

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 556 629**

51 Int. Cl.:

G01N 33/574 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.05.2009 E 09746950 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2015 EP 2291659**

54 Título: **Moléculas pequeñas quiméricas para el reclutamiento de anticuerpos contra células cancerosas**

30 Prioridad:

13.05.2008 US 127539 P

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

19.01.2016

73 Titular/es:

**YALE UNIVERSITY (100.0%)
Two Whitney Avenue
New Haven, CT 06510, US**

72 Inventor/es:

**SPIEGEL, DAVID;
MURELLI, RYAN y
ZHANG, ANDREW**

74 Agente/Representante:

VEIGA SERRANO, Mikel

ES 2 556 629 T3

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

DESCRIPCIÓN

Moléculas pequeñas químéricas para el reclutamiento de anticuerpos contra células cancerosas

5 **Sector de la técnica**

La presente invención se refiere a compuestos químicos que se utilizan para reclutar anticuerpos contra las células cancerosas, en particular, las células del cáncer de próstata o las células del cáncer de próstata metastatizado. Los compuestos de acuerdo con la presente invención comprenden un resto de extremo de unión a anticuerpos (ABT, del inglés *antibody binding terminus*) unido covalentemente a un extremo de unión celular (CBT, del inglés *cell binding terminus*) a través de un enlazador y, opcionalmente y preferentemente, una molécula conectora. Además, dado que la proteína diana se encuentra en la neovascularización de la mayoría de las células cancerosas no prostáticas, los compuestos de la presente invención también sirven como una terapia antiangiogénica para otros tipos de cáncer.

15

Estado de la técnica

Se ha predicho que uno de cada seis hombres estadounidenses desarrollará cáncer de próstata en su vida. Véase, *American Cancer Society, Cancer Facts and Figures 2008*, Atlanta: Sociedad Estadounidense del Cáncer; 2008. A pesar de los recientes avances, tanto en la detección como en el tratamiento del cáncer de próstata, sigue siendo una de las principales causas de muerte por cáncer entre la población masculina estadounidense.

20

Los anticuerpos anti-DNP se presentan fácilmente en altas concentraciones del torrente sanguíneo humano. Véase Ortega, E.; Kostovetzky, M.; Larralde, C. *Mol. Immun.* 1984, 21, 883. Se han sintetizado varias pequeñas moléculas que dirigen los anticuerpos, relacionadas con el cáncer. Véase, Lu, et al., *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2004, 56, 1161; Lu, et al., *Mol. Pharmaceut.* 2007, 4, 695; Carlson, et al., *ACS Chem. Bio.* 2007, 2, 119; y Popkov, M.; González, B.; Sinha, S. C.; Barbas, C. F., *III. Proc. Nat. Acad. Sci.*, 2009, 1.

25

La presente invención se refiere al diseño y a la síntesis de una nueva molécula pequeña capaz de redirigir los anticuerpos anti-dinitrofenilo endógenos (DNP) selectivamente a las células del cáncer de próstata, y de inducir la citotoxicidad mediada por células dirigida por anticuerpos.

30

Cuando el cáncer de próstata se diagnostica antes de la metástasis, el paciente tiene una probabilidad de supervivencia mayor del 99%. El medio más eficaz para el tratamiento del cáncer de próstata en este estadio es una prostatectomía radical. Desafortunadamente, esta cirugía conlleva el riesgo de cortar los nervios y los vasos sanguíneos asociados a los órganos sexuales y a la vejiga y, potencialmente, puede dar como resultado impotencia o incontinencia. La radioterapia es otro procedimiento utilizado frecuentemente que conlleva el riesgo de impotencia. La mitad de los pacientes que se someten a radioterapia contra el cáncer de próstata se vuelven impotentes en el plazo de 2 años de tratamiento. Además de los efectos adversos asociados a estos procedimientos, son significativamente menos eficaces en los pacientes cuyo cáncer ya se ha deslocalizado o metastatizado en el diagnóstico. En estos casos, los pacientes generalmente se someten a procedimientos incluso más invasivos tales como la terapia hormonal o la quimioterapia. Desafortunadamente, la mayoría de los pacientes con el tiempo dejan de responder a la terapia hormonal y el quimioterápico más eficaz, Taxotere, solo prolonga la vida de los pacientes que padecen cáncer de próstata avanzado en 2,5 meses en promedio.

45

Como otra terapia alternativa, la inmunoterapia basada en anticuerpos monoclonales (mAb) ha probado ser clínicamente beneficiosa para los enfermos de cáncer, mientras que les permite mantener una buena calidad de vida. Estos anticuerpos pueden ya sea regular la proliferación de las células cancerosas a través de la manipulación de la transducción de señales, o promover la citotoxicidad. Dos ejemplos de fármacos contra el cáncer en base a mAb aprobados por la FDA son Herceptin y Rituxan (rituximab), que actualmente se utilizan para el tratamiento del cáncer de mama y del linfoma no Hodgkin, respectivamente. Aunque no existen terapias basadas en mAb disponibles actualmente para los enfermos de cáncer de próstata, los estudios clínicos avanzados sobre inmunoterapia basada en mAb han demostrado ser prometedora para el tratamiento del cáncer de próstata incluyendo el cáncer de próstata avanzado. A pesar de las importantes ventajas de la inmunoterapia basada en mAb, existen escollos significativos que pueden limitar su potencial. En general, las terapias basadas en mAb son muy costosas (\$70.000 para el ciclo completo de tratamiento de Herceptin), carecen de biodisponibilidad oral y pueden conducir a efectos secundarios graves y a menudo mortales. Por ejemplo, el Herceptin se asocia a problemas cardíacos y no puede administrarse a aproximadamente el 10% de los enfermos de cáncer debido a complicaciones cardíacas. El Rituxan puede causar varios efectos secundarios que incluyen la insuficiencia renal, las infecciones y la toxicidad inmunitaria y pulmonar.

60

Aunque todavía en su infancia, el concepto de la utilización de pequeñas moléculas para modelar la respuesta inmunitaria humana ha demostrado tener un potencial realista. Han salido a la luz informes recientes en los que se han utilizado moléculas pequeñas para dirigir anticuerpos contra las células cancerosas tales como las células del carcinoma de mama, las células del melanoma y las células del carcinoma epidérmico nasofaríngeo. Los estudios en animales han demostrado que estas moléculas pueden promover el rechazo al tumor y la inmunidad antitumoral en

65

ratones. Debido a que este proceso permite la dirección de los anticuerpos endógenos selectivamente contra la célula de interés, tiene la capacidad de aprovechar el poder de las terapias basadas en mAb mientras que limita los costes y los efectos secundarios asociados a la administración de anticuerpos exógenos. Mediante el desarrollo de métodos similares que reclutan anticuerpos anti-DNP contra las células del cáncer de próstata, la investigación propuesta ayudará a ampliar este campo a la vez que crea una nueva terapia para todas las formas de cáncer de próstata.

HAGINS D.M. ET AL: "A comparison of the amino terminal amino-acids sequences of early and late pools of anti-DNP and anti-DNP-p-aminobenzoylglutamate antibody light chains", *IMMUNOLOGY*, vol. 34, nº 5, 1978, páginas 853-862, es una referencia que desvela secuencias de aminoácidos N-terminales de reservas tempranas y tardías de anti-DNP y de compuestos relacionados. En ella se desvela un proceso para preparar un antígeno que comprende la preparación de DNP-ABG haciendo reaccionar ácido N-(p-aminobenzoil)-L-glutámico con un exceso de 1-fluoro-2,4-dinitrobenzoceno. El DNP-ABG obtenido posteriormente se conjugó con BGG y con HAS.

El documento WO2007002222 desvela conjugados anticuerpo-fármaco (ADC) que comprenden un anticuerpo, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une al antígeno de membrana prostático específico (PSMA) y se conjugan con monometilauristatin norefedrina o monometilauristatin fenilalanina.

El documento US2004029778 desvela profármacos peptídicos que contienen sitios de escisión específicamente escindidos por el antígeno de membrana prostático específico (PSMA). Estos profármacos son útiles para inhibir sustancialmente la toxicidad inespecífica de una diversidad de fármacos terapéuticos. Tras la escisión del profármaco por el PSMA, el fármaco terapéutico se activa y ejerce su toxicidad. Las sesquiterpeno-gamma-lactonas forman parte de los profármacos y están diseñadas para unirse a restos transportadores tales como dichos péptidos. En el documento US2004029778 también se desvelan métodos para el tratamiento de trastornos proliferativos celulares.

NICULESCU-Duvaz D ET AL: "Long functionalized poly(ethylene glycol)s of defined molecular weight: Synthesis and application in solid-phase synthesis of conjugates", *BIOCONJUGATE CHEMISTRY* 200804 US LNKD-DOI: 10.1021/BC060242+, vol. 19, nº 4, abril de 2008 (2008-04), páginas 973-981, desvela que los grupos óxido de (poli)etileno pueden funcionar como enlazadores en moléculas bifuncionales y la aplicabilidad de estos enlazadores a la síntesis en fase sólida de conjugados.

SIBRIAN-VAZQUEZ MARTHA ET AL: "Synthesis and properties of cell-targeted Zn(II)-phthalocyanine-peptide conjugates", *BIOCONJUGATE CHEMISTRY*, vol. 18, nº 2, marzo de 2007 (2007-03), páginas 410-420, documento XP002633589, ISSN: 1043-1802, desvela varios conjugados de Zn-ftalocianina-péptido que comprenden un enlazador PEG.

El documento WO2009026177 desvela conjugados de unión al antígeno de membrana prostático específico (PSMA) que son útiles para la liberación de agentes terapéuticos, de diagnóstico y de imagen. En él se describen composiciones farmacéuticas que los contienen y métodos de utilización de los conjugados y de las composiciones. En él también se describen procesos para la fabricación de los conjugados.

Descripción de las figuras

La Figura 1 muestra el esquema 1, que es una representación esquemática de inmunoterapia modelada por una molécula pequeña.

La Figura 2(A) muestra el modelado computacional del extremo de unión celular en el bolsillo de unión del PSMA. La Figura 2(B) muestra un modelo de complejo ternario del anticuerpo PSMA-molécula pequeña-Anti-DNP.

La Figura 3 muestra una molécula de reclutamiento de anticuerpos de cáncer de próstata de la presente invención, PC-ARM (3).

La Figura 4 muestra la síntesis de la molécula de reclutamiento de anticuerpos de cáncer de próstata de la Figura 3. El extremo de unión celular funcionalizado con azida se sintetizó en 3 etapas mediante el acoplamiento de lisina protegida con Cbz y ácido glutámico protegido con *t*-butilo con trifosgeno, seguido de desprotección del Cbz y formación de azida (esquema 2). El PEG 10 heterobifuncional se sintetizó en un proceso de cinco etapas a partir de octaetilenglicol (esquema 2). Estos intermedios se acoplaron a través de cicloadición de Huisgen, catalizada con cobre, asistida por microondas, y se desprotegeron utilizando desprotección con TFA asistida por microondas (esquema 3) lo que proporcionó la molécula de reclutamiento de anticuerpos de cáncer de próstata de la presente invención, PC-ARM (3).

La Figura 5 muestra en (A) un histograma representativo de citometría de flujo que ilustra la unión del anticuerpo anti-DNP dependiente de la molécula pequeña 3 a las células LNCaP que expresan el PSMA. Las células LNCaP se preincubaron con 3 (50 nM) y posteriormente se incubaron con anticuerpos anti-DNP conjugados con

Alexa Fluor 488. (B) Histograma representativo de citometría de flujo que ilustra que ningún anticuerpo anti-DNP dependiente de la molécula pequeña **3** se une a las células DU-145 negativas para el PSMA. Las células DU-145 se preincubaron con **3** (50 nM) y posteriormente se incubaron anticuerpos anti-DNP conjugados con Alexa Fluor 488.

5 La Figura 6 muestra el cambio en el % de muerte celular inducida por la PC-ARM (**3**) (que se muestra en la figura como P-ARM8). En resumen, las células LNCaP y las PBMC se incubaron en presencia de IgG1 anticuerpo anti-DNP, IgG3 y una muestra de IgG humana normal que se sabe que tiene anticuerpos anti-DNP durante 24 horas a 37°C. El cambio en el % de muerte celular refleja el aumento asociado a la adición de P-ARM8 (**3**) 50 nM. Los datos se obtuvieron en grupos de 12 y se presentaron como la media \pm EEM. Además, cada experimento se realizó en paralelo con P-ARM8 50 nM solo para detectar la muerte celular inducida por molécula pequeña inherente.

15 La Figura 7 muestra compuestos ejemplares de acuerdo con la presente divulgación.

La Figura 8 muestra compuestos ejemplares adicionales de acuerdo con la presente divulgación.

La Figura 9 muestra esquema de síntesis divergente 1a.

20 La Figura 10 muestra la síntesis del Esquema 2a hacia intermedios propargilo utilizados en la síntesis de compuestos de acuerdo con la invención.

La Figura 11 muestra el Esquema 3a que se refiere a la síntesis del intermedio 15 y el acceso propuesto al intermedio azida 16 para utilizarse en química modular.

25 La Figura 12 muestra el Esquema 4a que describe un enfoque de síntesis a la bis di-DNP lisina 21.

La Figura 13 muestra el Esquema 5a que describe un enfoque de síntesis al análogo trisazidilado que puede utilizarse para condensar con la bis-diDNP lisina 21 para producir el compuesto **3** de la Figura 8 o compuestos similares.

Objeto de la invención

35 Es un objeto de la invención proporcionar compuestos quiméricos tales como se definen en las reivindicaciones que pueden utilizarse para tratar prácticamente cualquier cáncer, incluyendo especialmente el cáncer de próstata y el cáncer de próstata metastásico.

40 Es un objeto adicional de la invención proporcionar compuestos quiméricos tales como se definen en las reivindicaciones que pueden utilizarse para proporcionar composiciones farmacéuticas, incluyendo composiciones farmacéuticas que incluyen agentes bioactivos adicionales o agentes que ayudan en el tratamiento del cáncer, especialmente del cáncer de próstata, incluyendo el cáncer de próstata metastásico.

45 Es otro objeto más de la invención proporcionar compuestos para el tratamiento del cáncer, incluyendo el cáncer de próstata, incluyendo el cáncer de próstata metastásico como se define en las reivindicaciones.

Un objeto adicional más de la divulgación es proporcionar compuestos para inhibir la metástasis del cáncer, incluyendo especialmente el cáncer de próstata metastásico.

50 Estos y/o otros objetos de la invención pueden deducirse fácilmente a partir de una revisión de la invención como se describe en el presente documento.

55 Es un aspecto de la invención proporcionar moléculas de reclutamiento de anticuerpos quiméricas como se definen en las reivindicaciones que se unen al antígeno prostático específico de membrana (PSMA) y atraen a los anticuerpos de manera que las moléculas quiméricas ayudarán en la inmunoterapia de un paciente que padece prácticamente cualquier cáncer, incluyendo especialmente el cáncer de próstata e incluyendo además el cáncer de próstata metastásico.

60 En este primer aspecto de la invención, las moléculas de reclutamiento de anticuerpos quiméricas son como se definen en la reivindicación 1.

65 En un aspecto adicional de la invención, una composición farmacéutica comprende una cantidad eficaz de un compuesto quimérico como se ha descrito anteriormente, opcionalmente y preferentemente en combinación con un vehículo, un aditivo o un excipiente farmacéuticamente aceptables. En aspectos alternativos, las composiciones de combinación farmacéuticas comprenden una cantidad eficaz de un compuesto quimérico como se describe en el presente documento, en combinación con al menos un agente adicional que se utiliza para tratar el cáncer, incluyendo el cáncer de próstata, incluyendo especialmente el cáncer de próstata metastásico o una afección

secundaria o un efecto del cáncer, especialmente el cáncer de próstata (por ejemplo, dolor óseo, hiperplasia, osteoporosis, etc., como se describe por lo demás en el presente documento).

5 Un aspecto adicional de la invención, se refiere a compuestos de acuerdo con la presente invención para el tratamiento del cáncer en un paciente, especialmente el cáncer de próstata en pacientes varones que necesiten el mismo. El método de tratamiento del cáncer comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto quimérico como se describe por lo demás en el presente documento en combinación con un vehículo, un aditivo o un excipiente farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación adicional con al menos un agente adicional que es eficaz en el tratamiento del cáncer, incluyendo especialmente el cáncer de
10 próstata, el cáncer metastásico o uno o más de sus afecciones secundarias o efectos.

La presente divulgación también se refiere a compuestos para la inhibición del cáncer de próstata para reducir o inhibir la propagación o metástasis del cáncer a otros tejidos del cuerpo de los pacientes, incluyendo especialmente los huesos, el sistema linfático (ganglios linfáticos), la vejiga, los vasos deferentes, los riñones, el hígado, los
15 pulmones y el cerebro, entre otros.

La presente divulgación también se refiere a casos en los que la destrucción de las células no cancerosas que poseen PSMA puede ser de uso terapéutico, especialmente en la terapia del cáncer. Por ejemplo, dado que el PSMA se encuentra en la neovasculatura de muchas células cancerosas no prostáticas, pero no en la vasculatura normal, la invención podría utilizarse para la terapia antiangiogénica para otras formas de cáncer mediante la
20 dirección a la neovasculatura de esos cánceres.

Descripción detallada de la invención

25 Los siguientes términos se utilizan para describir la presente invención. En los casos en los que un término no está definido específicamente en el presente documento, a este término se le da un significado reconocido en la técnica por aquellos expertos habituales que aplican ese término en el contexto de su utilización en la descripción de la presente invención.

30 El término "compuesto", como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a cualquier compuesto químico específico desvelado en el presente documento e incluye los tautómeros, los regioisómeros, los isómeros geométricos y, cuando sea pertinente, los isómeros ópticos (enantiómeros) del mismo, así como las sales farmacéuticamente aceptables y los derivados (incluyendo las formas de profármaco) del mismo. Dentro de su utilización en el contexto, el término compuesto se refiere generalmente a un único compuesto, pero
35 también puede incluir otros compuestos tales como los estereoisómeros, los regioisómeros y/o los isómeros ópticos (incluyendo las mezclas racémicas), así como los enantiómeros específicos o las mezclas enriquecidas enantioméricamente de los compuestos desvelados. El término también se refiere a, en el contexto de las formas de profármaco de los compuestos que se han modificado para facilitar la administración y la liberación de los compuestos a un sitio de actividad. Debe apreciarse que en la descripción de los presentes compuestos, se describen numerosos sustituyentes, enlazadores y moléculas conectoras y las variables asociadas a los mismos, entre otros. Debe apreciarse por aquellos expertos habituales que las moléculas que se describen en el presente documento son compuestos estables como se describe en general a continuación.

45 Los términos "paciente" o "sujeto" se utilizan en toda la memoria descriptiva dentro del contexto para describir un animal, generalmente un mamífero y preferentemente un ser humano, a quien se proporciona el tratamiento, incluyendo el tratamiento profiláctico (profilaxis), con las composiciones de acuerdo con la presente invención. Para el tratamiento de aquellas infecciones, afecciones o patologías que son específicas para un animal específico, tal como un paciente humano o un paciente de un género en particular, tal como un paciente varón humano, el término paciente se refiere a ese animal específico. Los compuestos de acuerdo con la presente invención son útiles para el
50 tratamiento del cáncer, incluyendo especialmente el cáncer de próstata y, en particular, el cáncer de próstata metastásico.

El término "eficaz" se utiliza en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, para describir una cantidad de un compuesto o composición que, en el contexto, se utiliza para producir o efectuar un resultado pretendido, tanto si ese resultado se refiere a la inhibición de los efectos de un tóxico en un sujeto o el tratamiento de un sujeto para afecciones secundarias, patologías o manifestaciones de la exposición a tóxicos como se describe por lo demás en el presente documento. Este término subsume todos los otros términos de cantidad eficaz o de concentración eficaces (incluyendo el término "terapéuticamente eficaz"), que se describen por lo demás en la presente solicitud.
60

Los términos "tratar" y "tratamiento", etc., como se utilizan en el presente documento, se refieren a cualquier acción que proporciona un beneficio a un paciente en riesgo de cáncer de próstata o metástasis del cáncer de próstata, incluyendo la mejora de la afección a través de la disminución o la supresión de al menos un síntoma, la inhibición del crecimiento del cáncer, la reducción de las células o el tejido cancerosos, la prevención o el retraso en la progresión de la metástasis del cáncer, la prevención o el retraso en la aparición de patologías o afecciones que se producen secundariamente al cáncer o la remisión o la cura del cáncer, entre otros. "Tratamiento", como se utiliza en
65

el presente documento, abarca tanto el tratamiento profiláctico como el terapéutico. El término "profiláctico", cuando se utiliza, significa reducir la probabilidad de una manifestación o la gravedad de una manifestación dentro del contexto del tratamiento del cáncer, incluyendo la metástasis del cáncer como se ha descrito anteriormente en el presente documento.

