

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 892 955**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/06** (2006.01)  
**C07F 9/94** (2006.01)  
**C07D 213/79** (2006.01)  
**C07D 257/02** (2006.01)  
**C07F 7/24** (2006.01)  
**A61P 39/04** (2006.01)  
**A61K 51/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.12.2015 PCT/EP2015/078732**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.06.2016 WO16087667**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2015 E 15807634 (9)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.07.2021 EP 3227272**

54 Título: **Derivados bifuncionales de do2pa, quelatos con cationes metálicos y uso de los mismos**

30 Prioridad:

**05.12.2014 EP 14196637**

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

**07.02.2022**

73 Titular/es:

**CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE  
 SCIENTIFIQUE (CNRS) (50.0%)  
 3, rue Michel Ange  
 75016 Paris, FR y  
 UNIVERSITÉ DE BRETAGNE OCCIDENTALE  
 (50.0%)**

72 Inventor/es:

**OUKHATAR, FATIMA;  
 BEYLER, MARYLINE y  
 TRIPIER, RAPHAËL**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 892 955 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

Derivados bifuncionales de do2pa, quelatos con cationes metálicos y uso de los mismos

Campo de invención

5 La presente invención se refiere a quelatos resultantes de la complejación de derivados de do2pa bifuncionales con cationes metálicos, especialmente Pb (II) y Bi (III). La invención se refiere además a ligandos de derivados de do2pa bifuncionales. Otro objeto de la invención es el uso de quelatos de la invención en medicina nuclear y el uso de ligandos de la invención en la detección de cationes o depuración de efluentes.

Antecedentes de la invención

10 Los tetraazamacrociclos como los derivados del cicleno (1,4,7,10-tetraazaciclododecano) generan un interés importante en muchos campos como la medicina, especialmente la medicina nuclear; depuración de efluentes contaminados con elementos radiactivos o metales como el plomo; catálisis; extracción sólido/líquido y extracción líquido/líquido; o detección de trazas de cationes metálicos. La presente invención se refiere a todos estos campos de aplicación, especialmente a la medicina nuclear.

15 En medicina nuclear, los radiofármacos utilizados como agentes terapéuticos o como agentes de obtención de imágenes a menudo comprenden quelatos de radioelementos. Dependiendo de la naturaleza del radionúclido, es posible, por ejemplo, obtener imágenes mediante PET (tomografía por emisión de positrones), SPECT (tomografía computarizada por emisión de fotón único) o RIT (radioinmunoterapia).

20 La RIT implica un anticuerpo marcado con un radionúclido para administrar radiación citotóxica a una célula diana, especialmente células tumorales. En RIT, se prefieren los emisores alfa ya que la radiación alfa tiene una longitud de trayectoria corta en los tejidos humanos. Por lo tanto, la energía de la radiación alfa se absorbe en una zona más pequeña, lo que permite una mejor destrucción de las células diana con pocos daños a los tejidos sanos adyacentes. Los emisores alfa que se están estudiando para RIT son especialmente  $^{212}\text{Bi}$  y  $^{213}\text{Bi}$ .

Sin embargo, el uso de  $^{212}\text{Bi}$  y  $^{213}\text{Bi}$  se enfrenta a varias dificultades.

25 En primer lugar, estos radionúclidos deberían utilizarse en forma de quelatos debido a su alta toxicidad en forma iónica libre. Los quelatos de bismuto se preparan habitualmente utilizando ligandos de tetraazacicloalcanos.

En segundo lugar, los óxidos de bismuto precipitan rápidamente en medios acuosos a un pH superior a 2. Por tanto, es necesario quelarlos en medio ácido.

30 Otra dificultad es que las semividas de  $^{212}\text{Bi}$  (60.6 min) o  $^{213}\text{Bi}$  (45.6 min) son demasiado cortas para permitir la preparación de los quelatos y su administración mientras se retiene el tiempo suficiente para la biodistribución y la acción sobre células diana. Con el fin de superar esta dificultad, a menudo se usa un generador in situ de  $^{212}\text{Bi}$ , lo cual involucra al padre isotópico de  $^{212}\text{Bi}$ ,  $^{212}\text{Pb}$ , que tiene una vida media más larga (11 horas).

35 Cuando se usa un generador de  $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$  in situ, debe usarse un ligando capaz de quelar  $^{212}\text{Pb}$  para formar el quelato. Entonces,  $^{212}\text{Pb}$  se convierte espontáneamente en  $^{212}\text{Bi}$  dentro del quelato. Por tanto, el ligando debería poder quelar de forma estable tanto Bi (III) como Pb (II) para evitar la liberación de bismuto libre después de la conversión del plomo. Incluso si la vida media de  $^{212}\text{Pb}$  es más larga que la de  $^{212}\text{Bi}$ , la cinética de complejación debe ser rápida para proporcionar altas actividades específicas.

Aunque hay muchos ligandos capaces de quelar el plomo, solo hay unos pocos ligandos capaces de quelar el bismuto de manera estable, e incluso menos capaces de quelar de manera estable tanto el bismuto como el plomo.

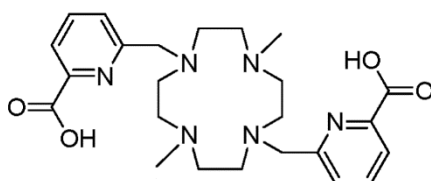
40 Entre los ligandos poliazamacrocíclicos que demostraron tener una buena afinidad por el bismuto o el plomo, los tetraazacicloalcanos y las porfirinas presentan las mejores afinidades por estos metales.

Sin embargo, se demostró que solo un ligando porfirínico tiene afinidad tanto por el bismuto como por el plomo (Halime et al., Biochimie, 2009, 91, 1318-1320). Además, la síntesis de este tipo de ligando es larga y difícil y los quelatos resultantes son bastante insolubles en agua.

45 Los tetraazacicloalcanos son más sencillos de sintetizar y se utilizan ampliamente para numerosas aplicaciones. Sin embargo, incluso si compuestos como dotam son interesantes para la quelación del plomo, ninguno de estos tipos de ligandos tiene una afinidad real por el bismuto, especialmente para aplicaciones de medicina nuclear. De hecho, tienen una cinética de complejación lenta en comparación con la vida media del radionúclido y/o son inestables in vivo.

50 La solicitante desarrolló un tetraazamacrociclo basado en grupos de coordinación de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano y picolinato,  $\text{H}_2\text{Me-d}o2pa$  (Rodríguez-Rodríguez et al., Inorg. Chem., 2012, 51, 2509-2521). La solicitante recientemente demostró que  $\text{H}_2\text{Me-d}o2pa$  era adecuado para quelar de forma estable Bi(III) (Lima et al., Chem. Commun., 2014, 50, 12371-12374). Las propiedades de complejación de  $\text{H}_2\text{Me-d}o2pa$  hacia Bi (III) revelaron una rápida formación del quelato, incluso en medio ácido. El quelato resultante tiene una alta estabilidad termodinámica y

es estable in vitro. El radiomarcaje se realizó usando directamente  $^{213}\text{Bi}$ . Sin embargo, no se evaluó el generador de  $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$  in situ y no se investigó la afinidad por  $\text{Pb-212}$ .



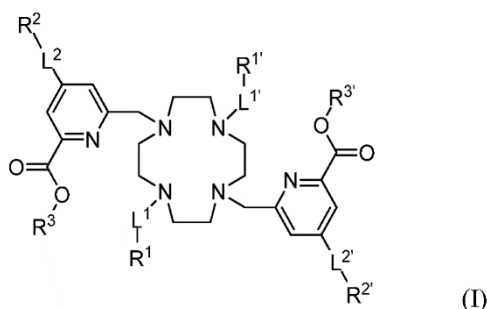
**H<sub>2</sub>Me-do2pa**

- 5 La solicitante estudió adicionalmente el ligando H<sub>2</sub>Me-do2pa y recientemente demostró que es adecuado para quelar de manera estable tanto Bi (III) como Pb (II) (PCT/EP2014/061723 aún no publicada). La cinética de metalación es rápida tanto para el bismuto como para el plomo. La estabilidad termodinámica y la inercia cinética también son buenas tanto para el bismuto como para el plomo. Además, los quelatos de Bi y Pb son bien solubles en agua. Por lo tanto, el ligando H<sub>2</sub>Me-do2pa presenta propiedades adecuadas para ser utilizado con un generador de  $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$  in situ y cumple las especificaciones requeridas para quelatos optimizados destinados a ser utilizados en medicina nuclear.
- 10 Sin embargo, para que sean valiosos para diversas aplicaciones, y especialmente para aplicaciones biológicas, tales ligandos deben ser funcionalizables. Especialmente, para aplicaciones en medicina nuclear, el quelato necesita ser bioconjugado a una biomolécula dirigida mientras atrapa el radionúclido, lo que conduce a un agente quelante bifuncional (BCA). La obtención de un BCA requiere la introducción de una función de acoplamiento apropiada en la estructura del quelante de metales, para permitir la bioconjugación antes o después de etiquetar con el radioisótopo.
- 15 El agente de dirección puede ser, por ejemplo, un anticuerpo, un hapteno o un péptido.

El ligando de H<sub>2</sub>Me-do2pa anterior no permite la introducción de un grupo bioactivo a través de una función de acoplamiento. Por tanto, la solicitante realizó una investigación para permitir la funcionalización del ligando H<sub>2</sub>Me-do2pa.

- 20 La principal preocupación al introducir una función de acoplamiento o un grupo bioactivo en un agente quelante es conservar sus propiedades fisicoquímicas. En el presente caso, debería mantenerse especialmente la competencia dual de complejación con el plomo y el bismuto. Además, el agente quelante bifuncional también debería retener una cinética de metalación rápida con respecto al tiempo de la vida media del radionúclido; inercia cinética; solubilidad en medios acuosos, especialmente en medios fisiológicos; y estabilidad in vivo.
- 25 Otra preocupación cuando se buscaba funcionalizar el ligando H<sub>2</sub>Me-do2pa era proporcionar un procedimiento de síntesis versátil que permitiera amplias posibilidades de funcionalización. Especialmente, se desarrollaron reacciones selectivas junto con los procedimientos originales de protección/desprotección.

- 30 Por tanto, la presente invención proporciona nuevos agentes quelantes bifuncionales que tienen competencia dual de complejación con plomo y bismuto, que son funcionalizables o funcionalizados con un grupo bioactivo, al tiempo que cumplen las especificaciones anteriores requeridas para quelatos optimizados destinados a ser utilizados en medicina nuclear. Los ligandos de la invención son de fórmula general (I):



en la cual R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, L<sup>1</sup>, L<sup>1'</sup>, L<sup>2</sup> y L<sup>2'</sup> son como se definen a continuación.

La estructura de los ligandos de fórmula (I) de la invención permite la biovectorización mediante la introducción de grupos bioactivos mediante N-funcionalización y/o mediante la funcionalización del brazo de picolinato.

- 35 El ligando de fórmula (I) de la invención presenta la ventaja de ser fácilmente fabricado.

Tras la complejación con cationes metálicos, los ligandos de la invención conducen a quelatos que cumplen los requisitos de las especificaciones anteriores.

Por otra parte, además de <sup>212</sup>Bi y <sup>213</sup>Bi, los ligandos de la invención presentan una buena afinidad por otros radioisótopos útiles en medicina nuclear como, por ejemplo, <sup>64</sup>Cu, <sup>67</sup>Cu, <sup>68</sup>Ga, <sup>89</sup>Zr, <sup>99m</sup>Tc, <sup>111</sup>In, <sup>186</sup>Re, <sup>188</sup>Re, <sup>211</sup>At, <sup>225</sup>Ac, <sup>90</sup>Y, <sup>177</sup>Lu, <sup>153</sup>Sm, <sup>149</sup>Tb o <sup>166</sup>Ho.

- 5 Además de las aplicaciones en medicina nuclear, los ligandos de fórmula (I) de la invención pueden usarse para la depuración de efluentes contaminados con elementos radiactivos o metales como el plomo; catálisis; extracción sólido/líquido y extracción líquido/líquido; o detección de trazas de cationes metálicos.

Definiciones

10 Los términos "complejo" o "quelato" se refieren a una molécula que se une a un ión metálico. La quelación (o complejación) implica la formación o presencia de dos o más enlaces coordinados separados entre una molécula polidentada (con enlaces múltiples) y un solo átomo central. Las moléculas polidentadas son a menudo compuestos orgánicos y se denominan ligandos, quelantes, quelatantes, queladores, agentes quelantes o agentes secuestrantes.

Los términos "ligando" o "quelante" o "agente quelante" se refieren a una molécula polidentada capaz de formar enlaces de coordinación con un ión metálico para dar un quelato.

15 El término "función de acoplamiento" se refiere a una función capaz de reaccionar con otra función para formar un enlace covalente, es decir, es covalentemente reactiva en condiciones de reacción adecuadas, y generalmente representa un punto de unión para otra sustancia. La función de acoplamiento es un residuo de los compuestos de la presente invención que es capaz de reaccionar químicamente con un grupo funcional de un compuesto diferente para formar un enlace covalente. Las funciones de acoplamiento generalmente incluyen nucleófilos, electrófilos y grupos fotoactivables.

20 En una forma de realización preferida de la invención, la función de acoplamiento se selecciona del grupo que comprende amina; isotiocianato; isocianato; éster activado tal como, por ejemplo, éster de N-hidroxisuccinimida, éster de N-hidroxiglutarimida o éster de maleimida; ácido carboxílico; ácido carboxílico activado como, por ejemplo, anhídrido de ácido o haluro de ácido; alcohol; alquino; haluro; azida; siloxi; ácido fosfónico; tiol; tetrazina; norborneno; oxoamina; aminooxi; tioéter; haloacetamida tal como, por ejemplo, cloroacetamida, bromoacetamida o yodoacetamida; glutamato; anhídrido glutárico, anhídrido succínico, anhídrido maleico; aldehído; cetona; hidrazida; cloroformiato y maleimida.

El término "función de activación" se refiere a un residuo químico capaz de hacer reactiva una función química. Por ejemplo, para una función química de ácido carboxílico, una función de activación puede ser residuos de N-hidroxisuccinimida, N-hidroxiglutarimida, maleimida, haluro o anhídrido.

30 El término "ácido carboxílico activado" se refiere, por ejemplo, a anhídrido de ácido o haluro de acilo.

El término "éster activado" se refiere a un éster en el que el grupo alcoxi está reemplazado por un grupo atractor de electrones; ejemplos de ésteres activados son éster de N-hidroxisuccinimida, éster de N-hidroxiglutarimida, éster de N-hidroxibenzotriazol, éster de maleimida o éster de pentafluorofenilo.

35 El término "grupo bioactivo" se refiere a una molécula que puede reconocer una diana biológica predefinida. Preferiblemente, "grupo bioactivo" se refiere a biomoléculas, compuestos orgánicos o nanoportadores. Las "biomoléculas" incluyen anticuerpos, péptidos, proteínas, lípidos, polisacáridos, ácidos grasos, haptenos, liposomas y poliaminas; seleccionados para unirse a dianas biológicas. Los "compuestos orgánicos" incluyen fluoróforos, cromóforos y quelatos macrocíclicos. Los "nanoportadores" incluyen soportes sólidos.

