

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 979 354**

51 Int. Cl.:

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

C07D 471/08 (2006.01)

C07D 471/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2021** **E 21306070 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.01.2024** **EP 4124361**

54 Título: **Ligandos macrocíclicos con grupos picolinato(s), sus complejos y sus usos médicos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.09.2024

73 Titular/es:

**GUERBET (100.0%)
15, rue des Vanesses
93420 Villepinte, FR**

72 Inventor/es:

**ROUSSEAU, OLIVIER;
PAULY - BATARD, WILLIAM;
FOUGERE, OLIVIER y
CATOEN, SARAH**

74 Agente/Representante:

PONTI & PARTNERS, S.L.P.

ES 2 979 354 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Ligandos macrocíclicos con grupos picolinato(s), sus complejos y sus usos médicos

5 **[0001]** La presente invención se refiere a nuevos ligandos macrocíclicos, así como a sus complejos, en particular radiactivos, y a sus usos en imágenes médicas y/o en terapia, en particular en radiología intervencionista.

[0002] La presente invención se refiere también a un nuevo procedimiento de preparación de ligandos tal como se indica en la invención, así como a sus intermediarios de preparación.

10

[0003] La necesidad de tratamientos específicos y personalizados en oncología conduce al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas basadas en herramientas de detección temprana combinadas con tratamientos vectorizados más específicos y efectivos.

15 **[0004]** La radiología intervencionista es un eje muy prometedor de la medicina individualizada. Permite combinar en una misma secuencia un diagnóstico preciso de la lesión o tumor y/o su tratamiento instantáneo, guiado y controlado por la imagen. Se describe como una cirugía mínimamente invasiva y, por lo tanto, se puede realizar de forma ambulatoria, lo que permite ahorrar muchos y costosos días de hospitalización para una eficacia a menudo comparable a la cirugía convencional. Por lo tanto, la radiología intervencionista puede representar una alternativa o
20 un complemento al tratamiento quirúrgico convencional.

[0005] La radiología intervencionista permite acceder a una lesión o tumor situado en el interior del organismo para realizar un acto diagnóstico (toma por ejemplo) o terapéutico. Las imágenes por fluoroscopia, ecografía, tomografía computarizada o resonancia magnética permiten un seguimiento, orientación y control óptimos del gesto
25 médico.

[0006] Por tanto, existe la necesidad de nuevas moléculas utilizables en las imágenes médicas y/o en terapia, en particular en radiología intervencionista. Más en particular, existe una necesidad de ligandos que permitan complejar elementos químicos, en particular metales, de manera que se obtengan complejos utilizables en imágenes
30 médicas y/o en terapia, en particular en radiología intervencionista.

[0007] Tales ligandos deben, en particular, ser estables en el suero humano y complejizar de manera suficientemente fuerte los metales para que estos alcancen su objetivo y no se difundan en otros órganos o tejidos sensibles como los huesos, los pulmones y los riñones.

35

[0008] La presente invención tiene por objeto proporcionar nuevos ligandos que permitan complejar elementos químicos, en particular radioelementos.

[0009] La presente invención también tiene por objeto proporcionar nuevos complejos, en particular complejos radiactivos.
40

[0010] La presente invención tiene por objeto proporcionar ligandos y/o complejos particularmente útiles en imágenes médicas y/o en terapia, en particular en el tratamiento de los cánceres.

45 **[0011]** La presente invención también tiene por objeto proporcionar una composición farmacéutica que comprenda complejos que permitan la obtención de imágenes médicas, la detección y/o el tratamiento de cánceres.

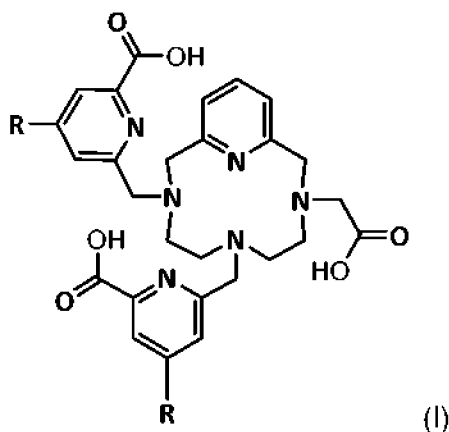
[0012] La presente invención tiene por objeto proporcionar un nuevo procedimiento de preparación de estos ligandos.

50

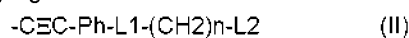
[0013] Partiendo de los trabajos descritos en WO 2017/109217 y en Le Fur et al. (Inorganic Chemistry Volume: 57 Issue : 4 Pages : 2051-2063 2018), los inventores han desarrollado nuevos ligandos de gran afinidad para ciertos metales, especialmente las tierras raras, complejos muy estables y que presentan inercias cinéticas importantes. Además, estos complejos pueden ser fácilmente radiomarcados y presentan entonces un rendimiento radioquímico y
55 una pureza radioquímica satisfactorios. Estos complejos también se pueden incorporar en un aceite yodado de forma estable y con una buena reproducibilidad, y presentan así un perfil de biodistribución que permite su uso en el tratamiento del cáncer.

[0014] La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) siguiente:

60



en la que R es un grupo de fórmula (II) siguiente:



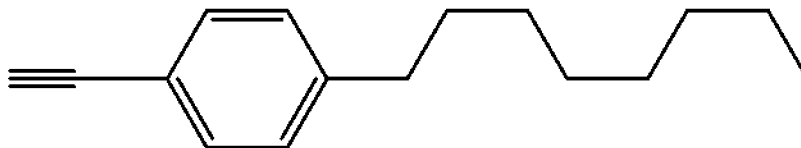
5 donde:

- L1 representa a Ph -C≡C- o CH₂,
- L2 representa a H o Ph o alquilfenilo,
- n está comprendido entre 4 y 12,

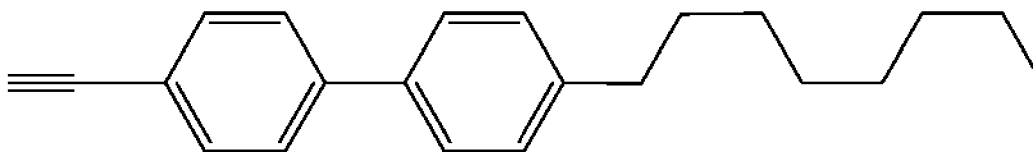
10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0015] Según una realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) en la que el grupo R se elige entre:

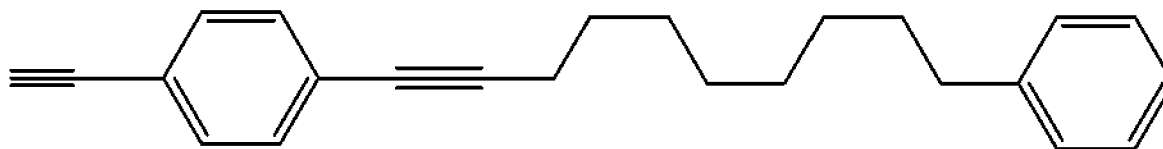
15 - el grupo R en el que L1=CH₂, n=7 y L2=H, lo que corresponde a la siguiente estructura:



20 - el grupo R en el que L1= Ph, n=8 y L2=H, lo que corresponde a la siguiente estructura:

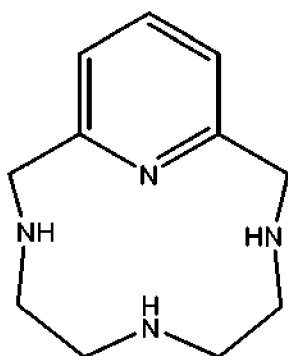


- el grupo R en el que L1= -C≡C-, n=8 y L2= Ph, lo que corresponde a la siguiente estructura:

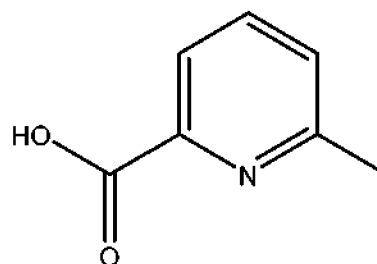


25 y una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0016] Los inventores han desarrollado nuevos complejos ligandos-metal (complejos también llamados quelatos) a partir del macrociclo picleno (3,6,9,15-tetraazabicyclo [9.3.1] pentadeca-1(15),11,13-trieno), diversamente sustituido por grupos acetato y/o picolinato (ácido metil-6-piridin-2-carboxílico). La fórmula del macrociclo picleno es la siguiente:



Picleno



Picolinato

5 **[0017]** Al igual que los complejos descritos en WO 2017/109217, los complejos según la invención presentan una buena estabilidad termodinámica así como una buena inercia cinética. También pueden solubilizarse en un aceite yodado como el Lipiodol®, un aceite yodado fabricado y comercializado por la empresa Guerbet y que está constituido por ésteres etílicos de ácidos grasos yodados del aceite de adormidera. Así, los complejos según la invención solubilizados en un aceite yodado como el Lipiodol® pueden vectorizarse especialmente hacia el hígado y pueden
10 permitir visualizar y/o tratar los cánceres, por ejemplo los cánceres de hígado.

[0018] Estos complejos también presentan un buen rendimiento de extracción en un aceite yodado como el Lipiodol®. En particular, presentan una buena incorporación de la radiactividad (rendimiento radioquímico) en un aceite yodado como Lipiodol® y una buena estabilidad de la solución radiactiva de Lipiodol® durante las pruebas *in vitro*.

15 **[0019]** En particular, la combinación de las propiedades de vectorización de Lipiodol®, de eficacia terapéutica de los radioelementos, y la buena tolerancia de estos productos permiten proponer un tratamiento terapéutico de los cánceres seguro y más fácil de implementar.

20 **[0020]** La vectorización de los complejos según la invención con un aceite yodado como el Lipiodol® permite, en particular, evitar una mala entrega de los complejos y disminuye así el riesgo de efectos indeseables en los órganos sanos, en particular el hígado sano o en los órganos extrahepáticos, y permite alcanzar la dosis de radiactividad eficaz en el tumor.

25 **[0021]** En particular, esta vectorización facilita el trabajo del radiólogo intervencionista en el momento de la inyección de los complejos según la invención. Por ejemplo, durante una inyección intraarterial seguida de fluoroscopia, el gesto del radiólogo será más preciso y más seguro al permitir un ajuste de la velocidad de entrega de los complejos en función de la captura por el tumor de los complejos según la invención.

30 Definiciones

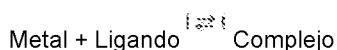
[0022] Se entiende por "ligando" un compuesto capaz de complejar un elemento químico tal como un metal, preferentemente un radioelemento. Según una realización, los ligandos en el sentido de la invención están en forma aniónica y pueden complejar radioelementos en forma catiónica, por ejemplo, cationes metálicos en grado de oxidación
35 (III). Según la presente invención, los compuestos de fórmula (I) son ligandos.

[0023] Se entiende por "radioelemento" cualquier radioisótopo conocido de un elemento químico, ya sea natural o producido artificialmente. Según una realización, el radioelemento se elige entre los radioisótopos del itrio, el actinio, el cobre, el galio, el indio, el escandio y los lantánidos. Por "lantánidos" se designan los átomos elegidos entre el grupo
40 constituido por: La, Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb y Lu.

[0024] Se entiende por "alquilfenilo" un radical alquilo lineal o ramificado, preferentemente que comprende de 1 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 8 átomos de carbono, unido a un fenilo. Preferentemente, el alquilfenilo es un radical octilfenilo.

45 **[0025]** Se entiende por "complejo" la asociación de un ligando tal como se ha definido anteriormente con un elemento químico, preferiblemente un radioelemento tal como se ha definido anteriormente. El término "complejo" es sinónimo de "quelato".

50 **[0026]** La "estabilidad termodinámica" representa la afinidad del ligando para un elemento dado, en particular un metal dado. Se trata de la constante de equilibrio de la siguiente reacción



cuyas expresiones matemáticas son las siguientes:

- 5 **[0027]** Constante de disociación

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

- 10 **[0028]** Constante de asociación

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

- 15 **[0029]** Los valores se expresan generalmente en forma de logaritmo decimal logka o -log de Kd. Según una realización, los complejos según la invención tienen una alta afinidad. Según una realización, los complejos según la invención tienen una constante termodinámica de equilibrio al menos igual a 16 (LogKa al menos igual a 16).

- 20 **[0030]** Los complejos formados de acuerdo con la reacción de equilibrio descrita anteriormente pueden disociarse bajo la acción de diferentes factores (pH, presencia de metales o ligandos competidores). Esta disociación puede tener consecuencias importantes en el marco de la utilización de los complejos en medicina humana porque conlleva una liberación del metal en el organismo. Para limitar este riesgo, se buscan complejos de disociación lenta, es decir, complejos con una buena inercia cinética. La inercia cinética puede determinarse mediante pruebas de disociación en medio ácido. Estas experiencias conducen a la determinación para cada complejo de un tiempo de media vida ($T_{1/2}$) en condiciones definidas.

- 25 **[0031]** En el contexto de la invención, el término "tratar", "tratamiento" o "tratamiento terapéutico" significa revertir, aliviar, inhibir la progresión de, el trastorno o la afección a la que se aplica este término, o uno o más síntomas de tal trastorno.

- 30 **[0032]** El término "imágenes médicas" se refiere a los medios de adquisición y restitución de imágenes del cuerpo humano o animal a partir de diferentes fenómenos físicos como la absorción o la emisión de fotones (visible, infrarrojo, rayos X, rayos gamma), la resonancia magnética nuclear, la reflexión de ondas ultrasónicas o la radiactividad. Según una realización, el término "imágenes médicas" se refiere a la imagen por rayos X, la RM (Imagen por Resonancia Magnética), la tomografía de emisión monofotónica (TEMP o SPECT por "Single Photon Emission Computed Tomography"), la tomografía por emisión de positrones (PET) y la luminiscencia. Preferentemente, el
35 procedimiento de imágenes médicas es la imagen por rayos X. SPECT si el complejo según la invención comprende un emisor gamma y TEP si el complejo según la invención comprende un emisor beta+.

- 40 **[0033]** El término "Lipiodol®" se refiere a un aceite yodado y de manera preferente a la especialidad farmacéutica Lipiodol®, solución inyectable fabricada y comercializada por Guerbet y constituida por ésteres etílicos de los ácidos grasos yodados del aceite de adormidera. Lipiodol® es un producto utilizado en particular para la visualización, la localización y/o la vectorización durante la quimioembolización transarterial del carcinoma hepatocelular en estadio intermedio, en adultos, así como para el diagnóstico por vía arterial hepática selectiva de la extensión hepática de las lesiones malignas hepáticas o no.

- 45 **[0034]** Por ácido orgánico (o función ácida orgánica) se entiende un compuesto orgánico (o una función orgánica) que presenta propiedades ácidas, es decir, capaz de liberar un catión H^+ , o H_3O^+ en medios acuosos. Entre los ácidos orgánicos, se pueden citar los ácidos carboxílicos, los ácidos sulfónicos, los fosfatos y los fosfonatos. Preferentemente, las funciones de ácidos orgánicos según la invención son grupos carboxilos. Tales funciones ácidas son salificables y pueden presentarse en su forma básica. En particular, estas funciones ácidas se presentan en forma
50 de sales farmacéuticamente aceptables, tal como se definen a continuación; por ejemplo, en forma de sal de sodio o de meglumina (1-Deoxi-1-(metilamino)-D-glucitol o W-metil-D-glucamina).

Los aceites yodados

- 55 **[0035]** Por el término "ácido graso" se entiende designar ácidos carboxílicos alifáticos saturados o insaturados que presentan una cadena carbonada de al menos 4 átomos de carbono. Los ácidos grasos naturales poseen una cadena carbonada de 4 a 28 átomos de carbono (generalmente un número par). Hablamos de "ácido graso de cadena larga" para una longitud de 14 a 22 carbonos y de cadena muy larga si hay más de 22 carbonos. Se habla, por el contrario, de "ácido graso de cadena corta" para una longitud de 4 a 10 carbonos, en particular de 6 a 10 átomos de
60 carbono, en particular de 8 a 10 átomos de carbono. El experto en la materia conoce la nomenclatura asociada y, en particular, utiliza:

- Ci-Cp para designar un rango de ácidos grasos en Ci a Cp,
- Ci+Cp, el total de los ácidos grasos en Ci y de los ácidos grasos en Cp,

[0036] Por ejemplo:

- 5
- los ácidos grasos de 14 a 18 átomos de carbono se escriben «ácidos grasos en C14-C18»,
 - el total de los ácidos grasos en C16 y de los ácidos grasos en C18 se escribe C16 +C18,
 - para un ácido graso saturado, un experto en la materia utilizará la siguiente nomenclatura: 0, donde i es el número de átomos de carbono del ácido graso. El ácido palmítico se designará, por ejemplo, por la nomenclatura (C16 :0),
 - 10 - para un ácido graso insaturado, un experto en la materia utilizará la siguiente nomenclatura: Ci: x n-N donde N será la posición del doble enlace en el ácido graso insaturado partiendo del carbono opuesto al grupo ácido, i es el número de átomos de carbono del ácido graso, x es el número de dobles enlaces (insaturaciones) de este ácido graso. El ácido oleico, por ejemplo, se designará por la nomenclatura (C18 :1 n-9).

- 15 **[0037]** De manera ventajosa, el aceite yodado según la invención comprende o está constituido por derivados de ácidos grasos yodados, preferiblemente ésteres etílicos de ácidos grasos yodados, más preferiblemente ésteres etílicos de ácidos grasos yodados de aceite de adormidera, aceite de oliva, aceite de semilla de colza, aceite de cacahuete, aceite de semilla de soja o aceite de nuez, aún más preferiblemente ésteres etílicos de ácidos grasos yodados de aceite de adormidera o aceite de oliva. Más preferiblemente, el aceite yodado según la invención
- 20 comprende o está constituido por ésteres etílicos de ácidos grasos yodados de aceite de adormidera (también llamada amapola real o *Papaver somniferum var. nigrum*). El aceite de adormidera, también llamado aceite de semilla de amapola o aceite de semilla de adormidera, contiene preferentemente más del 80 % de ácidos grasos insaturados (en particular ácido linoleico (C18 :2 n-6) y ácido oleico (C18 :1 n-9)) de los cuales al menos el 70 % es ácido linoleico y al menos el 10 % ácido oleico. El aceite yodado se obtiene a partir de la yodación completa de un aceite tal como el
- 25 aceite de adormidera en condiciones que permiten un enlace de un átomo de yodo por cada doble enlace de los ácidos grasos insaturados (Wolff et al. 2001, Medicine 80, 20-36) seguida de una transesterificación.

[0038] El aceite yodado según la invención contiene preferentemente de 29 a 53 % (m/m), más preferentemente de 37 a 39 % (m/m) de yodo.

- 30 **[0039]** Como ejemplos de aceites yodados se pueden citar el Lipiodol®, el Brassiodol® (procedente del aceite de semillas de colza (*Brassica campestris*), el Yodiol® (procedente del aceite de cacahuete), el Oriodol® (procedente del aceite de adormidera pero en forma de triglicéridos de ácidos grasos), el Duroliopaque® (procedente del aceite de oliva).

- 35 **[0040]** Preferentemente, el aceite yodado es Lipiodol®, un aceite yodado utilizado como medio de contraste y en algunos procedimientos de radiología intervencionista. Este aceite es una mezcla de ésteres etílicos de ácidos grasos yodados y no yodados de aceite de semillas de adormidera. Consiste principalmente (en particular, más del 84 %) en una mezcla de ésteres etílicos de ácidos grasos yodados de cadena larga (en particular ácidos grasos C18)
- 40 derivados del aceite de semillas de adormidera, preferiblemente en una mezcla de monoiodostearato de etilo y diiodostearato de etilo. El aceite yodado también puede ser un aceite a base de éster etílico monoiodado de ácido esteárico (C18 :0) procedente del aceite de oliva. Un producto de este tipo, llamado Duroliopaque®, se comercializó hace unos años.

- 45 **[0041]** Las características principales de Lipiodol® son las siguientes:

Compuestos	Proporciones en la mezcla de ácidos grasos
Palmitato de etilo (Etil C16:0)	4,6 a 6,7 % (m/m), preferiblemente 4,8 % (m/m)
Estearato de etilo (Etil C18:0)	0,8 a 1,9 % (m/m), preferiblemente 1,2 % (m/m)
Monoiodostearato de etilo	11,3 a 15,3 % (m/m), preferiblemente 13,4 % (m/m)
Diiodostearato de etilo	73,5-82,8 % (m/m), preferiblemente 78,5 % (m/m)

Otras características de Lipiodol®:	
Yodo	37 % a 39 % (p/p) (es decir, 480 mg/ml)
Viscosidad	
a 37 °C	25 mPa.s
a 20 °C	50 mPa.s
Densidad	1,268 - 1,290 g/cm ³ a 20 °C, preferiblemente 1,28

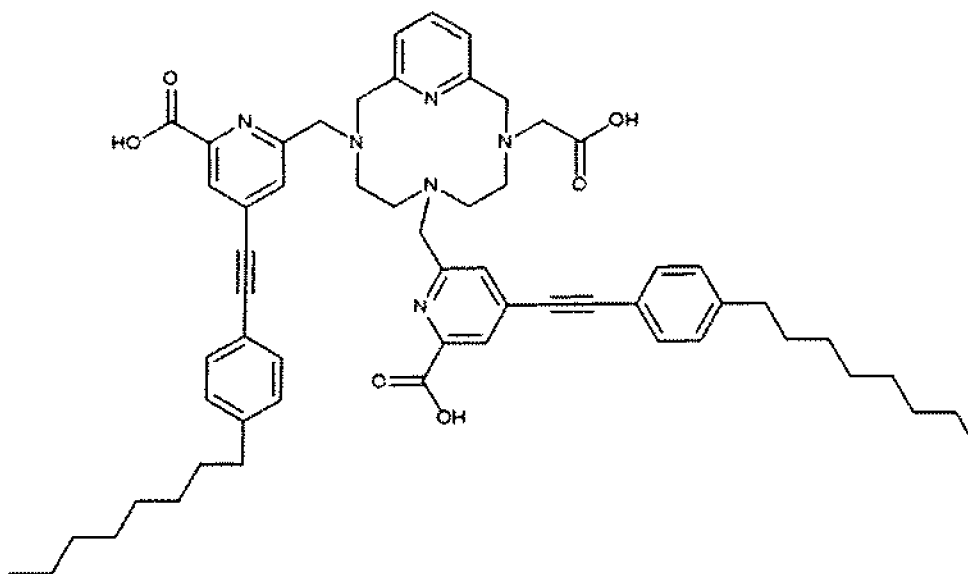
Compuestos de fórmula general (I)

- 5 **[0042]** Según una realización, los compuestos de fórmula general (I) están en forma de sal, preferiblemente en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

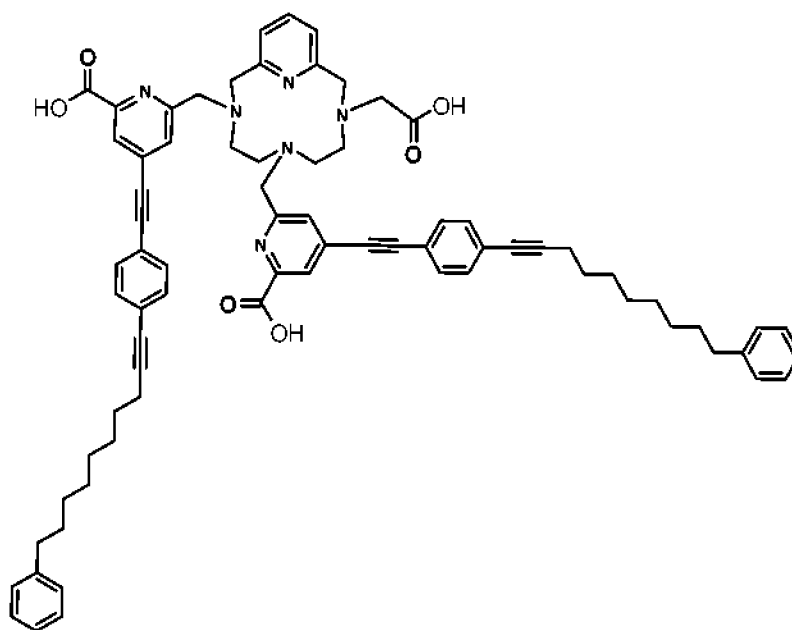
[0043] Por "sal farmacéuticamente aceptable" se designan en particular sales que permiten conservar las propiedades y la eficacia biológica de los compuestos según la invención. Ejemplos de sales farmacéuticamente
10 aceptables se pueden encontrar en Berge, et al. ((1977) J. Pharm. Sd, vol. 66, 1). Por ejemplo, los compuestos de fórmula general (I) están en forma de sal sódica o meglumina (1-Deoxi-1-(metilamino)-D-glucitol o N-metil-D-glucamina).