5 Los términos "neoplasia" o "cáncer" se utilizan a lo largo de toda la memoria descriptiva para referirse al proceso patológico que da como resultado la formación y crecimiento de una neoplasia cancerosa o maligna, es decir, el tejido anormal que crece por proliferación celular, a menudo más rápidamente de lo normal y que continúa creciendo después de que los estímulos que iniciaron el nuevo crecimiento cesan. Las neoplasias malignas muestran falta
10 parcial o total de organización estructural y de coordinación funcional con el tejido normal y la mayoría invaden los tejidos circundantes, metastatizan en varios sitios y es probable que vuelva a aparecer después del intento de extirpación y que cause la muerte del paciente a menos que se trate adecuadamente. Como se utiliza en el presente documento, el término neoplasia se utiliza para describir todas las patologías cancerosas e incluye o abarca el proceso patológico asociado con tumores malignos hemáticos, ascíticos y sólidos. Los cánceres representativos incluyen, por ejemplo, el cáncer de próstata, el cáncer de próstata metastásico, el cáncer de estómago, de colon,
15 rectal, de hígado, pancreático, de pulmón, de mama, de cuello uterino, de cuerpo uterino, de ovario, de testículo, de vejiga, renal, de cerebro/SNC, de cabeza y cuello, de garganta, la enfermedad de Hodgkin, el linfoma no Hodgkin, el mieloma múltiple, la leucemia, el melanoma, el cáncer de piel no melanoma, la leucemia linfocítica aguda, la leucemia mielógena aguda, el sarcoma de Ewing, el cáncer de pulmón microcítico, el coriocarcinoma, el rhabdomyosarcoma, el tumor de Wilms, el neuroblastoma, la leucemia de células pilosas, el cáncer de boca y faringe, de esófago, de laringe, de riñón y el linfoma, entre otros, que pueden tratarse mediante uno o más compuestos de acuerdo con la presente invención. Debido a la actividad de los presentes compuestos como compuestos antiangiogénicos, la presente invención es de aplicación general tratando prácticamente cualquier cáncer en cualquier tejido, por tanto los compuestos, composiciones y métodos de la presente invención son aplicables en
20 general al tratamiento del cáncer. Dado que la proteína diana se encuentra en la neovasculatura de la mayoría de las células cancerosas no prostáticas, los compuestos de la presente invención también pueden servir como terapia antiangiogénica para otros tipos de cáncer.

25 En ciertos aspectos particulares de la presente invención, el cáncer que se trata es el cáncer de próstata o el cáncer de próstata metastásico. De forma separada, el cáncer de próstata metastásico puede encontrarse prácticamente en todos los tejidos de un enfermo de cáncer en estadios tardíos de la enfermedad, típicamente, el cáncer de próstata metastásico se encuentra en las vesículas seminales, el sistema/ganglios linfáticos (linfoma), en los huesos, en el tejido de la vejiga, en el tejido renal, el tejido hepático y prácticamente en cualquier tejido, incluyendo el cerebro (cáncer/tumor cerebral). Por tanto, la presente invención es de aplicación general y puede utilizarse para tratar cualquier cáncer en cualquier tejido, independientemente de la etiología.
30

El término "cáncer de próstata" se utiliza para describir una enfermedad en la que el cáncer se desarrolla en la próstata, una glándula del sistema reproductor masculino. Aparece cuando las células de la próstata mutan y comienzan a multiplicarse sin control. Estas células pueden metastatizar (cáncer de próstata metastásico) desde la
35 próstata a prácticamente cualquier otra parte del cuerpo, en particular los huesos y los ganglios linfáticos, pero también el riñón, la vejiga e incluso el cerebro, entre otros tejidos. El cáncer de próstata puede causar dolor, dificultad para orinar, problemas durante el acto sexual, disfunción eréctil. Pueden desarrollarse potencialmente otros síntomas en estadios posteriores de la enfermedad.

40 Las tasas de detección del cáncer de próstata varían ampliamente en todo el mundo, detectándose en Asia meridional y oriental con menos frecuencia que en Europa, y especialmente en los Estados Unidos. El cáncer de próstata se desarrolla con mayor frecuencia en hombres mayores de cincuenta años y es uno de los tipos más frecuentes de cáncer en los hombres. Sin embargo, muchos hombres que desarrollan cáncer de próstata nunca tienen síntomas, no se someten a ningún tratamiento y con el tiempo mueren por otras causas. Esto se debe a que el cáncer de la próstata es, en la mayoría de los casos, de crecimiento lento y porque la mayoría de los afectados son mayores de 60 años. Por tanto, a menudo mueren por causas no relacionadas con el cáncer de próstata. Se han implicado muchos factores, incluyendo la genética y la dieta, en el desarrollo del cáncer de próstata. La presencia de cáncer de próstata puede estar indicada por los síntomas, el examen físico, el antígeno específico prostático (PSA) o la biopsia. Existe preocupación por la exactitud del ensayo del PSA y su utilidad en la detección.
45 La sospecha de cáncer de próstata se confirma típicamente tomando una biopsia de la próstata y examinándola al microscopio. Pueden realizarse ensayos adicionales, tales como la tomografía computarizada y la gammagrafía ósea, para determinar si el cáncer de próstata se ha diseminado.
50

Las opciones de tratamiento para el cáncer de próstata con intención de curar son principalmente la cirugía y la radioterapia. También existen otros tratamientos como la terapia hormonal, la quimioterapia, la terapia de protones, la criocirugía, los ultrasonidos enfocados de alta intensidad (HIFU), en función de la situación clínica y del resultado deseado.
55

La edad y la salud subyacente del hombre, la extensión de la metástasis, el aspecto al microscopio y la respuesta del cáncer al tratamiento inicial son importantes en la determinación del desenlace de la enfermedad. La decisión de tratar o no el cáncer de próstata localizado (un tumor que está contenido dentro de la próstata) con intención curativa
60

es un equilibrio para el paciente entre los efectos beneficiosos y perjudiciales esperados en términos de supervivencia y calidad de vida del paciente.

5 Una parte importante de la evaluación del cáncer de próstata es la determinación del estadio o qué tan lejos se ha diseminado el cáncer. El conocimiento del estadio ayuda a definir el pronóstico y es útil al seleccionar terapias. El sistema más habitual es el sistema TNM de cuatro etapas (abreviado de Tumor/Ganglios/Metástasis). Sus componentes incluyen el tamaño del tumor, el número de ganglios linfáticos involucrados y la presencia de cualesquier otras metástasis.

10 La distinción más importante que se hace por cualquier sistema de estadificación es si el cáncer está o no confinado todavía a la próstata o si es metastásico. En el sistema TNM, los cánceres clínicos T1 y T2 se encuentran solamente en la próstata, mientras que los cánceres T3 y T4 se han extendido a otro lugar y han metastatizado a otros tejidos. Pueden utilizarse varios ensayos para buscar indicios de propagación. Estos incluyen la tomografía computarizada para evaluar la propagación en la pelvis, las gammagrafías óseas para buscar propagación a los huesos y la resonancia magnética con bobina endorrectal para evaluar estrechamente la cápsula prostática y las vesículas seminales. Las gammagrafías óseas a menudo revelan un aspecto osteoblástico debido a la densidad ósea *umentada* en las áreas de metástasis ósea – lo contrario a lo que se encuentra en muchos otros cánceres que metastatizan. La tomografía computarizada (TC) y la formación de imágenes por resonancia magnética (IRM) actualmente no añaden ninguna información significativa en la evaluación de posibles metástasis a los ganglios linfáticos en pacientes que padecen cáncer de próstata de acuerdo con un metanálisis.

25 El cáncer de próstata es relativamente fácil de tratar si se detecta a tiempo. Después de una biopsia de próstata, un patólogo examina las muestras con un microscopio. Si el cáncer está presente, el patólogo informa del grado de malignidad del tumor. El grado de malignidad dice cuánto difiere el tejido tumoral del tejido prostático normal y sugiere qué tan rápido es probable que crezca el tumor. El sistema de Gleason se utiliza para graduar los tumores de próstata del 2 al 10, en el que una puntuación de Gleason de 10 indica las mayores anomalías. El patólogo asigna un número del 1 al 5 para el patrón más habitual observado al microscopio, a continuación, hace lo mismo para el segundo patrón más habitual. La suma de estos dos números es la puntuación de Gleason. La etapa Whitmore- Jewett es otro método utilizado a veces. La graduación adecuada del tumor es crítica, ya que el grado de malignidad del tumor es uno de los principales factores utilizados para determinar la recomendación de tratamiento.

35 El cáncer de próstata precoz generalmente no causa síntomas. A menudo se diagnostica durante las pruebas complementarias para un PSA elevado observado durante un chequeo rutinario. A veces, sin embargo, el cáncer de próstata sí causa síntomas, a menudo similares a los de enfermedades tales como la hipertrofia prostática benigna. Estos incluyen la micción frecuente, el aumento de la micción durante la noche, la dificultad para iniciar y mantener un chorro de orina continuo, la presencia de sangre en la orina y la micción dolorosa. El cáncer de próstata se asocia a la disfunción urinaria ya que la próstata rodea la uretra prostática. Los cambios dentro de la próstata, por tanto, afectan directamente a la función urinaria. Debido a que el conducto deferente deposita el semen en la uretra prostática y las secreciones de la propia próstata se incluyen en el contenido del semen, el cáncer de próstata también puede causar problemas en la función y el rendimiento sexuales, tales como la dificultad para conseguir una erección o la eyaculación dolorosa.

45 El cáncer de próstata avanzado puede extenderse a otras partes del cuerpo y esto puede causar síntomas adicionales. El síntoma más común es el dolor óseo, a menudo en las vértebras (huesos de la columna), la pelvis o las costillas. La propagación del cáncer a otros huesos tales como el fémur es normalmente a la parte proximal del hueso. El cáncer de próstata en la columna vertebral también puede comprimir la médula espinal, causando debilidad en las piernas e incontinencia urinaria y fecal.

50 Las causas específicas del cáncer de próstata siguen siendo desconocidas. El riesgo de un hombre de desarrollar cáncer de próstata está relacionado con su edad, genética, raza, dieta, estilo de vida, medicamentos y otros factores. El principal factor de riesgo es la edad. El cáncer de próstata no es habitual en hombres de menos de 45 años, pero se vuelve más habitual con el avance de la edad. La edad promedio en el momento del diagnóstico es de 70 años. Sin embargo, muchos hombres nunca se enteran de que tienen cáncer de próstata.

55 Los antecedentes genéticos de un hombre contribuyen a su riesgo de desarrollar cáncer de próstata. Esto se sugiere por una mayor incidencia de cáncer de próstata descubierta en determinados grupos raciales, en los gemelos idénticos de los hombres que padecen cáncer de próstata y en los hombres con determinados genes. Los hombres que tienen un hermano o un padre que padece cáncer de próstata tienen el doble del riesgo normal de desarrollar cáncer de próstata. Los estudios de gemelos en Escandinavia sugieren que el cuarenta por ciento del riesgo de cáncer de próstata puede explicarse por factores hereditarios. Sin embargo, ningún único gen es responsable del cáncer de próstata; se han implicado muchos genes diferentes. Dos genes (*BRCA1* y *BRCA2*) que son factores de riesgo importantes para el cáncer de ovario y el cáncer de mama en las mujeres también se han implicado en el cáncer de próstata.

65 Cantidades alimenticias de determinados alimentos, vitaminas y minerales pueden contribuir al riesgo de cáncer de próstata. Los factores alimenticios que pueden aumentar el riesgo de cáncer de próstata incluyen la baja ingesta de

vitamina E, el mineral selenio, té verde y vitamina D. Un estudio a gran escala ha implicado a los productos lácteos, especialmente la leche baja en grasa y otros productos lácteos a los que se les ha añadido palmitato de vitamina A. Esta forma de vitamina A sintética se ha vinculado con el cáncer de próstata porque reacciona con el zinc y las proteínas para formar un complejo no absorbible. El cáncer de próstata también se ha vinculado con la inclusión de la hormona somatotropina bovina en determinados productos lácteos.

También existen algunos vínculos entre el cáncer de próstata y medicamentos, procedimientos médicos y afecciones médicas. El uso diario de medicamentos antiinflamatorios tales como la aspirina, el ibuprofeno o el naproxeno puede disminuir el riesgo de cáncer de próstata. El uso de los medicamentos reductores del colesterol conocidos como las estatinas también puede disminuir el riesgo de cáncer de próstata. La infección o la inflamación de la próstata (prostatitis) puede aumentar la probabilidad de padecer cáncer de próstata y la infección por las infecciones de transmisión sexual por clamidia, gonorrea o sífilis parece aumentar el riesgo. La obesidad y los niveles sanguíneos de testosterona elevados pueden aumentar el riesgo de cáncer de próstata.

El cáncer de próstata se clasifica como un adenocarcinoma, o cáncer glandular, que comienza cuando las células prostáticas secretoras de semen normales mutan a células cancerosas. La región de la próstata en la que el adenocarcinoma es más habitual es la zona periférica. Inicialmente, pequeños grupos de células cancerosas permanecen confinadas a la próstata por lo demás normal, una afección conocida como carcinoma *in situ* o neoplasia intraepitelial prostática (PIN). Aunque no existen pruebas de que la PIN sea una precursora del cáncer, está estrechamente relacionada con el cáncer. Con el tiempo estas células cancerosas comienzan a multiplicarse y a propagarse al tejido prostático circundante (el estroma) formando un tumor. Con el tiempo, el tumor puede crecer al tamaño suficiente para invadir los órganos cercanos como las vesículas seminales o el recto, o las células tumorales pueden desarrollar la capacidad de viajar en el torrente sanguíneo y el sistema linfático. El cáncer de próstata se considera un tumor maligno porque es una masa de células que pueden invadir otras partes del cuerpo. Esta invasión de otros órganos se llama metástasis. El cáncer de próstata metastatiza con mayor frecuencia a los huesos, los ganglios linfáticos, el recto y la vejiga.

En el cáncer de próstata, las glándulas uniformes de la próstata normal se reemplazan por glándulas irregulares y grupos de células. Cuando un hombre tiene síntomas de cáncer de próstata, o un ensayo de detección indica un mayor riesgo de cáncer, se ofrece una evaluación más invasiva. El único ensayo que puede confirmar plenamente el diagnóstico de cáncer de próstata es una biopsia, la eliminación de pequeños trozos de la próstata para el examen microscópico. Sin embargo, antes de una biopsia, pueden utilizarse varias otras herramientas para reunir más información acerca de la próstata y el tracto urinario. La cistoscopia muestra el tracto urinario desde el interior de la vejiga, utilizando un tubo de cámara flexible delgado, que se inserta por la uretra. La ecografía transrectal crea una imagen de la próstata utilizando ondas sonoras de una sonda en el recto.

Después de la biopsia, las muestras de tejido se examinan entonces con un microscopio para determinar si hay células cancerosas presentes y para evaluar las características microscópicas (o puntuación de Gleason) de cualquier cáncer que se encuentre. Además, las muestras de tejido pueden teñirse para determinar la presencia de PSA y de otros marcadores tumorales con el fin de determinar el origen de las células malignas que han metastatizado. Varios otros enfoques potenciales para el diagnóstico del cáncer de próstata están en desarrollo tales como el antígeno de cáncer de próstata temprano 2 (EPCA-2) y el análisis de prostasomas.

Además de la terapia que utiliza los compuestos de acuerdo con la presente invención, la terapia (incluyendo la terapia profiláctica) para el cáncer de próstata es compatible con papeles en la reducción del cáncer de próstata para el selenio alimenticio, la vitamina E, el licopeno, los alimentos de soja, la vitamina D, el té verde, los ácidos grasos omega-3 y los fitoestrógenos. El fármaco modulador selectivo del receptor de estrógenos toremifeno ha demostrado ser prometedor en los ensayos preliminares. Dos medicamentos que bloquean la conversión de la testosterona en dihidrotestosterona (y reducen la tendencia hacia el crecimiento celular), finasterida y dutasterida, se demuestra que son útiles. Los productos fitoquímicos indol-3-carbinol y diindolimetano, que se encuentra en las verduras crucíferas (coliflor y brócoli), tienen propiedades antiandrogénicas y moduladoras de la inmunidad favorables. El riesgo de cáncer de próstata se reduce en una dieta vegetariana.

El tratamiento del cáncer de próstata puede involucrar la vigilancia activa, la cirugía (prostatectomía u orquiectomía), la radioterapia incluyendo la braquiterapia (braquiterapia prostática) y la radiación de haz externo, así como la terapia hormonal. Existen varias formas de terapia hormonal, que incluyen las siguientes, cada una de las cuales puede combinarse con compuestos de acuerdo con la presente invención.

- Los antiandrógenos tales como flutamida, bicalutamida, nilutamida y acetato de ciproterona que bloquean directamente la acción de la testosterona y DHT en el cáncer de próstata las células.
- Los medicamentos tales como el ketoconazol y la aminoglutetimida que bloquean la producción de andrógenos suprarrenales como el DHEA. Estos medicamentos se utilizan generalmente solamente en combinación con otros métodos que pueden bloquear el 95% de los andrógenos fabricados por los testículos. Estos métodos combinados se denominan bloqueo androgénico total (TAB), que también puede conseguirse utilizando antiandrógenos.
- Los moduladores de la GnRH, incluyendo los agonistas y los antagonistas. Los antagonistas de la GnRH

suprimen la producción de LH directamente, mientras que los agonistas de la GnRH suprimen la LH a través del proceso de regulación negativa después de un efecto de estimulación inicial. El Abarelix es un ejemplo de un antagonista de la GnRH, mientras que los agonistas de la GnRH incluyen la leuprolida, la goserelina, la triptorelina y la busarelina.

- 5 • El uso de acetato de abiraterona puede utilizarse para reducir los niveles de PSA y los tamaños tumorales en el cáncer de próstata agresivo en estadio terminal en tanto como el 70% de los pacientes. El sorafenib también puede utilizarse para tratar el cáncer de próstata metastásico.

10 Cada tratamiento descrito anteriormente tiene inconvenientes que limitan su uso en determinadas circunstancias. Los agonistas de la GnRH con el tiempo causan los mismos efectos secundarios que la orquiectomía, pero pueden causar síntomas peores al inicio del tratamiento. Cuando se utilizan los agonistas de la GnRH por primera vez, las oleadas de testosterona pueden conducir al aumento del dolor óseo del cáncer metastásico, por lo que los antiandrógenos o el abarelix se añaden a menudo para mitigar estos efectos secundarios. Los estrógenos no se utilizan habitualmente, ya que aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular y de coágulos sanguíneos. Los antiandrógenos generalmente no causan impotencia y normalmente causan una menor pérdida de masa ósea y muscular. El ketoconazol puede causar daño hepático con el uso prolongado y la aminoglutetimida puede causar erupciones cutáneas.

20 Los cuidados paliativos para el cáncer de próstata en estadio avanzado se centran en extender la vida y aliviar los síntomas de la enfermedad metastásica. Como se ha señalado anteriormente, el acetato de abiraterona muestra cierta promesa en el tratamiento del cáncer de próstata en estadio avanzado como lo hace el sorafenib. La quimioterapia puede ofrecerse para ralentizar la progresión de la enfermedad y posponer los síntomas. La pauta más utilizada habitualmente combina el fármaco quimioterápico docetaxel con un corticoesteroide tal como la prednisona. Se ha demostrado que los bisfosfonatos tales como el ácido zoledrónico retrasan las complicaciones esqueléticas tales como las fracturas o la necesidad de radioterapia en pacientes que padecen cáncer de próstata metastásico refractario a hormonas. El Alpharadin puede utilizarse para actuar selectivamente sobre la metástasis ósea. El ensayo de fase II muestra una prolongación de los tiempos de supervivencia de los pacientes, una reducción del dolor y una mejor calidad de vida.

30 El dolor óseo debido a la enfermedad metastásica se trata con analgésicos opiáceos tales como la morfina y la oxycodona. La radioterapia de haz externo dirigida a las metástasis óseas puede proporcionar alivio del dolor. Las inyecciones de determinados radioisótopos, tales como el estroncio-89, el fósforo-32 o el samario-153, también actúan selectivamente sobre las metástasis óseas y pueden ayudar a aliviar el dolor.

35 Como alternativa a la vigilancia activa o a los tratamientos definitivos, las terapias alternativas también pueden utilizarse para el abordaje del cáncer de próstata. Se ha demostrado que el PSA disminuye en los hombres que padecen cáncer de próstata aparentemente localizado llevando una dieta vegana (pescado permitido), haciendo ejercicio regularmente y reduciendo el estrés. Se ha demostrado que muchos otros agentes individuales reducen el PSA, ralentizan los tiempos de duplicación del PSA o tienen efectos similares en marcadores secundarios en los hombres que padecen cáncer localizado en ensayos a corto plazo, tales como el zumo de granada o la genisteína, una isoflavona que se encuentra en diversas legumbres.

45 Las manifestaciones o las afecciones secundarias o los efectos del cáncer de próstata metastásico y avanzado pueden incluir la anemia, la supresión de la médula ósea, la pérdida de peso, las fracturas patológicas, la compresión de la médula espinal, el dolor, la hematuria, la obstrucción infravesical y/o ureteral, la retención urinaria, la insuficiencia renal crónica, la incontinencia urinaria y los síntomas relacionados con las metástasis óseas o de tejidos blandos, entre otros.

50 Los fármacos adicionales para la próstata que pueden utilizarse en combinación con los compuestos de reclutamiento de anticuerpos quiméricos de acuerdo con la presente invención incluyen, por ejemplo, los fármacos/agentes para la hipertrofia prostática benigna, así como el eulexin, la flutamida, la goserelina, la leuprolida, el lupron, el nilandron, la nilutamida, el zoladex y las mezclas de los mismos. Los fármacos/agentes para la hipertrofia prostática benigna como se han mencionado anteriormente, incluyen, por ejemplo, ambenyl, ambophen, amgenal, atrosept, bromanyl, bromodifenhidramina-codeína, bromotuss-codeína, carduran, clorfeniramina, hidrocodona, ciclopirox, clotrimazol-betametasona, dolsed, dutasterida, finasterida, flomax, gecil, hexalol, lamisil, lanased, loprox, lotrisone, metenammina, meten-bella-met IB-sal fen, met-hios-atrp-azul M-AB-salf, MHP-A, mybanil, prosed/DS, Ro-Sed, S-T Forte, tamsulosina, terbinafina, trac, tussionex, ty-methate, uramine, uratin, uretron, uridon, uro-ves, urstat, usept y mezclas de los mismos.

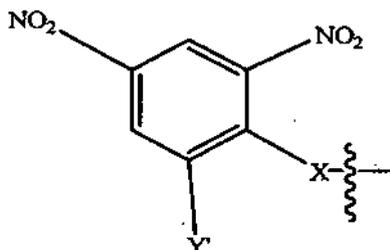
60 El término "tumor" se utiliza para describir un crecimiento o una tumefacción malignos o benignos.