[0034] Los grupos bioactivos y las dianas biológicas de interés se ilustran mediante los ejemplos siguientes:

Tipo de grupo bioactivo	Diana biológica	Familia del grupo bioactivo	Ejemplos de grupo bioactivo
Anticuerpo	CD20	anti CD20	Tositumomab (BEXXAR), ibritumumab tiuxetan (Zevalin) Rituximab, Ofatumumab
Anticuerpo	CEA	anti CEA	IMMU-4, arcitumomab, M5A, T84, 2A3, 2A3-mFc, 9A6 (Journal of Controlled Release, 05/2012; 161(1):18-24.); WO 2012/040824
Péptido	receptores de péptido liberador de gastrina (GRP)	Bombesina, derivados y análogos de bombesina	PEG4-Bombesina (D. WILD, Canc. Res., 2011; S. DäPP, Eur JNucl Med, 2012), Bombesin, - [D-Tyr <sup>6</sup> , βAla <sup>11</sup> , Thi <sup>13</sup> , Nle <sup>14</sup> ] bombesina, PEG <sub>2</sub> - [D-Tyr <sup>6</sup> , βAla <sup>11</sup> , Thi <sup>13</sup> , Nle <sup>14</sup> ] bombesina, - 4- amino-1-carboximetil-piperidina-D-Phe-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Sta-Leu-NH <sub>2</sub> , D-Phe-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Sta-Leu- NH <sub>2</sub> , RGD-BBN

Tipo de grupo bioactivo	Diana biológica	Familia del grupo bioactivo	Ejemplos de grupo bioactivo
Anticuerpo	HER2	anti HER2	ZHER2: 342 (J Nucl Med 2009; 50:417-425), ZHER2:2891, ZHER2:2395, ZHER2:2891-ABD035 y derivados (J Nucl Med.2010; 51:1131-1138; J Nucl Med.2013 Jun; 54(6):961-8.), ABY-025, ABY-028 y derivados
Anticuerpo	EGFR	anti EGFR	Cetuximab, panitumumab, L19-SIP
Péptido	receptores de somatostatina	análogos de somatostatina	OCTREOTIDE, TATE, TOC, octreotato, 1-Nal <sup>3</sup> -octreótido (NOC), lanreótido, p-Cl-Phe-ciclo (D-Cys-Tyr-D-Aph (Cbm) -Lys- Thr-Cys) D-Tyr-NH <sub>2</sub> (LM3), p-NO <sub>2</sub> -Phe-ciclo (D-Cys-Tyr-D-Aph (Cbm) -Lys-Thr-Cys) D-Tyr-NH <sub>2</sub> (JR10), Cpa -ciclo (D-Cys- Tyr-D-Aph (Cbm) -Lys-Thr-Cys) D-Tyr-NH <sub>2</sub> , pansomatostatina
Péptido	alfavbeta3 integrina	Péptidos RGD	ciclo-RGD (GAERTNER, Eur. J. Nucl. Med, 2012), tetrámero RGD (CHENG, Eur J. Nucl. Med, 2011)
Minicuerpo	PSMA - próstata	Anti-PSMA	minicuerpo HuJ591
mAb	PSMA – próstata	Anti-PSMA	J591, WO2011/069019, 7E11
molécula pequeña	Carboxipeptidasa de PSMA	inhibidores basados en urea	Secuencia de Lys-urea-Asp (CHEN et al., Clin Cancer Res 2011) y derivados de los mismos
molécula pequeña	Huesos	Mineralización ósea	Fosfonatos, bifosfonatos
Péptido	Receptores de péptido colecistoquinina 2 (CCK)	Análogos de CCK	minigastrina (Roosenburg et al., Amino Acids 2010; von Guggenberg et al., Mol Imaging 2012; Brom et al., Mol Imaging 2011)
Péptido	receptor de melanocortina-1	análogos de $\alpha$ -MSH	[Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val] -NH <sub>2</sub> (H. Guo, J. Nucl Med, 2010; T. Quinn et al., G Ital Dermatol Venereol 2010)
Moléculas pequeñas	receptor de melanocortina-1	derivados de benzamida	derivados de benzamidas (A. Maisonial, J Med Chem, 2011, Billaud et al., J Med Chem, 2013)
Péptido	receptor NK1 - glioblastoma	neuropéptido	sustancia P Cordier et al, J Neurooncol 2010)
Péptido	receptor de quimiocinas 4 (CXCR4)	Análogos de quimiocinas	fusina, CD 184, SDF-1a (CXCL12) (Liotta LA et al, Nature 2001; Gourni et al, J Nucl Med 2011))

El término "enlazador" se refiere a un enlace covalente sigular o un residuo que comprende una serie de enlaces covalentes estables, el residuo a menudo incorpora de 1 a 40 átomos de valencia plurales seleccionados del grupo que consiste en C, N, O, S y P, que unen covalentemente una función de acoplamiento o un grupo bioactivo al ligando de la invención. El número de átomos de valencia plural en un enlazador puede ser, por ejemplo, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 25 o 30. Un enlazador puede ser lineal o no lineal; algunos enlazadores tienen cadenas laterales colgantes o grupos funcionales colgantes (o ambos). Ejemplos de tales residuos colgantes son modificadores de la hidrofilia, por ejemplo, grupos solubilizantes como, por ejemplo, sulfo (-SO<sub>3</sub>H o -SO<sub>3</sub><sup>-</sup>) o carboxilato (-COO<sup>-</sup>).

En una forma de realización, un enlazador está compuesto por cualquier combinación de enlaces carbono-carbono sencillos, dobles, triples o aromáticos, enlaces carbono-nitrógeno, enlaces nitrógeno-nitrógeno, enlaces carbono-oxígeno y enlaces carbono-azufre. Los enlazadores pueden consistir, a modo de ejemplo, en una combinación de residuos seleccionados entre alquilo, -C(O)NH-, -C(O)O-, -NH-, -S-, -O-, -C(O)-, -S(O)<sub>n</sub>, donde n es 0, 1 o 2; anillos monocíclicos de 5 o 6 miembros y grupos funcionales colgantes opcionales, por ejemplo, sulfo, hidroxilo y carboxilo.

La función de acoplamiento puede reaccionar con una sustancia reactiva con la misma, por lo que el enlazador se une a un grupo bioactivo. En este caso, el enlazador normalmente contiene un residuo de una función de acoplamiento (como, por ejemplo, el grupo carbonilo de un éster; el grupo triazolo resultante de una reacción de clic entre una azida y un alquino; el grupo -NHC(=S)NH- resultante del acoplamiento de una amina de una función isotiocianato).

- 5 Cuando los sustituyentes químicos son combinaciones de grupos químicos, el punto de unión del sustituyente a la molécula es por el último grupo químico mencionado. Por ejemplo, un sustituyente arilalquilo está unido al residuo de la molécula a través del residuo alquilo y puede representarse como sigue: "aril-alquilo-".

10 El término "alquilo" se refiere a cualquier cadena hidrocarbonada saturada lineal o ramificada, con 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 6 átomos de carbono, y más preferiblemente metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo y t-butilo, pentilo y sus isómeros (por ejemplo, n-pentilo, i-pentilo) y hexilo y sus isómeros (por ejemplo, n-hexilo, i-hexilo).

15 Los términos "alqueno" o "alqueno" se refieren a cualquier cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que tiene al menos un doble enlace, de 2 a 12 átomos de carbono, y preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alqueno son etenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo y sus isómeros, 2-hexenilo y sus isómeros, 2,4-pentadienilo y similares.

Los términos "alquino" o "alquino" se refieren a cualquier cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que tiene al menos un triple enlace, de 2 a 12 átomos de carbono, y preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de grupos alquino son etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo y sus isómeros, 2-hexinilo y sus isómeros y similares.

- 20 El término "amina" se refiere en la presente invención al grupo -NH<sub>2</sub> y a las aminas secundarias -NHR donde R es diferente de H, preferiblemente donde R es un grupo alquilo; preferiblemente "amina" se refiere a -NH<sub>2</sub>.

25 El término "arilo" se refiere a un grupo hidrocarbilo aromático poliinsaturado que tiene un solo anillo (es decir, fenilo) o múltiples anillos aromáticos fusionados entre sí (por ejemplo, naftilo) o unidos covalentemente, que contienen típicamente de 5 a 12 átomos; preferiblemente de 6 a 10, en el que al menos un anillo es aromático. El anillo aromático puede incluir opcionalmente de uno a dos anillos adicionales (cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo) condensados al mismo. Los ejemplos no limitantes de arilo comprenden fenilo, bifenililo, bifenilenilo, 5- o 6-tetralinilo, naftalen-1- o -2-ilo, 4-, 5-, 6 o 7-indenilo, 1- 2-, 3-, 4- o 5- acenaftenilo, 3-, 4- o 5-acenaftenilo, 1- o 2-pentalenilo, 4- o 5-indanilo, 5-, 6-, 7- u 8-tetrahidronaftilo, 1,2,3, 4-tetrahidronaftilo, 1,4-dihidronaftilo, 1-, 2-, 3-, 4- o 5-pirenilo.

El término "arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un grupo arilo: aril-alquilo-.

- 30 El término "alquilarilo" se refiere a un grupo arilo sustituido con un grupo alquilo: alquil-arilo-.

35 El término "heteroarilo" se refiere, pero no se limita a, anillos aromáticos de 5 a 12 átomos de carbono o sistemas de anillos que contienen de 1 a 2 anillos que están fusionados entre sí o unidos covalentemente, que contienen típicamente de 5 a 6 átomos; al menos uno de los cuales es aromático, en el que uno o más átomos de carbono en uno o más de estos anillos está reemplazado por átomos de oxígeno, nitrógeno y/o azufre donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden opcionalmente oxidarse y los heteroátomos de nitrógeno pueden opcionalmente ser cuaternizados. Dichos anillos pueden fusionarse con un anillo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo. Los ejemplos no limitantes de dicho heteroarilo incluyen: furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, oxatriazolilo, tiatriazolilo, piridinilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, oxazinilo, dioxinilo, tiazinilo, triazinilo, imidazo[2,1-b] [1,3]tiazolilo, tieno [3, 2-b] furanilo, tieno [3, 2-b] tiofenilo, tieno [2,3-d] [1,3] tiazolilo, tieno [2,3-d] imidazolilo, tetrazolo[1,5-a]piridinilo, indolilo, indolizínilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, 1,3-benzoxazolilo, 1,2-benzoisoxazolilo, 2,1-benzoisoxazolilo, 1,3-benzotiazolilo, 1,2-benzoisotiazolilo, 2,1-benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, 1,2,3-benzoxadiazolilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo, 1,2,3-benzotiadiazolilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, tienopiridinilo, purinilo, imidazo[1,2-a] piridinilo, 6-oxo-piridazin-1(6H)-ilo, 2-oxopiridin-1(2H)-ilo, 6-oxo-piridazin-1(6H)-ilo, 2-oxopiridin-1(2H)-ilo, 1,3-benzodioxolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo.

El término "heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo: heteroaril-alquilo-.

El término "alquilheteroarilo" se refiere a un grupo arilo sustituido con un grupo alquilo: alquil-heteroarilo-.

El término "siloxi" se refiere a la función -O-Si(R)<sub>3</sub> en la que R representa, por ejemplo, alquilo o arilo.

- 50 El término "tioéter" se refiere a un grupo funcional con la conectividad C-S-C.

El término "haluro" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo. Los grupos halo preferidos son cloro y bromo.

El término "oxoamina" se refiere a un grupo -(C=O)-NH<sub>2</sub>.

El término "aminooxi" se refiere a un grupo -O-NH<sub>2</sub>.

El término "cetona" se refiere a un grupo funcional con la conectividad C-(C=O)-C.

El término "hapteno" se refiere a una molécula pequeña que puede provocar una respuesta inmune solo cuando se une a un portador grande.

5 El término "anticuerpo" se refiere a anticuerpos monoclonales (mAb), anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos (por ejemplo, anticuerpos biespecíficos), anticuerpos híbridos o quiméricos y fragmentos de anticuerpos, siempre que presenten la actividad biológica deseada. Un "fragmento de anticuerpo" comprende una porción de un anticuerpo intacto, preferiblemente la región de unión al antígeno o variable del anticuerpo intacto. Los ejemplos de fragmentos de anticuerpos incluyen fragmentos Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub> y Fv; diacuerpos; anticuerpos lineales (véase patente estadounidense No. 5,641,870; Zapata et al., Protein Eng. 8(10): 1057-1062 [1995]); moléculas de anticuerpo monocatenarias, especialmente fragmento variable monocatenario (scFv); y anticuerpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos de anticuerpos.

10 El término "péptido" se refiere a un polímero lineal de aminoácidos de menos de 50 aminoácidos unidos entre sí por enlaces peptídicos.

El término "proteína" se refiere a una entidad funcional formada por uno o más péptidos.

15 El término "polisacárido" se refiere a una molécula de carbohidrato polimérico compuesta por largas cadenas de unidades de monosacárido unidas entre sí por enlaces glicosídicos; que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos incluyen almidón, glucógeno, celulosa y quitina.

El término "ácido graso" se refiere a un ácido carboxílico con una cola (cadena) alifática larga, tal como, por ejemplo, de 4 a 36 átomos de carbono, que está saturado o insaturado.

20 El término "liposoma" se refiere a una vesícula artificial formada por bicapas lipídicas concéntricas, entre las mismas atrapando compartimentos acuosos. Se puede usar una amplia variedad de lípidos anfífilicos para formar liposomas; los más comúnmente usados son los fosfolípidos.

25 El término "lípidos" se refiere a moléculas pequeñas hidrófobas o anfífilicas, que se encuentran naturalmente e incluyen grasas, ceras, esteroides, vitaminas liposolubles (tales como vitaminas A, D, E y K), monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos y fosfolípidos. Los lípidos se pueden dividir en ocho categorías: ácidos grasos, glicerolípidos, glicerofosfolípidos, esfingolípidos, sacarolípidos, policétidos (derivados de la condensación de subunidades cetoacilo); lípidos de esteroles y lípidos de prenol (derivados de la condensación de subunidades de isopreno).

30 El término "fluoróforo" se refiere a una sustancia química capaz de emitir luz fluorescente después de la excitación. Preferiblemente, los fluoróforos son moléculas que comprenden varios anillos aromáticos conjugados o moléculas cíclicas planas que tienen uno o más enlaces π. Ejemplos de fluoróforos son: cumarinas (hidroxicumarina, aminocumarina, metoxicumarina); fluoresceína, rodaminas (X-rodamina, rodaminas (X-rodamina B), derivados de cianina (Cy3, Cy5). Los fluoróforos también comprenden proteínas fluorescentes como, por ejemplo, GFP y sus derivados.

El término "radiofármaco" se refiere a un producto medicamento radiactivo. Los radiofármacos se utilizan en el campo de la medicina nuclear para el tratamiento de muchas enfermedades y/o como trazadores para su diagnóstico.

35 El término "paciente" se refiere a un animal de sangre caliente, más preferiblemente a un ser humano, que está esperando recibir o está recibiendo atención médica o es/será objeto de un procedimiento médico.

El término "tratar", "tratando" y "tratamiento", como se usa en este documento, pretende incluir aliviar, atenuar o abrogar una afección o enfermedad y/o sus síntomas concomitantes.

40 El término "prevenir", "previniendo" y "prevención", como se usa en el presente documento, se refiere a un procedimiento para retrasar o impedir la aparición de una afección o enfermedad y/o sus síntomas concomitantes, impidiendo que un paciente adquiera una afección o enfermedad, o reducir el riesgo de que un paciente contraiga una afección o enfermedad.

45 El término "cantidad terapéuticamente eficaz" (o más simplemente una "cantidad eficaz") como se usa en este documento significa la cantidad de agente activo o ingrediente activo que es suficiente para lograr el efecto terapéutico o profiláctico deseado en el paciente al que se administra.

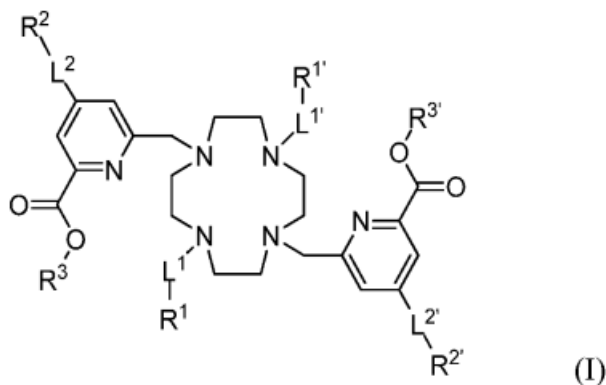
El término "administración", o una variante del mismo (por ejemplo, "administrar"), significa proporcionar el agente activo o ingrediente activo, solo o como parte de una composición farmacéuticamente aceptable, al paciente en el que debe tratarse o prevenirse la condición, el síntoma o la enfermedad.

50 El término "farmacéuticamente aceptable" significa que los ingredientes de una composición farmacéutica son compatibles entre sí y no son perjudiciales para el paciente de la misma.