[0044] La invención se refiere también a los disolventes como los hidratos de compuestos de fórmula (I).
15

[0045] Según una realización, el compuesto de fórmula (I) se elige entre el grupo constituido por los compuestos siguientes:

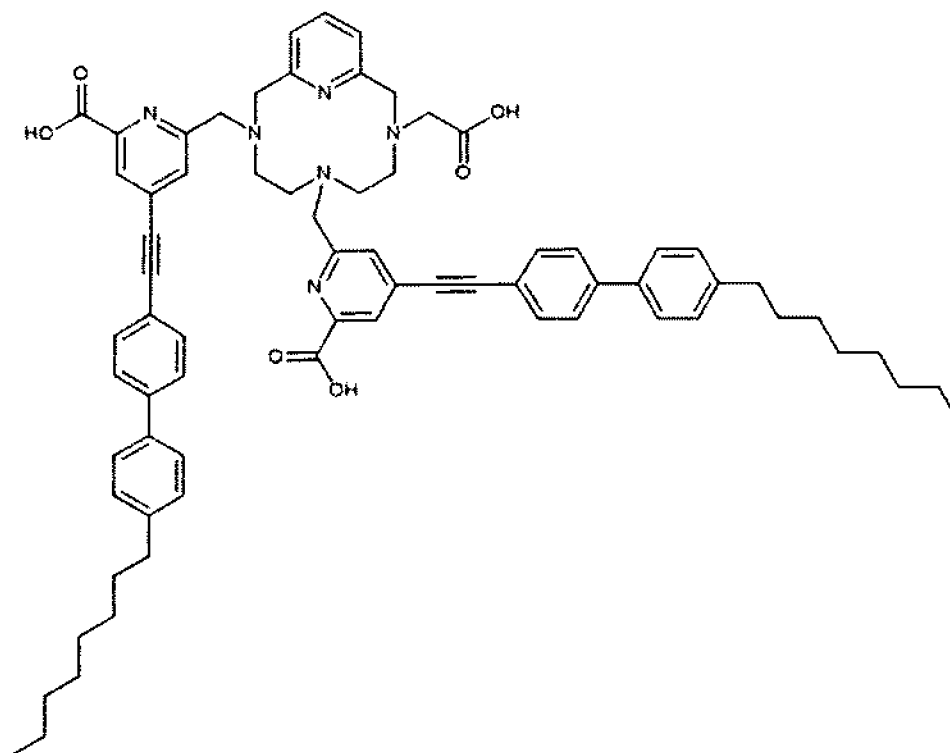


20 (este compuesto es el del ejemplo 11a y tiene la nomenclatura ácido 6,6'-((9-(carboximetil)-3,6,9-triaza-1(2,6)-piridinac- clodecafano-3,6-diil)bis(metileno))bis(4-((4-octilfenil)etil)picolínico))



(este compuesto es el del Ejemplo 11b y tiene la nomenclatura 6,6'-((9-(carboximetil)-3,6,9-triaza-1(2,6)-piridinaciclodecaféano-3,6-diilo) bis(metilen))bis(ácido 4-((4-(10-fenildec-1-in-1-il)fenil)etnil)picolínico))

5

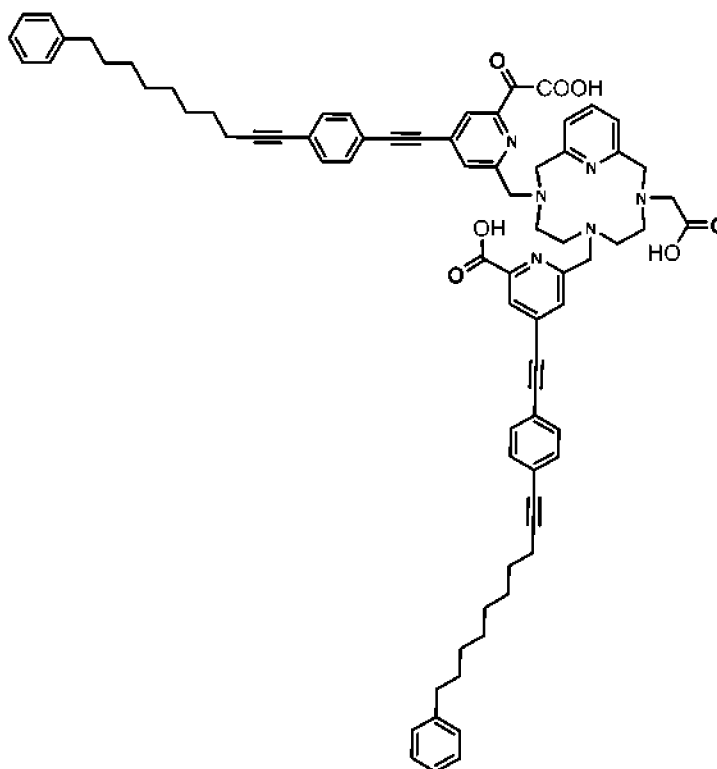


(este compuesto es el del ejemplo 11c y tiene la nomenclatura 6,6'-((9-(carboximetil)-3,6,9-triaza-1(2,6)-piridinaciclodecaféano-3,6-diilo) bis(metilen))bis(ácido 4-((4'-octil-[1,1'-bifenil]-4-il)etnil)picolínico) y una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10

[0046]

Según una realización particular, el compuesto de fórmula (I) es el siguiente compuesto:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 Complejos

[0047] La invención se refiere también a un complejo de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como se define anteriormente, con un elemento químico M, preferiblemente un metal.

10

[0048] Según una realización, los compuestos de fórmula general (I) están en forma de complejo neutro con los cationes a grados de oxidación III.

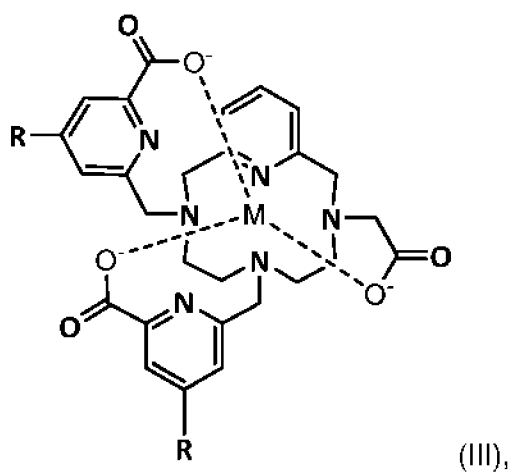
[0049] Según una realización, el elemento químico M es un catión metálico elegido entre el grupo constituido por cobre (II), galio (III), indio (III), escandio (III), itrio (III), samario (III), terbio (III), holmio (III), lutecio (III), actinio (III), manganeso, preferentemente itrio, lutecio, terbio, indio, galio, cobre y actinio. De manera aún más preferente, el elemento químico M es un catión metálico elegido entre el grupo constituido por el itrio (III), el lutecio (III), el cobre (II) y el actinio (III).

15

[0050] Preferiblemente, M es un radioelemento elegido entre los isótopos radiactivos de itrio, lutecio, terbio, indio, galio, cobre, actinio y manganeso. Según una realización particular, el elemento químico M es un radioelemento elegido entre el grupo constituido por $^{44}\text{Sc(III)}$, $^{47}\text{Sc(III)}$, $^{111}\text{In(III)}$, $^{152}\text{Tb(III)}$, $^{155}\text{Tb(III)}$, $^{149}\text{Tb(III)}$, $^{161}\text{Tb(III)}$, $^{64}\text{Cu(III)}$, $^{61}\text{Cu(III)}$, $^{67}\text{Cu(II)}$, $^{68}\text{Ga(III)}$, $^9\text{Y(III)}$, $^{153}\text{Sm(III)}$, $^{166}\text{Ho(III)}$, $^{177}\text{Lu(III)}$, ^{52}Mn y $^{225}\text{Ac(III)}$, preferentemente $^9\text{Y(III)}$, $^{177}\text{Lu(III)}$, $^{67}\text{Cu(II)}$, $^{225}\text{Ac(III)}$, $^{111}\text{In(III)}$, $^{152}\text{Tb(III)}$, $^{155}\text{Tb(III)}$, $^{149}\text{Tb(III)}$, $^{161}\text{Tb(III)}$ y $^{68}\text{Ga(III)}$.

25

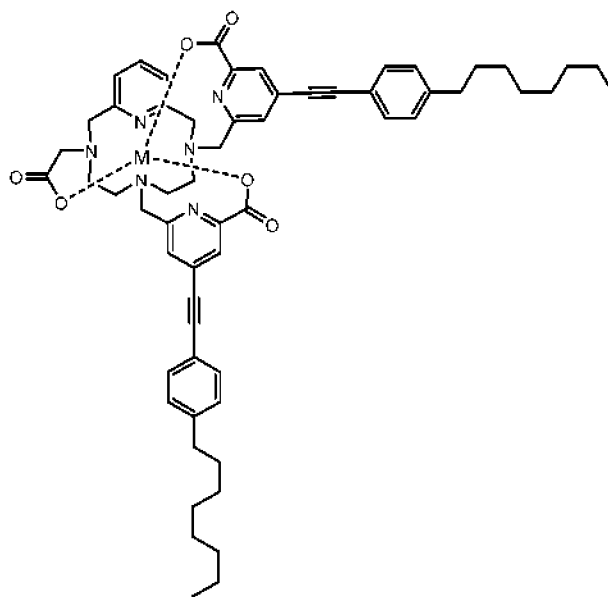
[0051] Según una realización, dicho complejo tiene la fórmula general (III) siguiente:



en la que el grupo R y M son tales como se definen anteriormente.

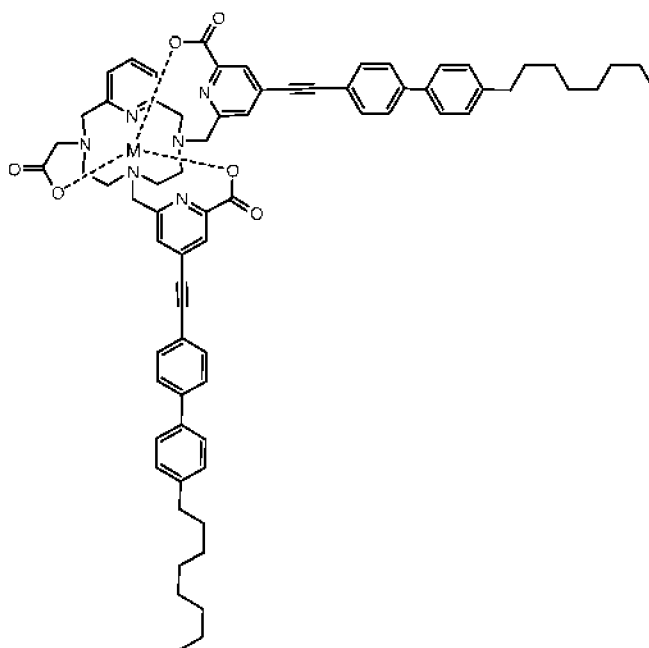
5 [0052] La síntesis de tales complejos se ilustra en los ejemplos 12 y 13.

[0053] Según una realización particular, el complejo de fórmula (III) se elige entre el grupo constituido por los complejos siguientes:

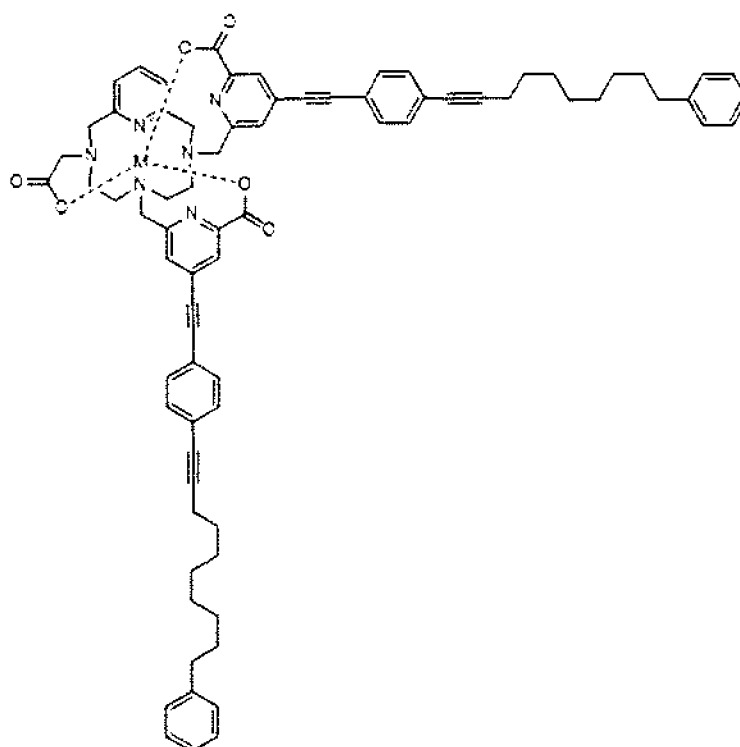


10

(este complejo de fórmula (III) se forma con el compuesto del ejemplo 11a)



(este complejo de fórmula (III) se forma con el compuesto del ejemplo 11c) y



5

(este complejo de fórmula (III) se forma con el compuesto del ejemplo 11b).

Composición farmacéutica

10

[0054] La invención se refiere igualmente a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) tal como se define anteriormente o un complejo de fórmula (III) tal como se define anteriormente, y eventualmente uno o varios excipientes(s) farmacéuticamente aceptables(s). La composición farmacéutica puede comprender un compuesto de fórmula (I) tal como se define anteriormente o un complejo de fórmula (III) tal como se define anteriormente, en un medio farmacéuticamente aceptable. A título de ejemplo, se puede citar como excipientes los radioprotectores o los antioxidantes. Se entiende por radiólisis una reacción química provocada por una radiación

15

ionizante y que es susceptible de iniciar o acelerar los mecanismos de degradación del radiofármaco. Un radioprotector tiene la propiedad de bloquear o limitar estos fenómenos de degradación radioquímica.

5 **[0055]** La composición farmacéutica puede comprender una fase oleosa, en particular un aceite yodado. Según una realización particular, la composición farmacéutica comprende además ésteres etílicos de ácidos grasos yodados del aceite de adormidera.

10 **[0056]** Según una realización, la composición farmacéutica según la invención comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Según otra realización, la composición farmacéutica según la invención no comprende excipiente.

15 **[0057]** Según una realización, la composición farmacéutica según la invención está constituida por un aceite yodado y compuestos o complejos según la invención. Típicamente, la composición farmacéutica según la invención está constituida por Lipiodol® y compuestos o complejos según la invención. El Lipiodol® está constituido por ésteres etílicos de ácidos grasos yodados del aceite de adormidera. Preferentemente, la composición farmacéutica según la invención está constituida por Lipiodol® y el compuesto del ejemplo 11b, o bien por Lipiodol® y el complejo del ejemplo 13a (es decir, complejo de itrio 90 del compuesto del ejemplo 11b) o 13c (es decir, complejo de lutecio 177 del compuesto del ejemplo 11b).

20 **[0058]** Preferentemente, la composición farmacéutica según la invención es radioopaca, y por lo tanto visible por radiografía de rayos X.

25 **[0059]** Según una realización particular, la composición farmacéutica es una composición inyectable. Según una realización, la composición farmacéutica según la invención se administra mediante inyección hepática intraarterial.

[0060] La invención se refiere a un complejo o a una composición farmacéutica tal como se define anteriormente, para su utilización en el tratamiento de los cánceres, en particular de los cánceres de hígado.

30 **[0061]** La invención se refiere también a un complejo o una composición farmacéutica tal como se define anteriormente, para su utilización en imágenes médicas.

35 **[0062]** La invención se refiere al uso de un complejo como se definió anteriormente para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

[0063] La invención se refiere también al uso de un complejo o una composición farmacéutica tal como se define anteriormente en imágenes médicas.

40 **[0064]** La invención se refiere a un procedimiento de tratamiento terapéutico de un paciente afectado por un cáncer, que comprende la administración a dicho paciente de un complejo o de una composición farmacéutica tal como se han definido anteriormente. En particular, dicho procedimiento de tratamiento no comprende etapa de tratamiento quirúrgico.

45 **[0065]** La invención se refiere también a un procedimiento de imágenes médicas de un tumor que comprende:

- una etapa de administración a un paciente afectado por un cáncer de un complejo o de una composición farmacéutica según la invención; y
- una etapa de detección del tumor por un procedimiento de imágenes médicas.

50 **[0066]** Por "cáncer" se entiende una proliferación celular anormal (también llamada tumor) en el seno de un tejido normal del organismo. Estas células cancerosas derivan todas de un mismo clon, célula iniciadora del cáncer que ha adquirido ciertas características que le permiten dividirse indefinidamente. En el curso de la evolución del tumor, algunas células cancerosas pueden migrar fuera de su lugar de producción y formar metástasis.

55 **[0067]** Entre los cánceres, se pueden citar en particular los cánceres de hígado, en particular los cánceres primarios de hígado, preferiblemente los hepatocarcinomas. Según una realización particular, podemos citar entre los cánceres, el hepatocarcinoma, el hemangioendotelioma epiteliode, el colangiocarcinoma, los tumores neuroendocrinos y las metástasis de otros cánceres como las metástasis del cáncer colorrectal.

60 **[0068]** Según una realización particular, el cáncer es un carcinoma hepatocelular en etapa intermedia, en adultos.

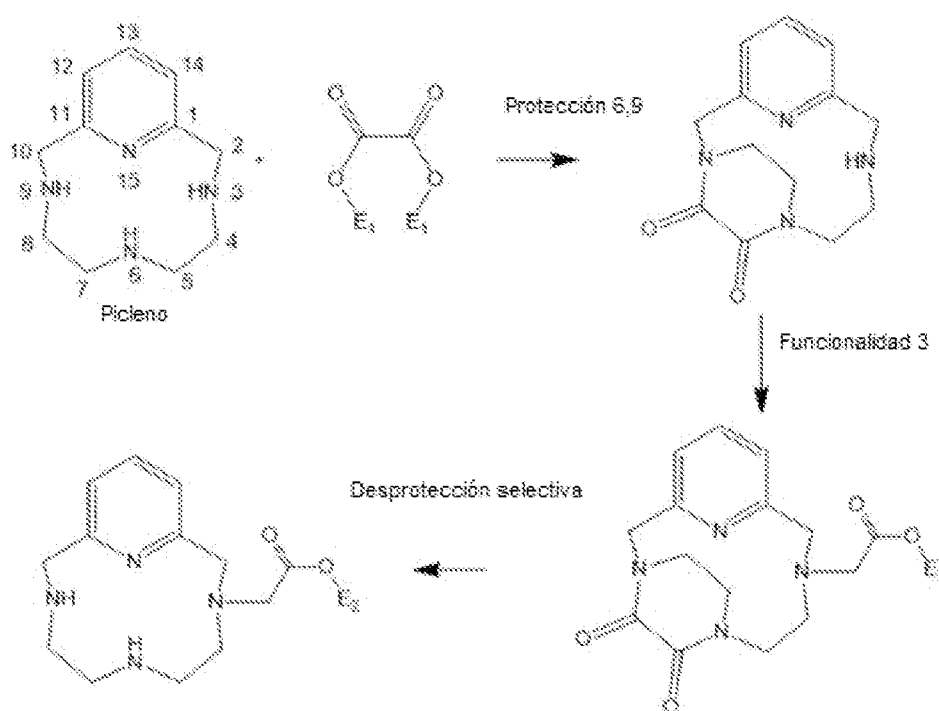
Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general (I) y radiomarcaje

65 **[0069]** La invención se refiere también a un procedimiento de preparación para los compuestos de fórmula

general (I) según la invención.

[0070] En este procedimiento de preparación, las etapas de desprotección son conocidas por el experto en la materia y corresponden a reacciones clásicas de hidrólisis de una amida. Las etapas de funcionalización también son conocidas por el experto en la materia y corresponden a reacciones de alquilación clásicas (véase Loic Bellouard J CHEM S Perkin 1, (23), 1999, páginas 3499-3505).

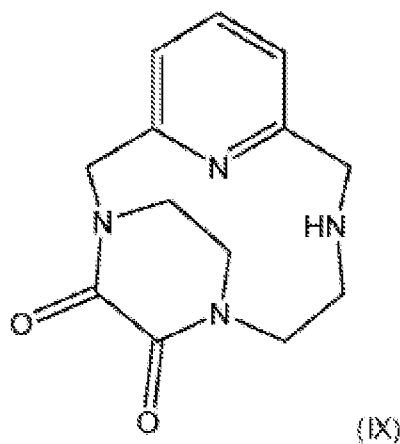
[0071] Este procedimiento de preparación se basa ventajosamente en la reacción de un diéster del ácido oxálico sobre el piceno que permite bloquear dos átomos de nitrógeno del piceno (N-6 y N-9) con el fin de poder intervenir selectivamente sobre el tercer átomo (N-3) dejado libre. Después de la funcionalización del nitrógeno en la posición -3, la desprotección del grupo oxalamida conduce a un piceno sustituido en la posición -3 de forma controlada, según el siguiente esquema 1:



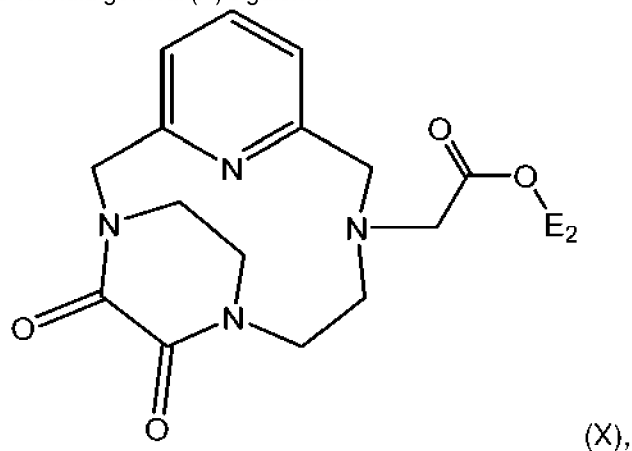
Esquema 1

[0072] Según una realización, la etapa de protección se realiza en presencia de metanol.

