1-((2-(4-(4-(N-((R)-1-carboxi-2-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)butanamido)etil)amino)-1-oxo-3-sulfopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético,

ácido 2,2',2''-(10-((4R,7R)-16-(4-(N-((S)-2-(4-(2-(6-aminopiridin-2-il)etil)benzamido)-1-carboxietil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)-2,5,8,13-tetraoxo-4,7-bis(sulfometil)-3,6,9,12-tetraazahexadecil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético,

ácido 2,2',2''-(10-((4R,7R)-16-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)-2,5,8,13-tetraoxo-4,7-bis(sulfometil)-3,6,9,12-tetraazahexadecil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético,

ácido 2,2',2''-(10-(2-(((R)-1-((2-(4-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)butanamido)etil)amino)-1-oxo-3-sulfopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético,

ácido 2,2',2''-(10-((4R,7R)-16-(4-((S)-2-carboxi-1-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzamido)etil)-2-fluorofenoxi)-2,5,8,13-tetraoxo-4,7-bis(sulfometil)-3,6,9,12-tetraazahexadecil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético,

ácido 2,2'-((1-(((S)-2-(bis(carboximetil)amino)-3-(4-(3-((R)-1-(((R)-1-((2-(4-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)butanamido)etil)amino)-1-oxo-3-sulfopropan-2-il)amino)-1-oxo-3-sulfopropan-2-il)tioureido)fenil)propil)(carboximetil)amino)propan-2-il)azanodiil)diacético,

ácido (S)-2,2',2''-(10-(2-((2-(4-(4-(N-(1-carboxi-2-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)butanamido)etil)amino)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético,

ácido 2,2',2'',2'''-(2-(4-(3-((R)-1-((2-(4-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)butanamido)etil)amino)-1-oxo-3-sulfopropan-2-il)tioureido)encil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetrail)tetraacético, ácido 2,2'-((1-(((S)-2-(bis(carboximetil)amino)-3-(4-(3-((R)-1-((2-(4-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)butanamido)etil)amino)-1-oxo-3-sulfopropan-2-il)tioureido)fenil)propil)(carboximetil)amino)propan-2-

il)azanodiil)diacético,

ácido 2,2',2''-(10-(2-(((R)-1-((2-(4-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butanamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)butanamido)etil)amino)-1-oxo-3-sulfopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético,

ácido 2,2',2''-(10-(2-(((R)-1-((2-(4-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(6-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)hexanamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)butanamido)etil)amino)-1-oxo-3-sulfopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético,

ácido 2,2',2''-(10-(((4R,7R)-16-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(5-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)tiofeno-2-carboxamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)-2,5,8,13-tetraoxo-4,7-bis(sulfometil)-3,6,9,12-tetraazahexadecil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético, sal de hexasodio del ácido 2,2',2''-(10-(((4R,7R)-16-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzamido)etil)sulfamoil)fenoxi)-2,5,8,13-tetraoxo-4,7-bis(sulfometil)-3,6,9,12-tetraazahexadecil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético,

ácido 2,2'-(7-((R)-1-carboxi-4-(((R)-1-((2-(4-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)butanamido)etil)amino)-1-oxo-3-sulfopropan-2-il)amino)-4-oxobutil)-1,4,7-triazonano-1,4-diil)diacético, y

ácido 5-(((R)-1-((2-(4-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)butanamido)etil)amino)-1-oxo-3-sulfopropan-2-il)amino)-2-(11-(carboximetil)-1,4,8,11-tetraazabicyclo[6.6.2]hexadecan-4-il)-5-oxopentanoico.

[7] El complejo según uno cualquiera de los puntos [1] a [6], en el que el metal es un metal radiactivo citotóxico.

[9] El complejo según el punto [7], en el que el metal radiactivo citotóxico es un metal seleccionado del grupo que consiste en ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{90}Y , ^{166}Ho , ^{153}Sm , ^{177}Lu y ^{225}Ac .

[10] El complejo según el punto [7] o [9], para su uso en el tratamiento de una enfermedad en la que participa una integrina.

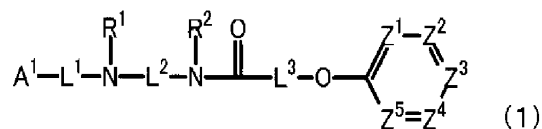
[11] El complejo según uno cualquiera de los puntos [1] a [6], en el que el metal es un metal radiactivo no citotóxico.

[12] El complejo según el punto [11], en el que el metal radiactivo no citotóxico es un metal seleccionado del grupo que consiste en un complejo de aluminio- ^{18}F , ^{111}In , ^{64}Cu , ^{67}Ga , ^{68}Ga y ^{89}Zr .

[13] El complejo según el punto [11] o [12], para su uso en el diagnóstico de una enfermedad en la que participa una integrina.

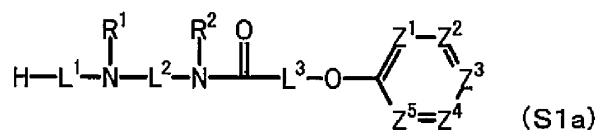
[14] Un kit para preparar un agente para diagnóstico o tratamiento mediante la adición de un metal, comprendiendo el kit un compuesto o una sal del mismo según uno cualquiera de los puntos [1] a [7].

[15] Un método para producir un compuesto representado por la fórmula (1): que comprende



en la que A^1 , R^1 , R^2 , Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 , L^1 , L^2 y L^3 son tal como se definieron anteriormente,

permitiendo que un compuesto representado por la fórmula (S1a) o una sal del mismo:



en la que R^1 , R^2 , Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 , L^1 , L^2 y L^3 son tal como se definieron anteriormente, reaccione con un compuesto representado por la fórmula (S2):

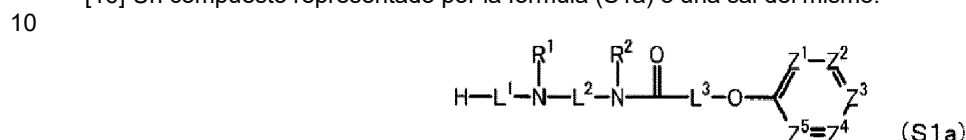


en la que R^B representa un grupo hidroxilo o un grupo saliente; y A^1 es tal como se definió anteriormente, o un compuesto representado por la fórmula (S3):



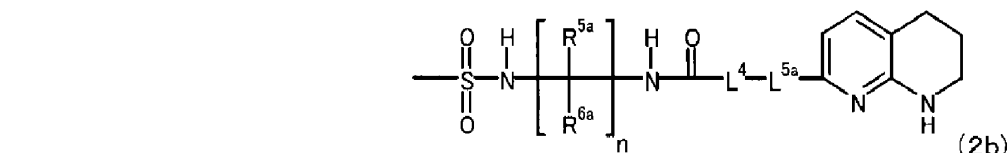
en la que B^1 representa un residuo de quelato: y Q^1 es tal como se definió anteriormente.

[16] Un compuesto representado por la fórmula (S1a) o una sal del mismo:



en la que $R^1, R^2, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, L^1, L^2$ y L^3 son tal como se definieron anteriormente.

15 [17] El compuesto o la sal del mismo según el punto [16], en el que Z^1 , Z^2 , Z^4 y Z^5 son iguales o diferentes y representan, cada uno, CR^{3b} en el que R^{3b} es tal como se definió anteriormente; y Z^3 representa CR^{3c} en el que R^{3c} representa un grupo representado por la fórmula (2b):



en la que R^{5a} , R^{6a} , L^4 , L^{5a} y n son tal como se definieron anteriormente.

Efectos ventajosos de la invención

25 El complejo del compuesto representado por la fórmula (1) o una sal del mismo con un metal de la presente invención
tiene una alta acumulación y persistencia en células que expresan integrinas tales como células cancerosas y presenta
un rápido aclaramiento de la sangre. Por tanto, el complejo es útil para un procedimiento de diagnóstico o tratamiento,
etc., de una enfermedad en la que participa una integrina. Además, el compuesto representado por la fórmula (1) o la
sal del mismo de la presente invención es útil como producto intermedio para producir el complejo. Además, el
30 compuesto representado por la fórmula (S1a) de la presente invención o una sal del mismo es útil como producto
intermedio para producir el compuesto representado por la fórmula (1) o la sal del mismo, o el complejo del compuesto
o la sal con un metal de la presente invención.

Breve descripción de los dibujos

35 [Figura 1] La figura 1 es un diagrama que muestra la correlación entre la cantidad de tumor acumulado y un nivel de expresión de integrina $\beta 3$ en una masa tumoral.

40 [Figura 2] La figura 2 muestra los resultados de la obtención de imágenes de un tumor que expresa integrinas mediante PET usando ^{64}Cu -(P2).

[Figura 3] La figura 3 muestra los resultados de la obtención de imágenes de un tumor que expresa integrinas mediante PET usando [^{64}Cu] (Aa7).

45 [Figura 4] La figura 4 muestra los resultados de la obtención de imágenes de un tumor que expresa integrinas mediante PET usando ^{64}Cu -(Ab9-a).

[Figura 5] La figura 5 muestra los resultados de la obtención de imágenes de un tumor que expresa integrinas mediante PET usando ^{64}Cu -(Ab9-b).

[Figura 6] La figura 6 muestra los resultados de la obtención de imágenes de un tumor que expresa integrinas con una cámara gamma.

55 [Figura 7] La figura 7 muestra los resultados de la obtención de imágenes de un tumor que expresa integrinas en un modelo de tumor intracraneal.

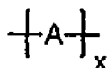
[Figura 8] La figura 8 muestra la transición de la concentración en sangre de radiactividad en un mono usando [^{111}In]-

(P2).

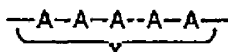
[Figura 9] La figura 9 muestra los resultados de la obtención de imágenes planas de manera dependiente del tiempo de un mono usando $[^{111}\text{In}]$ -(P2).

Descripción de realizaciones

A continuación en el presente documento, se describirá con detalle la presente invención. El grupo representado por la siguiente fórmula:



usado en la presente invención significa un grupo en el que están unidos un número x de A.



El número de A: x

El número x de A puede ser igual o puede ser diferente.

En la presente invención, cada término tiene el siguiente significado, a menos que se especifique de otro modo.

El átomo de halógeno significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

El grupo alquilo C_{1-4} significa un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo o terc-butilo. El grupo alquilo C_{1-6} significa un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado tal como grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, 2-metilbutilo, 2-pentilo, 3-pentilo y hexilo. El grupo arilo significa un grupo arilo C_{6-10} tal como grupos fenilo y naftilo. El grupo aralquilo C_{1-6} significa un grupo aralquilo C_{6-10} tal como grupos bencilo, difenilmetilo, tritilo, fenetilo, 2-fenilpropilo, 3-fenilpropilo y naftilmetilo.

El grupo alquileo C_{1-4} significa un grupo alquileo C_{1-4} lineal o ramificado tal como grupos metileno, etileno, propileno y butileno. El grupo alquileo C_{1-6} significa un grupo alquileo C_{1-6} lineal o ramificado tal como grupos metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno. El grupo-O-alquileo C_{1-6} significa un grupo en el que el grupo alquileo C_{1-6} está unido a un átomo de oxígeno, tales como los grupos oxietileno, oxipropileno y oxibutileno. El grupo -NH-alquileo C_{1-6} significa un grupo en el que el grupo alquileo C_{1-6} está unido a un grupo amino, tal como los grupos aminoetileno, aminopropileno y aminobutileno. El grupo cicloalquileo C_{3-8} significa un grupo ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno, ciclohexileno, cicloheptileno o ciclooctileno.

El grupo alcanotriilo C_{1-4} significa un grupo alcanotriilo C_{1-4} lineal o ramificado tal como grupos metanotriilo, etanotriilo, propanotriilo y butanotriilo. El grupo alcanotriilo C_{1-6} significa un grupo alcanotriilo C_{1-6} lineal o ramificado tal como grupos metanotriilo, etanotriilo, propanotriilo, butanotriilo, pentanotriilo y hexanotriilo.

El grupo alcoxilo C_{1-6} significa un grupo alquioxilo C_{1-4} lineal, cíclico o ramificado tal como grupos metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, ciclopropoxilo, butoxilo, isobutoxilo, sec-butoxilo, terc-butoxilo, ciclobutoxilo, pentiloxilo y hexiloxilo. El grupo alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} significa un grupo alquilo C_{1-6} -alquilo C_{1-6} tal como grupos metoximetilo y 1-etoxietilo.

El grupo alquilamino C_{1-6} significa un grupo alquilamino C_{1-6} lineal, ramificado o cíclico tal como grupos metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, ciclopropilamino, butilamino, sec-butilamino, terc-butilamino, ciclobutilamino, pentilamino, ciclopentilamino, hexilamino y ciclohexilamino. El grupo di(alquil C_{1-6})amino significa un grupo di(alquil C_{1-6})amino lineal, ramificado o cíclico tal como grupos dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, diisopropilamino, dibutilamino, di(terc-butil)amino, dipentilamino, dihexilamino, (etil)(metil)amino, (metil)(propil)amino, (ciclopropil)(metil)amino, (ciclobutil)(metil)amino y (ciclohexil)(metil)amino.

El grupo alcanóilo C_{2-6} significa un grupo alcanóilo C_{2-6} lineal o ramificado tal como grupos acetilo, propionilo, valerilo, isovalerilo y pivalóilo. El grupo aroílo significa un grupo aroílo C_{6-10} tal como grupos benzoílo y naftoílo. El grupo carbonilo heterocíclico significa un grupo carbonilo heterocíclico monocíclico o bicíclico tal como grupos furoílo, tenoílo, pirrolidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo y piridinilcarbonilo. El grupo acilo significa un grupo formilo, un grupo succinilo, un grupo glutarilo, un grupo maleoílo, un grupo ftaloílo, un grupo alcanóilo C_{2-6} , grupo aroílo o grupo carbonilo heterocíclico.

El grupo alcoxycarbonilo C_{1-6} significa un grupo alquiloxy-carbonilo C_{1-6} lineal o ramificado tal como grupos metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo y 1,1-dimetilpropoxycarbonilo. El grupo aralcoxycarbonilo C_{1-6} significa un grupo aralcoxi C_{1-6} -carbonilo C_{6-10} tal como grupos benciloxycarbonilo y

fenetiloicarbonilo.

El grupo alquiltio C_{1-6} significa un grupo alquiltio C_{1-6} tal como grupos metiltio, etiltio, propiltio y butiltio. El grupo alquilsulfonilo C_{1-6} significa un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} tal como grupos metilsulfonilo, etilsulfonilo y propilsulfonilo. El grupo arilsulfonilo significa un grupo arilsulfonilo C_{6-10} tal como grupos bencenosulfonilo, p-toluenosulfonilo y naftalenosulfonilo. El grupo alquilsulfoniloxilo C_{1-6} significa un grupo alquilsulfoniloxilo C_{1-6} tal como grupos metilsulfoniloxilo y etilsulfoniloxilo. El grupo arilsulfoniloxilo significa un grupo arilsulfoniloxilo C_{6-10} tal como grupos bencenosulfoniloxilo y p-toluenosulfoniloxilo.

El grupo heterocíclico que contiene nitrógeno monocíclico significa un grupo heterocíclico monocíclico que contiene sólo un átomo de nitrógeno como heteroátomo que constituye el anillo, tal como grupos aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, piperidilo, tetrahidropiridilo, dihidropiridilo, piridinilo, homopiperidinilo, octahidroazocinilo, imidazolinilo, imidazolilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piperazinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, homopiperazinilo, triazolilo y tetrazolilo. El grupo heterocíclico que contiene oxígeno monocíclico significa un grupo heterocíclico monocíclico que contiene sólo un átomo de oxígeno como heteroátomo que constituye el anillo, tal como grupos oxetanilo, tetrahidrofuranilo, furanilo, tetrahidropiranilo, piranilo, 1,3-dioxanilo y 1,4-dioxanilo. El grupo heterocíclico que contiene azufre monocíclico significa un grupo heterocíclico monocíclico que contiene sólo un átomo de azufre como heteroátomo que constituye el anillo, tal como un grupo tienilo. El grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno y oxígeno significa un grupo heterocíclico monocíclico que contiene sólo un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno como heteroátomos que constituyen el anillo, tal como grupos oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, morfolinilo y oxazepanilo. El grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno y azufre significa un grupo heterocíclico monocíclico que contiene sólo un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre como heteroátomos que constituyen el anillo, tal como grupos tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, tiomorfolinilo, 1-oxidotiomorfolinilo y 1,1-dioxidotiomorfolinilo. El grupo heterocíclico monocíclico significa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno monocíclico, un grupo heterocíclico que contiene oxígeno monocíclico, un grupo heterocíclico que contiene azufre monocíclico, un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno y oxígeno monocíclico, o un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno y azufre monocíclico.

El grupo heterocíclico que contiene nitrógeno bicíclico significa un grupo heterocíclico bicíclico que contiene sólo un átomo de nitrógeno como heteroátomo que constituye los anillos, tal como grupos indolinilo, indolilo, isoindolinilo, isoindolilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, pirazolopiridinilo, quinolilo, tetrahidroquinolinilo, quinolilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, quinolizínilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, dihidroquinoxalinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, purinilo, pteridinilo y quinuclidinilo. El grupo heterocíclico que contiene oxígeno bicíclico significa un grupo heterocíclico bicíclico que contiene sólo un átomo de oxígeno como heteroátomo que constituye los anillos, tal como grupos 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, cromanilo, cremenilo, isocromanilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,3-benzodioxanilo y 1,4-benzodioxanilo. El grupo heterocíclico que contiene azufre bicíclico significa un grupo heterocíclico bicíclico que contiene sólo un átomo de azufre como heteroátomo que constituye los anillos, tal como los grupos 2,3-dihidrobenzotienilo y benzotienilo. El grupo heterocíclico que contiene nitrógeno y oxígeno bicíclico significa un grupo heterocíclico bicíclico que contiene sólo un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno como heteroátomos que constituyen los anillos, tal como grupos benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzomorfolinilo, dihidropiranopiridilo, dioxolopiridilo, dihidropiridinilo, dioxolopiridilo, fupiridinilo, dihidrodioxinopiridilo y dihidropiridooxazinilo. El grupo heterocíclico que contiene nitrógeno y azufre bicíclico significa un grupo heterocíclico bicíclico que contiene un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre como heteroátomos que constituyen los anillos, tal como grupos benzotiazolilo, bencisotiazolilo y benzotiadiazolilo. El grupo heterocíclico bicíclico significa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno bicíclico, un grupo heterocíclico que contiene oxígeno bicíclico, un grupo heterocíclico que contiene azufre bicíclico, un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno y oxígeno bicíclico, o un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno y azufre bicíclico.

El grupo heterocíclico significa un grupo heterocíclico monocíclico o un grupo heterocíclico bicíclico.

El grupo hidrocarbonado aromático divalente significa un grupo hidrocarbonado aromático divalente opcionalmente hidrogenado parcialmente tal como grupos fenileno, pentalenileno, indanileno, indenileno y naftileno. El grupo heterocíclico divalente significa un grupo formado por la retirada adicional de un átomo de hidrógeno de un grupo heterocíclico, tal como pirroldiilo, imidazoldiilo, triazoldiilo, tetrazoldiilo, pirrolidindiilo, imidazolidindiilo, furandiilo, tiofenodiilo, oxazoldiilo, piridindiilo, pirimidindiilo, indoldiilo, quinolidindiilo e isoquinolidindiilo.

El grupo protector de amino incluye grupos aralquilo C_{1-6} , grupos alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , grupos acilo, grupos alcoxicarbonilo C_{1-6} , grupos aralcoxicarbonilo C_{1-6} , grupos alquilsulfonilo C_{1-6} , grupos arilsulfonilo y grupos sililo.

El grupo protector de hidroxilo incluye todos los grupos que pueden usarse como grupos protectores habituales para el grupo hidroxilo. Los ejemplos del mismo incluyen grupos descritos en W. Greene *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis*, vol. 4, págs. 16-366, 2007, John Wiley & Sons, INC. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen grupos alquilo C_{1-6} , grupos aralquilo C_{1-6} , grupos alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , grupos acilo, grupos alcoxicarbonilo C_{1-6} , grupos aralcoxicarbonilo C_{1-6} , grupos alquilsulfonilo C_{1-6} , grupos arilsulfonilo, grupos sililo, un grupo tetrahidrofuranilo y un grupo tetrahidropiranilo.

El grupo protector de carboxilo incluye grupos alquilo C₁₋₆, grupos arilo, grupos aralquilo C₁₋₆, grupos alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ y grupos sililo.

El grupo protector de tiol incluye todos los grupos que pueden usarse como grupos protectores habituales para el grupo tiol. Los ejemplos del mismo incluyen grupos descritos en W. Greene *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis*, vol. 4, págs. 647-695, 2007, John Wiley & Sons, INC. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen grupos alquilo C₁₋₆, grupos aralquilo C₁₋₆, grupos alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, grupos acilo y grupos sililo.

El grupo sililo significa, por ejemplo, un grupo trimetilsililo, trietilsililo, tributilsililo o terc-butildimetilsililo.

Los ejemplos del grupo saliente incluyen átomos de halógeno, grupos alquilsulfoniloxilo C₁₋₆ y grupos arilsulfoniloxilo. Los grupos alquilsulfoniloxilo C₁₋₆ y los grupos arilsulfoniloxilo están cada uno opcionalmente sustituidos.

El grupo quelante significa un grupo orgánico capaz de formar un enlace de quelato con un metal. Los ejemplos específicos del mismo incluyen grupos que tienen una estructura de alquilendiamina, una estructura de bipyridina, una estructura de ácido alquilendiaminotetraacético, una estructura de fenantrolina, una estructura de porfirina, una estructura de éter corona, una estructura poliazamacrocíclica, una estructura de ácido poliaminopolicarboxílico o una estructura de ácido poliaminopolifosfónico. La estructura poliazamacrocíclica significa una estructura que tiene un esqueleto cíclico en el que de 3 a 5 átomos de nitrógeno están interconectados por el mismo número de grupos alquilenos C₁₋₆ que el número de átomos de nitrógeno. Los ejemplos de la misma incluyen cicleno, ciclam, ciclam en puente, ET-ciclam y diamsar. La estructura de ácido poliaminopolicarboxílico significa una estructura que tiene un esqueleto en el que de 3 a 5 átomos de nitrógeno están interconectados por el mismo número de grupos alquilenos C₁₋₆ que el número de átomos de nitrógeno que dan como resultado el cierre y un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con al menos un grupo carboxilo está unido a cada uno de al menos dos de los átomos de nitrógeno, o una estructura que tiene un esqueleto en el que de 2 a 4 átomos de nitrógeno están interconectados por grupos alquilenos C₁₋₆ y/o grupos cicloalquilenos C₃₋₈ en uno menos que el número de átomos de nitrógeno que dan como resultado una cadena abierta y un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con al menos un grupo carboxilo está unido a cada uno de al menos dos de los átomos de nitrógeno. Los ejemplos de la misma incluyen DOTA, DO3A, DO2A, CB-DO2A, TETA, TE3A, TE2A, CB-TE2A, NOTA, NODASA, NODAGA, BCONOTA, EDTA, DTPA, 1B4M-DTPA y CHX-DTPA. La estructura de ácido poliaminopolifosfónico significa un esqueleto en el que al menos un grupo carboxilo en el esqueleto de la estructura de ácido poliaminopolicarboxílico se reemplaza por un grupo fosfono. Los ejemplos de la misma incluyen DOTP, NOTP, EDTP, HDTP y NTP. El grupo que tiene una estructura poliazamacrocíclica, una estructura de ácido poliaminopolicarboxílico o una estructura de ácido poliaminopolifosfónico forma un enlace coordinado con un metal como grupo quelato a través de una pluralidad de átomos de nitrógeno, grupos carboxilo y/o grupos fosfono para formar un complejo, mientras que el extremo terminal de N de L¹ se une al metal a través de un grupo carboxilo que no participa en la coordinación, un grupo fosfono que no participa en la coordinación o una cadena lateral introducida en el esqueleto. Tal cadena lateral es preferiblemente una cadena lateral capaz de unirse a L¹ fácilmente, y se conocen grupos que tienen un grupo activo tal como un grupo anhídrido, un grupo bromoacetamida, un grupo yodoacetamida, un grupo isotiocianato, un grupo N-hidroxisuccinimida o un grupo maleimida (Liu *et al.*, *Advanced Drug Delivery Reviews* 60: 1347-1370 (2008)).

Los hidrocarburos halogenados significan cloruro de metileno, cloroformo y dicloroetano. Los éteres significan dietil éter, diisopropil éter, dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dimetil éter de etilenglicol, dimetil éter de dietilenglicol y dietil éter de dietilenglicol. Los alcoholes significan metanol, etanol, propanol, 2-propanol, butanol y 2-metil-2-propanol. Las cetonas significan acetona, 2-butanona, 4-metil-2-pentanona y metil isobutil cetona. Los ésteres significan acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo y acetato de butilo. Las amidas significan N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona. Los nitrilos significan acetonitrilo y propionitrilo. Los sulfóxidos significan dimetilsulfóxido y sulfolano. Los hidrocarburos aromáticos significan benceno, tolueno y xileno.

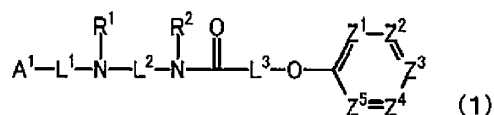
La base inorgánica significa hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio. La base orgánica significa trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno (DBU), 4-dimetilaminopiridina o N-metilmorfolina.

Los ejemplos de las sales del compuesto representado por la fórmula (1) y el compuesto representado por la fórmula (S1a) pueden incluir sales conocidas habitualmente de grupos básicos tales como un grupo amino o grupos ácidos como un grupo hidroxilo o un grupo carboxilo. Los ejemplos de sales de grupos básicos incluyen: sales con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico y ácido sulfúrico; sales con ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido aspártico, ácido tricloroacético y ácido trifluoroacético; y sales con ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido mesitilenosulfónico y ácido naftalenosulfónico. Los ejemplos de sales de grupos ácidos incluyen: sales con metales alcalinos tales como sodio y potasio; sales con metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio; sales de amonio; y sales con bases orgánicas que contienen nitrógeno tales como trimetilamina, trietilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dietilamina, dicitlohexilamina, procaina, dibencilamina, N-bencil-β-fenetilamina, 1-efenamina y N,N'-dibenciletilendiamina. Entre estas sales, los ejemplos preferidos de la sal incluyen

sales farmacéuticamente aceptables.

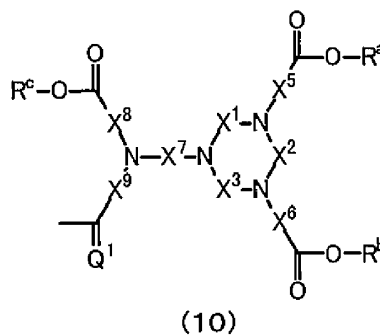
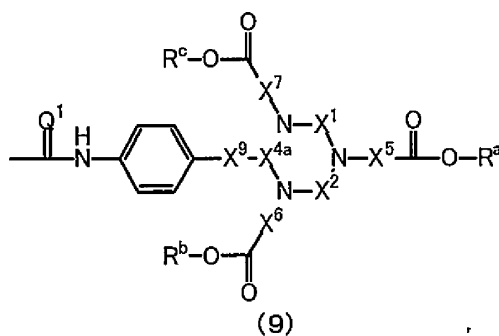
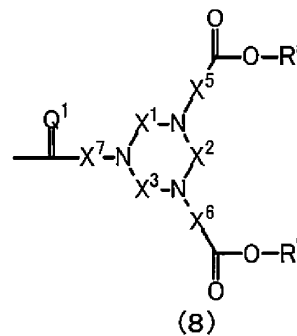
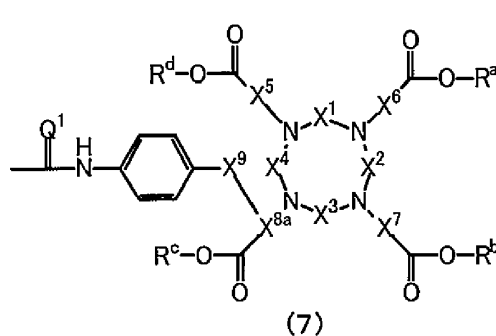
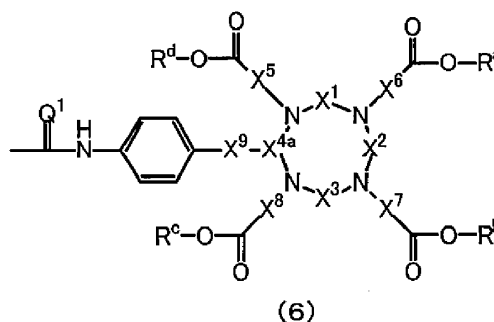
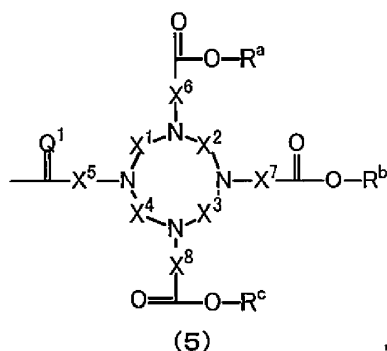
El procedimiento significa, por ejemplo, el diagnóstico, la prevención o el tratamiento de diversas enfermedades. El diagnóstico significa, por ejemplo, la valoración de una enfermedad como diana o la valoración de una afección de la enfermedad diana. La prevención significa, por ejemplo, la inhibición del desarrollo, la reducción del riesgo de desarrollo o el retraso del desarrollo. El tratamiento significa, por ejemplo, la mejora de la enfermedad o afección diana o la supresión de su progresión. Por agente se entiende una sustancia que se aplica con los propósitos del procedimiento.

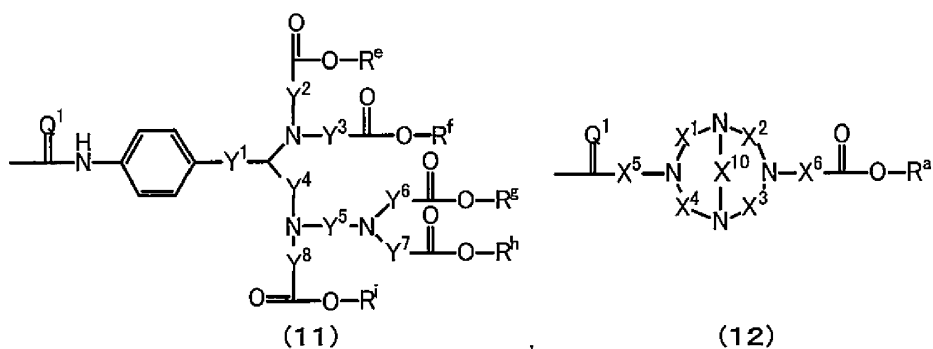
El compuesto de la presente invención está representado por la fórmula (1):



en la que R^1 , R^2 , Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 , L^1 , L^2 , L^3 y A^1 son tal como se definieron anteriormente.

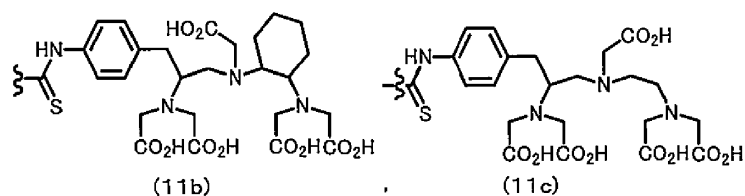
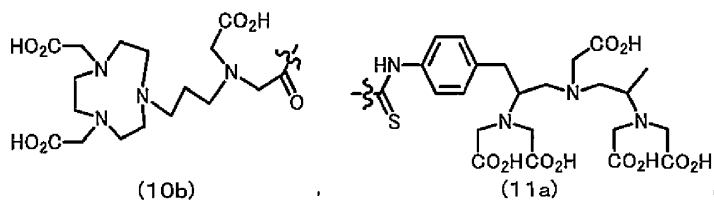
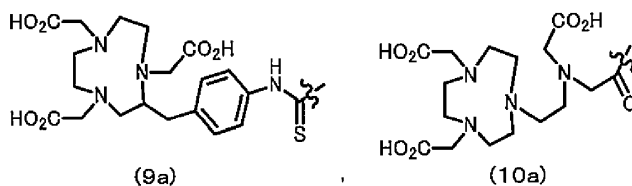
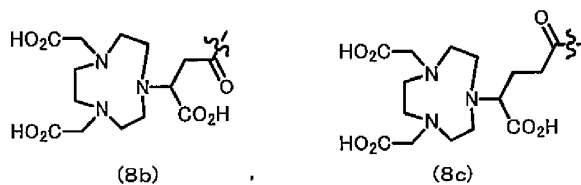
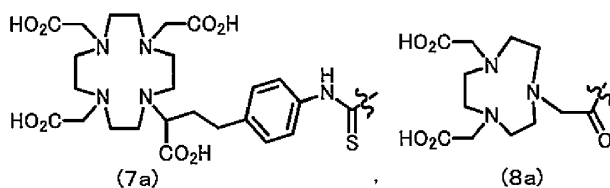
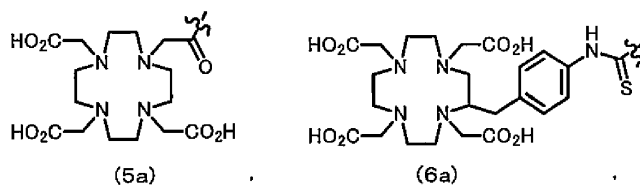
A^1 es un grupo quelante. El grupo quelante representado por A^1 es preferiblemente un grupo que tiene una estructura poliazamacrocíclica, un grupo que tiene una estructura de ácido poliaminopolicarboxílico, o un grupo que tiene una estructura de ácido poliaminopolifosfónico, más preferiblemente un grupo que tiene una estructura de ácido poliaminopolicarboxílico, más preferiblemente un grupo representado por la fórmula (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11) o (12):

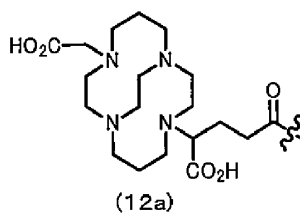




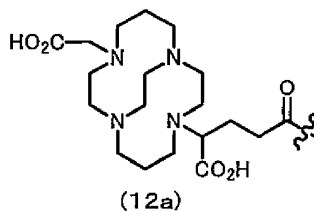
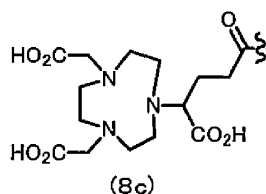
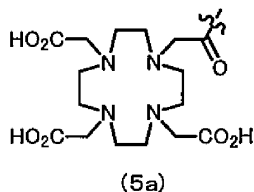
en las que R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , R^i , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^{4a} , X^5 , X^6 , X^7 , X^8 , X^{8a} , X^9 , X^{10} , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , Y^6 , Y^7 , Y^8 y Q^1 son tal como se definieron anteriormente,

de manera particularmente preferible un grupo representado por la fórmula (5a), (6a), (7a), (8a), (8b), (8c), (9a), (10a), (10b), (11a), (11b), (11c) o (12a):





lo más preferiblemente un grupo representado por la fórmula (5a), (8c) o (12a):



Cada uno de R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , R^h y R^i es un átomo de hidrógeno o un grupo protector de carboxilo. Cada uno de R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , R^h y R^i es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} , más preferiblemente un átomo de hidrógeno.

Cada uno de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , X^8 , X^9 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , Y^6 , Y^7 e Y^8 es un grupo alquileo C_{1-6} opcionalmente sustituido o un grupo cicloalquileo C_{3-8} opcionalmente sustituido. Cada uno de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , X^8 , X^9 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , Y^6 , Y^7 e Y^8 es preferiblemente un grupo alquileo C_{1-4} opcionalmente sustituido, más preferiblemente un grupo alquileo C_{1-4} , más preferiblemente un grupo metileno, un grupo etileno o un grupo propileno. Los ejemplos del sustituyente para el grupo alquileo C_{1-6} o el grupo cicloalquileo C_{3-8} representado por cada uno de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , X^8 , X^9 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , Y^6 , Y^7 e Y^8 incluyen uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes α .

Grupo de sustituyentes α : un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo carbamoilo, un grupo sulfo, un grupo amino opcionalmente protegido, un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, un grupo carboxilo opcionalmente protegido, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alcoxilo C_{1-6} , grupo arilo, grupo heterocíclico y grupo oxo.

X^{10} es un grupo alquileo C_{1-6} opcionalmente sustituido. X^{10} es preferiblemente un grupo alquileo C_{1-4} opcionalmente sustituido, más preferiblemente un grupo alquileo C_{1-4} , más preferiblemente un grupo etileno. Los ejemplos del sustituyente para el grupo alquileo C_{1-6} representado por X^{10} incluyen uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes α .

Cada uno de X^{4a} y X^{8a} es un grupo alcanotriilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. Cada uno de X^{4a} y X^{8a} es preferiblemente un grupo alcanotriilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, más preferiblemente un grupo alcanotriilo C_{1-4} . Los ejemplos del sustituyente para el grupo alcanotriilo C_{1-6} representado por cada uno de X^{4a} y X^{8a} incluyen uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes α .

R^1 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o un grupo protector de amino.

R^1 es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, más preferiblemente un átomo de hidrógeno.

Los ejemplos del sustituyente para el grupo alquilo C_{1-6} representado por R^1 incluyen uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes α .

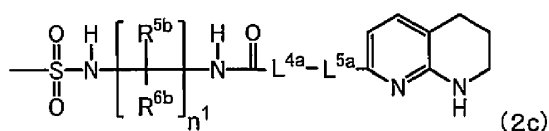
R^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o un grupo protector de amino. R^2 es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, más preferiblemente un átomo de hidrógeno. Los ejemplos del sustituyente para el grupo alquilo C_{1-6} representado por R^2 incluyen uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes α .

Cada uno de Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 y Z^5 es un átomo de nitrógeno o CR^3 en el que R^3 es tal como se definió anteriormente, siempre que al menos uno de Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 y Z^5 sea CR^{3a} en el que R^{3a} es tal como se definió anteriormente.

Z^1 y Z^5 son iguales o diferentes y cada uno es preferiblemente CR^3 en el que R^3 es tal como se definió anteriormente, más preferiblemente CR^{3b} en el que R^{3b} es tal como se definió anteriormente, más preferiblemente CR^{3d} en el que R^{3d} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

Z^2 es preferiblemente un átomo de nitrógeno o CR^3 en el que R^3 es tal como se definió anteriormente, más preferiblemente un átomo de nitrógeno o CR^{3b} en el que R^{3b} es tal como se definió anteriormente, todavía más preferiblemente CR^{3b} en el que R^{3b} es tal como se definió anteriormente, de manera particularmente preferible CR^{3d} en el que R^{3d} es tal como se definió anteriormente.

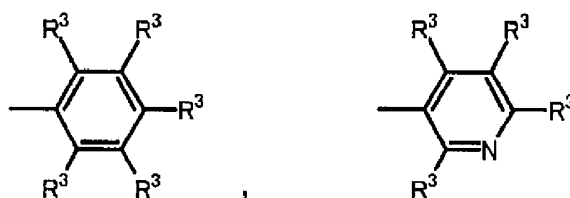
Z^3 es preferiblemente CR^3 en el que R^3 es tal como se definió anteriormente. Cuando Z^2 es un átomo de nitrógeno, Z^3 es preferiblemente CR^{3b} en el que R^{3b} es tal como se definió anteriormente. Cuando Z^2 es CR^3 en el que R^3 es tal como se definió anteriormente, Z^3 es preferiblemente CR^{3a} en el que R^{3a} es tal como se definió anteriormente. Z^3 es todavía más preferiblemente CR^{3c} en el que R^{3c} es tal como se definió anteriormente, de manera particularmente preferible CR^{3e} en el que R^{3e} representa un grupo representado por la fórmula (2c):



en la que los $n^1 R^{5b}$ y los $n^1 R^{6b}$ son iguales o diferentes y representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo carboxilo opcionalmente protegido; L^{4a} representa un grupo hidrocarbonado aromático divalente opcionalmente sustituido o un enlace; n^1 representa 1 ó 2; y L^{5a} es tal como se definió anteriormente.

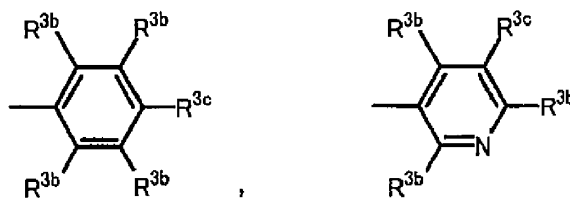
Z^4 es preferiblemente CR^3 en el que R^3 es tal como se definió anteriormente. Cuando Z^2 es un átomo de nitrógeno, Z^4 es más preferiblemente CR^{3a} en el que R^{3a} es tal como se definió anteriormente. Cuando Z^2 es CR^3 en el que R^3 es tal como se definió anteriormente, Z^4 es más preferiblemente CR^{3b} en el que R^{3b} es tal como se definió anteriormente. Z^4 es todavía más preferiblemente CR^{3b} en el que R^{3b} es tal como se definió anteriormente, de manera particularmente preferible CR^{3d} en el que R^{3d} es tal como se definió anteriormente.

Los ejemplos preferidos de la estructura del anillo de 6 miembros que tiene Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 y Z^5 incluyen las siguientes estructuras:



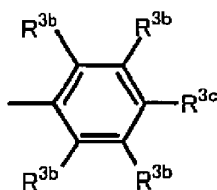
en las que R^3 es tal como se definió anteriormente.

Ejemplos más preferidos de la estructura del anillo de 6 miembros que tiene Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 y Z^5 incluyen las siguientes estructuras:



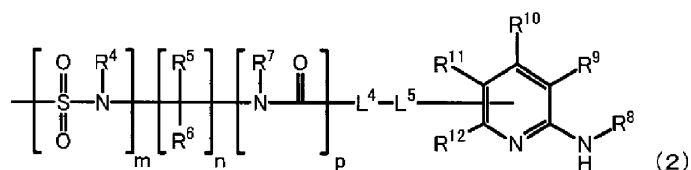
en las que R^{3b} y R^{3c} son tal como se definieron anteriormente.

Otros ejemplos preferidos de la estructura del anillo de 6 miembros que tiene Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 y Z^5 incluyen la siguiente estructura:



en la que R^{3b} y R^{3c} son tal como se definieron anteriormente.

- 5 R^3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un grupo alcoxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o un grupo representado por la fórmula (2):

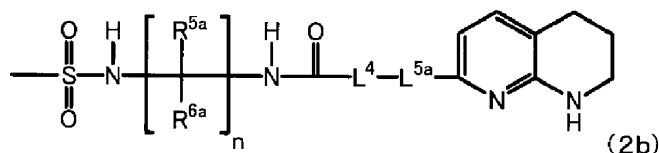


- 10 en la que R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , L^4 , L^5 , m , n y p son tal como se definieron anteriormente.

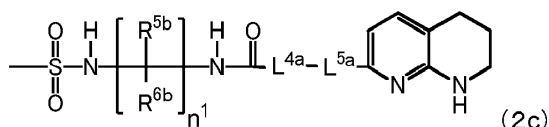
Los ejemplos del sustituyente para el grupo alquilo C_{1-6} o el grupo alcoxilo C_{1-6} representado por R^3 incluyen uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes α .

- 15 R^{3b} es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o un grupo alcoxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. R^{3b} es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. Los ejemplos del sustituyente para el grupo alquilo C_{1-6} o el grupo alcoxilo C_{1-6} representado por R^{3b} incluyen uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes α .

- 20 R^{3c} es un grupo representado por la fórmula (2b):



- 25 en la que R^{5a} , R^{6a} , L^4 , L^{5a} y n son tal como se definieron anteriormente, más preferiblemente un grupo representado por la fórmula (2c):



- 30 en la que R^{5b} , R^{6b} , L^{4a} , L^{5a} y n^1 son tal como se definieron anteriormente.

- 35 R^4 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o un grupo protector de amino. R^4 es preferiblemente un átomo de hidrógeno. Los ejemplos del sustituyente para el grupo alquilo C_{1-6} representado por R^4 incluyen uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes α .

- 40 Un número n de R^5 y un número n de R^6 son iguales o diferentes y representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o un grupo carboxilo opcionalmente protegido. R^5 y R^6 son iguales o diferentes y cada uno es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o un grupo carboxilo opcionalmente protegido. Los ejemplos del sustituyente para el grupo alquilo C_{1-6} representado por cada uno de R^5 y R^6 incluyen uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes α .

- 45 Un número n de R^{5a} y un número n de R^{6a} son iguales o diferentes y representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o un grupo carboxilo opcionalmente protegido. R^{5a} es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo carboxilo opcionalmente protegido. R^{6a} es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo carboxilo opcionalmente protegido. Los ejemplos del sustituyente para el grupo alquilo C_{1-6} representado por cada uno de R^{5a} y R^{6a} incluyen uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes α .

Un número n^1 de R^{5b} y un número n^1 de R^{6b} son iguales o diferentes y representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo carboxilo opcionalmente protegido. R^{5b} es preferiblemente un átomo de hidrógeno. R^{6b} es preferiblemente un átomo de hidrógeno.

R^7 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o un grupo protector de amino. R^7 es preferiblemente un átomo de hidrógeno. Los ejemplos del sustituyente para el grupo alquilo C_{1-6} representado por R^7 incluyen uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes α .

Según la presente divulgación, R^8 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un enlace con L^5 , o un grupo alquileo C_{1-6} opcionalmente sustituido junto con R^9 . R^8 es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o un grupo alquileo C_{1-6} opcionalmente sustituido junto con R^9 , más preferiblemente un grupo alquileo C_{1-6} opcionalmente sustituido junto con R^9 . Los ejemplos del sustituyente para el grupo alquilo C_{1-6} representado por R^8 incluyen uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes α . Los ejemplos del sustituyente para el grupo alquileo C_{1-6} formado junto con R^9 incluyen uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes β .

Grupo de sustituyentes β : un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo carbamoilo, un grupo sulfo, un grupo amino opcionalmente protegido, un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, un grupo carboxilo opcionalmente protegido, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alcóxido C_{1-6} , un grupo arilo, un grupo alquilamino C_{1-6} , un grupo di(alquil C_{1-6})amino, un grupo heterocíclico y un grupo oxo.

Según la presente divulgación, R^{8a} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; R^{9a} es un átomo de hidrógeno; o R^{8a} y R^{9a} representan juntos un grupo alquileo C_{1-6} opcionalmente sustituido. Preferiblemente, R^{8a} y R^{9a} representan juntos un grupo alquileo C_{1-6} opcionalmente sustituido. Los ejemplos del sustituyente para el grupo alquilo C_{1-6} representado por R^{8a} incluyen uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes α .

Los ejemplos del sustituyente para el grupo alquileo C_{1-6} formado junto con R^{9a} incluyen uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes β .

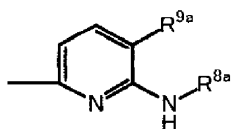
Según la presente divulgación, R^9 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo amino opcionalmente protegido, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un grupo alquilamino C_{1-6} opcionalmente sustituido, un grupo di(alquil C_{1-6})amino, un enlace con L^5 , o un grupo alquileo C_{1-6} opcionalmente sustituido junto con R^8 . R^9 es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquileo C_{1-6} opcionalmente sustituido junto con R^8 , más preferiblemente un grupo alquileo C_{1-6} opcionalmente sustituido junto con R^8 . Los ejemplos del sustituyente para el grupo alquilo C_{1-6} representado por R^9 incluyen uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes α . Los ejemplos del sustituyente para el grupo alquileo C_{1-6} formado junto con R^8 incluyen uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes β .

Según la presente divulgación, R^{10} y R^{11} son iguales o diferentes y representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo amino opcionalmente protegido, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un grupo alquilamino C_{1-6} opcionalmente sustituido, un grupo di(alquil C_{1-6})amino o un enlace con L^5 . R^{10} y R^{11} son iguales o diferentes y cada uno es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, más preferiblemente un átomo de hidrógeno. Los ejemplos del sustituyente para el grupo alquilo C_{1-6} , el grupo alquilamino C_{1-6} o el grupo di(alquil C_{1-6})amino representado por cada uno de R^{10} y R^{11} incluyen uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes α .