## Descripción detallada

## Ligando

La presente divulgación se refiere a un ligando derivado de do2pa bifuncional de fórmula (I):



donde

5  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$  y  $R^{2'}$  representan cada uno independientemente:

– un átomo de hidrógeno;

– una función de acoplamiento, en donde la función de acoplamiento se selecciona de amina; isotiocianato; isocianato; éster activado tal como, por ejemplo, éster de N-hidroxisuccinimida, éster de N-hidroxisuccinimida o éster de maleimida; ácido carboxílico; ácido carboxílico activado como, por ejemplo, anhídrido de ácido o haluro de ácido; alcohol; alquino; haluro; azida; siloxi; ácido fosfónico; tiol; tetrazina; norborneno; oxoamina; aminooxi; tioéter; haloacetamida tal como, por ejemplo, cloroacetamida, bromoacetamida o yodoacetamida; glutamato; anhídrido glutárico, anhídrido succínico, anhídrido maleico; aldehído; cetona; hidrazida; cloroformiato y maleimida;

– un grupo bioactivo, en donde el grupo bioactivo se selecciona de un anticuerpo, tal como un anticuerpo policlonal o monoclonal, un anticuerpo híbrido o quimérico, un anticuerpo de dominio sencillo, una construcción de fragmento de anticuerpo dimérico o trimérico o un minicuerpo; hapteno; péptido; proteína; polisacárido; ácido graso; liposoma; lípido poliamina como espermina; soporte sólido como nanopartícula o micropartícula poliméricas; fluoróforo; cromóforo; quelato macrocíclico; y combinación de los mismos;

$L^1$ ,  $L^{1'}$ ,  $L^2$  y  $L^{2'}$  representan cada uno independientemente:

– un enlace sencillo;

– un enlazador seleccionado entre alquilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquilheteroarilo, alquenilo, alquinilo, donde los residuos alquilo están opcionalmente interrumpidos por uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N y S; que comprende de manera adicional, opcionalmente, un residuo de una función de acoplamiento a través de la cual  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$  y  $R^{2'}$  están unidos a  $L^1$ ,  $L^{1'}$ ,  $L^2$  y  $L^{2'}$  respectivamente;

$R^3$  y  $R^{3'}$  representan cada uno independientemente:

– un átomo de hidrógeno;

– una función de activación, en la que la función de activación se selecciona de N-hidroxisuccinimida, N-hidroxisuccinimida, maleimida, haluro y  $-OCOR^4$ , en la que  $R^4$  se selecciona de alquilo, arilo;

– un grupo bioactivo, donde el grupo bioactivo se selecciona de un anticuerpo, tal como un anticuerpo policlonal o monoclonal, un anticuerpo híbrido o quimérico, un anticuerpo de dominio único, una construcción de fragmento de anticuerpo dimérico o trimérico o un minicuerpo; hapteno; péptido; proteína; polisacárido; ácido graso; liposoma; lípido poliamina como espermina; soporte sólido como nanopartícula o micropartícula polimérica; fluoróforo; cromóforo; quelato macrocíclico; y combinación de los mismos;

siempre que al menos uno de  $-L^1-R^1$ ,  $-L^{1'}-R^{1'}$ ,  $-L^2-R^2$  y  $-L^{2'}-R^{2'}$  represente un enlazador con una función de acoplamiento o un enlazador con un grupo bioactivo.

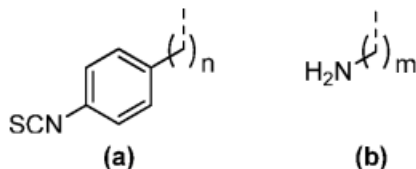
35 La presente invención se refiere a un ligando de fórmula (I) anterior, en la que cada grupo bioactivo es di-HSGL.

La definición precisa del ligando corresponde a la especificada en la reivindicación 7.

En una forma de realización,  $R^3$  y  $R^{3'}$  son ambos átomos de hidrógeno.

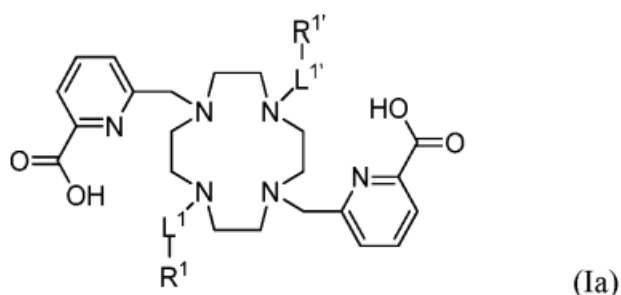
En una forma de realización,  $-L^2-R^2$  y  $-L^{2'}-R^{2'}$  representan, ambos, átomos de hidrógeno.

En una forma de realización, en la fórmula (I), al menos uno de  $-L^1-R^1$ ,  $-L^{1'}-R^{1'}$ ,  $-L^2-R^2$  y  $-L^{2'}-R^{2'}$  se selecciona de las fórmulas (a) y (b):



5 donde n y m representan cada uno independientemente un número entero que varía de 1 a 10, preferiblemente 1, 2, 3 o 4.

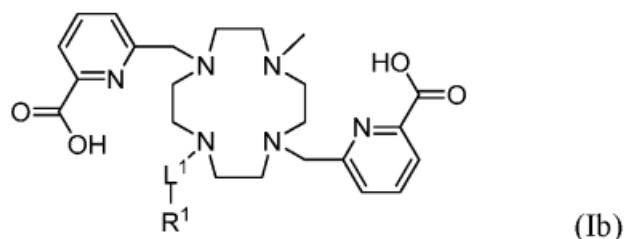
Según una forma de realización, los ligandos preferidos de fórmula (I) son de fórmula (Ia):



donde  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $L^1$  y  $L^{1'}$  son como se definen en la fórmula (I).

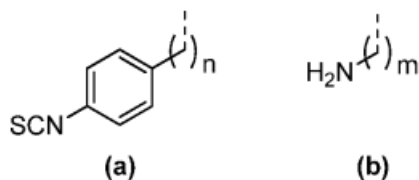
10 Según una forma de realización, en la fórmula (Ia),  $L^{1'}$  es un enlazador alquilo y  $R^{1'}$  es un átomo de hidrógeno.

Según una forma de realización, los ligandos preferidos de fórmula (Ia) son de fórmula (Ib):



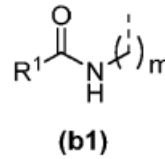
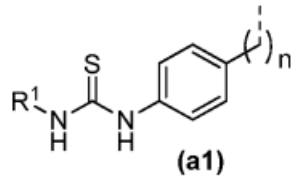
en donde  $R^1$  y  $L^1$  son como se definen en la fórmula (I).

Según una forma de realización específica, en las fórmulas (Ia) y (Ib),  $-L^1-R^1$  se selecciona de las fórmulas (a) y (b):



15 donde n y m representan cada uno independientemente un número entero que varía de 1 a 10, preferiblemente 1, 2, 3 o 4.

Según una forma de realización específica, en las fórmulas (Ia) y (Ib),  $-L^1-R^1$  se selecciona de las fórmulas (a1) y (b1):



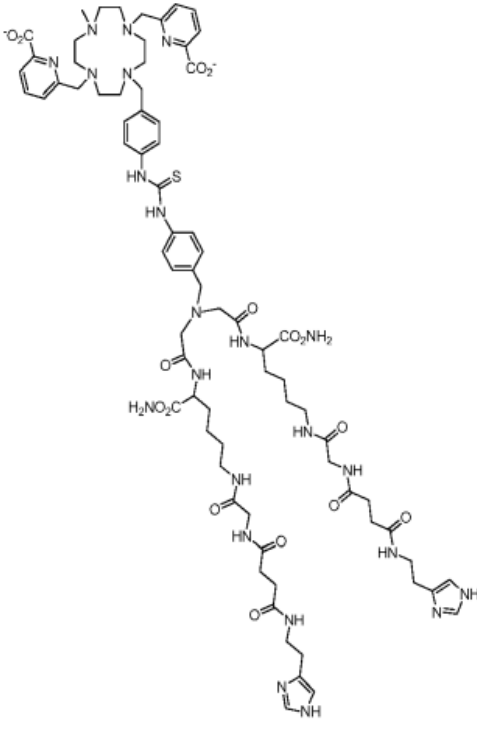
donde n y m representan cada uno independientemente un número entero que varía de 1 a 10, preferiblemente 1, 2, 3 o 4; y R<sup>1</sup> es como se define en la fórmula (I), preferiblemente R<sup>1</sup> es un grupo bioactivo que es di-HSGL.

Según una forma de realización específica, el ligando de fórmula (I) de la invención se injerta sobre nanopartículas.

- 5 Los compuestos particularmente preferidos de fórmula (I) de la invención son los enumerados en la Tabla 1 a continuación:

Tabla 1

Cpd n°	Estructura	Nombre químico
I-1		Ácido 6,6'-((4-(4-isotiocianatobenzil)-10-metil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,7-diil)bis(metilen))dipicolínico
I-2		Ácido 6,6'-((4-(3-aminopropil)-10-metil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,7-diil)bis(metilen))dipicolínico

Cpd n°	Estructura	Nombre químico
I-3		6,6'-((4-(4-(3-(4-(6-((aminooxi)carbonil)-2-(16-((aminooxi)carbonil)-1-(1H-imidazol-4-il)-4,7,10,18-tetraoxo-3,8,11,17-tetraazonadecan-19-il)-21-(1H-imidazol-4-il)-4,12,15,18-tetraoxo-2,5,11,14,19-pentaazahenicosil)fenil)tioureido)bencil)-10-metil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,7-diil)bis(metilen))dipicolinato

En la Tabla 1, el término "Cpd" significa compuesto.

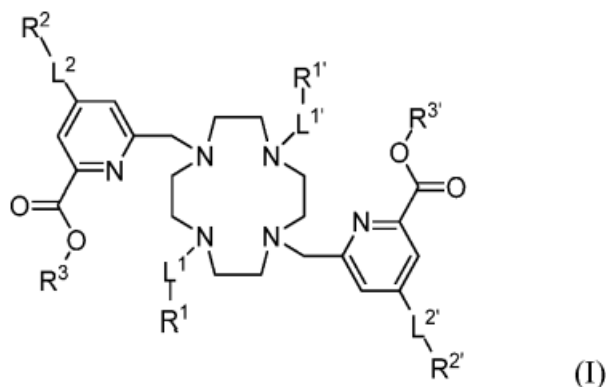
Los compuestos de la Tabla 1 se nombraron usando ChemBioDraw® Ultra versión 12.0 (PerkinElmer).

#### Quelato

- 5 La presente divulgación se refiere además a un quelato resultante de la complejación de un ligando de la invención de fórmula (I) como se describió anteriormente y un catión metálico, preferiblemente plomo (II) o bismuto (III). En una divulgación, el catión metálico se selecciona del grupo que consiste en Pb (II) y Bi (III).

A menos que se indique lo contrario, Pb (II) y Bi (III) abarcan sus isótopos radiactivos, tales como  $^{212}\text{Pb}$ ,  $^{212}\text{Bi}$  y  $^{213}\text{Bi}$

La presente invención se refiere además a un quelato resultante de la complejación de un ligando de fórmula (I)



10

donde

$R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$  y  $R^{2'}$  representan cada uno independientemente:

- un átomo de hidrógeno; o

– un grupo bioactivo que es di-HSGL;

L<sup>1</sup>, L<sup>1'</sup>, L<sup>2</sup> y L<sup>2'</sup> representan cada uno independientemente:

– un enlace sencillo;

- 5 – un enlazador seleccionado entre alquilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquilheteroarilo, alquenoilo, alquinilo, donde los residuos alquilo están opcionalmente interrumpidos por uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N y S; que comprende adicionalmente de manera opcional un residuo de una función de acoplamiento a través de la cual R<sup>1</sup> y R<sup>1'</sup> están unidos a L<sup>1</sup> y L<sup>1'</sup> respectivamente;

R<sup>3</sup> y R<sup>3'</sup> representan cada uno independientemente:

– un átomo de hidrógeno;

- 10 – una función de activación, donde la función de activación se selecciona de N-hidroxisuccinimida, N-hidroxiglutarimida, maleimida, haluro y -OCOR<sub>4</sub>, en la que R<sub>4</sub> se selecciona de alquilo, arilo;

– un grupo bioactivo que es di-HSGL,

siempre que al menos uno de -L<sup>1</sup>-R<sup>1</sup> y -L<sup>1'</sup>-R<sup>1'</sup> represente un enlazador con un grupo bioactivo que sea di-HSGL; con un catión metálico seleccionado entre bismuto (III) y plomo (II).

- 15 Según una divulgación preferida, el catión metálico es un radioisótopo, preferiblemente un radioisótopo seleccionado entre <sup>212</sup>Bi (<sup>212</sup>Pb), <sup>213</sup>Bi(II), <sup>64</sup>Cu(II), <sup>67</sup>Cu(II), <sup>68</sup>Ga(III), <sup>89</sup>Zr(IV), <sup>99m</sup>Tc(III), <sup>111</sup>In(III), <sup>186</sup>Re(VI), <sup>188</sup>Re(VI), <sup>211</sup>At(III), <sup>225</sup>Ac(III), <sup>90</sup>Y(III), <sup>177</sup>Lu(III), <sup>153</sup>Sm(III), <sup>149</sup>Tb(III) o <sup>166</sup>Ho(III), más preferiblemente <sup>212</sup>Bi (<sup>212</sup>Pb), <sup>213</sup>Bi(III).

Según una forma de realización preferida, el catión metálico es un radioisótopo seleccionado entre <sup>212</sup>Bi (<sup>212</sup>Pb) y <sup>213</sup>Bi(III).

- 20 Según una forma de realización preferida, el catión metálico es un radioisótopo, preferiblemente el catión metálico es el generador de <sup>212</sup>Pb/<sup>212</sup>Bi in situ, más preferiblemente el catión metálico es <sup>212</sup>Pb.

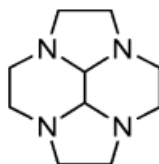
Cuando el catión metálico es un radioisótopo, el quelato de la invención es un radiofármaco.

Las formas de realización preferidas relativas al ligando de fórmula (I) descritas anteriormente se aplican al quelato de la invención.

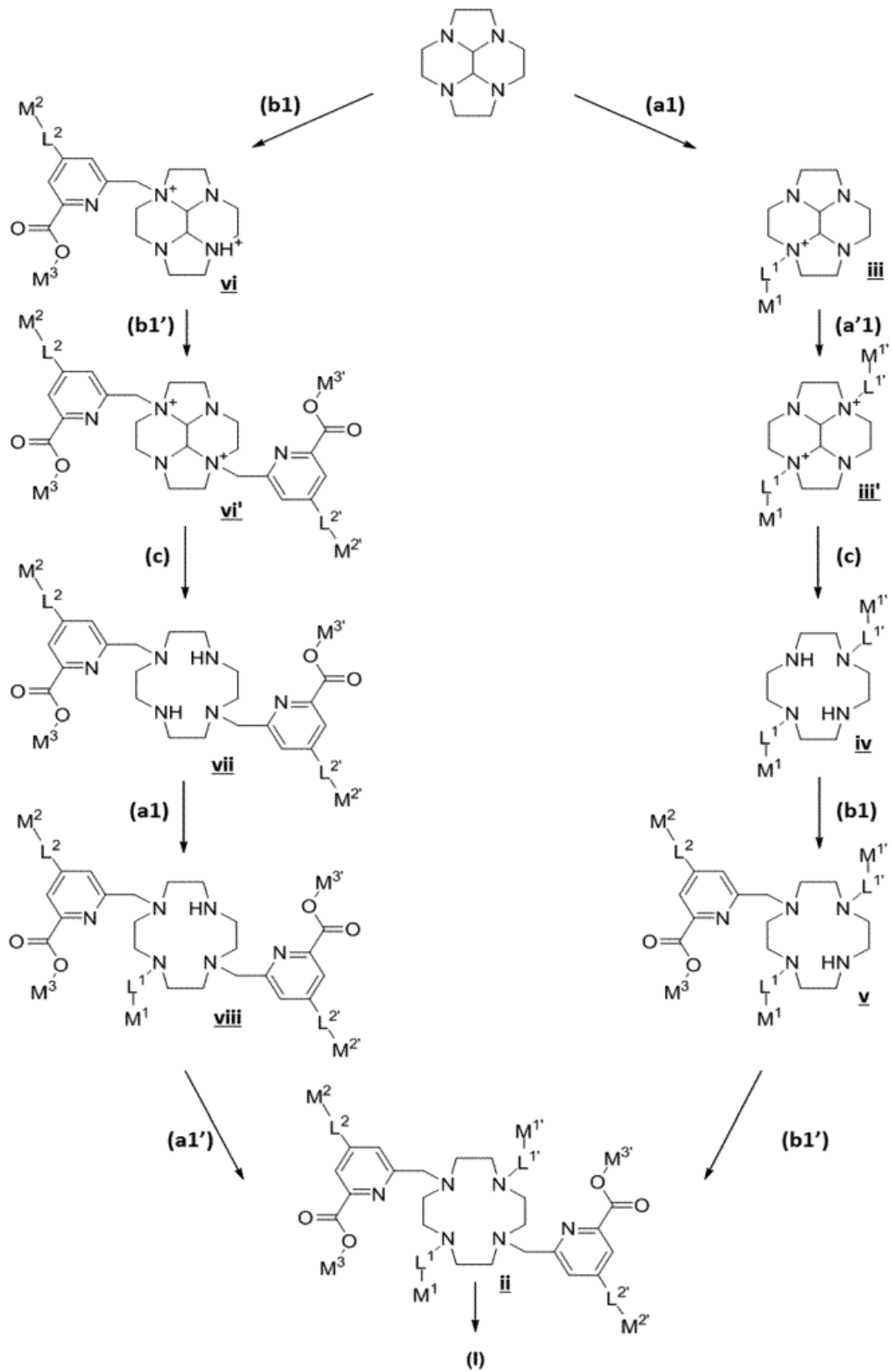
- 25 Según una forma de realización, el ligando y/o el quelato de la invención pueden injertarse sobre un soporte sólido, como por ejemplo nanopartículas, preferiblemente oro, hierro o puntos cuánticos. Según una forma de realización, el ligando y/o el quelato de la invención se pueden injertar sobre un soporte sólido, como por ejemplo silicio, alúmina o resina. Según una forma de realización, el ligando y/o el quelato de la invención pueden unirse a otros ligandos/quelatos, como por ejemplo porfirinas, ciclodextrinas, calixarenos o azacicloalcanos. En este caso, el quelato resultante puede usarse para imágenes bimodales o para diagnóstico.
- 30

