(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 813 077**

(51) Int. Cl.:

A61K 49/10 (2006.01)
C07F 13/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.12.2017 PCT/EP2017/084148**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2018 WO18115314**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2017 E 17822298 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.06.2020 EP 3558394**

(54) Título: **Compuestos quelatos de manganeso basados en macrociclo de tetraazabiciclo adecuados como agentes de imagen de IRM**

(30) Prioridad:

21.12.2016 US 201662437082 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.03.2021

(73) Titular/es:

GE HEALTHCARE AS (100.0%)
Nydalen, Nycoveien 1 P.O. Box 4220
0485 Oslo, NO

(72) Inventor/es:

MEIJER, ANDREAS RICHARD;
THANING, MIKKEL JACOB;
BALES, BRIAN CHRISTOPHER y
RISHEL, MICHAEL JAMES

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 813 077 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

Compuestos quelatos de manganeso basados en macrociclo de tetraazabiciclo adecuados como agentes de imagen de IRM

Campo Técnico de la Invención

La invención se refiere a compuestos quelatos y su uso como agentes de contraste en procedimientos de resonancia magnética.

Descripción de Técnica Relacionada

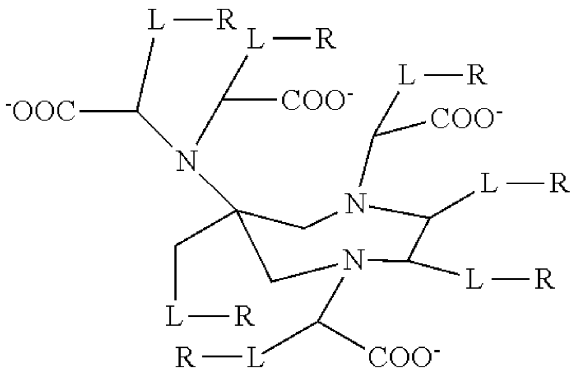
Imágenes por resonancia magnética (IRM) es una técnica de imagen médica en la que se visualizan áreas del cuerpo a través de los núcleos de átomos seleccionados, especialmente núcleos de hidrógeno. La señal de IRM depende del entorno que rodea los núcleos visualizados y sus tiempos de relajación longitudinal y transversal, T1 y T2. Por lo tanto, en el caso de que el núcleo visualizado sea un protón, la intensidad de la señal de IRM dependerá de factores como la densidad de protones y el entorno químico de los protones. Agentes de contraste pueden ser usados en la IRM para mejorar el contraste de la imagen. Estos funcionan afectando el tiempo de relajación T1, T2 y/o T2 * y, por lo tanto, influyen en el contraste de las imágenes.

Se sabe que los tiempos de relajación T1, T2 y/o T2 * pueden optimizarse para un agente de contraste paramagnético quelado mediante modificación estructural. De particular importancia es la presencia y el tiempo de residencia de una molécula de agua unida al ion paramagnético y el tiempo de correlación rotacional del agente de contraste. La presencia y el tiempo de residencia de una molécula de agua, unida al ion paramagnético, se puede modular mediante la elección del ion paramagnético y la fracción quelante. El tiempo de correlación rotacional se puede modular variando el tamaño del agente de contraste.

También se sabe que el ion paramagnético puede interferir con las vías biológicas e inducir toxicidad, por lo que el ion paramagnético necesita ser retenido lo más posible dentro de un quelato. La capacidad de un quelato para retener el ion paramagnético, a partir de ahora denotado como estabilidad, también es una propiedad que puede ser modulada por el diseño estructural de la fracción quelante. De particular interés es la estabilidad cinética, medida como una vida media de disociación, que indica el grado de inercia hacia un entorno químico alterado (es decir, iones endógenos).

Se conocen varios tipos de agentes de contraste para su uso en IRM. Agentes de contraste para RM de pool sanguíneo, por ejemplo partículas de óxido de hierro superparamagnéticas, se retienen dentro de la vasculatura durante un tiempo prolongado. Los mismos han demostrado ser extremadamente útiles para mejorar el contraste, p. ej., en el hígado, pero también para detectar anormalidades de permeabilidad capilar tales como paredes capilares con "fugas" en tumores que son un resultado de la angiogénesis tumoral.

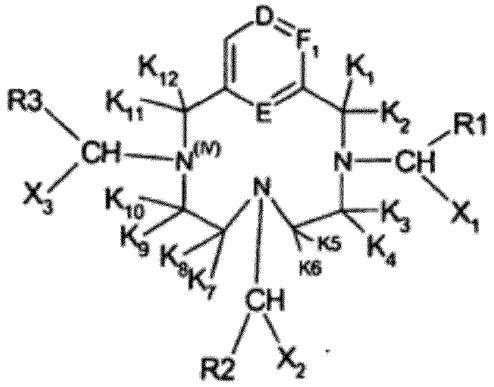
La solubilidad del quelato paramagnético en agua también es un factor importante cuando se usan como agentes de contraste para la IRM porque se administran a pacientes en dosis relativamente grandes. Un quelato paramagnético altamente soluble en agua requiere un menor volumen de inyección y, por lo tanto, es más fácil de administrar a un paciente y causa menos molestias. Quelatos paramagnéticos solubles en agua, es decir, complejos de un quelante y un ion metálico paramagnético son bien conocidos - por ejemplo, los quelatos de gadolinio comercialmente disponibles Omniscan™ (GE Healthcare), Dotarem™ (Guerbet), Gadavist™ (Bayer) y Magnevist™ (Bayer). Debido a su bajo peso molecular, se distribuyen rápidamente en el espacio extracelular (es decir, la sangre y el intersticio) cuando se administran en la vasculatura. También son eliminados relativamente rápido del cuerpo. El documento US8540966 muestra la siguiente estructura generalizada:



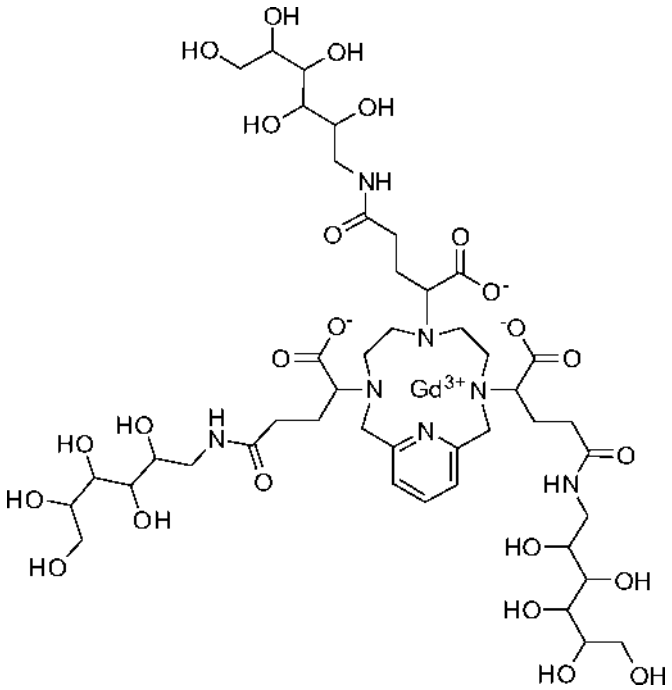
Donde L es un enlazador y R es H o una fracción de aminopoliol C2-70. Los ejemplos experimentales del documento US8540966 comparan ciertos quelatos de gadolinio disponibles comercialmente con los quelatos de gadolinio de la invención para demostrar un perfil farmacocinético similar a los quelatos de gadolinio disponibles comercialmente pero con una mayor capacidad de relajación. El documento US8540966 no describe ningún efecto de las fracciones de

aminopoliol sobre la inercia de transmetalación.

El documento EP1931673 muestra la siguiente estructura generalizada:



Cada R en la estructura anterior se define en el documento EP1931673 como un ligando de coordinación y cada X comprende al menos un grupo hidroxialquilo C_{1-6}. El documento EP1931673 enfatiza las propiedades de capacidad de relajación de los compuestos allí mostrados. Las enseñanzas del documento EP1931673 señalan que el compuesto anterior se puede complejar con un ion metálico paramagnético seleccionado de Gd^{3+}, Mn^{2+} y Fe^{3+}, pero en realidad el foco está en las estructuras de quelatos que son adecuadas para la formación de complejo estable de Gd^{3+}, p. ej., el siguiente complejo que contiene gadolinio:



Todos los complejos ejemplificados son heptadentados, ya que cuatro nitrógenos y tres grupos de ácido carboxílico se coordinan con el ion metálico complejado. El efecto perjudicial de los quelatos de manganeso heptadentados se ha descrito en el documento WO2011073371. El documento EP1931673 no describe ningún efecto de las fracciones de hidroxialquilo sobre la inercia de transmetalación.

Como puede apreciarse por los agentes disponibles comercialmente y el enfoque de la técnica anterior, el gadolinio es el ion metálico paramagnético más utilizado para los quelatos de IRM. Un complejo de gadolinio tetraazamacrocíclico como agente de IRM se describe en el documento WO2007/042506.

Tetrahedron 2011,67, 8431 -8444 and J. Am. Chem. Soc. 2015, 137, 15548-15557 discuten agentes de contraste de IRM basados en Mn como alternativas a los agentes de contraste de Gd.

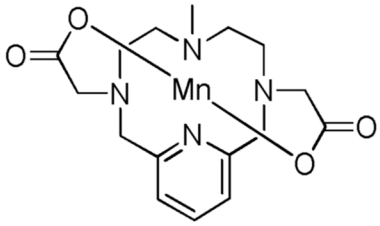
Un complejo de Mn tetraazamacrocíclico también se describe en Inorg. Chem. Commun. 2012, 21, 16-20.

El ion manganeso (II) es una especie paramagnética con un número de espín alto y un tiempo de relajación electrónica

grande y el potencial de un agente de contraste de alta capacidad de relajación basado en manganeso (II) ha sido informado en la bibliografía (Toth, E; Advances in Inorganic Chemistry, 2009, 61(09), 63-129). Sin embargo, los quelatos de manganeso (II) han demostrado ser mucho menos estables en comparación con los quelatos de gadolinio correspondientes. Por ejemplo, el quelato de manganeso de DOTA (MnDOTA) es varios cientos de veces menos estable en comparación con el complejo de gadolinio correspondiente (GdDOTA (Drahos, B; Inorganic Chemistry, 2012 (12), 1975-1986).

Por lo tanto, un problema importante a resolver es el de obtener nuevos quelatos de manganeso que exhiban una alta estabilidad al tiempo que mantienen propiedades de relajación eficaces.

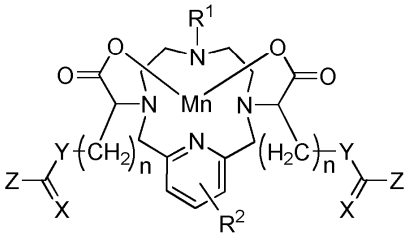
Ciertos quelatos de manganeso estables se describen en el documento WO2011073371. Se ha demostrado que el diseño molecular descrito en este documento favorece una alta estabilidad del quelato y una alta capacidad de relajación. Esto hace que estos compuestos sean muy adecuados para su uso como agentes de contraste para IRM. Un compuesto ejemplar del documento WO2011073371 tiene la siguiente estructura:



Sin embargo, todavía hay margen para nuevas mejoras en términos de estabilidad y capacidad de relajación.

Resumen de la Invención

En un aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato del mismo:



(I)

donde:

X es O o S;

Y es O, S o Q-R^3 donde Q es N o CH y R^3 se selecciona del grupo que comprende hidroxialquilo C_{1-20}, alquilo C_{1-6} o hidrógeno;

Z es O-L-R^4, S-L-R^4 o Q-R^3-(L-R^4) donde Q y R3 son como se definen para Y y L es un enlazador opcional seleccionado de entre los grupos que comprenden alquileno C_{1-6}, hidroxialquileno C_{1-6} y un enlazador PEG, R^4 se selecciona de entre el grupo que comprende alquilo-R^5 C_{1-6}, arilo-R^5 C_{3-6}, hidroxi, alquilo-R^5 -O-C_{1-3}, sulfonilo, un anillo heterocíclico de 5-6 miembros, una fracción de carbohidrato, una fracción de quelato, una fracción de aminoácido, donde R^5 representa uno o más sustituyentes opcionales seleccionados de hidroxi, amino, oxo, halo, alquilo C_{1-3}, sulfonamida o hidroxialquilo -C(=O)-NH-C_{1-6}; o Z mismo forma parte de una fracción de carbohidrato o un anillo heterocíclico de 5-6 miembros;

R^1 es alquilo C_{1-3} o -$(CH_2)_m$-Y^1-C(=X^1)-Z^1 donde X^1, Y^1 y Z^1 son como se definen para X, Y y Z y m es un entero de 2 a 5;

R^2 representa 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que comprende hidroxi, halo, amino, amido, alquilo C_{1-6} e hidroxialquilo C_{1-6}; y,

cada n es un entero de 0 a 15;

donde el compuesto de Fórmula I comprende al menos dos grupos hidroxi; y,

con la condición de que cuando Y es Q-R^3 donde Q es CH, Z no es Q-R^3-(L-R^4) donde Q es N.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto de

Fórmula I de la invención junto con un vehículo biocompatible en una forma adecuada para administración en mamíferos.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento que comprende:

(i) administración a un sujeto del compuesto de Fórmula I de la invención o la composición farmacéutica de la invención;

(ii) detección de señales de resonancia magnética (RM) de dicho sujeto o partes de dicho sujeto en las que dicho compuesto se ha distribuido;

(iii) generación de imágenes de RM y/o espectros de RM a partir de dichas señales detectadas.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de Fórmula I de la invención para uso en el procedimiento de la invención.

Los quelatos a base de manganeso (II) de la presente invención son cinéticamente estables y muestran una cinética de intercambio de agua ventajosa, y pueden usarse como agentes de contraste para IRM.

Aunque los compuestos descritos en el documento WO2011073371 se han caracterizado por ser muy estables (es decir, un alto nivel de inercia hacia la transmetalación), los presentes inventores han logrado sorprendentemente obtener quelatos de manganeso dotados de una estabilidad aún mayor. Esta sorprendente inercia hacia la transmetalación se obtiene incorporando el quelato de manganeso dentro de un escudo hidrofílico. El escudo hidrofílico se construye injertando brazos hidrofílicos en los grupos funcionales carboxilo quelantes. Aunque los efectos ventajosos de los quelatos polihidroxilados sobre las propiedades de relajación son conocidos por la técnica anterior, el sorprendente efecto sobre la cinética de disociación demostrado por la presente invención no ha sido descrito anteriormente.

Descripción Detallada de las Realizaciones Preferidas

Para describir y señalar de manera más clara y concisa el tema de la invención reivindicada, se proporcionan definiciones y realizaciones ejemplares a continuación para los términos específicos utilizados a lo largo de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones. Cualquier ejemplificación de términos específicos en esta invención debe considerarse como un ejemplo no limitativo.

Los términos "comprendiendo" o "comprende" tienen su significado convencional en toda esta solicitud e implican que el agente o composición deben tener las características o componentes esenciales enumerados, pero que otros pueden estar presentes además. El término "comprendiendo" incluye como un subconjunto preferido "que consiste esencialmente en", lo que significa que la composición tiene los componentes enumerados sin otras características o componentes presentes.

Una "sal" según la invención, incluye sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables tales como las derivadas de ácidos minerales, por ejemplo, ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico, y las derivadas de ácidos orgánicos, por ejemplo tartárico, trifluoroacético, ácidos cítrico, málico, láctico, fumárico, benzoico, glicólico, glucónico, succínico, metanosulfónico y paratoluenosulfónico.

Un "solvato" adecuado según la invención se selecciona de etanol, agua, solución salina, tampón fisiológico y glicol.

El término "alquilo", solo o en combinación, significa un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene la fórmula general CnH2n+1. Ejemplos de tales radicales incluyen metilo, etilo e isopropilo.

El término “hidroxilo” se refiere al grupo -OH.

El término "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo como se definió anteriormente que comprende un sustituyente hidroxilo como se definió anteriormente.

El término "arilo" se refiere a un grupo funcional o sustituyente derivado de un anillo aromático, generalmente un hidrocarburo aromático, cuyos ejemplos incluyen

fenilo y piridilo. En una realización, los grupos arilo de la presente invención son anillos aromáticos de 6 miembros con de 0 a 3 heteroátomos seleccionados de entre O, N y S.

El término "halógeno" o "halo" significa un sustituyente seleccionado de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "fracción de carbohidrato" se refiere a un aldehído o un derivado de cetona de un alcohol polihídrico e incluye residuos de monosacáridos, disacáridos y oligosacáridos. Ejemplos no limitativos incluyen residuos de fructosa, glucosa y sacarosa.

El término "alquileno" se refiere al grupo bivalente -(CH2)x- donde x es un número entero de 1 a 6. El término "hidroxialquileno" se refiere a un alquileno que comprende uno o más sustituyentes hidroxilo.

Enlazador PEG

El término “hidroxi” se refiere al grupo -OH.

El término "sulfonilo" se refiere al grupo -SO2.

El término "fracción de aminoácidos" se refiere a entre 1-3 aminoácidos.

El término "fracción de quelato" se refiere a un sustituyente que es un quelato metálico en el que el término "quelato metálico" se refiere a un complejo de coordinación donde un ion metálico está unido a una matriz circundante de moléculas o aniones comprendidos en un quelante. Un "quelante" se define en esta invención como un compuesto orgánico capaz de formar enlaces coordinados con un ion metálico paramagnético a través de dos o más átomos donantes. En un quelante típico adecuado para la presente invención, 2-6, y preferiblemente 2-4, átomos metálicos donadores están dispuestos de manera que resulten anillos de 5 o 6 miembros (teniendo una cadena principal no coordinante de átomos de carbono o heteroátomos no coordinantes que unen los átomos metálicos donadores). Ejemplos de tipos de átomos donadores adecuados en los que el ion metálico es un ion metálico paramagnético incluyen aminas, tioles, amidas, oximas y fosfinas. En una realización, el ion metálico es manganeso.

El término "amino" se refiere al grupo -NR'R", donde R’ y R" son independientemente hidrógeno o un alquilo.

El término "amido" se refiere al grupo -C(=O)NR'R", donde R' y R' son como se definieron para el término amino.

El término “oxo” se refiere al grupo =O.

El término "sulfonamida" se refiere al grupo -SO2-NH2.

En una realización del compuesto de la presente invención X es O, Y es Q-R^3, donde Q es N y Z es Q-R^3-(L-R^4), donde Q es N.

En una realización del compuesto de la presente invención X es S, Y es Q-R^3, donde Q es N y Z es Q-R^3-(L-R^4), donde Q es N.

En una realización del compuesto de la presente invención, X es O, o bien Y es O o Z es O-L-R^4 y cuando Y no es O, es Q-R^3, donde Q es N y cuando Z no

es O-L-R^4, es Q-R^3-(L-R^4), donde Q es N.

En una realización del compuesto de la presente invención, X es S, o bien Y es O o Z es O-L-R^4 y cuando Y no es O, es Q-R^3, donde Q es N, y cuando Z no es O, es Q-R^3-(L-R^4), donde Q es N.

En una realización del compuesto de la presente invención X es O, Y es Q-R^3, donde Q es N y Z es Q-R^3-(L-R^4) donde Q es CH.

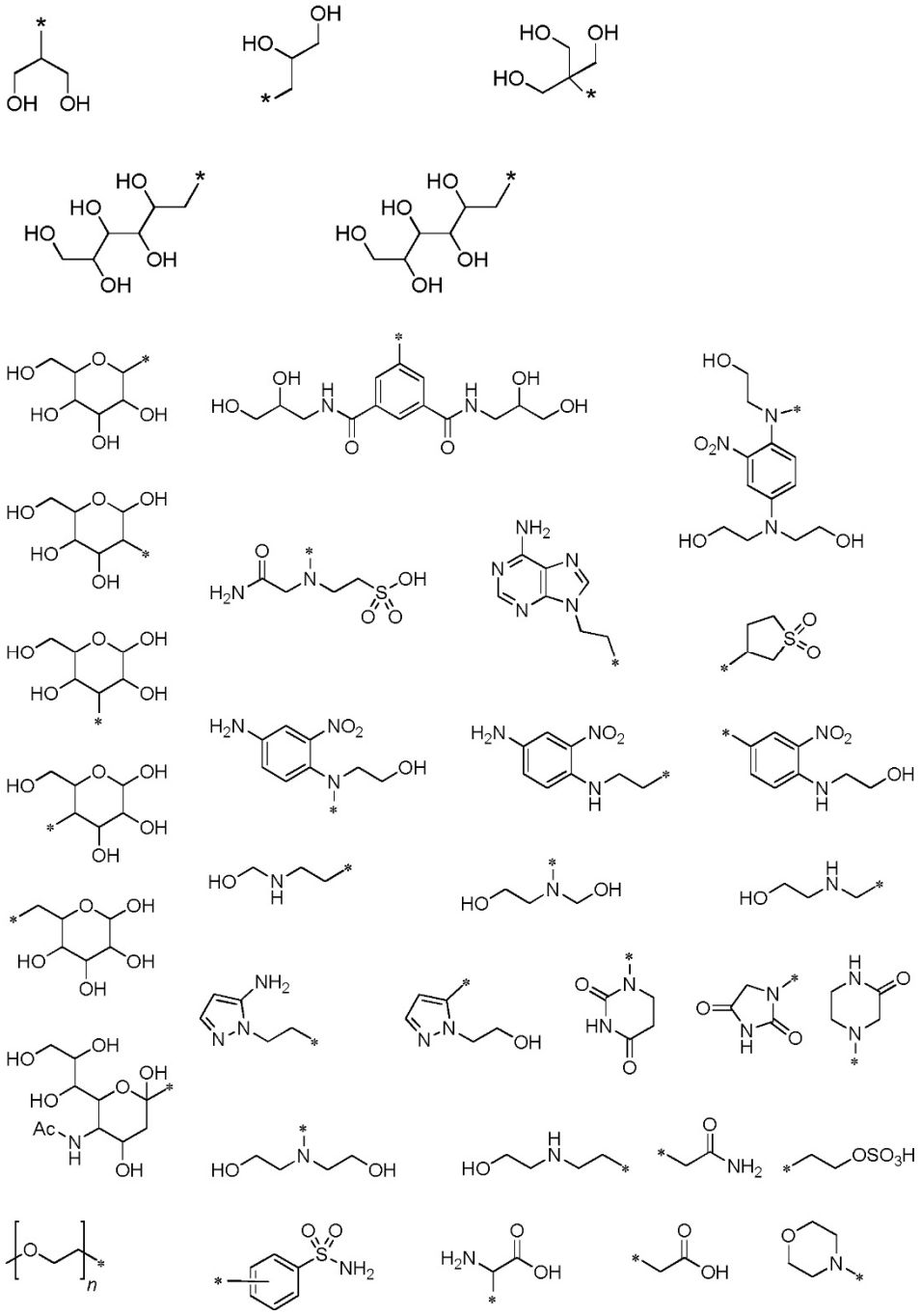
En una realización del compuesto de la presente invención, X es O, o bien Y es O o Z es O-L-R^4, y cuando Y no es O, es Q-R^3, donde Q es CH, y cuando Z no es O, es Q-R^3-(L-R^4), donde Q es CH.

En una realización del compuesto de la presente invención, cada -L-R^4 es hidroxialquilo C_{1-12}.

En una realización del compuesto de la presente invención, cada -L-R^4 es hidroxialquilo C_{3-6}.

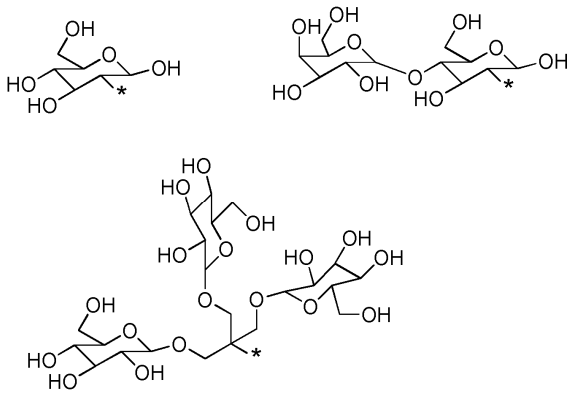
En una realización del compuesto de la presente invención, cada -L-R^4 es hidroxialquilo C_6.

En una realización del compuesto de la presente invención, cada -L-R^4 se selecciona independientemente del grupo que comprende:



donde, en cada caso, el asterisco denota el punto de unión al resto del compuesto de Fórmula I.

En una realización del compuesto de la presente invención, cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que comprende:



donde, en cada caso, el asterisco denota el punto de unión al resto del compuesto de Fórmula I.

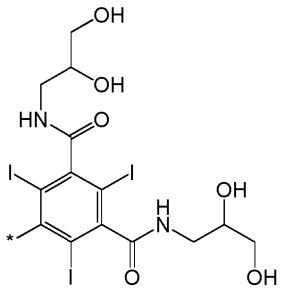
En una realización del compuesto de la presente invención, cada R^4 es un arilo-R^5 C_{3-6}, donde R^5 se selecciona de halo e hidroxialquilo -C(=O)-NH-C_{1-6}.

En una realización del compuesto de la presente invención, dicho halo es yodo.

En una realización del compuesto de la presente invención, dicho arilo C_{3-6} es fenilo.