Según la presente divulgación, R^{12} es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo amino opcionalmente protegido, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un grupo alquilamino C_{1-6} opcionalmente sustituido, un grupo di(alquil C_{1-6})amino o un enlace con L^5 . R^{12} es preferiblemente un enlace con L^5 .

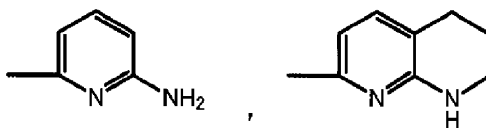
Los ejemplos del sustituyente para el grupo alquilo C_{1-6} , el grupo alquilamino C_{1-6} , o el grupo di(alquil C_{1-6})amino representado por R^{12} incluyen uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes α .

Según la presente divulgación, los ejemplos preferidos de la estructura del anillo de 6 miembros que tiene R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} incluyen la siguiente estructura:

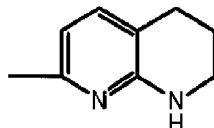


en la que R^{8a} y R^{9a} son tal como se definieron anteriormente.

Según la presente divulgación, los ejemplos más preferidos de la estructura del anillo de 6 miembros que tiene R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² incluyen las siguientes estructuras:



La estructura del anillo de 6 miembros que tiene R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² de la presente invención es la siguiente estructura:



L⁴ es un grupo hidrocarbonado aromático divalente opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico divalente opcionalmente sustituido o un enlace. L⁴ es preferiblemente un grupo hidrocarbonado aromático divalente, un grupo heterocíclico divalente o un enlace, más preferiblemente un grupo hidrocarbonado aromático divalente opcionalmente sustituido o un enlace, todavía más preferiblemente un grupo fenileno, un grupo indolilo o un enlace. Los ejemplos del sustituyente para el grupo hidrocarbonado aromático divalente o el grupo heterocíclico divalente representado por L⁴ incluyen uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes α .

L⁵ es un grupo alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo -O-alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o un grupo -NH-alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

L⁵ es preferiblemente un grupo alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. Los ejemplos del sustituyente para el grupo alquileo C₁₋₆, el grupo -O-alquileo C₁₋₆ o el grupo -NH-alquileo C₁₋₆ representado por L⁵ incluyen uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes α .

L^{5a} es un grupo alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. Los ejemplos del sustituyente para el grupo alquileo C₁₋₆ representado por L^{5a} incluyen uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes α .

m es 0 ó 1. m es preferiblemente 1.

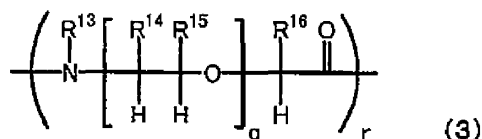
n es un número entero de 1 a 3. n es preferiblemente 1 ó 2.

p es 0 ó 1. p es preferiblemente 1.

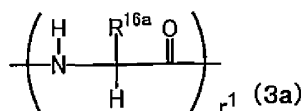
L² es un grupo alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. L² es preferiblemente un grupo alquileo C₁₋₆, más preferiblemente un grupo alquileo C₁₋₄. Los ejemplos del sustituyente para el grupo alquileo C₁₋₆ representado por L² incluyen uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes α .

L³ es un grupo alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. L³ es preferiblemente un grupo alquileo C₁₋₆, más preferiblemente un grupo alquileo C₁₋₄. Los ejemplos del sustituyente para el grupo alquileo C₁₋₆ representado por L³ incluyen uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes α .

L¹ es un grupo representado por la fórmula (3):



en la que R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, q y r son tal como se definieron anteriormente. L¹ es preferiblemente un grupo representado por la fórmula (3a):

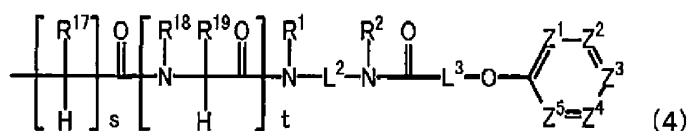


en la que un número r^1 de R^{16a} son iguales o diferentes y representan, cada uno, un grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con grupo sulfo; y r^1 representa 1 ó 2.

Un número r de R^{13} son iguales o diferentes y representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o un grupo protector de amino. Cada uno de un número r de R^{13} es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo protector de amino, más preferiblemente un átomo de hidrógeno. Los ejemplos del sustituyente para el grupo alquilo C_{1-6} representado por cada uno de un número r de R^{13} incluyen uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes α .

Un número q x r de R^{14} y un número q x r de R^{15} son iguales o diferentes y representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. Cada uno de un número q x r de R^{14} y un número q x r de R^{15} es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} , más preferiblemente un átomo de hidrógeno. Los ejemplos del sustituyente para el grupo alquilo C_{1-6} representado por cada uno de un número q x r de R^{14} y un número q x r de R^{15} incluyen uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes α .

Un número r de R^{16} son iguales o diferentes y representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o un grupo representado por la fórmula (4):



en la que R^1 , R^2 , R^{17} , R^{18} , R^{19} , Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 , L^2 , L^3 , s y t son tal como se definieron anteriormente.

R^{16} es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido o un grupo representado por la fórmula (4), más preferiblemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con grupo sulfo, o un grupo representado por la fórmula (4), todavía más preferiblemente un grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con grupo sulfo. Los ejemplos del sustituyente para el grupo alquilo C_{1-6} representado por R^{16} incluyen uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes γ .

Grupo de sustituyentes γ : un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo carbamoilo, un grupo sulfo, un grupo guanidino, un grupo amino opcionalmente protegido, un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, un grupo carboxilo opcionalmente protegido, un grupo mercapto opcionalmente protegido, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alcoxilo C_{1-6} , un grupo arilo, un grupo alquilamino C_{1-6} , un grupo di(alquil C_{1-6})amino, un grupo alquiltio C_{1-6} , un grupo heterocíclico y un grupo oxo.

Un número s de R^{17} son iguales o diferentes y representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. R^{17} es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} . Los ejemplos del sustituyente para el grupo alquilo C_{1-6} representado por R^{17} incluyen uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes γ .

Un número t de R^{18} son iguales o diferentes y representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o un grupo protector de amino. R^{18} es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo protector de amino. Los ejemplos del sustituyente para el grupo alquilo C_{1-6} representado por R^{18} incluyen uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes α .

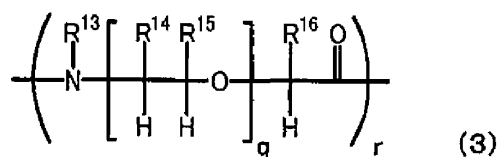
Un número t de R^{19} son iguales o diferentes y representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. R^{19} es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} . Los ejemplos del sustituyente para el grupo alquilo C_{1-6} representado por R^{19} incluyen uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes γ .

s es un número entero de 1 a 3. s es preferiblemente 1 ó 2.

t es un número entero de 0 a 3. t es preferiblemente 1 ó 2.

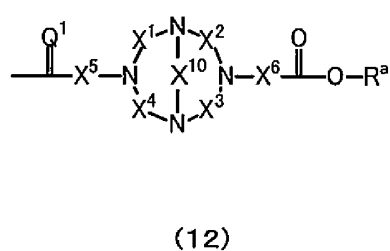
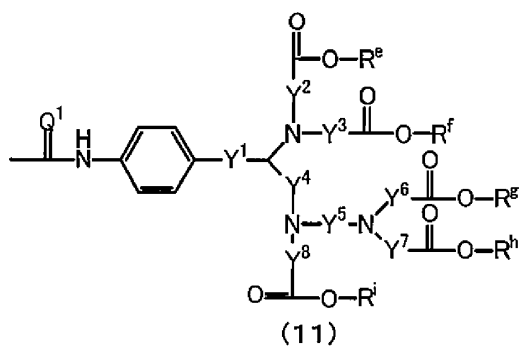
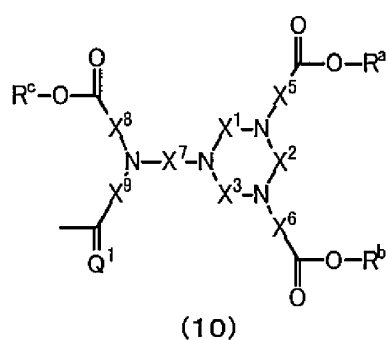
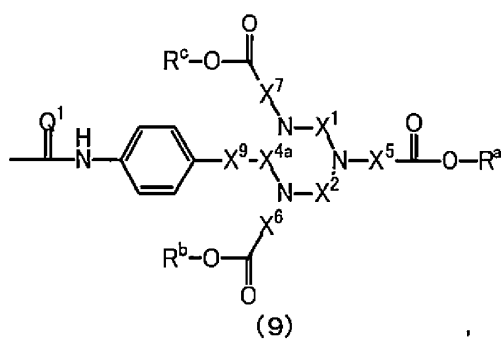
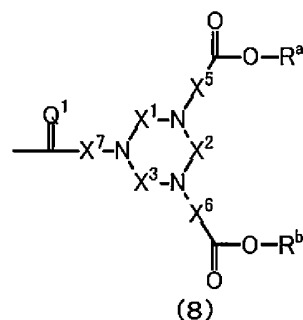
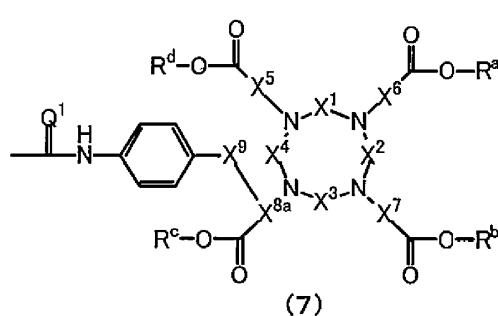
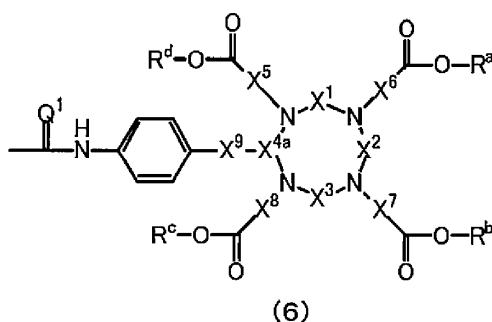
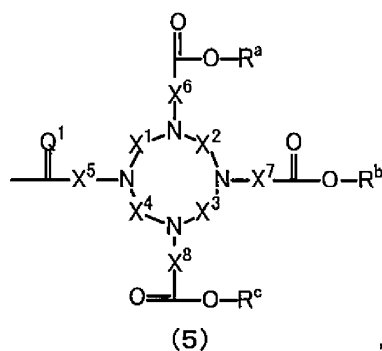
q es un número entero de 0 a 3. r es un número entero de 0 a 3. r es preferiblemente un número entero de 1 a 3.

El compuesto representado por la fórmula (1) o la sal del mismo de la presente invención es preferiblemente un compuesto o una sal del mismo en los que A^1 es un grupo que tiene una estructura de ácido poliaminopolicarboxílico; R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; Z^1 , Z^2 , Z^4 y Z^5 son iguales o diferentes y representan, cada uno, CR^{3b} en el que R^{3b} es tal como se definió anteriormente; Z^3 es CR^{3c} en el que R^{3c} es tal como se definió anteriormente; L^2 es un grupo alquilenilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; L^3 es un grupo alquilenilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; y L^1 es un grupo representado por la fórmula (3):



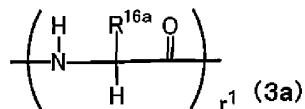
en la que R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , q y r son tal como se definieron anteriormente, siendo el sustituyente para cada grupo el mismo que anteriormente.

El compuesto representado por la fórmula (1) o la sal del mismo de la presente invención es más preferiblemente un compuesto o una sal del mismo en el que A^1 es un grupo representado por la fórmula (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11) o (12):



en las que R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, Rⁱ, X¹, X², X³, X⁴, X^{4a}, X⁵, X⁶, X⁷, X⁸, X^{8a}, X⁹, X¹⁰, Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵, Y⁶, Y⁷, Y⁸ y Q¹ son tal como se definieron anteriormente;

- 5 R¹ es un átomo de hidrógeno; R² es un átomo de hidrógeno; Z¹, Z², Z⁴ y Z⁵ son iguales o diferentes y representan, cada uno, CR^{3d} en el que R^{3d} es tal como se definió anteriormente; Z³ es CR^{3e} en el que R^{3e} es tal como se definió anteriormente; L² es un grupo alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; L³ es un grupo alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; y L¹ es un grupo representado por la fórmula (3a):



en la que R^{16a} y r¹ son tal como se definieron anteriormente, siendo el sustituyente para cada grupo el mismo que anteriormente.

- 15 El compuesto representado por la fórmula (1) o la sal del mismo de la presente invención es todavía más preferiblemente cualquiera de los siguientes compuestos o sales de los mismos descritos en los ejemplos: ácido 2,2',2''-(10-((4R,7R)-16-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)-2,5,8,13-tetraoxo-4,7-bis(sulfometil)-3,6,9,12-tetraazahexadecil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético (ejemplo 1, compuesto n.º A8), ácido 2,2',2''-(10-(2-(((R)-1-((2-(4-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)butanamido)etil)amino)-1-oxo-3-sulfopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético (ejemplo 2, compuesto n.º B2), ácido 2,2',2''-(10-((4R,7R,10R)-19-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)-2,5,8,11,16-pentaoxo-4,7,10-tris(sulfometil)-3,6,9,12,15-pentaaazonadecil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético (ejemplo 3, compuesto n.º C3), ácido (S)-2,2',2''-(10-(19-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)-2,11,16-trioxo-6,9-dioxa-3,12,15-triazanonadecil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético (ejemplo 4, compuesto n.º D3), ácido 2,2',2''-(10-((S)-4-(4-aminobutil)-22-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)-2,5,14,19-tetraoxo-9,12-dioxa-3,6,15,18-tetraazadocosil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético (ejemplo 5, compuesto n.º E3), ácido (S)-2,2',2''-(10-(28-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)-2,11,20,25-tetraoxo-6,9,15,18-tetraoxa-3,12,21,24-tetrazaoctacosil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético (ejemplo 6, compuesto n.º F3), ácido 2,2',2''-(10-((R)-22-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)-2,5,14,19-tetraoxo-4-(sulfometil)-9,12-dioxa-3,6,15,18-tetraazadocosil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético (ejemplo 7, compuesto n.º G3), ácido 2,2',2''-(10-((9R)-18-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)-4-(((R)-1-((2-(4-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)butanamido)etil)amino)-1-oxo-3-sulfopropan-2-il)carbamoil)-2,7,10,15-tetraoxo-9-(sulfometil)-3,8,11,14-tetrazaoctadecil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético (ejemplo 8, compuesto n.º H9),
- 40 ácido 2,2',2''-(10-((4R,7R)-16-((5-(2-carboxi-1-(5-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etoxi)-1H-indol-1-il)etil)piridin-3-il)oxi)-2,5,8,13-tetraoxo-4,7-bis(sulfometil)-3,6,9,12-tetraazahexadecil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético (ejemplo 9, compuesto n.º I21), ácido 2,2',2''-(10-((4R,7R)-16-((5-(2-carboxi-1-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)-1H-indol-1-il)etil)piridin-3-il)oxi)-2,5,8,13-tetraoxo-4,7-bis(sulfometil)-3,6,9,12-tetraazahexadecil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético (ejemplo 10, compuesto n.º J9),
- 45 ácido 2,2',2''-(10-(2-(((R)-1-((2-(4-(4-(N-((R)-1-carboxi-2-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)butanamido)etil)amino)-1-oxo-3-sulfopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético (ejemplo 11, compuesto n.º K8),
- 50 ácido 2,2',2''-(10-((4R,7R)-16-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)-2,5,8,13-tetraoxo-4,7-bis(sulfometil)-3,6,9,12-tetraazahexadecil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético (ejemplo 15, compuesto n.º O10),
- 55 ácido 2,2',2''-(10-(2-(((R)-1-((2-(4-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)butanamido)etil)amino)-1-oxo-3-sulfopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético (ejemplo 16, compuesto n.º P2), ácido 2,2',2''-(10-((4R,7R)-16-(4-((S)-2-carboxi-1-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzamido)etil)-2-fluorofenoxi)-2,5,8,13-tetraoxo-4,7-bis(sulfometil)-3,6,9,12-tetraazahexadecil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético (ejemplo 17,
- 60 compuesto n.º Q12),
- ácido 2,2'-((1-(((S)-2-(bis(carboximetil)amino)-3-(4-(3-((R)-1-(((R)-1-((2-(4-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)butanamido)etil)amino)-1-oxo-3-

sulfopropan-2-il)amino)-1-oxo-3-sulfopropan-2-il)tioureido)fenil)propil)(carboximetil)amino)propan-2-il)azanodil)diacético (ejemplo 18, compuesto n.º R³), ácido (S)-2,2',2''-(10-(2-((4-(4-(N-(1-carboxi-2-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)butanamido)etil)amino)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético (ejemplo 19, compuesto n.º S2)

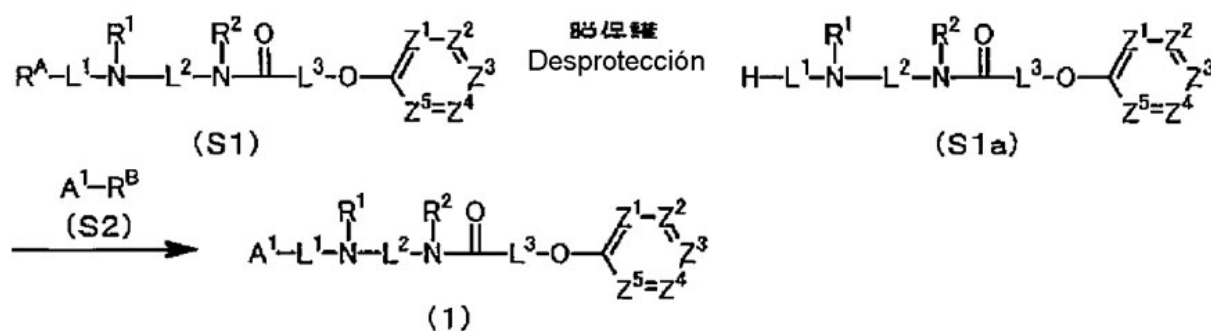
ácido 2,2',2'',2'''-(2-(4-(3-((R)-1-((2-(4-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)butanamido)etil)amino)-1-oxo-3-sulfopropan-2-il)tioureido)bencil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetrail)tetraacético (ejemplo 20, compuesto n.º T2), ácido 2,2'-((1-(((S)-2-(bis(carboximetil)amino)-3-(4-(3-((R)-1-((2-(4-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)butanamido)etil)amino)-1-oxo-3-sulfopropan-2-il)tioureido)fenil)propil)(carboximetil)amino)propan-2-il)azanodil)diacético (ejemplo 21, compuesto n.º U1), ácido 2,2',2''-(10-(2-(((R)-1-((2-(4-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butanamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)butanamido)etil)amino)-1-oxo-3-sulfopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético (ejemplo 22, compuesto n.º V8), ácido 2,2',2''-(10-(2-(((R)-1-((2-(4-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(6-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)hexanamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)butanamido)etil)amino)-1-oxo-3-sulfopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético (ejemplo 23, compuesto n.º W10), ácido 2,2',2''-(10-((4R,7R)-16-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(5-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)tiófeno-2-carboxamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)-2,5,8,13-tetraoxo-4,7-bis(sulfometil)-3,6,9,12-tetraazahexadecil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético (ejemplo 24, compuesto n.º X9),

sal de hexasodio del ácido 2,2',2''-(10-((4R,7R)-16-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzamido)etil)sulfamoil)fenoxi)-2,5,8,13-tetraoxo-4,7-bis(sulfometil)-3,6,9,12-tetraazahexadecil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético (ejemplo 25, compuesto n.º Y13), ácido 2,2'-((7-((R)-1-carboxi-4-(((R)-1-((2-(4-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)butanamido)etil)amino)-1-oxo-3-sulfopropan-2-il)amino)-4-oxobutil)-1,4,7-triazonano-1,4-diil)diacético (ejemplo 27, compuesto n.º Aa7), y ácido 5-(((R)-1-((2-(4-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)butanamido)etil)amino)-1-oxo-3-sulfopropan-2-il)amino)-2-(11-(carboximetil)-1,4,8,11-tetraazabicyclo[6.6.2]hexadecan-4-il)-5-oxopentanoico (ejemplo 28, compuestos n.ºs Ab9-a y Ab9-b (Ab9-a y Ab9-b son estereoisómeros)).

A continuación, se describirán métodos para producir el compuesto representado por la fórmula (1) de la presente invención.

El compuesto representado por la fórmula (1) de la presente invención se produce mediante la combinación de métodos conocidos *per se* en la técnica y puede producirse mediante, por ejemplo, los métodos de producción que se facilitan a continuación.

Método de producción 1



Desprotección

en el que R^A representa un grupo protector de amino; y R¹, R², R^B, Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, A¹, L¹, L² y L³ son tal como se definieron anteriormente.

(1) El compuesto representado por la fórmula (S1a) puede producirse desprotegiendo un compuesto representado por la fórmula (S1). Esta reacción puede llevarse a cabo mediante un método descrito, por ejemplo, en T.W. Greene *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis*, vol. 4, págs. 696-926, 2007, John Wiley & Sons, INC.

(2) El compuesto representado por la fórmula (S2) es un compuesto conocido como quelato bifuncional. Por ejemplo, como el compuesto representado por la fórmula (S2), se conocen DOTA (ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-

1,4,7,10-tetraacético), TETA (ácido 1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano-11,4,8,11-tetraacético), DTPA (ácido dietilentriaminopentaacético) y DOTA (éster tri-terc-butílico del ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético y éster tribencílico del ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético) que tienen un grupo carboxilo protegido.

(2-1) Cuando R^B en la fórmula (S2) es un grupo hidroxilo, el compuesto representado por la fórmula (1) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (S1a) con el compuesto representado por la fórmula (S2) en presencia de un condensador agente y en presencia o ausencia de una base. Esta reacción puede llevarse a cabo mediante un método descrito, por ejemplo, en Bioconjugate Chem., vol. 3, número 2, 1992 o Chemical Reviews, vol. 97, pág. 2243, 1997.

Un disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado siempre que el disolvente no influya en la reacción. Los ejemplos del mismo incluyen éteres, ésteres, hidrocarburos halogenados, nitrilos, amidas, alcoholes y agua. Estos disolventes pueden usarse como mezcla. Los ejemplos preferidos del disolvente incluyen amidas. Se prefieren más N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida. La cantidad de disolvente usada no está particularmente limitada y puede ser de 1 a 1.000 veces (v/p) la cantidad del compuesto representado por la fórmula (S1a).

Los ejemplos de la base usada, si se desea, en esta reacción incluyen bases inorgánicas y bases orgánicas. La cantidad de base usada puede ser de 1 a 50 veces, preferiblemente de 1 a 10 veces los moles del compuesto representado por la fórmula (S1a).

Los ejemplos del agente de condensación usado en esta reacción incluyen: carbodiimidas tales como N,N'-diciclohexilcarbodiimida y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; carbonilos tales como carbonildiimidazol; azidas de ácido tales como difenilfosforilazida; cianuros de ácido tales como dietilfosforilcianuro; 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina; ureas tales como hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-1,1,3,3-tetrametiluronio y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio; y sales de fosfonio tales como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-trisdimetilaminofosfonio y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio. El método de condensación puede implicar mezclar el compuesto representado por la fórmula (S1a) y el compuesto representado por la fórmula (S2), seguido por la adición del agente de condensación. Alternativamente, el compuesto representado por la fórmula (S2) puede activarse de antemano con el agente de condensación y luego hacerse reaccionar con el compuesto representado por la fórmula (S1a). Además, también puede usarse un éster activo como tal N-hidroxisuccinimida o pentafluorofenol.

La cantidad del compuesto representado por la fórmula (S2) usada no está particularmente limitada y puede ser de 0,5 a 10 veces (p/p) la cantidad del compuesto representado por la fórmula (S1a). La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura de -30 a 100°C, preferiblemente de 0 a 50°C durante de 1 minuto a 72 horas.

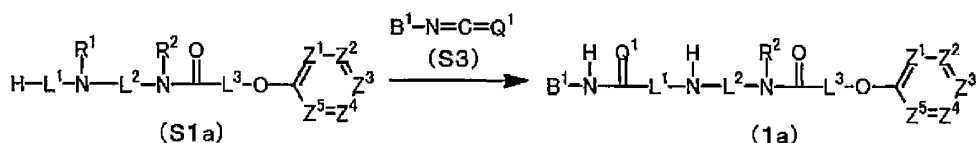
(2-2) Cuando R^B en la fórmula (S2) es un grupo saliente, el compuesto representado por la fórmula (1) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (S1a) con el compuesto representado por la fórmula (S2) en presencia de una base.

Un disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado siempre que el disolvente no influya en la reacción. Los ejemplos del mismo incluyen éteres, ésteres, hidrocarburos halogenados, nitrilos y amidas. Estos disolventes pueden usarse como mezcla. La cantidad de disolvente usada no está particularmente limitada y puede ser de 1 a 1.000 veces (v/p) la cantidad del compuesto representado por la fórmula (S1a).

Los ejemplos de la base usada en esta reacción incluyen bases inorgánicas y bases orgánicas. La cantidad de base usada puede ser de 1 a 50 veces, preferiblemente de 1 a 10 veces los moles del compuesto representado por la fórmula (S1a).

La cantidad del compuesto representado por la fórmula (S2) usada no está particularmente limitada y puede ser de 0,5 a 10 veces (p/p) la cantidad del compuesto representado por la fórmula (S1a). La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura de -30 a 100°C, preferiblemente de 0 a 50°C durante de 1 minuto a 72 horas.

Método de producción 2



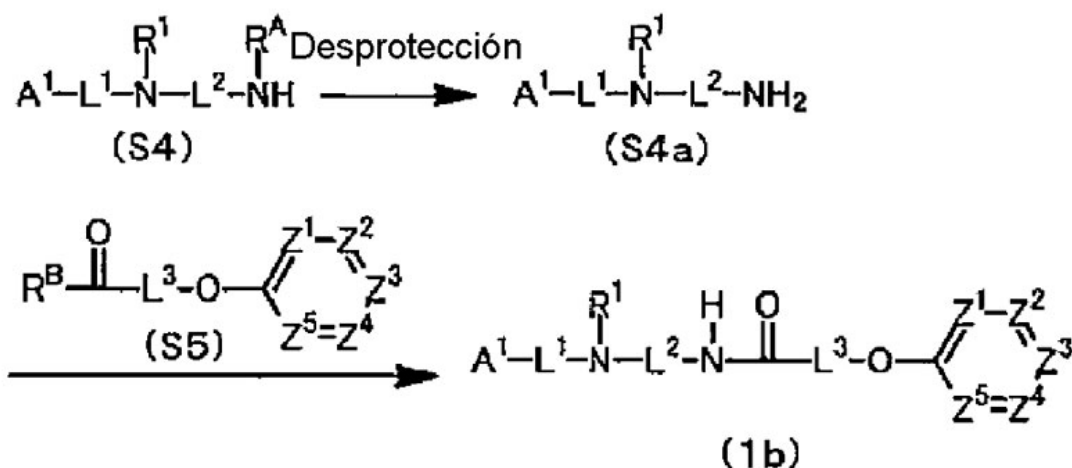
en el que B^1 , R^1 , R^2 , Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 , L^1 , L^2 , L^3 y Q^1 son tal como se definieron anteriormente.

Por ejemplo, como el compuesto representado por la fórmula (S3), se conocen NCS-DOTA (ácido 2-(p-isotiocianatobencil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético) y MXDTPA (ácido 2-(p-isotiocianatobencil)-

5(6)-metil-dietilentriaminopentaacético). El compuesto representado por la fórmula (1a) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (S1a) con el compuesto representado por la fórmula (S3).

- 5 Un disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado siempre que el disolvente no influya en la reacción. Los ejemplos del mismo incluyen éteres, ésteres, hidrocarburos halogenados, nitrilos, amidas, alcoholes y agua. Estos disolventes pueden usarse como mezcla. Los ejemplos preferidos del disolvente incluyen amidas. Se prefieren más N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida. La cantidad de disolvente usada no está particularmente limitada y puede ser de 1 a 1.000 veces (v/p) la cantidad del compuesto representado por la fórmula (S1a).
- 10 Los ejemplos de la base usada en esta reacción incluyen bases inorgánicas y bases orgánicas. La cantidad de base usada puede ser de 1 a 50 veces, preferiblemente de 1 a 10 veces los moles del compuesto representado por la fórmula (S1a).
- 15 La cantidad del compuesto representado por la fórmula (S3) usada no está particularmente limitada y puede ser de 0,5 a 10 veces (p/p) la cantidad del compuesto representado por la fórmula (S1a). La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura de -30 a 100°C, preferiblemente de 0 a 50°C durante de 1 minuto a 72 horas.

Método de producción 3

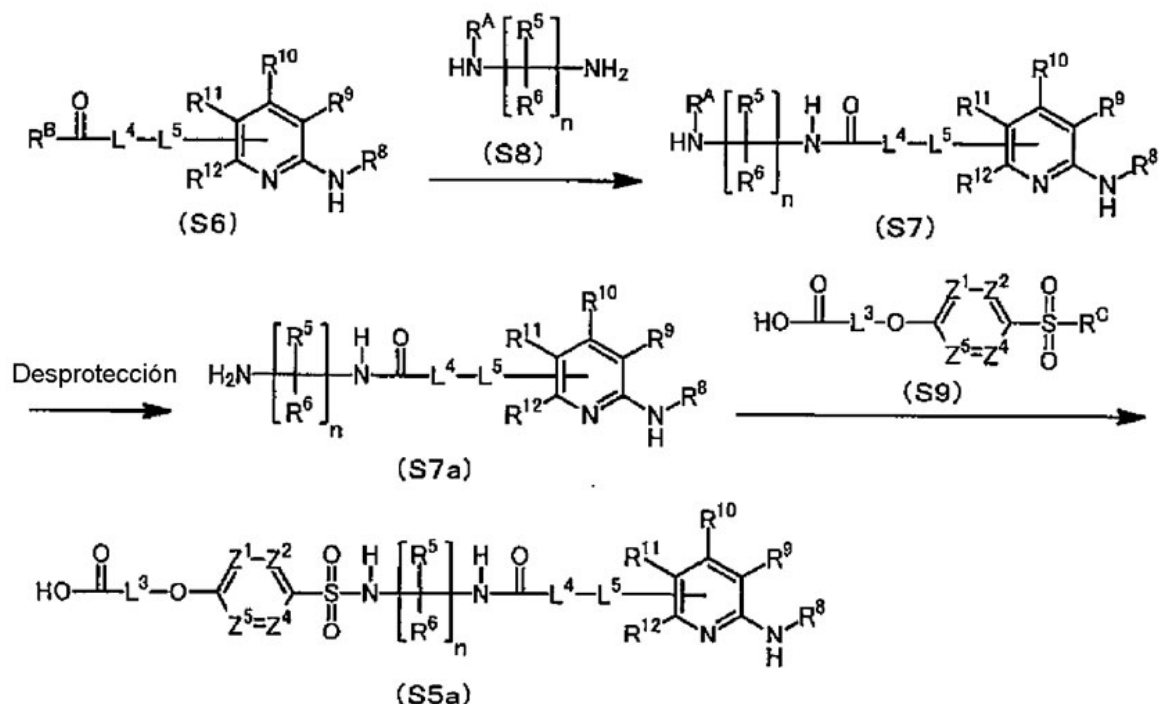


Desprotección

- 20 en el que R¹, R^A, R^B, Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, L¹, L², L³ y A¹ son tal como se definieron anteriormente.
- 25 (1) El compuesto representado por la fórmula (S4a) puede producirse desprotegiendo un compuesto representado por la fórmula (S4). Esta reacción puede llevarse a cabo según el método de producción 1(1).
- (2) El compuesto representado por la fórmula (1b) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (S4a) con un compuesto representado por la fórmula (S5). Esta reacción puede llevarse a cabo según el método de producción 1 (2).

30 A continuación, se describirán métodos para producir materiales de partida.

Método de producción A



en el que R^C representa un grupo saliente; y R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^A , R^B , Z^1 , Z^2 , Z^4 , Z^5 , L^3 , L^4 , L^5 y n son tal como se definieron anteriormente.

(1) Por ejemplo, como el compuesto representado por la fórmula (S6), se conoce el ácido 4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzoico. Por ejemplo, como el compuesto representado por la fórmula (S8), se conoce el (2-aminoetil)carbamato de bencilo. El compuesto representado por la fórmula (S7) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (S6) con el compuesto representado por la fórmula (S8). Esta reacción puede llevarse a cabo según el método de producción 1(2).

(2) El compuesto representado por la fórmula (S7a) puede producirse desprotegiendo el compuesto representado por la fórmula (S7). Esta reacción puede llevarse a cabo según el método de producción 1(1).

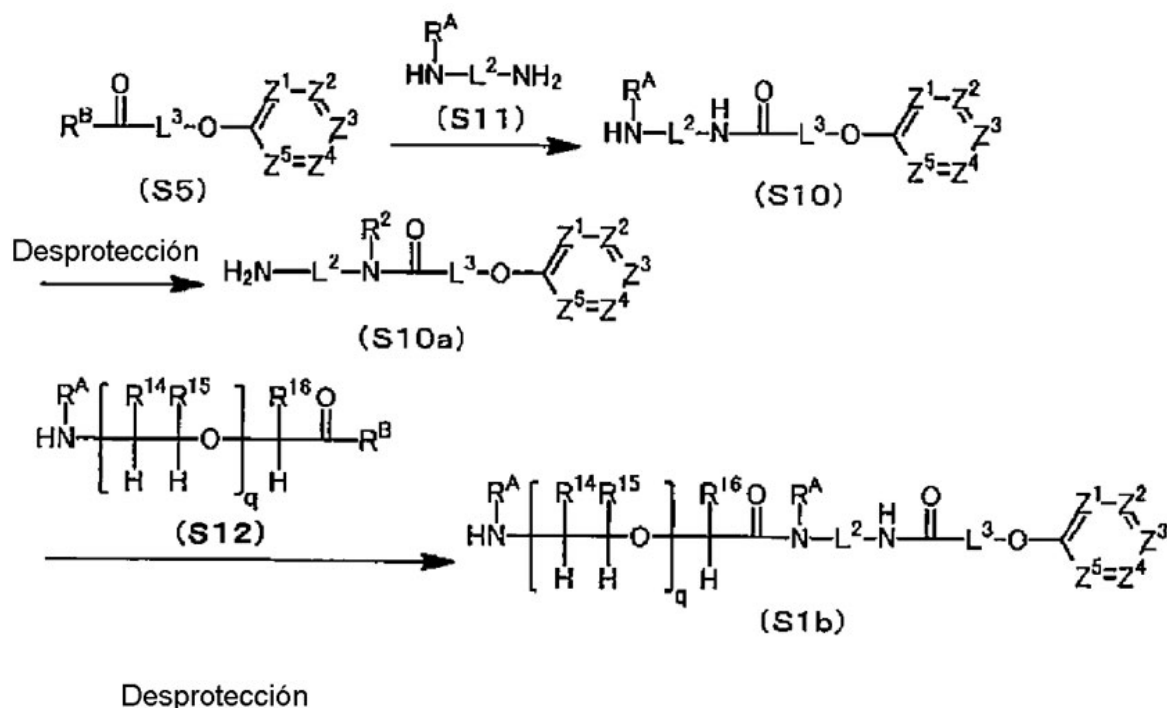
(3) El compuesto representado por la fórmula (S5a) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (S7a) con un compuesto representado por la fórmula (S9) en presencia de una base. Un disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado siempre que el disolvente no influya en la reacción. Los ejemplos del mismo incluyen éteres, ésteres, hidrocarburos halogenados, nitrilos y amidas. Estos disolventes pueden usarse como mezcla. Los ejemplos preferidos del disolvente incluyen hidrocarburos halogenados. Se prefiere más el cloruro de metileno. La cantidad de disolvente usada no está particularmente limitada y puede ser de 1 a 1.000 veces (v/p) la cantidad del compuesto representado por la fórmula (S7a).

Los ejemplos de la base usada, si se desea, en esta reacción incluyen bases inorgánicas y bases orgánicas. La cantidad de base usada puede ser de 1 a 50 veces, preferiblemente de 1 a 10 veces los moles del compuesto representado por la fórmula (S7a). La cantidad del compuesto representado por la fórmula (S9) usada no está particularmente limitada y puede ser de 1 a 50 veces, preferiblemente de 1 a 10 veces los moles del compuesto representado por la fórmula (S7a).

La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura de -30 a 100°C, preferiblemente de 0 a 50°C durante de 1 minuto a 72 horas.

En este método de producción, se describe la conversión de Z^3 . De la misma manera que este método, también puede convertirse Z^1 , Z^2 , Z^4 o Z^5 .

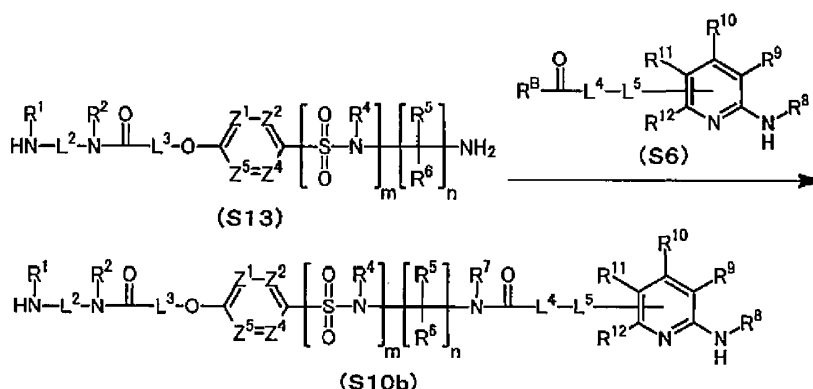
Método de producción B



en el que R^2 , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{A} , R^{B} , Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 , L^2 , L^3 y q son tal como se definieron anteriormente.

- 5 (1) Por ejemplo, como el compuesto representado por la fórmula (S11), se conoce el (2-aminoetilo)carbamato de bencilo. El compuesto representado por la fórmula (S10) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (S5) con el compuesto representado por la fórmula (S11). Esta reacción puede llevarse a cabo según el método de producción 1(2).
- 10 (2) El compuesto representado por la fórmula (S10a) puede producirse desprotegiendo el compuesto representado por la fórmula (S10). Esta reacción puede llevarse a cabo según el método de producción 1(1).
- (3) Por ejemplo, como el compuesto representado por la fórmula (S12), se conocen el ácido Fmoc-cisteico y el ácido Fmoc-8-amino-3,6-dioxaoctanoico. El compuesto representado por la fórmula (S1b) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (S10a) con el compuesto representado por la fórmula (S12). Esta reacción puede llevarse a cabo según el método de producción 1(2).

Método de producción C



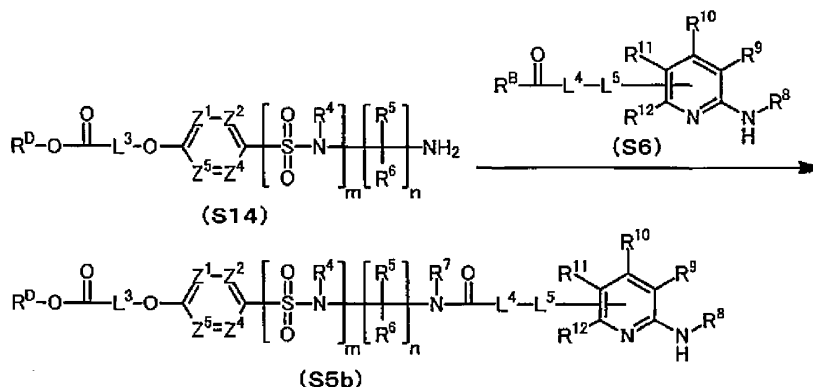
en el que R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{B} , Z^1 , Z^2 , Z^4 , Z^5 , L^2 , L^3 , L^4 , L^5 , m y n son tal como se definieron anteriormente.

- 25 Por ejemplo, como el compuesto representado por la fórmula (S6), se conoce el ácido 4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzoico. Por ejemplo, como el compuesto representado por la fórmula (S13), se conoce en (S)-3-amino-2-(4-(4-((2-(((benciloxi)carbonil)amino)etil)amino)-4-oxobutoxi)-2,6-dimetilfenilsulfonamido)propanoato de

metilo. El compuesto representado por la fórmula (S10b) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (S13) con el compuesto representado por la fórmula (S6). Esta reacción puede llevarse a cabo según el método de producción 1(2).

- 5 En este método de producción, se describe la conversión de Z³. De la misma manera que este método, también puede convertirse Z¹, Z², Z⁴ o Z⁵.

Método de producción D

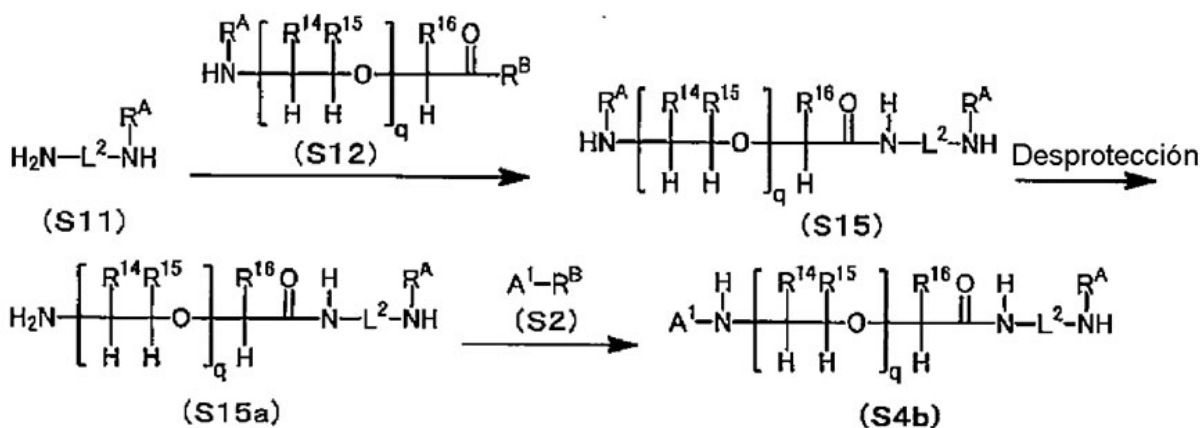


- 10 en el que R^D representa un grupo protector de carboxilo; y R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R^B, Z¹, Z², Z⁴, Z⁵, L³, L⁴, L⁵, m y n son tal como se definieron anteriormente.

- 15 El compuesto representado por la fórmula (S5b) puede producirse haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (S14) con el compuesto representado por la fórmula (S6). Esta reacción puede llevarse a cabo según el método de producción 1(2).

- 20 En este método de producción, se describe la conversión de Z³. De la misma manera que este método, también puede convertirse Z¹, Z², Z⁴ o Z⁵.

Método de producción E



- 25 en el que R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R^A, R^B, A¹, L² y q son tal como se definieron anteriormente.

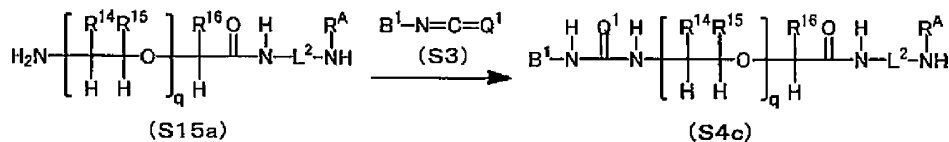
- 30 (1) El compuesto representado por la fórmula (S15) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (S11) con el compuesto representado por la fórmula (S12). Esta reacción puede llevarse a cabo según el método de producción 1(2).

(2) El compuesto representado por la fórmula (S15a) puede producirse desprotegiendo el compuesto representado por la fórmula (S15). Esta reacción puede llevarse a cabo según el método de producción 1(1).

- 35 (3) El compuesto representado por la fórmula (S4b) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto

representado por la fórmula (S15a) con el compuesto representado por la fórmula (S2). Esta reacción puede llevarse a cabo según el método de producción 1(2).

Método de producción F



en el que R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^A , B^1 , L^2 , Q^1 y q son tal como se definieron anteriormente.

El compuesto representado por la fórmula (S4c) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (S15a) con el compuesto representado por la fórmula (S3). Esta reacción puede llevarse a cabo según el método de producción 2.

Los compuestos obtenidos mediante los métodos de producción mencionados anteriormente pueden convertirse en otros compuestos, por ejemplo, mediante una reacción conocida *per se* en la técnica tal como condensación, adición, oxidación, reducción, dislocación, sustitución, halogenación, deshidratación o hidrólisis o mediante una combinación apropiada de estas reacciones.

Los compuestos obtenidos mediante los métodos de producción mencionados anteriormente pueden aislarse y purificarse mediante un método habitual, tal como extracción, cristalización, destilación o cromatografía en columna. Alternativamente, los compuestos obtenidos mediante los métodos de producción mencionados anteriormente pueden usarse directamente en las siguientes reacciones sin aislarlos.

Los compuestos obtenidos por los métodos de producción mencionados anteriormente y sus productos intermedios pueden tener grupos amino, hidroxilo o carboxilo. En este caso, las reacciones pueden llevarse a cabo con sus grupos protectores sustituidos de manera apropiada. Además, dos o más grupos protectores, si los hay, pueden desprotegerse selectivamente cada uno mediante una reacción conocida *per se* en la técnica.

Los compuestos usados en los métodos de producción mencionados anteriormente también pueden usarse como sales, si estos compuestos pueden estar en forma de sal. Los ejemplos de las sales incluyen las mismas que las ejemplificadas como la sal del compuesto representado por la fórmula (1).

Los compuestos usados en los métodos de producción mencionados anteriormente pueden tener isómeros (por ejemplo, isómeros ópticos, isómeros geométricos y tautómeros). En este caso, pueden usarse estos isómeros. Alternativamente, los compuestos usados en los métodos de producción mencionados anteriormente pueden ser solvatos, hidratos y cristales en diversas formas. En este caso, pueden usarse estos solvatos, hidratos y cristales en diversas formas.

El complejo del compuesto representado por la fórmula (1) o la sal del mismo con un metal puede producirse, por ejemplo, tal como se describe a continuación. El compuesto representado por la fórmula (1) o la sal del mismo y un ion de metal se mezclan en presencia de una disolución tampón para producir el complejo. La disolución tampón usada en esta reacción no está particularmente limitada siempre que la disolución tampón no influya en la reacción. Los ejemplos de la misma incluyen una disolución tampón de acetato de sodio, una disolución tampón de acetato de amonio, una disolución tampón de citrato de sodio y una disolución de tampón de citrato de amonio. El intervalo de pH de la disolución tampón es preferiblemente de 3 a 6. La temperatura de reacción y el tiempo de reacción difieren dependiendo de la combinación del compuesto representado por la fórmula (1) o la sal del mismo y un metal radiactivo y pueden ser de 0 a 150°C y de 5 a 60 minutos. El complejo obtenido mediante este método de producción puede aislarse y purificarse mediante un método habitual, tal como extracción, cristalización, destilación o cromatografía en columna. Cuando el metal es un metal radiactivo, el complejo también puede producirse según este método de producción. Sin embargo, el metal radiactivo emite radiación y el metal radiactivo se encuentra en cantidades traza. Teniendo en cuenta estos factores, deben tenerse en cuenta las siguientes cosas. No se prefiere una prolongación innecesaria del tiempo de reacción debido a la posibilidad de provocar la descomposición de un compuesto por la radiación. Normalmente, puede obtenerse un compuesto marcado con un rendimiento radioquímico superior al 80%. Si es necesaria una mayor pureza, el compuesto puede purificarse mediante un método tal como cromatografía de líquidos preparativa, CCF preparativa, diálisis, extracción en fase sólida y/o ultrafiltración. Además, un complejo de fluoruro de metal, que es un conjugado de un fluoruro y un metal, puede considerarse un metal y hacerse reaccionar con el compuesto representado por la fórmula (1) o la sal del mismo para producir el complejo. Esta reacción puede llevarse a cabo mediante un método descrito, por ejemplo, en el documento JP-B-5388355. Para suprimir la descomposición por la radiación, se prefiere añadir un aditivo tal como ácido gálico, ácido ascórbico, alcohol bencílico, tocoferol, ácido gálico, éster de ácido gálico o α -tioglicerol.

