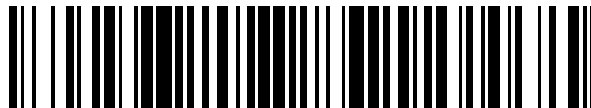


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 648 096**

51 Int. Cl.:

A61K 51/00 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.01.2014 PCT/US2014/011047**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.07.2014 WO14110372**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.01.2014 E 14738117 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.09.2017 EP 2943227**

54 Título: **Radiofármacos a base de triazina y agentes de radioformación de imágenes**

30 Prioridad:

14.01.2013 US 201361752350 P
14.03.2013 US 201361785788 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.12.2017

73 Titular/es:

MOLECULAR INSIGHT PHARMACEUTICALS, INC.
(100.0%)
One World Trade Center 47th Floor, Suite J
New York, New York 10007, US

72 Inventor/es:

BABICH, JOHN W;
ZIMMERMAN, CRAIG;
JOYAL, JOHN y
LU, GENLIANG

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 648 096 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

Radiofármacos a base de triazina y agentes de radioformación de imágenes.

5 Referencia cruzada para aplicaciones relativas

[0001] La presente solicitud reivindica el beneficio de solicitud de patente Provisional EEUU Nos. 61/752,350, presentada en enero 14,2013 y 61/785,788, presentada en marzo 14, 2013.

10 Campo

[0002] La presente tecnología se refiere generalmente al campo de radiofármacos y su uso en la medicina nuclear como trazadores, agentes de formación de imágenes y para el tratamiento de varios estados de la enfermedad.

15 Antecedentes

[0003] Muchos tumores expresan las únicas proteínas que son las predictoras de malignidad y una prognosis pobre.

20 La expresión de tales proteínas en la superficie de células tumorales ofrece una oportunidad única para usar tales proteínas como marcadores para la diagnosis de una condición cancerosa, para evaluar la progresión de una condición cancerosa y para usar tales proteínas como objetivos para la distribución de un agente radioterapéutico.

25 Las moléculas radiactivas que selectivamente enlazan con proteínas de superficie de célula tumoral específica proporcionan una vía atractiva para escanear y tratar tumores bajo condiciones no invasivas.

En particular, la presente invención proporciona ligandos radiomarcados que específicamente enlazan la proteína antígeno de membrana específica de la próstata (PSMA), sobreexpresada en muchas células cancerosas, como agentes para la terapia basada en formación de imágenes o radiación de células cancerosas que expresan PSMA.

30 [0004] Con más de un millón de hombres que padecen de cáncer de próstata, se estima que la enfermedad llegará a uno de cada seis hombres de EEUU entre las edades de 60 y 80.

Hay más de 300,000 casos nuevos de cáncer de próstata diagnosticados cada año y la mortalidad de la enfermedad solo la supera el cáncer pulmonar.

35 Unos \$2 billones estimados se consumen actualmente a nivel mundial en radiación quirúrgica y fármacos como tratamientos para cáncer de próstata.

Actualmente no hay ninguna terapia eficaz para cáncer de próstata recurrente, metastásica, independiente de andrógeno.

40 Los agentes nuevos que permiten la visualización rápida de cáncer de próstata y objetivo específico de este tejido canceroso para uso terapéutico se necesitan actualmente.

[0005] El antígeno de membrana específico de próstata humana (PSMA), conocido también como folato hidrolasa I (FOLH1) es una transmembrana, 750 glicoproteína tipo II de aminoácido que es principalmente expresada en el epitelio de tejido de próstata de humano normal, pero se sobregula en cáncer de próstata, incluyendo la enfermedad metastásica.

45 PSMA es una exopeptidasa única con reactividad hacia folatos poli-gamma-glutamados, capaces de eliminar consecutivamente los terminales de poli-gamma-glutamil.

Ya que el PSMA se expresa en prácticamente todos los cánceres de próstata y su expresión posteriormente aumentado en carcinomas pobremente diferenciados, metastásicos y refractarios de hormona, es un objetivo muy atractivo para la formación de imágenes y terapia de próstata.

50 El desarrollo de ligandos que interactúan con PSMA y llevan radionúclidos apropiados, por lo tanto, puede proporcionar un método prometedor y nuevo para la detección, tratamiento y gestión del cáncer de próstata.

[0006] La forma radioinmunoconjugada del anticuerpo monoclonal anti-PSMA (mAb) 7E11, conocida como la exploración PROSTASCINT actualmente se usa para diagnosticar metástasis y recurrencia de cáncer de próstata.

55 Más recientemente, los anticuerpos monoclonales que enlazan con el dominio extracelular de PSMA y tienen un radionúclido demostraron acumularse en los modelos de tumor de próstata positiva de PSMA en animales.

