

**MÉTODO PARA MANUFACTURAR COMPUESTO NOVEDOSO QUE CONTIENE
NITRÓGENO O SAL DEL MISMO E INTERMEDIARIO DE MANUFACTURACIÓN DEL
COMPUESTO NOVEDOSO QUE CONTIENE NITRÓGENO O SAL DEL MISMO**

5

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a un método para manufacturar un compuesto novedoso que contiene nitrógeno o una sal del mismo y un intermediario de manufacturación del compuesto o una sal del mismo.

10

Antecedentes de la Invención

Las integrinas son un tipo de receptores de adhesión celular los cuales constituyen una familia de complejos de glicoproteína heterodimérica formados de subunidades α y β y están involucradas principalmente en la adhesión celular a la matriz extracelular y la transmisión de información a partir de la matriz extracelular.

15

20

25

Entre las integrinas, las integrinas $\alpha v \beta_3$ y $\alpha v \beta_5$ las cuales son receptores de vitronectina se conocen por ser expresados a bajo nivel en las células epiteliales o células endoteliales maduras mientras son hiper-expresadas en varias células tumorales o nuevos vasos sanguíneos. La hiper-expresión de integrinas $\alpha v \beta_3$ y $\alpha v \beta_5$ es considerada por estar involucrada en la exacerbación de cáncer tal como infiltración o metástasis que acompaña la angiogénesis del tumor y estar altamente correlacionada con la malignidad (Documento de no patente 1). Se

ha revelado que la hiper-expresión de la integrina es observada en cáncer tal como cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, glioblastoma, melanoma maligno, 5 cáncer pancreático, y cáncer prostático (Documento de no patente 2).

Además, se ha revelado que, en las enfermedades relacionadas con integrina tales como enfermedades isquémicas que incluyen una enfermedad cardíaca isquémica o una enfermedad 10 vascular periférica, la integrina es hiper-expresada en células endoteliales de vasos sanguíneos al tiempo de la angiogénesis después de la isquemia (Documento de no patente 3).

La relación entre las enfermedades antes mencionadas y la expresión de la integrina es muy interesante como un objetivo 15 de productos farmacéuticos, y existen reportes que se refieren al tratamiento usando un compuesto de bajo peso molecular (documentos de patente 1 a 4) o un compuesto en el cual un isótopo radioactivo es introducido (documentos de patente 5 a 7) o que se refiere a la imagen de enfermedades.

20 Por ejemplo, un intento por realizar imagen usando un ligando peptídico que tiene una secuencia Arg-Gly-Asp (RGD) se reportó en los documentos de no patente 4 y 5 y similares, y un intento por usar un compuesto de bajo péptido molecular no peptídico se reportó en Cardiovascular Research, Vol. 78, pp. 395-403, 2008, y similares. En 25 adición, se introdujo el compuesto en el cual ^{18}F de un núclido de positrón

(Documentos de no patente 6 y 7) es usado por representar un papel en el tumor humano (Documentos de no patente 8 y 9).

Documentos del Arte Previo

Documentos de Patente

5 Documento de Patente 1: US6001961A

Documento de Patente 2: US6130231A

Documento de Patente 3: US2002/169200A

Documento de Patente 4: US2001/53853A

Documento de Patente 5: JP2002-532440A

10 Documento de Patente 6: WO2013/048996

Documento de Patente 7: WO2011/149250A

Documentos de no patente

Documento de no patente 1: Nature Reviews cáncer, Vol. 10, pp.9-23, 2010

15 Documento de no patente 2: Clin. Cancer Res. Vol. 12, pp 3942-3949, 2006

Documento de no patente 3: Circulation, Vol. 107, pp. 1046-1052, 2003

Documento de no patente 4: Cancer Res Vol. 61, pp. 1781-1785, 2001.

Documento de no patente 5: Cardiovascular Research, Vol. 78, pp.

20 395-403, 2008

Documento de no patente 6: Clin. Cancer Res., Vol. 13, pp. 6610-6616, 2007

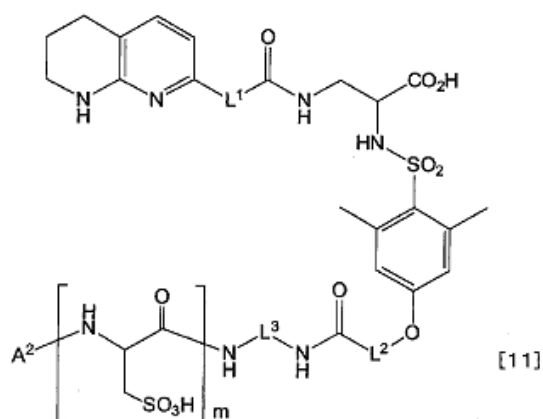
Documento de no patente 7: J. Nucl. Med., Vol, 49, pp. 879-886, 2008

Documento de no patente 8: Cancer Res., Vol. 62, pp. 6146-6151, 2002

25 Documento de no patente 9: Int. J. Cancer., Vol. 123, pp. 709-715, 2008

Breve Descripción de la Invención

De conformidad con el conocimiento de los inventores de la presente invención, un compuesto que contiene nitrógeno representado por la siguiente Fórmula [11] es un excelente compuesto que se une a integrina el cual presenta altas propiedades de integración y persistencia con respecto a la angiogénesis y tumor que se refiere a integrinas y muestra una alta velocidad de separación en la sangre. El complejo del compuesto que contiene nitrógeno representado por la Fórmula [11] o una sal del mismo y un metal es útil como un agente de tratamiento para diagnóstico o tratamiento de enfermedades que se refieren a integrina.

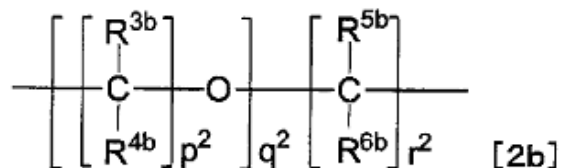


En la fórmula, L^1 representa un grupo representado por la Fórmula [2a]

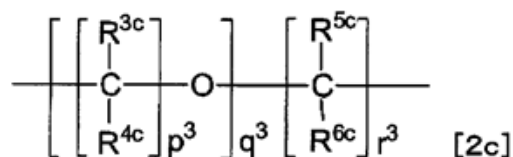


(en la fórmula, R^{3a} , R^{4a} , R^{5a} , y R^{6a} son los mismos como o diferentes de entre sí y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ; p^1 representa un número entero de 1 hasta

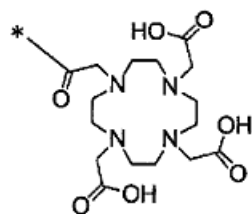
3; q^1 representa un número entero de 0 hasta 3; y r^1 representa un número entero de 1 hasta 6); L^2 representa un grupo representado por la Fórmula [2b]



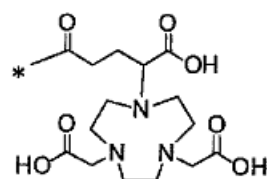
5 (en la fórmula, R^{3b} , R^{4b} , R^{5b} , y R^{6b} son los mismos como o diferentes de entre sí y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ; p^2 representa un número entero de 1 hasta 3; q^2 representa un número entero de 0 hasta 3; y r^2 representa un número entero de 1 hasta 6); L^3 representa un grupo representado
10 por la Fórmula [2c]



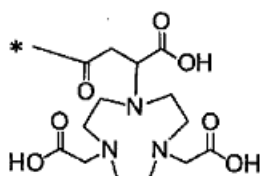
(en la fórmula, R^{3c} , R^{4c} , R^{5c} , y R^{6c} son los mismos como o diferentes de entre sí y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ; p^3 representa un número entero de 1 hasta
15 3; q^3 representa un número entero de 0 hasta 3; y r^3 representa un número entero de 1 hasta 6); A^2 representa cualquiera de los grupos representados por las Fórmulas [12] a [17]



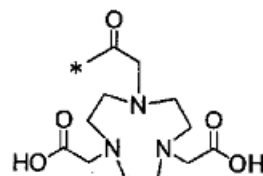
[12]



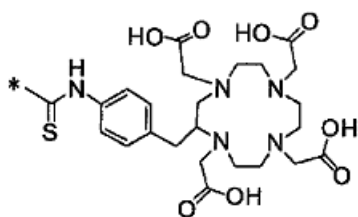
[13]



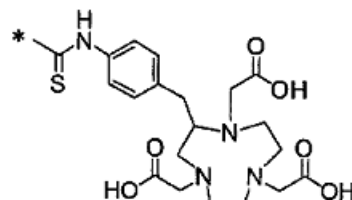
[14]



[15]



[16]



[17]

(en las fórmulas, * representa una posición de unión);
y m representa un número entero de 1 hasta 3).

Ejemplos específicos del compuesto que contiene
5 nitrógeno representado por la Fórmula [11] incluyen ácido
2,2',2''-(10-(2-((R)-1-((2-(4-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(5-(5,6,
7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamida)etil)sulfamoil
)-3,5-dimetilfenoxi)butanamida)etil)amino)-1-oxo-3-sulfopropa
n-2-il)amino)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-
10 triil)triacético (posteriormente, referido como un compuesto A
también), ácido
2,2'-(7-((R)-1-carboxi-4-((R)-1-((2-(4-(4-(N-((S)-1-carboxi-
2-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamida)etil

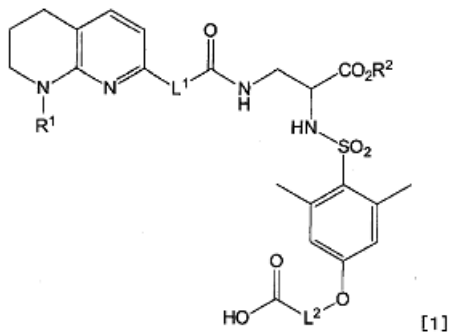
)sulfamoyl)-3,5-dimetilfenoxi)pentanamida)etil)amino)-1-oxo-3-sulfopropan-2-il)amino)-4-oxobutil)-1,4,7-triazonano-1,4-diol)diacético (posteriormente, referido como un compuesto B también), y similares.

5 Objetivos de la presente invención son para proporcionar un método eficiente para la manufacturación de un compuesto que contiene nitrógeno usado para manufacturar un agente de tratamiento para tratar enfermedades que se refieren a integrina o una sal del mismo y para proporcionar la
10 manufacturación del intermediario del compuesto o la sal.

 Con el fin de lograr los objetivos mencionados anteriormente, los inventores de la presente invención repitieron la investigación exhaustiva. Como un resultado, encontraron que, por el siguiente método de manufacturación, un compuesto que
15 contiene nitrógeno usado para manufacturar un agente de tratamiento para tratar enfermedades que se refieren a integrina o una sal del mismo puede ser eficientemente manufacturado. Además, se encontró que el siguiente intermediario de manufacturación es un intermediario ventajoso para manufacturar
20 eficientemente el compuesto que contiene nitrógeno usado para manufacturar un agente de tratamiento para tratar enfermedades relacionadas con integrina o una sal del mismo. Con base en lo que encontraron, los inventores realizaron la presente invención.

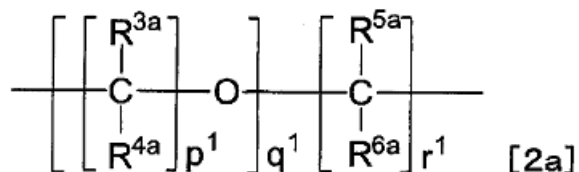
 Es decir, la presente invención proporciona lo
25 siguiente.

1. Un método para manufacturar un compuesto representado por la Fórmula [11] o una sal del mismo, que comprende (1) una etapa de hacer reaccionar un compuesto representado por [1] o una sal del mismo



5

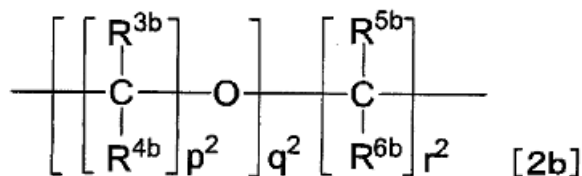
(en la fórmula, R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector amino; R^2 representa un grupo protector carboxilo; L^1 representa un grupo representado por la Fórmula [2a]



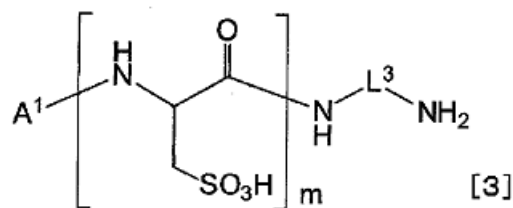
10

(en la fórmula, R^{3a} , R^{4a} , R^{5a} , y R^{6a} son los mismos como o diferentes de entre sí y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ; p^1 representa un número entero de 1 hasta 3; q^1 representa un número entero de 0 hasta 3; y r^1 representa un número entero de 1 hasta 6); y L^2 representa un grupo representado por la Fórmula [2b]

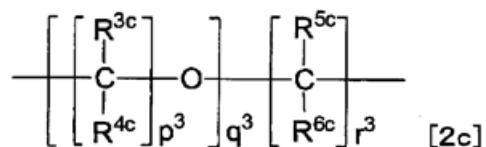
15



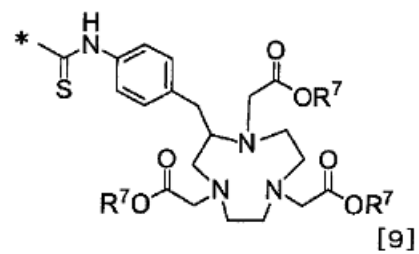
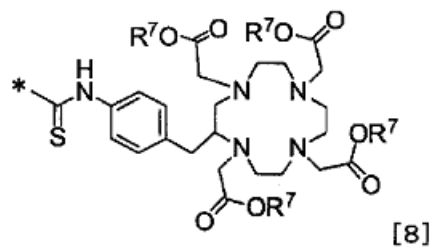
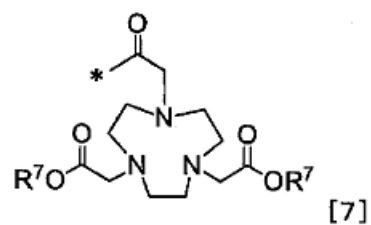
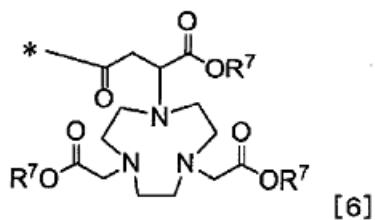
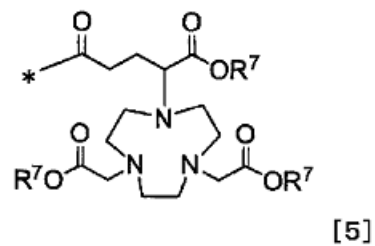
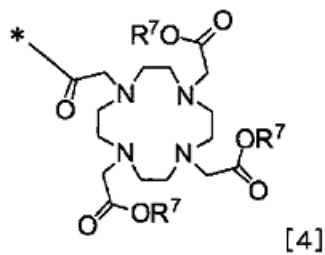
(en la fórmula, R^{3b} , R^{4b} , R^{5b} , y R^6 son los mismos como o diferentes de entre sí y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ; p^2 representa un número entero de 1 hasta 3, q^2 representa un número entero de 0 hasta 3; y r^2 representa un número entero de 1 hasta 6) con un compuesto representado por la Fórmula [3] o una sal del mismo



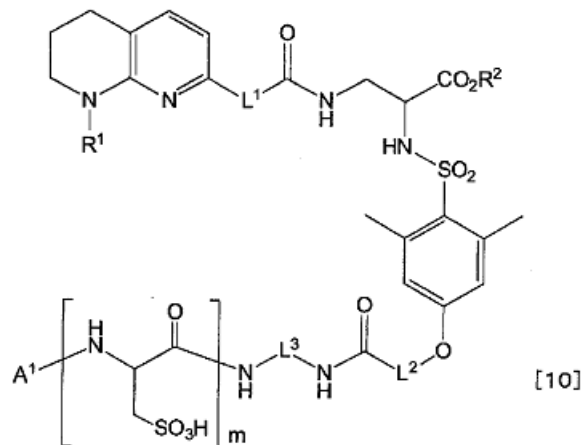
(en la fórmula, L^3 representa un grupo representado por la Fórmula [2c]



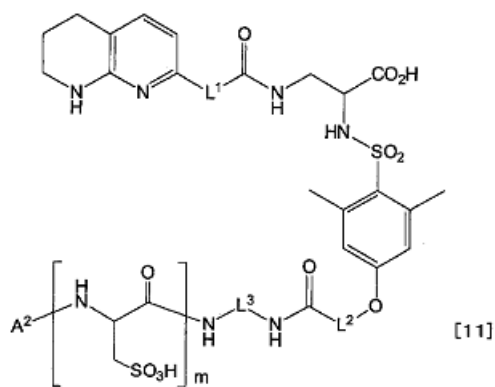
(en la fórmula, R^{3c} , R^{4c} , R^{5c} , y R^{6c} son los mismos como o diferentes de entre sí y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ; p^3 representa un número entero de 1 hasta 3; q^3 representa un número entero de 0 hasta 3; y r^3 representa un número entero de 1 hasta 6); A^1 representa cualquiera de los grupos representados por las Fórmulas [4] a [9]



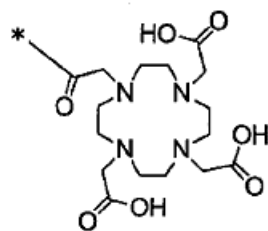
(en las fórmulas, * representa una posición de unión;
y los R⁷ son los mismos como o diferentes de entre sí y representan
un grupo protector carboxilo); y m representa un número entero
de 1 hasta 3)) para así obtener un compuesto representado por la
Fórmula [10] o una sal del mismo;



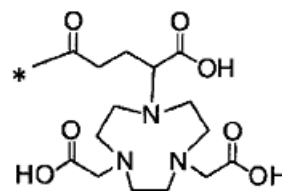
(en la fórmula, R^1 , R^2 , L^1 , L^2 , L^3 , A^1 , y m tienen la misma definición como R^1 , R^2 , L^1 , L^2 , L^3 , A^1 , y m descrito anteriormente); y (2) una etapa de desprotección del compuesto representado por la Fórmula [10] o una sal del mismo,



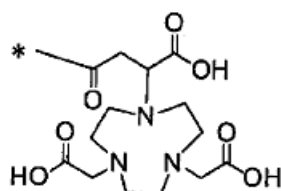
(en la fórmula, A^2 representa cualquiera de los grupos representados por las Fórmulas [12] a [17])



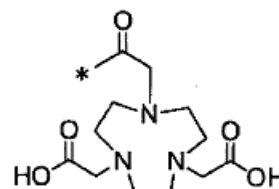
[12]



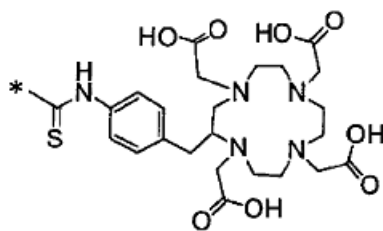
[13]



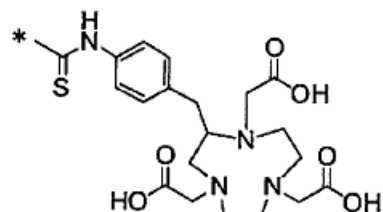
[14]



[15]



[16]

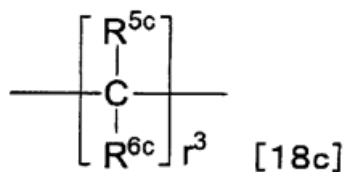


[17]

(en las fórmulas, * representa una posición de unión);
y L¹, L², L³, y m tienen la misma definición como L¹, L², L³, y m
descrito anteriormente).

5 2. El método de manufacturación descrito en 1, en el
cual R² es un grupo alquilo C₁₋₆ el cual puede ser sustituido o
un grupo bencilo el cual puede ser sustituido.

3. El método de manufacturación descrito en 1 o 2, en
el cual L³ es un grupo representado por la Fórmula [18c]



(en la fórmula, R^{5c} y R^{6c} pueden ser el mismo o diferente de entre sí y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ; y r^3 representa un número entero de 1 hasta 6).

4. El método de manufacturación descrito en cualquiera de 1 a 3, en el cual L^1 es un grupo representado por la Fórmula [18a]



(en la fórmula, R^{5a} y R^{6a} son los mismos como o diferentes de entre sí y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ; y r^1 representa un número entero de 1 hasta 6).

5. El método de manufacturación descrito en cualquiera de 1 a 4, en el cual L^2 es un grupo representado por la Fórmula [18b]



(en la fórmula, R^{5b} y R^{6b} son los mismos como o diferentes de entre sí y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ; y r^2 representa un número entero de 1 hasta 6).

6. El método de manufacturación descrito en cualquiera de 1 a 5, en el cual R^1 es un átomo de hidrógeno, un grupo alcóxicarbonilo C_{1-6} el cual puede ser sustituido, un grupo

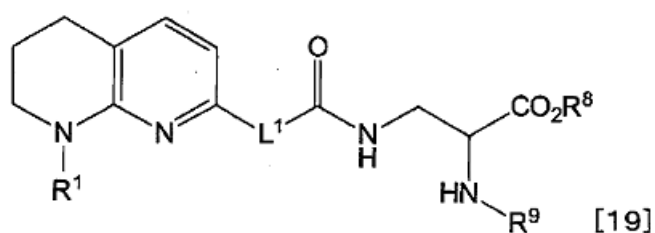
arilsulfonilo el cual puede ser sustituido, o un grupo sulfonilo heterocíclico el cual puede ser sustituido.

7. El método de manufacturación descrito en cualquiera de 1 a 6, en el cual R^7 es un grupo alquilo C_{1-6} el cual puede ser sustituido o un grupo bencilo el cual puede ser sustituido.

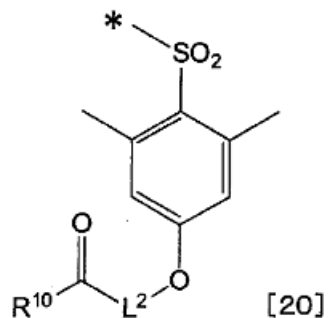
8. El método de manufacturación descrito en cualquiera de 1 a 7, en el cual la etapa de desprotección es una etapa de desprotección usando un ácido.

9. Un método para manufacturar un complejo de metal, que comprende una etapa de hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula [11] o una sal del mismo obtenida por el método de manufacturación descrito en cualquiera de 1 a 7 con un ion de metal.

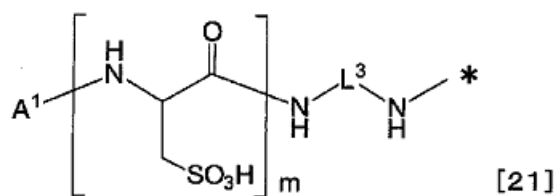
10. Un compuesto representado por la Fórmula [19] o una sal del mismo



(en la fórmula, R^8 representa un grupo alquilo C_{2-6} el cual puede ser sustituido o un grupo bencilo el cual puede ser sustituido; R^9 representa un átomo de hidrógeno, un grupo protector amino, o un grupo representado por la Fórmula [20]



(en la fórmula, * representa una posición de unión; R¹⁰ representa un grupo hidroxilo o un grupo representado por la Fórmula [21]

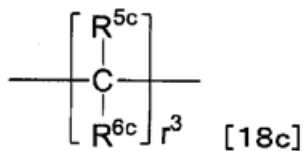


5

(en la fórmula, *, L³, A¹, y m tienen la misma definición como *, L³, A¹, y m descrito anteriormente); y L² tiene la misma definición como L² descrito anteriormente); y R¹ y L¹ tienen la misma definición como R¹ y L¹ descrito anteriormente).

10 11. El compuesto descrito en 10 o una sal del mismo, en el cual R⁸ es un grupo alquilo C₂₋₆ el cual puede ser sustituido.

12. El compuesto descrito en 10 u 11 o una sal del mismo, en el cual L³ es un grupo representado por la Fórmula [18c]



15

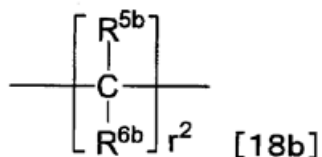
(en la fórmula, R^{5c} , R^{6c} , y r^3 tienen la misma definición como R^{5c} , R^{6c} , y r^3 descrito anteriormente).

13. El compuesto descrito en cualquiera de 10 a 12 o una sal del mismo, en el cual L^1 es un grupo representado por la
5 Fórmula [18a]



(en la fórmula, R^{5a} , R^{6a} , y r^1 tienen la misma definición como R^{5a} , R^{6a} , y r^1 descrito anteriormente).

14. El compuesto descrito en cualquiera de 10 a 13 o
10 una sal del mismo, en el cual L^2 es un grupo representado por la Fórmula [18b]



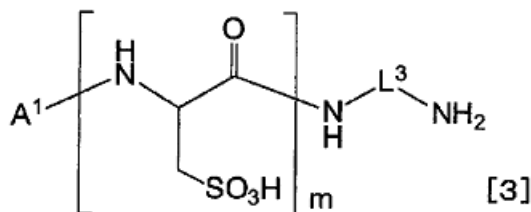
(en la fórmula, R^{5b} , R^{6b} , y r^2 tienen la misma definición como R^{5b} , R^{6b} , y r^2 descrito anteriormente).

15 15. El compuesto descrito en cualquiera de 10 a 14 o una sal del mismo, en el cual R^1 es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxycarbonilo C_{1-6} el cual puede ser sustituido, un grupo arilsulfonilo el cual puede ser sustituido, o un grupo sulfonilo heterocíclico el cual puede ser sustituido.

20 16. El compuesto descrito en cualquiera de 10 a 15 o una sal del mismo, en el cual R^7 es un grupo alquilo C_{1-6} el cual

puede ser sustituido o un grupo bencilo el cual puede ser sustituido.

17. Un compuesto representado por la Fórmula [3] o una sal del mismo



5

(en la fórmula, L^3 , A^1 , y m tienen la misma definición como L^3 , A^1 , y m descrito anteriormente).

18. El compuesto descrito en 17 o una sal del mismo, en el cual R^7 es un grupo alquilo C_{1-6} el cual puede ser sustituido o un grupo bencilo el cual puede ser sustituido.

De conformidad con el método de manufacturación de la presente invención, es posible obtener sustancialmente un compuesto novedoso que contiene nitrógeno que tiene alta pureza óptica o una sal del mismo en una manera simple a través de etapas cortas. Además, el intermediario de manufacturación de la presente invención es útil como un intermediario de un compuesto novedoso que contiene nitrógeno o una sal del mismo.

15

Breve Descripción de las Figuras

La Figura 1 muestra resultados muestra los resultados obtenidos por imagen de un tumor de expresión de integrina por PET usando ^{64}Cu -(compuesto A).

20

La Figura 2 muestra los resultados obtenidos por imagen

de un tumor de expresión de integrina por PET usando $[^{64}\text{Cu}]$ -(compuesto B).

La Figura 3 muestra los resultados obtenidos por imagen de un tumor de expresión de integrina usando una cámara gamma.

5 La Figura 4 muestra los resultados obtenidos por imagen de un tumor de expresión de integrina en un modelo de tumor intracraneal.

La Figura 5 muestra una tendencia de concentración de radioactividad en la sangre de un mono para el cual se usa $[^{111}\text{In}]$ -(compuesto A).

La Figura 6 muestra los resultados obtenidos realizando temporalmente imagen plana en un mono para el cual se usa $[^{111}\text{In}]$ -(compuesto A).

Descripción Detallada de la Invención

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

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

Un grupo alquilo C_{1-6} significa un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado tal como un grupo etilo, metilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, 2-metilbutilo, 2-pentilo, 3-pentilo, o hexilo.

25 Un grupo alquilo C_{2-6} significa un grupo alquilo C_{2-6}

lineal o ramificado tal como un grupo etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, 2-metilbutilo, 2-pentilo, 3-pentilo, o hexilo.

Un grupo cicloalquilo C_{3-8} significa un grupo
 5 cicloalquilo C_{3-8} tal como un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

Un grupo arilo significa un grupo arilo C_{6-13} tal como un grupo fenilo, naftilo, o fluorenilo.

Un grupo Ar alquilo C_{1-6} significa un grupo Ar alquilo
 10 C_{6-10} o C_{1-6} tal como un grupo bencilo, difenilmetilo, tritilo, fenetilo, 2-fenilpropilo, 3-fenilpropilo, o naftilmetilo.

Un grupo alcoxi C_{1-6} significa un grupo alquiloxi C_{1-6}
 lineal, cíclico, o ramificado tal como un grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ciclopropoxi, butoxi, isobutoxi,
 15 sec-butoxi, terc-butoxi, ciclobutoxi, pentiloxi, o hexiloxi.

Un grupo alcoxi C_{1-6} o alquilo C_{1-6} significa un grupo alquiloxi C_{1-6} o alquilo C_{1-6} tal como un grupo metoximetilo o 1-etoxietilo.

Un grupo alquilamino C_{1-6} significa un grupo alquilamino
 20 C_{1-6} lineal, ramificado o cíclico tal como un grupo metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, ciclopropilamino, butilamino, sec-butilamino, terc-butilamino, ciclobutilamino, pentilamino, ciclopentilamino, hexilamino, o ciclohexilamino.

Un grupo di(alquil C_{1-6})amino significa un grupo
 25 di(alquil C_{1-6})amino lineal, ramificado, o cíclico tal como un

grupo dimetilamino, dietilamino, dipropilamino,
 diisopropilamino, dibutilamino, di(terc-butil)amino,
 dipentilamino, dihexilamino, (etil)(metil)amino,
 (metil)(propil)amino, (ciclopropil)(metil)amino,
 5 (ciclobutil)(metil)amino, o (ciclohexil)(metil)amino. Un grupo
 alcanilo C_{2-6} significa un grupo alcanilo C_{2-6} lineal o ramificado
 tal como un grupo acetilo, propionilo, valerilo, isovalerilo, o
 pivaloilo.

Un grupo aroilo significa un grupo arilo C_{6-10} tal como
 10 un grupo benzoilo o naftoilo. Un grupo carbonilo heterocíclico
 significa un grupo carbonilo heterocíclico monocíclico o
 bicíclico tal como un grupo furoilo, tenoilo,
 pirrolidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo,
 piperazinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, o
 15 piridinilcarbonilo.

Un grupo acilo significa un grupo formilo, un grupo
 alcanilo C_{2-6} , un grupo aroilo, un grupo carbonilo heterocíclico.

Un grupo alcoxicarbonilo C_{1-6} significa un grupo
 alcquilocarbonilo C_{1-6} lineal o ramificado tal como un grupo
 20 metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo,
 terc-butoxicarbonilo, o 1,1-dimetilpropoxicarbonilo.

Un grupo Ar alcoxicarbonilo Ar C_{1-6} significa un grupo
 Ar alquilocarbonilo C_{1-6} o C_{6-13} tal como un grupo
 benciloxicarbonilo, fenetilocarbonilo, o
 25 fluorenilmetiloxicarbonilo.

Un grupo ariloxicarbonilo significa un grupo ariloxicarbonilo C_{6-10} tal como un grupo feniloxicarbonilo o naftiloxicarbonilo.

Un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} significa un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} tal como un grupo metilsulfonilo, etilsulfonilo, o propilsulfonilo.

Un grupo arilsulfonilo significa un grupo arilsulfonilo C_{6-10} tal como un grupo bencensulfonilo, p-toluensulfonilo, o naftalensulfonilo.

Un grupo alquilsulfoniloxi C_{1-6} significa un grupo alquilsulfoniloxi C_{1-6} tal como un grupo metilsulfoniloxi o etilsulfoniloxi. Un grupo arilsulfoniloxi significa un grupo arilsulfoniloxi C_{6-10} tal como un grupo bencensulfoniloxi o p-toluensulfoniloxi.

Un grupo sulfonilo heterocíclico significa un grupo sulfonilo heterocíclico monocíclico o bicíclico tal como un piperidinsulfonilo, piridinsulfonilo, quinolinsulfonilo, dihidrobenzofuransulfonilo, benzofuransulfonilo, cromansulfonilo, y cromensulfonilo.

Un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno monocíclico significa un grupo heterocíclico monocíclico que contiene solamente átomos de nitrógeno como heteroátomos que forman el anillo, tal como un grupo aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, piperidilo, tetrahidropiridilo, dihidropiridilo, piridilo,

homopiperidinilo, octahidroazocinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piperazinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, homopiperazinilo, triazolilo, o tetrazolilo.