65 Las expresiones "resto terminal de unión a anticuerpos", "extremo de unión a anticuerpos" o "resto de unión a anticuerpos" se utilizan para describir esa porción de un compuesto quimérico de acuerdo con la presente invención que comprende al menos una molécula o un hapteno pequeños. El término "hapteno" se utiliza para describir una molécula inorgánica u orgánica de pequeño peso molecular que por sí sola no es antigénica pero que cuando se une a otra molécula, tal como una proteína transportadora (albúmina, etc.) o, en el caso de la presente invención, un

resto terminal de unión celular de los presentes compuestos, es antigénica; y un anticuerpo generado contra el hapteno (por lo general, el hapteno unido o complejo al transportador) reaccionará con el hapteno solo.

5 Se prefiere que el extremo de unión a anticuerpos comprenda un hapteno que sea reactivo (se una a) un anticuerpo endógeno que preexiste en el paciente antes de iniciar la terapia con los compuestos de la presente invención y que no tenga que generarse por separado como parte de una pauta de tratamiento. Por tanto, los haptenos comprenden un grupo o di- o trinitrofenilo como se muestran a continuación.

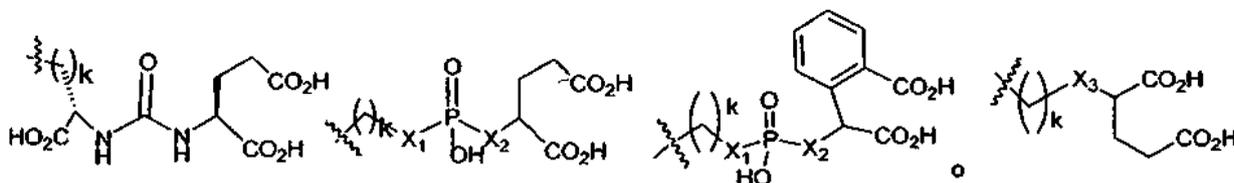
10 El resto hapteno de di- o trinitrofenilo (ABT) para su uso en la presente invención pueden representarse por la siguiente fórmula:



15 En la que Y' es H o NO₂;
X es O, CH₂, NR¹, S(O), S(O)₂, -S(O)₂O; -OS(O)₂ o OS(O)₂O;
R¹ es H, un grupo alquilo C₁-C₃ o un grupo -C(O)(C₁-C₃);

20 Las expresiones "resto terminal de unión celular", "extremo de unión celular" o "resto de unión celular" se utilizan para describir esa porción de un compuesto quimérico de acuerdo con la presente invención que comprende al menos una molécula o un resto pequeños que pueden unirse específicamente al antígeno de membrana específico prostático (PSMA).

Los grupos CBT para su uso en la presente invención se exponen a continuación:



25 En los que X₁ y X₂ son cada una independientemente CH₂, O, NH o S;
X₃ es O, CH₂, NR¹, S(O), S(O)₂, -S(O)₂O, -OS(O)₂ o OS(O)₂O;
R¹ es un grupo alquilo C₁-C₃ o un grupo -C(O)(C₁-C₃);
30 k es un número entero de 0 a 20, de 8 a 12, de 1 a 15, de 1 a 10, de 1 a 6, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; o una sal de los mismos.

35 El término "enlazador" se refiere a una entidad química que conecta un resto de extremo de unión a anticuerpos (ABT) a un resto de extremo de unión celular (CBT), opcionalmente a través de un resto conector a través de enlaces covalentes. El enlazador entre las dos porciones activas de la molécula, es decir, el extremo de unión a anticuerpos (ABT) y el extremo de unión celular (CBT), oscila de aproximadamente 5 Å a aproximadamente 50 Å o más de longitud, de aproximadamente 6 Å a aproximadamente 45 Å de longitud, de aproximadamente 7 Å a aproximadamente 40 Å de longitud, de aproximadamente 8 Å a aproximadamente 35 Å de longitud, de aproximadamente 9 Å a aproximadamente 30 Å de longitud, de aproximadamente 10 Å a aproximadamente 25 Å de longitud, de aproximadamente 7 Å a aproximadamente 20 Å de longitud, de aproximadamente 5 Å a aproximadamente 16 Å de longitud, de aproximadamente 5 Å a aproximadamente 15 Å de longitud, de aproximadamente 6 Å a aproximadamente 14 Å de longitud, de aproximadamente 10 Å a aproximadamente 20 Å de longitud, de aproximadamente 11 Å a aproximadamente 25 Å de longitud, etc. Pueden preferirse los enlazadores que se basan en unidades de etilenglicol y que tienen entre 8 y 12 unidades de glicol de longitud. Al tener un enlazador con una longitud como se describe por lo demás en el presente documento, el resto ABT y el resto CBT pueden estar situados para aprovechar ventajosamente la actividad biológica de los compuestos de acuerdo con la presente invención que se unen al antígeno de membrana específico prostático (PSMA) y atraen a los anticuerpos endógenos a la célula a la que se unen los compuestos, lo que resulta en la muerte celular selectiva y específica de esas células, en cualesquiera de los tejidos en los que residan, que tengan PSMA. La selección de un componente enlazador se basa en sus propiedades documentadas de biocompatibilidad, su solubilidad en medios acuosos y orgánicos y su baja inmunogenicidad/antigenicidad. Aunque pueden utilizarse numerosos enlazadores como se describen por lo demás en el presente documento, un enlazador en base a enlaces de polietilenglicol (PEG), enlaces

de polipropilenglicol u oligómeros de polietilenglicol-co-polipropileno (de hasta aproximadamente 100 unidades, de aproximadamente 1 a 100, de aproximadamente 1 a 75, de aproximadamente 1 a 60, de aproximadamente 1 a 50, de aproximadamente 1 a 35, de aproximadamente 1 a 25, de aproximadamente 1 a 20, de aproximadamente 1 a 15, de 1 a 10, de aproximadamente 8 a 12, de aproximadamente 1 a 8, etc.) puede verse favorecido como un enlazador debido a las características químicas y biológicas de estas moléculas. Se prefiere la utilización de enlaces de polietileno (PEG).

Los enlaces preferidos incluyen aquellos de acuerdo con la estructura química:



10

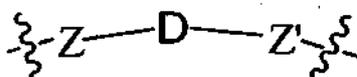
O un enlazador de polipropilenglicol o polipropileno-co-polietilenglicol que tiene entre 1 y 100 unidades de glicol; En la que R_a es H, alquilo C_1-C_3 o alcohol o forma un anillo cíclico con R^3 (prolina) y R^3 es una cadena lateral derivada de un aminoácido seleccionado preferentemente entre el grupo que consiste en alanina (metilo), arginina (propilguanidina), asparagina (metilencarboxiamida), ácido aspártico (ácido etanoico), cisteína (tiol, di-tiol reducido u oxidado), glutamina (etilcarboxiamida), ácido glutámico (ácido propanoico), glicina (H), histidina (metilenimidazol), isoleucina (1-metilpropano), leucina (2-metilpropano), lisina (butilenoamina), metionina (etilmetiltioéter), fenilalanina (bencilo), prolina (R^3 forma un anillo cíclico con R_a y el grupo nitrógeno adyacente para formar un grupo pirrolidina), serina (metanol), treonina (etanol, 1-hidroxietano), triptófano (metilendol), tirosina (metileno-fenol) o valina (isopropilo); m es un número entero de 1 a 45, de 1 a 40, de 2 a 35, de 3 a 30, de 1 a 15, de 1 a 10, de 1 a 8, de 1 a 6, 1, 2, 3, 4 o 5; o

15

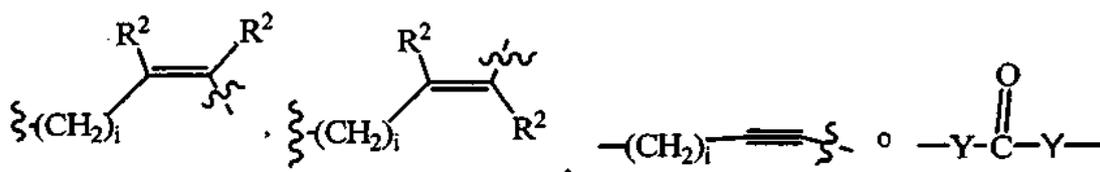
20

Un enlazador de acuerdo con la fórmula química:

25



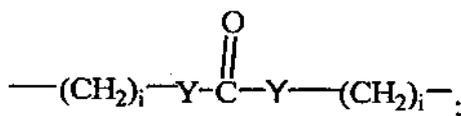
En la que Z y Z' son cada una independientemente un enlace, $-(CH_2)_i-O$, $-(CH_2)_i-S$, $-(CH_2)_i-N-R$,



30

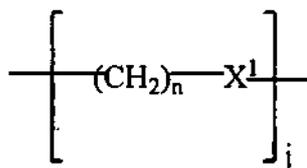
en la que dicho grupo $-(CH_2)_i$, si está presente en Z o Z', está unido a un conector, un ABT o un CBT; Cada R es H o un grupo alquilo C_1-C_3 o alcohol; Cada R^2 es independientemente H o un grupo alquilo C_1-C_3 ; Cada Y es independientemente un enlace, O, S o N-R; Cada i es independientemente de 1 a 100, de 1 a 75, de 1 a 60, de 1 a 55, de 1 a 50, de 1 a 45, de 1 a 40, de 2 a 35, de 3 a 30, de 1 a 15, de 1 a 10, de 1 a 8, de 1 a 6, 1, 2, 3, 4 o 5; D es

35



40

$-(CH_2)_m-$;



o

un enlace, con la condición de que Z, Z' y D no son cada una enlaces simultáneamente;

5 j es de 1 a 100, de 1 a 75, de 1 a 60, de 1 a 55, de 1 a 50, de 1 a 45, de 1 a 40, de 2 a 35, de 3 a 30, de 1 a 15, de 1 a 10, de 1 a 8, de 1 a 6, 1, 2, 3, 4 o 5;

m' es de 1 a 100, de 1 a 75, de 1 a 60, de 1 a 55, de 1 a 50, de 1 a 45, de 1 a 40, de 2 a 35, de 3 a 30, de 1 a 15, de 1 a 10, de 1 a 8, de 1 a 6, 1, 2, 3, 4 o 5;

n es de 1 a 15, de 1 a 10, de 1 a 8, de 1 a 6, 1, 2, 3, 4 o 5;

10 X¹ es O, S o N-R;

y R es como se ha descrito anteriormente o una sal farmacéutica del mismo.

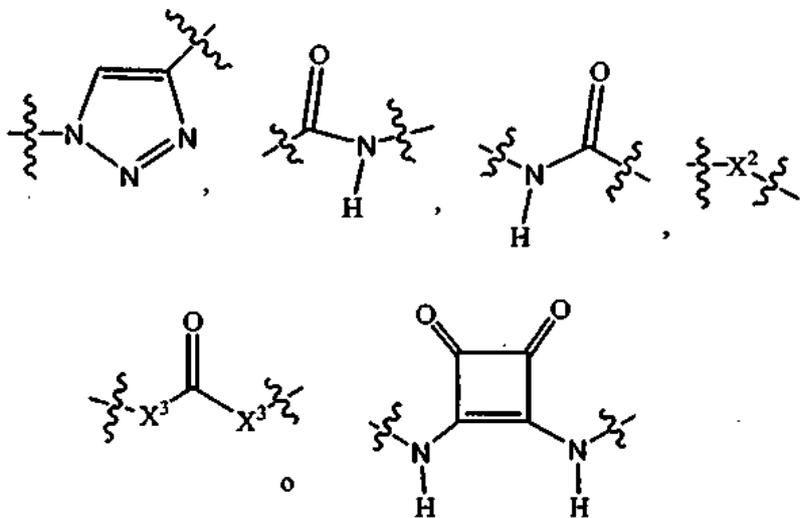
El término "conector", simbolizado por [CON], se utiliza para describir un resto químico que está incluido en los compuestos quiméricos de acuerdo con la presente invención, que se forma a partir del producto de reacción de un enlazador ABT activado con un resto CBT (que también está activado preferentemente) o un resto ABT con un enlazador CBT activado como se describe por lo demás en el presente documento. El grupo conector es el resto resultante que se forma de la condensación sencilla de dos fragmentos químicos separados que contienen grupos reactivos que pueden proporcionar grupos conectores como se describen por lo demás para producir compuestos quiméricos de acuerdo con la presente invención. Se observa que un conector puede ser distinguible de un enlazador porque el conector es el resultado de una química específica que se utiliza para proporcionar compuestos quiméricos de acuerdo con la presente invención en la que el producto de reacción de estos grupos da como resultado un grupo conector identificable que es distinguible del grupo enlazador como se describe por lo demás en el presente documento. Se observa que puede existir cierta superposición entre la descripción del grupo conector y el grupo enlazador, especialmente con respecto a los grupos conectores más habituales, tales como los grupos amida, los enlaces de oxígeno (éter), de azufre (tioéter) o de amina, los grupos urea o carbonato -OC(O)O- como se describen por lo demás en el presente documento. Se observa además, que un conector (o enlazador) puede estar conectado a un ABT, un enlazador o un CBT en las posiciones que se representan como que están enlazadas a otro grupo utilizando el símbolo



30

Cuando dos o más grupos de este tipo están presentes en un enlazador o conector, cualquier ABT, enlazador o CBT puede estar unido a un grupo de este tipo.

35 Los grupos conectores habituales que se utilizan en la presente invención incluyen los siguientes grupos químicos:



40 En los que X² es O, S, NR⁴, S(O), S(O)₂, -S(O)₂O, -OS(O)₂ o OS(O)₂O;

X³ es O, S, NR⁴; y

R⁴ es H, un grupo alquilo C₁-C₃ o alcohol o un grupo -C(O)(C₁-C₃).

Las expresiones "sal farmacéuticamente aceptable" o "sal" se utilizan a lo largo de toda la memoria descriptiva para describir una forma de sal de una o más de las composiciones del presente documento que se presentan para incrementar la solubilidad del compuesto en solución salina para la administración parenteral o en los jugos gástricos del tracto gastrointestinal del paciente con el fin de promover la disolución y la biodisponibilidad de los compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas derivadas de bases y ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Las sales adecuadas incluyen aquellas derivadas de metales alcalinos tales como el potasio y el sodio, metales alcalinotérreos tales como el calcio, el magnesio y las sales de amonio, entre otros numerosos ácidos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Pueden preferirse las sales de sodio y de potasio como sales de neutralización de ácidos carboxílicos y fosfatos de ácidos libres que contengan composiciones de acuerdo con la presente invención. El término "sal" significa cualquier sal compatible con el uso de los compuestos de acuerdo con la presente invención. En el caso en que los compuestos se utilizan en indicaciones farmacéuticas, incluyendo el tratamiento del cáncer de próstata, incluyendo el cáncer de próstata metastásico, el término "sal" significa una sal farmacéuticamente aceptable, compatible con el uso de los compuestos como agentes farmacéuticos.

El término "coadministración" significa que al menos dos compuestos o composiciones se administran al paciente al mismo tiempo, de manera que pueden encontrarse cantidades o concentraciones de cada uno de los dos o más compuestos eficaces en el paciente en un punto dado en el tiempo. Aunque los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden coadministrarse a un paciente al mismo tiempo, el término incluye la administración de dos o más agentes tanto al mismo tiempo como en momentos diferentes, siempre que las concentraciones eficaces de todos los compuestos o composiciones coadministrados se encuentren en el sujeto en un momento dado. Los compuestos de reclutamiento de anticuerpos quiméricos de acuerdo con la presente invención pueden administrarse con uno o más agentes antineoplásicos adicionales u otros agentes que se usan para tratar o mejorar los síntomas del cáncer, especialmente del cáncer de próstata, incluyendo el cáncer de próstata metastásico. Los agentes antineoplásicos ejemplares que pueden coadministrarse en combinación con uno o más compuestos quiméricos de acuerdo con la presente invención incluyen, por ejemplo, antimetabolitos, inhibidores de la topoisomerasa I y II, agentes alquilantes e inhibidores de los microtúbulos (por ejemplo, el taxol). Los compuestos antineoplásicos específicos para su uso en la presente invención incluyen, por ejemplo, la Aldesleucina; Alemtuzumab; alitretinoína; alopurinol; altretamina; amifostina; anastrozol; trióxido de arsénico; Asparaginasa; BCG viva; capsulas de bexaroteno; gel de bexaroteno; bleomicina; busulfán intravenoso; busulfán por vía oral; calusterona; capecitabina; carboplatino; carmustina; carmustina con Implante de Polifeprosan 20; celecoxib; clorambucilo; cisplatino; cladribina; ciclofosfamida; citarabina; citarabina liposomal; dacarbazina; dactinomicina; actinomicina D; Darbepoetina alfa; daunorrubicina liposomal; daunorrubicina, daunomicina; Denileukin Diftitox, dexrazoxano; docetaxel; doxorubicina; doxorubicina liposomal; propionato de Dromostanolona; Solución B de Elliott; epirubicina; Epoetina alfa estramustina; fosfato de etopósido; etopósido (VP-16); exemestano; Filgrastim; floxuridina (intraarterial); fludarabina; fluorouracilo (5-FU); fulvestrant; ozogamicina de gemtuzumab; acetato de goserelina; hidroxurea; Tiuxetano de Ibritumomab; idarubicina; ifosfamida; mesilato de imatinib; Interferón alfa-2a; Interferón alfa-2b; irinotecán; letrozol; leucovorina; levamisol; lomustina (CCNU); mecloretamina (mostaza de nitrógeno); acetato de megestrol; melfalán (L-PAM); mercaptopurina (6-MP); mesna; metotrexato; metoxaleno; mitomicina C; mitotano; mitoxantrona; fenpropionato de nandrolona; Nofetumomab; LOddC; Oprelvekin; oxaliplatino; paclitaxel; pamidronato; pegademasa; Pegaspargasa; Pegfilgrastim; pentostatina; pipobromán; plicamicina; mitramicina; porfímero de sodio; procarbazona; quinacrina; Rasburicasa; Rituximab; Sargramostim; estreptozocina; talbuvudina (LDT); talco; tamoxifeno; temozolomida; tenipósido (VM-26); testolactona; tioguanina (6-TG); tiotepa; topotecán; toremifeno; Tositumomab; Trastuzumab; tretinoína (ATRA); Mostaza de Uracilo; valrubicina; valtorcitabina (PMA monoval); vinblastina; vinorelbina; zoledronato; y mezclas de los mismos, entre otros.

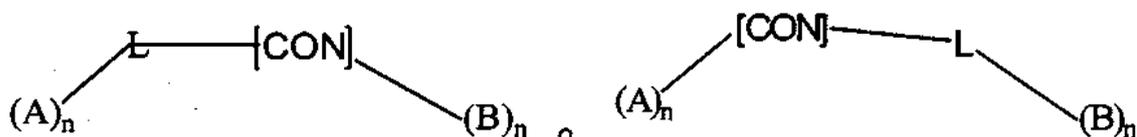
Además de los agentes antineoplásicos, pueden coadministrarse varios otros agentes con los compuestos quiméricos de acuerdo con la presente invención en el tratamiento del cáncer, especialmente del cáncer de próstata, incluyendo el cáncer de próstata metastásico. Estos incluyen agentes activos, minerales, vitaminas y suplementos nutricionales que han demostrado cierta eficacia en la inhibición del tejido del cáncer de próstata o su crecimiento o que sean útiles de otra manera en el tratamiento del cáncer de próstata. Por ejemplo, pueden utilizarse uno o más de entre el selenio alimenticio, la vitamina E, el licopeno, los alimentos de soja, la vitamina D, el té verde, el licopeno, los ácidos grasos omega-3 y los fitoestrógenos, incluyendo el beta-sitosterol, en combinación con los presentes compuestos para tratar el cáncer de próstata.

Además, los agentes activos, distintos de los agentes antineoplásicos tradicionales, han demostrado cierta utilidad en el tratamiento del cáncer de próstata. El fármaco modulador selectivo del receptor de estrógeno toremifeno puede utilizarse en combinación con los presentes compuestos para tratar el cáncer, especialmente el cáncer de próstata, incluyendo el cáncer de próstata metastásico. Además, dos medicamentos que bloquean la conversión de la testosterona en dihidrotestosterona, la finasterida y la dutasterida, también son útiles en el tratamiento del cáncer de próstata cuando se coadministran con compuestos de acuerdo con la presente invención. Los productos fitoquímicos indol-3-carbinol y diindolilmetano, también pueden coadministrarse con los presentes compuestos por sus efectos en el tratamiento del cáncer de próstata. Los agentes adicionales que pueden combinarse con los compuestos de acuerdo con la presente invención incluyen los antiandrógenos, por ejemplo, la flutamida, la bicalutamida, la nilutamida y el acetato de ciproterona, así como los agentes que reducen la producción de andrógenos

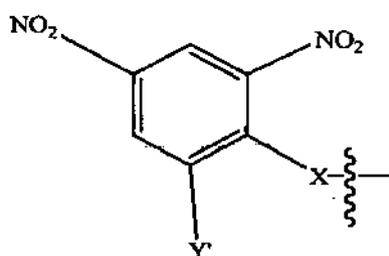
suprarrenales (por ejemplo, el DHEA), tales como el ketoconazol y la aminoglutetimida. Otros agentes activos que pueden combinarse con los compuestos de acuerdo con la presente invención incluyen, por ejemplo, los moduladores de la GnRH, incluyendo los agonistas y los antagonistas. Los antagonistas de la GnRH suprimen la producción de LH directamente, mientras que los agonistas de la GnRH suprimen la LH a través del proceso de regulación negativa después de un efecto inicial de estimulación. El Abarelix es un ejemplo de un antagonista de la GnRH, mientras que los agonistas de la GnRH incluyen la leuprolida, la goserelina, la triptorelina y la buserelina, entre otros. Estos agentes pueden combinarse con compuestos de acuerdo con la presente invención en cantidades eficaces. Además, el acetato de abiraterona también puede combinarse con uno o más compuestos de acuerdo con la presente invención en el tratamiento del cáncer de próstata, incluyendo especialmente el cáncer de próstata metastásico.