Sin embargo, el diagnóstico y detección tumoral usando anticuerpos monoclonales ha sido limitado por la permeabilidad baja del anticuerpo monoclonal en el tumor sólido.

60 La detección tumoral usando compuestos radiofarmacéuticos de bajo peso molecular, por lo tanto, promete y se están explorando como diagnóstico potencial y alternativas radioterapéuticas para radioconjugados de anticuerpos monoclonales.

[0007] El objetivo selectivo de células cancerosas con radiofármacos, bien para la formación de imágenes o fines terapéuticos es desafiante.

Una variedad de radionúclidos se conocen por ser útiles para la radioformación de imágenes o radioterapia cancerosa, con ^{111}In , ^{90}Y , ^{68}Ga , ^{177}Lu , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{123}I y ^{131}I . Recientemente se ha demostrado que algunos compuestos con un elemento de reconocimiento glutamato-urea-glutamato (GUG) o una glutamato-urea-lisina (GUL) enlazado a una exposición de complejo de radionúclido de alta afinidad para PSMA. De manera importante, los presentes inventores descubrieron que la afección del conjugado GUL-radionúclido y conjugado GUG-radionúclido depende al menos en parte de la naturaleza química y tamaño del enlazador o separador que junta el grupo GUL o GUG al complejo de radionúclido.

[0008] La WO 2008/058192 A2 divulga heterodímeros de ácido glutámico que tienen propiedades de diagnóstico y terapéuticas, tales como el tratamiento de cáncer de próstata y otras enfermedades relacionadas con la inhibición de NAALADasa.

[0009] La presente invención focaliza en GUL-radiocomplejos o GUG-radiocomplejos que tienen uno o más grupos triazeno opcionalmente sustituidos como parte de un enlazador que conjuga los grupos GUL o GUG al radiocomplejo.

Más específicamente, la presente invención explora la actividad de función de estructura de tales enlaces basados en triazina, por ejemplo explorando la relación entre afinidad de enlace y longitud enlazadora al igual que la relación entre afinidad de enlace y la posición de la fracción de triazina sustituida opcionalmente tal como un grupo de piperazinil-triazina-p-aminobencilo en el enlazador, también se han descrito métodos para la sintetización de la triazina a base de radiofármacos, al igual que métodos para caracterización y para utilizar el GUL-radionúclido inventivo y conjugados GUG-radionúclidos para el diagnóstico y tratamiento contra el cáncer.

Resumen

[0010] La presente invención se refiere a compuestos con una fracción de objetivo de PSMA enlazada a un grupo quelante radionúclido al igual que complejos de radionúclido de los compuestos inventivos.

Más específicamente, la presente tecnología está focalizada en la síntesis y uso de compuestos que conforman la estructura general

[reconocimiento de PSMA motif]-enlazador-

[grupo quelante de radionúclido] y complejos de radionúclido de los compuestos inventivos.

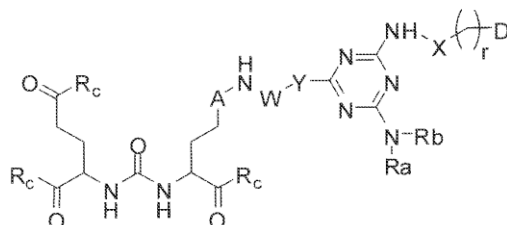
Como además se ha descrito abajo, los compuestos inventivos y sus complejos de radionúclido comprenden una fracción 1,3,5-triazina en el enlazador.

La incorporación del grupo 1,3,5-triazina tiene ventajas, ya que esta proporciona tres sitios de conexiones para el motivo de reconocimiento de PSMA y grupo quelante de radionúclido y también mejora las propiedades farmacocinéticas de los compuestos inventivos y sus complejos de radionúclido.

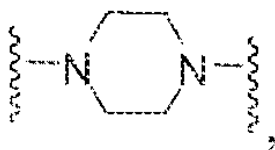
[0011] La invención también proporciona formulaciones farmacéuticamente aceptables de los compuestos inventivos y sus complejos de radionúclido.

Tales formulaciones son adecuadas para tratar una variedad de condiciones de la enfermedad sin limitación del cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer colorectal, cáncer cerebral, cáncer pulmonar, cáncer de hígado, cáncer endométrico, cáncer de huesos, cáncer ovárico, cáncer testicular, cáncer de piel, cáncer pancreático, cáncer uterino, cáncer cervical, cáncer de vejiga, cáncer esofágico, cáncer gástrico, cánceres de cabeza y cuello o cáncer de riñón.

[0012] Por lo tanto, en una forma de realización, se proporcionan compuestos que conforman la fórmula I y para estereoisómeros, tautómeros, profármacos, y sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de las mismas.