En una realización del compuesto de la presente invención, cada R^4 es un fenilo triyodado.

En una realización del compuesto de la presente invención, cada R^4 es:



donde el asterisco denota el punto de unión al resto del compuesto de Fórmula I.

En una realización del compuesto de la presente invención, cada R^4 es lo mismo.

En una realización del compuesto de la presente invención, cada R3 se selecciona independientemente del grupo que comprende alquilo C_{1-3} o hidrógeno.

En una realización del compuesto de la presente invención, cada R^3 es alquilo C_{1-3}.

En una realización del compuesto de la presente invención, cada R^3 es metilo.

En una realización del compuesto de la presente invención, cada R^3 es hidrógeno.

En una realización del compuesto de la presente invención, cada R^3 es lo mismo.

En una realización del compuesto de la presente invención, cada n es un entero de 1 a 6.

En una realización del compuesto de la presente invención, cada n es 2.

En una realización del compuesto de la presente invención, donde m es 3.

En una realización del compuesto de la presente invención, R^1 es alquilo C_{1-3}.

En una realización del compuesto de la presente invención, R^1 es un grupo metilo.

En una realización del compuesto de la presente invención, R1 es -(CH2)m-Y-C(=X)-Z, donde X, Y, Z y m son como se definen en esta invención.

En una realización del compuesto de la presente invención, R^2 representa 0 sustituyentes.

En una realización del compuesto de la presente invención, R^2 representa 2 grupos hidroxi. En una realización del compuesto de la presente invención, dichos grupos hidroxilo están en las posiciones meta en el anillo de piridilo.

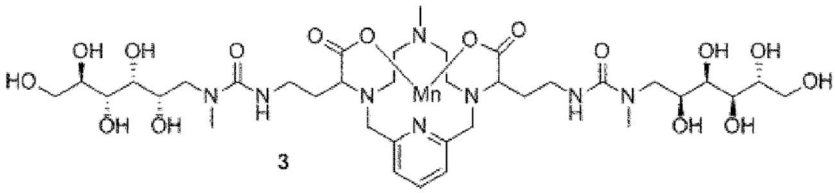
En una realización, el compuesto de la presente invención comprende al menos 4 grupos hidroxi.

En una realización, el compuesto de la presente invención comprende de 4 a 15 grupos hidroxi.

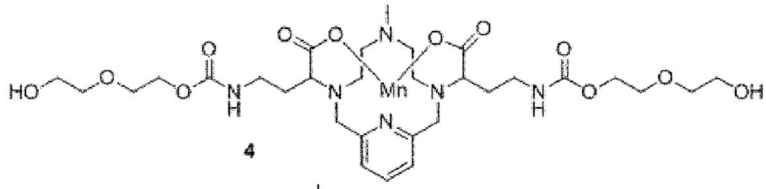
En una realización, el compuesto de la presente invención comprende de 5 a 10 grupos hidroxi.

En una realización del compuesto de la presente invención, dicho Mn es un isótopo enriquecido de Mn seleccionado del grupo que comprende ^{52}Mn y ^{54}Mn.

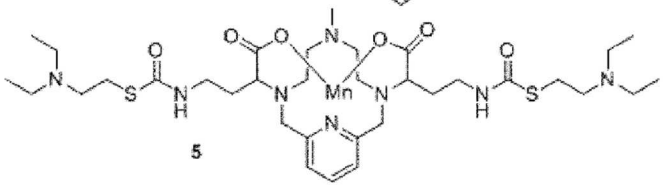
Ejemplos no limitantes de compuestos particulares de Fórmula I de la invención incluyen los siguientes compuestos:



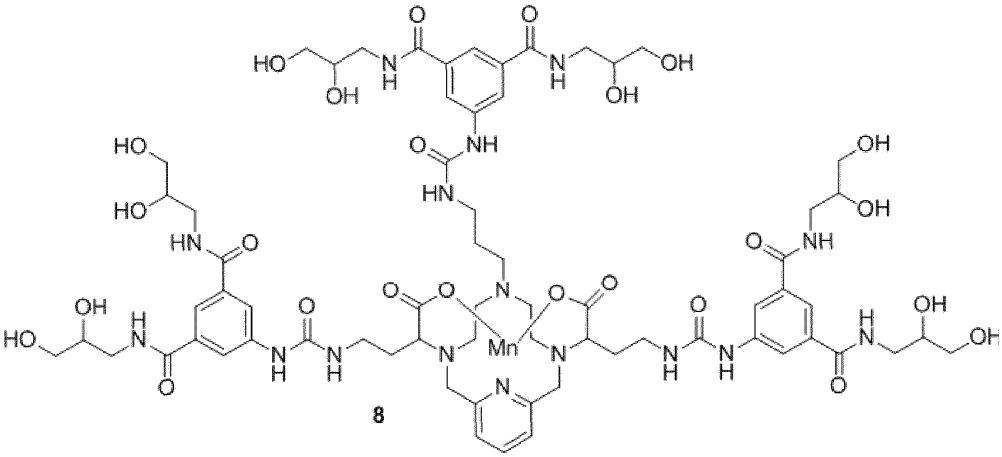
3



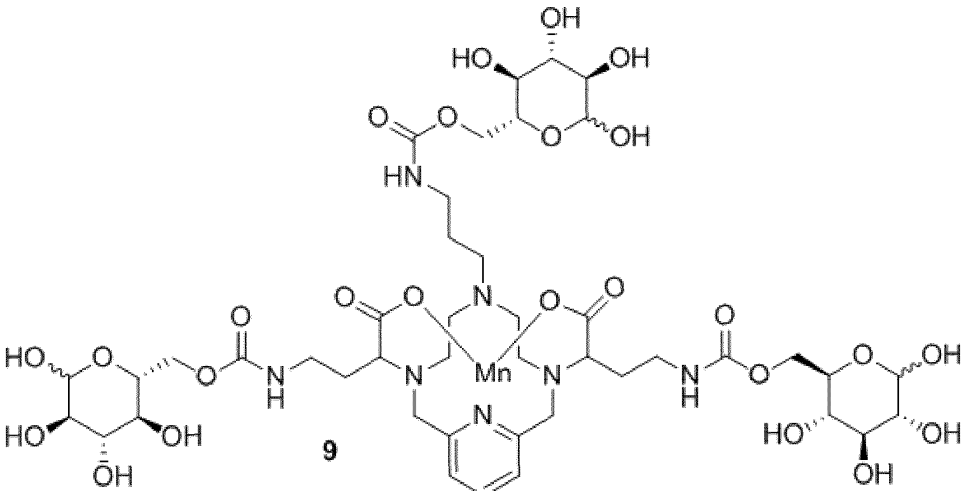
4



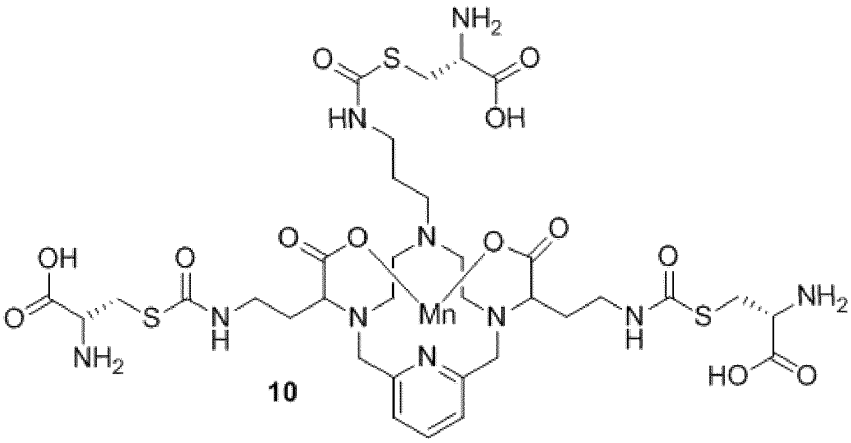
5



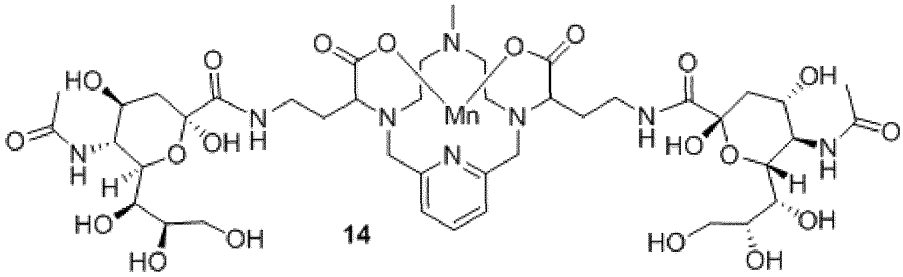
8



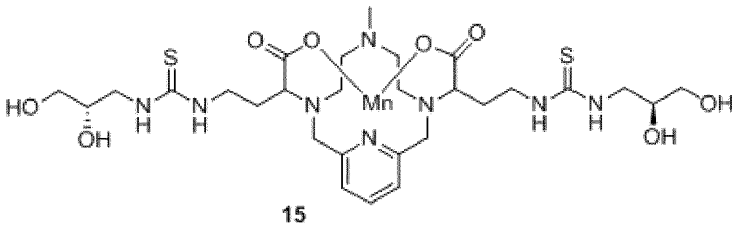
9



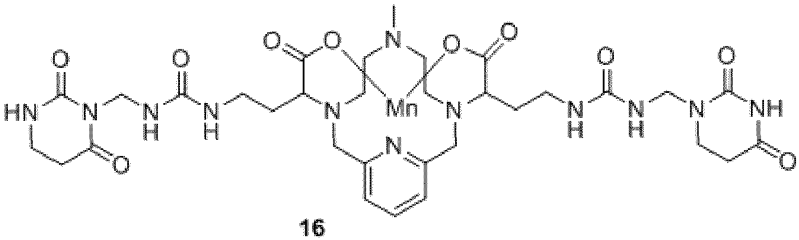
10



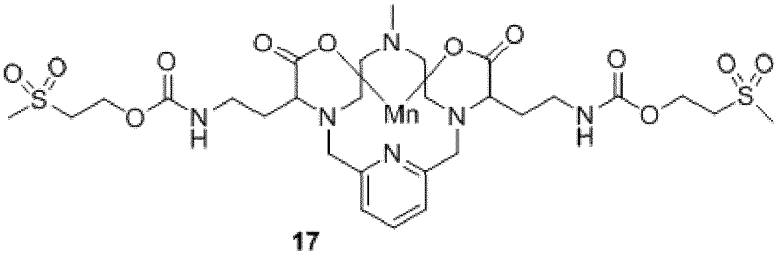
14



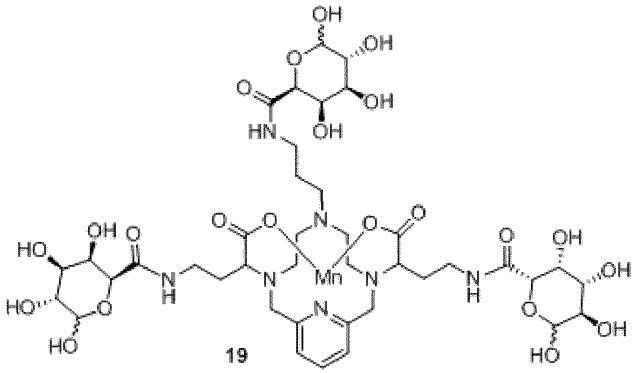
15



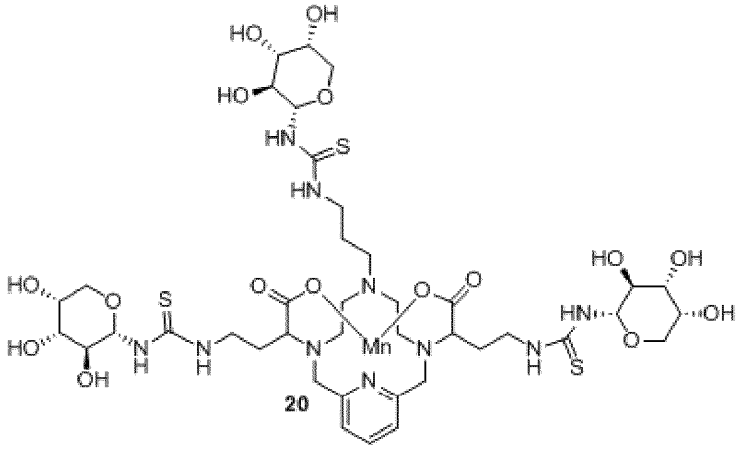
16



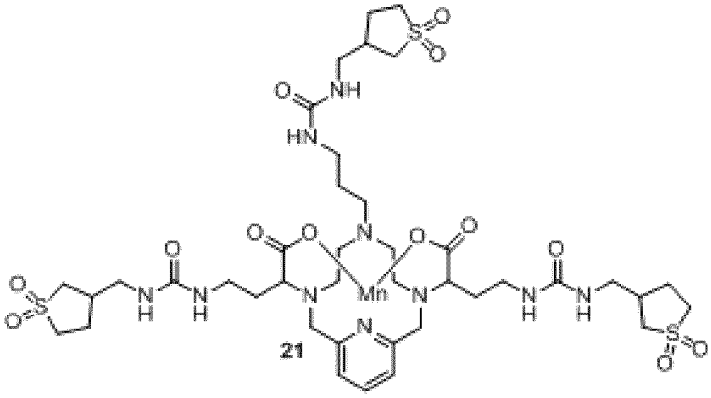
17



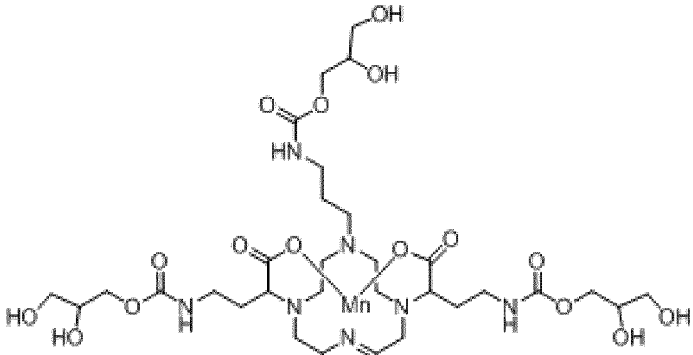
19



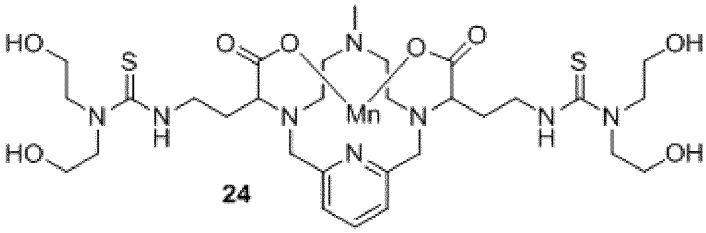
20



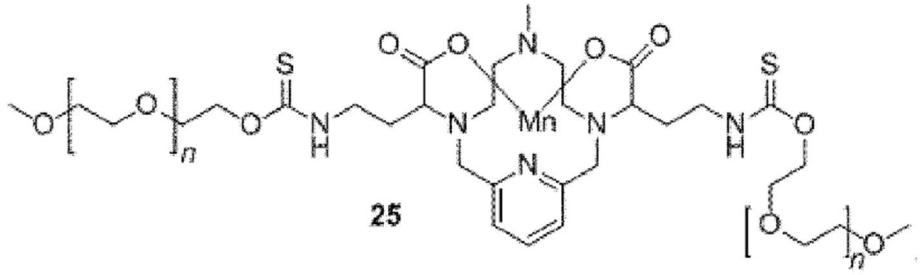
21



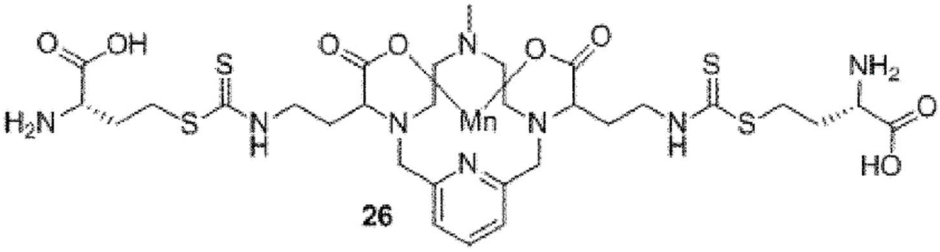
22



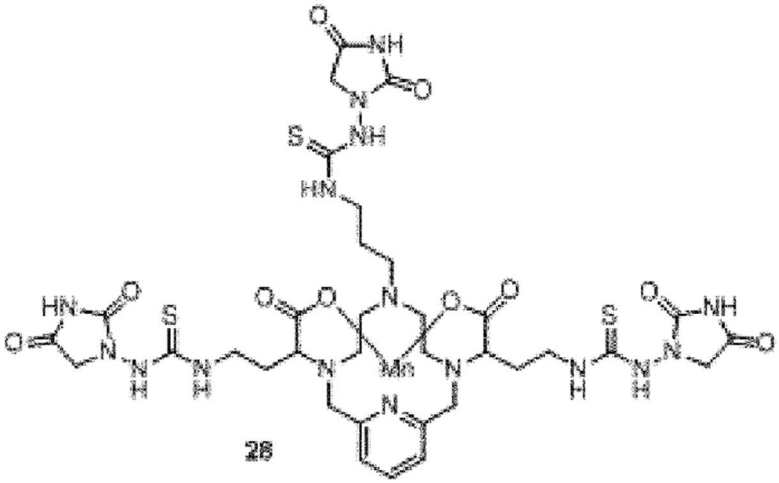
24



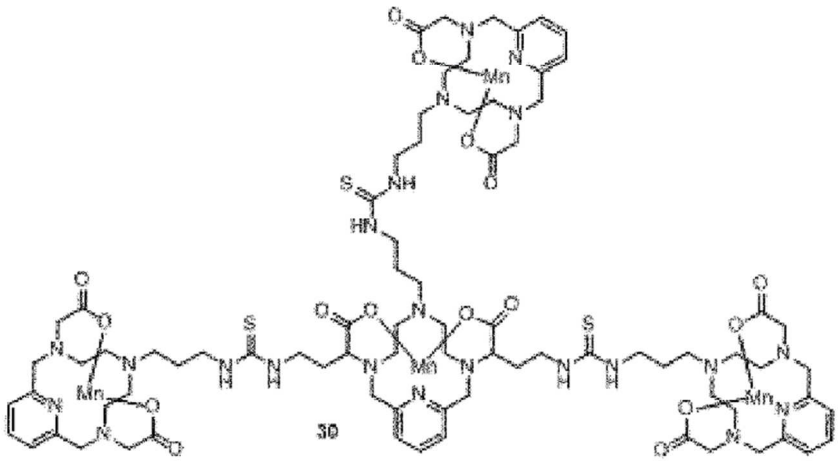
25



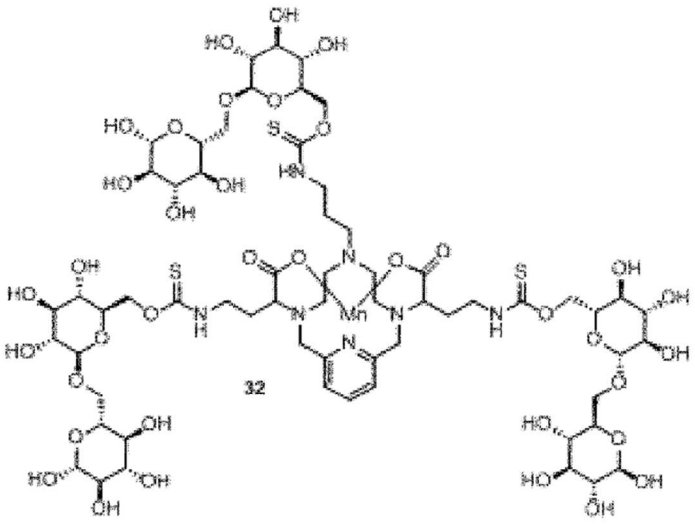
26



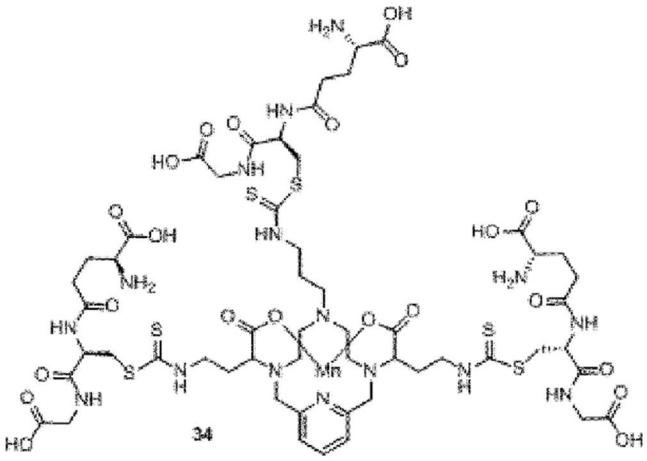
28



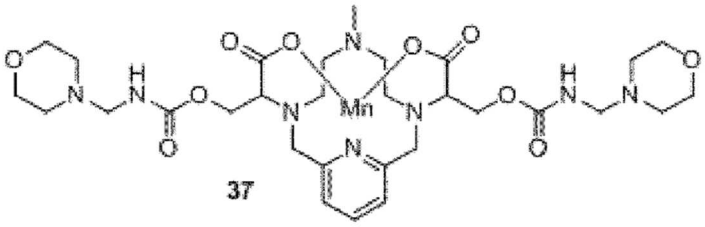
30



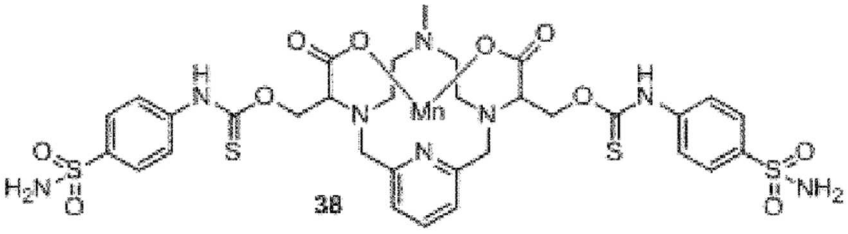
32



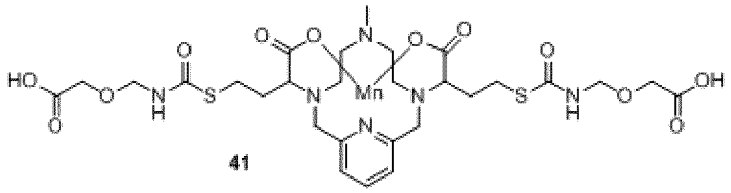
34



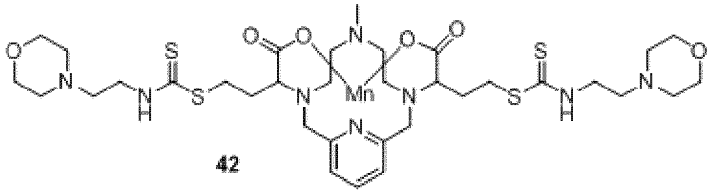
37



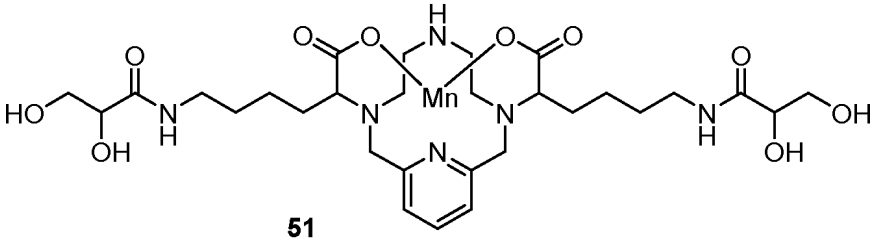
38



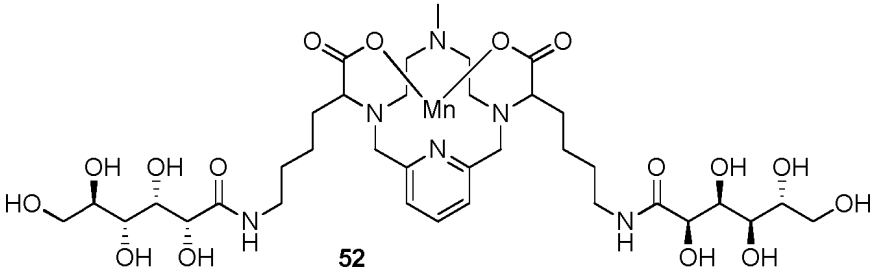
41



42



51



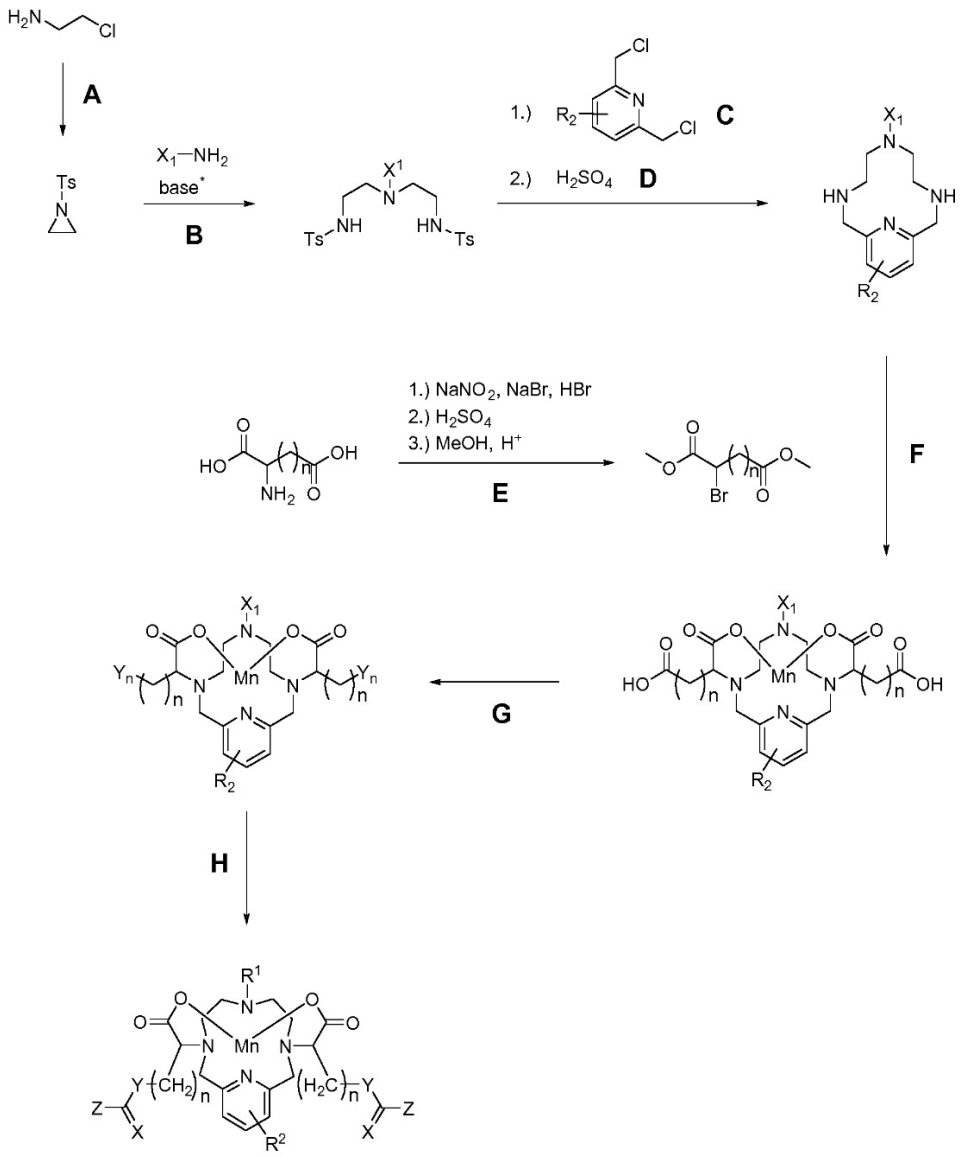
52

En los compuestos de Fórmula IN, los carbonos unidos a los brazos de carboxilato son estereocentros. Los compuestos de Fórmula I de la invención pueden proporcionarse como una mezcla racémica o como una mezcla enriquecida enantioméricamente, o la mezcla racémica puede separarse usando técnicas bien conocidas y un enantiómero individual puede ser usado solo. En una realización, el compuesto de Fórmula I es una mezcla racémica o diastereoméricamente pura.