El complejo del compuesto representado por la fórmula (1) o la sal del mismo con un metal de la presente invención

tiene una alta acumulación y persistencia en las células que expresan integrinas y presenta un rápido aclaramiento de la sangre. Por tanto, el complejo es útil como agente para diagnóstico o tratamiento, etc., de una enfermedad en la que participa una integrina.

5 En el caso de usar el compuesto representado por la fórmula (1) o la sal del mismo de la presente invención como agente para diagnóstico o tratamiento, etc., el compuesto o la sal se usa preferiblemente como complejo de metal. Los ejemplos de un complejo de metal de este tipo incluyen los siguientes complejos en función del uso.

10 Los ejemplos del complejo útil como agente para diagnóstico mediante resonancia magnética nuclear o similar incluyen complejos que contienen un ion de metal que presenta paramagnetismo (por ejemplo, un ion paramagnético de un metal seleccionado del grupo que consiste en Co, Mn, Cu, Cr, Ni, V, Au, Fe, Eu, Gd, Dy, Tb, Ho y Er) como componente de metal.

15 Los ejemplos del complejo útil como agente para diagnóstico mediante rayos X o similar incluyen complejos que contienen un ion de metal que absorbe rayos X (por ejemplo, un ion de un metal seleccionado del grupo que consiste en Re, Sm, Ho, Lu, Pm, Y, Bi, Pb, Os, Pd, Gd, La, Au, Yb, Dy, Cu, Rh, Ag e Ir) como componente de metal.

20 Los ejemplos del complejo útil como agente para radiodiagnóstico, radioterapia o similar incluyen complejos que contienen un ion de metal radiactivo (por ejemplo, un ion de un metal radiactivo seleccionado del grupo que consiste en complejo de aluminio-¹⁸F, complejo de galio-¹⁸F, complejo de indio-¹⁸F, complejo de lutecio-¹⁸F, complejo de talio-¹⁸F, ⁴⁴Sc, ⁴⁷Sc, ⁵¹Cr, ^{52m}Mn, ⁵⁵Co, ⁵⁷Co, ⁵⁸Co, ⁵²Fe, ⁵⁹Fe, ⁶⁰Co, ⁶²Cu, ⁶⁴Cu, ⁶⁷Cu, ⁶⁷Ga, ⁶⁸Ga, ⁷²As, ⁷²Se, ⁷³Se, ⁷⁵Se, ⁷⁶As, ⁸²Rb, ⁸²Sr, ⁸⁵Sr, ⁸⁹Sr, ⁸⁹Zr, ⁸⁶Y, ⁸⁷Y, ⁹⁰Y, ⁹⁵Tc, ^{99m}Tc, ¹⁰³Ru, ¹⁰³Pd, ¹⁰⁵Rh, ¹⁰⁹Pd, ¹¹¹In, ^{114m}In, ^{117m}Sn, ¹¹¹Ag, ^{113m}In, ¹⁴⁰La, ¹⁴⁹Pm, ¹⁴⁹Tb, ¹⁵²Tb, ¹⁵⁵Tb, ¹⁶¹Tb, ¹⁵³Sm, ¹⁵⁹Gd, ¹⁶⁵Dy, ¹⁶⁶Dy, ¹⁶⁶Ho, ¹⁶⁵Er, ¹⁶⁹Yb, ¹⁷⁵Yb, ¹⁷⁷Lu, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ¹⁹²Ir, ¹⁹⁷Hg, ¹⁹⁸Au, ¹⁹⁹Au, ²⁰¹Tl, ²⁰³Hg, ²¹¹At, ²¹²Bi, ²¹²Pb, ²¹³Bi, ²¹⁷Bi, ²²³Ra, ²²⁵Ac y ²²⁷Th) como componente de metal.

25 El metal radiactivo es preferiblemente un metal radiactivo citotóxico para su uso en un agente para tratamiento o similar, y es preferiblemente un metal radiactivo no citotóxico para su uso en un agente para diagnóstico o similar.

30 Los ejemplos del metal radiactivo no citotóxico para su uso en un agente para diagnóstico o similar incluyen núclidos emisores de rayos gamma y núclidos emisores de positrones (por ejemplo, complejo de aluminio-¹⁸F, complejo de galio-¹⁸F, complejo de indio-¹⁸F, complejo de lutecio-¹⁸F, complejo de talio-¹⁸F, ^{99m}Tc, ¹¹¹In, ^{113m}In, ^{114m}In, ⁶⁷Ga, ⁶⁸Ga, ⁸²Rb, ⁸⁶Y, ⁸⁷Y, ¹⁵²Tb, ¹⁵⁵Tb, ²⁰¹Tl, ⁵¹Cr, ⁵²Fe, ⁵⁷Co, ⁵⁸Co, ⁶⁰Co, ⁸²Sr, ⁸⁵Sr, ¹⁹⁷Hg, ⁴⁴Sc, ⁶²Cu, ⁶⁴Cu o ⁸⁹Zr). Se prefiere complejo de aluminio-¹⁸F, ¹¹¹In, ⁶⁷Ga, ⁶⁸Ga, ⁶⁴Cu o ⁸⁹Zr desde el punto de vista de la semivida, la energía de radiación y la fácil reacción de marcaje, etc.

35 Los ejemplos del metal radiactivo citotóxico para su uso en un agente para tratamiento o similar incluyen núclidos emisores de rayos alfa y núclidos emisores de rayos beta. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen ⁹⁰Y, ^{114m}In, ^{117m}Sn, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ⁶⁴Cu, ⁶⁷Cu, ⁵⁹Fe, ⁸⁹Sr, ¹⁹⁸Au, ²⁰³Hg, ²¹²Pb, ¹⁶⁵Dy, ¹⁰³Ru, ¹⁴⁹Tb, ¹⁶¹Tb, ²¹²Bi, ¹⁶⁶Ho, ¹⁶⁵Er, ¹⁵³Sm, ¹⁷⁷Lu, ²¹³Bi, ²²³Ra, ²²⁵Ac o ²²⁷Th. Entre estos metales radiactivos, se prefiere ⁶⁴Cu, ⁶⁷Cu, ⁹⁰Y, ¹⁵³Sm, ¹⁶⁶Ho, ¹⁷⁷Lu o ²²⁵Ac desde el punto de vista de la semivida, la energía de radiación, la fácil reacción de marcaje y la estabilidad del complejo.

40 El agente para diagnóstico o tratamiento, etc., de la presente invención puede proporcionarse mediante cualquiera de un método para proporcionar una preparación ya marcada que contiene el complejo del compuesto representado por la fórmula (1) o la sal del mismo con un metal y un método para proporcionar una preparación de kit que contiene el compuesto representado por la fórmula (1) o la sal del mismo. Cuando el agente para diagnóstico o tratamiento se proporciona como una preparación ya marcada, el agente que contiene el complejo ya marcado puede usarse directamente en la administración. Cuando el agente se proporciona como una preparación de kit, el agente se marca con un metal radiactivo deseado en entornos clínicos y luego se usa en la administración. La preparación de kit se presenta en forma de disolución acuosa o preparación liofilizada. El uso de la preparación de kit elimina la necesidad de una etapa de purificación especial, y puede prepararse una disolución de reacción justo antes de su uso como disolución de dosificación simplemente realizando la reacción mediante la adición de un metal radiactivo obtenido de un generador almacenado regularmente en entornos clínicos o un metal radiactivo proporcionado por un fabricante de fármacos además de o en conjunto con la preparación de kit.

55 El agente de tratamiento, etc., de la presente invención puede usarse en combinación con otro agente anticancerígeno. Los ejemplos de tal agente anticancerígeno incluyen agentes alquilantes, antimetabolitos, inhibidores de microtúbulos, antibióticos anticancerígenos, inhibidores de topoisomerasas, preparaciones de platino, fármacos de direccionamiento molecular, hormonas y productos biológicos. Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen agentes anticancerígenos de mostaza nitrogenada tales como ciclofosfamida, agentes anticancerígenos de nitrosourea tales como ranimustina y dacarbazina. Los ejemplos de antimetabolitos incluyen 5-FU, UFT, carmofur, capecitabina, tegafur, TS-1, gemcitabina y citarabina. Los ejemplos de inhibidores de microtúbulos incluyen agentes anticancerígenos alcaloides tales como vincristina y agentes anticancerígenos de taxano tales como docetaxel y paclitaxel. Los ejemplos de antibióticos anticancerígenos incluyen mitomicina C, doxorubicina, epirubicina, daunorubicina y bleomicina. Los ejemplos de inhibidores de topoisomerasas incluyen irinotecán y nogitecán que tienen un efecto inhibidor de la topoisomerasa I, y etopósido que tiene un efecto inhibidor de la topoisomerasa II. Los ejemplos de preparaciones de platino incluyen cisplatino, Paraplatin, nedaplatino y oxaliplatino. Los ejemplos de fármacos de direccionamiento

molecular incluyen trastuzumab, rituximab, imatinib, gefitinib, erlotinib, bevacizumab, cetuximab, panitumumab, bortezomib, sunitinib, sorafenib, crizotinib y regorafenib. Los ejemplos de hormonas incluyen dexametasona, finasterida y tamoxifeno. Los ejemplos de productos biológicos incluyen interferones α , β y γ e interleucina 2.

El agente para tratamiento, etc., de la presente invención puede usarse en combinación con una terapia contra el cáncer y puede usarse en combinación con una operación quirúrgica, así como con radioterapia (incluyendo la terapia con bisturí de rayos gamma, la terapia con el sistema robótico Cyberknife, la terapia por captura neutrónica de boro, radioterapia protónica y radioterapia con partículas pesadas), cirugía con ecografía focalizada guiada por RM, crioterapia, ablación por radiofrecuencia, terapia de inyección percutánea de etanol, embolización arterial, o similar.

Los ejemplos de la enfermedad seleccionada como diana por el agente para diagnóstico o tratamiento, etc., de la presente invención incluyen enfermedades de mamíferos (incluyendo humanos) en las que participa una integrina. Los ejemplos de enfermedades en las que participa una integrina incluyen cáncer, enfermedad isquémica, trombosis, infarto de miocardio, arteriosclerosis, angina de pecho, inflamación, osteólisis, osteoporosis, retinopatía diabética, degeneración macular, miopía, histoplasmosis ocular, artritis reumatoide, osteoartropatía, glaucoma rubeótico, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, psoriasis y reestenosis. El tipo de cáncer no está particularmente limitado. Los ejemplos del mismo incluyen cáncer de recto, cáncer de colon, cáncer de intestino grueso, cáncer colorrectal con poliposis familiar, cáncer colorrectal hereditario sin poliposis, cáncer de esófago, cáncer bucal, cáncer de labio, cáncer de laringe, cáncer de hipofaringe, cáncer de lengua, cáncer de glándulas salivales, cáncer de estómago, adenocarcinoma, cáncer de tiroides medular, carcinoma de tiroides papilar, cáncer de riñón, cáncer de parénquima renal, cáncer de ovario, cáncer de cuello, cáncer de cuerpo uterino, cáncer de endometrio, coriocarcinoma, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de testículo, cáncer de mama, cáncer ureteral, cáncer de piel, melanoma, tumor cerebral, glioblastoma, astrocitoma, meningioma, meduloblastoma, tumor neuroectodérmico periférico, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de Burkitt, leucemia linfática aguda (LLA), leucemia linfática crónica (LLC), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia de células T del adulto, cáncer hepatocelular, cáncer de vesícula biliar, cáncer de vías biliares, cáncer biliar, cáncer bronquial, cáncer de pulmón (cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, etc.), mieloma múltiple, basalioma, teratoma, retinoblastoma, neuroblastoma, melanoma corioideo, seminoma, rabdomiosarcoma, craneofaringioma, osteosarcoma, condrosarcoma, miosarcoma, liposarcoma, fibrosarcoma, sarcoma de Ewing y plasmocitoma. El agente para diagnóstico o tratamiento, etc., de la presente invención se usa preferiblemente para la supresión de cáncer sólido, preferiblemente cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, glioblastoma, melanoma maligno, cáncer de páncreas o cáncer de próstata.

El agente para el tratamiento, etc., de la presente invención puede usarse para suprimir el cáncer administrando una cantidad eficaz del mismo a un mamífero, incluyendo un humano. En el caso de usar el agente como agente anticancerígeno, su efecto tiene el sentido más amplio que incluye tanto un efecto profiláctico de prevención, por ejemplo, de la aparición, metástasis o implantación de cáncer, o recidiva, como un efecto terapéutico de inhibición de la progresión del cáncer o mejora de síntomas al suprimir el crecimiento de células cancerosas o reducir el tamaño del tumor, y no debe interpretarse de manera restrictiva en ningún caso.

Para el uso farmacéutico del complejo del compuesto representado por la fórmula (1) o la sal del mismo con un metal de la presente invención, habitualmente, el complejo puede mezclarse apropiadamente con un aditivo farmacológicamente aceptable. Los ejemplos del aditivo incluyen excipientes, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, correctores, colorantes, agentes aromatizantes, tensioactivos, agentes de recubrimiento, estabilizadores y plastificantes. Los ejemplos de excipientes incluyen: alcoholes de azúcar tales como eritritol, manitol, xilitol y sorbitol; sacáridos tales como sacarosa, azúcar en polvo, lactosa y glucosa; ciclodextrinas tales como α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina y sulfobutil éter de β -ciclodextrina sódica; celulosas tales como celulosa cristalina y celulosa microcristalina; y almidones tales como almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado. Los ejemplos de disgregantes incluyen carmelosa, carmelosa cálcica, croscarmelosa sódica, carboximetilalmidón sódico, crospovidona, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y almidón parcialmente pregelatinizado. Los ejemplos de aglutinantes incluyen hidroxipropilcelulosa, carmelosa sódica y metilcelulosa. Los ejemplos de lubricantes incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, dióxido de silicio hidratado, ácido silícico anhidro ligero y éster de ácido graso de sacarosa. Los ejemplos de correctores incluyen aspartamo, sacarina, estevia, taumatina y acesulfamo potásico. Los ejemplos de colorantes incluyen dióxido de titanio, óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo, óxido de hierro negro, colorante alimentario rojo n.º 102, colorante alimentario amarillo n.º 4 y colorante alimentario amarillo n.º 5. Ejemplos de agentes aromatizantes incluyen: aceites esenciales tales como aceite de naranja, aceite de limón, aceite de menta piperita y aceite de pino; extractos tales como extracto de naranja y extracto de menta piperita; aromas tales como aroma a cereza, aroma a vainilla y aroma a fruta; aromas en polvo tales como micrón de manzana, micrón de plátano, micrón de melocotón, micrón de fresa y micrón de naranja; vainillina; y etilvainillina. Los ejemplos de tensioactivos incluyen laurilsulfato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio, polisorbato y aceite de ricino hidrogenado-polioxietileno. Los ejemplos de agentes de recubrimiento incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, copolímero de metacrilato de aminoalquilo E, copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS, etilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímero de ácido metacrílico L, copolímero de ácido metacrílico LD y copolímero de ácido metacrílico S. Los ejemplos de los estabilizadores incluyen ácido genticónico, ácido ascórbico, alcohol bencílico, tocoferol, ácido gálico, éster de ácido gálico y α -tioglicerol. Los

ejemplos de plastificantes incluyen citrato de trietilo, macrogol, triacetina y propilenglicol. Puede usarse cualquiera de estos aditivos o dos o más de los mismos en combinación. Estos aditivos no están particularmente limitados por su contenido y pueden estar contenidos apropiadamente para ejercer adecuadamente sus efectos según cada propósito. Una preparación de este tipo puede administrarse por vía oral o por vía parenteral en forma de comprimido, cápsula, polvos, un jarabe, gránulos, una pastilla, una suspensión, una emulsión, una disolución, una preparación en polvo, un supositorio, colirios, gotas nasales, gotas para los oídos, un parche, una pomada o una inyección según un método de rutina. La administración, la dosis y el número de dosis pueden seleccionarse apropiadamente según la edad, el peso corporal y los síntomas de un paciente. Habitualmente, la preparación puede administrarse por vía oral o por vía parenteral (por ejemplo, mediante inyección, mediante un goteo intravenoso y mediante administración en un sitio rectal) a un adulto.

En el caso de usar el metal radiactivo, los ejemplos de su tipo pueden incluir núclidos emisores de rayos alfa, núclidos emisores de rayos beta, núclidos emisores de rayos gamma y núclidos emisores de positrones. Se prefiere un núclido emisor de rayos beta (es decir, un núclido que emite rayos β) como agente para el tratamiento, etc.

El agente para diagnóstico, etc., de la presente invención puede usarse en la obtención de imágenes de la expresión de integrinas. En presencia de un tumor o un neovaso que expresa la proteína integrina en el cuerpo, el complejo del compuesto representado por la fórmula (1) o la sal del mismo con un metal de la presente invención se acumula en el tumor o similar. Por tanto, pueden obtenerse imágenes del tumor mediante la detección de radiación usando un instrumento tal como un aparato de tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT), un aparato de tomografía por emisión de positrones (PET) o una cámara de centelleo. Antes del tratamiento, la expresión de integrinas o la presencia o ausencia de acumulación anómala de integrinas en tejidos normales se confirma mediante la administración del fármaco de diagnóstico. Como resultado, puede determinarse la aplicabilidad de un fármaco terapéutico, o puede suponerse que el fármaco terapéutico es más eficaz para el tumor del que se obtienen imágenes que tiene una mayor acumulación. Además, el complejo del compuesto representado por la fórmula (1) o la sal del mismo con un metal de la presente invención puede usarse en la determinación de un efecto terapéutico. El fármaco de diagnóstico de la presente invención se administra a un paciente que ha recibido el fármaco terapéutico de la presente invención o cualquiera de los otros tratamientos para obtener imágenes de un tumor. La disminución o el aumento del tamaño del tumor puede determinarse observando cambios en la acumulación a lo largo del tiempo.

La dosis del agente para el tratamiento, etc., de la presente invención difiere dependiendo de la edad, el sexo y los síntomas del paciente, la vía de administración, el número de dosis y la forma de dosificación. En general, la dosis de la composición farmacéutica puede seleccionarse, por ejemplo, dentro del intervalo de 0,0000001 mg a 100 mg por kg de peso corporal para una dosis, aunque la dosis según la presente invención no se limita a lo mismo. Una dosis en un adulto puede ser de 18,5 MBq a 7400 MBq en términos de la cantidad de radiactividad.

La dosis del agente para diagnóstico, etc., de la presente invención también difiere dependiendo de la edad, el sexo y los síntomas de un paciente, la vía de administración, el número de dosis y la forma de dosificación. En general, la dosis de la composición farmacéutica puede seleccionarse, por ejemplo, dentro del intervalo de 0,0000001 mg a 100 mg por kg de peso corporal para una dosis, aunque la dosis según la presente invención no se limita a lo mismo. Una dosis en un adulto puede ser de 111 MBq a 740 MBq en términos de la cantidad de radiactividad.

Ejemplos

A continuación, se describirá la presente invención con más detalle con referencia a los ejemplos de referencia, los ejemplos y los ejemplos de prueba. Sin embargo, no se pretende que la presente invención quede limitada por ellos.

El vehículo usado en la cromatografía en columna de gel de sílice fue gel de sílice 60N (esférico/neutro) de 63 a 210 μm (Kanto Chemical Co., Inc.), a menos que se especifique de otro modo. Una razón de mezclado para un eluyente es una razón volumétrica. Por ejemplo, "hexano/acetato de etilo = de 90/10 a 50/50" significa que se cambió un eluyente de "hexano: acetato de etilo = 90:10" a un eluyente de "hexano: acetato de etilo = 50:50".

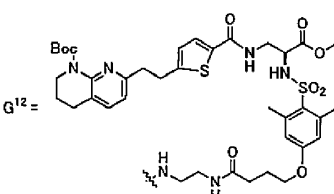
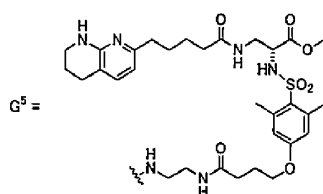
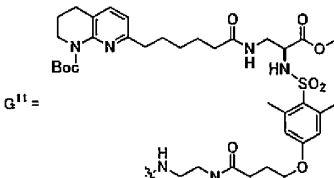
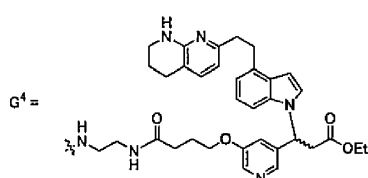
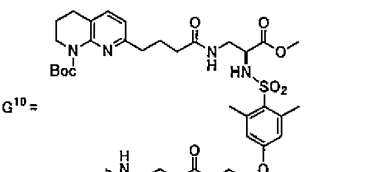
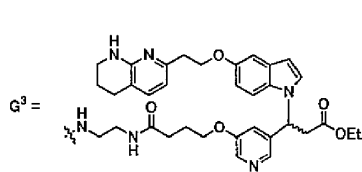
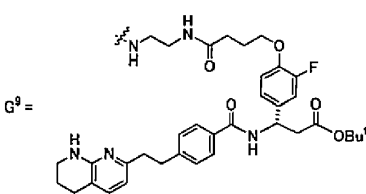
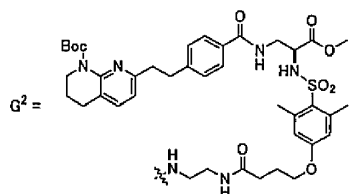
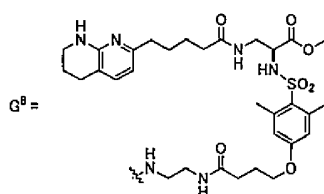
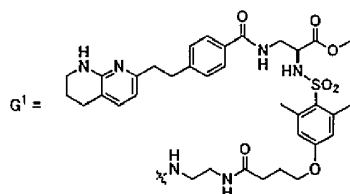
Se midieron espectros de ^1H -RMN usando tetrametilsilano como patrón interno y el modelo AV300 de Bruker (Bruker Corp.) o JNM-AL400 de JEOL (JEOL Ltd.), y se indicaron los valores de δ en ppm.

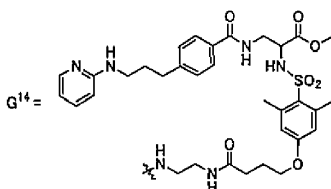
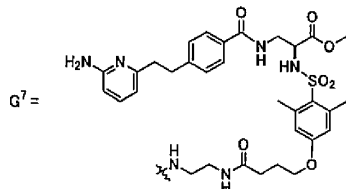
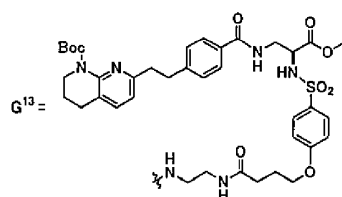
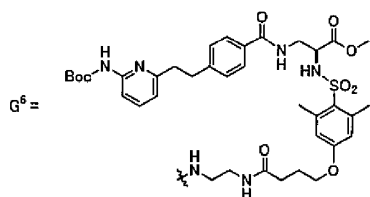
Para el análisis por HPLC, se llevó a cabo la medición usando el sistema de HPLC Nexera (Shimadzu Corp.) (columna: TSKgel ODS-100Z (Tosoh Corp.), disolvente: disolución A = ácido fórmico al 0,1%/agua, disolución B = ácido fórmico al 0,1%/metanol/acetronitrilo (4:1), ciclo de gradiente: 0,0 min (disolución A/disolución B = 90/10), 30 min (disolución A/disolución B = 0/100), 40 min (disolución A/disolución B = 0/100), velocidad de flujo: 1,0 ml/min) o sistema 600E de Waters (Waters Corp.) (columna: SunFire C180BD 4,6 $\times$ 150 mm (Waters Corp.) y CAPCELL PAK C18MG 4,6 $\times$ 150 mm (Shiseido Japan Co., Ltd.), ciclo de gradiente: 0,0 min (disolución A/disolución B = 80/20), 10 min (disolución A/disolución B = 0/100), 15 min (disolución A/disolución B = 0/100), velocidad de flujo: 1,0 ml/min), a menos que se especifique de otro modo. Si se usaron diferentes condiciones de análisis para la separación de isómeros ópticos o similar, se describieron las condiciones en los ejemplos. Se llevó a cabo HPLC preparativa usando el sistema 600E de Waters (Waters Corp.) (columna: SunFire Prep C18 OBD 30 $\times$ 150 mm (Waters Corp.) o SunFire Prep C18 OBD 19 $\times$ 150 mm (Waters Corp.), disolvente: disolución A = ácido fórmico al 0,1%/agua, disolución B = ácido fórmico al

0,1%/metanol:acetonitrilo (4:1) o disolvente: disolución A = disolución acuosa de acetato de amonio 10 mmol/l, disolución B = acetato de amonio 10 mmol/l/metanol:acetonitrilo (4:1), a menos que se especifique de otro modo. Se realizó el análisis por CCF usando gel de sílice 60F₂₅₄ (Merck KGaA) o RP-18F₂₅₄ (Merck KGaA), a menos que se especifique de otro modo.

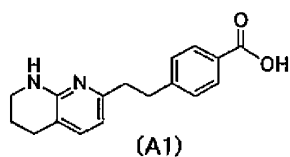
Para el análisis por EM y CL/EM, se llevó a cabo la medición usando LCMS-2010EV (Shimadzu Corp.) (columna: SunFire C18 4,6 × 150 mm (Waters Corp.), disolvente: disolución A = ácido fórmico al 0,1%/agua, disolución B = ácido fórmico al 0,1%/metanol:acetonitrilo (4:1), ciclo de gradiente: 0,0 min (disolución A/disolución B = 80/20), 10,0 min (disolución A/disolución B = 0/100), 15,0 min (disolución A/disolución B = 0/100), velocidad de flujo: 1 ml/min) o sistema de CL/EM ACQUITY SQD (Waters Corp.) (columna: BEHC18 2,1 × 30 mm (Waters Corp.), disolución A = ácido fórmico al 0,1%/agua, disolución B = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo, ciclo de gradiente: 0,0 min (disolución A/disolución B = 95/5), 2,0 min (disolución A/disolución B = 5/95), 3,0 min (disolución A/disolución B = 5/95), velocidad de flujo: 0,5 ml/min). Se indicó el tiempo de retención (min) mediante *t_r* (min), y se detectaron picos de iones positivos y negativos de ESI. Se midieron los espectros de EM de algunos compuestos de alto peso molecular usando el espectrómetro de masas Q-TOF Premier (Waters Corp.).

Cada abreviatura tiene el siguiente significado: Bn: bencilo, Boc: terc-butoxicarbonilo, ^tBu: terc-butilo, DIEA: N,N-diisopropiletilamina, DMAc: N,N-dimetilacetamida, DMAP: 4-dimetilaminopiridina, DMF: N,N-dimetilformamida, DMFDA: dimetilacetal de N,N-dimetilformamida, DMSO: dimetilsulfóxido, Et: etilo, Fmoc: 9-fluorenilmetiloxycarbonilo, HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, HBTU: hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-1,1,3,3-tetrametiluronio, NMP: N-metilpirrolidona, TBS: terc-butildimetilsililo, TFA: ácido trifluoroacético, THF: tetrahidrofurano y Z: benciloxycarbonilo



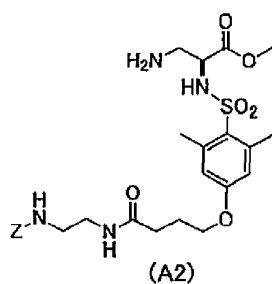


5 Ejemplo de referencia 1



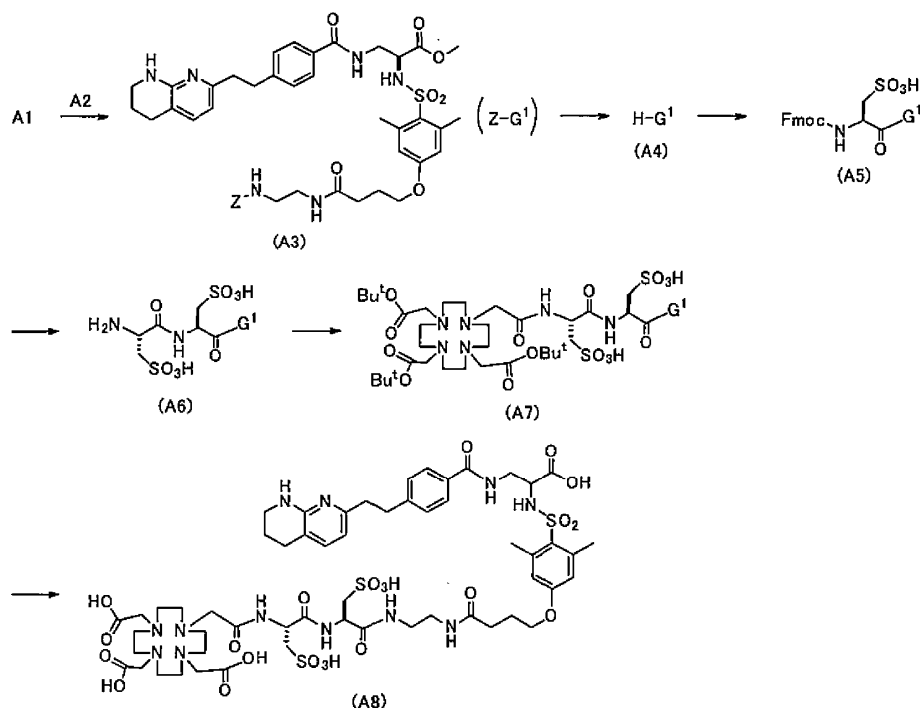
10 Se obtuvo el compuesto (A1) según el método descrito en Journal of Medicinal Chemistry, 2000, vol. 43, págs. 3736-3745.

Ejemplo de referencia 2



15 Se obtuvo el compuesto (A2) según el método descrito en Bioconjugate chemistry, 2006, vol. 17, págs. 1294-1313.

Ejemplo 1



(1) A una disolución del compuesto (A2) (130 mg), el compuesto (A1) (57,0 mg) y DIEA (250 μ l) en DMF (2 ml), se le añadió una disolución de HBTU (85,5 mg) en DMF (0,5 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le añadieron agua (500 μ l) y acetonitrilo (2 ml) y se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (A3) (152 mg). tr (min) de CL/EM (SunFire): 9,43 EM (ESI, m/z): 829,10 [M+H]⁺, 827,15 [M-H]⁻

(2) Se pusieron el compuesto (A3) (27,8 mg), metanol (10 ml) y Pd al 10%/C (10 mg) en un tubo sellado y se agitaron durante 3 horas en una atmósfera de hidrógeno de 0,5 MPa. Se retiró por filtración la materia insoluble y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto (A4) (20,8 mg). tr (min) de CL/EM (SunFire): 6,09 EM (ESI, m/z): 695,10 [M+H]⁺, 693,10 [M-H]⁻

(3) A una disolución del compuesto (A4) (58,5 mg), ácido Fmoc-cisteico (65,9 mg) y DIEA (100 μ l) en DMF (0,8 ml), se le añadió una disolución de HBTU (63,7 mg) en DMF (0,3 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le añadió agua (100 μ l) y se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (A5) (43,4 mg). tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 1,32 EM (ESI, m/z): 1068,6 [M+H]⁺, 1066,6 [M-H]⁻

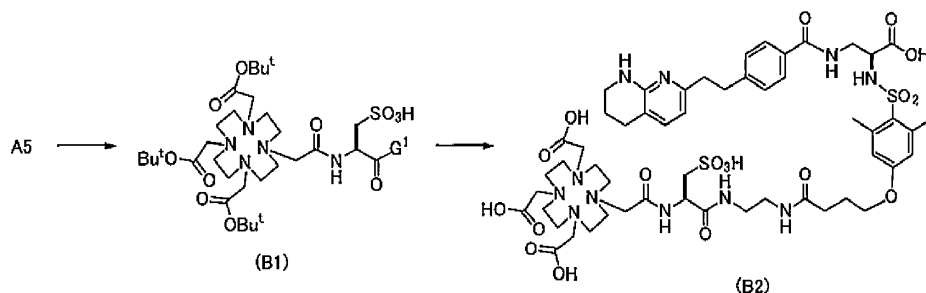
(4) A una disolución del compuesto (A5) (26,5 mg) en DMF (0,5 ml), se le añadió dietilamina (0,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al aceite obtenido, se le añadieron ácido Fmoc-cisteico (19,4 mg), DMF (0,6 ml) y DIEA (100 μ l), luego, se añadió una disolución de HBTU (18,8 mg) en DMF (150 μ l) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 70 minutos. Se le añadió agua (100 μ l) y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Luego, se añadieron DMF (0,5 ml) y dietilamina (0,5 ml) al residuo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida y luego se retiró por filtración la materia insoluble. Se añadió al residuo una disolución acuosa de acetonitrilo al 50% (300 μ l) y se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (A6) (15,6 mg). tr (min) de CL/EM (SunFire): 9,56 EM (ESI, m/z): 997,15 [M+H]⁺, 995,20 [M-H]⁻

(5) A una disolución de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacetato de tri-terc-butilo (14,0 mg) y DIEA (50 μ l) en DMF (200 μ l), se añadió una disolución de HBTU (9,0 mg) en DMF (100 μ l) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 minutos. Luego, se añadió la mezcla de reacción a una disolución del compuesto (A6) (15,6 mg) y DIEA (10 μ l) en DMF (200 μ l) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le añadieron agua (100 μ l) y acetonitrilo (100 μ l) y se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (A7) (10,5 mg). tr (min) de CL/EM (SunFire): 10,74 EM (ESI, m/z): 685,15 [M+2H]²⁺

(6) Se agitó una mezcla del compuesto (A7) (5,4 mg), THF (450 μ l), agua (100 μ l) y una disolución acuosa de hidróxido de litio 3 mol/l (100 μ l) a temperatura ambiente durante 75 minutos. Se le añadió TFA y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadió TFA/trietilsilano (95/5) (1 ml) y se agitó la mezcla durante 1,5 horas. Luego, se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadieron una disolución acuosa de acetonitrilo al 50% (200 μ l) y TFA (10 μ l) y se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (A8) (4,2 mg). tr (min) de CL/EM (SunFire): 10,74 EM (ESI, m/z): 685,15

[M+2H]²⁺

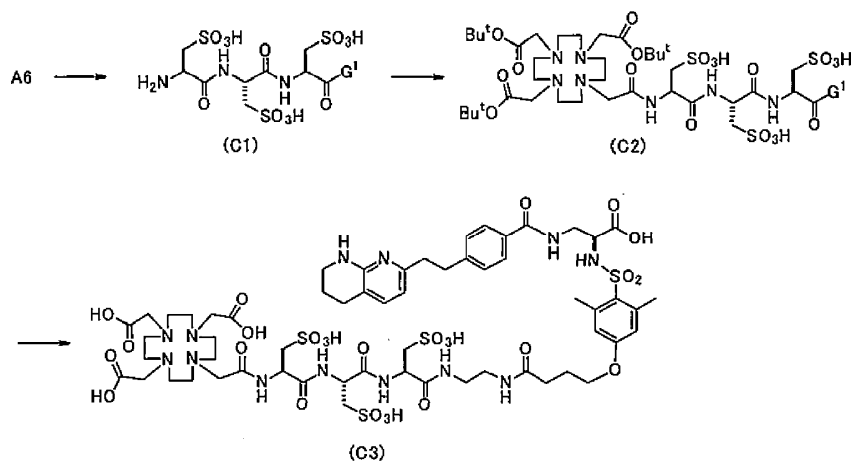
Ejemplo 2



(1) A una disolución del compuesto (A5) (8,8 mg) en DMF (0,5 ml), se le añadió dietilamina (0,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 150 minutos. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al residuo, se le añadieron DMF (0,2 ml) y DIEA (10 μ l), luego se añadió una disolución de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacetato de tri-terc-butilo (7,1 mg), DMF (0,1 ml), DIEA (20 μ l) y HBTU (4,5 mg) en DMF (45 μ l) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se le añadieron 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacetato de tri-terc-butilo (7,0 mg), DMF (50 μ l), DIEA (20 μ l), HBTU (4,5 mg) y DMF (50 μ l) y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se le añadieron agua (100 μ l) y una disolución acuosa de acetonitrilo al 50% (400 μ l) y se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (B1) (10,0 mg). tr (min) de CL/EM (SunFire): 8,89 EM (ESI, m/z): 701,25 [M+2H]²⁺, 1399,20 [M-H]⁻

(2) Al compuesto (B1) (2,4 mg), se le añadieron THF (0,7 ml), agua (0,1 ml) y una disolución acuosa de hidróxido de litio 3 mol/l (100 μ l) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se le añadió TFA y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se añadió TFA/trietilsilano (95/5) (1 ml) al residuo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó por destilación el TFA a presión reducida. Se añadió al residuo una disolución acuosa de acetonitrilo al 20% (1,2 ml) y se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (B2) (1,8 mg). tr (min) de CL/EM (SunFire): 8,14 EM (ESI, m/z): 609,90 [M+2H]²⁺, 1217,05 [M-H]⁻

Ejemplo 3



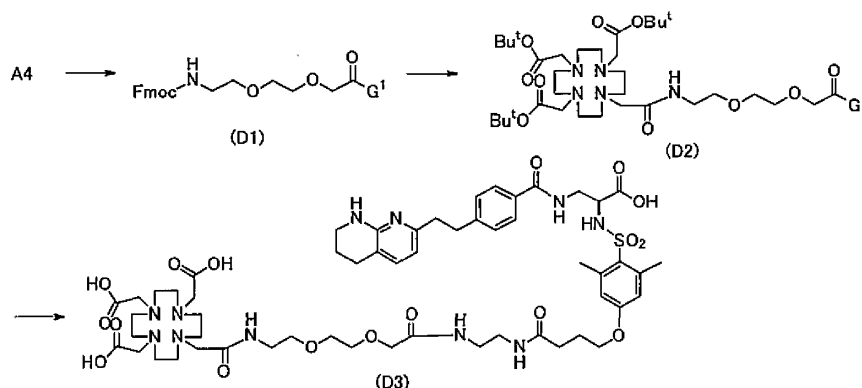
(1) Al compuesto (A6) (21,5 mg), se le añadieron Fmoc-ácido cisteico (21,1 mg), DMF (0,8 ml) y DIEA (30 μ l), luego se añadió una disolución de HBTU (19,7 mg) en DMF (200 μ l), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 70 minutos. Se le añadieron agua (200 μ l) y dietilamina (0,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida y luego se añadió al residuo una disolución acuosa de acetonitrilo al 50% (0,6 ml). Se retiró por filtración la materia insoluble y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (C1) (15,0 mg). tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 0,91 EM (ESI, m/z): 1148,4 [M+H]⁺, 1146,4 [M-H]⁻

(2) Al compuesto (C1) (7,2 mg), se le añadieron una disolución acuosa de metanol al 50% (300 μ l) y una disolución 4 mol/l de cloruro de hidrógeno en dioxano (20 μ l) y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadieron 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacetato de tri-terc-butilo (12,6 mg), DMF (400 μ l) y DIEA (20 μ l), luego se añadió una disolución de HBTU (7,2 mg) en DMF (200 μ l) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le añadió HBTU (10,0 mg) y se agitó la mezcla durante 1 hora, seguido de

la adición de agua (300 μ l). Se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (C2) (4,1 mg). tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 1,16 EM (ESI, m/z): 852,3 $[M+2H]^{2+}$, 850,3 $[M-2H]^{2-}$

(3) Se agitó una mezcla del compuesto (C2) (4,1 mg), THF (1,3 ml), agua (150 μ l) y una disolución acuosa de hidróxido de litio 3 mol/l (150 μ l) a temperatura ambiente durante 140 minutos. Se le añadió TFA y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadió TFA/trietilsilano (95/5) (1 ml) y se agitó la mezcla durante 2 horas. Luego, se eliminó por destilación el TFA a presión reducida. Se añadió al residuo una disolución acuosa de acetato de amonio 10 mmol/l (800 μ l) y luego se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (C3) (2,3 mg). tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 0,93 EM (ESI, m/z): 759,7 $[M-2H]^{2-}$

Ejemplo 4

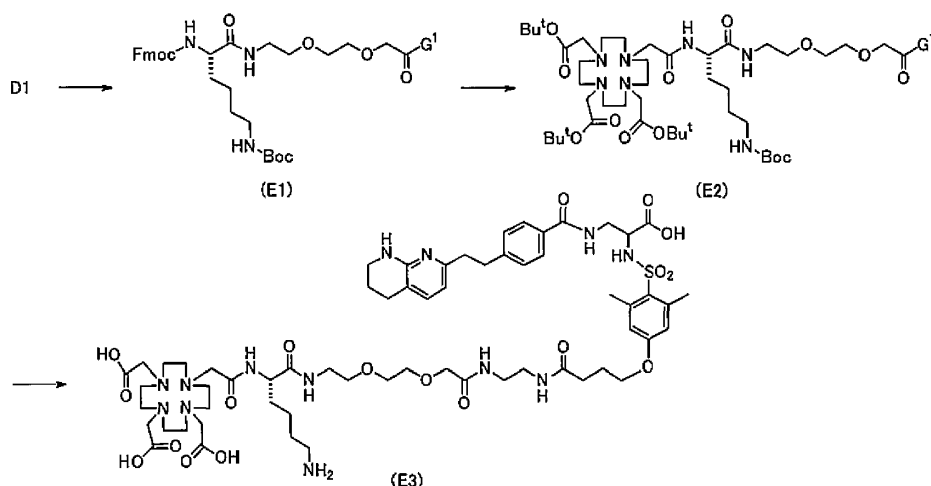


(1) A una disolución de ácido Fmoc-8-amino-3,6-dioxaoctanoico (31,0 mg), el compuesto (A4) (20,8 mg) y DIEA (50 μ l) en DMF (400 μ l), se añadió una disolución de HBTU (22,7 mg) en DMF (100 μ l) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le añadieron agua (100 μ l) y acetonitrilo (100 μ l) y se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (D1) (22,8 mg). tr (min) de CL/EM (SunFire): 9,81 EM (ESI, m/z): 531,95 $[M+2H]^{2+}$

(2) A una disolución del compuesto (D1) (7,5 mg) en DMF (0,5 ml), se le añadió dietilamina (0,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego, se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadieron 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacetato de tri-terc-butilo (8,1 mg), DMF (200 μ l) y DIEA (40 μ l), luego se añadió una disolución de HBTU (5,3 mg) en DMF (100 μ l) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le añadieron agua (100 μ l) y acetonitrilo (200 μ l) y se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener una fracción que contenía el compuesto (D2). tr (min) de CL/EM (SunFire): 8,36 EM (ESI, m/z): 698,10 $[M+2H]^{2+}$, 1392,50 $[M-H]^{-}$

(3) Se eliminó por destilación el disolvente de la fracción que contenía el compuesto (D2) obtenido en la etapa (2) a presión reducida. Luego, se añadieron THF (350 μ l), agua (50 μ l) y una disolución acuosa de hidróxido de litio 3 mol/l (50 μ l) al residuo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se le añadió TFA y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadió TFA/trietilsilano (95/5) (1 ml) y se agitó la mezcla durante 1,5 horas. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se añadió al residuo una disolución acuosa de acetonitrilo al 50% (600 μ l) y se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (D3) (1,8 mg). tr (min) de CL/EM (SunFire): 7,66 EM (ESI, m/z): 606,85 $[M+2H]^{2+}$, 404,95 $[M+3H]^{3+}$

Ejemplo 5

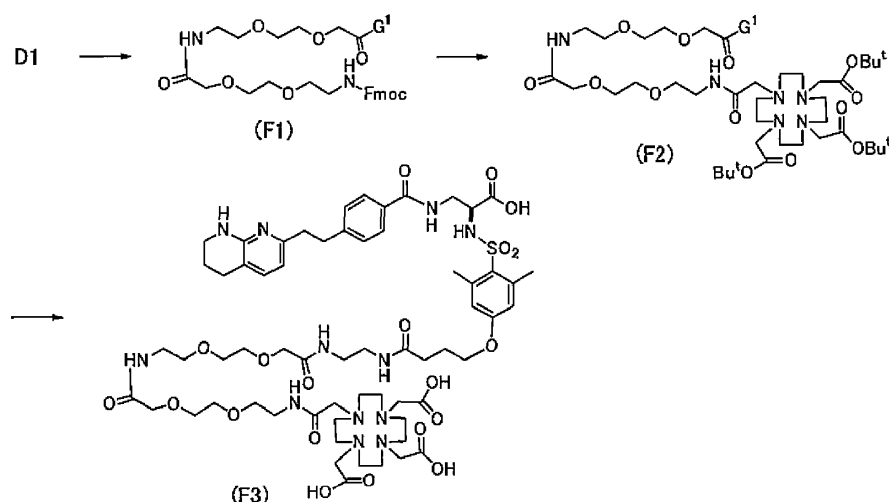


(1) A una disolución del compuesto (D1) (29,8 mg) en DMF (0,5 ml), se le añadió dietilamina (0,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Luego, se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadieron DMF (0,4 ml) y DIEA (10 μ l), luego se añadió una disolución de Fmoc-Lys (BOC)-OH (39,4 mg), DMF (150 μ l), DIEA (20 μ l) y HBTU (26,5 mg) en DMF (150 μ l) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le añadió agua (100 μ l) y se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (E1) (4,4 mg). tr (min) de CL/EM (SunFire): 10,56 EM (ESI, m/z): 645,85 [M+2H]²⁺, 430,35 [M+3H]³⁺, 1288,45 [M-H]⁻

(2) A una disolución del compuesto (E1) (4,4 mg) en DMF (0,5 ml), se le añadió dietilamina (0,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 8 horas. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se añadieron DMF (0,4 ml) y DIEA (10 μ l) al residuo y se agitó la mezcla. Luego, se añadió una disolución de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacetato de tri-terc-butilo (7,8 mg), DMF (0,1 ml), DIEA (10 μ l) y HBTU (5,2 mg) en DMF (100 μ l) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le añadió agua (100 μ l) y luego se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (E2) (4,4 mg). tr (min) de CL/EM (SunFire): 8,21 EM (ESI, m/z): 812,35 [M+2H]²⁺

(3) Al compuesto (E2) (4,4 mg), se le añadieron THF (0,7 ml), agua (0,1 ml) y una disolución acuosa de hidróxido de litio 3 mol/l (0,1 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se le añadió TFA y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se añadió TFA/trietilsilano (95/5) (1 ml) al residuo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se añadieron al residuo una disolución acuosa de acetonitrilo al 20% (1 ml) y metanol (0,6 ml) y se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (E3) (2,5 mg). tr (min) de CL/EM (SunFire): 6,19 EM (ESI, m/z): 670,75 [M+2H]²⁺, 447,60 [M+3H]³⁺