5 Un grupo heterocíclico que contiene oxígeno monocíclico significa un grupo heterocíclico monocíclico que contiene solamente átomos de oxígeno como heteroátomos que forman el anillo, tal como un grupo oxetanilo, tetrahidrofuranilo, furanilo, tetrahidropiranilo, piranilo, 1,3-dioxanilo, o
10 1,4-dioxanilo.

 Un grupo heterocíclico que contiene azufre monocíclico significa un grupo heterocíclico monocíclico que contiene solamente átomos de azufre como heteroátomos que forman el anillo, tal como un grupo tienilo. Un grupo heterocíclico que contiene
15 oxígeno-nitrógeno monocíclico significa un grupo heterocíclico monocíclico que contiene solamente átomos de nitrógeno y átomos de oxígeno como heteroátomos que forman el anillo, tal como un grupo oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, morfolinilo, o oxazepanilo.

20 Un grupo heterocíclico que contiene azufre-nitrógeno monocíclico significa un grupo heterocíclico monocíclico que contiene solamente átomos de nitrógeno y átomos de azufre como heteroátomos que forman el anillo, tal como un grupo tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, monomorfolinilo,
25 1-oxidotiomorfolinilo, o 1,1-dioxidotiomorfolinilo.

Un grupo heterocíclico monocíclico significa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno monocíclico, un grupo heterocíclico que contiene oxígeno monocíclico, un grupo heterocíclico que contiene azufre monocíclico, un grupo
 5 heterocíclico que contiene oxígeno-nitrógeno monocíclico, o un grupo heterocíclico que contiene azufre-nitrógeno monocíclico.

Un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno bicíclico significa un grupo heterocíclico bicíclico que contiene solamente átomos de nitrógeno como heteroátomos que forman el anillo, tal
 10 como un grupo indolinilo, indolilo, isoindolinilo, isoindolilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, pirazolopiridinilo, quinolilo, tetrahydroquinolinilo, quinolilo, tetrahydroisoquinolinilo, isoquinolinilo, quinolidinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo,
 15 dihydroquinoxalinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, purinilo, fteridinilo, o quinuclidinilo.

Un grupo heterocíclico que contiene oxígeno bicíclico significa un grupo heterocíclico bicíclico que contiene solamente átomos de oxígeno como heteroátomos que forman el anillo, tal como
 20 un grupo dihydrobenzofuranilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, dihydrobenzofuranilo, cromanilo, cromenilo, isocromanilo, cromanilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,3-benzodioxanilo, o 1,4-benzodioxanilo.

Un grupo heterocíclico que contiene azufre bicíclico
 25 significa un grupo heterocíclico bicíclico que contiene solamente

átomos de azufre como heteroátomos que forman el anillo, tal como un grupo 2,3-dihidrobenzotienilo o benzotienilo. Un grupo heterocíclico que contiene oxígeno-nitrógeno bicíclico significa un grupo heterocíclico bicíclico que contiene solamente átomos de nitrógeno y átomos de oxígeno como heteroátomos que forman el anillo, tal como un grupo benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzomorfolinilo, dihidropiranopiridilo, dioxopirrolidilo, fluoropiridinilo, dihidrodioxinopiridilo, o dihidropiridooxazinilo.

Un grupo heterocíclico que contiene azufre-nitrógeno bicíclico significa un grupo heterocíclico bicíclico que contiene solamente átomos de nitrógeno y átomos de azufre como heteroátomos que forman el anillo, tal como un grupo benzotiazolilo, bencisotiazolilo, o benzotiadiazolilo.

Un grupo heterocíclico bicíclico significa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno bicíclico, un grupo heterocíclico que contiene oxígeno bicíclico, un grupo heterocíclico que contiene azufre bicíclico, un grupo heterocíclico que contiene oxígeno-nitrógeno bicíclico, o un grupo heterocíclico que contiene azufre-nitrógeno bicíclico.

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

Un grupo sililo significa un grupo trialkilsililo tal como un grupo trimetilsililo, trietilsililo, o tributilsililo.

Un grupo protector amino incluye todos los grupos que

pueden ser usados como un grupo protector amino general, y ejemplos de los mismos incluyen aquellos descritos en W. Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4^{ta}. edición, pp. 696-926, 2007, John Wiley & Sons, INC. Específicamente, ejemplos del grupo protector amino incluyen un grupo Ar alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆, un grupo acilo, un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₆, un grupo Ar alcoxicarbonilo C₁₋₆, un grupo ariloxicarbonilo, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, un grupo sulfonilo heterocíclico, un grupo arilsulfonilo, un grupo sililo, y similares. Estos grupos pueden ser sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo de sustituyentes A.

Grupo sustituyente A: un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino el cual puede ser protegido, un grupo hidroxilo el cual puede ser protegido, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo arilo, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo alquilamino C₁₋₆, un grupo di(alquil C₁₋₆)amino, un grupo heterocíclico, y un grupo oxi.

Un grupo protector carboxilo incluye todos los grupos que pueden ser usados como un grupo protector-grupo carboxilo general, y ejemplos de los mismos incluyen aquellos descritos en W. Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4^{ta} edición, pp. 533-646, 2007, John Wiley & Sons, INC. Ejemplos específicos del grupo protector carboxilo incluyen un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo arilo, un grupo bencilo, un grupo Ar alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆, un grupo sililo, y

similares. Estos grupos pueden ser sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo de sustituyentes A. Un grupo protector hidroxilo incluye todos los grupos que pueden ser usados como un grupo protector-grupo hidroxilo general, y
5 ejemplos de los mismos incluyen aquellos descritos en W. Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4^{ta} edición, pp. 16-299, 2007, John Wiley & Sons, INC. Ejemplos específicos del grupo protector hidroxilo incluyen un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo Ar alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆, un grupo acilo,
10 un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₆, un grupo Ar alcoxicarbonilo C₁₋₆, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, un grupo arilsulfonilo, un grupo sililo, un grupo tetrahidrofuranilo, un grupo tetrahidropiranilo, y similares. Estos grupos pueden ser sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados a partir
15 del grupo de sustituyentes A.

Ejemplos de un grupo saliente incluyen un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfoniloxi C₁₋₆, un grupo arilsulfoniloxi, y similares. El grupo alquilsulfoniloxi C₁₋₆ y el grupo arilsulfoniloxi pueden ser sustituidos con uno o más
20 sustituyentes seleccionados a partir del grupo de sustituyentes A.

Ejemplos de hidrocarburos halogenados incluyen cloruro de metileno, cloroformo, dicloroetano, y similares.

Ejemplos de éteres incluyen dietiléter,
25 diisopropiléter, dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dimetiléter

de etilenglicol, dimetiléter de dietilenglicol, dietiléter de dietilenglicol, y similares.

Ejemplos de alcoholes incluyen metanol, etanol, propanol, 2-propanol, butanol, 2-metil-2-propanol, y similares.

5 Ejemplos de ésteres incluyen acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo, y similares.

Ejemplos de amidas incluyen N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, y similares.

Ejemplos de nitrilos incluyen acetonitrilo,
10 propionitrilo, y similares.

Ejemplos de una base inorgánica incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de lito, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, carbonato hidrógeno de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de litio,
15 carbonato de cesio, y similares. Ejemplos de una base orgánica incluyen trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno (DBU), 4-dimetilaminopiridina, piridina, imidazol, N-metilimidazol, N-metilmorfolina, y similares.

20 Ejemplos de la sal del compuesto representado por la Fórmula [1], [3], [10], [11], o [19] incluyen una sal en general conocida en un grupo básico tal como un grupo amino y en un grupo ácido tal como un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo. Ejemplos de la sal en un grupo básico incluyen una sal con un ácido mineral
25 tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, y

ácido sulfúrico; una sal con un ácido carboxílico orgánico tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido aspártico, ácido tricloroacético, y ácido trifluoroacético; y una sal con un ácido sulfónico tal como ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido mesitilensulfónico, y ácido naftalensulfónico. Ejemplos de la sal en un grupo ácido incluyen una sal con un metal álcali tal como litio, sodio, y potasio; una sal con un metal álcali tal como litio, sodio, y potasio; una sal con un metal alcalinotérreo tal como potasio y magnesio; una sal de amonio; una sal con una base orgánica que contiene nitrógeno tal como trimetilamina, trietilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dietilamina, diciclohexilamina, procaína, dibencilamina, N-bencil- β -fenetilamina, 1-efenamina, y N,N'-dibenciletilendiamina; y similares.

Entre las sales anteriores, las sales farmacológicamente aceptables son ejemplificadas con sales preferidas.

Ejemplos de un metal de ion de metal y un complejo de metal incluyen un metal paramagnético, un metal absorbente de rayos-X, un metal radioactivo, y similares.

En casos donde un complejo de metal se usa como un agente de tratamiento para diagnóstico o tratamiento, ejemplos del

complejo de metal incluyen los siguientes complejos de metal de conformidad con el uso de los mismos.

Ejemplos del complejo de metal usados en un agente de tratamiento para diagnóstico de resonancia magnética nuclear o
 5 similares incluyen complejos que contienen un ion de metal paramagnético (por ejemplo, un ion de un metal seleccionado a partir del grupo que consiste de Co, Mn, Cu, Cr, Ni, V, Au, Fe, Eu, Gd, Dy, Tb, Ho, y Er) como un componente de metal.

Ejemplos del complejo de metal usado en un agente de
 10 tratamiento para diagnóstico de rayos-X o similares incluyen complejos que contienen un ion de metal absorbente de rayos-X (por ejemplo, un ion de un metal seleccionado a partir del grupo que consiste de Re, Sm, Ho, Lu, Pm, Y, Bi, Pb, Os, Pd, Gd, La, Au, Yb, Dy, Cu, Rh, Ag, y Ir) como un componente de metal.

15 Ejemplos del complejo de metal usado en un agente de tratamiento para radiodiagnóstico, tratamiento, o similares incluyen complejos que contienen un ion de metal radioactivo no citotóxico (por ejemplo, un ion de un metal seleccionado a partir del grupo que consiste de un complejo de aluminio ^{18}F , un complejo
 20 de galio ^{18}F , un complejo de indio ^{18}F , un complejo de lutenio ^{18}F , un complejo de talio ^{18}F , ^{44}Sc , ^{47}Sc , ^{51}Cr , $^{52\text{m}}\text{Mn}$, ^{55}Co , ^{57}Co , ^{58}Co , ^{52}Fe , ^{59}Fe , ^{60}Co , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{72}As , ^{72}Se , ^{73}Se , ^{75}Se , ^{76}As , ^{82}Rb , ^{82}Sr , ^{85}Sr , ^{89}Sr , ^{89}Zr , ^{86}Y , ^{87}Y , ^{90}Y , ^{95}Tc , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{103}Ru , ^{103}Pd , ^{105}Rh , ^{109}Pd , ^{111}In , $^{114\text{m}}\text{In}$, $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{111}Ag , $^{113\text{m}}\text{In}$, ^{140}La , ^{149}Pm , ^{149}Tb , ^{152}Tb ,
 25 ^{155}Tb , ^{161}Tb , ^{153}Sm , ^{159}Gd , ^{165}Dy , ^{166}Dy , ^{166}Ho , ^{165}Er , ^{169}Yb , ^{175}Yb , ^{177}Lu ,

^{186}Re , ^{188}Re , ^{192}Ir , ^{197}Hg , ^{198}Au , ^{199}Au , ^{201}Tl , ^{203}Hg , ^{211}At , ^{212}Bi , ^{212}Pb , ^{213}Bi , ^{217}Bi , ^{223}Ra , ^{225}Ac , y ^{227}Th) como un componente de metal.

En casos donde un complejo de metal se usa como un agente de tratamiento para radiodiagnóstico, como un metal, un metal radioactivo no citotóxico puede ser usado. Ejemplos del metal radioactivo no citotóxico incluyen un núclido que emite rayos gamma y un núclido que emite positrón. Ejemplos específicos de los mismos incluyen un complejo de aluminio ^{18}F , un complejo de galio ^{18}F , un complejo de indio ^{18}F , un complejo de lutitio ^{18}F , complejo de talio ^{18}F , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In , $^{113\text{m}}\text{In}$, $^{114\text{m}}\text{In}$, ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{82}Rb , ^{86}Y , ^{87}Y , ^{152}Tb , ^{155}Tb , ^{201}Tl , ^{51}Cr , ^{52}Fe , ^{57}Co , ^{58}Co , ^{60}Co , ^{82}Sr , ^{85}Sr , ^{197}Hg , ^{44}Sc , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{89}Zr , y similares.

En casos donde un complejo de metal se usa como un agente de tratamiento para radioterapia, como un metal, un metal radioactivo citotóxico puede ser usado.

Ejemplos del metal radioactivo citotóxico incluyen un núclido que emite rayos α y un núclido que emite rayos β . Ejemplos específicos de los mismos incluyen ^{90}Y , $^{114\text{m}}\text{In}$, $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{186}Re , ^{188}Re , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{59}Fe , ^{89}Sr , ^{98}Au , ^{203}Hg , ^{212}Pb , ^{165}Dy , ^{103}Ru , ^{149}Tb , ^{161}Tb , ^{212}Bi , ^{166}Ho , ^{165}Er , ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{213}Bi , ^{223}Ra , ^{225}Ac , ^{227}Th , y similares.

El tratamiento significa diagnóstico o tratamiento de varias enfermedades.

El diagnóstico significa un proceso para determinar si una cierta enfermedad es una enfermedad de interés o determinar el estado de una enfermedad de interés.

El tratamiento significa el mejoramiento del estado de una enfermedad de interés, la inhibición del proceso de una enfermedad de interés, o similares.

El agente de tratamiento significa una sustancia
5 administrada por el procedimiento.

R^1 es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxycarbonilo C_{1-6} el cual puede ser sustituido, un grupo sulfonilo heterocíclico el cual puede ser sustituido, o un grupo arilsulfonilo el cual puede ser sustituido, más preferiblemente
10 un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxycarbonilo C_{1-6} el cual puede ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo de sustituyentes A, un grupo sulfonilo heterocíclico el cual puede ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo de sustituyentes A, o un grupo
15 arilsulfonilo el cual puede ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo de sustituyentes A, y aún más preferiblemente un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxycarbonilo C_{1-6} , un grupo pentametildihidrobenzofuran-5-sulfonilo, o un grupo
20 pentametilcroman-6-sulfonilo.

R^2 es preferiblemente un grupo alquilo C_{1-6} el cual puede ser sustituido o un grupo bencilo el cual puede ser sustituido, más preferiblemente un grupo alquilo C_{1-6} el cual puede ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir del
25 grupo de sustituyentes A o un grupo bencilo el cual puede ser

sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo de sustituyentes A, aún más preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₆ el cual puede ser sustituido con un átomo de halógeno o un grupo bencilo el cual puede ser sustituido con uno o más grupos
5 seleccionados a partir de un átomo de halógeno, un grupo nitro, y un grupo alcoxi C₁₋₆, y particularmente de manera preferible un grupo alquilo C₁₋₆ el cual puede ser sustituido con un átomo de halógeno.

R^{3a} es preferiblemente un átomo de hidrógeno. R^{3b} es
10 preferiblemente un átomo de hidrógeno.

R^{3c} es preferiblemente un átomo de hidrógeno.

R^{4a} es preferiblemente un átomo de hidrógeno. R^{4b} es
preferiblemente un átomo de hidrógeno.

R^{4c} es preferiblemente un átomo de hidrógeno.

15 R^{5a} es preferiblemente un átomo de hidrógeno.

R^{5b} es preferiblemente un átomo de hidrógeno.

R^{5c} es preferiblemente un átomo de hidrógeno.

R^{6a} es preferiblemente un átomo de hidrógeno.

R^{6b} es preferiblemente un átomo de hidrógeno.

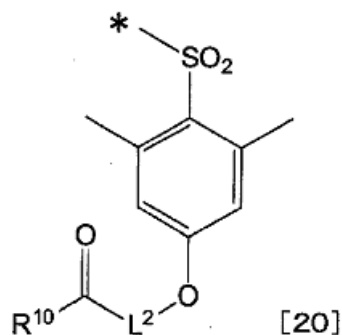
20 R^{6c} es preferiblemente un átomo de hidrógeno.

R⁷ es preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₆ el cual puede ser sustituido o un grupo bencilo el cual puede ser sustituido, más preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₆ el cual puede ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir del
25 grupo de sustituyentes A o un grupo bencilo el cual puede ser

sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo de sustituyentes A, aún más preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₆ el cual puede ser sustituido con un átomo de halógeno o un grupo bencilo el cual puede ser sustituido con uno o más grupos seleccionados a partir de un átomo de halógeno, un grupo nitro,
5 y un grupo alcoxi C₁₋₆, y particularmente de manera preferible un grupo alquilo C₁₋₆ el cual puede ser sustituido con un átomo de halógeno.

R⁸ es preferiblemente un grupo alquilo C₂₋₆ el cual puede ser sustituido, un grupo alquilo C₂₋₆ el cual puede ser sustituido
10 con uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo de sustituyentes A, o un grupo bencilo el cual puede ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo de sustituyentes A, aún más preferiblemente un grupo alquilo C₂₋₆ el
15 cual puede ser sustituido con un átomo de halógeno o un grupo bencilo el cual puede ser sustituido con uno o más grupos seleccionados a partir de un átomo de halógeno, un grupo nitro, y un grupo alcoxi C₁₋₆, y todavía más preferiblemente un grupo alquilo C₂₋₆.

20 R⁹ es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo representado por la Fórmula [20].



(En la fórmula, *, R^{10} , y L^2 tienen la misma definición como *, R^{10} , y L^2 descrito anteriormente).

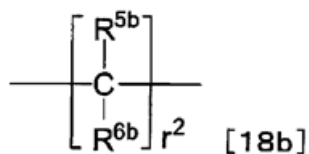
En casos donde R^9 es un grupo protector amino, el grupo protector amino es preferiblemente un grupo alquilo C_{1-6} el cual puede ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo de sustituyentes A, un grupo alcoxycarbonilo C_{1-6} el cual puede ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo de sustituyentes A, o un grupo Ar alcoxycarbonilo C_{1-6} el cual puede ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo de sustituyentes A, y más preferiblemente un grupo bencilo, un grupo terc-butoxicarbonilo, un grupo benciloxycarbonilo, o un grupo 9-fluorenilmetiloxycarbonilo.

L^1 es preferiblemente un grupo representado por la Fórmula [18a].



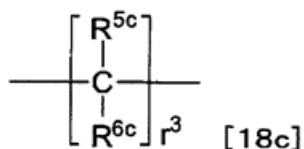
(En la fórmula, R^{5a} , R^{6a} , y r^1 tienen la misma definición como R^{5a} , R^{6a} , y r^1 descrito anteriormente).

L^2 es preferiblemente un grupo representado por la
Fórmula [18b].



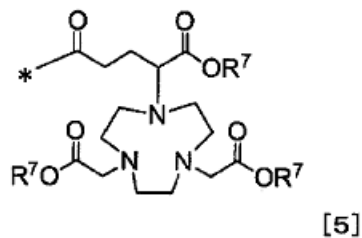
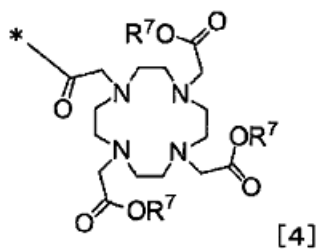
(En la fórmula, R^{5b} , R^{6b} , y r^2 tienen la misma definición
5 como R^{5b} , R^{6b} , y r^2 descrito anteriormente).

L^3 es preferiblemente un grupo representado por la
Fórmula [18c].



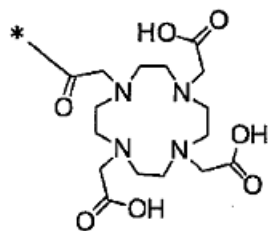
(En la fórmula, R^{5c} , R^{6c} , y r^3 tienen la misma definición
10 como R^{5c} , R^{6c} , y r^3 descrito anteriormente).

A^1 es preferiblemente un grupo representado por la
Fórmula [4] o [5].

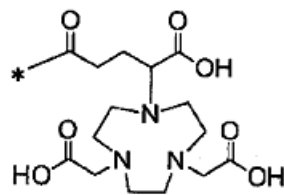


(En la fórmula, * y R^7 tienen la misma definición como
15 * y R^7 descrito anteriormente).

A^2 es preferiblemente un grupo representado por la
Fórmula [12] o [13].



[12]



[13]

(En la fórmula, * tiene la misma definición como * descrito anteriormente).

m es preferiblemente 1 o 2.

5 p^1 es preferiblemente 1 o 2.

p^2 es preferiblemente 1 o 2.

p^3 es preferiblemente 1 o 2.

q^1 es preferiblemente 0 o 1 y más preferiblemente 0.

q^2 es preferiblemente 0 o 1 y más preferiblemente 0.

10 q^3 es preferiblemente 0 o 1 y más preferiblemente 0.

r^1 es preferiblemente un número entero de 3 a 5, más preferiblemente 3 o 4, y aún más preferiblemente 4.

r^2 es preferiblemente un número entero de 2 a 4, más preferiblemente 3 o 4, y aún más preferiblemente 3.

15 r^3 es preferiblemente un número entero de 2 a 4, más preferiblemente 2 o 3, y aún más preferiblemente 2.

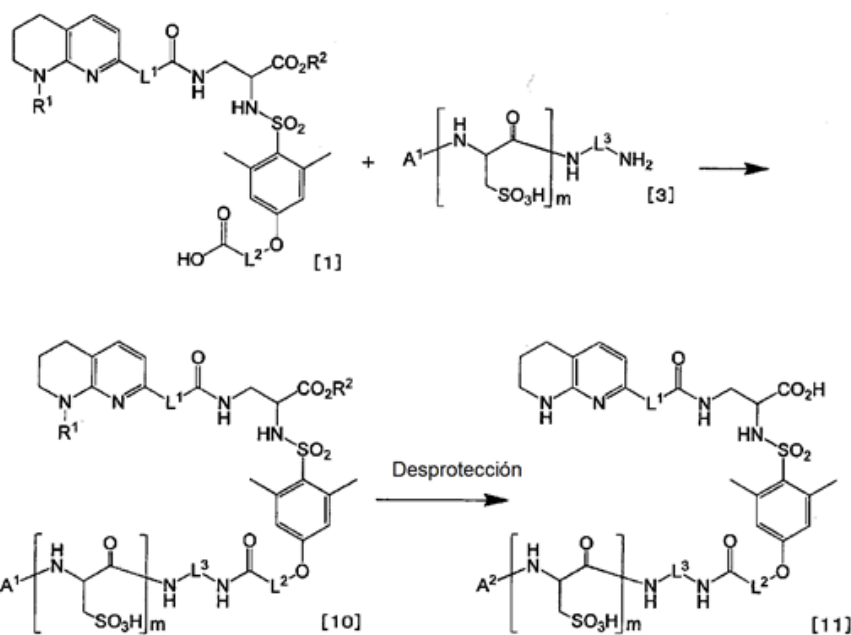
Como el metal radioactivo no citotóxico, desde el punto de vista de la vida útil, la energía de radiación, la facilidad de una reacción de etiquetación, y similares, un complejo de aluminio ^{18}F , ^{111}In , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{64}Cu , y ^{89}Zr son preferibles.

Como el metal radioactivo citotóxico, a partir del punto

de vista de la vida útil, la energía de radiación, la facilidad de una reacción de etiquetación, y la estabilidad del complejo, ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{90}Y , ^{153}Sm , ^{166}Ho , ^{177}Lu , y ^{225}Ac son preferibles.

Después, se describirá el método de manufacturación de la presente invención.

Método de manufacturación 1



(En las fórmulas, R^1 , R^2 , L^1 , L^2 , L^3 , A^1 , A^2 , y m tienen la misma definición como R^1 , R^2 , L^1 , L^2 , L^3 , A^1 , A^2 , y m descrito anteriormente).

(1)

Realizando una reacción entre el compuesto representado por la Fórmula [1] y el compuesto representado por la Fórmula [3] en la presencia de un agente de condensación y en la presencia o ausencia de una base, el compuesto representado por la Fórmula

[10] puede ser manufacturado. Esta reacción puede ser realizada por los métodos descritos, por ejemplo, en Bioconjugate Chem. Vol. 3, p. 2, 1992, Chemical Reviews, Vol. 97, p. 2243, 1997, y similares.

5 El solvente usado en esta reacción no está particularmente limitado en la medida en que el solvente no afecte la reacción. Ejemplos del solvente incluyen éteres, ésteres, hidrocarburos halogenados, nitrilos, amidas, alcoholes, y agua, y estos solventes pueden ser usados siendo mezclados en conjunto.

10 Como el solvente, las amidas son preferibles, y N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, y N-metilpirrolidona son más preferibles. La cantidad del solvente usado no está particularmente limitada, y puede ser mayor que la cantidad del compuesto representado por la Fórmula [1] por un

15 factor de 1 a 1,000 (v/p).

 Ejemplos de la base que es usada como se desea en esta reacción incluyen una base inorgánica y una base orgánica. Como la base, una base orgánica es preferible, y trietilamina o N,N-diisopropiletilamina es más preferible. La cantidad de la base

20 usada puede ser mayor que la cantidad del compuesto representado por la Fórmula [1] por un factor de 1 a 50 en términos de mol, y preferiblemente mayor que la cantidad del compuesto por un factor de 1 a 10 en términos de mol.

 Ejemplos del agente de condensación usado en esta

25 reacción incluyen carbodiimidas tales como

N,N'-diciclohexilcarbodiimida y
 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; carbonilos tales
 como carbonildiimidazol; azidas de ácido tales como azida de
 difenilfosforilo; cianuros de azida tales como cianuro de
 5 dietilfosforilo; carbamatos activos tales como
 2-etoxi-1-etoxycarbonil-1,2-dihidroquinolina; ureas tales como
 hexafluorofosfato de
 O-benzotriazol-1-il-1,1,3,3-tetrametiluronio y
 hexafluorofosfato de
 10 O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio; una sal de
 fosfonio tal como hexafluorofosfato de
 benzotriazol-1-iloxi-trisdimetilaminofosfonio y
 hexafluorofosfato de
 (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio; y similares. Como
 15 el agente de condensación, carbodiimidas o ureas son preferibles,
 y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida,
 hexafluorofosfato de
 O-benzotriazol-1-il-1,1,3,3-tetrametiluronio, y
 hexafluorofosfato de
 20 O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio son más
 preferibles.

Como un método de condensación, después que el compuesto
 representado por la Fórmula [1] y el compuesto representado por
 la Fórmula [3] son mezclados en conjunto, el agente de condensación
 25 puede ser agregado. Como otro método, después de ser activado en

adelante por el agente de condensación, el compuesto representado por la Fórmula [1] puede hacerse reaccionar con el compuesto representado por la Fórmula [3]. Además, es posible usar un éster activo tal como N-hidroxisuccinimida o pentafluorofenol.

5 La cantidad del compuesto representado por la Fórmula [3] usada no está particularmente limitada, y puede ser mayor que la cantidad del compuesto representado por la Fórmula [1] por un factor de 0.5 a 10 en términos de mol.

La temperatura de reacción puede ser -30°C a 100°C, y
10 es preferiblemente 0°C a 50°C. El tiempo de reacción puede ser 1 minuto a 72 horas.

(2)

Desprotegiendo el compuesto representado por la Fórmula [10], el compuesto representado por la Fórmula [11] puede ser
15 manufacturado. Esta reacción puede ser realizada, por ejemplo, por el método descrito en T. W. Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 4^{ta} edición, pp. 696-926, 2007, John Wiley & Sons, INC.

Como el método para desproteger el compuesto
20 representado por la Fórmula [10], desprotegiendo el compuesto usando un ácido, la disminución de la pureza óptica del compuesto representado por la Fórmula [11] puede ser inhibida.

Ejemplos del ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, acético
25 ácido, ácido fórmico, ácido p-toluensulfónico, ácido

trifluorometansulfónico, ácido trifluoroacético, y similares. Entre estos, el ácido clorhídrico, ácido fórmico, y ácido trifluoroacético son preferibles.

La cantidad del ácido usado puede ser igual a, o mayor que la cantidad del compuesto representado por la Fórmula [10] por un factor de 1 (p/p), y es preferiblemente mayor que la cantidad del compuesto por un factor de 1 a 100 (p/p). El ácido puede ser usado individualmente como un solvente, o puede ser usado siendo diluido con un solvente que no afecta la reacción.

10 Método de manufacturación 2

Un complejo del compuesto representado por la Fórmula [11] o una sal del mismo y un metal puede ser manufacturado como abajo, por ejemplo.

Mezclando el compuesto representado por la Fórmula [11] o una sal del mismo con un ion de metal en la presencia de una solución amortiguadora, el complejo puede ser manufacturado.

La solución amortiguadora usada en esta reacción no está particularmente limitada en la medida en que la solución amortiguadora no afecte la reacción. Ejemplos de la solución amortiguadora incluyen una solución amortiguadora de acetato de sodio, una solución amortiguadora de acetato de amonio, una solución amortiguadora de citrato de sodio, y una solución amortiguadora de citrato de amonio.

El pH de la solución amortiguadora está preferiblemente dentro de un intervalo de 3 a 6.

La temperatura de reacción y el tiempo de reacción varían con la combinación del compuesto representado por la Fórmula [11] o una sal del mismo y un metal radioactivo, pero pueden ser de 0°C a 150°C y 5 a 60 minutos respectivamente.

5 El complejo obtenido por el método de manufacturación mencionado anteriormente puede ser aislado y purificado por un método general tal como extracción, cristalización, destilación, o cromatografía en columna.

En los casos donde un metal radioactivo se usa como un
10 metal, el complejo también puede ser manufacturado con base en el método de manufacturación mencionado anteriormente. Considerando el hecho de que el metal radioactivo emite radiación y el hecho de que el metal radioactivo es un metal indicador, es necesario prestar atención a los siguientes puntos.

15 No es preferible prolongar de manera innecesaria el tiempo de reacción, debido a que el compuesto es probable que sea descompuesto debido a radiación. En general, un compuesto etiquetado puede ser obtenido en un rendimiento radioquímico mayor de 80%. Sin embargo, en un caso donde se requiere pureza superior,
20 el compuesto puede ser purificado por un método tal como cromatografía líquida preparativa, TLC preparativa, diálisis, extracción de fase sólida, y/o ultrafiltración.

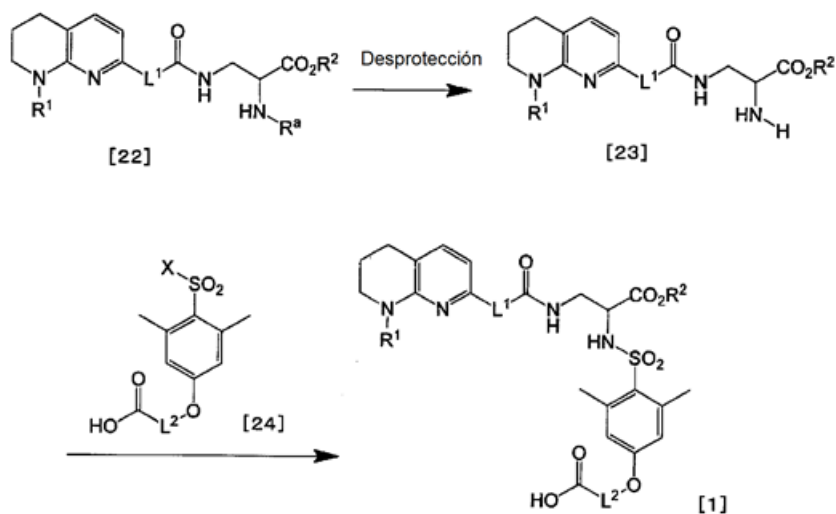
Además, considerando un complejo de fluoruro de metal, el cual es una combinación de un fluoruro y un metal,
25 como un metal, un complejo puede ser manufacturado

realizando una reacción entre el complejo de fluoruro de metal y el compuesto representado por la Fórmula [11] o una sal del mismo. Esta reacción puede ser realizada, por ejemplo, por el método descrito en el documento JP5388355A.

5 Con el fin de inhibir la descomposición causada por radiación, es preferible agregar un aditivo tal como ácido gentísico, ácido ascórbico, alcohol bencílico, tocoferol, ácido gálico, un éster de ácido gálico, o un α -tioglicerol.

10 Después, se describirá el método para manufacturar materias primas para manufacturación.

Método de manufacturación A



(en las fórmulas, X representa un átomo de halógeno; R^a representa un grupo protector amino; y R^1 , R^2 , L^1 , y L^2 tienen la misma definición como R^1 , R^2 , L^1 , y L^2 descrito anteriormente).

