

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 924 289**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/08** (2006.01)  
**C07F 1/08** (2006.01)  
**A61K 31/555** (2006.01)  
**A61K 51/06** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**C07B 43/04** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.12.2012** **PCT/AU2012/001484**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.06.2013** **WO13082656**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2012** **E 12856044 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2022** **EP 2788353**

54 Título: **Ligandos amínicos tipo jaula para metalorradiofármacos**

30 Prioridad:

**06.12.2011 US 201161567262 P**

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

**05.10.2022**

73 Titular/es:

**CLARITY PHARMACEUTICALS LTD (100.0%)**  
**4 Cornwallis Street**  
**Eveleigh, New South Wales 2015, AU**

72 Inventor/es:

**DONNELLY, PAUL y**  
**PATERSON, BRETT**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 924 289 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 amínicos tipo jaula para metalorradiofármacos

## Campo

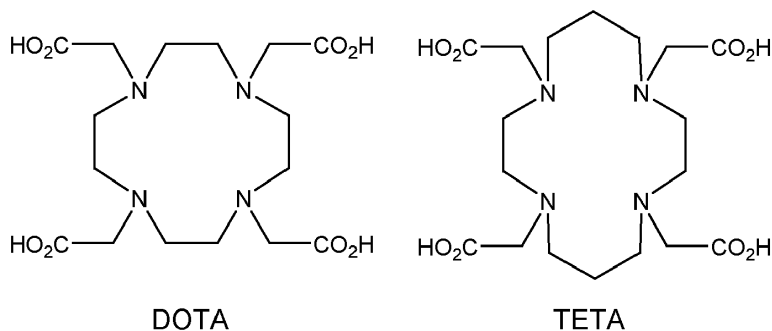
La presente invención se refiere a compuestos que son útiles como ligandos metálicos y que pueden unirse a una entidad biológica tal como un resto de reconocimiento molecular y a métodos para preparar estos compuestos. Una vez que los compuestos que se unen a una entidad biológica se coordinan con un radionúclido metálico adecuado, los compuestos coordinados son útiles como radiofármacos en las áreas de radioterapia y diagnóstico por imágenes. Por tanto, la invención también se refiere a métodos de diagnóstico y terapia que utilizan los compuestos radiomarcados de la invención.

## Antecedentes

Los compuestos radiomarcados se pueden usar como radiofármacos en una serie de aplicaciones, como radioterapia o diagnóstico por imágenes. Para que un compuesto radiomarcado pueda emplearse como radiofármaco, hay una serie de propiedades deseables que el compuesto debería poseer idealmente, como una estabilidad aceptable y, cuando sea posible, un grado de selectividad o capacidad de direccionamiento.

El trabajo inicial en las áreas de los radiofármacos se centró en ligandos metálicos simples que, por lo general, eran fácilmente accesibles y, por lo tanto, fáciles de producir. Una dificultad con muchos de estos compuestos radiomarcados es que el complejo formado entre el ligando y el ion metálico no era lo suficientemente fuerte y, por tanto, la disociación del ion metálico del ligando se producía en el entorno fisiológico. Esto no era deseable ya que con el uso de ligandos de este tipo no había capacidad para administrar el radiofármaco en el área elegida deseada del cuerpo, ya que el intercambio de metales con iones metálicos en el entorno fisiológico significaba que cuando el compuesto radiofarmacéutico llegaba al sitio de acción deseado, el nivel de ion metálico radiomarcado coordinado con el compuesto se había reducido significativamente. Además, cuando se observa este tipo de intercambio, los efectos secundarios experimentados por el sujeto de la radioterapia o la radioimagen aumentan a medida que el material radiactivo se administra al tejido por lo demás sano del cuerpo en lugar de predominantemente a su lugar de acción.

Con el fin de superar el problema de la disociación de metales en el entorno fisiológico, se han desarrollado y estudiado a lo largo del tiempo varios ligandos más complicados. Así, por ejemplo, se ha investigado una amplia gama de tetraazamacrociclos basados en la estructura "ciclám" y "ciclen". Ejemplos de ligandos de este tipo incluyen DOTA y TETA.



Desafortunadamente, incluso con estos ligandos todavía hay disociación del metal con ciertos derivados. Por ejemplo, algunos derivados sufren disociación de Cu del quelato como consecuencia de *trans*-quelación a ligandos biológicos tales como proteínas de transporte de cobre, ya sea como  $\text{Cu}^{2+}$  o después de la reducción *in vivo* hasta  $\text{Cu}^+$ .

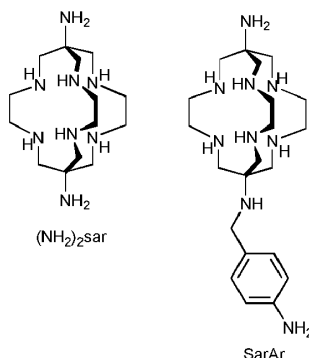
Por lo tanto, para aumentar la estabilidad de los compuestos radiomarcados, se han desarrollado ligandos amínicos tipo jaula hexaminomacrobicíclicos, conocidos por su nombre trivial de sarcófaginas. Estos ligandos tipo jaula forman complejos notablemente estables con metales como  $\text{Cu}^{2+}$  y tienen una cinética de complejación rápida incluso a bajas concentraciones de metal a temperatura ambiente. Por lo tanto, estas características hacen que los ligandos de este tipo sean particularmente adecuados en aplicaciones radiofarmacéuticas, especialmente aquellas aplicaciones que involucran al cobre.

Una vez que se superó el problema de la estabilidad del complejo entre el ligando y el metal, la atención se centró en desarrollar formas en las que el ligando pudiera funcionalizarse para incorporar moléculas de direccionamiento dentro del ligando sin comprometer la estabilidad del complejo metal-ligando o la actividad biológica final de la molécula de direccionamiento. En la técnica se conocen varias moléculas de direccionamiento diferentes y el problema se convirtió en cuál es la mejor manera de enlazarlas a las moléculas de ligando.

En general, la molécula de direccionamiento (o resto de reconocimiento molecular como se le conoce a veces) se une al ligando para proporcionar un compuesto final que contiene tanto un ligando como un resto de reconocimiento

molecular. Si bien estos compuestos pueden contener un solo resto de reconocimiento molecular, también pueden ser construcciones multiméricas en las que el ligando está enlazado a dos (o más) restos de reconocimiento molecular. Esto suele ser deseable ya que una construcción multimérica puede poseer una mayor afinidad por un receptor elegido como diana que su equivalente monomérico. Esto se debe en parte a un aumento en la concentración local del grupo de direccionamiento, lo que le permite competir de manera más eficaz con los ligandos endógenos. Además, en circunstancias en las que haya suficiente longitud entre dos o más grupos de direccionamiento dentro de una construcción multimérica, entonces es posible la unión cooperativa y dos o más grupos de direccionamiento se unirán a dos o más sitios receptores al mismo tiempo. Efectivamente se ha observado que, *in vivo*, una construcción multimérica a menudo demuestra una mayor acumulación en el tejido elegido como diana que su equivalente monomérico. Sin pretender imponer ninguna teoría, se piensa que esto se debe a la mayor afinidad de la construcción multimérica por el receptor elegido como diana que la de la construcción monomérica. Además, la construcción multimérica tiene un peso molecular más alto que la construcción monomérica y, por lo tanto, una biodisponibilidad prolongada (ya que es más resistente a la degradación en el entorno fisiológico). Esto puede dar como resultado una mayor acumulación y retención en el tejido elegido como diana.

El trabajo inicial en el área de ligandos en forma de jaula analizó las reacciones de acoplamiento directo de las aminas primarias de la amina tipo jaula 'diaminosarcosina', 1,8-diamino-3,6,10,13,16,19-hexaazabicyclo[6.6.6]icosano ((NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>sar), con péptidos usando procedimientos de acoplamiento estándar. Desafortunadamente, por una variedad de razones, esto ha demostrado ser relativamente ineficiente y el trabajo en esta área cesó. Luego, los trabajadores se centraron en la incorporación de una amina aromática para producir SarAr. La amina aromática colgante puede usarse en reacciones de conjugación con los residuos de carboxilato de péptidos o anticuerpos y se ha demostrado que SarAr podría conjugarse con el anticuerpo monoclonal anti-GD2 (14.G2a) y su derivado quimérico (ch14.8) y el conjugado ha sido radiomarcado con <sup>64</sup>Cu.



Una dificultad con este enfoque es que en la reacción de la amina aromática en el paso de conjugación hay otros 8 átomos de nitrógeno en la molécula de SarAr que están disponibles para reacciones competitivas que conducen a la creación potencial de una gran cantidad de impurezas que no son deseables de un sentido farmacéutico. Si bien estas podrían superarse mediante el uso de una química de grupos protectores sustancial, esto es claramente indeseable desde un punto de vista sintético y se amplía a escala comercial.

Un enfoque alternativo ha sido elaborar el ligando para incorporar grupos funcionales carboxilato e incorporar péptidos o anticuerpos a través de sus residuos de amina N-terminales y este enfoque es de particular importancia cuando el extremo C es crucial para la actividad biológica. Los estudios han demostrado que (NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>sar se puede funcionalizar con hasta cuatro sustituyentes carboximetilo a través de reacciones de alquilación con ácido cloroacético y las ramificaciones de carboximetilo introducidas se pueden usar como un punto de funcionalización adicional y las reacciones de acoplamiento a EDC se pueden usar para introducir aminoácidos.

Desafortunadamente, una desventaja potencial de estos sistemas es que aún se pueden producir reacciones de ciclación intramolecular en las que la ramificación de carboximetilo reacciona con una amina secundaria de la estructura de jaula para formar anillos de lactama que dan como resultado ligandos cuadridentados en lugar de sexidentados. En consecuencia, aunque se puede seguir este enfoque, el potencial de reacciones secundarias no deseadas es claramente indeseable desde una perspectiva comercial.

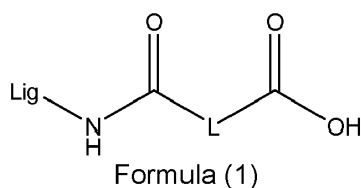
Otros estudios dirigidos a la funcionalización de ((NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>sar) se basaban en su reacción con compuestos dicarbonílicos activados, como los anhídridos de ácido, que conducen a la formación de un enlace amida con el nitrógeno de la amina y un resto ácido carboxílico libre que estaba disponible para su posterior elaboración hasta la unión deseada en un resto de reconocimiento molecular. Esto condujo a la formación de un resto carbonilo como extremo "adherente" en el ligando tipo jaula y esto no siempre fue fácil de elaborar mediante el enlace al resto de reconocimiento molecular como sería óptimo. En consecuencia, había un deseo de investigar formas en las que el ligando tipo jaula con un resto ácido carboxílico colgante pudiera enlazarse a una entidad biológica para hacer que este paso en el procedimiento general fuera más eficaz.

El documento WO2010/063069 divulga compuestos que pueden radiomarcarse y que contienen, o pueden unirse a,

un resto de reconocimiento molecular que puede usarse en aplicaciones radiofarmacéuticas. Los compuestos divulgados tienen un ligando (Lig) metálico tipo jaula que contiene nitrógeno. Sin embargo, la cadena lateral del ligando metálico tipo jaula que contiene nitrógeno difiere de la cadena lateral divulgada en el presente documento.

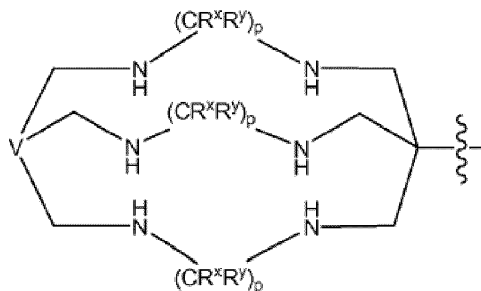
### Compendio

- 5 El objeto para el que se solicita protección se define en las reivindicaciones. Cualquier referencia a una "divulgación" o una "realización" que no esté dentro del alcance de las reivindicaciones está presente únicamente con fines explicativos y no forma parte de la invención. Cualquier referencia a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).
- 10 En un aspecto, se proporciona un método para funcionalizar un compuesto de fórmula (1) o un complejo metálico del mismo:



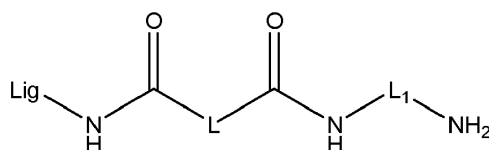
Fórmula (1)

donde Lig es un ligando metálico tipo jaula que contiene nitrógeno de fórmula:



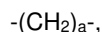
- 15 V se selecciona del grupo que consiste en N y CR<sup>1</sup>;
- cada R<sup>X</sup> y R<sup>Y</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H, NO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OH, H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, HSO<sub>3</sub>, CN, CONH<sub>2</sub> y CHO;
- cada p es independientemente un número entero seleccionado del grupo que consiste en 2, 3 y 4;
- 20 R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, OH, halógeno, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub> opcionalmente sustituido, ciano, CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, NHR<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>;
- R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, un grupo protector de oxígeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido y heteroalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido;
- 25 cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, un grupo protector de nitrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, -(C=O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sustituido), alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido y heteroalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido;
- L es, como resto de conexión, un grupo de la fórmula
- (CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-,
- 30 donde opcionalmente uno o más de los grupos CH<sub>2</sub> pueden ser reemplazados independientemente por un grupo heteroatómico seleccionado de S, O, P y NR<sup>4</sup> donde R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub> opcionalmente sustituido y heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> opcionalmente sustituido;
- a es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;
- 35 para modificar su capacidad para unirse a una entidad biológica, comprendiendo el método convertir el compuesto de fórmula (1) en un compuesto de fórmula (3); comprendiendo el método;

(a) convertir el compuesto de fórmula (1) o un complejo metálico del mismo en un compuesto de fórmula (2) o un complejo metálico del mismo



Fórmula (2)

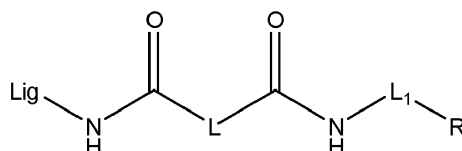
5 donde  $L^1$  es, como grupo espaciador, un grupo de fórmula



donde opcionalmente uno o más de los grupos  $CH_2$  pueden ser reemplazados independientemente por un grupo heteroatómico seleccionado de S, O, P y  $NR^4$  donde  $R^4$  se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo  $C_1-C_{12}$  opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $C_3-C_{12}$  opcionalmente sustituido, arilo  $C_6-C_{18}$  opcionalmente sustituido y heteroarilo  $C_1-C_{18}$  opcionalmente sustituido;

a es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

(b) convertir el compuesto de fórmula (2) o un complejo metálico del mismo en un compuesto de fórmula (3) o un complejo metálico del mismo

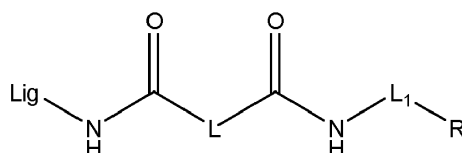


Fórmula (3)

donde R, como un resto capaz de unirse a una entidad biológica o una forma protegida de la misma o un sintón de la misma, se selecciona del grupo que consiste en -NCS,  $NH_2$ , una azida, un alquino, un isonitrilo, una tetrazina y una maleimida.