[0013] En la fórmula I, A es $(\text{CHR}^1)_m$ o $\text{C}(\text{O})$ y W es seleccionado del grupo que consiste en $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_p-$; $-\text{C}(\text{O})[-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}]_n-$; $-\text{[CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}]_n-(\text{CH}_2)_2-$; $-\text{C}(\text{O})-[\text{CH}(\text{R}^3)]_q-$; $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$; $-(\text{CH}_2)_m-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-$; $-(\text{CH}_2)_m-\text{S}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$; $-(\text{CH}_2)_m-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)_n-$ y $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}_a-(\text{CH}_2)_n-$. El sustituyente Y es seleccionado de $-\text{NH}-$, $-\text{NR}^2-$ o

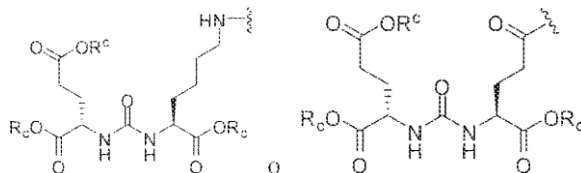


5 mientras X en la fórmula I es seleccionado de $-(C_1-C_{10})$ alquilen- (C_3-C_{10}) arileno, $-(C_3-C_{10})$ arileno, $-(C_3-C_{10})$ arileno- (C_1-C_{10}) alquilen-, fenileno, $-(C_1-C_{10})$ alquilen- (C_3-C_{10}) cicloalquilen-, $-(C_3-C_{10})$ cicloalquilen- o $-(C_3-C_{10})$ cicloalquilen- (C_1-C_{10}) alquilen-.

[0014] R^1 y R^2 en la fórmula I puede cada uno independientemente ser seleccionado de H, $-(C_1-C_{10})$ alquilo, $-C(O)-(C_1-C_{10})$ alquilo, bencilo, $-(C_3-C_{10})$ cicloalquilo o $-(C_3-C_{10})$ arilo.

10 Para compuestos de fórmula I, R_a y R_b son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, $-OH$ $-(C_1-C_{10})$ alquilo, $-[CH_2-CH_2-O]_n-(CH_2)_2-T$, $-C(O)-(C_1-C_{10})$ alquilo, $-(C_1-C_{10})$ alquilen- $C(O)-$, $-(C_1-C_{10})$ alquilen- $C(O)-Z$, bencilo, $-(C_3-C_{10})$ cicloalquilo, $-(C_3-C_{10})$ arilo- (C_1-C_{10}) alquilen-, $-(C_3-C_{10})$ arilo, halo- (C_1-C_{10}) alquilo, hidrox- (C_1-C_{10}) alquilo, $-NH-(C_1-C_{10})$ alquilo y $-(C_1-C_{10})$ alquilen- NR^dR^e o R^a y R^b con el nitrógeno al que estos están conectados forman un (C_3-C_6) -heteroarilo o (C_3-C_6) -heterocicloalquilo que puede además comprender uno o más heteroátomos
15 seleccionados de N, S, u O.