[0073] La invención se refiere a un procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula general (I) que comprende una etapa de funcionalización de un compuesto de fórmula general (IX) siguiente:



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



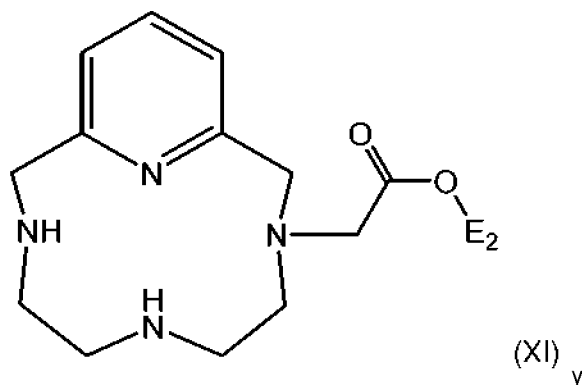
5

en la que E2 es un grupo protector alquilo en C1-C4 que puede elegirse, por ejemplo, en el grupo constituido por metil, etil, isopropilo y terbutilo.

[0074] Dicho procedimiento de preparación comprende además:

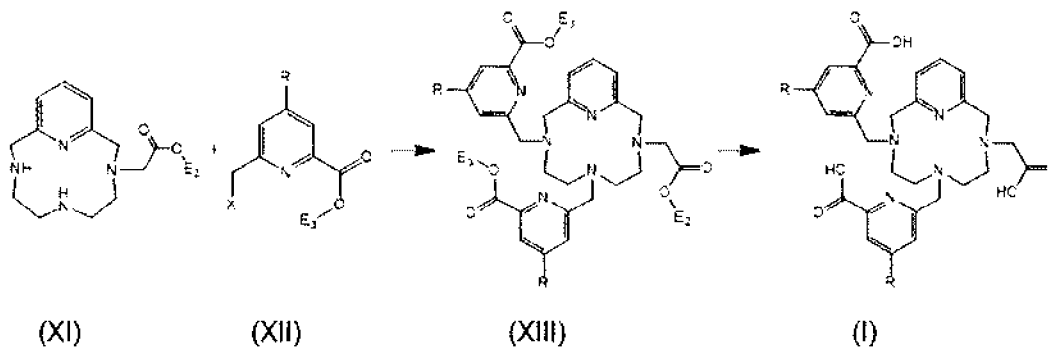
10

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



15

- una etapa de funcionalización del compuesto de fórmula general (XI) según el esquema 2, para obtener un compuesto de fórmula general (I) tal como se define anteriormente

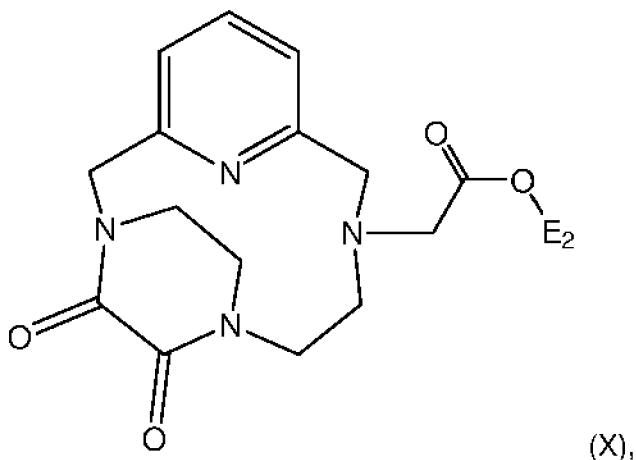


20

Esquema 2

[0075] E1, E2, E3 son grupos protectores alquilo en C1-C4 que pueden, por ejemplo, seleccionarse independientemente en el grupo constituido por metil, etilo, isopropilo y terbutilo.

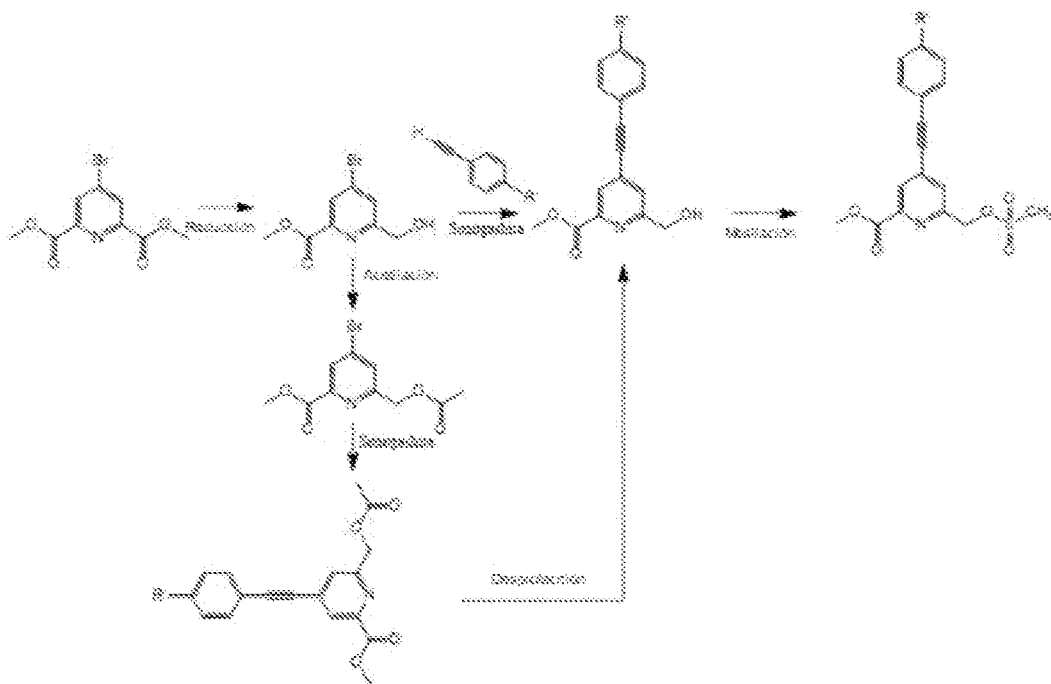
[0076] La solicitud también describe un compuesto de fórmula general (X) siguiente:



5

en la que E2 es un grupo protector alquilo en C1-C4 que puede elegirse, por ejemplo, en el grupo constituido por metil, etil, isopropilo y terbutilo.

[0077] Según una realización particular del procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I), la preparación de un intermedio picolinato sustituido se realiza mediante un derivado bromado en la posición -4, lo que permite, mediante una reacción de acoplamiento con un alquino, catalizada con paladio (reacción llamada de Sonogashira, Comprehensive Chirality, Volumen 4, Páginas 18-32, 2012), instalar el residuo elegido, según el siguiente esquema 3:

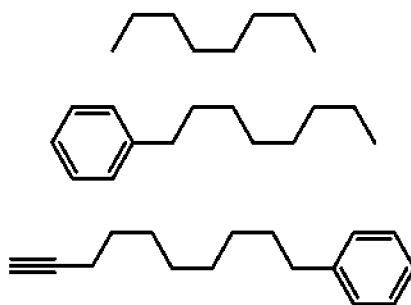


15

Con R' siendo un grupo de fórmula siguiente $-L1-(CH_2)_n-L2$, donde

- L1 representa a Ph o $-C(=O)-$ o CH_2 ,
- 20 - L2 representa a H o Ph o alquilfenilo, y
- n está comprendido entre 4 y 12.

[0078] Preferentemente, R' es uno de los siguientes radicales:



- [0079]** La invención se refiere también a un procedimiento de radiomarcaje de compuestos de fórmula general (I). Dicho procedimiento de radiomarcaje se realiza preferentemente a un pH comprendido entre 5 y 9, preferentemente entre 5 y 7, preferentemente 5,2 para permitir la complejación. Según una realización particular, dicho radiomarcaje se realiza en presencia de tampón acetato para ajustar el pH y permitir así la complejación. Según una realización, el radiomarcaje se realiza en presencia de agua o alcohol, como el etanol, o sus mezclas.
- [0080]** El radiomarcaje se realiza a una temperatura comprendida entre 60 °C y 100 °C, preferentemente entre 80 °C y 100 °C, preferentemente 80 °C.
- [0081]** Los resultados de radiomarcaje se presentan en la tabla 1 mostrada a continuación. La pureza radioquímica del complejo según la invención después de la complejación con itrio 90 se expresa como porcentaje de la radiactividad total comprometida. El porcentaje de extracción del complejo radiomarcado en el Lipiodol® representa la fracción de la radiactividad total que se extrae en la fase oleosa.

Tabla 1

Ligando	Complejo 90Y	RCP %	Lipiodol® Extracción %
Ejemplo 11a	Ejemplo 15	99,7	92,9
Ejemplo 11c	Ejemplo 14	92,7	89,5
Ejemplo 11b	Ejemplo 13a	98,1	90,0
Ligando 1.10 ⁻³ M RCP: pureza radioquímica			

- [0082]** Estos datos demuestran la eficacia del radiomarcaje de los ligandos según la invención y que los complejos de radiomarcados según la invención tienen una alta afinidad para la fase oleosa.
- [0083]** Al final de las operaciones de radiomarcaje, los complejos radiomarcados incorporados a la fase oleosa se someten a una prueba de estabilidad en el suero humano. Para ello, las soluciones oleosas se incuban a 37 °C bajo agitación moderada en presencia de suero humano.
- [0084]** La distribución de la radiactividad en la fase oleosa y en el suero se mide a intervalos regulares para determinar la fracción de radiactividad que se difunde hacia el suero en función del tiempo. Se establecen así curvas de extracción que permiten evaluar el comportamiento de los diferentes productos y compararlos. Estas pruebas se describen en el ejemplo 16.

Descripción de las figuras

- [0085]**
- Figura 1: Liberación de itrio 90 o de indio 111 para los compuestos de los ejemplos 13a y 13b respectivamente en la fase acuosa (suero fisiológico).
- Figura 2: Liberación de itrio 90 en el suero humano (fase acuosa) para los compuestos de los ejemplos 13a, 14 y 15.
- Figura 3: Liberación de itrio 90 en el suero humano (fase acuosa) para el compuesto comparador 2.
- Figura 4: Liberación de itrio 90 en el suero humano (fase acuosa) para los compuestos según la invención de los ejemplos 13a, 14 y 15; y para los compuestos comparadores 3 a 5.
- Figura 5: Evaluación de la proporción de la dosis captada por el tumor con respecto al hígado sano para el compuesto del ejemplo 13a.

Figura 6: Resultados de biodistribución del compuesto del ejemplo 13a comparado con el compuesto del ejemplo 13b,

Porcentaje de dosis inyectada por órgano.

Figura 7: Liberación de lutecio 177 en el suero humano y en el suero fisiológico para el compuesto según la invención del ejemplo 13c.

[0086] Los ejemplos siguientes se dan a título ilustrativo de la presente invención.

EJEMPLOS

Materiales y procedimientos

Radiomarcage de ligandos, síntesis de complejos calor:

15 [0087] El cloruro de itrio-90 se compra a PerkinElmer Life Sciences, el indio-111 a Curium. El lutecio- 177 nca (no carrier added) es suministrado por ITM. Las radiactividades puestas en juego en estos ejemplos están comprendidas entre 28 pCi y 8,51 mCi para el itrio (1,04 - 314,87 MBq) y 4,71 mCi (174 MBq) para el indio, 673 MBq para el lutecio.

20 [0088] Los productos (disolventes HPLC, tampones, etc.) se utilizan tal cual, sin purificación adicional. A menos que se especifique lo contrario, el ligando se solubiliza en etanol.

[0089] Los experimentos se realizaron en frascos de vidrio de borosilicato engastados. Los frascos se han calentado en un bloque calefactor Bioblock que permite calentar hasta 6 frascos. Cuando se necesitaba agitación, se usaba un vórtice Lab Dancer S40 (VWR). Las centrifugaciones se realizaron con una centrifugadora MF 20-R (Awel).

[0090] Las radiactividades se medían en un activímetro CRC-127R (Capintec), cuya calibración se realizaba cada mañana.

30 [0091] Los controles de calidad se realizaron mediante cromatografía de película fina (CCM) sobre papel Whatman 1, con una mezcla MeOH/NEt₃ 0,1 % como eluyente. Las Purezas Radioquímicas se determinan con ayuda de un fosfoimaging Cyclone (Perkin Elmer), con ayuda del software Opticant.

[0092] Los análisis por cromatografía en fase líquida de alto rendimiento (HPLC) descritos según el procedimiento 10 se realizan en una cadena HPLC Dionex Ultimate 3000 equipada con un detector de barra de diodos y un detector radiocromatográfico fLumo (Berthold), controlado por el software Chromeleon.

[0093] En los procedimientos de síntesis descritos a continuación, los productos comerciales así como los disolventes provienen esencialmente de las sociedades Sigma-Aldrich®, Merck y VWR®. La temperatura ambiente está comprendida entre 20 °C y 25 °C. Las evaporaciones de los disolventes se realizan a presión reducida, con ayuda de un evaporador Buchi R-210, a temperaturas de alrededor de 40 °C.

[0094] Las purificaciones por flash cromatografía se realizan utilizando cartuchos de sílice de gel irregular o de óxido de aluminio neutro de la marca Buchi (40 g, 80 g, 120 g, 220 g o 440 g) con los siguientes aparatos:

- CombiFlash NextGen 300+ de Teledyne Isco® equipado con un detector UV de 200 a 400 nm o UV-visible de 200 a 800 nm
- Reveleris X2 de Buchi equipado con un detector UV o UV-Vis (200 a 850 nm) y un detector evaporativo de difusión de luz (DEDL).

[0095] Las purificaciones en columnas HPLC preparatorias se realizan en la PuriFlash F4250 de Interchim® equipada con un detector UV de 200 a 600 nm y un DEDL según el procedimiento 11.

[0096] Los análisis y el seguimiento de la reacción son realizados por CCM en una cuba saturada por los vapores del disolvente de elución. El soporte utilizado es sílice en gel sobre placa de vidrio de granulometría 60Å con indicador fluorescente F254 o óxido de aluminio básico sobre placa de vidrio o neutro sobre placa de aluminio de granulometría 60Å con indicador fluorescente F254 de la marca Merck®. La relación frontal (Rf) de los compuestos se define mediante el siguiente cálculo:

$$Rf = \frac{\text{Distancia línea de depósito-compuesto}}{\text{Distancia línea de depósito-frente de disolvente}}$$

[0097] Los análisis y el seguimiento reactivo también se realizan mediante cromatografía en fase líquida de alto rendimiento en una cadena Agilent de la serie 1200 equipada con un detector UV o UV/Tornillo G1315D dad SL y se tratan con el software EMPOWER® o en una cadena Shimadzu LCMS-2020 equipada con un detector UV o UV/Tornillo SPD-M30A y un espectrómetro de masas cuatripolar y luego se tratan con el software Labsolution. La muestra introducida a partir del cromatógrafo líquido es entonces pulverizada e ionizada bajo presión atmosférica por el electrospray (ESI) en forma positiva (ES+) o negativa (ES-). También se realizan infusiones en HPLC Ultimate 3000 RS de ThermoFisher® con inyecciones de 5 mL/min y detección en masa por trampilla iónica amaZon X de Bruker®. Los resultados se expresan mediante la relación masa/carga (m/z).

Procedimientos de análisis y control de reacciones

[0098] Se han utilizado diferentes procedimientos de análisis y de control de reacciones para cada uno de los compuestos. Se describen a continuación y se especificarán para cada resumen.

Procedimiento 1: HPLC (Cromatografía de Fase Líquida de Alto Rendimiento)

[0099] Instrumento: Agilent HP1200; Columna: Waters: Xbride Amide 3,5 µm; 4,6 x 150 mm; eluyente A: Acetonitrilo, eluyente B: Tampón formiato 10mM pH=3,3; caudal 1.0mUmin; Temperatura: 25 °C; inyección: 10 µL; Longitud de onda 254 nm; gradiente:

Tiempo (minutos)	%A	%B
0	95	5
15	60	40
18	95	5
20	95	5

Procedimiento 2: LCMS (Cromatografía de Fase Líquida de Alto Rendimiento/Masa)

- 5 **[0100]** Instrumento: LC/MS Shimadzu; Columna: Waters: Kinextex C8 100x2,1 mm 1,7 mm; eluyente A: agua/ácido trifluoroacético (TFA) 0,05%, eluyente B: Acetonitrilo; caudal 0.5mL/min; Temperatura: 30 °C; inyección: 1µL; Longitud de onda 210 nm; gradiente:

Tiempo (minutos)	%A	%B
0,01	50	50
5,00	5	95
10,00	5	95
10,01	50	50
15,00	50	50

Procedimiento 3: LCMS

10

- [0101]** Instrumento: LC/MS Shimadzu; Columna: ThermoFisher: Hypersil Gold 50 x 2.1 mm 1.9mm; eluyente A: agua/ácido fórmico 0,1% (v/v), eluyente B: Acetonitrilo; caudal 0.5mL/min; Temperatura: 60 °C; inyección: 1µL; Longitud de onda 260 nm; gradiente:

Tiempo en min	% solución A	% solución B	Caudal (ml/min)
0	75	25	0.5
1	75	25	0.5
11	0	100	0.5
13	0	100	0.5
14	75	25	0.5
20	75	25	0.5

15

Procedimiento 4: LCMS

- [0102]** Instrumento: LC/MS Shimadzu; Columna: ThermoFisher: Symmetry C18 150 x 4,6 mm 5mm; eluyente A: agua/aci- de trifluoroacético 0,05% (v/v), eluyente B: Acetonitrilo; caudal 1mL/min; Temperatura: 25 °C; inyección: 20 1µL; Longitud de onda 260 nm; gradiente:

Tiempo en min	% solución A	% solución B	Caudal (ml/min)
0	98	2	1
12	0	100	1
20	0	100	1
25	98	2	1
30	98	2	1

Procedimiento 5: LCMS

- [0103]** Instrumento: LC/MS Shimadzu; Columna: Waters: Kinextex C8 100x2,1 mm 1,7 mm; eluyente A:

ES 2 979 354 T3

agua/ácido fórmico 0,3 % (v/v); eluyente B: Acetonitrilo; caudal 0.5mL/min; Temperatura: 30 °C; inyección: 1µL; Longitud de onda 274 nm; gradiente:

Tiempo (minutos)	%A	%B
0,01	80	20
0.5	80	20
5	50	50
5.5	50	50
6.0	80	20
8,0	80	20

5 Procedimiento 6: LCMS

[0104] Instrumento: LC/MS Shimadzu; Columna: Kinextex C8 100x2,1 mm 1,7 mm; eluyente A: agua/ácido fórmico 0,3 % (v/v), eluyente B: Acetonitrilo; caudal 0.5mL/min; Temperatura: 30 °C; inyección: 1µL; Longitud de onda 274 nm; gradiente:

Tiempo (minutos)	%A	%B
0,01	40	60
0.5	40	60
8,0	25	75
10.0	10	90
10.5	10	90
11.000	40	60
13,00	40	60

10

Procedimiento 7: LCMS

[0105] Instrumento: LC/MS Shimadzu; Columna: Accucore C30 150x2,1 mm 2,6m; eluyente A: agua/ácido fórmico 0,3 % (v/v), eluyente B: Acetonitrilo; caudal 0,6 mL/min; Temperatura: 40°C; inyección: 1µL; Longitud de onda 320 nm; gradiente:

15

Tiempo en minutos	% A	% B
0,01	50	50
5,00	5	95
10,00	5	95
10,01	50	50
15,00	50	50

Procedimiento 8: LCMS

[0106] Instrumento: LC/MS Shimadzu; Columna: Hypersil GOLD Thermo Scientific 150x3mm 3mm; eluyente A: agua/ácido fórmico 0,1 % (v/v); eluyente B: Acetonitrilo/ácido fórmico 0,1% (v/v); caudal 1 mL/min; Temperatura: 60 °C; inyección: 1 µL; Longitud de onda 320 nm; gradiente:

20

Tiempo en minutos	% A	% B
0,01	50	50
11,00	0	100
13,00	0	100
16,00	50	50
20,00	50	50

Procedimiento 9: LCMS

- 5 **[0107]** Instrumento: LC/MS Ultimate 3000 RS/ amaZon X; Columna: Waters, Symmetry C18 50*2.1 mm 3.5 m; eluyente A: agua/ácido trifluoroacético 0,05 % (v/v); eluyente B: Acetonitrilo; caudal 0.208mL/min; Temperatura: 60 °C; inyección: 1 µL; gradiente:

Tiempo en minutos	% A	% B
0,01	98	2
4,00	0	100
6.70	0	100
14,00	98	2
20.70	98	2

10 Procedimiento 10: HPLC

- [0108]** Instrumento: HPLC Dionex Ultimate 3000; Columna: ThermoFisher, Accucore C18 100 x 3 mm, 2,6 µm; eluyente A: agua; eluyente B: Acetonitrilo; caudal 0.4mL/min; Temperatura: 25 °C; gradiente:

Tiempo en minutos	% A	% B
0	100	0
3,00	100	0
20,00	10	90
25.00	10	90
26.00	100	0
30.00	100	0

15

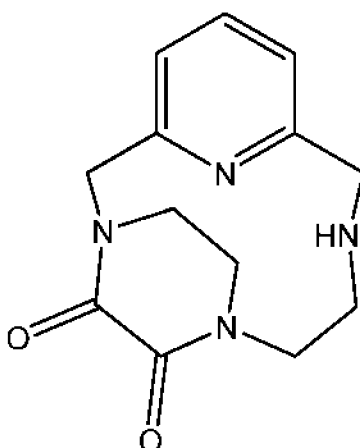
Procedimiento 11: HPLC Prep (purificación en columna preparatoria)

- [0109]** Instrumento: PuriFlash F4250; Columna: Waters, Symmetry C18 150*30mm 5 µm; eluyente A: agua/ácido trifluoroacético 0,05 % (v/v); eluyente B: Acetonitrilo; caudal 40 mL/min; Temperatura: ambiente; inyección: 2 mL

EJEMPLO 1: síntesis del macrociclo monoalquilado metil 2-(3,6,9-triaza-1(2,6)-piridinaciclodecafedano-3-yl)acetato

- 25 Ejemplo 1a: Síntesis de 5-aza-1(1,4)-piperazina-3(2,6)-piridinacicloheptafano-12,13-diona

[0110]



Fórmula química: $C_{13}H_{16}N_4O_2$
 Peso molecular: 260,30

5

[0111] El picleno base (Inorganic Chemistry, Volumen: 36, Issue: 14, Páginas: 2992-3000; 10g, 0.047mol) se disuelve en 400 mL de metanol y luego se añade agitando una solución de dietiloxalato (Sigma Aldrich, 1,01 equiv) disuelto en 200 mL de metanol bajo una atmósfera inerte durante 20 min. La agitación de la mezcla continúa a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, el disolvente se evapora al vacío.