Ejemplo 6



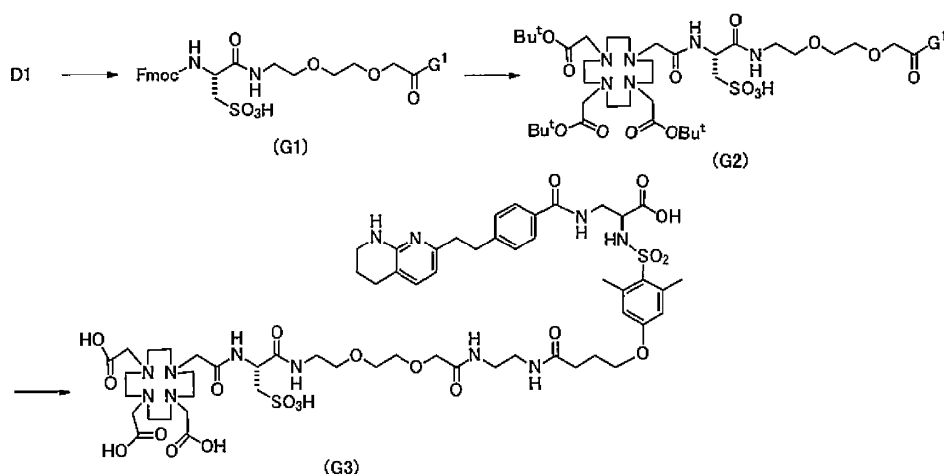
(1) A una disolución del compuesto (D1) (30,9 mg) en DMF (0,5 ml), se le añadió dietilamina (0,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 50 minutos. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al

residuo, se le añadieron DMF (0,3 ml) y DIEA (15 μ l), luego se añadió una disolución de ácido Fmoc-8-amino-3,6-dioxaoctanoico (23,0 mg), DMF (150 μ l), DIEA (15 μ l) y HBTU (22,0 mg) en DMF (150 μ l) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 50 minutos. Se le añadió agua (100 μ l) y luego se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (F1) (10,9 mg). tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 1,29 EM (ESI, m/z): 1207,7 [M+H]⁺, 604,7 [M+2H]²⁺, 1205,7 [M-H]⁻

(2) A una disolución del compuesto (F1) (10,9 mg) en DMF (0,5 ml), se le añadió dietilamina (0,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al residuo, se le añadieron DMF (0,4 ml) y DIEA (15 μ l), luego se añadió una disolución de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacetato de tri-terc-butilo (15,5 mg), DMF (100 μ l), DIEA (15 μ l) y HBTU (9,6 mg) en DMF (100 μ l) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se le añadió agua (100 μ l) y se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para obtener una fracción que contenía el compuesto (F2) (12,4 mg). tr (min) de CL/EM (SunFire): 7,80 EM (ESI, m/z): 514,10 [M+3H]³⁺, 1537,80 [M-H]⁻

(3) Al compuesto (F2) (10,4 mg), se le añadieron THF (0,7 ml), agua (0,1 ml) y una disolución acuosa de hidróxido de litio 3 mol/l (0,1 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se le añadió TFA y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se añadió al residuo una disolución acuosa de acetonitrilo al 20% (2,1 ml) y se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (F3) (4,0 mg). tr (min) de CL/EM (SunFire): 7,17 EM (ESI, m/z): 679,45 [M+2H]²⁺, 453,35 [M+3H]³⁺

Ejemplo 7

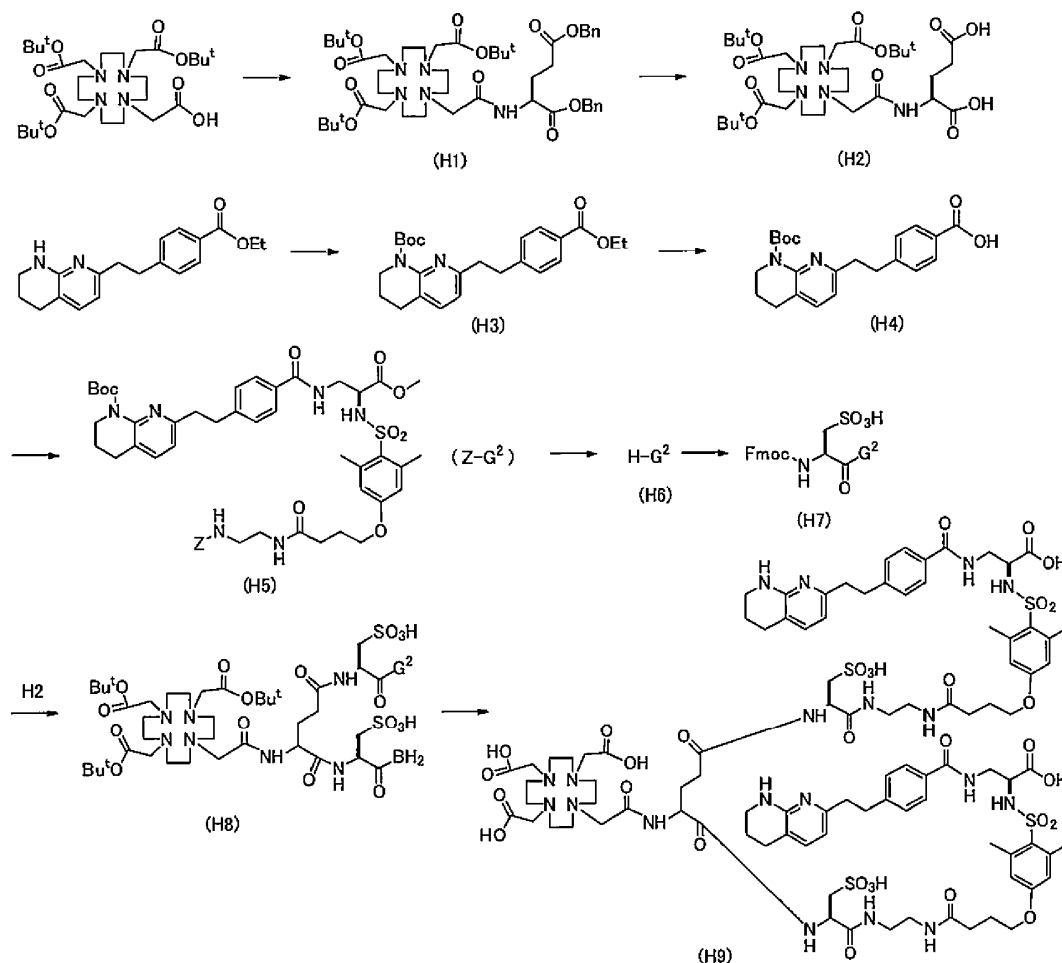


(1) A una disolución del compuesto (D1) (27,3 mg) en DMF (0,5 ml), se le añadió dietilamina (0,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego, se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadió ácido Fmoc-cisteico (20,1 mg), DMF (0,7 ml) y DIEA (20 μ l), luego se añadió una disolución de HBTU (19,5 mg) en DMF (200 μ l) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadieron agua (0,5 ml) y acetato de etilo (2 ml) a la mezcla de reacción. Se separó la fase acuosa y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (G1) (11,2 mg). tr (min) de CL/EM (SunFire): 11,78 EM (ESI, m/z): 1235,35 [M+Na]⁺, 629,40 [M+2Na]²⁺, 1212,40 [M-H]⁻

(2) A una disolución del compuesto (G1) (11,2 mg) en DMF (0,5 ml), se le añadió dietilamina (0,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadieron DMF (0,2 ml) y DIEA (10 μ l) y se agitó la mezcla. Se añadió una disolución de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacetato de tri-terc-butilo (15,5 mg), DMF (200 μ l), DIEA (10 μ l) y HBTU (10,5 mg) en DMF (100 μ l) a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (100 μ l), luego se añadió una disolución acuosa de acetonitrilo al 50% (1,2 ml) y luego se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (G2) (7,6 mg). tr (min) de CL/EM (SunFire): 8,26 EM (ESI, m/z): 1545,80 [M+H]⁺, 773,90 [M+2H]²⁺, 1543,85 [M-H]⁻

(3) Al compuesto (G2) (7,6 mg), se le añadieron THF (1 ml), agua (140 μ l) y una disolución acuosa de hidróxido de litio 3 mol/l (140 μ l) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se le añadió TFA y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se añadió TFA/trietilsilano (95/5) (1 ml) al residuo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 100 minutos. Se eliminó por destilación el TFA a presión reducida. Se añadieron al residuo una disolución acuosa de acetonitrilo al 50% (1,2 ml) y agua (500 μ l) y se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (G3) (5,1 mg). tr (min) de CL/EM (SunFire): 8,30 EM (ESI, m/z): 682,50 [M+2H]²⁺

Ejemplo 8



- 5 (1) A una mezcla de clorhidrato de éster dibencílico del ácido L-glutámico (86,9 mg), 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacetato de tri-terc-butilo (114 mg), DMF (2 ml) y DIEA (100 μ l), se añadió HBTU (83 mg) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida y se añadieron al residuo acetato de etilo (5 ml) y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (3 ml).
- 10 Se separó la fase orgánica y se sometió la fase acuosa a extracción con acetato de etilo (5 ml) cinco veces. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio anhidro y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para obtener el compuesto (H1) (96 mg). Rf de CCF: 0,58 (acetato de etilo/metanol = 5/1) EM (ESI, m/z): 904,8 [M+Na]⁺
- 15 (2) Se pusieron el compuesto (H1) (90,0 mg), metanol (10 ml) y Pd al 10%/C (50 mg) en un tubo sellado y se agitaron durante 3 horas en una atmósfera de hidrógeno de 0,4 MPa. Se retiró por filtración la materia insoluble y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto (H2) (80 mg). tr (min) de CL/EM (SunFire): 9,50 EM (ESI, m/z): 702,20 [M+H]⁺, 700,35 [M-H]⁻
- 20 (3) Se calentó a reflujo una mezcla de 4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzoato de etilo (2,76 g), THF (70 ml), DIEA (4,7 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (4,1 ml) durante 19 horas. Se le añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (4 ml) y DIEA (5 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante 6 horas. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo obtenido en acetato de etilo (200 ml) y se lavó la disolución con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se purificó el producto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 5/1 a 2/1) para obtener el compuesto (H3) (1,47 g). EM (ESI, m/z): 411,43 [M+H]⁺
- 25 (4) A una disolución del compuesto (H3) (213 mg) en THF (15 ml) y metanol (5 ml), se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de litio 2 mol/l (3 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se dejó durante la noche. Se le añadió agua (10 ml) y se ajustó la mezcla a pH 4 mediante la adición de bisulfato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo (20 ml) tres veces. Se lavó el extracto tres veces con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó por destilación el disolvente a presión
- 30

reducida para obtener el compuesto (H4) (202 mg). EM (ESI, m/z): 383,3 [M+H]⁺, 381,4 [M-H]⁻

(5) A una disolución del compuesto (A2) (266 mg) y el compuesto (H4) (150 mg) en DMF (5 ml) y DIEA (0,6 ml), se añadió HBTU (178 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida y se añadieron al residuo acetato de etilo (10 ml) y una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml), seguido de extracción con acetato de etilo (20 ml) dos veces. Se lavaron las fases orgánicas combinadas dos veces con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml), luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 40/1) para obtener el compuesto (H5) (187 mg). tr (min) de CL/EM (SunFire): 12,25 EM (ESI, m/z): 929,25 [M+H]⁺, 927,25 [M-H]⁻

(6) Se pusieron el compuesto (H5) (180 mg), metanol (10 ml) y Pd al 10%/C (50 mg) en un tubo sellado y se agitaron durante 5 horas en una atmósfera de hidrógeno de 0,5 MPa. Se retiró por filtración la materia insoluble y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto (H6) (131 mg). EM (ESI, m/z): 795,7 [M+H]⁺, 695,5 [M-BOC]⁺, 793,2 [M-H]⁻

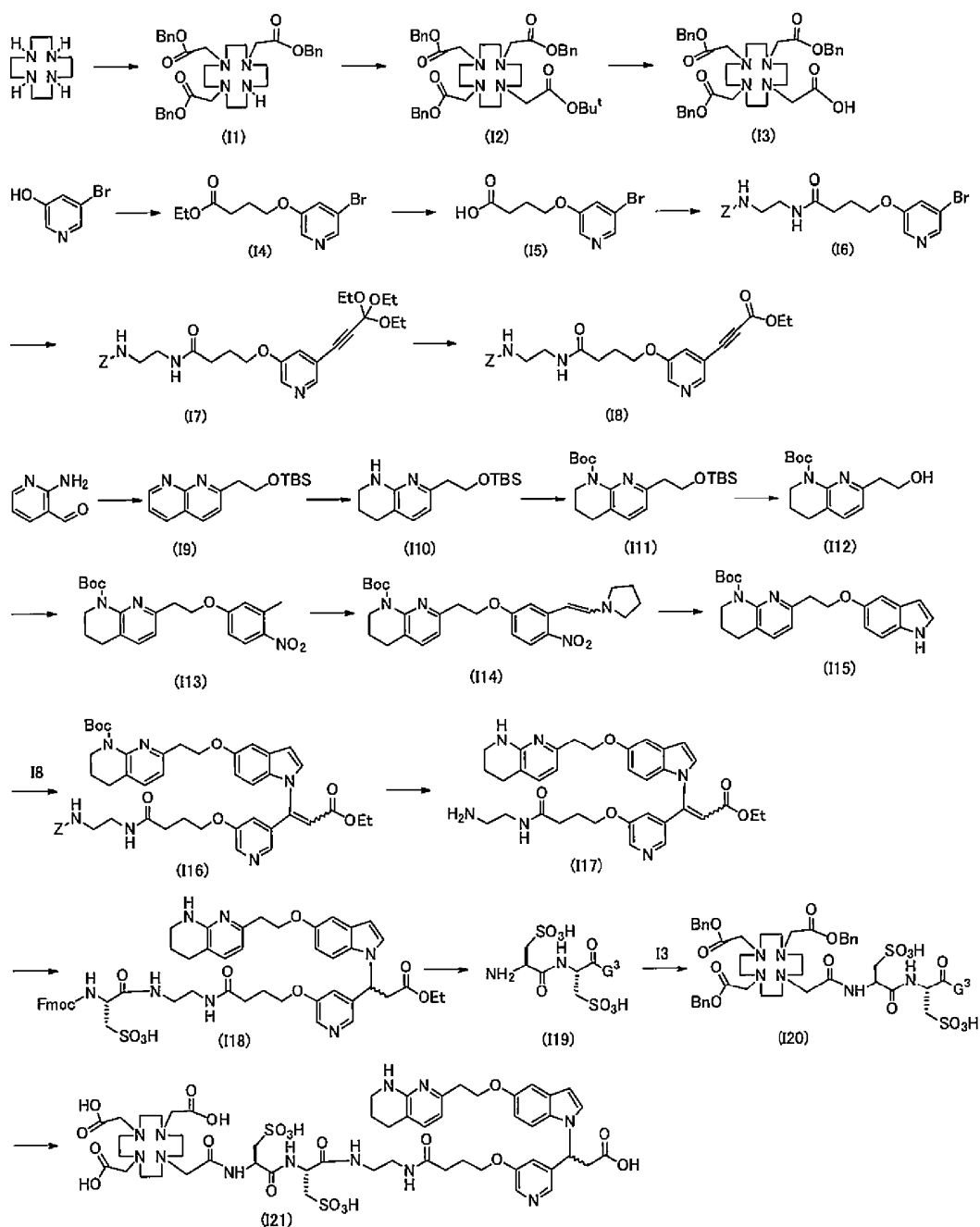
(7) A una disolución del compuesto (H6) (130 mg) y ácido Fmoc-cisteico (77,0 mg) en DMF (4 ml) y DIEA (200 µl), se añadió HBTU (68,4 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (5 ml), acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml). Se separó la fase orgánica y se sometió la fase acuosa a extracción con acetato de etilo (10 ml) seis veces. Se combinaron las fases orgánicas y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 5/1) para obtener el compuesto (H7) (66,6 mg). Ciclo de gradiente de CL/EM (SunFire): 0,0 min (disolución A/disolución B = 30/70), 10,0 min (disolución A/disolución B = 0/100), 15,0 min (disolución A/disolución B = 0/100) tr (min): 11,55 EM (ESI, m/z): 1166,40 [MH]⁻

(8) A una disolución del compuesto (H7) (55 mg) en DMF (4 ml), se le añadió dietilamina (2 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 150 minutos. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadieron el compuesto (H2) (11,0 mg), DMF (0,5 ml) y DIEA (50 µl), luego se añadió HBTU (15,1 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se le añadió DIEA (20 µl) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (H8) (3,2 mg). Ciclo de gradiente de CL/EM (SunFire): 0,0 min (disolución A/disolución B = 60/40), 30,0 min (disolución A/disolución B = 0/100) tr (min): 17,12

EM (ESI, m/z): 853,45 [M+3H]³⁺, 819,85 [M+3H-BOC]³⁺, 786,70 [M+3H-2BOC]³⁺

(9) Se agitó una mezcla del compuesto (H8) (3,2 mg), THF (350 µl), agua (50 µl) y una disolución acuosa de hidróxido de litio 3 mol/l (35 µl) a temperatura ambiente durante 90 minutos. Se le añadió TFA y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadió TFA/trietilsilano (95/5) (1 ml) y se agitó la mezcla durante 90 minutos. Luego, se eliminó por destilación el TFA a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadió una disolución acuosa de acetonitrilo al 50% (800 µl) y se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (H9) (2,7 mg). tr (min) de CL/EM (SunFire): 10,25 EM (ESI, m/z): 721,30 [M+3H]³⁺, 1078,80 [M-2H]²⁻

Ejemplo 9



(1) A una suspensión de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano (5,0 g), acetato de sodio trihidratado (13,0 g) y DMAc (40 ml), se añadió gota a gota una disolución de bromoacetato de bencilo (22 g) en DMAc (20 ml) a 20°C o menos durante 20 minutos, y luego se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió acetato de etilo (500 ml) a la mezcla de reacción y se lavó la mezcla tres veces con agua (300 ml), luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol = de 5/1 a 1/1) para obtener el compuesto (11) (2,0 g). Rf de CCF: 0,07 (acetato de etilo/metanol = 5/1)

(2) A una mezcla del compuesto (11) (0,650 g), acetonitrilo (8 ml) y carbonato de potasio (160 mg), se le añadió bromoacetato de terc-butilo (156 µl) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 24 horas. Se le añadieron acetato de etilo (100 ml) y una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml). Se separó la fase orgánica, entonces se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 3/1) para obtener el compuesto (12) (319 mg). Rf de CCF: 0,48 (acetonitrilo/agua = 9/1) EM (ESI, m/z): 753,5 [M+Na]⁺

(3) Al compuesto (12) (130 mg), se le añadió una disolución 4 mol/l de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 22 horas. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida.

Al residuo obtenido, se le añadió una disolución acuosa de acetonitrilo al 50% (2 ml) y se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (I3) (39,2 mg).

tr (min) de CL/EM (SunFire): 9,44 EM (ESI, m/z): 675,10 [M+H]⁺, 673,25 [M-H]⁻

(4) A una mezcla de 5-bromo-3-hidroxipiridina (2,98 g), carbonato de potasio (3,75 g) y DMF (35 ml), se añadió 4-bromobutanoato de etilo (3,9 ml) y se agitó la mezcla resultante a 40°C durante 2 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml) y acetato de etilo (100 ml). Se separó la fase orgánica y se sometió la fase acuosa a extracción con acetato de etilo (100 ml) dos veces. Se combinaron las fases orgánicas, luego se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 10/1 a 7/1) para obtener el compuesto (I4) (4,13 g). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,28 (1H, sa), 8,22 (1H, sa), 7,35 (1H, dd, J = 2,16, 2,24 Hz), 4,17 (2H, q, J = 7,16 Hz), 4,06 (2H, t, J = 6,12 Hz), 2,52 (2H, t, J = 7,24 Hz), 2,13 (2H, tt, J = 6,12, 7,24 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7,12 Hz)

(5) A una disolución del compuesto (I4) (1,89 g) en metanol (20 ml) y THF (20 ml), se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 5 mol/l (3 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se le añadió ácido clorhídrico concentrado (2 ml) y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Luego, se añadió agua (50 ml) al residuo, seguido de extracción con acetato de etilo (50 ml) cuatro veces. Se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto (I5) (1,76 g). Rf de CCF: 0,19 (hexano/acetato de etilo = 1/1) tr (min) de HPLC (SunFire): 11,97 EM (ESI, m/z): 259,9 [M+H]⁺

(6) A una mezcla del compuesto (I5) (1,76 g), clorhidrato de Z-etilendiamina (1,87 g), DMF (40 ml) y DIEA (2,8 ml), se añadió HBTU (2,64 g) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se le añadieron acetato de etilo (250 ml) y agua (100 ml). Se separó la fase orgánica, entonces se lavó dos veces con agua (300 ml) y una vez con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (300 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se recrystalizó el residuo obtenido en acetato de etilo para obtener el compuesto (I6) (1,73 g). Rf de CCF: 0,58 (acetato de etilo) tr (min) de HPLC (SunFire): 13,60

(7) A una mezcla del compuesto (I6) (1,70 g), 3,3,3-trietoxi-1-propino (1,1 g), acetonitrilo (20 ml), trietilamina (25 ml) y DMF (20 ml), se añadieron diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (250 mg) y yoduro de cobre (I) (38 mg) y se agitó la mezcla resultante a 70°C durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno y luego se dejó toda la noche y todo el día a temperatura ambiente. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo obtenido en acetato de etilo (100 ml) y se lavó la disolución tres veces con agua (100 ml) y una vez con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Luego, se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol = de 0/10 a 2/8) para obtener el compuesto (I7) ((1,7 g). Rf de CCF 0,26 (hexano/acetato de etilo = 1/2) tr (min) de HPLC (SunFire): 14,65 EM (ESI, m/z): 550,3 [M+Na]⁺

(8) A una disolución del compuesto (I7) (1,70 g) en acetonitrilo (25 ml), se le añadió ácido clorhídrico 2 mol/l (2 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se le añadió acetato de etilo (100 ml) y se lavó la mezcla con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol = de 0/10 a 2/8) para obtener el compuesto (I8) (1,3 g). Rf de CCF: 0,26 (hexano/acetato de etilo = 1/2) tr (min) de HPLC (SunFire): 13,74 EM (ESI, m/z): 454,1 [M+H]⁺

(9) Se calentó a reflujo una mezcla de 4-((terc-butildimetilsilil)oxi)butan-2-ona (22,0 g), 2-aminonicotinaldehído (9,62 g), prolina (4,6 g) y etanol (120 ml) durante 10 horas. Se le añadió 4-((terc-butildimetilsilil)oxi)butan-2-ona (10 g) y se calentó la mezcla a reflujo durante 10 horas. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 2/1 a 3/1) para obtener el compuesto (I9) (2,57 g). tr (min) de CL/EM (SunFire): 13,94 EM (ESI, m/z): 289,40 [M+H]⁺

(10) Se pusieron el compuesto (I9) (2,50 g), metanol (75 ml), etanol (75 ml) y Pd al 10%/C (450 mg) en un autoclave y se agitaron durante 4 horas en una atmósfera de hidrógeno de 4 MPa. Se retiró por filtración la materia insoluble y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto (I10) (2,5 g). tr (min) de HPLC (SunFire): 10,19

(11) Se agitó una mezcla del compuesto (I10) (2,5 g), THF (25 ml), DIEA (7,5 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (6 ml) a 70°C durante 11 horas. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 10/1) para obtener el compuesto (I11) (1,85 g). Rf de CCF: 0,85 (hexano/acetato de etilo = 1/2)

(12) A una disolución del compuesto (I11) (1,85 g) en THF (25 ml), se le añadió una disolución 1 mol/l de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (8 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Luego, se le añadieron acetato de etilo (50 ml) y una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml). Se separó la fase orgánica y

se sometió la fase acuosa a extracción con acetato de etilo (100 ml) dos veces. Se combinaron las fases orgánicas, luego se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 80/20 a 30/70) para obtener el compuesto (I12) (1,17 g). tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 0,79 EM (ESI, m/z): 279,4 [M+H]⁺

(13) A una disolución del compuesto (I12) (1,17 g), trifenilfosfina (1,32 g) y 3-metil-4-nitrofenol (837 mg) en THF (15 ml), se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (1,5 ml) durante 5 minutos. y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se le añadieron acetato de etilo (100 ml) y una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml). Se separó la fase orgánica y se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 85/15 a 60/40) para obtener una fracción que contenía el compuesto (I13). Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadieron DMF (30 ml), bromuro de bencilo (3 ml) y carbonato de cesio (7,6 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se le añadieron acetato de etilo (300 ml) y agua (100 ml). Se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 80/20 a 60/40) para obtener el compuesto (I13) (1,53 g). tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 1,27 EM (ESI, m/z): 414,5 [M+H]⁺

(14) A una disolución del compuesto (I13) (1,53 g) en DMF (15 ml), se le añadieron DMFDA (2,5 ml) y pirrolidina (1,4 ml) y se agitó la mezcla a 80°C durante 5 horas. Se le añadieron agua (50 ml) y acetato de etilo (150 ml). Se separó la fase orgánica, entonces se lavó con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 70/30 a 40/60) para obtener el compuesto (I14) (0,93 g). EM (ESI, m/z): 495,3 [M+H]⁺

(15) Se pusieron el compuesto (I14) (930 mg), metanol (20 ml) y Pd al 10%/C (200 mg) en un tubo sellado y se agitaron durante 3 horas en una atmósfera de hidrógeno de 0,5 MPa. Se retiró por filtración la materia insoluble y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 75/25 a 70/30) para obtener el compuesto (I15) (571 mg). Rf de CCF: 0,36 (hexano/acetato de etilo = 1/1) tr (min) de CL/EM (SunFire): 9,15 EM (ESI, m/z): 394,10 [M+H]⁺

(16) Al compuesto (I15) (152,4 mg), el compuesto (I8) (240 mg) y fluoruro de cesio (53 mg), se le añadió DMF (2,5 ml) y se agitó la mezcla a 70°C durante 5 horas. Se le añadió acetato de etilo (30 ml) y se lavó la mezcla con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol = de 100/0 a 90/10) para obtener el compuesto (I16) (159 mg). tr (min) de CL/EM (SunFire): 10,85, 11,17 EM (ESI, m/z): 847,20 [M+H]⁺

(17) Se pusieron el compuesto (I16) (159 mg), metanol (15 ml) y Pd al 10%/C (80 mg) en un tubo sellado y se agitaron durante 6 horas en una atmósfera de hidrógeno de 0,5 MPa. Se retiró por filtración la materia insoluble y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (I17) (44,6 mg). tr (min) de CL/EM (SunFire): 5,92 EM (ESI, m/z): 615,15 [M+H]⁺

(18) A una disolución del compuesto (I17) (27,4 mg) y ácido Fmoc-cisteico (39,3 mg) en DMF (0,8 ml) y DIEA (30 µl), se le añadió una disolución de HBTU (37,4 mg) en DMF (0,2 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le añadió agua (0,1 ml) y se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (I18) (12,0 mg). tr (min) de CL/EM (SunFire): 11,97 EM ESI, m/z): 494,90 [M+2H]²⁺, 986,15 [M-H]⁻

(19) A una disolución del compuesto (I18) (6,7 mg) en DMF (0,5 ml), se le añadió dietilamina (0,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 11 horas. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadió ácido Fmoc-cisteico (10,6 mg), DMF (0,4 ml) y DIEA (20 µl), luego se añadió una disolución de HBTU (9,5 mg) en DMF (0,1 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le añadió agua (0,2 ml) y se agitó la mezcla durante 20 minutos. Luego, se le añadió pirrolidina (0,3 ml) y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (I19) (4,5 mg). tr (min) de CL/EM (SunFire): 8,90 EM (ESI, m/z): 917,20 [M+H]⁺, 459,30 [M+2H]²⁺, 915,10 [M-H]⁻

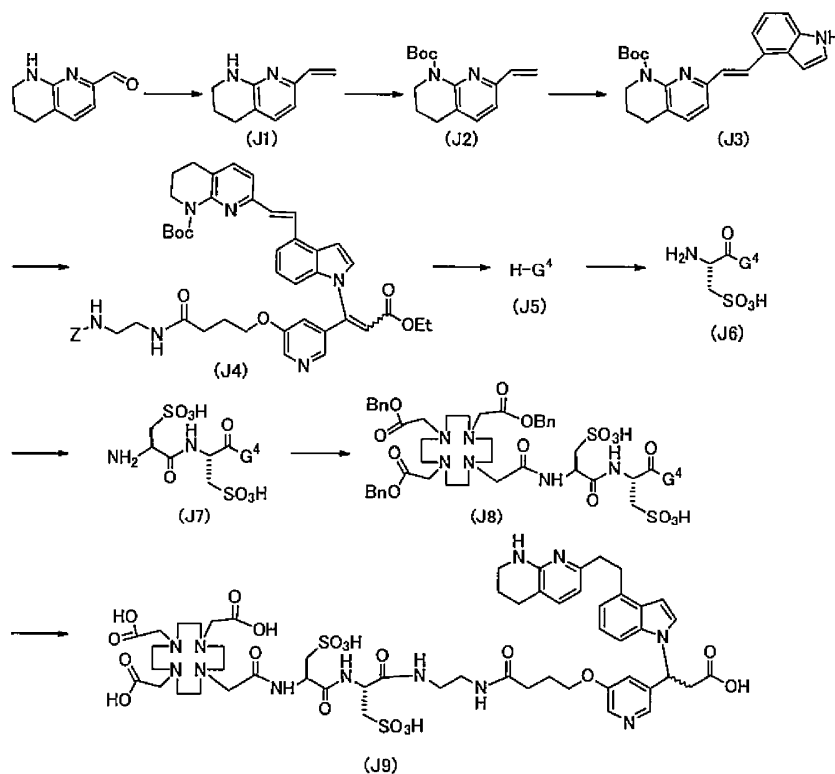
(20) A una disolución del compuesto (I3) (11,4 mg) en DMF (200 µl) y DIEA (10 µl), se le añadió una disolución de HBTU (6,4 mg) en DMF (100 µl) y luego se añadió la mezcla a una disolución del compuesto (I19) (4,5 mg) en DMF (200 µl) y DIEA (10 µl), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se le añadió agua (100 µl) y se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (I20) (5,2 mg). tr (min) de CL/EM (SunFire): 10,43 EM (ESI, m/z): 787,60 [M+2H]²⁺

(21) Se agitó una mezcla del compuesto (I20) (5,2 mg), THF (1 ml), agua (140 µl) y una disolución acuosa de hidróxido

de litio 3 mol/l (100 μ l) a temperatura ambiente durante 3 horas. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Luego, se añadieron al residuo una disolución acuosa de acetonitrilo al 50% (400 μ l) y ácido fórmico (14 μ l) y se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (I21) (1,5 mg). tr (min) de CL/EM (SunFire): 8,01 EM (ESI, m/z): 638,45 [M+2H]²⁺, 425,65 [M+3H]³⁺

5

Ejemplo 10



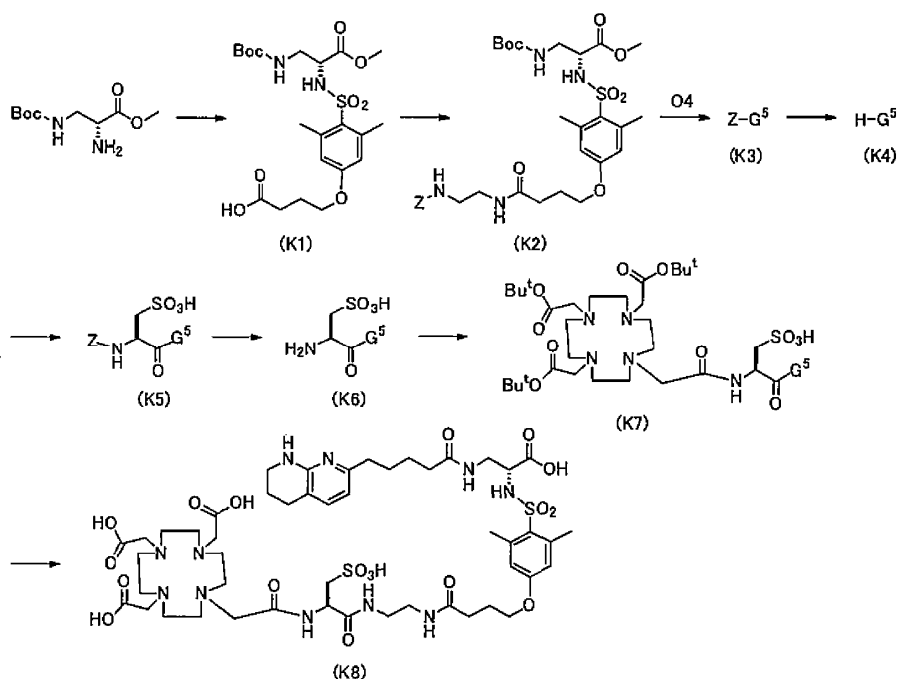
(1) Al hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite mineral, 1,65 g), se le añadió DMSO (40 ml) y se calentó la mezcla hasta 80°C y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se le añadió bromuro de metil-trifenilfosfonio (14,7 g) y se agitó la mezcla durante 10 minutos. Luego, se le añadió una disolución de 5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-carbaldehído (2,46 g) en DMSO (25 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se le añadieron agua (600 ml) y acetato de etilo (300 ml). Luego, se separó la fase orgánica y se sometió la fase acuosa a extracción con acetato de etilo (300 ml). Se combinaron las fases orgánicas, luego se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (300 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4/1) para obtener el compuesto (J1) (1,13 g). Rf de CCF: 0,19 (hexano/acetato de etilo = 2/1)

(2) Al compuesto (J1) (1,37 g), se le añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (3,9 ml), DIEA (3,3 ml) y THF (15 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante 3 días. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida y se añadieron al residuo acetato de etilo (50 ml) y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml). Se separó la fase orgánica y se sometió la fase acuosa a extracción con acetato de etilo (50 ml). Se combinaron las fases orgánicas, luego se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 8/1 a 7/1) para obtener el compuesto (J2) (1,71 g). Rf de CCF: 0,51 (hexano/acetato de etilo = 2/1) ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 7,34 (1H, d, J = 10,2 Hz), 6,96 (1H, d, J = 10,2 Hz), 6,73 (1H, dd, 14,2, 23,1 Hz), 6,22 (1H, dd, 2,2, 23,1 Hz), 5,39 (1H, dd, 2,2, 14,2 Hz), 3,77 (2H, t, J = 8,6 Hz), 2,75 (2H, t, J = 8,8 Hz), 1,93 (2H, tt, J = 8,6, 8,8 Hz), 1,47 (9H, s)

(3) A una mezcla del compuesto (J2) (1,71 g), 4-bromoindol (824 μ l), DMF (25 ml) y trietilamina (4 ml), se añadieron acetato de paladio (II) (147 mg) y (2-bifenil)di-terc-butilfosfina (392 mg) y se agitó la mezcla resultante a 110°C durante 20 horas. Se le añadieron acetato de etilo (300 ml) y agua (100 ml). Se separó la fase orgánica, entonces se lavó dos veces con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 9/1 a 5/1) para obtener el compuesto (J3) (1,18 g). Rf de CCF: 0,31 (hexano/acetato de etilo = 2/1) EM (ESI, m/z): 376,2 [M+H]⁺

- 5 (4) Al compuesto (J3) (150 mg), el compuesto (18) (180 mg) y fluoruro de cesio (60 mg), se le añadió DMF (1,5 ml) y se agitó la mezcla a 60°C durante 20 horas. Se le añadió acetato de etilo (10 ml) y se lavó la mezcla con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Luego, se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol = de 10/0 a 9/1) para obtener el compuesto (J4) (130 mg). Rf de CCF: 0,2 (acetato de etilo) tr (min) de CL/EM (SunFire): 12,15, 12,68 EM (ESI, m/z): 415,25 [M+2H]²⁺
- 10 (5) Se pusieron el compuesto (J4) (130 mg), metanol (20 ml) y Pd al 10%/C (100 mg) en un tubo sellado y se agitaron durante 9 horas en una atmósfera de hidrógeno de 0,5 MPa. Se retiró por filtración la materia insoluble y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (J5) (29,0 mg). tr (min) de HPLC (SunFire): 7,42 tr (min) de CL/EM (SunFire): 6,66 EM (ESI, m/z): 599,35 [M+H]⁺
- 15 (6) A una disolución del compuesto (J5) (29,0 mg) y ácido Fmoc-cisteico (48,0 mg) en DMF (1 ml) y DIEA (60 µl), se le añadió una disolución de HBTU (45,9 mg) en DMF (0,4 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le añadió agua (1 ml) y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadieron DMF (1 ml) y dietilamina (1 ml) y se dejó la mezcla a temperatura ambiente durante 13 horas. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadió una disolución acuosa de acetonitrilo al 50% y se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (J6). tr (min) de HPLC (SunFire): 9,80
- 20 (7) Para el compuesto (J6) obtenido en la etapa (6), se añadió una disolución de Fmoc-ácido cisteico (48,0 mg), DMF (0,6 ml), DIEA (60 µl) y HBTU (45,9 mg) en DMF (0,4 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se le añadió agua (0,5 ml) y se agitó la mezcla durante 5 minutos. Luego, se le añadió pirrolidina (0,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (J7) (8,0 mg). tr (min) de HPLC (SunFire): 9,17 tr (min) de CL/EM (SunFire): 9,23 EM (ESI, m/z): 901,10 [M+H]⁺, 451,35 [M+2H]²⁺, 899,00 [L-H]⁻
- 25 (8) A una disolución del compuesto (J3) (16,9 mg) en DMF (200 µl) y DIEA (20 µl), se le añadió una disolución de HBTU (9,5 mg) en DMF (60 µl) y luego se añadió la mezcla a una disolución del compuesto (J7) (8,0 mg) en DMF (200 µl) y DIEA (10 µl) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se le añadió agua (100 µl) y luego se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (J8) (6,9 mg). tr (min) de CL/EM (SunFire): 10,46 EM (ESI, m/z): 779,65 [M+2H]²⁺
- 30 (9) Se agitó una mezcla del compuesto (J8) (4,2 mg), THF (0,7 ml), agua (0,1 ml) y una disolución acuosa de hidróxido de litio 3 mol/l (70 µl) a temperatura ambiente durante 4 horas. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadieron una disolución acuosa de acetonitrilo al 50% (400 µl) y ácido fórmico (10 µl) y se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (J9) (1,2 mg). tr (min) de CL/EM (SunFire): 8,62 EM (ESI, m/z): 630,45 [M+2H]²⁺, 628,05 [M-2H]²⁻
- 35
- 40

Ejemplo 11



(1) A una mezcla de clorhidrato de (R)-2-amino-3-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoato de metilo (3,92 g), acetonitrilo (39 ml) y carbonato de potasio (6,4 g), se añadió ácido 4-(4-(clorosulfonil)-3,5-dimetilfeniloxi)butanoico (4,32 g) en 4 porciones divididas cada 30 minutos, y luego se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 9 horas. Se le añadieron agua (150 ml) y acetato de etilo (50 ml). Se separó la fase acuosa y se le añadieron cloruro de sodio (20 g) y acetato de etilo (50 ml). Se neutralizó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico concentrado y se lavó la fase orgánica separada dos veces con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml) y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto (K1) (3,13 g). tr (min) de HPLC (CAPCELL PAK MG): 14,28 tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 1,31 EM (ESI, m/z): 487,4 [M-H]⁻

(2) A una mezcla del compuesto (K1) (3,13 g), DMF (13 ml), clorhidrato de Z-etilendiamina (1,48 g) y DIEA (2,3 ml), se añadió HBTU (2,55 g) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le añadió gota a gota agua (16 ml) y se agitó la mezcla durante 2 horas. Luego, se le añadió agua (16 ml) y se recogió por filtración el sólido para obtener el compuesto (K2) (3,40 g). tr (min) de HPLC (CAPCELL PAK MG): 14,98 tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 1,46 EM (ESI, m/z): 665,5 [M+H]⁺, 663,6 [M-H]⁻

(3) A una disolución del compuesto (K2) (3,04 g) en diclorometano (10 ml), se le añadió TFA (10 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida y se añadió al residuo una disolución 4 mol/l de cloruro de hidrógeno en dioxano (10 ml). Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadieron el compuesto (O4) (1,04 g), DMF (16 ml), DIEA (2,4 ml) y HBTU (1,91 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se le añadieron una disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 5% (80 ml) y acetato de etilo (80 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se separó la fase orgánica, entonces se lavó dos veces con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se añadió acetato de etilo (16 ml) al residuo y se recogió por filtración el sólido para obtener el compuesto (K3) (2,52 g). tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 1,16 EM (ESI, m/z): 781,7 [M+H]⁺

(4) Se agitó una mezcla de Pd al 10%/C (0,40 g), metanol (25 ml) y el compuesto (K3) (1,90 g) a temperatura ambiente durante 17 horas en una atmósfera de hidrógeno. Se retiró por filtración la materia insoluble y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto (K4) (1,72 g). tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 0,79 EM (ESI, m/z): 647,6 [M+H]⁺, 645,6 [M-H]⁻

(5)

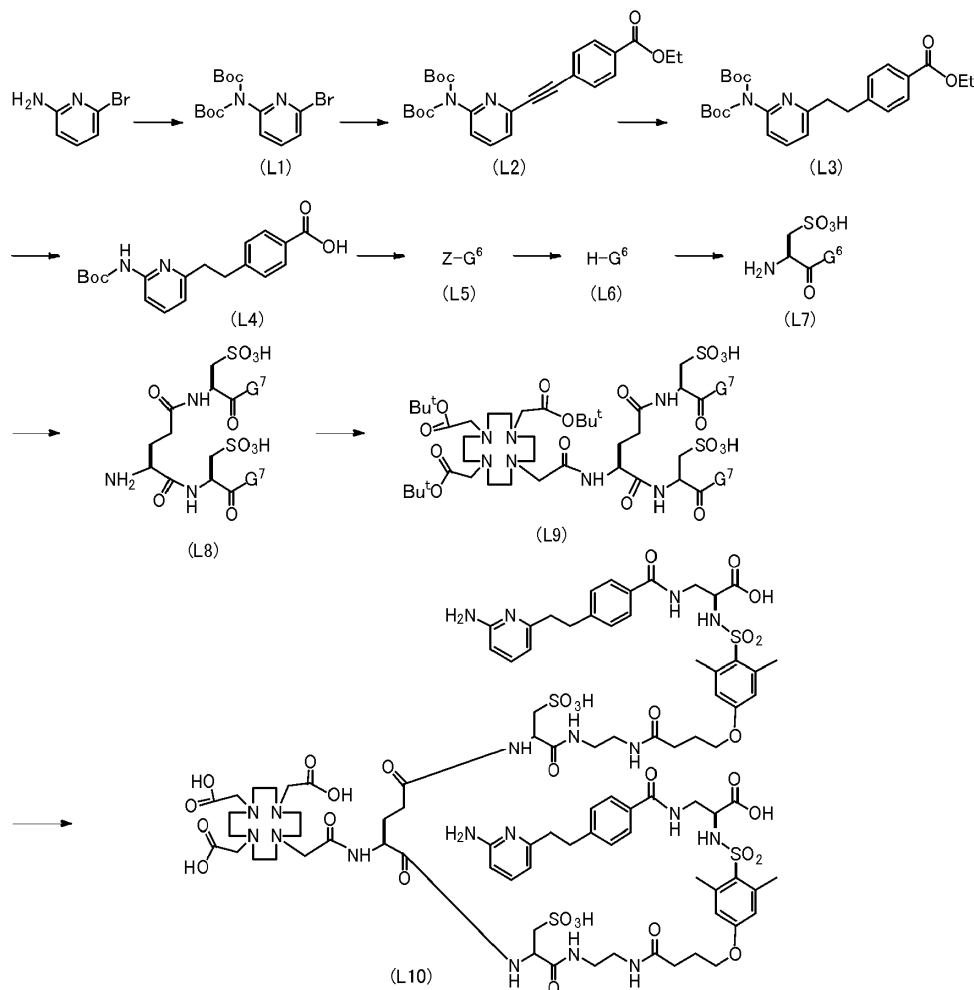
A una mezcla del compuesto (K4) (183 mg), ácido Z-cisteico (85,8 mg), DMF (2 ml) y DIEA (172 µl), se le añadió HBTU (113 mg) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le añadieron agua (10 ml) y ácido acético (0,5 ml). Se separó la fase orgánica y se lavó con agua (10 ml) y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = de 95/5 a 65/35) para obtener el compuesto (K5) (110 mg). tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 1,05 EM (ESI, m/z): 932,8 [M+H]⁺, 930,9 [M-H]⁻

(6) Se agitó una mezcla del compuesto (K5) (110 mg), Pd al 10%/C (50 mg) y metanol/agua (9/1) (14 ml) a temperatura ambiente durante 2,5 horas en una atmósfera de hidrógeno. Se retiró por filtración la materia insoluble y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto (K6) (84,3 mg). tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 0,80 EM (ESI, m/z): 798,7 [M+H]⁺, 796,8 [M-H]⁻

(7) A una mezcla del compuesto (K6) (84,3 mg), 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacetato de tri-terc-butilo (60,7 mg), DMF (1 ml) y DIEA (50 µl), se añadió HBTU (40,2 mg) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se le añadieron agua (1 ml), metanol (0,5 ml) y ácido fórmico (200 µl) y se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (K7) (61,9 mg). tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 1,12 EM (ESI, m/z): 677,4 [M+2H]²⁺, 1351,3 [M-H]⁻

(8) Al compuesto (K7) (29 mg), se le añadió ácido clorhídrico concentrado (2 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 días. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se añadió al residuo una disolución acuosa de acetonitrilo al 50% (2 ml) y se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (K8) (11,0 mg). tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 0,75 EM (ESI, m/z): 586,1 [M+2H]²⁺, 584,0 [M-2H]²⁻

Ejemplo 12 (referencia)



(1) A una mezcla de 2-amino-6-bromopiridina (1,73 g), THF (20 ml), DMAP (120 mg) y DIEA (7 ml), se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (4,6 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 horas. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3/1) para obtener el compuesto (L1) (3,09 g). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,55-7,59 (1H, m), 7,37-7,39 (1H, m), 7,27 (1H, m), 1,46 (18H, s)

(2) A una mezcla de 4-etinilbenzoato de etilo (0,97 g), el compuesto (L1) (1,44 g), acetonitrilo (20 ml) y trietilamina (10 ml), se añadieron diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (78,2 mg) y yoduro de cobre (I) (32 mg) y se calentó la mezcla resultante a 70°C durante 200 minutos. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). Se separó la fase orgánica y se sometió la fase acuosa a extracción con acetato de etilo

(30 ml). Se combinaron las fases orgánicas, luego se lavaron con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetona = de 20/1 a 10/1) para obtener el compuesto (L2) (1,22 g). Rf de CCF: 0,63 (hexano/acetato de etilo = 2/1) tr (min) de CL/EM (SunFire): 14,63 EM (ESI, m/z): 467,10 [M+H]⁺

(3) Se pusieron el compuesto (L2) (1,10 g), metanol (150 ml) y Pd al 10%/C (300 mg) en un autoclave y se agitaron durante 8 horas en una atmósfera de hidrógeno de 3 MPa. Se retiró por filtración la materia insoluble y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto (L3) (1,17 g). Rf de CCF: 0,59 (hexano/acetato de etilo = 2/1) tr (min) de CL/EM (SunFire): 14,53 EM (ESI, m/z): 493,10 [M+Na]⁺

(4) A una disolución del compuesto (L3) (610 mg) en metanol (15 ml), se le añadió una disolución de hidróxido de sodio (0,29 g) en agua (1 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le añadieron hidróxido de sodio (0,40 g), agua (5 ml) y THF (5 ml) y se agitó la mezcla durante 4 horas. Se eliminó por destilación aproximadamente la mitad de la cantidad de disolvente a presión reducida. Se añadió agua (20 ml) al residuo y se ajustó la mezcla a pH 4 mediante la adición de bisulfato de sodio. Se le añadieron acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). Se separó la fase orgánica y se sometió la fase acuosa a extracción con acetato de etilo (50 ml). Se combinaron las fases orgánicas, luego se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto (L4) (0,51 g). Rf de CCF: 0,24 (hexano/acetato de etilo = 2/1) EM (ESI, m/z): 343,1 [M+H]⁺, 341,2 [M-H]⁻