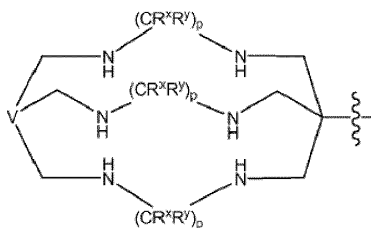
En los pasos del presente método, las conversiones o reacciones pueden llevarse a cabo sobre los compuestos de por sí o sus complejos metálicos. Si bien las reacciones se pueden llevar a cabo en los compuestos no complejados, en muchos casos esto no es deseable ya que los átomos de nitrógeno en el ligando metálico macrocíclico que contiene nitrógeno pueden interferir con la reacción deseada. Como tal, formando primero el complejo metálico, el metal actúa para desactivar estos nitrógenos en el ligando metálico macrocíclico que contiene nitrógeno y actúa así como un grupo pseudoprotector para los átomos de nitrógeno del ligando. Como tal, en una realización es deseable llevar a cabo las conversiones y reacciones sobre el complejo metálico del compuesto en cuestión. Se pueden usar varios metales con este propósito, encontrándose que el magnesio es particularmente adecuado.

Mediante la elaboración del compuesto de fórmula (1) anterior usando el método esbozado se puede producir un gran número de ligandos quelantes metálicos funcionalizados. Por consiguiente, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (3):



Fórmula (3)

donde Lig es un ligando metálico tipo jaula que contiene nitrógeno de fórmula:



V se selecciona del grupo que consiste en N y  $CR^1$ ;

cada  $R^X$  y  $R^Y$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en H,  $CH_3$ ,  $CO_2H$ ,  $NO_2$ ,  $CH_2OH$ ,  $H_2PO_4$ ,  $HSO_3$ ,  $CN$ ,  $CONH_2$  y  $CHO$ ;

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

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

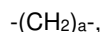
10  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, un grupo protector de oxígeno, alquilo  $C_1$ - $C_{12}$  opcionalmente sustituido, alqueno  $C_2$ - $C_{12}$  opcionalmente sustituido, alquino  $C_2$ - $C_{12}$  opcionalmente sustituido y heteroalquilo  $C_2$ - $C_{12}$  opcionalmente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

y donde el grupo protector de oxígeno se selecciona de grupos acilo, éteres o sililéteres;

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

15 y donde el grupo protector de nitrógeno se selecciona de formilo, tritilo, ftalimido, acetilo, tricloroacetilo, cloroacetilo, bromoacetilo, yodoacetilo, benciloxicarbonilo ( $CBz^*$ ), 4-fenilbenciloxicarbonilo, 2-metilbenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 4-fluorobenciloxicarbonilo, 4-clorobenciloxicarbonilo, 3-clorobenciloxicarbonilo, 2-clorobenciloxicarbonilo, 2,4-diclorobenciloxicarbonilo, 4-bromobenciloxicarbonilo, 3-bromobenciloxicarbonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo, 4-cianobenciloxicarbonilo, t-butoxicarbonilo ( $tBoc^*$ ), 2-(4-xenil)-isopropoxycarbonilo, 1,1-difenilet-1-iloicarbonilo, 1,1-difenilprop-1-iloicarbonilo, 2-fenilprop-2-iloicarbonilo, 2-(p-toluil)-prop-2-iloicarbonilo, ciclopentaniloicarbonilo, 1-metilciclopentaniloicarbonilo, ciclohexaniloicarbonilo, 1-metilciclohexaniloicarbonilo, 2-metilciclohexaniloicarbonilo, 2-(4-toluisulfono)-etoxicarbonilo, 2-(metilsulfono)etoxicarbonilo, 2-(trifenilfosfina)-etoxicarbonilo, fluorenilmetoxicarbonilo ( $Fmoc^*$ ), 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo, aliloicarbonilo, 1-(trimetilsililmetil)prop-1-eniloicarbonilo, 5-bencisoxalimetoxicarbonilo, 4-acetoxibenciloxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2-etinil-2-propoxycarbonilo, ciclopropilmetoxicarbonilo, 4-(deciloxi)benciloxicarbonilo, isoborniloicarbonilo, 1-piperidiloicarbonilo, benzoilmetilsulfono, 2-nitrofenilsulfenilo u óxido de difenilfosfina;

L es, como resto de conexión, un grupo de la fórmula



30 donde opcionalmente uno o más de los grupos  $CH_2$  pueden ser reemplazados independientemente por un grupo heteroatómico seleccionado de S, O, P y  $NR^4$  donde  $R^4$  se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo  $C_1$ - $C_{12}$  opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $C_3$ - $C_{12}$  opcionalmente sustituido, arilo  $C_6$ - $C_{18}$  opcionalmente sustituido y heteroarilo  $C_1$ - $C_{18}$  opcionalmente sustituido;

a es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

$L^1$  es, como grupo espaciador, un grupo de fórmula

35  $-(CH_2)_a-$ ,

a es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

R, como un resto capaz de unirse a una entidad biológica o una forma protegida de la misma o un sintón de la misma, se selecciona del grupo que consiste en  $-NCS$ ,  $NH_2$ , una azida, un alquino, un isonitrilo, una tetrazina y una maleimida.

40 Como con cualquier grupo de compuestos estructuralmente relacionados que posea una utilidad particular, y métodos para su producción, ciertas realizaciones de variables de los compuestos de fórmula (3) que son particularmente útiles en su aplicación de uso final.

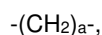
En los compuestos de fórmula (3), el resto L sirve como resto de conexión que actúa como espaciador entre los dos restos carbonilo que separan el ligando que pueden unirse al radionúclido y el punto de elaboración adicional. Como tal, si bien es deseable que haya un cierto grado de separación entre los dos para garantizar que la actividad de las

dos entidades no interfiera entre sí, también es importante que los dos no estén tan alejados que el radionúclido no se aporte eficazmente a su sitio de operación.

L es un resto de conexión que tiene de 1 a 10 átomos en la cadena normal. En algunas realizaciones, L es un resto de conexión que tiene de 1 a 8 átomos en la cadena normal. En algunas realizaciones, L tiene 8 átomos en la cadena normal. En algunas realizaciones, L tiene 7 átomos en la cadena normal. En algunas realizaciones, L tiene 6 átomos en la cadena normal. En algunas realizaciones, L tiene 5 átomos en la cadena normal. En algunas realizaciones, L tiene 4 átomos en la cadena normal. En algunas realizaciones, L tiene 3 átomos en la cadena normal. En algunas realizaciones, L tiene 2 átomos en la cadena normal. En algunas realizaciones, L tiene 1 átomo en la cadena normal.

Se puede utilizar una amplia gama de restos posibles para crear un resto de conexión de este tipo.

L es un grupo de la fórmula:



donde opcionalmente uno o más de los grupos  $CH_2$  pueden ser reemplazados independientemente por un grupo heteroatómico seleccionado de S, O, P y  $NR^4$  donde  $R^4$  se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo  $C_1$ - $C_{12}$  opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $C_3$ - $C_{12}$  opcionalmente sustituido, arilo  $C_6$ - $C_{18}$  opcionalmente sustituido y heteroarilo  $C_1$ - $C_{18}$  opcionalmente sustituido; y

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

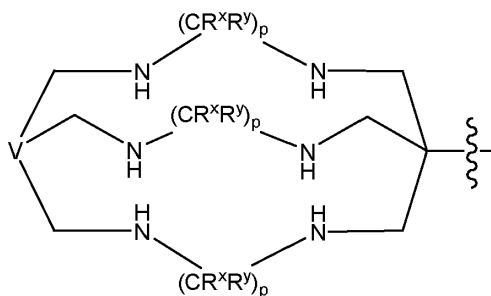
En algunas realizaciones, a se selecciona del grupo que consiste en 1, 2, 3, 4 y 5. En algunas realizaciones, a es 4. En algunas realizaciones, a es 3. En algunas realizaciones, a es 2. En algunas realizaciones, a es 1.

En algunas realizaciones, L se selecciona del grupo que consiste en  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$  y  $-CH_2OCH_2-$ .

En algunas realizaciones L es  $-(CH_2)-$ . En algunas realizaciones L es  $-(CH_2)_2-$ . En algunas realizaciones L es  $-(CH_2)_3-$ . En algunas realizaciones L es  $-(CH_2)_4-$ . En algunas realizaciones L es  $-(CH_2)_5-$ . En algunas realizaciones L es  $-(CH_2)_6-$ . En algunas realizaciones L es  $-(CH_2)_7-$ . En algunas realizaciones L es  $-(CH_2)_8-$ . En algunas realizaciones L es  $-(CH_2)_9-$ . En algunas realizaciones L es  $-(CH_2)_{10}-$ .

Lig es un ligando metálico tipo jaula que contiene nitrógeno. Los ligandos tipo jaula de esta clase suelen ser útiles, ya que se unen fuertemente a los iones metálicos, lo que da lugar a la formación de un complejo estable.

Lig es un ligando metálico tipo jaula que contiene nitrógeno de la fórmula:



V se selecciona del grupo que consiste en N y  $CR^1$ ;

cada  $R^X$  y  $R^Y$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en H,  $CH_3$ ,  $CO_2H$ ,  $NO_2$ ,  $CH_2OH$ ,  $H_2PO_4$ ,  $HSO_3$ , CN,  $CONH_2$  y CHO;

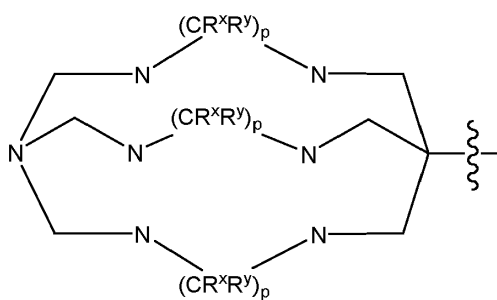
cada p es independientemente un número entero seleccionado del grupo que consiste en 2, 3 y 4;

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

$R^2$  se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, un grupo protector de oxígeno, alquilo  $C_1$ - $C_{12}$  opcionalmente sustituido, alquenilo  $C_2$ - $C_{12}$  opcionalmente sustituido, alquinilo  $C_2$ - $C_{12}$  opcionalmente sustituido y heteroalquilo  $C_2$ - $C_{12}$  opcionalmente sustituido;

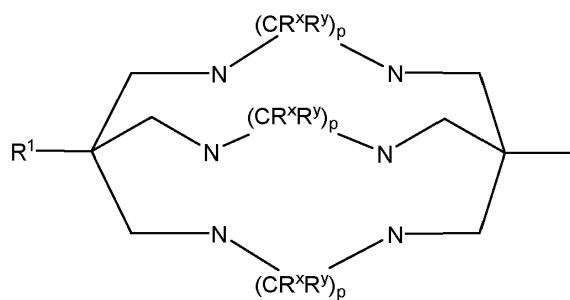
cada  $R^3$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, un grupo protector de nitrógeno, alquilo  $C_1$ - $C_{12}$  opcionalmente sustituido,  $-(C=O)-(alquilo\ C_1-C_{12}\ sustituido)$ , alquenilo  $C_2$ - $C_{12}$  opcionalmente sustituido, alquinilo  $C_2$ - $C_{12}$  opcionalmente sustituido y heteroalquilo  $C_2$ - $C_{12}$  opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, Lig es un ligando metálico macrocíclico de fórmula:



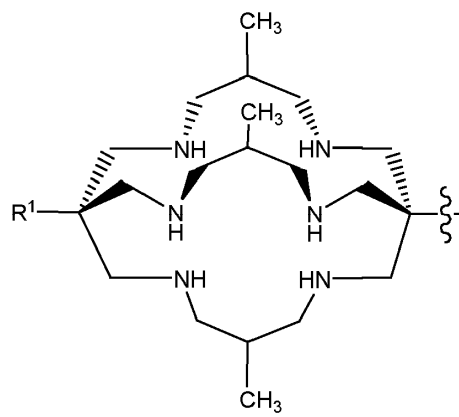
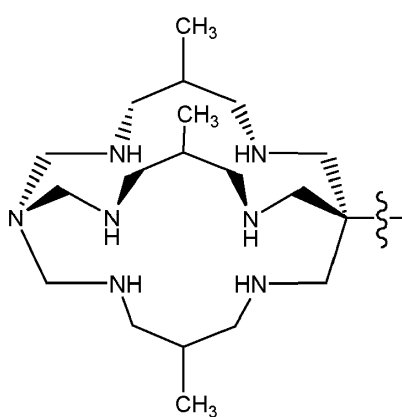
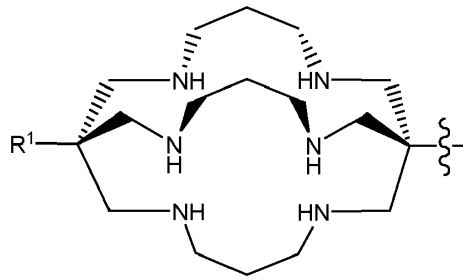
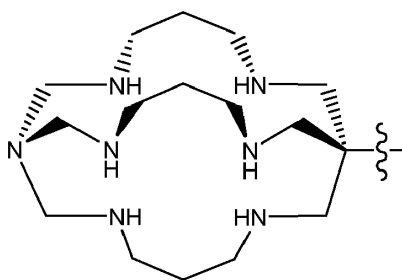
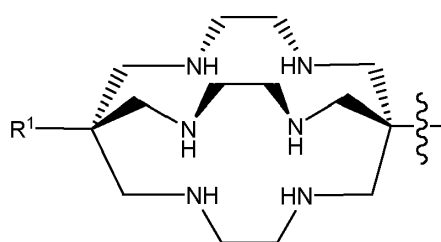
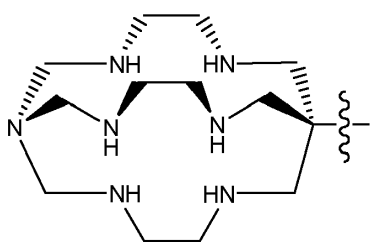
donde  $R^x$ ,  $R^y$  y  $p$  son como se definen anteriormente.

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



5 donde  $R^x$ ,  $R^y$ ,  $R^1$  y  $p$  son como se definen anteriormente.

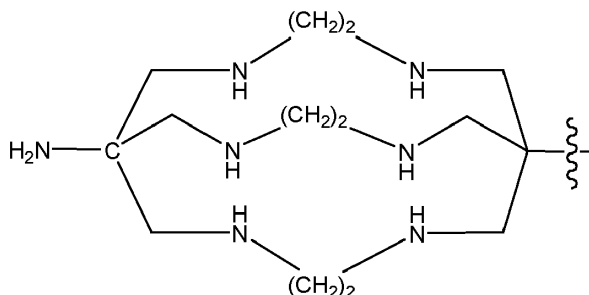
En algunas realizaciones, Lig se selecciona del grupo que consiste en:





donde R<sup>1</sup> es como se define anteriormente.