Otros agentes que pueden combinarse con uno o más compuestos de acuerdo con la presente invención, incluyen los bisfosfonatos tales como el ácido zoledrónico, que se ha demostrado que retrasan las complicaciones esqueléticas tales como las fracturas que se producen en los pacientes que tienen cáncer de próstata metastásico. El Alpharadin, otro agente, puede combinarse con los compuestos de acuerdo con la presente invención para actuar selectivamente sobre la metástasis ósea. Además, el dolor óseo debido al cáncer de próstata metastásico puede tratarse con analgésicos opiáceos tales como la morfina y la oxicodona, entre otros, que pueden combinarse con los compuestos de acuerdo con la presente invención.

La presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la estructura química general:



En la que A es un resto de unión a anticuerpos de acuerdo con la fórmula química:



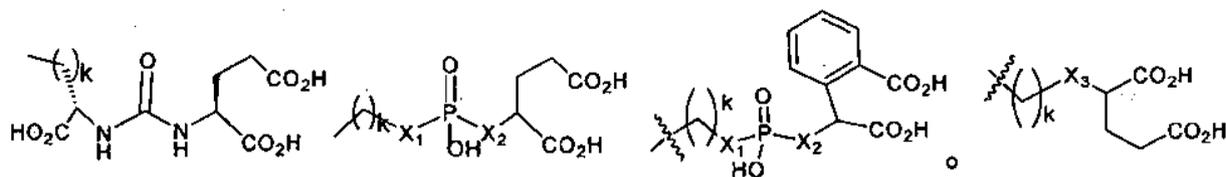
En la que Y' es H o NO₂;

X es O, CH₂, NR¹, S(O), S(O)₂, -S(O)₂O; -OS(O)₂ o OS(O)₂O;

R¹ es H, un grupo alquilo C₁-C₃ o un grupo -C(O)(C₁-C₃);

R¹ es H o alquilo C₁-C₃;

B es un resto de unión celular de acuerdo con la fórmula química:



En la que X₁ y X₂ son cada una independientemente CH₂, O, NH o S;

X₃ es O, CH₂, NR¹, S(O), S(O)₂, -S(O)₂O, -OS(O)₂ o OS(O)₂O;

R¹ es H, un grupo alquilo C₁-C₃ o un grupo -C(O)(C₁-C₃);

k es un número entero de 0 a 20, de 8 a 12, de 1 a 15, de 1 a 10, de 1 a 8, de 1 a 6, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

L es un enlazador de acuerdo con la fórmula química:

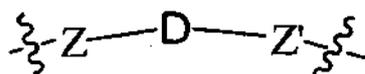


O un enlazador de polipropilenglicol o polipropilen-co-poli-etilenglicol que tiene entre 1 y 100 unidades de glicol (de 1 a 75, de 1 a 60, de 1 a 55, de 1 a 50, de 1 a 45, de 1 a 40, de 2 a 35, de 3 a 30, de 1 a 15, de 1 a 10, de 1 a 8, de 1 a 6, 1, 2, 3, 4 o 52 y 50, 3 y 45);

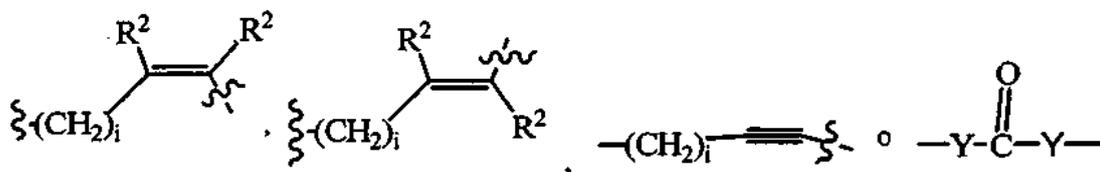
En la que R_a es H, alquilo C_1 - C_3 o alcohol o forma un anillo cíclico con R^3 (prolina) y R^3 es una cadena lateral derivada de un aminoácido seleccionado preferentemente entre el grupo que consiste en alanina (metilo), arginina (propilenguanidina), asparagina (metilencarboxiamida), ácido aspártico (ácido etanoico), cisteína (tiol, di-tiol reducido u oxidado), glutamina (etilcarboxiamida), ácido glutámico (ácido propanoico), glicina (H), histidina (metilimidazol), isoleucina (1-metilpropano), leucina (2-metilpropano), lisina (butilamina), metionina (etilmetiltioéter), fenilalanina (bencilo), prolina (R^3 forma un anillo cíclico con R_a y el grupo nitrógeno adyacente para formar un grupo pirrolidina), serina (metanol), treonina (etanol, 1-hidroxietano), triptófano (metilindol), tirosina (metilfenol) o valina (isopropilo);

m es un número entero de 1 a 45, de 1 a 40, de 2 a 35, de 3 a 30, de 1 a 15, de 1 a 10, de 1 a 8, de 1 a 6, 1, 2, 3, 4 o 5; o

L es un enlazador de acuerdo con la fórmula química:



En la que Z y Z' son cada una independientemente un enlace, $-(CH_2)_i-O$, $-(CH_2)_i-S$, $-(CH_2)_i-N-R$,



en la que dicho grupo $-(CH_2)_i$, si está presente en Z o Z', está unido a [CON] si está presente, a ABT o a CBT;

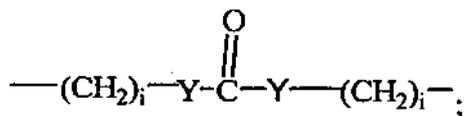
Cada R es independientemente H o un grupo alquilo C_1 - C_3 o alcohol;

Cada R^2 es independientemente H o un grupo alquilo C_1 - C_3 ;

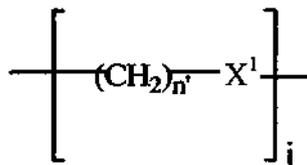
Cada Y es independientemente un enlace, O, S o N-R;

Cada i es independientemente de 0 a 100, de 1 a 100, de 1 a 75, de 1 a 60, de 1 a 55, de 1 a 50, de 1 a 45, de 1 a 40, de 2 a 35, de 3 a 30, de 1 a 15, de 1 a 10, de 1 a 8, de 1 a 6, 1, 2, 3, 4 o 5;

D es



$-(CH_2)_m-$;



o un enlace,

con la condición de que Z, Z' y D no son cada una enlaces simultáneamente;

j es de 1 a 100, de 1 a 75, de 1 a 60, de 1 a 55, de 1 a 50, de 1 a 45, de 1 a 40, de 2 a 35, de 3 a 30, de 1 a 15, de 1 a 10, de 1 a 8, de 1 a 6, 1, 2, 3, 4 o 5;

m' es de 1 a 100, de 1 a 75, de 1 a 60, de 1 a 55, de 1 a 50, de 1 a 45, de 1 a 40, de 2 a 35, de 3 a 30, de 1 a 15, de 1 a 10, de 1 a 8, de 1 a 6, 1, 2, 3, 4 o 5; Cada n en una molécula es un número entero de 1 a 15;

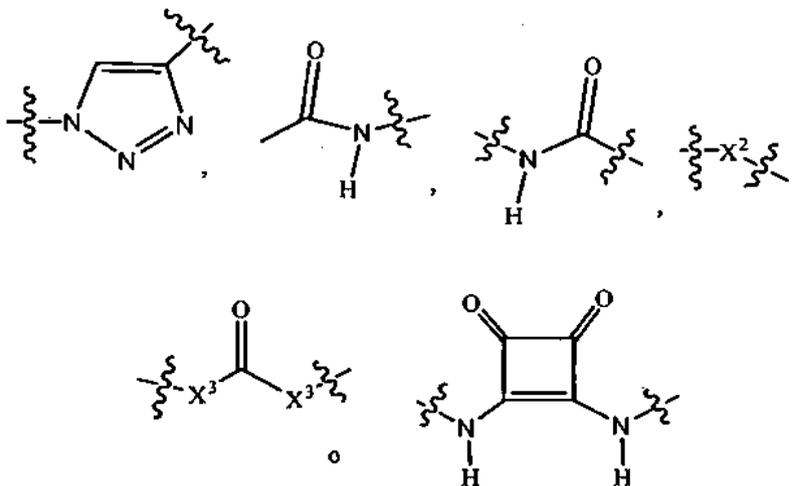
n^1 es de 1 a 100, de 1 a 75, de 1 a 60, de 1 a 55, de 1 a 50, de 1 a 45, de 1 a 40, de 2 a 35, de 3 a 30, de 1 a 15, de 1 a 10, de 1 a 8, de 1 a 6, 1, 2, 3, 4 o 5; y

X^1 es O, S o N-R,

R es independientemente H o un grupo alquilo C_1 - C_3 o alcohol; y

5

El resto conector [CON] es un enlace o un resto de acuerdo con la estructura química:



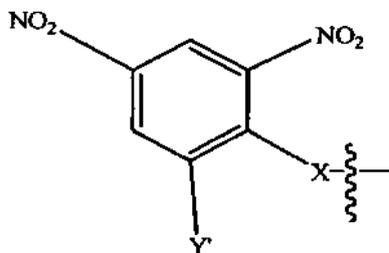
10 En la que X^2 es O, S, NR^4 , $S(O)$, $S(O)_2$, $-S(O)_2O$, $-OS(O)_2$ o $OS(O)_2O$;

X^3 es NR^4 , O o S; y

R^4 es H, un grupo alquilo C_1 - C_3 o alcohol o un grupo $-C(O)(C_1-C_3)$; o

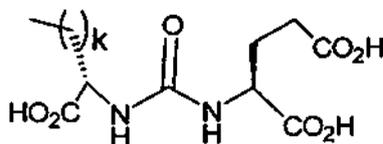
una sal, un solvato o un polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo.

15 En aspectos preferidos de la divulgación, el extremo de unión a anticuerpos (ABT) es



20 Y' es NO_2 ;

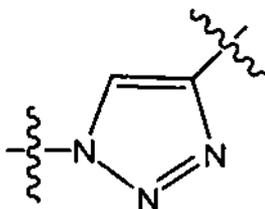
En aspectos preferidos de la divulgación, el CBT es



25

en el que k es un número entero de 0 a 20, de 1 a 20, más preferentemente de 8 a 12.

En otros aspectos preferidos el resto conector [CON] es un grupo



30

que puede estar unido covalentemente en



- 5 con un grupo ABT, un grupo CBT o, como alternativa, un grupo enlazador para proporcionar compuestos como se describen por lo demás en el presente documento.

En otros aspectos preferidos más, el grupo enlazador es un resto oligo o polietilenglicol de estructura:



- 10 en la que m es de 1 a 100 o como se describe por lo demás en el presente documento, preferentemente de aproximadamente 8 a 12. Se observa que los enlazadores de polipropilenglicol o polietilenglicol-co-polipropilenglicol pueden sustituirse por grupos PEG en los presentes compuestos.

- 15 Se exponen varios compuestos preferidos, **20**, **21** y **22** en la Figura 7 adjunta.

- 20 Las composiciones farmacéuticas que comprenden combinaciones de una cantidad eficaz de al menos un compuesto de reclutamiento de anticuerpos quiméricos de acuerdo con la presente invención y uno o más de los compuestos descritos por lo demás en el presente documento, todos en cantidades eficaces, en combinación con una cantidad farmacéuticamente eficaz de un vehículo, aditivo o excipiente, representan un aspecto adicional de la presente invención.

- 25 Las composiciones de la presente invención pueden formularse de una manera convencional utilizando uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y también pueden administrarse en formulaciones de liberación controlada. Los vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse en estas composiciones farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos saturados vegetales, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de prolamina, hidrógenofosfato de disodio, hidrógenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloques de polietilen-polioxiopropileno, polietilenglicol y lanolina.

- 35 Las composiciones de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral, por pulverización para inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado. El término "parenteral" como se utiliza en el presente documento incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. Preferentemente, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa.

- 40 Las formas inyectables estériles de las composiciones de la presente invención pueden ser suspensiones acuosas u oleaginosas. Estas suspensiones pueden formularse de acuerdo con las técnicas conocidas en la técnica utilizando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o una suspensión inyectables estériles en un diluyente o un disolvente atóxicos parenteralmente aceptables, por ejemplo en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites no volátiles estériles se emplean convencionalmente como un disolvente o un medio de suspensión. Para este propósito, puede emplearse cualquier aceite no volátil suave incluyendo los mono- o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, como lo son los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxi-etilenadas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o un dispersante alcohólicos de cadena larga, tales como el de la farmacoepa helvética o un alcohol similar.

- 55 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación aceptable para la vía oral incluyendo, pero no limitada a, las cápsulas, los comprimidos, las suspensiones o las soluciones acuosas. En el caso de los comprimidos para su uso oral, los vehículos que se utilizan habitualmente incluyen la lactosa y el almidón de maíz. También se añaden típicamente agentes lubricantes,

tales como el estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen la lactosa y el almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para su uso oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y suspensores. Si se desea, también pueden añadirse, determinados agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

5 Como alternativa, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse en forma de supositorios para su administración rectal. Estos pueden prepararse mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y, por tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen la manteca de cacao, la cera de abejas y los polietilenglicoles.

15 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden administrarse por vía tópica, especialmente para tratar cánceres de piel, psoriasis u otras enfermedades que se producen en o sobre la piel. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos. La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior puede efectuarse con una formulación de supositorio rectal (véase anteriormente) o en una formulación de enema adecuada. También pueden utilizarse parches transdérmicos aceptables para la vía tópica.

20 Para las aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una pomada adecuada que contenga el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los vehículos para administración tópica de los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, el aceite mineral, la vaselina líquida, la vaselina filante, el propilenglicol, el polioxietileno, el compuesto de polioxipropileno, la cera emulsionante y el agua.

25 Como alternativa, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una loción o una crema adecuadas que contengan los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, el aceite mineral, el monoestearato de sorbitán, el polisorbato 60, la cera de ésteres de cetilo, el alcohol cetearílico, el 2-octildodecanol, el alcohol bencílico y el agua.

30 Para su uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en forma de suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica con pH ajustado, o, preferentemente, en forma de soluciones en solución salina estéril isotónica con pH ajustado, ya sea con o sin un conservante tal como el cloruro de benzalconio. Como alternativa, para sus usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una pomada tal como la vaselina.

35 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden administrarse mediante el aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden prepararse en forma de soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

45 La cantidad de compuesto en una composición farmacéutica de la presente invención que puede combinarse con los vehículos para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo del hospedador y de la enfermedad que se tratan, del modo particular de administración. Preferentemente, las composiciones deberían formularse para contener entre aproximadamente 0,05 miligramos y aproximadamente 750 miligramos o más, más preferentemente de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 600 miligramos, e incluso más preferentemente de aproximadamente 10 miligramos a aproximadamente 500 miligramos de principio activo, solo o en combinación con al menos un compuesto adicional que no atraiga anticuerpos que pueda utilizarse para tratar el cáncer, el cáncer de próstata o el cáncer de próstata metastásico o un efecto secundario o afección de los mismos.

50 También debe apreciarse que una pauta de dosificación y tratamiento específica para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y el criterio del médico responsable y la gravedad de la enfermedad o la afección particulares que se tratan.

55 Puede tratarse a un paciente o sujeto (por ejemplo, un ser humano varón) que padece cáncer mediante la administración al paciente (sujeto) de una cantidad eficaz de un compuesto de reclutamiento de anticuerpos quiméricos de acuerdo con la presente invención, incluyendo las sales, los solvatos o los polimorfos farmacéuticamente aceptables de los mismos, opcionalmente en un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables, ya sea solo o en combinación con otros agentes antineoplásicos o farmacéuticos conocidos, preferentemente agentes que pueden ayudar en el tratamiento del cáncer de próstata, incluyendo el cáncer de próstata metastásico o en la mejora de los efectos secundarios y las afecciones asociados al cáncer de próstata. Este tratamiento también puede administrarse junto con otras terapias convencionales para el cáncer, tales como el tratamiento con radiación o la cirugía.

65

Estos compuestos pueden administrarse por cualquier vía apropiada, por ejemplo, por vía oral, parenteral, intravenosa, intradérmica, subcutánea o tópica, en forma líquida, de crema, de gel o sólida o en forma de aerosol.

5 El compuesto activo se incluye en el vehículo o el diluyente farmacéuticamente aceptables en una cantidad suficiente para administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz para la indicación deseada, sin causar efectos tóxicos graves en el paciente tratado. Una dosis preferida del compuesto activo para todas las afecciones mencionadas en el presente documento está en el intervalo de aproximadamente 10 ng/kg a 300 mg/kg, preferentemente de 0,1 a 100 mg/kg por día, más generalmente de 0,5 a aproximadamente 25 mg por kilogramo de peso corporal del receptor/paciente por día. Una dosis tópica típica variará desde el 0,01 hasta el 3% peso/peso en un vehículo adecuado.

15 El compuesto se administra convenientemente en cualquier forma de dosificación unitaria adecuada, incluyendo, pero no limitada a, una que contenga menos de 1 mg, de 1 mg a 3000 mg, preferentemente de 5 a 500 mg de principio activo por forma de dosificación unitaria. A menudo es conveniente una dosificación oral de aproximadamente 25-250 mg.

20 El principio activo se administra preferentemente para conseguir concentraciones plasmáticas máximas del compuesto activo de aproximadamente 0,00001-30 mM, preferentemente de aproximadamente 0,1-30 µM. Esto puede conseguirse, por ejemplo, mediante la inyección intravenosa de una solución o una formulación del principio activo, opcionalmente en solución salina, o un medio acuoso, o administrada como un bolo de principio activo. La administración oral también es apropiada para generar concentraciones plasmáticas eficaces de agente activo.

25 La concentración del compuesto activo en la composición farmacéutica dependerá de las tasas de absorción, distribución, inactivación y excreción del fármaco así como de otros factores conocidos por aquellos expertos en la materia. Debe apreciarse que los valores de dosificación variarán también con la gravedad de la afección que se busca aliviar. Debe apreciarse además que para cualquier sujeto particular, las pautas de dosificación específicas deben ajustarse a lo largo del tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones y que los intervalos de concentración expuestos en el presente documento son ejemplares solamente y no tienen por objeto limitar el alcance o la utilización de la composición reivindicada. El principio activo puede administrarse de una vez o puede dividirse en varias dosis más pequeñas para ser administradas a intervalos variables de tiempo.

35 Las composiciones orales incluirán generalmente un diluyente inerte o un vehículo comestible. Pueden encerrarse en cápsulas de gelatina o comprimirse a comprimidos. Para el propósito de la administración terapéutica oral, el compuesto activo o su derivado profármaco pueden incorporarse con excipientes y utilizarse en forma de comprimidos, trociscos o cápsulas. Los agentes aglutinantes y/o los materiales adyuvantes farmacéuticamente compatibles pueden incluirse como parte de la composición.

40 Los comprimidos, píldoras, cápsulas, trociscos y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante tal como la celulosa microcristalina, la goma de tragacanto o la gelatina; un excipiente tal como el almidón o la lactosa, un agente dispersante tal como el ácido algínico, el Primogel o el almidón de maíz; un lubricante tal como el estearato de magnesio o el Sterotes; una sustancia de deslizamiento tal como el dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como la sacarosa o la sacarina; o un agente aromatizante tal como la menta, el salicilato de metilo o el aroma de naranja. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, ésta puede contener, además del material del tipo anterior, un vehículo líquido tal como un aceite graso. Además, las formas de dosificación unitarias pueden contener otros diversos materiales que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, recubrimientos de azúcar, goma laca o agentes entéricos.

50 El compuesto activo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden administrarse en forma de un componente de un elixir, suspensión, jarabe, oblea, chicle o similares. Un jarabe puede contener, además de los compuestos activos, sacarosa como agente edulcorante y determinados conservantes, tintes y colorantes y aromas.

55 El compuesto activo o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden mezclarse con otros materiales activos que no perjudiquen la acción deseada o con materiales que complementen la acción deseada, tales como otros agentes antineoplásicos, antibióticos, antifúngicos, antiinflamatorios o compuestos antivirales.

60 Uno o más compuestos de reclutamiento de anticuerpos quiméricos de acuerdo con la presente invención se administran conjuntamente con otro agente antineoplásico y/u otro agente bioactivo, como se describe por lo demás en el presente documento.

65 Las soluciones o suspensiones utilizadas para aplicación parenteral, intradérmica, subcutánea o tópica pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril tal como el agua para inyección, la solución salina, los aceites no volátiles, los polietilenglicoles, la glicerina, el propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como el alcohol bencílico o los parabenos de metilo; antioxidantes tales como el ácido ascórbico o el bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como el ácido etilendiaminotetraacético; tampones tales como los acetatos, los

citratos o los fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como el cloruro de sodio o la dextrosa. La preparación parenteral puede envasarse en ampollas, jeringuillas desechables o viales de dosis múltiples hechos de vidrio o plástico.

- 5 Si se administra por vía intravenosa, los vehículos preferidos son la solución salina fisiológica o la solución salina tamponada con fosfato (PBS).

10 En una realización, los compuestos activos se preparan con vehículos que protegerán al compuesto frente a la eliminación rápida del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, incluyendo los implantes y los sistemas de liberación microencapsulados. Pueden utilizarse polímeros biodegradables, biocompatibles, tales como el vinilacetato de etileno, los polianhídridos, el ácido poliglicólico, el colágeno, los poliortoésteres y el ácido poliláctico. Los métodos para la preparación de dichas formulaciones serán evidentes para aquellos expertos en la materia.

15 Las suspensiones liposomales también pueden ser vehículos farmacéuticamente aceptables. Estas pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por aquellos expertos en la materia, por ejemplo, como se describe en la patente de los EE.UU. N° 4.522.811.

20 Por ejemplo, las formulaciones de liposomas pueden prepararse disolviendo un lípido o lípidos apropiados (tales como la fosfatidil etanolamina de estearoilo, fosfatidil colina de estearoilo, fosfatidil colina de aracadoilo y el colesterol) en un disolvente inorgánico que después se evapora, dejando atrás una delgada película de lípido seco sobre la superficie del recipiente. Después se introduce una solución acuosa del compuesto activo en el recipiente. El recipiente después se agita a mano para liberar el material lipídico de los lados del recipiente y para dispersar los agregados lipídicos, formando de este modo la suspensión liposomal.