Procedimiento de fabricación: ligando y quelato

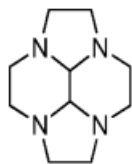
La presente divulgación se refiere además a un procedimiento para fabricar el ligando de la divulgación. Según una divulgación, el ligando de fórmula (I) puede obtenerse a partir de cicleno glicoxal:



- 35 A partir de cicleno glicoxal, se pueden introducir primero los brazos colgantes -L<sup>1</sup>-R<sup>1</sup> y -L<sup>1'</sup>-R<sup>1'</sup> (etapas (a1) y (a1')), seguidos por brazos de picolinato (etapas (b1) y (b1')) o, alternativamente, se pueden introducir primero los brazos de picolinato (etapas (b1) y (b1')) antes de los brazos colgantes -L<sup>1</sup>-R<sup>1</sup> y -L<sup>1'</sup>-R<sup>1'</sup> (etapas (a1) y (a1')). En ambos casos, se debe realizar una etapa de desprotección del puente de glicoxal (etapa (c)) después de la funcionalización de las 2 primeras aminas y antes de la funcionalización de las 2 aminas restantes. Estas rutas de síntesis se resumen en el siguiente esquema:
- 40



En la presente invención, el procedimiento para fabricar el ligando de fórmula (I) de la invención comprende partir de cicleno glioxal:



y realizar las siguientes etapas:

(a1) hacer reaccionar con el compuesto  $M^1-L^1-X^1$  en el que

$L^1$  es como se define en la fórmula (I);

5  $X^1$  representa un átomo de halógeno, preferiblemente Br o I;

$M^1$  representa  $R^1$ , en el que  $R^1$  es como se define en la fórmula (I); o  $M^1$  representa un precursor de una función de acoplamiento;

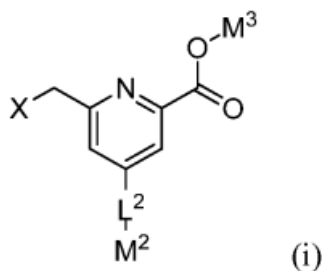
(a1') hacer reaccionar con el compuesto  $M^{1'}-L^{1'}-X^{1'}$  en el que

$L^{1'}$  es como se define en la fórmula (I);

10  $X^{1'}$  representa un átomo de halógeno, preferiblemente Br o I;

$M^{1'}$  representa  $R^{1'}$ , donde  $R^{1'}$  es como se define en la fórmula (I); o  $M^{1'}$  representa un precursor de una función de acoplamiento;

(b1) hacer reaccionar con el compuesto de fórmula (i)



15 donde

$L_2$  es como se define en la fórmula (I);

X representa un átomo de halógeno, preferiblemente Cl;

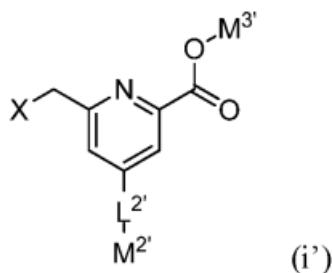
$M^2$  representa  $R^2$ , en el que  $R^2$  es como se define en la fórmula (I); o  $M^2$  representa un precursor de una función de acoplamiento;

20  $M^3$  representa

un grupo protector seleccionado de grupo alquilo, preferiblemente metilo, etilo o t-butilo, más preferiblemente metilo;

$R^3$ , en el que  $R^3$  es como se define en la fórmula (I), siempre que no represente un átomo de hidrógeno;

(b1') hacer reaccionar con el compuesto de fórmula (i')



25

L<sup>2</sup> es como se define en la fórmula (I);

X representa un átomo de halógeno, preferiblemente Cl;

M<sup>2</sup> representa R<sup>2</sup>, en el que R<sup>2</sup> es como se define en la fórmula (I); o M<sup>2</sup> representa un precursor de una función de acoplamiento;

5 M<sup>3</sup> representa

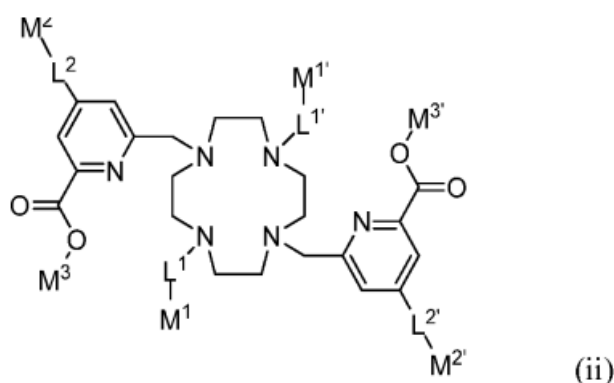
un grupo protector seleccionado de grupo alquilo, preferiblemente metilo, etilo o t-butilo, más preferiblemente metilo;

R<sup>3</sup>, en el que R<sup>3</sup> es como se define en la fórmula (I), siempre que no represente un átomo de hidrógeno;

(c) realizar la desprotección del puente de glioxal;

10 dichas etapas se realizan en el siguiente orden: (a1), (a1'), (c), (b1) y (b1'); o alternativamente (b1), (b1'), (c), (a1) y (a1');

para proporcionar el compuesto intermedio (ii)



15 donde L<sup>1</sup>, L<sup>1'</sup>, L<sup>2</sup>, L<sup>2'</sup> son como se definen en la fórmula (I) y donde M<sup>1</sup>, M<sup>1'</sup>, M<sup>2</sup>, M<sup>2'</sup>, M<sup>3</sup> y M<sup>3'</sup>, son como se definieron anteriormente;

y cuando sea necesario, realizar sobre el compuesto intermedio (ii) una o más etapas subsiguientes seleccionadas de:

20 ◦ en el caso en el que M<sup>1</sup>, M<sup>1'</sup>, M<sup>2</sup> o M<sup>2'</sup> representa un precursor de una función de acoplamiento, convertir el precursor en una función de acoplamiento para proporcionar el compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>2</sup> o R<sup>2'</sup> representan respectivamente una función de acoplamiento;

◦ en el caso en el que M<sup>1</sup>, M<sup>1'</sup>, M<sup>2</sup> o M<sup>2'</sup> representa una función de acoplamiento, introducir un grupo bioactivo que es di-HSGL para proporcionar el compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>2</sup> o R<sup>2'</sup> representan respectivamente un grupo bioactivo que es di-HSGL;

25 ◦ en el caso en el que M<sup>3</sup> o M<sup>3'</sup> representa un grupo protector, desproteger la función ácida, para dar el compuesto de fórmula (I) en el que R<sup>3</sup> o R<sup>3'</sup> representan un átomo de hidrógeno;

◦ introducir una función de activación o un grupo bioactivo que es di-HSGL en la función ácida para proporcionar el compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>3</sup> o R<sup>3'</sup> representa una función de activación o un grupo bioactivo que es di-HSGL; proporcionar el compuesto de fórmula (I).

30 En la presente invención, un "precursor de una función de acoplamiento" se refiere a una función de acoplamiento con un grupo protector o un residuo químico que puede interconvertirse para proporcionar una función de acoplamiento. Un ejemplo de una función de acoplamiento con un grupo protector es un grupo amina protegido; el grupo protector de amino es de conocimiento común para un experto en la técnica; como, por ejemplo, un grupo Boc o Fmoc. Un ejemplo de residuo químico que puede interconvertirse para proporcionar una función de acoplamiento es un grupo nitro que puede convertirse en amina o incluso en función de acoplamiento de isotiocianato.

35 Según una forma de realización, la etapa (c) de desprotección del puente de glioxal se puede realizar usando hidrato de hidrazina o etilendiamina.

Según una forma de realización preferida, la etapa (c) de desprotección del puente glioxal se realiza utilizando etilendiamina. Preferiblemente, la desprotección usando etilendiamina se realiza en condiciones suaves. Especialmente, la desprotección se puede realizar en un disolvente como diclorometano. Además, la desprotección se realiza preferiblemente a temperatura ambiente.

5 Cuando los brazos colgantes  $-L^1-M^1$  y  $L^1-M^1$  son diferentes o cuando los brazos de picolinato son diferentes, la primera sustitución de cicleno glioxal, a través de la etapa (a1) o (b1), debe controlarse para obtener el intermedio monosustituido (iii) o (vi). En una forma de realización preferida, la reacción de cicleno glioxal a través de la etapa (a1) o (b1) se lleva a cabo en THF para favorecer la mono-adición, lo que conduce a la precipitación del intermedio (iii) o (vi) respectivamente; y el segundo brazo se introduce a través de la etapa (a1') o (b1'), usando acetonitrilo como disolvente, lo que conduce al intermedio (iii') o (vi'). En una forma de realización, el intermedio (iii) o (vi) no se purifica más antes de someterse a la etapa (a1') o (b1'), respectivamente.

10 Cuando los brazos colgantes  $-L^1-M^1$  y  $L^1-M^1$  son idénticos o cuando los brazos de picolinato son idénticos, la sustitución de cicleno glioxal, a través de la etapa (a1) o (b1) se realiza en presencia de un exceso de reactivo, para proporcionar directamente el intermedio (iii') o (vi'), respectivamente. Preferiblemente, se usa un exceso de más de 2 equivalentes molares, más preferiblemente de 2 a 4 equivalentes.

15 Cuando los brazos de picolinato son diferentes o cuando los brazos colgantes  $-L^1-M^1$  y  $L^1-M^1$  son diferentes, la primera sustitución del intermedio desprotegido (iv) o (vii), a través de la etapa (b1) o (a1), debe controlarse para obtener el intermedio monosustituido (v) o (viii). La mono-sustitución se favorece mediante el uso de 1 equivalente de reactivo. Preferiblemente, primero se introduce el brazo más voluminoso, de modo que el impedimento estérico favorezca la monoadición. En una forma de realización, el intermedio (v) o (viii) se purifica antes de someterse a la etapa (b1') o (a1'), respectivamente, preferiblemente mediante cromatografía en columna.

20 Cuando los brazos de picolinato son idénticos o cuando los brazos colgantes  $-L^1-M^1$  y  $L^1-M^1$  son idénticos, la sustitución del intermedio desprotegido (iv) o (vii), a través de la etapa (b1) o (a1) se realiza en presencia de un exceso de reactivo, para proporcionar directamente el intermedio (ii). Preferiblemente, se usa un exceso de más de 2 equivalentes molares, más preferiblemente de 2 a 4 equivalentes.

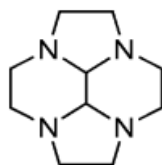
En el caso en el que los brazos colgantes  $-L^1-M^1$  y  $L^1-M^1$  son diferentes y los brazos de picolinato son diferentes, la síntesis del intermedio (ii) puede realizarse mediante etapas (a1), (a1'), (c), (b1) y (b1') o alternativamente por las etapas (b1), (b1'), (c), (a1) y (a1').

25 En el caso en el que los brazos colgantes  $-L^1-M^1$  y  $L^1-M^1$  son diferentes y los brazos de picolinato son idénticos, la síntesis del intermedio (ii) se realiza preferiblemente en el siguiente orden: (a1), (a1'), (c), (b1).

En el caso en el que los brazos colgantes  $-L^1-M^1$  y  $L^1-M^1$  son idénticos y los brazos de picolinato son diferentes, la síntesis del intermedio (ii) se realiza preferiblemente en el siguiente orden: (b1), (b1'), (c), (a1).

30 En el caso en el que los brazos colgantes  $-L^1-M^1$  y  $L^1-M^1$  son idénticos y los brazos de picolinato son idénticos, la síntesis del intermedio (ii) puede realizarse mediante etapas (a1), (c) y (b1) o alternativamente mediante las etapas (b1), (c) y (a1).

35 Según una primera forma de realización, el procedimiento de fabricación del ligando de fórmula (I) de la invención comprende hacer reaccionar cicleno glioxal:



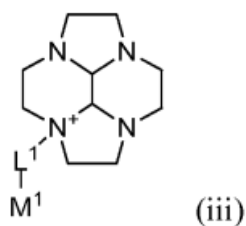
(a1) con el compuesto  $M^1-L^1-X^1$  en el que

40  $L^1$  es como se define en la fórmula (I);

$X^1$  representa un átomo de halógeno, preferiblemente Br o I;

$M^1$  representa  $R^1$ , en el que  $R^1$  es como se define en la fórmula (I); o  $M^1$  representa un precursor de una función de acoplamiento;

para proporcionar el compuesto (iii)



en donde  $L^1$  y  $M^1$  son como se definieron anteriormente;

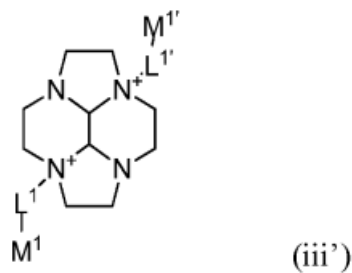
(al') hacer reaccionar (iii) con el compuesto  $M^{1'}-L^{1'}-X^{1'}$  en el que

$L^{1'}$  es como se define en la fórmula (I);

5  $X^{1'}$  representa un átomo de halógeno, preferiblemente Br o I;

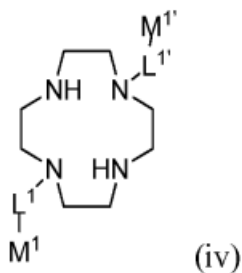
$M^{1'}$  representa  $R^{1'}$ , donde  $R^{1'}$  es como se define en la fórmula (I); o  $M^{1'}$  representa un precursor de una función de acoplamiento;

para proporcionar el compuesto (iii')

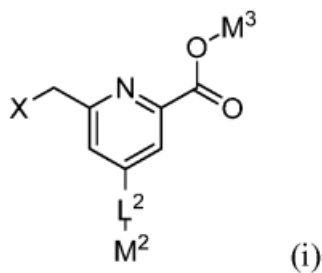


10 donde  $L^1$ ,  $L^{1'}$ ,  $M^1$  y  $M^{1'}$ , son como se definieron anteriormente;

(c) desproteger el puente glioxal del compuesto (iii'), para proporcionar el compuesto (iv)



donde  $L^1$ ,  $L^{1'}$ ,  $M^1$  y  $M^{1'}$ , son como se definieron anteriormente; (b1) hacer reaccionar (iv) con el compuesto de fórmula (i)



15

donde

$L^2$  es como se define en la fórmula (I);

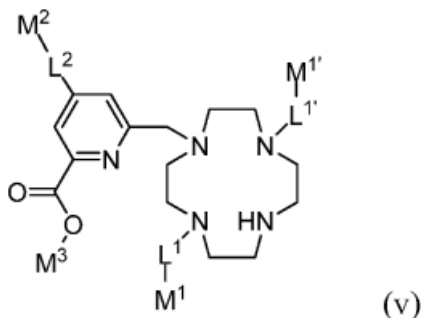
X representa un átomo de halógeno, preferiblemente Cl;

M<sup>2</sup> representa R<sup>2</sup>, en el que R<sup>2</sup> es como se define en la fórmula (I); o M<sup>2</sup> representa un precursor de una función de acoplamiento;

M<sup>3</sup> representa

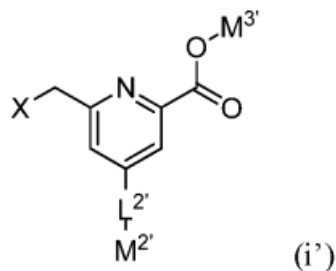
5 un grupo protector seleccionado de grupo alquilo, preferiblemente metilo, etilo o t-butilo, más preferiblemente metilo; o

R<sup>3</sup>, donde R<sup>3</sup> es como se define en la fórmula (I), siempre que no represente un átomo de hidrógeno; para proporcionar el compuesto (v)



donde L<sup>1</sup>, L<sup>1'</sup>, L<sup>2</sup> son como se definen en la fórmula (I) y donde M<sup>1</sup>, M<sup>1'</sup>, M<sup>2</sup>, M<sup>3</sup> son como se han definido anteriormente;

10 (b1') hacer reaccionar (v) con el compuesto de fórmula (i')



donde

L<sup>2</sup> es como se define en la fórmula (I);

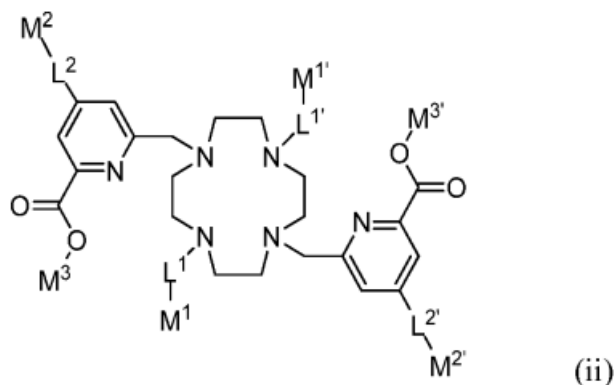
X representa un átomo de halógeno, preferiblemente Cl;