En algunas realizaciones, Lig es un grupo de fórmula:



L<sup>1</sup> es un grupo de la fórmula



donde opcionalmente uno o más de los grupos CH<sub>2</sub> pueden ser reemplazados independientemente por un grupo heteroatómico seleccionado de S, O, P y NR<sup>4</sup> donde R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub> opcionalmente sustituido y heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> opcionalmente sustituido;

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

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

En algunas realizaciones L<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-. En algunas realizaciones L<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

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

20 Como tal, el grupo R reacciona o se une a un resto complementario en la entidad biológica de interés. Por ejemplo, en una realización, el resto R es un resto capaz de participar en una reacción química "clic" con un resto complementario en una entidad biológica. Ejemplos de grupos funcionales emparejados complementarios que son bien conocidos por experimentar reacciones químicas "clic" son alquino-azida, alquino-óxido de nitrilo, nitrilo-azida y maleimida-antraceno. Cada uno de los grupos funcionales complementarios emparejados da lugar a restos cíclicos cuando reaccionan directamente entre sí en una reacción de cicloadición covalente. El experto en la técnica podrá seleccionar otros emparejamientos de grupos funcionales capaces de participar en reacciones de cicloadición de este tipo que satisfagan los requisitos de la química "clic". En general, la identidad del grupo R se elegirá basándose en el grupo R complementario pertinente en la entidad biológica de interés.

25 El grupo R también puede reaccionar o unirse a la entidad biológica por reacción con un resto colgante en la entidad biológica (ya esté presente de forma natural o por modificación de la entidad biológica). Una vez más, un experto en la especialidad podrá revisar la entidad biológica de interés en cualquier circunstancia específica y determinar un grupo R adecuado para unirse a los restos colgantes en el grupo R.

30 R se selecciona del grupo que consiste en -NCS, NH<sub>2</sub>, una azida, un alquino, un isonitrilo, una tetrazina y una maleimida.

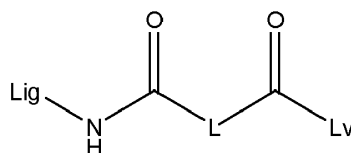
35 En algunas realizaciones de los compuestos de la invención, el ligando metálico macrocíclico que contiene nitrógeno forma un complejo con un ión metálico. El ligando se puede complejar con cualquier ion metálico adecuado y se puede usar para administrar una gama de iones metálicos. En algunas realizaciones,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

40 En algunas realizaciones, el metal en el ion metálico es un radionúclido seleccionado del grupo que consiste en Cu, Tc, Ga, Co, In, Fe y Ti. Se ha encontrado que los presentes compuestos son particularmente útiles en la unión a iones de cobre. En algunas realizaciones, el metal en el ion metálico es un radionúclido seleccionado del grupo que consiste en <sup>60</sup>Cu, <sup>62</sup>Cu, <sup>64</sup>Cu y <sup>67</sup>Cu. En algunas realizaciones, el metal en el ion metálico es <sup>60</sup>Cu. En algunas realizaciones, el metal en el ion metálico es <sup>62</sup>Cu. En algunas realizaciones, el metal en el ion metálico es <sup>64</sup>Cu. En algunas realizaciones, el metal en el ion metálico es <sup>67</sup>Cu.

La descripción también describe composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de la invención como se describe anteriormente y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una realización de los métodos de la invención, el paso (a) comprende los pasos de:

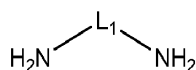
- 5 (a1) convertir el compuesto de fórmula (1) o un complejo metálico del mismo en un compuesto de fórmula (1a) o un complejo metálico del mismo:



Fórmula (1a)

donde Lv es un grupo que puede ser desplazado por un resto nitrogenado en una reacción de sustitución nucleófila;

- 10 (a2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (1a) o un complejo metálico del mismo con un nucleófilo nitrogenado de fórmula:



para formar un compuesto de fórmula (2) o un complejo metálico del mismo.

- 15 En algunas realizaciones del método, el grupo Lv es un grupo saliente. En algunas realizaciones, los pasos (a1) y (a2) se llevan a cabo en los complejos metálicos de los compuestos respectivos que se hacen reaccionar, ya que el metal actúa como un grupo protector para los átomos de nitrógeno en el ligando tipo jaula.

- 20 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (2) se convierte en un compuesto de fórmula (3) haciendo reaccionar la amina con un reactivo seleccionado del grupo que consiste en una azida, tiofosgeno, disulfuro de carbono y un anhídrido de ácido. En algunas realizaciones, esta reacción se lleva a cabo sobre el complejo metálico del compuesto de fórmula (2). En algunas realizaciones, esta reacción se lleva a cabo sobre el compuesto no complejado o libre de fórmula (2). En las realizaciones en las que esto ocurre en las que el compuesto de fórmula (2) se produce como un complejo metálico, el método incluye un paso adicional de retirada del complejo metálico antes de una reacción adicional.

En algunas realizaciones, el reactivo es una azida. En algunas realizaciones, el reactivo es tiofosgeno. En algunas realizaciones, el reactivo es disulfuro de carbono. En algunas realizaciones, el reactivo es anhídrido maleico.

- 25 Estas y otras características de las presentes enseñanzas se exponen en este documento.

### Descripción detallada

En esta memoria descriptiva se utiliza una serie de términos que son bien conocidos por un destinatario experto. No obstante, a efectos de claridad, se definirán una serie de términos.

- 30 Según se usa aquí, el término "no sustituido" significa que no hay sustituyente o que los únicos sustituyentes son hidrógeno.

- El término "opcionalmente sustituido" según se usa en toda la memoria descriptiva indica que el grupo puede o no estar adicionalmente sustituido o condensado (para formar un sistema policíclico condensado), con uno o más grupos sustituyentes que no son hidrógeno. En ciertas realizaciones, los grupos sustituyentes son uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, =O, =S, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquenilo, heterocicloalquilalquenilo, arilalquenilo, heteroarilalquenilo, cicloalquilheteroalquilo, heterocicloalquilheteroalquilo, arilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alquiloxi, alquiloxialquilo, alquiloxicicloalquilo, alquiloxiheterocicloalquilo, alquiloxiarilo, alquiloxiheteroarilo, alquiloxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, alqueniloxi, alquililoxi, cicloalquiloxi, cicloalqueniloxi, heterocicloalquiloxi, heterocicloalqueniloxi, ariloxi, fenoxi, benciloxi, heteroariloxi, arilalquiloxi, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilamino, sulfinilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, sulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfinilo, aminosulfinilaminoalquilo, -C(=O)OH, -C(=O)R<sup>a</sup>, -C(=O)O<sup>a</sup>, C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, C(=NOH)R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(=O)O<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(=O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>b</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -O<sup>a</sup>, OC(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, OC(=O)R<sup>a</sup> y acilo,

donde R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>,

haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, heteroalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, heterocicloalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> y acilo, o dos o más de R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup>, cuando se toman junto con los átomos a los que están ligados, forman un sistema de anillo heterocíclico con 3 a 12 átomos en el anillo.

- 5 En algunas realizaciones, cada sustituyente opcional se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halógeno, =O, =S, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alquiloxi, alquioxialquilo, alquioxiarilo, alquioxiheteroarilo, alqueniloxi, alquiniloxi, cicloalquiloxi, cicloalqueniloxi, heterocicloalquiloxi, heterocicloalqueniloxi, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquiloxi, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, aminoalquilo, -COOH, -SH y acilo.

Ejemplos de sustituyentes opcionales particularmente adecuados incluyen F, Cl, Br, I, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, FC<sub>3</sub>, OFC<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub> y CN.

- 15 Según se usa en este documento, el término "aminoácido" se refiere a una molécula que contiene una función tanto amina como carboxilo. El aminoácido puede ser un aminoácido natural o no natural.

- "Alquenilo" como grupo o parte de un grupo indica un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado, preferiblemente con 2-12 átomos de carbono, más preferiblemente 2-10 átomos de carbono, más preferiblemente 2-6 átomos de carbono, en la cadena normal. El grupo puede contener una pluralidad de dobles enlaces en la cadena normal y la orientación alrededor de cada uno es independientemente E o Z. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen, entre otros, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo y nonenilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente.

- "Alquilo" como grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo hidrocarburo alifático lineal o ramificado, preferiblemente un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, más preferiblemente un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, lo más preferiblemente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> a menos que se indique lo contrario. Ejemplos de sustituyentes alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineales y ramificados adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, hexilo y similares. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente.

- "Alquinilo" como grupo o parte de un grupo significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado, preferiblemente de 2 a 12 átomos de carbono, más preferiblemente de 2 a 10 átomos de carbono, más preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono en la cadena normal. Estructuras ejemplares incluyen, pero no se limitan a, etinilo y propinilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente.

- "Arilo" como grupo o parte de un grupo indica (i) un carbociclo aromático monocíclico o policíclico condensado opcionalmente sustituido (estructura de anillo que tiene átomos de anillo que son todos carbono) que tiene preferiblemente de 5 a 12 átomos por anillo. Ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo y similares; (ii) un resto carbocíclico aromático bicíclico parcialmente saturado opcionalmente sustituido en el que un fenilo y un grupo cicloalquilo C<sub>5-7</sub> o cicloalquenilo C<sub>5-7</sub> se condensan para formar una estructura cíclica, como tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Normalmente, un grupo arilo es un grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>.

- "Cicloalquilo" se refiere a un carbociclo monocíclico o condensado o espiropolicíclico saturado que contiene preferiblemente de 3 a 9 carbonos por anillo, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares, a menos que se especifique lo contrario. Incluye sistemas monocíclicos como ciclopropilo y ciclohexilo, sistemas bicíclicos como decalina y sistemas policíclicos como adamantano. Normalmente, un grupo cicloalquilo es un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente.

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

- "Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene preferiblemente de 2 a 12 carbonos, más preferiblemente de 2 a 6 carbonos en la cadena, en el que uno o más de los átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) son cada uno reemplazados independientemente por un grupo heteroatómico seleccionado de S, O, P y NR' donde R' se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub> opcionalmente sustituido y heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> opcionalmente sustituido. Ejemplos de heteroalquilos incluyen éteres alquílicos, alquilaminas secundarias y terciarias, amidas, sulfuros de alquilo y similares. Ejemplos de heteroalquilo también incluyen hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquiloxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), amino-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente.

- "Heteroarilo" solo o como parte de un grupo se refiere a grupos que contienen un anillo aromático (preferiblemente un anillo aromático de 5 o 6 miembros) que tiene uno o más heteroátomos como átomos de anillo en el anillo aromático, siendo el resto de los átomos del anillo átomos de carbono. Heteroátomos adecuados incluyen nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos de heteroarilo incluyen tiofeno, benzotiofeno, benzofurano, bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzoisotiazol, nafto[2,3-b]tiofeno, furano, isoindolizina, xantoleno, fenoxatina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, tetrazol, indol, isoindol, 1H-indazol, purina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, naftiridina,

quinoxalina, cinolina, carbazol, fenantridina, acridina, fenazina, tiazol, isotiazol, fenotiazina, oxazol, isooxazol, furazano, fenoxazina, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 3-, 4-, 5- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4- o 5-isoquinolinilo 1-, 2- o 3- indolilo y 2-, o 3-tienilo. Normalmente, un grupo heteroarilo es un grupo heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente.

- 5 Un "grupo saliente" es un grupo químico que es desplazado fácilmente por un resto químico entrante deseado. Por consiguiente, en cualquier situación, la elección del grupo saliente dependerá de la capacidad del grupo particular para ser desplazado por el resto químico entrante. Grupos salientes adecuados son bien conocidos en la técnica, véase, por ejemplo, "Advanced Organic Chemistry" Jerry March 4ª Ed. pp 351-357, Oak Wick and Sons NY (1997). Ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen, pero no se limitan a, halógeno, alcoxi (tal como etoxi, metoxi), sulfonilo, arilsulfonilo opcionalmente sustituido. Ejemplos específicos incluyen cloro, yodo, bromo, fluoro, etoxi, metoxi, metanosulfonilo, triflato y similares.

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

- 15 El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la actividad biológica deseada de los compuestos identificados anteriormente, e incluyen sales por adición de ácido y sales por adición de base farmacéuticamente aceptables. Las sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar a partir de un ácido inorgánico o de un ácido orgánico. Ejemplos de tales ácidos inorgánicos son el ácido clorhídrico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados se pueden seleccionar de las clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, carboxílicos heterocíclicos y sulfónicos, ejemplos de los cuales son fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, fumárico, maleico, alquilsulfónico, arilsulfónico. Se puede encontrar información adicional sobre sales farmacéuticamente aceptables en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª edición, Mack Publishing Co., Easton, PA 1995. En el caso de agentes que sean sólidos, los expertos en la técnica entienden que los compuestos, agentes y sales de la invención pueden existir en diferentes formas cristalinas o polimórficas, todas las cuales pretenden estar dentro del alcance de la presente invención y las fórmulas especificadas.

- 25 El término "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" es una cantidad suficiente para producir resultados clínicos beneficiosos o deseados. Una cantidad eficaz se puede administrar en una o más administraciones. Una cantidad eficaz suele ser suficiente para paliar, mejorar, estabilizar, revertir, ralentizar o retrasar la progresión del estado patológico. Una cantidad eficaz para radioimagen suele ser suficiente para identificar el radionúclido en el sujeto.

- 30 El término "resto de reconocimiento molecular" se refiere a una entidad capaz de unirse a una entidad molecular particular, normalmente una ubicación del receptor en el entorno fisiológico. El término incluye anticuerpos, proteínas, péptidos, carbohidratos, ácidos nucleicos, oligonucleótidos, oligosacáridos y liposomas.

- 35 El término "grupo protector de oxígeno" significa un grupo que puede evitar que el resto oxígeno reaccione durante la derivación adicional del compuesto protegido y que puede retirarse fácilmente cuando se desee. En una realización, el grupo protector se puede retirar en el estado fisiológico mediante procesos metabólicos naturales. Ejemplos de grupos protectores de oxígeno incluyen grupos acilo (como acetilo), éteres (como metoximetiléter (MOM), β-metoxietoximetiléter (MEM), p-metoxibenciléter (PMB), metiltiometiléter, pivaloilo (Piv), tetrahidropirano (THP)) y éteres silílicos (como trimetilsililo (TMS), terc-butildimetilsililo (TBDMS) y triisopropilsililo (TIPS)).