10

Obtención de un sólido blanco m= 12,7 g

Rendimiento = cuantitativo

Soporte: Óxido de aluminio básico

Eluyente: diclorometano/metanol (9 :1)

15

Rf= 0,66

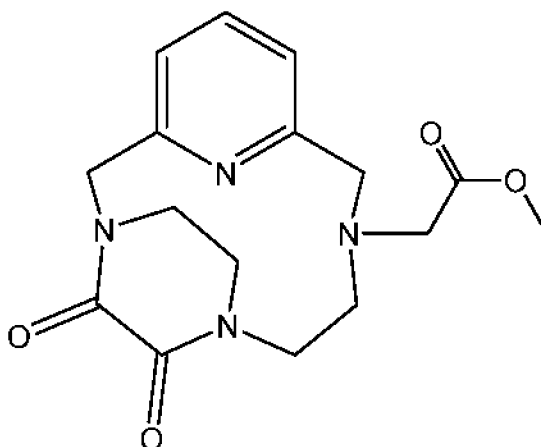
Procedimiento HPLC: 1

Tr (tiempo de retención) = 9,0 min

Ejemplo 1b: síntesis de metilo de 2-(1²,1³-dioxo-5-aza-1(1,4)-piperazina-3(2,6)-piridinacicloheptafano-5-yl)acetato

20

[0112]



25

Fórmula química: $C_{16}H_{20}N_4O_4$
 Peso molecular: 332,36

[0113] El intermedio obtenido en el ejemplo 1a (10,3 g, 0,040 mol) se pone en suspensión en 260 mL de acetonitrilo y se añaden 1,55 equivalentes de K_2CO_3 a la suspensión. La mezcla así formada se agita en una atmósfera inerte durante 15 minutos. 1,01equiv de bromoacetato de metilo (Aldrich; referencia: 147910-100G) disuelto en 260 mL de acetonitrilo se añaden al goteo en atmósfera inerte durante 30 minutos y se dejan agitar durante 3 horas. A continuación, el disolvente se evapora al vacío para obtener un aceite.

30

[0114] El aceite crudo se disuelve en 970 ml de acetato de etilo y las sales se extraen con 35 ml de agua. La fase orgánica se seca en Na_2SO_4 , se filtra y luego se evapora el disolvente.

[0115] Se obtiene un sólido blanco $m = 13,5 \text{ g}$.

Rendimiento = cuantitativo

Soporte: Óxido de aluminio básico

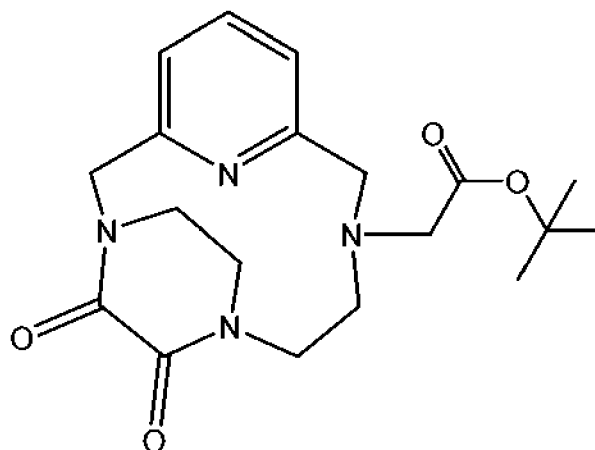
Eluyente: diclorometano/metanol (9 : 1)

$R_f = 0,85$

Procedimiento HPLC: procedimiento 1

$\text{Tr} = 2,7 \text{ min}$

Ejemplo 1b': síntesis de t-butil-2-(1²,1³-dioxo-5-aza-1(1,4)-piperazina-3(2,6)-pyridinacy-cloheptaphane-5-yl)acetato



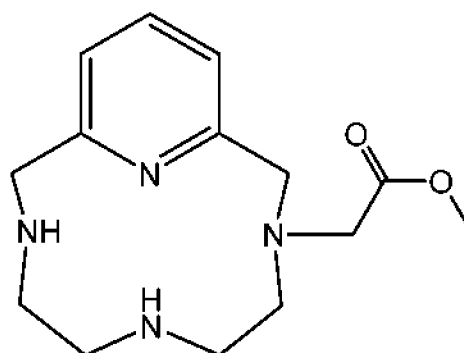
[0117] La síntesis se realiza según el procedimiento descrito en el ejemplo 1b utilizando el bromacetato de t-butilo (124230-10G, Aldrich) en lugar del bromoacetato de metilo en el proceso descrito en el ejemplo 1b.

[0118] Se obtiene así un aceite amarillo.

$m = 710 \text{ mg}$.

Rendimiento = 99 %.

Ejemplo 1c: síntesis de metilo 2-(3,6,9-triaza-1(2,6)-piridinaciclodecafano-3-yl)acetato



Fórmula química: $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$

Peso molecular: 278,36

[0120] Una solución de 13,3 g del intermedio descrito en el ejemplo 1b y 11 mL de ácido sulfúrico 98 % diluido en 265 mL de metanol se calientan al reflujo durante 18 h. La solución se enfría a temperatura ambiente antes de añadir 138 ml de resina Amberlyst® A21 (Aldrich; referencia 216410-1KG) y luego se deja agitar durante 30 minutos. La solución se filtra y la resina se enjuaga con metanol.

[0121] El aceite se lava tres veces con 50 ml de éter etílico para eliminar el dimetiloxalato.

[0122] El aceite se solubiliza en diclorometano, se seca en MgSO_4 , luego se filtra y el disolvente se evapora.

[0123] El producto bruto se purifica mediante cromatografía flash utilizando un cartucho de óxido de aluminio neutro de 440 g con un gradiente de diclorometano/metanol.

Obtención de un sólido blanco $m = 4,81\text{g}$

Rendimiento = 43 %

Soporte: Óxido de aluminio neutro

Eluyente: diclorometano/metanol (9 : 1)

$R_f = 0,46$

Procedimiento HPLC: 1

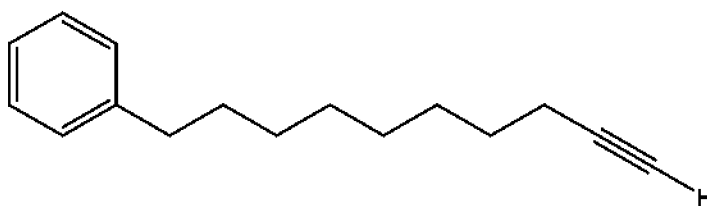
Tr = 6,6 min

[0124] Los siguientes ejemplos 2, 3 y 4 presentan la síntesis de los alquinos.

EJEMPLO 2: síntesis de 1-etinil-4-(10-fenildec-1-yn-1-yl)benceno

Ejemplo 2a: síntesis de dec-9-yn-1-ylbenceno

[0125]



Fórmula química: $\text{C}_{16}\text{H}_{22}$

Peso molecular: 214,35

[0126] El complejo de acetilendiamina de litio (Aldrich, referencia 186155, 1444mg 2 equiv.) se diluye en 66 mL de una mezcla de pentano/DMSO [7:3]. La solución se agita y desgasifica dos veces con nitrógeno y luego se enfría a 0 °C. Se añade 1- bromo-8-feniloctano (Interchim, pureza 95%; referencia OR8184; 2000 mg; 7,06 mmol) en solución en 7 mL de la mezcla DMSO/ Et_2O [1:1] y luego el medio de reacción se agita fuertemente a temperatura ambiente durante 22 horas. La solución se enfría a 0 °C y luego se añaden con precaución 160 mL de solución saturada de NH_4Cl . El producto se extrae con 2x160mL de dietil éter, se seca en sulfato de sodio (Na_2SO_4), se filtra y se concentra en seco. El aceite amarillo bruto se purifica por cromatografía flash con un cartucho de sílice (40 g, Buchi; referencia 14000024) con un gradiente de heptano/diclorometano.

Obtención de un líquido incoloro

[0127]

Rendimiento = 90 %

Soporte: Sílice

Eluyente: Heptano

$R_f = 0,34$

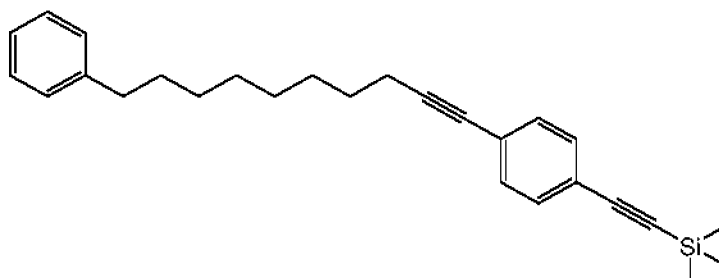
Procedimiento LCMS: 2

Tr = 3,9 min

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.29 (m, 2H, fenil), 7.19 (m, 3H, fenil), 2.62 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H, R- CH_2 -fenil), 2.20 (td, $J = 6.9\text{Hz}$ & $J = 2.6\text{Hz}$, 2H, R- CH_2 -alcina), 1.95(t, $J = 2.7\text{Hz}$ 1H, $-\text{C}=\text{CH}$), 1.67-1.35 (m, 12H, cadena lipófila).

Ejemplo 2b: síntesis de trimetil((4-(10-fenildec-1-yn-1-yl)fenil)etil)silano

[0128]



Fórmula química: $C_{27}H_{34}Si$
Peso molecular: 386,65

5

[0129] El ((4-bromofenil)etnil)trimetilsilano (2000 mg, 7,90 mmol; Aldrich, referencia 494011) se diluye en 19 mL de diisopropilamina y luego se añade 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,02 equivalentes; Aldrich), referencia 697230), yoduro de cobre (0,06 equivalentes; Aldrich, referencia 03140) y trifenilfosfina (0,04 equivalentes; Aldrich, referencia T84409). La solución se desgasifica en una atmósfera inerte y luego se calienta a 90 °C. El alquino obtenido en el ejemplo 2a (1,1 equivalente) se añade a través de un septum y luego el medio de reacción se agita en caliente durante 19 horas. La solución se enfría a temperatura ambiente, se filtra en papel de lija y los residuos se enjuagan con éter dietílico. El filtrado se concentra en seco a presión reducida. El residuo se recoge con éter dietílico, se lava con una solución de NaCl saturada, se seca en $MgSO_4$, se filtra y se concentra en seco. El líquido negro se adsorbe sobre gel de sílice 60A (Merck; referencia: 1.09385.2500) y purificado en un cartucho de sílice (40 g; Buchi, referencia 14000024) eluyendo con una mezcla de heptano/diclorometano.

Se obtiene un líquido incoloro de masa $m = 1418\text{mg}$

Rendimiento = 93 %

20 Soporte: Sílice

Eluyente: Heptano/Diclorometano (80 :20)

$R_f = 0,27$

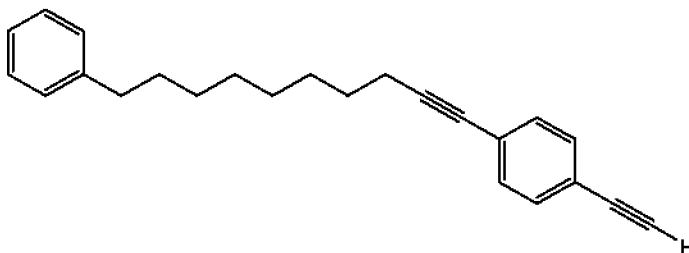
Procedimiento LCMS: 2

Tr = 5,9min

25 1H RMN (60 MHz, $CDCl_3$): δ 7.31 & 7.18 (m, 9H, fenil), 2.62 & 2.26 (m, 4H, R- CH_2 -fenil & R- CH_2 -alcina), 1,33 (m, 12H, 6 CH_2 cadena alquilo), 0,22 (s, 9H, 3 $\times$ CH_3 del TMS).

Ejemplo 2c: 1-etnil-4-(10-fenildec-1-in-1-yl)benzene

30 **[0130]**



Fórmula química: $C_{24}H_{26}$
Peso molecular: 386,65

35

[0131] El intermedio obtenido en el ejemplo 2b (1418 mg, 3,67 mmol) se diluye con 2,2 mL de tetrahidrofurano anhidro. La solución se enfría en un baño de agua/hielo y luego se añaden 4,4 mL (1,2 ml) de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en el THF (Aldrich, referencia 216143) gota a gota a través de un septum con una jeringa y una aguja. El medio de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Luego se añaden 12 mL de agua antes de realizar 3 extracciones con 20 mL de dietil éter para extraer el producto. Las fases orgánicas son reunidas y se secan en Na_2SO_4 , se filtran y se concentran en seco. El líquido amarillo así obtenido se purifica en un cartucho de sílice (40 g, Buchi, referencia 14000024) eluyendo con heptano.

Se obtiene un líquido incoloro de masa $m = 773\text{ mg}$

45 Rendimiento = 67 %

Soporte: Sílice

Eluyente: Heptano/Diclorometano (80 :20)

$R_f = 0,43$

Procedimiento LCMS: 2

Tr = 4,9min

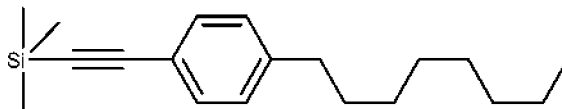
¹H NMR (60 MHz, CDCl₃) : δ7.47-7.18 (m, 9H, fenilo), 3,08 (s, 1H, CH alquino), 2.70-2.27 (m, 4H, R-CH₂-fenilo & R-CH₂-alquino), 1,33 (m, 12H, 6xCH₂ cadena alquílica).

5

EJEMPLO 3: síntesis de 1-etinil-4-octilbenceno

Ejemplo 3a: síntesis de trimetil((4-octilfenil)etinil)silano

10 [0132]



Fórmula química: C₁₉H₃₀Si

Peso molecular: 286,53

15

[0133] El 1-bromo-4-n-octilbenceno (3000mg, 11.14mmol, 1 equiv. ; Alfa Aesar, referencia A14676.06) se diluye en 27 mL de diisopropilamina, luego se añaden 0.02 equivalente de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno (Aldrich, referencia 697230), 0.06 equivalente de yoduro de cobre (Aldrich, referencia 03140) y 0.04 equivalente de trifenilfosfina (Aldrich, referencia T84409). La solución se desgasifica en una atmósfera inerte y luego se calienta a 85 °C antes de agregar trimetilsililetina (1,1 equivalente; Aldrich, referencia 218170) a través de un septum. El medio de reacción se calienta durante 19 horas y luego se enfría a temperatura ambiente, se filtra sobre papel de lija y las sales se enjuagan con éter dietílico. El filtrado se concentra en seco a presión reducida. El residuo se recoge con éter dietílico y luego se lava con una solución de NaCl saturada. La fase orgánica se seca en MgSO₄, se filtra y el disolvente se evapora. Se obtiene un líquido negro que se adsorbe sobre gel de sílice 60 (Merck, referencia 1.09385.2500) y se purifica sobre un cartucho de sílice 80 g con un gradiente de eluyente heptano/diclorometano.

Se obtiene un líquido amarillo m = 2371mg

Rendimiento = 74 %

30 Soporte: Sílice

Eluyente: Heptano

R_f = 0,43

Procedimiento LCMS: procedimiento 3

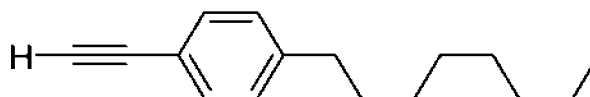
Tr = 9,9min

35 IR:

Enlace	Tipo de enlace	Tipo de específico de enlace	Pico de absorción cm ⁻¹	Apariencia
ν C-C	C ≡ C	Alquino disustituido	2157cm ⁻¹	Pico bajo

Ejemplo 3b: síntesis de 1-etinil-4-octilbenceno

40 [0134]



Fórmula química: C₁₆H₂₂

Peso molecular: 214,35

45

[0135] El intermedio obtenido en el ejemplo 3a (2254 mg, 7,87mmol) se diluye en 11,8 mL de THF anhidro y luego el medio se acondiciona con nitrógeno. La solución se enfría en un baño de agua/hielo y luego se añaden 9,4 mL (1,2 equivalentes) de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en THF (Aldrich, referencia 216143) gota a gota a través de un septum. El medio de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Al final de la reacción se añaden 40 mL de agua. El producto se extrae con 80 mL de dietil éter. La fase orgánica se seca en Na₂SO₄, se filtra y se evapora el disolvente. Obtención de un líquido amarillo bruto que se purificará con un cartucho de sílice (80 g, Buchi, referencia 140000025) con el eluyente heptano.

Se obtiene un líquido incoloro m = 1162mg

Rendimiento = 68 %

Soporte: Sílice

Eluyente: Heptano

R_f = 0,42

5 Procedimiento LCMS: 3

Tr = 8,2min

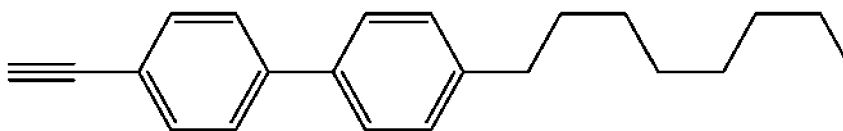
[0136] Infrarrojos:

10

Enlace	Tipo de enlace	Tipo de específico de enlace	Pico de absorción cm ⁻¹	Apariencia
ν C-H	C ≡ C	Alquino verdadero	3297cm ⁻¹	Pico medio

EJEMPLO 4: síntesis de 4-etinil-4'-octil-1,1'-bifenilo

[0137]



15

Fórmula química: C₂₂H₂₆

Peso molecular: 290,45

20 [0138] El 1-bromo-4-n-octilbenceno (592 mg, 2,2 mmol; Alfa Aesar, referencia A14676.06), éster de pinacol del ácido 4-((trimetilsilil)etnil)bencenoborónico (1321 mg, 2 equiv. ; Interchim, H51697) y el Cs₂CO₃ (3,48 eq; Alfa Aesar, referencia 10924) se diluyen en 10 mL de tetrahidrofurano y 4 mL de agua y luego la solución se purga con nitrógeno. El acetato de paladio II (0,04 equiv., Aldrich referencia: 520764), y la trifenilfosfina (0,02 equiv.) se añaden y luego el medio de reacción se calienta a 70 °C durante 20 horas protegido de la luz. La solución se enfría a temperatura ambiente, se extrae con éter dietílico y luego se seca la fase orgánica en Na₂SO₄, se filtra y se evapora el disolvente. El aceite negro se purifica por cromatografía flash en un cartucho de sílice (40 g, Buchi; referencia: 140000024) con el eluyente heptano/AcOEt. Se obtiene un sólido blanco/amarillo después de la evaporación. El intermedio purificado obtenido (980 mg, 2,70mmol) se diluye en 2,70 mL de THF anhidro y luego el medio se acondiciona con nitrógeno. La solución se enfría en un baño de agua/hielo y luego se añaden 4,59 mL (1,7 eq) de TBAF a 1 M en THF gota a gota a través de un septum. El medio de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Al final de la reacción se añaden 10 mL de agua. El producto se extrae con 40 mL de dietil éter. La fase orgánica se seca en Na₂SO₄, se filtra y se evapora el disolvente. Obtención de un sólido que se purificará con un cartucho de sílice (40 g, Buchi) con el eluyente heptano/acetato de etilo.

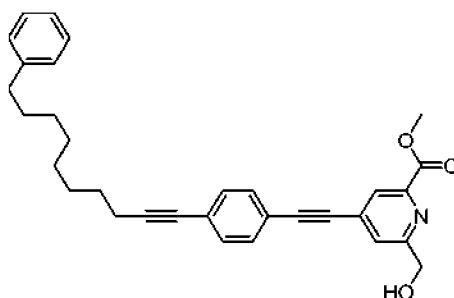
35 Obtención de un sólido blanco/amarillo. M = 784mg
Rendimiento =55 %

Enlace	Tipo de enlace	Tipo de específico de enlace	Pico de absorción cm ⁻¹	Apariencia
ν C-H	C ≡ C	Alquino verdadero	3306cm ⁻¹	Pico medio

40 [0139] Los siguientes ejemplos 5, 6, 7 y 8b ilustran la reacción de Sonogashira y la síntesis de picolinatos lipofílicos.

EJEMPLO 5: 6-(hidroximetil)-4-((4-(10-fenildec-1-in-1-il)fenil)etnil)picolinato de metilo

[0140]

Fórmula química: $C_{32}H_{33}NO_3$

Peso molecular: 479,62

5

[0141] Se diluye 4-bromo-6-(hidroximetil)picolinato de metilo (890 mg, 3,621 mmol; 1 equiv.; Interchim, referencia 20210326; síntesis descrita en la patente WO 2017/109217 página 44) en 22 mL de dimetilformamida. La solución se envasa en atmósfera inerte y se añaden 7 mL de trietilamina, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,05 equiv.), PPh_3 (0,1 equiv.) y Culo (0,1 equiv.). Después de unos minutos de agitación, el alquino obtenido en el ejemplo 2c (1-ethynyl- 4-(10-phenyldec-1-yn-1-yl)benzene) (1,2 equiv.) se añade al medio de reacción y la solución se calienta a 110 °C. La solución se enfría a temperatura ambiente y luego se añaden 100 mL de dietil éter. La fase orgánica se lava con 50 mL de solución saturada de NH_4Cl y luego con 50 mL de solución saturada de $NaCl$ y luego se seca con Na_2SO_4 , se filtra y se concentra en seco. Obtención de un aceite negro que será adsorbido sobre gel de sílice 60A y purificado por

15 cromatografía flash con un cartucho de sílice 80g y la mezcla Heptano/AcOEt.

Obtención de un sólido beige m = 923 mg

Rendimiento = 53 %

CCM: Sílice

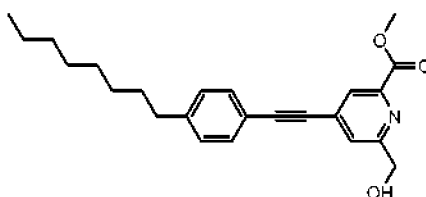
20 Eluyente: Heptano/AcOEt (4 :6)

Rf = 0,3

HPLC: Procedimiento 4

Tr = 16,4 min m/z (ES +) = 480,31

25 RMN: 1H NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ 8,19 y 7,72 (m, 2H, piridina), 7,67-7,31 (m, 9H, fenil), 4,97 (s, 2H, CH_2OH), 4,10 (s, 3H, CH_3 éster), 3,47 (m, 1H, OH alcohol primario), 2,82-2,43 (m, 4H, R- CH_2 -fenil & R- CH_2 -alcina), 1,47 (m, 12H, 6 CH_2 cadena alquilo).