25 **Síntesis química general**

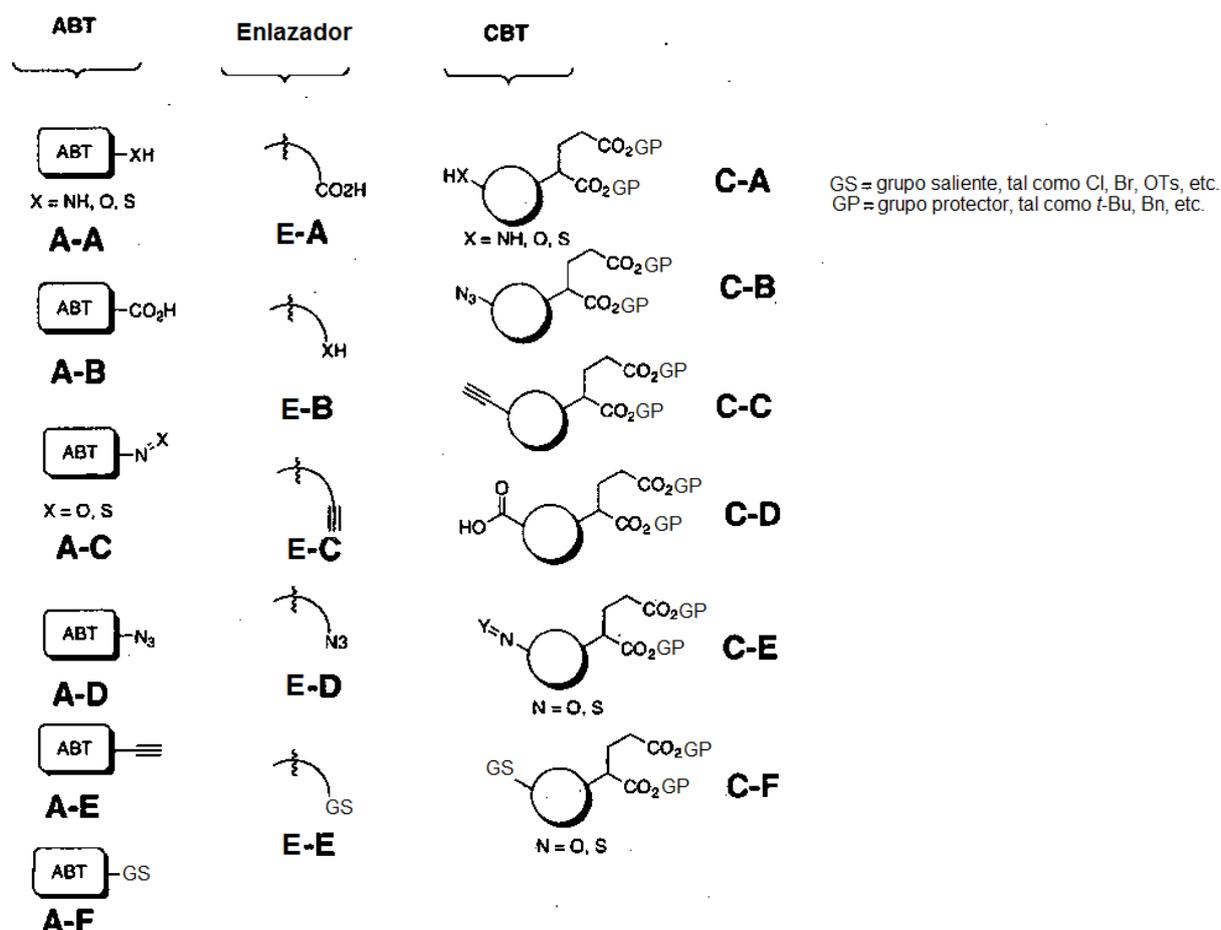
30 Los compuestos de reclutamiento de anticuerpos quiméricos de acuerdo con la presente invención pueden sintetizarse fácilmente utilizando la conectividad química convencional entre el enlazador y el extremo de unión celular (CBT) y el extremo de unión de anticuerpos (ABT), junto con los grupos protectores apropiados cuando sea necesario. El enfoque utiliza la química de grupos funcionales convencional con el fin de unir un resto de unión celular a un resto de unión a anticuerpos a través de un enlazador, que, en aspectos preferidos, proporciona un resto conector opcional (entre el enlazador y el ABT o el enlazador y el CBT dependiendo de los grupos funcionales, las reacciones utilizadas, etc.) que se forma cuando el CBT se une covalentemente (se conecta) al ABT de unión de anticuerpos a través del enlazador. Se observa en el presente documento el hecho de que el resto conector no se requiere *per se* y el enlazador; como se describe por lo demás en el presente documento, puede unirse covalentemente directamente a un CBT y/o a un ABT sin la formación de un resto conector específico. En la presente invención, la formación del resto conector, que se incluye en los compuestos de reclutamiento de anticuerpos quiméricos de acuerdo con la presente invención, es reflejo de químicas de síntesis favorables para proporcionar compuestos quiméricos como se desvelan por lo demás en el presente documento.

40 Como se representa en el esquema general a continuación, un ácido carboxílico, tal como E-A, puede acoplarse a ya sea una amina o un alcohol, tal como el C-A, para generar ésteres o amidas a través de condiciones de carbodiimida convencionales (DCC, EDC, DIC, junto con una base y una amina catalítica (DMAP, imidazol), mediante la conversión en el cloruro de ácido a través del cloruro de oxalilo o del cloruro de tionilo etc. seguido de la adición de la amina/alcohol.

Adicionalmente, por ejemplo, una amina o un alcohol, tales como A-A, pueden acoplarse a un isocianato o a un isotiocianato, tales como C-E, para generar ureas, tioureas o los carbonatos o tiocarbonatos correspondientes.

50 En otro enfoque más, un triazol puede sintetizarse a través de una reacción de cicloadición entre una azida, tal como C-B y un alquino, tal como E-C. Esto puede catalizarse con cobre, tal como el sulfato de cobre junto con el ácido ascórbico, para facilitar una reacción limpia.

55 Sin embargo, en un enfoque adicional, por ejemplo, puede hacerse un heteroenlazador a través del tratamiento de un nucleófilo, tal como A-A, con el grupo saliente apropiado, tal como L-E. Algunos grupos salientes podrían ser halógenos, tales como el bromo, o sulfonatos, tales como los triflatos o los tosilatos.



Compuestos

- 5 Se han desarrollado varios ligandos de alta afinidad para actuar selectivamente sobre el PSMA. Véase, Slusher, et al, *Nature Medicine*, 1999, 5, 1396. La Figura 1 representa la inmunoterapia modelada por una molécula pequeña que generalmente se aprecia que representa el mecanismo principal de los compuestos de reclutamiento de anticuerpos quiméricos de acuerdo con la presente invención. El PC-ARM (3, Figura 3) se inspiró en un ligando que contiene tetrazol en base a urea con una afinidad excepcionalmente alta (2, $K_i = 0,9$ nM) [Véase, Kozikowski, J. Med. Chem., 2004, 47, 1729] y se refinó con el modelado molecular para proporcionar alojar un apéndice expuesto por el disolvente (Figura 2A). Un modelo de este complejo ternario general (Figura 2B) sugirió que sería necesaria una longitud de unión considerable (8-12 unidades de polietilenglicol).

- 15 El extremo de unión celular funcionalizado con azida se sintetizó en 3 etapas mediante el acoplamiento de lisina protegida con Cbz y ácido glutámico protegido con *t*-butilo con trifosgeno (Véase, Kozikowski, et al., *J. Med. Chem.*, 2004, 47, 1729), seguido de desprotección del Cbz y formación de azida (Esquema 2, Figura 4). Link, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126, 10598. Se sintetizó PEG 10 heterobifuncional en un proceso de cinco etapas a partir de octaetilenglicol (Esquema 2, Figura 4). Natarajan, et al., *J. Chem. Comm.*, 2007, 7, 695. Estos intermediarios se acoplaron a través de cicloadición de Huisgen, catalizada con cobre, asistida por microondas, (Bouillon, et al., *J. Org. Chem.*, 2006, 71,4700) y se desprotegieron utilizando desprotección con TFA asistida por microondas (Esquema 3, Figura 4) proporcionando PC-ARM (3). Esta síntesis específica puede generalizarse y aplicarse para producir un gran número de compuestos de acuerdo con la presente invención simplemente siguiendo la sección experimental que se expone a continuación en el presente documento. Los experimentos de inhibición frente a un PSMA recombinante humano (R&D Research) confirmaron indirectamente que esta molécula de unión larga podría unirse al PSMA con alta afinidad ($K_i = 0,9 \pm 0,3$ nM).

- 30 Con el fin de confirmar la capacidad de reclutamiento de anticuerpos de la molécula pequeña de la presente invención, se realizaron ensayos de reclutamiento en células vivas con células LNCaP que expresan PSMA y anticuerpos anti-DNP conjugados con Alexafluor488. En presencia de los anticuerpos anti-DNP, solo se observó un pequeño cambio, probablemente debido a la unión no específica. Sin embargo, cuando se añadió la molécula quimérica 3, se observó un aumento en la fluorescencia, lo que indica la formación del complejo ternario deseado (figura 5A). De hecho, este aumento en la fluorescencia pudo observarse a concentraciones en el intervalo de concentración picomolar, lo que sugiere una actividad excepcional. Una disminución observada en la fluorescencia

con la adición de ya sea ácido 2-fosfonometil pentanodioico (Slusher, et al., *Nature Medicine*, 1999, 5, 1396) o di-DNP lisina, confirmó que el reclutamiento era el resultado de los extremos tanto de unión celular como de unión a anticuerpos. Además, las células que no expresaban PSMA no mostraron ningún aumento significativo de la fluorescencia (**figura 5B**).

5 Además, se ensayó la capacidad de las moléculas de la presente invención para inducir la muerte celular. Aunque no se observaron aumentos en la muerte celular inducidos por las moléculas pequeñas (**3**), o fueron modestos, (<20%) utilizando un ensayo de citotoxicidad dependiente del complemento en presencia de anticuerpos anti-DNP, se observaron aumentos significativos en la muerte celular en el ensayo preliminar de citotoxicidad mediada por
10 células dependiente de anticuerpos. En presencia de una diversidad de anticuerpos anti-DNP IgG1 e IgG3 junto con 50 nM de **3**, el ensayo sugiere que las células LNCaP murieron por la actividad de las células mononucleares de la sangre periférica (PBMC) aproximadamente un 40% más que con los anticuerpos anti-DNP solos (**Figura 6**). Además, en presencia de una mezcla de IgG humana que contenía diversas IgG incluyendo anticuerpos anti-DNP, se observó un aumento de la citotoxicidad del 70%. Se observó una citotoxicidad de fondo de aproximadamente el
15 10% en ausencia de PBMC. Estos resultados son coherentes con los informes de que los anticuerpos monoclonales desnudos contra el PSMA son capaces de inducir respuestas CCDA pero no CDC. Deo, et al., Publicación de Patente Internacional WO2003/064606. Se están realizando trabajos actualmente para confirmar estos resultados y comprender mejor el modo de acción, tal como las células efectoras específicas que median la muerte celular.

20 **Compuestos alternativos**

Como alternativa, en base al enfoque general descrito anteriormente, la molécula (**4**) (Figura 9) puede sintetizarse fácilmente y utilizarse como un sintón para la síntesis química de los compuestos diméricos.

25 El Compuesto 4 o moléculas similares manejables sintéticamente que tienen una unión de propargilo, pueden utilizarse para la química modular (**Esquema 1a, Figura 9**). Véase, Sharpless y Manetsch, *Expel Opinion on Drug Discovery* 2006, 1, 525-538. El tratamiento de esta molécula con las azidas **5** y **6** con unidades de polietilenglicol de diversas longitudes permite la entrada rápida en un grupo de moléculas de reclutamiento quiméricas de diferentes longitudes de unión. Tener la flexibilidad para modificar la longitud de la cadena es importante para ayudar a
30 identificar una distancia CBT-ABT óptima.

Los esfuerzos hacia el alquino **4** han proporcionado el bromuro intermedio **12**, que generará el objetivo a través de una reacción de Arbuzov con el fosfato conocido **13** (**Esquema 2a, Figura 10**). Véase, Jackson, et al., *J. Med. Chem.* 2001, 44, 4170-4175. El acoplamiento de Sonogashira de **7** y **8** proporciona el marco de carbono para el enlazador, (Liu y Stahl, *J. Am Chem Soc.*; 2007; 129; 6328-6335) y las condiciones reductoras de LAH generan **10**
35 en la orientación *trans*-sustituida apropiada (Luo, et al., *Chem. Comm.* 2007, 2136-2138) y desprotegen el grupo acilo. Este fenol recién desprotegido se desprotona selectivamente sobre el alcohol homoalílico con carbonato de potasio y se inmoviliza con bromuro de propargilo para generar **11**. El alcohol restante después puede convertirse en un bromuro de alquilo mediante la utilización de tribromuro de fósforo.

40 También se proporciona la síntesis de los compañeros de acoplamiento de la azida. Véase el Esquema 3, Figura 11. La atención se centró en la azida **15** porque la lisina bis-DNP unida a enlazadores de polietilenglicol ha demostrado afinidad significativa hacia los anticuerpos anti-DNP. Véase, Baird, et al. *Biochem.* 2003, 42, 12739-12748. Esta azida en particular, que posee 3 unidades de polietilenglicol, se sintetizó en un solo recipiente a partir de bis(2,4-dinitrofenilo)-lisina y 11-azido-3,6,9-trioxaundecan-1-amina disponibles en el mercado. Esto se logró a través de un protocolo de Schotten-Bauman para proporcionar el producto deseado con un rendimiento no optimizado del 40%.
45 Demko, et al., *J. Org. Chem.* 2001, 66, 7945-7950. Esquema 3a, Figura 11. Como alternativa, la azida mono DNP **16** puede prepararse fácilmente a través de sustitución aromática nucleófila.

50 **Síntesis de derivados polivalentes**

Los derivados polivalentes pueden sintetizarse de una manera divergente a partir de los productos intermedios previamente propuestos. Los compuestos sintéticamente complementarios bis-alquino y tris-azidilo son conocidos y pueden utilizarse de manera muy eficaz en esta búsqueda. El bis-alquino **20** puede convertirse en condiciones
55 modulares con un azido-DNP **19** derivado de PEG más largo, para generar el análogo bis-di DNP **21** deseado (Esquema 4a, Figura 12).

El análogo tris-azidilado puede sintetizarse de una manera similar a partir de una triazida **23** conocida. Véase el Esquema 5a, Figura 13. Véase, Kale, et al., *Biorg. Med. Chem. Lett.* 2007, 17, 2459-2464. Esta triazida puede someterse a química modular con el intermedio protegido **22** para proporcionar el análogo trimérico 2-PMPA **24**. Con estas piezas de síntesis (sintones) en la mano, la molécula final puede ensamblarse por acoplamiento peptídico convencional seguido de desprotección por TFA. El compuesto final se presenta en la Figura 8 (compuesto **3**).

65 Los experimentos realizados y presentados en el presente documento demuestran que las moléculas de reclutamiento de anticuerpos de moléculas pequeñas que se unen selectivamente al antígeno de membrana específico prostático pueden reclutar anticuerpos contra las células que expresan PSMA e inducir la muerte celular.

Esta respuesta mediada por moléculas pequeñas representa un nuevo tratamiento para el cáncer.

La presente invención se describe adicionalmente por medio de la presentación de los siguientes ejemplos. Mientras que estos ejemplos tienen por objeto ser tomados como ejemplares de la presente invención, no son limitantes en modo alguno.

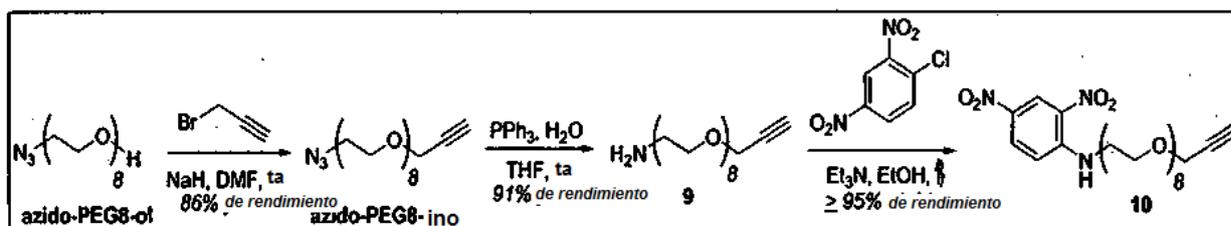
Ejemplos

Información general

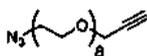
A menos que se indique lo contrario, todas las reacciones se llevan a cabo en material de vidrio secado con llama en una atmósfera de nitrógeno. Todos los reactivos se adquirieron de proveedores comerciales y se utilizaron sin purificación adicional excepto por lo siguiente: La trietilamina se destiló sobre hidruro de calcio; CH₂Cl₂, PhMe, DMF y THF se purificaron utilizando un sistema de reparto del disolvente; El agua se purificó utilizando un sistema de purificación Milli-Q.

Las bandas de los espectros de infrarrojos (IR) se caracterizan como amplia (a), fuerte (f), media (m) y débil (d). Los desplazamientos químicos RMN ¹H se presentan con el pico residual del disolvente como patrón interno (CDCl₃ δ 7,26 ppm o CD₃OD δ 3,31 ppm). Los datos se presentan como sigue: desplazamiento químico, integración, multiplicidad (s = singulete, d = doblete, t = triplete, c = cuarteto, a = ancho, m = multiplete) y constantes de acoplamiento (Hz). Los desplazamientos químicos RMN ¹³C se expresan en ppm con el disolvente como referencia interna (CDCl₃ δ 77,2 ppm).

Síntesis

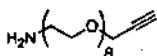


1-azido-3,6,9,12,15,18,21,24-octaazaheptacos-26-ino (azido-PEG8-ino): Se disolvió 23-Azido-



3,6,9,12,15,18,21-heptaazatricosan-1-ol (azido-PEG8-ol) (1,1 g, 3,17^ommol, 1,0 equiv.) en N,N'-dimetilformamida (6 ml), y se añadió hidruro de sodio (152 mg, 6,34^ommol, 2,0 equiv.), seguido de bromuro de propargilo (80% en PhMe, 683 µl, 6,34^ommol, 2,0 equiv.). La reacción se desarrolló durante 4 h a ta, momento en el que se descubrió que había finalizado por alícuota de RMN. La reacción se recogió en CH₂Cl₂ (25 ml) y se lavó con una solución de cloruro de amonio acuoso saturado (25 ml). La solución acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (10 ml, 2 veces) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a un aceite de color marrón. La cromatografía (gel de sílice 3^ocm × 20^ocm, MeOH al 3%/CH₂Cl₂) produjo azido-PEG8-ino (960 mg, rendimiento del 78%). IR (película fina/NaCl) 2874 (m), 2110 (m), 1160 (s), 1105 (s) cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,20 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,58 (m, 30H), 3,39 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 2,43 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 1,82 (s, 1H); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 79,82, 74,72, 70,75, 70,22, 68,27, 58,62, 50,84; EMAR (ES+) calculada para C₁₉H₃₅N₃O₈ (M+Na) m/z 456,231637. Encontrada 456,23182.

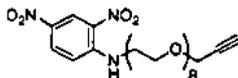
3,6,9,12,15,18,21,24-octaazaheptacos-26-in-1-amina (9): Se disolvieron 23-Azido-3,6,9,12,15,18,21-



heptaazatricosan-1-ol (azido-PEG8-ino) (960 mg, 2,52^ommol, 1 equiv.), trifetilfosfina (992 mg, 3,78^ommol, 1,5 equiv.) y agua (68 µl, 3,78^ommol, 1,5 equiv.) en THF (10 ml) y se agitaron durante 12 h. La reacción se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice 3^ocm × 20^ocm, CH₂Cl₂ y después desciende a CH₂Cl₂:MeOH:Et₃N 80:20:1) y se concentraron para producir 3,6,9,12,15,18,21,24-octaazaheptacos-26-in-1-amina (9) en forma de un aceite transparente (815 mg, rendimiento del 91%). IR (película fina/NaCl) 3105 (a), 2914 (m), 1781 (m), 1,638 (m), 1,169

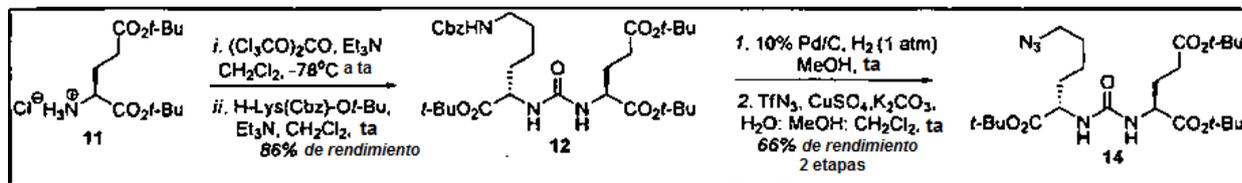
(s) cm^{-1} . **RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)** δ 4,17 (d, 2H, $J = 2,4$), 3,66-3,57 (m, 28H), 3,54 (t, 2H, $J = 5,3$ Hz), 2,88 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 2,41 (t, 1H, $J = 2,4$ Hz), 2,18 (s, 2H). **RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3)** δ 79,52, 74,59, 72,54, 70,41, 70,38, 70,38, 70,35, 70,31, 70,20, 70,06, 68,90, 58,20,41,44. **EMAR (ES+)** calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{37}\text{NO}_5$ (M+H) m/z 408,259194. Encontrada 408,25712.