La derivatización hidrofílica de los compuestos de la invención se consigue mediante un grupo de unión no coordinante seleccionado de entre una amida, una urea, una tiourea, un carbamato, un tiocarbamato o un ditiocarbamato. El grupo de unión no coordinante está demasiado distante del ion manganeso para participar significativamente en la coordinación del manganeso, permitiendo así la coordinación directa del manganeso con el agua y el contraste observado subsiguiente. La longitud del enlazador no coordinador de la Fórmula I es muy importante, si es demasiado corto (por ejemplo, si m=1 en la Fórmula I) existe el riesgo de que coordine el ion manganeso, bloqueando así el acceso de la molécula de agua, reduciendo drásticamente la capacidad de relajación general del complejo. La longitud del enlazador no coordinante unido a un brazo de carboximetilo (grupo coordinante) puede ser corta (es decir, donde n=0 en la Fórmula I) ya que el mismo "brazo" no puede facilitar dos grupos coordinantes (el ángulo de coordinación estaría demasiado forzado).

Los compuestos de Fórmula I pueden sintetizarse por varias rutas sintéticas conocidas por el experto en la materia a partir de materiales de partida disponibles comercialmente. Fuentes adecuadas de manganeso para su incorporación en un quelato cuando se hacen compuestos de la presente invención incluyen sales de carbonato ($MnCO_3$), óxido (MnO), acetato ($Mn(OAc)_2$), cloruro ($MnCl_2$), hidróxido ($Mn(OH)_2$), oxalato (MnC_2O_4), formiato ($Mn(HCO_2)_2$) y nitrato ($Mn(NO_3)_2$.

El siguiente procedimiento generalizado puede usarse y/o adaptarse fácilmente para obtener compuestos de Fórmula I:



R_2, X, Y y Z son como se definen en otras partes en esta invención. X_1 representa CH_3 o $CH_2CH_2CH_2COOH$. Y_n es como se define en la etapa H a continuación.

En resumen:

A: La tosilación de aminoetanol da aziridina.(Carrillo, Arkivoc, 2007)

B: Aziridinación del ácido aminobutanoico (Catálogo Sigma Aldrich 56-12-2). En una realización, la aziridinación de metilamina procede en acetonitrilo puro). En una realización para este aminoácido, se usa alguna base para activar la amina.

Opcionalmente, la funcionalidad ácida podría protegerse como un éster.

C: Ciclización con 2,6-bis(clorometil)-Piridina (Catálogo Sigma Aldrich 3099-28-3). En una realización, esta etapa se lleva a cabo en acetonitrilo con carbonato de potasio como base.

D: Des-tosilación usando en una realización ácido sulfúrico concentrado. En una realización, esta etapa procede cuantitativamente.

E: Brominación basada en el procedimiento descrito en la bibliografía. (Henig, J., Toth, E., Engelmann, J., Gottschalk, S., & Mayer, H. a. (2010). Inorganic Chemistry, 49(13), 6124-38).

F: Alquilación de la poliamina/Incorporación de metal, hidrólisis de Éster: En una realización, esta etapa se lleva a cabo en solución acuosa. En realizaciones donde los haluros secundarios reaccionan lentamente, es posible sintetizar

bis-éster (E) y cambiar a un disolvente orgánico para mejorar la velocidad de alquilación. Después de la alquilación, los ésteres pueden hidrolizarse con una base y, a continuación,, después de la neutralización del pH, el ion Mn (II) puede cargarse con MnCl2 y el exceso de Mn puede precipitarse usando una base.

G: Activación de carboxilato a Y_n (donde n representa varios grupos Y^{1-5} como se define para la Fórmula I en esta invención).

H: Acoplamiento de varias especies activadas con nucleófilos y electrófilos:

• Los carboxilatos pueden activarse al isocianato utilizando difenilfosforilazida (Gilman, J.W. y Otonari, Y. A (1993) Synthetic Communications 23 (3) 335-341) para proporcionar el intermediario activado Y1 que puede reaccionar adicionalmente en H con aminas ([a] Ranjan, A.; *y otros* (2014) Organic Letters, 16(21), 5788-5791. [b]. Petersen, T. P. *y col.* (2013) 19(28), 9343-9350), alcoholes ([a] Amamoto, Y. *y col.* (2007) Journal of the American Chemical Society, 129(43), 13298, [b] Kim, I. *y col.* (2004) Journal of Medicinal Chemistry 47(8), 2110-2122.) o tioles ([a] Peters, K. (2001) Journal of Enzyme Inhibition, 16(4), 339-350 [b] Safavi-Sohi, R. (2016) ACS Applied Materials & Interfaces 8(35) 22808-22818) para proporcionar ureas, carbamatos y S-tiocarbamatos, respectivamente.

• Adicionalmente, el isocianato Y^1 puede descomponerse para producir la amina Y^2 por tratamiento con base (Chavboun, I. *y col.* (2015) Journal of Natural Products, 78(5), 1026-1036.)

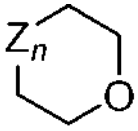
• Los derivados de amina Y^2 pueden hacerse reaccionar con diversos ácidos carboxílicos, isocianatos, isotiocianatos y cloroformiatos para producir amidas, ureas, tioureas y carbamatos, respectivamente.

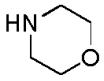
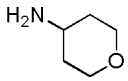
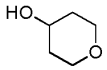
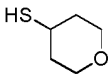
• Alternativamente, la amina Y^2 puede convertirse en un tioisocianato activado Y^3 mediante tratamiento bajo diversas condiciones, que incluyen, pero no se limitan a, tratamiento con tionildiimidazol en DMF. Los electrofilos de tioisocianatos activados pueden acoplarse posteriormente con aminas, alcoholes o tioles para proporcionar tioureas, O-tiocarbamatos y ditiocarbamatos respectivamente.

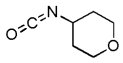
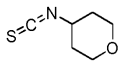
• Además, hay algunos casos en los que Y_n puede activarse como un alcohol (ver síntesis del diol **36**) para proporcionar alcoholes (Y^4) que pueden reaccionar con isocianatos, isotiocianatos para producir carbamatos y O-tiocarbamatos, respectivamente.

Además, hay casos en los que Y_n puede activarse como un tiol nucleófilo (Y^5) como se representa en la síntesis del ditiol **40**. La reacción posterior de tioles con isocianatos, o isotiocianatos conduciría a la formación de S-tiocarbamatos y ditiocarbamatos, respectivamente.

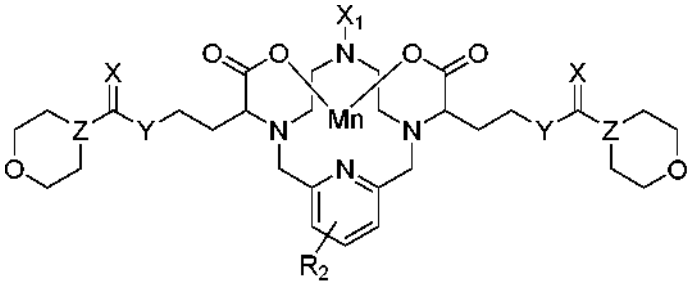
En la etapa H, el compuesto de la siguiente fórmula puede usarse para la adición de un heterociclo:



Z_n	Nombre	Estructura ejemplar
Z_1	amino	
Z_2	aminoalquileno	
Z_3	hidroxialquileno	
Z_4	tioalquileno	

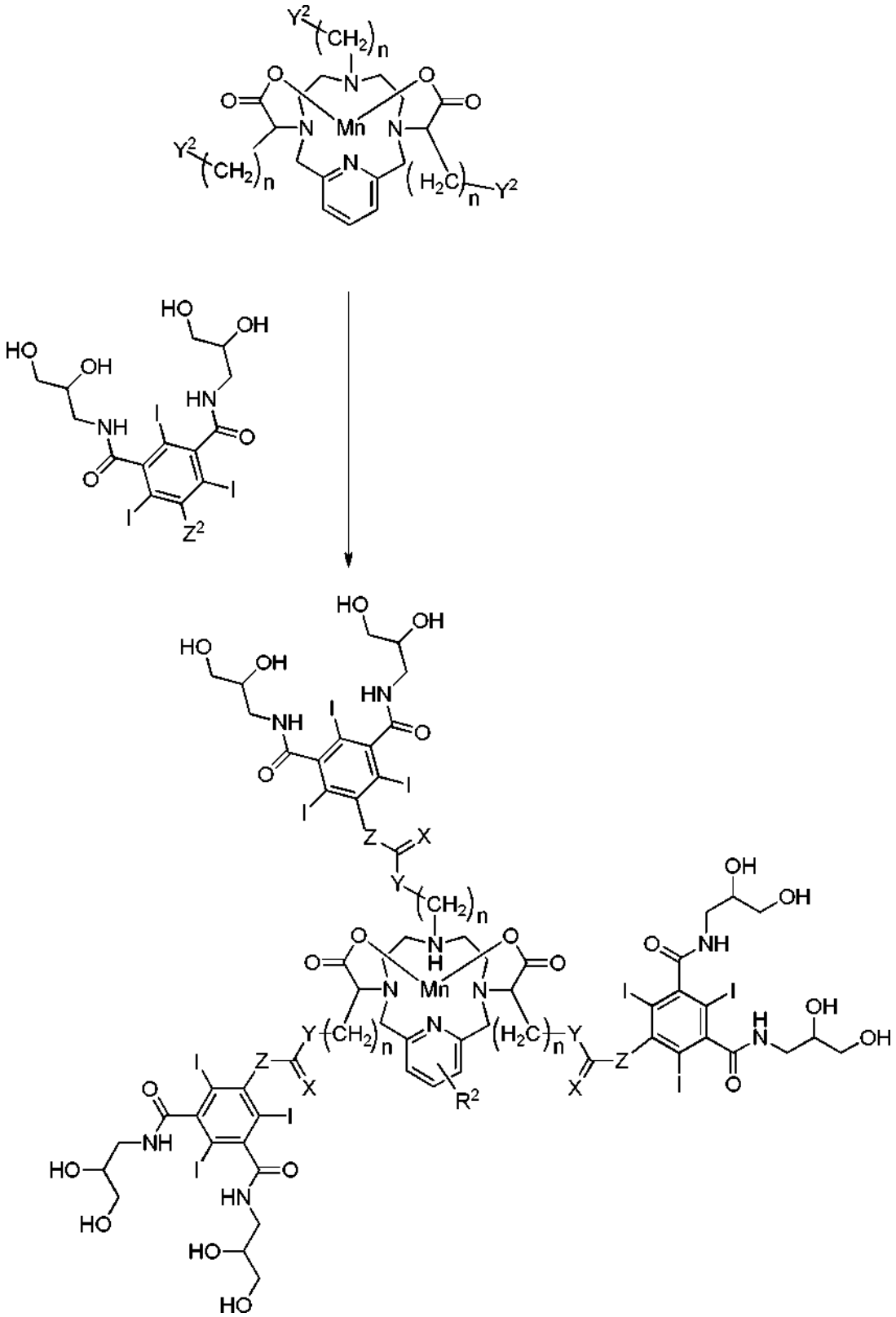
Z_n	Nombre	Estructura ejemplar
z_5	isocianatoalquileno	
z_6	isotiocianatoalquileno	

Los compuestos resultantes de Fórmula I tienen una estructura de Fórmula Ia:



(Ia)

Cuando el compuesto de Fórmula I comprende en R^4 un arilo sustituido tal como un fenilo triyodado, los compuestos pueden obtenerse usando o adaptando el siguiente esquema de reacción (donde X, Y, Z, R^2 y n son como se definen en esta invención, e Y^2 y Z^2 representa grupos funcionales adecuados para permitir que tenga lugar la reacción de conjugación:



En los ejemplos experimentales a continuación, la síntesis de compuestos particulares se proporciona mediante esquemas de reacción tales como los descritos anteriormente, o mediante esquemas de reacción alternativos. Estos esquemas de reacción alternativos también podrían ser fácilmente adaptados por una persona experta en la materia para obtener otros compuestos de Fórmula I.

La estructura química de la amida inversa de los compuestos de quelatos de Mn de la presente invención los distingue de compuestos de quelatos de Mn anteriores similares.

Se cree que los compuestos de la presente invención tienen una mayor estabilidad para la retención de Mn, así como contra el metabolismo *in vivo*.

Procedimientos adecuados para la caracterización *in vitro* de la estabilidad de quelatos se pueden encontrar en la bibliografía (Idee, J.-M. Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI, 2009, 30(6), 1249-58 y Baranyai, Z. Chemistry - A European Journal, 2015, 21(12), 4789-4799). Otros procedimientos adecuados incluyen estudios *in vitro* de medios fisiológicos (es decir, suero o plasma humano) para controlar la inercia de la transmetalación. Otro procedimiento adecuado para evaluar la inercia de la transmetalación sería medir la retención de iones metálicos *in vivo*, después de la inyección del metal quelado. Se sabe que los quelatos intactos normalmente siguen una cinética de depuración muy rápida.

En un aspecto de la invención, el compuesto de Fórmula I se proporciona como una composición farmacéutica. Una "composición farmacéutica" es una composición que comprende el compuesto de la invención, junto con un vehículo biocompatible en una forma adecuada para administración en mamíferos. El "vehículo biocompatible" es un fluido, especialmente un líquido, en el que el compuesto de Fórmula I se suspende o disuelve, de modo que la composición resultante es fisiológicamente tolerable, es decir, puede administrarse al cuerpo de los mamíferos sin toxicidad o molestias indebidas (lo que puede entenderse siendo una definición del término "adecuado para administración en mamíferos").

La composición farmacéutica de la invención es adecuada para su uso como medio de contraste en resonancia magnética (RM) en imágenes de resonancia magnética (IRM) del cuerpo humano y de un animal no humano.

En una realización, la composición farmacéutica de la invención puede comprender uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Esta adecuabilidad no interfiere con la fabricación, almacenamiento o uso de la composición final.

Ejemplos no limitantes de excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen agentes tamponantes, estabilizadores, antioxidantes, agentes de ajuste de osmolalidad, agentes de ajuste de pH, quelante en exceso y complejos débiles de iones fisiológicamente tolerables. Estos y otros excipientes adecuados serán bien conocidos por los expertos en la materia y se describen adicionalmente en, p. ej., los documentos WO1990003804, EP0463644-A, EP0258616-A y US5876695, cuyo contenido se incorpora en la presente memoria como referencia. La composición farmacéutica de la invención en una realización está en una forma adecuada para administración parenteral, por ejemplo inyección. Por lo tanto, la composición farmacéutica según la invención puede formularse para administración usando excipientes fisiológicamente aceptables de una manera completamente dentro de la habilidad de la técnica. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula I, opcionalmente con la adición de excipientes farmacéuticamente aceptables, puede suspenderse o disolverse en un medio acuoso, con la solución o suspensión resultante siendo a continuación esterilizada.

Un ejemplo no limitante de un agente tamponante adecuado es clorhidrato de trometamina.

El término "quelante en exceso" se define como cualquier compuesto capaz de eliminar iones paramagnéticos libres (manganeso), pero no iones paramagnéticos (manganeso) retenidos dentro de los complejos de esta invención, como se describe en el documento EP2988756A1. Aunque pequeñas cantidades son esenciales para la salud humana, la sobreexposición a iones de manganeso libres puede provocar el trastorno neurodegenerativo conocido como "manganismo" con síntomas similares a la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, el problema fundamental para el Mn, así como para otros metales, como agentes de contraste, está en su estabilidad de quelación. La estabilidad de quelación es una propiedad importante que refleja la posible liberación de iones metálicos libres *in vivo*. Se sabe que existe una correlación entre la cantidad de quelante en exceso en una formulación de quelato paramagnético y la cantidad de metal paramagnético depositado en modelos animales (Sieber 2008 J Mag Res Imaging; 27(5): 955-62). Por lo tanto, en otra realización, se selecciona una cantidad de quelante en exceso que puede actuar como un eliminador de Mn para reducir o prevenir la liberación de Mn de la formulación después de la inyección. La cantidad óptima de quelante libre dará como resultado una composición farmacéutica que tiene propiedades fisicoquímicas adecuadas (es decir, viscosidad, solubilidad y osmolalidad) y evitará efectos toxológicos tales como reducción del zinc en el caso de demasiado quelante libre. El documento US5876695 describe en particular un exceso de quelato lineal, en particular de DTPA libre, y este es un ejemplo no limitativo de un quelante en exceso adecuado para uso en la composición farmacéutica de la presente invención. Esta estrategia de formulación es usada para productos tales como Magnevist™, Vasovist™ o Primovist™. El documento WO2009103744 describe una estrategia de formulación similar, basada en la adición de una cantidad precisa de quelato libre, para tener un exceso muy pequeño de dicho quelato y una concentración cero de lantánido libre.

El ion fisiológicamente tolerable puede seleccionarse en una realización de iones fisiológicamente tolerables que incluyen sales de calcio o sodio tales como cloruro de calcio, ascorbato de calcio, gluconato de calcio o lactato de calcio.

Las formas administradas por vía parenteral deben ser estériles y libres de agentes fisiológicamente inaceptables y deben tener una baja osmolalidad para minimizar la irritación u otros efectos adversos tras la administración y, por lo tanto, la composición farmacéutica debe ser isotónica o ligeramente hipertónica. Ejemplos no limitativos de vehículos

adecuados incluyen vehículos acuosos usados habitualmente para administrar soluciones parenterales tales como inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio, inyección de Ringer láctica y otras soluciones como se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, 22ª Edición (2006 Lippincott Williams & Wilkins) y The National Formulary

(https://books.google.com/books?id=O3qixPEMwssC&q=THE+NATIONAL+FORMULARY&dq=THE+NATIONAL+FORMULARY&hl=en&sa=X&ved=OCC8Q6AEwAGoVChMlmfPHrdTqyAIVJfNvCh1_RJw_E).

Para que la composición farmacéutica de la invención se administre por vía parenteral, es decir, mediante inyección, su preparación comprende además etapas que incluyen la eliminación del disolvente orgánico, la adición de un tampón biocompatible y cualquier ingrediente adicional opcional tal como excipientes o tampones. Para la administración parenteral, también deben tomarse medidas para garantizar que la composición farmacéutica sea estéril y apirogénica.

En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento que comprende la detección de señales de resonancia magnética (RM) de un sujeto o parte de un sujeto al que se le ha administrado el compuesto de Fórmula (I) seguido de la generación de imágenes de RM y/o espectros de RM.

Los procedimientos de administración y los sujetos previstos como adecuados en el contexto de la presente invención se han descrito anteriormente en relación con la composición farmacéutica. La administración del compuesto de Fórmula I se lleva a cabo preferiblemente por vía parenteral, y más preferiblemente por vía intravenosa. La ruta intravenosa representa la forma más eficiente de administrar el compuesto en todo el cuerpo del sujeto. Además, la administración intravenosa no representa una intervención física sustancial o un riesgo sustancial para la salud. El compuesto de Fórmula I de la invención se administra preferiblemente como la composición farmacéutica de la invención, como se definió anteriormente. El procedimiento de la invención también puede entenderse como que comprende las etapas (ii) - (iii) llevadas a cabo en un sujeto al que se le ha preadministrado el compuesto de la invención. En una realización, la composición farmacéutica se administra en una cantidad adecuada para mejorar el contraste en un procedimiento de obtención de imágenes por RM (IRM). Para obtener más detalles sobre los procedimientos de IRM, se remite al lector al conocimiento general común en la técnica, p. ej., como se mostró en el Capítulo 27 “Contrast Agents and Magnetic Resonance Imaging” en “Magnetic Resonance Imaging: Physical and Biological Principles” (4ª Edición 2015 Elsevier, Stewart Carlyle Bushong & Geoffrey Clarke, Eds.) o en “Contrast Agents I: Magnetic Resonance Imaging” (2002 Springer-Verlang, Werner Krause, Ed.).

El procedimiento de la invención puede usarse para estudiar un marcador o proceso biológico en sujetos sanos, o, alternativamente, en sujetos conocidos o sospechosos de tener una afección patológica asociada con la expresión anormal de un marcador biológico. Cuando el procedimiento se usa para obtener imágenes de un sujeto que se sabe o se sospecha que tiene una afección patológica, tiene utilidad en un procedimiento para el diagnóstico de dicha afección.

La etapa de "detección" del procedimiento de la invención implica la detección de señales emitidas por el compuesto de Fórmula I por medio de un detector sensible a dichas señales. Esta etapa de detección también puede entenderse como la adquisición de datos de señales.

La etapa de "generación" del procedimiento de la invención se lleva a cabo mediante un ordenador que aplica un algoritmo de reconstrucción a los datos de las señales adquiridas para producir un conjunto de datos. Este conjunto de datos se manipula para generar una o más imágenes y/o uno o más espectros que muestran la ubicación y/o la cantidad de señales.

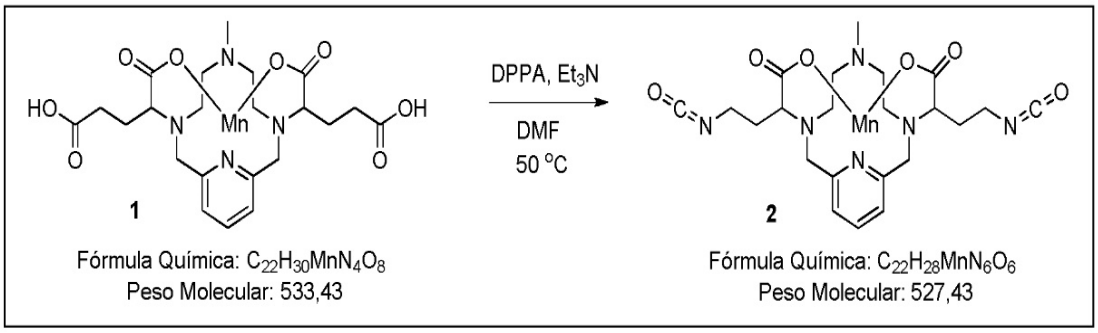
El "sujeto" de la invención puede ser cualquier sujeto humano o animal. En una realización, el sujeto de la invención es un mamífero. En una realización, dicho sujeto es un cuerpo de mamífero intacto *in vivo*. En otra realización, el sujeto de la invención es un ser humano.