Como el compuesto representado por la Fórmula [24], por

ejemplo, se conoce el ácido 4-(4-(clorosulfonil)-3,5-dimetilfenoxi)butanoico.

(1)

Desprotegiendo el grupo protector R^a del compuesto representado por la Fórmula [22], el compuesto representado por la Fórmula [23] puede ser manufacturado. Esta reacción puede ser realizada con base en (2) del Método de manufacturación 1, bajo la condición en la cual el grupo protector amino R¹ y el grupo protector carboxilo R² no son simultáneamente desprotegidos. Por ejemplo, en casos donde el grupo protector amino R¹ y el grupo protector carboxilo R² son grupos protectores que pueden ser desprotegidos bajo las condiciones acídicas, como R^a, se selecciona un grupo protector tal como grupo benciloxicarbonilo que puede ser desprotegido a través de reacción de hidrogenación bajo las condiciones neutrales o un grupo protector tal como un grupo 9-fluoreniloxicarbonilo que puede ser desprotegido bajo las condiciones básicas

(2)

Realizando una reacción entre el compuesto representado por la Fórmula [23] y el compuesto representado por la Fórmula [24] en la presencia de una base, el compuesto representado por la Fórmula [1] puede ser manufacturado.

El solvente usado en esta reacción no está particularmente limitado en la medida en que el solvente no afecte la reacción. Ejemplos del solvente incluyen éteres, ésteres,

hidrocarburos halogenados, nitrilos, y amidas. Estos solventes pueden ser usados siendo mezclados en conjunto. Como el solvente, hidrocarburos halogenados y éteres son preferibles, y cloruro de metileno y tetrahidrofurano son más preferibles. La cantidad del solvente usado no está particularmente limitada, y puede ser mayor que la cantidad del compuesto representado por la Fórmula [23] por un factor de 1 a 1,000 (v/p).

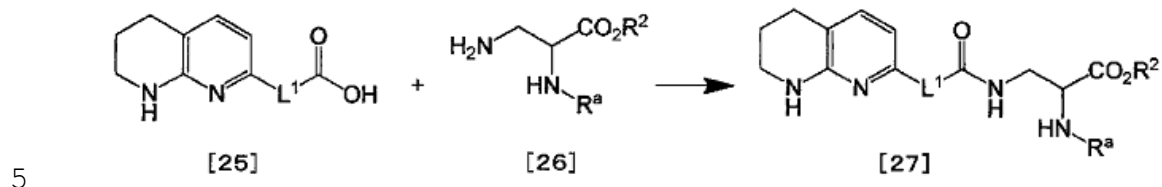
Ejemplos de la base usada en esta reacción incluyen una base inorgánica y una base orgánica. Como la base, carbonato hidrógeno de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, y N-metilimidazol son preferibles, y carbonato hidrógeno de sodio y carbonato de sodio son más preferibles. La cantidad de la base usada puede ser mayor que la cantidad del compuesto representado por la Fórmula [23], por un factor de 1 a 50 en términos de mole, y es preferiblemente mayor que la cantidad del compuesto por un factor de 1 a 10 en términos de mol.

La cantidad del compuesto representado por la Fórmula [24] usada no está particularmente limitada. La cantidad puede ser mayor que la cantidad del compuesto representado por la Fórmula [23] por un factor de 1 a 50 en términos de mole, y es preferiblemente mayor que la cantidad del compuesto por un factor de 1 a 10 en términos de mol.

La temperatura de reacción puede ser -30°C a 100°C , y es preferiblemente 0°C a 50°C . El tiempo de reacción es preferiblemente 1 minuto a 72 horas.

Método de manufacturación Aa

En casos donde R^1 es un átomo de hidrógeno, el compuesto representado por la Fórmula [22] es un compuesto representado por la Fórmula [27].



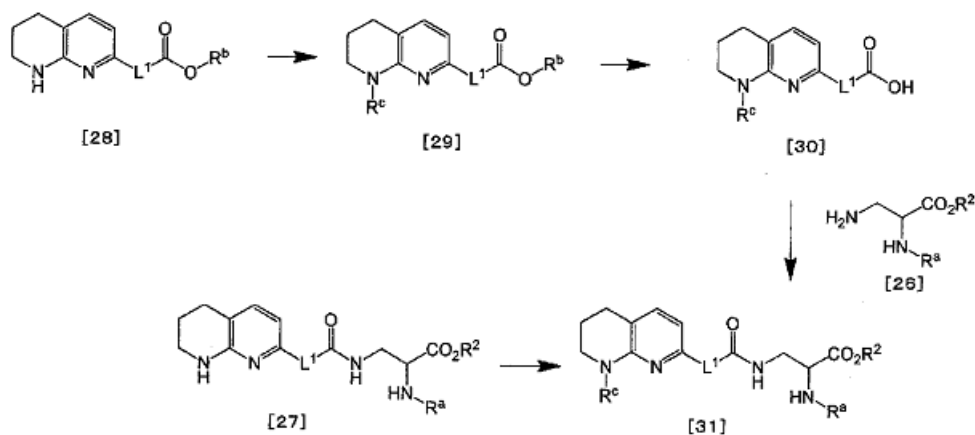
(en las fórmulas, R^a , R^2 , y L^1 tienen la misma definición como R^a , R^2 , y L^1 descrito anteriormente).

Como el compuesto representado por la Fórmula [25], por ejemplo, se conoce el ácido
 10 5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanoico. Como el compuesto representado por la Fórmula [26], por ejemplo, se conoce (S)-terc-butilo 3-amino-2-((benciloxi) carbonil) amino)propanoato.

Realizando una reacción entre el compuesto representado
 15 por la Fórmula [25] y el compuesto representado por la Fórmula [26] en la presencia de un agente de condensación y en la presencia o ausencia de una base, el compuesto representado por la Fórmula [27] puede ser manufacturado. Esta reacción puede ser realizada con base en (1) del Método de manufacturación 1.

20 Método de manufacturación Ab

En casos donde R' es un grupo protector amino, el compuesto representado por la Fórmula [22] es un compuesto representado por la Fórmula [31].



(en las fórmulas, R^b representa un grupo protector carboxilo, R^c representa un grupo protector amino, y R^a , R^2 , y L^1 tienen la misma definición como R^a , R^2 , y L^1 descrito anteriormente).

Como el compuesto representado por la Fórmula [28], por ejemplo, se conocen 5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanoato de etilo y 5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanoato de metilo.

El compuesto representado por la Fórmula [31] puede ser manufacturado a partir del compuesto representado por la Fórmula [28].

(1)

Desprotegiendo un grupo amino de un grupo 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridinilo del compuesto representado por la Fórmula [28], el compuesto representado por la Fórmula [29] puede ser manufacturado. R^c es preferiblemente un grupo

alcoxicarbonilo C_{1-6} el cual puede ser sustituido, un grupo sulfonilo heterocíclico el cual puede ser sustituido, o un grupo arilsulfonilo el cual puede ser sustituido, más preferiblemente un grupo alcoxicarbonilo C_{1-6} el cual puede ser sustituido con uno
 5 o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo de sustituyentes A, un grupo sulfonilo heterocíclico el cual puede ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo de sustituyentes A, o un grupo arilsulfonilo el cual puede ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados
 10 a partir del grupo de sustituyentes A, y aún más preferiblemente un grupo alcoxicarbonilo, un grupo 2,2,4,6,7-pentametildihidrobenzofuran-5-sulfonilo, o un grupo 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonilo. En casos donde R^c es un grupo 2,2,4,6,7-pentametildihidrobenzofuran-5-sulfonilo o un
 15 grupo 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonilo, R^c puede ser selectivamente desprotegido.

(2)

Desprotegiendo el grupo protector R^b del compuesto representado por la Fórmula [29], un compuesto representado por
 20 la Fórmula [30] puede ser manufacturado. Esta reacción puede ser realizada con base en (2) del Método de manufacturación 1, bajo las condiciones en las cuales el grupo protector R^c no es simultáneamente desprotegido. Por ejemplo, en casos donde el grupo protector R^c es un grupo alcoxicarbonilo C_{1-6} , un grupo
 25 alquilsulfonilo C_{1-6} , un grupo arilsulfonilo, o un grupo sulfonilo

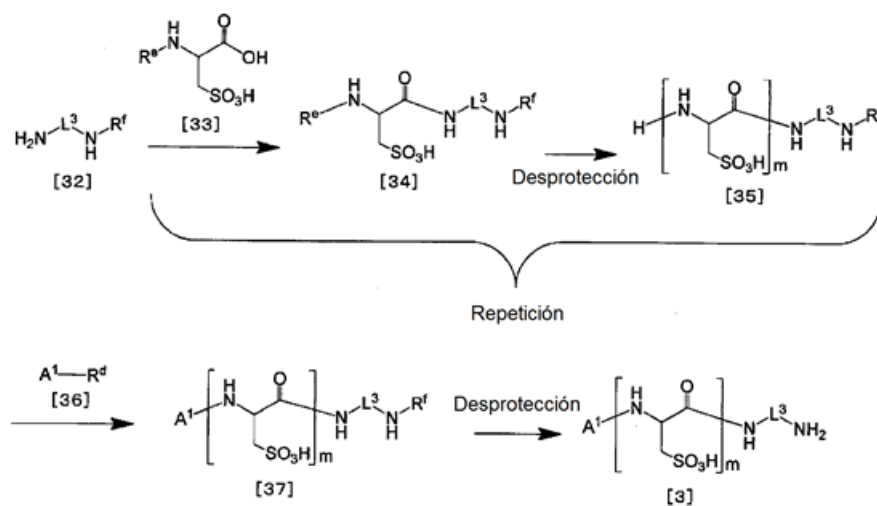
heterocíclico, el compuesto representado por la Fórmula [30] puede ser manufacturado por hidrólisis alcalina.

(3)

Realizando una reacción entre el compuesto representado por la Fórmula [30] y el compuesto representado por la Fórmula [26] en la presencia de un agente de condensación y en la presencia o ausencia de una base, el compuesto representado por la Fórmula [31] puede ser manufacturado. Esta reacción puede ser realizada con base en (1) del Método de manufacturación 1.

Como otro método, protegiendo un grupo amino del compuesto representado por la Fórmula [27], el compuesto representado por la Fórmula [31] puede ser manufacturado. Esta reacción puede ser realizada con base en (1) del Método de manufacturación Ab.

Método de manufacturación B



(En las fórmulas, R^d representa un grupo hidroxilo o un grupo saliente; R^e representa un grupo protector amino; R^f representa un grupo protector amino; y L^3 , A^1 , y m pueden tener la misma definición como L^3 , A^1 , y m descrito anteriormente).

5 Como el compuesto representado por la Fórmula [32], por ejemplo, se conoce (2-aminoetil)carbamato de bencilo.

 Como el compuesto representado por la Fórmula [33], por ejemplo, se conoce ácido (R)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-sulfopropo-
10 noico.

(1)

 Realizando una reacción entre el compuesto representado por la Fórmula [32] y el compuesto representado por la Fórmula [33] en la presencia de una base, el compuesto representado por
15 la Fórmula [34] puede ser manufacturado. Esta reacción puede ser realizada con base en (1) del Método de manufacturación 1.

(2)

 El compuesto representado por la Fórmula [35] puede ser manufacturado desprotegiendo el grupo protector R^e del compuesto
20 representado por la Fórmula [34]. Esta reacción puede ser realizada con base en (2) del Método de manufacturación 1. En casos donde m es 2 o 3, repitiendo una operación de hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula [34] con el compuesto representado por la Fórmula [33] y después desprotegiendo el grupo
25 protector R^e , el compuesto representado por la Fórmula [35] puede

ser manufacturado.

(3)

El compuesto representado por la Fórmula [36] es un compuesto conocido como un quelato bifuncional. Como el compuesto
 5 representado por la Fórmula [36], por ejemplo, se conocen el éster tri-terc-butílico de 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7,10-tetraacético (DOTA) que tiene un grupo carboxilo protegido y ácido ((R)-4-(4,7-bis(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1,4,7-triazonan-1-
 10 il)-5-(terc-butoxi)-5-oxopentanoico que tiene un grupo carboxilo protegido (NODAGA).

En casos donde R^d en la Fórmula [36] es un grupo hidroxilo, realizando una reacción entre el compuesto representado por la Fórmula [35] y el compuesto representado por
 15 la Fórmula [36] en la presencia de un agente de condensación y en la presencia o ausencia de una base, el compuesto representado por la Fórmula [37] puede ser manufacturado.

En casos donde R^d en la Fórmula [36] es un éster activo de un grupo de óxido de succinimida o similares, realizando una
 20 reacción entre el compuesto representado por la Fórmula [35] y el compuesto representado por la Fórmula [36] en la presencia o ausencia de una base, el compuesto representado por la Fórmula [37] puede ser manufacturado. Esta reacción puede ser realizada con base en (1) del Método de manufacturación 1.

25

(4)

Desprotegiendo el grupo protector R^f del compuesto representado por la Fórmula [37], el compuesto representado por la Fórmula [3] puede ser manufacturado. Esta reacción puede ser realizada con base en (2) del Método de manufacturación 1.

5 Siendo sometido a una reacción conocida tal como condensación, adición, oxidación, reducción, transposición, sustitución, halogenación, deshidratación, o hidrólisis o siendo sometido a una reacción realizada combinando apropiadamente las reacciones anteriores, los compuestos obtenidos por los métodos
10 de manufacturación mencionados anteriormente pueden ser inducidos en otros compuestos.

Los compuestos obtenidos por los métodos de manufacturación mencionados anteriormente pueden ser aislados y purificados por un método general tal como extracción,
15 cristalización, destilación, o cromatografía en columna. Además, los compuestos obtenidos por los métodos de manufacturación mencionados anteriormente pueden ser usados como están para la siguiente reacción sin ser aislados.

En casos donde un grupo amino, hidroxilo, o carboxilo
20 está presente en los compuestos obtenidos por los métodos de manufacturación mencionados anteriormente e intermediarios de los mismos, la reacción puede ser realizada recombinao apropiadamente los grupos protectores de estos. En casos donde existen dos o más grupos protectores, los grupos protectores
25 pueden ser selectivamente desprotegidos siendo sometidos a una

reacción conocida.

Entre los compuestos usados en los métodos de manufacturación mencionados anteriormente, el compuesto que puede tomar una forma de sal puede ser usado como una sal.

5 En casos donde los compuestos usados en los métodos de manufacturación mencionados anteriormente tienen isómeros (por ejemplo, un isómero óptico, un isómero geométrico, y un tautómero), estos isómeros también pueden ser usados. Además, en casos donde existe un solvato, un hidrato, y cristales de varias
10 formas, estos solvatos, hidratos, y cristales de varias formas también pueden ser usados.

Ejemplos

Después, la presente invención será descrita más específicamente con base en los ejemplos y ejemplos de referencia,
15 pero la presente invención no está limitada a estos.

A menos que se especifique de otro modo, como un portador para cromatografía en columna de gel de sílice, se usaron 63 a 210 pm de gel de sílice 60N (esférico/neutral) (manufacturado por KANTO KAGAKU). La relación de mezclado en un eluente es una
20 relación de volumen.

Por ejemplo, "hexano/acetato de etilo = 90/10 a 50/50" significa que un eluente de "hexano:acetato de etilo = 90:10" se cambió a un eluente de "hexano:acetato de etilo = 50:50".

Se midieron espectros de ^1H -RMN usando el modelo Bruker
25 A V300 (manufacturado por Bruker) o JEOL JNM-AL400 (JEOL) usando

tetrametilsilano como un estándar interno, y 8 valores son descritos usando ppm.

A menos que se especifique de otro modo, se realizó análisis de HPLC usando el Sistema de HPLC Nexera (Shimadzu Corporation) (columna: TSKgel ODS-100Z (Tosoh Corporation), 4.6 X 150 mm, columna: GL Intertsustain C18 (GL Sciences Inc)., 4.6 x 150 mm, o columna: Waters BEH C18 (WATERS), 2.1 x 100 mm), solvente: solución A (a base de ácido fórmico) = ácido fórmico:agua (1:1000), solución B = ácido fórmico:metanol:acetonitrilo (1:800:200), solución A (a base de acetato de amonio) = 5 mM de solución acuosa de acetato de amonio, solución B = 5 mM de solución acuosa de acetato de amonio:metanol:acetonitrilo (5:36:9) o solución A (a base de TFA) = TFA:agua:acetonitrilo (1:900:100), solución B = TFA:agua:acetonitrilo (1:100:900), ciclo de gradiente: 0 min (solución A/solución B = 90/10), 30 min (solución A/solución B = 0/100), velocidad de flujo: 1.0 mL/min). El tiempo de retención (min) se describe usando t_r (min). En casos donde las condiciones de análisis son diferentes, las condiciones se describen en ejemplos o ejemplos de referencia.

A menos que se especifique de otro modo, se realizó HPLC preparativa usando sistema Waters 600E (Waters) (columna: SunFire PrepC180BD 30 x 150 mm (Waters) o SunFire PrepC180BD 19 x 150 mm (Waters), solvente: solución A = ácido fórmico: agua (1:1,000), solución B = ácido fórmico:metanol:acetonitrilo (1:800:200) o una solución de solvente A = 10 mM de solución acuosa de acetato de

amonio, solución B = 10 mM de solución acuosa de acetato de amonio:metanol:acetonitrilo (10:800:200)).

A menos que se especifique de otro modo, para análisis de TLC, se usó gel de sílice 60F₂₅₄ (Merck) o RP-18F₂₅₄ (Merck).

5 Se realizaron análisis de MS y LC/MS usando un Sistema ACQUITY SQD LC/MS (Waters) (columna: BEHC18 2.1 x 30 mm (Waters), solución A = 0.1% de ácido fórmico/agua, solución B = 0.1% de ácido fórmico/acetonitrilo, ciclo de gradiente: 0 min (solución A/solución B = 95/5), 2 min (solución A/solución B = 5/95), 3 min
10 (solución A/solución B = 5/95), velocidad de flujo: 0.5 mL/min). El tiempo de retención (min) se describe usando *rt* (min), y se detectaron picos de ion ESI positivo y negativo.

Cada abreviatura significa lo siguiente.

Boc: terc-butoxicarbonilo,
15 (BOC)₂O: dicarbonato de di-terc-butilo,
^tBU: terc-butilo,
DIEA: N,N-diisopropiletilamina,
DMAc: N,N-dimetilacetamida,
DMF: N,N-dimetilformamida,
20 Et: etilo,
Fmoc: 9-fluorenilmetiloxycarbonilo,
HBTU: hexafluorofosfato de
O-benzotriazol-1-il-1,1,3,3-tetrametiluronio,
IPA: 2-propanol,
25 Me: metilo,

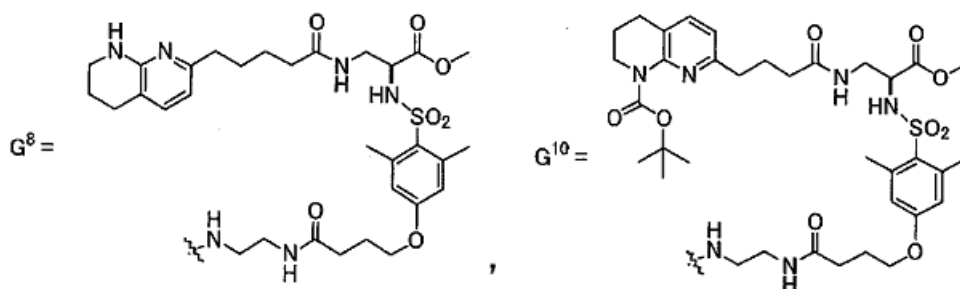
NMP: N-metilpirrolidona,

TBME: terc-butilmetiléter,

TFA: ácido trifluoroacético,

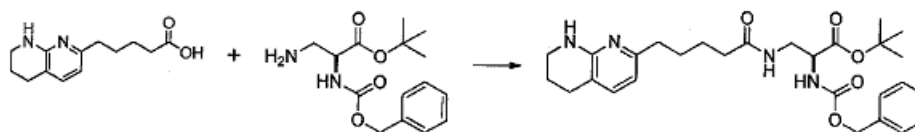
THF: tetrahidrofurano,

5 Z: benciloxycarbonilo.



Ejemplo de Referencia 1

(1)



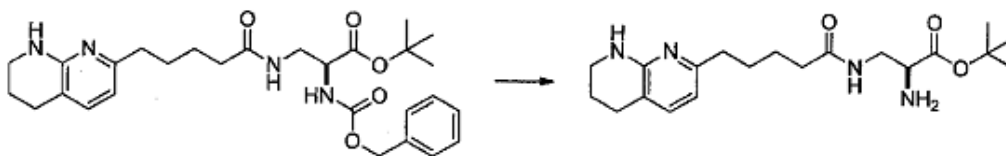
10 Se agregó HBTU (67.9 g) dividido en 5 porciones a un intervalo de 10 minutos a una solución de DMAc (500 ml) de ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanoico (41.9 g), 3-amino-2-((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de (S)-terc-butilo (50.0 g), y DIEA (57.8 mL), seguido por agitación

15 durante 2 horas a temperatura ambiente. Se agregó una solución de carbonato hidrógeno de sodio saturada (50 mL) a esto, seguido por agitación durante 10 minutos. Después, una solución de carbonato hidrógeno de sodio saturada (200 mL) se agregó adicionalmente a esto, seguido por agitación durante 30 minutos.

A esto se agregó acetato de etilo (300 mL), seguido por agitación durante 10 minutos. Después de esto, se removió la materia insoluble por filtración, y lo resultante se lavó dos veces con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se lavó dos veces con una solución de carbonato hidrógeno de sodio saturada (250 mL) y después dos veces con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado (100 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destiló fuera bajo presión reducida. Se agregaron acetato de etilo (300 mL) y hexano (170 mL) al residuo obtenido, y la solución se agitó durante la noche para precipitar un sólido. Después a esto se agregó hexano (430 mL), seguido por agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. Lo sólido se recolectó por filtración, de este modo se obtuvo 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamida)propanoato de (S)-terc-butilo (69.0 g) como un sólido amarillo ligero. MS (ESI, m/z): 511 [M + H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7.38-7.27 (5H, m), 7.05 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.33 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.15-6.03 (2H, m), 6.01 (2H, brd, J = 5.9 Hz), 5.10 (2H, s), 4.95-4.82 (1H, m), 4.31 (1H, dt, J = 5.9 Hz, 5.9 Hz), 3.64 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.42-3.31 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.58-2.46 (2H, m), 2.23-2.11 (2H, m), 1.99-1.81 (2H, m), 1.73-1.59 (4H, m), 1.45 (9H, s).

HPCL (TSKgel ODS-100Z, con base en ácido fórmico) rt (min): 15.69



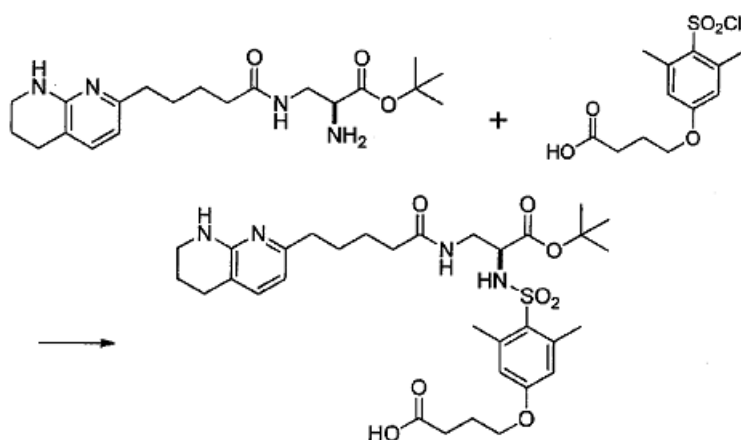
Se agregaron metanol (25 mL) y 10% de paladio en carbono (0.250 g) a 2-((benciloxi)carbonil)amino)-3-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamida)propanoato de (S)-terc-butilo (5.00 g), seguido por agitación durante 1 hora en una atmósfera de hidrógeno a 0.4 MPa. La materia insoluble se removi6 por filtraci6n, y se destil6 metanol lejos bajo presi6n reducida. Una operaci6n de agregar acetonitrilo (10 ml) al residuo y destilaci6n lejos el solvente bajo presi6n reducida se repiti6 dos veces, de este modo se obtuvo 2-amino-3-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamida)propanoato de (S)-terc-butilo (3.83 g) como una sustancia aceitosa amarilla ligera.

MS (ESI, m/z): 377 [M + H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7.04 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.26-6.13 (m, 1H), 5.01-4.88 (m, 1H), 3.70-3.57 (m, 1H), 3.51-3.44 (m, 1H), 3.43-3.35 (m, 2H), 3.32-3.20 (m, 1H), 2.73-2.63 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.26-2.15 (m, 2H), 1.96-1.84 (m, 2H), 1.80-1.61 (m, 6H), 1.46 (s, 9H).

HPCL (TSKgel ODS-100Z, con base en 6cido f6rmico) rt (min): 21.41

(3)



Se

agregó

ácido

4-(4-(clorosulfonyl)-3,5-dimetilfenoxi)butanoico (0.670 g) a una suspensión de cloruro de metileno (20 ml) de

5 2-amino-3-(5-(5,6,7,8-terrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamida)propanoato de (S)-terc-butilo (1.99 g) y carbonato hidrógeno de sodio (1.23 g) con enfriamiento en hielo, seguido por agitación durante 30 minutos. Después, a esto se agregó ácido 4-(4-(clorosulfonyl)-3,5-dimetilfenoxi)butanoico (0.340 g),

10 seguido por agitación durante 30 minutos. Después de esto, se agregó adicionalmente a esto ácido 4-(4-(clorosulfonyl)-3,5-dimetilfenoxi)butanoico (0.340 g), seguido por agitación durante 1 hora. La solución se agitó por 14 horas a temperatura ambiente, y el solvente se destiló fuera

15 bajo presión reducida. Se agregaron acetato de etilo (30 mL) y agua (30 mL) al residuo obtenido, la solución se agitó, y a esto se agregó carbonato de sodio (3.0 g) para ajustar el pH hasta ser 9.6. Se realizó la separación líquida agregando agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL), y la capa acuosa se lavó con acetato

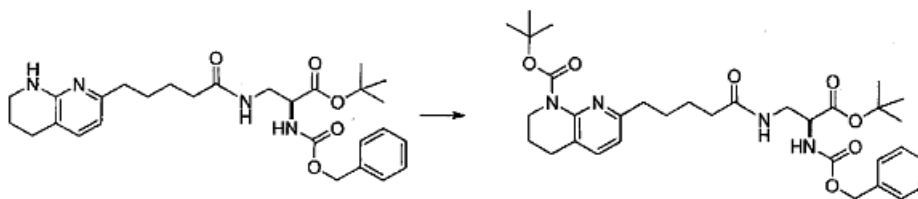
de etilo (40 mL). Se agregaron acetonitrilo (80 mL) y cloruro de amonio (30 g) a la capa acuosa, seguido por agitación. Después, la capa orgánica se separó, la capa acuosa se separó usando acetonitrilo (40 mL), y el total de la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló fuera bajo presión reducida, de este modo se obtuvo ácido (S)-4-(4-(N-(1-(terc-butoxi)-1-oxo-3-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamida)propan-2-il)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)butanoico (2.58 g) como un sólido amorfo amarillo. MS (ESI, m/z): 647 [M + H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7.24 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.67 (2H, s), 6.27 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.08-5.86 (1H, m), 5.85-5.62 (1H, m), 4.17-3.99 (2H, m), 3.93-3.83 (1H, m), 3.58-3.25 (4H, m), 2.80-2.56 (11H, m), 2.54-2.42 (2H, m), 2.19-2.05 (2H, m), 2.01-1.76 (4H, m), 1.73-1.45 (4H, m), 1.40 (9H, s).

HPCL (TSKgel ODS-100Z, con base en ácido fórmico) rt (min): 15.90

20 Ejemplo de Referencia 2

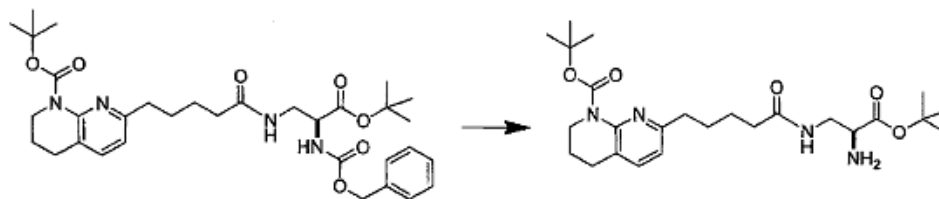
(1)



Se agregó $(\text{BOC})_2\text{O}$ (3.1 mL) a una mezcla de 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamida)propanoato de (S)-terc-butilo (2.3 g), THF (25 mL), y DIEA (2.4 mL), y la mezcla se calentó por 8 horas bajo reflujo. El solvente se destiló fuera bajo presión reducida, y lo resultante se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1), de este modo se obtuvo (S)-terc-butilo 7-(5-((2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(terc-butoxi)-3-oxopropil)amino)-5-oxopentil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxilato (1.86 g) como una sustancia aceitosa amarilla ligera. LC/MS rt (min): 1.37

MS (ESI, m/z): 611.4 $[\text{M} + \text{H}]^+$

(2)



15

Se

colocaron

7-(5-((2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(terc-butoxi)-3-oxopropil)amino)-5-oxopentil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (750 mg), 10% de paladio en carbono (0.13 g), y metanol (30 mL) en un tubo de acero inoxidable y se agitó por 4 horas en una atmósfera de nitrógeno a 0.5 MPa. La materia insoluble se removió por filtración, y el solvente se

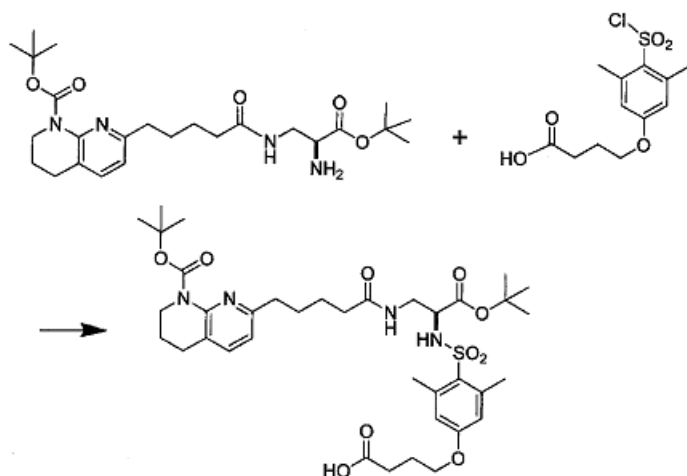
20

destiló fuera bajo presión reducida, de este modo se obtuvo
 7-(5-((2-amino-3-(terc-butoxi)-3-oxopropil)amino)-5-oxopentil
)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxilato de
 (S)-terc-butilo (617 mg) como una sustancia aceitosa amarilla
 5 ligera.

LC/MS rt (min): 0.79

MS (ESI, m/z): 477.3 [M + H]⁺

(3)



10

N-metilimidazol (0.5 mL) y ácido
 4-(4-(clorosulfonil)-3,5-dimetilfenoxi)butanoico (1.8 g) se
 agregaron a 0°C a una Solución de THF (10 ml) de
 7-(5-((2-amino-3-(terc-butoxi)-3-oxopropil)amino)-5-oxopentil
)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxilato de
 15 (S)-terc-butilo (2.8 g), la mezclase agitó por 3 horas a 0°C, y
 el solvente se destiló fuera bajo presión reducida. Se agregaron
 acetato de etilo (30 mL) y agua (30 mL) al residuo obtenido, y

la capa orgánica se fraccionó, se lavó con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado (30 mL), y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló fuera bajo presión reducida, y lo resultante se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (sílice de diol (CHROMATOREX-DIOL, FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD), hexano/acetato de etilo = 55/45 a 20/80), de este modo se obtuvo ácido (S)-4-(4-(N-(1-(terc-butoxi)-3-(5-(8-(terc-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)fentanamida)-1-oxopropan-2-il)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)butanoico (1.58 g) como un sólido amorfo amarillo.