- 40 El término "grupo protector de nitrógeno" significa un grupo que puede evitar que el resto nitrogenado reaccione durante la derivación adicional del compuesto protegido y que puede retirarse fácilmente cuando se desee. En una realización, el grupo protector se puede retirar en el estado fisiológico mediante procesos metabólicos naturales y, en esencia, el compuesto protegido actúa como un profármaco para la especie no protegida activa. Ejemplos de grupos protectores de nitrógeno adecuados que pueden usarse incluyen formilo, tritilo, ftalimido, acetilo, tricloraacetilo, cloroacetilo, bromoacetilo, yodoacetilo; grupos bloqueantes de tipo uretano como benciloxicarbonilo ('CBz'), 4-fenilbenciloxicarbonilo, 2-metilbenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 4-fluorobenciloxicarbonilo, 4-clorobenciloxicarbonilo, 3-clorobenciloxicarbonilo, 2-clorobenciloxicarbonilo, 2,4-diclorobenciloxicarbonilo, 4-bromobenciloxicarbonilo, 3-bromobenciloxicarbonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo, 4-cianobenciloxicarbonilo, t-butoxicarbonilo ('tBoc'), 2-(4-xenil)-isopropoxicarbonilo, 1,1-difenilet-1-iloxicarbonilo, 1,1-difenilprop-1-iloxicarbonilo, 2-fenilprop-2-iloxicarbonilo, 2-(p-toluil)-prop-2-iloxicarbonilo, ciclopentaniloxicarbonilo, 1-metilciclopentaniloxicarbonilo, ciclohexaniloxicarbonilo, 1-metilciclohexaniloxicarbonilo, 2-metilciclohexaniloxicarbonilo, 2-(4-toluisulfono)-etoxicarbonilo, 2-(metilsulfono)etoxicarbonilo, 2-(trifenilfosfino)-etoxicarbonilo, fluorenilmetoxicarbonilo ("Fmoc"), 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo, aliloxicarbonilo, 1-(trimetilsililmetil)prop-1-eniloxicarbonilo, 5-bencisoxalilmetoxicarbonilo, 4-acetoxibenciloxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2-etinil-2-propoxicarbonilo, ciclopropilmetoxicarbonilo, 4-(decicloxi)benciloxicarbonilo, isoborniloxicarbonilo, 1-piperidiloxicarbonilo y similares; el grupo benzoilmetilsulfonato, 2-nitrofenilsulfenilo, óxido de difenilfosfina, y similares. El grupo protector de nitrógeno real empleado no es crítico siempre que el grupo nitrogenado derivado sea estable en las condiciones de la(s) reacción(es) posterior(es) y se pueda retirar selectivamente según se requiera sin alterar sustancialmente el resto de la molécula, incluido cualquier otro grupo(s) protector(es) de nitrógeno. Más ejemplos de estos grupos se encuentran en: Greene, T. W. y Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, segunda edición; Wiley-Interscience: 1991; Capítulo 7; McOmie, J. F. W. (ed.), Protective Groups in Organic Synthesis, Plenum Press, 1973; y Kocienski, P. J., Protecting Groups, segunda edición, Theime Medical Pub., 2000.

El término "química "clic"" se utiliza para describir reacciones covalentes con altos rendimientos de reacción que se pueden realizar en condiciones extremadamente suaves. Varias reacciones "clic" implican una reacción de cicloadición entre grupos funcionales apropiados para generar una estructura cíclica estable. La reacción "clic" mejor documentada es la variante catalizada por Cu (I) de la cicloadición dipolar 1,3 de Huisgen de azidas y alquinos para formar 1,2,3-triazoles. Muchas reacciones "clic" están impulsadas termodinámicamente, lo que conduce a tiempos de reacción rápidos, altos rendimientos de producto y alta selectividad en la reacción.

Los compuestos de la invención, tal como se analizó anteriormente, pueden incluir una amplia variedad de ligandos metálicos macrocíclicos que contienen nitrógeno.

El ligando es un ligando tipo criptando en forma de jaula como se describe, por ejemplo, en Geue (Chemical communications, 1994, página 667). Los ligandos tipo criptando de este tipo se describen en la Patente de Estados Unidos N° 4.497.737 en nombre de Sargeson y cols.

La síntesis implica una reacción tipo plantilla de iones metálicos e implica la condensación de un complejo de tris-(diamina)-ion metálico (véase la columna 3, líneas 30 a 35) con formaldehído y un nucleófilo apropiado en presencia de una base. La identidad del nucleófilo determinará la identidad de los sustituyentes en el ligando tipo jaula y un destinatario experto puede acceder a una amplia variedad de patrones de sustitución alrededor del ligando tipo jaula mediante la elección juiciosa de la amina apropiada usada en la condensación, así como la identidad del nucleófilo.

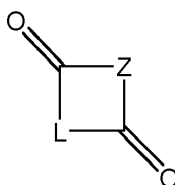
Para producir los compuestos de fórmula (1) que son la materia prima para la presente invención, el ligando sustituido con amino o una forma del mismo complejada con metal se hace reaccionar con un compuesto dicarbonílico apropiado en condiciones de reacción adecuadas para llegar al producto final.

Si bien la reacción se puede realizar sobre el ligando libre, todavía existe la posibilidad de que la reacción se vea comprometida por la presencia del (de los) nitrógeno(s) del anillo. Como tal, es deseable realizar la reacción usando un complejo metálico del mismo, ya que el metal sirve para actuar como grupo protector para los átomos de nitrógeno secundarios en el anillo. Si bien esto puede llevarse a cabo usando varios metales diferentes, se ha encontrado que el magnesio es particularmente adecuado.

La reacción se puede llevar a cabo en cualquier disolvente adecuado que sea inerte para los dos reactivos, determinándose la identidad del disolvente por las solubilidades relativas del anhídrido y el ligando metálico sustituido con amina. Ejemplos de disolventes que pueden usarse incluyen hidrocarburos alifáticos, aromáticos o halogenados tales como benceno, tolueno, xilenos, clorobenceno, cloroformo, cloruro de metileno, cloruro de etileno; éteres y compuestos etéreos tales como éter dialquílico, éter mono o dialquílico de etilenglicol, THF, dioxano; nitrilos tales como acetonitrilo o 2-metoxipropionitrilo; amidas N,N-dialquiladas tales como dimetilformamida; y dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, tetrametilurea; así como mezclas de estos disolventes entre sí.

La reacción se puede llevar a cabo a cualquiera de varias temperaturas adecuadas, pudiendo determinarse fácilmente la temperatura de reacción caso por caso. No obstante, la temperatura de reacción se encuentra normalmente entre 0 y 100°C, más normalmente entre 50 y 80°C.

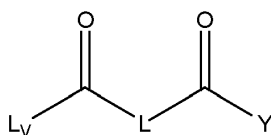
La reacción se puede llevar a cabo utilizando una amplia variedad de compuestos dicarbonílicos activados. En algunas realizaciones, el compuesto dicarbonílico activado es un anhídrido de fórmula:



donde L es como se define anteriormente y Z es O, S o NR<sup>2</sup>.

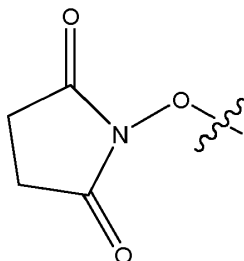
Los compuestos de anhídrido de este tipo generalmente están fácilmente disponibles para ciertos valores de L y, por lo tanto, estos compuestos pueden usarse fácilmente para valores de L para los que se pueden obtener. Es deseable que se utilicen cuando sea posible ya que el potencial de reacciones secundarias se reduce algo con estos compuestos.

En algunas realizaciones, el compuesto dicarbonílico activado es un compuesto de fórmula:



donde L es como se define anteriormente. Y es OH o una forma protegida del mismo y L<sub>v</sub> es un grupo saliente. El grupo L<sub>v</sub> de los compuestos de este tipo puede ser cualquier grupo saliente adecuado, pero normalmente se

selecciona del grupo que consiste en Cl, Br,  $\text{CH}_3\text{SO}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3$  y un grupo de la fórmula:



Al elegir un grupo saliente adecuado para reacciones de este tipo, el experto en la técnica tendrá en cuenta la funcionalidad del resto de la molécula y la facilidad de producción del compuesto dicarbonílico activado en cada caso.

- 5 Normalmente, la reacción también se lleva a cabo en presencia de una base, ya que se encuentra que esto facilita la reacción. Ejemplos de bases adecuadas incluyen aminas terciarias impedidas, siendo las trialkilaminas tales como trimetilamina, trietilenamina, diisopropiletilamina ejemplos adecuados de bases para usar en la reacción. La cantidad de base usada es tal que se encuentra en un exceso molar significativo para asegurar que la reacción no se vea afectada por la acidificación a medida que avanza.

- 10 El compuesto exacto producido dependerá de la estequiometría de la reacción y las materias primas, pudiendo un destinatario experto ajustar cualquiera de estas variables para producir el producto final deseado.

Además, se desea que el conector L se extienda para que sea significativamente más largo que los compuestos fácilmente accesibles por la ruta detallada anteriormente, es posible elaborar el grupo carboxi (tal como mediante técnicas de la química estándar) para introducir grupos aminoácido adicionales en la cadena. Los métodos para conseguir reacciones de este tipo están dentro de la experiencia de un experto en la materia.

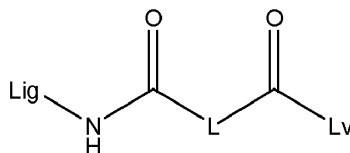
- 15 En el método de la invención, los compuestos de fórmula (1) se convierten en compuestos de fórmula (2). Esta conversión puede llevarse a cabo de cualquier forma conocida en la técnica y puede llevarse a cabo como un procedimiento de un solo paso o como un procedimiento de varios pasos.

- 20 Además, dependiendo de los sustituyentes del grupo Lig de los compuestos de fórmula (1), puede ser necesario proteger los sustituyentes para que no interfieran con la reacción. Por ejemplo, los solicitantes han encontrado que cuando el grupo Lig contiene un grupo amino libre (como sería el caso si el ligando original fuera 1,8-diamino-Sar) y luego es deseable proteger primero el grupo amino antes de la reacción con un grupo protector de nitrógeno adecuado. Un ejemplo de un grupo protector adecuado de este tipo es el grupo acetilo.

- 25 Como se indicó anteriormente, la conversión puede ser un procedimiento de un solo paso o de varios pasos. Así, por ejemplo, podría llevarse a cabo una reacción de formación de amida (normalmente en presencia de un reactivo de acoplamiento) para formar un enlace amida mediante la reacción del compuesto de fórmula (1) con un compuesto de fórmula  $\text{NH}_2\text{L}_1\text{NH}_2$ . Sin embargo, se ha encontrado que en muchos casos es deseable llevar a cabo la conversión como un procedimiento de varios pasos convirtiendo primero el resto de ácido carboxílico en una forma activada del mismo.

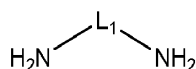
En consecuencia, en algunas realizaciones, el paso (a) comprende los pasos de:

- 30 (a1) convertir el compuesto de fórmula (1) en un compuesto de fórmula (1a)



donde Lv es un grupo que puede ser desplazado por un resto nitrogenado en una reacción de sustitución nucleófila;

(a2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (1a) con un nucleófilo nitrogenado de fórmula:

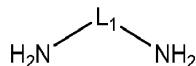


- 35 para formar un compuesto de fórmula (2).

Hay varias formas en las que el compuesto de fórmula (1) se puede convertir en un compuesto de fórmula (1a) para formar un compuesto en el que el resto ácido carboxílico se ha activado para una reacción adicional con una especie nucleófila. Así, por ejemplo, una forma bien conocida de activar ácidos carboxílicos es convertirlos en el correspondiente cloruro de ácido mediante reacción con cloruro de tionilo, por ejemplo. En efecto, esta transformación

reemplaza el grupo OH (que es un grupo saliente relativamente pobre) por el grupo Cl que es un grupo saliente relativamente bueno. Se conocen varias transformaciones de este tipo en las que la capacidad de desplazamiento de la porción OH del grupo ácido carboxílico en una reacción de sustitución nucleófila aumenta haciéndola reaccionar con otra especie. En una realización de la invención, el resto ácido carboxílico se hace reaccionar con un alcohol para formar el éster correspondiente que se sustituye más fácilmente por un resto nitrogenado.

Una vez que se ha formado el grupo de fórmula (1a), se hace reaccionar con un resto nitrogenado, normalmente un nitrógeno de fórmula:

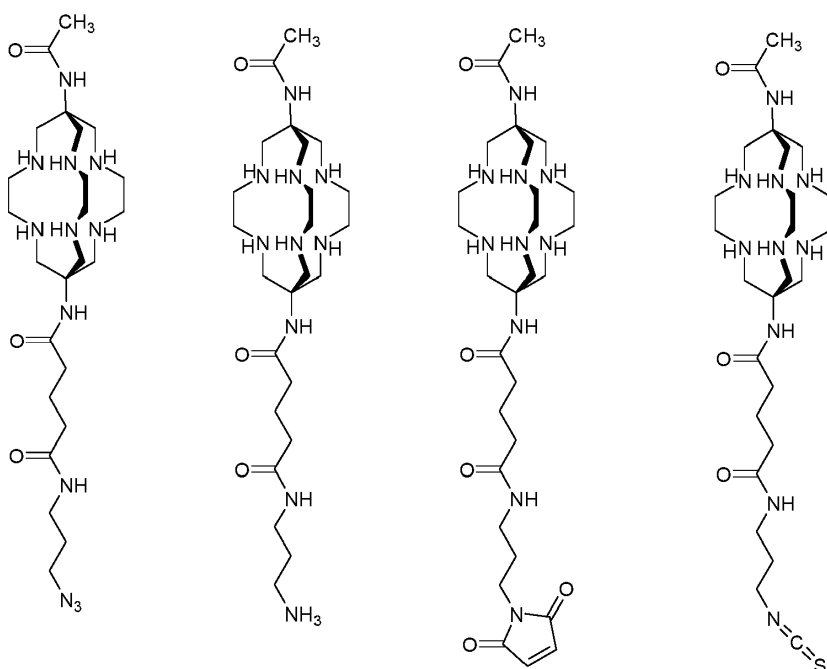


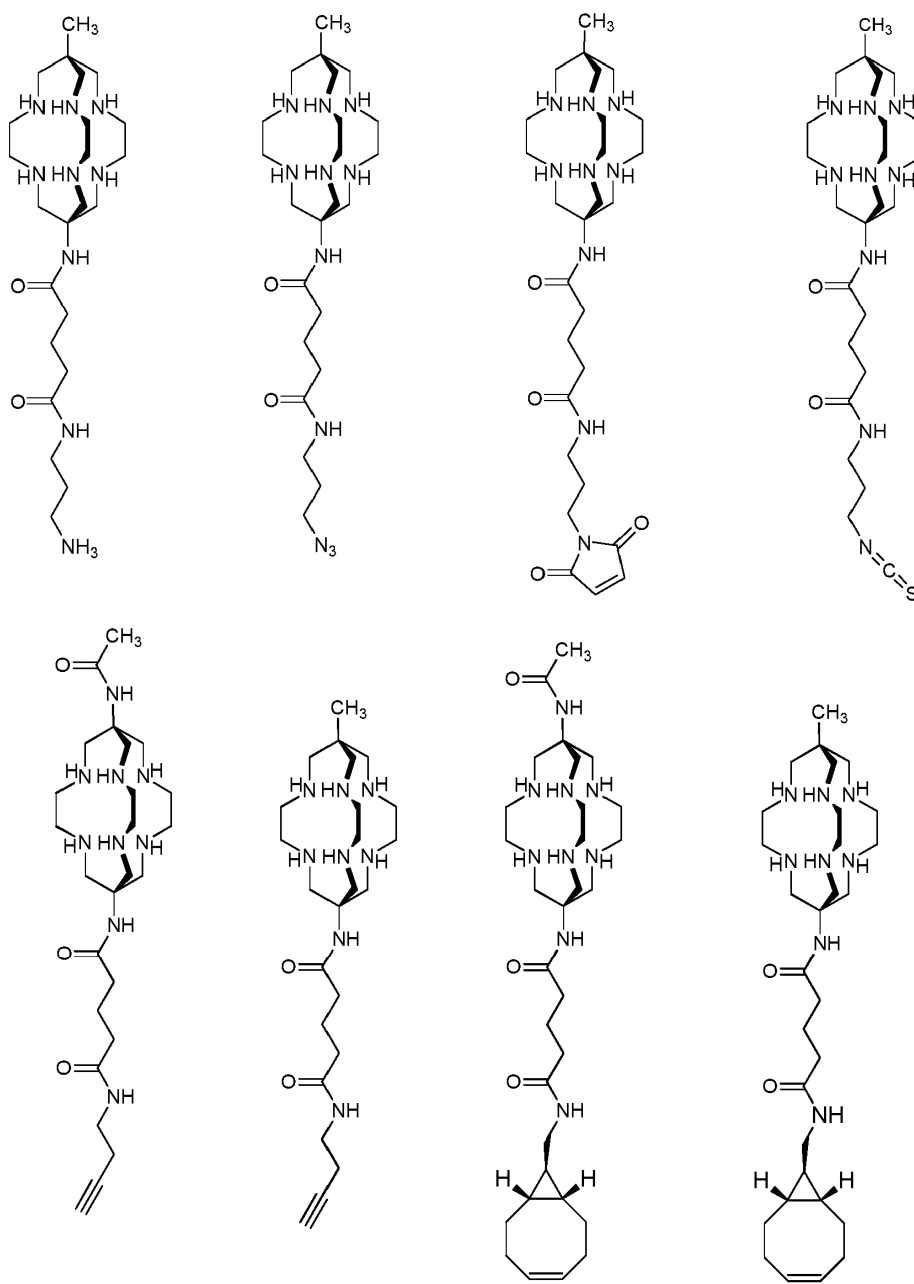
Estas reacciones se pueden llevar a cabo de varias formas, aunque se prefiere que la amina se pueda usar en exceso para facilitar una conversión significativa de la materia prima en el producto final deseado. La elección del resto nitrogenado a utilizar dependerá del grupo L<sub>1</sub> deseado en el producto final y el resto se elegirá sobre esta base. Un ejemplo de un resto nitrogenado particularmente útil es el 1,3-diaminopropano.