Esta descripción escrita usa ejemplos para divulgar la invención, incluido el mejor modo, y también para permitir que cualquier persona experta en la materia practique la invención, incluida la fabricación y uso de cualquier dispositivo o sistema y la realización de cualquier procedimiento incorporado. El alcance patentable de la invención está definido por las reivindicaciones, y puede incluir otros ejemplos que se les ocurran a los expertos en la materia.

Breve Descripción de los Ejemplos

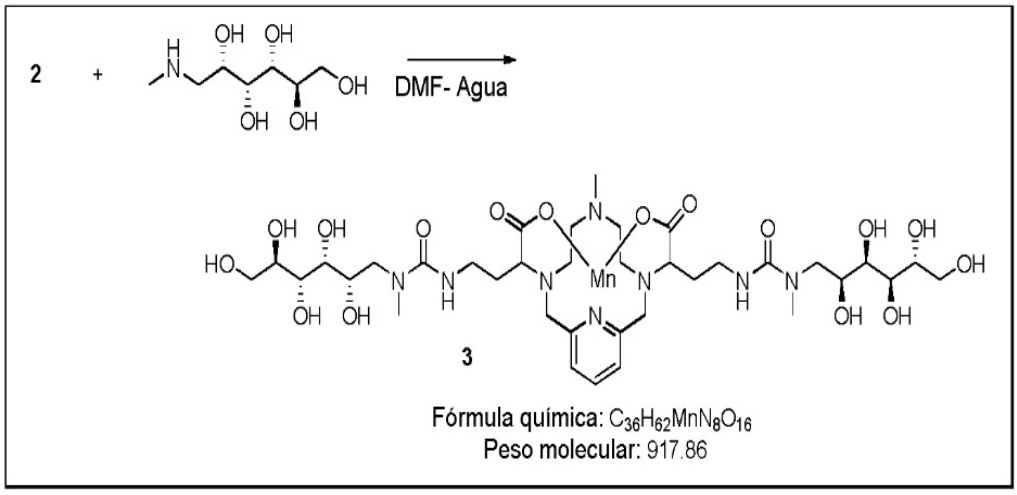
Los ejemplos a continuación describen procedimientos mediante los cuales se puede obtener una selección no limitante de compuestos de la presente invención. Los compuestos 3-5, 8-10, 14-17, 19-22, 24-26, 28, 30, 32, 34, 37, 38, 41, 42 y 51 representan ejemplos de compuestos de la presente invención. Para cualquier ejemplo que sea profético, puede ser necesario hacer ajustes para tener en cuenta las variaciones en la solubilidad y reactividad del reactivo, incluido el uso de solventes alternativos, diferentes tiempos de reacción, temperaturas o concentraciones o sistemas de reactivos alternativos, pero equivalentes. Cualquier ajuste de este tipo se considera rutinario para un experto en la materia.

*Síntesis del bisisocianato **2***



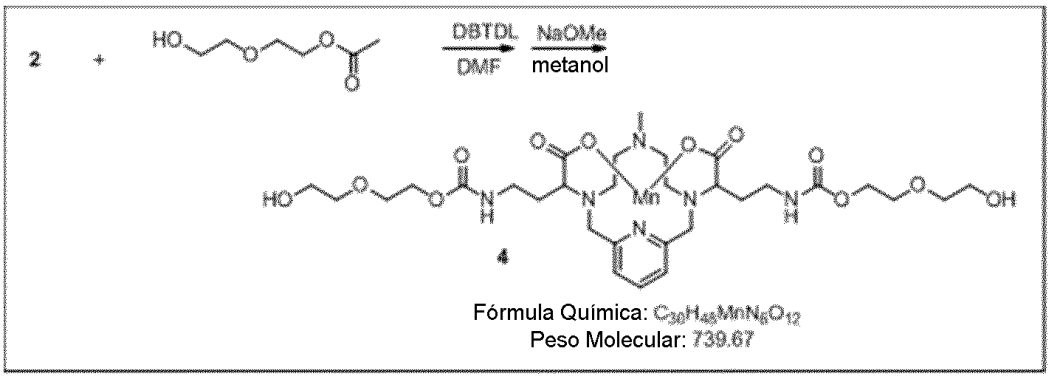
El material de partida **1** se suspende en dimetilformamida desgasificada. Se agrega trietilamina (2 equivalentes), seguida de difenilfosforilazida (2 equivalentes). La mezcla de reacción se agita con calentamiento a 50°C hasta que la cromatografía analítica indique el consumo del material de partida. Puede ser necesario el uso de equivalentes adicionales de trietilamina y difenilfosforilazida para conducir la reacción hasta su finalización. Una vez completado, el isocianato **2** se usa directamente en reacciones posteriores como una solución en DMF.

*Síntesis de conjugado **3***



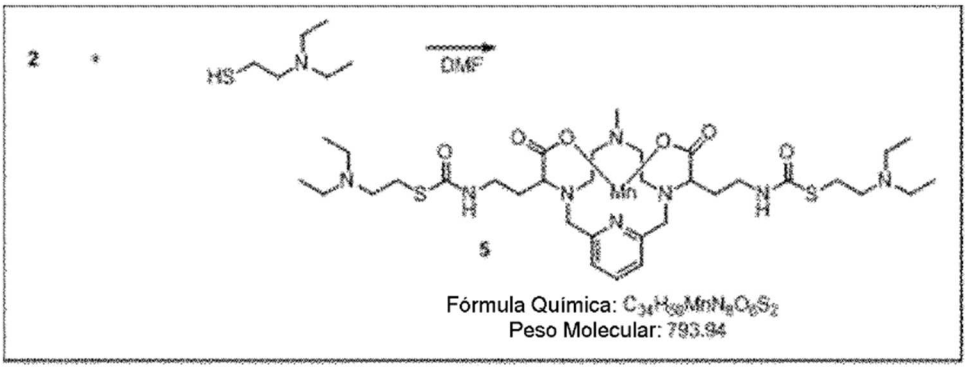
Se agrega una solución de *N*-metil-*D*-glucamina en agua (2 equivalentes) al isocianato **2** en DMF. La mezcla de reacción se agita durante varias horas a temperatura ambiente y su progreso se controla utilizando técnicas analíticas cromatográficas. Puede ser necesaria la adición de exceso de *N*-metil-*D*-glucamina para conducir la reacción hasta su finalización. El producto **3** se purifica usando cromatografía de fase inversa sobre gel de sílice funcionalizada con C-18 y eluyendo con mezclas de agua-acetonitrilo o agua-metanol.

*Síntesis de conjugado **4***



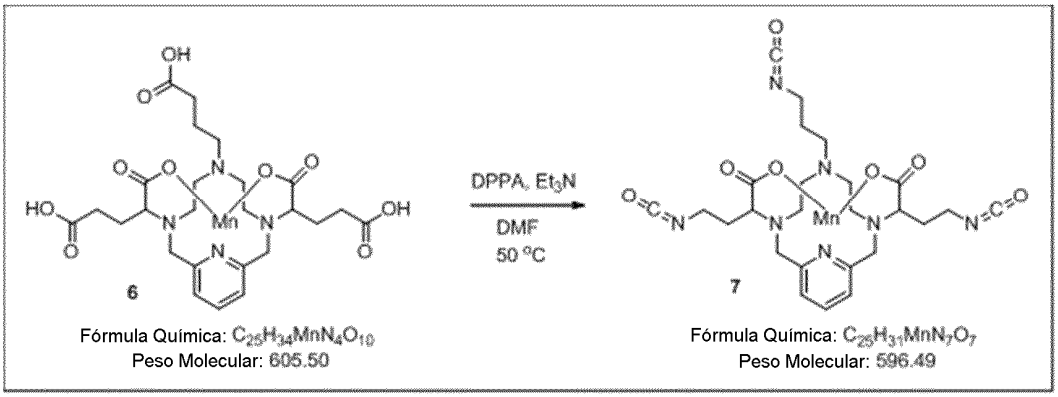
Se agrega una solución de acetato de 2-(2-hidroxietoxi)etilo en DMF (2 equivalentes) a una solución del isocianato **2** en DMF. Se agrega una cantidad catalítica de dilaurato de dibutilestaño a la mezcla de reacción y la mezcla se calienta a 70°C para conducir la reacción hasta su finalización, se utilizan procedimientos analíticos cromatográficos para determinar el progreso de la reacción. Una vez completado, el disolvente se elimina a presión reducida, el residuo se suspende en una solución de metanol que contiene una cantidad catalítica de metóxido de sodio. Se deja que la reacción continúe hasta que se observe la hidrólisis completa de los grupos protectores de acetato. Una vez completa, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida, y el residuo se purifica usando cromatografía de fase inversa en gel de sílice funcionalizada con C-18 y eluyendo con mezclas de agua-acetonitrilo o agua-metanol.

Síntesis de Conjugado **5**



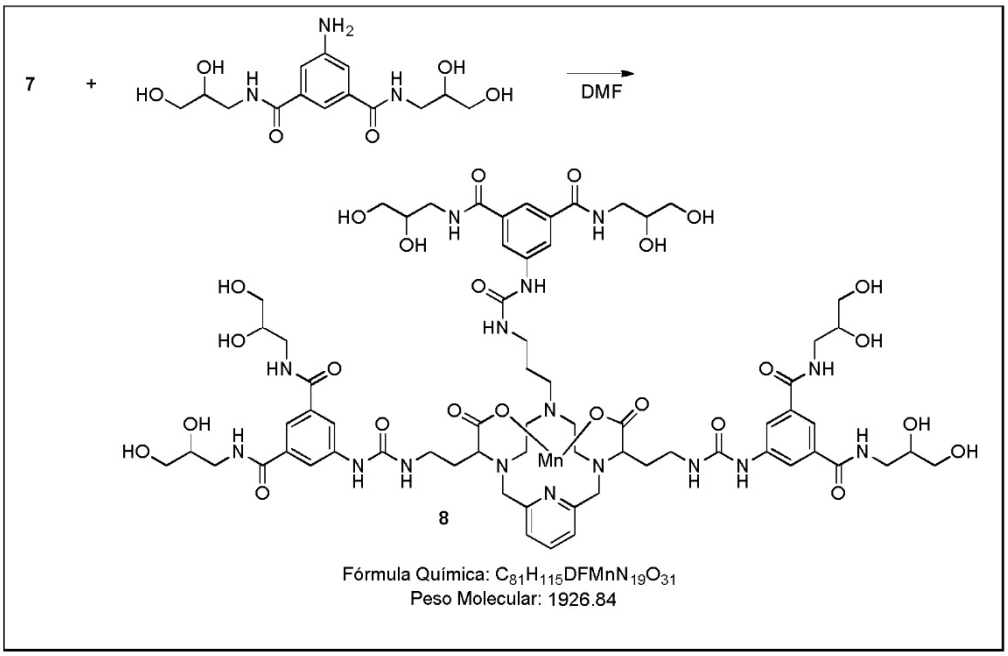
Se agrega una solución de clorhidrato de 2-(dietilamino)etanotiol (2 equivalentes) y trietilamina (2 equivalentes) en DMF desgasificado a una solución del isocianato **2** en DMF. La mezcla de reacción se deja agitar a temperatura ambiente y el progreso de la reacción se controla usando cromatografía analítica. Una vez completado, el disolvente se elimina a presión reducida, y el residuo se purifica usando cromatografía de fase inversa en gel de sílice funcionalizada con C-18 y eluyendo con mezclas de agua-acetonitrilo o agua-metanol.

Síntesis del trisisocianato ***7***



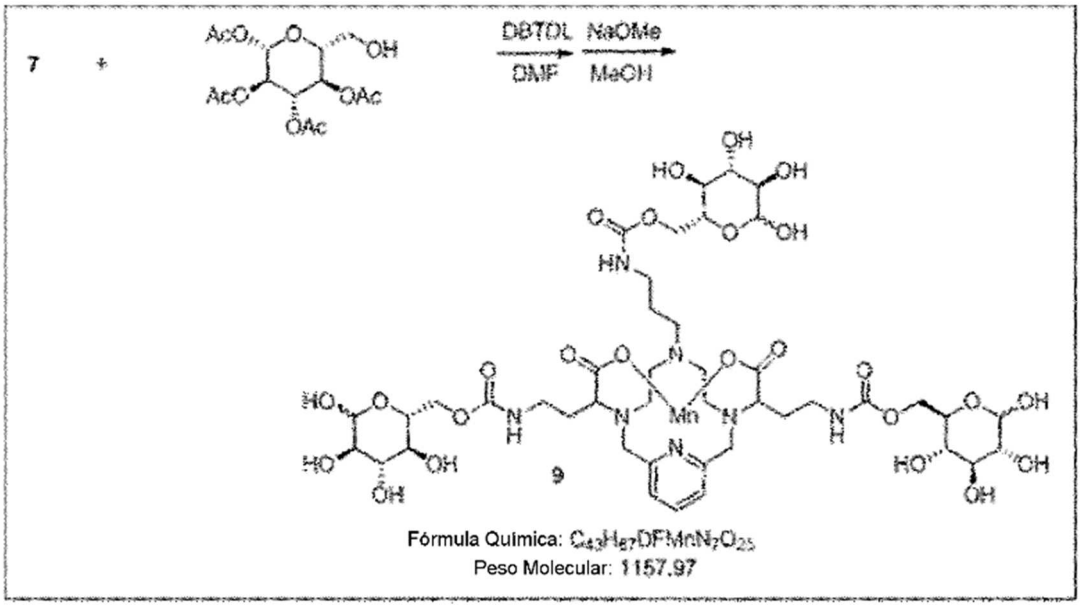
El material de partida **6** se suspende en dimetilformamida desgasificada. Se agrega trietilamina (3 equivalentes), seguida de difenilfosforilazida (3 equivalentes). La mezcla de reacción se agita con calentamiento a 50°C hasta que la cromatografía analítica indique el consumo del material de partida. Puede ser necesario el uso de equivalentes adicionales de trietilamina y difenilfosforilazida para conducir la reacción hasta su finalización. Una vez completado, el isocianato **7** se usa directamente en reacciones posteriores como una solución en DMF.

Síntesis de conjugado **8**



Se agrega una solución de 5-amino-*N,N'*-bis(2,3-dihidroxipropil)isoftalamida en DMF (2 equivalentes) al isocianato 7 en DMF. La mezcla de reacción se agita durante varias horas a temperatura ambiente y su progreso se controla utilizando técnicas analíticas cromatográficas. La adición del exceso de 5-amino N, N'-bis(2,3-dihidroxipropil)isoftalamida puede ser necesaria para conducir la reacción hasta su finalización. El producto **8** se purifica usando cromatografía de fase inversa sobre gel de sílice funcionalizada con C-18 y eluyendo con mezclas de agua-acetonitrilo o agua-metanol.

Síntesis de conjugado **9**

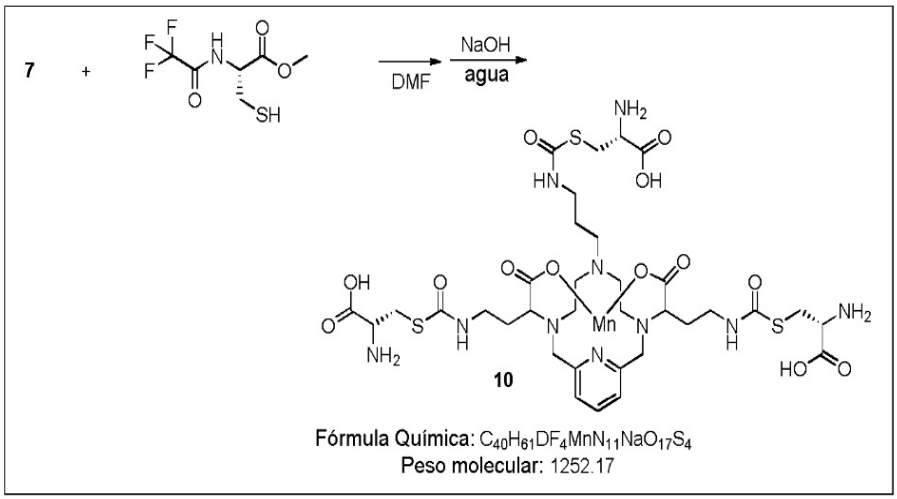


Síntesis de conjugado **9** - Se agrega una solución de β-D-glucopirannosa, 1,2,3,4 tetraacetato en DMF (3 equivalentes) a una solución del isocianato **7** en DMF. Se agrega una cantidad catalítica de dilaurato de dibutilestaño a la mezcla de reacción y la mezcla se calienta a 70°C para conducir la reacción hasta su finalización, se utilizan procedimientos analíticos cromatográficos para determinar el progreso de la reacción.

Se pueden requerir porciones adicionales de β-*D*-glucopirannosa, 1,2,3,4 tetraacetato para conducir la reacción hasta su finalización. Una vez completado, el disolvente se elimina a presión reducida, el residuo se suspende en una solución de metanol que contiene una cantidad catalítica de metóxido de sodio. Se deja que la reacción continúe hasta que se observe la hidrólisis completa de los grupos protectores de acetato. Una vez completa, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida, y el residuo se purifica usando cromatografía de fase inversa en gel de sílice

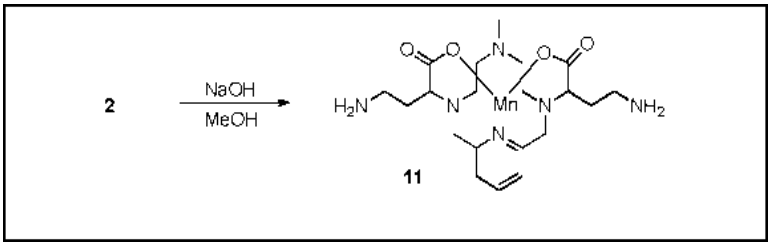
funcionalizada con C-18 y eluyendo con mezclas de agua-acetonitrilo o agua-metanol.

Síntesis de Conjugado **10**



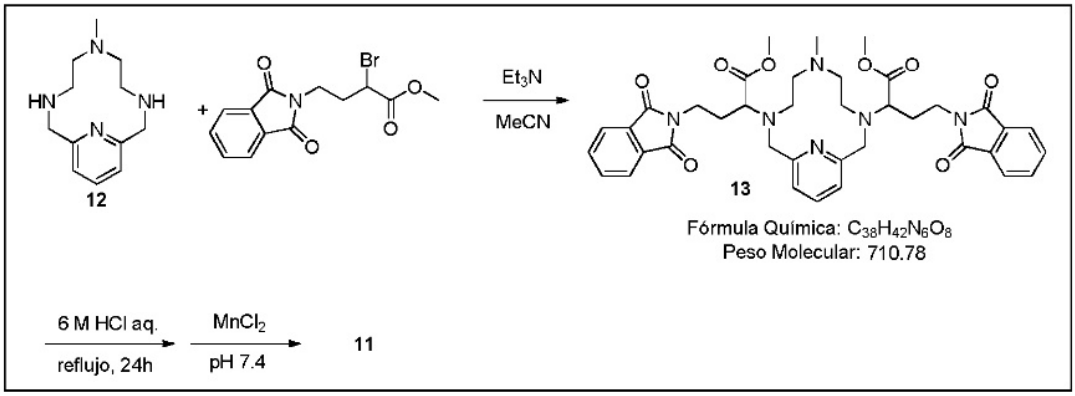
Una solución de *N*-trifluoroacetil-L-cisteina metiléster (3 equivalentes) en DMF desgasificado se agrega a una solución del isocianato 7 en DMF. La mezcla de reacción se deja agitar a temperatura ambiente y el progreso de la reacción se controla usando cromatografía analítica. Una vez completado, el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se trata con hidróxido de sodio en agua para eliminar los grupos protectores de metiléster y trifluoroacetamida. El pH de la mezcla de reacción se ajusta a 7 mediante la adición de HCl acuoso y la reacción se purifica directamente usando cromatografía de fase inversa en gel de sílice funcionalizada con C-18 y eluyendo con mezclas de agua-acetonitrilo o agua-metanol.

Síntesis del Quelato funcionalizada con amina **11**



El bisisocianato **2** se disuelve en metanol anhidro a temperatura ambiente. Posteriormente se agrega una solución de NaOH en metanol para hidrolizar el bismetil carbamato resultante a la amina **11** deseada. El progreso de la reacción se monitorea por cromatografía analítica. Al finalizar, el pH de la reacción se ajusta a 7 y el disolvente se elimina a presión reducida. Si es necesario, el residuo aislado se puede purificar usando cromatografía de fase inversa en gel de sílice funcionalizada con C-18 y eluyendo con mezclas de acetonitrilo-agua o agua-metanol para proporcionar **11** puro.

Síntesis alternativa del Quelato funcionalizada con amina **11**

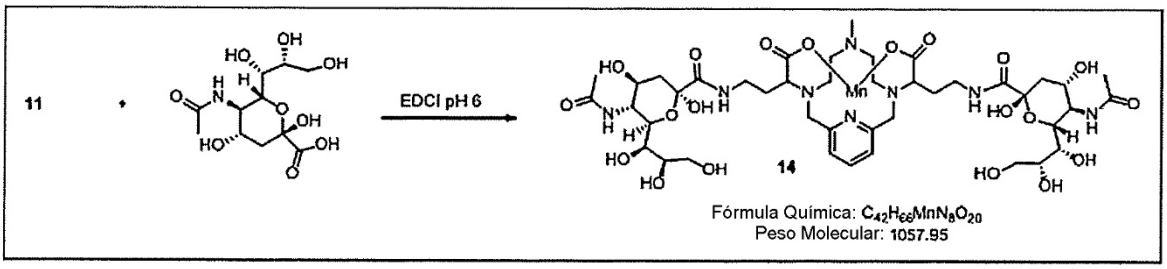


La piramina **12** y metil 2-bromo-4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)butanoato (2 equivalentes) se disuelven en acetonitrilo y se agrega trietilamina (2,2 equivalentes). Se deja que la reacción continúe agitándose a temperatura ambiente y se controla el progreso de la reacción a **13** usando cromatografía analítica. Una vez completada, la reacción se concentra a presión reducida y el residuo resultante se purifica usando cromatografía de fase inversa en gel de sílice funcionalizada con C-18 eluyendo con mezclas de acetonitrilo-agua o agua-metanol para proporcionar **13**. El compuesto 13 se suspende en HCl acuoso 6 M y se calienta con agitación a 100°C durante 24 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtra para eliminar los sólidos insolubles y el filtrado se recoge y su pH se ajusta a 7,4 usando una solución de hidróxido de sodio al 50% p/p. Una vez que el pH de la mezcla de reacción es estable a 7,4, se agrega $MnCl_2xH2O$ (~2,4 equivalentes) a la mezcla de reacción y la mezcla se agita a temperatura ambiente.

Se agrega una solución adicional de NaOH a la mezcla de reacción para mantener el pH de la mezcla de reacción entre 7,0 y 7,4. El progreso de la incorporación de manganeso se controla por cromatografía analítica y, una vez completado, el pH de la reacción se ajusta a 12 mediante la adición de NaOH acuoso. Se deja que la mezcla de reacción continúe agitándose durante 1 hora a temperatura ambiente, y, a continuación, se filtra la mezcla de reacción para eliminar los sólidos y se recoge el filtrado y se ajusta su pH a 7,4 mediante la adición de una solución acuosa de HCl.

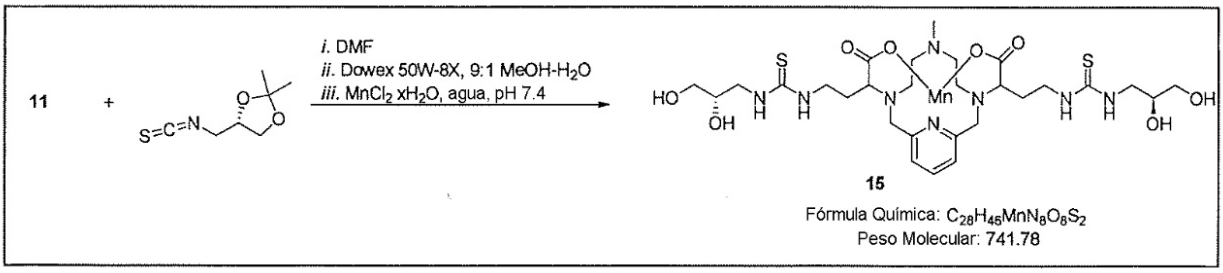
El compuesto deseado 11 se purifica adicionalmente usando cromatografía de fase inversa en gel de sílice funcionalizada con C-18 y eluyendo con mezclas de agua-acetonitrilo o agua-metanol.

Síntesis del conjugado **14**



La aminopiramina **13** se disuelve en agua y se añaden ácido *N*-acetilneuramínico (2,1 eq) y EDCI-HCl (2,1 eq). El pH se ajusta a 6,5 con HCl y, a continuación, se agrega HOBt (0,4 eq). El pH de la solución resultante se mantiene a aproximadamente 6°C mientras se agita durante 16 h. Luego se agrega EDCI-HCl adicional (1,1 eq), y el pH de la reacción se mantiene a aproximadamente 6 y se agita durante 16 h adicionales. El disolvente se elimina al vacío y el compuesto deseado **14** se purifica adicionalmente usando cromatografía de fase inversa en gel de sílice funcionalizada con C-18 y eluyendo con mezclas de agua-acetonitrilo o agua-metanol.