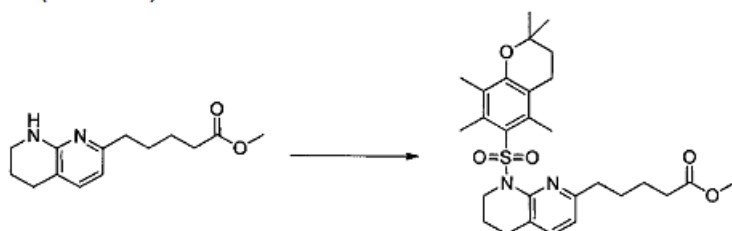
LC/MS rt (min): 1.23

MS (ESI, m/z): 747.4 [M + H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7.33 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.84 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.63 (2H, s), 5.75 (1H, t, J = 5.6 Hz), 5.64 (1H, d, J = 7.3 Hz), 4.17-3.97 (3H, m), 3.86-3.65 (3H, m), 3.54-3.28 (2H, m), 2.77-2.68 (4H, m), 2.62 (6H, s), 2.51 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.15-1.86 (6H, m), 1.74-1.47 (6H, m), 1.50 (9H, s), 1.37 (9H, s).

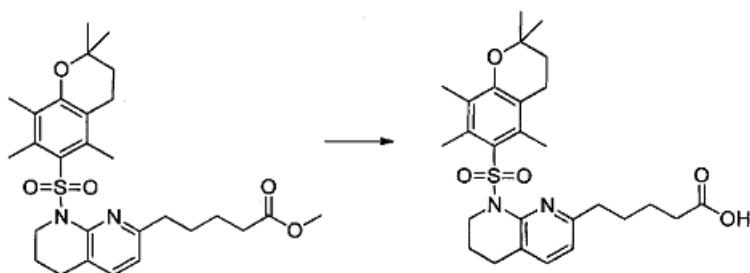
20 Ejemplo de Referencia 3

(1-A-1)



Se agregó cloruro de 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-il)sulfonilo (3.02 g) a una mezcla
 5 de 5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanoato de metilo (2.00 g), carbonato de potasio (1.66 g), y acetonitrilo (12 mL), seguido por agitación durante 1.5 horas a 70°C. Agregando acetato de etilo (20 mL) y agua (30 mL) a esto, la capa orgánica se fraccionó. Después de esto, la capa orgánica se lavó una vez
 10 con una solución de carbonato hidrógeno de sodio saturada (20 mL) y después dos veces con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado (20 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destiló fuera bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice
 15 (hexano/acetato de etilo = 90/10 hasta 75/25), de este modo se obtuvo
 5-(8-((2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-il)sulfonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanoato de metilo (2.87 g) como una sustancia espumosa amarillo ligero.

20 LC/MS rt (min): 2.06
 MS (ESI, m/z): 515.5 [M + H]⁺
 (1-A-2)



Una solución de hidróxido de sodio acuoso 2.5 M (3 mL) y metanol (5 mL) se agregaron a una mezcla de 5-(8-((2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-il)sulfonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanoato de metilo (1.94 g), THF (10 mL), y agua (1 mL), seguido por agitación durante 3 horas a temperatura ambiente. El solvente se destiló fuera bajo presión reducida, y agua (15 mL) y sulfato hidrógeno de sodio se agregaron a esto para ajustar el pH hasta ser 4. Agregando acetato de etilo (15 mL), la capa orgánica se fraccionó. La capa orgánica después se lavó con agua (20 mL) y una solución de cloruro de sodio acuoso saturado (20 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro.

El solvente se destiló fuera bajo presión reducida, de este modo se obtuvo ácido 5-(8-((2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-il)sulfonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanoico (2.00 g) como una sustancia espumosa incolora.

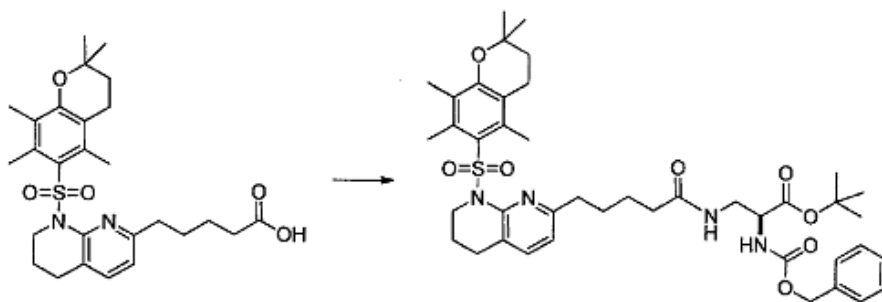
LC/MS rt (min): 1.78

MS (ESI, m/z): 501.4 [M + H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7.18 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.55 (1H, d, J = 7.1 Hz), 4.06-4.09 (2H, m), 2.75 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.64

(2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.59 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.35 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.16 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.12 (3H, s), 2.02-2.08 (2H, m), 1.81 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.33-1.47 (2H, m), 1.14-1.26 (2H, m).

5 (1-A-3)



Se agregó HBTU (1.22 g) a una solución DMF (8 mL) de ácido

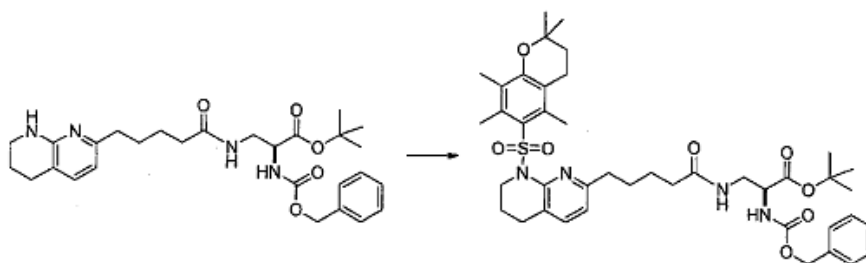
5-(8-((2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-il)sulfonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanoico (1.47 g),
 10 3-amino-2-((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de (S)-terc-butilo (951 mg) y DIEA (1.13 mL), seguido por agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregaron a esto agua (30 mL) y acetato de etilo (30 mL), seguido por agitación.
 15 La capa orgánica se fraccionó, secuencialmente se lavó con a 5% de solución de ácido cítrico acuoso (15 mL), agua (15 mL), una solución de cloruro de sodio acuoso saturado (15 mL), una solución de carbonato hidrógeno de sodio saturada (15 mL), y una solución de cloruro de sodio acuoso saturado (15 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destiló fuera bajo presión
 20 reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en

gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 60/40 hasta 30/70), de este modo se obtuvo 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(5-(8-((2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-il)sulfonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamida)propanoato de (S)-terc-butilo (2.16 g) como una sustancia espumosa incolora.

LC/MS rt (min): 2.08

MS (ESI, m/z): 777.7 [M + H]⁺

(1-B)



10

Se agregó cloruro de 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-il)sulfonilo (0.712 g) a una solución mezclada de 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamida)propanoato de (S)-terc-butilo (1.0 g), carbonato de potasio (0.677 g), y acetonitrilo (5.6 mL) a temperatura ambiente, seguido por agitación durante 1 hora a temperatura ambiente, y la solución se calentó durante 3 horas bajo reflujo. La temperatura de la solución de reacción se regresó a temperatura ambiente, a esto se agregó agua (10 mL), y se realizó la extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó

15

20

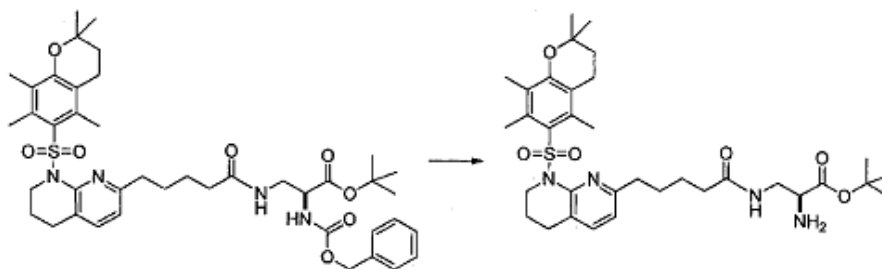
con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destiló fuera bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo), de este modo se obtuvo 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(5-(8-((2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-il)sulfonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamida)propanoato de (S)-terc-butilo (0.500 g) como un sólido blanco.

LC/MS rt (min): 2.08

MS (ESI, m/z): 777.7 [M + H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7.37-7.29 (m, 4H), 7.15 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 6.53 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 5.99-5.90 (m, 1H), 5.79-5.71 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.34-4.22 (m, 1H), 4.11-4.02 (m, 2H), 3.72-3.50 (m, 2H), 2.73 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 2.63 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 2.56 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.31 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.13-1.90 (m, 5H), 1.79 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 1.58-1.50 (m, 8H), 1.48-1.35 (m, 8H), 1.33-1.15 (m, 6H).

(2)



20

Una solución metanol (14 mL) de

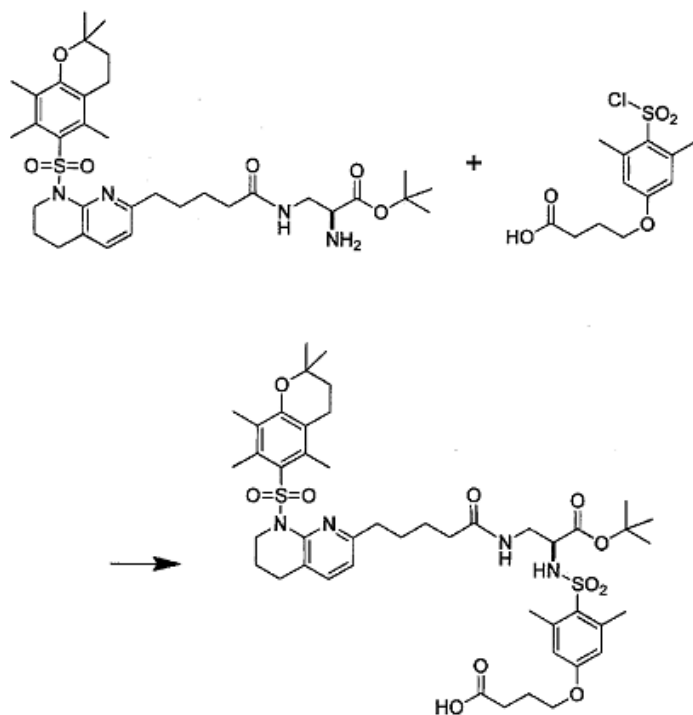
2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(5-(8-((2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-il)sulfonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamida)propanoato de (S)-terc-butilo (0.500 g) se dejó fluir a través de un reactor de hidrogenación tipo flujo (H-Cube, ThalesNano Inc.) equipado con un cartucho paladio en carbono a 10%, y el solvente se destiló fuera bajo presión reducida, de este modo se obtuvo 2-amino-3-(5-(8-((2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-il)sulfonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamida)propanoato de (S)-terc-butilo (0.309 g) como un sólido amarillo ligero.

LC/MS rt (min): 1.45

MS (ESI, m/z): 643.6 [M + H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7.16 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 6.54 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 6.09-5.98 (m, 1H), 4.12-4.02 (m, 2H), 3.67-3.56 (m, 1H), 3.49-3.42 (m, 1H), 3.30-3.18 (m, 1H), 2.74 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 2.64 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 2.57 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.33 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.14-1.97 (m, 6H), 1.90-1.68 (m, 4H), 1.51-1.37 (m, 11H), 1.34-1.16 (m, 9H).

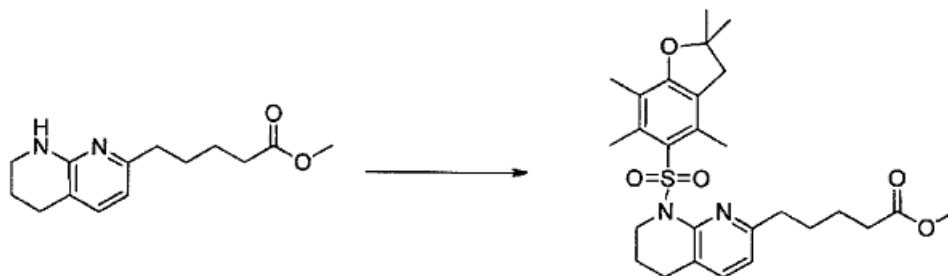
(3)



Se agregó ácido 4-(4-(clorosulfonil)-3,5-dimetilfenoxi)butanoico (57.4 mg) a una solución mezclada de 2-amino-3-(5-(8-((2,2,5,7,8-pentametilcromil)pentanamida)propanoato de (S)-terc-butilo (100 mg), carbonato hidrógeno de sodio (39.3 mg), y N,N-dimetilacetamida (1.6 mL), seguido por agitación durante 27 horas a temperatura ambiente, de este modo se obtuvo una mezcla de reacción que contiene ácido (S)-4-(4-(N-(1-(terc-butoxi)-1-oxo-3-(5-(8-((2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-il)sulfonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamida)propan-2-il)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)butanoico.

Ejemplo de Referencia 4

(1-A-1)



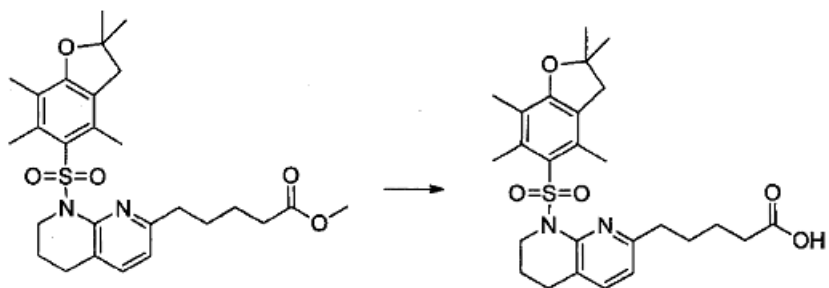
Se agregó acetonitrilo (8 mL) a una mezcla de 5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanoato de metilo (1.04 g), cloruro de 2,2,4,6,7-pentametilo-2,3-dihidrobencofuran-5-il)sulfonilo (1.33 g), y carbonato de potasio (870 mg), seguido por agitación durante 8 horas a 70°C. Agregando acetato de etilo (20 mL) y agua (30 mL) a esto, la capa orgánica se fraccionó. La capa orgánica después se lavó con una solución de carbonato hidrógeno de sodio saturada (30 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destiló fuera bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 85/15 a 65/35) y después se recicló de IPA/hexano, de este modo se obtuvo 5-(8-((2,2,4,6,7-pentametilo-2,3-dihidrobencofuran-5-il)sulfonilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanoato de metilo (1.18 g) como un sólido blanco.

LC/MS rt (min): 1.96

MS (ESI, m/z): 501.4 [M + H]⁺¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7.19 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.56 (1H,

d, $J = 8.1$ Hz), 4.06-4.13 (2H, m), 3.64 (3H, s), 2.98 (2H, s), 2.75 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.56 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.37 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.16 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.08 (3H, s), 2.01-2.05 (2H, m), 1.22-1.32 (2H, m).

5 (1-A-2)



Una solución de hidróxido de sodio acuoso 2.5 M (1.2 mL) se agregó a una mezcla de 5-(8-((2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)sulfonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanoato de metilo (499 mg), THF (5 mL), agua (0.3 mL), y MeOH (2.5 mL), seguido por agitación durante 7 horas a temperatura ambiente. Se agregaron agua (25 mL) y sulfato hidrógeno de sodio a la mezcla de reacción hasta que el pH llegó a ser 4, acetato de etilo, se agregó adicionalmente a esto (30 mL), y la capa orgánica se fraccionó. La capa orgánica obtenida se lavó dos veces con agua (20 mL) y después con una vez con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado (20 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de esto, el solvente se destiló fuera bajo presión reducida, de este modo se obtuvo ácido 5-(8-((2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)sulfon

10

15

20

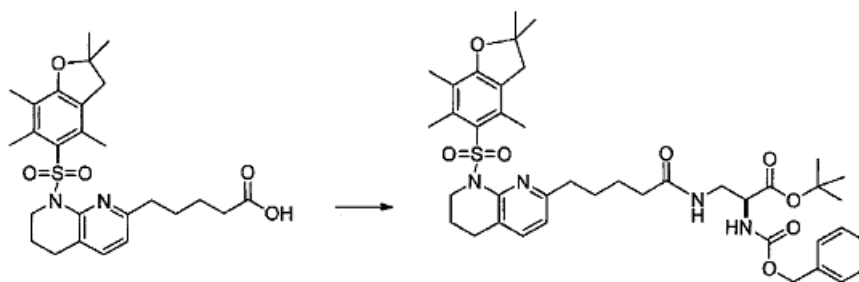
il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanoico (501 mg)
como una sustancia espumosa incolora.

LC/MS rt (min): 1.49

MS (ESI, m/z): 487.4 [M + H]⁺

5

(1-A-3)



Se agregó HBTU (436 mg) a una solución DMF (4 mL) de
ácido

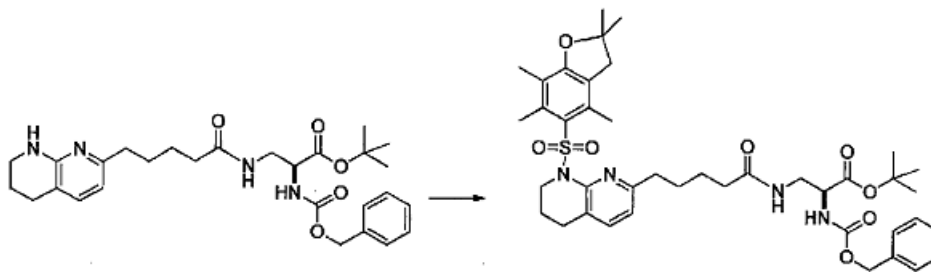
5-(8-((2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)sulfonyl)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanoico (501
10 mg), 3-amino-2-(((benziloxy)carbonyl)amino)propanoato de
(S)-terc-butilo (294 mg), y DIEA (0.42 mL), seguido por agitación
durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregaron a esto
una solución de cloruro de amonio acuoso saturado (20 mL) y acetato
15 de etilo (30 mL), seguido por agitación. Después de esto, la capa
orgánica se fraccionó, secuencialmente se lavó con agua (20 mL)
y una solución de cloruro de sodio acuoso saturado (20 mL), y se
secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el solvente se
destiló fuera bajo presión reducida. El residuo se purificó por
20 cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo
= 60/40 hasta 30/70), de este modo se obtuvo

2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(5-(8-((2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)sulfonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamida)propanoato de (S)-terc-butilo (768 mg) como una sustancia espumosa incolora.

5 LC/MS rt (min): 2.01

MS (ESI, m/z): 763.6 [M + H]⁺

(1-B)



10 Usando

2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamida)propanoato de (S)-terc-butilo (1.0 g),

2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(5-(8-((2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)sulfonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamida)propanoato de (S)-terc-butilo (136 mg) como un sólido amarillo ligero por el mismo método como se describió en (1-B) del Ejemplo de Referencia 3.

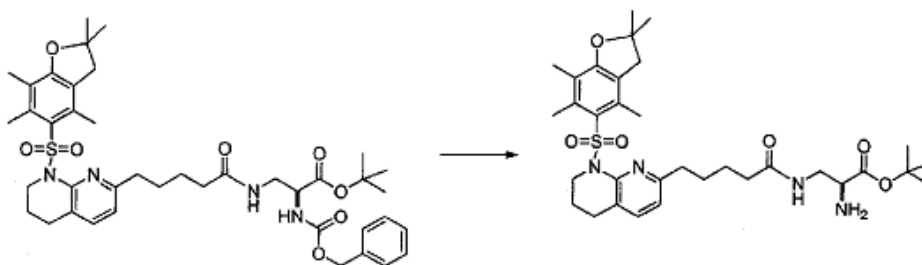
LC/MS rt (min): 2.01

20 MS (ESI, m/z): 763.7 [M + H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7.37-7.29 (m, 4H), 7.16 (d, 1H, J =

7.3 Hz), 6.54 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 5.98-5.89 (m, 1H), 5.78-5.69 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.34-4.24 (m, 1H), 4.10-4.04 (m, 2H), 3.71-3.52 (m, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.73 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 2.55 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.35 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 2.10-1.92 (m, 5H), 1.58-1.50 (m, 5H), 1.49-1.35 (m, 15H), 1.33-1.21 (m, 2H).

(2)



Se

colocaron

2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(5-(8-((2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)sulfonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamida)propanoato de (S)-terc-butilo (150 mg), metanol (3 mL), y 10% paladio en carbono (30 mg) en una autoclave, y se agitó por 2.5 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno a 0.9 MPa. A esto se agregó hidrógeno, seguido por agitación durante 3 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno a 0.9 MPa. La materia insoluble se removi6 por filtraci6n, y el solvente se destil6 fuera bajo presi6n reducida, de este modo se obtuvo 2-amino-3-(5-(8-((2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)sulfonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamida)propanoato de (S)-terc-butilo (130 mg) como una sustancia

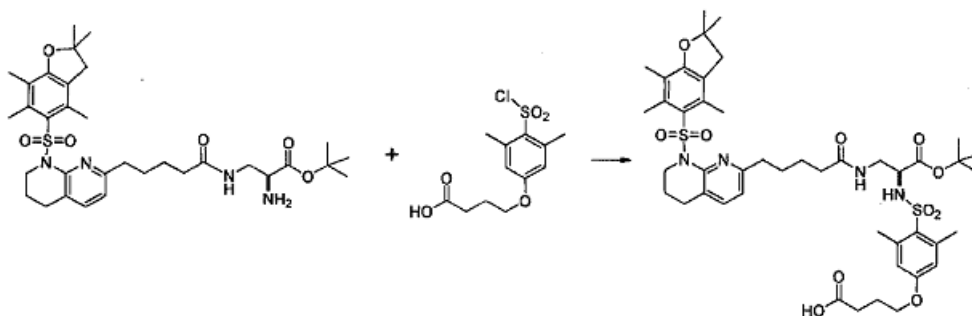
aceitosa negra.

LC/MS rt (min): 1.51

MS (ESI, m/z): 629 [M + H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7.17 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.55
 5 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.01-5.94 (1H, m), 4.11-4.04 (2H, m), 3.66-3.56
 (1H, m), 3.51-3.39 (1H, m), 3.28-3.18 (1H, m), 2.98 (2H, s), 2.74
 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.56 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.36 (2H, t, J
 = 7.3 Hz), 2.10-1.97 (7H, m), 1.60-1.52 (4H, m), 1.46 (15H, s),
 1.34-1.22 (2H, m).

10 (3)



Se

agregó

ácido

4-(4-(clorosulfonyl)-3,5-dimetilfenoxi)butanoico (58 mg) a una
 mezcla de

15 2-amino-3-(5-(8-((2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidrobenzofuran-
 5-il)sulfonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentana
 mida)propanoato de (S)-terc-butilo (99 mg), DM Ac (1 mL), y
 carbonato hidrógeno de sodio (40 mg), seguido por agitación
 durante 15 horas a temperatura ambiente, de este modo se obtuvo
 20 una mezcla de reacción que contiene ácido

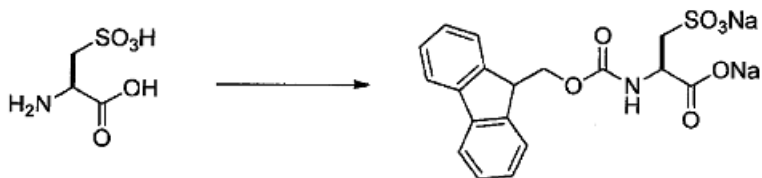
(S)-4-(4-(N-(1-(terc-butoxi)-1-oxo-3-(5-(8-((2,2,4,6,7-petame
til-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)sulfoil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,
8-naftiridin-2-il)pentanamida)propan-2-il)sulfamoil)-3,5-dime
tilfenoxi)butanoico.

5 LC/MS rt (min): 1.86

MS (ESI, m/z): 899.4 [M + H]⁺

Ejemplo de Referencia 5

(1)



10 Se agregó carbonato hidrógeno de sodio (50 g) a una
solución acuosa (400 mL) de ácido L-cisteico (50 g), seguido por
agitación. Una solución de acetona (800 mL) de carbonato
9-fluorenilmetil N-succinimidilo (109.7 g) se agregó por goteo
a la solución anterior durante 25 minutos, seguido por agitación
15 durante 7 horas a temperatura ambiente. A esto se agregó acetona
(400 mL), y lo sólido se recolectó por filtración y se lavó tres
veces con acetona (100 mL). Lo sólido se disolvió en agua (600
mL) y se calentó a 50°C. Después, a esto se agregó metanol (1,200
mL) con agitación, y agua (200 mL) y a esto se agregó adicionalmente
20 metanol (400 mL), seguido por agitación durante 2 horas a
temperatura ambiente. Lo sólido se recolectó por filtración y se
lavó tres veces con metanol hidrato (metanol: agua = 2:1, 100 mL),

de este modo se obtuvo (R)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-sulfopropionato disódico (93.5 g) como un sólido blanco.

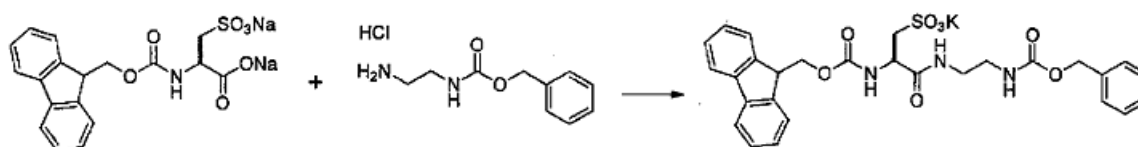
LC/MS rt (min): 1.01

5 MS (ESI, m/z): 390.1 [libre de M- H]"

¹H-RMN (300 MHz, D₂O) δ: 7.82 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 7.66 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.41 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 7.33 (t, 2H, J = 7.2 Hz).

HPLC (TSKgel ODS-100Z, con base en acetato de amonio)
10 rt (min): 13.5

(2)



Se agregó por goteo ácido metansulfónico (46 g) a una suspensión DMAc (500 mL) de
15 (R)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-sulfopropionato disódico (87.1 g) por 5 minutos, seguido por agitación durante 40 minutos a temperatura ambiente. A esto se agregó clorhidrato de N-(benciloxi)carbonil-1,2-diaminoetano (51.2 g), seguido por agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente.
20 Después, se agregaron a esto DIEA (165 mL) y HBTU (83.5 g), seguido por agitación durante 1.5 horas a temperatura ambiente. Se agregó agua (1 L) a la solución de reacción, se agregó por goteo a esto una solución de acetato de potasio acuosa (acetato de potasio (196

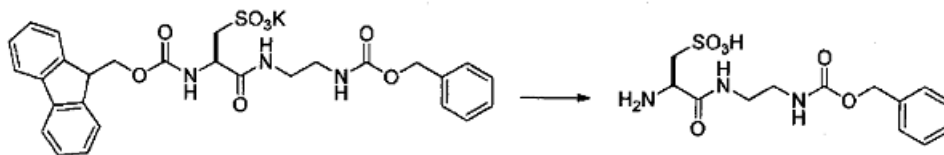
g)/agua (800 mL)) con agitación. La solución de reacción se agitó durante 30 minutos a una temperatura de 50°C hasta 55°C, después se enfrió a temperatura ambiente, y se agitó por 2 horas. Lo sólido se recolectó por filtración y se lavó tres veces con agua helada (300 mL). Se agregó acetona (2 L) a lo sólido obtenido, seguido por agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. Después, lo sólido se recolectó por filtración y se lavó tres veces con acetona (200 mL), de este modo se obtuvo potasio (R)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-((2-((ben
 10 ciloxi)carbonil)amino)etil)amino)-3-oxopropan-1-sulfonato (106.7 g) como un sólido blanco.

LC/MS rt (min): 1.22

MS (ESI, m/z): 566.2 [libre de M-H]⁺

HPLC (TSKgel ODS-100Z, con base en acetato de amonio)
 15 rt (min): 24.2

(3)



Se agregó dietilamina (85.5 mL) a una mezcla de (R)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-((2-((ben
 20 ciloxi)carbonil)amino)etil)amino)-3-oxopropan-1-sulfonato de potasio (50.0 g), agua (100 mL), y acetonitrilo (300 mL), seguido por agitación durante 7 horas a temperatura ambiente. El solvente se destiló fuera bajo presión reducida, y se llevó a cabo dos veces

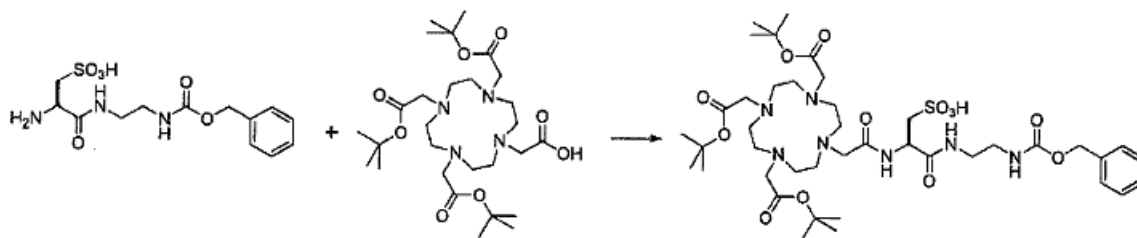
una operación de agregar acetonitrilo (100 mL) y tolueno (200 mL) al residuo y se realizó la concentración bajo presión reducida, de este modo se obtuvo un sólido blanco. Se agregó acetonitrilo (750 mL) a lo sólido tal que lo sólido se disolvió, y después lo sólido se recolectó por filtración, de este modo se obtuvo (R)-2-amino-3-((2-((benciloxi)carbonil)amino)etil)amino)-3-oxopropán-1-sulfonato (38 g). Lo sólido se disolvió en agua (500 mL), la materia insoluble se removi6 por filtración, y después se agregó ácido clorhídrico concentrado (15 mL) por goteo a esto a temperatura ambiente con agitación, seguido por agitación durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 10°C. Después de esto, lo sólido se recolectó por filtración, se lavó tres veces con agua helada (100 mL), y después se secó, de este modo se obtuvo ácido (R)-2-amino-3-((2-((benciloxi)carbonil)amino)etil)amino)-3-oxopropán-1-sulfónico (20.1 g) como un sólido blanco.

LC/MS rt (min): 0.70

MS (ESI, m/z): 346.1 [M + H]⁺

HPLC (TSKgel ODS-100Z, con base en ácido fórmico) rt (min): 10.0

(4)



Una mezcla de ácido
 (R)-2-amino-3-((2-((benziloxy) carbonil) amino)etil) amino)-3-oxopropan-1-sulfónico (16.5 g), ácido
 2-(4,7,10-tris(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)acético (24.8 g), DMAc (125 mL), y DIEA (18.9 mL)
 se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente, y después a
 esto se agregó HBTU (17.7 g) en cinco porciones divididas a un
 intervalo de 10 minutos, seguido por agitación durante 1 hora a
 temperatura ambiente. Se agregaron una solución de cloruro de
 sodio acuoso saturado (125 mL) y acetato de etilo (250 mL) a la
 mezcla de reacción, y después el ácido orgánico se fraccionó y
 se lavó dos veces con una solución de cloruro de sodio acuoso
 saturado (125 mL) y después dos veces con una solución de carbonato
 hidrógeno de sodio saturada (125 mL). La capa orgánica se secó
 sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destiló fuera
 bajo presión reducida, de este modo se obtuvo ácido
 (R)-3-((2-((benziloxy) carbonil) amino)etil) amino)-3-oxo-2-(2-(4,7,10-tris(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)acetamida)propan-1-sulfónico (47.6 g) como una
 sustancia espumosa incolora.