EJEMPLO 6: Síntesis de 6-(hidroximetil)-4-((4-octilfenil)etinil)picolinato de metilo.30 **[0142]**Fórmula química: $C_{24}H_{29}NO_3$

Peso molecular: 379,50

35

[0143] El 4-bromo-6-(hidroximetil)picolinato de metilo (1500 mg, 6,10 mmol; 1 equiv. ; Interchim, referencia 20210326; síntesis descrita en la solicitud de patente WO 2017/109217 en la página 44) se diluye en 37 mL de tetrahidrofurano anhidro. Luego se realizan sucesivamente dos desgasificaciones con nitrógeno antes de añadir 12 mL de trietilamina, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,05 equiv.), PPh_3 (0,1 equiv.) y Culo (0,1 equiv.). Después de unos minutos de agitación, el alquino obtenido en el ejemplo 3b, (1-etinil-4-octilbenceno) (1,2 equiv.), se añade al medio de reacción y la solución se calienta a 40°C. La solución se enfría a temperatura ambiente, se filtra en papel de lija (Whatman) y los residuos se enjuagan con 100 mL de Et_2O . El filtrado se lava con 100 mL de solución saturada de NH_4Cl y 40 mL de solución saturada de $NaCl$, luego la fase orgánica se seca en Na_2SO_4 , se filtra y se concentra en seco. Se obtiene un aceite negro que se adsorbe en gel de sílice 60A y se purifica mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de

45 sílice (Buchi; 80 g) y la mezcla de heptano/AcOEt.

Obtención de un sólido blanco m= 1852 mg

Rendimiento = 80 %

CCM: Sílice Heptano/AcOEt (8:2)

Rf = 0,45

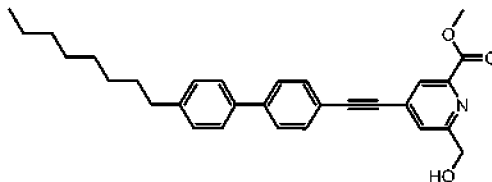
HPLC: Procedimiento 4

Tr = 15,3 min

5 m/z (ES+) = 380,28

EJEMPLO 7: Síntesis de 6-(hidroximetil)-4-((4'-octil-[1,1'-bifenil]-4-il)etinil)picolinato de metilo.

[0144]



10

Fórmula química: C₃₀H₃₃NO₃

Peso molecular: 455,60

15 [0145] El 4-bromo-6-(hidroximetil)picolinato de metilo (4,88 mmol; 1 equiv. ; Interchim, referencia 20210326; síntesis descrita en la solicitud de patente WO 2017/109217 en la página 44), el THF anhidro (6,1mUmmol) y después de 2 desgasificaciones con nitrógeno, se mezclan el alquino obtenido en el ejemplo 4 (4-etinil-4'-octil-1,1'-bifenilo) (1,1 equivalente), el Et₃N (2mUmmol), el Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,1 equiv.) y el CuI(0,1 equiv.). La solución se vuelve negra y el medio de reacción se agita a 40 °C en medio inerte. La solución se enfría a temperatura ambiente, se filtra sobre papel de lija (Whatman), los residuos se enjuagan con 100 mL de Et₂O. La fase orgánica se lava dos veces con 100 mL de solución saturada de NH₄Cl y 1x100 mL de solución saturada de NaCl. A continuación, se seca en Na₂SO₄, se filtra y se concentra en seco. Se obtiene un aceite negro que será adsorbido sobre sílice y purificado mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de sílice y la mezcla Heptano/AcOEt.

25 Obtención de un sólido beige m= 1668mg
Rendimiento = 75 %
m/z (ES +) = 456

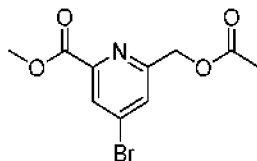
30 [0146] El siguiente ejemplo 8 presenta la síntesis del compuesto obtenido en el Ejemplo 5, (6-(hidroximetil)-4-((4-(10-fenildec-1-in-1-il)fenil)etinil)picolinato de metilo), vía una reacción para proteger el alcohol mediante acetilación.

EJEMPLO 8:

Ejemplo 8a: síntesis de 6-(acetoximetil)-4-bromopicolinato de metilo

35

[0147]



Fórmula química: C₁₀H₁₀BrNO₄

Peso molecular: 288,10

40

[0148] El 6-(hidroximetil)-4-bromopicolinato de metilo intermedio (25,409 g; 103,26 mmol) se diluye en 516 mL de diclorometano y luego el medio se acondiciona bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añaden 26 mL de trietilamina de una sola vez y el anhídrido acético (7,6 equivalentes; Aldrich, 242845) se añade gota a gota a través de una bombilla de bromo y luego se agita el medio de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente. La fase orgánica se lava con 45 50 mL de agua de ósmosis, se seca en Na₂SO₄, se filtra y se concentra en seco.

Se obtiene un sólido blanco m= 33,65 g.

Rendimiento cuantitativo

Soporte: Sílice gel

50 Eluyente: Heptano/AcOEt (4 :6)

Rf= 0,6

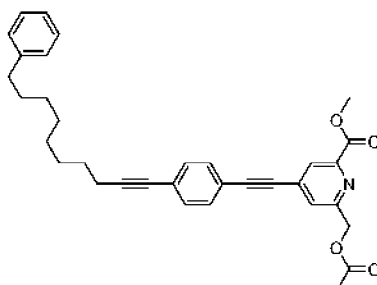
Procedimiento HPLC: 5Tr = 3,56min

m/z (ES +) = 288

RMN: ^1H NMR (60 MHz, CDCl_3): δ 8.19 y 7.72 (m, 2H, piridina), 5.35 (s, 2H, CH_2Ac), 4.07 (s, 3H, CH_3 éster), 2.25 (s, 3H, CH_3 acetato)

Ejemplo 8b: síntesis de 6-(acetoximetil)-4-((4-(10-fenildec-1-in-1-il)fenil)etinil)picolinato de metilo

[0149]



Fórmula química: $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{NO}_4$
Peso molecular: 521,66

[0150] El compuesto obtenido en el ejemplo 8a (20,53 g, 71,36 mmol) se diluye en 800 mL de tetrahidrofurano y luego la solución se envasa en una atmósfera inerte. Se añaden a la solución trifenilfosfina (0,1 equiv.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,05 equiv.), CuI (0,1 equiv.) y 143 mL d'Et $_3\text{N}$. El compuesto obtenido en el ejemplo 2c en solución en 200 mL de tetrahidrofurano se añade de una vez al medio de reacción y luego la solución se calienta a 60 °C durante 50 minutos. El medio de reacción se enfría a temperatura ambiente, se filtra y se enjuaga con 250 mL de tetrahidrofurano. El disolvente se evapora al vacío. El producto bruto se vuelve a disolver en 910 mL de dietil éter, se filtra y luego se lava la fase orgánica con 500 mL de solución saturada de NH_4Cl , 500 mL de solución saturada de Na_2CO_3 y 250 mL de solución saturada de NaCl . La fase orgánica se seca en Na_2SO_4 , se filtra y se concentra al vacío. Obtención de un sólido marrón que se recrystaliza en una mezcla de heptano/AcOEt con filtración en caliente.

[0151] A continuación, se enjuaga el sólido con 100 mL de AcOEt frío para obtener un sólido blanco $m = 35,58\text{g}$

Rendimiento = 96 %

Soporte: Sílice gel

Eluyente: Heptano/AcOEt (4 :6)

$R_f = 0,65$

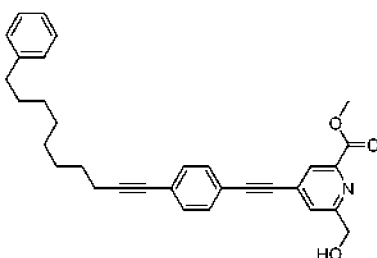
Procedimiento HPLC: $T_r = 8,15\text{min}$

m/z (ES $^+$) = 522

RMN: ^1H NMR (60 MHz, CDCl_3): δ 8.11 y 7.57 (m, 2H, piridina), 7.42-7.19 (m, 9H, fenil), 5.30 (s, 2H, CH_2Ac), 3.99 (s, 3H, CH_3 éster), 2.59-2.30 (m, 4H, R- CH_2 -fenil & R- CH_2 -alcina), 2.17 (s, 3H, CH_3 acetato), 1.35 (m, 12H, 6 CH_2 cadena alquilo).

Ejemplo 8c: síntesis del compuesto según el ejemplo 5 (6-(hidroximetil)-4-((4-(10-fenildec-1-in-1-yl)fenil)etinil)picolinato de metilo) a partir del intermedio obtenido en el ejemplo 8b

[0152]



Fórmula química: $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{NO}_3$
Masa exacta: 479,25
Peso molecular: 479,62

[0153] El intermedio obtenido en el ejemplo 8b (33,36 g, 63,95mmol) se diluye en 255 mL de metanol. Adición de 27 mL de trietilamina (3 equivalentes) y luego el medio de reacción se calienta al reflujo durante 23 horas. El medio de reacción se filtra y luego el filtrado se enfría en un baño de acetona/hielo seco. Después de la filtración se obtiene

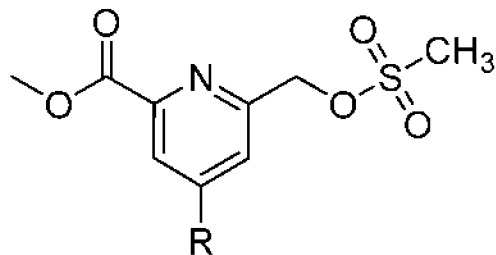
un sólido blanco de masa m= 22,91 g
Rendimiento = 75 %

[0154] El siguiente ejemplo 9 ilustra las reacciones de activación del alcohol en forma de mesilato.

5

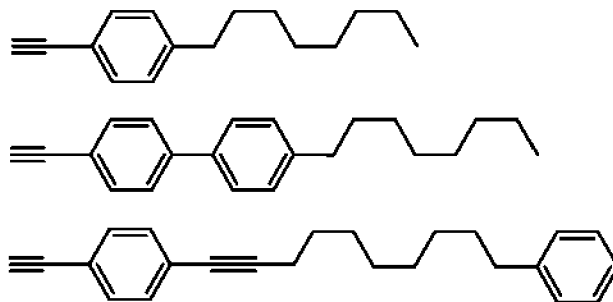
EJEMPLO 9: síntesis de 4-6-(((metilsulfonil)oxi)metil)picolinato de metilo sustituido

[0155]



10

R:



	Estructura	Nomenclatura	Fórmula bruta
Ejemplo 9a	R: 	6-(((metil-sulfonil)oxi)metil)-4-((4-octilfenil)etnil)picolinato de metilo	C ₂₅ H ₃₁ NO ₅ S
Ejemplo 9b	R: 	metil 6-(((metil-sulfonil)oxi)metil)-4-((4-(10-fenildec-1-in-1-il)fenil)etnil)picolinato	C ₃₃ H ₃₅ NO ₅ S
Ejemplo 9c	R: 	6-(((metil-sulfonil)oxi)metil)-4-((4'-octil-[1,1'-bifenil]-4-il)etnil)picolinato de metilo	C ₃₁ H ₃₅ NO ₅ S

15 [0156] El intermedio obtenido en el ejemplo 5, 6 o 7 (1,64 mmol, 1 equiv.) se diluye en 18 mL de DCM (11 mUmmol). La solución se envasa en una atmósfera inerte y luego se enfría en un baño de agua/hielo. Se añade trietilamina (3 equiv.) y cloruro de mesilo (1,5 equiv.) al goteo. El medio de reacción se agita durante 10 minutos y luego se añaden 18 mL de solución saturada de NaHCO₃ para poner fin a la reacción. La fase orgánica es recuperada, secada en Na₂SO₄ y concentrada in vacuo. Se obtiene un sólido de color amarillo que se purificará mediante
20 cromatografía ultrarrápida sobre cartucho de sílice con la mezcla Heptano/AcOEt.

[0157] Los resultados se presentan en la siguiente tabla:

	Ejemplo 9a	Ejemplo 9b	Ejemplo 9c
Masa molar	457,59	557,71	533,68
Rendimiento	97 %	97 %	63 %

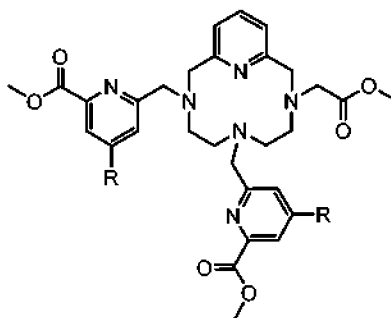
(continuación)

	Ejemplo 9a	Ejemplo 9b	Ejemplo 9c
Procedimiento LCMS	Procedimiento 8	Procedimiento 4	Procedimiento 9
Tr	8,1 min	9,7 min	ND
m/z (ES +)	458	558.31	534
a: RMN: ¹ H NMR (60 MHz, CDCl ₃): δ8,20 y 7,76 (m, 2H, piridina), 7,48-7,24 (m, 9H, fenilo), 5,45 (s, 2H, CH ₂ OH), 4,04 (s, 3H, CH ₃ éster), 3,19 (s, 3H, CH ₃ mesilo), 2,75-2,36 (m, 4H, R-CH ₂ -fenilo y R-CH ₂ -alquino), 1,40 (m, 12H, 6CH ₂ cadena alquílica).			

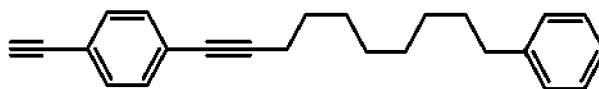
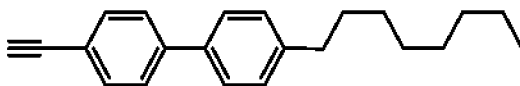
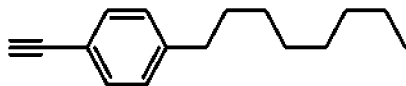
[0158] El siguiente ejemplo 10 ilustra las reacciones de alquilación del compuesto obtenido en el ejemplo 1c con los reactivos mesilados descritos en el ejemplo 9.

EJEMPLO 10: Alquilación del intermedio obtenido en el ejemplo 1c (2-(3,6,9-triaza-1(2,6)-piridinaciclodecafino-3-il)acetato de metilo)

10 **[0159]**



R:



	Estructura	Nombre	Fórmula bruta
Ejemplo 10a	R:	dimetil 6,6'-((9-(2-metoxi-2-oxoetil)-3,6,9-triaza-1(2,6)-piridina-ciclodecafino-3,6-diil)bis(metileno)) bis(4-((4-octilfenil)etilil)picolinato)	C62H76N6O6
Ejemplo 10b	R:	dimetil 6,6'-((9-(2-metoxi-2-oxoetil)-3,6,9-triaza-1(2,6)-piridina-ciclodecafino-3,6-diil)bis(metileno)) picolinato de bis(4-((4-(10-fenildec-1-in-1-il)fenil)etilil))	C78H84N6O6

Ejemplo 10c	R: 	dimetil 6,6'-((9-(2-metoxi-2-oxoetil)-3,6,9-triaza-1(2,6)-piridina-ciclododecafano-3,6-diil)bis(metileno)) bis(4-((4'-octil-[1,1'-bifenil]-4-il)etnil)picolinato)	C74H84N6O6
-------------	---	---	------------

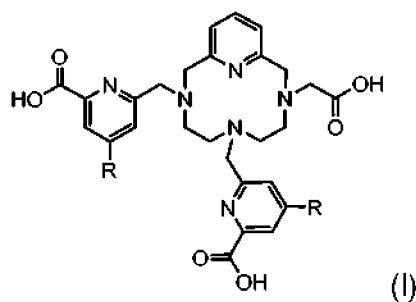
[0160] El compuesto obtenido en el ejemplo 1c (2-(3,6,9-triaza-1(2,6)-piridinaciclodecafano-3-il)acetato de metilo) (462mg, 1,66mmol, 1 equivalente) se diluye en 30mL de acetonitrilo anhidro, después se añade carbonato cálcico calcinado (2,5 equivalentes) y el intermedio obtenido en el ejemplo 9 (9a o 9b o 9c) (2,1 equivalentes). El medio de reacción se calienta a 60 °C bajo agitación. A continuación, la solución se enfría a temperatura ambiente y se filtra. Las sales se enjuagan con acetonitrilo y luego el filtrado se concentra en seco. Se obtiene un aceite naranja que se purificará mediante cromatografía flash con un cartucho de sílice con la mezcla DCM/MeOH.

	Ejemplo 10a	Ejemplo 10b	Ejemplo 10c
Masa	1001,33	1201,57	1153,52
Rendimiento	45 %	50 %	23 %
CCM eluyente	DCM/MeOH 8:2, Sílice Rf=0,78	DCM/MeOH 9:1, Sílice Rf=0,38	DCM/MeOH 8:2, Sílice
Procedimiento LCMS	Procedimiento 4	Procedimiento 4	Procedimiento 4
Tr	16.1 min	14.3 min	14.4min
m/z (ES +)	1002	1202	1153,7

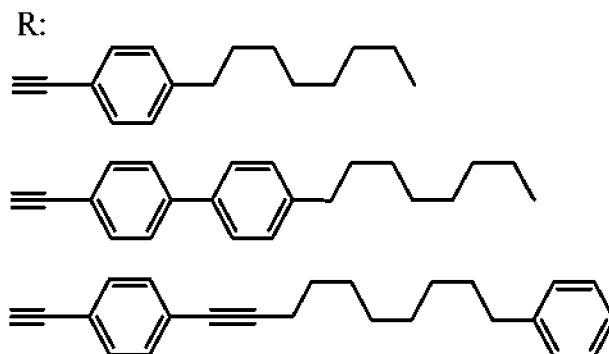
10 **[0161]** El siguiente ejemplo 11 ilustra la obtención de ligandos lipofílicos.

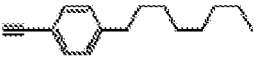
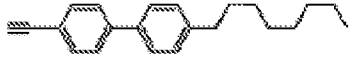
EJEMPLO 11: Saponificación de los intermedios obtenidos en el ejemplo 10, para obtener los compuestos de fórmula (I)

15 **[0162]**



20 **[0163]** Los grupos R se eligen entre:



Compuestos de fórmula (I) según la invención	Estructura	Nomenclatura	Fórmula bruta
Ejemplo 11a	R: 	6,6'-((9-(carboximetil)-3,6,9-triaza-1 (2,6)-piridina-ciclododecacono-3,6-diil)bis(metileno))bis(4-((4 octilfenil)etnil)picolínico) (ácido	C59H70N6O6
Ejemplo 11b	R: 	6,6'-((9-(carboximetil)-3,6,9-triaza-1 (2,6)-piridina-ciclododecacono-3,6-diil)bis(metileno))bis(4-((4 -ácido (10-fenildec-1-in-1-il)fenil)etnil)picolínico)	C75H78N6O6
Ejemplo 11c	R: 	6,6'-((9-(carboximetil)-3,6,9-triaza-1 (2,6)-piridina-ciclododecacono-3,6-diil)bis(metileno))bis(4-((4 ácido '-octil-[1,1'-bifenil]-4-il)etnil)picolínico)	C71H78N6O6

[0164] El intermedio obtenido en el ejemplo 10 (10A o 10B o 10C) (1,00 mmol, 1 equivalente) se diluye en 10 mL de solución de hidróxido de potasio 2M en etanol. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. Adición de 15 mL de DCM a continuación, la solución se enfría en un baño de agua/hielo antes de añadir ácido clorhídrico al 30 % sin metales hasta obtener un pH 6-7 y un precipitado. Las sales se filtran, se enjuagan con DCM y el filtrado se concentra en seco. Se obtiene un sólido amarillo crudo que se purificará en columna preparatoria excepto para el compuesto 11c que se dejará en bruto.

- 10 **[0165]** Las fracciones enriquecidas con productos de interés se reúnen, se concentran al vacío y luego se liofilizan.

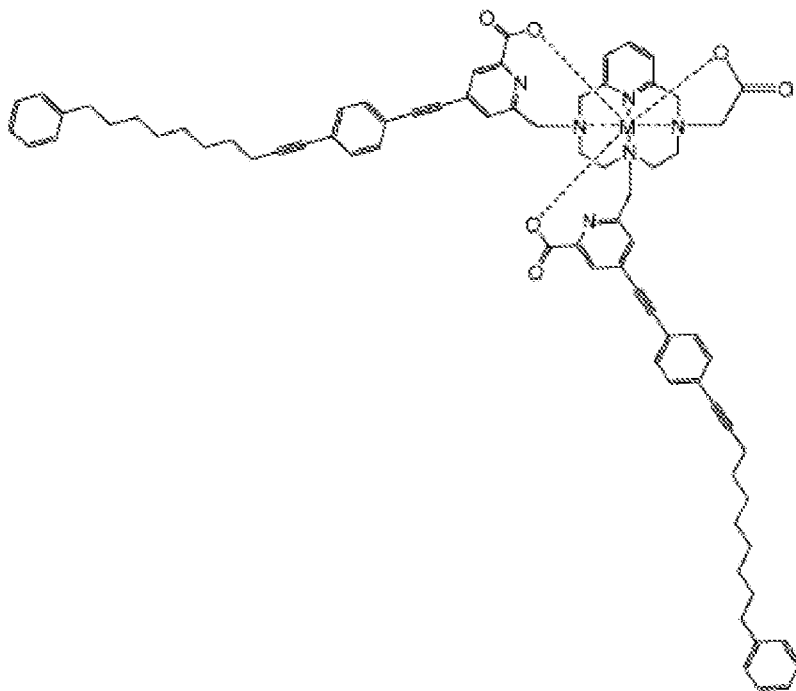
	Ejemplo 11a	Ejemplo 11b	Ejemplo 11c
Masa molar	959,25	1159,49	1111,44
Rendimiento	41 % (purificado)	26 % (purificado)	42 % (bruto)
Procedimiento LCMS	Procedimiento 4	Procedimiento 4	Procedimiento 9
Tr	13.3 min	13,93 min	9.0 min
m/z (ES +)	959.6	1159.7	1111.6

[0166] Los ejemplos 12, 13, 14 y 15 ilustran reacciones de complejaciones con diferentes metales de interés.