Síntesis del conjugado ***15***

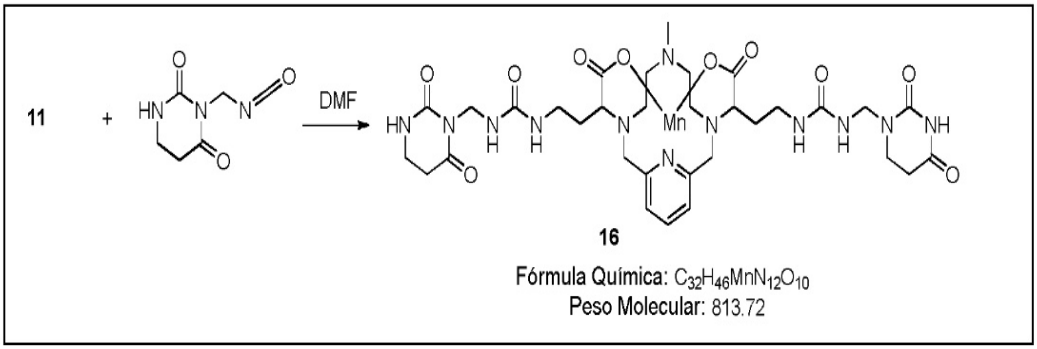


Se agrega una solución de (S)-4-(isotiocianatometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano en DMF (2 equivalentes) a la diamina **11** en DMF. La mezcla de reacción se agita durante varias horas a temperatura ambiente y su progreso se controla utilizando técnicas analíticas cromatográficas. La adición del exceso de (S)-4-(isotiocianatometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano puede ser necesaria para conducir la reacción hasta su finalización. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida, y el residuo se recoge en MeOH-H2O 9:1 y se agrega resina Dowex 50W-8X. La mezcla heterogénea se agita a temperatura ambiente y el progreso de la reacción se evalúa por cromatografía analítica. Al finalizar, la resina se elimina por filtración y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se recoge en agua y el pH de la mezcla se ajusta a 7,4. Se agrega $MnCl_2$ xH_2O adicional (1 equivalente) y la mezcla se agita a temperatura ambiente.

Se agrega una solución adicional de NaOH a la mezcla de reacción para mantener el pH de la mezcla de reacción entre 7,0 y 7,4. El progreso de la incorporación de manganeso se controla por cromatografía analítica y, una vez completado, el pH de la reacción se ajusta a 12 mediante la adición de NaOH acuoso. Se deja que la mezcla de reacción continúe agitándose durante 1 hora a temperatura ambiente, y, a continuación, se filtra la mezcla de reacción

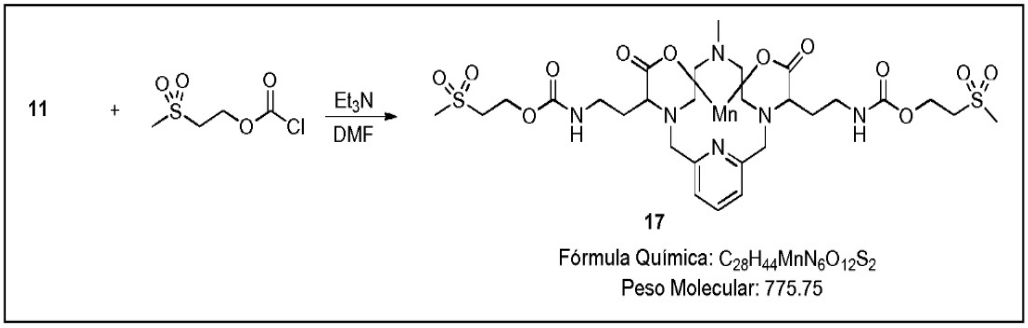
para eliminar los sólidos y se recoge el filtrado y se ajusta su pH a 7,4 mediante la adición de una solución acuosa de HCl. El compuesto deseado 15 se purifica adicionalmente usando cromatografía de fase inversa en gel de sílice funcionalizado con C-18 y eluyendo con mezclas de agua-acetonitrilo o agua-metanol.

*Síntesis de Conjugado **16***



Se agrega una solución de **11** en DMF desgasificado a 3-(isocianatometil)dihidropirimidina-2,4(1H, 3H)-diona (2 equivalentes) en DMF. La mezcla de reacción se agitó durante varias horas a temperatura ambiente y su progreso se monitoreó utilizando técnicas analíticas cromatográficas. La adición del exceso de 3-(isocianatometil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona puede ser necesaria para conducir la reacción hasta su finalización. El producto **16** se purifica usando cromatografía de fase inversa sobre gel de sílice funcionalizada con C-18 y eluyendo con mezclas de agua-acetonitrilo o agua-metanol.

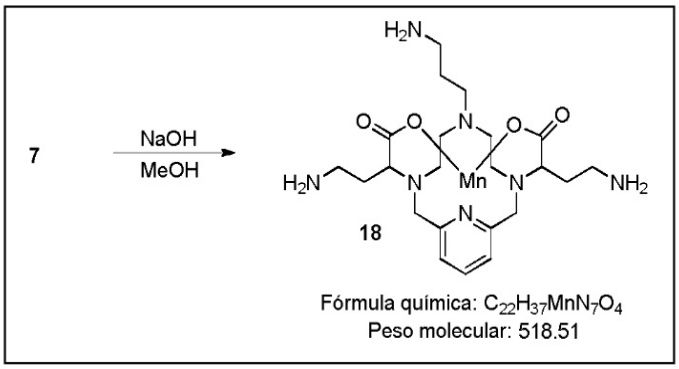
Síntesis de Conjugado **17**



Se agrega una solución de 2-(metilsulfonil)etil carbonocloridato en DMF (2 equivalentes) a una solución de **11** y trietilamina (2,5 equivalentes) en DMF a 0°C. La solución se deja calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. Procedimientos analíticos cromatográficos se utilizan para determinar el progreso de la reacción.

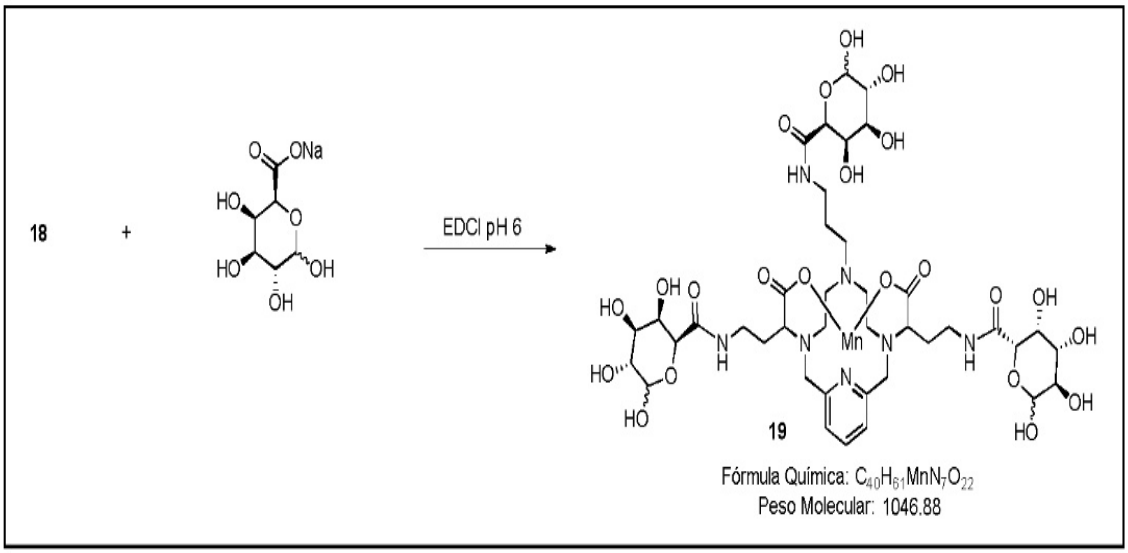
Se pueden requerir porciones adicionales de 2-(metilsulfonil)etil carbonocloridato para conducir la reacción hasta su finalización. Una vez completado, el disolvente se elimina a presión reducida, el residuo se purifica usando cromatografía de fase inversa en gel de sílice funcionalizada con C-18 y eluyendo con mezclas de agua-acetonitrilo o agua-metanol para proporcionar el compuesto del título **17**.

Síntesis del Quelato funcionalizada con amina **18**



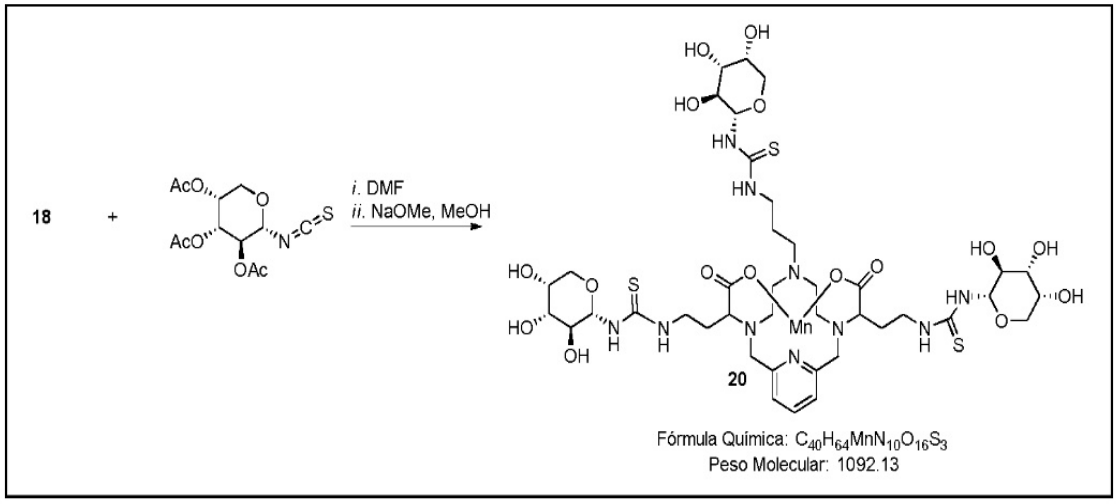
El trisisocianato **7** se disuelve en metanol anhidro a temperatura ambiente. Posteriormente, se agrega una solución de NaOH en metanol para hidrolizar el trismetil carbamato resultante. El progreso de la reacción se monitorea por cromatografía analítica. Al finalizar, el pH de la reacción se ajusta a 7 y el disolvente se elimina a presión reducida. Si es necesario, el residuo aislado se puede purificar usando cromatografía de fase inversa en gel de sílice funcionalizada con C-18 y eluyendo con mezclas de acetonitrilo-agua o agua-metanol para proporcionar **18** puro.

*Síntesis del conjugado **19***



La aminopiramina **18** se disuelve en agua y se añaden sal de sodio del ácido D-galacturónico (3,1 eq) y EDCI-HCl (3,1 eq). El pH se ajusta a 6,5 con HCl y, a continuación, se agrega HOBt (0,6 eq). El pH de la solución resultante se mantiene a aproximadamente 6 mientras se agita durante 16 h. Luego se agrega EDCI-HCl adicional (1,6 eq), y el pH de la reacción se mantiene a aproximadamente 6 y se agita durante 16 h adicionales. El disolvente se elimina al vacío y el compuesto deseado **19** se purifica adicionalmente usando cromatografía de fase inversa en gel de sílice funcionalizada con C-18 y eluyendo con mezclas de agua-acetonitrilo o agua-metanol.

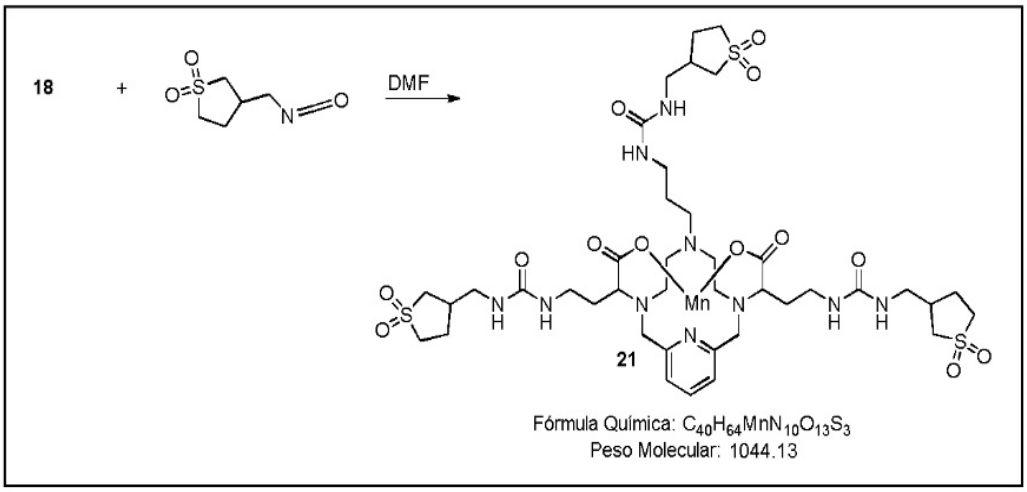
*Síntesis del conjugado **20***



Una solución de 2,3,4-tri-O-acetil-α-D-arabinopiranosilisotiocianato en DMF desgasificado (3,1 equivalentes) se agrega a la triamina **18** en DMF. La mezcla de reacción se agita durante varias horas a temperatura ambiente y su progreso se controla utilizando técnicas analíticas cromatográficas. La adición del exceso de isotiocianato puede ser necesaria para conducir la reacción hasta su finalización. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida, y el residuo se recoge en una solución de metanol que contiene una cantidad catalítica de metóxido de sodio. Se deja que la reacción continúe hasta que se observe la hidrólisis completa de los grupos protectores de acetato. Una vez completa, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida, y el residuo se purifica usando cromatografía de fase inversa en gel de sílice funcionalizada con C-18 y eluyendo con mezclas de agua-acetonitrilo o

agua-metanol.

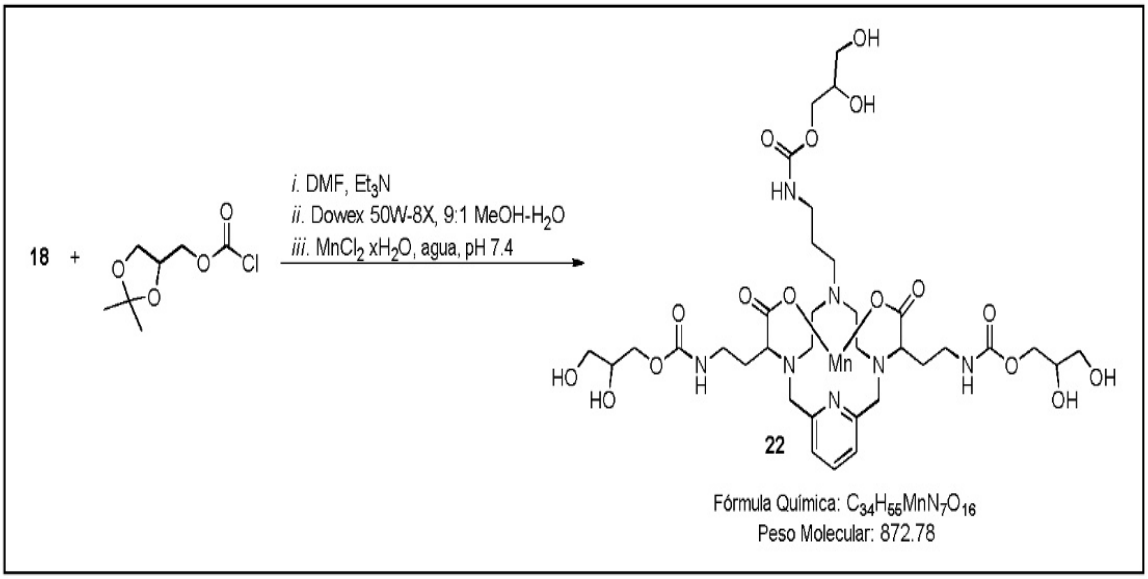
*Síntesis del conjugado **21***



Se agrega una solución de **18** en DMF desgasificada a 3-(isocianatometil)tetrahidrotiofeno 1,1-dióxido (3 equivalentes) en DMF.

La mezcla de reacción se agita durante varias horas a temperatura ambiente y su progreso se controla utilizando técnicas analíticas cromatográficas. La adición de exceso de 3-(isocianatometil)tetrahidrotiofeno 1,1-dióxido puede ser necesaria para conducir la reacción hasta su finalización. El producto **21** se purifica usando cromatografía de fase inversa sobre gel de sílice funcionalizada con C-18 y eluyendo con agua-acetonitrilo o mezclas de agua-metanol.

*Síntesis del conjugado **22***

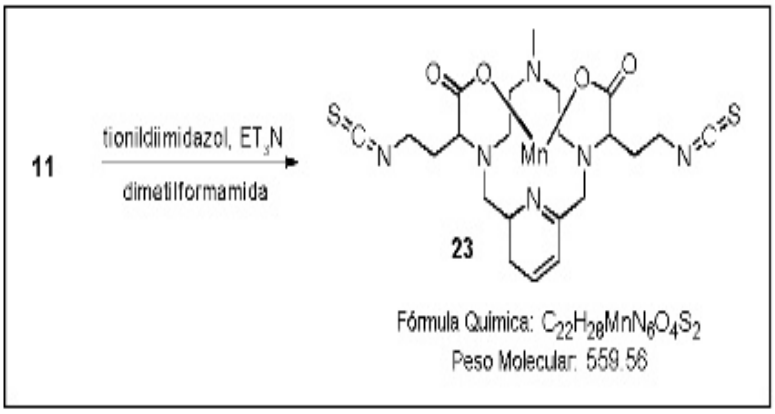


Se agrega una solución de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil carbonoclorhidrato en DMF (3 equivalentes) a una solución de **18** y trietilamina (3,5 equivalentes) en DMF a 0°C. La solución se deja calentar hasta temperatura ambiente durante 16 h.

Se pueden usar procedimientos cromatográficos analíticos para determinar el progreso de la reacción. Se pueden requerir porciones adicionales de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil carbonoclorhidrato para conducir la reacción hasta su finalización. Una vez completado, el disolvente se elimina a presión reducida, y el residuo se recoge en MeOH-H2O 9:1 y se añade resina Dowex 50W-8X. La mezcla heterogénea se agita a temperatura ambiente y el progreso de la reacción se evalúa por cromatografía analítica. Al finalizar, la resina se elimina por filtración y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se recoge en agua y el pH de la mezcla se ajusta a 7,4. Se agrega $MnCl_2$ xH_2O adicional (1 equivalente) y la mezcla se agita a temperatura ambiente.

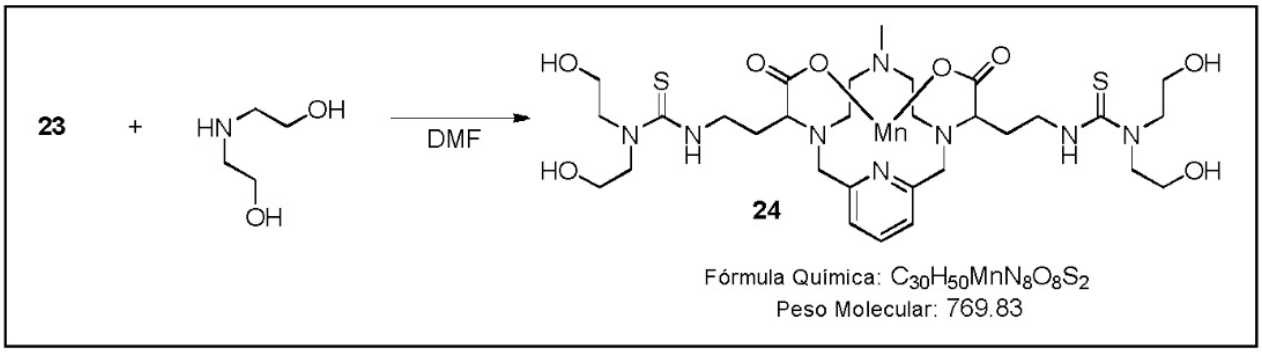
Se agrega una solución adicional de NaOH a la mezcla de reacción para mantener el pH de la mezcla de reacción entre 7,0 y 7,4. El progreso de la incorporación de manganeso se controla por cromatografía analítica y, una vez completado, el pH de la reacción se ajusta a 12 mediante la adición de NaOH acuoso. Se deja que la mezcla de reacción continúe agitándose durante 1 hora a temperatura ambiente, y, a continuación, se filtra la mezcla de reacción para eliminar los sólidos y se recoge el filtrado y se ajusta su pH a 7,4 mediante la adición de una solución acuosa de HCl. El compuesto deseado **22** se purifica adicionalmente usando cromatografía de fase inversa en gel de sílice funcionalizada con C-18 y eluyendo con mezclas de agua-acetonitrilo o agua-metanol.

*Síntesis del conjugado **23***



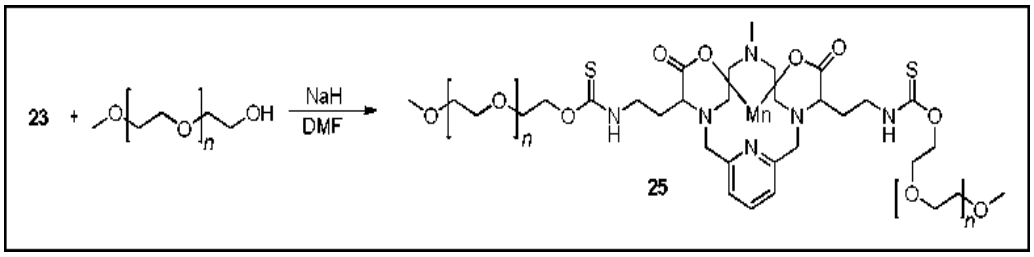
El material de partida **11** se suspende en dimetilformamida desgasificada. Se agrega trietilamina (2 equivalentes), seguido de tionildiimidazol (2 equivalentes). La mezcla de reacción se agita con calentamiento a 80°C hasta que la cromatografía analítica indique que el material de partida se consumió. Puede ser necesario el uso de equivalentes adicionales de trietilamina y tionildiimidazol para conducir la reacción hasta su finalización. Una vez completado, el bistioisocianato **23** se usa directamente en reacciones posteriores como una solución en DMF.

*Síntesis de bistiourea **24***



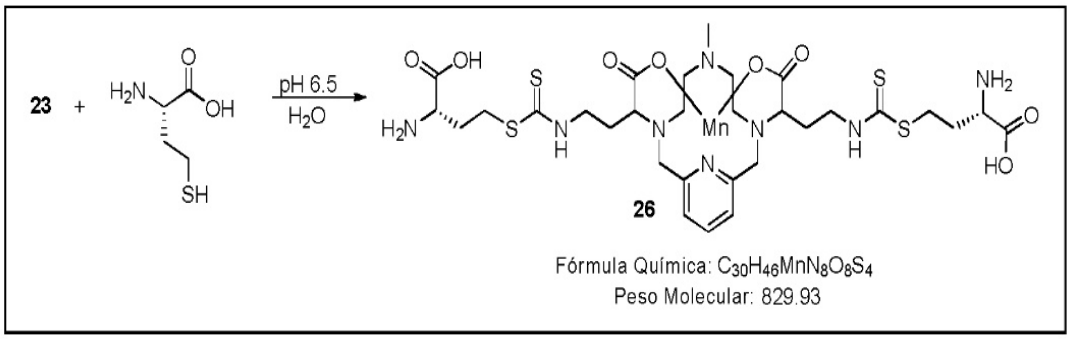
A una solución de **23** en DMF a temperatura ambiente se agrega 2,2'-azanediildietanol (2,1 equivalentes). La mezcla de reacción se deja agitar a temperatura ambiente y el progreso de la reacción se controla por cromatografía analítica. La adición del exceso de 2,2'-azanediildietanol puede ser necesaria para conducir la reacción hasta su finalización. Una vez completado, el disolvente se elimina a presión reducida, el residuo se purifica usando cromatografía de fase inversa en gel de sílice funcionalizada con C-18 y eluyendo con mezclas de agua-acetonitrilo o agua-metanol para proporcionar el compuesto del título 24.

*Síntesis de conjugado **25***



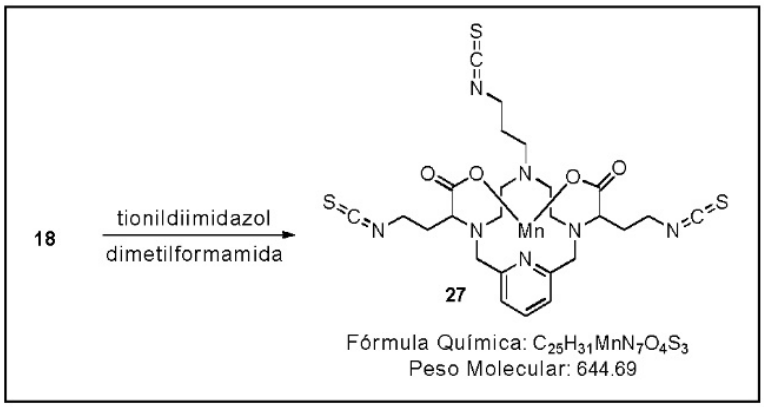
Se disuelve un monometiléter de oligopolietilenglicol (donde n está entre 0 y 150, y puede ser una entidad química discreta o una mezcla de entidades químicas que consisten en valores "n" variables) se disuelve en DMF a 0°C y se trata con una cantidad subestequiométrica de NaH. La mezcla se agita a 0°C durante 1 h, y, a continuación, se agrega una solución de **23** en DMF a la mezcla. Se deja que la mezcla continúe agitándose, calentándose lentamente hasta temperatura ambiente durante varias horas. El progreso de la reacción es seguido por cromatografía analítica. Al finalizar, el disolvente se elimina a presión reducida, el residuo se purifica usando cromatografía de fase inversa en gel de sílice funcionalizada con C-18 y eluyendo con mezclas de agua-acetonitrilo o agua-metanol para proporcionar el compuesto del título **25**.