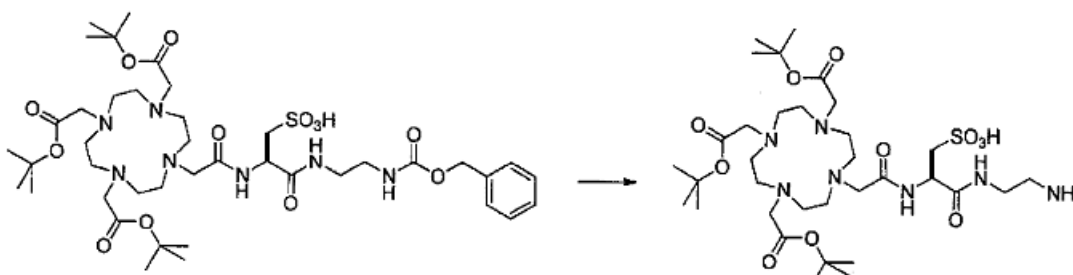
LC/MS rt (min): 1.21

MS (ESI, m/z): 900.6 [M + H]⁺

HPLC (TSKgel ODS-100Z, con base en ácido fórmico) rt (min): 18.5

5

(5)



Se colocaron 10% de paladio en carbono (0.489 g) y una solución metanol (20 mL) de ácido (R)-3-((2-((benciloxi)carbonil)amino)etil)amino)-3-oxo-2-(2-(4,7,10-tris(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazacicl
 10 ododecan-1-il)acetamida)propan-1-sulfónico (2.05 g) en un tubo de acero inoxidable, seguido por agitación durante 5 horas a 30°C en una atmósfera de nitrógeno a 0.5 MPa. La materia insoluble se removi6 por filtraci6n, el solvente se destil6 fuera bajo presi6n
 15 reducida. Despu6s, a esto se agreg6 tolueno (20 mL), y despu6s el solvente se destil6 fuera nuevamente bajo presi6n reducida, de este modo se obtuvo 6cido
 20 (R)-3-((2-aminoetil)amino)-3-oxo-2-(2-(4,7,10-tris(2-terc-(butoxi)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)acetamida)propan-1-sulf6nico (1.47 g) como un s6lido de color rosa.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.58-8.35 (1H, m), 7.90-7.68 (1H, m),

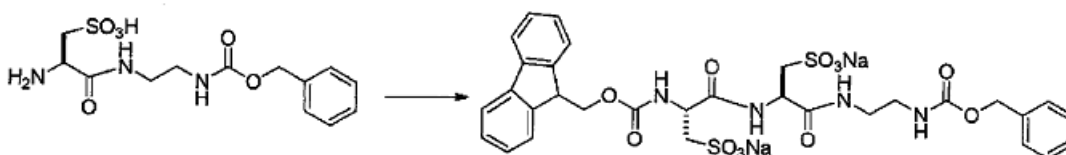
4.73-4.59 (1H, m), 3.69-1.87 (33H, m), 1.49-1.34 (27H, m).

HPLC (TSKgel ODS-100Z) rt (min): 10.1

Ejemplo de Referencia 6

(1-A)

5



Se agregó ácido metansulfónico (43 μ L) a una suspensión
 DMF (1 mL) de
 (R)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-sulfopropa
 10 noato disódico (130.6 mg), seguido por agitación durante 20
 minutos a temperatura ambiente. Después, se agregaron a esto ácido
 (R)-2-amino-3-((2-((benciloxi)carbonil)amino)etil)amino)-3-o
 xopropan-2-sulfónico (103.6 mg), DIEA (230 μ L), y HBTU (125 mg),
 seguido por agitación durante 20 minutos a temperatura ambiente.
 15 Se agregó agua (0.4 mL) a la solución de reacción, y una solución
 mezclada de acetato de sodio (acetato de sodio (250 mg)/agua (125
 μ L)/metanol (3 mL)) a esto se agregó con agitación, y se agregó
 adicionalmente IPA (9 mL) y metanol (2 mL) a esto. Lo sólido
 obtenido se recolectó por filtración, se lavó tres veces con
 20 metanol (1 mL), y se secó bajo presión reducida, de este modo se
 obtuvo

(9R,12R)-12-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3,8,11
 -trioxo-1-fenil-9-(sulfonatometil)-2-oxa-4,7,10-triazatrideca

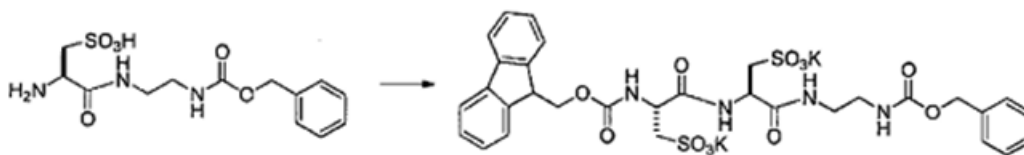
n-13-sulfonato disódico (213 mg) como un sólido blanco.

LC/MS rt (min): 1.15

MS (ESI, m/z): 717.1 [libre de M- H]"

(1-B)

5



Se agregó por goteo ácido metansulfónico (2.54 g) a una
suspensión DMF (35.0 mL) de
(R)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-sulfopropa
10 noato Disódico (5.22 g), seguido por agitación a temperatura
ambiente hasta que se obtuvo una solución homogénea. Se agregaron
ácido
(R)-2-amino-3-((2-((benciloxi)carbonil)amino)etil)amino)-3-o
xopropan-1-sulfónico (4.14 g), DIEA (9.2 mL), y HBTU (5.0 g) a
15 la solución, seguido por agitación durante 1.5 horas a temperatura
ambiente. Se agregó agua (50.0 mL) a la solución de reacción,
seguido por agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente,
y después la materia insoluble se removió por filtración. Una
solución de acetato de potasio acuosa (acetato de potasio (11.8
20 g)/agua (40.0 mL)) se agregó a lo filtrado a temperatura ambiente
con agitación, seguido por agitación durante 1 hora, y después
lo sólido se recolectó por filtración y se lavó con agua helada
(50.0 mL). Se agregó acetonitrilo (200 mL) a lo sólido, seguido

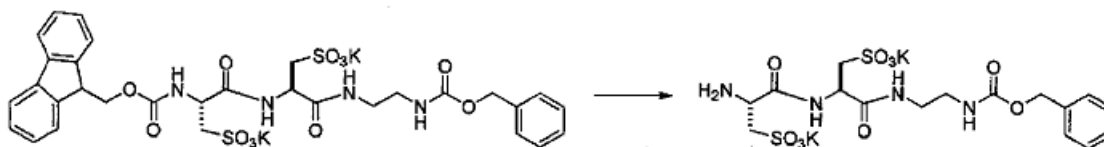
por agitación durante 1 hora a 60°C. Después, lo sólido se enfrió a 35°C y se recolectó por filtración, de este modo se obtuvo (9R,12R)-12-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3,8,11-trioxo-1-fenil-9-(sulfonatometil)-2-oxa-4,7,10-triazatrideca-
 5 n-13-sulfonato dipotásico (8.71 g) como un sólido blanco.

LC/MS rt (min): 1.15

MS (ESI, m/z): 717.2 [libre de M- H]"

¹H-RMN (300 MHz, DMSO) δ: 8.42 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 7.95 (1H, br), 7.89 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.70 (2H, t, J = 6.6 Hz), 7.52 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.41 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.25-7.35 (7H, m),
 10 7.10 (1H, br), 4.90-5.01 (2H, m), 4.25 (3H, s), 4.16-4.30 (1H, m), 2.79-3.13 (8H, m).

(2)



15 Se agregó dietilamina (1 mL) a una suspensión de agua (1.4 mL) y acetonitrilo (4.2 mL) de (9R,12R)-12-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3,8,11-trioxo-1-fenil-9-(sulfonatometil)-2-oxa-4,7,10-triazatrideca-
 20 n-13-sulfonato dipotásico (556.5 mg), seguido por agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. El solvente se destiló fuera bajo presión reducida, acetonitrilo (10 mL) y tolueno (10 mL) se agregaron al residuo, y el solvente se destiló fuera bajo

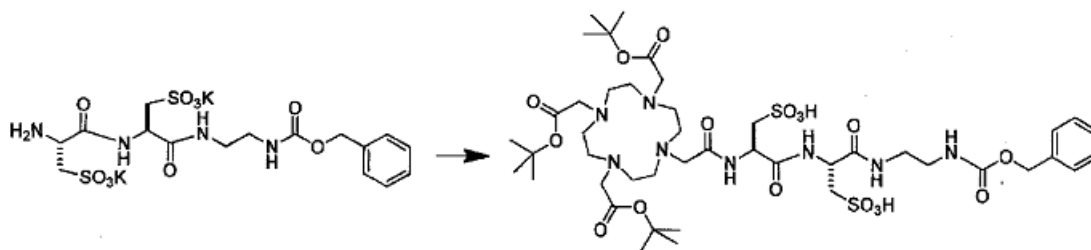
presión reducida. A esto se agregó acetonitrilo (20 mL), y lo resultante se agitó durante la noche. Después, lo sólido se recolectó por filtración, de este modo se obtuvo
 5 oxa-4,7,10-triazatridecan-13-sulfonato dipotásico (452 mg) como un sólido blanco.

LC/MS rt (min): 0.65

MS (ESI, m/z): 495.1 [libre de M- H]"

¹H-RMN (DMSO-d₆/TFA-d) δ: 8.75 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.10
 10 (2H, brs), 7.28-7.26 (2H, m), 7.17 (1H, brs), 5.01 (2H, brs), 4.43 (1H, q, J = 7.2Hz), 3.98-4.01 (1H, m), 2.78-3.18 (8H, m).

(3)



Una solución DMF (4.5 mL) de
 15 (9R,12R)-12-amino-3,8,11-trioxo-1-fenil-9-(sulfonatometil)-2-oxa-4,7,10-triazatridecan-13-sulfonato dipotásico (224 mg) y ácido

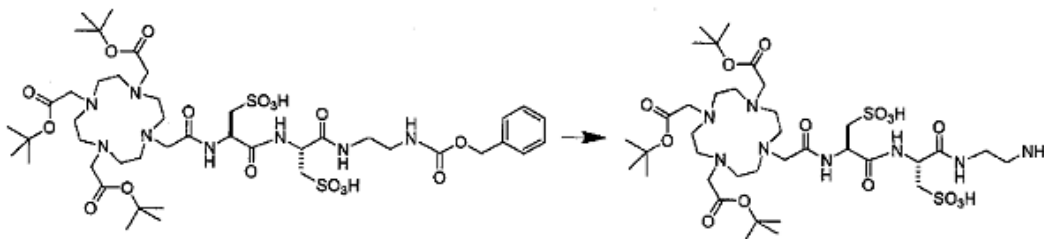
2-(4,7,10-tris(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaci clododecan-1-il)acético (236 mg) se agitó durante 20 minutos a
 20 temperatura ambiente, y después se agregaron a esto DIEA (0.14 mL) y HBTU (157 mg), seguido por agitación. Se agregaron a esto

agua (0.1 mL) y acetato de etilo (13.5 mL), seguido por agitación.
 Después de esto, lo sólido precipitado se recolectó por
 filtración, y el solvente se destiló fuera bajo presión reducida.
 Después, se agregaron a esto agua (3 mL) y acetato de etilo (3
 5 mL), y una capa acuosa se fraccionó y se lavó con acetato de etilo
 (3 mL). Subsecuentemente, a esto se agregó una solución de
 carbonato hidrógeno de sodio saturada (2 mL), y una columna de
 gel de sílice de fase inversa (diámetro interno de columna de
 vidrio: 10.5 cm, Daisogel-SR120-40/60-ODS-RPS: 400 g) se cargó
 10 con la solución, y se realizó la elución bajo una presión normal
 usando una solución de carbonato de sodio acuoso saturado (6 mL),
 agua (6 mL), 0.1% agua que contiene ácido fórmico (6 mL), 0.1%
 ácido fórmico/20% agua que contiene acetonitrilo (6 mL), 0.1%
 ácido fórmico/40% agua que contiene acetonitrilo (12 mL), y 0.1%
 15 ácido fórmico/60% agua que contiene acetonitrilo (12 mL) en este
 orden, de este modo se obtuvo ácido
 (9R,12R)-3,8,11-trioxo-1-fenil-9-(sulfometil)-12-(2-(4,7,10-t
 ris(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-
 1-il)acetamida)-2-oxa-4,7,10-triazatridecan-13-sulfónico (265
 20 mg) como un sólido blanco.

MS (ESI, m/z): 1151 [M + H]⁺

¹H-RMN (D₂O) δ: 7.49-7.35 (5H, m), 5.10 (2H, s),
 4.35-2.82 (34H, m), 1.57-1.38 (27H, m).

(4)



10% de paladio en carbono (26 mg), ácido
 (9R,12R)-3,8,11-trioxo-1-fenil-9-(sulfometil)-12-(2-(4,7,10-t
 ris(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-
 5 1-il)acetamida)-2-oxa-4,7,10-triazatridecan-13-sulfónico (244
 mg), agua (0.15 mL), y metanol (3 mL) se colocaron en un tubo de
 acero inoxidable, seguido por agitación durante 2 horas a
 temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno a 0.9 MPa. La
 materia insoluble se removió por filtración, y el solvente se
 10 destiló fuera bajo presión reducida, de este modo se obtuvo ácido
 (R)-3-((2-aminoetil)amino)-3-oxo-2-((R)-3-sulfo-2-(2-(4,7,10-
 tris(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan
 -1-il)acetamida)propanamida)propan-1-sulfónico (209 mg) como un
 sólido blanco.

15 MS (ESI, m/z): 917 [M + H]⁺

¹H-RMN (D₂O) δ: 3.83-3.25 (16H, m), 3.18-2.78 (18H, m),
 1.51-1.45 (27H, m).

Ejemplo de Referencia 7

(1-A-1)



Una mezcla de bromuro de potasio (60.2 g), agua (300 mL), ácido bromhídrico (40 mL), y ácido (S)-2-amino-5-(benciloxi)-5-oxopentanoico (40.0 g) se enfrió a 3°C, y una solución acuosa (60 mL) de nitrito de sodio (23.3 g) se agregó por goteo a esto por 1 hora y 50 minutos, seguido por agitación durante 40 minutos. A esto se agregó ácido sulfúrico (10 mL), seguido por agitación durante 10 minutos. Después, la capa orgánica se fraccionó agregando acetato de etilo (400 mL), se lavó dos veces con agua (400 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después el solvente se concentró bajo presión reducida. Lo resultante se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 100/0 hasta 50/50), de este modo se obtuvo ácido (S)-5-(benciloxi)-2-bromo-5-oxopentanoico (36.1 g) como una sustancia aceitosa incolora.

MS (ESI, m/z): 299 [M- H]⁺

¹HRMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7.38-7.33 (4H, m), 5.15 (2H, s), 4.42 (1H, dd, J = 8.6, 5.9 Hz), 2.67-2.59 (2H, m), 2.53-2.25 (2H, m).

Pureza óptica: 97% ee

(1-A-2)



A una temperatura de 4°C, una mezcla de 2,2,2-tricloroacetimidato de terc-butilo (43.0 mL) y hexano (72 mL) se agregó por goteo durante 30 minutos a una mezcla de ácido
 5 (S)-5-(benciloxi)-2-bromo-5-oxopentanoico (36.1 g), cloroformo (72.0 mL), y hexano (72.0 mL), y después un complejo de dietil éter de trifluoruro de boro (1.51 mL) a esto se agregó durante 5 minutos, seguido por agitación durante 1 hora. A esto se agregó carbonato hidrógeno de sodio (10 g), seguido por agitación durante
 10 1 hora. Después, la materia insoluble se removi6 por filtraci6n, y el solvente se destil6 fuera bajo presi6n reducida. El residuo obtenido se purific6 por cromatograf6a en columna en gel de s6lice (hexano/acetato de etilo = 100/0 hasta 85/15), de este modo se obtuvo (S)-O⁵-bencil O¹-terc-butyl 2-bromopentandioato (39.0 g)
 15 como una sustancia aceitosa incolora.

¹HRMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7.37 (5H, s), 5.14 (2H, s), 4.24 (1H, dd, J = 8.6, 5.9 Hz), 2.60-2.52 (2H, m), 2.44-2.18 (2H, m), 1.52 (9H, s).

Pureza 6ptica: 94% ee

20

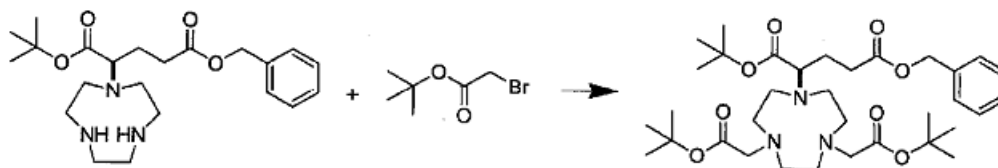
(1-A-3)



A temperatura ambiente, se agregó por goteo una solución cloroformo (380 mL) de (S)-O⁵-bencil O¹-terc-butyl 2-bromopentandioato (38.0 g) durante 30 minutos a una solución
 5 cloroformo (200 mL) de 1,4,7-triazaciclonoanano (41.1 g), seguido por agitación durante 19 horas a temperatura ambiente. Agregando agua (400 mL) a la mezcla de reacción, la capa orgánica se fraccionó, y la capa acuosa se separó usando cloroformo (200 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el
 10 solvente se destiló fuera bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano/etanol = 100/90 hasta 99/1), de este modo se obtuvo (R)-O⁵-bencil O¹-terc-butilo 2-(1,4,7-triazonan-1-il)pentandioato (23.0 g) como una sustancia
 15 aceitosa incolora.

MS (ESI, m/z): 406 [M + H]⁺

¹HRMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7.34 (5H, s), 5.13 (2H, s), 3.22 (1H, dd, J = 8.6, 6.6 Hz), 2.87-2.62 (12H, m), 2.61-2.51 (2H, m), 2.11-1.85 (4H, m), 1.46 (9H, s).



A una temperatura de 3°C, se agregaron carbonato de potasio (19.6 g) y bromoacetato de terc-butilo (16.5 mL) a una solución de acetonitrilo (230 mL) de (R)-O⁵-bencil O¹-terc-butil 2-(1,4,7-triazonan-1-il)pentandioato (23.0 g), seguido por agitación durante 5 horas a temperatura ambiente. La materia insoluble se removi6 por filtraci6n, el solvente se destil6 fuera bajo presi6n reducida, y el residuo obtenido se purific6 por cromatograf6a en columna en gel de s6lice (hexano/acetato de etilo = 100/0 hasta 85/15), de este modo se obtuvo (R)-O⁵-bencil O¹-terc-butil 2-(4,7-bis(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1,4,7-triazonan-1-il)pentandioato (30.7 g) como una sustancia aceitosa incolora.

MS (ESI, m/z): 634 [M + H]⁺

¹HRMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7.35 (5H, s), 5.13 (2H, s), 3.28 (4H, s), 3.18 (1H, dd, J = 8.9, 6.3 Hz), 2.98-2.65 (12H, m), 2.65-2.44 2H, m), 2.08-1.81 (2H, m), 1.44 (27H, s).

Pureza 6ptica: 96% ee

(1-A-5)



(R)-O⁵-bencilO¹-terc-butyl

2-(4,7-bis(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1,4,7-triazonan-1-il)pentandioato (30.6 g), tetrahidrofurano (150 mL), e hidróxido de paladio/carbono (6.1 g) se colocaron en una autoclave, seguido
 5 por agitación durante 3 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno a 5.0 MPa. La materia insoluble se removió por filtración en celite, el solvente se removió bajo presión reducida, de este modo se obtuvo una sustancia aceitosa negra. Se agregaron acetato de etilo (150 mL) y carbono activo (10 g)
 10 a la sustancia aceitosa obtenida. Después, la materia insoluble se removió por filtración, y el solvente se destiló fuera bajo presión reducida, de este modo se obtuvo ácido (R)-4-(4,7-bis(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1,4,7-triazonan-1-il)-5-(terc-butoxi)-5-oxopentanoico (24.2 g) como un sólido
 15 amarillo ligero.

LC/MS rt (min): 1.34

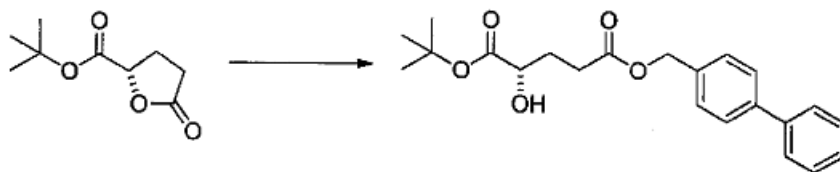
MS (ESI, m/z): 544.5 [M + H]⁺

¹HRMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 3.38 (4H, s), 3.32 (1H, dd, J = 9.8, 4.0 Hz), 3.19-2.93 (8H, m), 2.82 (4H, s), 2.74-2.64 (1H, m), 2.57-2.47 (1H, m), 2.07-1.89 (2H, m), 1.48 (9H, s), 1.45 (18H, s).

 20

Pureza óptica: 98% ee

(1-B-1)



Una solución de hidróxido de potasio acuosa 8.0 M (3.36 mL) se agregó a una solución de tetrahidrofurano (20 mL) de 5-oxotetrahidrofuran-2-carboxilato de (S)-terc-butilo (5.0 g),
 5 seguido por agitación durante 1 hora a 40°C. A esto se agregó agua (23.5 mL), y la solución se agitó durante 2 horas y después durante 1.5 horas a 45°C. Se agregaron a esto una solución de hidróxido de potasio acuosa 8.0 M (0.67 mL) y agua (4.71 mL), seguido por agitación durante 2.5 horas, y el solvente se destiló fuera bajo
 10 presión reducida. Se agregó N,N'-dimetilformamida (20 mL) a lo sólido obtenido, seguido por agitación. Después, a esto se agregó 4-bromometilbifenilo (5.98 g), seguido por agitación durante 16 horas. Se agregó agua (150 mL) a la mezcla de reacción, se realizó la extracción dos veces usando acetato de etilo (50 mL). Después
 15 de esto, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destiló fuera bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (CHROMATOREX (FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD), hexano/acetato de etilo = 100/0 hasta 85/15), de este modo se
 20 obtuvo un sólido blanco (6.0 g). Una solución de acetato de etilo (8 mL) de lo sólido obtenido (5.2 g) se agitó a 70°C tal que lo sólido se disolvió, y después a esto se agregó hexano (72 mL),

seguido por agitación durante 4 horas a temperatura ambiente. Lo sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con hexano, y se secó bajo presión reducida, de este modo se obtuvo 2-hidroxipentandioato de (S)-O⁵-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)O'-terc-butilo (4.28 g) como un sólido blanco.

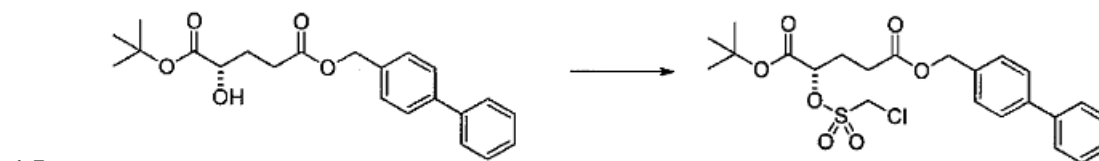
LC/MS rt (min): 1.78

MS (ESI, m/z): 371.3 [M + H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7.62-7.56 (4H, m), 7.48-7.41 (4H, m), 7.39-7.32 (1H, m), 5.17 (2H, s), 4.13-4.07 (1H, m), 2.87 (1H, d, J = 5.3 Hz), 2.63-2.43 (2H, m), 2.23-2.12 (1H, m), 1.98-1.86 (1H, m), 1.49 (9H, s).

Pureza óptica: 100% ee

(1-B-2)



A una temperatura de 0°C, se agregaron 4-metilmorfolina (594 µL) y cloruro de clorometan sulfonilo (436 µL) a una solución cloruro de metileno (5 mL) de 2-hidroxipentandioato (S)-O⁵-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)O'-terc-butilo (1.0 g), seguido por agitación durante 30 minutos.

A esto se agregó agua (20 mL), y después la capa orgánica se fraccionó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro.

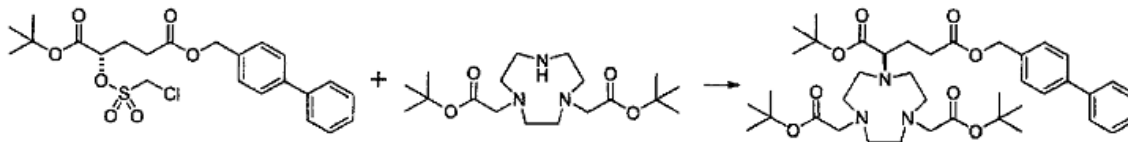
Después, el solvente se destiló fuera bajo presión reducida, de este modo se obtuvo 2-(((clorometil)sulfonil)oxi)pentandioato de (S)-O⁵-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil) O'-terc-butilo (1.46 g) como una sustancia aceitosa amarilla ligera.

LC/MS rt (min): 1.96

MS (ESI, m/z): 484.2 [M + H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7.60-7.59 (4H, m), 7.48-7.41 (4H, m), 7.38-7.34 (1H, m), 5.19 (2H, s), 5.09 (1H, dd, J = 8.3, 4.3 Hz), 4.73 (2H, dd, J = 17.5, 12.2 Hz), 2.68-2.50 (2H, m), 2.43-2.15 (2H, m).

(1-B-3)



Se agregó carbonato de potasio (57 mg) a una solución de acetonitrilo (1 mL) de 2,2'-(1,4,7-triazonan-1,4-diil)diacetato de di-terc-butilo (89 mg), seguido por agitación durante 5 minutos. Una solución de acetonitrilo (1 mL) de 2-(((clorometil)sulfonil)oxi)pentandioato de (S)-O⁵-([1,1-bifenil]-4-ilmetil) O'-terc-butilo 2-terc-butilo (100 mg) se agregó a la mezcla obtenida, seguido por agitación durante 20 minutos. A esto se agregó agua (2 mL), después se realizó la extracción dos veces usando acetato de etilo (3 mL), y la capa

orgánica se fraccionó. El solvente se destiló fuera bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (KP-NH (Biotage), hexano/acetato de etilo = 100/0 hasta 80/20), de este modo se obtuvo
 5 2-(4,7-bis(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1,4,7-triazonan-1-il)pentandioato de (R)-O⁵-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil) O'-terc-butilo (126 mg) como una sustancia aceitosa amarilla ligera.

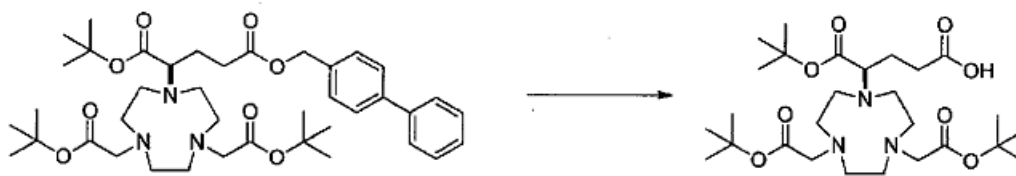
LC/MS rt (min): 1.96

MS (ESI, m/z): 710.5 [M + H]⁺

10 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7.62-7.56 (4H, m), 7.48-7.41 (4H, m), 7.39-7.32 (1H, m), 5.17 (2H, s), 3.28 (4H, s), 3.19 (1H, dd, J = 8.9, 6.3 Hz), 2.98-2.67 (12H, m), 2.65-2.46 (2H, m), 2.08-1.84 (2H, m), 1.44 (27H, s).

Pureza óptica: 98.9% ee

15 (1-B-4)



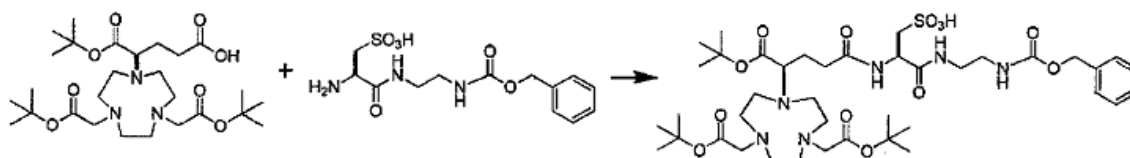
Se colocaron 10% de hidróxido de paladio en carbono (340 mg) y una solución de tetrahidrofurano (17 mL) de
 20 2-(4,7-bis(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1,4,7-triazonan-1-il)pentandioato de (R)-O⁵-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil) O'-terc-butilo (1.71 g) en una autoclave, seguido por agitación durante 4 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno a 0.9 MPa.

La materia insoluble se removió por filtración, y el solvente se destiló fuera bajo presión reducida. Se agregaron acetato de etilo (8.5 mL) y carbono activado (510 mg) a la sustancia aceitosa negra obtenida, seguido por agitación durante 15 minutos a temperatura ambiente. La materia insoluble se removió por filtración usando celite, y el solvente se destiló fuera bajo presión reducida, de este modo se obtuvo una sustancia aceitosa marrón (1.49 g). Se agregó una solución acuosa (10 mL) a la sustancia aceitosa obtenida (500 mg), seguido por agitación durante 30 minutos con enfriamiento en hielo, y la materia insoluble se removió por filtración. Se realizó la extracción dos veces para lo filtrado obtenido usando cloroformo (10 mL), y el solvente se destiló fuera bajo presión reducida, de este modo se obtuvo ácido (R)-4-(4,7-bis(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1,4,7-triazonan-1-ii) 1)-5-(terc-butoxi)-5-oxopentanoico (456 mg) como una sustancia aceitosa amarilla.

LC/MS rt (min): 1.34

MS (ESI, m/z): 544.5 [M + H]⁺

(2)



20

Una mezcla de ácido

(R)-4-(4,7-bis(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1,4,7-triazonan-1-ii) 1)-5-(terc-butoxi)-5-oxopentanoico (22.0 g), DMAc (150 mL), DIEA

(16.9 mL), y ácido (R)-2-amino-3-((2-((benciloxi)carbonil)amino)etil)amino)-3-oxopropan-1-sulfónico (14.7 g) se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente, y después a esto se agregó HBTU (16.9 g),
 5 seguido por agitación durante 1.5 hora a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 7°C, y después se agregaron a esto una solución de cloruro de sodio acuoso saturado (600 mL) y acetato de etilo (600 mL), seguido por agitación. La capa orgánica se fraccionó, se lavó dos veces con una solución de carbonato
 10 hidrógeno de sodio saturada (600 mL), y se secó sobre sulfato de sodio, y el solvente se destiló fuera bajo presión reducida, de este modo se obtuvo ácido (R)-3-((2-((benciloxi)carbonil)amino)etil)amino)-2-((R)-4-(4,7-bis(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1,4,7-triazonan-1-il)-5-(te
 15 rc-butoxi)-5-oxopentanamida)-3-oxopropan-1-sulfónico (37.2 g) como un sólido amarillo.

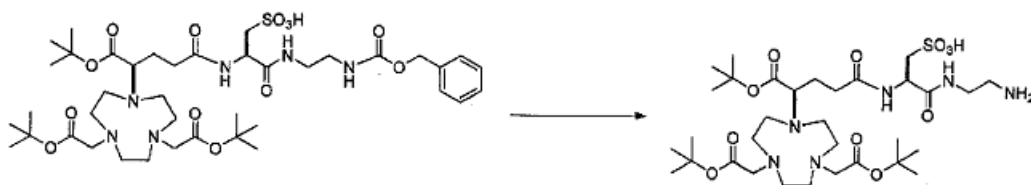
LC/MS rt (min): 1.45

MS (ESI, m/z): 871 [M + H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7.52 (1H, brs), 7.30 (5H, m),
 20 6.10 (1H, brs), 5.06 (2H, brs), 4.84 (1H, brs), 3.80-1.67 (29H, m), 1.47-1.41 (27H, m).

HPLC (Waters BEH C18, con base en ácido fórmico, ciclo de gradiente: 0 min (solución A/solución B = 50/50), 15 min (solución A/solución B = 0/100), 18 min (solución A/solución B
 25 = 0/100), velocidad de flujo: 0.4 mL/min) rt (min)): 8.95.