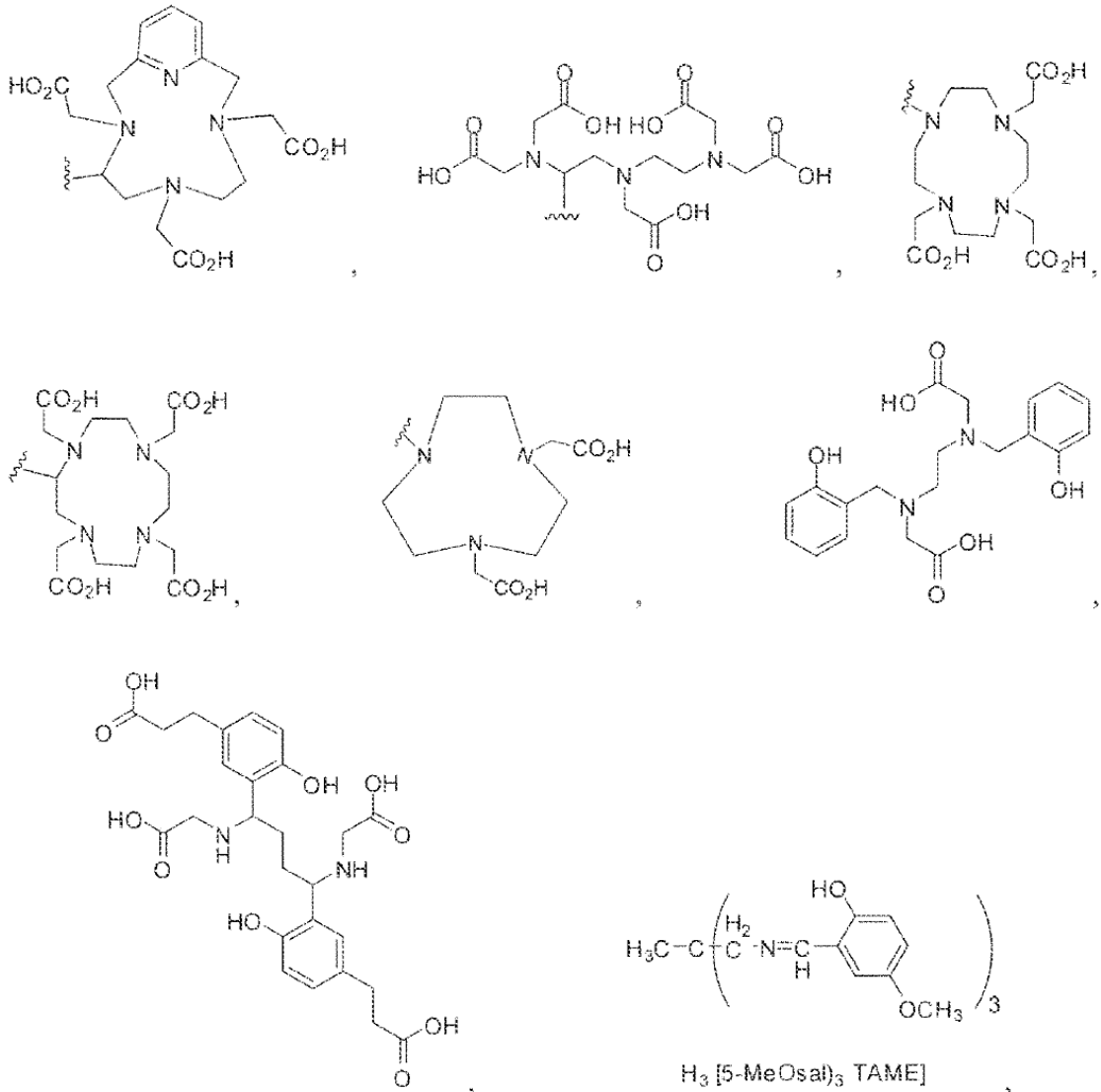
[0015] Z en la fórmula I se selecciona de $-OH$, $-O(C_1-C_{10})$ alquilo,



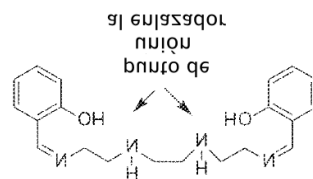
20 y R^c sustituyente se puede seleccionar de $-OH$, $-O(C_1-C_{10})$ alquilo, $-Obencilo$, $-O(C_3-C_{10})$ cicloalquilo, $-O(C_3-C_{10})$ arilo, $-O-(C_1-C_{10})$ alquilen- (C_3-C_{10}) arilo, o $-O-(C_1-C_{10})$ alquilen- (C_3-C_{10}) cicloalquilo.

[0016] Para compuestos de fórmula I, R^3 es seleccionado de H, halógeno, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_p-COOH$ o $-(CH_2)_p-NH_2$, sustituyente T es seleccionado de $-H$, $-OH$, $-COOH$, o $-NR^dR^e$ y R^d y R^e son independientemente seleccionados de H, enlace, $-OH$ $-(C_1-C_{10})$ alquilo o $-(C_3-C_{10})$ heteroaril- (C_1-C_{10}) alquilen-.

Subíndices m, n, p, q, t y r en la fórmula I son cada uno independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10; y el grupo D es seleccionado de



o

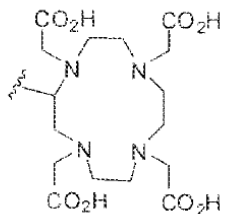


5

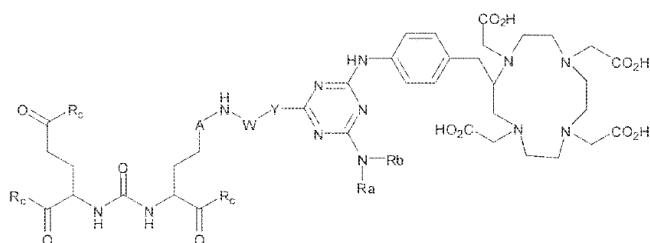
[0017] Cualquier alquilo, alquileno, arilo, arileno, heteroarilo, heteroarileno, cicloalquilo, cicloalquileno, heterocicloalquilo o heterocicloalquileno en la fórmula 1 es opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -(C₁-C₁₀)alquilo, -(C₁-C₁₀)haloalquilo, -(C₁-C₁₀) aminoalquilo, -(C₁-C₁₀)alquileno-COOH, -(C₁-C₁₀)hidroxialquilo, -OH halógeno, -NH₂, -COOH, -C(O)-(C₁-C₁₀)alquilo, -(C₁-C₁₀)alquileno-C(O)-, -(C₁-C₁₀)alquileno-C(O)-X, -NH-(C₁-C₁₀)alquilo y -(C₁-C₁₀)alquileno-NR_DRe- y -NR_DRe.