Síntesis de conjugado **26**



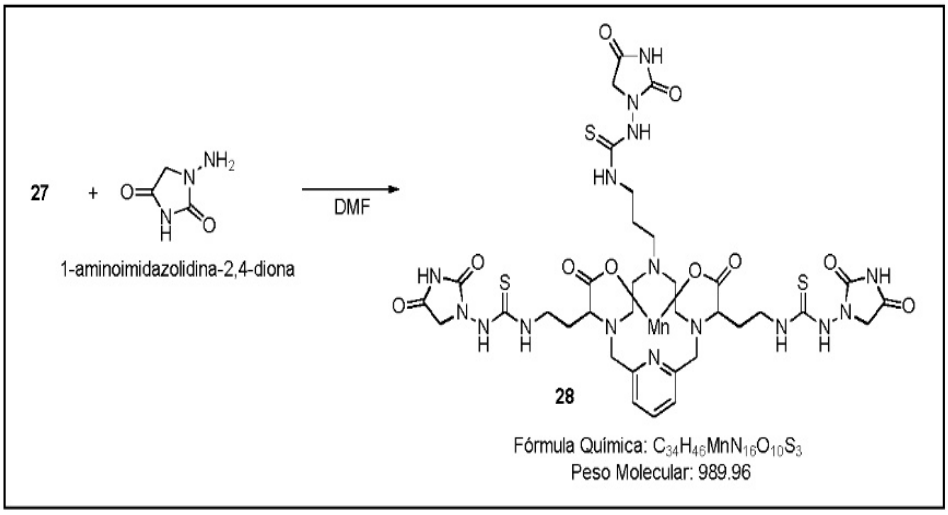
Una solución de **23** en DMF se añade a una solución de homocisteina HCl en agua. El pH de la solución se ajusta a 6,5 y la mezcla se deja reaccionar y su progreso se monitorea por cromatografía analítica. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentra para proporcionar un residuo bruto que se purifica adicionalmente usando cromatografía de fase inversa en gel de sílice funcionalizada con C-18 y eluyendo con mezclas de agua-acetonitrilo o agua-metanol para proporcionar el compuesto del título 26.

Síntesis de trisisotiocianato **27**



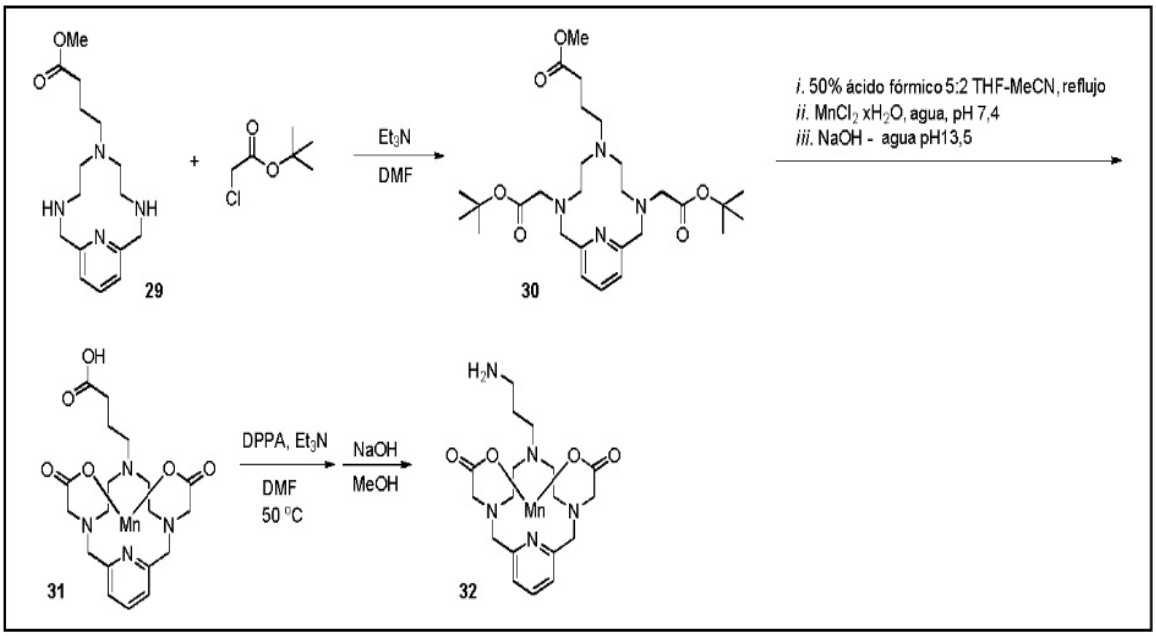
El material de partida **18** se suspende en dimetilformamida desgasificada. Se agrega trietilamina (3 equivalentes), seguido de tionildiimidazol (3 equivalentes). La mezcla de reacción se agita con calentamiento a 80°C hasta que la cromatografía analítica indique que el material de partida se consumió. Puede ser necesario el uso de equivalentes adicionales de trietilamina y tionildiimidazol para conducir la reacción hasta su finalización. Una vez completado, el tristioisocianato **23** se usa directamente en reacciones posteriores como una solución en DMF.

Síntesis de Conjugado **28**



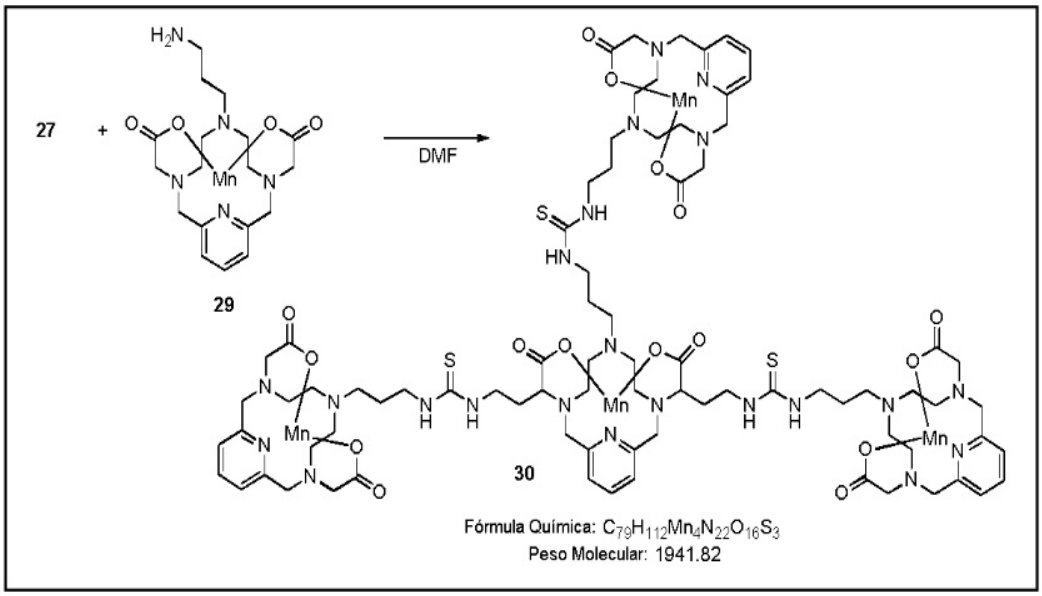
A una solución de **27** en DMF a temperatura ambiente se agrega 1-aminoimidazolidina-2,4-diona (3,1 equivalentes). La mezcla de reacción se deja agitar a temperatura ambiente y el progreso de la reacción se controla por cromatografía analítica. La adición de exceso de 1-aminoimidazolidina-2,4-diona puede ser necesaria para conducir la reacción hasta su finalización. Una vez completado, el disolvente se elimina a presión reducida, el residuo se purifica usando cromatografía de fase inversa en gel de sílice funcionalizada con C-18 y eluyendo con mezclas de agua-acetonitrilo o agua-metanol para proporcionar el compuesto del título **28**.

Síntesis de compañero de acoplamiento **32**



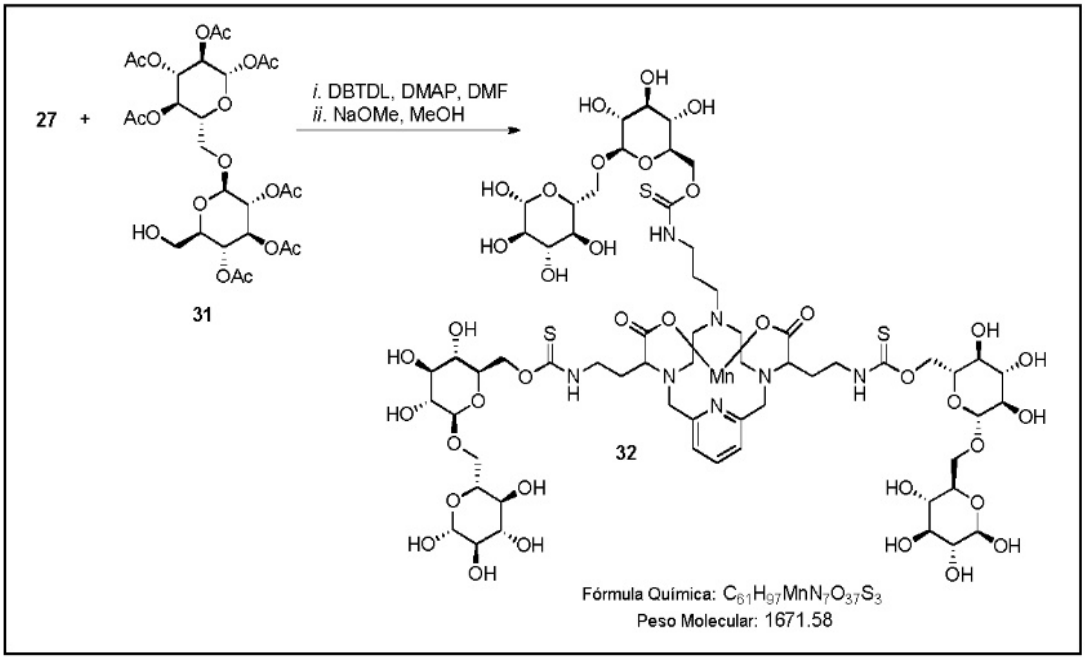
El material de partida **29** se disuelve en DMF y se agrega trietilamina (3 equivalentes) seguido de terc-butilcloroacetato.

Síntesis de Conjugado **30**



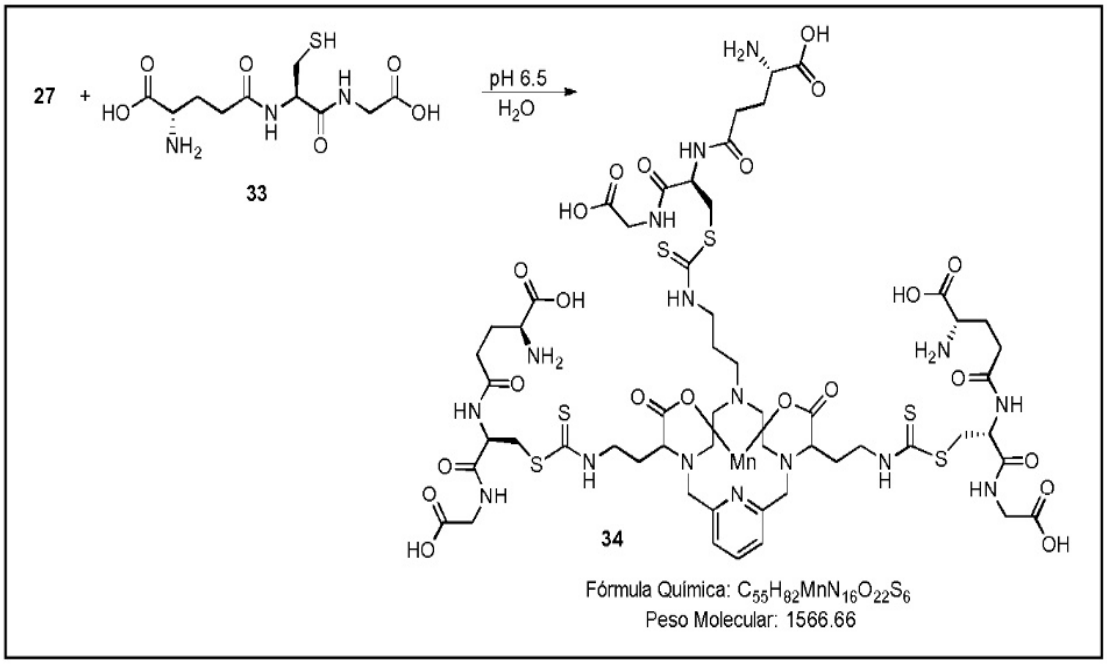
A una solución de **27** en DMF a temperatura ambiente se agrega **29** (3,1 equivalentes). La mezcla de reacción se deja agitar a temperatura ambiente y el progreso de la reacción se controla por cromatografía analítica. La adición de **29** en exceso puede ser necesaria para conducir la reacción hasta su finalización. Una vez completado, el disolvente se elimina a presión reducida, el residuo se purifica usando cromatografía de fase inversa en gel de sílice funcionalizada con C-18 y eluyendo con mezclas de agua-acetonitrilo o agua-metanol para proporcionar el compuesto del título **30**.

Síntesis de conjugado **32**



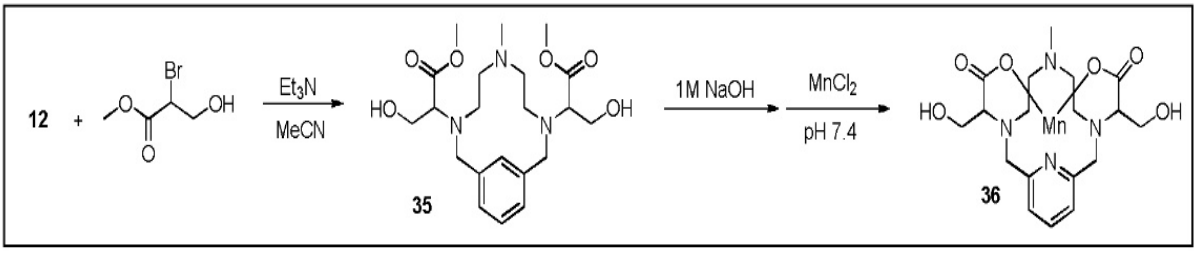
Se agrega una solución de **31** en DMF (3 equivalentes) a una solución del isotiocianato **27** en DMF que contiene 4-dimetilaminopiridina (0,3 eq) y dilaurato de dibutilestaño (0,03 eq). La mezcla se calienta a 70°C para conducir la reacción hasta su finalización, se utilizan procedimientos analíticos cromatográficos para determinar el progreso de la reacción. Se pueden requerir porciones adicionales de **31** para conducir la reacción hasta su finalización. Una vez completado, el disolvente se elimina a presión reducida, el residuo se suspende en una solución de metanol que contiene una cantidad catalítica de metóxido de sodio. Se deja que la reacción continúe hasta que se observe la hidrólisis completa de los grupos protectores de acetato. Una vez completa, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida, y el residuo se purifica usando cromatografía de fase inversa en gel de sílice funcionalizada con C-18 y eluyendo con mezclas de agua-acetonitrilo o agua-metanol.

Síntesis de conjugado **34**



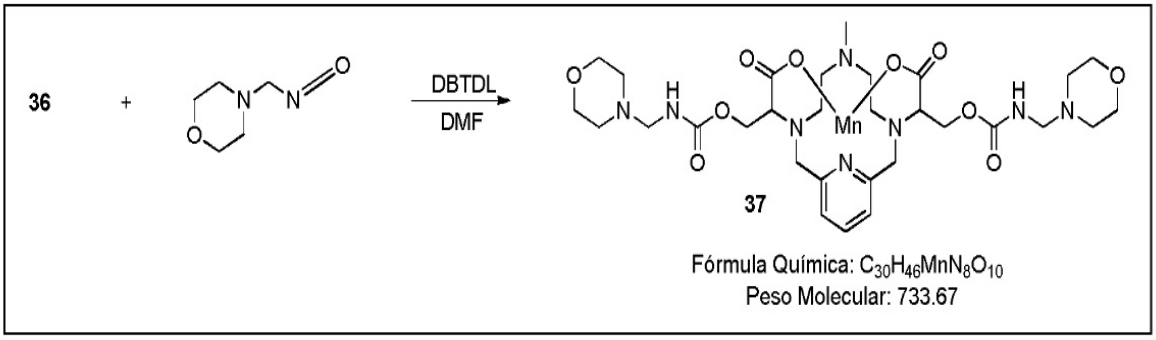
Una solución de **27** en DMF se añade a una solución de **33** en agua. El pH de la solución se ajusta a 6,5 y la mezcla se deja reaccionar y su progreso se monitorea por cromatografía analítica. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentra para proporcionar un residuo bruto que se purifica adicionalmente usando cromatografía de fase inversa en gel de sílice funcionalizada con C-18 y eluyendo con mezclas de agua-acetonitrilo o agua-metanol para proporcionar el compuesto del título **34.**

Síntesis del diol ***36***



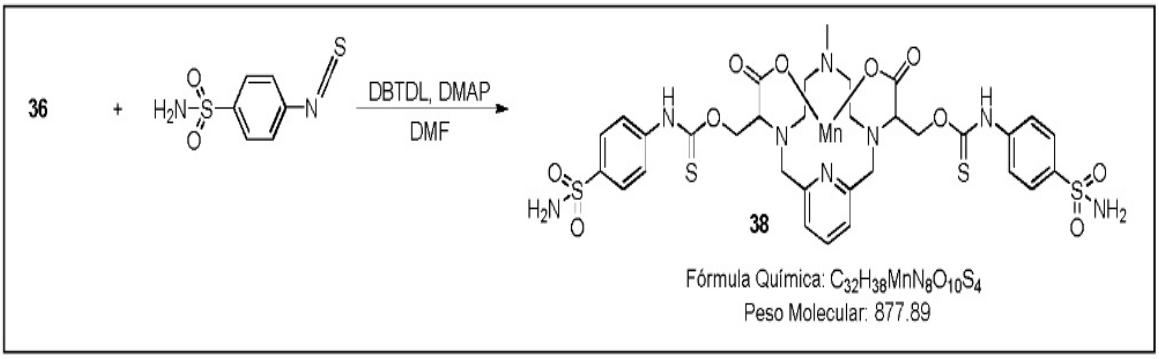
La piramina **12** y metil 2-bromo-3-hidroxipropanoato (2 equivalentes) se disuelven en acetonitrilo y se agrega trietilamina (2,2 equivalentes). Se deja que la reacción continúe agitándose a temperatura ambiente y se controla el progreso de la reacción a **35** usando cromatografía analítica. Una vez completada, la reacción se concentra a presión reducida y el residuo resultante se purifica usando cromatografía de fase inversa en gel de sílice funcionalizada con C-18 eluyendo con mezclas de acetonitrilo-agua o agua-metanol para proporcionar **35**. El compuesto **35** se disuelve en agua y se agrega NaOH sólido (4 equivalentes). La reacción se agita a temperatura ambiente y su progreso se controla por cromatografía analítica. Al finalizar, se agrega una sonda de pH a la mezcla de reacción y el pH de la reacción se ajusta a 7,4 con una solución acuosa de HCl. Una vez que se alcanza el pH deseado, se agrega $MnCl_2xH_2O$ (~1,1 equivalentes) a la mezcla de reacción y la mezcla se agita a temperatura ambiente. Se agrega una solución adicional de NaOH a la mezcla de reacción para mantener el pH de la mezcla de reacción entre 7,0 y 7,4. El progreso de la incorporación de manganeso se controla por cromatografía analítica y, una vez completado, el pH de la reacción se ajusta a 12 mediante la adición de NaOH acuoso. Se deja que la mezcla de reacción continúe agitándose durante 1 hora a temperatura ambiente, y, a continuación, se filtra la mezcla de reacción para eliminar los sólidos y se recoge el filtrado y se ajusta su pH a 7,4 mediante la adición de una solución acuosa de HCl. El compuesto deseado **36** se purifica adicionalmente usando cromatografía de fase inversa en gel de sílice funcionalizada con C-18 y eluyendo con mezclas de agua-acetonitrilo o agua-metanol.

Síntesis de Conjugado ***37***



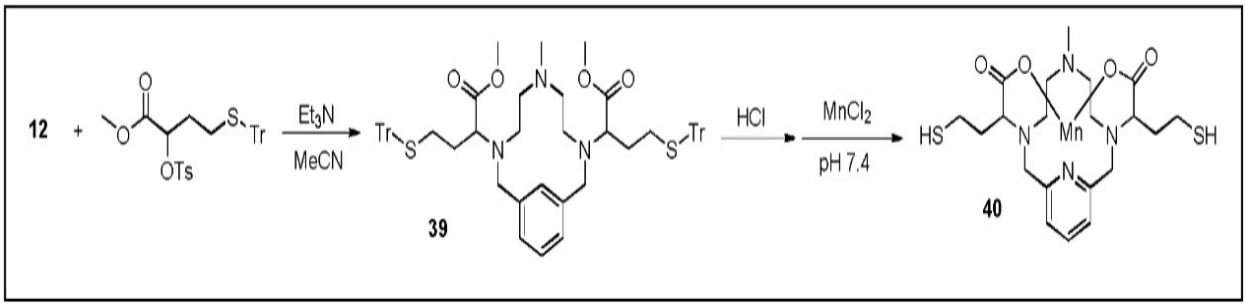
Se agrega una solución de **36** en DMF a una solución de 4-(isocianatometil)morfolina (2,1 equivalentes) en DMF. Se agrega una cantidad catalítica de dilaurato de dibutilestaño a la mezcla de reacción y la mezcla se calienta a 70°C para conducir la reacción hasta su finalización, se utilizan procedimientos analíticos cromatográficos para determinar el progreso de la reacción. Si es necesario, se agrega 4-(isocianatometil)morfolina adicional a la mezcla de reacción. Una vez completa, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida, y el residuo se purifica usando cromatografía de fase inversa en gel de sílice funcionalizada con C-18 y eluyendo con mezclas de agua-acetonitrilo o agua-metanol para dar **37**.

Síntesis de Conjugado **38**



Se agrega una solución de 4-isotiocianatobencenosulfonamida en DMF (2,1 equivalentes) a una solución de **36** en DMF que contiene 4-dimetilaminopiridina (0,3 eq), y dilaurato de dibutilestaño (0,03 eq). La mezcla se calienta a 70°C para conducir la reacción hasta su finalización, se utilizan procedimientos analíticos cromatográficos para determinar el progreso de la reacción. Se pueden requerir porciones adicionales de 4-isotiocianatobencenosulfonamida para conducir la reacción hasta su finalización. Una vez completa, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida, y el residuo se purifica usando cromatografía de fase inversa en gel de sílice funcionalizada con C-18 y eluyendo con mezclas de agua-acetonitrilo o agua-metanol.