(3)



Hidróxido de paladio en carbono (3.7 g), etanol (250 mL), y ácido

5 (R)-3-((2-(((benciloxi) carbonil) amino) etil) amino)-2-((R)-4-(4,7-bis(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1,4,7-triazonan-1-il)-5-(terc-butoxi)-5-oxopentanamida)-3-oxopropan-1-sulfónico (37.0 g) se colocaron en una autoclave, seguido por agitación durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno a 4.0 MPa. La materia insoluble

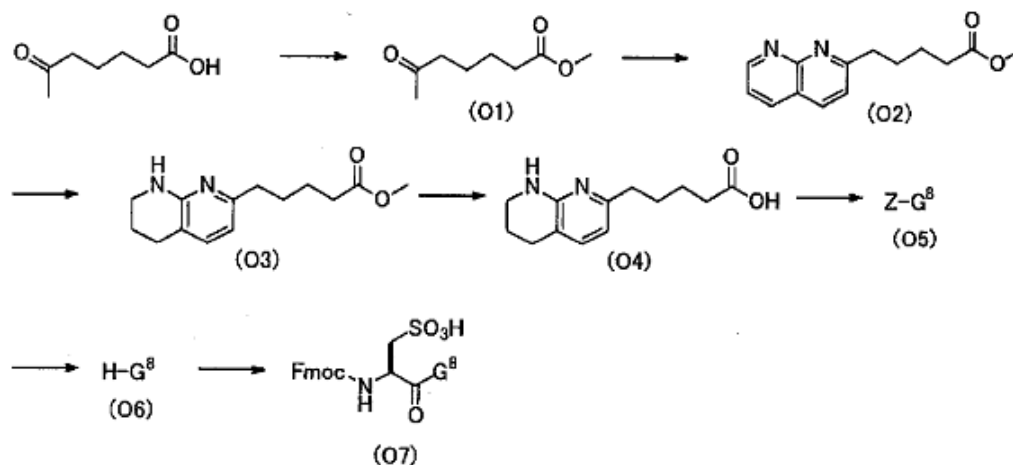
10 se removió por filtración, y el solvente se destiló fuera bajo presión reducida. Se agregaron etanol (150 mL) y carbono activo (8 g) a la sustancia aceitosa obtenida, seguido por agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente, la materia insoluble se removió por filtración, y el solvente se destiló fuera bajo

15 presión reducida, de este modo se obtuvo ácido (R)-3-((2-aminoetil) amino)-2-((R)-4-(4,7-bis(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1,4,7-triazonan-1-il)-5-(terc-butoxi)-5-oxopentanamida)-3-oxopropan-1-sulfónico (30.0 g) como un sólido negro. LC/MS rt (min): 1.13 MS (ESI, m/z): 737 [M + H]⁺

20 ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7.72 (1H, brs), 4.83 (1H, brs), 3.75-1.82 (31H, m), 1.46 (27H, s) HPLC (Waters BEH, con base en ácido fórmico, ciclo de gradiente: 0 min (solución A/solución B

= 50/50), 7 min (solución A/solución B = 40/60), 15 min (solución A/solución B = 0/100), velocidad de flujo: 0.4 mL/min) rt (min)): 6.70

Ejemplo de Referencia 8



5

(1) Se agregó ácido sulfúrico concentrado (20 mL) a una solución de metanol (1 L) de ácido 6-oxopentanoico (99.2 g), y la mezcla se calentó por 4 horas bajo reflujo. Después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el solvente se destiló fuera bajo presión reducida, y se agregaron a esto agua (1 L) y acetato de etilo (600 mL). La capa orgánica se fraccionó y se lavó con a 5% de solución de carbonato hidrógeno de sodio acuosa (600 mL) y una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (600 mL), y el solvente se destiló fuera bajo presión reducida, de este modo se obtuvo (01) (95.2 g). TLC Rf: 0.45 (hexano/acetato de etilo = 2/1).

15

(2)

Se agregaron (01) (189 g) y metanol (600 mL) a una mezcla

de 2-aminonicotinaldehído (133 g) y metanol (500 mL), y después a esto se agregó pirrolidina (100 mL), y la mezcla se calentó por 8 horas bajo reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el solvente se destiló fuera bajo presión reducida, a esto se agregó tolueno (100 mL), y el solvente se destiló fuera bajo presión reducida. Se agregó tolueno (150 mL) al residuo obtenido, seguido por agitación durante 2 horas a 50°C y después por 3 horas a temperatura ambiente, y lo sólido se recolectó por filtración, de este modo se obtuvo (02) (149 g). TLC Rf: 0.56 (hexano/acetato de etilo = 5/1)

LC/MS rt (min): 0.73

MS (ESI, m/z): 245.2 [M + H]⁺

(3)

Se colocaron 10% de paladio en carbono (10.0 g), (02) (97.5 g), y metanol (250 mL) en una autoclave, seguido por agitación durante 8 horas en una atmósfera de hidrógeno a 5 MPa. La materia insoluble se removi6 por filtraci6n, y el solvente se destil6 fuera bajo presi6n reducida. Se agreg6 acetonitrilo (100 mL) al residuo obtenido, y lo s6lido se recolect6 por filtraci6n, de este modo se obtuvo (71.5 g).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7.05 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.34 (1H, d, 7.5 Hz), 4.74 (1H, brs), 3.66 (3H, s), 3.37-3.42 (2H, m), 2.68 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.52-2.57 (2H, m), 2.30-2.37 (2H, m), 1.90 (2H, tt, J = 5.7, 6.0 Hz), 1.63-1.70 (4H, m).

HPLC (sistema Waters 600E (Waters) (columna: CAPCELL

PAK C18MG, 4.6 x 150 mm (Shiseido Japan Co., Ltd.), solvente:
solución A = ácido fórmico:agua (1:1000), solución B = ácido
fórmico:metanol:acetonitrilo (1:800:200), ciclo de gradiente: 0
min (solución A/solución B = 80/20), 10 min (solución A/solución
5 B = 0/100), 15 min (solución A/solución B = 0/100), velocidad de
flujo: 1.0 mL/min) rt (min): 8.06

(4)

Se agregó metanol (210 mL) a (03) (70.0 g), y la mezclase
disolvió siendo calentada a 40°C. Después, una mezcla de hidróxido
10 de sodio (16.9 g) y agua (105 mL) se agregó por goteo a esto por
15 minutos, seguido por agitación durante 1 hora a 40°C. El
solvente se destiló fuera bajo presión reducida, y a esto se agregó
agua (210 mL). La solución se calentó a 40°C, y se agregó por goteo
ácido clorhídrico concentrado a esto hasta que el pH llegó a ser
15 5, a una temperatura mantenida para ser igual a o menor que 50°C.
A esto se agregó agua (50 mL), la solución se enfrió a temperatura
ambiente y se dejó reposar durante la noche. Lo sólido se recolectó
por filtración, de este modo se obtuvo (62.2 g).

LC/MS rt (min): 0.62

20 MS (ESI, m/z): 235.2 [M + H]⁺

HPLC (sistema Waters 600E (Waters) (columna: CAPCELL
PAK C18MG, 4.6 x 150 mm (Shiseido Japan Co., Ltd.), solvente:
solución A = ácido fórmico:agua (1:1000), solución B = ácido
fórmico:metanol:acetonitrilo (1:800:200), ciclo de gradiente: 0
25 min (solución A/solución B = 80/20), 10 min (solución A/solución

B = 0/100), 15 min (solución A/solución B = 0/100), velocidad de flujo: 1.0 mL/min) rt (min): 7.03.

(5)

Se agregó poco a poco HBTU (4.98 g) a una mezcla de
5 (2S)-3-amino-2-((4-(4-((2-(benciloxicarbonilamino)etil)amino)-4-oxobutoxi)-2,6-dimetilfenil)sulfonilamino)propanoato de metilo (7.40 g), (04) (3.37 g), DMF (50 mL), y DIEA (3.86 mL), seguido por agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. Se agregaron 5% de una solución de carbonato hidrógeno de sodio acuosa
10 (200 mL) y acetato de etilo (200 mL) a la mezcla de reacción, seguido por agitación durante 10 minutos a temperatura ambiente.

La capa orgánica se fraccionó, se lavó tres veces con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después el solvente se destiló fuera
15 bajo presión reducida.

Se agregó acetato de etilo (50 mL) al residuo obtenido, y lo sólido se recolectó por filtración, de este modo se obtuvo
(05) (9.20 g).

LC/MS rt (min): 1.12

20 MS (ESI, m/z): 781.5 [M + H]⁺, 779.6 [M-H]⁻

(6)

Se agregó metanol (40 mL) a (05) (7.20 g) y 10% Pd/C (300 mg), seguido por agitación durante 3 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno.

25 La materia insoluble se removió por filtración, y el

solvente se destiló fuera bajo presión reducida.

Se agregó tolueno (50 mL) al residuo obtenido, y el solvente se destiló fuera bajo presión reducida, de este modo se obtuvo (06) (5.45 g).

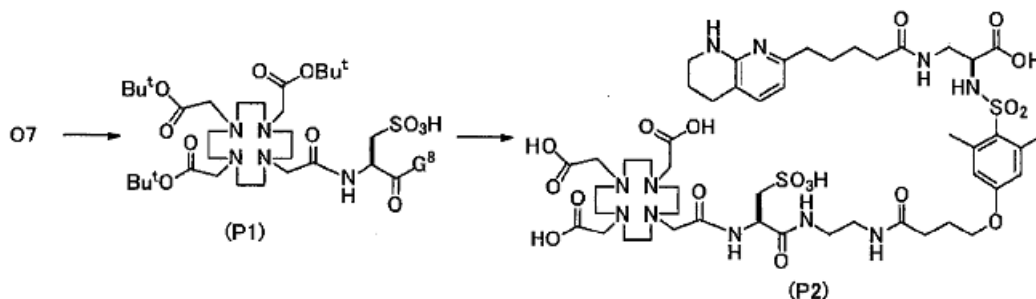
5 LC/MS rt (min): 0.73.

MS (ESI, m/z): 647.4 [M + H]⁺

(7)

Una solución DMF (1.5 mL) de HBTU (141 mg) se agregó a una solución de (06) (120 mg), Fmoc-cisteico ácido (145 mg),
10 DMF (2 mL), y DIEA (140 µL), seguido por agitación durante 20 minutos a temperatura ambiente. A esto se agregó agua (2 mL), y lo resultante se purificó por HPLC preparativa, de este modo se obtuvo (07) (87.7 mg).

LC/MS (LCMS-2010EV (Shimadzu Corporation) (columna:
15 SunFire C 18 4.6 x 150 mm (Waters), solvente: solución A = 0.1% ácido fórmico/agua, solución B = 0.1% ácido fórmico/metanol:acetonitrilo (4:1), ciclo de gradiente: 0 min (solución A/solución B = 80/20), 10 min (solución A/solución B = 0/100), 15 min (solución A/solución B = 0/100), velocidad de
20 flujo: 1 mL/min) rt (min): 11.83 MS (ESI, m/z): 1020.25 [M + H]⁺, 1018.50 [M-H]⁻



(8)

Se agregó dietilamina (0.5 mL) a una solución DMF (0.5 mL) de (07) (28.1 mg), seguido por agitación durante 1.5 horas a temperatura ambiente. El solvente se destiló fuera bajo presión reducida, se agregaron DMF (400 μ L) y DIEA (20 μ L), y después a esto se agregó una solución DMF (150 μ L) de ácido tri-terc butil 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7,10-tetraacético (31.6 mg), DMF (150 μ L), DIEA (20 μ L), y HBTU (20.9 mg), seguido por agitación durante 45 minutos a temperatura ambiente. A esto se agregó agua (500 μ L), se realizó la extracción tres veces usando hexano/acetato de etilo (1/1) (0.5 mL), y el extracto se purificó por HPLC preparativa, de este modo se obtuvo (p1) (19.6 mg).

LC/MS rt (min): 1.12

15 MS (ESI, m/z): 1352.5

[M + H]⁺, 1350.6 [M-H]⁻

HPLC (sistema Waters 600E (Waters) (columna: SunFire C180BD, 4.6 x 150 mm (Waters), solvente: solución A = ácido fórmico:agua (1:1000), solución B = ácido fórmico:metanol:acetonitrilo (1:800:200), ciclo de gradiente: 0 min (solución A/solución B = 80/20), 10 min (solución A/solución

B = 0/100), 15 min (solución A/solución B = 0/100), velocidad de flujo: 1.0 mL/min) rt (min): 9.71

(9)

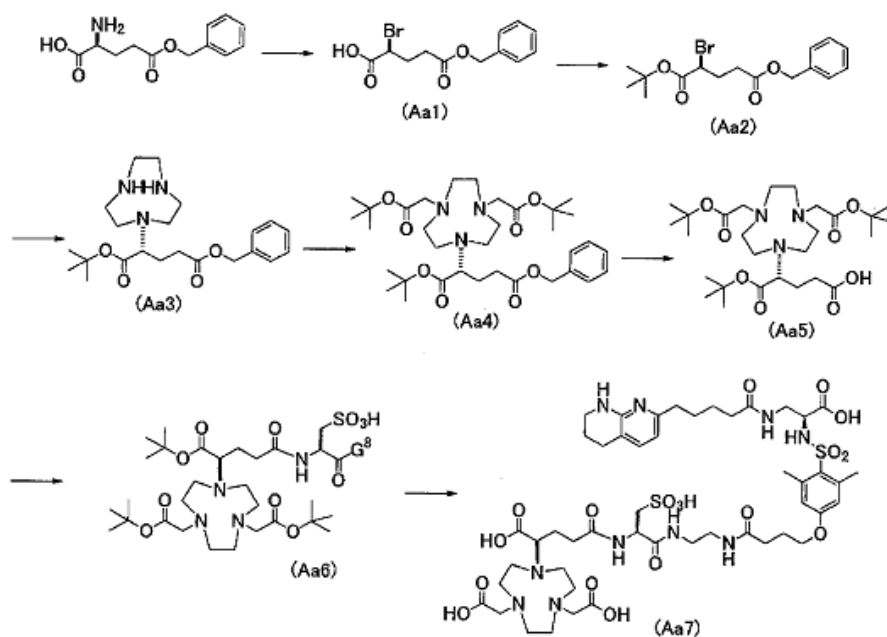
Se agregaron THF (1.4 mL), agua (200 µL), y a 3 mol/L solución de hidróxido de litio acuosa (200 µL) a (p1) (11.8 mg), seguido por agitación durante 1.5 horas a temperatura ambiente. A esto se agregó TFA, y el solvente se destiló fuera bajo presión reducida. Se agregaron TFA/trietilsilano (95/5) (1 mL) al residuo obtenido, seguido por agitación durante 100 minutos a temperatura ambiente. El solvente se destiló fuera bajo presión reducida, se agregaron a esto agua/acetonitrilo (2/1) (1.8 mL) y ácido fórmico (1.8 µL), y lo resultante obtenido se purificó por HPLC preparativa, de este modo se obtuvo (P2) (compuesto A) (8.9 mg).

LC/MS rt (min): 0.75

MS (ESI, m/z): 1170.4 [M + H]⁺, 585.9 [M + 2H]²⁺, 1168.4 [M - H]⁻

HPLC (sistema Waters 600E (Waters) (columna: SunFire C180BD, 4.6 x 150 mm (Waters), solvente: solución A = ácido fórmico:agua (1:1000), solución B = ácido fórmico:metanol:acetonitrilo (1:800:200), ciclo de gradiente: 0 min (solución A/solución B = 80/20), 10 min (solución A/solución B = 0/100), 15 min (solución A/solución B = 0/100), velocidad de flujo: 1.0 mL/min) rt (min): 8.75

Ejemplo de Referencia 9



(1)

Se agregó nitrito de sodio (2.6 g) por 10 minutos a una mezcla de ácido L-glutámico y éster de bencilo (5.0 g), agua (10 mL), bromuro de sodio (7.6 g), y ácido bromhídrico (6 mL) a una temperatura de igual a o menor que 5°C, seguido por agitación durante 2 horas a 5°C. Se agregaron diisopropiléter y ácido sulfúrico concentrado (2 mL) a la mezcla de reacción, y la capa orgánica se fraccionó, secuencialmente se lavó con agua y una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló fuera bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1), de este modo se obtuvo (Aa1) (3.1 g).

LC/MS rt (min): 1.32

MS (ESI, m/z): 301.1 [M + H]⁺

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.31-7.38 (5H, m), 5.1 (2H, s), 4.41 (1H, dd, $J = 6.0, 7.8$ Hz), 2.58-2.63 (2H, m), 2.25-2.50 (2H, m).

(2)

5 Una mezcla de 2,2,2-tricloroacetimidato de terc-butilo (4.3 mL) y hexano (12 mL) se agregó por 20 minutos a una solución de cloroformo (15 mL) de (Aa1) (3.1 g) a temperatura ambiente. Se agregaron DMAc (1.5 mL) y $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ (220 μL) a esto, seguido por agitación durante 40 minutos a temperatura ambiente, el solvente
10 se destiló fuera bajo presión reducida, y lo resultante obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 95/5 hasta 85/15), de este modo se obtuvo (Aa2) (2.84 g).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.31-7.38 (5H, m), 5.14 (2H, s), 4.24 (1H, dd, $J = 6.0, 8.7$ Hz), 2.53-2.59 (2H, m), 2.19-2.43 (2H, m), 1.47 (9H, s).

(3)

Una solución cloroformo (50 mL) de (Aa2) (1.70 g) se agregó por 90 minutos a una solución de cloroformo (60 mL) de
20 1,4,7-triazaciclononano (1.84 g), seguido por agitación durante 3 días a temperatura ambiente. El solvente se destiló fuera bajo presión reducida, y lo resultante obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 50/50 hasta 0/100 y después acetato de etilo/metanol = 80/20),
25 de este modo se obtuvo (Aa3) (0.76 g).

LC/MS rt (min): 0.91

MS (ESI, m/z): 406.5 [M + H]⁺

(4)

Se agregó bromoacetato de terc-butilo (580 µL) a una
5 mezcla de (Aa3) (0.76 g), DMAc (7 mL), y carbonato de potasio (607
mg), seguido por agitación durante 2 horas a temperatura ambiente.
Se agregaron acetato de etilo (30 mL) y agua (30 mL) a esto, y
la capa orgánica se fraccionó, secuencialmente se lavó dos veces
con agua (30 mL) y una vez con una solución de cloruro de sodio
10 acuoso saturado (30 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro.
El solvente se destiló fuera bajo presión reducida, y el residuo
obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice
(hexano/acetato de etilo = 95/5 hasta 60/40), de este modo se
obtuvo (Aa4) (1.04 g).

15 LC/MS rt (min): 1.63

MS (ESI, m/z): 634.7 [M + H]⁺

(5)

Se colocaron (Aa4) (0.28 g), alcohol isopropílico (20
mL), agua (0.5 mL), y 10% de paladio en carbono (0.10 g) en un
20 tubo sellado, seguido por agitación durante 7 horas en una
atmósfera de hidrógeno a 0.5 MPa. La materia insoluble se removió
por filtración, y el solvente se destiló fuera bajo presión
reducida, de este modo se obtuvo (Aa5) (0.24 g).

LC/MS rt (min): 1.34

25 MS (ESI, m/z): 544.7 [M + H]⁺

(6)

Se agregó HBTU (64.5 mg) a una mezcla de (Aa5) (94.9 mg), ácido (R)-2-amino-3-((2-(4-(4-(N-((S)-1-metoxi-1-oxo-3-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamida)propan-2-il)sulfamoyl)-3,5-dimetilfenoxi)butanamida)etil)amino)-3-oxopropan-3,5-dimetilfenoxi)butanamida)etil)amino)-3-oxopropan-1-sulfónico (104 mg), DMF (0.8 mL), y N,N-diisopropiletilamina (61 µL), seguido por agitación durante 35 minutos a temperatura ambiente.

Se agregaron agua (1.1 mL) y acetonitrilo (0.8 mL) a esto, seguido por agitación, y después lo resultante se purificó por HPLC preparativa, de este modo se obtuvo (Aa6) (151 mg).

LC/MS rt (min): 1.28

MS (ESI, m/z): 1324.2 [M + H]⁺, 1322.2 [M-H]⁻

HPLC (sistema Waters 600E (Waters) (columna: CAPCELL PAK C18MG, 4.6 x 150 mm (Shiseido Japan Co., Ltd.), solvente: solución A = ácido fórmico:agua (1:1000), solución B = ácido fórmico:metanol:acetonitrilo (1:800:200), ciclo de gradiente: 0 min (solución A/solución B = 80/20), 10 min (solución A/solución B = 0/100), 15 min (solución A/solución B = 0/100), velocidad de flujo: 1.0 mL/min) rt (min): 11.82

(7)

Se agregó ácido clorhídrico concentrado (2.5 mL) a (Aa6) (73 mg), seguido por agitación durante 2 días a temperatura ambiente, y lo resultante se concentró bajo presión reducida. Lo

resultante se diluyó con 50% acetonitrilo hidrófilo (2 mL) y después se purificó por HPLC preparativa, de este modo se obtuvo (Aa7) (compuesto B) (33.3 mg).

LC/MS rt (min): 0.77

5 MS (ESI, m/z): 1141.8 [M + H]⁺, 1139.8 [M-H]⁻

HPLC (sistema Waters 600E (Waters) (columna: CAPCELL PAK C18MG, 4.6 x 150 mm (Shiseido Japan Co., Ltd.), solvente: solución A = ácido fórmico:agua (1:1000), solución B = ácido fórmico:metanol:acetonitrilo (1:800:200), ciclo de gradiente: 0
10 min (solución A/solución B = 80/20), 10 min (solución A/solución B = 0/100), 15 min (solución A/solución B = 0/100), velocidad de flujo: 1.0 mL/min) rt (min): 9.37.

Ejemplo de Referencia 10

En el presente Ejemplo de Referencia, se usaron el
15 compuesto A obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 y el compuesto B obtenido en el Ejemplo de Referencia 9. Una solución cloruro de indio [¹¹¹In] (80 MBq, 100 µL) se agregó a una mezcla del compuesto A (8.5 µg) y una solución amortiguadora de acetato de sodio 0.2 mol/L (pH 4.0) (1.5 mL). La solución se calentó a 100°C
20 por 15 minutos y después se dejó reposar por 5 minutos a temperatura ambiente, de este modo se obtuvo [¹¹¹In]-(compuesto A).

Como un resultado de analizar el compuesto usando TLC de fase inversa (Whatman, KC18F, solvente desarrollado: metanol/0.5 mol/L solución de acetato de sodio acuoso (50/50)),
25 el valor R_f del compuesto radioetiquetado se encontró ser 0.4.

La pureza radioquímica medida inmediatamente después de que el compuesto se preparó y medida después de 24 horas a temperatura ambiente fue igual a o mayor que 95%.

(B)

5 Una solución de cloruro de itrio [^{90}Y] (700 MBq, 240 μL) se agregó a una mezcla del compuesto (79 μg), ácido gentísico (1.8 mg), una solución amortiguadora de acetato de sodio 0.6 mol/L (pH 4.0, 120 μL), y solución de hidróxido de sodio acuoso 0.4 mol/L (24 μL).

10 La solución se calentó a 100°C por 20 minutos y después se dejó reposar por 5 minutos a temperatura ambiente, de este modo se obtuvo [^{90}Y]- (compuesto A).

 Como un resultado de analizar el compuesto usando TLC de fase inversa (Whatman, KC18F, solvente desarrollado:
15 metanol/0.5 mol/L solución de acetato de amonio acuoso (50/50)), el valor R_f del compuesto radioetiquetado se encontró ser 0.4.

La pureza radioquímica medida inmediatamente después de que el compuesto se preparó y medida después 24 horas a temperatura ambiente fue igual a o mayor que 95%.

20 (C)

Una solución de cloruro de cobre [^{64}Cu] (pH 5, 35 MBq, 55 μL) se agregó a una mezcla del compuesto A (5.8 μg) y 0.2 mol/L de solución amortiguadora de acetato de sodio (pH 4.0, 219 μL).

La solución se calentó a 100°C por 15 minutos y se dejó
25 reposar por 5 minutos a temperatura ambiente, de este modo se

obtuvo [^{64}Cu]- (compuesto A) .

Como un resultado de analizar el compuesto usando TLC de fase inversa (Whatman, KC18F, solvente desarrollado: metanol/0.5 mol/L solución de acetato de amonio acuoso (50/50)),
5 el valor Rf del compuesto radioetiquetado se encontró ser 0.4. la pureza radioquímica medida inmediatamente después de que el compuesto se preparó y medida después 22 horas a temperatura ambiente fue igual a o mayor que 90%.

(D)

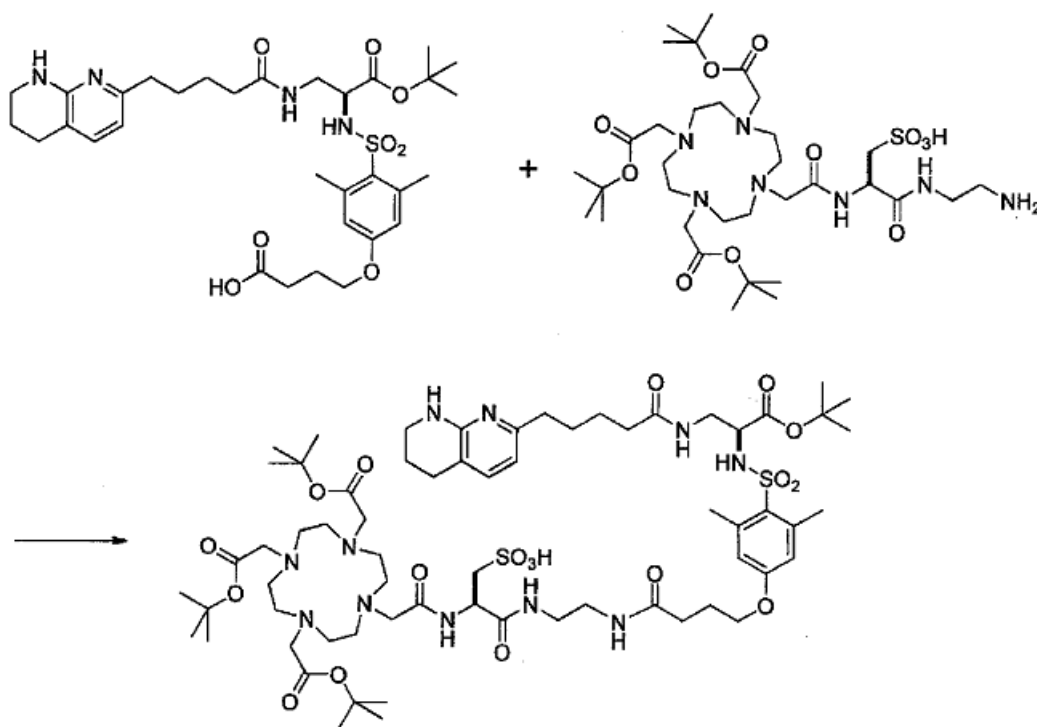
10 Una 0.2 mol/L de solución amortiguadora de acetato de sodio de cloruro de cobre [^{64}Cu] (pH 4.0) (40 MBq, 155 μL) se agregó a una mezcla del compuesto B (4.2 μg), ácido gentísico (1 mg), y una solución amortiguadora de acetato de sodio 0.2 mol/L (pH 4.0) (5.0 μL) .

15 La solución se calentó a 100°C por 15 minutos y se dejó reposar por 5 minutos a temperatura ambiente, de este modo se obtuvo [^{64}Cu]- (compuesto B) .

Como un resultado de analizar el compuesto usando TLC de fase inversa (Merck, RP-8 F_{254S}, solvente desarrollado:
20 metanol/0.5 mol/ L solución de acetato de amonio acuoso (50/50)), el valor Rf del compuesto radioetiquetado se encontró ser 0.4.

La pureza radioquímica medida inmediatamente después de que el compuesto se preparó y medida después 24 horas a temperatura ambiente fue igual a o mayor que 90%.

25 Ejemplo 1



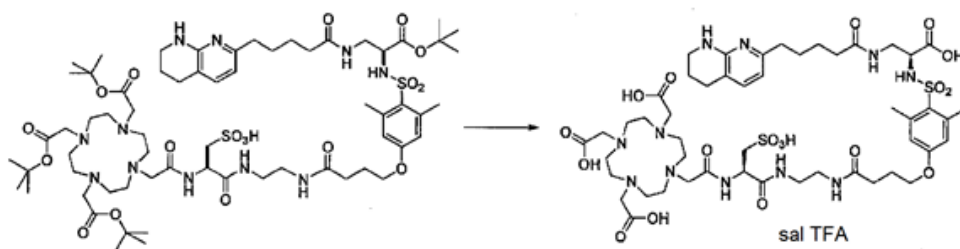
Se agregó HBTU (0.252 g) a una mezcla de ácido
 (S)-4-(4-(N-(1-(terc-butoxi)-1-oxo-3-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1
 ,8-naftiridin-2-il)pentanamida)propan-2-il)sulfamoyl)-3,5-dim
 5 etilfenoxi)butanoico (0.500 g), ácido
 (R)-3-((2-aminoetil)amino)-3-oxo-2-(2-(4,7,10-tris(2-(terc-bu
 toxi)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)acetamida
)propan-1-sulfónico (0.711 g), DIEA (0.328 mL), y DMAc (5.0 mL),
 seguido por agitación durante 10 minutos. Después, se agregó
 10 adicionalmente HBTU (0.100 g) a esto, seguido por agitación
 durante 2 horas. Se agregó agua (15 mL) a la mezcla de reacción,
 seguido por agitación durante 10 minutos. Después, a esto se agregó
 agua (10 mL), seguido por agitación durante 30 minutos. El líquido
 sobrenadante se removió, se agregó agua (10 mL) al residuo, seguido

por agitación durante 10 minutos. Subsecuentemente, el líquido sobrenadante se removió, a esto se agregó metanol (10 mL), y el solvente se destiló fuera bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (2.26 mL) que contiene
 5 12% metanol y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gel de sílice NH, metanol/acetato de etilo = 3/97 hasta 30/70), de este modo se obtuvo ácido
 (R)-3-((2-(4-(4-(N-((S)-1-(terc-butoxi)-1-oxo-3-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamida)propan-2-il)sulfamo
 10 il)-3,5-dimetilfenoxi)butanamida)etil)amino)-3-oxo-2-(2-(4,7,10-tris(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)acetamida)propan-1-sulfónico (0.776 g) como un sólido amorfo blanco. MS (ESI, m/z): 1394 [M + H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.57-8.29 (1H, m), 8.14-8.00 (1H, m),
 15 7.10-6.97 (2H, m), 6.66 (2H, s), 6.33 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.30-6.22 (1H, m), 4.98-4.84 (1H, m), 4.74-4.61 (1H, m), 4.08-3.94 (2H, m), 3.78-1.55 (59H, m), 1.51-1.38 (27H, m), 1.30 (9H, s).

HPLC (TSKgel ODS-100Z) rt (min): 15.84

(2-1)



20

A temperatura ambiente, se agregó una mezcla de

TFA/trietilsilano (100 mL/13.7 mL) por 10 minutos a ácido
 (R)-3-((2-(4-(4-(N-((S)-1-(terc-butoxi)-1-oxo-3-(5-(5,6,7,8-t
 etrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamida)propan-2-il)sulfamo
 il)-3,5-dimetilfenoxi)butanamida)etil)amino)-3-oxo-2-(2-(4,7,
 5 10-tris(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclodode
 can-1-il)acetamida)propan-1-sulfónico (20.0 g), seguido por
 agitación durante 7 horas.

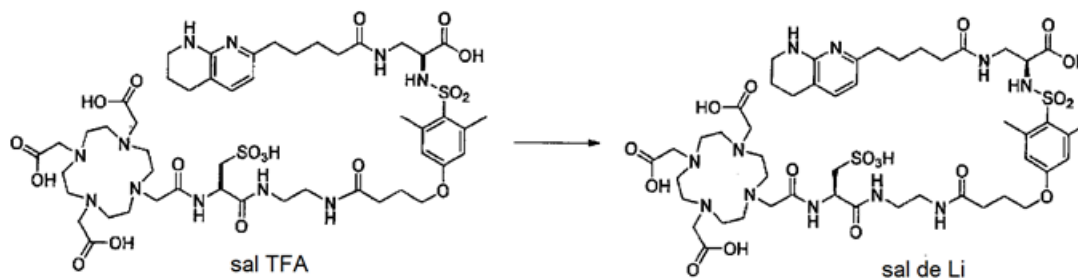
La TFA se destiló fuera bajo presión reducida, y una
 operación de agregar acetonitrilo (50 mL) al residuo obtenido y
 10 destilación lejos el solvente se repitió dos veces.

El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (80 mL),
 y a esto se agregó TBME (160 mL) a temperatura ambiente, seguido
 por agitación durante 30 minutos.

Lo sólido precipitado se recolectó por filtración, de
 15 este modo se obtuvo una sal TFA (21.3 g) de ácido
 2,2',2''-(10-(2-((R)-1-((2-(4-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(5-(5,6
 ,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamida)etil)sulfamoi
 l)-3,5-dimetilfenoxi)butanamida)etil)amino)-1-oxo-3-sulfoprop
 an-2-il)amino)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7
 20 -triil)triacético (compuesto A) como un sólido blanco.

MS (ESI, m/z): 1170 [libre de M + H]⁺

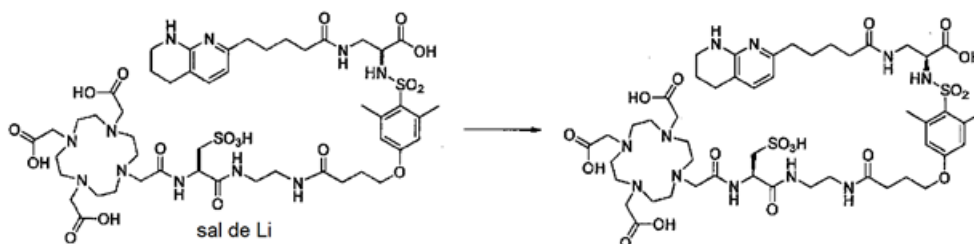
(2-2)



Se agregaron agua (200 mL) y carbonato de litio (5.0 g) a lo sólido obtenido en (2-1) tal que el pH se ajustó para ser 8.3. Una columna de gel de sílice de fase inversa (diámetro interno de columna de vidrio: 10.5 cm, Daisogel-SR120-40/60-ODS-RPS: 400g) se cargó con la mezcla de reacción, y se realizó la elución bajo una presión normal usando 5% de agua que contiene metanol (400 mL), 10% de agua que contiene metanol (1200 mL), 20% de agua que contiene metanol (800 mL), y 30% agua que contiene metanol (1600 mL) en este orden, de este modo se obtuvo una sal de litio (12.3 g) del compuesto A como un sólido amorfo blanco.