(5) A una mezcla del compuesto (A2) (390 mg), el compuesto (L4) (208 mg), DMF (5 ml) y DIEA (0,6 ml), se le añadió una disolución de HBTU (235 mg) en DMF (2 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le añadieron acetato de etilo (50 ml) y agua (30 ml). Se separó la fase orgánica, entonces se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 40/60 a 0/100) para obtener el compuesto (L5) (599 mg). tr (min) de CL/EM (SunFire): 13,67 EM (ESI, m/z): 889,40 [M+H]⁺, 887,35 [M-H]⁻

(6) Se pusieron el compuesto (L5) (599 mg), metanol (30 ml) y Pd al 10%/C (100 mg) en un tubo sellado y se agitaron durante 6 horas en una atmósfera de hidrógeno de 0,5 MPa. Se retiró por filtración la materia insoluble y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto (L6) (476 mg). tr (min) de CL/EM (SunFire): 9,64 EM (ESI, m/z): 755,35 [M+H]⁺, 753,40 [M-H]⁻

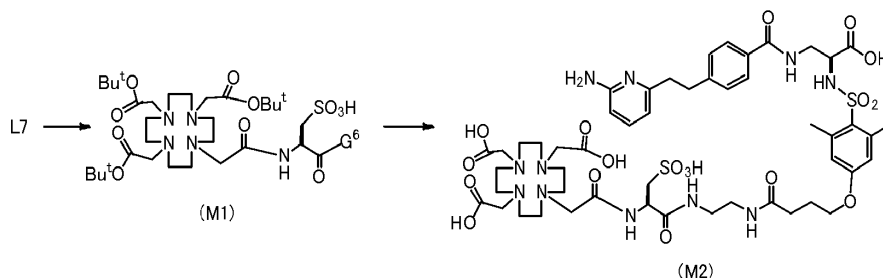
(7) A una disolución del compuesto (L6) (129 mg) y ácido Fmoc-cisteico (145 mg) en DMF (1 ml) y DIEA (70 µl), se le añadió una disolución de HBTU (138 mg) en DMF (1 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se le añadió DIEA (0,1 ml) y se agitó la mezcla durante 2 horas. Se le añadió agua (0,1 ml) y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadieron DMF (0,8 ml) y dietilamina (0,8 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos. Luego, se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (L7) (77,8 mg). tr (min) de CL/EM (SunFire): 11,59 EM (ESI, m/z): 906,25 [M+H]⁺, 904,20 [M-H]⁻

(8) A una mezcla del compuesto (L7) (51,6 mg) y (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)pentanodioato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (12,5 mg), DMF (0,4 ml) y DIEA (30 µl) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 24 horas. Se le añadió agua (0,1 ml) y luego se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se añadió TFA/trietilsilano (95/5) (1 ml) al residuo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó por destilación el TFA a presión reducida. Se añadió al residuo una disolución acuosa de acetonitrilo al 50% (1,5 ml) y se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (L8) (24,8 mg). tr (min) de CL/EM (SunFire): 7,86 EM (ESI, m/z): 862,05 [M+2H]²⁺, 859,95 [M-2H]²⁻

(9) A una disolución de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacetato de tri-terc-butilo (5,2 mg) en DMF (0,1 ml) y DIEA (10 µl), se añadió una disolución (75 µl) de HBTU (4,4 mg) en DMF (100 µl), luego se añadió la mezcla a una disolución del compuesto (L8) (9,6 mg) en DMF (200 µl) y DIEA (20 µl), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 50 minutos. Se le añadió agua (200 µl) y se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (L9) (7,2 mg). tr (min) de CL/EM (SunFire): 8,98 EM (ESI, m/z): 1139,70 [M+2H]²⁺, 760,15 [M+3H]³⁺, 1137,35 [M-2H]²⁻

(10) Al compuesto (L9) (7,6 mg), se le añadieron THF (0,3 ml), agua (0,1 ml) y una disolución acuosa de hidróxido de litio 3 mol/l (70 µl) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se le añadió TFA y luego se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadió TFA/trietilsilano (95/5) (1 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se eliminó por destilación el TFA a presión reducida. Se añadió al residuo una disolución acuosa de acetonitrilo al 50% (0,2 ml) y se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (L10) (2,3 mg). tr (min) de CL/EM (SunFire): 8,61 EM (ESI, m/z): 1041,55 [M+2H]²⁺, 694,55 [M+3H]³⁺, 1039,35 [M-2H]²⁻

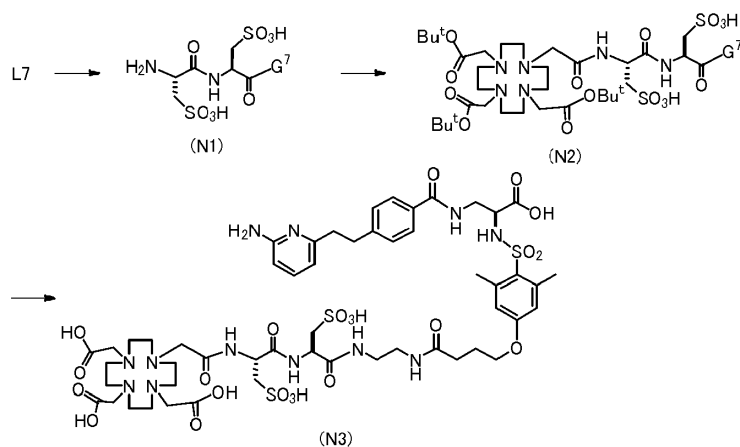
Ejemplo 13 (referencia)



(1) A una disolución de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacetato de tri-terc-butilo (24,8 mg) en DMF (0,2 ml) y DIEA (17 μ l), se añadió una disolución de HBTU (17,0 mg) en DMF (100 μ l), luego se añadió la mezcla a una disolución del compuesto (L7) (13,1 mg) en DMF (200 μ l) y DIEA (10 μ l) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le añadió agua (200 μ l) y se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (M1) (12,3 mg). tr (min) de CL/EM (SunFire): 11,05 EM (ESI, m/z): 730,95 $[M+2H]^{2+}$, 1459,05 $[M-H]^{-}$

(2) Al compuesto (M1) (7,8 mg), se le añadieron THF (0,7 ml), agua (0,1 ml) y una disolución acuosa de hidróxido de litio 3 mol/l (70 μ l) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se le añadió TFA y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se añadió TFA/trietilsilano (95/5) (1 ml) al residuo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminó por destilación el TFA a presión reducida. Se añadió al residuo una disolución acuosa de acetonitrilo al 50% (0,8 ml) y se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (M2) (1,9 mg). tr (min) de CL/EM (SunFire): 7,34 EM (ESI, m/z): 590,10 $[M+2H]^{2+}$, 588,25 $[M-2H]^{2-}$

Ejemplo 14 (referencia)



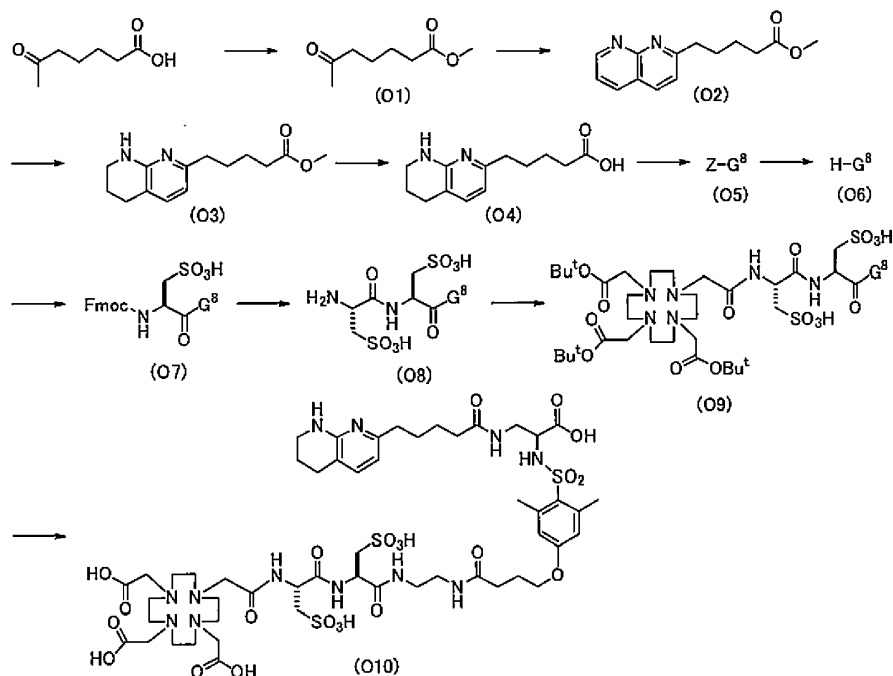
(1) A una disolución de Fmoc-ácido cisteico (22,0 mg) en DMF (0,2 ml) y DIEA (20 μ l), se le añadió una disolución de HBTU (21,0 mg) en DMF (100 μ l), luego se añadió la mezcla a una disolución del compuesto (L7) (16,3 mg) en DMF (0,4 ml) y DIEA (20 μ l) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le añadió agua (0,1 ml) y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se añadieron DMF (0,5 ml) y dietilamina (0,5 ml) al residuo y se dejó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 horas. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se añadió TFA/trietilsilano (95/5) (1 ml) al residuo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se eliminó por destilación el TFA. Se purificó el residuo obtenido mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (N1) (9,6 mg). tr (min) de CL/EM (SunFire): 8,93 EM (ESI, m/z): 957,10 $[M+H]^{+}$, 955,15 $[M-H]^{-}$

(2) A una disolución de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacetato de tri-terc-butilo (8,3 mg) en DMF (0,1 ml) y DIEA (10 μ l), se añadió una disolución de HBTU (5,5 mg) en DMF (100 μ l), luego se añadió la mezcla a una disolución del compuesto (N1) (4,6 mg) en DMF (200 μ l) y DIEA (20 μ l) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se le añadió agua (100 μ l) y se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (N2) (3,5 mg). tr (min) de CL/EM (SunFire): 9,69 EM (ESI, m/z): 756,70 $[M+2H]^{2+}$, 1509,45 $[M-H]^{-}$

(3) Al compuesto (N2) (3,5 mg), se le añadieron THF (0,7 ml), agua (0,1 ml) y una disolución acuosa de hidróxido de litio 3 mol/l (70 μ l) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se le añadió TFA y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se añadió TFA/trietilsilano (95/5) (1 ml) al residuo y se agitó la mezcla a

temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó por destilación el TFA a presión reducida. Se añadió al residuo una disolución acuosa de acetonitrilo al 50% (0,4 ml) y se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (N3) (0,9 mg). tr (min) de CL/EM (SunFire): 10,28 EM (ESI, m/z): 665,15 $[M+2H]^{2+}$

5 Ejemplo 15



(1) A una disolución de ácido 6-oxoheptanoico (99,2 g) en metanol (1 l), se añadió ácido sulfúrico concentrado (20 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante 4 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y luego se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se añadieron agua (1 l) y acetato de etilo (600 ml) al residuo. Se separó la fase orgánica y se lavó con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 5% (600 ml) y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (600 ml), y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto (O1) (95,2 g). Rf de CCF: 0,45 (hexano/acetato de etilo = 2/1)

(2) A una mezcla de 2-aminonicotinaldehído (133 g) y metanol (500 ml), se le añadieron el compuesto (O1) (189 g) y metanol (600 ml), luego se añadió pirrolidina (100 ml) y se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 8 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Luego, se añadió tolueno (100 ml) al residuo y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadió tolueno (150 ml) y se agitó la mezcla a 50°C durante 2 horas y luego se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se recogió por filtración el sólido para obtener el compuesto (O2) (149 g). Rf de CCF: 0,56 (acetato de etilo/metanol = 5/1) tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 0,73 EM (ESI, m/z): 245,2 $[M+H]^+$

(3) Se pusieron Pd al 10%/C (10,0 g), el compuesto (O2) (97,5 g) y metanol (250 ml) en un autoclave y se agitaron durante 8 horas en una atmósfera de hidrógeno de 5 MPa. Se retiró por filtración la materia insoluble y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadió acetonitrilo (100 ml) y se recogió por filtración el sólido para obtener el compuesto (O3) (71,5 g). HPLC (CAPCEL PAK MG) tr (min): 8,06 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,05 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,34 (1H, d, 7,5 Hz), 4,74 (1H, sa), 3,66 (3H, s), 3,37-3,42 (2H, m), 2,68 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,52-2,57 (2H, m), 2,30-2,37 (2H, m), 1,90 (2H, tt, J = 5,7, 6,0 Hz), 1,63-1,70 (4H, m)

(4) Al compuesto (O3) (70,0 g), se le añadió metanol (210 ml). Después de la disolución mediante calentamiento a 40°C, se añadió gota a gota una mezcla de hidróxido de sodio (16,9 g) y agua (105 ml) a la disolución a lo largo de 15 minutos y se agitó la mezcla resultante a 40°C durante 1 hora. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se añadió agua (210 ml) al residuo y se calentó la mezcla hasta 40°C. Se le añadió gota a gota ácido clorhídrico concentrado de tal manera que se mantuviese la temperatura a 50°C o menos hasta que el pH alcanzó 5. Se le añadió agua (50 ml) y se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se dejó toda la noche y todo el día. Se recogió por filtración la materia sólida para obtener el compuesto (O4) (62,2 g). HPLC (CAPCEL PAK MG) tr (min): 7,03 tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 0,62 EM (ESI, m/z): 235,2 $[M+H]^+$

(5) A una mezcla del compuesto (A2) (7,40 g), el compuesto (O4) (3,37 g), DMF (50 ml) y DIEA (3,86 ml), se añadió HBTU (4,98 g) en pequeñas porciones y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron una disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 5% (200 ml) y acetato de etilo (200 ml) a la mezcla de

reacción y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se separó la fase orgánica, entonces se lavó tres veces con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadió acetato de etilo (50 ml) y se recogió por filtración la materia sólida para obtener el compuesto (O5) (9,20 g). tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 1,12 EM (ESI, m/z): 781,5 [M+H]⁺, 779,6 [M-H]⁻

(6) Al compuesto (O5) (7,20 g) y Pd al 10%/C (300 mg), se le añadió metanol (40 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas en una atmósfera de hidrógeno. Se retiró por filtración la materia insoluble y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadió tolueno (50 ml) y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto (O6) (5,45 g). tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 0,73 EM (ESI, m/z): 647,4 [M+H]⁺

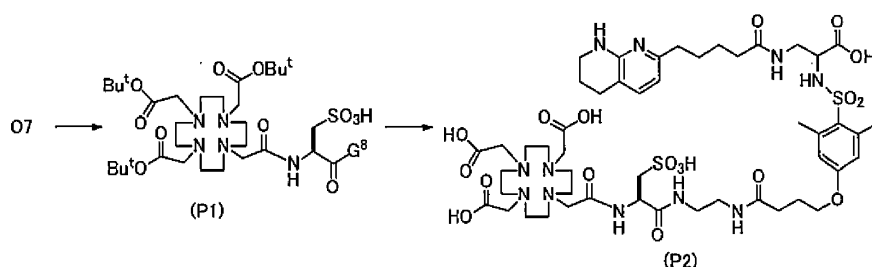
(7) A una disolución del compuesto (O6) (120 mg) y ácido Fmoc-cisteico (145 mg) en DMF (2 ml) y DIEA (140 µl), se le añadió una disolución de HBTU (141 mg) en DMF (1,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se le añadió agua (2 ml) y se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (O7) (87,7 mg). tr (min) de CL/EM (SunFire): 11,83 EM (ESI, m/z): 1020,25 [M+H]⁺, 1018,50 [M-H]⁻

(8) A una disolución del compuesto (O7) (29,8 mg) en DMF (0,5 ml), se le añadió dietilamina (0,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 80 minutos. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadió ácido Fmoc-cisteico (22,8 mg), DMF (0,7 ml) y DIEA (22 µl), luego se añadió una disolución de HBTU (22,2 mg) en DMF (200 µl) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se le añadió agua (0,5 ml) y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Luego, se añadieron DMF (0,5 ml) y dietilamina (0,5 ml) al residuo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 70 minutos. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Luego, se añadió agua (2 ml) al residuo y se lavó la mezcla tres veces con hexano/acetato de etilo (1/1) (2 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (O8) (13,2 mg). tr (min) de CL/EM (SunFire): 8,47 EM (ESI, m/z): 949,15 [M+H]⁺, 947,20 [M-H]⁻

(9) A una disolución de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacetato de tri-terc-butilo (23,9 mg) en DMF (200 µl) y DIEA (20 µl), se añadió una disolución de HBTU (15,8 mg) en DMF (100 µl), luego se añadió la mezcla a una disolución del compuesto (O8) (13,2 mg) en DMF (300 µl) y DIEA (20 µl) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le añadió agua (200 µl) y se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (O9) (9,5 mg). tr (min) de CL/EM (SunFire): 9,19 EM (ESI, m/z): 752,70 [M+2H]²⁺, 1501,45 [M-H]⁻

(10) Se agitó una mezcla del compuesto (O9) (6,2 mg), THF (700 µl), agua (100 µl) y una disolución acuosa de hidróxido de litio 3 mol/l (100 µl) a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió TFA a la mezcla de reacción y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se añadió TFA/trietilsilano (95/5) (0,5 ml) al residuo y se agitó la mezcla durante 1,5 horas. Luego, se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadieron una disolución acuosa de acetonitrilo al 20% (600 µl) y metanol (300 µl) y se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (O10) (1,6 mg). tr (min) de CL/EM (SunFire): 11,49 EM (ESI, m/z): 661,35 [M+2H]²⁺, 1319,35 [M-H]⁻, 659,45 [M-2H]²⁻

Ejemplo 16

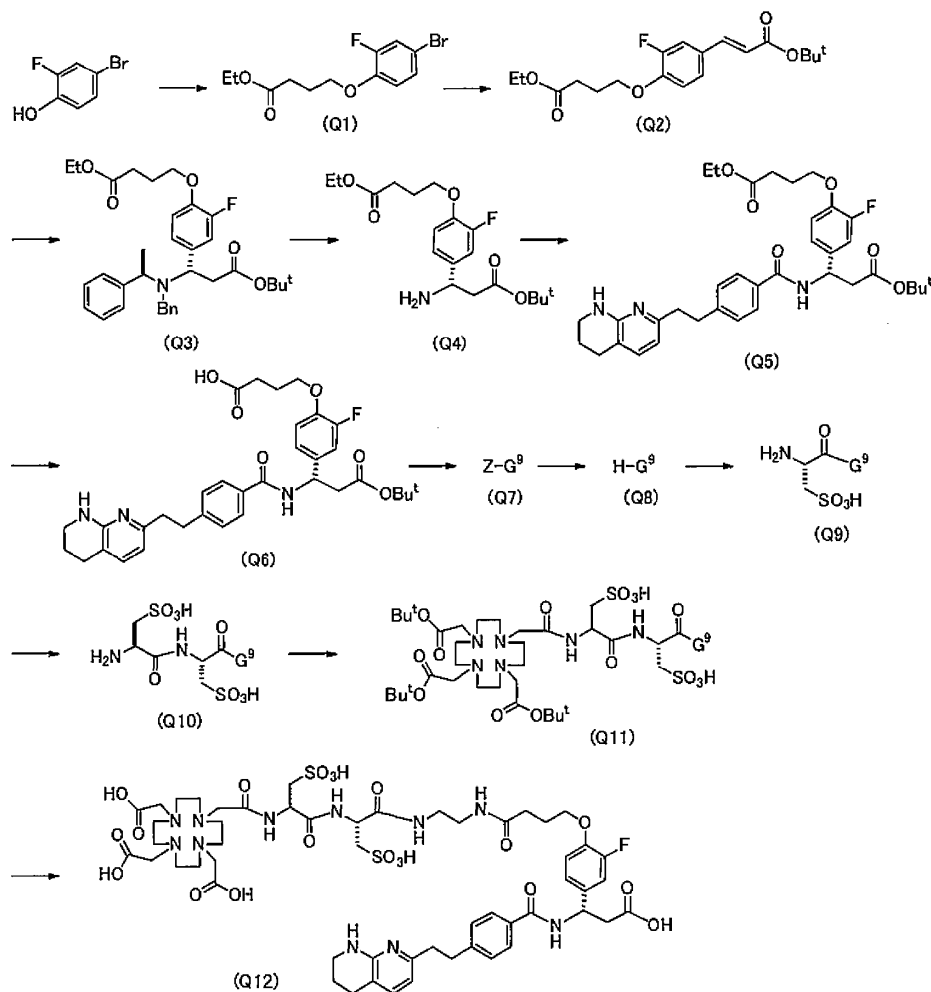


(1) A una disolución del compuesto (O7) (28,1 mg) en DMF (0,5 ml), se le añadió dietilamina (0,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al residuo, se le añadieron DMF (400 µl) y DIEA (20 µl), luego se añadió una disolución de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacetato de tri-terc-butilo (31,6 mg), DMF (150 µl), DIEA (20 µl) y HBTU (20,9 mg) en DMF (150 µl) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se le añadió agua (500 µl), seguido de extracción con hexano/acetato de etilo (1/1) (0,5 ml) tres veces. Luego, se purificó el extracto mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (P1) (19,6 mg). tr (min) de HPLC (SunFire): 9,71 tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 1,12 EM (ESI, m/z): 1352,5 [M+H]⁺, 1350,6 [M-H]⁻

(2) Al compuesto (P1) (11,8 mg), se le añadieron THF (1,4 ml), agua (200 µl) y una disolución acuosa de hidróxido de

litio 3 mol/l (200 μ l) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se le añadió TFA y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadió TFA/trietilsilano (95/5) (1 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 100 minutos. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se añadieron agua/acetonitrilo (2/1) (1,8 ml) y ácido fórmico (1,8 μ l) al residuo y se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (P2) (8,9 mg). tr (min) de HPLC (SunFire): 8,75 tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 0,75 EM (ESI, m/z): 1170,4 [M+H]⁺, 585,9 [M+2H]²⁺, 1168,4 [M-H]⁻

Ejemplo 17



(1) A una mezcla de 4-bromo-2-fluorofenol (4,71 g), NMP (25 ml) y carbonato de potasio (5,1 g), se añadió 4-bromobutanoato de etilo (4,2 ml) a 90°C y se agitó la mezcla resultante a la misma temperatura que antes durante 5,5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se le añadieron acetato de etilo y agua. Se separó la fase orgánica, entonces se lavó con ácido clorhídrico al 4% y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 9/1 a 7/3) para obtener el compuesto (Q1) (7,3 g). Rf de CCF: 0,48 (hexano/acetato de etilo = 4/1) ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 7,15-7,25 (2H, m), 6,83 (1H, t, J = 9,0 Hz), 4,15 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,06 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,52 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,15 (2H, tt, J = 7,5, 6,0 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7,2 Hz)

(2) A una mezcla del compuesto (Q1) (7,0 g), acrilato de terc-butilo (15 ml), NMP (20 ml) y trietilamina (20 ml), se añadieron acetato de paladio (II) (224 mg) y tri(o-tolil)fosfina (609 mg) en una atmósfera de nitrógeno y se agitó la mezcla resultante a 110°C durante 8 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Se retiró por filtración la materia insoluble y se lavó el residuo con acetato de etilo (200 ml). Se combinaron las fases orgánicas, luego se lavaron dos veces con agua (300 ml), luego se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (300 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 9/1 a 4/1) para obtener el compuesto (Q2) (5,38 g). Rf de CCF: 0,40 (hexano/acetato de etilo = 4/1) ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 7,48 (1H, d, J = 15,6 Hz), 7,17-7,26 (2H, m), 6,91 (1H, t, J = 5,1 Hz), 6,22 (1H, d, J = 15,6 Hz), 4,16 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,11 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,54 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,15 (2H, tt, J = 6,0, 7,2 Hz), 1,55 (9H, s), 1,26 (3H, t, J = 7,2 Hz) tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 1,94 EM (ESI, m/z): 297,1 [M-tBu]⁺

(3) Se añadió gota a gota una disolución de (R)-(+)-N-bencil-1-feniletilamina (5,13 g) en THF (50 ml) hasta -70°C y butil-litio (disolución 1,62 mol/l en hexano, 13 ml) a lo largo de 15 minutos de tal manera que se mantuviese la temperatura a -65°C o menos. Se elevó la temperatura de la mezcla hasta -30°C a lo largo de 50 minutos. Luego, se enfrió la mezcla de reacción hasta -70°C y se le añadió gota a gota una disolución del compuesto (Q2) (4,21 g) en THF (20 ml) a lo largo de 15 minutos. Se agitó la mezcla a la misma temperatura que antes durante 2 horas y se le añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml). Se añadieron a la mezcla acetato de etilo (300 ml) y agua (200 ml). Se separó la fase orgánica y se sometió la fase acuosa a extracción con acetato de etilo (200 ml). Se combinaron la fase orgánica y el extracto, luego se lavaron una vez con una disolución acuosa de ácido acético al 10% (300 ml) y dos veces con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (300 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se recrystalizó el residuo obtenido en IPA/hexano para obtener el compuesto (Q3) (3,03 g). Se purificó el filtrado de recrystalización mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 10/0 a 9/1) para obtener el compuesto (Q3) (2,75 g). Rf de CCF: 0,52 (hexano/acetato de etilo = 4/1) tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 2,32 EM (ESI, m/z): 564,3 [M+H]⁺

(4) Se pusieron el compuesto (Q3) (434 mg), etanol (5 ml), ácido acético (0,4 ml), agua (40 µl) y Pd al 10%/C (100 mg) en un tubo sellado y se agitaron durante 5 horas en una atmósfera de hidrógeno de 0,5 MPa. Se retiró por filtración la materia insoluble y se neutralizó la mezcla de reacción con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml), seguido de extracción con acetato de etilo (100 ml) dos veces. Se lavó el extracto con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro para obtener el compuesto (Q4) (290 mg). Rf de CCF: 0,15 (hexano/acetato de etilo = 5/1) tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 1,15 EM (ESI, m/z): 370,2 [M+H]⁺

(5) A una disolución del compuesto (Q4) (220 mg) y el compuesto (A1) (140 mg) en DMF (7 ml) y DIEA (420 µl), se añadió HBTU (228 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol = de 10/0 a 9/1) para obtener el compuesto (Q5) (310 mg). Rf de CCF: 0,74 (acetato de etilo/metanol = 5/1) tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 1,39 EM (ESI, m/z): 634,4 [M+H]⁺

(6) A una mezcla del compuesto (Q5) (289 mg), THF (2,8 ml), metanol (2 ml) y agua (0,4 ml), se añadió una disolución acuosa de hidróxido de litio 2 mol/l (460 µl) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2,5 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (10 ml) y luego se añadió ácido cítrico (300 mg), seguido de extracción con cloroformo (15 ml) cuatro veces. Se secó el extracto sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto (Q6) (181 mg). tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 1,20 EM (ESI, m/z): 606,3 [M+H]⁺, 604,3 [M-H]⁻

(7) A una mezcla del compuesto (Q6) (181 mg), clorhidrato de Z-etilendiamina (89,6 mg), DMF (2 ml) y DIEA (200 µl), se añadió HBTU (147 mg) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadieron acetato de etilo (60 ml) y agua (10 ml) a la mezcla de reacción. Se separó la fase orgánica, entonces se lavó dos veces con agua (30 ml), luego se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol = de 10/0 a 9/1) para obtener el compuesto (Q7) (135 mg). tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 1,32 EM (ESI, m/z): 782,4 [M+H]⁺

(8) A una mezcla del compuesto (Q7) (130 mg), etanol (10 ml) y Pd al 10%/C (50 mg), se añadió 1,4-ciclohexadieno (0,4 ml) a 60°C y se agitó la mezcla resultante a la misma temperatura que antes durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Se retiró por filtración la materia insoluble y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto (Q8) (108 mg). tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 1,02 EM (ESI, m/z): 648,3 [M+H]⁺, 324,7 [M+2H]²⁺

(9) A una disolución del compuesto (Q8) (108 mg) y ácido Fmoc-cisteico (78,2 mg) en DMF (3 ml) y DIEA (70 µl), se añadió HBTU (75,9 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 25 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (0,1 ml), luego se añadió dietilamina (2 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se eliminó por destilación la dietilamina. Luego, se añadió agua (1 ml) al residuo y se lavó la mezcla tres veces con acetato de etilo (2 ml) y luego se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (Q9) (63,2 mg). Disolvente de HPLC (SunFire): disolución A = disolución acuosa de acetato de amonio 10 mmol/l, disolución B = acetato de amonio 10 mmol/l/metanol:acetonitrilo (4:1), ciclo de gradiente: 0,0 min (disolución A/disolución B = 80/20), 10 min (disolución A/disolución B = 0/100), 15 min (disolución A/disolución B = 0/100), velocidad de flujo: 1,0 ml/min tr (min): 12,92 tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 1,08 EM (ESI, m/z): 799,3 [M+H]⁺, 797,3 [M-H]⁻

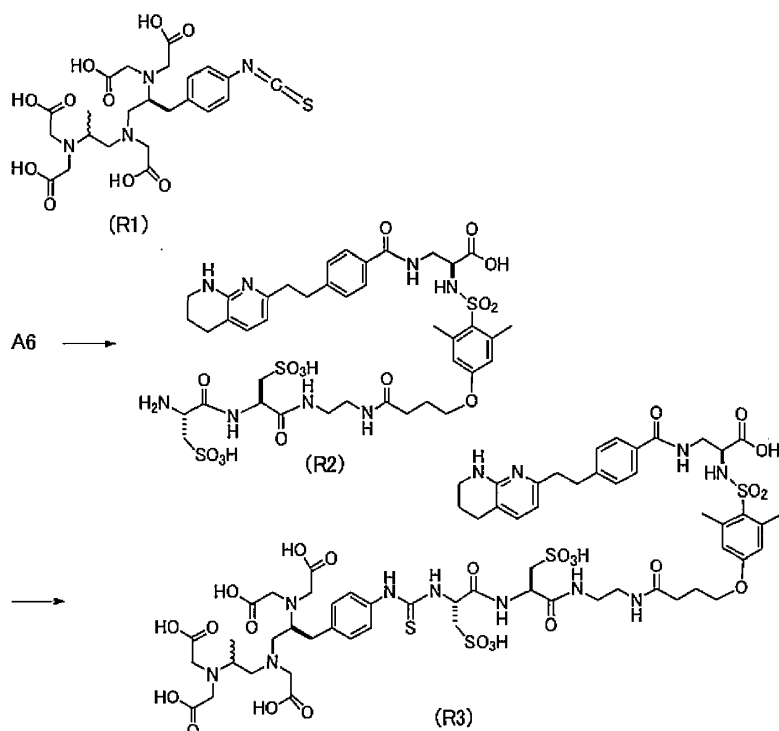
(10) A una disolución del compuesto (Q9) (34,2 mg) y ácido Fmoc-cisteico (33,5 mg) en DMF (0,6 ml) y DIEA (30 µl), se le añadió una disolución de HBTU (32,5 mg) en DMF (400 µl) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua (0,5 ml), luego se añadió dietilamina (1 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó por destilación la dietilamina. Luego, se añadió agua (1 ml) al residuo y se lavó la mezcla tres veces con acetato de etilo (2 ml) y luego se purificó mediante HPLC preparativa para obtener

el compuesto (Q10) (13,9 mg). Disolvente de HPLC (SunFire): disolución A = disolución acuosa de acetato de amonio 10 mmol/l, disolución B = acetato de amonio 10 mmol/l/metanol:acetonitrilo (4:1)), ciclo de gradiente: 0,0 min (disolución A/disolución B = 80/20), 10 min (disolución A/disolución B = 0/100), 15 min (disolución A/disolución B = 0/100), velocidad de flujo: 1,0 ml/min tr (min): 12,16 tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 1,07 EM (ESI, m/z): 950,4 [M+H]⁺

(11) A una disolución de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacetato de tri-terc-butilo (25,1 mg) en DMF (150 µl) y DIEA (30 µl), se añadió una disolución de HBTU (16,7 mg) en DMF (150 µl), luego se añadió la mezcla a una disolución del compuesto (Q10) (13,9 mg) en DMF (400 µl) y DIEA (20 µl) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se le añadió agua (300 µl) y se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (Q11) (11,1 mg). tr (min) de HPLC (SunFire): 10,80 tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 1,24 EM (ESI, m/z): 1504,6 [M+H]⁺, 1502,6 [M-H]⁻

(12) Al compuesto (Q11) (5,2 mg), se le añadió TFA/trietilsilano (95/5) (1 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadieron agua (1 ml) y una disolución acuosa de acetonitrilo al 50% (0,2 ml) y se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (Q12) (3,7 mg). tr (min) de HPLC (SunFire): 19,61 tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 0,80 EM (ESI, m/z): 1280,2 [M+H]⁺, 1278,4 [M-H]⁻

Ejemplo 18

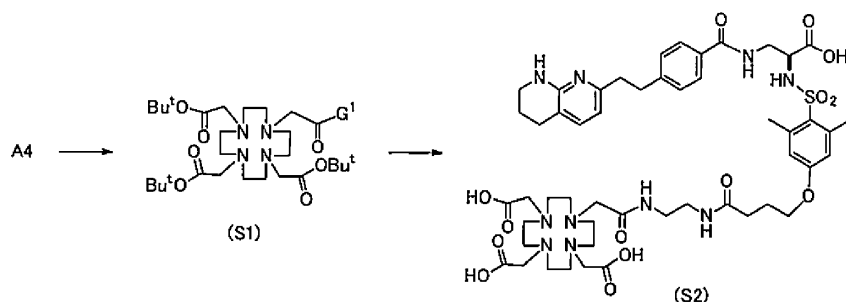


(1) Se obtuvo el compuesto (R1) según el método descrito en Bioconjugate Chemistry, 1991, vol. 2, págs. 187-194 y Bioconjugate Chemistry, 1991, vol. 2, págs. 180-186.

(2) Se agitó una mezcla del compuesto (A6) (12,4 mg), THF (1,4 ml), agua (400 µl) y una disolución acuosa de hidróxido de litio 3 mol/l (200 µl) a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió ácido fórmico (50 µl) a la mezcla de reacción y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se añadió agua (1 ml) al residuo y se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (R2) (6,9 mg). tr (min) de HPLC (SunFire): 9,85 tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 0,83 EM (ESI, m/z): 983,4 [M+H]⁺, 981,3 [M-H]⁻, 490,1 [M-2H]²⁻

(3) A una mezcla del compuesto (R2) (6,9 mg), el compuesto (R1) (10,1 mg), DMF (800 µl) y DIEA (10 µl), se añadió agua (300 µl) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 días. Se le añadió agua (400 µl) y se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (R3) (7,5 mg). Disolvente de HPLC (SunFire): disolución A = disolución acuosa de acetato de amonio 10 mmol/l, disolución B = acetato de amonio 10 mmol/l/metanol:acetonitrilo (4:1)), ciclo de gradiente: 0,0 min (disolución A/disolución B = 80/20), 10 min (disolución A/disolución B = 0/100), 15 min (disolución A/disolución B = 0/100), velocidad de flujo: 1,0 ml/min tr (min): 7,26 tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 0,83 EM (ESI, m/z): 769,4 [M+2H]²⁺, 513,4 [M+3H]³⁺, 767,4 [M-2H]²⁻

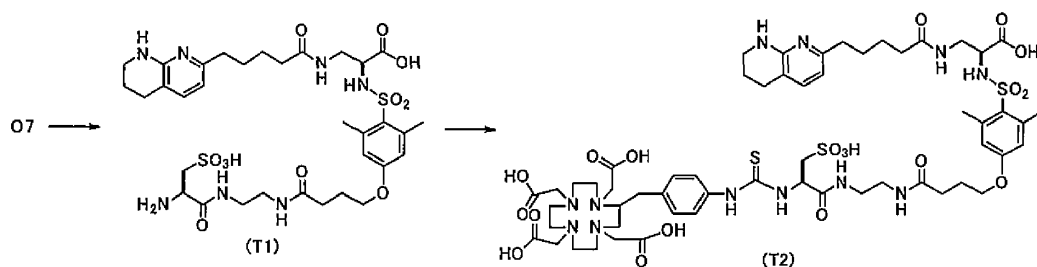
Ejemplo 19



(1) A una mezcla de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacetato de tri-terc-butilo (24,7 mg), DMF (150 μ l) y DIEA (30 μ l), se añadió una disolución de HBTU (16,4 mg) en DMF (150 μ l), luego se añadió la mezcla resultante a una disolución del compuesto (A4) (14,7 mg) en DMF (400 μ l) y DIEA (20 μ l) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 50 minutos. Se le añadió agua (200 μ l) y se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (S1) (15,7 mg). tr (min) de HPLC (SunFire): 8,87 tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 1,44 EM (ESI, m/z): 1249,6 [M+H]⁺, 1247,6 [M-H]⁻

(2) Al compuesto (S1) (12,8 mg), se le añadieron THF (1 ml), agua (200 μ l) y una disolución acuosa de hidróxido de litio 3 mol/l (200 μ l) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se le añadió TFA y luego se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se añadió TFA/trietilsilano (95/5) (1 ml) al residuo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminó por destilación el TFA. Se añadieron agua/acetonitrilo (2/1) (1,8 ml) y ácido fórmico (1,8 μ l) al residuo y se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (S2) (9,2 mg). tr (min) de HPLC (SunFire): 7,76 tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 0,79 EM (ESI, m/z): 534,4 [M+2H]²⁺, 1065,4 [M-H]⁻

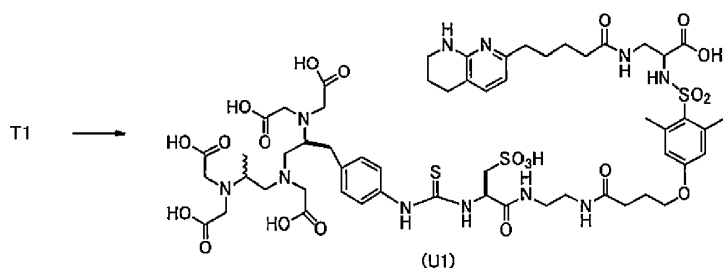
Ejemplo 20



(1) A una disolución del compuesto (O7) (120 mg) en DMF (1 ml), se le añadió dietilamina (1 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se añadieron agua (1 ml) y una disolución acuosa de hidróxido de litio 3 mol/l (100 μ l) al residuo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 14 horas. Se le añadieron una disolución acuosa de acetonitrilo al 50% (1 ml) y agua (1 ml) y se lavó la mezcla con acetato de etilo (3 ml) y luego se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (T1) (69,8 mg). tr (min) de HPLC (SunFire): 8,10 tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 0,76 EM (ESI, m/z): 784,4 [M+H]⁺, 782,4 [M-H]⁻

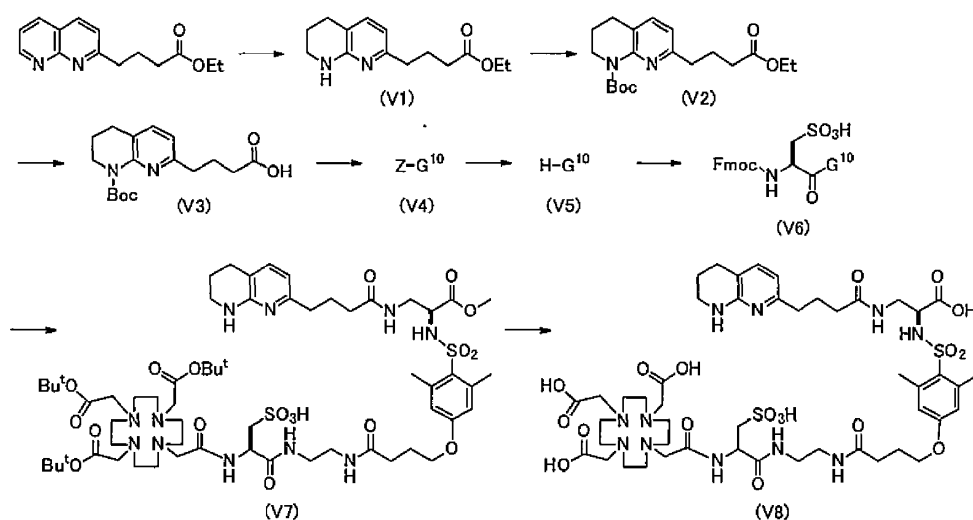
(2) A una mezcla del compuesto (T1) (19,2 mg), DMF (200 μ l) y DIEA (10 μ l), se añadió ácido 2,2',2'',2'''-(2-(4-isotiocianatobencil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético (13,5 mg) y se agitó la mezcla resultante. Se le añadieron DMF (600 μ l), agua (300 μ l) y DIEA (30 μ l) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 días. Se le añadieron agua (1,1 ml) y ácido fórmico (100 μ l) y se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (T2). HPLC (CAPCEL PAK MG) tr (min): 9,90 tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 0,80 EM (ESI, m/z): 1335,7 [M+H]⁺, 668,5 [M+2H]²⁺, 1333,7 [M-H]⁻

Ejemplo 21



(1) A una mezcla del compuesto (T1) (17,5 mg), DMF (200 μ l) y DIEA (10 μ l), se añadió el compuesto (R¹) (22,4 mg) y se agitó la mezcla resultante. Se le añadieron DMF (600 μ l), agua (300 μ l) y DIEA (30 μ l) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 días. Se purificó el producto obtenido mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (U1). Disolvente de HPLC (SunFire): disolución A = disolución acuosa de acetato de amonio 10 mmol/l, disolución B = acetato de amonio 10 mmol/l/metanol:acetonitrilo (4:1), disolución A/disolución B = 70/30, velocidad de flujo : 1,0 ml/min tr (min): 6,65 tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 0,93 EM (ESI, m/z): 669,7 [M+2H]²⁺

Ejemplo 22



(1) Se agitó una mezcla de 4-(1,8-naftiridin-2-il)butanoato de etilo (1,24 g), metanol (30 ml) y Pd al 10%/C (205 mg) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas en una atmósfera de hidrógeno. Se retiró por filtración la materia insoluble y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para obtener el compuesto (V1) (961 mg). R_f de CCF: 0,43 (diclorometano/metanol = 95/5) EM (ESI, m/z): 249,3 [M+H]⁺

(2) A una mezcla del compuesto (V1) (961 mg), THF (10 ml) y DIEA (1,8 ml), se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1,8 ml) y se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 19 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se le añadieron acetato de etilo y agua. Se separó la fase orgánica, entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (de diclorometano a hexano/acetato de etilo = 4/1) para obtener el compuesto (V2) (1,09 g). R_f de CCF: 0,50 (diclorometano/metanol = 100/1) EM (ESI, m/z): 349,3 [M+H]⁺

(3) A una disolución del compuesto (V2) (1,1 g) en THF (8 ml) y metanol (8 ml), se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de litio 1 mol/l (5,3 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 14 horas. Se neutralizó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó el extracto sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto (V3) (982 mg). R_f de CCF: 0,52 (diclorometano/metanol = 9/1) EM (ESI, m/z): 321,3 [M+H]⁺

(4) A una disolución del compuesto (V3) (130 mg) y el compuesto (A2) (245 mg) en diclorometano (7 ml) y DIEA (91 μ l), se le añadieron HOBt (126 mg) y EDC · HCl (203 mg), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se le añadieron diclorometano y agua. Se separó la fase orgánica, entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol = 95/5) para obtener el compuesto (V4) (255 mg). R_f de CCF: 0,22 (diclorometano/metanol = 95/5) EM (ESI, m/z): 867,5 [M+H]⁺

(5) Se agitó una mezcla del compuesto (V4) (255 mg), metanol (8 ml) y Pd al 10%/C (121 mg) a temperatura ambiente durante 14 horas en una atmósfera de hidrógeno. Se retiró por filtración la materia insoluble y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/etanol/agua amoniacal = 7/3/0,5) para obtener el

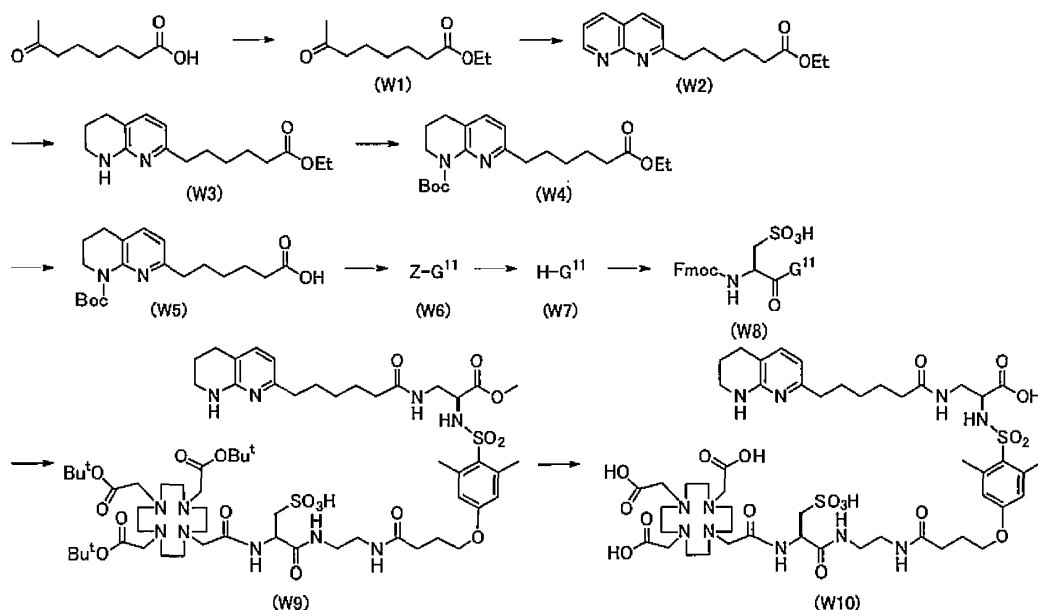
compuesto (V5) (163 mg). Rf de CCF: 0,05 (diclorometano/metanol = 10/1) EM (ESI, m/z): 733,5 [M+H]⁺

(6) A una mezcla de Fmoc-cisteinato de disodio (100 mg) y DMF (3 ml), se añadió ácido metanosulfónico (22 µl) y se agitó la mezcla resultante durante 5 minutos. Se le añadieron DMF (5 ml), DIEA (200 µl) y el compuesto (V5) (163 mg) y se agitó la mezcla durante 5 minutos. Luego, se le añadió HBTU (187 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/etanol/agua amoniacal = 7/3/0,5) para obtener el compuesto (V6) (172 mg). Rf de CCF: 0,25 (cloroformo/etanol/agua amoniacal = 7/3/0,5) EM (ESI, m/z): 1104,2 [M-H]⁻

(7) Al compuesto (V6) (108 mg), se le añadió TFA (1 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 45 minutos. Luego, se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadieron acetonitrilo/metanol (9/1) (3 ml) y dietilamina (0,5 ml) y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida y se añadieron al residuo una disolución acuosa de acetonitrilo al 50% (3 ml), tolueno (3 ml) y hexano (3 ml). Se separó la fase acuosa y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadieron DMF (1 ml) y DIEA (60 µl), luego se añadió una disolución de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacetato de tri-terc-butilo (89,2 mg), DMF (300 µl), DIEA (20 µl) y HBTU (59,1 mg) en DMF (300 µl) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 80 minutos. Se le añadió agua (2 ml) y luego se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (V7) (25,9 mg). tr (min) de HPLC (SunFire): 8,76 tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 1,28 EM (ESI, m/z): 670,2 [M+2H]²⁺, 1337,0 [M-H]⁻

(8) Al compuesto (V7) (20,9 mg), se le añadió TFA (1 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas. Luego, se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadieron acetonitrilo (1 ml) y TBME (1 ml) y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadieron agua (0,6 ml) y una disolución acuosa de hidróxido de litio 3 mol/l (100 µl) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego, se le añadió ácido fórmico (20 µl) y se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (V8) (9,6 mg). tr (min) de HPLC (SunFire): 8,36 tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 0,71 EM (ESI, m/z): 1156,7 [M+H]⁺