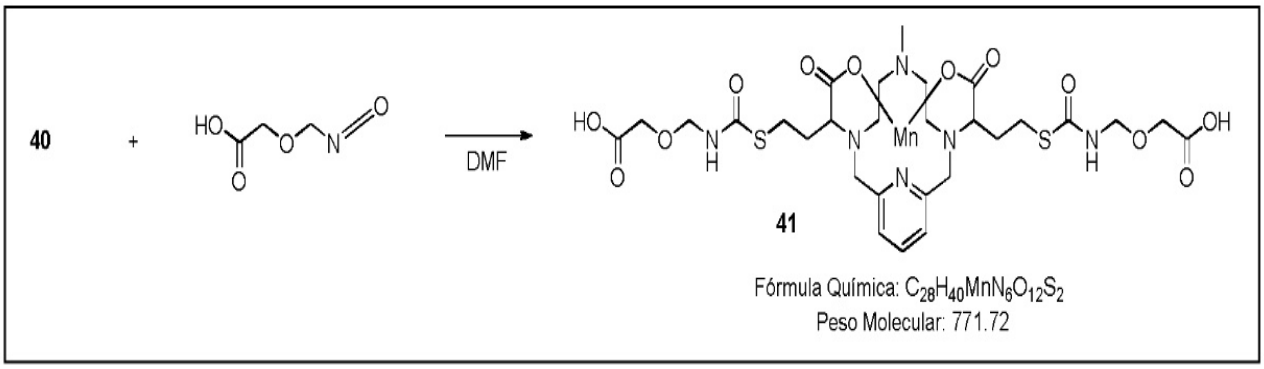
Síntesis de ditiol **40**



La piramina **12** y metil 2-(tosiloxi)-4- (tritiltio)butanoato (2 equivalentes) se disuelven en acetonitrilo y se agrega trietilamina (2,2 equivalentes). Se deja que la reacción continúe agitándose a temperatura ambiente y se controla el progreso de la reacción a **39** usando cromatografía analítica. Una vez completada, la reacción se concentra a presión reducida y el residuo resultante se purifica usando cromatografía de fase inversa en gel de sílice funcionalizada con C-18 eluyendo con mezclas de acetonitrilo-agua o agua-metanol para proporcionar **39**. El compuesto protegido **39** se

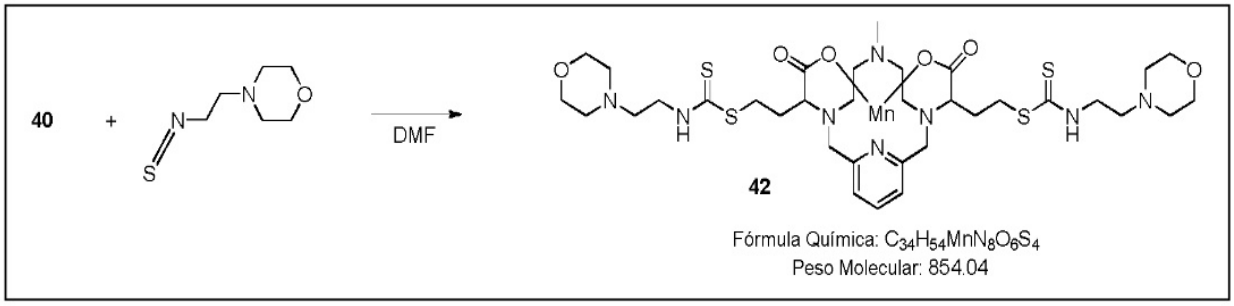
disuelve en HCl acuoso 2 M que se desgasifica cuidadosamente bajo nitrógeno antes de su uso. La reacción se calienta en atmósfera inerte, promueve la hidrólisis del éster metílico y la escisión del tritil tioéter. El progreso de esta reacción se monitorea por cromatografía analítica, al finalizar, el pH de la mezcla de reacción se ajusta a 7,4 mediante la adición de solución de NaOH 2M desgasificada. Una vez que se alcanza el pH deseado, se agrega $MnCl_2xH_2O$ (~1,0 equivalentes) a la mezcla de reacción y la mezcla se agita a temperatura ambiente. Se agrega una solución adicional de NaOH a la mezcla de reacción para mantener el pH de la mezcla de reacción entre 7,0 y 7,4. El progreso de la incorporación de manganeso se controla por cromatografía analítica y, una vez completado, el pH de la reacción se ajusta a 12 mediante la adición de NaOH acuoso. Se deja que la mezcla de reacción continúe agitándose durante 1 hora a temperatura ambiente, y, a continuación, se filtra la mezcla de reacción para eliminar los sólidos y se recoge el filtrado y se ajusta su pH a 7,4 mediante la adición de una solución acuosa desgasificada de HCl. El compuesto deseado **40** se purifica adicionalmente usando cromatografía de fase inversa en gel de sílice funcionalizada con C-18 y eluyendo con mezclas de agua-acetonitrilo o agua-metanol.

Síntesis de Conjugado **41**



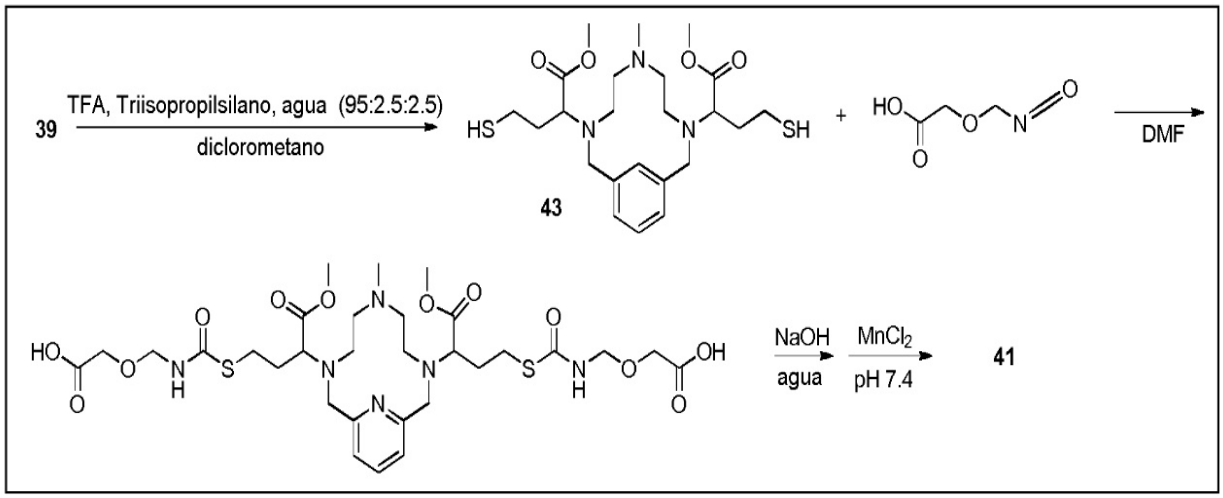
Se agrega una solución de ácido 2-(isocianatometoxi)acético (2 equivalentes) y 20 trietilamina (2 equivalentes) en DMF desgasificado a una solución de **40** en DMF desgasificado. La mezcla de reacción se deja agitar a temperatura ambiente y el progreso de la reacción se controla usando cromatografía analítica. Una vez completado, el disolvente se elimina a presión reducida, y el residuo se purifica usando cromatografía de fase inversa en gel de sílice funcionalizada con C-18 y eluyendo con mezclas de agua-acetonitrilo o agua-metanol.

Síntesis de Conjugado ***42***



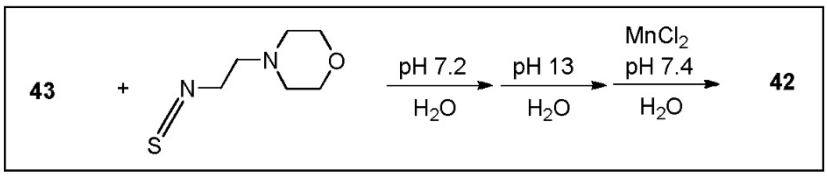
Se agrega 4-(2-isotiocianatoetil)morfolina (2,1 equivalentes a una solución de **40** en agua. El pH de la solución se ajusta a 7,2 y la mezcla se deja reaccionar y su progreso se monitorea por cromatografía analítica. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentra para proporcionar un residuo bruto que se purifica adicionalmente usando cromatografía de fase inversa en gel de sílice funcionalizada con C-18 y eluyendo con mezclas de agua-acetonitrilo o agua-metanol para proporcionar el compuesto del título **42.**

Síntesis alternativa de ***41***



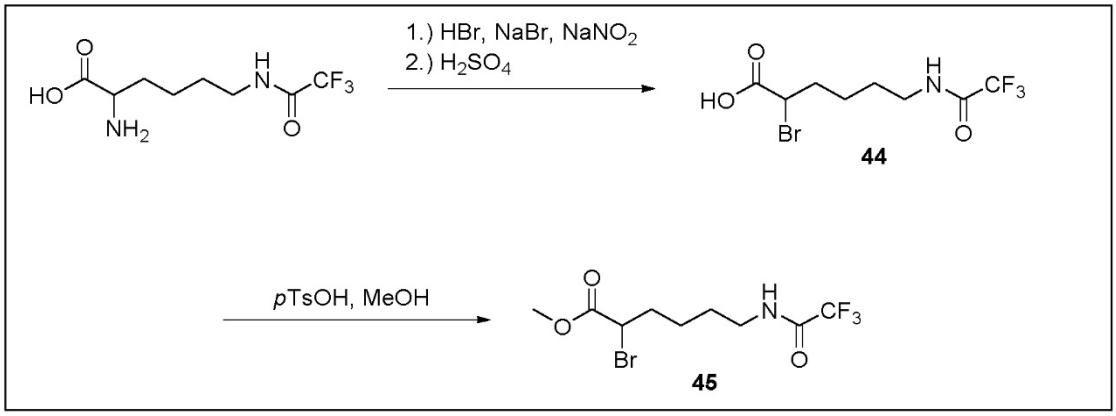
El intermedio **39** se disuelve en diclorometano y se agrega a una solución de ácido trifluoroacético, triisopropilsilano y agua (95:2,5:2,5 v/v/v). La mezcla de reacción se deja agitar a temperatura ambiente y el progreso de la reacción se monitorea por cromatografía analítica. Al finalizar, la mezcla de reacción se concentra para proporcionar un residuo bruto que se purifica adicionalmente usando cromatografía de fase inversa en gel de sílice funcionalizada con C-18 y eluyendo con mezclas de agua-acetonitrilo o agua-metanol para proporcionar el compuesto del título **43.** Se agrega una solución de ácido 2-(isocianatometoxi)acético (2 equivalentes) y trietilamina (2 equivalentes) en DMF desgasificado a una solución de **43** en DMF desgasificado. La mezcla de reacción se deja agitar a temperatura ambiente y el progreso de la reacción se controla usando cromatografía analítica. Una vez completado, el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se trata con NaOH 1 M en agua. Se utiliza cromatografía analítica para monitorear la hidrólisis de los metilésteres. Al finalizar, el pH de la mezcla de reacción se ajusta a 7,4 mediante la adición de HCl acuoso 2 M y se agrega $MnCl_2xH_2O$ (~ 1,0 equivalentes) a la mezcla de reacción y la mezcla se agita a temperatura ambiente. Se agrega una solución adicional de NaOH a la mezcla de reacción para mantener el pH de la mezcla de reacción entre 7,0 y 7,4. El progreso de la incorporación de manganeso se controla por cromatografía analítica y, una vez completado, el pH de la reacción se ajusta a 12 mediante la adición de NaOH acuoso. Se deja que la mezcla de reacción continúe agitándose durante 1 hora a temperatura ambiente, y, a continuación, se filtra la mezcla de reacción para eliminar los sólidos y se recoge el filtrado y se ajusta su pH a 7,4 mediante la adición de una solución acuosa desgasificada de HCl. El compuesto deseado **41** se purifica adicionalmente usando cromatografía de fase inversa en gel de sílice funcionalizada con C-18 y eluyendo con mezclas de agua-acetonitrilo o agua-metanol.

*Síntesis alternativa de **42***



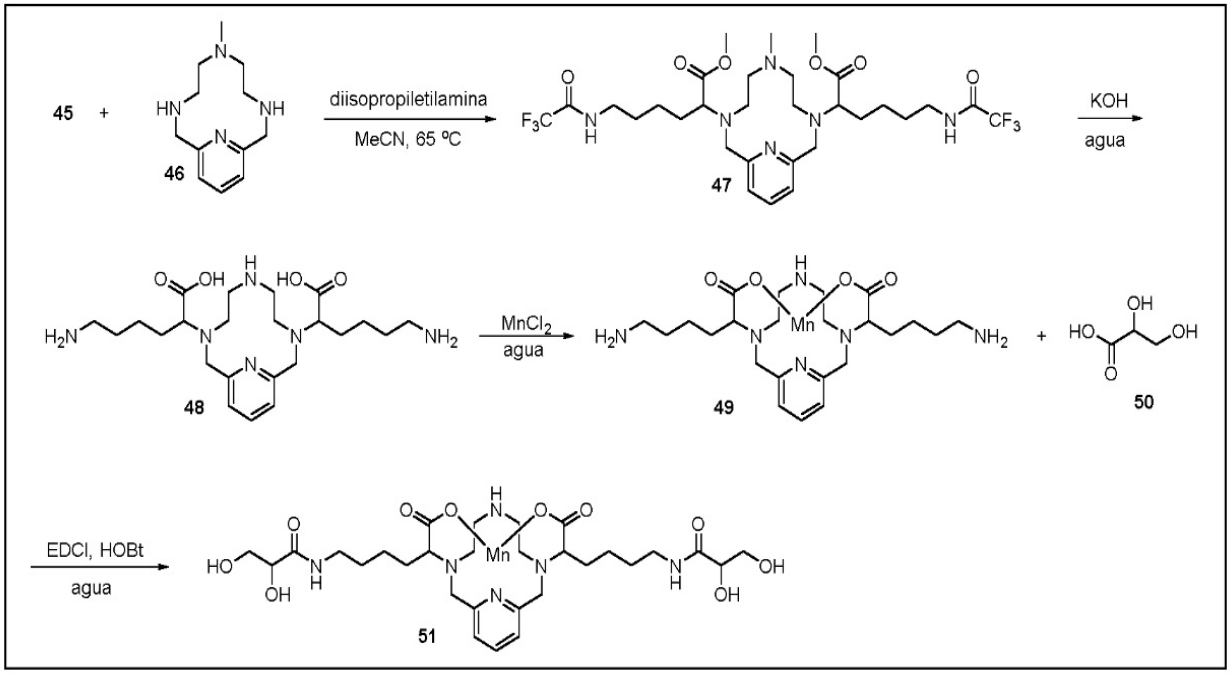
Se agrega 4-(2-isotiocianatoetil)morfolina (2,1 equivalentes a una solución de **43** en agua. El pH de la solución se ajusta a 7,2 y la mezcla se deja reaccionar y su progreso se monitorea por cromatografía analítica. Al finalizar, el pH de la mezcla de reacción se eleva a 13,5 mediante la adición de NaOH acuoso 2,0 M. La saponificación de los metilésteres se controla por cromatografía analítica. Al finalizar, el pH de la mezcla de reacción se baja hasta 7,4 mediante la adición de solución de HCl acuoso 2 M y se agrega $MnCl_2xH_2O$ (~1,0 equivalentes) a la mezcla de reacción y la mezcla se agita a temperatura ambiente. Se agrega una solución adicional de NaOH a la mezcla de reacción para mantener el pH de la mezcla de reacción entre 7,0 y 7,4. El progreso de la incorporación de manganeso se controla por cromatografía analítica y, una vez completado, el pH de la reacción se ajusta a 12 mediante la adición de NaOH acuoso. Se deja que la mezcla de reacción continúe agitándose durante 1 hora a temperatura ambiente, y, a continuación, se filtra la mezcla de reacción para eliminar los sólidos y se recoge el filtrado y se ajusta su pH a 7,4 mediante la adición de una solución acuosa desgasificada de HCl. El compuesto deseado **41** se purifica adicionalmente usando cromatografía de fase inversa en gel de sílice funcionalizada con C-18 y eluyendo con mezclas de agua-acetonitrilo o agua-metanol.

*Síntesis de **51***



Ácido 2-bromo-6-(2,2,2-trifluoroacetamido)hexanoico **(44):** Se añadieron N-ε-trifluoroacetamido-L-lisina (25 g, 103,2 mmol) y bromuro de sodio (37,2 g, 361,2 mmol) a un recipiente de reacción con camisa de 3 cuellos y 500 mL equipado con un termopar interno, agitador mecánico y un embudo de polvo. Los sólidos se disolvieron posteriormente en 69 mL de agua y solución acuosa de HBr (20,9 mL, 8,9 M). El embudo de polvo se retiró y se añadió un embudo de adición cargado con nitrito de sodio (12,8 g, 185,8 mmol) que se había disuelto previamente en 16,5 mL de agua equipado con una entrada de nitrógeno al recipiente de reacción. La descarga de la reacción se pasó a través de una solución de sulfito de sodio antes de ser purgada en la campana extractora. La temperatura interna de la mezcla de reacción se enfrió a < 0°C y, a continuación, la solución de nitrito de sodio se añadió lentamente a la mezcla de reacción a una velocidad tal que no se permitió que la temperatura de reacción interna superara los 3°C. Una vez completada la adición de nitrito de sodio, la mezcla de reacción fue casi incolora. Se retiró el embudo de adición que contenía la solución de nitrito de sodio, y se añadió un segundo embudo de adición precargado con ácido sulfúrico concentrado (5,5 mL) al recipiente de reacción. El ácido sulfúrico se añadió a la mezcla de reacción a una velocidad tal que la temperatura de reacción interna no excedió los 5°C. La mezcla de reacción se volvió marrón y desarrolló bromo durante esta adición. Después de la adición de ácido sulfúrico, el embudo de adición que contenía el ácido sulfúrico se reemplazó con una purga activa de N_2 para eliminar el bromo desprendido de la mezcla de reacción y de los espacios vacíos. Después de rociar durante 20 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se había aclarado considerablemente. La purga activa con N_2 se interrumpió, y la mezcla de reacción se repartió contra 80 mL de metil-terc-butil éter (MTBE). La mezcla se agitó rápidamente durante cinco minutos y, a continuación, se separaron las fases. Se recogió la capa orgánica de color amarillo-marrón, y la capa acuosa se extrajo con dos porciones adicionales de 70 mL de MTBE. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con varias porciones de solución de Na_2SO_3 hasta casi incoloras, y, a continuación, se lavaron posteriormente con salmuera (100 mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo pálido. El material aislado se secó a alto vacío durante la noche, y posteriormente se tomó una muestra para caracterización analítica (UPLC-MS demostró > 80% de conversión a **44** (m/z 306)). El material aislado se pesó, 28,1 g, y el residuo posteriormente se pasó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Metil 2-bromo-6-(2,2,2-trifluoroacetamido)hexanoato **(45):** El compuesto **44** (28,1 g) se disolvió en metanol (350 mL) y se añadió ácido p-toluenosulfónico (0,35 g, 1,8 mmol). La mezcla se calentó a 65°C bajo nitrógeno, durante la noche. Después de este tiempo, se detuvo el calentamiento y la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite amarillo que se purificó posteriormente por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (columna de 330 g, 200 mL/min., elución con mezclas de acetato de etilo en hexanos). El programa de gradiente fue: *condición inicial* 5% de acetato de etilo en hexanos, *mantener* 5% de acetato de etilo en hexanos para 1 volumen de columna, a continuación *ejecutar un gradiente lineal* a 50% de acetato de etilo en hexanos en 12 volúmenes de columna, *finalmente mantener* 50% de acetato de etilo en hexanos para 2 volúmenes de columna adicionales. Los eluyentes de la columna se monitorearon por UV a 230 nm y 254 nm y por dispersión de luz por evaporación. El producto deseado eluyó de la columna entre 6,4 y 9 volúmenes de columna. El producto aislado era un aceite incoloro 20,3 g (63 mmol), $[\alpha]_{20,0}^{D}$ = -31,10 ± 0,01 (c = 10,07 g/100mL en MeOH), *ESI-MS* 322, 320 m/z; ^{1}H RMN (CD_3CN, 599,79 MHz) δ 7,58 (br. s., 1H), δ 4,35 (t., 1H), δ 3,73 (s., 3H), δ 3,25 (dd., 2H), δ 2,08- 2,02 (m., 1H), δ 1,99-1,93 (m., 1H), δ 1,61-1,53 (m., 2H), δ 1,51 -1,44 (m., 1H), δ 1,40-1,33 (m., 1H); ^{13}C RMN (CD_3CN, 150,83 MHz) δ 171,18, 157,83 (q., *J* = 37,0 Hz), 117,17 (q., *J* = 286,7 Hz), 53,57, 46,94, 40,03, 35,09, 28,59, y 25,01; ^{19}F RMN (CD_3CN, 564,32 MHz) δ -76,67.



Compuesto **(47)** A un matraz de 100 mL que contenía la metilpiramina **46** (5 g, 21,7 mmol) se añadieron 45 mL de MeCN anhidro seguido de 9,3 mL (52,1 mmol) de diisopropiletilamina. Después de agitar durante 5 minutos, se añadió **45** (15,3 g, 74,8 mmol) a la mezcla de reacción. El recipiente de reacción se colocó en un baño de aceite mantenido a 65°C durante 18 h. Después de este tiempo, se añadieron a la mezcla de reacción 1,9 mL adicionales (10,8 mmol) de diisopropiletilamina y 3 g (9,4 mmol) de **45.** Se permitió que la reacción continuase agitándose en un baño de aceite a 65°C durante 24 h adicionales. Después del tiempo asignado, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se concentró posteriormente a presión reducida para proporcionar un residuo aceitoso rojo. El residuo aislado se repartió entre acetato de etilo y agua y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con dos porciones adicionales de agua, y, a continuación, los lavados acuosos combinados se volvieron a extraer con dos porciones adicionales de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite rojo que se hizo espumar al vacío. El aceite aislado se trituró con dos porciones de 40 mL de éter dietílico durante 10 minutos a temperatura ambiente, y, a continuación, la capa de éter se decantó y se descartó. El residuo se lavó con 50 mL de agua (se calentó durante 10 minutos en un baño de agua a 60°C). La suspensión de agua se dejó enfriar a < 35°C y, a continuación, la mezcla se extrajo con dos porciones de 15 mL de éter dietílico. Los extractos de éter se descartaron. La capa acuosa se diluyó con una porción equivalente de salmuera y se extrajo exhaustivamente con acetato de etilo (se continuaron las extracciones hasta que hubo poca o ninguna señal del producto que quedaba en la capa acuosa mediante HPLC, (5 x 30 mL). Los extractos combinados de acetato de etilo se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar una espuma casi incolora 14,3 g (20,5 mmol, 94%), ESI-MS 699,70 (m/z).

Compuesto **(48)** A un matraz de fondo redondo de 50 mL equipado con una barra de agitación magnética se añadió **47** (2,018 g, 2,89 mmol) y en H_2O (9 mL). Se añadió KOH (1,302 g, 23,2 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El análisis por HPLC-MS mostró una reacción completa (ESI-MS: 479 ($M+H^+$) (m/z)). El pH de la solución de reacción se ajustó a 10,1 con HCl concentrado y se usó sin purificación adicional.

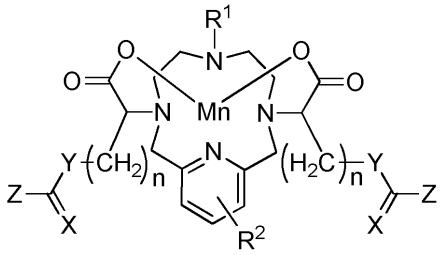
Compuesto **(49)** Se añadió $MnCl_2$ $4H_2O$ (0,638 g, 3,22 mmol) a la solución de pH 10,1 descrita en la síntesis del compuesto **5** y el pH disminuyó a 5,8 y se ajustó a 7,0 con KOH acuoso 3,4 M. La solución resultante se calentó a 90°C durante 3 h antes de enfriar a temperatura ambiente. El pH se aumentó a continuación a 10,0 con KOH y la solución marrón turbia resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14,5 h. La filtración a través de un filtro de PTFE de 0,45 µm dio un filtrado ligeramente turbio que se concentró a sequedad al vacío. El residuo marrón resultante se trituró con MeOH (10 mL) para dar un sólido blanco en una solución marrón clara. El sólido se eliminó por filtración a través de un filtro de PTFE de 0,45 µm y el filtrado marrón claro se concentró a sequedad al vacío. El residuo marrón resultante se disolvió en H2O (5 mL) y se purificó en sílice C18 (5% de AcN en agua a 10% de AcN en agua) para dar 1,41 g (92%) del producto deseado como un sólido amarillo pálido. ESI-MS: 532 ($M+H^+$) (m/z).

Compuesto **(51)** Se añadió **50** acuoso 20% en peso (1,651 mL, 3,11 mmol) a un matraz de 2 bocas de 25 mL equipado con una barra de agitación magnética y una sonda de pH. El pH de la solución de ácido glicérico se ajustó de 2,2 a 7,2 con KOH 3,4 M. Se añadió **49** (0,701 g, 1,38 mmol) seguido de EDCI-HCl (0,634 g, 3,31 mmol) e hidrato de hidroxibenzotriazol (0,028 g, 0,183 mmol). El pH de la solución resultante se mantuvo entre 6 y 7 con la adición de HCl 6 M y/o KOH 3,4 M según sea apropiado mientras se agitaba a temperatura ambiente durante 4,5 h. Se añadió EDCI-

HCl (0,530 g, 2,76 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15,5 h adicionales. Todo el disolvente se eliminó al vacío para dar un aceite amarillo dorado que se purificó en sílice C18 (2% de AcN en agua a 20% de AcN en agua) para proporcionar 0,31 g (32%) del producto deseado como un sólido blanquecino. ESI-MS: 708 ($M+H^+$) (m/z).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato del mismo:



(I)

donde:

X es O o S;

Y es O, S o Q-R^3 donde Q es N o CH y R^3 se selecciona del grupo que comprende hidroxialquilo C_{1-20}, alquilo C_{1-6} o hidrógeno;

Z es O-L-R^4, S-L-R^4 o Q-R^3-(L-R^4) donde Q y R3 son como se definen para Y y L es un enlazador opcional seleccionado de entre los grupos que comprenden alquileno C_{1-6}, hidroxialquileno C_{1-6} y un enlazador PEG, R^4 se selecciona de entre el grupo que comprende alquilo-R^5 C_{1-6}, arilo-R^5 C_{3-6}, hidroxi, alquilo-R^5 -O-C_{1-3}, sulfonilo, un anillo heterocíclico de 5-6 miembros, una fracción de carbohidrato, una fracción de quelato, una fracción de aminoácido, donde R^5 representa uno o más sustituyentes opcionales seleccionados de hidroxi, amino, oxo, halo, alquilo C_{1-3}, sulfonamida o hidroxialquilo -C(=O)-NH-C_{1-6}; o Z mismo forma parte de una fracción de carbohidrato o un anillo heterocíclico de 5-6 miembros;

R^1 es alquilo C_{1-3} o -$(CH_2)_m$-Y^1-C(=X^1)-Z^1 donde X^1, Y^1 y Z^1 son como se definen para X, Y y Z y m es un entero de 2 a 5;

R^2 representa 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que comprende hidroxi, halo, amino, amido, alquilo C_{1-6} e hidroxialquilo C_{1-6}; y,

cada n es un entero de 0 a 15;

donde el compuesto de Fórmula I comprende al menos dos grupos hidroxi; y,

con la condición de que cuando Y es Q-R^3 donde Q es CH, Z no es Q-R^3-(L-R^4) donde Q es N.