MS (ESI, m/z): 1170 [libre de $M + H$]⁺

(2-3)



Se agregaron agua (120 mL) y ácido fórmico (5.0 mL) a lo sólido (12.3 g) obtenido en (2-2). Una columna de gel de sílice de fase inversa (diámetro interno de columna de vidrio: 10.5 cm, Daisogel-SR120-40/60-ODS-RPS: 400g) se cargó con la mezcla de

reacción, y se realizó la elución bajo una presión normal usando 0.1% de ácido fórmico/5% de agua que contiene acetonitrilo (800 mL), 10% de agua que contiene acetonitrilo (800 mL), y 30% de agua que contiene acetonitrilo (2400 mL) en este orden, de este modo
5 se obtuvo un compuesto A (11.1 g) como un sólido blanco.

LC/MS rt (min): 0.75

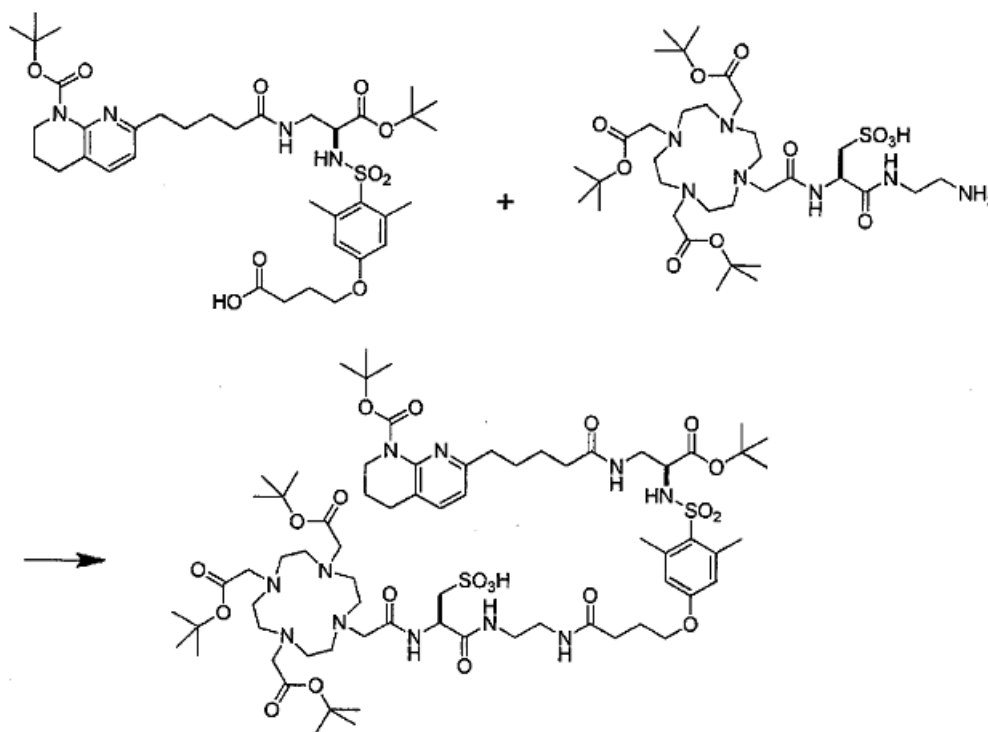
MS (ESI, m/z): 1170.4 [M + H]⁺, 1168.4 [M-H]⁻,

¹H-RMN (D₂O) δ: 7.49 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.71 (2H, s),
6.50 (1H, d, J = 7.3 Hz), 4.67 (1H, dd, J = 7.9, 5.0 Hz), 4.00
10 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.93-3.02 (34H, m), 2.72 (2H, t, J = 6.1 Hz),
2.59 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.34 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.12-1.80 (6H,
m), 1.62-1.38 (4H, m)

HPLC (TSKgel ODS-100Z, con base en ácido fórmico) rt
(min): 11.17.

15

Ejemplo 2



Se agregó HBTU (509 mg) a una solución NMP (4 mL) de ácido

5 (S)-4-(4-(N-(1-(terc-butoxi)-3-(5-(8-(terc-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamida)-1-oxopropan-2-il)sulfamoyl)-3,5-dimetilfenoxi)butanoico (668 mg), ácido
 10 (R)-3-((2-aminoetil)amino)-3-oxo-2-(2-(4,7,10-tris(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)acetamida)propan-1-sulfónico (0.719 mg), y DIEA (187 µL), seguido por agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. Después, a esto se agregó agua (50 mL), seguido por agitación. lo sólido generado se recolectó por filtración y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 25/75 hasta

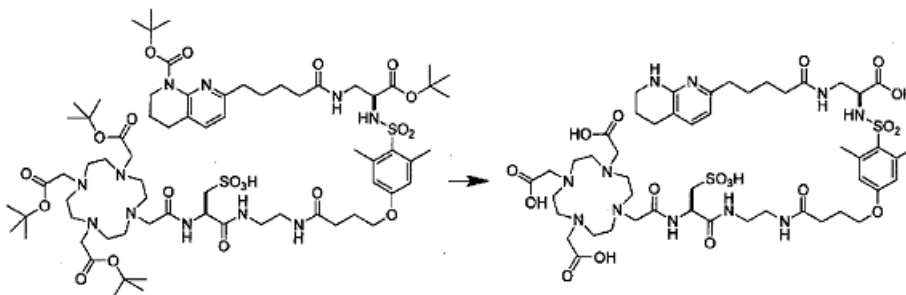
0/100 y después acetato de etilo/metanol = 70/30)), de este modo se obtuvo ácido

(R)-3-((2-(4-(4-(N-((S)-1-(terc-butoxi)-3-(5-(8-(terc-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamida)-1-oxopropan-2-il)sulfamoyl)-3,5-dimetilfenoxi)butanamida)etilamino)-3-oxo-2-(2-(4,7,10-tris(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)acetamida)propan-1-sulfónico (381 mg) como un sólido amorfo blanco.

LC/MS rt (min): 1.27

MS (ESI, m/z): 1495 [M + H]⁺

(2)



Se agregaron TFA/trietilsilano (1/1) (2 mL) a una suspensión de cloroformo (1 mL) de ácido (R)-3-((2-(4-(4-(N-((S)-1-(terc-butoxi)-3-(5-(8-(terc-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamida)-1-oxopropan-2-il)sulfamoyl)-3,5-dimetilfenoxi)butanamida)etilamino)-3-oxo-2-(2-(4,7,10-tris(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)acetamida)propan-1-sulfónico (250 mg), seguido por agitación durante 4 horas a temperatura ambiente. El solvente se destiló fuera bajo presión reducida, y

una operación de agregar acetonitrilo (1 mL) al residuo obtenido y destilación lejos el solvente bajo presión reducida se repitió dos veces. El residuo obtenido se purificó usando una columna de gel de sílice de fase inversa (Sep-Pak C18, Waters), agua/metanol = 100/0 hasta 60/40), de este modo se obtuvo el compuesto A (109.9 mg) como un sólido blanco.

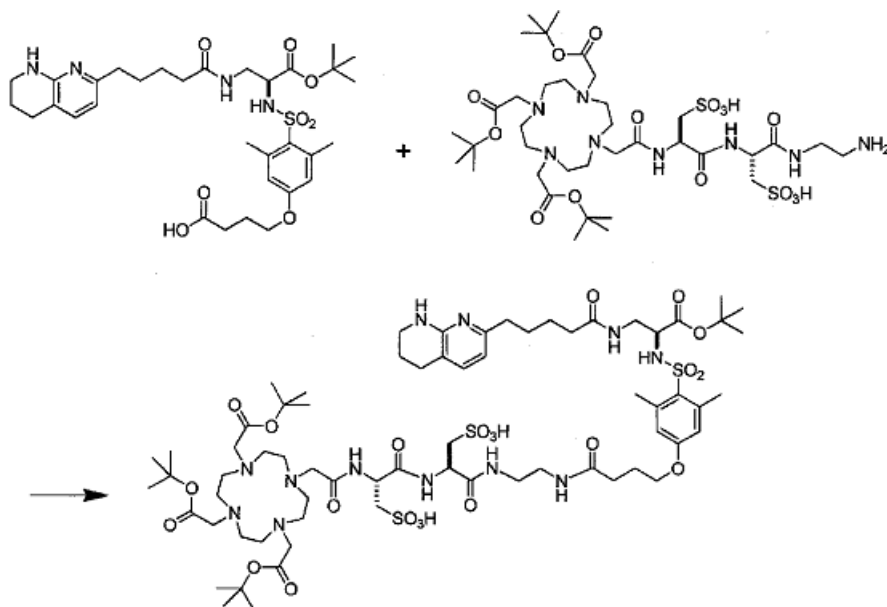
LC/MS rt (min): 0.75

MS (ESI, m/z): 1170.4 [M + H]⁺

¹H-RMN (D₂O) δ: 7.49 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.71 (2H, s), 6.50 (1H, d, J = 7.3 Hz), 4.67 (1H, dd, J = 7.9, 5.0 Hz), 4.00 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.93-3.02 (34H, m), 2.72 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.59 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.34 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.12-1.80 (6H, m), 1.62-1.38 (4H, m).

Ejemplo 3

(1)



En un baño de hielo, se agregó HBTU (82 mg) a una mezcla de ácido

(S)-4-(4-(N-(1-(terc-butoxi)-1-oxo-3-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)-pentanamida)propan-2-il)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)butanoico (140 mg), ácido

(R)-3-((2-aminoetil)amino)-3-oxo-2-((R)-3-sulfo-2-(2-(4,7,10-tris(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)acetamida)propanamida)propan-1-sulfónico (189 mg), DIEA (0.076 mL), y DMF (3.0 mL), seguido por agitación durante 1 hora

a temperatura ambiente. Se agregó agua (0.1 mL) a la mezcla de reacción, y el solvente se destiló fuera bajo presión reducida. Agregando acetonitrilo (4 mL) y una solución de cloruro de sodio acuoso saturado (1.5 mL) al residuo, la capa orgánica se fraccionó, y la capa acuosa se separó dos veces usando acetonitrilo (3 mL).

El solvente de la capa orgánica se destiló fuera bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gel de sílice diol (Purif-Pack DIOL 60-m, Shoko Scientific Co., Ltd.), hexano/acetato de etilo = 50/50 hasta 0/100, cloroformo/etanol = 100/0 hasta 80/20), de este modo se

obtuvo ácido

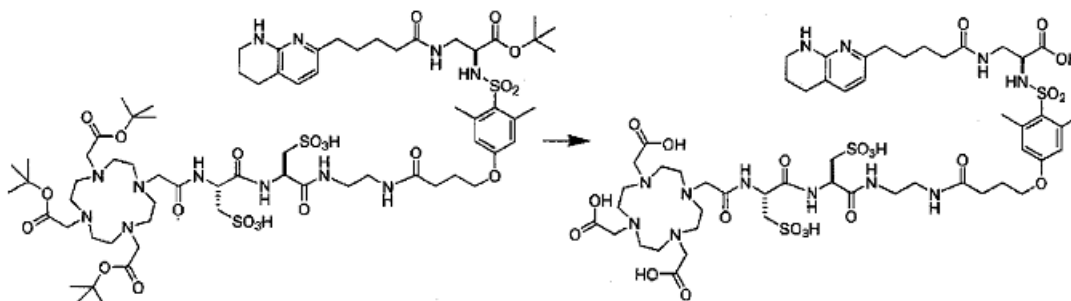
(R)-3-((2-(4-(4-(N-((S)-1-(terc-butoxi)-1-oxo-3-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamida)propan-2-il)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)butananmida)etil)amino)-3-oxo-2-((R)-3-sulfo-2-(2-(4,7,10-tris(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)acetamida)propanamida)propan-1-sulfó

nico (296 mg) como un sólido amorfo blanco.

MS (ESI, m/z): 1545 [M + H]⁺

¹H-RMN (D₂O) δ: 7.35 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.80 (2H, s),
6.52 (1H, d, J = 7.3 Hz), 4.63-4.58 (1H, m), 4.10-4.02 (2H, m),
5 3.92-3.83 (1H, m), 3.75-2.95 (33H, m), 2.70 (2H, t, J = 6.1 Hz),
2.55 (6H, s), 2.36 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.17-2.08 (2H, m), 2.07-1.98
(2H, m), 1.90 (9H, s), 1.88-1.81 (2H, m), 1.58-1.12 (37H, m).

(2)



10 Se agregó 6 mol/L de ácido clorhídrico (1 mL) enfriado
a 0°C a ácido
(R)-3-((2-(4-(4-(N-((S)-1-(terc-butoxi)-1-oxo-3-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamida)propan-2-il)sulfamoyl)-3,5-dimetilfenoxi)butananamida)etil)amino)-3-oxo-2-((R)-3-sulfo-2-(2-(4,7,10-tris(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)acetamida)propanamida)propan-1-sulfónico (262 mg), seguido por agitación durante 12.5 horas a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, y después a esto se agregó 5 mol/L de una solución de hidróxido
15
20 de sodio acuoso (1 mL) durante 10 minutos en un estado donde la

temperatura interna está siendo mantenida para ser igual a o menor que 13°C. Después, a esto se agregó acetato de sodio trihidrato (172 mg). Una columna de gel de sílice de fase inversa (Sep-Pak C18, Waters) se cargó con la mezcla de reacción obtenida, y se

5 realizó la elución bajo una presión normal usando 0.1% de agua que contiene ácido fórmico (12 mL), 0.1% de ácido fórmico-5% de agua que contiene acetonitrilo (6 mL), 0.1% de ácido fórmico-10% de agua que contiene acetonitrilo (6 mL), 0.1% de ácido fórmico-15% de agua que contiene acetonitrilo (6 mL), 0.1% de ácido fórmico-20%

10 de agua que contiene acetonitrilo (6 mL), 0.1% de ácido fórmico-25% de agua que contiene acetonitrilo (6 mL), 0.1% de ácido fórmico-30% de agua que contiene acetonitrilo (6 mL), 0.1% de ácido fórmico-35% de agua que contiene acetonitrilo (6 mL), y 0.1% de ácido fórmico-40% de agua que contiene acetonitrilo (6 mL) en este orden,

15 y el solvente se destiló fuera bajo presión reducida, de este modo se obtuvo ácido

2,2',2''-(10-((4R,7R)-16-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamida)etil)sulfamoyl)-3,5-dimetilfenoxi)-2,5,8,13-tetraoxo-4,7-bis(sulfometil)-3,6,9,1

20 2-tetraazahexadecil)-1,4,7,10-tetraacaciclododecan-1,4,7-triisobutyl)-1,3,5-triacético (159 mg) como un sólido incoloro.

MS (ESI, m/z): 1321 [M + H]⁺

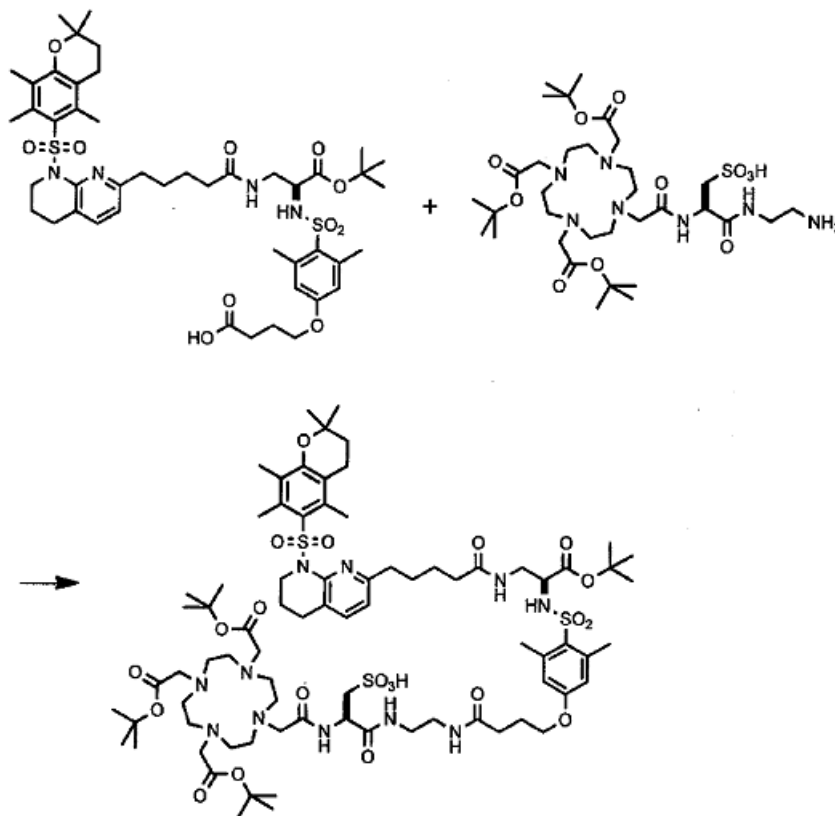
¹H-RMN (D₂O) δ: 7.52 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.76 (2H, s), 6.53 (1H, d, J = 7.3 Hz), 4.68-4.61 (1H, m), 4.04 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.99-3.10 (38H, m), 2.74 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.61 (2H, t,

25

$J = 7.4 \text{ Hz}$), 2.54 (6H, s), 2.33 (2H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 1.95 (6H, ddt, $J = 42.9, 19.8, 6.6 \text{ Hz}$), 1.60-1.35 (4H, m).

Ejemplo 4

(1)



5

Se agregaron ácido

(R)-3-((2-aminoetil)amino)-3-oxo-2-(2-(4,7,10-tris(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)acetamida)propan-1-sulfónico (143 mg) y diisopropiletilamina (66.3 μL) a una mezcla de reacción que contiene ácido

10 (S)-4-(4-(N-(1-(terc-butoxi)-1-oxo-3-(5-(8-((2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-il)sulfonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamida)propan-2-il)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)buta

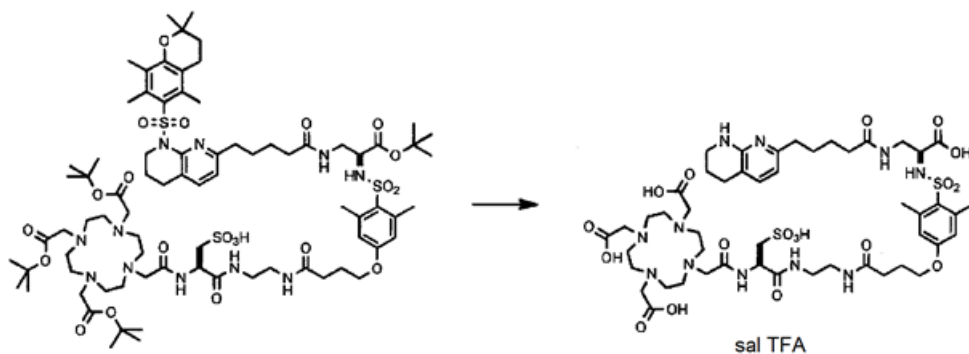
noico obtenido en (3) del Ejemplo de Referencia 3, seguido por agitación durante 20 minutos a temperatura ambiente. Después, a esto se agregó HBTU (70.9 mg), seguido por agitación durante 21 horas a temperatura ambiente. Después de esto, se agregó agua a la solución de reacción, seguido por agitación durante 3 horas. La capa acuosa se removi6 por una operación de decantación, y después a esto se agregó agua para hacer una suspensión con agitación, y lo sólido se recolectó por filtración. Lo sólido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol), de este modo se obtuvo ácido (R)-3-((2-(4-(4-(N-((S)-1-(terc-butoxi)-1-oxo-3-(5-(8-((2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-il)sulfonyl)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamida)propan-2-il)sulfamoyl)-3,5-dimethylphenoxyl)butanamida)ethylamino)-3-oxo-2-(2-(4,7,10-tris(2-(terc-butoxi)-2-oxoethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1-il)acetamida)propan-1-sulfonic (83.0 mg) como un sólido blanco.

LC/MS rt (min): 1.75

MS (ESI, m/z): 1662.1 [M + H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.60-8.48 (m, 1H), 7.72-7.54 (m, 1H), 7.18 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 6.66 (s, 2H), 6.56 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 6.18-6.07 (m, 1H), 5.79-5.69 (m, 1H), 4.81-4.69 (m, 1H), 4.12-2.47 (m, 45H), 2.42-2.28 (m, 4H), 2.14-1.12 (m, 67H).

(2)



Una solución mezclada de ácido trifluoroacético (0.4 mL) y trietilsilano (19.2 μ L) se agregó a ácido (R)-3-((2-(4-(4-(N-((S)-1-(terc-butoxi)-1-oxo-3-(5-(8-((2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-il)sulfonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamida)propan-2-il)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxil)butanamida)etil)amino)-3-oxo-2-(2-(4,7,10-tris(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)acetamida)propan-1-sulfónico (20 mg), seguido por agitación durante 24 horas a temperatura ambiente.

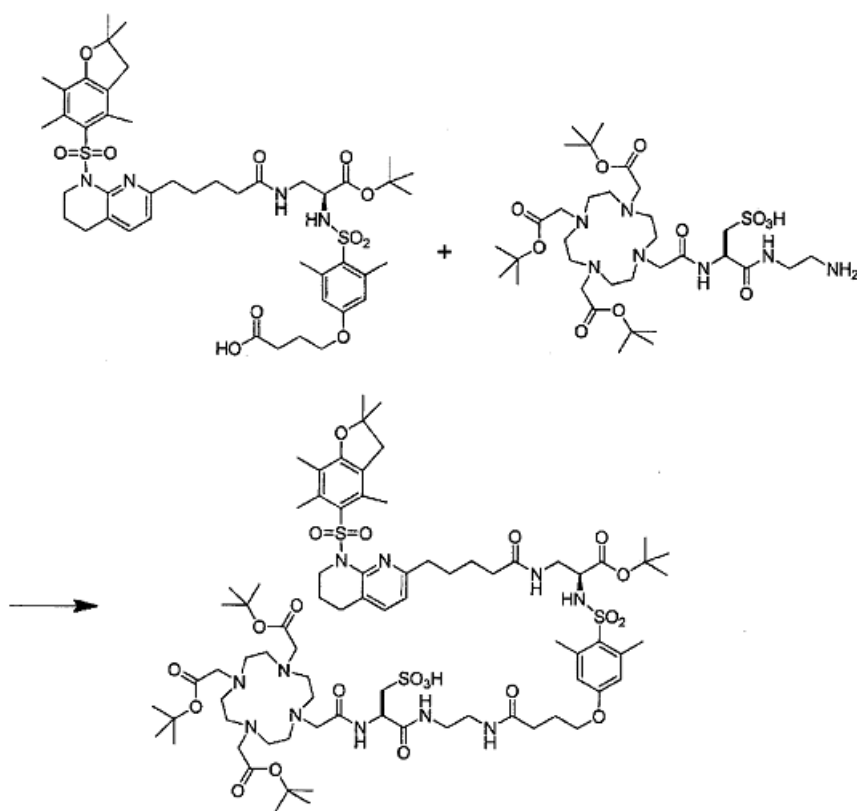
Después el solvente se destiló fuera bajo presión reducida. Se agregó TBME (5 mL) al residuo obtenido, lo sólido se recolectó por filtración, de este modo se obtuvo TFA (21.4 mg) del compuesto A se obtuvo como un sólido blanco.

LC/MS rt (min): 0.70

MS (ESI, m/z): 1170.9 $[M + H]^+$, 1168.9 $[M-H]^-$

Ejemplo 5

(1)



Por el mismo método como en (1) del Ejemplo 4, se hizo reaccionar una mezcla de reacción que contiene ácido

5 (S)-4-(4-(N-(1-(terc-butoxi)-1-oxo-3-(5-(8-((2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)sulfonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamida)propan-2-il)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)butanoico obtenido en (3) del Ejemplo de Referencia

4 con ácido

10 (R)-3-((2-aminoetil)amino)-3-oxo-2-(2-(4,7,10-tris(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)actamida)propan-1-sulfónico (21.3 mg), de este modo se obtuvo ácido

(R)-3-((2-(4-(4-(N-((S)-1-(terc-butoxi)-1-oxo-3-(5-(8-((2,2,4

,6,7-pentametil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)sulfonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamida)propan-2-il)sulfam
oil)-3,5-dimetilfenoxi)butanamida)etil)amino)-3-oxo-2-(2-(4,7
10-tris(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)acetamida)propan-1-sulfónico como un sólido blanco
(56.2 mg).

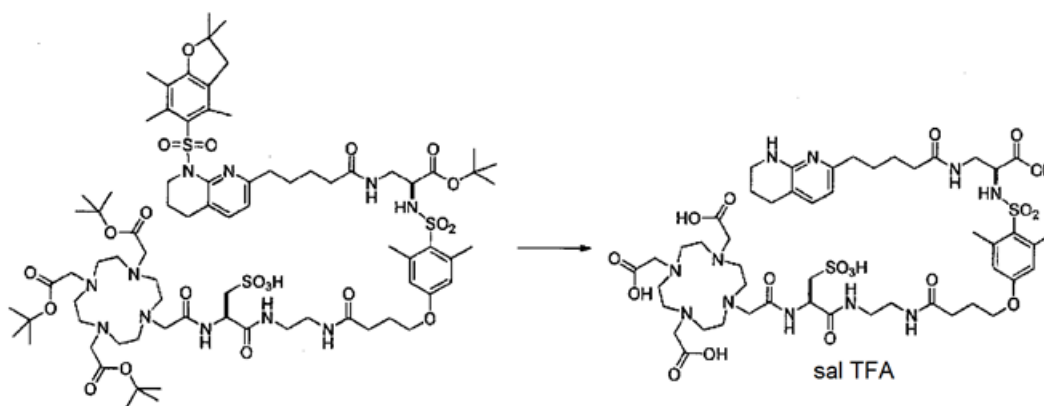
LC/MS rt (min): 1.68

MS (ESI, m/z): 1648.1 [M + H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.59-8.46 (m, 1H), 7.74-7.64 (m, 1H),
10 7.59-7.46 (m, 1H), 7.19 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 6.66 (s, 2H), 6.58
(d, 1H, J = 7.6 Hz), 6.17-6.06 (m, 1H), 5.77-5.67 (m, 1H), 4.81-4.70
(m, 1H), 4.12-2.79 (m, 30H), 2.74 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 2.61 (s,
6H), 2.56 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.44-2.30 (m, 4H), 2.14-1.19 (m,
65H)

15

(2)



Una solución mezclada de ácido trifluoroacético (0.4 mL) y trietilsilano (19.2 µL) se agregó a ácido
(R)-3-((2-(4-(4-(N-((S)-1-(terc-butoxi)-1-oxo-3-(5-(8-((2,2,4

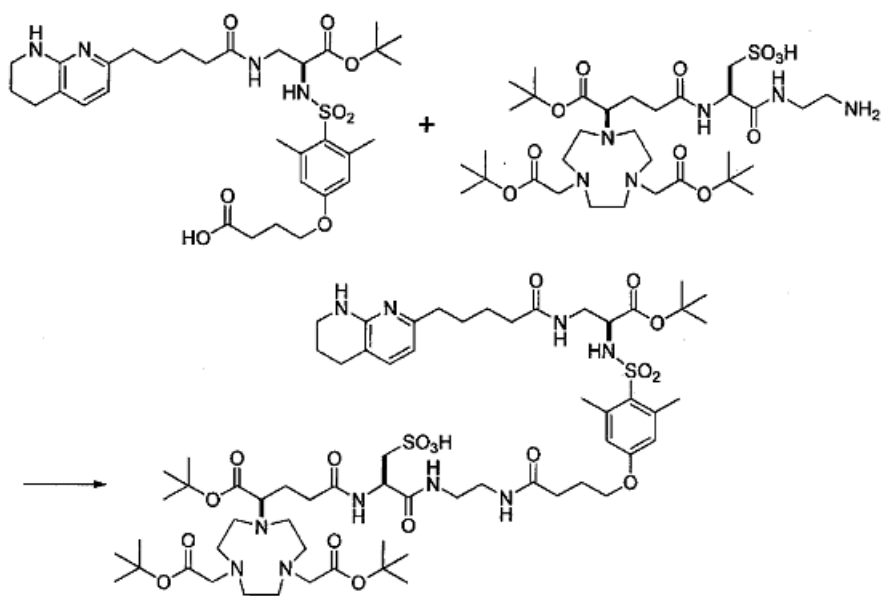
,6,7-pentametil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il) sulfonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamida)propan-2-il) sulfam
oil)-3,5-dimetilfenoxi)butanamida)etil)amino)-3-oxo-2-(2-(4,7
10-tris(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)acetamida)propan-1-sulfónico (10 mg), seguido por
agitación durante 24 horas a temperatura ambiente. Después, el
solvente se destiló fuera bajo presión reducida. Se agregó TBME
(5 mL) al residuo obtenido, lo sólido se recolectó por filtración,
de este modo se obtuvo TFA (8.2 mg) del compuesto A como un sólido
10 blanco.

LC/MS rt (min): 0.70

MS (ESI, m/z): 1170.9 [M + H]⁺, 1168.9 [M-H]⁻

Ejemplo 6

(1)



Se agregó HBTU (18.3 g) a una mezcla de ácido (R)-3-((2-aminoetil)amino)-2-((R)-4-(4,7-bis(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1,4,7-triazonan-1-il)-5-(terc-butoxi)-5-oxopentanamida)-3-oxopropan-1-sulfónico (29.5 g), DMAc (150 mL), DIEA (17.4 mL), y ácido (S)-4-(4-(N-(1-(terc-butoxi)-1-oxo-3-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamida)propan-2-il)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)butanoico (23.3 g), seguido por agitación durante 1.5 horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se agregó por goteo a una solución de cloruro de amonio acuoso saturado (600 mL) se enfrió a 6°C, seguido por agitación durante 10 minutos. Lo sobrenadante se removió, y después se agregó agua (600 mL) al residuo, seguido por agitación durante 10 minutos. Después de esto, lo sobrenadante se removió nuevamente, lo sólido viscoso obtenido se disolvió en etanol/cloroformo (20/1) (100 mL) y después se concentró bajo presión reducida. Se removió agua repitiendo dos veces una operación de agregar etanol (100 mL) al residuo y concentrando el solvente bajo presión reducida, y después el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (sílice NH (NH-Sil, Biotage), cloroformo/metanol = 100/0 hasta 70/30 hasta 20/80), de este modo se obtuvo ácido (R)-2-((R)-4-(4,7-bis(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1,4,7-triazonan-1-il)-5-(terc-butoxi)-5-oxopentanamida)-3-((2-(4-(4-(N-((S)-1-(terc-butoxi)-1-oxo-3-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanami

de)propan-2-il)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)butanamida)etil)amino)-3-oxopropan-1-sulfónico (27.7 g) como un sólido blanco.

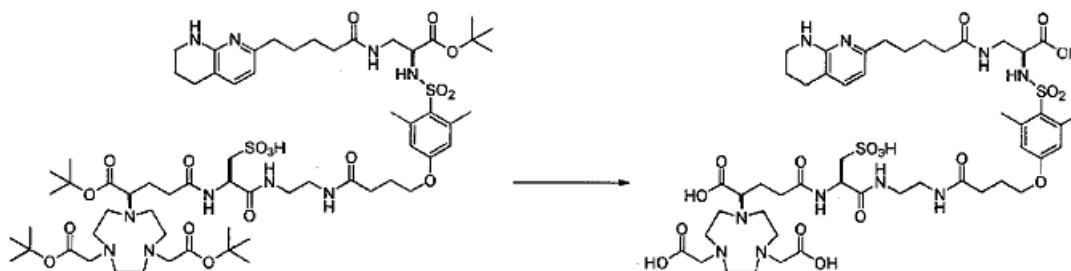
LC/MS rt (min): 1.40

MS (ESI, m/z): 1365 [M + H]⁺

5 ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7.61 (1H, brs), 7.33 (1H, brs), 7.23 (1H, brs), 6.65 (2H, s), 6.52 (1H, brs), 6.36 (1H, d, J = 7.3 Hz), 4.71 (1H, m), 3.98 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.87 (1H, brs), 3.60-1.53 (57H, m), 1.49-1.42 (27H, m), 1.34 (9H, s).