10

Conforme a estas definiciones, para ciertos compuestos de fórmula I, X es fenileno, r es 1 y D es

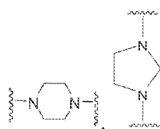


5 [0018] La presente invención también proporciona compuestos que conforman la fórmula II, para estereoisómeros, tautómeros, profármacos y sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos, y a sus formulaciones farmacéuticamente aceptables como tratamientos para tratar varios estados de la enfermedad asociados a la proliferación descontrolada de células.

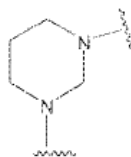


10 [0019] En la fórmula II, A es $(\text{CHR}^1)_m$ o $\text{C}(\text{O})$ y sustituyente W es seleccionado del grupo que consiste en $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_p-$; $-\text{C}(\text{O})[-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}]_n-$, $-\text{[CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}]_n-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{C}(\text{O})-[\text{CH}(\text{R}^3)]_q-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{S}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)_n-$ y $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}_a-(\text{CH}_2)_n-$.

[0020] Grupo Y en la fórmula II es seleccionado de $-\text{NH}-$, $-\text{NR}_2-$,



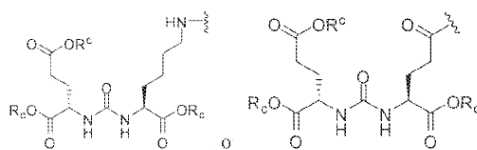
15 o



20 mientras variables R^1 y R^2 son cada una independientemente seleccionadas de H, $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ alquilo, $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ alquilo, bencilo, $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ cicloalquilo o $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ arilo.

25 [0021] En la fórmula II, R^a y R^b son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, $-\text{OH}$ $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ alquilo, $-\text{[CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}]_n-(\text{CH}_2)_2-\text{T}$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ alquilo, $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ alquileno- $\text{C}(\text{O})-$, $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ alquileno- $\text{C}(\text{O})-\text{Z}$, bencilo, $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ cicloalquilo, $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ arilo- $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ alquileno, $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ arilo, halo- $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ alquilo, hidroxio- $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ alquilo, $-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ alquilo y $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ alquileno- NR^dR^e .
Alternativamente, R^a y R^b con el nitrógeno al que estos están conectados forman un (C_3-C_6) -heteroarilo o (C_3-C_6) -heterocicloalquilo que puede además comprender uno o más heteroátomos seleccionados de N, S, u O.

30 [0022] Z en la fórmula II es seleccionado de $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ alquilo,



y R_c sustituyente es seleccionada de -OH, $-O(C_1-C_{10})$ alquilo, -Obencilo, $-O(C_3-C_{10})$ cicloalquilo, $-O(C_3-C_{10})$ arilo, $-O(C_1-C_{10})$ alquileno- (C_3-C_{10}) arilo o $-O(C_1-C_{10})$ alquileno- (C_3-C_{10}) cicloalquilo.

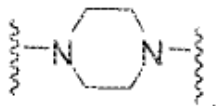
5

[0023] Para compuestos de fórmula II R^3 es seleccionada de H, halógeno, -OH, $-NH_2$, $-(CH_2)_p-COOH$, o $-(CH_2)_p-NH_2$, T es seleccionado de -H, -OH, -COOH, o NR^dR^e y cada uno de R^d y R^e son independientemente seleccionados de H, enlace, -OH $-(C_1-C_{10})$ alquilo o $-(C_3-C_{10})$ heteroaril- (C_1-C_{10}) alquileno.

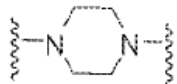
[0024] Cualquier alquilo, alquileno, arilo, arileno, heteroarilo, heteroarileno, cicloalquilo, cicloalquileno, heterocicloalquilo o heterocicloalquileno en la fórmula II puede ser opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-(C_1-C_{10})$ alquilo, $-(C_1-C_{10})$ haloalquilo, $-(C_1-C_{10})$ aminoalquilo, $-(C_1-C_{10})$ alquileno-COOH, $-(C_1-C_{10})$ hidroxialquilo, $-NH_2$, -COOH, $-C(O)-(C_1-C_{10})$ alquilo, $-(C_1-C_{10})$ alquileno-C(O)-, $-(C_1-C_{10})$ alquileno-C(O)-X, $-NH(C_1-C_{10})$ alquilo y $-(C_1-C_{10})$ alquileno- NR^dR^e - y $-NR^dR^e$ y subíndices m, n, p, q, t y x son cada uno independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10;

15

[0025] Para ciertos compuestos de fórmula II A es $(CH_2)_m$, W es $-C(O)-(CH_2)_p-$ y Y es -NH- o



En una forma de realización, A es $(CH_2)_2$, W es $-C(O)-(CH_2)_7-$ o $-C(O)-(CH_2)_{10}-$ y Y es



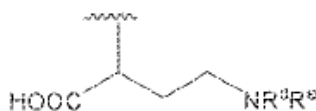
20

con R^a y R^b cada uno independientemente siendo hidrógeno o metilo y R^c sustituyente es -OH.