15 EJEMPLO 12: síntesis de complejos de fórmula (III) según la invención

Ejemplo 12a: síntesis del complejo metálico (III) 6,6'-((9-(carboxilatometil)-3,6,9-triaza-1(2,6)-piridinaciclododecacono-3,6-diil)bis (metilen))bis(4-((4-(10-fenildec-1 -in-1-il)fenil)etnil)picolinato)

- 20 **[0167]**



Complejos de fórmula (III) según la invención	Reactivo	M	Nomenclatura	Fórmula bruta
Ejemplo 12a	YCl ₃ .6 (H ₂ O) Ref. de las sust. Quím. De flujo: 93-3903	Y ⁸⁹	Itrio(III) 6,6'-((9-(carboxilatometil)-3,6,9-triaza-1(2,6)-1(2,6)-piridina-ciclodecafino-3,6-diil)bis (metilen))bis(4 -(4-(10-fenildec-1-in-1-il)fenil)etinil)picolinato)	C75H75N6O6Y
Ejemplo 12b	LuCl ₃ .6 (H ₂ O) Ref. de las sust. Quím. De flujo: 93-7111	Nat. Lu	Lutecio(III) 6,6'-((9-(carboxilatometil)-3,6,9-triaza-1(2,6)-piridinaciclodecafino-3,6-diil)bis (metilen))bis(4-(4-(10-fenildec-1-in-1-il)fenil)etinil)picolinato)	C75H75LuN6O6
Ejemplo 12c	TbCl ₃ .6 (H ₂ O) Ref. Alfa Aesar: 11210	Tb ¹⁵⁹	Terbio (III) 6,6'-((9-(carboxilatometil)-3,6,9-triaza-1(2,6)-piridinaciclodecafino-3,6-diil)bis (metilen))bis(4-(4-(10-fenildec-1-in-1-il)fenil)etinil)picolinato)	C75H75N6O6Tb

[0168] 50 mg de ligando obtenido en el ejemplo 11b se disuelven en 13,3 mL de metanol y se añade al medio el metal clorhidrato hexa hidratado (1,5 equiv.). El pH de la solución se ajusta a 6 utilizando una solución de metanolato de sodio (0,12M) y luego el medio de reacción se agita a temperatura ambiente 30 minutos. La solución se concentra en seco y el sólido bruto se trata con 4 mL de diclorometano. El disolvente se evapora a presión reducida para obtener un sólido amarillo.

	Ejemplo 12a	Ejemplo 12b	Ejemplo 12c
Masa molar	1245,37	1331,43	1315,39
Rendimiento	Cuantitativo	Cuantitativo	Cuantitativo
Procedimiento HPLC	Procedimiento 7	Infusión	Infusión
Tr	7.05min	NA	NA
m/z (ES +)	1246.6	1331.6	1315.5

EJEMPLO 13: síntesis de complejos radiomarcados

5 Ejemplo 13a: síntesis del complejo de itrio 90 del ligando preparado en la etapa 11b (ácido 6,6'-((9-(carboximetil)-3,6,9-triaza-1 (2,6)-piridinaciclodecaféano-3,6-diil)bis(metileno))bis(4-((4-(10-fenildec-1-yn-1-il)fenil)etnil)picolinico))

[0169] 500 mL de solución del compuesto obtenido en el ejemplo 11b ($C = 10^{-3}$ mol/L) se toman y se depositan en un frasco de vidrio SF8, 500 mL de una solución tamponada de acetato de sodio 3M pH5,2 se añaden a un lote de aproximadamente 629MBq (17mCi) de cloruro de $[^{90}\text{Y}]$ ($[^{90}\text{Y}]\text{Cl}$) (Perkin Elmer). La solución radiactiva (-500 ml) se recupera y se deposita en el frasco que contiene los 500ml de solución de ligando. La mezcla se agita ligeramente antes de incubarla a 80 °C durante 20 min. Al final de la reacción, se toma una muestra con ayuda de una jeringa de insulina y se deposita sobre una placa de cromatografía sobre capa fina (Chromatography paper 1CHR, GE). La cantidad de radiactividad en el frasco se mide con la ayuda de una cámara de ionización (activímetro VDC-405, modelo VIK202, utilizado con el software v3.29; Comcer Netherlands, Países Bajos) previamente calibrada para la medición de la radiactividad emitida por la desintegración de $[^{90}\text{Y}]$ acondicionada en frasco de vidrio y re-suspendida en un medio agua/etanol.

[0170] A continuación, se procede a la extracción en Lipiodol®.

[0171] 1 mL de suero fisiológico (Mini-Plasco NaCl 0,9 %, BBraun), luego 2 ml de Lipiodol® Ultra Fluide (Guerbet), se añaden sucesivamente al medio de reacción resultante del radiomarcado contenido en el frasco y este último se agita vigorosamente manualmente con la ayuda de una pinza para emulsionar. La emulsión se rompe a continuación por centrifugación (2600 g, 20 min) (Sigma 2-6, Fisher Bioblock Scientific) permitiendo la obtención de una fase inferior oleosa, constituida de Lipiodol® (llamada "fase Lipiodólica") que contiene el complejo radiomarcado y de una fase superior que contiene la mezcla agua/etanol. La cantidad de radiactividad contenida en el frasco se mide con la ayuda de la misma cámara de ionización previamente calibrada para la medición del $[^{90}\text{Y}]$ en Lipiodol®. La mayoría de la fase superior se aspira con la jeringa. A continuación, se recupera la fase Lipiodólica con ayuda de una aguja 23G0, 60X25 mm (Sterican, BBraun), unida a una jeringa de 1,0 ml (1 ml Syringe Luer BD Plastipak, BD) en un frasco de vidrio SF8 prepesado.

[0172] La cantidad de radiactividad contenida en los frascos que contienen respectivamente la fase etanol/ligando y la fase lipiodólica se mide con la ayuda de la cámara de ionización previamente calibrada para cada una de las condiciones de medición. El frasco que contiene la fase lipiodólica se pesa con ayuda de una balanza de precisión (modelo TE64-0CE, Sartorius) que permite el cálculo de la actividad volumétrica del radio trazador.

Cálculos de los rendimientos de síntesis del radiotrazador, de su pureza radioquímica y de su actividad volumétrica:

40 Rendimiento de síntesis

[0173] Se ha establecido que el rendimiento de síntesis del radiotrazador objetivo debe ser superior o igual al 50 %. Se calculó según la fórmula siguiente

$$R = \frac{\text{actividad de la fase lipiodólica recuperada}}{\text{actividad comprometida medida post-incubación a 80 °C}} \times 100\%$$

45

Pureza radioquímica (PRC) por cromatografía de película fina

[0174] Las placas (Chromatography paper 1CHR, GE) se eluyen con una solución de trietilamina (Et_3N) 0,1% en volumen en metanol (MeOH) hasta que el frente de migración llegue a la parte superior de la hoja. A continuación, se detecta la radiactividad presente en las hojas secas con ayuda de un fosforimager FLA-7000 que funciona con el software de adquisición del mismo nombre (versión 1.1, FujiFilm). La PRC del ligando radiomarcado se ha calculado

con ayuda del programa Multi Gauge v3.1 (FujiFilm), en base a la cuantificación de la radiactividad detectada en la hoja a la que ha migrado el medio de reacción. En la práctica, esta cuantificación se basa en la creación de regiones de interés trazadas en cada una de las zonas asociadas a la radiactividad detectada. La PRC se calculó de la siguiente manera:

$$PRC = \frac{\text{radiactividad asociada al ligando (PSL)}}{\text{radiactividad correspondiente al (90Y) libre presente en el medio de reacción (PSL)}} \times 100\%$$

5

Cálculo de la actividad volumétrica

- [0175] La actividad volumétrica se determina por pesaje del frasco en el que se ha recuperado la fase Lipiodólica que contiene el radio trazador y por medición de la actividad en [90Y] por medio de una cámara de ionización (la actividad medida se corrige para el ruido de fondo cósmico así como para el decrecimiento físico del [90Y] ("ruido de fondo"). Se calculará de la siguiente manera, teniendo en cuenta como densidad del Lipiodol® el valor de 1,28 g/ml:

$$\text{Actividad volumétrica (MBq/ml)} = \text{actividad másica} \left(\frac{\text{MBq}}{\text{g}} \right) \times \text{densidad (lipiodol)} \left(\frac{\text{g}}{\text{ml}} \right)$$

$$\text{Con actividad másica (MBq/g)} = \frac{\text{actividad (fase lipiodólica) (MBq)}}{\text{masa lipiodol (g)}} \text{ y}$$

15

$$\text{masa lipiodol (g)} = \text{masa (frasco lleno)} - \text{masa (frasco vacío, prepesado)}.$$

y

$$\text{Masa lipiodol® (g)} = \text{masa (frasco lleno)} - \text{masa (frasco vacío, prepesado)}.$$

- 20 **Ejemplo 13b: complejo de indio 111 del ligando obtenido en el ejemplo 11b (ácido 6,6'-((9-(carboximetil)-3,6,9-triaza- 1(2,6)-piridinacilodecaflavono-3,6-diil)bis(metileno))bis(4-((4-(10-fenildec-1-yn-1-il)fenil)etil)pico-linico))**

[0176] El mismo protocolo que se describe en el ejemplo 13a utilizando una solución de indio 111 (Curium, 4.71 mCi, 174 MBq) conduce a la formación del complejo de indio 111.

25

Ejemplo 13c: complejo de lutecio 177 del ligando obtenido en el ejemplo 11b (ácido 6,6'-((9-(carboximetil)-3,6,9-triaza- 1(2,6)-piridinacilodecaflavono-3,6-diil)bis(metileno))bis(4-((4-(10-fenildec-1-yn-1-il)fenil)etil)pico-linico))

- [0177] El mismo protocolo que se describe en el ejemplo 13a utilizando una solución de lutecio 177(673 MBq) conduce a la formación del complejo de lutecio 177.

Resultados de marcado de Lipiodol®

[0178]

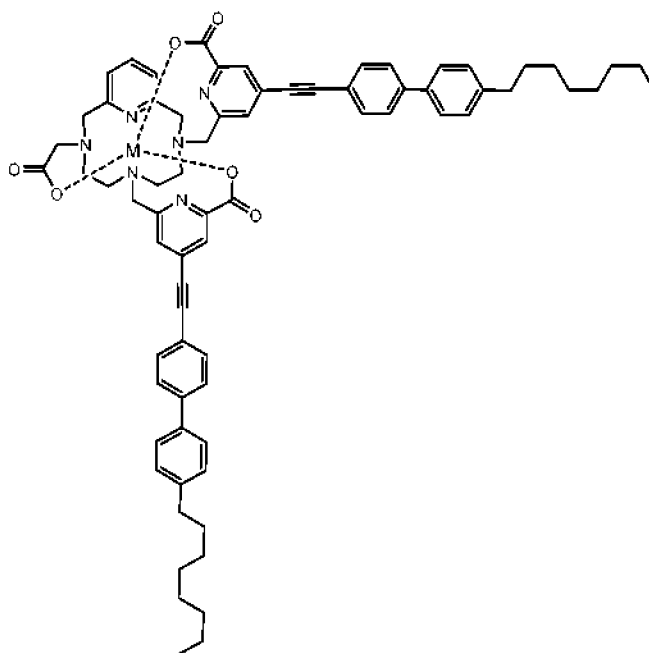
35

	Ejemplo 13a	Ejemplo 13b	Ejemplo 13c
Pureza Radio Química (%)	99,2	95,5	94,1
Rendimiento (%)	99	94,5	87,4

40

EJEMPLO 14: complejo de itrio 90 del compuesto obtenido en el ejemplo 11c (ácido 6,6'-((9-(carboximetil)-3,6,9-triaza- 1(2,6)-piridinacilodecaflavono-3,6-diil)bis(metileno))bis(4-((4'-octil-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)picolínico))

45 [0179]

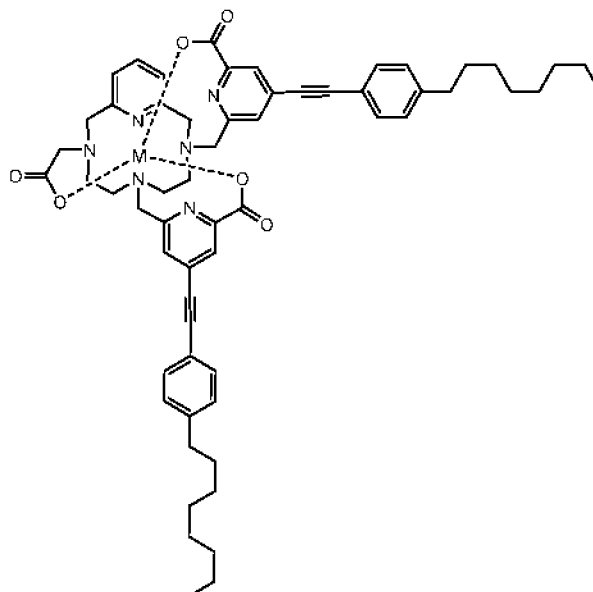


[0180] 0,5 mL de cloruro de itrio-90 en solución tampón acetato pH = 5,2 se añaden a 0,5 mL de ligando obtenido en el ejemplo 11C en solución en DMSO a una concentración de 10^{-3} mol/L. La solución se calienta 15 minutos a 80 °C. Se añade 1 mL de suero fisiológico + 2 mL de Lipiodol® y la mezcla se agita vigorosamente. Las fases se separan por centrifugación (4500 rpm, 20 min) y se recoge la fase oleosa para obtener el radiotrazador esperado.

PRC (%)	92,7
Rendimiento (%)	89,5

10 **EJEMPLO 15: complejo de itrio 90 del compuesto obtenido en el ejemplo 11a (ácido 6,6'-((9-(carboximetil)-3,6,9-triaza-1(2,6)-piridinaciclodecaféano-3,6-diil)bis(metileno))bis(4-((4-octilfenil)etnil)picolínico))**

[0181]



15

[0182] 0,5 mL de cloruro de itrio-90 en solución tampón acetato pH = 5,2 se añaden a 0,5 mL de ligando obtenido en el ejemplo 11a en solución en etanol a una concentración de 10^{-3} mol/L. La solución se calienta 15 minutos a 80 °C. Se añade 1 mL de suero fisiológico + 2 mL de Lipiodol® y la mezcla se agita vigorosamente. Las fases se

separan por centrifugación (3500 rpm, 15 min) y se recoge la fase oleosa para obtener el radiotrazador esperado.

PRC (%)	99,7
Rendimiento (%)	92,9

EJEMPLO 16: Estudios de estabilidad

5

1/ Con los compuestos según la invención:

[0183] A continuación, los prototipos radiomarcados (Lipiodol® marcado) se someten a pruebas de estabilidad, que consisten en un período de incubación a 37 °C en presencia de suero (fisiológico o humano) y seguimiento cinético del paso de la radiactividad de la fase oleosa a la fase acuosa. Estos resultados se presentan en forma de curvas de liberación que indican en el eje de abscisas el tiempo de incubación (en horas) y en el eje de ordenadas la tasa de liberación (% de la radiactividad transferida a la fase acuosa).

[0184] 1 mL de radiotrazador recién preparado (ejemplos 13a, 13b, 13C, 14, 15) se toma y se deposita en un frasco de vidrio de fondo plano de 12 ml. Se mide la radiactividad con el activímetro y se anota la hora. Se añaden 10 mL de suero (fisiológico o humano) antes de agitar la mezcla. A continuación, el frasco se coloca en la incubadora a 37 °C, con un agitador a 30 rpm.

[0185] Dejamos la agitación durante varios días. La fase acuosa se toma a diferentes tiempos para dosificar el itrio-90 (complejo radiomarcado del ejemplo 13a, del ejemplo 14 y del ejemplo 15); el indio-111 (complejo radiomarcado del ejemplo 13b) o el lutecio 177 (complejo radiomarcado del ejemplo 13c) liberado.

[0186] Los resultados de liberación de itrio 90 o de indio 111 para los compuestos de los ejemplos 13a y 13b respectivamente en la fase acuosa (suero fisiológico) se presentan en la figura 1.

25

[0187] Los resultados de liberación de itrio 90 en el suero humano (fase acuosa) para los compuestos de los ejemplos 13a, 14 y 15, se presentan en la figura 2.

[0188] Los resultados de liberación de lutecio 177 en el suero fisiológico y en el suero humano para el compuesto del ejemplo 13c, se presentan en la figura 7. Estos resultados muestran que el complejo de lutecio 177 del ejemplo 13c presenta una estabilidad en los sueros equivalente a la observada para los compuestos de los ejemplos 13a y 13b (complejos de itrio 90 y complejo de indio 111).

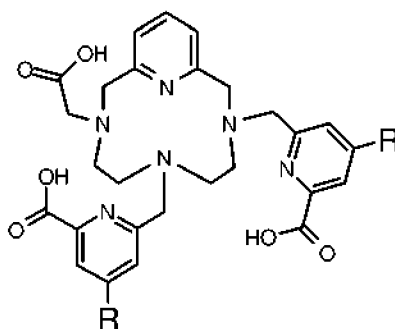
[0189] Las figuras 1, 2 y 7 muestran que los compuestos objeto de la invención son estables en el suero fisiológico y humano, es decir, que la radiactividad permanece en la fase Lipiodolada y no tiene fugas en la fase acuosa (menos del 30 % de liberación para los compuestos de los ejemplos 14 y 15 y menos del 10 % de liberación para los compuestos de los ejemplos 13a, 13b y 13c), durante un período de al menos 350 h, lo que permite considerar su uso en radioterapia de tumores hepáticos.

2/ Con compuestos comparativos:

[0190] Los siguientes compuestos comparativos se han estudiado en las mismas condiciones para poder comparar sus propiedades con los compuestos de la invención.

45 a) Estructura de los picolinatos comparadores:

[0191]



	Comparador 1	Comparador 2
R	H	C CH-(CH ₂) ₉ CH ₃

	Comparador 1	Comparador 2
Radiomarcage 1 PRC (%)	98	98
Rendimiento Extracción 1 (%)	0	89,8
Radiomarcage 2 PRC (%)	-	98,9
Rendimiento Extracción 2 (%)	-	14,6
Radiomarcage 3 PRC (%)	-	69,7
Rendimiento Extracción 3 (%)	-	17

5 [0192] El producto comparador 1 desprovisto de residuo lipofílico en los motivos picolinatos no se extrae en el Lipiodol®.

[0193] Los resultados obtenidos con el producto comparador 2 indican que el radiomarcage y la extracción en Lipiodol® no son reproducibles para esta sustancia.

10

[0194] Estos resultados contrastan con los descritos en el ejemplo 17 con radiomarcages perfectamente reproducibles para el compuesto descrito en el ejemplo 11b.

15 [0195] Además, la estabilidad del comparador 2 en el suero humano en las condiciones experimentales descritas anteriormente se muestra en la figura 3; es significativamente menos buena que la observada para los productos según la invención (figura 2).

[0196] De hecho, en la figura 3 se observa que más del 50 % de la radiactividad ya se ha filtrado hacia la fase acuosa a T0 + 200 Horas.

20

Compuesto	Comparador 2	Ejemplo 13a	Ejemplo 14	Ejemplo 15
Fuga de radiactividad en suero a 216H (%)	58	3	21	12,5

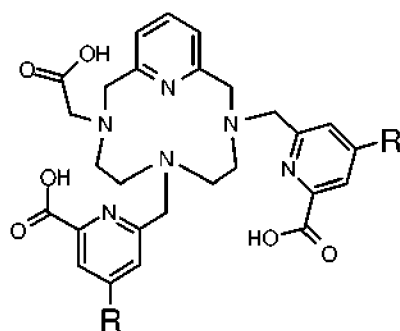
[0197] Esto indica que la estructura del residuo lipofílico R instalado en los motivos picolinatos es crítica para obtener propiedades equivalentes (radiomarcage, reproducible y estabilidad) a los compuestos de la invención.

25 [0198] Durante la optimización de los residuos lipofílicos, se prepararon y probaron prototipos de estructura relacionada. Resultó que la estructura del grupo R debía ajustarse muy finamente con el fin de obtener compuestos estables durante la prueba realizada en el suero fisiológico.

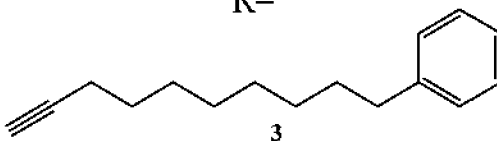
b) Estructuras de los compuestos comparadores 3, 4, 5:

30

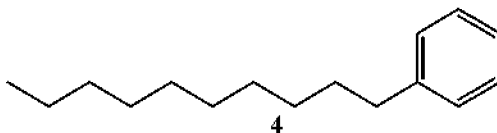
[0199]



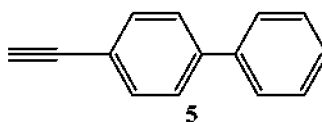
R=



3



4



5

[0200] Los datos de extracción en Lipiodol® para los diferentes compuestos preparados se presentan en la tabla siguiente:

5

	Comparador 3	Ejemplo 15	Comparador 4	Comparador 5	Ejemplo 14	Ejemplo 13a
Extracción Lipiodol® (%)	51,0	92,9	93,4	84,5	89,5	90,0

[0201] Los datos de estabilidad se presentan en la figura 4.

[0202] Las curvas de estabilidad de los compuestos de la invención muestran una transferencia de la radiactividad hacia el suero menos rápida y una amplitud más débil que los tres compuestos comparadores. De hecho, ninguno de estos tres compuestos comparadores es estable en el suero, es decir, presentan una fuga rápida e importante de radiactividad hacia la fase acuosa.

[0203] Esto indica que la estructura de estos compuestos no permite obtener fases oleosas radiomarcadas estables.

EJEMPLO 17: Estudio de biodistribución del compuesto obtenido en el ejemplo 13a

[0204] El radiomarcaje se realiza según el procedimiento descrito en el ejemplo 13a.

20

[0205] El itrio 90 (^{90}YCl en HCl) es suministrado por Perkin Elmer. La pureza radioquímica es superior al 95 %.

Tiempo	Lote	Rend. radioquímico (%)	Actividad (MBq)	Actividad Específica (MBq/g)	Actividad volumétrica (MBq/ml)
1H	[90Y] T1H	96	226.6	157.7	201.9
24H	90Y] T3H	96	362.5	191.0	244.4
J3	90Y] T3J	96	350.6	159.5	204.2
J6	[90Y] T6J	98	343.6	172.1	220.2

[0206] La calidad del radiomarcaje obtenido para cada ensayo indica que el protocolo es reproducible. La robustez de este radiomarcaje permitió producir los lotes de radiofármacos para los estudios *in vivo*. 56 ratas hembras (Sprague-Dawley, de 8 a 10 semanas de edad, que pesan entre 220 y 225 g, enero Francia) se aclimatan 5 días (23 °C, humedad 22%) con acceso libre a alimentos y agua potable.

[0207] Se usan células Novikoff N1S1 (ATCC, UK) para inducir carcinoma hepatocelular en ratas.

10 **[0208]** La inducción tumoral consiste en inyectar las células N1S1 a las ratas según el protocolo descrito en la bibliografía (Garin E, Denizot B, Roux J et al. Description and technical pitfalls of a hepatoma model and of intra-arterial injection of radiolabeled Lipiodol in the rat. Lab Animals 2005; 39: 314-320/

[0209] El complejo radiomarcado del ejemplo 13a se inyecta a través de una cánula (26G) previamente insertada en la arteria hepática de la rata. La dosis inyectada es de aproximadamente 3,5 Mbq.

[0210] Los animales se sacrifican a 1 hora, 24 horas 3 días y 6 días, se extrae la sangre y los diferentes órganos y se pesan después de la disección.

20 **[0211]** Los tubos que contienen los órganos se cuentan con ayuda de un contador gamma (Perkin Elmer, USA) calibrado para el itrio 90.

[0212] Los resultados se presentan en la tabla siguiente y en la figura 5.