HPLC (Waters BEH C18, con base en ácido fórmico, ciclo
10 de gradiente: 0 min (solución A/solución B = 30/70), 10 min (solución A/solución B = 0/100), 12 min (solución A/solución B = 0/100), velocidad de flujo: 0.4 mL/min)) rt (min): 4.81

(2)



15 Se agregó 6 mol/L de ácido clorhídrico (300 mL) a ácido (R)-2-((R)-4-(4,7-bis(2-(tert-butoxy)-2-oxoetil)-1,4,7-triazonan-1-il)-5-(tert-butoxy)-5-oxopentanamida)-3-((2-(4-(4-(N-((S)-1-(tert-butoxy)-1-oxo-3-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamida)propan-2-il)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi
20)butanamida)etil)amino)-3-oxopropan-1-sulfónico (15.1 g), seguido por agitación durante 14 horas a temperatura ambiente.

La mezcla se enfrió en un baño de hielo, y después a esto se agregó 5 mol/L de una solución de hidróxido de sodio acuoso (300 mL) durante 1 hora y 20 minutos en un estado donde la temperatura interna está siendo controlada para llegar a ser igual a o menor que 13°C. Después de esto, se agregó acetato de sodio anhidro (49.5 g), y el pH de la solución de reacción se ajustó para ser 4.07. Una columna de gel de sílice de fase inversa (diámetro interno de columna de vidrio: 10.5 cm, se cargó Daisogel-SR120-40/60-ODS-RPS: 315 g) con la mezcla de reacción obtenida, y se realizó la elución bajo una presión normal usando agua (600 mL), 10% de agua que contiene acetonitrilo (600 mL), y 30% de agua que contiene acetonitrilo (1800 mL) en este orden. Una fracción que contiene ácido 2,2'-(7-((R)-1-carboxi-4-(((R)-1-((2-(4-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamida)etil)sulfamoyl)-3,5-dimetilfenoxi)butanamida)etil)amino)-1-oxo-3-sulfopropan-2-il)amino)-4-oxobutil)-1,4,7,-triazon-1,4-diil)diacético se combinó, y el solvente se destiló fuera bajo presión reducida. Se agregó agua (100 mL) al residuo obtenido, y mientras la solución está siendo agitada con enfriamiento en hielo, a esto se agregó carbonato de litio (1.38 g) en cuatro porciones divididas tal que el pH de la solución de reacción se ajustó para ser 8.10. Después de esto, una columna de gel de sílice de fase inversa (diámetro interno de columna de vidrio: 10.5 cm, se cargó Daisogel-SR120-40/60-ODS-RPS: 315 g) con la solución de reacción,

se realizó la elución bajo una presión normal usando agua (600 mL), 5% de agua que contiene acetonitrilo (600 mL), 10% de agua que contiene acetonitrilo (600 mL), 15% de agua que contiene acetonitrilo (600 mL), 20% de agua que contiene acetonitrilo (600 mL), y 25% de agua que contiene acetonitrilo (600 mL) en este orden, y una fracción que contiene una sal de litio de ácido 2,2'-(7-((R)-1-carboxi-4-(((R)-1-((2-(4-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamida)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)butanamida)etil)amino)-1-oxo-3-sulfopropan-2-il)amino)-4-oxobutil)-1,4,7-triazonan-1,4-diil)diacético se concentró bajo presión reducida. Se agregó agua (100 mL) a la solución, y a esto se agregó ácido fórmico (2.79 mL) con agitación en un baño de hielo. Una columna de gel de sílice de fase inversa (diámetro interno de columna de vidrio: 6.5 cm, se cargó Daisogel-SR120-40/60-ODS-RPS: 150 g) con la mezcla obtenida, y se realizó la elución bajo una presión normal usando 0.1% de una solución de ácido fórmico acuoso (300 mL), agua (300 mL), 30% de agua que contiene acetonitrilo (300 mL), 40% de agua que contiene acetonitrilo (300 mL), y 50% de agua que contiene acetonitrilo (300 mL) en este orden. una fracción que contiene ácido

2,2'-(7-((R)-1-carboxi-4-(((R)-1-((2-(4-(4-(N-((S)-1-carboxi-2-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamida)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)butanamida)etil)amino)-1-oxo-3-sulfopropan-2-il)amino)-4-oxobutil)-1,4,7-triazonan-1,4-diil)

diacético se recolectó, y el solvente se destiló fuera bajo presión reducida. Se agregó agua (150 mL) al residuo obtenido, y después la solución se secó por congelamiento, de este modo se obtuvo ácido 2,2'-(7-((R)-1-carboxi-4-((R)-1-((2-(4-(4-(N-((S)-carboxi-2-
 5 (5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftirid-2-il)pentanamida)etil)sulfamoyl)-3,5-dimetilfenoxi)butanamida)etil)amino)-1-oxo-3-sulfopropyl)-2-il)amino)-4-oxobutyl)-1,4,7-triazolan-1,4-diil)diacético (8.93 g) como un sólido blanco.

LC/MS rt (min): 0.76

10 MS (ESI, m/z): 1141 [M + H]⁺

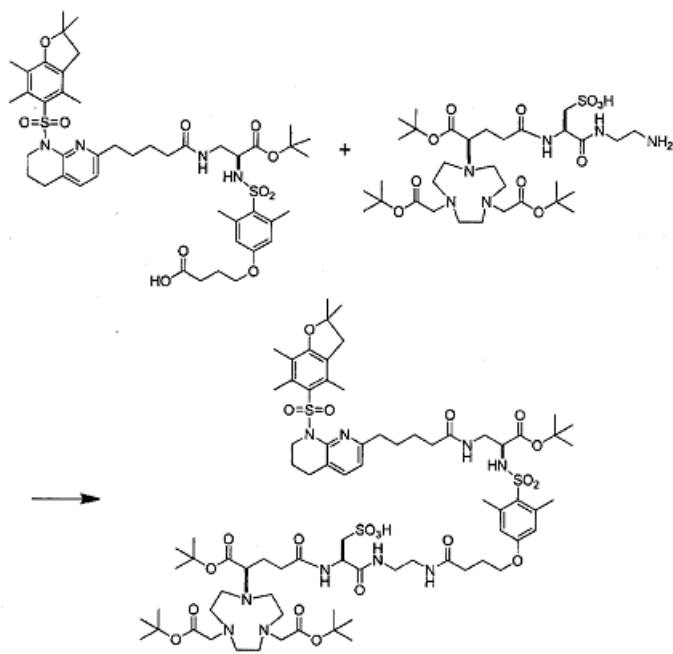
¹H-RMN (D₂O, 300 MHz) δ: 7.51 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.75 (2H, s), 6.53 (1H, d, J = 7.5 Hz), 4.65 (1H, dd, J = 7.9, 5.0 Hz), 4.03 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.91 (1H, dd, J = 9.2, 4.3 Hz), 3.74 (4H, s), 3.60-2.88 (24H, m), 2.73 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.61 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.53 (6H, s), 2.50-2.41 (1H, m), 2.32 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.13-1.80 (8H, m), 1.62-1.37 (4H, m)

15

HPLC (GL Inertsustain C18, con base en TFA, ciclo de gradiente: 0 min (solución A/solución B = 90/10), 20 min (solución A/solución B = 75/25), 30 min (solución A/solución B = 75/25),
 20 velocidad de flujo: 1.0 mL/min) rt (min): 9.80

Ejemplo 7

(1)



Se agregaron DIEA (67 μ L), ácido (R)-3-((2-aminoetil)amino)-2-((R)-4-(4,7-bis(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1,4,7-triazonan-1-il)-5-(terc-butoxi)-5-oxopentanamida)-3-oxopropan-1-sulfónico (140 mg), y HBTU (72 mg) a una mezcla de reacción que contiene ácido (S)-4-(4-(N-(1-(terc-butoxi)-1-oxo-3-(5-(8-((2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)sulfonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamida)propan-2-il)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)butanoico obtenido en (3) del Ejemplo de Referencia 4, seguido por agitación durante 2.5 horas a temperatura ambiente.

Se agregó una solución de cloruro de amonio acuoso saturado (4 mL) a la mezcla de reacción, lo sobrenadante después se removió, y lo sólido viscoso obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (sílice NH, cloroformo/metanol = 100/0 hasta 80/20 hasta 70/30

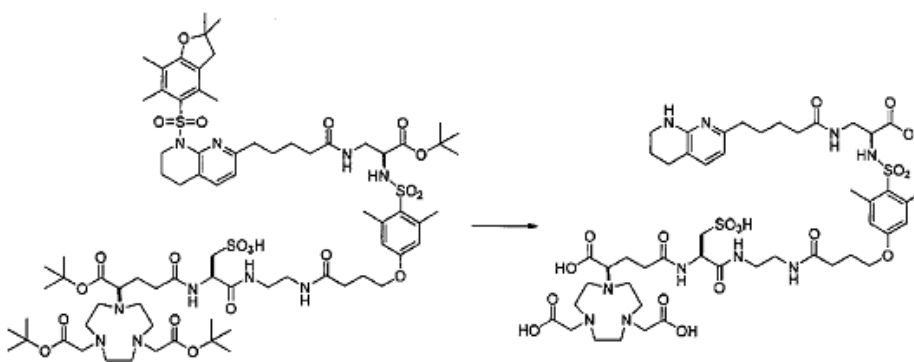
hasta 50/50), de este modo se obtuvo ácido
 (R)-2-((R)-4-(4,7-bis(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1,4,7-triazonan-1-il)-5-(terc-butoxi)-5-oxopentanamida)-3-((2-(4-(4-(N-((S)-1-(terc-butoxi)-1-oxo-3-(5-(8-((2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidroxibenzoluran-5-il)sulfonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamida)propan-2-il)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)butanamida)etil)amino)-3-oxopropan-1-sulfónico (25 mg) como un sólido blanco.

LC/MS rt (min): 1.90

MS (ESI, m/z): 1618 [M + H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7.95-7.31 (2H, m), 7.18 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.65 (2H, s), 6.58 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.11 (1H, s), 5.72 (1H, brs), 4.80 (1H, brs), 4.13-3.95 (4H, m), 3.75-2.24 (49H, m), 2.19-1.75 (12H, m), 1.54-1.16 (46H, m)

(2)



15

Se agregó TFA (0.5 mL) a ácido

(R)-2-((R)-4-(4,7-bis(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1,4,7-triazonan-1-il)-5-(terc-butoxi)-5-oxopentanamida)-3-((2-(4-(4-(N-((S)-1-(terc-butoxi)-1-oxo-3-(5-(8-((2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidroxibenzofuran-5-il)sulfonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naft

20

iridin-2-il)pentanamida)propan-2-il)sulfamoil)-3,5-dimetilfen
 oxi)butanamida)etil)amino)-3-oxopropan-1-sulfónico (5 mg),
 seguido por agitación durante 6 horas a temperatura ambiente, y
 el solvente se destiló fuera. El residuo se purificó por HPLC
 5 preparativa, de este modo se obtuvo ácido
 2,2'-(7-((R)-1-carboxi-4-((R)-1-((2-(4-(4-(N-((S)-1-carboxi-
 2-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamida)etil
)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoxi)butanamida)etil)amino)-1-oxi-3-
 sulfopropan-2-il)amino)-4-oxobutil)-1,4,7-triazonan-1,4-diil)
 10 diacético (2 mg) como un sólido blanco.

LC/MS rt (min): 0.75

MS (ESI, m/z): 1141 [M + H]⁺

Ejemplo 8

En el presente ejemplo, se usaron el compuesto A
 15 obtenido en el Ejemplo 1 y el compuesto B obtenido en el Ejemplo
 6.

(A)

Una solución de cloruro de galio A [⁶⁷Ga] (200 MBq, 63
 µL) se agregó a una solución mezclada del compuesto A (21 µg),
 20 ácido gentísico (1.0 mg), a 0.2 mol/L de solución amortiguadora
 de acetato de sodio (pH 4.0, 730.7 µL), y 4.5 mol/L de solución
 acuosa de hidróxido de sodio (6.3 µL). La solución se calentó a
 100°C por 15 minutos y después se dejó reposar por 5 minutos a
 temperatura ambiente, de este modo obteniendo [⁶⁷Ga]-(compuesto
 25 A). Como un resultado de analizar el compuesto usando TLC de fase

inversa (Merck, RP-8 F_{254S}, solvente de desarrollo: metanol/0.5 mol/L de solución acuosa de acetato de amonio/28% de amoníaco acuoso (50/50/1), el valor R_f del compuesto radioetiquetado se encontró por ser 0.4. La pureza radioquímica medida inmediatamente
5 después que el compuesto se preparó y medida después de 3.5 horas a temperatura ambiente fue igual a o superior de 95%.

(B)

Solución de cloruro de lutetio [¹⁷⁷Lu] (666 MBq, 333 µL) disuelta en 0.2 mol/L de solución amortiguadora de acetato de sodio
10 (pH 4.0) se agregó a una solución mezclada del compuesto A (70.0 µg), ácido gentísico (1.8 mg), y a 0.2 mol/L de solución amortiguadora de acetato de sodio (pH 4.0, 83.3 µL). La solución se calentó a 100°C por 15 minutos y después se dejó reposar por 5 minutos a temperatura ambiente, de este modo obteniendo
15 [¹⁷⁷Lu]-(compuesto A). Como un resultado de analizar el compuesto usando TLC de fase inversa (Merck, RP-8 F_{254S}, solvente de desarrollo: metanol/0.5 mol/L de solución acuosa de acetato de amonio/28% de amoníaco acuoso (50/50/1), el valor R_f del compuesto radioetiquetado se encontró por ser 0.4. La pureza radioquímica
20 medida inmediatamente después que el compuesto se preparó y medida después de 3 horas a temperatura ambiente fue igual a o superior de 95%.

(C)

Una solución de cloruro de galio [⁶⁷Ga] (40 MBq, 11.7 µL) se agregó a una solución mezclada del compuesto B (4.1 µg),
25

ácido gentísico (1.0 mg), a 0.2 mol/L de solución amortiguadora de acetato de sodio (pH 4.5, 147.13 μ L), y 4.5 mol/L de solución acuosa de hidróxido de sodio (1.17 μ L). La solución se calentó a 100°C por 15 minutos y después se dejó reposar por 5 minutos a temperatura ambiente, de este modo obteniendo [^{67}Ga]- (compuesto B). Como un resultado de analizar el compuesto usando TLC de fase inversa (Merck, RP-8 F_{254S}, solvente de desarrollo: metanol/0.5 mol/L de solución acuosa de acetato de amonio/28% de amoníaco acuoso (50/50/1), el valor R_f del compuesto radioetiquetado se encontró por ser 0.5.

La pureza radioquímica medida inmediatamente después que el compuesto se preparó y medida después de 5.5 horas a temperatura ambiente fue igual a o superior de 95%.

En los siguientes Ejemplos de Prueba 1 a 9, se usaron el compuesto A obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 y el compuesto B obtenido en el Ejemplo de Referencia 9.

Ejemplo de Prueba 1. Prueba de afinidad de unión de integrina $\delta\text{v}\beta_3$

0.2 $\mu\text{g/mL}$ de $\delta\text{v}\beta_3$ se inmovilizó en una placa de 96 cavidades (Corning Incorporated) y después se bloqueó usando una solución de 1% de Block Ace (DS PHarma Biomedical Co., Ltd), y después la placa se lavó con T-PBS (PBS que contiene 0.05% de Tween 20). Una solución del compuesto de evaluación concentrado 2X (concentración 10X de dilución 3.16X de 0.3 $\mu\text{mol/L}$, amortiguador (20 mM de Tris-HCl pH 7.5, 150 mM de NaCl, 1 mM de CaCl_2 , 1 mM

de MgCl_2 , 1 mM de MnCl_2)) y una solución de vitronectina de 4 $\mu\text{g/mL}$ biotinilada (vitronectina de etiquetación (Upstate Biotechnology Inc), usando Kit de Biotinilación-NHS-Sulfo Enlace-EZ (Pierce Protein Biology) y después ajustando la concentración) se
5 agregaron cada una a la placa en una cantidad de 50 μL , y las placas se sacudieron por 2 horas a temperatura ambiente. La placa se lavó con T-PBS, se agregó a esta 0.2 $\mu\text{g/mL}$ de avidina-peroxidasa (Pierce Protein Biology), y las placas se sacudieron por 1 hora a temperatura ambiente. La placa se lavó con T-PBS, una solución
10 de o-fenilendiamina (Sigma-Aldrich Co., LLC), se agregó a esta de manera que se produjo color (detenido usando 4 mol/L de ácido sulfúrico), y se midió la absorbancia (490 nm, Referencia: 595 nm). El valor IC_{50} se calculó usando XLfit 3.0 (ID Business Solutions Ltd). Para cada placa, como una muestra QC, se midió
15 el RGDfV (Bachem AG) por duplicado.

Ejemplo de Prueba 2. Prueba de afinidad de unión de integrina $\delta\text{v}\beta_5$

0.2 $\mu\text{g/mL}$ de $\delta\text{v}\beta_5$ se inmovilizó en una placa de 96 cavidades (Coming Incorporated) y después se bloqueó usando una
20 solución de 1% de Block Ace (DS PHarma Biomedical Co., Ltd), y después la placa se lavó con PBST (10 mM de Na_2HPO_4 pH 7.5, 150 mM de NaCl, 0.01% de Tween 20). Una solución del compuesto de evaluación concentrado 2X (concentración 10X de dilución 3.16X de 0.3 $\mu\text{mol/L}$, amortiguador (20 mM de Tris-HCl pH 7.5, 150 mM de
25 NaCl, 1 mM de CaCl_2 , 1 mM de MgCl_2 , 1 mM de MnCl_2)) y una solución

de 4 $\mu\text{g/mL}$ de vitronectina biotinilada (vitronectina de etiquetación (Upstate Biotechnology Inc), usando Kit de Biotinilación-NHS-Sulfo Enlace-EZ (Pierce Protein Biology) y después ajustando la concentración) se agregaron cada una a la
5 placa en una cantidad de 50 μL , y las placas se sacudieron por 2 horas a temperatura ambiente. La placa se lavó con PBST, 0.2 $\mu\text{g/mL}$ de avidinperoxidasa (Pierce Protein Biology) se agregó a esta, y las placas se sacudieron por 1 hora a temperatura ambiente. La placa se lavó con PBST, una solución de o-fenilendiamina
10 (Sigma-Aldrich Co., LLC), se agregó a esta de manera que se produjo color (detenido usando 4 mol/L de ácido sulfúrico), y se midió la absorbancia (490 nm, Referencia: 595 nm). El valor IC_{50} se calculó usando XLfit 3.0 (ID Business Solutions Ltd). Para cada placa, como una muestra QC, el RGDfV se midió por duplicado (Bachem
15 AG).

Como para los compuestos de evaluación de los Ejemplos de Prueba 1 y 2, se usaron el compuesto A y el compuesto B. Los resultados se muestran abajo.

Tabla 1

Valor IC ₅₀	Evaluación
Menos de 1 nmol/L	+++
1~10 nmol/L	++
10~100 nmol/L	+

Tabla 2

Compuesto	$\alpha v \beta_3$	$\alpha v \beta_5$
Compuesto A	+++	+++
Compuesto B	+++	+++

Los compuestos en la Tabla 2 presentaron excelente afinidad de unión a integrina.

Ejemplo de Prueba 3. Evaluación a base de concentración de radioactividad del compuesto etiquetado con ^{111}In , compuesto etiquetado con ^{64}Cu , y compuesto etiquetado con ^{90}Y en células de tumor

Células U87MG 1×10^7 se transplantaron en el espacio subcutáneo del flanco derecho de Balb/c AKc1-nu/nu (6 a 9 semanas de edad, KURARAY CO., LTD. o Japan SLC. Inc). Después de 2 a 3 semanas, en un punto en tiempo cuando el volumen del tumor se volvió 200 a 500 mm³, 3 los ratones se clasificaron en un grupo en cada punto en tiempo. El compuesto etiquetado ^{111}In (740 k Bq) se administró en la vena caudal, los animales se sacrificaron después de un cierto periodo de tiempo, y se extrajo el tumor. El peso del tumor se midió, la radioactividad se midió usando un contador

gamma, y se calculó la concentración de radioactividad en el tumor (% de ID/g). Para el compuesto etiquetado con ^{64}Cu (500 k Bq) y el compuesto etiquetado con ^{90}Y (500 k Bq), se calculó la concentración de radioactividad en el tumor (% de ID/g) por el mismo método. Los resultados se muestran abajo.

Tabla 3

Compuesto radioetiquetado	Concentración de radioactividad en tumor (% ID/g)	
	Después de 4 horas	Después de 24 horas
^{111}In -(compuesto A)	11.10	9.62
^{90}Y -(compuesto A)	12.52	15.29
^{64}Cu -(compuesto A)	9.25	8.48
^{64}Cu -(compuesto B)	11.19	8.53

La concentración de radioactividad de los compuestos en la Tabla 3 alcanzó 9.25 a 12.52% de ID/g en el tumor dentro de 4 horas después de la administración y alcanzó 8.48 a 15.29% de ID/g dentro de 24 horas después de la administración.

Ejemplo de Prueba 4. Imagen del tumor de expresión de integrina por tomografía de emisión de positrón (PET) usando ^{64}Cu -(compuesto A) y ^{64}Cu -(compuesto B)

Células U87MG 1×10^7 se transplantaron en el espacio subcutáneo del flanco derecho de Balb/c AKc1-nu/nu (males, 6 a 9 semanas de edad, KURARAY CO., LTD. o Japan SLC. Inc). Después de 2 semanas, ^{64}Cu -(compuesto A) se administró a 4.8 MBq/ratón en la vena caudal del ratón con un tumor que tiene un volumen de 250 mm³ de a 650 mm³. Después de 1, 4, 24, y 48 horas, los ratones

se sometieron a formación de imagen por microPET/CT (Inveon, Siemens Healthcare GmbH) bajo anestesia de isoflurano. 48 horas después de la formación de la imagen, se recolectó la sangre completa de la postcava bajo anestesia profunda de isoflurano, los animales se sometieron a eutanasia, y después se extrajo el tumor. El peso del tumor se midió, la radioactividad se midió usando un contador gamma, y se calculó la concentración de radioactividad en el tumor (% de ID/g). Para [^{64}Cu]- (compuesto B), se realizó la imagen por el mismo método. Las Figuras 1 y 2 muestran imágenes PET que se refieren a cada compuesto capturado en cada punto en tiempo. 1 hora después de la administración, todos los compuestos se encontraron por integrarse con el tumor, y el tumor se portó dentro de 48 horas. Para [^{64}Cu]- (compuesto A), debido a que la imagen mostró una porción en la cual el compuesto se integró a un bajo grado en la porción central del tumor, el tumor se extrajo después del término de las 48 horas que se observó la imagen. Como un resultado, un hematoma coincidente con la imagen se encontró en la porción central. Al tiempo de disección (48 horas después de la administración), la concentración de radioactividad en el tumor fue 5.6% de ID/g.

Ejemplo de Prueba 5. Imagen de tumor de expresión de integrina por cámara gamma usando [^{111}In]- (compuesto A)

Células U87MG 1×10^7 se transplantaron en el espacio subcutáneo del flanco derecho de Balb/c AKc1-nu/nu (machos, 6-semanas de edad, KURARAY CO., LTD). Después de 2 semanas, una

solución de [^{111}In]- (compuesto A) se administró a 1 MBq/ratón en la vena caudal del ratón con un tumor que tiene un volumen de 300 mM a 600 mm³. 24, 48, y 72 horas después de la administración, se realizó la imagen plana bajo anestesia de isoflurano usando una cámara gamma (Symbia, Siemens Healthcare GmbH). A través del análisis de imagen, se calculó la radioactividad (% de ID) del tumor.

La Figura 3 muestra la imagen y la radioactividad del tumor en cada punto en tiempo. Dentro de 24 a 72 horas después de la administración, la radioactividad del tumor fue superior que aquella de otros órganos, y el tumor podría ser claramente confirmado.

Ejemplo de Prueba 6. Imagen de tumor de expresión de integrina usando [^{111}In]- (compuesto A) (modelo de tumor intracraneal)

Células U87MG 1×10^7 se transplantaron en el cráneo de Balb/c AKc1-nu/nu (machos, 6-semanas de edad, KURARAY CO., LTD) usando una aguja de dos etapas. Después de 2 a 4 semanas, una solución de [^{111}In]- (compuesto A) se administró a 1 MBq/ratón en la vena caudal del ratón. 24, 48, y 72 horas después de la administración, se realizó la imagen planar bajo anestesia de isoflurano usando una cámara gamma (Symbia, Siemens Healthcare GmbH) (Figura 4). Después que la imagen plana final se terminó, se extrajo el cerebro, y se prepararon secciones congeladas. Llevando algunas de las secciones del tumor en contacto con una

placa IP, se obtuvieron imágenes de integración por autoradiografía (ARG). Para las secciones consecutivas, se realizó teñido de hematoxilina-eosina, y se comprobó el tumor. A través de la imagen plana y ARG, la integración de coincidencia de $[^{111}\text{In}]$ -(compuesto A) con el tumor se confirmó en el modelo de tumor intracraneal.

Ejemplo de Prueba 7. Prueba terapéutica en modelo de trasplante subcutáneo usando U87MG $[^{90}\text{Y}]$ -(compuesto A)

Células U87MG 1×10^7 se transplantaron en el espacio subcutáneo del flanco derecho de Balb/c Slc-nu/nu (machos, 6-semanas de edad, Japan SLC. Inc). Después de 2 semanas, se agruparon ratones con un tumor que tiene un volumen de 100 a 500 mm^3 . Salina amortiguada de fosfato (PBS) o $[^{90}\text{Y}]$ -(compuesto A) se administró en la vena caudal, y se midió el volumen del tumor. En un punto en tiempo cuando el volumen del tumor del ratón del grupo PBS excede 2,000 mm^3 el cual es un punto final humano, se evaluó la actividad antitumoral. Como valores de evaluación, una velocidad de inhibición del crecimiento del tumor $((1 - (\text{volumen de tumor promedio de grupo administrado con compuesto} - \text{volumen de tumor promedio de grupo administrado con compuesto antes de la administración}) / (\text{volumen de tumor promedio de grupo PBS} - \text{volumen de tumor promedio de grupo PBS antes de la administración})) \times 100$ (aquí, en casos donde la velocidad de inhibición excede 100%, la velocidad de inhibición fue considerada por ser 100%)) y el número de individuos con un tumor que tiene un volumen de igual

a, o menor del volumen del tumor inicial (número de animales que muestran regresión).

Los resultados se muestran abajo.

Tabla 4

5

Compuesto	Dosis (MBq)	Frecuencia de dosificación (número de veces)	Número de animales	Volumen de tumor (mm ³)		Velocidad de inhibición (%)	Número de animales que muestran regresión
				El comienzo de la administración	16 días después de la administración		
PBS	-	1	8	333 ± 117	1994 ± 225	-	0
	14.8	1	8	351 ± 72	429 ± 188	95	2
	22.2	1	8	343 ± 88	386 ± 142	97	2

10

(Media±SD)

El compuesto en la Tabla 4 demuestra excelente actividad antitumoral.

Ejemplo de Prueba 8. Prueba terapéutica en modelo de trasplante subcutáneo T98G usando [⁹⁰Y]-(compuesto A)

15

Una mezcla obtenida mezclando la suspensión de células T98G (glioblastoma humano, 1 x 10⁷ células) con MATRIGEL (BD Biosciences, Japan) en una cantidad igual se transplantó en el espacio subcutáneo del flanco derecho de Balb/c Slc-nu/nu (machos, 6-semanas de edad, Japan SLC. Inc). Después de 77 días, en un punto en tiempo cuando el volumen del tumor alcanzó 300 a 1,200 mm³, los ratones se agruparon. Una salina amortiguada con fosfato (PBS) o [⁹⁰Y]-(P2) se administró en la vena caudal, y se midió el volumen del tumor. Los valores de evaluación se calcularon por el mismo método como en el Ejemplo de Prueba 7, y se evaluó la actividad antitumoral.

20

25

Los resultados se muestran abajo.

Tabla 5

5

Compuesto	Dosis (MBq)	Frecuencia de dosificación (número de veces)	Número de animales	Volumen de tumor (mm ³)		Velocidad de inhibición (%)	Número de animales que muestran regresión
				El comienzo de la administración n	13 días después de la administración n		
PBS	-	1	6	754 ± 317	1439 ± 638	-	0
	22.2	1	6	755 ± 293	882 ± 399	82	1
	29.6	1	6	736 ± 264	755 ± 313	97	3

(Media±SD)

El compuesto en la tabla 5 demuestra excelente actividad antitumoral.

Ejemplo de Prueba 9. Imagen de mono usando [¹¹¹In]-(compuesto A)

Se recolectó la sangre a partir de un macaco que come cangrejos con el tiempo, y usando [¹¹¹In]-(compuesto A), a partir de la concentración de radioactividad en la sangre, los parámetros de cinética del compuesto en la sangre se calcularon por OLINDA/EXM 1.0. Además, usando [¹¹¹In]-(compuesto A), a partir de la distribución del órgano obtenida por la formación de imagen, la dosis absorbida de cada órgano obtenida en casos donde el compuesto es administrado a un ser humano se calculó usando OLINDA/EXM 1.0.

Se administró [¹¹¹In]-(compuesto A) (98 MBq/9.3 µg) a un macaco que come cangrejos (Hamri Co., Ltd., machos, 3-años de edad, 3.4 kg) bajo anestesia. Después de la administración, la sangre se recolectó con el tiempo, y se realizó la imagen usando una cámara gamma. La sangre se recolectó 10, 30, y 60 minutos

después de la administración y 2, 4, 5, 6, 24, 48, 72, y 144 horas después de la administración. Con respecto a la formación de imagen, después de 1, 2, 4, 6, 24, 48, 72, y 144 horas, se realizó la imagen plana usando una cámara gamma (Symbia, Siemens Healthcare GmbH). Con respecto a la anestesia, el animal se anestesió con cetamina a 20 mg/kg antes de la administración de [^{111}In]- (compuesto A) y se mantuvo anestesiado hasta el final de la formación de imagen, la cual se continuó por 6 horas después de la administración, por anestesia de inhalación (isoflurano 2 a 3%, 5 a 8 L/min). Después de 24 horas, se administraron cetamina (20 mg/kg) y xilazina (2 mg/kg) para realizar la recolección de sangre y formación de imagen.

La Figura 5 muestra una tendencia de concentración de radioactividad en la sangre del mono para el cual se usó [^{111}In]- (compuesto A). Los parámetros de cinética en sangre también se muestran abajo.

Tabla 6

Parámetros de cinética en sangre	Evaluación
AUC (% de ID•h/mL)	0.22
T _{1/2α}	0.46
T _{1/2β}	19.3
C _{máx} (%de ID/mL)	0.018
CL (mL/h/kg)	130.2
V _{ss} (L/kg)	3.52

El AUC fue 0.22 (% ID•h/mL), el $T_{1/2}$ fue 0.46 (h), el $T_{1/2\beta}$ fue 19.3 (h), la $C_{\max}$ fue 0.018 (% de ID/mL), la CL fue 130.2 (mL/h/kg), y el Vss fue 3.52 (L/kg).

La Figura 6 muestra los resultados obtenidos realizando temporalmente la imagen plana en los monos para los cuales se usó [^{111}In]- (compuesto A). Durante la formación de imagen, hasta 6 horas después de la administración, la integración del compuesto en la vejiga y vesícula biliar se incrementó con el tiempo. Además, usando software de análisis de dosis de exposición OLINDA/EXM 1.0, la dosis absorbida en un ser humano se simuló usando cada uno de los compuestos etiquetado, y los resultados se muestran abajo.

Tabla 7

	Órgano	Dosis absorbida (mGy/MBq)		
		[^{90}Y]- (compuesto	[^{111}In]- (compuesto	[^{64}Cu]- (compuesto
		A)	A)	A)
15	Sangre completa	0.27	0.05	0.02
	Médula ósea	0.06	0.05	0.01
	Cerebro	1.96	0.25	0.11
	Pulmón	1.35	0.12	0.08
	Hígado	1.12	0.19	0.09
	Riñón	14.7	1.19	0.69
20	Intestino delgado	0.87	0.05	0.06

El método de manufacturación de la presente invención es útil como un método para manufacturar un compuesto novedoso que contiene nitrógeno o una sal del mismo. Además, el intermediario de manufacturación de la presente invención es útil

como un intermediario para manufacturar eficientemente un compuesto novedoso que contiene nitrógeno y una sal del mismo.