Ejemplo 23



(1) Se calentó a reflujo una mezcla de ácido 7-oxooctanoico (158 mg), etanol (35 ml) y ácido sulfúrico concentrado (500 µl) durante 17 horas. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida y luego se añadió al residuo una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y diclorometano. Se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto (W1) (180 mg). EM (ESI, m/z): 187,2 [M+H]⁺

(2) Se calentó a reflujo una mezcla de 2-aminonicotinaldehído (118 mg), el compuesto (W1) (180 mg), prolina (56 mg) y metanol (10 ml) durante 18 horas. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para obtener el compuesto (W2) (90 mg). EM (ESI, m/z): 273,2 [M+H]⁺

(3) Se agitó una mezcla del compuesto (W2) (946 mg), metanol (20 ml) y Pd al 10%/C (140 mg) a temperatura

ambiente durante 16 horas en una atmósfera de hidrógeno. Se retiró por filtración la materia insoluble y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto (W3) (904 mg). EM (ESI, m/z): 277,3 [M+H]⁺

(4) A una disolución del compuesto (W3) (900 mg) en THF (10 ml) y DIEA (1,5 ml), se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1,5 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante 25 horas. Se le añadieron acetato de etilo y agua. Se separó la fase orgánica, entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol = 100/3) para obtener el compuesto (W4) (904 mg). Rf de CCF: 0,33 (diclorometano/metanol = 100/1) EM (ESI, m/z): 377,2 [M+H]⁺

(5) A una disolución del compuesto (W4) (1,05 g) en THF (18 ml) y metanol (9 ml), se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de litio 1 mol/l (5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se neutralizó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó el extracto sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto (W5) (970 mg). Rf de CCF: 0,47 (diclorometano/metanol = 9/1) EM (ESI, m/z): 349,3 [M+H]⁺

(6) A una disolución del compuesto (W5) (209 mg) y el compuesto (A2) (265 mg) en diclorometano (4 ml) y DIEA (120 µl), se le añadieron HOBt (122 mg) y EDC · HCl (233 mg), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se le añadieron diclorometano y agua. Se separó la fase orgánica, entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol = 95/5) para obtener el compuesto (W6) (300 mg). Rf de CCF: 0,12 (diclorometano/metanol = 95/5) EM (ESI, m/z): 895,7 [M+H]⁺

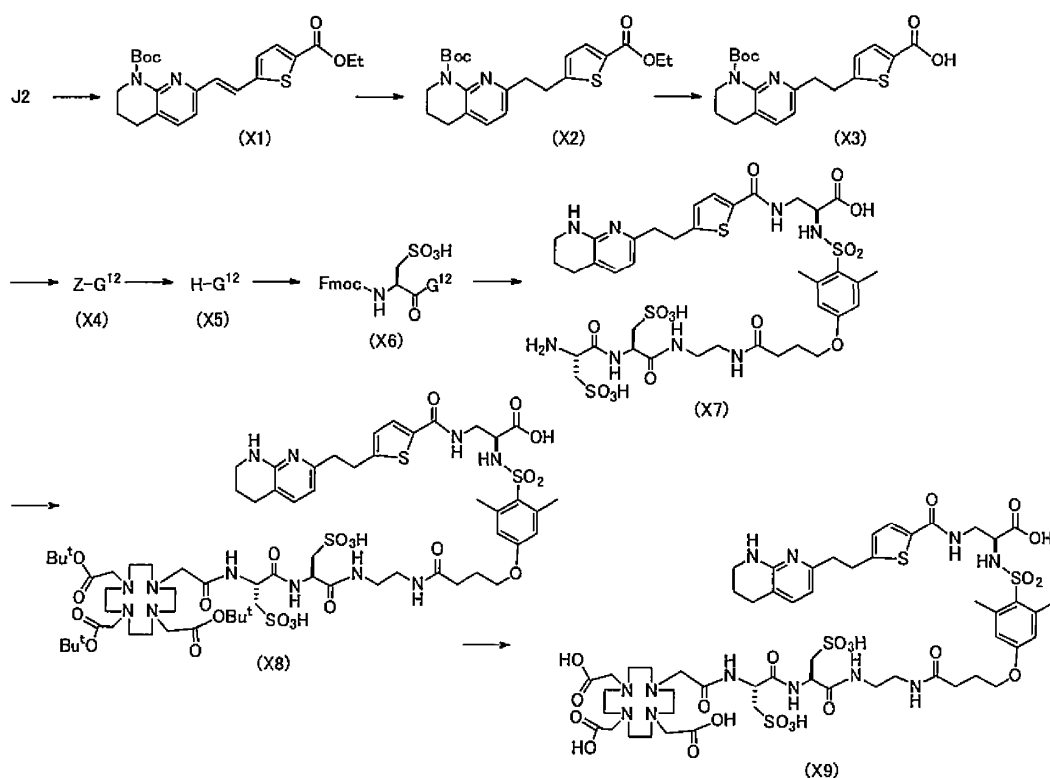
(7) Se agitó una mezcla del compuesto (W6) (300 mg), metanol (8 ml) y Pd al 10%/C (126 mg) a temperatura ambiente durante 16 horas en una atmósfera de hidrógeno. Se retiró por filtración la materia insoluble y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/etanol/agua amoniacal = 7/3/0,5) para obtener el compuesto (W7) (194 mg). Rf de CCF: 0,05 (diclorometano/metanol = 10/1) EM (ESI, m/z): 761,5 [M+H]⁺

(8) A una mezcla de Fmoc-cisteinato de disodio (120 mg) y DMF (3 ml), se le añadió ácido metanosulfónico (40 µl) y se agitó la mezcla resultante durante 5 minutos. Se le añadieron DMF (7 ml), DIEA (250 µl) y el compuesto (W7) (194 mg) y se agitó la mezcla durante 5 minutos. Luego, se le añadió HBTU (201 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 horas. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/etanol/agua amoniacal = 7/3/0,5) para obtener el compuesto (W8) (216 mg). Rf de CCF: 0,31 (cloroformo/etanol/agua amoniacal = 7/3/0,5) EM (ESI, m/z): 1132,2 [M-H]⁻

(9) Al compuesto (W8) (103 mg), se le añadió TFA (1 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 45 minutos. Luego, se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadieron acetonitrilo/metanol (9/1) (3 ml) y dietilamina (0,5 ml) y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida y se añadieron al residuo una disolución acuosa de acetonitrilo al 50% (3 ml), tolueno (3 ml) y hexano (3 ml). Se separó la fase acuosa y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadieron DMF (1 ml) y DIEA (60 µl), luego se añadió una disolución de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacetato de tri-terc-butilo (90,1 mg), DMF (300 µl), DIEA (60 µl) y HBTU (59,5 mg) en DMF (300 µl) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 25 minutos. Se le añadió agua (2 ml) y se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (W9) (57,7 mg). tr (min) de HPLC (SunFire): 8,93 tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 1,26 EM (ESI, m/z): 1367,0 [M+H]⁺, 1365,0 [M-H]⁻

(10) Al compuesto (W9) (21,6 mg), se le añadió TFA (1 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Luego, se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadieron acetonitrilo (1 ml) y TBME (1 ml) y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadieron agua (0,6 ml) y una disolución acuosa de hidróxido de litio 3 mol/l (100 µl) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego, se le añadió ácido fórmico (20 µl) y se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (W10) (11,0 mg). tr (min) de HPLC (SunFire): 8,94 tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 0,79 EM (ESI, m/z): 1184,8 [M+H]⁺

Ejemplo 24



(1) A una mezcla del compuesto (J2) (1,5 g), 5-bromotiofeno-2-carboxilato de etilo (1,42 g), trietilamina (3,5 ml) y DMF (22 ml), se añadieron acetato de paladio (II) (133 mg) y (2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo) (352 mg) y se agitó la mezcla resultante a 110°C durante 17 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se le añadieron acetato de etilo y agua. Se separó la fase orgánica, entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 9/1 a 5/1) para obtener el compuesto (X1) (564 mg). Rf de CCF: 0,55 (hexano/acetato de etilo = 2/1) EM (ESI, m/z): 415,3 [M+H]⁺

(2) Se pusieron el compuesto (X1) (564 mg), metanol (20 ml) y Pd al 10%/C (198 mg) en un tubo sellado y se agitaron a temperatura ambiente durante 17 horas en una atmósfera de hidrógeno. Se retiró por filtración la materia insoluble y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 8/2) para obtener el compuesto (X2) (498 mg). Rf de CCF: 0,47 (hexano/acetato de etilo = 2/1) EM (ESI, m/z): 417,3 [M+H]⁺

(3) A una disolución del compuesto (X2) (498 mg) en THF (8 ml) y metanol (4 ml), se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de litio 1 mol/l (2 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (10 ml) y luego se añadió ácido acético hasta que la disolución se volvió blanquecina. Después de la extracción con acetato de etilo, se secó el extracto sobre sulfato de sodio anhidro y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/etanol = 9/1) para obtener el compuesto (X3) (394 mg). Rf de CCF: 0,49 (diclorometano/metanol = 9/1) ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,64 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,31 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,79 (1H, d, 4,0 Hz), 6,78 (1H, d, J = 8,0 Hz), 3,78 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,29 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,10 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,73 (2H, t, J = 6,8 Hz), 1,93 (2H, tt, J = 6,8, 6,4 Hz), 1,52 (9H, s) EM (ESI, m/z): 389,3 [M+H]⁺

(4) A una mezcla del compuesto (A2) (415 mg), el compuesto (X3) (238 mg), DMF (5 ml) y DIEA (540 µl), se le añadió HBTU (290 mg) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. Se separó la fase orgánica, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol = 95/5) para obtener el compuesto (X4) (570 mg). Rf de CCF: 0,41 (acetato de etilo) EM (ESI, m/z): 935,5 [M+H]⁺

(5) Se pusieron el compuesto (X4) (187 mg), metanol (15 ml) y Pd al 10%/C (61 mg) en un tubo sellado y se agitaron durante 18 horas en una atmósfera de hidrógeno. Se retiró por filtración la materia insoluble y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (de diclorometano/metanol = 95/5 a cloroformo/etanol/agua amoniacal = 7/3/0,5) para obtener el compuesto (X5) (87 mg). Rf de CCF: 0,27 (cloroformo/etanol/agua amoniacal = 8/2/0,3) EM (ESI, m/z): 801,4 [M+H]⁺

(6) Se agitó una mezcla de Fmoc-cisteinato de disodio (48 mg), DMF (1 ml) y ácido metanosulfónico (8,5 µl) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se le añadieron DIEA (91 µl), DMF (2 ml), el compuesto (X5) (87 mg) y HBTU (85 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice

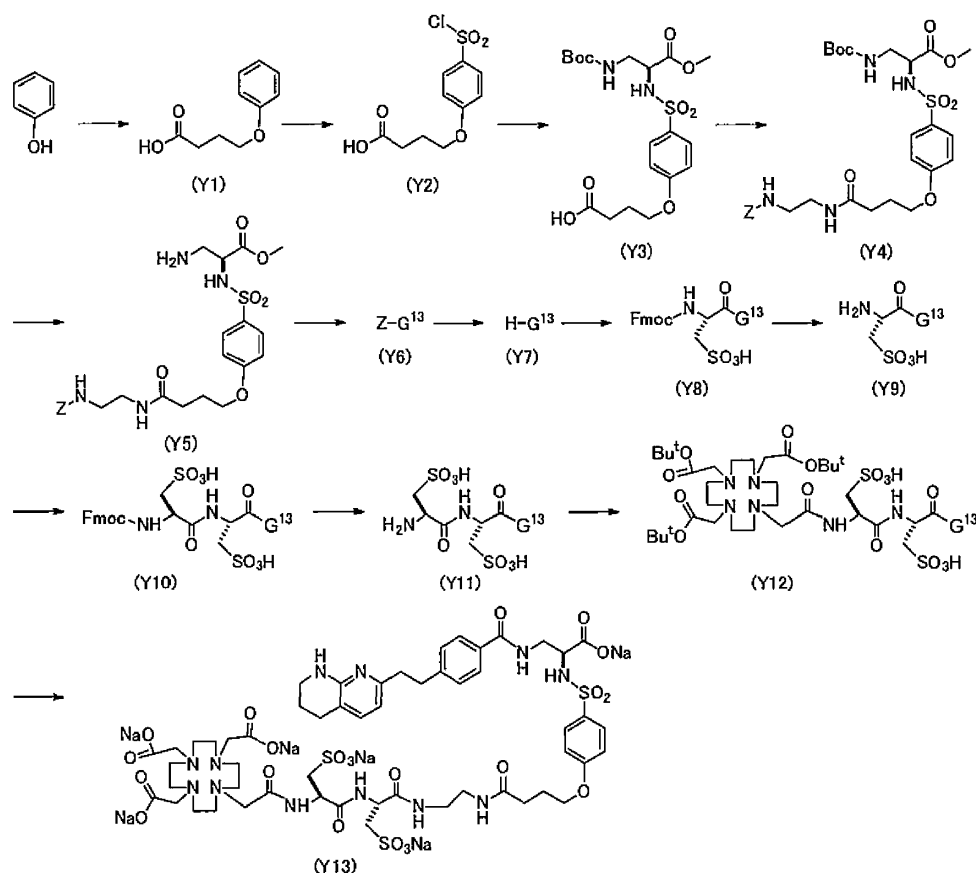
(cloroformo/etanol/agua amoniacal = 7/3/0,5) para obtener el compuesto (X6) (106 mg). Rf de CCF: 0,26 (cloroformo/etanol/agua amoniacal = 7/3/0,5) EM (ESI, m/z): 1172,1 [M-H]⁻

(7) A una disolución del compuesto (X6) (80 mg) en DMF (0,5 ml), se le añadió dietilamina (0,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 80 minutos. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al aceite obtenido se le añadieron DMF (1 ml), DIEA (60 µl), ácido Fmoc-cisteico (65,4 mg) y HBTU (63,3 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió agua (1 ml), luego se añadió dietilamina (2 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se le añadió agua (2 ml) y se lavó la mezcla dos veces con acetato de etilo (2 ml) y luego se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (X7) (66,8 mg). tr (min) de HPLC (SunFire): 9,36 tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 0,79 EM (ESI, m/z): 989,5 [M+H]⁺, 987,4 [M-H]⁻

(8) A una disolución de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacetato de tri-terc-butilo (39,0 mg) en DMF (150 µl) y DIEA (25 µl), se añadió una disolución de HBTU (24,8 mg) en DMF (100 µl), luego se añadió la mezcla a una disolución del compuesto (X7) (27,3 mg) en DMF (0,3 ml) y DIEA (10 µl) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se le añadieron agua (0,5 ml) y acetonitrilo (0,2 ml) y se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (X8) (19,0 mg). tr (min) de HPLC (SunFire): 9,89 tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 1,03 EM (ESI, m/z): 1543,7 [M+H]⁺, 1541,7 [M-H]⁻

(9) Al compuesto (X8) (9,6 mg), se le añadió TFA/trietilsilano (95/5) (1 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se añadió al residuo una disolución acuosa de acetonitrilo al 50% (1,2 ml) y se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (X9) (3,6 mg). tr (min) de HPLC (SunFire): 10,08 tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 0,78 EM (ESI, m/z): 688,4 [M+2H]²⁺, 1373,5 [M-H]⁻, 686,5 [M-2H]²⁻

Ejemplo 25



(1) A una mezcla de fenol (2,84 g), DMF (40 ml) y carbonato de potasio (7,9 g), se le añadió 4-bromobutanoato de etilo (4,8 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 22 horas. Se le añadieron acetato de etilo y agua. Se separó la fase orgánica y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadieron etanol (80 ml), agua (20 ml) e hidróxido de sodio (4,7 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se lavó el residuo obtenido con hexano y luego se disolvió en agua, y se ajustó la disolución para que fuese ácida con ácido clorhídrico concentrado, seguido

de extracción con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto (Y1) (5,08 g). Rf de CCF: 0,38 (acetato de etilo)

5 (2) A una disolución del compuesto (Y1) (5,08 g) en cloroformo (30 ml), se añadió gota a gota ácido clorosulfónico (10 ml) a 0°C o menos durante 30 minutos y se agitó la mezcla a 0°C durante 15 minutos. Se añadió la mezcla de reacción a agua con hielo y se recogió por filtración la materia sólida para obtener el compuesto (Y2) (4,25 g). Rf de CCF: 0,38 (diclorometano/metanol = 95/5)

10 (3) A una mezcla de metil-clorhidrato del ácido (S)-2-amino-3-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico (1,0 g), diclorometano (10 ml) y DIEA (1,4 ml), se añadió una disolución del compuesto (Y2) (1,25 g) en diclorometano (35 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 70 horas. Se le añadió agua. Se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol = 95/5) para obtener el compuesto (Y3) (938 mg). Rf de CCF: 0,16 (diclorometano/metanol = 95/5)

15 (4) A una mezcla del compuesto (Y3) (938 mg), clorhidrato de Z-etilendiamina (517 mg), DMF (14 ml) y DIEA (1,4 ml), se añadió HATU (877 mg) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron diclorometano y agua a la mezcla de reacción. Se separó la fase orgánica, entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para obtener el compuesto (Y4) (1,11 g). Rf de CCF: 0,25 (diclorometano/metanol = 95/5)

20 (5) A una disolución del compuesto (Y4) (1,11 g) en diclorometano (10 ml), se le añadió TFA (10 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida y al residuo se le añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y diclorometano. Se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro para obtener el compuesto (Y5) (894 mg). Rf de CCF: 0,20 (diclorometano/metanol = 9/1)

25 (6) A una disolución del compuesto (Y5) (894 mg) y el compuesto (H4) (640 mg) en DMF (15 ml) y DIEA (1,46 ml), se añadió HATU (673 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se le añadieron acetato de etilo y agua. Se separó la fase orgánica, entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 100/5) para obtener el compuesto (Y6) (1,47 g). Rf de CCF: 0,51 (diclorometano/metanol = 9/1)

30 (7) Se pusieron el compuesto (Y6) (225 mg), metanol (10 ml) y Pd al 10%/C (62 mg) en un tubo sellado y se agitaron durante 17 horas en una atmósfera de hidrógeno. Se filtró la materia insoluble y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/etanol/agua amoniacal = 7:3:0,5) para obtener el compuesto (Y7) (126 mg). Rf de CCF: 0,69 (cloroformo/etanol/agua amoniacal = 7/3/0,5)

35 (8) Se agitó una mezcla de Fmoc-cisteinato de disodio (40 mg), DMF (0,5 ml) y ácido metanosulfónico (7,2 µl) a temperatura ambiente durante 30 minutos, y luego se le añadieron DIEA (77 µl), DMF (1,5 ml) y el compuesto (Y7) (69 mg). Se le añadió HBTU (48 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2,5 horas, seguido de la adición de cloroformo y agua. Se separó la fase orgánica, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/etanol/agua amoniacal = 7/3/0,5) para obtener el compuesto (Y8) (76 mg). Rf de CCF: 0,35 (cloroformo/etanol/agua amoniacal = 7/3/0,5)

40 (9) Se agitó una mezcla del compuesto (Y8) (140 mg), DMF (2 ml) y dietilamina (200 µl) a temperatura ambiente durante 80 minutos. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/etanol/agua amoniacal = 7/3/0,5) para obtener el compuesto (Y9) (100 mg). Rf de CCF: 0,10 (cloroformo/etanol/agua amoniacal = 7/3/0,5)

45 (10) Se agitó una mezcla de Fmoc-cisteinato de disodio (46 mg), DMF (1 ml) y ácido metanosulfónico (8,3 µl) a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se le añadieron DIEA (89 µl), DMF (1,5 ml), el compuesto (Y9) (100 mg) y HBTU (58 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadieron cloroformo y agua a la mezcla de reacción. Se separó la fase orgánica, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/etanol/agua amoniacal = 6/4/1) para obtener el compuesto (Y10) (155 mg). Rf de CCF: 0,19 (cloroformo/etanol/agua amoniacal = 6/4/1)

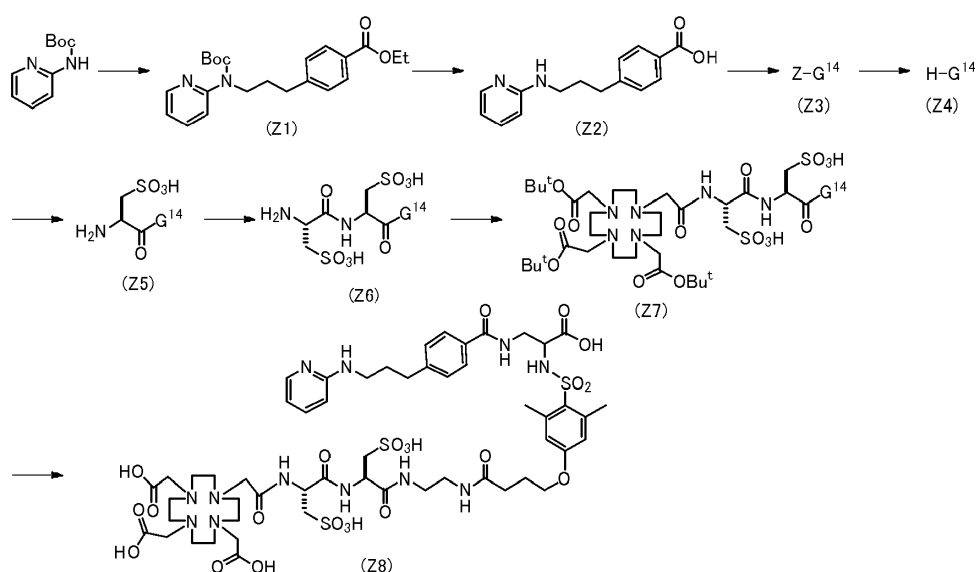
50 (11) Se agitó una mezcla del compuesto (Y10) (142 mg), DMF (2 ml) y dietilamina (200 µl) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/etanol/agua amoniacal = 5/5/1,5) para obtener el compuesto (Y11) (89 mg). Rf de CCF: 0,21 (cloroformo/etanol/agua amoniacal = 5/5/1,5) EM (ESI, m/z): 1013,3 [M-BOC+2Na]⁺, 1067,3 [M-H]⁻, 533,2 [M-2H]²⁻

55 (12) A una mezcla del compuesto (Y11) (26 mg), 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacetato de tri-terc-butilo

(16 mg), DMF (500 μ l) y DIEA (21 μ l), se añadió HATU (23 mg) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/etanol/agua amoniacal = 7/3/0,5) para obtener el compuesto (Y12) (25 mg). Rf de CCF: 0,22 (cloroformo/etanol/agua amoniacal = 7/3/0,5)

(13) Al compuesto (Y12) (45 mg), se le añadió TFA (2 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 22 horas. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadieron DMF (2 ml) e hidróxido de sodio (17 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 47 horas. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo en un gel de sílice de fase inversa (Sep-Pak C18, agua/metanol = de 5/95 a 10/90) para obtener el compuesto (Y13) (40 mg). Rf de CCF de fase inversa: 0,68 (agua/acetonitrilo = 95/5)

Ejemplo 26 (referencia)



(1) Se enfrió con hielo una disolución de 2-(terc-butoxicarbonilamino)piridina (1,07 g) en DMF (6 ml). Se le añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 221 mg) a lo largo de 10 minutos, y se agitó la mezcla a la misma temperatura que antes durante 15 minutos y luego se añadió a una disolución de 4-(3-bromopropil)benzoato de etilo (1,5 g) en DMF (6 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió la mezcla de reacción a ácido clorhídrico al 2%, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó el extracto con una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio en este orden. Se secó el material resultante sobre sulfato de magnesio anhidro y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto (Z1) (1,8 g). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,37 (1H, dd, $J = 2,1, 4,2$ Hz), 7,94 (2H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,54-7,65 (2H, m), 7,22 (2H, d, $J = 7,2$ Hz), 6,99-7,03 (1H, m), 4,36 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,98 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,69 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,93-2,03 (2H, m), 1,48 (9H, s), 1,38 (3H, t, $J = 7,2$ Hz)

(2) Al compuesto (Z1) (1,5 g), se le añadió ácido clorhídrico concentrado (5 ml) y se agitó la mezcla a 70°C durante 3 horas. Se le añadió ácido clorhídrico concentrado (2 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas. Se le añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio hasta que el pH alcanzó 4, seguido de extracción con acetato de etilo. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto (Z2) (300 mg). tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 0,66 EM (ESI, m/z): 257,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(3) A una disolución mixta del compuesto (A2) (750 mg), el compuesto (Z2) (200 mg), DMF (3 ml) y DIEA (0,68 ml), se le añadió HBTU (296 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le añadieron acetato de etilo y agua. Se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol) para obtener el compuesto (Z3) (480 mg). tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 1,16 EM (ESI, m/z): 803,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(4) Se pusieron el compuesto (Z3) (480 mg), metanol (30 ml) y Pd al 10%/C (100 mg) en un tubo sellado y se agitaron durante 5 horas en una atmósfera de hidrógeno. Se retiró por filtración la materia insoluble y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto (Z4) (510 mg).

(5) Se agitó una mezcla de Fmoc-cisteinato de disodio (73,4 mg), THF (1 ml) y ácido metanosulfónico (11 μ l) a

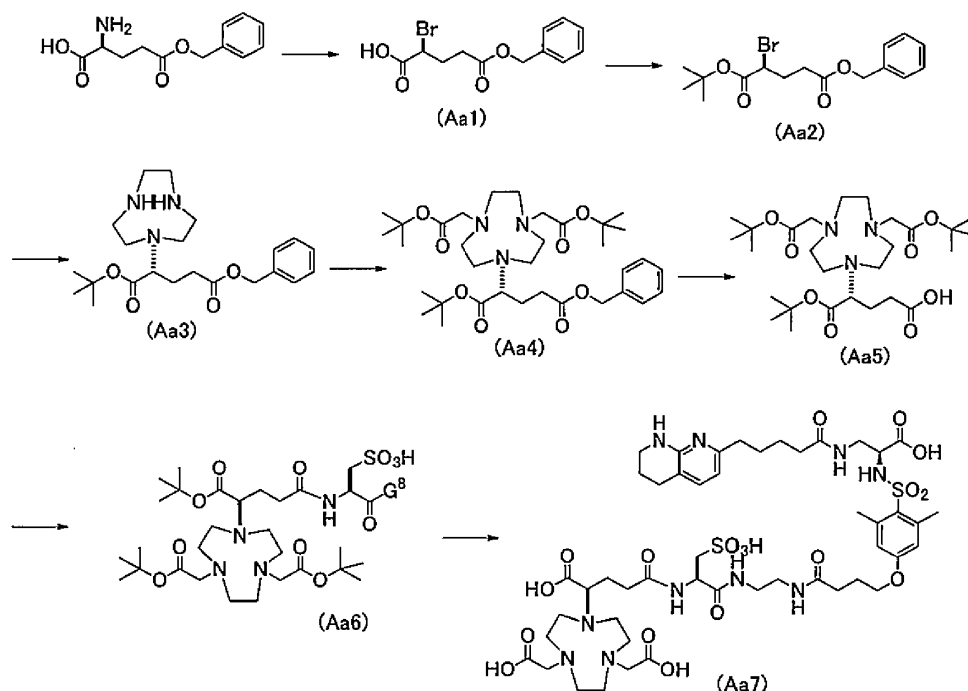
temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadieron DIEA (29 μ l), NMP (1 ml) y el compuesto (Z4) (94 mg), luego se añadió HBTU (64 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se le añadió metanol. Se retiró por filtración la materia insoluble y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se lavó el residuo dos veces con agua. Se le añadieron THF (2 ml), NMP (0,3 ml) y dietilamina (2 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida y se lavó el residuo con tolueno para obtener el compuesto (Z5) (74 mg). tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 0,78 EM (ESI, m/z): 820,4 [M+H]⁺

(6) Se agitó una mezcla de Fmoc-cisteinato de disodio (45,9 mg), THF (2 ml) y ácido metanosulfónico (6,8 μ l) a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se le añadieron el compuesto (Z5) (74 mg), NMP (0,7 ml), DIEA (18 μ l) y HBTU (40,0 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se le añadió metanol. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida y se lavó el residuo con acetato de etilo. Se añadieron al residuo NMP (1 ml) y dietilamina (1 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (Z6) (6,7 mg). tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 0,83 EM (ESI, m/z): 971,5 [M+H]⁺, 486,4 [M+2H]²⁺, 969,5 [M-H]⁻

(7) A una disolución de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacetato de tri-terc-butilo (5,9 mg) y el compuesto (Z6) (6,7 mg) en NMP (200 μ l) y DIEA (20 μ l), se añadió HBTU (5,2 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 50 minutos. Se le añadió metanol (100 μ l) y luego se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (Z7) (3,9 mg). tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 1,08 EM (ESI, m/z): 763,9 [M+2H]²⁺

(8) Se agitó una mezcla del compuesto (Z7) (3,9 mg), THF (200 μ l), agua (20 μ l), 2-propanol (20 μ l) y una disolución acuosa de hidróxido de litio 4 mol/l (27 μ l) a temperatura ambiente durante 4 horas. Se le añadió TFA y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se añadió TFA/trietilsilano (95/5) (100 μ l) al residuo y se agitó la mezcla durante 2 horas. Luego, se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (Z8) (1,8 mg). tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 0,76 EM (ESI, m/z): 672,6 [M+2H]²⁺, 670,6 [M-2H]²⁻

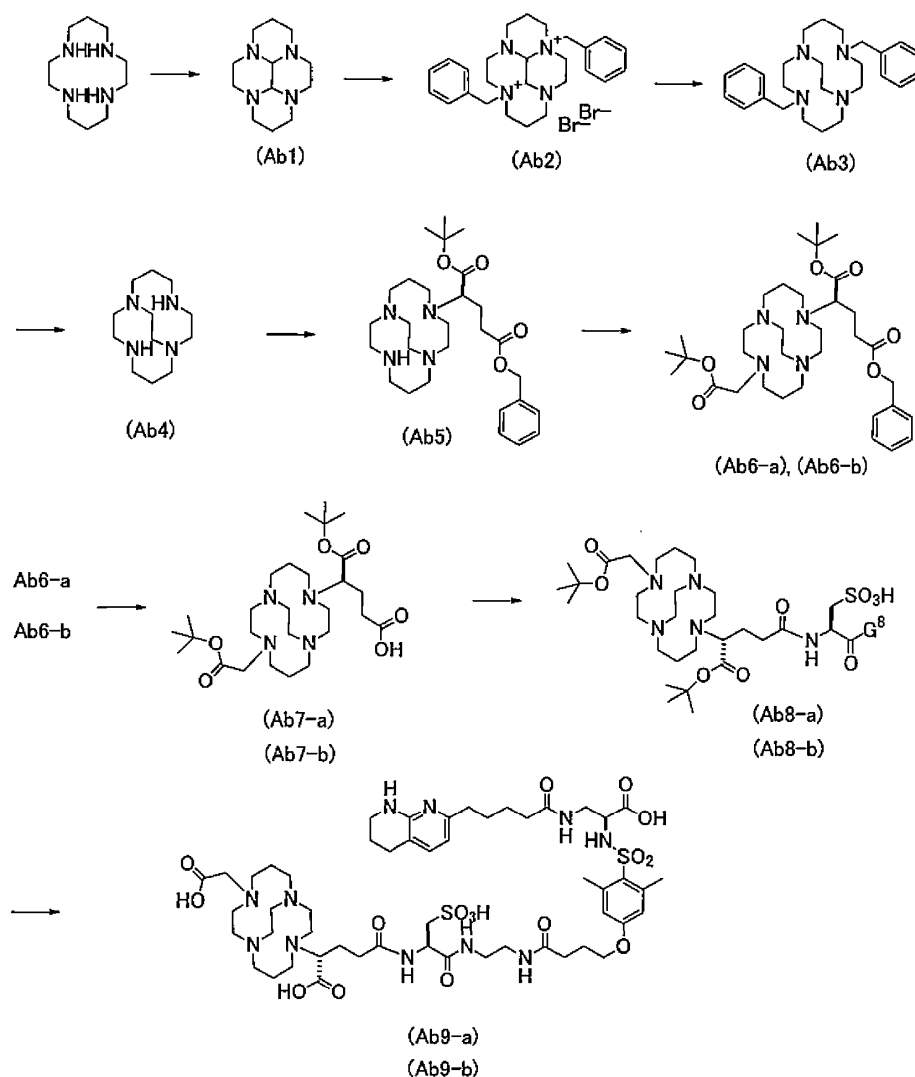
Ejemplo 27



(1) A una mezcla de éster γ -bencílico del ácido L-glutámico (5,0 g), agua (10 ml), bromuro de sodio (7,6 g) y ácido bromhídrico (6 ml), se añadió nitrito de sodio (2,6 g) a 5°C o menos a lo largo de 10 minutos y se agitó la mezcla resultante a 5°C durante 2 horas. Se añadieron diisopropil éter y ácido sulfúrico concentrado (2 ml) a la mezcla de reacción. Se separó la fase orgánica, entonces se lavó con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio en este orden y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Luego, se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1) para obtener el compuesto (Aa1) (3,1 g). tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 1,32 EM (ESI, m/z): 301,1 [M+H]⁺ ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 7,31-7,38 (5H, m), 5,1 (2H, s), 4,41 (1H, dd, J = 6,0, 7,8 Hz), 2,58-2,63 (2H, m), 2,25-2,50 (2H, m)

- 5 (2) A una disolución del compuesto (Aa1) (3,1 g) en cloroformo (15 ml), se añadió una mezcla de 2,2,2-tricloroacetimidato de terc-butilo (4,3 ml) y hexano (12 ml) a temperatura ambiente a lo largo de 20 minutos. Se le añadieron DMAc (1,5 ml) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (220 μl) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 40 horas. Luego, se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 95/5 a 85/15) para obtener el compuesto (Aa2) (2,84 g). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,31-7,38 (5H, m), 5,14 (2H, s), 4,24 (1H, dd, J = 6,0, 8,7 Hz), 2,53-2,59 (2H, m), 2,19-2,43 (2H, m), 1,47 (9H, s)
- 10 (3) A una disolución de 1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano (1,84 g) en cloroformo (60 ml), se añadió una disolución del compuesto (Aa2) (1,70 g) en cloroformo (50 ml) a lo largo de 90 minutos y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 días. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 50/50 a 0/100 y luego acetato de etilo/metanol = 80/20) para obtener el compuesto (Aa3) (0,76 g). tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 0,91 EM (ESI, m/z): 406,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- 15 (4) A una mezcla del compuesto (Aa3) (0,76 g), DMAc (7 ml) y carbonato de potasio (607 mg), se le añadió bromoacetato de terc-butilo (580 μl) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se le añadieron acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). Se separó la fase orgánica, entonces se lavó dos veces con agua (30 ml) y una vez con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 ml) en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 95/5 a 60/40) para obtener el compuesto (Aa4) (1,04 g). tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 1,63 EM (ESI, m/z): 634,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- 20 (5) Se pusieron el compuesto (Aa4) (0,28 g), alcohol isopropílico (20 ml), agua (0,5 ml) y Pd al 10%/C (0,10 g) en un tubo sellado y se agitaron durante 7 horas en una atmósfera de hidrógeno de 0,5 MPa. Se retiró por filtración la materia insoluble y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto (Aa5) (0,24 g). tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 1,34 EM (ESI, m/z): 544,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- 25 (6) A una mezcla del compuesto (Aa5) (94,9 mg), ácido (R)-2-amino-3-((2-(4-(4-(N-((S)-1-metoxi-1-oxo-3-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamido)propan-2-il)sulfamoyl)-3,5-dimetilfenoxi)butanamido)etil)amino)-3-oxopropano-1-sulfónico (104 mg), DMF (0,8 ml) y N,N-diisopropiletilamina (61 μl), se añadió HBTU (64,5 mg) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 35 minutos. Se le añadieron agua (1,1 ml) y acetonitrilo (0,8 ml) y se agitó la mezcla y luego se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (Aa6) (151 mg). tr (min) de HPLC (CAPCELL PAK MG): 11,82 tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 1,28 EM (ESI, m/z): 1324,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1322,2 $[\text{M}-\text{H}]^-$
- 30 (7) Al compuesto (Aa6) (73 mg), se le añadió ácido clorhídrico concentrado (2,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 días y luego se concentró a presión reducida. Se diluyó el concentrado con acetonitrilo que contenía el 50% de agua (2 ml) y luego se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (Aa7) (33,3 mg). tr (min) de HPLC (CAPCELL PAK MG): 9,37 tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 0,77 EM (ESI, m/z): 1141,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1139,8 $[\text{M}-\text{H}]^-$
- 35
- 40

Ejemplo 28



(1) A una disolución de 1,4,8,11-tetraazacyclotetradecano (5,35 g) en acetonitrilo (450 ml), se añadió glioal al 39% (4,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas y luego se agitó a 50°C durante 2 horas. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se añadió diisopropil éter (100 ml) al residuo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego, se recogió por filtración el sólido obtenido para obtener el compuesto (Ab1) (2,46 g). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 3,49-3,57 (2H, m), 3,08 (2H, s), 2,93-2,97 (6H, m), 2,74 (2H, d, J = 11,1 Hz), 2,01-2,35 (8H, m), 1,19 -1,26 (2H, m)

(2) A una disolución del compuesto (Ab1) (2,40 g) en acetonitrilo (40 ml), se añadió bromuro de bencilo (18 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 días. Se recogió por filtración el sólido depositado y se lavó con acetonitrilo y diclorometano para obtener el compuesto (Ab2) (4,0 g). LCMS (ACQUITY) tr (min): 0,46 EM (ESI, m/z): 313,4 [M-Bn]⁺

(3) A una mezcla del compuesto (Ab2) (4,0 g), etanol (180 ml) y agua (9 ml), se añadió borohidruro de sodio (4 g) en 4 porciones divididas cada 15 minutos y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 días. Después de la adición de ácido clorhídrico 3 M (80 ml) y agua (100 ml) en este orden con enfriamiento, se neutralizó la mezcla de reacción con hidróxido de sodio, seguido de extracción con tolueno (200 ml) dos veces. Se secó el extracto sobre sulfato de sodio anhidro y luego se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto (Ab3) (1,9 g). tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 0,73 EM (ESI, m/z): 407,6 [M+H]⁺

(4) Se pusieron el compuesto (Ab3) (0,90 g), ácido acético (25 ml) y Pd al 10%/C (230 mg) en un tubo sellado y se agitaron durante 11 horas en una atmósfera de hidrógeno. Se retiró por filtración la materia insoluble y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Luego, se añadieron al residuo agua (30 ml), hidróxido de sodio (2 g) y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (10 ml), seguido de extracción con tolueno (50 ml) tres veces. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto (Ab4) (509 mg). tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 0,20 EM (ESI, m/z): 227,4 [M+H]⁺ ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 3,73 (1H, sa), 3,11 (2H, ddd, J = 2,7, 9,9, 13,2 Hz), 2,59-2,94 (14H, m), 2,34-2,46 (4H, m), 2,26 (1H, sa), 1,85-1,99 (2H, m), 1,25-1,36 (2H, m)

(5) A una mezcla del compuesto (Ab4) (509 mg), acetonitrilo (8 ml) y carbonato de potasio (930 mg), se añadió una disolución del compuesto (Aa2) (880 mg) en acetonitrilo (3 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 día. Se retiró por filtración la materia insoluble y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/isopropilamina = de 100/5 a 100/10) para obtener el compuesto (Ab5) (467 mg). tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 0,92 EM (ESI, m/z): 503,6 [M+H]⁺

(6) A una mezcla del compuesto (Ab5) (383 mg), DMAc (3 ml) y carbonato de potasio (250 mg), se añadió bromoacetato de terc-butilo (123 µl) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se le añadieron acetato de etilo (20 ml), agua (10 ml) y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml). Se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 9/1, acetato de etilo/isopropilamina = 10/1) y HPLC preparativa en este orden para obtener los compuestos (Ab6-a) (76 mg) y (Ab6-b) (50 mg) ((Ab6-a) y (Ab6-b) eran estereoisómeros). (Ab6-a) tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 1,19 EM (ESI, m/z): 617,7 [M+H]⁺ (Ab6-b) tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 1,64 EM (ESI, m/z): 617,7 [M+H]⁺

(7-a) Se pusieron el compuesto (Ab6-a) (76 g), THF (2 ml), agua (2 ml) y Pd al 10%/C (10 mg) en un tubo sellado y se agitaron durante 6 horas en una atmósfera de hidrógeno. Se retiró por filtración la materia insoluble y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto (Ab7-a) (64 mg). tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 0,82 EM (ESI, m/z): 527,5 [M+H]⁺

(7-b) Se pusieron el compuesto (Ab6-b) (50 g), THF (2 ml), agua (2 ml) y Pd al 10%/C (10 mg) en un tubo sellado y se agitaron durante 6 horas en una atmósfera de hidrógeno. Se retiró por filtración la materia insoluble y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto (Ab7-b) (45 mg). tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 1,30 EM (ESI, m/z): 527,5 [M+H]⁺

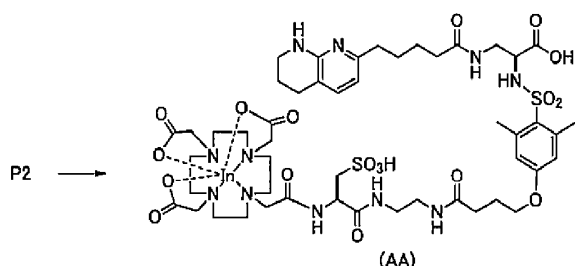
(8-a) A una mezcla del compuesto (Ab7-a) (60,9 mg), ácido (R)-2-amino-3-((2-(4-(4-(N-((S)-1-metoxi-1-oxo-3-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamido)propan-2-il)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)butanamido)etil)amino)-3-oxopropano-1-sulfónico (92,6 mg), DMF (0,8 ml) y N,N-diisopropiletilamina (50 µl), se añadió HBTU (48,4 mg) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se le añadieron agua (0,5 ml) y una disolución acuosa de acetonitrilo al 50% (0,6 ml) y se agitó la mezcla y luego se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (Ab8-a) (74 mg). tr (min) de HPLC (CAPCELL PAK MG): 9,74 tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 0,91 EM (ESI, m/z): 1307,0 [M+H]⁺, 654,3 [M+2H]²⁺, 1305,0 [M-H]⁻

(8-b) A una mezcla del compuesto (Ab7-b) (40,2 mg), ácido (R)-2-amino-3-((2-(4-(4-(N-((S)-1-metoxi-1-oxo-3-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamido)propan-2-il)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)butanamido)etil)amino)-3-oxopropano-1-sulfónico (60,6 mg), DMF (0,8 ml) y N,N-diisopropiletilamina (35 µl), se añadió HBTU (31,7 mg) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se le añadieron agua (0,5 ml) y una disolución acuosa de acetonitrilo al 50% (0,6 ml) y se agitó la mezcla y luego se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (Ab8-b) (69 mg). tr (min) de HPLC (CAPCELL PAK MG): 11,88 tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 1,22 EM (ESI, m/z): 1307,0 [M+H]⁺, 654,3 [M+2H]²⁺, 1305,1 [M-H]⁻

(9-a) Al compuesto (Ab8-a) (69,5 mg), se le añadió ácido clorhídrico concentrado (2,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 días y luego se concentró a presión reducida. Se diluyó el concentrado con acetonitrilo que contenía el 50% de agua (2,4 ml) y luego se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (Ab9-a) (44,1 mg). tr (min) de HPLC (CAPCELL PAK MG): 8,95 tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 0,75 EM (ESI, m/z): 1180,8 [M+H]⁺, 590,9 [M+2H]²⁺, 1178,8 [M-H]⁻

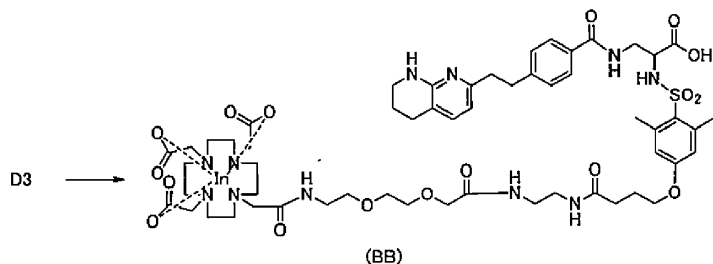
(9-b) Al compuesto (Ab8-b) (64,4 mg), se le añadió ácido clorhídrico concentrado (2,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 días y luego se concentró a presión reducida. Se diluyó el concentrado con acetonitrilo que contenía el 50% de agua (2,4 ml) y luego se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (Ab9-b) (33,1 mg). tr (min) de HPLC (CAPCELL PAK MG): 9,19 tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 0,75 EM (ESI, m/z): 1180,8 [M+H]⁺, 591,0 [M+2H]²⁺, 1178,7 [M-H]⁻

Ejemplo 29 (1)



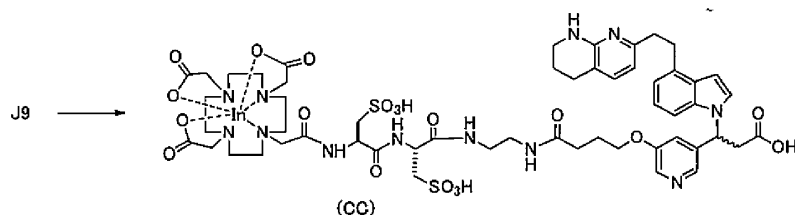
A una mezcla del compuesto (P2) (112 mg), agua (1 ml), una disolución acuosa de acetato de amonio 1 mol/l (1 ml) y ácido acético (300 μ l), se añadió una disolución de cloruro de indio tetrahidratado (129 mg) en agua (0,5 ml) y se agitó la mezcla resultante a 110°C durante 10 minutos. Se le añadió una disolución acuosa de acetonitrilo al 50% (3 ml) y se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (AA) (118 mg). tr (min) de HPLC (CAPCELL PAK MG): 9,35 tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 0,75 EM (ESI, m/z): 1280,9 [M-H]⁻

(2)



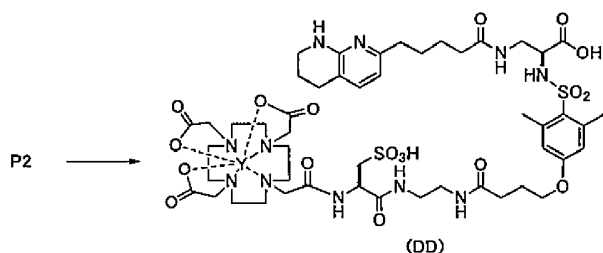
A una mezcla del compuesto (D3) (2,4 mg), agua (80 μ l), una disolución acuosa de acetato de amonio 0,5 mol/l (100 μ l), ácido acético (10 μ l) y ácido gentísico (0,4 mg), se añadió una mezcla (50 μ l) de cloruro de indio tetrahidratado (15,6 mg) y agua (156 μ l) y se calentó la mezcla resultante a 100°C durante 10 minutos. Se le añadió una disolución acuosa de acetonitrilo al 50% (500 μ l) y se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (BB) (1,6 mg). tr (min) de HPLC (SunFire): 7,89 tr (min) de CL/EM (SunFire): 7,76 EM (ESI, m/z): 662,75 [M+2H]²⁺, 442,15 [M+3H]³⁺

(3)



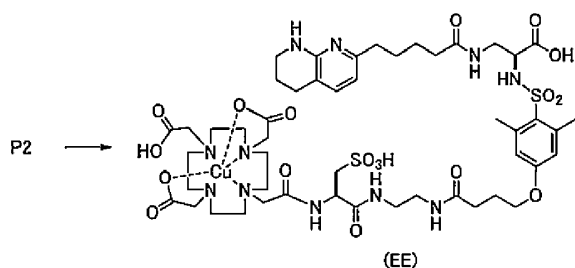
Se obtuvo el compuesto (CC) (1,2 mg) de la misma manera que en el ejemplo 29 (1) usando el compuesto (J9) (1,3 mg). tr (min) de HPLC (SunFire): 10,93 tr (min) de CL/EM (SunFire): 10,25 EM (ESI, m/z): 686,30 [M+2H]²⁺, 684,15 [M-2H]²⁻

Ejemplo 30



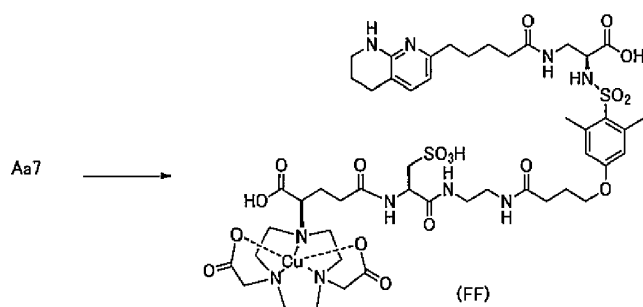
A una mezcla del compuesto (P2) (140 mg), agua (1 ml), una disolución acuosa de acetato de amonio 1 mol/l (1 ml) y ácido acético (300 μ l), se añadió una disolución de cloruro de itrio hexahidratado (143 mg) en agua (0,5 ml) y se agitó la mezcla resultante a 110°C durante 10 minutos. Se le añadió una disolución acuosa de acetonitrilo al 50% (3 ml) y se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (DD) (111 mg). tr (min) de HPLC (CAPCELL PAK MG): 9,71 tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 0,75 EM (ESI, m/z): 1256,6 [M+H]⁺, 1254,6 [M-H]⁻

Ejemplo 31



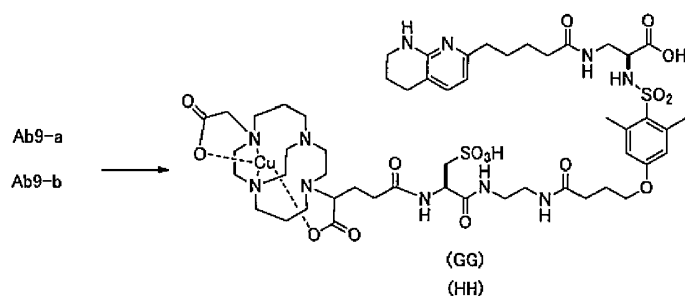
Se agitó una mezcla del compuesto (P2) (36,8 mg), una disolución acuosa de acetato de sodio de 0,5 mol/l/agua/ácido acético (10/10/1) (1,2 ml) y cloruro de cobre (II) (4,4 mg) a 110°C durante 10 minutos. Se purificó la mezcla de reacción en SepPak C18 (agua/metanol = 1/1) para obtener el compuesto (EE) (39,1 mg). tr (min) de HPLC (MG): 9,23 tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 0,75 EM (ESI, m/z): 1231,6 [M+H]⁺, 1229,6 [M-H]⁻

Ejemplo 32



Se agitó una mezcla del compuesto (Aa7) (16,9 mg), una disolución acuosa de acetato de sodio 0,5 mol/l/agua/ácido acético (10/10/1) (0,4 ml) y cloruro de cobre (II) (3,2 mg). a 110°C durante 5 minutos y luego se purificó en SepPak C18 (agua/metanol = 1/1) para obtener el compuesto (FF) (14,4 mg). tr (min) de HPLC (CAPCELL PAK MG): 9,80 tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 0,79 EM (ESI, m/z): 1202,5 [M+H]⁺, 601,9 [M+2H]²⁺, 1200,5 [M-H]⁻

Ejemplo 33



Se agitó una mezcla del compuesto (Ab9-a) (16,2 mg), una disolución acuosa de acetato de sodio 0,5 mol/l/agua/ácido acético (80/80/1) (0,4 ml) y cloruro de cobre (II) (3,1 mg) a 110°C durante 10 minutos y luego se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (GG) (16,0 mg). tr (min) de HPLC (CAPCELL PAK MG): 9,52 tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 0,79 EM (ESI, m/z): 1241,7 [M+H]⁺, 621,5 [M+2H]²⁺, 1239,7 [M-H]⁻

Se agitó una mezcla del compuesto (Ab9-b) (13,6 mg), una disolución acuosa de acetato de sodio 0,5 mol/l/agua/ácido acético (80/80/1) (0,4 ml) y cloruro de cobre (II) (3,1 mg) a 110°C durante 10 minutos y luego se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto (HH) (13,3 mg). tr (min) de HPLC (CAPCELL PAK MG): 9,59 tr (min) de CL/EM (ACQUITY): 0,79 EM (ESI, m/z): 1241,7 [M+H]⁺, 621,5 [M+2H]²⁺, 1239,7 [M-H]⁻

Ejemplo 34 (1) Método de marcaje A

A una disolución mixta del compuesto (P2) (8,5 µg) y una disolución tampón de acetato de sodio 0,2 mol/l (pH 4,0) (1,5 ml), se añadió una disolución de cloruro de indio [¹¹¹In] (80 MBq, 100 µl). Se calentó la mezcla hasta 100°C durante 15 minutos y luego se dejó a temperatura ambiente durante 5 minutos para obtener el compuesto radiomarcado [¹¹¹In]- (P2). Como resultado del análisis por CCF de fase inversa (Whatman, KC18F, disolvente de desarrollo: metanol/disolución acuosa de acetato de amonio 0,5 mol/l (50/50)); el compuesto radiomarcado tenía un valor de R_f de 0,4. Su pureza radioquímica fue del 95% o más, tanto inmediatamente después de la preparación como después

de permanecer a temperatura ambiente durante 24 horas.