15 M<sup>2</sup> representa R<sup>2</sup>, donde R<sup>2</sup> es como se define en la fórmula (I); o M<sup>2</sup> representa un precursor de una función de acoplamiento;

M<sup>3'</sup> representa

un grupo protector seleccionado de grupo alquilo, preferiblemente metilo, etilo o t-butilo, más preferiblemente metilo; o R<sup>3'</sup>, donde R<sup>3'</sup> es como se define en la fórmula (I), siempre que no represente un átomo de hidrógeno;

20 para proporcionar el compuesto intermedio (ii)

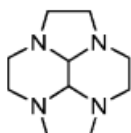


donde  $L^1$ ,  $L^1$ ,  $L^2$ ,  $L^2$  son como se definen en la fórmula (I) y donde  $M^1$ ,  $M^1$ ,  $M^2$ ,  $M^2$ ,

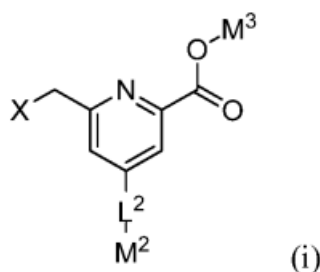
$M^3$  y  $M^3$  son como se definieron anteriormente; y cuando sea necesario, realizar sobre el compuesto intermedio (ii) una o más etapas subsiguientes seleccionadas de:

- 5    ◦ en el caso en el que  $M^1$ ,  $M^1$ ,  $M^2$  o  $M^2$  representa un precursor de una función de acoplamiento, convertir el precursor en una función de acoplamiento para proporcionar el compuesto de fórmula (I) en la que  $R^1$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  o  $R^2$  representan respectivamente una función de acoplamiento;
- 10    ◦ en el caso en el que  $M^1$ ,  $M^1$ ,  $M^2$  o  $M^2$  representa una función de acoplamiento, introducir un grupo bioactivo que es di-HSGL para proporcionar el compuesto de fórmula (I) en la que  $R^1$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  o  $R^2$  representan respectivamente un grupo bioactivo que es di-HSGL;
- 15    ◦ en el caso en el que  $M^3$  o  $M^3$  representa un grupo protector, desproteger la función ácida, para dar el compuesto de fórmula (I) en la que  $R^3$  o  $R^3$  representan un átomo de hidrógeno;
- 15    ◦ introducir una función de activación o un grupo bioactivo que es di-HSGL en la función ácida para proporcionar el compuesto de fórmula (I) en la que  $R^3$  o  $R^3$  representa una función de activación o un grupo bioactivo que es di-HSGL;

Según una segunda forma de realización, el procedimiento de fabricación del ligando de fórmula (I) de la invención comprende hacer reaccionar cicleno glioxal:



(b1) con el compuesto de fórmula (i)



donde

$L^2$  es como se define en la fórmula (I);

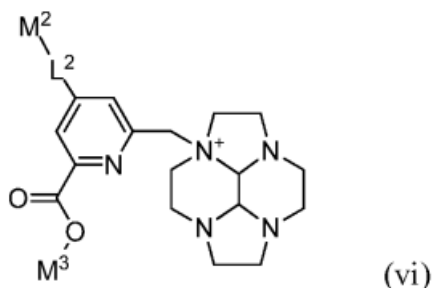
X representa un átomo de halógeno, preferiblemente Cl;

$M^2$  representa  $R^2$ , donde  $R^2$  es como se define en la fórmula (I); o  $M^2$  representa un precursor de una función de acoplamiento;

M<sup>3</sup> representa

un grupo protector seleccionado de grupo alquilo, preferiblemente metilo, etilo o t-butilo, más preferiblemente metilo; o R<sup>3</sup>, donde R<sup>3</sup> es como se define en la fórmula (I), siempre que no represente un átomo de hidrógeno;

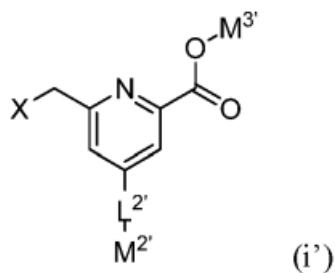
para proporcionar el compuesto (vi)



5

donde L<sup>2</sup> es como se define en la fórmula (I) y donde M<sup>2</sup> y M<sup>3</sup> son como se definen anteriormente;

(b1') hacer reaccionar (vi) con el compuesto de fórmula (i')



donde

10 L<sup>2'</sup> es como se define en la fórmula (I);

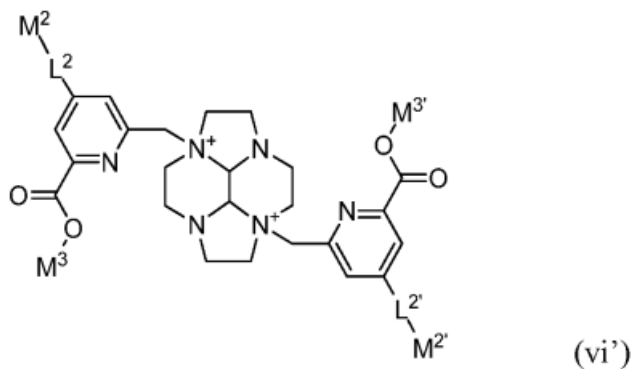
X representa un átomo de halógeno, preferiblemente Cl;

M<sup>2'</sup> representa R<sup>2'</sup>, donde R<sup>2'</sup> es como se define en la fórmula (I); o M<sup>2'</sup> representa un precursor de una función de acoplamiento;

M<sup>3'</sup> representa

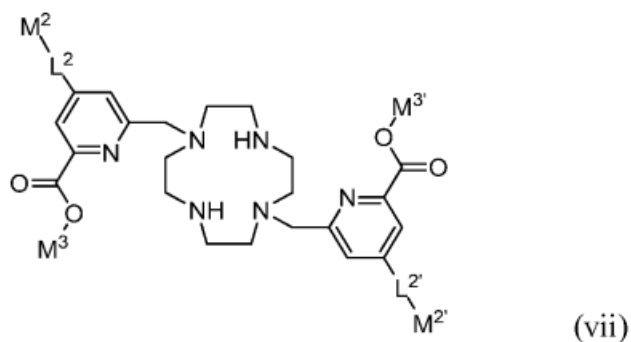
15 un grupo protector seleccionado de grupo alquilo, preferiblemente metilo, etilo o t-butilo, más preferiblemente metilo; o R<sup>3'</sup>, donde R<sup>3'</sup> es como se define en la fórmula (I), siempre que no represente un átomo de hidrógeno;

para proporcionar el compuesto intermedio (vi')



donde L<sup>2</sup>, L<sup>2'</sup> son como se definen en la fórmula (I) y donde M<sup>2</sup>, M<sup>2'</sup>, M<sup>3</sup> y M<sup>3'</sup>, son como se han definido anteriormente;

20 (c) desproteger el puente glicoxal del compuesto (vi'), para proporcionar el compuesto (vii)



donde  $L^2$ ,  $L^{2'}$  son como se definen en la fórmula (I) y donde  $M^2$ ,  $M^2$ ,  $M^3$  y  $M^3$ , son como se han definido anteriormente;

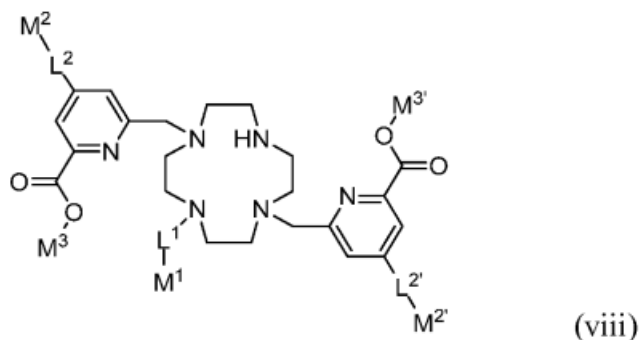
(a1) hacer reaccionar (vii) con el compuesto  $M^1-L^1-X^1$  en el que

$L^1$  es como se define en la fórmula (I);

5  $X^1$  representa un átomo de halógeno, preferiblemente Br o I;

$M^1$  representa  $R^1$ , donde  $R^1$  es como se define en la fórmula (I); o  $M^1$  representa un precursor de una función de acoplamiento;

para proporcionar el compuesto (viii)



10 donde  $L^1$ ,  $L^2$ ,  $L^{2'}$  son como se definen en la fórmula (I) y donde  $M^1$ ,  $M^2$ ,  $M^2$ ,  $M^3$  y  $M^3$ , son como se definieron anteriormente;

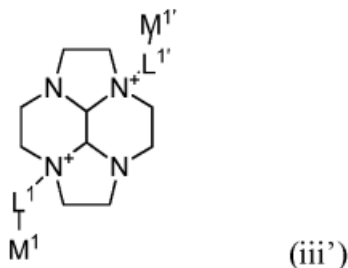
(a1') hacer reaccionar (viii) con el compuesto  $M^{1'}-L^{1'}-X^{1'}$  donde

$L^{1'}$  es como se define en la fórmula (I);

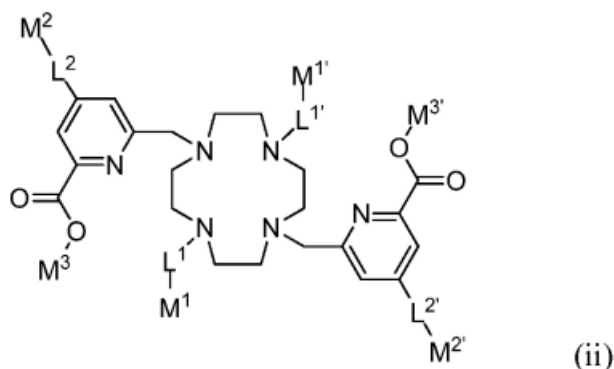
$X^{1'}$  representa un átomo de halógeno, preferiblemente Br o I;

15  $M^{1'}$  representa  $R^{1'}$ , donde  $R^{1'}$  es como se define en la fórmula (I); o  $M^{1'}$  representa un precursor de una función de acoplamiento;

para proporcionar el compuesto (iii')



donde  $L^1$ ,  $L^{1'}$ ,  $M^1$  y  $M^{1'}$ , son como se definieron anteriormente; para proporcionar el compuesto intermedio (ii)



donde  $L^1$ ,  $L^1$ ,  $L^2$ ,  $L^2$  son como se definen en la fórmula (I) y donde  $M^1$ ,  $M^1$ ,  $M^2$ ,  $M^2$ ,  $M^3$  y  $M^3$ , son como se definieron anteriormente;

5 y cuando sea necesario, realizar sobre el compuesto intermedio (ii) una o más etapas subsiguientes seleccionadas de:

- en el caso en el que  $M^1$ ,  $M^1$ ,  $M^2$  o  $M^2$  representa un precursor de una función de acoplamiento, convertir el precursor en una función de acoplamiento para proporcionar el compuesto de fórmula (I) en la que  $R^1$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  o  $R^2$  representan respectivamente una función de acoplamiento;
  - 10 ◦ en el caso en el que  $M^1$ ,  $M^1$ ,  $M^2$  o  $M^2$  representa una función de acoplamiento, introducir un grupo bioactivo que es di-HSGL para proporcionar el compuesto de fórmula (I) en la que  $R^1$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  o  $R^2$  representan respectivamente un grupo bioactivo que es di-HSGL;
  - en el caso en el que  $M^3$  o  $M^3$  representa un grupo protector, desproteger la función ácida, para proporcionar el compuesto de fórmula (I) donde  $R^3$  o  $R^3$  representan un átomo de hidrógeno;
  - 15 ◦ introducir una función de activación o un grupo bioactivo que es di-HSGL en la función ácida para proporcionar el compuesto de fórmula (I) en la que  $R^3$  o  $R^3$  representa una función de activación o un grupo bioactivo que es di-HSGL;
- para proporcionar el compuesto de fórmula (I).

La presente divulgación se refiere además a un procedimiento de fabricación del quelato de la divulgación.

20 Según una divulgación, el procedimiento para fabricar un quelato según la divulgación comprende hacer reaccionar un ligando de fórmula (I) según la divulgación con un catión metálico seleccionado entre bismuto (III), plomo (II), cobre (II), cobre (I), galio (III), circonio (IV), tecnecio (III), indio (III), renio (VI), astato (III), itrio (III), samario (III), actinio (III), lutecio (III), terbio (III), holmio (III), gadolinio (III), europio (III).

En la presente invención, el procedimiento de fabricación de un quelato según la invención comprende hacer reaccionar un ligando de fórmula (I) según la invención con un catión metálico seleccionado entre bismuto (III) y plomo (II), preferiblemente plomo (II).

25 En una forma de realización, el procedimiento de fabricación del quelato de la invención comprende hacer reaccionar el ligando de fórmula (I) de la invención con un catión metálico en un medio acuoso, preferiblemente ajustando el pH alrededor de la neutralidad con KOH. El procedimiento de la invención se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura que varía desde la temperatura ambiente hasta la de reflujo, preferiblemente a temperatura ambiente. El procedimiento de quelación se realiza generalmente durante un período que varía de unos pocos minutos a 24 horas, preferiblemente unos pocos minutos.

En una forma de realización, el catión metálico usado en el procedimiento de la invención está en forma de sal, preferiblemente sales perclorato, cloruro, bromuro, nitratos, sulfatos, acetato, triflato.

Uso del quelato

35 La invención se dirige además al uso de los quelatos de la invención en medicina nuclear, preferiblemente como agentes de obtención de imágenes y/o medicamentos, preferiblemente como radiofármacos.

Los quelatos de la invención son útiles como medicamentos. En particular, quelatos de radioisótopos, preferiblemente quelatos de  $^{212}\text{Bi}$  ( $^{212}\text{Pb}$ ),  $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ ,  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{211}\text{At}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{177}\text{Lu}$  o  $^{149}\text{Tb}$  pueden usarse en RIT. Dependiendo del grupo bioactivo presente en el quelato, se puede dirigir a una amplia variedad de enfermedades. Por ejemplo, las siguientes enfermedades pueden dirigirse utilizando grupos bioactivos específicos:

Enfermedades	Grupo bioactivo	
	nombre	tipo
Linfomas	anti-CD20	anticuerpo
Cáncer de próstata	anti-CEA bombesina anti-PSMA  secuencia de Lys-urea-Asp	anticuerpo péptido anticuerpo/ minicuerpo molécula pequeña
cáncer de mama	anti-HER2	anticuerpo
cáncer colorrectal	anti-EGFR	anticuerpo
tumores neuroendocrinos	análogos de la somatostatina como octreótido, TATE, TOC	péptido
neovangiogénesis tumoral	Análogos de RGD (para dirigir a integrinas)	péptido
cáncer óseo	derivados de bisfosfonato	molécula pequeña
cáncer de tiroides medular	Minigastrina	péptido
Melanoma	derivados de benzamida análogos de $\alpha$ -MSH	péptido molécula pequeña
glioblastoma	sustancia P	péptido
cánceres (leucemia, de mama, próstata, páncreas, pulmón, ovario, colorrectal ...)	antagonistas de quimiocina	péptidos

5 Los quelatos de la invención también son útiles como agentes de obtención de imágenes. En particular, quelatos de radioisótopos, preferiblemente quelatos de  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{89}\text{Zr}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{186}\text{Re}$  o  $^{166}\text{Ho}$  pueden usarse en obtención de imágenes con PET y/o de imágenes con SPECT. Los quelatos de gadolinio (III) pueden usarse en obtención de imágenes de resonancia magnética. Se pueden usar quelatos de lantánidos, preferiblemente quelatos de Eu (III), Tb (III) o Yb (III), para la obtención de imágenes por luminiscencia.

Por tanto, la invención proporciona quelatos para su uso en procedimientos de tratamiento y/o prevención de enfermedades, que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un quelato de la invención, preferiblemente un quelato de un radioisótopo, a un paciente que lo necesite.

10 La invención proporciona además el uso de un quelato de la invención, preferiblemente un quelato de un radioisótopo, para la fabricación de un medicamento, preferiblemente un radiofármaco. Según una forma de realización, los quelatos de la invención pueden administrarse como parte de una terapia de combinación. Por tanto, dentro del alcance de la presente invención se incluyen formas de realización que comprenden la coadministración de un compuesto de la presente invención como ingrediente activo y agentes terapéuticos y/o ingredientes activos adicionales.

15 La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende el quelato de la invención en asociación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere además a un medicamento que comprende el quelato de la invención.

20 Generalmente, para uso farmacéutico, los quelatos de la invención se pueden formular como una preparación farmacéutica que comprende al menos un quelato de la invención y al menos un vehículo, diluyente, excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales.