El compuesto de fórmula (2) luego se convierte en un compuesto de fórmula (3) por reacción con un reactivo adecuado para introducir un resto que es capaz de unirse a una entidad biológica. Se conoce un amplio número de reactivos que son adecuados para este fin y la elección del reactivo dependerá de la naturaleza del grupo que se desee introducir. Una vez que se elige el reactivo, esto determinará el disolvente y las condiciones de reacción adecuados en cada caso individual.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (2) se convierte en un compuesto de fórmula (3) haciendo reaccionar la amina con un reactivo seleccionado del grupo que consiste en una azida, tiofosgeno, disulfuro de carbono y un anhídrido de ácido. En algunas realizaciones, el reactivo es una azida. En algunas realizaciones, el reactivo es tiofosgeno. En algunas realizaciones, el reactivo es disulfuro de carbono. En algunas realizaciones, el reactivo es anhídrido maleico.

Ejemplos de compuestos de fórmula (3) que se pueden producir utilizando la metodología descrita anteriormente incluyen:





o un complejo metálico de los mismos.

- 5 La formación de los complejos metálicos de los compuestos así sintetizados se lleva a cabo usando técnicas bien conocidas en la especialidad.

Estos compuestos pueden luego elaborarse adicionalmente para producir compuestos haciendo reaccionar el resto reactivo con un elemento reactivo adecuado en un elemento biológico. Así, por ejemplo, cuando R es un resto capaz de participar en una reacción química "clic" con un resto complementario en una entidad biológica, el grupo R se elegirá dependiendo de los restos en la entidad biológica de interés.

- 10 La formación de los complejos metálicos de los compuestos así sintetizados se lleva a cabo usando técnicas bien conocidas en la especialidad.

- 15 Según se analizó anteriormente, los compuestos de la invención son útiles ya que pueden unirse a una entidad biológica, lo que puede ayudar a que se usen en el tratamiento del cuerpo humano. Los compuestos de fórmula (3) que se han ligado a una entidad biológica y que contienen un radionúclido complejoado con el ligando pueden usarse en aplicaciones de radioterapia o diagnóstico por imágenes. En cada caso, tanto la terapia como el diagnóstico por imágenes se basarán en la unión a la entidad biológica que está involucrada para facilitar la localización del complejo que contiene el radionúclido en los tejidos u órganos deseados del sujeto que se está tratando/diagnosticando por imágenes.



Así, por ejemplo, en relación con el uso de los compuestos radiomarcados de fórmula (3), se anticipa que estos se usarán uniéndolos primero a una entidad biológica de interés seguido de la administración de una cantidad eficaz del compuesto radiomarcado a un sujeto seguido por la supervisión del sujeto después de un período adecuado para determinar si el compuesto radiomarcado se ha localizado en un lugar particular del cuerpo o si el compuesto se distribuye uniformemente en términos generales a través del cuerpo. Como regla general, cuando el compuesto radiomarcado está localizado en un tejido o un órgano del cuerpo, esto es indicativo de la presencia en ese tejido u órgano de algo que es reconocido por el resto de reconocimiento molecular particular usado.

En consecuencia, la selección juiciosa de una entidad biológica para conectar al compuesto de fórmula (3) es importante para determinar la eficacia de cualquiera de los compuestos radiomarcados de la invención en aplicaciones de diagnóstico por imágenes. A este respecto, se conoce en la técnica una amplia gama de entidades biológicas que pueden actuar como restos de reconocimiento molecular que están bien caracterizadas y que se sabe que se dirigen selectivamente a ciertos receptores en el cuerpo. En particular, se conocen varias entidades biológicas que pueden actuar como restos de reconocimiento molecular o porciones de reconocimiento molecular que se dirigen a tejidos u órganos cuando el paciente padece determinadas afecciones médicas. Ejemplos de entidades biológicas que pueden actuar como restos de reconocimiento molecular o porciones de reconocimiento molecular que se conocen y pueden usarse en esta invención incluyen octreotato, octreotida, [Tyr<sup>3</sup>]-octreotato, [Tyr<sup>1</sup>]-octreotato, bombesina, bombesina (7-14), péptido liberador de gastrina, aminoácidos individuales, penetratina, anexina V, TAT, RGD cíclico, glucosa, glucosamina (y carbohidratos extendidos), ácido fólico, neurotensina, neuropéptido Y, colecistoquinina (CCK), péptido intestinal vasoactivo (VIP), sustancia P, hormona estimulante de melanocitos alfa (MSH). Por ejemplo, se sabe que ciertos cánceres sobreexpresan los receptores de somatostatina y, por lo tanto, el resto de reconocimiento molecular puede ser uno que se dirija a estos receptores. Un ejemplo de restos de reconocimiento molecular o porciones de reconocimiento molecular de este tipo es [Tyr<sup>3</sup>]-octreotato. Otro ejemplo de restos de reconocimiento molecular o porciones de reconocimiento molecular es el RGD cíclico, que es un péptido cíclico dirigido a integrinas. En otros ejemplos, un resto de reconocimiento molecular o porción de reconocimiento molecular adecuado es la bombesina, que se sabe que se dirige a los cánceres de mama y de páncreas.

La supervisión del sujeto con respecto a la ubicación del material radiomarcado normalmente proporcionará al analista información sobre la ubicación del material radiomarcado y, por lo tanto, la ubicación de cualquier material que sea el objetivo del resto de reconocimiento molecular (como el tejido canceroso). Una cantidad eficaz de los compuestos de la invención dependerá de una serie de factores y necesariamente implicará un equilibrio entre la cantidad de radiactividad requerida para lograr el efecto de radioimagen deseado y el interés general en no exponer al sujeto (o sus tejidos u órganos) a cualquier nivel innecesario de radiación que pueda ser dañino.

Los métodos de tratamiento de la presente divulgación implican la administración de un compuesto de fórmula (3) que se ha unido a una entidad biológica adecuada y se ha complejado con un radionúclido. Los compuestos de fórmula (3) después de unirse a una entidad biológica pueden aportar el radionúclido al lugar deseado del cuerpo donde se desea su modo de acción. Como se analizó anteriormente, se conocen en la técnica ejemplos de entidades biológicas adecuadas para actuar como restos de reconocimiento molecular y un experto en la materia puede seleccionar el resto de reconocimiento molecular apropiado para dirigirse al tejido deseado en el cuerpo a tratar.

Un médico a cargo puede determinar fácilmente una cantidad terapéuticamente eficaz mediante el uso de técnicas convencionales y observando los resultados obtenidos en circunstancias análogas. Para determinar la cantidad terapéuticamente eficaz, se deben considerar una serie de factores que incluyen, entre otros, la especie de animal, su tamaño, edad y salud general, la afección específica implicada, la gravedad de la afección, la respuesta del paciente al tratamiento, el compuesto radiomarcado particular administrado, el modo de administración, la biodisponibilidad de la preparación administrada, el régimen de dosis seleccionado, el uso de otros medicamentos y otras circunstancias pertinentes.

Además, el régimen de tratamiento implicará normalmente una serie de ciclos de tratamiento con radiación, continuando los ciclos hasta el momento en que la afección haya mejorado. Una vez más, el número óptimo de ciclos y la separación entre cada ciclo de tratamiento dependerán de una serie de factores tales como la gravedad de la afección que se está tratando, la salud (o la falta de ella) del sujeto que se está tratando y su reacción a la radioterapia. En general, un experto en la materia puede determinar fácilmente la cantidad de dosificación óptima y el régimen de tratamiento óptimo utilizando técnicas bien conocidas.

Al usar los compuestos de la invención, se pueden administrar en cualquier forma o modo que haga que el compuesto esté disponible para la aplicación deseada (formación de imágenes o radioterapia). Un experto en la técnica de preparación de formulaciones de este tipo puede seleccionar fácilmente la forma y modo de administración apropiados dependiendo de las características particulares del compuesto seleccionado, la afección a tratar, la etapa de la afección a tratar y otras circunstancias pertinentes. Se remite al lector a Remingtons Pharmaceutical Sciences, 19<sup>a</sup> edición, Mack Publishing Co. (1995) para mayor información.

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

solubilidad.

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

- 5 La descripción en otras realizaciones proporciona un paquete o estuche farmacéutico que comprende uno o más recipientes cargados con uno o más de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas de la invención. En tal paquete o estuche se puede encontrar al menos un recipiente que tiene una dosis unitaria del (de los) agente(s). Convenientemente, en los estuches, se pueden proporcionar dosificaciones individuales únicas en viales estériles para que el médico pueda emplear los viales directamente, donde los viales tendrán la cantidad y concentración deseadas de compuesto y radionucleótido que se pueden mezclar antes del uso. Asociado con dicho(s) recipiente(s) puede haber diversos materiales escritos tales como instrucciones de uso, o un aviso en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, agentes de diagnóstico por imagen o productos biológicos, aviso que refleja la aprobación por la agencia de la fabricación, el uso o la venta para la administración a seres humanos.
- 10
- 15 Los compuestos de la invención pueden usarse o administrarse en combinación con uno o más fármacos adicionales que son fármacos y/o procedimientos anticancerosos (por ejemplo, cirugía, radioterapia) para el tratamiento de los trastornos/enfermedades mencionados. Los componentes se pueden administrar en la misma formulación o en formulaciones separadas. Si se administran en formulaciones separadas, los compuestos de la invención se pueden administrar de forma secuencial o simultánea con el (los) otro(s) fármaco(s).
- 20 Además de poder administrarse en combinación con uno o más fármacos adicionales que incluyen fármacos anticancerosos, los compuestos de la invención pueden usarse en una politerapia. Cuando se hace esto, los compuestos se administran normalmente en combinación entre sí. Por lo tanto, uno o más de los compuestos de la invención pueden administrarse simultáneamente (como una preparación combinada) o secuencialmente para lograr el efecto deseado. Esto es especialmente deseable cuando el perfil terapéutico de cada compuesto sea diferente, de manera que el efecto combinado de los dos fármacos proporcione un resultado terapéutico mejorado.
- 25

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

- 30 Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos se puede asegurar mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenolsórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede lograrse mediante la inclusión de agentes que retrasen la absorción, como el monoestearato de aluminio y la gelatina.
- 35

- 40 Si se desea, y para una distribución más eficaz, los compuestos pueden incorporarse en sistemas de liberación lenta o de liberación dirigida, como matrices poliméricas, liposomas y microesferas.

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

- 45 Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o portador inerte farmacéuticamente aceptable, como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) cargas o extensores, como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes como glicerol, d) agentes desintegrantes como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la solución como parafina, f) aceleradores de la absorción como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes como caolín y arcilla bentonítica, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponadores.
- 50
- 55

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

Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con revestimientos y cubiertas tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que liberen el o los ingredientes activos únicamente, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de forma retardada. Ejemplos de composiciones de imbibición que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Si se desea, y para una distribución más eficaz, los compuestos pueden incorporarse en sistemas de liberación lenta o de aporte dirigido, como matrices poliméricas, liposomas y microesferas.

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

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

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

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

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

### Síntesis de compuestos de la invención

Los agentes de las diversas realizaciones se pueden preparar usando las rutas de reacción y los esquemas de síntesis que se describen a continuación, empleando las técnicas disponibles en la especialidad usando materias primas fácilmente disponibles. La preparación de compuestos particulares de las realizaciones se describe con detalle en los siguientes ejemplos, pero el técnico identificará que las reacciones químicas descritas pueden adaptarse fácilmente para preparar una serie de otros agentes de las diversas realizaciones. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados se puede realizar satisfactoriamente mediante modificaciones evidentes para los expertos en la técnica, p. ej., protegiendo apropiadamente grupos interferentes, cambiando por otros reactivos adecuados conocidos en la técnica, o haciendo modificaciones habituales de las condiciones de reacción. Se puede encontrar una lista de grupos protectores adecuados en síntesis orgánica en *Protective Groups in Organic Synthesis* de T. W. Greene, 3.<sup>a</sup> edición, John Wiley & Sons, 1991. Alternativamente, se identificará que otras reacciones divulgadas en el presente documento o conocidas en la técnica tienen aplicabilidad para preparar otros compuestos de las diversas realizaciones.

Los reactivos útiles para sintetizar compuestos pueden obtenerse o prepararse según técnicas conocidas en la especialidad.

Los procedimientos sintéticos para la síntesis de compuestos seleccionados de fórmula (I) se detallan a continuación.

### Ejemplos

En los ejemplos que se describen a continuación, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas en la siguiente descripción están en grados Celsius y todas las partes y porcentajes son en peso, a menos que se indique lo contrario.