(2) Método de marcaje B

- 5 A una disolución mixta del compuesto (P2) (79 µg), ácido gentísico (1,8 mg), una disolución tampón de acetato de sodio 0,6 mol/l (pH 4,0, 120 µl) y una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,4 mol/l (24 µl), se añadió una disolución de cloruro de itrio [⁹⁰Y] (700 MBq, 240 µl). Se calentó la mezcla hasta 100°C durante 20 minutos y luego se dejó a temperatura ambiente durante 5 minutos para obtener el compuesto radiomarcado [⁹⁰Y]-(P2). Como resultado del análisis por CCF de fase inversa (Whatman, KC18F, disolvente de desarrollo: metanol/disolución acuosa de acetato de amonio 0,5 mol/l (50/50)), el compuesto radiomarcado tenía un valor de R_f de 0,4. Su pureza radioquímica fue del 95% o más, tanto inmediatamente después de la preparación como después de permanecer a temperatura ambiente durante 24 horas.

(3) Método de marcaje C

- 15 A una disolución mixta del compuesto (P2) (5,8 µg) y una disolución tampón de acetato de sodio 0,2 mol/l (pH 4,0, 219 µl), se añadió una disolución de cloruro de cobre [⁶⁴Cu] (pH 5, 35 MBq, 55 µl). Se calentó la mezcla hasta 100°C durante 15 minutos y luego se dejó a temperatura ambiente durante 5 minutos para obtener el compuesto radiomarcado [⁶⁴Cu]-(P2). Como resultado del análisis por CCF de fase inversa (Whatman, KC18F, disolvente de desarrollo: metanol/disolución acuosa de acetato de amonio 0,5 mol/l (50/50)), el compuesto radiomarcado tenía un valor de R_f de 0,4. Su pureza radioquímica fue del 90% o más, tanto inmediatamente después de la preparación como después de permanecer a temperatura ambiente durante 22 horas.

(4) a (27)

- 25 Se sintetizaron los compuestos radiomarcados de la misma manera que en (1) y (2).

(28) Método de marcaje D

- 30 A una disolución mixta del compuesto (Aa7) (4,2 µg), ácido gentísico (1 mg) y una disolución tampón de acetato de sodio 0,2 mol/l (pH 4,0) (5,0 µl), se añadió cloruro de cobre [⁶⁴Cu] en una disolución tampón de acetato de sodio 0,2 mol/l (pH 4,0) (40 MBq, 155 µl). Se calentó la mezcla hasta 100°C durante 15 minutos y luego se dejó a temperatura ambiente durante 5 minutos para obtener el compuesto radiomarcado [⁶⁴Cu]-(Aa7). Como resultado del análisis por CCF de fase inversa (Merck KGaA, RP-8 F_{254S}, disolvente de desarrollo: metanol/disolución acuosa de acetato de amonio 0,5 mol/l (50/50)), el compuesto radiomarcado tenía un valor de R_f de 0,4. Su pureza radioquímica fue del 90% o más, tanto inmediatamente después de la preparación como después de permanecer a temperatura ambiente durante 24 horas.

(29) y (30)

- 40 Se sintetizaron los compuestos radiomarcados de la misma manera que en (28).

Los resultados de (4) a (30) se muestran a continuación.

45 [Tabla 1]

N.º de ejemplo	Precursor de marcaje	Método de marcaje	Compuesto radiomarcado	Tasa de marcaje (%)	Valor de R _f	Disolvente de desarrollo: (metanol)/(disolución acuosa de acetato de amonio 0,5 mol/l)
34-(4)	D3	A	[¹¹¹ In]-(D3)	>80	0,4	65/35
34-(5)	A8	A	[¹¹¹ In]-(A8)	>95	0,4	50/50
34-(6)	H9	A	[¹¹¹ In]-(H9)	>95	0,4	65/35
34-(7)	I21	A	[¹¹¹ In]-(I21)	>90	0,5	60/40
34-(8)	J9	A	[¹¹¹ In]-(J9)	>80	0,5	60/40
34-(9)	N3	A	[¹¹¹ In]-(N3)	>90	0,5	50/50
34-(10)	L10	A	[¹¹¹ In]-(L10)	>95	0,4	60/40
34-(11)	M2	A	[¹¹¹ In]-(M2)	>90	0,5	60/40
34-(12)	B2	A	[¹¹¹ In]-(B2)	>95	0,4	60/40
34-(13)	E3	A	[¹¹¹ In]-(E3)	>90	0,3	75/25
34-(14)	F3	A	[¹¹¹ In]-(F3)	>90	0,4	75/25
34-(15)	G3	A	[¹¹¹ In]-(G3)	>95	0,4	60/40

34-(16)	O10	A	[¹¹¹ In]-(O10)	>95	0,4	50/50
34-(17)	Z8	A	[¹¹¹ In]-(Z8)	>95	0,3	50/50
34-(18)	C3	A	[¹¹¹ In]-(C3)	>90	0,5	60/40
34-(19)	Q12	A	[¹¹¹ In]-(Q12)	>95	0,6	50/50
34-(20)	R3	A	[¹¹¹ In]-(R3)	>90	0,6	50/50
34-(21)	S2	A	[¹¹¹ In]-(S2)	>90	0,3	50/50
34-(22)	X9	A	[¹¹¹ In]-(X9)	>95	0,6	50/50
34-(23)	V8	A	[¹¹¹ In]-(V8)	>95	0,4	50/50
34-(24)	W10	A	[¹¹¹ In]-(W10)	>95	0,4	60/40
34-(25)	K8	A	[¹¹¹ In]-(K8)	>95	0,4	50/50
34-(26)	A8	B	[⁹⁰ Y]-(A8)	>95	0,4	50/50
34-(27)	N3	B	[⁹⁰ Y]-(N3)	>90	0,5	50/50
34-(28)	Aa7	D	[⁶⁴ Cu]-(Aa7)	>90	0,4	50/50
34-(29)	Ab9-a	D	[⁶⁴ Cu]-(Ab9-a)	>90	0,4	70/30
34-(30)	Ab9-b	D	[⁶⁴ Cu]-(Ab9-b)	>90	0,4	70/30

Los ejemplos 34-(9), 34-(10), 34-(11) y 34-(17) son ejemplos de referencia.

Ejemplo de prueba 1 Prueba de afinidad de unión a integrina $\alpha_v\beta_3$

- 5 Se inmovilizó $\alpha_v\beta_3$ 0,2 $\mu\text{g/ml}$ (Chemicon International, Inc.) en cada pocillo de una placa de 96 pocillos (Corning Inc.). Se bloqueó cada pocillo con una disolución de Block Ace al 1% (DS Pharma Biomedical Co., Ltd) y luego se lavó con T-PBS (PBS que contenía Tween 20 al 0,05%). Se añadieron cada una de disoluciones de compuestos de evaluación que tenían una concentración doble (10 concentraciones de diluciones de 3,16 veces a partir de tampón 0,3 $\mu\text{mol/l}$ (Tris-HCl 20 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, CaCl_2 1 mM, MgCl_2 1 mM y MnCl_2 1 mM)) y una disolución de vitronectina biotinilada 4 $\mu\text{g/ml}$ (se marcó la vitronectina (Upstate Biotechnology Inc.) con el kit de sulfo-NHS-biotinilación EZ-Link (Pierce/Thermo Fisher Scientific Inc.) y luego se ajustó la concentración) a 50 $\mu\text{l/pocillo}$ y se agitó la placa a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de lavar con T-PBS, se le añadió una disolución de avidina peroxidasa 0,2 $\mu\text{g/ml}$ (Pierce/Thermo Fisher Scientific Inc.) y se agitó la placa a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de lavar con T-PBS, se reveló el color mediante una disolución de o-fenilendiamina (Sigma-Aldrich Inc.) (se terminó la reacción mediante la adición de ácido sulfúrico 4 mol/l) y se midió la absorbancia (490 nm, referencia : 595 nm). Se calculó el valor de Cl_{50} usando XLfit 3.0 (ID Business Solutions Ltd.). Se midió RGDfV (Bachem AG) por duplicado como muestra de QC para cada placa.

Ejemplo de prueba 2 Prueba de afinidad de unión a integrina $\alpha_v\beta_5$

- 20 Se inmovilizó $\alpha_v\beta_5$ 0,2 $\mu\text{g/ml}$ (Chemicon International, Inc.) en cada pocillo de una placa de 96 pocillos (Corning Inc.). Se bloqueó cada pocillo con una disolución de Block Ace al 1% (DS Pharma Biomedical Co., Ltd) y luego se lavó con PBST (Na_2HPO_4 10 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM y Tween 20 al 0,01%). Se añadieron cada una de disoluciones de compuestos de evaluación que tenían una concentración doble (10 concentraciones de diluciones de 3,16 veces de tampón 0,3 $\mu\text{mol/l}$ (Tris-HCl 20 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, CaCl_2 1 mM, MgCl_2 1 mM y MnCl_2 1 mM)) y una disolución de vitronectina biotinilada 4 $\mu\text{g/ml}$ (se marcó la vitronectina (Upstate Biotechnology Inc.) con el kit de sulfo-NHS-biotinilación EZ-Link (Pierce/Thermo Fisher Scientific Inc.) y luego se ajustó la concentración) a 50 $\mu\text{l/pocillo}$ y se agitó la placa a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de lavar con PBST, se le añadió una disolución de avidina peroxidasa 0,2 $\mu\text{g/ml}$ (Pierce/Thermo Fisher Scientific Inc.) y se agitó la placa a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de lavar con PBST, se reveló el color mediante una disolución de o-fenilendiamina (Sigma-Aldrich Inc.) (se terminó la reacción mediante la adición de ácido sulfúrico 4 mol/l) y se midió la absorbancia (490 nm, referencia: 595 nm). Se calculó el valor de Cl_{50} usando XLfit 3.0 (ID Business Solutions Ltd.). Se midió RGDfV (Bachem AG) por duplicado como muestra de QC para cada placa.

- 35 Los resultados del ejemplo de prueba 1 y del ejemplo de prueba 2 se muestran a continuación.

[Tabla 2]

Valor de Cl_{50}	Evaluación
Menos de 1 nmol/l	+++
1~10 nmol/l	++
10~100nmol/l	+

[Tabla 3]

N.º de ejemplo	N.º de compuesto	$\alpha_v\beta_3$	$\alpha_v\beta_5$
1	A8	+++	+++
2	B2	+++	+++
4	D3	+++	+++
6	F3	+++	+++
7	G3	+++	+++
8	H9	+++	+++
9	I21	+++	+++
10	J9	+++	++
11	K8	+++	++
12	L10	+++	+++
13	M2	+++	+++
14	N3	+++	+++
15	O10	+++	+++
16	P2	+++	+++
17	Q12	+++	-
18	R3	+++	+++
19	S2	+++	+++
23	W10	+++	++
24	X9	+++	++
25	Y13	+++	+++
27	Aa7	+++	+++
28-1	Ab9-a	+++	+++
28-2	Ab9-b	+++	+++
29-1	AA	+++	+++
29-2	BB	+++	+++
30	DD	+++	+++
31	EE	+++	+++

Los ejemplos 12, 13 y 14 son ejemplos de referencia.

Los compuestos mostrados en la tabla 3 presentaron una excelente afinidad de unión a integrinas.

5

Ejemplo de prueba 3 Acumulación en tumor que expresa integrinas

Se confirmó la acumulación específica de integrinas de un compuesto marcado con ^{111}In en un tumor de un ratón al que se trasplantaron células que expresan integrinas por vía subcutánea mediante métodos de extracción de tejido y medición de radiactividad.

10

1. Confirmación de la expresión de integrinas en la célula tumoral usada en el experimento

Se confirmaron los niveles de expresión de integrinas de masas tumorales en las que se trasplantó por vía subcutánea una línea celular A375 (melanoma humano), A498 (cáncer de células renales humano), HCT116 (cáncer colorrectal humano), U87MG (glioblastoma humano) o T98G (glioblastoma humano) mediante inmunotransferencia de tipo Western. Se trasplantaron células cultivadas de cada línea por vía subcutánea a 1×10^7 células/ratón en el flanco derecho de Balb/cAJcl-nu/nu (CLEA Japan, Inc., macho, de 6 a 8 semanas de edad). De 2 a 12 semanas después del trasplante, se extrajo un tumor de cada ratón. Se trituró el tumor extraído con tijeras y luego se preparó en un homogeneizado usando un homogeneizador. Se ajustó el nivel de proteína de cada muestra a 1 mg/ml ($1 \times \text{Tris/glicina/SDS} + \text{tampón DTT } 100 \text{ mM}$). Se ajustaron las integrinas $\alpha_v\beta_3$ (R&D Systems, Inc., 3050-AV) y $\alpha_v\beta_5$ (Chemicon International, Inc., CC1024) cada una a 4 concentraciones (1, 2, 5 y 10 ng/pocillo) como patrones. Estas proteínas se separaron simultáneamente mediante SDS-PAGE (gel al 10%; fabricado por Bio Craft Co., Ltd.). Después de la separación, se transfirieron las proteínas a membranas de PVDF, que luego se bloquearon con una disolución de bloqueo (leche desnatada al 5%/PBS-T) durante 1 hora y luego se lavaron dos veces con PBS-T. Después de la reacción con cada uno de un anticuerpo anti-integrina β_3 (Cell Signaling Technology, Inc., #4702), un anticuerpo anti-integrina β_5 (Santa Cruz Biotechnology, Inc., SC-5402) y anticuerpo anti- β -actina (Sigma-Aldrich Inc., A5441) como anticuerpos primarios, se lavaron las membranas tres veces con PBS-T. Se usó IgG anti-conejo ECL-peroxidasa de

15

20

25

rábano picante (GE Healthcare Japan Corp., NA934V), IgG anti-ratón ECL-peroxidasa de rábano picante (GE Healthcare Japan Corp., NA931V) o conjugado de anticuerpo de asno anti-cabra-HRP (Bethyl Laboratories, Inc., A50-101P) como anticuerpo secundario en la reacción y se lavaron las membranas tres veces con PBS-T. Se desarrolló luz usando un reactivo quimioluminiscente (sustrato de máxima sensibilidad Super Signal West Femto; Thermo Fisher Scientific Inc., 34096) y se midió con LAS3000 (GE Healthcare Japan Corp.). Se calculó el nivel de expresión de integrinas por μg de masa tumoral a partir de los patrones. Los resultados se muestran a continuación.

2. Confirmación de la acumulación específica de integrinas de [^{111}In]- (A8) mediante métodos de extracción de tejido y de medición de radiactividad

Se estudiaron células SK-MEL-28 (melanoma humano), A375 (melanoma humano), A498 (cáncer de células renales humano), Caki-2 (cáncer de células renales humano), HCT116, U87MG y T98G de la siguiente manera: se cultivaron las células de cada una y se trasplantaron por vía subcutánea a 1×10^7 células/ratón en el flanco derecho de Balb/cAJcl-nu/nu (CLEA Japan, Inc., macho, de 6 a 8 semanas de edad). Se criaron los ratones hasta que sus volúmenes tumorales alcanzaron de 85 a 1.075 mm^3 . Luego, se asignaron los ratones en el momento de la anatomía a grupos que involucraban cada uno 3 individuos para impedir desproporciones de los volúmenes tumorales entre los grupos. Luego, se administró el compuesto radiomarcado [^{111}In]- (A8) (740 kBq) a las venas de la cola de los ratones. Se sacrificaron los animales en el momento de la anatomía para extraer sus tumores. Se midieron los pesos de los tumores y luego se midió la radiactividad usando un contador gamma para calcular la concentración de radiactividad en los tumores (% ID/g: % de dosis inyectada/g). Los resultados se muestran a continuación.

[Tabla 4]

Línea celular	Nivel de expresión de integrinas (ng/ μg)		Concentración de radiactividad en el tumor (% ID/g)	
	β_3	β_5	4 horas después	24 horas después
HCT116	1,54	1,99	3,1	2,9
A375	3,78	3,31	3,7	3,8
sk-mel-28	n.t.	n.t.	2,9	4,9
caki-2	n.t.	n.t.	6,4	8,5
U87MG	6,68	8,79	12,0	9,3
T98G	7,92	13,51	6,5	6,7
A498	828	6,72	13,1	7,9

(n.t.: no sometido a prueba)

El nivel de expresión de integrinas de las masas tumorales difirió entre las líneas celulares y fue de 1,54 a 8,28 ng/ μg para β_3 y de 1,99 a 13,51 ng/ μg para β_5 . La acumulación tumoral de [^{111}In]- (A8) 4 horas y 24 horas después de la administración difirió entre las líneas celulares y fue del 3,1 al 13,1% ID/g 4 horas más tarde y del 2,9 al 9,3% ID/g 24 horas después. Además, se confirmó la fuerte correlación ($R = 0,827$) entre el nivel de expresión de la integrina β_3 en las masas tumorales y la acumulación de radiactividad en los tumores 24 horas después de la administración (figura 1).

Ejemplo de prueba 4 Evaluación del compuesto marcado con ^{111}In , el compuesto marcado con ^{64}Cu y el compuesto marcado con ^{90}Y basándose en la concentración de radiactividad en el tumor

Se trasplantaron células U87MG por vía subcutánea a 1×10^7 células/ratón en el flanco derecho de Balb/cAJcl-nu/nu (CLEA Japan, Inc. o Japan SLC, Inc., de 6 a 9 semanas de edad). Después de 2 a 3 semanas, se dividieron los ratones en grupos, cada uno con 3 individuos por punto en el tiempo cuando sus tumores se volvieron de 200 a 500 mm^3 . Se administró el compuesto marcado con ^{111}In (740 kBq) a las venas de la cola de los ratones. Después de un tiempo dado, se sacrificaron los animales para extraer sus tumores. Se midieron los pesos de los tumores y se midió la radiactividad usando un contador gamma para calcular la concentración de radiactividad en los tumores (% ID/g). De la misma manera que anteriormente, se calculó la concentración de radiactividad en los tumores (% ID/g) para el compuesto marcado con ^{64}Cu (500 kBq) y el compuesto marcado con ^{90}Y (500 kBq). Los resultados se muestran a continuación.

[Tabla 5]

N.º de ejemplo	Compuesto radiomarcado	Concentración de radiactividad en el tumor (% ID/g)	
		4 horas después	24 horas después
34-(1)	[^{111}In]- (P2)	11,10	9,62
34-(2)	[^{90}Y]- (P2)	12,52	15,29

N.º de ejemplo	Compuesto radiomarcado	Concentración de radiactividad en el tumor (% ID/g)	
		4 horas después	24 horas después
34-(3)	[⁶⁴ Cu]-(P2)	9,25	8,48
34-(4)	[¹¹¹ In]-(D3)	10,50	7,73
34-(5)	[¹¹¹ In]-(A8)	9,48	12,90
34-(6)	[¹¹¹ In]-(H9)	9,17	8,74
34-(7)	[¹¹¹ In]-(I21)	10,60	9,95
34-(9)	[¹¹¹ In]-(N3)	9,75	5,93
34-(12)	[¹¹¹ In]-(B2)	8,58	11,00
34-(13)	[¹¹¹ In]-(E3)	11,00	12,40
34-(14)	[¹¹¹ In]-(F3)	11,80	8,41
34-(15)	[¹¹¹ In]-(G3)	10,50	9,82
34-(16)	[¹¹¹ In]-(O10)	12,80	12,40
34-(17)	[¹¹¹ In]-(Z8)	6,95	3,34
34-(22)	[¹¹¹ In]-(X9)	8,54	8,54
34-(28)	[⁶⁴ Cu]-(Aa7)	11,19	8,53
34-(29)	[⁶⁴ Cu]-(Ab9-a)	12,33	7,42
34-(30)	[⁶⁴ Cu]-(Ab9-b)	9,88	4,53

Los ejemplos 34-(9) y 34-(17) son ejemplos de referencia.

Las concentraciones de radiactividad en los tumores de los compuestos mostrados en la tabla 5 fueron del 6,95 al 12,80% ID/g 4 horas después de la administración y del 3,34 al 15,29% ID/g 24 horas después de la administración.

5 Ejemplo de prueba 5 Obtención de imágenes de un tumor que expresa integrinas mediante tomografía por emisión de positrones (PET) usando [⁶⁴Cu]-(P2), [⁶⁴Cu]-(Aa7), [⁶⁴Cu]-(Ab9-a) y [⁶⁴Cu]-(Ab9-b)

10 Se trasplantaron células U87MG por vía subcutánea a 1×10^7 células/ratón en el flanco derecho de Balb/cAJcl-nu/nu (CLEA Japan, Inc. o Japan SLC, Inc., macho, de 6 a 9 semanas de edad). Después de 2 semanas, se administró el compuesto radiomarcado [⁶⁴Cu]-(P2) a 4,8 MBq/ratón en las venas de la cola de los ratones cuyos tumores se volvieron de 250 a 650 mm³. Después de 1, 4, 24 y 48 horas, se tomaron las imágenes en microPET/CT (Inveon, Siemens AG) bajo anestesia con isoflurano. Después de la obtención de imágenes a las 48 horas después de la administración, se sacrificaron los ratones mediante la extracción de sangre completa de la vena poscava bajo anestesia profunda con isoflurano, seguido de extracción del tumor. Se midieron los pesos de los tumores y se midió la radiactividad usando un contador gamma para calcular la concentración de radiactividad en los tumores (% ID/g). De la misma manera que anteriormente, se tomaron imágenes de [⁶⁴Cu]-(Aa7), [⁶⁴Cu]-(Ab9-a) y [⁶⁴Cu]-(Ab9-b). Sin embargo, no se calculó la concentración de radiactividad en los tumores. Las imágenes de PET de cada compuesto en cada punto de tiempo se muestran en las figuras 2 a 5. Se confirmó la acumulación tumoral para todos los compuestos 1 hora después de la administración, y se visualizaron los tumores hasta 48 horas más tarde. Debido a que en las imágenes de [⁶⁴Cu]-(P2), se observó un área con baja acumulación en la parte central del tumor, se observaron los tumores extraídos después de completarse la obtención de imágenes a las 48 horas después de la administración. Como resultado, se confirmó el hematoma en la parte central de manera acorde con las imágenes. La concentración de radiactividad en los tumores fue del 5,6% ID/g en el momento de la anatomía (48 horas después de la administración).

25 Ejemplo de prueba 6 Obtención de imágenes de un tumor que expresa integrinas con una cámara gamma usando [¹¹¹In]-(P2)

30 Se trasplantaron células U87MG por vía subcutánea a 1×10^7 células/ratón en el flanco derecho de Balb/cAJcl-nu/nu (CLEA Japan, Inc., macho, de 6 semanas de edad). Después de 2 semanas, se administró una disolución de dosificación del compuesto radiomarcado [¹¹¹In]-(P2) a 1 MBq/ratón a las venas de la cola de ratones cuyos tumores se volvieron de 300 a 600 mm³. 24, 48 y 72 horas después de la administración, se tomaron las imágenes planas con una cámara gamma (Symbia, Siemens AG) bajo anestesia con isoflurano. Se calculó la radiactividad en los tumores (% ID) mediante análisis de imágenes. La figura 6 muestra las imágenes tomadas en cada punto de tiempo y la radiactividad en el tumor. La radiactividad fue mayor en el tumor que en otros órganos de 24 a 72 horas después de la administración y pudo confirmarse claramente el tumor.

40 Ejemplo de prueba 7 Obtención de imágenes de un tumor que expresa integrinas usando [¹¹¹In]-(P2) (modelo de tumor intracraneal)

Se trasplantaron células U87MG intracranealmente a 1×10^7 células/ratón a Balb/cAJcl-nu/nu (CLEA Japan, Inc., macho, de 6 semanas de edad) usando una aguja cónica. Después de 2 a 4 semanas, se administró una disolución

de dosificación del compuesto radiomarcado [^{111}In]- (P2) a 1 MBq/ratón a las venas de la cola de los ratones. 24, 48 y 72 horas después de la administración, se tomaron las imágenes planas con una cámara gamma (Symbia, Siemens AG) bajo anestesia con isoflurano (figura 7). Después de la obtención de imágenes en el punto de tiempo final, se extrajo el cerebro y se prepararon secciones congeladas. Se pusieron varios trozos de las secciones tumorales en contacto con placas IP y se obtuvieron imágenes de acumulación mediante autorradiografía (ARG). Se tiñeron las secciones en serie con hematoxilina-eosina para confirmar los tumores. Se confirmó la acumulación de [^{111}In]- (P2) acorde con el tumor en los modelos de tumor intracraneal mediante obtención de imágenes planas y ARG.

Ejemplo de prueba 8 Experimento de tratamiento del modelo trasplantado con U87MG por vía subcutánea usando [^{90}Y]- (P2)

Se trasplantaron células U87MG por vía subcutánea a 1×10^7 células/ratón en el flanco derecho de Balb/c Slc-nu/nu (SLC Japan, Inc., macho, de 6 semanas de edad). Después de 2 semanas, se agruparon los ratones cuyos tumores se volvieron de 100 a 500 mm³. Se administró solución salina tamponada con fosfato (PBS) o el compuesto radiomarcado [^{90}Y]- (P2) a las venas de la cola de los ratones y se midieron los volúmenes tumorales. Cuando los volúmenes tumorales de los ratones del grupo PBS superaron los 2000 mm³, que es un criterio de valoración humanista, se evaluó el efecto antitumoral. Los valores de evaluación fueron la tasa de inhibición del crecimiento tumoral ($(1 - (\text{volumen tumoral promedio del grupo de administración del compuesto} - \text{volumen tumoral promedio del grupo de administración del compuesto antes de la administración}) / (\text{volumen tumoral promedio del grupo de PBS} - \text{volumen tumoral promedio del grupo de PBS antes de la administración})) \times 100$ (siempre que la tasa de inhibición superior al 100% se indique como el 100%)) y el número de individuos que tienen un volumen tumoral igual a o menor que al inicio del experimento (el número de individuos que tienen regresión tumoral). Los resultados se muestran a continuación.

[Tabla 6]

Compuesto	Dosis (MBq)	El número de dosis	El número de n	Volumen tumoral (mm ³)		Tasa de inhibición (%)	El número de individuos que tienen regresión tumoral
				Al inicio de la administración	16 días después de la administración		
PBS	-	1	8	333±117	1994±225	-	0
[^{90}Y]- (P2)	14,8	1	8	351±72	429±188	95	2
	22,2	1	8	343±88	386±142	97	2
(Media ± D.E.)							

El compuesto que se muestra en la tabla 6 presentó un excelente efecto antitumoral.

Ejemplo de prueba 9 Experimento de tratamiento del modelo trasplantado con U87MG por vía subcutánea usando [^{90}Y]- (A8)

Se trasplantaron células U87MG por vía subcutánea a 1×10^7 células/ratón al flanco derecho de Balb/cAJcl-nu/nu (CLEA Japan, Inc., macho, de 6 semanas de edad). Después de 2 semanas, se agruparon los ratones cuyos tumores se volvieron de 100 a 500 mm³. Se administró solución salina tamponada con fosfato (PBS) o el compuesto radiomarcado [^{90}Y]- (A8) a las venas de la cola de los ratones y se midieron los volúmenes tumorales. Se calcularon los valores de evaluación de la misma manera que en el ejemplo de prueba 8 para evaluar el efecto antitumoral. Los resultados se muestran a continuación.

[Tabla 7]

Compuesto	Dosis (MBq)	El número de dosis	El número de n	Volumen tumoral (mm ³)		Tasa de inhibición (%)	El número de individuos que tienen regresión tumoral
				Al inicio de la administración	12 días después de la administración		
PBS	-	1	10	234±82	1980±442	-	0
[^{90}Y]- (P2)	5,55	1	10	239±89	759±344	69	0
	11,1	1	10	243±101	199±88	100	7
	14,8	1	10	251±110	251±112	100	6
(Media ± D.E.)							

El compuesto que se muestra en la tabla 7 presentó un excelente efecto antitumoral.

Ejemplo de prueba 10 Experimento de tratamiento de un modelo trasplantado con T98G por vía subcutánea usando

[⁹⁰Y]-(P2)

Se trasplantó una mezcla de una suspensión de células T98G (glioblastoma humano, 1×10^7 células) y Matrigel (Becton, Dickinson and Company) en cantidades iguales por vía subcutánea en el flanco derecho de Balb/c Slc-nu/nu (SLC Japan, Inc., macho, de 6 semanas de edad). Después de 77 días, se agruparon los ratones cuando sus tumores se volvieron de 300 a 1200 mm.³. Se administró solución salina tamponada con fosfato (PBS) o el compuesto radiomarcado [⁹⁰Y]-(P2) a las venas de la cola de los ratones y se midieron los volúmenes tumorales. Se calcularon los valores de evaluación de la misma manera que en el ejemplo de prueba 8 para evaluar el efecto antitumoral. Los resultados se muestran a continuación.

[Tabla 8]

Compuesto	Dosis (MBq)	El número de dosis	El número de n	Volumen tumoral (mm ³)		Tasa de inhibición (%)	El número de individuos que tienen regresión tumoral
				Al inicio de la administración	13 días después de la administración		
PBS	-	1	6	754±317	1439±638	-	0
[⁹⁰ Y]-(P2)	22,2	1	6	755±293	882±399	82	1
	29,6	1	6	736±264	755±313	97	3
(Media ± D.E.)							

El compuesto que se muestra en la tabla 8 exhibió un excelente efecto antitumoral.

Ejemplo de prueba 11 Experimento de tratamiento de un modelo trasplantado con T98G por vía subcutánea usando [⁹⁰Y]-(A8)

Se agitó una mezcla de una suspensión de células T98G (glioblastoma humano, 1×10^7 células) y Matrigel (Becton, Dickinson and Company) en cantidades iguales se trasplantó por vía subcutánea al flanco derecho de Balb/cAJcl-nu/nu (CLEA Japan, Inc., hembra, 6 semanas de edad). Después de 90 días, los ratones se agruparon cuando sus tumores se volvieron de 100 a 400 mm.³. Solución salina tamponada con fosfato (PBS) o el compuesto radiomarcado [⁹⁰Se administró Y]-(A8) a las venas de la cola de los ratones y se midieron los volúmenes tumorales. Se calcularon los valores de evaluación de la misma manera que en el ejemplo de prueba 8 para evaluar el efecto antitumoral. Los resultados se muestran a continuación.

[Tabla 9]

Compuesto	Dosis (MBq)	El número de dosis	El número de n	Volumen tumoral (mm ³)		Tasa de inhibición (%)	El número de individuos que tienen regresión tumoral
				Al inicio de la administración	22 días después de la administración		
PBS	-	1	8	203±84	1339±830	-	0
[⁹⁰ Y]-(A8)	11,1	1	8	201±75	123±60	100	6
(Media ± D.E.)							

El compuesto que se muestra en la tabla 9 presentó un excelente efecto antitumoral.

Ejemplo de prueba 12 Obtención de imágenes de un mono usando [¹¹¹In]-(P2)

Se calcularon parámetros cinéticos de la sangre con OLINDA/EXM 1.0 a partir de la concentración en sangre de radiactividad mediante la extracción de sangre a lo largo del tiempo de un macaco cangrejero usando [¹¹¹In]-(P2). Además, se calcularon las dosis absorbidas en cada órgano en el caso de la administración a humanos con OLINDA/EXM 1.0 a partir de la distribución en órganos mediante obtención de imágenes usando [¹¹¹In]-(P2). Se administró el compuesto radiomarcado [¹¹¹In]-(P2) (98 MBq/9,3 µg) a un macaco cangrejero (Hamri Co., Ltd., macho, de 3 años, 3,4 kg) bajo anestesia. Después de la administración, se realizó la extracción de sangre y la obtención de imágenes con una cámara gamma a lo largo del tiempo. La extracción de sangre se llevó a cabo 10 minutos, 30 minutos, 60 minutos, 2 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas y 144 horas después de la administración. Las imágenes se realizaron 1, 2, 4, 6, 24, 48, 72 y 144 horas después de la administración con una cámara gamma (Symbia, Siemens AG) para tomar imágenes planas. La anestesia se realizó usando ketamina 20 mg/kg antes de la administración de [¹¹¹In]-(P2) y se mantuvo mediante anestesia por inhalación (isoflurano a del 2 al 3%, de 5 a 8 l/min) hasta completarse la obtención de imágenes a las 6 horas después de la administración. A las 24 horas de la administración o después, se realizaron la extracción de sangre y la obtención de imágenes mediante la introducción de ketamina 20 mg/kg y xilazina 2 mg/kg. La figura 8 muestra el cambio en la concentración en sangre de radiactividad en el mono usando [¹¹¹In]-(P2). Los parámetros cinéticos de la sangre se muestran a continuación.

[Tabla 10]

Parámetro cinético de la sangre	Evaluación
AUC (% ID · h/ml)	0,22
T _{1/2α} (h)	0,46
T _{1/2β} (h)	19,3
C _{máx} (% ID/ml)	0,018
CL (ml/h/kg)	130,2
V _{ss} (l/kg)	3,52

- 5 El AUC fue de 0,22 (% ID · h/ml), T_{1/2α} fue de 0,46 (h), T_{1/2β} fue de 19,3 (h), C_{máx} fue de 0,018 (% ID/ml), CL fue de 130,2 (ml/h/kg) y V_{ss} fue de 3,52 (l/kg).

10 La figura 9 muestra los resultados de la obtención de imágenes planas de manera dependiente del tiempo usando [¹¹¹In]-(P2). En la obtención de imágenes, la acumulación en la vejiga y la vesícula biliar aumentó a lo largo del tiempo desde la administración hasta 6 horas después. La dosis absorbida de cada compuesto marcado en humanos se muestra a continuación.

[Tabla 11]

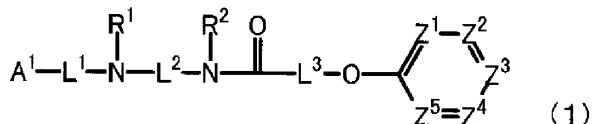
Órgano	Dosis absorbida (mGy/MBq)		
	[⁹⁰ Y]-(P2)	[¹¹¹ In]-(P2)	[⁶⁴ Cu]-(P2)
Todo el cuerpo	0,27	0,05	0,02
Médula ósea roja	0,06	0,05	0,01
Cerebro	1,96	0,25	0,11
Pulmón	1,35	0,12	0,08
Hígado	1,12	0,19	0,09
Riñón	14,70	1,19	0,69
Intestino delgado	0,87	0,05	0,06

15 Aplicabilidad industrial

20 El complejo del compuesto o la sal del mismo con un metal de la presente invención tiene una alta acumulación y persistencia en células que expresan integrinas, tales como las células cancerosas, y presenta un rápido aclaramiento de la sangre. Por tanto, el complejo es útil para el diagnóstico o tratamiento, etc., de una enfermedad en la que participa la expresión de integrinas.

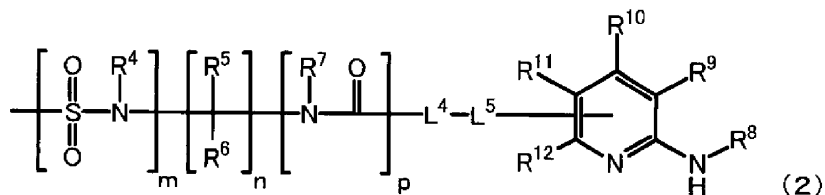
REIVINDICACIONES

1. Compuesto representado por la fórmula (1) o una sal del mismo, o un complejo del compuesto o la sal con un metal:



en la que A¹ representa un grupo quelante; R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o un grupo protector de amino seleccionado de grupos aralquilo C₁₋₆, grupos alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, grupos acilo, grupos alcoxycarbonilo C₁₋₆, grupos aralcoxycarbonilo C₁₋₆, grupos alquilsulfonilo C₁₋₆, grupos arilsulfonilo y grupos sililo; R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o un grupo protector de amino seleccionado de grupos aralquilo C₁₋₆, grupos alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, grupos acilo, grupos alcoxycarbonilo C₁₋₆, grupos aralcoxycarbonilo C₁₋₆, grupos alquilsulfonilo C₁₋₆, grupos arilsulfonilo y grupos sililo; Z¹, Z², Z³, Z⁴ y Z⁵ son iguales o diferentes y representan, cada uno, un átomo de nitrógeno o CR³,

en la que R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o un grupo representado por la fórmula (2):



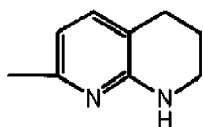
en la que

R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o un grupo protector de amino seleccionado de grupos aralquilo C₁₋₆, grupos alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, grupos acilo, grupos alcoxycarbonilo C₁₋₆, grupos aralcoxycarbonilo C₁₋₆, grupos alquilsulfonilo C₁₋₆, grupos arilsulfonilo y grupos sililo;

un número m de R⁵ y un número n de R⁶ son iguales o diferentes y representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o un grupo carboxilo opcionalmente protegido en el que el grupo protector de carboxilo se selecciona de grupos alquilo C₁₋₆, grupos arilo, grupos aralquilo C₁₋₆, grupos alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ y grupos sililo;

R⁷ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o un grupo protector de amino seleccionado de grupos aralquilo C₁₋₆, grupos alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, grupos acilo, grupos alcoxycarbonilo C₁₋₆, grupos aralcoxycarbonilo C₁₋₆, grupos alquilsulfonilo C₁₋₆, grupos arilsulfonilo y grupos sililo;

en el que la estructura del anillo de 6 miembros que tiene R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² está representado por la siguiente estructura

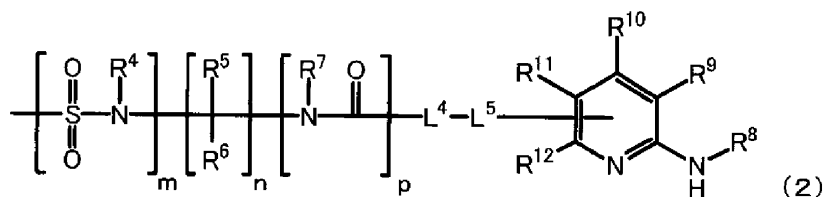


y R¹² representa un enlace con L⁵;

L⁴ representa un grupo hidrocarbonado aromático divalente opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico divalente opcionalmente sustituido o un enlace;

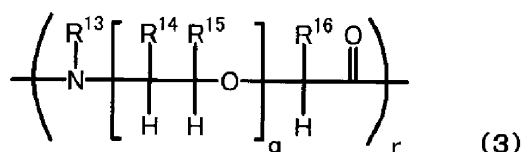
L⁵ representa un grupo alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo -O-alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido en el que el enlace izquierdo se une a L⁴, o un grupo -NH-alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido en el que el enlace izquierdo se une a L⁴; m representa 0 ó 1; n representa un número entero de 1 a 3; y p representa 0 ó 1,

siempre que al menos uno de Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 y Z^5 represente CR^{3a} en el que R^{3a} representa un grupo representado por la fórmula (2):

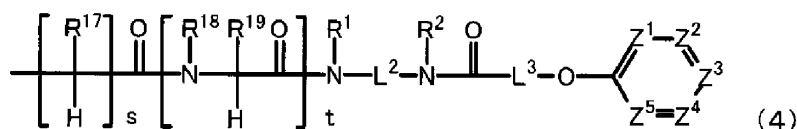


en la que R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , L^4 , L^5 , m , n y p son tal como se definieron anteriormente;

L^2 representa un grupo alquileo C_{1-6} opcionalmente sustituido; L^3 representa un grupo alquileo C_{1-6} opcionalmente sustituido; y L^1 representa un grupo representado por la fórmula (3):



en la que un número r de R^{13} son iguales o diferentes y representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o un grupo protector de amino seleccionado de grupos aralquilo C_{1-6} , grupos alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , grupos acilo, grupos alcoxycarbonilo C_{1-6} , grupos aralcoxycarbonilo C_{1-6} , grupos alquilsulfonilo C_{1-6} , grupos arilsulfonilo y grupos sililo; un número q x r de R^{14} y un número q x r de R^{15} son iguales o diferentes y representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; un número r de R^{16} son iguales o diferentes y representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o un grupo representado por la fórmula (4):

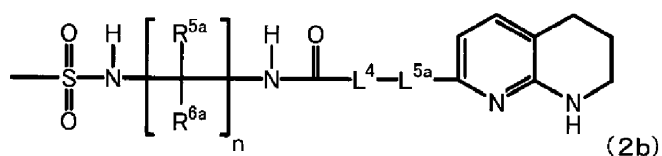


en la que un número s de R^{17} son iguales o diferentes y representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; un número t de R^{18} son iguales o diferentes y representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o un grupo protector de amino seleccionado de grupos aralquilo C_{1-6} , grupos alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , grupos acilo, grupos alcoxycarbonilo C_{1-6} , grupos aralcoxycarbonilo C_{1-6} , grupos alquilsulfonilo C_{1-6} , grupos arilsulfonilo y grupos sililo; un número t de R^{19} son iguales o diferentes y representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido;

s representa un número entero de 1 a 3; t representa un número entero de 0 a 3; y R^1 , R^2 , Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 , L^2 y L^3 son tal como se definieron anteriormente;

q representa un número entero de 0 a 3; y r representa un número entero de 0 a 3.