2. El compuesto según definido en la Reivindicación 1, donde X es O, Y es Q-R^3, donde Q es N y Z es Q-R^3-(L-R^4) donde Q es N.

3. El compuesto según definido en la Reivindicación 1 donde X es S, Y es Q-R^3 donde Q es N y Z es Q-R^3-(L-R^4) donde Q es N.

4. El compuesto según definido en la Reivindicación 1 donde X es O, o bien Y es O o Z es O-L-R^4 y cuando Y no es O entonces es Q-R^3 donde Q es N y cuando Z no es O-L-R^4 entonces es Q-R^3-(L-R^4) donde Q es N.

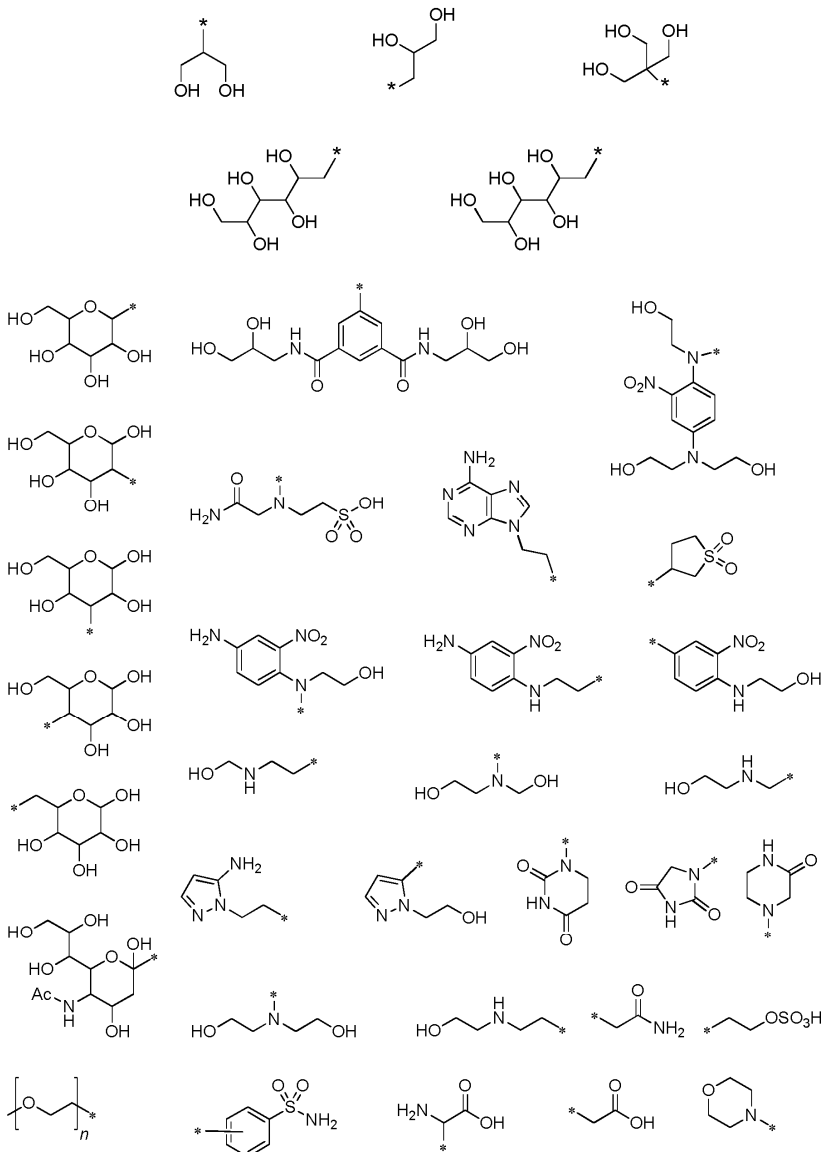
5. El compuesto según definido en la Reivindicación 1 donde X es S, o bien Y es O o Z es O-L-R^4 y cuando Y no es O entonces es Q-R^3 donde Q es N y cuando Z no es O entonces es Q-R^3-(L-R^4) donde Q es N.

6. El compuesto según definido en la Reivindicación 1 donde X es O, Y es Q-R^3 donde Q es N y Z es Q-R^3-(L-R^4) donde Q es CH.

7. El compuesto según definido en la Reivindicación 1 donde X es O, o bien Y es O o Z es O-L-R^4 y cuando Y no es O entonces es Q-R^3 donde Q es CH y cuando Z no es O entonces es Q-R^3-(L-R^4) donde Q es CH.

8. El compuesto según definido en las Reivindicaciones 1 -7 donde cada -L-R^4 es C1-12 hidroxialquilo.

9. El compuesto según definido en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 -8 donde cada -L-R^4 es independientemente seleccionado del grupo que comprende:



donde, en cada caso, el asterisco denota el punto de unión al resto del compuesto de Fórmula I.

10. El compuesto según definido en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 -9 donde cada R^4 es el mismo.

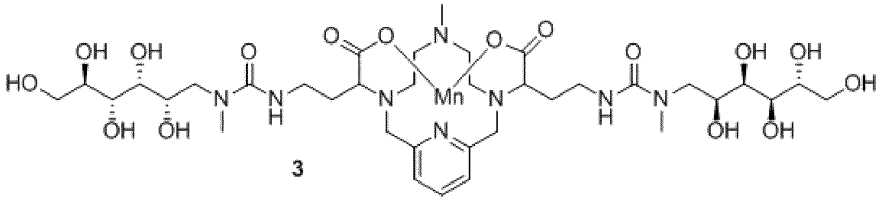
11. El compuesto según definido en una cualquiera de las Reivindicaciones 1-10 donde cada R^3 es independientemente seleccionado del grupo que comprende C1-3 alquilo o hidrógeno.

12. El compuesto según definido en la Reivindicación 11 donde cada R^3 es C1-3 alquilo.

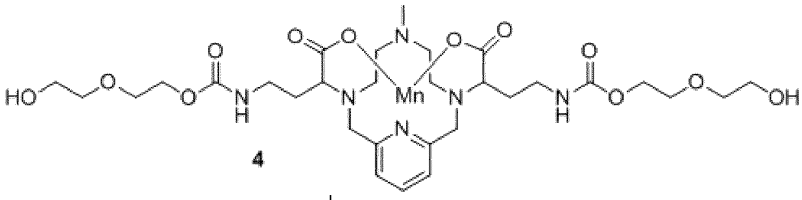
13. El compuesto según definido en la Reivindicación 11 donde cada R^3 es hidrógeno.

14. El compuesto según definido en una cualquiera de las Reivindicaciones 1-13 donde cada R^3 es el mismo.

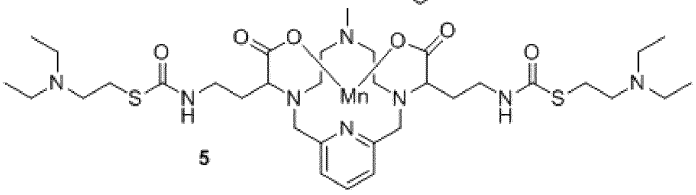
15. El compuesto según definido en la Reivindicación 1 que es seleccionado de los siguientes compuestos:



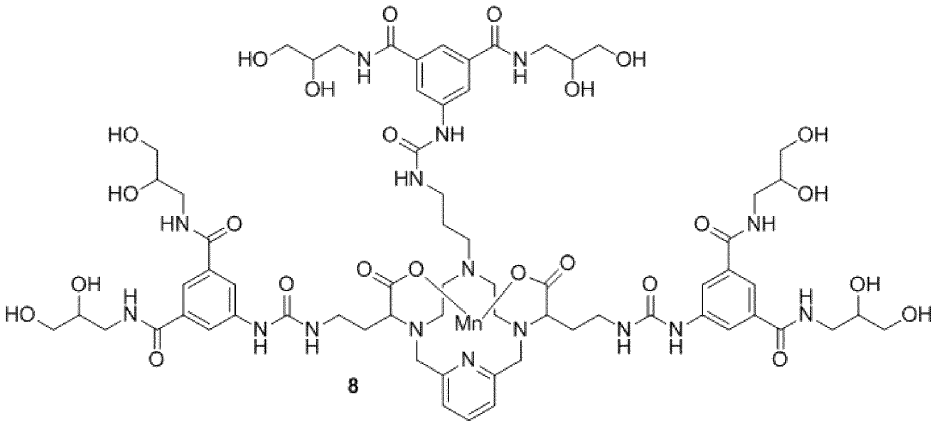
3



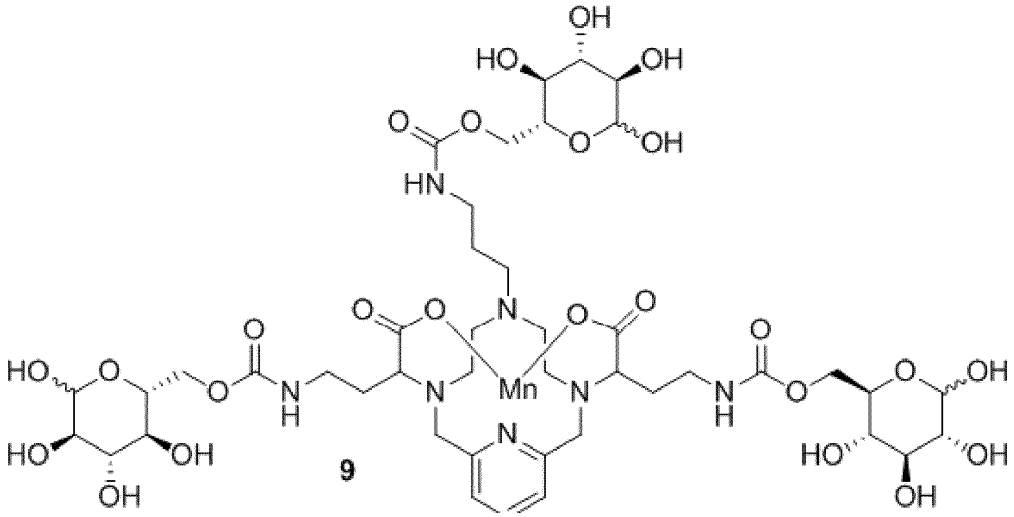
4



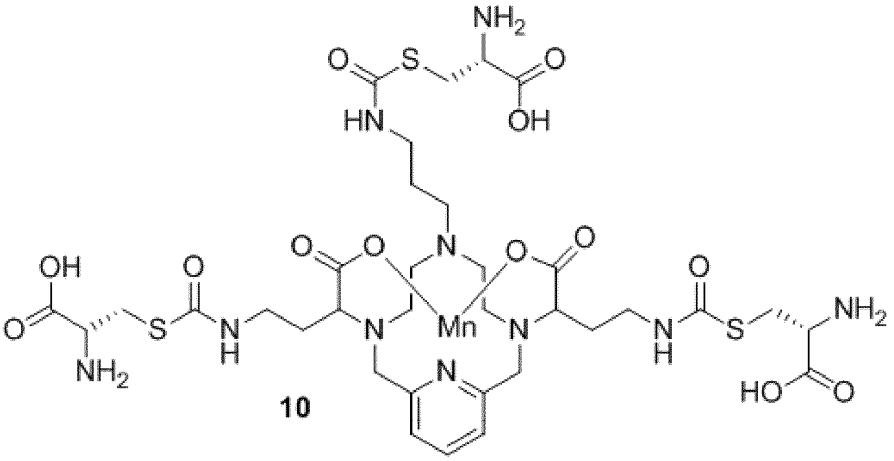
5



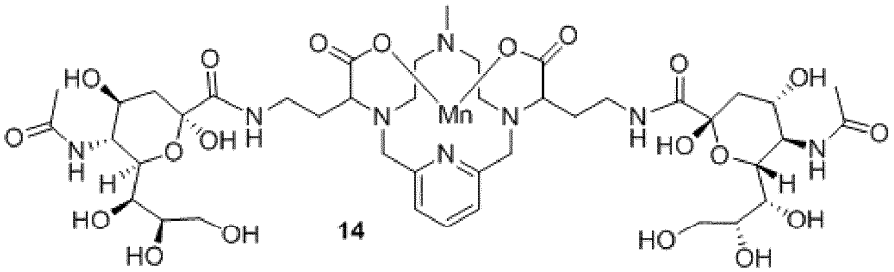
8



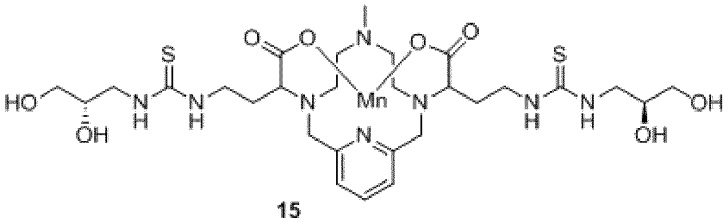
9



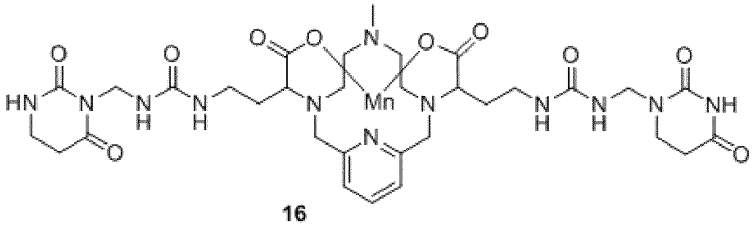
10



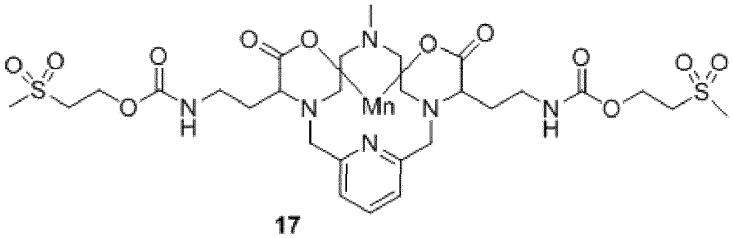
14



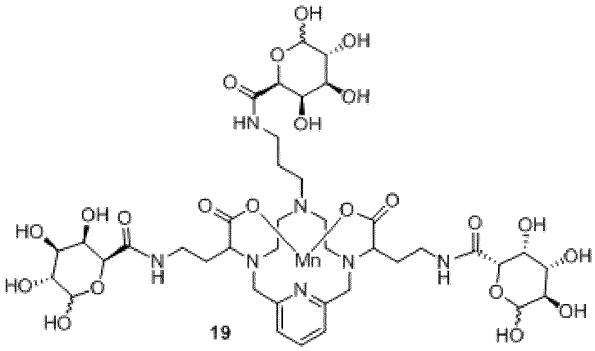
15



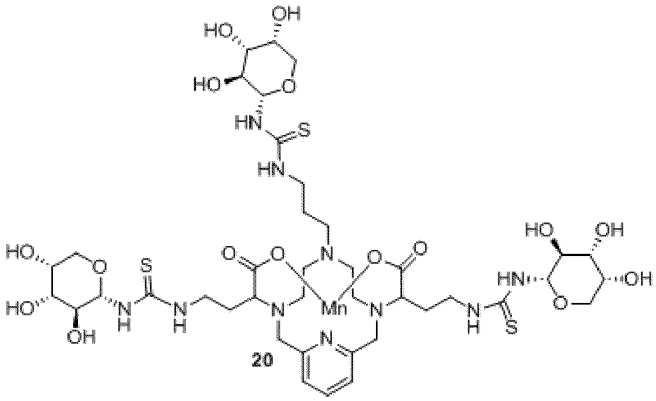
16



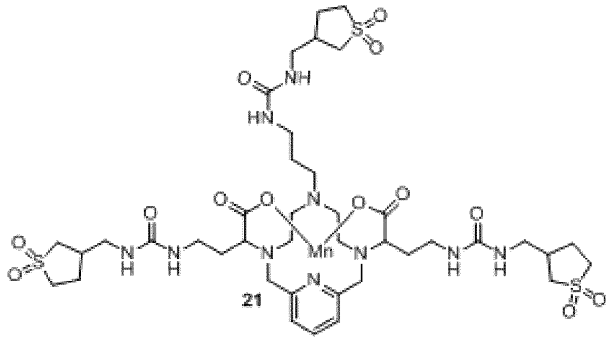
17



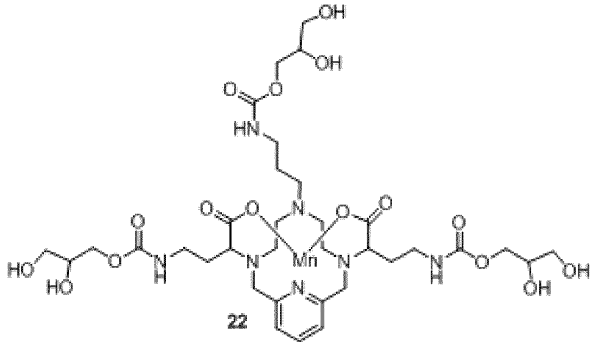
19



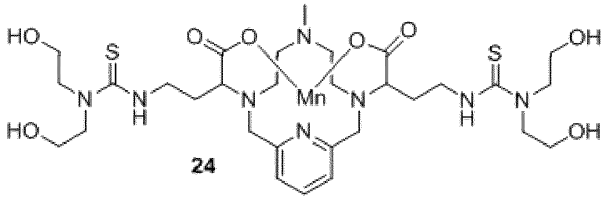
20



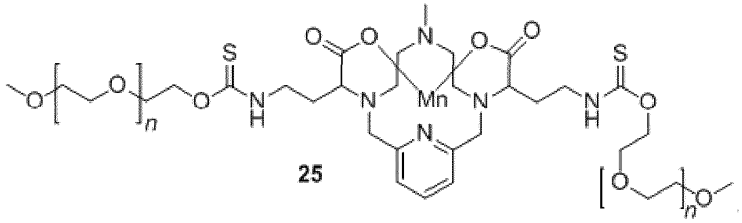
21



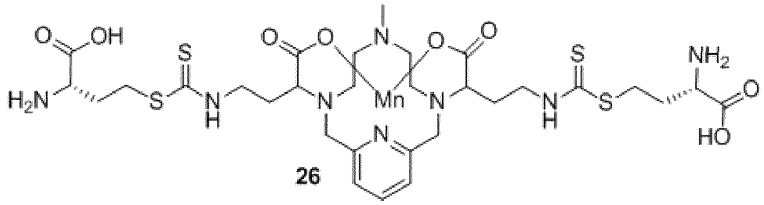
22



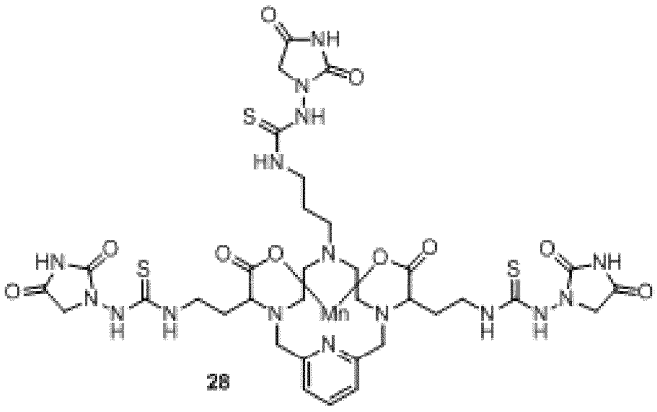
24



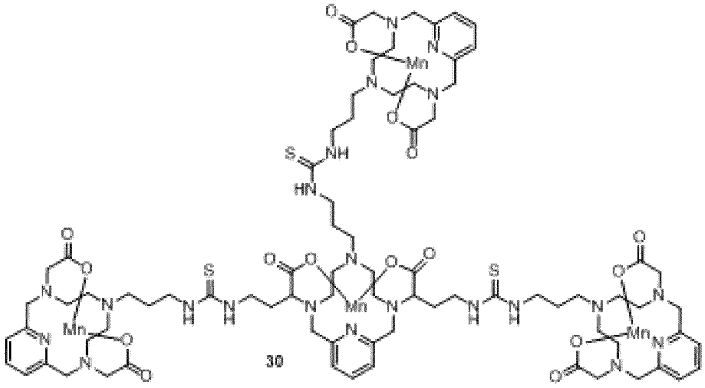
25



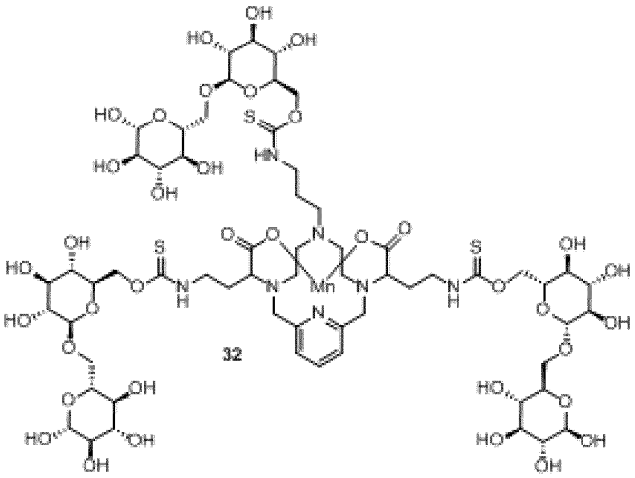
26



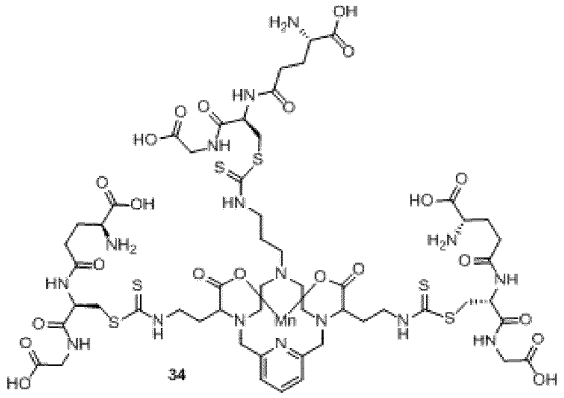
28



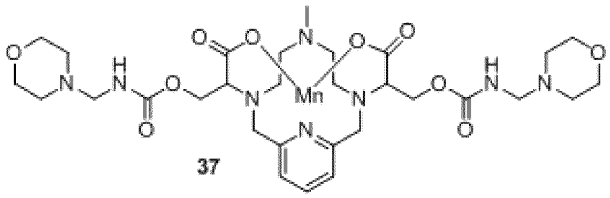
30



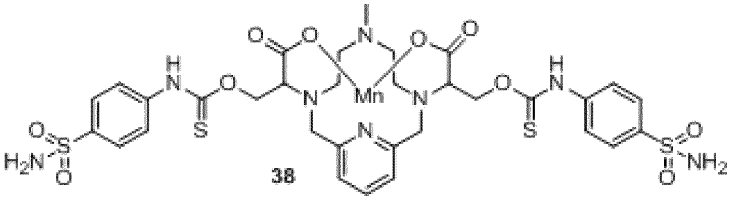
32



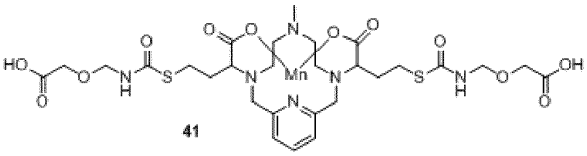
34



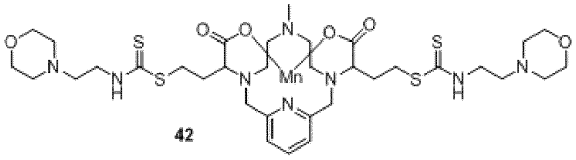
37



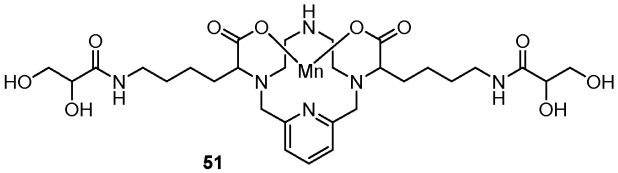
38



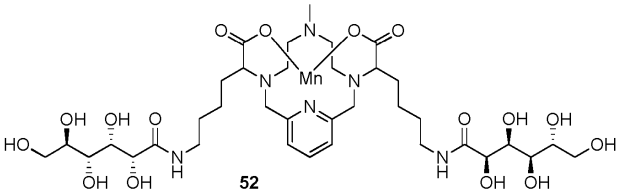
41



42



51



52

16. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula I según definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38 junto con un vehículo biocompatible en una forma adecuada para administración en mamíferos.

17. Un procedimiento que comprende:

(i) detección de señales de resonancia magnética (RM) de un sujeto o partes de dicho sujeto a quien se le ha administrado el compuesto de Fórmula I según definido en una cualquiera de las Reivindicaciones 1-15 o la composición farmacéutica según definido en la Reivindicación 16 y en quien dicho compuesto se ha distribuido;

(ii) generación de imágenes de RM y/o espectros de RM a partir de dichas señales detectadas.