[0026] En una forma de realización, R^a y R^b con el nitrógeno al que estos están conectados forman un (C_3-C_6) -heterocicloalquilo, por ejemplo, un grupo seleccionado de piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, isotiazolidina, isooxazolidina, pirrolidina, imidazolidina, tiazolidina, oxazolidina o ácido 4-(piperidin-4-il)butanoico.

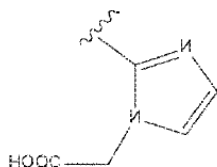
25

[0027] Para ciertos otros compuestos de fórmula II, R^a es -H y R^b es



30

con grupos R^d y R^e cada uno independientemente siendo un $-(C_3-C_{10})$ heteroaril- (C_1-C_{10}) alquileno, tal como



[0028] También se incluyen en la presente tecnología complejos metálicos que comprenden un radionúclido y un compuesto según la fórmula I o fórmula II. El radionúclido usado es seleccionado del grupo que consiste en ^{111}In , ^{90}Y , ^{68}Ga , ^{64}Cu , ^{153}Gd , ^{155}Gd , ^{157}Gd , ^{59}Fe , ^{225}Ac , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{55}Co , ^{67}Cu , ^{165}Dy , ^{166}Ho , ^{192}Ir , ^{223}Ra , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{105}Rh , ^{212}Pb , ^{213}Pb , ^{149}Tb , ^{227}Th , ^{153}Sm , ^{89}Sr , ^{117m}Sn , ^{169}Yb , ^{90}Y , ^{96}Y , ^{89}Zr y ^{177}Lu .

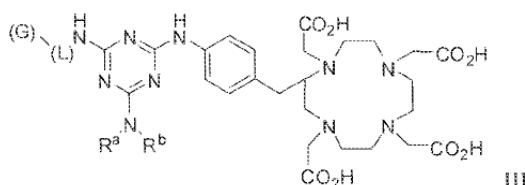
35

[0029] La presente invención también proporciona una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, tautómero o profármaco de un compuesto de fórmula I o una fórmula II al igual que los complejos de radionúclido de compuestos de la fórmula I o fórmula II.

40

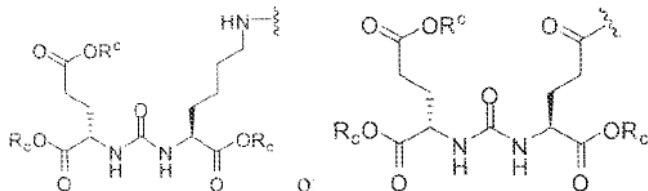
[0030] Los complejos de radionúclido de compuestos de fórmula I o II y sus formulaciones farmacéuticas son útiles para obtener imágenes radiográficas o para tratar un número de enfermedades y condiciones, que incluyen pero no de forma limitada cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer cerebral, cáncer pulmonar, cáncer de hígado, cáncer endométrico, cáncer de huesos, cáncer ovárico o cáncer de riñón.

5 [0031] En una forma de realización, la invención proporciona un método para obtener una imagen radiográfica de uno o más tejidos que expresan antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA) por (a) contacto con uno o más tejidos que expresan PSMA con un complejo metálico que comprende un radionúclido y un compuesto según la fórmula III

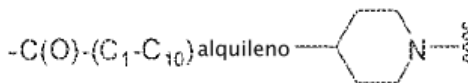


10 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma; y (b) registro de una imagen radiográfica de uno o más tejidos.

[0032] Conforme a esta metodología, la variable G en la fórmula III es



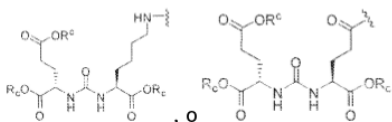
15 L se selecciona de -NH-(C₁-C₁₀)alqueno-, -NH-(C₁-C₁₀)alqueno-C(O)-, -C(O)-(C₁-C₁₀)alqueno-, -C(O)-(C₁-C₁₀)alqueno-C(O)- o



20 y R^a y R^b son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, -OH -(C₁-C₁₀)alquilo, -[CH₂-CH₂-O]_n-(CH₂)₂-T, -C(O)-(C₁-C₁₀)alquilo, -(C₁-C₁₀)alqueno-C(O)-, -(C₁-C₁₀)alqueno-C(O)-Z, bencilo, -(C₃-C₁₀)cicloalquilo, -(C₃-C₁₀)arilo-(C₁-C₁₀)alqueno, -(C₃-C₁₀)arilo, halo-(C₁-C₁₀)alquilo, hidroxil-(C₁-C₁₀)alquilo, -NH-(C₁-C₁₀)alquilo y -(C₁-C₁₀)alqueno-NR^dR^e-.