Se adquirieron diversas materias primas y otros reactivos de proveedores comerciales, como Aldrich Chemical

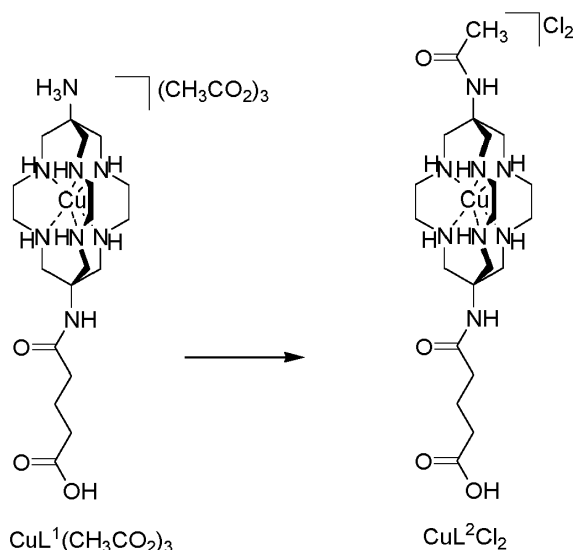
- Company o Lancaster Synthesis Ltd., y se usaron sin purificación adicional, a menos que se indique lo contrario. Se compraron tetrahidrofurano (THF) y N,N-dimetilformamida (DMF) de Aldrich en botellas SureSeal y se usaron tal como se recibieron. Todos los disolventes se purificaron usando métodos estándar en la técnica, a menos que se indique lo contrario. La resina de intercambio catiónico SP Sephadex C25 y DOWEX 50wx2 de malla 200-400 se adquirió de Aldrich. Los Fmoc-L-aminoácidos, HATU, HCTU y la resina de 2-clorotritilo se adquirieron de GL Biochem Ltd (Shanghái, China). Fmoc-Lys(iv-Dde)-OH y los Fmoc-D-aminoácidos se adquirieron de Bachem AG (Suiza). La resina Fmoc-Pal-PEG-PS se adquirió de Applied Biosystems (Foster City, California). La resina Nova PEG Rink Amide se adquirió de NovaBiochem, Darmstadt, Alemania.  $[\text{Co}((\text{NO}_2)_2\text{sar})]\text{Cl}_3$ ,  $[\text{Co}((\text{NH}_2)_2\text{sar})]\text{Cl}_3$ ,  $(\text{NH}_2)_2\text{sar}$ ,  $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_2\text{sar}](\text{CF}_3\text{SO}_3)_4$  se prepararon según procedimientos establecidos. (1) Geue, R. J.; Hambley, T. W.; Harrowfield, J. M.; Sargeson, AM; Snow, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5478-5488. (2) Bottomley, G. A.; Clark, IJ; Creaser, I. I.; Engelhardt, L. M.; Geue, R. J.; Hagen, K. S.; Harrowfield, J. M.; Lawrance, G. A.; Lay, P. A.; Sargeson, AM; Véanse A. J.; Skelton, B. W.; White, A. H.; Wilner, F. R. *Aust. J. Chem.* **1994**, *47*, 143-179 y (3) Bernhardt, P. V.; Bramley, R.; Engelhardt, L. M.; Harrowfield, J. M.; Hockless, D. C. R.; Korybut-Daszkiwicz, B. R.; Krausz, E. R.; Morgan, T.; Sargeson, AM; Skelton, B. W.; White, A. H. *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 3589-3599.
- Las reacciones que se exponen a continuación se realizaron bajo presión positiva de nitrógeno, argón o con tubo de secado, a temperatura ambiente (salvo que se indique lo contrario), en disolventes anhidros, y los matraces de reacción están provistos de tapones de caucho para la introducción de sustratos y reactivos mediante jeringa. La cristalería se secó al horno y/o se secó con calor.
- Los tratamientos se realizaron normalmente duplicando el volumen de reacción con el disolvente de reacción o el disolvente de extracción y luego lavando con las soluciones acuosas indicadas usando el 25% en volumen del volumen de extracción (a menos que se indique lo contrario). Las soluciones de producto se secaron sobre sulfato de sodio anhidro antes de la filtración, y la evaporación de los disolventes se realizó a presión reducida en un evaporador giratorio y se apunta que los disolventes se retiraron al vacío. La cromatografía en columna de desarrollo rápido [Still y cols., *J. Org. Chem.*, *43*, 2923 (1978)] se llevó a cabo usando gel de sílice de desarrollo rápido de grado E Merck (47-61 mm) y una proporción de gel de sílice:material bruto de aproximadamente 20:1 a 50:1, a menos que se indique lo contrario. La hidrogenolisis se realizó a la presión indicada o a presión ambiente.
- Los espectros de masas se registraron en el modo de ion positivo en un espectrómetro de masas LC/MS Agilent 6510 Q-TOF acoplado a un sistema de LC Agilent 1100 LC de LC (Agilent, Palo Alto, CA). Los datos se adquirieron y la masa de referencia se corrigió a través de una fuente de ionización por electropulverización de doble pulverización, usando el procedimiento de calibración definido en fábrica. Cada escaneo o punto de datos en el cromatograma de iones totales tiene un promedio de 9652 regímenes transitorios, lo que produce 1,02 escaneos  $\text{s}^{-1}$ . Los espectros se crearon promediando los escaneos en cada pico. Condiciones del espectrómetro de masas: fragmentador: 200 - 300 V; flujo de gas de secado: 7 l/min; nebulizador: 2,06 bar (30 psi); temperatura del gas de secado: 325°C;  $V_{\text{cap}}$ : 4000 V; succionador: 65 V; OCT RfV: 750 V; intervalo de escaneo adquirido: 150 - 3000  $m/z$ .
- Los cromatogramas de HPLC-MS se registraron utilizando una columna Agilent Eclipse Plus C18 (5  $\mu\text{m}$ , 2,1  $\times$  150 mm) acoplada al espectrómetro de masas de LC/MS Agilent 6510 Q-TOF descrito anteriormente. Se inyectaron partes alícuotas de 1  $\mu\text{l}$  de cada muestra en la columna usando el sistema de LC Agilent 1100, con un caudal de 0,5 ml/min. Los parámetros de adquisición de datos son los mismos que los descritos anteriormente para los espectros de masas, con la excepción del fragmentador (voltaje del fragmentador: 100 V).
- Los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro Varian FT-NMR 500 que opera a 500 MHz para RMN de  $^1\text{H}$  y 125,7 MHz para RMN de  $^{13}\text{C}$ . Los espectros de RMN se obtienen como soluciones en  $\text{D}_2\text{O}$  (presentados en ppm), usando acetona como patrón de referencia (2,22 ppm y 30,89 ppm, respectivamente). Se usaron otros disolventes de RMN según fuera necesario. Cuando se presentan las multiplicidades de los picos, se usan las siguientes abreviaturas: s = singlete, d = doblete, t = triplete, m = multiplete, br = ensanchado, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes.
- Las constantes de acoplamiento, cuando se dan, se presentan en hertzios.
- Las purificaciones por HPLC semipreparativa se realizaron usando un sistema de HPLC Agilent Serie 1200 con un caudal de 5 ml/min. Los gradientes de disolvente y las especificaciones de la columna se describen en los ejemplos. Un colector de fracciones Agilent 1200 automatizado recolectó fracciones de 1 a 3 ml y la recolección de fracciones se basó en la detección UV-Vis a 214 o 220 nm, con un límite de umbral inferior entre 100 y 400 mAU. Cada fracción se analizó mediante MS y HPLC analítica.
- Los cromatogramas de HPLC analítica se adquirieron usando un sistema de HPLC Agilent Serie 1200 y una columna Agilent Zorbax Eclipse XDB-C18 (4,6  $\times$  150 mm, 5  $\mu\text{m}$ ) con un caudal de 1 ml/min y detección espectroscópica UV a 214 nm, 220 nm y 270 nm.
- Los espectros UV-Vis se adquirieron en un espectrofotómetro UV-Vis Cary 300 Bio, de 800 a 200 nm a intervalos de datos de 0,500 nm con una velocidad de escaneo de 300,00 nm/min.
- Los experimentos voltamétricos se realizaron con una estación de trabajo electroquímica controlada informáticamente Autolab (Eco Chemie, Utrecht, Países Bajos). Se usó una disposición estándar de tres electrodos con un disco de carbono vítreo (d, 3 mm) como electrodo de trabajo, un alambre de Pt como electrodo auxiliar y un electrodo de

referencia de Ag/AgCl (alambre de plata en H<sub>2</sub>O (KCl (0,1 M) AgNO<sub>3</sub> (0,01 M))). Velocidad de escaneo: 100 mV/s, intervalo de muestreo: 1,06 mV, sensibilidad:  $1 \times 10^{-4}$  A.

Los cromatogramas de HPLC de péptidos radiomarcados se adquirieron usando una columna Waters Comosil C18 (4,6 × 150 mm) acoplada a un Shimadzu LC-20AT con un detector de centelleo de yoduro de sodio y un detector UV-Vis. Se inyectaron partes alícuotas de 100 µl de cada muestra radiomarcada en la columna, usando un caudal de 1 ml/min.

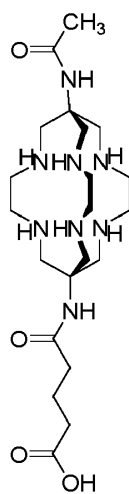
Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar las realizaciones divulgadas y no deben interpretarse como limitaciones de las mismas. Se pueden preparar compuestos adicionales, distintos de los descritos a continuación, usando el siguiente esquema de reacción descrito o variaciones o modificaciones apropiadas del mismo.

Ejemplo 1 CuL<sup>2</sup>Cl<sub>2</sub>.xHCl (ejemplo de referencia)



Se disolvió CuL<sup>1</sup>(CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>)<sub>3</sub>.xH<sub>2</sub>O (644 mg) en anhídrido acético (10 ml) y la solución azul resultante se llevó hasta sequedad mediante evaporación giratoria (60°C). El residuo se redisolvió en H<sub>2</sub>O y se aplicó a una columna de Dowex 50Wx2 (10 cm de altura, 3 cm de diámetro). Después de lavar con agua (100 ml) y HCl 1 M (100 ml), los complejos se eluyeron con HCl 3 M. Se recogió la primera banda principal y se retiró el disolvente mediante evaporación giratoria para producir la sal de cloruro como un sólido de color púrpura (798 mg). EM: [CuC<sub>21</sub>H<sub>42</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>]<sup>2+</sup> m/z = 266,63 (experimental), 266,63 (calculado).

Ejemplo 2 L<sup>2</sup>.xHCl (ejemplo de referencia)

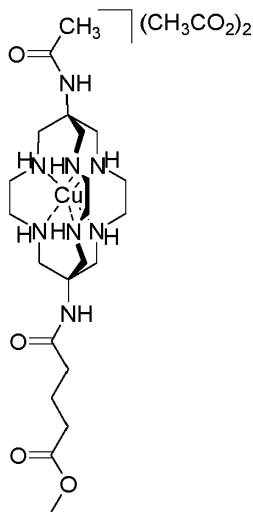


L<sup>2</sup>.xHCl

Una solución de CuL<sup>2</sup>Cl<sub>2</sub>.xHCl en agua en un matraz de dos bocas se desoxigenó purgando con N<sub>2</sub> gaseoso durante 20 minutos. Bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> gaseoso, se añadió sulfuro de sodio y la solución se volvió verde oscuro con un precipitado negro. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de ~ 20 horas, la suspensión se filtró (papel de filtro Whatman 1) y el filtrado se diluyó con HCl 1 M (200 ml) dando como resultado la

formación de un precipitado blanco turbio. Este precipitado se dejó reposar durante 2 h antes de filtrarlo a través de un filtro Millipore Steritop™ (0,22 µm, 500 ml) y se aplicó a una columna de intercambio catiónico DOWEX 50W × 2 (forma H<sup>+</sup>, 10 × 3 cm). La columna se lavó con solución de HCl 1 M (500 ml) (para retirar Na<sub>2</sub>S) y luego se eluyó lentamente con una solución de HCl 4 M (200 ml). El eluyente se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida para dar un sólido blanco.

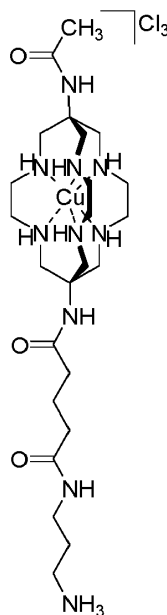
Ejemplo 3 CuL<sup>3</sup>(CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (ejemplo de referencia)



CuL<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>

Se disolvió CuL<sup>2</sup>Cl<sub>2</sub>·xH<sub>2</sub>O (434 mg) en metanol (20 ml) y el disolvente se retiró por evaporación giratoria (50°C). El residuo se convirtió en la sal de acetato mediante cromatografía de intercambio aniónico en forma de acetato de Dowex 1x8. La suspensión se filtró y el disolvente se retiró por evaporación giratoria y se llevó hasta sequedad. El residuo azul se disolvió en metanol antes de retirar el disolvente por evaporación giratoria y se llevó hasta sequedad para dar un residuo azul (366 mg). EM: [CuC<sub>22</sub>H<sub>44</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>]<sup>2+</sup> m/z = 273,66 (experimental), 273,64 (calculado).

Ejemplo 4 CuL<sup>4</sup>Cl<sub>3</sub>

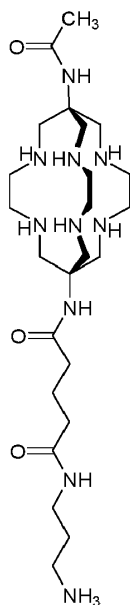


CuL<sub>4</sub>Cl<sub>3</sub>

Se disolvió CuL<sup>3</sup>(CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (360 mg) en 1,3-diaminopropano (5 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 40 h. La solución se diluyó con agua y se aplicó a una columna de SP-Sephadex C-25 (30 cm de altura, 3 cm de diámetro). Después de lavar con agua (100 ml), los complejos se eluyeron con NaCl 0,3 M para producir una banda delantera secundaria de éster hidrolizado y una banda principal del producto de amina. La solución azul se aplicó a una columna de Dowex 50Wx2 (10 cm de altura, 3 cm de diámetro). Después de lavar con agua (100 ml) y HCl 1 M (100 ml), el complejo se eluyó con HCl 3 M. El disolvente se retiró por evaporación giratoria y se llevó hasta sequedad

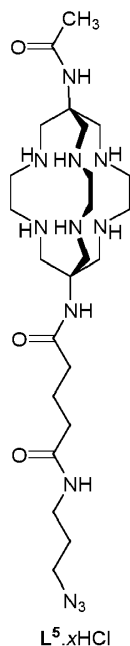
(422 mg). EM:  $[\text{CuC}_{24}\text{H}_{50}\text{N}_{10}\text{O}_3]^{2+}$   $m/z = 294,67$  (experimental), 294,67 (calculado).

Ejemplo 5  $\text{L}^4 \cdot x\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$

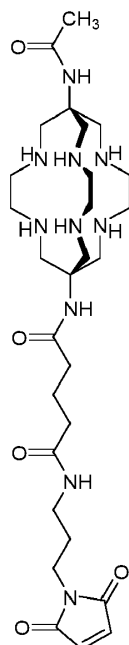


$\text{L}^4 \cdot x\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$

- Una solución de  $\text{CuL}^4\text{Cl}_3 \cdot x\text{HCl}$  (511 mg) en agua (4 ml) en un matraz de dos bocas se desoxigenó purgando con  $\text{N}_2$  gaseoso durante 20 minutos. Bajo una atmósfera de  $\text{N}_2$  gaseoso, se añadió sulfuro de sodio (766 mg) y la solución se volvió verde oscuro con un precipitado negro. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de ~ 20 horas, la suspensión se filtró (papel de filtro Whatman 1) y el filtrado se diluyó con HCl 1 M (200 ml) dando como resultado la formación de un precipitado blanco turbio. Este precipitado se dejó reposar durante 2 h antes de filtrarlo a través de un filtro Millipore Steritop™ (0,22  $\mu\text{m}$ , 500 ml) y se aplicó a una columna de intercambio catiónico DOWEX 50W  $\times$  2 (forma  $\text{H}^+$ , 10  $\times$  3 cm). La columna se lavó con solución de HCl 1 M (500 ml) (para retirar  $\text{Na}_2\text{S}$ ) y luego se eluyó lentamente con una solución de HCl 4 M (200 ml). El eluyente se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida para dar un sólido blanco (413 mg). El residuo se convirtió en la sal de acetato mediante cromatografía de intercambio aniónico en forma de acetato de Dowex 1 $\times$ 8. La suspensión se filtró y el disolvente se retiró por evaporación giratoria y se llevó hasta sequedad. El residuo incoloro se disolvió en metanol antes de retirar el disolvente por evaporación giratoria y se llevó hasta sequedad para dar un residuo incoloro (396 mg). EM:  $[\text{C}_{24}\text{H}_{51}\text{N}_{10}\text{O}_3]^+$   $m/z = 527,42$  (experimental), 527,41 (calculado).