5

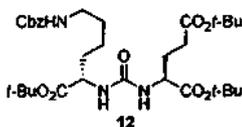


N-(2,4-dinitrofenil)-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxaheptacos-26-in-1-amina (10): Se disolvió 3,6,9,12-tetraoxapentadec-14-in-1-amina (815 mg, 2,27 $^{\circ}$ mmol, 1 equiv.) en EtOH (10 ml) y se añadieron trietilamina (666 μl , 0,726 $^{\circ}$ mmol, 1,5 equiv.) y 1-cloro-2,4-dinitrobenceno (505 mg, 2,5 $^{\circ}$ mmol, 1,5 equiv.). El matraz de reacción se equipó con un condensador de reflujo y la reacción se calentó a reflujo durante 48 h, se enfrió y se concentró a un aceite de color amarillo. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice 3 $^{\circ}$ cm \times 20 $^{\circ}$ cm, MeOH al 3%/CH₂Cl₂) para proporcionar N-(2,4-dinitrofenilo)-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxaheptacos-26-in-1-amina (10) en forma de un sólido de color amarillo (1,15 g, > 95% de rendimiento). **IR (película fina/NaCl)** 3363 (a), 2 871 (s), 1,621 (s), 1,337 (m), 1103 (s) cm^{-1} . **RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)** δ 9,08 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz), 8,77 (sa, 1H), 8,21 (dd, 1H, $J = 2,6$, $J = 9,5$ Hz), 6,94 (d, 1H, $J = 9,5$ Hz), 4,16 (6, 2H, $J = 2,4$ Hz), 3,78 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 3,64 (m, 32H), 3,58 (c, 2H), 2,41 (t, 1H, 2,38 Hz); **RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3)** δ 148,5, 136,1, 130,5, 130,29, 124,3, 114,3, 79,8, 74,6, 70,7, 70,6, 70,5, 69,2, 68,7, 58,5, 43,3; **EMAR (EI)** calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_{12}$ (M+H) m/z 574,260650. Encontrada 574,26106.

20



3,11-dioxo-1-fenil-2-oxa-4,10,12-triazapentadecano-9,13,15-



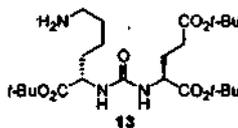
25

tricarboxilato de (9S,13S)-tri-terc-butilo (12): se disolvieron **11** (1,0 g, 3,38 $^{\circ}$ mmol, 1,0 equiv.) y trietilamina (1,54 ml, 11,09 $^{\circ}$ mmol, 3,28 equiv.) en diclorometano (30 ml) y se enfriaron a -78°C . Se añadió trifosgeno (341 mg, 1,15 $^{\circ}$ mmol, 0,34 equiv.) en diclorometano (10 ml) gota a gota a la mezcla de reacción. Tras completar la adición, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Se añadió **12** (757 mg, 2,03 $^{\circ}$ mmol, 0,6 equiv.), seguido de la adición de trietilamina (283 μl , 2,03 $^{\circ}$ mmol, 0,6 equiv.). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche durante 16 horas. Después, la reacción se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con agua (100 ml, 2 veces). La mezcla en bruto se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. La cromatografía en columna (sílice hexano:acetato de etilo 1,5:1) proporcionó **4** (1,09 g, 86%) en forma de un aceite incoloro con las siguientes características espectrales: **IR (película fina/KBr)** 3342, 2976, 1731, 1650, 1552, 1454, 1368, 1255 y 1153 cm^{-1} ; **RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)** δ 7,35 (d, $J = 3,75$ Hz, 4H), 7,33-7,30 (m, 1H), 5,10 (d, $J = 4,55$ Hz, 2H), 5,06-5,01 (m, 2H), 4,99 (s, 1H), 4,34-4,31 (m, 2H), 3,20-3,18 (m, 2H), 2,36-2,23 (m, 2H), 2,10-2,3 (m, 1H), 1,88-1,75 (m, 2H), 1,65-1,57 (m, 1H), 1,57-1,45 (m, 2H), 1,453 (s, 9H), 1,446 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 1,40-1,30 (m, 2H); **RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3)** δ 172,6, 172,5, 172,2, 136,8, 128,6, 128,5, 128,2, 82,2, 82,0, 80,7, 66,7, 53,4, 53,2, 40,7, 32,8, 31,7, 29,4, 28,5, 28,2, 28,1, 22,3; **EMAR (EI+)** m/z 622,3695 [calculada para $\text{C}_{32}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_9$ (M+H)+ 622,3698].

35

40

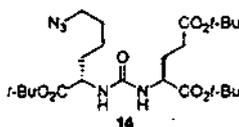
2-(3-((S)-6-amino-1-terc-butoxi-1-ozohexan-2-



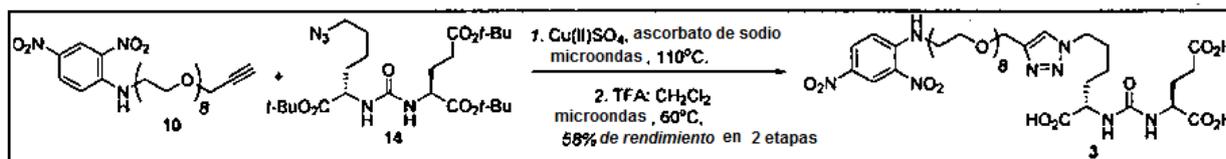
45

il)ureido)pentanodioato de (S)-di-terc-butilo (12): se disolvió **X** (2,35 g, 3,78 $^{\circ}$ mmol, 1,0 equiv.) en metanol (37,8 ml) y se añadió gota a gota a un matraz de reacción vigorosamente agitado que contenía Pd al 10%/C seco (475 mg). Se burbujeó H_2 a través de la solución durante 1-2 m y después se desarrolló durante 13 h en un globo de H_2 . La reacción se consideró finalizada mediante TLC (fR = 0,48 en MeOH al 10%/CH₂Cl₂), se filtró a través de celite y se concentró para proporcionar un aceite viscoso, que se utilizó sin purificación adicional.

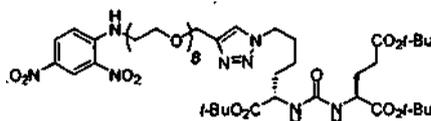
50

2-(3-((S)-6-azido-1-*terc*-butoxy-1-oxohegan-2-il)ureido)pentanodioato de (S)-di-*terc*-butilo

5 (14): Se disolvió azida de sodio (2,629 g, 40,75°mmol, 10,0 equiv.) en agua (7,63 ml) y se añadió diclorometano (12,91 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió anhídrido triflico (1,36 ml, 8,09°mmol, 2,0 equiv.). La solución se agitó durante 3 h a ta y la capa orgánica se separó de la capa acuosa. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (4 ml, 3 veces). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con solución acuosa de Na₂CO₃ (ac) para proporcionar 25 ml de TfN₃ 0,391 M. La amina **13** (1,97 g, 4,04°mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en agua (14,37 ml) y metanol (28,74). A esta solución se le añadieron CuSO₄·5H₂O (10,1 mg, 0,04°mmol, 0,01 equiv.) y K₂CO₃ (837,5 mg, 6,06°mmol, 1,5 equiv.). La solución de TfN₃ (25 ml, 8,09°mmol, 2 equiv.) se añadió rápidamente a la solución en agitación de **13**, y la reacción se agitó durante 19 h a ta. La capa orgánica se separó de la capa acuosa y la capa de agua/metanol se extrajo una vez con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna para proporcionar **14** en forma de un sólido de color blanco (1,440 g, 71%). fR = 0,68 en MeOH al 10%:CH₂Cl₂. IR (película fina/NaCl) 3335, 2980, 2933, 2868, 2097, 1733, 1635, 1560, 1368, 1257 y 1155 cm⁻¹; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 5,01 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 4,34 (m, 2H), 3,26 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,35-2,25 (m, 2H), 2,09-2,05 (m, 1H), 1,87-1,76 (m, 2H), 1,66-1,55 (m, 3H), 1,46 (s, 18H), 1,43 (s, 9H), 1,45-1,35 (m, 2H) ppm; RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 172,6, 172,4, 172,2, 156,8, 82,3, 82,1, 80,7, 53,4, 53,2, 51,3, 33,0, 31,7, 28,6, 28,5, 28,2, 22,4 ppm; EMAR (EI+) m/z 514,3225 [calculada para C₂₄H₄₃N₅O₇ (M+H)⁺ 514,3235].

2-(3-((S)-1-*terc*-butoxi-6-(4-(13-(2,4-dinitrofenilamino)-2,5,8,11-

25



30 tetraoxatridecil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-1-oxohexan-2-il)ureido)pentanodioato de (S)-di-*terc*-butilo (**3**): A una mezcla de **10** (76 mg, 0,145°mmol, 1,0 equiv) y **14** (74,4 mg, 0,145°mmol, 1,0 equiv.) en agua (1 ml) y *terc*-butanol (1 ml) en un tubo de reacción de microondas de 5 µl se le añadió ascorbato de sodio (7 mg, 0,036°mmol, 0,25 equiv.) y una solución acuosa de sulfato de cobre 0,1 M (0,0725 ml, 0,00725°mmol, 0,05 equiv.). El tubo se tapó y se sometió a radiación de microondas durante 10 minutos a 110°C. Después, la reacción se concentró y se volvió a disolver en ácido trifluoroacético (2 ml) y diclorometano (1 ml) en un tubo de reacción de microondas de 5 µl. El tubo se tapó y se sometió a radiación de microondas durante 2 m a 70°C. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida, se sometió a cromatografía utilizando HPLC y se concentró para proporcionar **3** (87 mg, rendimiento del 58%) en forma de un aceite de color amarillo. IR (película fina/NaCl) 3359 (a), 2925 (s), 1,737 (s), 1,622 (m), 1170 (s) cm⁻¹; RMN ¹H (100 MHz, MeOD) δ 9,07 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 2,7, 9,6 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1H), 7,27 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,45 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,35-4,28 (m, 2H), 3,83 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,73-3,61 (m, 32H), 2,44-2,36 (m, 2H), 2,17-2,08 (m, 1H), 1,99-1,82 (m, 4H), 1,71-1,64 (m, 1H), 1,46-1,38 (m, 2H); RMN ¹³C (125 MHz, MeOD) δ 176,4, 175,7, 160,0, 149,9, 145,9, 137,0, 131,5, 131,0, 125,2, 124,7, 116,1, 71,6, 71,6, 71,5, 71,5, 70,9, 69,9, 64,8, 53,7, 53,5, 51,2, 44,1, 32,8, 31,1, 30,6, 28,8, 23,4 ppm; EMAR (ES+) calculada para C₃₇H₅₈N₈O₁₉ (M+H)⁺ m/z 919,389098. Encontrada 919,38801.

Experimentos de inhibición de NAALADasa

45

Una solución madre 10°mM de N-acetil-aspartil-glutamato (NAAG) en NaOH 40°mM se diluyó a 40°µM en tampón Tris (Tris al 0,1 M-HCl, pH = 7,5) y se añadió a una placa de 384 pocillos (25 µl por pocillo). Para las mediciones y los controles de Km, se realizaron diluciones en serie con factor de dilución de 2 (40°µM - 312 nM) de NAAG y se añadieron a pocillos separados. Para las mediciones de Cl₅₀ se añadieron soluciones de molécula de reclutamiento **3** en agua (2 µl por pocillo, dilución en serie) a los pocillos. Para todos los otros pocillos, se añadieron 2 µl de agua. Para iniciar las reacciones, se diluyó rhPSMA (R&D research) en tampón Tris (20 pg/ml) y se añadió a cada pocillo (25 µl por pocillo). Para los controles negativos, se añadió tampón Tris (25 µl por pocillo). La placa se cubrió y se

50

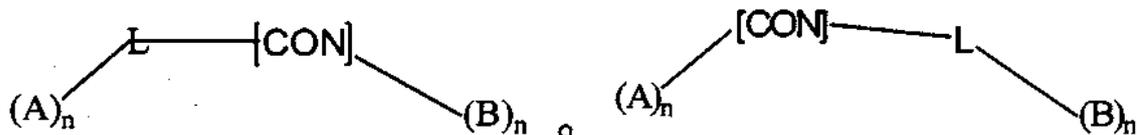
- incubó durante 15 minutos, momento en el que la proteína se inactivó por calentamiento de la placa a 95°C durante 3 minutos. Después de que la placa se dejara enfriar, la liberación de ácido glutámico se visualizó usando un kit de ensayo de oxidasa Amplex® Red de ácido glutámico/glutamato (Invitrogen). Los valores de K_m y de Cl_{50} utilizando el software GraphPad prism y K_i se calculó a partir de estos valores utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff. Este proceso se realizó por triplicado y se expresa en el manuscrito como el promedio de las tres repeticiones \pm la desviación estándar.

Experimentos de reclutamiento por Citometría de Flujo

- 10 **Reclutamiento de Anticuerpos por Citometría de Flujo:** Las células LNCaP y DU145 se separaron, se contaron, se lavaron y se resuspendieron con tampón de citometría de flujo (Tris-HCl al 25°mM, NaCl 150°mM, BSA al 1,5%, glucosa 5°mM, $MgCl_2$ 1,5°mM, pH 7,2) a una densidad de 2×10^5 células ml^{-1} de tampón y se añadió 1 ml a cada tubo ependorf por experimento. Las soluciones de **3** en agua (2 μl , concentración variable por experimento) en tampón de citometría de flujo se añadieron a las células y las células se incubaron a 4°C durante 60 minutos. *Para los experimentos de competición de extremos de unión celular, las soluciones de PMPA en agua (2 μl , concentraciones variables) se añadieron antes de la incubación.* Después de la incubación, las células se lavaron tres veces con tampón de citometría de flujo. Se añadieron 20 μl de IgG humana 1 mg ml^{-1} en suero de ratón a cada tubo y los tubos se incubaron durante 5 minutos a temperatura ambiente para permitir el bloqueo de los receptores de Fc. Se añadieron 200 μl de tampón de citometría de flujo y a eso se le añadieron 2 μl de AlexaFluor488 2 mg ml^{-1}
- 15 *IgG anti-dinitrofenilo conjugada de conejo - fracción KLH. Para los experimentos de competición de extremos de unión a anticuerpos, se añadió una solución de di-DNP Lisina (2 μl de solución 5°mM en agua) antes de la incubación.* Los tubos se incubaron a 4°C durante 60 minutos y se recogieron con 850 μl de tampón de citometría de flujo. Las células se centrifugaron y se lavaron con tampón de citometría de flujo (1 ml, 2 veces). Las células se recogieron con 1 ml de solución salina tamponada con Tris (TrisHCl 25°mM, NaCl 150°mM, pH 7,2) y se añadieron
- 20 2 μl de yoduro de propidio 500 μg ml^{-1} y las muestras se analizaron inmediatamente en el instrumento FACSCalibur (Becton Dickinson). Los datos se analizaron utilizando FlowJo (Árbol Star Inc.), sensibilización de células vivas en FL-3. Un experimento omitiendo **3** se realizó como un control. El experimento se repitió por triplicado para asegurar la reproducibilidad.
- 30 Se hace referencia a la divulgación completa de todas las patentes, solicitudes de patentes y publicaciones y material electrónicamente disponible (incluyendo, por ejemplo, las presentaciones de secuencias de nucleótidos en, por ejemplo, GenBank y RefSeq y las presentaciones de secuencias de aminoácidos en, por ejemplo, SwissProt, PIR, PRF, PDB y las traducciones de regiones codificantes anotados en GenBank y RefSeq) citados. Cualquier incoherencia entre el material citado y el material expuesto en la memoria descriptiva como se presentó
- 35 originalmente se resolverá a favor de la memoria descriptiva tal como se presentó originalmente. La anterior descripción detallada y los ejemplos se han proporcionado para la claridad de la comprensión solamente. No hay que apreciar limitaciones innecesarias de la misma. La invención no se limita a los detalles exactos mostrados y descritos, las variaciones obvias para un experto en la materia estarán incluidas dentro de la invención definida por las siguientes reivindicaciones.
- 40 Todos los títulos son para la comodidad del lector y no deben utilizarse para limitar el significado del texto que sigue al encabezamiento, a menos que así se especifique.

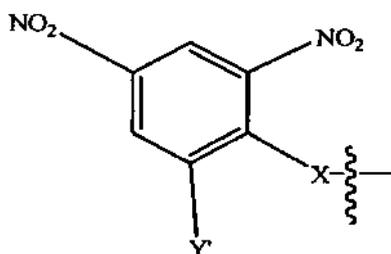
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la estructura química:



Cada n en una molécula es un número entero de 1 a 15

En la que A es un resto de unión a anticuerpos (ABT) de acuerdo con la estructura química:



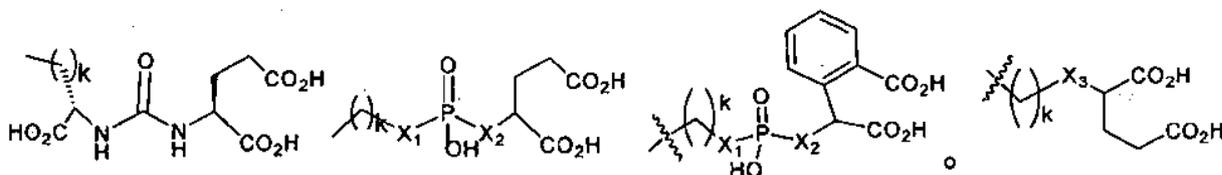
En la que Y' es H o NO₂;

X es O, CH₂, NR¹, S(O), S(O)₂, -S(O)₂O; -OS(O)₂ o OS(O)₂O;

R¹ es H, un grupo alquilo C₁-C₃ o un grupo -C(O)(C₁-C₃);

15 caracterizándose el compuesto porque:

B es un resto de unión celular (CBT) capaz de unirse al antígeno de membrana específico prostático en la superficie celular de las células en un paciente de acuerdo con la estructura química:



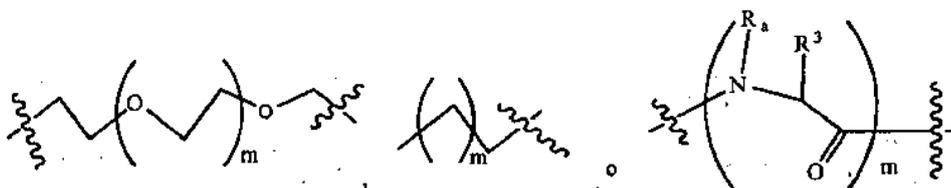
en la que X₁ y X₂ son cada una independientemente CH₂, O, NH o S;

X₃ es O, CH₂, NR¹, S(O), S(O)₂, -S(O)₂O, -OS(O)₂ o OS(O)₂O;

R¹ es un grupo alquilo C₁-C₃ o un grupo -C(O)(C₁-C₃); y

k es un número entero de 0 a 20;

25 L es un enlazador que une el [CON] a A o a B en una molécula de acuerdo con la fórmula química:

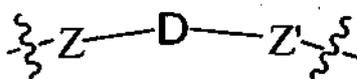


O un enlazador de polipropilenglicol o polipropilen-co-polietilenglicol que tiene entre 1 y 100 unidades de glicol;

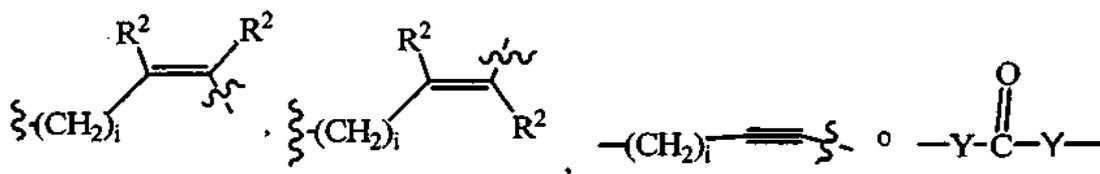
En la que R_a es H, alquilo C₁- C₃ o alcohol o forma un anillo cíclico con R³ (prolina) y R³ es una cadena lateral derivada de un aminoácido; y

m es un número entero de 1 a 45; o

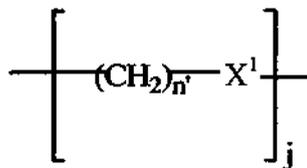
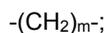
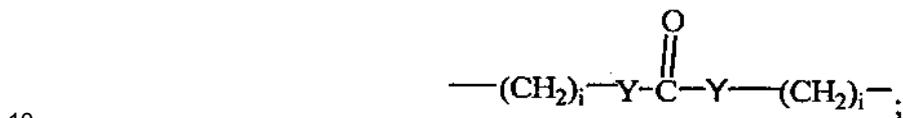
L es un enlazador de acuerdo con la fórmula química:



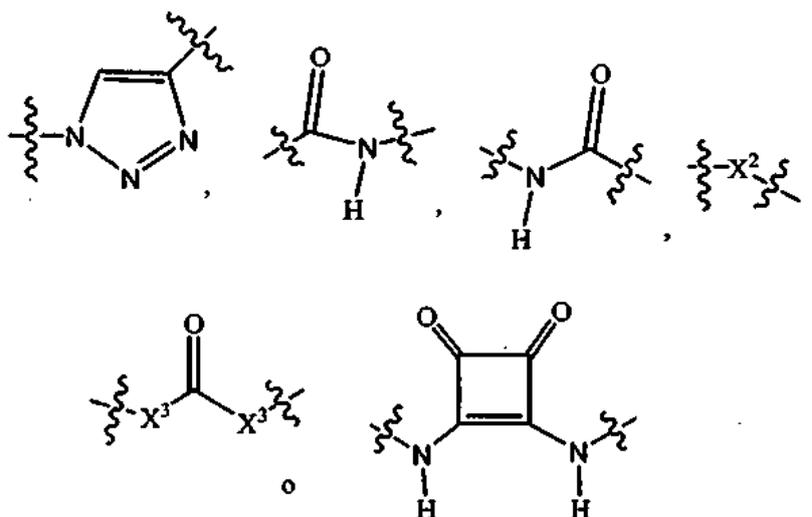
En la que Z y Z' son cada una independientemente un enlace, -(CH₂)_i-O, -(CH₂)_i-S, -(CH₂)_i-N-R,



- 5 en la que dicho grupo $-(CH_2)_i$, si está presente en Z o Z', está unido a [CON], ABT o CBT;
 Cada R es independientemente H o un grupo alquilo C_1-C_3 o alcohol;
 Cada R^2 es independientemente H o un grupo alquilo C_1-C_3 ;
 Cada Y es independientemente un enlace, O, S o N-R;
 Cada i es independientemente de 0 a 100;
 D es



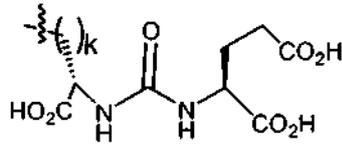
- 15 o un enlace,
 con la condición de que Z, Z' y D no son cada una enlaces simultáneamente;
 j es de 1 a 100;
 m' es de 1 a 100;
 20 n' es de 1 a 100; y
 X¹ es O, S o N-R,
 Cada R es independientemente H o un grupo alquilo C_1-C_3 o alcohol; [CON] es un resto de acuerdo con la estructura química:



- 25 En la que X² es O, S, NR⁴, S(O), S(O)₂, -S(O)₂O, -OS(O)₂ o OS(O)₂O;
 X³ es NR⁴, O o S; y
 R⁴ es H, un grupo alquilo C_1-C_3 o alcohol o un grupo $-C(O)(C_1-C_3)$; o
 30 una sal, un solvato o un polimorfo farmacéuticamente aceptables de la misma.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que dicho resto de unión celular (CBT) capaz de unirse al antígeno de membrana específico prostático en la superficie celular de las células de dicho paciente es de acuerdo

con la fórmula química:



5 en la que k es un número entero de 0 a 20.