Por medio de ejemplos no limitantes, tal formulación puede estar en una forma adecuada para administración oral, para administración parenteral (tal como por inyección intravenosa, intramuscular, intradérmica o subcutánea o

infusión intravenosa), para administración intralesional, para administración submucosa, para administración intraarticular, administración intracavitaria, administración tópica (incluyendo ocular), para embolización arterial, para administración por inhalación, mediante parche cutáneo, mediante implante, mediante supositorio, etc. Tales formas de administración adecuadas - que pueden ser sólidos, semisólidos o líquidos, dependiendo de la forma de administración - así como los procedimientos y vehículos, diluyentes y excipientes para usar en la preparación de los mismos, serán claros para el experto en la materia; se hace referencia a la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences.

Algunos ejemplos preferidos, pero no limitativos, de tales preparaciones incluyen comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobres, cápsulas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles, ungüentos, cremas, lociones, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, gotas, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles (que normalmente se reconstituyen antes de su uso) para la administración en forma de bolo y/o para la administración continua, que pueden formularse con vehículos, excipientes y diluyentes adecuados para dichas formulaciones, tales como sales (especialmente NaCl), glucosa, lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, celulosa, agua(estéril), metilcelulosa, metil- y propilhidroxibenzoatos, talco, estearato de magnesio, aceites comestibles, aceites vegetales y aceites minerales o mezclas adecuadas de los mismos. Las formulaciones pueden contener opcionalmente otras sustancias que se usan comúnmente en formulaciones farmacéuticas, tales como reguladores de pH, antioxidantes, agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes dispersantes, desintegrantes, agentes de carga, agentes de relleno, agentes conservantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, reguladores de flujo, agentes de liberación, etc. Las composiciones también pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del compuesto o compuestos activos contenidos en ellas.

Las preparaciones farmacéuticas de la invención están preferiblemente en una forma de dosificación unitaria, y pueden empaquetarse adecuadamente, por ejemplo, en una caja, blíster, vial, botella, sobre, ampolla o en cualquier otro contenedor o recipiente de dosis única o multidosis adecuado (que puede estar debidamente etiquetado); opcionalmente con uno o más folletos que contienen información del producto y/o instrucciones de uso.

#### Uso del ligando

Según una forma de realización, el ligando de la invención se usa para la síntesis de un quelato según la presente invención.

Según una forma de realización, el ligando de la invención puede usarse como agente quelante para formar quelatos que pueden usarse como agentes de obtención de imágenes o medicamentos en medicina nuclear.

Según una forma de realización, el ligando de la invención se puede utilizar como agente eliminador.

Según una forma de realización, el ligando de la invención se utiliza para la descontaminación de medio líquido mediante atrapamiento de cationes metálicos.

Según una forma de realización específica, el ligando de la invención puede usarse en la depuración de efluentes contaminados con metales. Especialmente, el ligando de la invención puede usarse para atrapar plomo o elementos radiactivos. En una forma de realización preferida, el ligando de la invención se usa para ultrapurificación de líquidos. En la presente invención, "ultrapurificación" se refiere a la purificación de una solución contaminada a un nivel de contaminante que es mucho menos de 1 ppm (parte por millón), y generalmente en la gama de ppb (parte por millardo), ppt (parte por billón), o menos; es decir, una solución ultrapura.

Según otra forma de realización, el ligando de la invención puede usarse en la detección de cationes, preferiblemente en la detección de trazas de cationes metálicos.

#### Ejemplos

La presente invención se entenderá mejor con referencia a los siguientes ejemplos. Estos ejemplos pretenden ser representativos de formas de realización específicas de la invención y no pretenden limitar el alcance de la invención.

##### I. Materiales y procedimientos

Todos los reactivos comerciales se usaron tal como se recibieron de los proveedores a menos que se indique lo contrario. Los disolventes se destilaron recientemente antes de su uso y de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía. Se sintetizó cicleno glioxal (perhidro-2a,4a,6a,8a-tetraazaciclopenta[f,g]acenaftileno) de acuerdo con Le Baccon et al., New. J. Chem., 2001, 25, 1168-1174. El éster metílico del ácido 6-(clorometil)piridin-2-carboxílico se sintetizó de acuerdo con Mato-Iglesias et al., Inorg. Chem. 2008, 47, 7840-7851. Los datos espectrales estuvieron de acuerdo con la bibliografía.

Los espectros analíticos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se registraron en un espectrómetro Bruker AMX3-300 MHz que funcionaba a 300.17 y 75.48 MHz, para  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , respectivamente. Todos los experimentos se realizaron a 25 °C. Las

señales se indican de la siguiente manera: desplazamiento químico (ppm), multiplicidad (s, singlete; br. s, singlete ancho; d, doblete; t, triplete; m, multiplete; quint, quintuplet), constantes de acoplamiento J en hercios (Hz). Las abreviaturas Am, Ar, Cq, Pic y Ph significan aminal, aromático, carbono cuaternario, picolinato y fenilo, respectivamente.

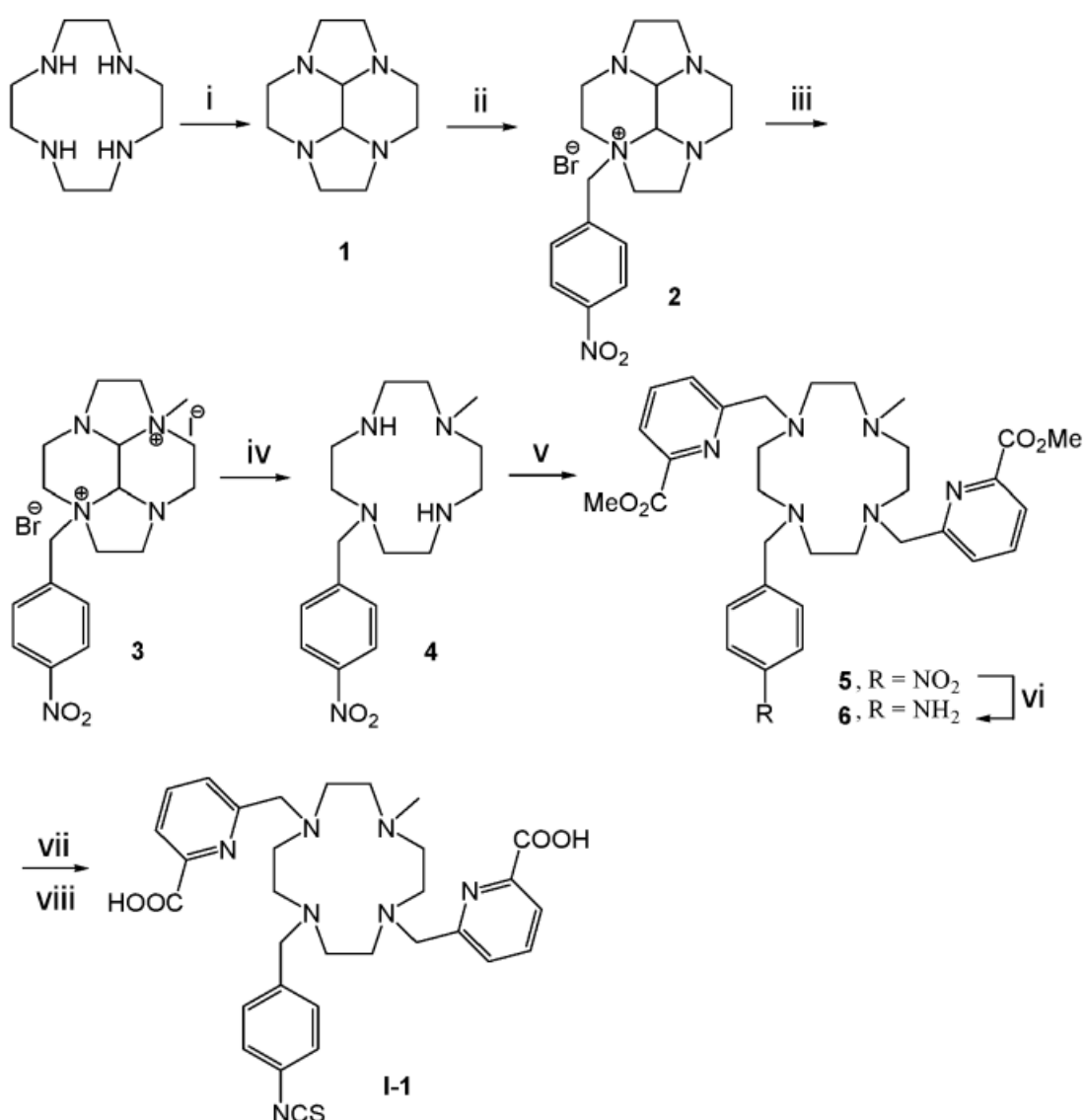
- 5 Procedimientos cromatográficos: Todas las reacciones se controlaron mediante cromatografía en capa fina, que se realizó en láminas de aluminio cubiertas con gel de sílice 60 F254. La visualización se realizó mediante irradiación con luz ultravioleta (254 y 365 nm) y/o se desarrolló con tinción de Dragendorff.

Los espectros de masas de alta resolución (HRMS-ESI) se realizaron en modo de ionización por electropulverización positiva (ESI+) por el servicio de espectrometría de masas del ICOA (Institut de Chimie Organique et Analytique), Orleans, Francia.

10

## II. Síntesis de ligandos

### II.1. Síntesis del ligando I-1



- 15 Esquema 1: Ruta sintética de ligando I-1: i) glioxal, 40% acuos., MeOH, t.a. 98%; ii) NO<sub>2</sub>PhCH<sub>2</sub>Br, THF, t.a., 96 %; iii) CH<sub>3</sub>I, CH<sub>3</sub>CN, t.a., 95 %; iv) 1,2-diaminoetano, EtOH, t.a., 100 %; v) metil 6-(clorometil)picolinato, CH<sub>3</sub>CN, t.a., 88 %; vi) SnCl<sub>2</sub>, HCl conc.: MeOH 1:1 t.a., 68 %; vii) HCl 6N, reflujo; viii) CCl<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 24 % (en dos pasos).

Intermedio 2

Se agitó una solución de cicleno glioxal 1 (5.14 g, 26.46 mmol) y bromuro de 4-nitrobencilo (5.71 g, 26.46 mmol) en 30 ml de THF seco durante 2 días a temperatura ambiente. El precipitado blanco resultante se recogió por filtración y se lavó con THF seco para dar un sólido blanco (10.38 g, rendimiento del 96%).

5  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz): 8.34 (d, 2H,  $^3\text{J} = 8.7$ ), 7.85 (d, 2H,  $^3\text{J} = 8.1$ ), 5.06 (d, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $^2\text{J} = 13.2$ ), 4.85 (d, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $^2\text{J} = 13.3$ ), 4.26 (t, 1H,  $^3\text{J} = 9.2$ ), 4.12 (s, 1H, Ham), 3.82 (s, 1H, Ham), 3.72-3.52 (m, 4H), 3.33-3.17 (m, 5H), 2.97-2.77 (m, 4H), 2.57 (br. s, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz): 148.8 ( $\text{CqNO}_2$ ), 133.6 ( $\text{CqCH}_2$ ), 133.5 (2 x CHar), 124.2 (2 x CHar), 83.0 ( $\text{CHam}$ ), 71.4 ( $\text{CHam}$ ), 61.4 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 59.9, 57.0, 51.1, 48.0, 47.9, 47.3, 43.5. HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2^+$  [M]: 330.192451; encontrado: 330.192631.

#### Intermedio 3

10 Se añadió yoduro de metilo (1,05 ml, 16,93 mmol) a una suspensión agitada de 2 (6,04 g, 14,72 mmol) en 25 ml de acetonitrilo seco a temperatura ambiente. Después de agitar durante 12 horas, la suspensión se filtró y la torta del filtro se lavó con THF seco y luego se secó para obtener el compuesto deseado puro (sólido amarillo, 7,73 g, 95%).

15  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz): 8.35 (d, 2H, 2 x Har,  $^3\text{J} = 7.5$ ), 7.93 (d, 2H, 2 x Har,  $^3\text{J} = 7.7$ ), 5.20 (d, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $^3\text{J} = 13.2$ ), 4.99 ((d, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $^3\text{J} = 13.4$ ), 4.86 (d, 2H, 2 x Ham), 4.40 (t, 1H,  $^3\text{J} = 8.8$ ), 4.14-3.92 (m, 4H), 3.76-3.46 (m, 8H), 3.53 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) 3.33-3.24 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz): 151.9 ( $\text{CqNO}_2$ ), 136.7 (2 x CHar), 136.0 ( $\text{CqCH}_2$ ), 127.5 (2 x CHar), 80.9 ( $\text{CHam}$ ), 80.8 ( $\text{CHam}$ ), 67.7 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 64.1, 62.4, 61.9, 57.8, 49.5, 49.2, 49.0, 45.8, 45.4. HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2$  [M+2H] $^{2+}$ : 172.607689; encontrado: 172.608108.

#### Intermedio 4

20 A una suspensión de 3 (7.73 g, 14.02 mmol) en 40 ml de EtOH, se le añadió 1,2-etilendiamina (2.81 ml, 42.07 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se repartió entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y agua. La capa acuosa se extrajo adicionalmente dos veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro. El disolvente se eliminó al vacío para proporcionar el intermedio 4 en forma de un sólido de color amarillo pálido (5.07 g, 100%). No se requirió ninguna etapa de purificación.

25  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 8.07 (d, 2H, 2 x Har,  $^3\text{J} = 8.7$ ), 7.46 (d, 2H, 2 x Har,  $^3\text{J} = 8.7$ ), 5.93 (s, 2H, 2NH), 3.77 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 2.73-2.64 (m, 12H), 2.57-2.53 (m, 4H), 2.41 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 147.1 (Cq), 146.9 (Cq), 129.4 (2 x CHar), 123.4 (2 x CHar), 60.2 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 53.5, 52.2, 46.2, 44.2 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_2$  [M+H] $^+$ : 322.223752; encontrado: 322.224088.

#### Intermedio 5

30 A una mezcla de 4 (0.50 g, 1.55 mmol) y 6-(clorometil)-2-piridincarboxilato de metilo (0.58 g, 3.11 mmol) en acetonitrilo seco (10 ml) se le añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.90 g, 6.53 mmol). La solución se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 7 días. Los materiales no disueltos se eliminaron por filtración. Tras la evaporación del disolvente a vacío, el producto crudo se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y el precipitado blanco se retiró por filtración. El disolvente se eliminó por evaporación al vacío para proporcionar el producto crudo (aceite amarillo, 0.74 g, 88%), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

35  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 165.1 (2 x CO), 159.0 (Cqar), 147.1 (Cqar), 146.3 (Cqar), 140.6 (CHar), 138.5 (CHar), 131.6 (CHar), 127.5 (CHar), 123.6 (CHar), 122.9 (CHar), 59.3 (2 x  $\text{CH}_2\text{Pic}$ ), 55.6 ( $\text{CH}_2\text{PhNO}_2$ ), 53.4, 52.8 (2 x  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 50.5 (br), 44.0 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{N}_7\text{O}_6$  [M+H] $^+$ : 620.319109; encontrado: 620.318734.

#### Intermedio 6

40 Se añadió cloruro de estaño (II) (3.22 g, 14.28 mmol) a una solución agitada del intermedio crudo 5 (1.77 g, 2.86 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (40 ml) y MeOH (4 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se controló la finalización de la reacción mediante espectrometría de masas. La mezcla de reacción se neutralizó a  $0^\circ\text{C}$  añadiendo con cuidado  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuoso saturado. Luego, el producto se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre alúmina ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$  98:2) para dar 6 en forma de un aceite amarillo (1.15 g, 68% de rendimiento).

50  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 7.88-7.79 (m, 4H, 4 x Har), 7.55 (d, 2H, 2 x Har,  $^3\text{J} = 7.5$ ), 6.52 (d, 2H, 2 x Har,  $^3\text{J} = 8.4$ ), 6.40 (d, 2H, 2 x Har,  $^3\text{J} = 8.1$ ), 3.84 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.35 (s, 6H, 2 x  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.15 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{PhNH}_2$ ), 3.01-2.09 (m, 16H), 1.73 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 164.6 (CO), 158.5 (Cq), 145.9 (Cq), 145.6 (Cq), 138.1 (CHar), 130.9 (CHar), 127.0 (CHar), 123.1 ( $\text{CHar}$ ), 121.5 (Cq), 113.9 (CHar), 58.7, 55.4, 52.1 (2 x  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 43.6 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{N}_7\text{O}_4$  [M+H] $^+$ : 590.344929; encontrado: 590.344450.