25 [0033] Para ciertos compuestos de fórmula III R^a y R^b con el nitrógeno al que estos están conectados forman un (C₃-C₆)-heteroarilo o (C₃-C₆)-heterocicloalquilo que pueden además comprender uno o más heteroátomos seleccionados de N, S u O.

[0034] Sustituyente Z en la fórmula III es seleccionado de -OH, -O(C₁-C₁₀)alquilo,



30 los sustituyentes R^d y R^e son cada uno independientemente seleccionados de H, enlace, -OH -(C₁-C₁₀)alquilo o -(C₃-C₁₀)heteroaril-(C₁-C₁₀)alqueno y el subíndice n es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3,4, 5, 6, 7,8 9 o 10.

35 [0035] Conforme a una forma de realización, como se ha indicado anteriormente, la invención proporciona un complejo de radionúclido de compuestos de la fórmula 1 o fórmula II como tratamientos para tratar un sujeto diagnosticado con cáncer por ejemplo cáncer de próstata.

40 El tratamiento según la metodología inventiva se efectúa por la administración a un sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un complejo de unión de antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA) que comprende un enlazador de triazinileno y es capaz de ser retenido en un tejido de tumor expresión de PSMA durante un espacio de tiempo más largo que el tejido de expresión no PSMA.

Breve descripción de los dibujos

[0036]

La Figura 1 ilustra la biodistribución de tejido del complejo ^{177}Lu de ácido (2S)-2-(3-(1-carboxi-5-(11-(4-(4-((2-(2-carboxietoxi)etoxi)etil)amino)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,1,0-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazina-2-il)piperazina-1-il)undecanamido)pentil)ureido)pentanedioico según la presente invención en los ratones de xenoinjerto LNCaP.

La Figura 2 ilustra la biodistribución de tejido del complejo ^{177}Lu de ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(11-(4-(4-(piperidin-1-il)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazina-2-il)piperazina-1-il)undecanamido)pentil)ureido)pentanedioico según la presente invención en los ratones de xenoinjerto LNCaP.

La Figura 3 ilustra biodistribución de tejido del complejo ^{177}Lu de ácido (21S, 25S)-8,15,23-trioxo-1-(4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-2-il)metil)fenilamino)-1thioxo-2,7,16,22,24-pentaazaheptacosano-21,25,27-tricarboxilic usado como un control en los ratones de xenoinjerto LNCaP.

La Figura 4 ilustra la biodistribución de tejido del complejo ^{177}Lu de ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(11-(4-(4-(dimethi)amino)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazina-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)pentil)ureido)pentanedioico según la presente invención en los ratones de xenoinjerto LNCaP.

La Figura 5 ilustra la inhibición in vivo del crecimiento del tumor LNCaP por el complejo ^{177}Lu de (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(11-(4-(4-(dimetilamino)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)pentil)ureido)pentanedioicácido.

La Figura 6 ilustra una imagen radiográfica obtenida por la administración a un sujeto con cáncer de próstata de un complejo ^{68}Ga de ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(11-(4-(4-(dimetilamino)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)pentil)ureido)pentanedioico.

Descripción detallada

[0037] Hay dos categorías de radiofármacos: (i) aquellos con distribución biológica determinada estrictamente por flujo sanguíneo, o perfusión, y que dirigen sistemas de alta capacidad tal como filtración glomerular, fagocitosis, aclaramiento de hepatocito y absorción de hueso y (ii) aquellos con distribución determinada por interacciones de unión al receptor o enzimática específica, que son sitios de capacidad baja.

Los radiofármacos según la fórmula I o fórmula II pertenecen a la segunda categoría y se sintetizan por la conjugación del complejo de coordinación de radionúclido a una molécula activa biológicamente selectiva para proteína de PSMA utilizando un enlazador que tiene una fracción de triazina.

[0038] Los términos "enlazador", "separador", "grupo enlazador" o "grupo separador" se usan de forma intercambiable en este documento y se refieren a un grupo que separa la distancia entre otros dos grupos identificados, o que los "separa".

El enlazador o separador puede ser un enlace, un grupo orgánico o un grupo inorgánico o átomo.