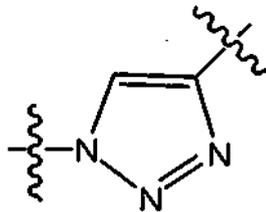
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que k es de 1 a 8.

10 4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que dicho enlazador es un grupo de acuerdo con la fórmula química:



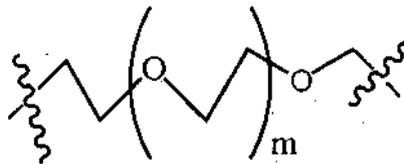
15 en la que R_a es H o forma un anillo cíclico con R^3 y R^3 es una cadena lateral derivada de un aminoácido; y m es un número entero de 1 a 15; y n es 1.

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que [CON] es un grupo



20

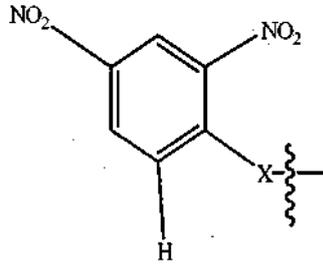
6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que dicho enlazador es un grupo de acuerdo con la fórmula:



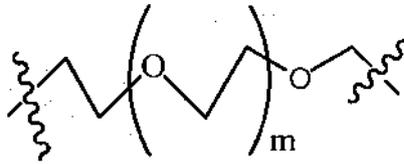
25

en la que m es un número entero de 1 a 10.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que A es

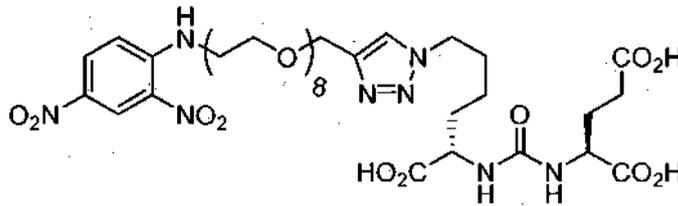


5 X es O o NH;
L es un grupo

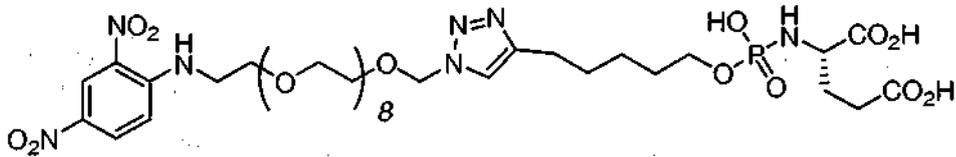


10 en el que m es un número entero de 5 a 15; y
[CON] está unido a A o B a través del enlazador L.

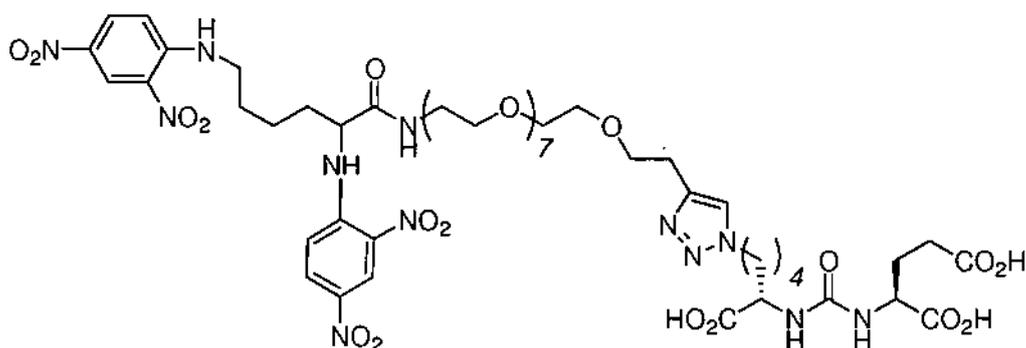
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de acuerdo con la fórmula química:



15



o



9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto quimérico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en combinación con un vehículo, un aditivo o un excipiente farmacéuticamente aceptables.
10. La composición de acuerdo con la reivindicación 9 en la que dicha composición comprende además una cantidad eficaz de un agente antineoplásico adicional.
11. La composición de acuerdo con la reivindicación 10 en la que dicho agente antineoplásico adicional es un antimetabolito, un inhibidor de la topoisomerasa I y II, un agente alquilante, un inhibidor de microtúbulos o mezclas de los mismos.
12. La composición de acuerdo con la reivindicación 10 en la que dicho agente es aldesleucina; alemtuzumab; alitretinoína; alopurinol; altretamina; amifostina; anastrozol; trióxido de arsénico; Asparaginasa; BCG viva; capsulas de bexaroteno; gel de bexaroteno; bleomicina; busulfán intravenoso; busulfán por vía oral; calusterona; capecitabina; carboplatino; carmustina; carmustina con implante de polifeprosan 20; celecoxib; clorambucilo; cisplatino; cladribina; ciclofosfamida; citarabina; citarabina liposomal; dacarbazina; dactinomicina; actinomomicina D; darbepoetina alfa; daunorrubicina liposomal; daunorrubicina, daunomicina; denileukin diftotox, dexrazoxano; docetaxel; doxorubicina; doxorubicina liposomal; propionato de dromostanolona; solución B de Elliott; epirubicina; epoetina alfa estramustina; fósforo de etopósido; etopósido (VP-16); exemestano; filgrastim; floxuridina (intraarterial); fludarabina; fluorouracilo (5-FU); fulvestrant; ozogamicina de gemtuzumab; acetato de goserelina; hidroxiurea; Tiuxetano de Ibritumomab; idarubicina; ifosfamida; mesilato de imatinib; Interferón alfa-2a; Interferón alfa-2b; irinotecán; letrozol; leucovorina; levamisol; lomustina (CCNU); mecloretamina (mostaza de nitrógeno); acetato de megestrol; melfalán (L-PAM); mercaptopurina (6-MP); mesna; metotrexato; metoxaleno; mitomicina C; mitotano; mitoxantrona; fenpropionato de nandrolona; nofetumomab; LOddC; oprelvekin; oxaliplatino; paclitaxel; pamidronato; pegademasa; Pegaspargasa; Pegfilgrastim; pentostatina; pipobromán; plicamicina; mitramicina; porfímero de sodio; procarbazona; quinacrina; Rasburicasa; Rituximab; Sargramostim; estreptozocina; talbuidina (LDT); talco; tamoxifeno; temozolomida; tenipósido (VM-26); testolactona; tioguanina (6-TG); tiotepa; topotecán; toremifeno; Tositumomab; Trastuzumab; tretinoína (ATRA); Mostaza de Uracilo; valrubicina; valtorcitabina (PMA monoval); vinblastina; vinorelbina; zoledronato; y mezclas de los mismos.
13. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9-12 que comprende además al menos un compuesto antiandrógeno.
14. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9-13 que comprende además al menos un modulador de la GnRH.
15. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9-14 que comprende además al menos un agente seleccionado entre el grupo que consiste en flutamida, bicalutamida, nilutamida, acetato de ciproterona, ketoconazol, aminoglutetimida, abarelix, leuprolida, goserelina, triptorelina, buserelina, acetato de abiraterona, sorafenib y mezclas de los mismos.
16. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9-14 que comprende además al menos un agente seleccionado entre el grupo que consiste en un agente para la hipertrofia benigna prostática, eulexin, flutamida, goserelina, leuprolida, lupron, nilandron, nilutamida, zoladex y mezclas de los mismos.
17. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9-16 en forma de dosificación oral o parenteral.
18. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para su uso como un medicamento.

19. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9-12 para su uso como un medicamento para el tratamiento del cáncer en un paciente.

5 20. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9-16 para su uso como medicamento para el tratamiento del cáncer de próstata en un paciente que lo necesite.

21. La composición de acuerdo con la reivindicación 20 en la que dicho cáncer de próstata es el cáncer de próstata metastásico.

FIGURA 1

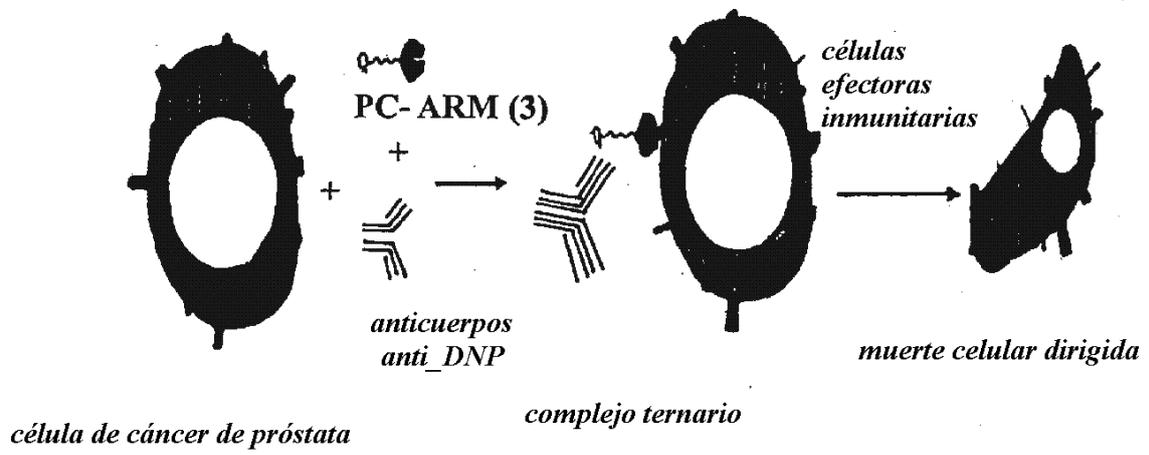


FIGURA 2

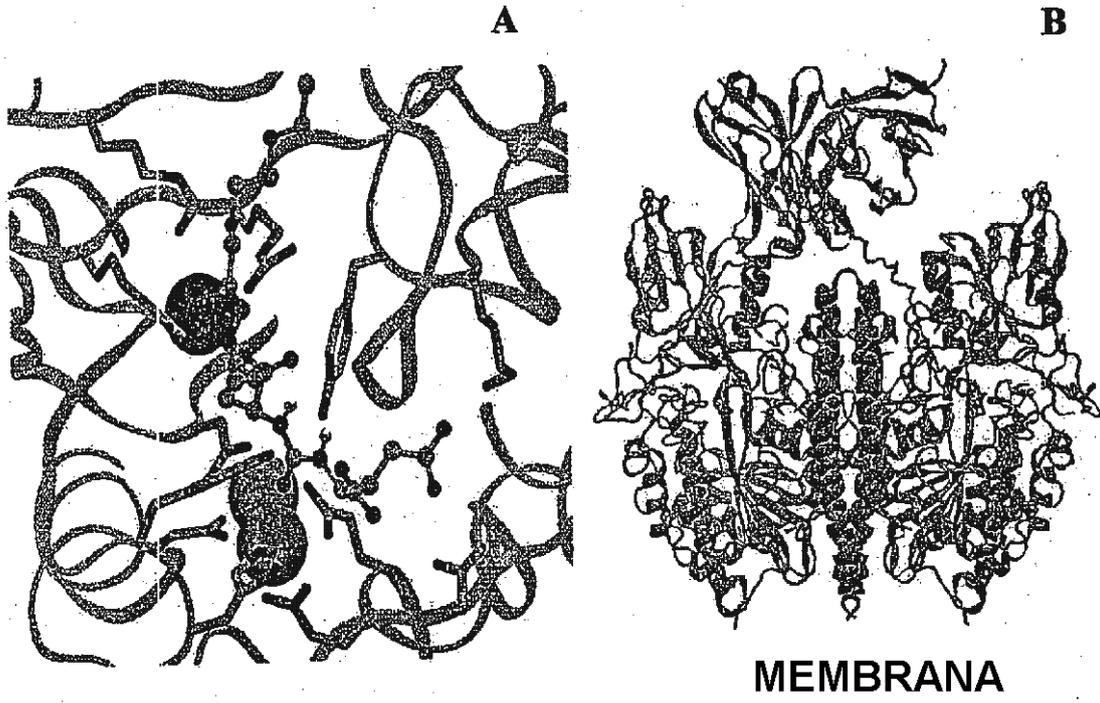


FIGURA 3

molécula pequeña de unión a PSMA

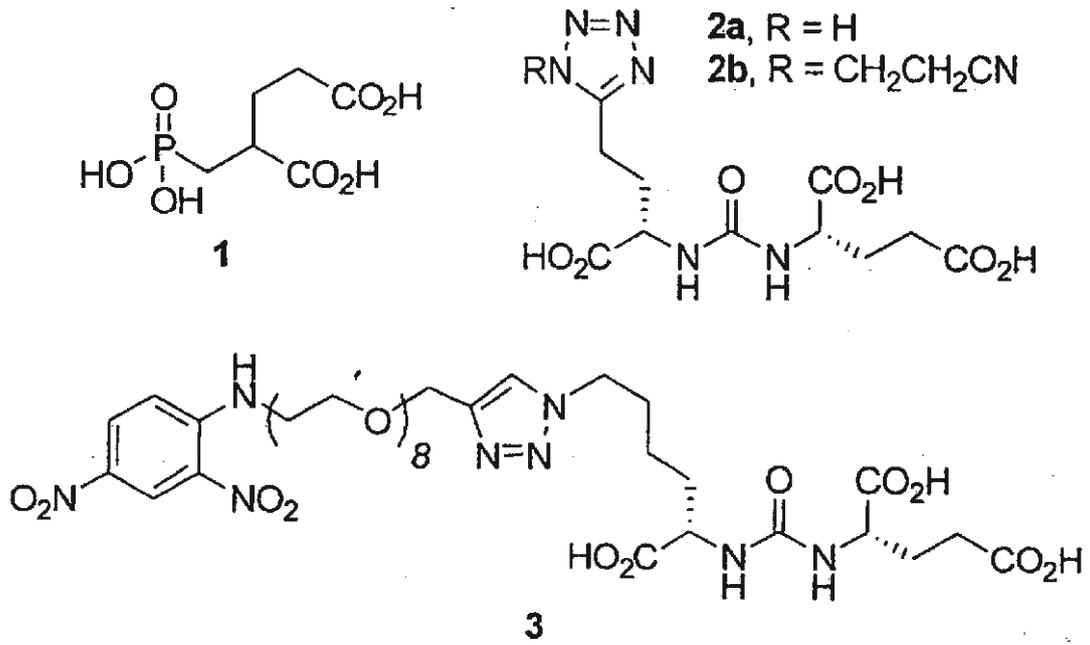
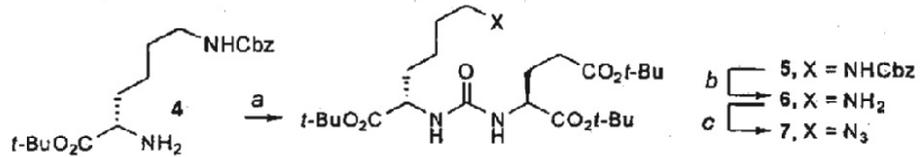
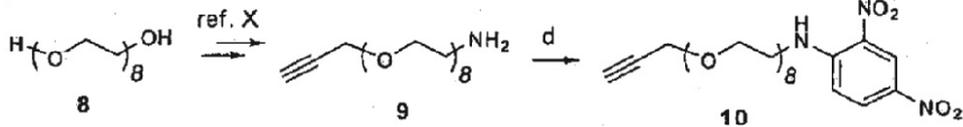


FIGURA 4

Esquema 2

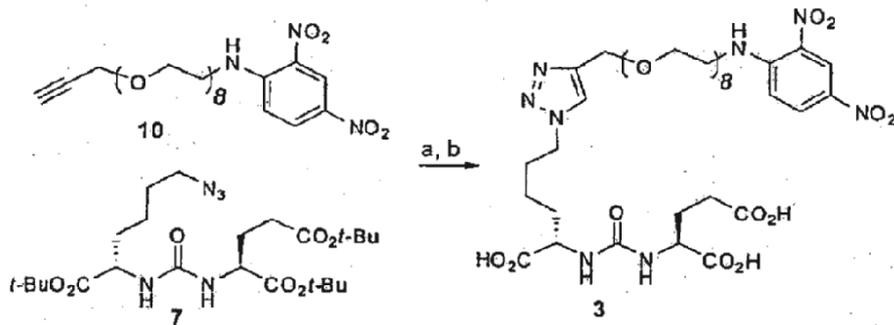


(a) *i.* $(\text{Cl}_3\text{CO})_2\text{CO}$, Et_3N , CH_2Cl_2 , -78°C a ta; H-Lys(Cbz)-O*t*-Bu, Et_3N , CH_2Cl_2 , ta, (86%); (b) Pd al 10 %/C, H_2 (1 atm), MeOH, ta; (c) TfN_3 , CuSO_4 , K_2CO_3 , H_2O : MeOH: CH_2Cl_2 , ta, (66% , 2 etapas)



(d) 1 cloro 2,4 dinitrobeneno, Et_3N , EtOH, reflujo (>98%).

Esquema 3



(a) Cu(II)SO_3 , Ascorbato sódico, *t*-BuOH: H_2O (1:1), microondas, 110°C , ;
 (b) TFA: CH_2Cl_2 (2:1), microondas, 60°C (rendimiento del 58 % tras purificación de HPLC)