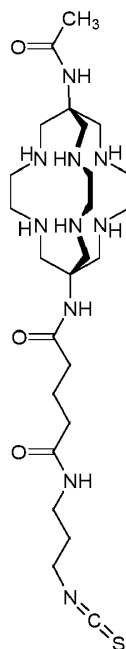
Ejemplo 6  $L^5 \cdot xHCl$ 

A una mezcla de azida sódica en agua y diclorometano se añadió anhídrido triflico a 0°C. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó vigorosamente durante 2,5 horas. La capa acuosa se retiró y se lavó con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se añadieron gota a gota a una solución de  $L^4 \cdot xCH_3CO_2H$ ,  $K_2CO_3$  y  $Zn(CH_3CO_2)_2 \cdot 2H_2O$  en metanol y agua. La mezcla se agitó vigorosamente durante 3 h. La capa orgánica se retiró y la capa acuosa se aplicó a una columna de Dowex 50Wx2 (10 cm de altura, 3 cm de diámetro). Después de lavar con agua (100 ml) y HCl 1 M (100 ml) para retirar  $Zn^{2+}$ , el ligando protonado se eluyó con HCl 3M. El disolvente se retiró por evaporación giratoria para producir la sal de cloruro.

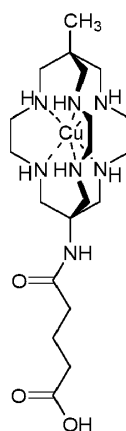
Ejemplo 7  $L^6 \cdot xCH_3CO_2H$ 

A una solución de  $L^4 \cdot xCH_3CO_2H$  en ácido acético se añadió anhídrido maleico y la reacción se calentó hasta 60°C en un baño de agua durante 30 min antes de retirar el disolvente mediante evaporación giratoria (60°C). El ácido acético residual se retiró por destilación azeotrópica con tolueno y luego se llevó hasta sequedad.

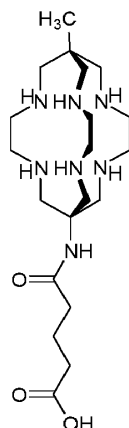


Ejemplo 8  $L^7 \cdot xCH_3CO_2H$ 

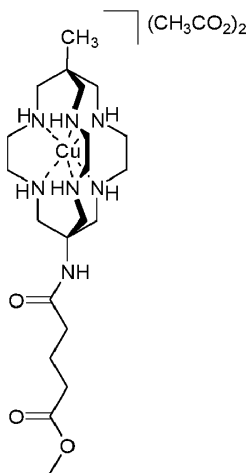
A una solución de tiofosgeno en cloroformo se añadió una solución de  $L^4 \cdot xCH_3CO_2H$  en agua y la mezcla se agitó vigorosamente durante 12 h. La capa acuosa se retiró, se lavó con cloroformo y se llevó hasta sequedad.

5 Ejemplo 9  $CuL^8Cl_2 \cdot xHCl$  (ejemplo de referencia)

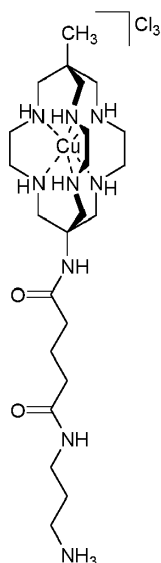
10 A una solución de  $[Cu(CH_3)(NH_3)sar](CF_3SO_3)_3$  (0,3 g, 0,1 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (DMA) anhidra (5 ml) se añadieron anhídrido glutárico (0,08 g, 1, mmol) y diisopropiletilamina (132  $\mu$ L) y la solución se calentó a 70°C durante 5 h. La reacción se supervisó usando una microcolumna de intercambio catiónico SP Sephadex C-25 (forma  $Na^+$ ) eluyendo con solución de citrato de sodio 0,05 M. La solución se enfrió y se añadió agua (20 ml). La solución se aplicó a una columna de intercambio catiónico SP Sephadex C-25 (forma  $Na^+$ , 6  $\times$  3 cm). Después de lavar con agua, los complejos se eluyeron con solución de citrato de sodio 0,05 M para producir la banda delantera principal como el producto de carboxilato y una banda secundaria de complejo de cobre sin reaccionar. La banda principal se aplicó a una columna de intercambio catiónico Dowex 50Wx2 (forma  $H^+$ , 10  $\times$  5 cm). Después, la columna se lavó con agua 15 (500 ml) y solución de HCl 1 M (500 ml) y el complejo se eluyó con HCl 3 M y el eluyente se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida a 40°C dando un residuo de color púrpura (0,23 g ).

Ejemplo 10  $L^8 \cdot xHCl$  (ejemplo de referencia)

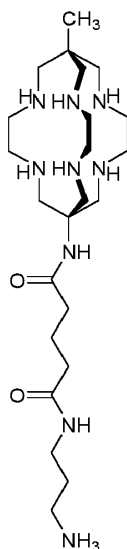
Una solución de  $CuL^8Cl_2 \cdot xHCl$  (0,1 g) en agua (5 ml) en un matraz de dos bocas se desoxigenó purgando con  $N_2$  gaseoso durante 20 minutos. Bajo una atmósfera de  $N_2$  gaseoso, se añadió sulfuro de sodio (0,14 g) y la solución se volvió verde oscuro con un precipitado negro. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de ~ 20 horas, la suspensión se filtró (papel de filtro Whatman 1) y el filtrado se diluyó con HCl 1 M (150 ml) dando como resultado la formación de un precipitado blanco turbio. Este precipitado se dejó reposar durante 2 h antes de filtrarlo a través de un filtro Millipore Steritop™ (0,22  $\mu m$ , 500 ml) y se aplicó a una columna de intercambio catiónico Dowex 50W  $\times$  2 (forma  $H^+$ , 10  $\times$  3 cm). La columna se lavó con solución de HCl 1 M (150 ml) (para retirar  $Na_2S$ ) y luego se eluyó lentamente con una solución de HCl 4 M (300 ml). El eluyente se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida para dar un sólido blanco (0,09 g). EM:  $[C_{20}H_{42}N_7O_3]^+$   $m/z = 428,34$  (experimental), 428,33 (calculado). RMN de  $^1H$  ( $D_2O$ ):  $\delta = 1,03$ , s,  $CH_3$ ; 1,91 m, 2H; 2,35, t,  $^3J = 7,5$ , 2H,  $CH_2$ ; 2,45, t,  $^3J = 7$ , 2H,  $CH_2$ ; 3,1-3,5, ancho, 24H,  $CH_2$  de jaula. RMN de  $^{13}C$  ( $D_2O$ , acetona residual 30,9, 215,9):  $\delta = 19,4$ ,  $CH_3$ ; 21,0, 33,4, 35,4,  $CH_2$  de glutarato; 37,1 46,3, 48,4, 51,8, 54,2, 57,4,  $CH_2$  de jaula); 177,8, 178,5, CO.

Ejemplo 11  $CuL^9(CH_3CO_2)_2$  (ejemplo de referencia)

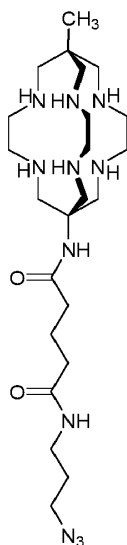
Se disolvió  $CuL^8Cl_2 \cdot xH_2O$  (0,2 g) en metanol (3 ml) y el disolvente se retiró por evaporación giratoria (40°C). El residuo se convirtió en la sal de acetato mediante cromatografía de intercambio aniónico en forma de acetato de Dowex 1x8. La suspensión se filtró y el disolvente se retiró por evaporación giratoria y se llevó hasta sequedad. El residuo azul se disolvió en metanol antes de retirar el disolvente por evaporación giratoria y se llevó hasta sequedad para dar un residuo azul (0,2 g). EM:  $[CuC_{21}H_{43}N_7O_3]^{2+}$   $m/z =$  (experimental), 252,14 (calculado).

Ejemplo 12  $\text{CuL}^{10}\text{Cl}_3$ 

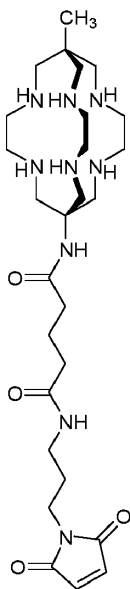
- 5 Se disolvió  $\text{CuL}^9(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2$  en 1,3-diaminopropano y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 40 h. La solución se diluyó con agua y se aplicó a una columna de SP-Sephadex C-25 (30 cm de altura, 3 cm de diámetro). Después de lavar con agua (100 ml), los complejos se eluyeron con  $\text{NaCl}$  0,3 M para producir una banda delantera secundaria de éster hidrolizado y una banda principal del producto de amina. La solución azul se aplicó a una columna de Dowex 50Wx2 (10 cm de altura, 3 cm de diámetro). Después de lavar con agua (100 ml) y  $\text{HCl}$  1 M (100 ml), el complejo se eluyó con  $\text{HCl}$  3 M. El disolvente se retiró por evaporación giratoria y se llevó hasta sequedad.

Ejemplo 13  $\text{L}^{10} \cdot \text{xCH}_3\text{CO}_2\text{H}$ 

- 10 Una solución de  $\text{CuL}^{10}\text{Cl}_3 \cdot \text{xHCl}$  en agua en un matraz de dos bocas se desoxigenó purgando con  $\text{N}_2$  gaseoso durante 20 minutos. Bajo una atmósfera de  $\text{N}_2$  gaseoso, se añadió sulfuro de sodio y la solución se volvió verde oscuro con un precipitado negro. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de ~20 horas, la suspensión se filtró (papel de filtro Whatman 1) y el filtrado se diluyó con  $\text{HCl}$  1 M (200 ml) dando como resultado la formación de un precipitado blanco turbio. Este precipitado se dejó reposar durante 2 h antes de filtrarlo a través de un filtro Millipore Sterito™ (0,22  $\mu\text{m}$ , 500 ml) y se aplicó a una columna de intercambio catiónico DOWEX 50W  $\times$  2 (forma  $\text{H}^+$ , 10  $\times$  3 cm). La columna se lavó con solución de  $\text{HCl}$  1 M (500 ml) (para retirar  $\text{Na}_2\text{S}$ ) y luego se eluyó lentamente con una solución de  $\text{HCl}$  4 M (200 ml). El eluyente se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida para dar un sólido blanco. El residuo se convirtió en la sal de acetato mediante cromatografía de intercambio de aniones en forma de acetato de Dowex 1x8. La suspensión se filtró y el disolvente se retiró por evaporación giratoria y se llevó hasta sequedad. El residuo incoloro se disolvió en metanol antes de retirar el disolvente por evaporación giratoria y se llevó hasta sequedad para dar un residuo incoloro.

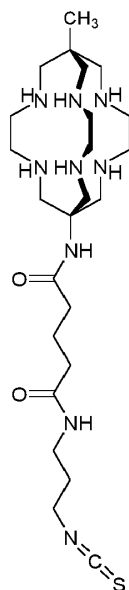
Ejemplo 14  $L^{11} \cdot xHCl$ 

A una mezcla de azida sódica en agua y diclorometano se añadió anhídrido triflico a 0°C. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó vigorosamente durante 2,5 h. La capa acuosa se retiró y se lavó con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se añadieron gota a gota a una solución de  $L^{10} \cdot xCH_3CO_2H$ ,  $K_2CO_3$  y  $Zn(CH_3CO_2)_2 \cdot 2H_2O$  en metanol y agua. La mezcla se agitó vigorosamente durante 3 h. La capa orgánica se retiró y la capa acuosa se aplicó acuosa a una columna de Dowex 50Wx2 (10 cm de altura, 3 cm de diámetro). Después de lavar con agua (100 ml) y HCl 1 M (100 ml) para retirar  $Zn^{2+}$ , el ligando protonado se eluyó con HCl 3M. El disolvente se retiró por evaporación giratoria para producir la sal de cloruro.

Ejemplo 15  $L^{12} \cdot xCH_3CO_2H$ 

A una solución de  $L^{10} \cdot xCH_3CO_2H$  en ácido acético se añadió anhídrido maleico y la reacción se calentó a 60°C en un baño de agua durante 30 min antes de retirar el disolvente mediante evaporación giratoria (60°C). El ácido acético residual se retiró por destilación azeotrópica con tolueno y luego se llevó hasta sequedad.

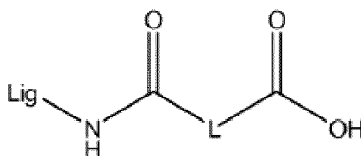
Ejemplo 16  $L^{13} \cdot xCH_3CO_2H$



A una solución de tiofosgeno en cloroformo se añadió una solución de  $L^4 \cdot xCH_3CO_2H$  en agua y la mezcla se agitó vigorosamente durante 12 h. La capa acuosa se retiró, se lavó con cloroformo y se llevó hasta sequedad.