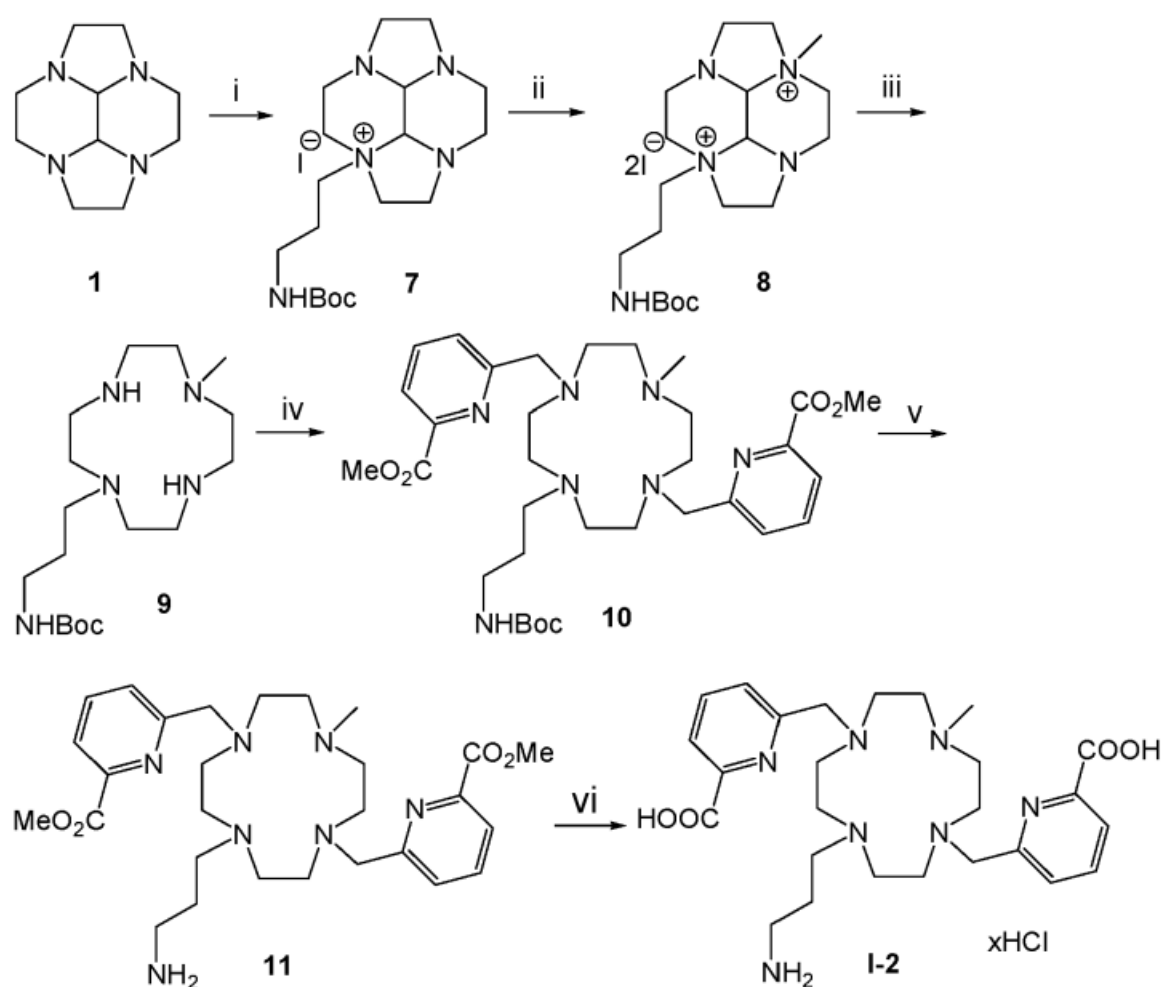
#### Ligando 1-1

Se disolvió el intermedio 6 (1.30 g, 2.20 mmol) en 5 ml de ácido clorhídrico (6 M) y se calentó a reflujo durante 48 h para hidrolizar los ésteres metílicos. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y, después de

diluirlo con agua (5 ml) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml), se añadió cuidadosamente tiosfogeno (2.53 ml, 33.06 mmol). La mezcla se mantuvo bajo vigorosa agitación durante 12 horas, seguido de decantación de la fase orgánica con una pipeta para eliminar el exceso de tiosfogeno. La capa acuosa se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5 ml) mediante agitación bifásica vigorosa. La capa acuosa se cargó directamente en un RP-HPLC. El sistema disolvente utilizado tenía el siguiente perfil de tiempo con un tiempo de ejecución de 25 min: 0-3 min: 90% de disolvente A (0.1% de  $\text{HCOOH}$  en agua) y 10% de disolvente B (0.1% de  $\text{HCOOH}$  en  $\text{MeCN}$ ); 3-25 min: 90% de solvente A disminuyendo al 45% con el solvente B aumentando al 55% durante el mismo intervalo de tiempo. Velocidad de flujo: 5 mL/min. Detector: 254 nm. Tiempo de retención: 15 min. La eliminación de los disolventes por liofilización dio el ligando deseado en forma de un polvo de color amarillo pálido.

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz): 168.3 (CO), 158.3 ( $\text{C}_{\text{qar}}\text{-CH}_2$ ), 148.0 ( $\text{C}_{\text{qar}}\text{-CO}_2\text{H}$ ), 144.2 (CHar), 139.3 (CN), 135.8, 135.1, 131.9, 131.2, 129.7, 128.6, 128.3, 128.2, 126.6, 65.1 (2 x  $\text{CH}_2\text{Pic}$ ), 64.7 ( $\text{CH}_2\text{PhNCS}$ ), 58.9, 57.8, 55.7, 52.7, 50.4, 46.3 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 604.270050; encontrado: 604.269622.

## II.2. Síntesis del ligando I-2



Esquema 2: Ruta sintética de ligando I-2- i)  $\text{BocNH}(\text{CH}_2)_3\text{I}$ , THF, t.a., 91 %; ii)  $\text{CH}_3\text{I}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , t.a., 92 %; iii)  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t.a., 100 %; iv) 6-(clorometil)piconilato de metilo,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , t.a., 88 %; v)  $\text{H}_3\text{PO}_4$  85 % aq.,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t.a. 91 %; vi)  $\text{HCl}$  6N, reflujo.

Intermedio 7. Una solución de cicleno de glicoxal 1 (1.00 g, 5.15 mmol) y N-(3-yodopropil) carbamato de tert-butilo (1.64 g, 5.66 mmol) en 10 ml de THF seco se agitó durante 4 días a temperatura ambiente. El precipitado resultante se recuperó por filtración y se lavó con pequeñas porciones de THF seco, para dar un sólido blanco (2.25 g, 91% de rendimiento).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz): 3.95-3.41 (m, 10H), 3.27-3.17 (m, 6H), 2.95-2.76 (m, 4H), 2.58-2.47 (m, 2H), 2.14-2.00 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CHNHBoc}$ ), 1.44 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz): 161.3 (CO), 87.1 ( $\text{CH}_{\text{am}}$ ), 84.6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 75.0 ( $\text{CH}_{\text{am}}$ ), 65.3, 60.3, 9.3 ( $\text{CH}_2\text{NHCO}$ ), 54.5, 51.7, 51.4, 51.0, 50.9, 46.9, 40.3 ( $\text{CH}_2\text{NHCO}$ ), 31.1, 26.7 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}$ ). HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 352.270702; encontrado: 352.270888.

Intermedio 8. Se dejó agitar una solución de 7 (0.62 g, 1.29 mmol) y yodometano (0.085 ml, 1.36 mmol) en 10 ml de acetonitrilo seco durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado resultante se recuperó por filtración y se lavó con pequeñas porciones de acetonitrilo seco, para proporcionar un polvo blanco (0.74 g, 92%).

5  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz): 4.57 (s, 2H, 2 x  $\text{H}_{\text{am}}$ ), 4.10-3.39 (superpuesto m, 14H), 3.43 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.27-3.10 (m, 6H), 2.22-1.99 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CHNHBoc}$ ), 1.46 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz): 161.0 (CO), 84.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 81.4 ( $\text{CH}_{\text{am}}$ ), 80.9 ( $\text{C}_{\text{am}}$ ), 67.8, 64.5, 62.0, 58.6, 57.9, 49.6 ( $\text{CH}_3$ ), 49.2, 45.8, 45.4, 39.8 ( $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 30.7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.2 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}$ ). HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_2^{2+}$  [ $\text{M}+2\text{H}$ ] $^{2+}$ : 183.646814; encontrado: 183.647112.

10 Intermedio 9. A una suspensión de 8 (0.58 g, 0.93 mmol) en 15 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se le añadió lentamente 1,2-etanodiamina (0.25 ml, 3.73 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche. El 1,4,5,8-tetrazaperhidronaftaleno (tetrazadecalina) apareció como un precipitado blanco que se eliminó por filtración. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto puro sin recurrir a la cromatografía (sólido blanco, 0.32 g, rendimiento cuantitativo).

15  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 3.12 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{NH}$  & 2H), 2.65-2.43 (m, 18H, 9 $\text{CH}_2$ ), 2.28 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.64 (quint, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$ ), 1.40 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 156.3 (CO), 78.7 (Cq), 54.0, 53.3 ( $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{NHBoc}$ ), 51.4, 46.3, 46.1, 44.0, 44.0 ( $\text{CH}_3$ ), 37.5 ( $\text{CH}_2\text{NHBoc}$ ), 28.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.8 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$ ). HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}_2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 344.302002; encontrado: 344.302210.

20 Intermedio 10. A una solución de 9 (0.45 g, 1.31 mmol) y 6-(clorometil)-2-piridincarboxilato de metilo (0.51 g, 2.76 mmol) en acetonitrilo seco se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.91 g, 6.58 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. Los materiales no disueltos se separaron por filtración y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se recogió con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Después de eliminar el precipitado blanco por filtración, el producto se obtuvo simplemente evaporando el disolvente (aceite amarillo, 0.74 g, 88%). El producto crudo se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

25  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 8.04-7.91 (m, 4H, 4 $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.58 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3\text{J} = 7.5$ ), 3.87 (s, 6H, 2 x  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.13-2.16 (m, 20H), 1.98 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.55-1.47 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$ ), 1.34 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 164.9 (CO), 158.9, 146.6, 138.2, 127.4, 123.5, 78.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 60.6 (2 x  $\text{CH}_2\text{Pic}$ ), 52.4 (2 $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 50.6, 50.4, 42.8 ( $\text{NCH}_3$ ), 38.3 ( $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 27.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 23.5 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$ ). HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{33}\text{H}_{52}\text{N}_7\text{O}_6$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 642.397359; encontrado: 642.396805.

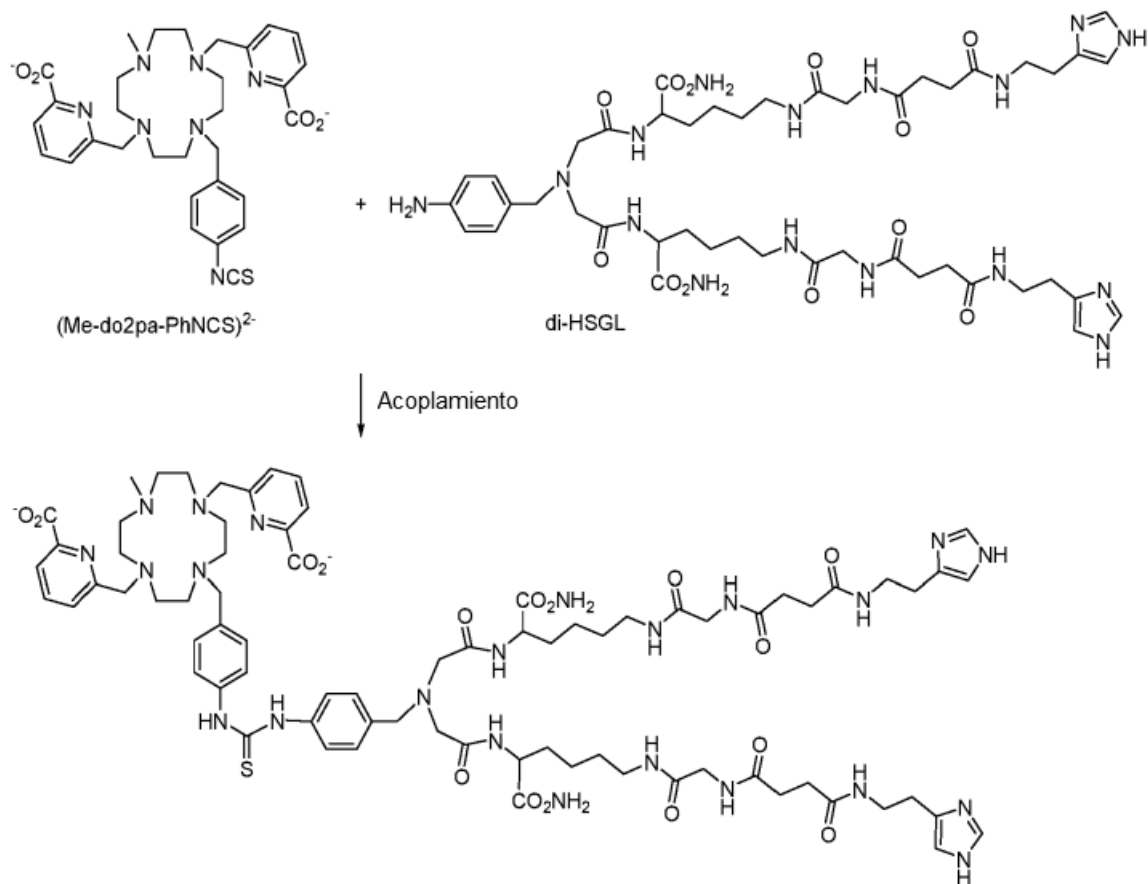
30 Intermedio 11. A una solución de 10 (0.23 g, 0.36 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) a temperatura ambiente se le añadió gota a gota ácido fosfórico acuoso (85% en peso) (0.15 ml, 2.15 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente durante 3 h y la TLC mostró que la reacción se había completado. Se eliminó el sobrenadante y se lavó la goma sólida con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 5 ml). A continuación, se añadieron 5 ml de MeOH para disolver el residuo sólido y se añadió lentamente una solución acuosa de NaOH 6 N para ajustar el pH a 7. La sal precipitada se eliminó y la mezcla se concentró al vacío. El residuo resultante se recogió con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y el precipitado blanco se eliminó por filtración. El filtrado se secó a presión reducida para dar el producto deseado como una espuma de color amarillo claro (0.64 g, 91%). No se consideró necesaria ninguna purificación.

40  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 8.05 (d, 2H, 2 x  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3\text{J} = 6.0$  Hz), 7.94 (t, 2H, 2 x  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3\text{J} = 6.0$ ), 7.61 (d, 2H, 2 x  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3\text{J} = 5.7$ ), 4.13 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Pic}$ ), 3.98 (s, 6H, 2 x  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.66 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Pic}$ ), 2.91-2.40 (superpuesto m, 20H), 2.02-1.88 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 1.67 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 164.7 (CO), 158.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 146.7, 138.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 127.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 123.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 61.7 (2 x  $\text{CH}_2\text{Pic}$ ), 53.5, 52.4 (2 x  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 51.7, 51.5, 50.5, 50.3, 42.1 ( $\text{CH}_3$ ), 39.4 ( $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 23.6 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ). HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{N}_7\text{O}_4$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 542.344929; encontrado: 542.344902.

Ligando I-2. El intermedio 11 se disolvió en ácido clorhídrico (6 M) y se calentó a reflujo durante 48 h para hidrolizar los ésteres metílicos. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La eliminación de disolventes a presión reducida proporcionó el ligando deseado en su forma clorhidrato.

### II.3. Conjugación de I-1 a di-HSGL que proporciona 1-3

45 El ligando 1-1 (Me-do2pa-PhNCS) se acopló al hapteno di-HSGL, un péptido sintético de bajo peso molecular, que conduce al ligando 1-3, como se presenta en el esquema siguiente:



5 Se disolvieron 3,5 equivalentes de  $(\text{Me-do2pa-PhNCS})^{2-}$  y 1 equivalente de di-HSGL en una solución reguladora de pH MES 0.2 M (ácido 2-morfolinoetanosulfónico monohidrato) a pH 6.1. La solución se incubó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h.

El acoplamiento se analizó mediante HPLC, con una columna de protección de simetría  $\text{C}_{18}$  (modo isocrático 15% ACN/85% TFA (0,5% en agua), detección UV  $\lambda = 254$  nm, 1 ml/min). Se detectó un pico principal a t.a. = 14.5 min que corresponde al producto de acoplamiento entre  $(\text{Me-do2pa-PhNCS})^{2-}$  y di-HSFL.

10 El producto de acoplamiento entre  $(\text{Me-do2pa-PhNCS})^{2-}$  y di-HSGL (es decir, ligando 1-3) se purificó por HPLC, en las mismas condiciones que se describieron anteriormente.