FIGURA 5

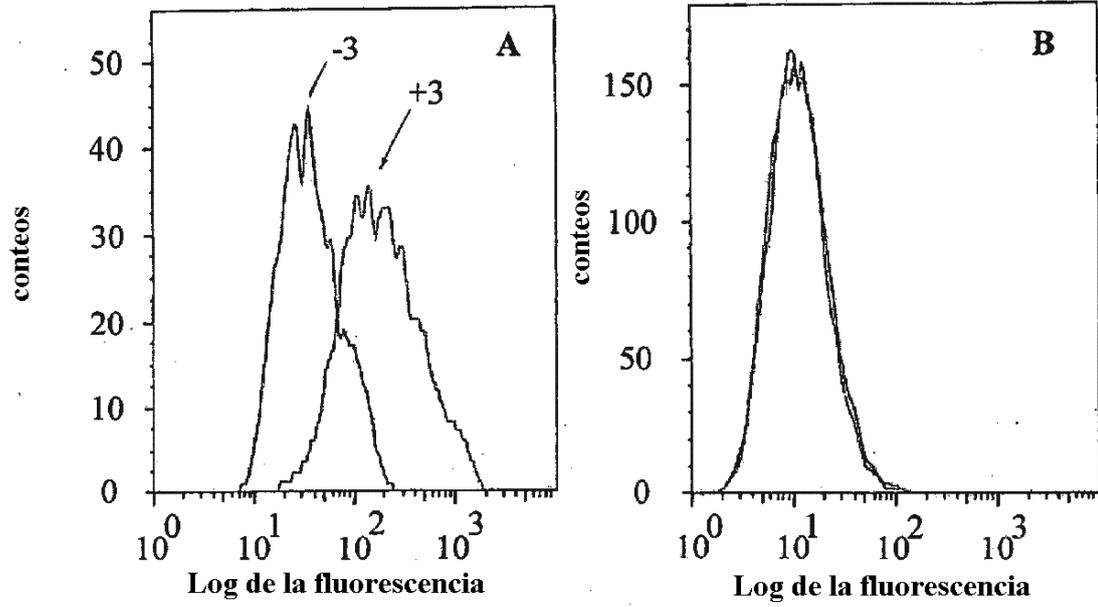


FIGURA 6

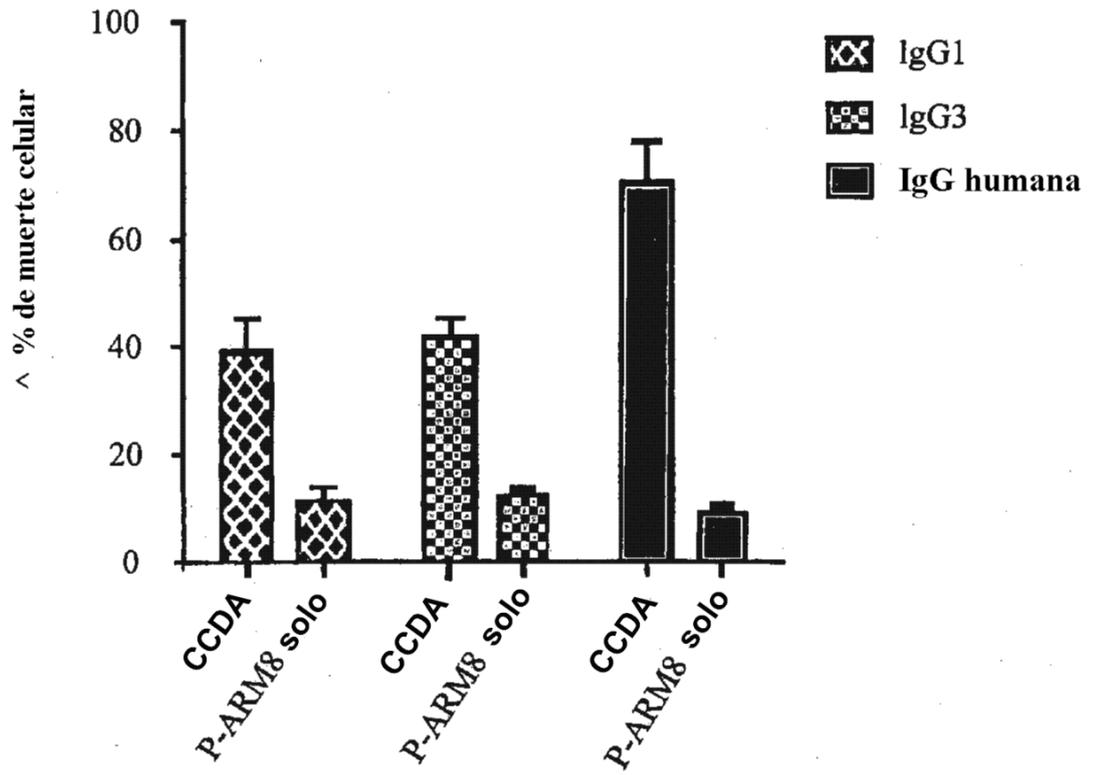


FIGURA 7
Compuestos Ejemplares de acuerdo con la Invención

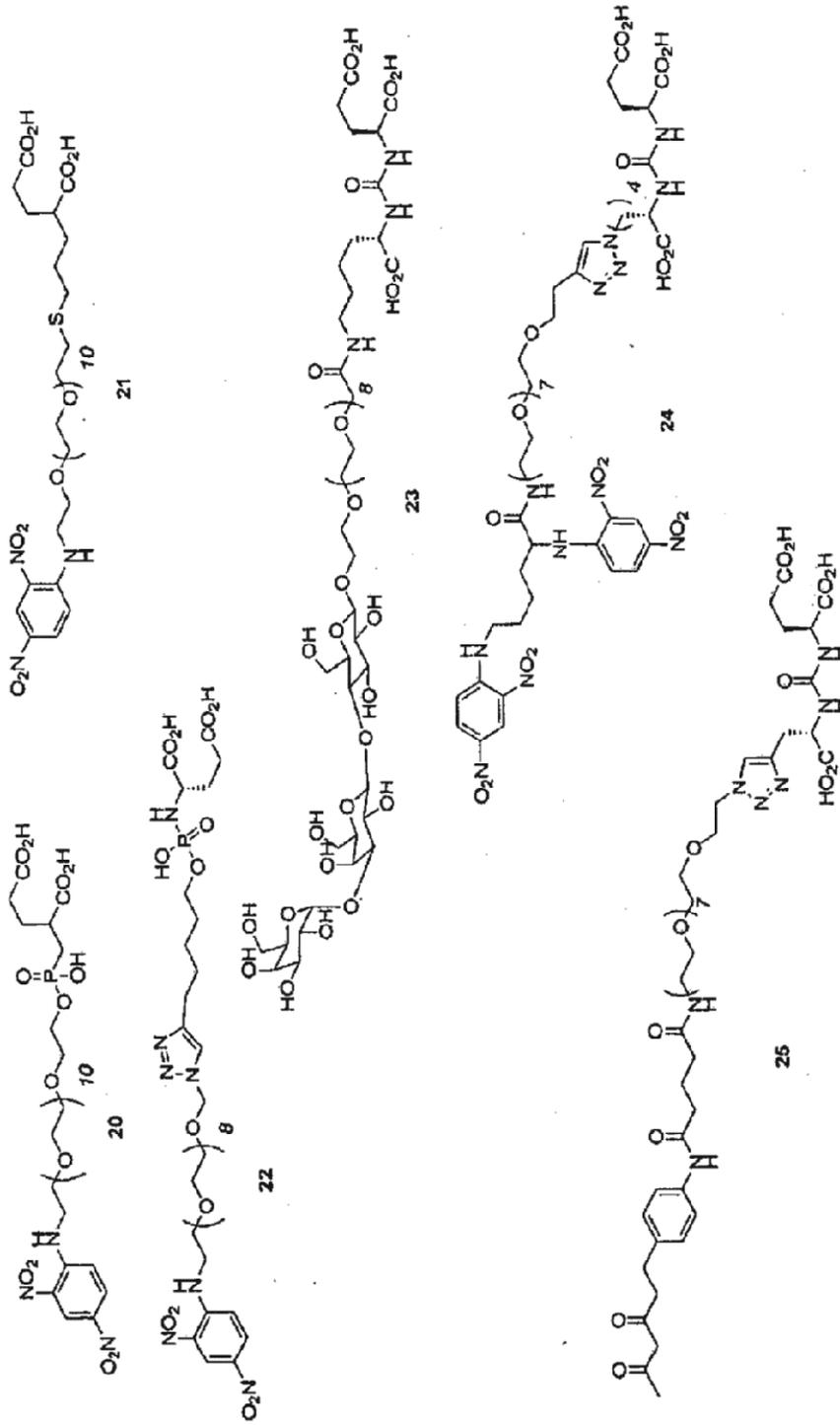


FIGURA 8

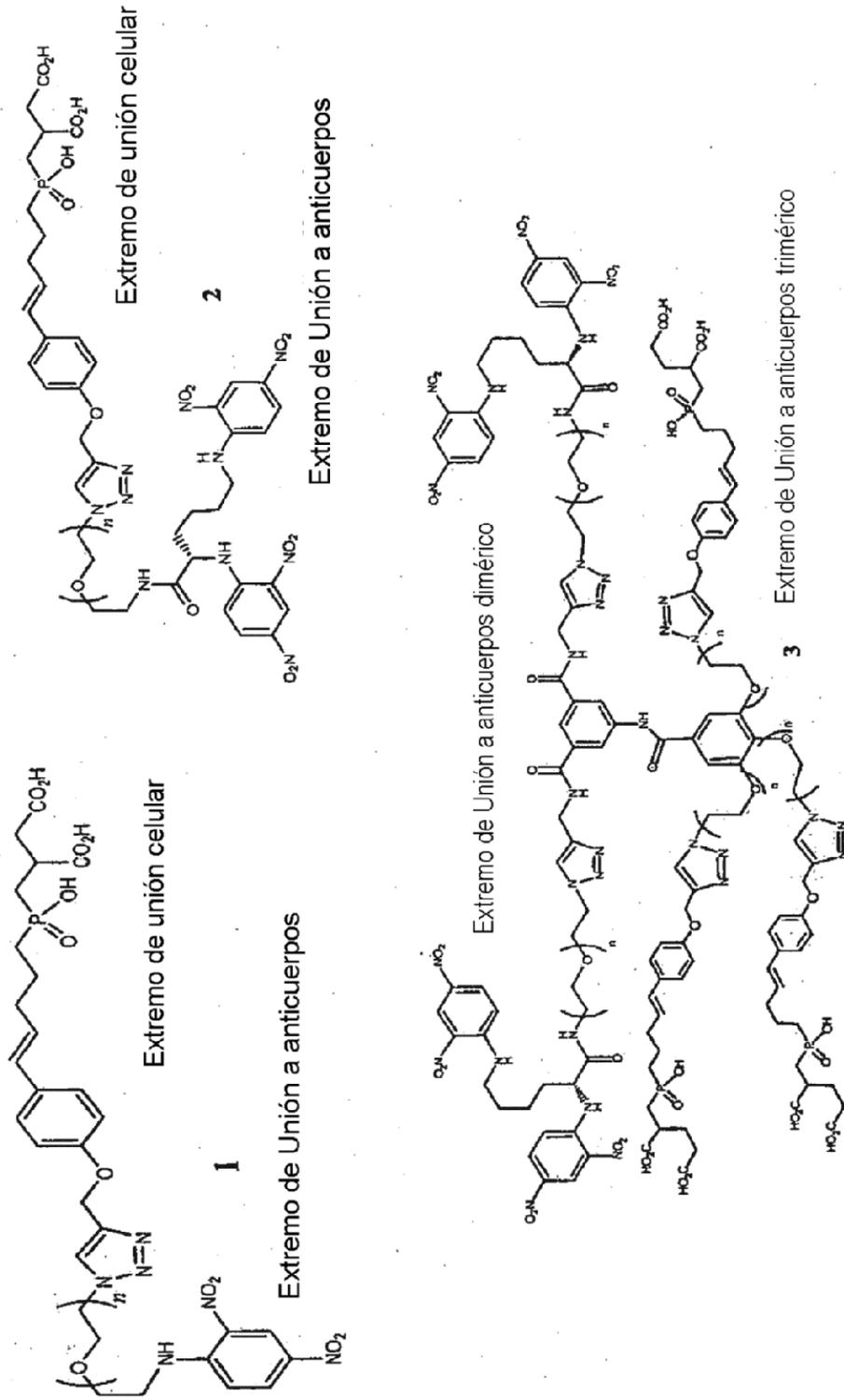


FIGURA 9
Esquema 1a

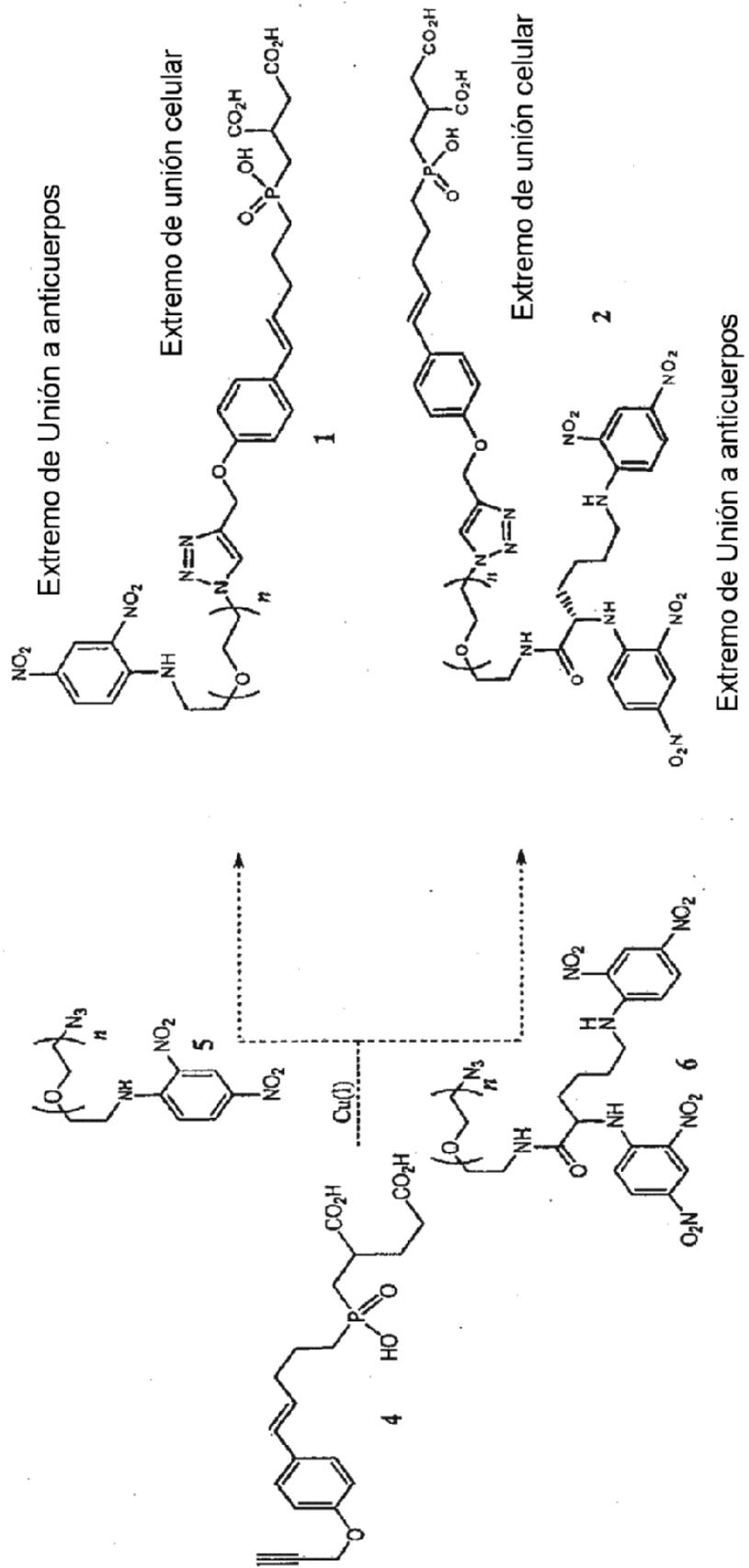


FIGURA 10
Esquema 2a

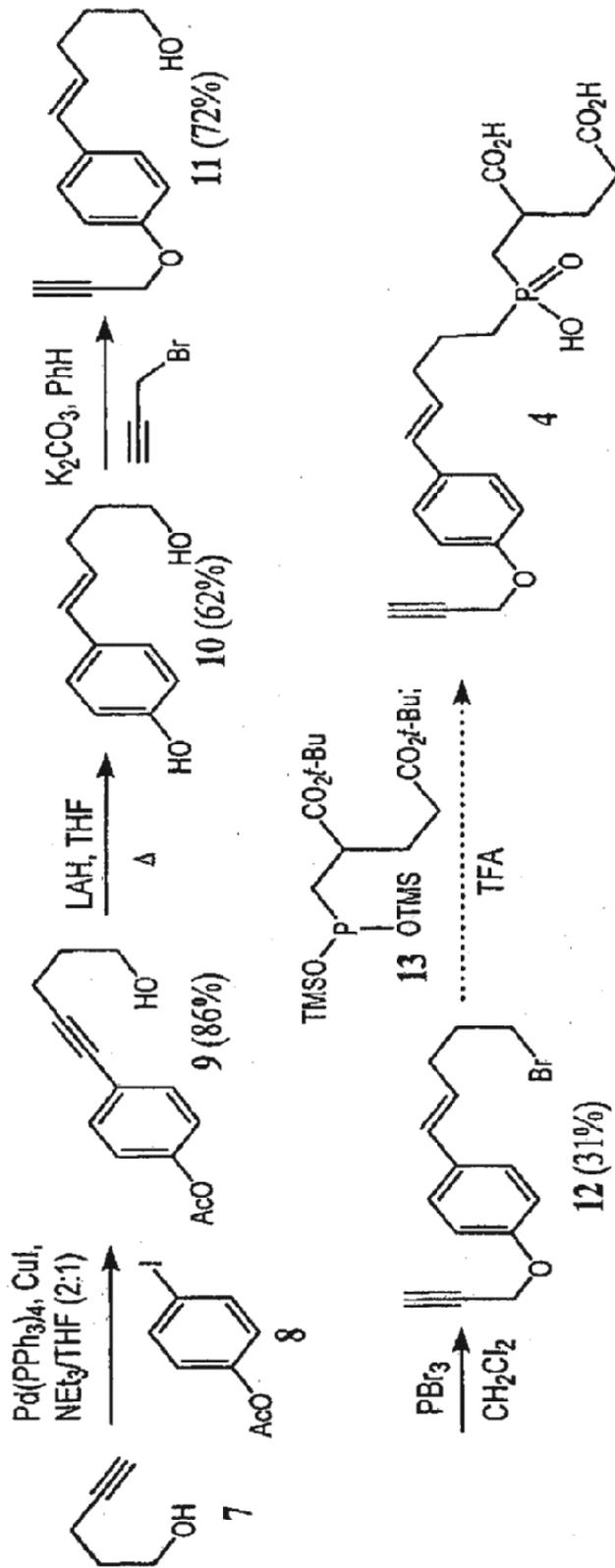


FIGURA 11
Esquema 3a

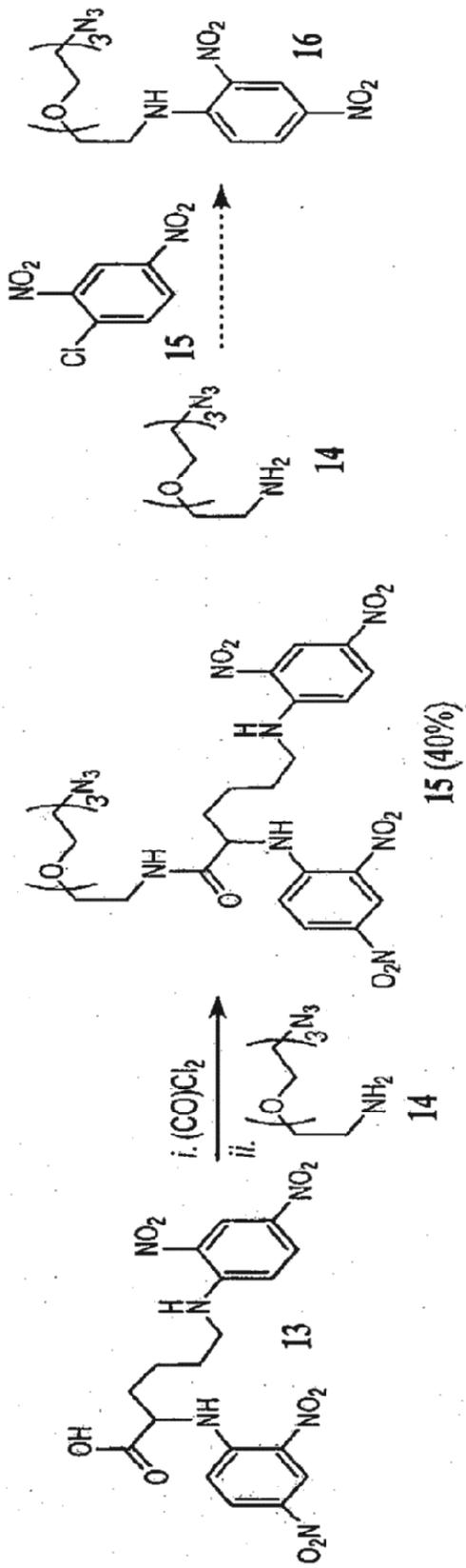
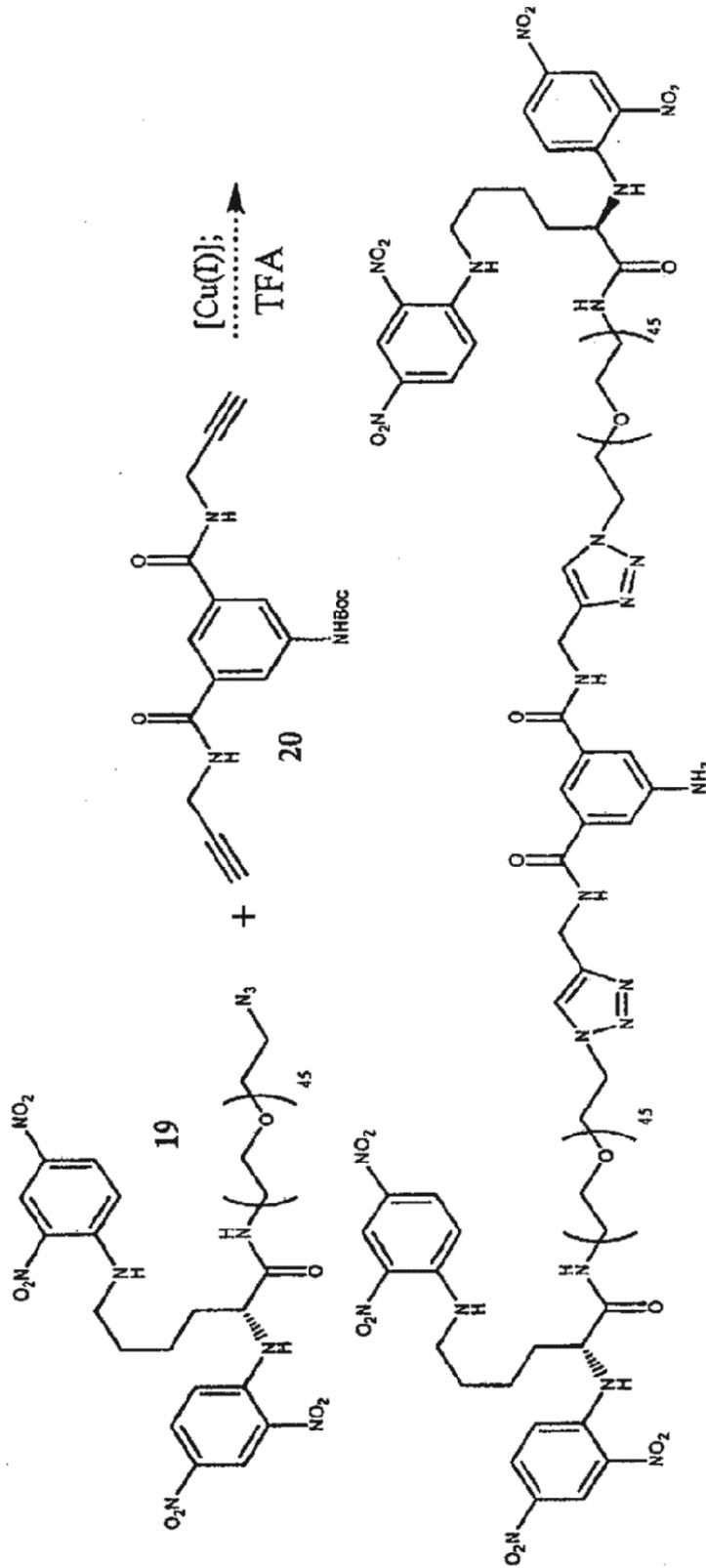


FIGURA 12
Esquema 4a



21

FIGURA 13
Esquema 5a