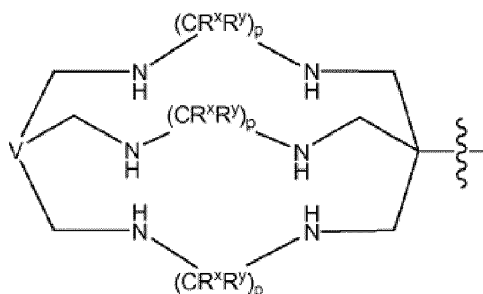
## REIVINDICACIONES

1. Un método para funcionalizar un compuesto de fórmula (1) o un complejo metálico del mismo:



Fórmula (1)

5 donde Lig es un ligando metálico tipo jaula que contiene nitrógeno de fórmula:



V se selecciona del grupo que consiste en N y CR<sup>1</sup>;

cada R<sup>X</sup> y R<sup>Y</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H, NO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OH, H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, HSO<sub>3</sub>, CN, CONH<sub>2</sub> y CHO;

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

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, OH, halógeno, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub> opcionalmente sustituido, ciano, CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, NHR<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>;

15 R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, un grupo protector de oxígeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido y heteroalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido;

cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, un grupo protector de nitrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, -(C=O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sustituido), alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido y heteroalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido;

L es un grupo de la fórmula

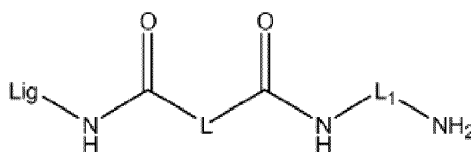
20  $-(CH_2)_a-$ ,

donde opcionalmente uno o más de los grupos CH<sub>2</sub> pueden ser reemplazados independientemente por un grupo heteroatómico seleccionado de S, O, P y NR<sup>4</sup> donde R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub> opcionalmente sustituido y heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> opcionalmente sustituido;

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

para modificar su capacidad para unirse a una entidad biológica, comprendiendo el método convertir el compuesto de fórmula (1) en un compuesto de fórmula (3); comprendiendo el método:

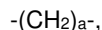
(a) convertir el compuesto de fórmula (1) o un complejo metálico del mismo en un compuesto de fórmula (2) o un complejo metálico del mismo



Fórmula (2)

30

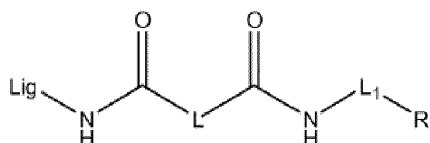
donde  $L^1$  es un grupo de la fórmula



donde opcionalmente uno o más de los grupos  $CH_2$  pueden ser reemplazados independientemente por un grupo heteroatómico seleccionado de S, O, P y  $NR^4$  donde  $R^4$  se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo  $C_1-C_{12}$  opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $C_3-C_{12}$  opcionalmente sustituido, arilo  $C_6-C_{18}$  opcionalmente sustituido y heteroarilo  $C_1-C_{18}$  opcionalmente sustituido;

a es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

(b) convertir el compuesto de fórmula (2) o un complejo metálico del mismo en un compuesto de fórmula (3) o un complejo metálico del mismo



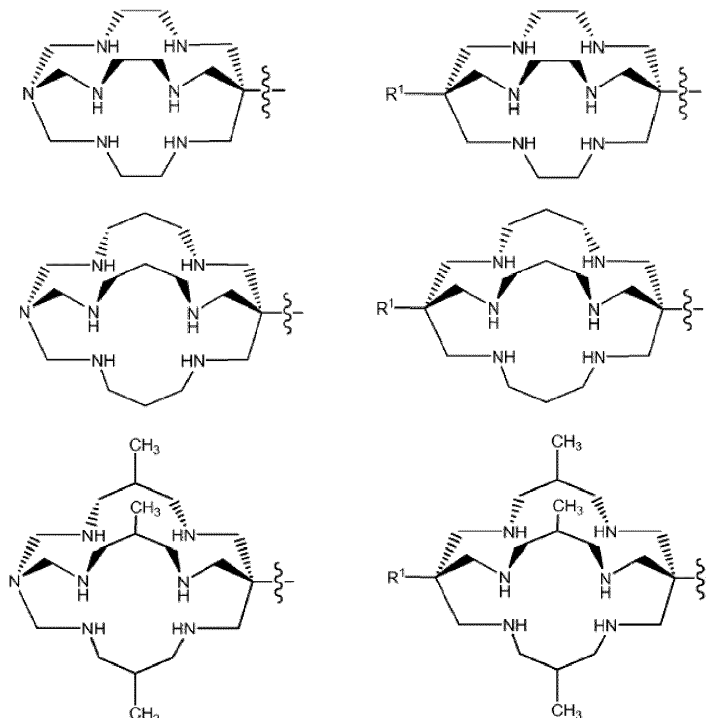
Fórmula (3)

donde R se selecciona del grupo que consiste en -NCS,  $NH_2$ , una azida, un alquino, un isonitrilo, una tetrazina y una maleimida.

2. Un método según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (2) se convierte en un compuesto de fórmula (3) haciendo reaccionar la amina con un reactivo seleccionado del grupo que consiste en una azida, tiofosgeno, disulfuro de carbono y un anhídrido de ácido.

3. Un método según la reivindicación 2, en el que el reactivo se selecciona del grupo que consiste en una azida, tiofosgeno y anhídrido maleico.

4. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que Lig se selecciona del grupo que consiste en:



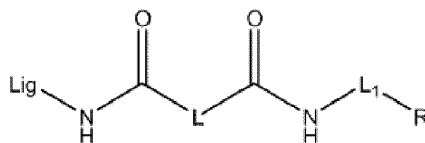
5. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que L se selecciona del grupo que consiste en  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$  y  $-CH_2OCH_2-$ ; preferiblemente L es  $-CH_2CH_2CH_2-$ .

6. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que  $L^1$  se selecciona del grupo que consiste en  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$  y  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ , preferiblemente  $L^1$  es  $-CH_2CH_2CH_2-$ .

7. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que los compuestos están en forma de un

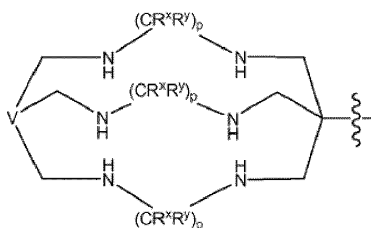
complejo metálico cuando se someten a conversión o reacción, preferiblemente el metal es magnesio.

8. Un compuesto de fórmula (III):



Fórmula (III)

5 donde Lig es un ligando metálico tipo jaula que contiene nitrógeno de fórmula:



V se selecciona del grupo que consiste en N y CR<sup>1</sup>;

cada R<sup>X</sup> y R<sup>Y</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H, NO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OH, H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, HSO<sub>3</sub>, CN, CONH<sub>2</sub> y CHO;

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

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, OH, halógeno, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub> opcionalmente sustituido, ciano, CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, NHR<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>;

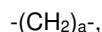
R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, un grupo protector de oxígeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido y heteroalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido;

y donde el grupo protector de oxígeno se selecciona de grupos acilo, éteres o sililéteres;

cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, un grupo protector de nitrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, -(C=O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sustituido), alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido y heteroalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido;

20 y donde el grupo protector de nitrógeno se selecciona de formilo, tritilo, ftalimido, acetilo, tricloroacetilo, cloroacetilo, bromoacetilo, yodoacetilo, benciloxicarbonilo ('CBz'), 4-fenilbenciloxicarbonilo, 2-metilbenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 4-fluorobenciloxicarbonilo, 4-fluorobenciloxicarbonilo, 4-clorobenciloxicarbonilo, 3-clorobenciloxicarbonilo, 2-clorobenciloxicarbonilo, 2,4-diclorobenciloxicarbonilo, 4-bromobenciloxicarbonilo, 3-bromobenciloxicarbonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo, 4-cianobenciloxicarbonilo, t-butoxicarbonilo ('tBoc'), 2-(4-xenil)-isopropoxicarbonilo, 1,1-difenil-1-iloxicarbonilo, 1,1-difenilprop-1-iloxicarbonilo, 2-fenilprop-2-iloxicarbonilo, 2-(p-toluil)-prop-2-iloxicarbonilo, ciclopentaniloxicarbonilo, 1-metilciclopentaniloxicarbonilo, ciclohexaniloxicarbonilo, 1-metilciclohexaniloxicarbonilo, 2-metilciclohexaniloxicarbonilo, 2-(4-toluisulfono)-etoxicarbonilo, 2-(metilsulfono)etoxicarbonilo, 2-(trifenilfosfino)-etoxicarbonilo, fluorenilmetoxicarbonilo ('Fmoc'), 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo, aliloxicarbonilo, 1-(trimetilsililmetil)prop-1-eniloxicarbonilo, 5-bencisoxalimetoxicarbonilo, 4-acetoxibenciloxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2-etinil-2-propoxicarbonilo, ciclopropilmetoxicarbonilo, 4-(decilo) benciloxicarbonilo, isoborniloxicarbonilo, 1-piperidiloxicarbonilo, benzoilmetilsulfono, 2-nitrofenilsulfenilo u óxido de difenilfosfina;

L es un grupo de la fórmula

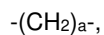


35 donde opcionalmente uno o más de los grupos CH<sub>2</sub> pueden ser reemplazados independientemente por un grupo heteroatómico seleccionado de S, O, P y NR<sup>4</sup> donde R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub> opcionalmente sustituido y heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> opcionalmente sustituido;

a es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

40 L<sup>1</sup> es un grupo de la fórmula

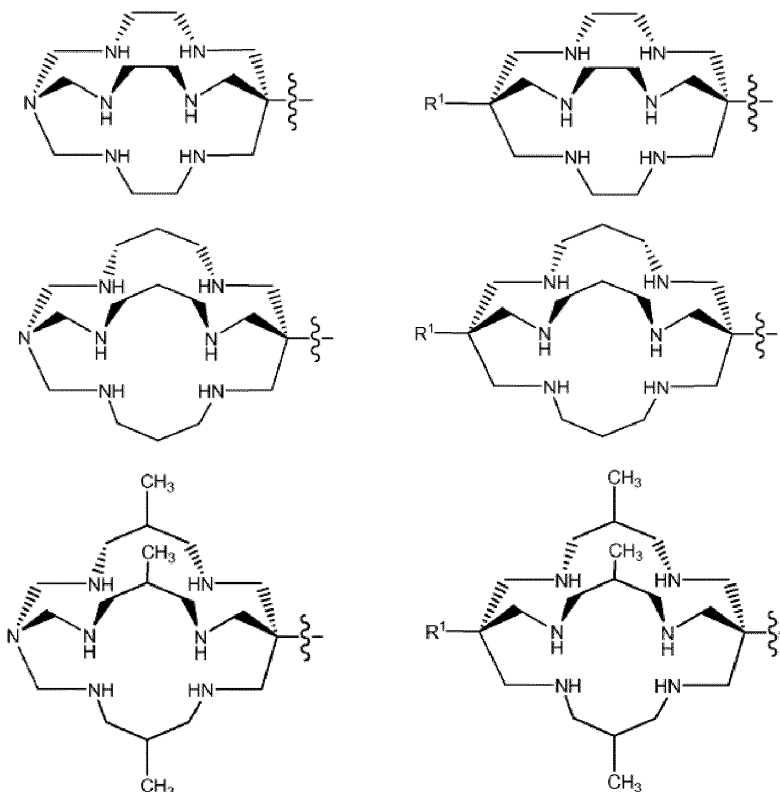




a es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

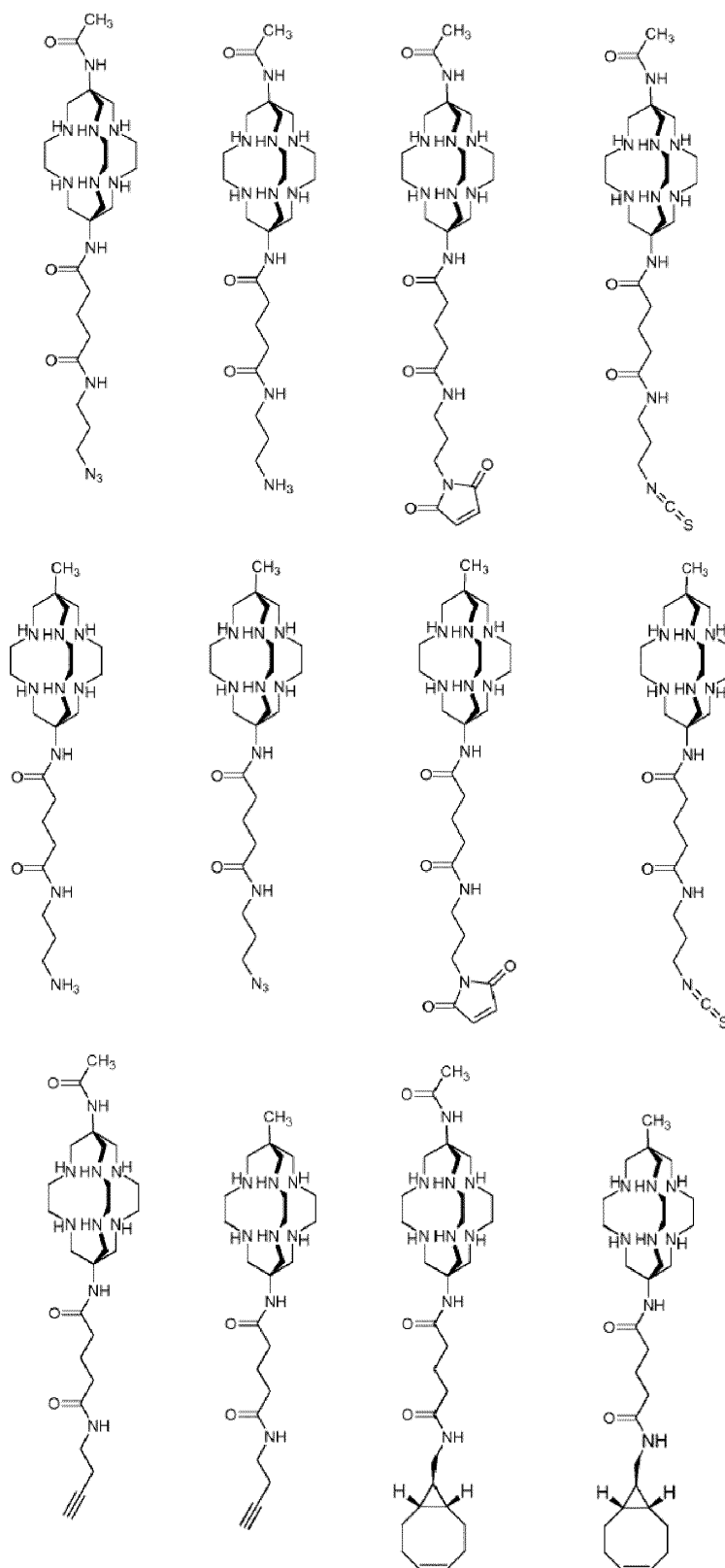
R se selecciona del grupo que consiste en -NCS,  $\text{NH}_2$ , una azida, un alquino, un isonitrilo, una tetrazina y una maleimida.

- 5 9. Un compuesto según la reivindicación 8, en el que Lig se selecciona del grupo que consiste en:



donde  $\text{R}^1$  es como se define en la reivindicación 8.

- 10 10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 9, en el que L se selecciona del grupo que consiste en  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  y  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ ; preferiblemente L es  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ .
11. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en el que  $\text{L}^1$  se selecciona del grupo que consiste en  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  y  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ; preferiblemente  $\text{L}^1$  es  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ .
12. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



o un complejo metálico o una sal del mismo.

- 5 13. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, en el que el ligando metálico macrocíclico que contiene nitrógeno está coordinado con un ión metálico; preferiblemente, el metal en el ion metálico se selecciona del grupo que consiste en Cu, Tc, Gd, Ga, In, Co, Re, Fe, Au, Mg, Ca, Ag, Rh, Pt, Bi, Cr, W, Ni, V, Ir, Zn, Cd, Mn, Ru, Pd, Hg y Ti.

14. Un compuesto según la reivindicación 13, en el que el metal en el ion metálico es un radionúclido seleccionado del grupo que consiste en Cu, Tc, Gd, Ga, In, Co, Re, Fe, Au, Ag, Rh, Pt, Bi, Cr, W, Ni, V, Ir, Zn, Cd, Mn, Ru, Pd, Hg y Ti; preferiblemente, el metal en el ion metálico es un radionúclido seleccionado del grupo que consiste en  $^{60}\text{Cu}$ ,  $^{62}\text{Cu}$ ,  $^{64}\text{Cu}$  y  $^{67}\text{Cu}$ .