### III. Síntesis de los quelatos

15 Formación de quelatos de plomo. El ligando se disuelve en  $\text{H}_2\text{O}$  y se añade  $\text{PbCl}_2$  (1 eq) a la solución seguido, si es necesario, de unas gotas de HCl concentrado hasta la completa disolución del  $\text{PbCl}_2$ . La solución se agita a temperatura ambiente durante 30 min. El pH se eleva a pH = 7 mediante la adición de KOH. La mezcla resultante se agita durante algunas horas a reflujo. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se agrega MeOH. El precipitado se retira por filtración. El filtrado se evapora y se lava varias veces con MeOH para proporcionar quelato de plomo.

20 Formación de quelatos de bismuto. El ligando se disuelve en 3 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  y HCl concentrado para tener un pH inicial alrededor de 1. Luego se adiciona 1 eq. de  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ . La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min. El pH se eleva a pH = 4 mediante la adición de KOH. Aparece un precipitado blanco. La mezcla resultante se agita durante algunas horas a reflujo. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se agrega MeOH. Se retira el precipitado mediante filtración. El filtrado se evapora y se lava varias veces con MeOH para dar el quelato de bismuto.

25 Radioetiquetado del ligando 1-3 de di-HSGL con  $^{213}\text{Bi}$ . Se eluyó bismuto-213 en 600  $\mu\text{L}$  de agua. Se preparó una solución que comprendía 5  $\mu\text{L}$  de ligando 1-3 (0.195 nmol), 60  $\mu\text{L}$  de Tris pH7 (2 M), 20  $\mu\text{L}$  de NaOH (2.,5 M) y 500  $\mu\text{L}$  de eluido (440  $\mu\text{Ci}$ ) y se incubó 15 min a  $92^\circ\text{C}$ .

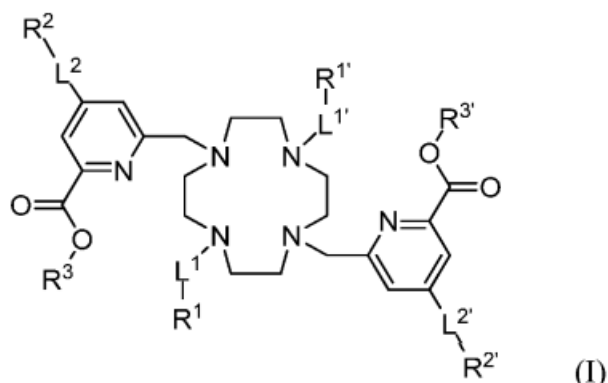
## ES 2 892 955 T3

El radioetiquetado se analizó mediante ITLC-SG, con un regulador de pH de citrato de 0.1 M, pH5. El rendimiento del radioetiquetado fue del 50%, lo que dio lugar a una actividad específica de 42 MBq/nmol.

El quelato radioetiquetado con  $^{213}\text{Bi}$  resultante se purificó en Sep-Pak Oasis (Waters).

REIVINDICACIONES

1. Un quelato resultante de la complejación de un ligando de fórmula (I)



en donde

5 R<sup>1</sup> y R<sup>1'</sup> representan cada uno independientemente:

- un átomo de hidrógeno; o
- un grupo bioactivo que es di-HSGL;

L<sup>1</sup> y L<sup>1'</sup>, representan cada uno independientemente:

- un enlace sencillo; o
- 10 - un enlazador seleccionado entre alquilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquilheteroarilo, alquenilo y alquinilo; en donde las fracciones alquilo están opcionalmente interrumpidos por uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N y S; opcionalmente comprende de modo adicional un residuo de una función de acoplamiento seleccionada entre amina; isotiocianato; isocianato; éster activado tal como por ejemplo, éster de N-hidroxisuccinimida, éster de N-hidroxi-glutarimida o éster de maleimida; ácido carboxílico; ácido carboxílico activado como, por ejemplo,
- 15 anhídrido de ácido o haluro de ácido; alcohol; alquino; haluro; azida; siloxi; ácido fosfónico; tiol; tetrazina; norborneno; oxoamina; aminooxi; tioéter; haloacetamida tal como, por ejemplo, cloroacetamida, bromoacetamida o yodoacetamida; glutamato; anhídrido glutárico, anhídrido succínico, anhídrido maleico; aldehído; cetona; hidrazida; cloroformiato y maleimida a través de los cuales R<sup>1</sup> y R<sup>1'</sup> están unidos a L<sup>1</sup> y L<sup>1'</sup> respectivamente;

R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> representan cada uno un átomo de hidrógeno;

20 L<sup>2</sup> y L<sup>2'</sup> representan cada uno un enlace sencillo;

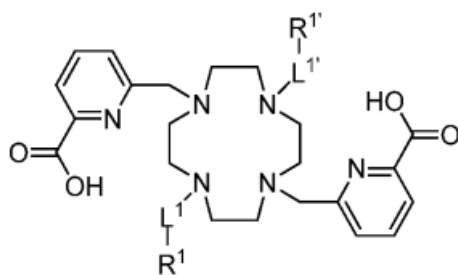
R<sup>3</sup> y R<sup>3'</sup> representan cada uno independientemente:

- un átomo de hidrógeno;
- una función de activación; en donde la función de activación se selecciona de N-hidroxisuccinimida, N-hidroxi-glutarimida, maleimida, haluro y -OCOR<sup>4</sup>, en la que R<sup>4</sup> se selecciona de alquilo y arilo; o
- 25 - un grupo bioactivo que es di-HSGL,

con la condición de que al menos uno de -L<sup>1</sup>-R<sup>1</sup> y -L<sup>1'</sup>-R<sup>1'</sup> represente un enlazador con un grupo bioactivo que sea di-HSGL;

con un catión metálico seleccionado entre bismuto (III) y plomo (II).

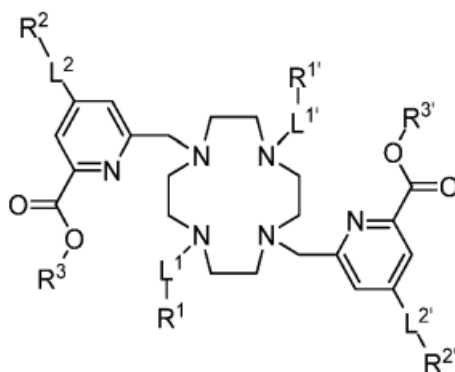
2. El quelato según la reivindicación 1, en el que el ligando es de fórmula (Ia)



(Ia)

en donde  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $L^1$  y  $L^{1'}$  son como se definen en la reivindicación 1.

3. El quelato según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el catión metálico es un radioisótopo seleccionado entre  $^{212}\text{Bi}$  ( $^{212}\text{Pb}$ ) y  $^{213}\text{Bi(III)}$ .
- 5 4. Una composición farmacéutica que comprende un quelato según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en asociación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
5. Un medicamento que comprende un quelato según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
6. Un quelato según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para uso en medicina nuclear.
7. Un ligando de fórmula (I)



(I)

10

donde

$R^1$  y  $R^{1'}$  representan cada uno independientemente:

- un átomo de hidrógeno;
- un grupo bioactivo que es di-HSGL;

15  $L^1$  y  $L^{1'}$  representan cada uno independientemente:

- un enlace sencillo; o

- un enlazador seleccionado entre alquilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquilheteroarilo, alquenilo y alquinilo; las fracciones alquilo están opcionalmente interrumpidos por uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N y S; opcionalmente comprende de modo adicional un residuo de una función de acoplamiento seleccionada entre amina; isotiocianato; isocianato; éster activado tal como por ejemplo, éster de N-hidroxisuccinimida, éster de N-hidroxiglutarimida o éster de maleimida; ácido carboxílico; ácido carboxílico activado tal como por ejemplo, anhídrido de ácido o haluro de ácido; alcohol; alquino; haluro; azida; siloxi; ácido fosfónico; tiol; tetrazina; norborneno; oxoamina; aminooxi; tioéter; haloacetamida tal como por ejemplo, cloroacetamida, bromoacetamida o yodoacetamida; glutamato; anhídrido glutárico, anhídrido succínico, anhídrido maleico; aldehído; cetona; hidrazida; cloroformiato y maleimida a través de los cuales  $R^1$  y  $R^{1'}$  están unidos a  $L^1$  y  $L^{1'}$  respectivamente;

25

$R^2$  y  $R^{2'}$  representan cada uno un átomo de hidrógeno;

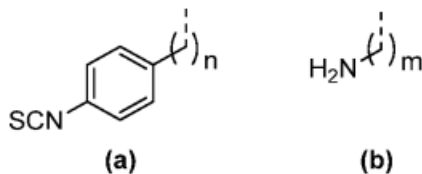
$L^2$  y  $L^{2'}$  representan cada uno un enlace sencillo;

$R^3$  y  $R^{3'}$  representan cada uno independientemente:

- un átomo de hidrógeno;
- una función de activación; en donde la función de activación se selecciona de N-hidroxisuccinimida, N-hidroxiglutarimida, maleimida, haluro y -OCOR<sup>4</sup>, en la que R<sup>4</sup> se selecciona de alquilo y arilo; o
- un grupo bioactivo que es di-HSGL,

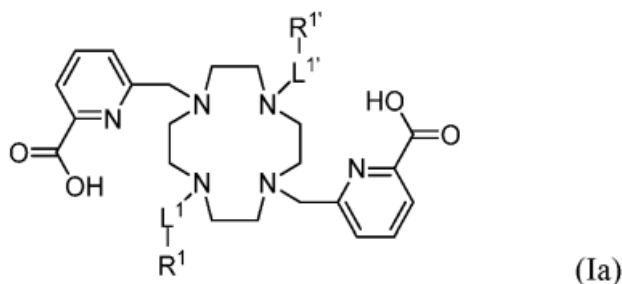
5 con la condición de que al menos uno de -L<sup>1</sup>-R<sup>1</sup> y -L<sup>1'</sup>-R<sup>1'</sup> represente un enlazador con un grupo bioactivo que sea di-HSGL.

8. El ligando según la reivindicación 7, en el que al menos uno de -L<sup>1</sup>-R<sup>1</sup> y -L<sup>1'</sup>-R<sup>1'</sup> se selecciona de las fórmulas (a) y (b):



10 donde n y m representan cada uno independientemente un número entero que varía de 1 a 10, preferiblemente 1, 2, 3 o 4.

9. El ligando según la reivindicación 7 o la reivindicación 8, de fórmula (Ia)



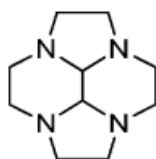
donde R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, L<sup>1</sup> y L<sup>1'</sup> son como se definen en la reivindicación 7.

15 10. El ligando según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, seleccionado entre ácido 6,6'-((4-(4-isotiocianatobencil)-10-metil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,7-diil)bis(metilen))dipicolínico; ácido 6,6'-((4-(3-aminopropil)-10-metil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,7-diil)bis(metilen))dipicolínico; y 6,6'-((4-(4-(3-(4-(6-((aminooxi)carbonil)-2-(16-((aminooxi) carbonil)-1-(1H-imidazol-4-il)-4,7,10,18-tetraoxo-3,8,11,17-tetraazonadecan-19-il)-21-(1H-imidazol-4-il)-4,12,15,18-tetraoxo-2,5,11,14,19-pentaazahenicosil)fenil)tioureido)bencil)-10-metil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,7-diil)bis(metilen)) dipicolinato.

20 11. Uso de un ligando según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10 para la síntesis de un quelato según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

12. Uso de un ligando según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10 para la descontaminación de medio líquido atrapando cationes metálicos.

25 13. Un procedimiento para fabricar un ligando según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, que comprende partir de cicleno glioxal:



y realizar las siguientes etapas:

(a1) hacer reaccionar con un compuesto M<sup>1</sup>-L<sup>1</sup>-X<sup>1</sup> en el que

30 L<sup>1</sup> es como se define en la fórmula (I);

X<sup>1</sup> representa un átomo de halógeno, preferiblemente Br o I;

M<sup>1</sup> representa R<sup>1</sup>, donde R<sup>1</sup> es como se define en la fórmula (I); o M<sup>1</sup> representa un precursor de una función de acoplamiento;

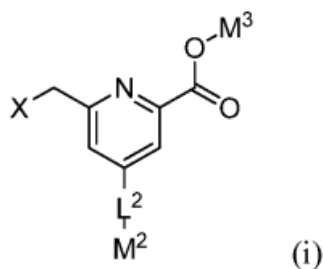
(a1') hacer reaccionar con un compuesto M<sup>1</sup>-L<sup>1</sup>-X<sup>1</sup> en el que

5 L<sup>1</sup> es como se define en la fórmula (I);

X<sup>1</sup> representa un átomo de halógeno, preferiblemente Br o I;

M<sup>1</sup> representa R<sup>1</sup>, donde R<sup>1</sup> es como se define en la fórmula (I); o M<sup>1</sup> representa un precursor de una función de acoplamiento;

(b1) hacer reaccionar con un compuesto de fórmula (i)



10

donde

L<sup>2</sup> es como se define en la fórmula (I);

X representa un átomo de halógeno, preferiblemente Cl;

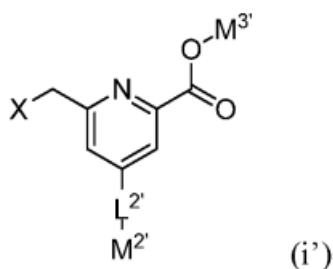
M<sup>2</sup> representa R<sup>2</sup>, donde R<sup>2</sup> es como se define en la fórmula (I);

15 M<sup>3</sup> representa

un grupo protector seleccionado de grupo alquilo, preferiblemente metilo, etilo o t-butilo, más preferiblemente metilo;  
o

R<sup>3</sup>, donde R<sup>3</sup> es como se define en la fórmula (I), siempre que no represente un átomo de hidrógeno;

(b1') hacer reaccionar con un compuesto de fórmula (i')



20

donde

L<sup>2</sup> es como se define en la fórmula (I);

X representa un átomo de halógeno, preferiblemente Cl;

M<sup>2</sup> representa R<sup>2</sup>, donde R<sup>2</sup> es como se define en la fórmula (I);

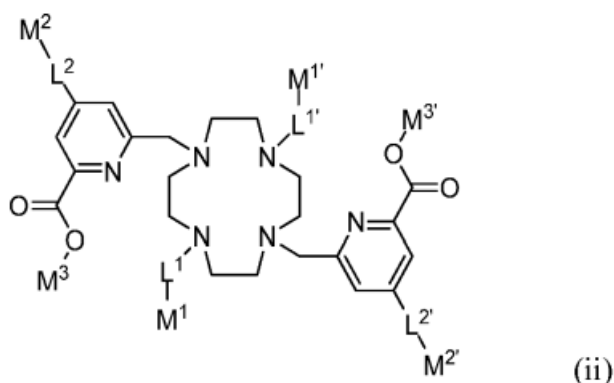
25 M<sup>3</sup> representa

un grupo protector seleccionado de grupo alquilo, preferiblemente metilo, etilo o t-butilo, más preferiblemente metilo;  
o

R<sup>3</sup>, donde R<sup>3</sup> es como se define en la fórmula (I), siempre que no represente un átomo de hidrógeno;

(c) realizar la desprotección del puente de glioxal;

realizar dichas etapas en el siguiente orden: (a1), (a1'), (c), (b1) y (b1'); o alternativamente (b1), (b1'), (c), (a1) y (a1'); para proporcionar un compuesto intermedio (ii)



5 donde  $L^1$ ,  $L^{1'}$ ,  $L^2$ ,  $L^{2'}$  son como se definen en la fórmula (I) y donde  $M^1$ ,  $M^{1'}$ ,  $M^2$ ,  $M^{2'}$ ,  $M^3$  y  $M^{3'}$ , son como se definieron anteriormente;

y cuando sea necesario, realizar sobre el compuesto intermedio (ii) una o más etapas subsiguientes seleccionadas de:

10 ◦ en el caso en el que  $M^1$  o  $M^{1'}$  represente un precursor de una función de acoplamiento, convertir el precursor en una función de acoplamiento para proporcionar el compuesto de fórmula (I) donde  $R^1$  o  $R^{1'}$  representa respectivamente una función de acoplamiento;

◦ en el caso en el que  $M^1$  o  $M^{1'}$  represente una función de acoplamiento, introducir un grupo bioactivo que es di-HSGL para proporcionar el compuesto de fórmula (I) donde  $R^1$  o  $R^{1'}$  representa respectivamente un grupo bioactivo que es di-HSGL;

15 ◦ en el caso en el que  $M^3$  o  $M^{3'}$  represente un grupo protector, desproteger la función ácida, para proporcionar el compuesto de fórmula (I) donde  $R^3$  o  $R^{3'}$  representan un átomo de hidrógeno; e

◦ introducir una función activante o un grupo bioactivo que es di-HSGL en la función ácida para proporcionar el compuesto de fórmula (I) en la que  $R^3$  o  $R^{3'}$  representa una función activante o un grupo bioactivo que es di-HSGL;

para proporcionar el compuesto de fórmula (I).

20 14. Un procedimiento para fabricar un quelato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que comprende hacer reaccionar un ligando de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10 con un catión metálico seleccionado entre bismuto (III) y plomo (II).