	1H	24H	3D	6días
% dosis inyectada al tumor	29 ± 10	17 ± 10	23 ± 14	35 ± 18
Relación dosis tumor/hígado sano	5.4 ± 2.6	3.3 ± 1.9	4.9 ± 3.4	8.5 ± 4.8

25

[0213] Distribución de la radiactividad en el hígado

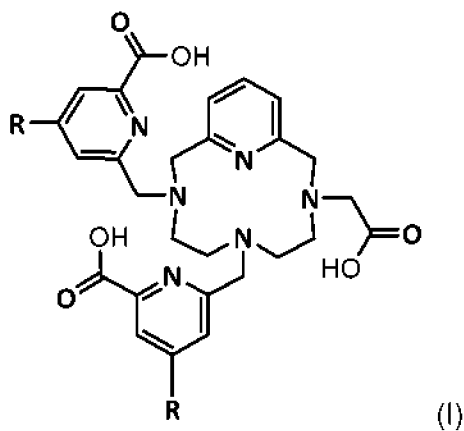
[0214] El estudio de la biodistribución muestra que el producto según la invención es bien captado por el tumor con una relación tumor/hígado sano de al menos 3 (ver Figura 5), y que la dosis captada por el hígado sano es baja ya que es de aproximadamente el 5 % de la dosis inyectada. Esta selectividad de la distribución para el tumor del compuesto radiactivo permite considerar su uso en radioterapia de los tumores del hígado.

[0215] Los mismos experimentos se realizaron con el compuesto del ejemplo 13b (111 Indio). Los resultados muestran que se encuentra una relación dosis inyectada de tumor / hígado sano superior a 5 en los plazos de 1 hora y 6 días, lo que es coherente con los resultados observados para el compuesto del ejemplo 13a. Esta selectividad de la distribución para el tumor del compuesto radiactivo del ejemplo 13b, permite considerar su uso en radioterapia de tumores hepáticos.

40 **[0216]** Los porcentajes de dosis inyectada en el fémur y la médula ósea para los compuestos del ejemplo 13a y el ejemplo 13b, 1h y 6 días después de la inyección están en la Figura 6. Estos resultados muestran que la dosis residual de radiactividad en estos órganos es extremadamente baja (inferior al 0,05 %). Estos resultados de dosis bajas captadas por estos órganos sensibles permiten considerar el uso de este compuesto en radioterapia de tumores hepáticos.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la siguiente fórmula general (I):



en la que R es un grupo de fórmula (II) siguiente:

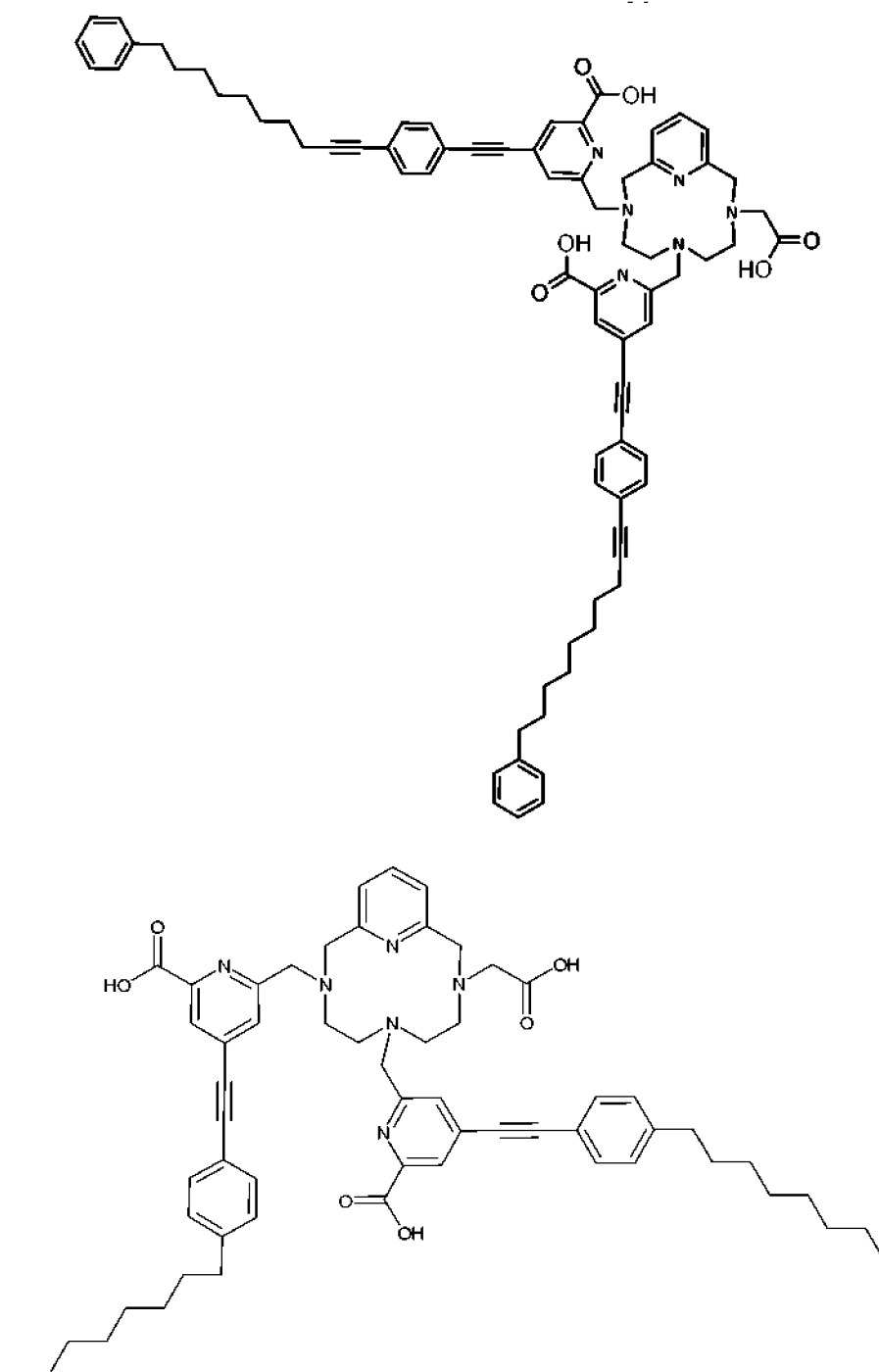


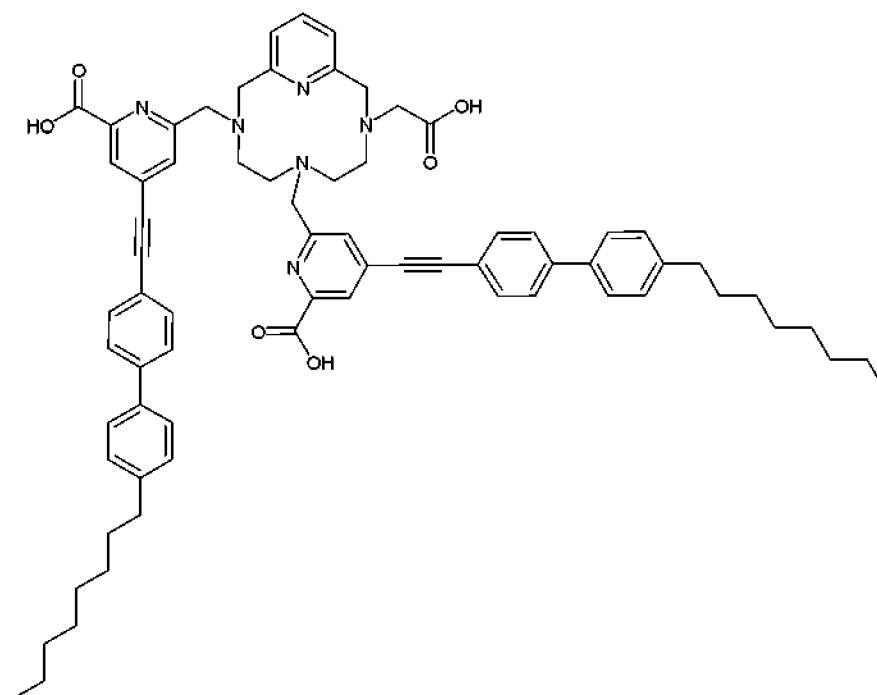
donde

- L1 representa a Ph o $-\text{C}\equiv\text{C}-$ o CH_2 ,
- L2 representa a H o Ph o alquilfenilo,
- n está comprendido entre 4 y 12,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, elegido entre el grupo constituido por los compuestos siguientes;

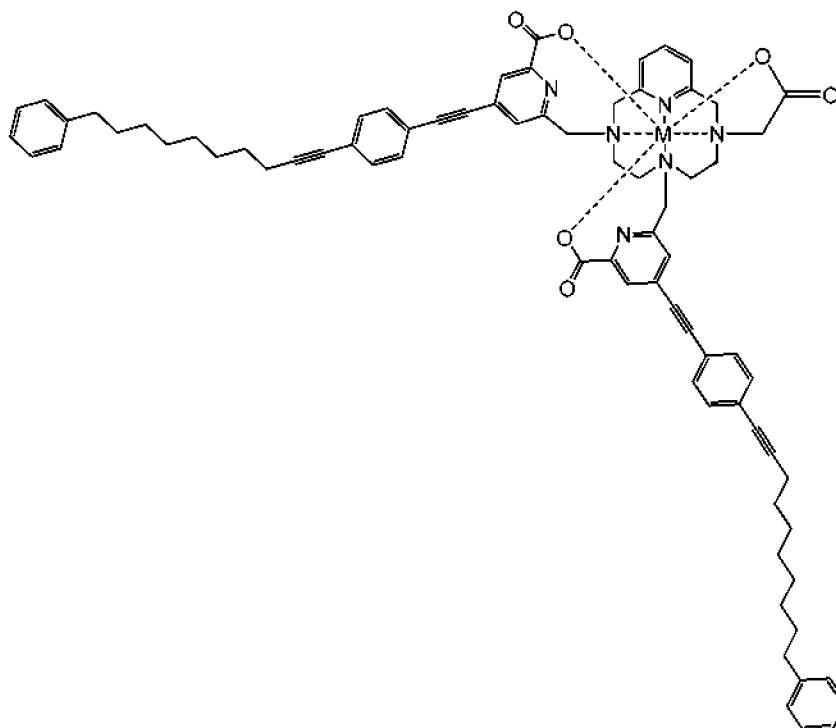




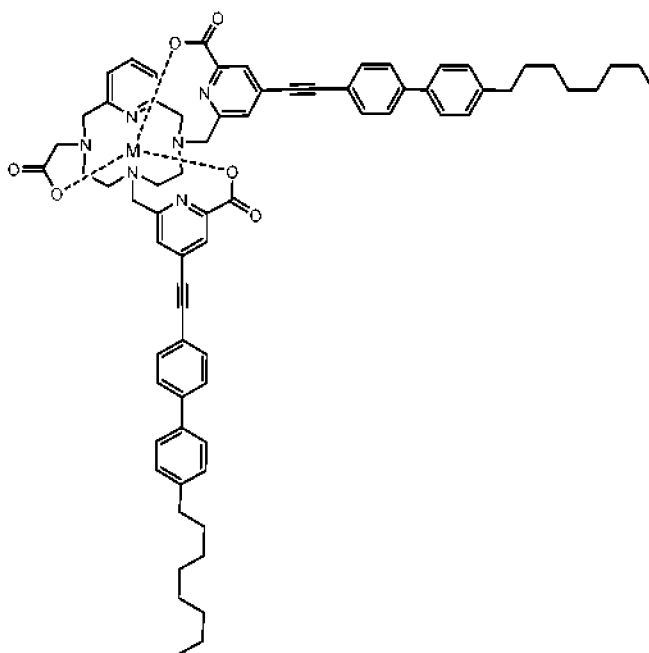
3. Complejo de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con un elemento químico M; siendo M un metal.

4. Complejo según la reivindicación 3 en el que M es un radioelemento elegido entre el grupo constituido por $^{44}\text{Sc(III)}$, $^{47}\text{Sc(III)}$, $^{111}\text{In(III)}$, $^{152}\text{Tb(III)}$, $^{155}\text{Tb(III)}$, $^{149}\text{Tb(III)}$, $^{161}\text{Tb(III)}$, $^{64}\text{Cu(III)}$, $^{61}\text{Cu(III)}$, $^{67}\text{Cu(II)}$, $^{68}\text{Ga(III)}$, $^{90}\text{Y(III)}$, $^{153}\text{Sm(III)}$, $^{166}\text{Ho(III)}$, $^{177}\text{Lu(III)}$, ^{52}Mn y $^{225}\text{Ac(III)}$, preferiblemente $^{177}\text{Lu(III)}$, $^{90}\text{Y(III)}$, $^{225}\text{Ac(III)}$, $^{67}\text{Cu(II)}$, $^{111}\text{In(III)}$, $^{152}\text{Tb(III)}$, $^{155}\text{Tb(III)}$, $^{149}\text{Tb(III)}$, $^{161}\text{Tb(III)}$ y $^{68}\text{Ga(III)}$.

5. Complejo según la reivindicación 3 o 4, elegido entre el grupo formado por los siguientes compuestos:

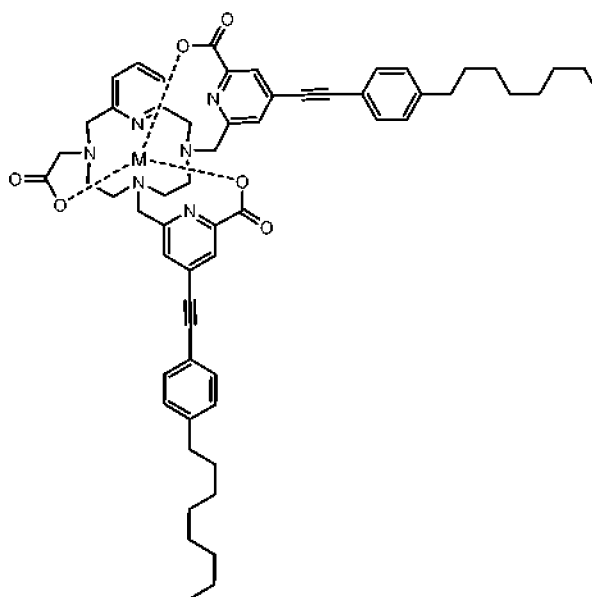


15 en el que M se elige entre $^{177}\text{Lu(III)}$, $^{90}\text{Y(III)}$ y $^{111}\text{In(III)}$,



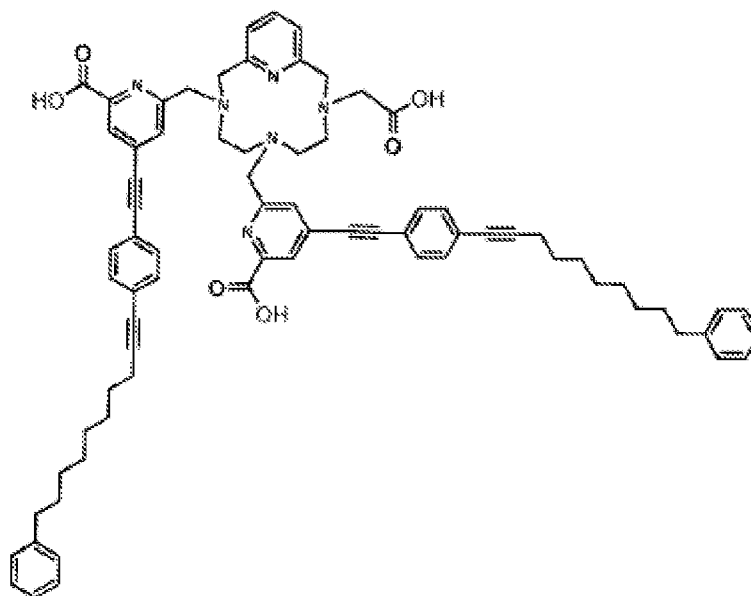
en el que M es $^{90}\text{Y}(\text{III})$,
y

5

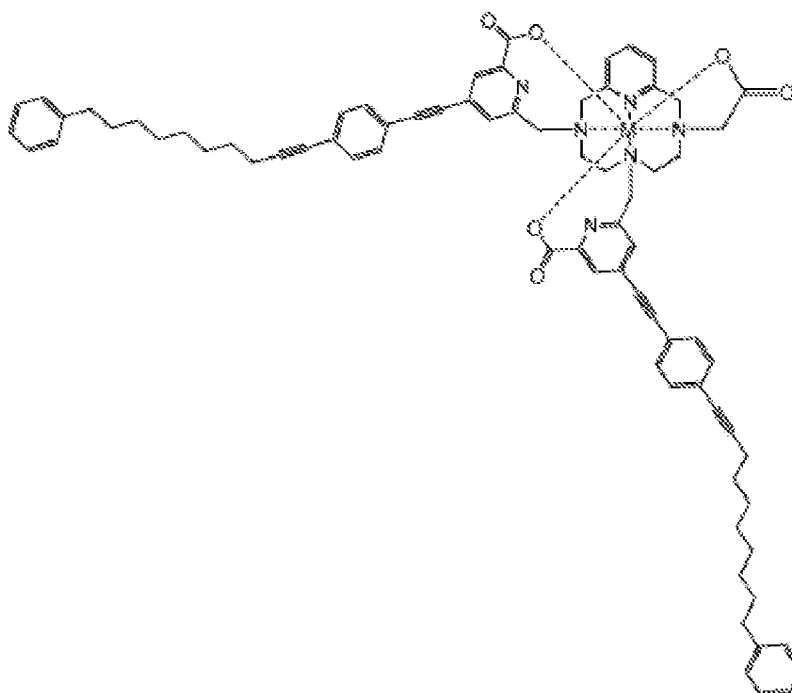


en el que M es $^{90}\text{Y}(\text{III})$.

- 10 6. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, y eventualmente uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables, en particular el excipiente es un radioprotector.
7. Composición farmacéutica que comprende un complejo según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, y eventualmente uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables, en particular el excipiente es un radioprotector.
8. Composición farmacéutica según la reivindicación 6 o 7, que comprende además un aceite yodado, en particular un aceite yodado que comprende ésteres etílicos de ácidos grasos yodados del aceite de adormidera.
- 20 9. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, que comprende el compuesto siguiente:



o que comprende el siguiente complejo:



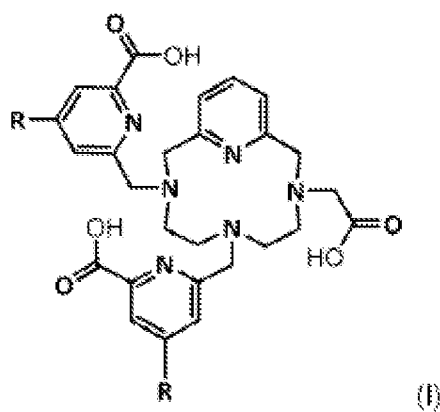
5 en el que M se elige preferentemente entre ¹⁷⁷Lu(III) y ⁹⁰Y(III).

10. Complejo según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, para su uso en el tratamiento de cánceres, en particular cánceres de hígado.

10 11. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 6 a 9, para su uso en el tratamiento de cánceres, en particular cánceres de hígado.

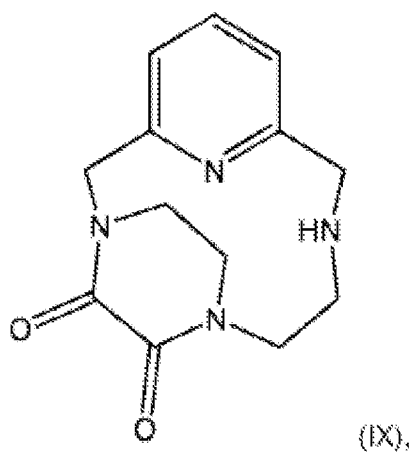
12. Utilización de un complejo según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, o de una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en imágenes médicas.

13. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general (I) siguiente:

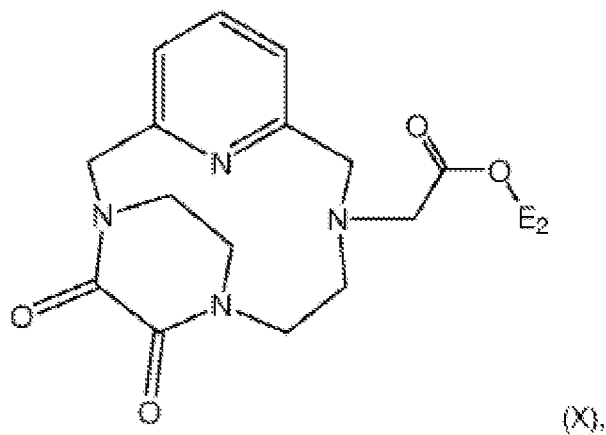


Siendo R tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende una etapa de funcionalización de un compuesto de fórmula general (IX) siguiente:

5



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



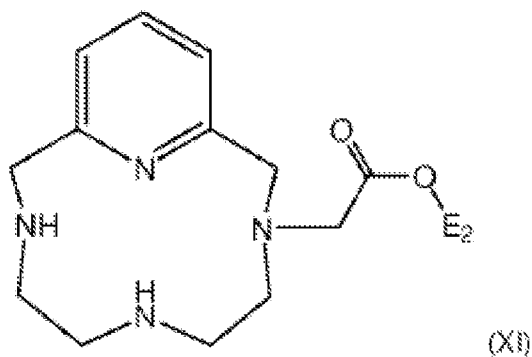
10

en la que E2 es un grupo protector alquilo en C1-C4 que se puede elegir en el grupo constituido por metil, etilo, isopropilo y terbutilo.

15 14.