2. Compuesto o una sal del mismo, o un complejo del compuesto o la sal con un metal según la reivindicación 1, en el que Z^1 , Z^2 , Z^4 y Z^5 son iguales o diferentes y representan, cada uno, CR^{3b} en el que R^{3b} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido; y Z^3 representa CR^{3c} , en el que R^{3c} es un grupo representado por la fórmula (2b):

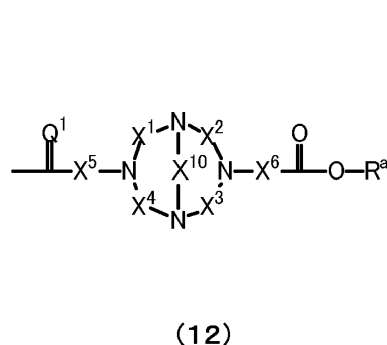
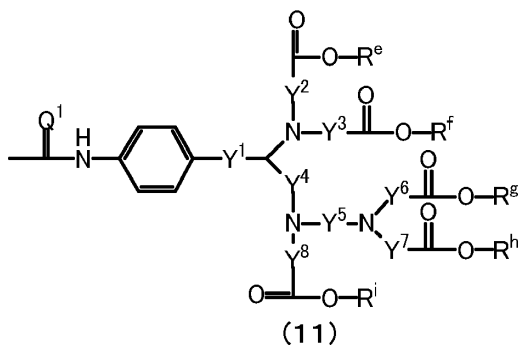
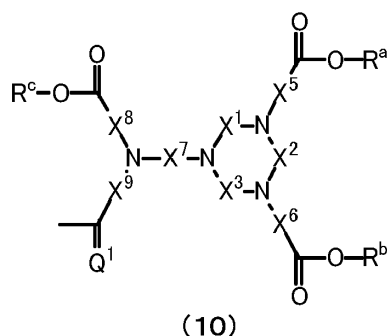
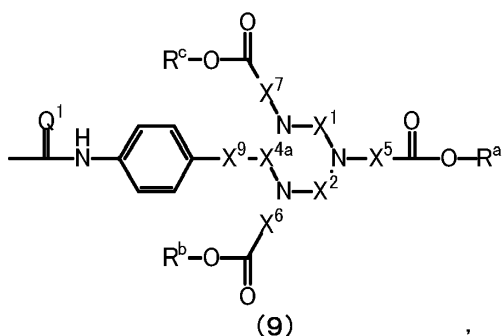
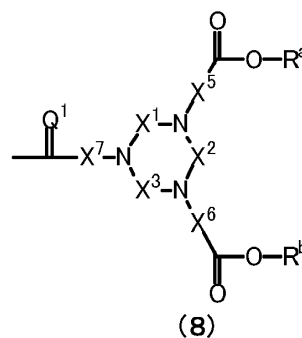
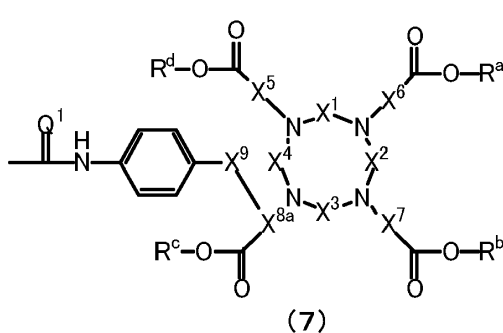
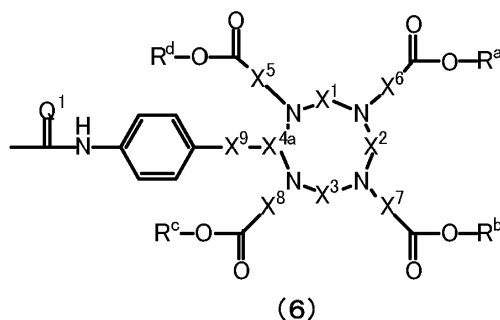
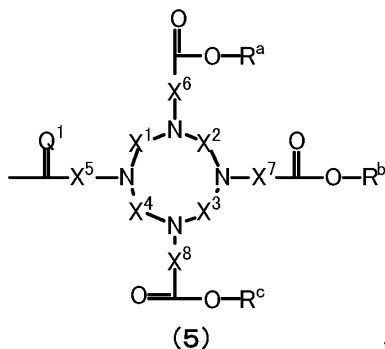


en la que un número n de R^{5a} y un número n de R^{6a} son iguales o diferentes y representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o un grupo carboxilo opcionalmente protegido en el que el grupo protector de carboxilo se selecciona de grupos alquilo C_{1-6} , grupos arilo, grupos aralquilo C_{1-6} , grupos alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} y grupos sililo; L^4 representa un grupo hidrocarbonado aromático

divalente opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico divalente opcionalmente sustituido o un enlace; L^{5a} representa un grupo alquileo C_{1-6} opcionalmente sustituido; y n representa un número entero de 1 a 3.

3. Compuesto o una sal del mismo, o un complejo del compuesto o la sal con un metal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que A^1 es un grupo que tiene una estructura poliazamacrocíclica, un grupo que tiene una estructura de ácido poliaminopolicarboxílico o un grupo que tiene una estructura de ácido poliaminopolifosfónico.

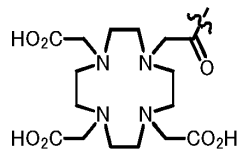
4. Compuesto o una sal del mismo, o un complejo del compuesto o la sal con un metal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que A^1 es un grupo representado por la fórmula (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11) o (12):



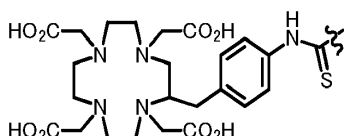
en las que R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , R^h y R^i son iguales o diferentes y representan, cada uno, un átomo de

hidrógeno o un grupo protector de carboxilo en el que el grupo protector de carboxilo se selecciona de grupos alquilo C₁₋₆, grupos arilo, grupos aralquilo C₁₋₆, grupos alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ y grupos sililo; X¹, X², X³, X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, X⁸, X⁹, Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵, Y⁶, Y⁷ e Y⁸ son iguales o diferentes y representan, cada uno, un grupo alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un grupo cicloalquileo C₃₋₈ opcionalmente sustituido; X¹⁰ representa un grupo alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; X^{4a} y X^{8a} son iguales o diferentes y representan, cada uno, un grupo alcanotriilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; y Q¹ representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre.

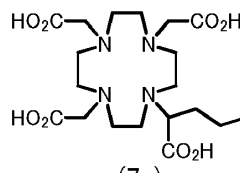
5. Compuesto o una sal del mismo, o un complejo del compuesto o la sal con un metal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que A¹ es un grupo representado por la fórmula (5a), (6a), (7a), (8a), (8b), (8c), (9a), (10a), (10b), (11a), (11b), (11c) o (12a):



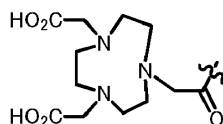
(5a)



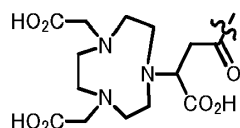
(6a)



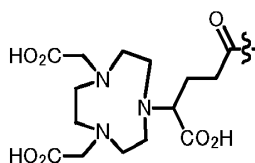
(7a)



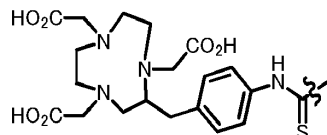
(8a)



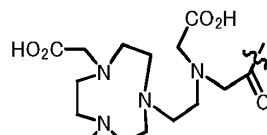
(8b)



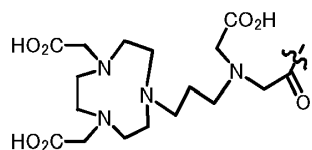
(8c)



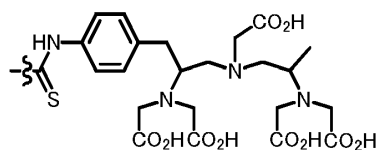
(9a)



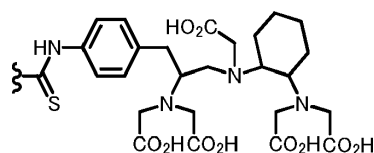
(10a)



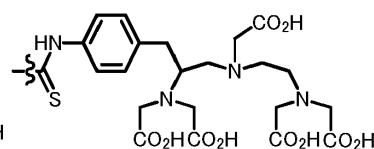
(10b)



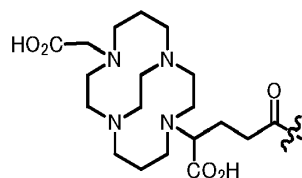
(11a)



(11b)



(11c)



(12a)

6. Compuesto o una sal del mismo, o un complejo del compuesto o la sal con un metal según la reivindicación 1, en el que el compuesto representado por la fórmula (1) o la sal del mismo es un compuesto o una sal del mismo seleccionado del grupo que consiste en ácido 2,2',2''-(10-((4R,7R)-16-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)-2,5,8,13-tetraoxo-4,7-bis(sulfometil)-3,6,9,12-tetraazahexadecil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético,
- 5
- 10 ácido 2,2',2''-(10-(2-(((R)-1-((2-(4-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)butanamido)etil)amino)-1-oxo-3-sulfopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético,
- 15 ácido 2,2',2''-(10-((4R,7R,10R)-19-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(4-(2-(5,6,7,8)-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)-2,5,8,11,16-pentaoxo-4,7,10-tris(sulfometil)-3,6,9,12,15-pentaazanonadecil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético,
- 20 ácido (S)-2,2',2''-(10-(19-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)-2,11,16-trioxo-6,9-dioxa-3,12,15-triazanonadecil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético,
- 25 ácido 2,2',2''-(10-((S)-4-(4-aminobutil)-22-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)-2,5,14,19-tetraoxo-9,12-dioxa-3,6,15,18-tetraazadocosil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético,
- 30 ácido (S)-2,2',2''-(10-(28-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)-2,5,14,19-tetraoxo-6,9,15,18-tetraoxa-3,12,21,24-tetraazaocetacosil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético,
- 35 ácido 2,2',2''-(10-((R)-22-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)-2,5,14,19-tetraoxo-4-(sulfometil)-9,12-dioxa-3,6,15,18-tetraazadocosil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético,
- 40 ácido 2,2',2''-(10-((9R)-18-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)-4-(((R)-1-((2-(4-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)butanamido)etil)amino)-1-oxo-3-sulfopropan-2-il)carbamoil)-2,7,10,15-tetraoxo-9-(sulfometil)-3,8,11,14-tetraazaocetadecil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético,
- 45 ácido 2,2',2''-(10-((4R,7R)-16-((5-(2-carboxi-1-(5-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina)-2-il)etoxi)-1H-indol-1-il)etil)piridin-3-il)oxi)-2,5,8,13-tetraoxo-4,7-bis(sulfometil)-3,6,9,12-tetraazahexadecil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético,
- 50 ácido 2,2',2''-(10-((4R,7R)-16-((5-(2-carboxi-1-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina)-2-il)etil)-1H-indol-1-il)etil)piridin-3-il)oxi)-2,5,8,13-tetraoxo-4,7-bis(sulfometil)-3,6,9,12-tetraazahexadecil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético,
- 55 ácido 2,2',2''-(10-(2-(((R)-1-((2-(4-(4-(N-((R)-1-carboxi-2-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)butanamido)etil)amino)-1-oxo-3-sulfopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético,
- 60 ácido 2,2',2''-(10-((4R,7R)-16-(4-((S)-2-carboxi-1-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzamido)etil)-2-fluorofenoxi)-2,5,8,13-tetraoxo-4,7-bis(sulfometil)-3,6,9,12-tetraazahexadecil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético,
- 65 ácido 2,2'-(1-(((S)-2-(bis(carboximetil)amino)-3-(4-(3-((R)-1-(((R)-1-((2-(4-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)butanamido)etil)amino)-1-oxo-3-sulfopropan-2-il)amino)-1-oxo-3-sulfopropan-2-il)tioureidofenil)propil)(carboximetil)amino)propan-2-il)azanodil)diacético,

- ácido (S)-2,2',2''-(10-(2-((2-(4-(4-(N-(1-carboxi-2-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)butanamido)etil)amino)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético,
- 5 ácido 2,2',2'',2'''-(2-(4-(3-((R)-1-((2-(4-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)butanamido)etil)amino)-1-oxo-3-sulfopropan-2-il)tioureido)encil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetrail)tetraacético,
- 10 ácido 2,2'-(1-(((S)-2-(bis(carboximetil)amino)-3-(4-(3-((R)-1-((2-(4-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)butanamido)etil)amino)-1-oxo-3-sulfopropan-2-il)tioureido)fenil)propil)(carboximetil)amino)propan-2-il)azanodil)diacético,
- 15 ácido 2,2',2''-(10-(2-(((R)-1-((2-(4-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butanamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)butanamido)etil)amino)-1-oxo-3-sulfopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético,
- 20 ácido 2,2',2''-(10-(2-(((R)-1-((2-(4-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(6-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)hexanamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)butanamido)etil)amino)-1-oxo-3-sulfopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético,
- 25 sal de hexasodio del ácido 2,2',2''-(10-(4(R,7R)-16-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzamido)etil)sulfamoil)fenoxi)-2,5,8,13-tetraoxo-4,7-bis(sulfometil)-3,6,9,12-tetraazahexadecil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético,
- 30 ácido 2,2',2''-(7-((R)-1-carboxi-4-(((R)-1-((2-(4-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)butanamido)etil)amino)-1-oxo-3-sulfopropan-2-il)amino)-4-oxobutil)-1,4,7-triazonano-1,4-diil)diacético, y
- 35 ácido 5-(((R)-1-((2-(4-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)butanamido)etil)amino)-1-oxo-3-sulfopropan-2-il)amino)-2-(11-(carboximetil)-1,4,8,11-tetraazabicyclo[6.6.2]-hexadecan-4-il)-5-oxopentanoico.
7. Compuesto o una sal del mismo, o un complejo del compuesto o la sal con un metal según la reivindicación 1, en el que el compuesto representado por la fórmula (1) o la sal del mismo es ácido 2,2',2''-(10-(2-(((R)-1-((2-(4-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)butanamido)etil)amino)-1-oxo-3-sulfopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético o una sal del mismo.
- 40 8. Complejo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el metal es un metal radiactivo citotóxico.
- 45 9. Complejo según la reivindicación 8, en el que el metal radiactivo citotóxico es un metal seleccionado del grupo que consiste en ^{90}Y , $^{114\text{m}}\text{In}$, $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{186}Re , ^{188}Re , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{59}Fe , ^{89}Sr , ^{198}Au , ^{203}Hg , ^{212}Pb , ^{165}Dy , ^{103}Ru , ^{149}Tb , ^{161}Tb , ^{212}Bi , ^{166}Ho , ^{165}Er , ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{213}Bi , ^{223}Ra , ^{225}Ac o ^{227}Th .
- 50 10. Complejo según la reivindicación 8, en el que el metal radiactivo citotóxico es un metal seleccionado del grupo que consiste en ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{90}Y , ^{166}Ho , ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{212}Pb y ^{225}Ac .
- 55 11. Complejo según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, para su uso en el tratamiento de una enfermedad en la que participa una integrina.
12. Complejo para su uso según la reivindicación 11, en el que la enfermedad es cáncer.
13. Complejo para su uso según la reivindicación 12, en el que el cáncer es un cáncer sólido.
- 60 14. Complejo para su uso según la reivindicación 12 ó 13, en el que el cáncer es cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, glioblastoma, melanoma maligno, cáncer de páncreas o cáncer de próstata.
- 65 15. Complejo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el metal es un metal radiactivo no citotóxico.

16. Complejo según la reivindicación 15, en el que el metal radiactivo no citotóxico es un metal seleccionado del grupo que consiste en complejo de aluminio- ^{18}F , complejo de galio- ^{18}F , complejo de indio- ^{18}F , complejo de lutecio- ^{18}F , complejo de talio- ^{18}F , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In , $^{113\text{m}}\text{In}$, $^{114\text{m}}\text{In}$, ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{82}Rb , ^{86}Y , ^{87}Y , ^{152}Tb , ^{155}Tb , ^{201}Tl , ^{51}Cr , ^{52}Fe , ^{57}Co , ^{58}Co , ^{60}Co , ^{82}Sr , ^{85}Sr , ^{197}Hg , ^{44}Sc , ^{62}Cu , ^{64}Cu o ^{89}Zr .

17. Complejo según la reivindicación 15, en el que el metal radiactivo no citotóxico es un metal seleccionado del grupo que consiste en un complejo de aluminio- ^{18}F , ^{111}In , ^{64}Cu , ^{67}Ga , ^{68}Ga y ^{89}Zr .

18. Complejo según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, para su uso en el diagnóstico de una enfermedad en la que participa una integrina.

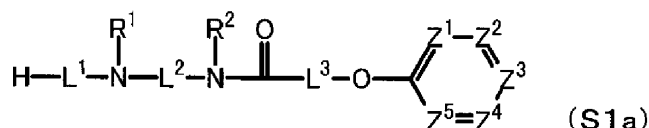
19. Complejo para su uso según la reivindicación 18, en el que la enfermedad es cáncer.

20. Complejo para su uso según la reivindicación 19, en el que el cáncer es un cáncer sólido.

21. Complejo para su uso según la reivindicación 19 ó 20, en el que el cáncer es cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, glioblastoma, melanoma maligno, cáncer de páncreas o cáncer de próstata.

22. Kit para preparar un agente para diagnóstico o tratamiento mediante la adición de un metal, comprendiendo el kit el compuesto o una sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

23. Método para producir el compuesto según las reivindicaciones 1-7: que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (S1a)

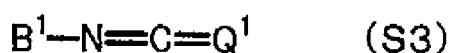


en la que R^1 , R^2 , Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 , L^1 , L^2 y L^3 son tal como se definieron anteriormente, con un compuesto representado por la fórmula (S2):



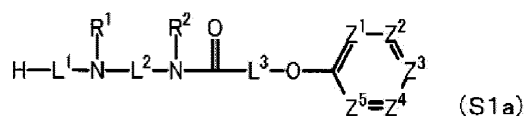
en la que A^1 representa un grupo quelante; y R^B representa un grupo hidroxilo o un grupo saliente

o un compuesto representado por la fórmula (S3):



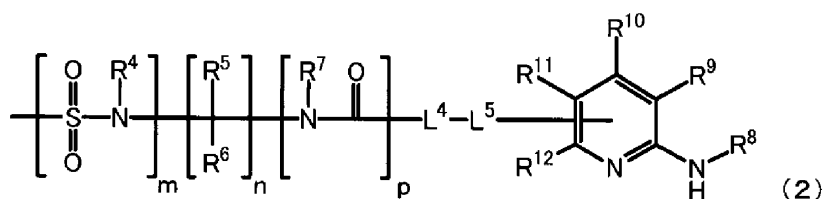
en la que B^1 representa un residuo de quelato; y Q^1 representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre.

24. Compuesto representado por la fórmula (S1a) o una sal del mismo:



en la que R^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o un grupo protector de amino seleccionado de grupos aralquilo C_{1-6} , grupos alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , grupos acilo, grupos alcoxicarbonilo C_{1-6} , grupos aralcoxycarbonilo C_{1-6} , grupos alquilsulfonilo C_{1-6} , grupos arilsulfonilo y grupos sililo; R^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o un grupo protector de amino seleccionado de grupos aralquilo C_{1-6} , grupos alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , grupos acilo, grupos alcoxicarbonilo C_{1-6} , grupos aralcoxycarbonilo C_{1-6} , grupos alquilsulfonilo C_{1-6} , grupos arilsulfonilo y grupos sililo; Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 y Z^5 son iguales o diferentes y representan, cada uno, un átomo de nitrógeno o CR^3 en el que

R^3 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un grupo alcóxido C_{1-6} opcionalmente sustituido, o un grupo representado por la fórmula (2):

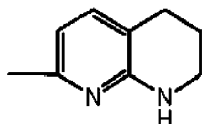


en la que R^4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o un grupo protector de amino seleccionado de grupos aralquilo C_{1-6} , grupos alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , grupos acilo, grupos alcoxicarbonilo C_{1-6} , grupos aralcoxicarbonilo C_{1-6} , grupos alquilsulfonilo C_{1-6} , grupos arilsulfonilo y grupos sililo;

un número n de R^5 y un número n de R^6 son iguales o diferentes y representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o un grupo carboxilo opcionalmente protegido en el que el grupo protector de carboxilo se selecciona de grupos alquilo C_{1-6} , grupos arilo, grupos aralquilo C_{1-6} , grupos alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} y grupos sililo;

R^7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o un grupo protector de amino seleccionado de grupos aralquilo C_{1-6} , grupos alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , grupos acilo, grupos alcoxicarbonilo C_{1-6} , grupos aralcoxicarbonilo C_{1-6} , grupos alquilsulfonilo C_{1-6} , grupos arilsulfonilo y grupos sililo;

en el que la estructura del anillo de 6 miembros que tiene R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} está representado por la siguiente estructura



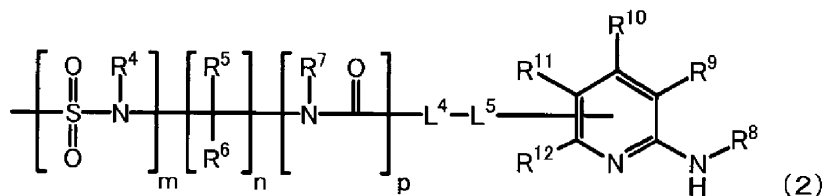
y R^{12} representa un enlace con L^5 ;

L^4 representa un grupo hidrocarbonado aromático divalente opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico divalente opcionalmente sustituido o un enlace;

L^5 representa un grupo alquileo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un grupo -O-alquileo C_{1-6} opcionalmente sustituido en el que el enlace izquierdo se une a L^4 , o un grupo -NH-alquileo C_{1-6} opcionalmente sustituido en el que el enlace izquierdo se une a L^4 ; m representa 0 ó 1; n representa un número entero de 1 a 3; y p representa 0 ó 1,

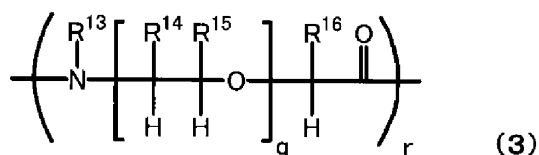
siempre que al menos uno de Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 y Z^5 represente CR^{3a} en el que

R^{3a} representa un grupo representado por la fórmula (2):



en la que R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , L^4 , L^5 , m , n y p son tal como se definieron anteriormente;

L^2 representa un grupo alquileo C_{1-6} opcionalmente sustituido; L^3 representa un grupo alquileo C_{1-6} opcionalmente sustituido; y L^1 representa un grupo representado por la fórmula (3):



en la que un número r de R^{13} son iguales o diferentes y representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, un

5



10

15

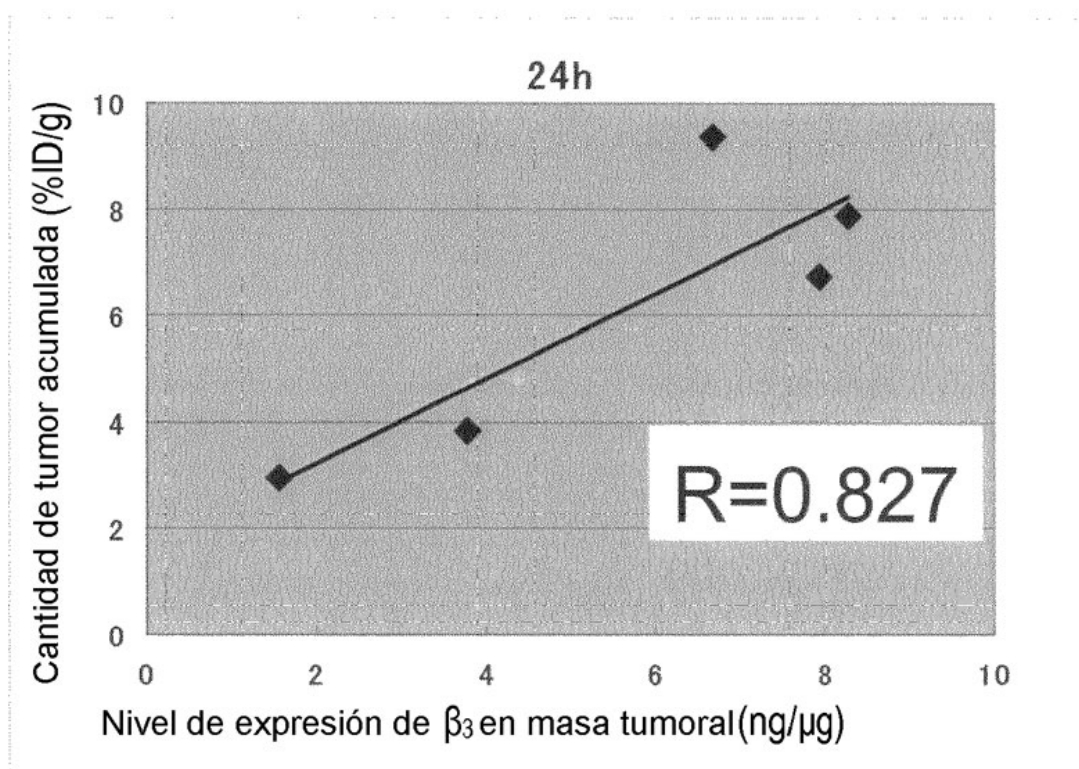
20

25

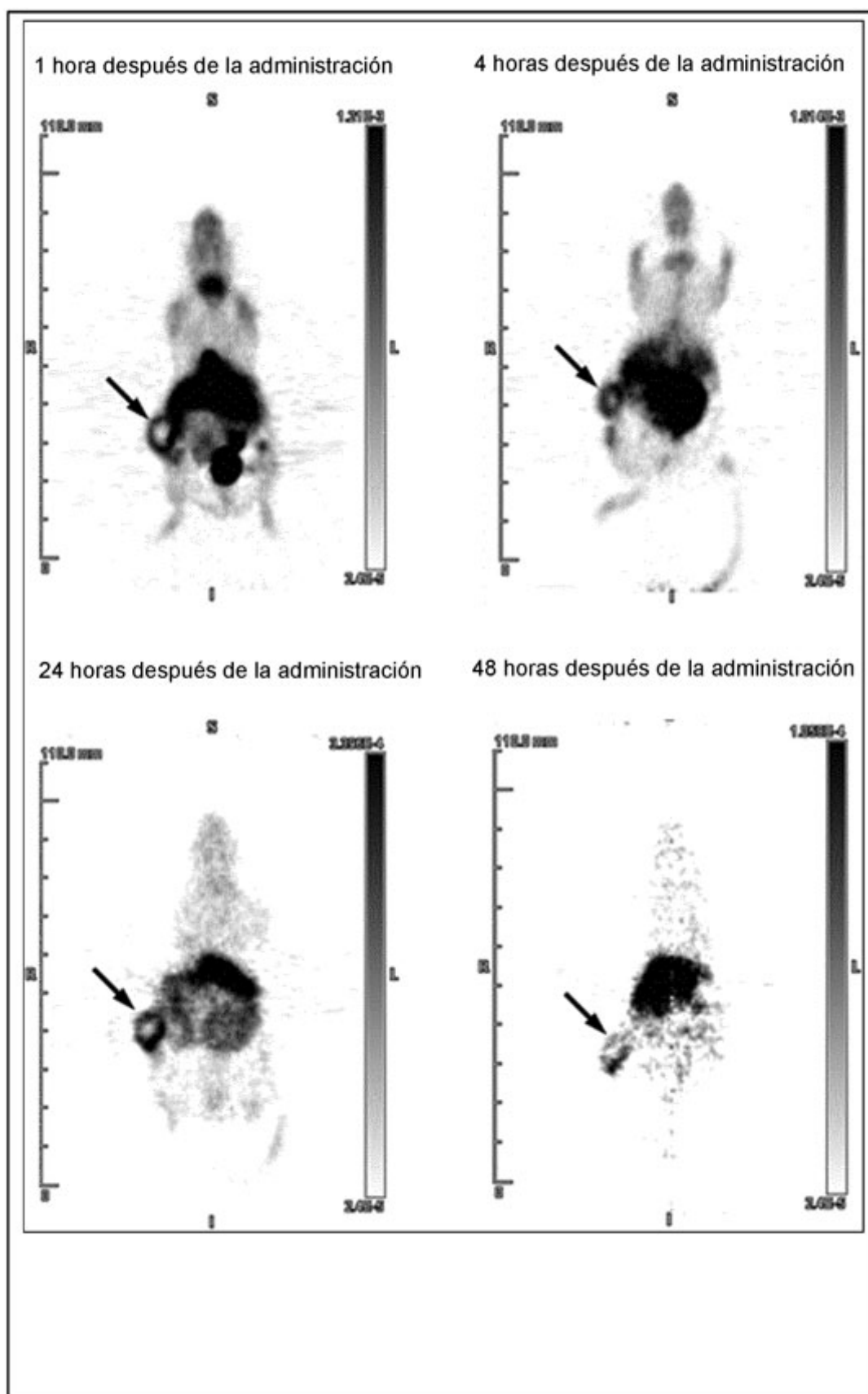


30

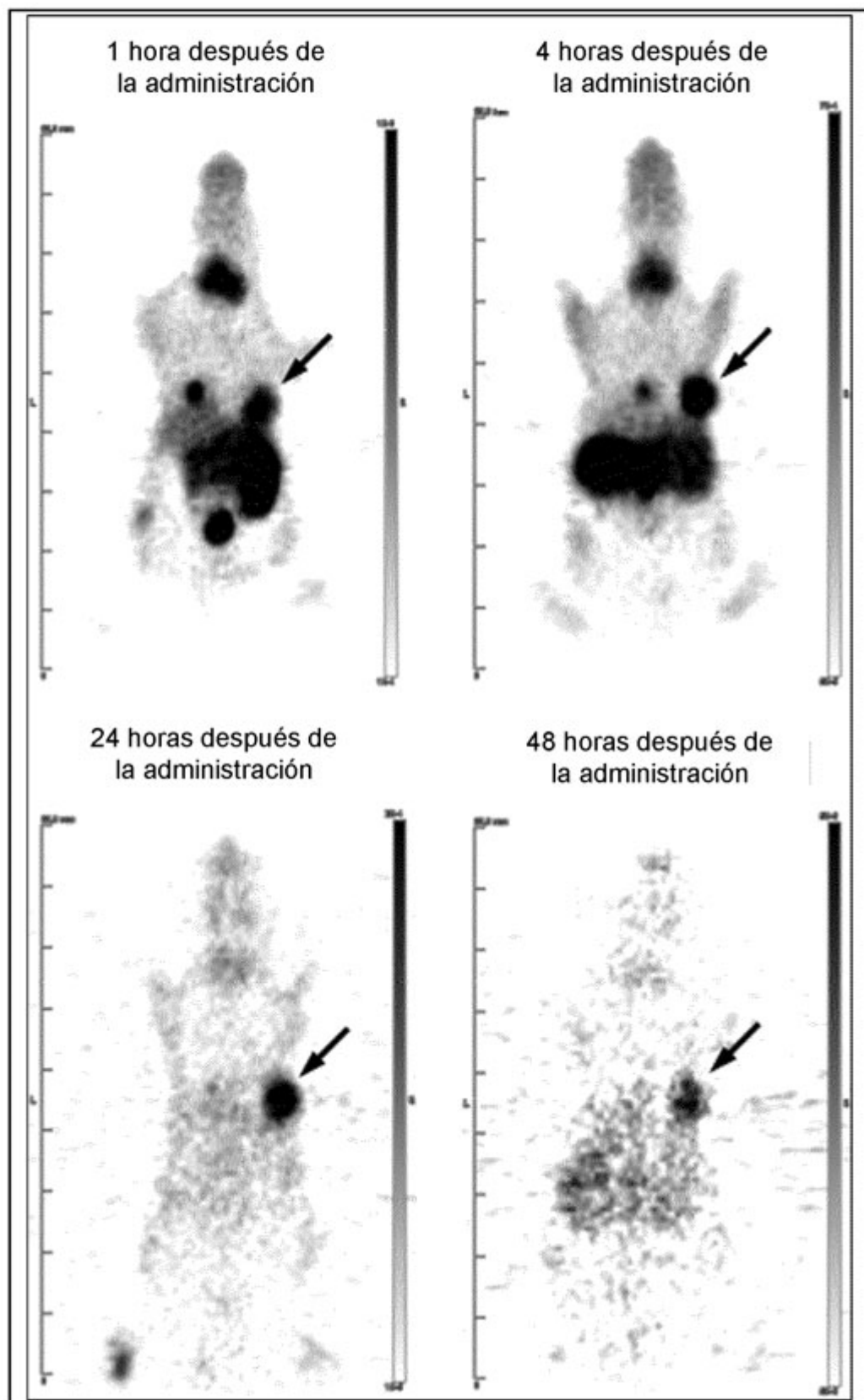
[Figura 1]



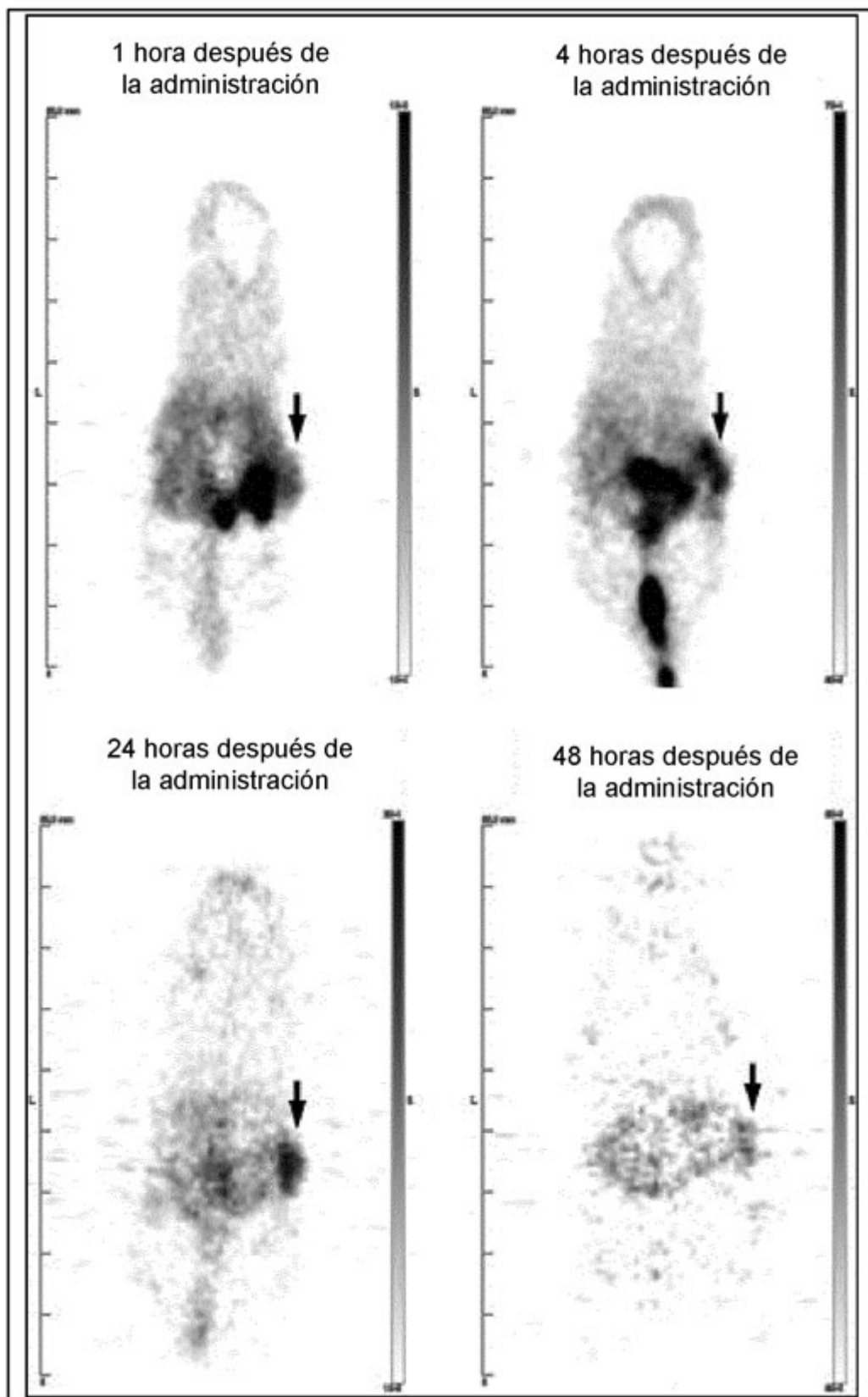
[Figura 2]



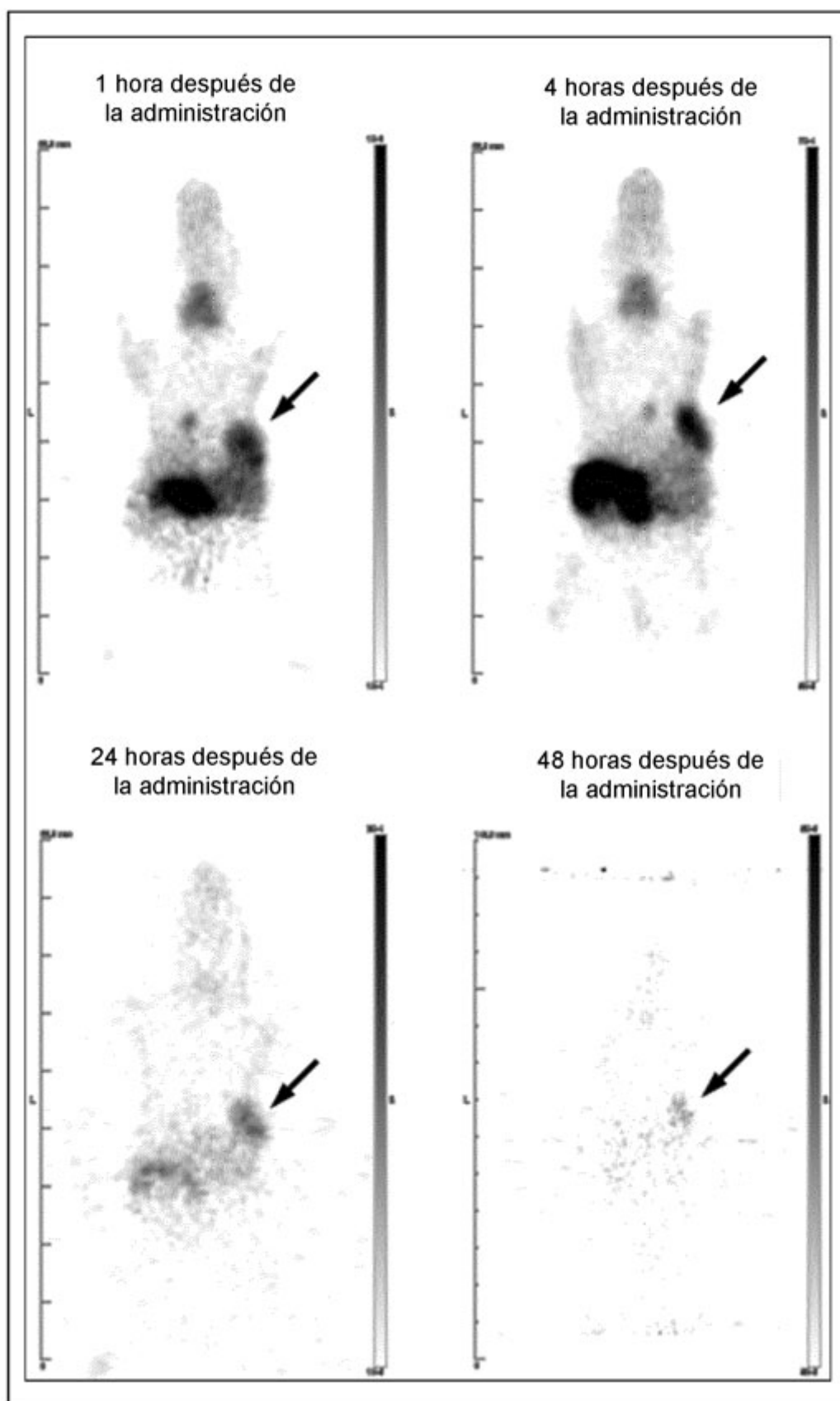
[Figura 3]



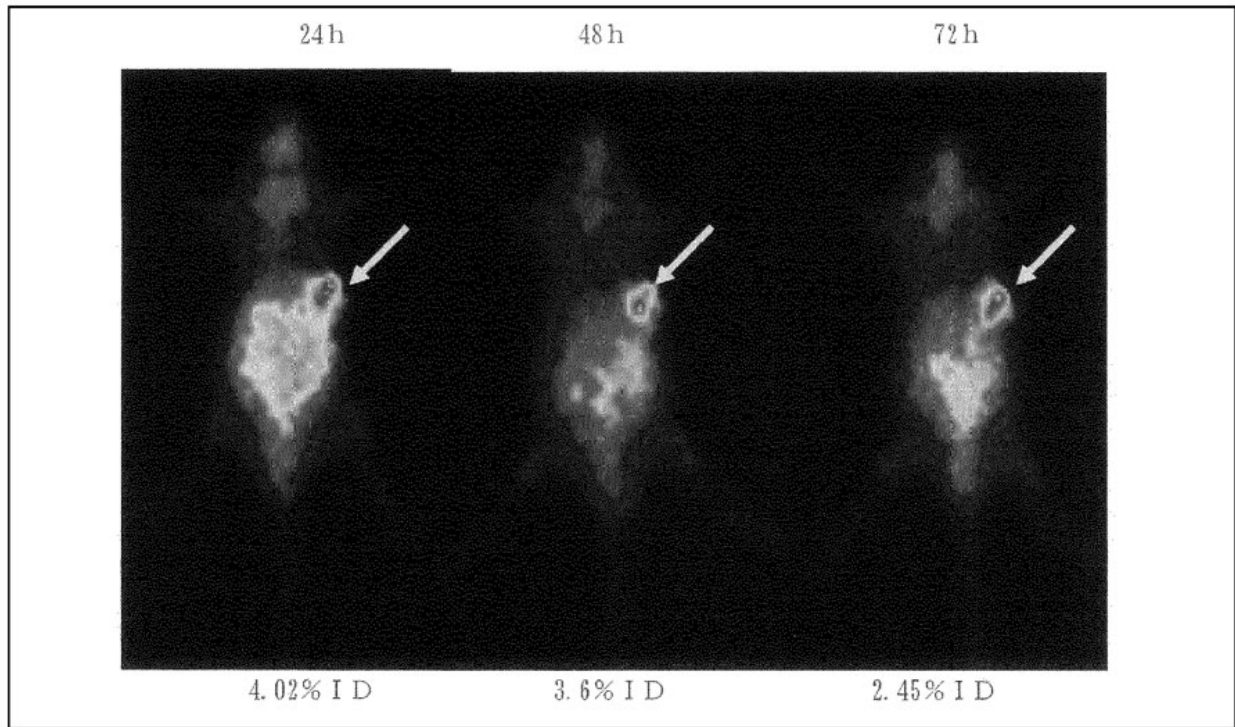
[Figura 4]



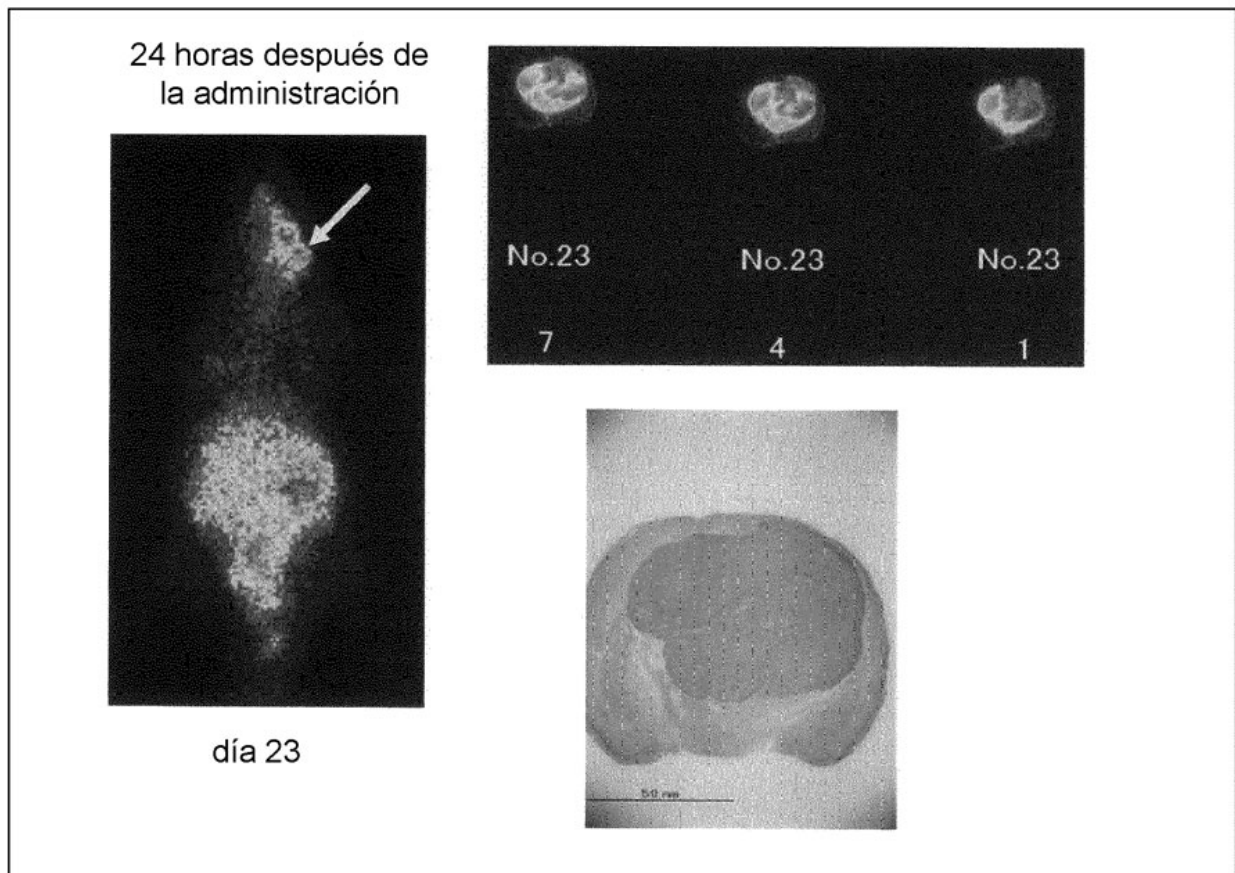
[Figura 5]



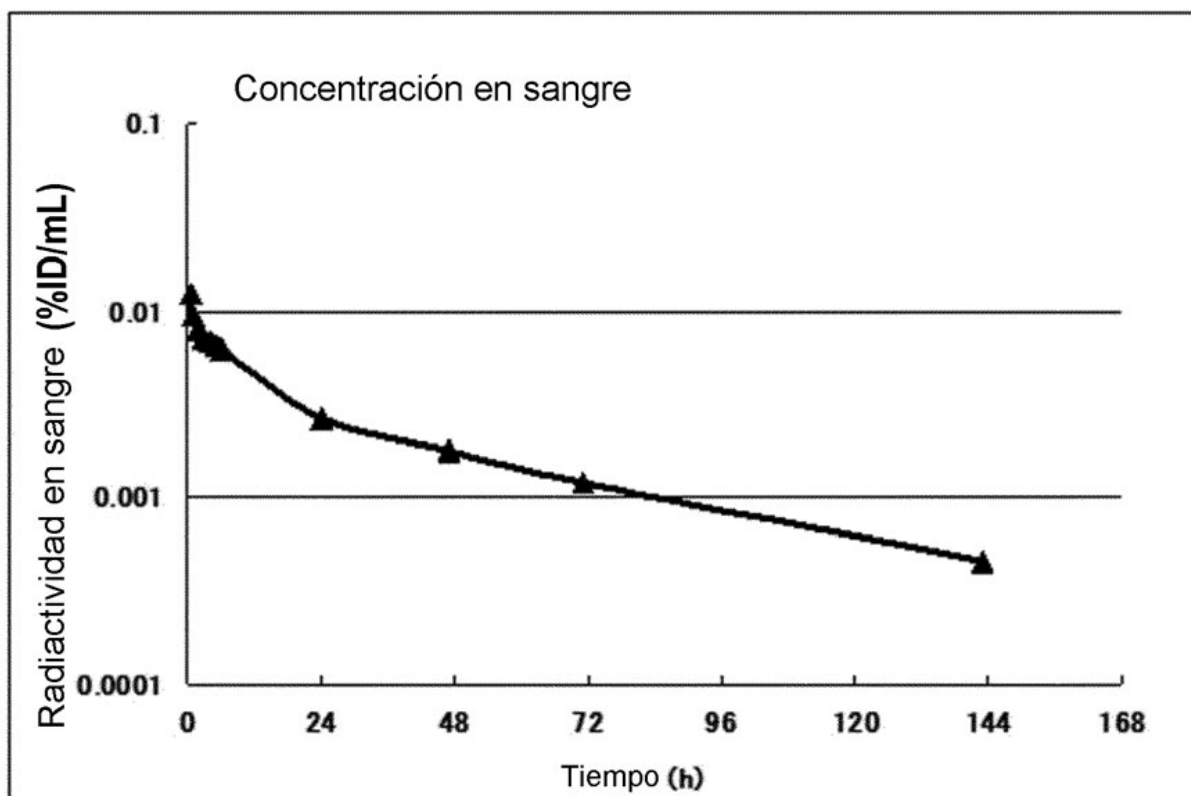
[Figura 6]



[Figura 7]



[Figura 8]



[Figura 9]