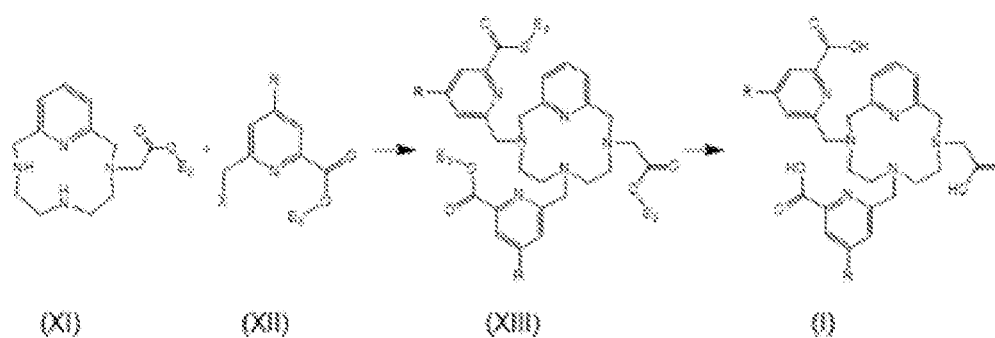
Procedimiento según la reivindicación 13, que comprende además:

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



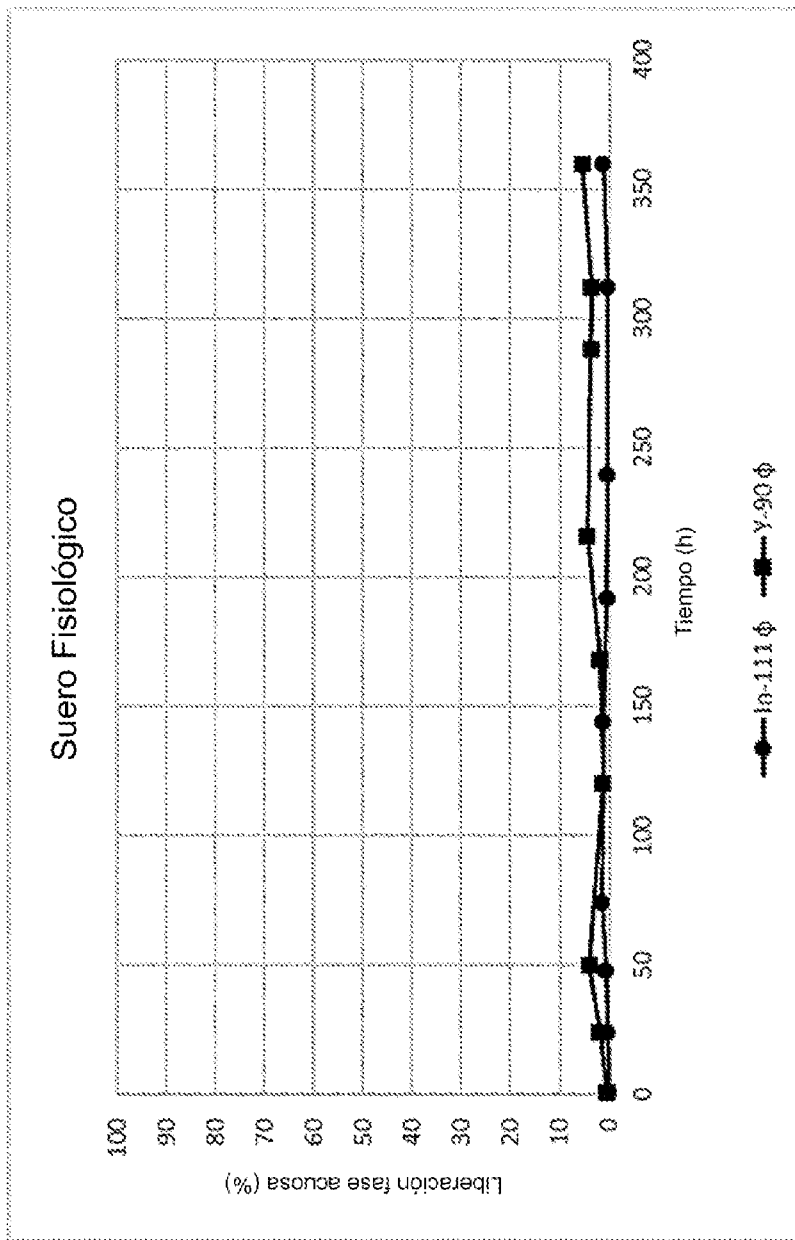
5 y

- una etapa de funcionalización del compuesto de la fórmula general (XI) para obtener un compuesto general (I):



10

E1, E2, siendo E3 grupos protectores alquílicos en C1-C4 que pueden, por ejemplo, ser independientes en el grupo constituido por metilo, etilo, isopropilo y terbutilo.

FIG.1

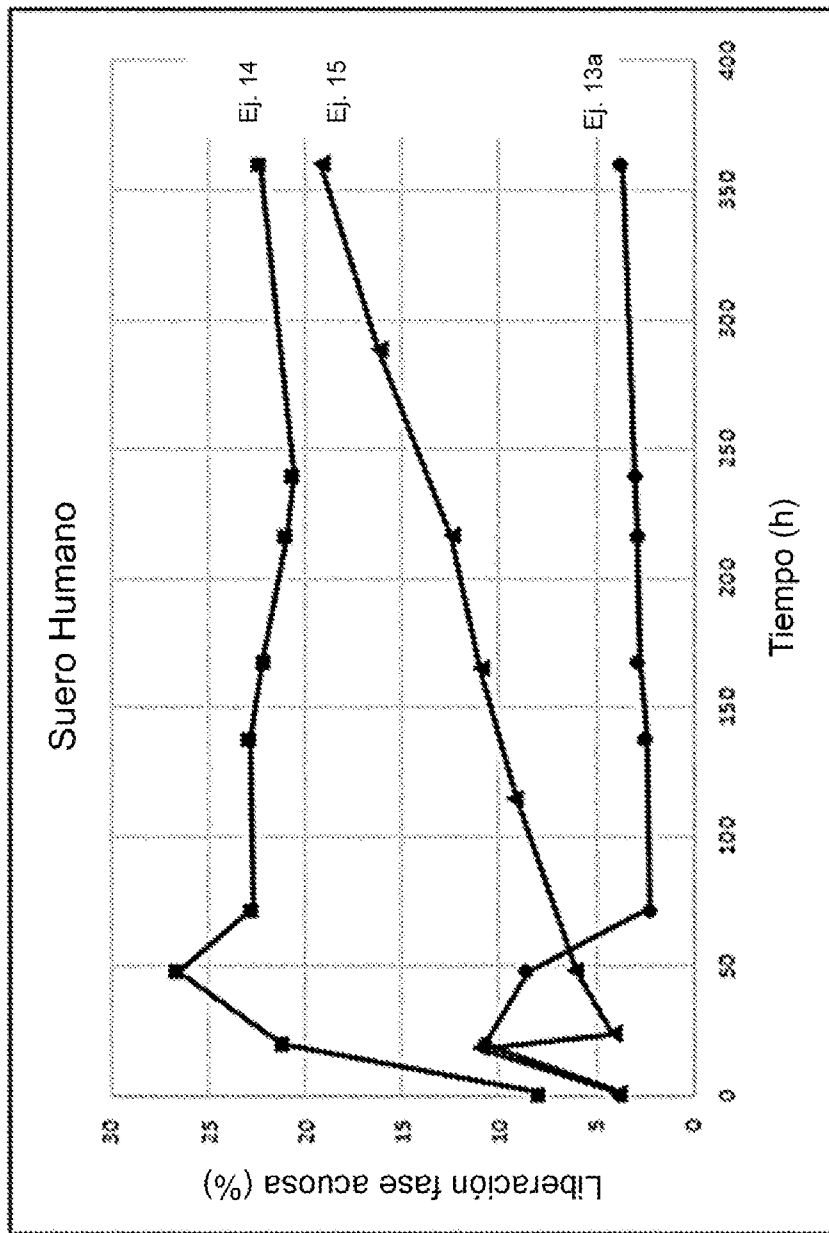


FIG.2

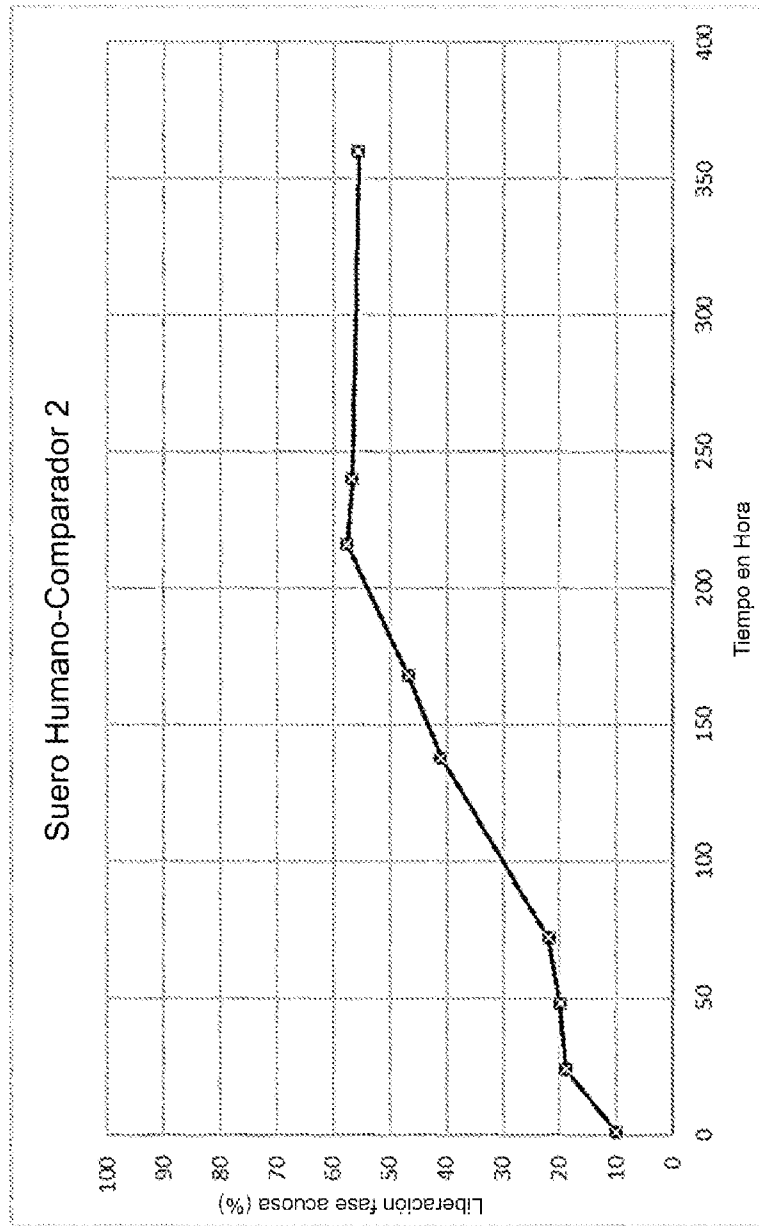


FIG.3

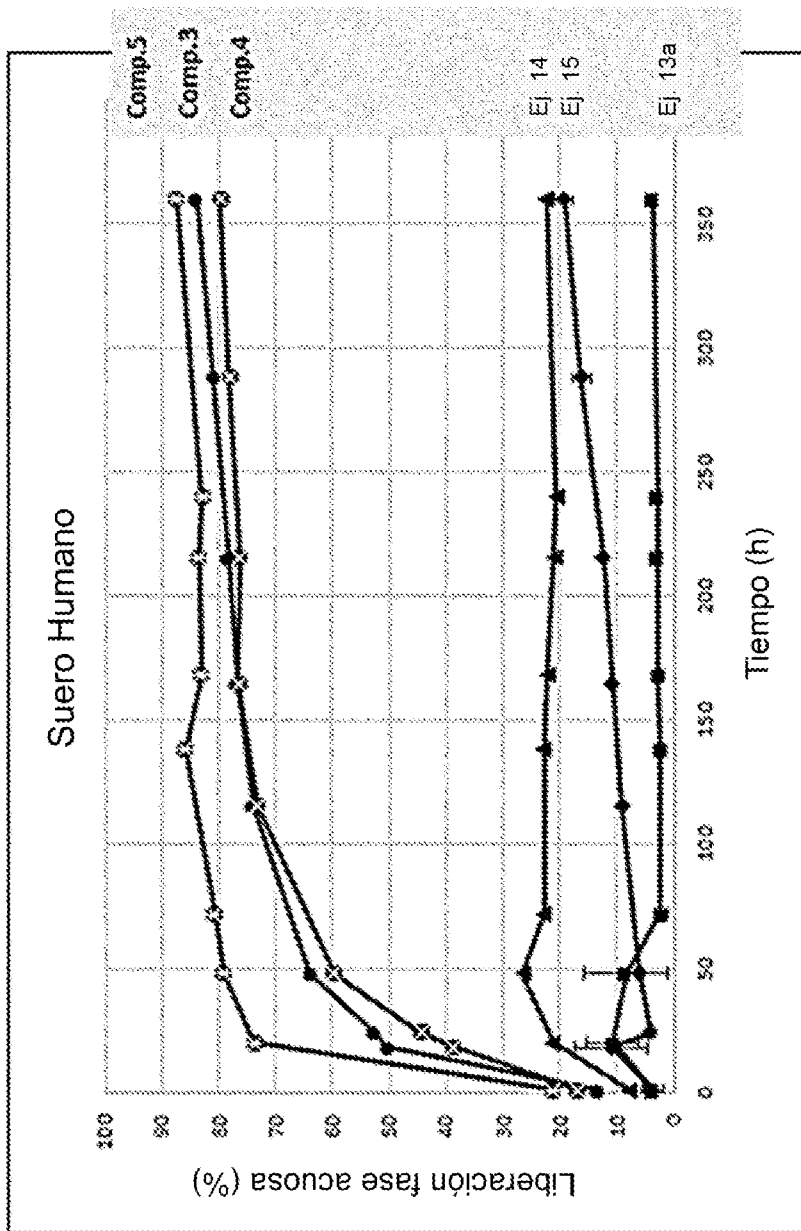
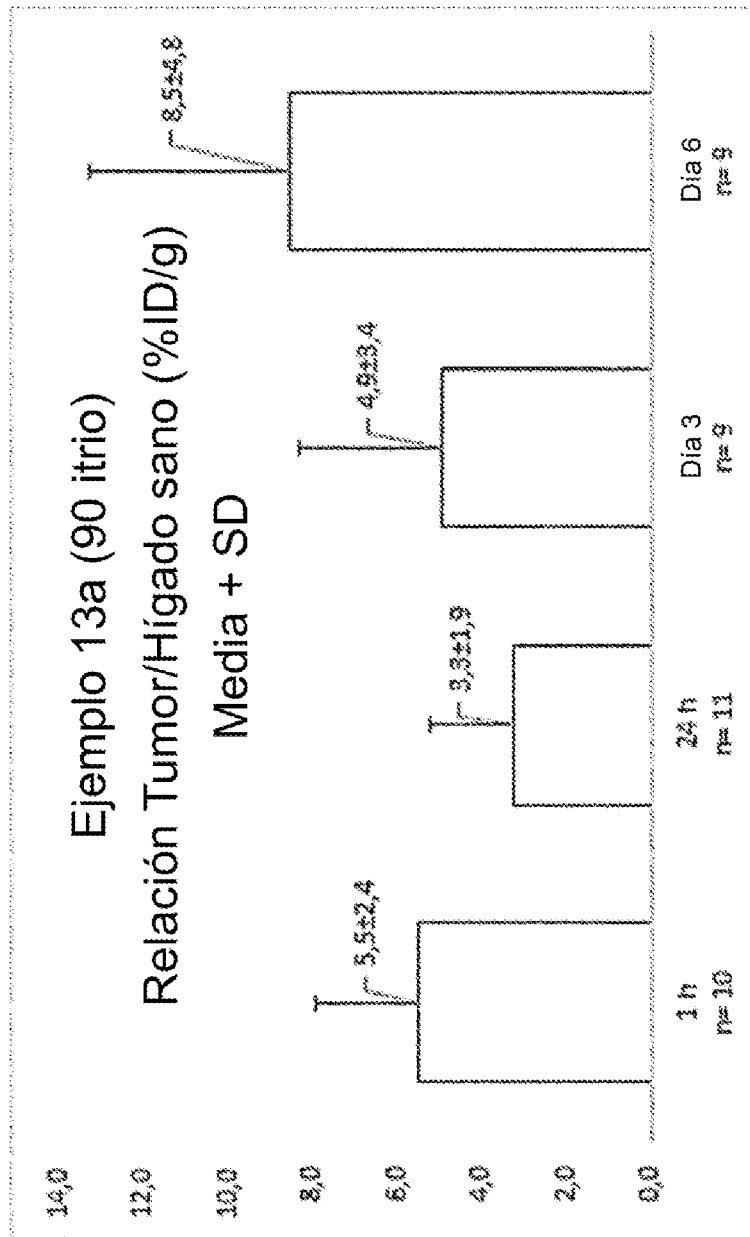


FIG.4

FIG.5

Biodistribución: Ejemplo 13a (90Y)vs Ejemplo 13b ^{111}In
 % Dosis inyectada/órgano – media

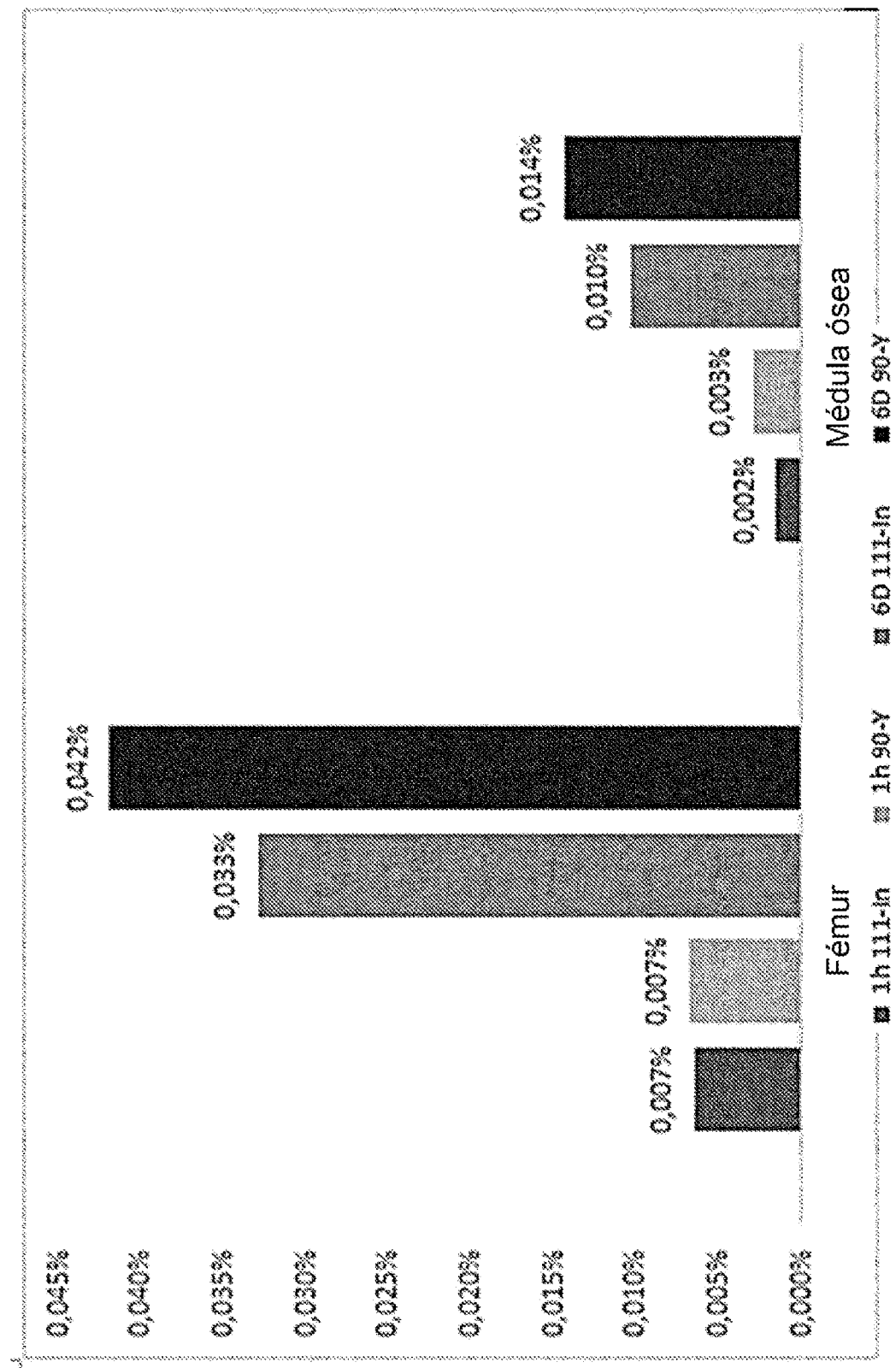


FIG.6

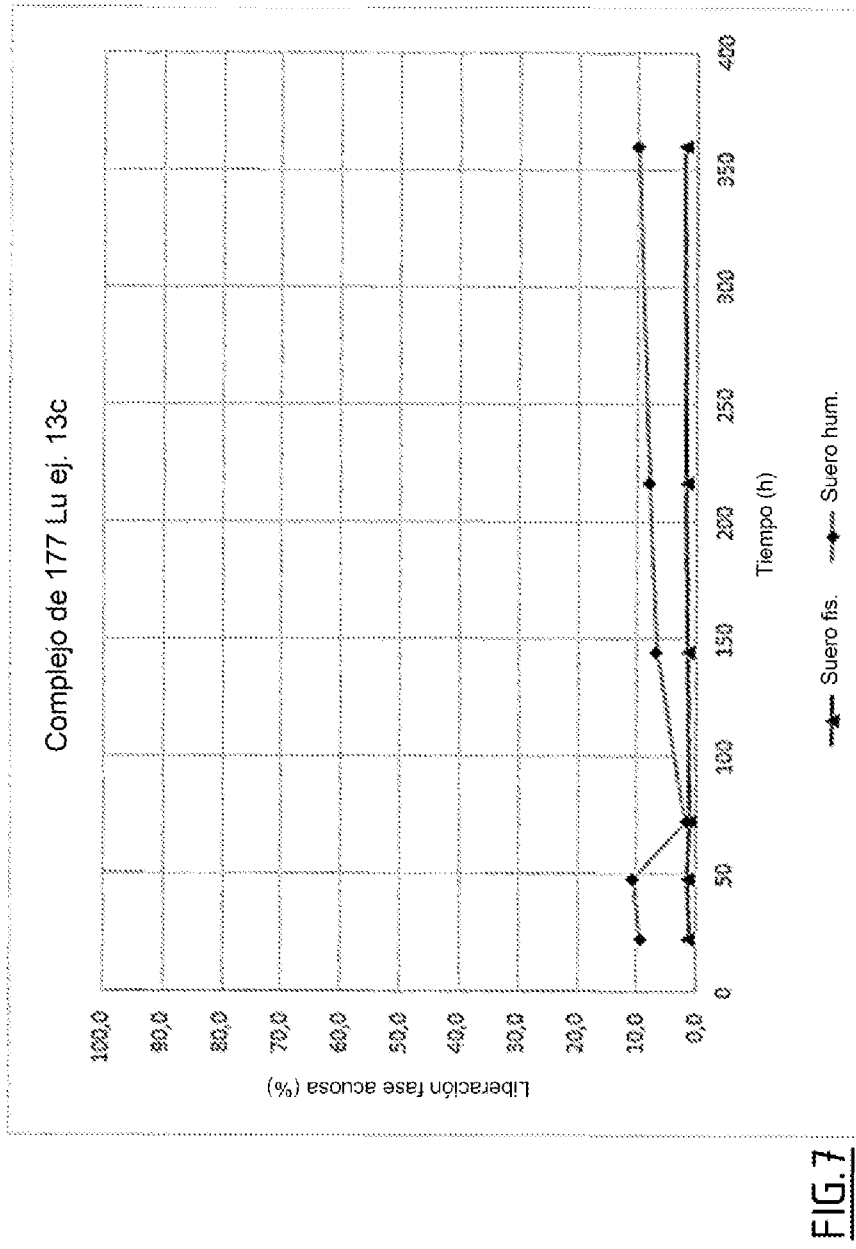


FIG. 7