[0039] En algunas formas de realización, el enlazador o separador es un (C₁-C₁₅)alquileo, un (C₂-C₁₅)alquilenilo sustituido opcionalmente, un grupo (C₂-C₁₅)alquilenilo, un -C(O)-(C₁-C₁₅)alquileo-, un -C(O)-(C₃-C₁₅)arileno-(C₁-C₁₅)alquileo-, -W-Y-(C₃-C₁₅)heteroarileno-NH-X-(CH₂)_r- o a-C(O)-(C₁-C₁₅)alquileo-Y-(C₃-C₁₅)heteroarileno-NH-X-, donde las variables "W", "X" y "Y" además se describen abajo.

Los grupos de sustituyente ilustrativos incluyen sin limitación grupos carboxilo, carboxilato, grupos hidroxilo y grupos amino (NR^aR^b).

Para ciertas formas de realización, el grupo (C₁-C₁₅)alquileo en el enlazador anteriormente descrito se puede sustituir por un (C₁-C₁₅)poliol, por ejemplo, una fracción polietilenglicol (PEG).

Enlazador ejemplar o grupos separadores son ilustrados sin limitación en toda la especificación y ejemplos prácticos.

[0040] Por conveniencia, determinados términos empleados aquí y en las reivindicaciones anexas se definen aquí.

[0041] Como se utiliza en este caso, los expertos en la técnica entenderán "aproximadamente" y variará hasta cierto punto dependiendo del contexto donde se use.

Si hay usos del término que no están claros para los expertos en la técnica, dado el contexto donde se usa, "aproximadamente" significará hasta más o menos el 10% del término en particular.

[0042] Las formas de realización, descritas ilustrativamente aquí pueden adecuadamente ser practicadas en ausencia de cualquier elemento o elementos, limitación o limitaciones, no específicamente descritas aquí. Así, por ejemplo, los términos "comprende", "incluye", "contiene", etc. se deben leer de forma extensa y sin limitación.

5 Adicionalmente, los términos y expresiones empleados aquí han sido usados como términos de descripción y no de limitación, y no hay intención de excluir cualquier equivalente de las características mostradas y descritas o partes de la mismas en el uso de tales términos y expresiones, pero se reconoce que varias modificaciones son posibles dentro del campo de la tecnología reivindicada.

10 Adicionalmente, la frase "consiste esencialmente en" se entenderá que incluye aquellos elementos específicamente nombrados y aquellos elementos adicionales que materialmente no afectan a las características básicas y nuevas de la tecnología reivindicada.

La frase "consiste en" excluye cualquier elemento no específico.

15 [0043] El uso de los términos "un" y "una" y "el" y referentes similares en el contexto de la descripción de los elementos (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) se debe interpretar que incluyen el singular y el plural, a menos que se indique lo contrario aquí o se contradiga claramente en el contexto.

20 [0044] Los términos "grupo lipofílico" y "fracción lipofílica" como se utilizan en este caso se refieren a un grupo, fracción o sustituyente que tiene una afinidad superior para ambientes no polares o no acuosos frente a ambientes no polares o no acuosos.

Por ejemplo, el diccionario en línea Merriam Webster define "lipofílico" como "con afinidad a los lípidos (como grasas)". "Las fracciones lipofílicas ilustrativas incluyen radicales de hidrocarburo alifáticos, por ejemplo, radicales alquilo, radicales de hidrocarburo aromático y radicales de acilo de cadena larga; todos estos tienen lipofilicidad en aumento, ya que aumenta el número de carbonos de constituyente.

25 En general, la adición de una fracción lipofílica a un compuesto particular aumentará la afinidad del compuesto para octanol en el protocolo de determinación de coeficiente de partición octanol/agua; este protocolo se puede utilizar para medir una (lipofilicidad) hidrofobicidad relativa al compuesto e hidrofiliicidad.

30 [0045] El término "ligando" se refiere a unas especies que interactúan de alguna forma con otras especies.

En un ejemplo, un ligando puede ser una base Lewis que es capaz de formar un enlace coordinado con un ácido Lewis.

En otros ejemplos, un ligando es una especie, frecuentemente orgánica, que forma un complejo de coordinación con un ión metálico.

35 En la bioquímica y farmacología, un ligando es una sustancia (normalmente una molécula pequeña), que forma un complejo con una biomolécula para servir para un fin biológico.

En un sentido más limitado, un ligando es una molécula de activación de señal, que se une a un sitio en una proteína diana.

La unión se produce por fuerzas intermoleculares, tales como enlaces iónicos, enlaces de hidrógeno y fuerzas van der Waals.

40 [0046] El término "agente quelante" se refiere a una molécula, frecuentemente una orgánica y frecuentemente una base de Lewis, con dos o más pares de electrón no compartidos disponibles para donación a un ión metálico.

El ión metálico se coordina normalmente por dos o más pares electrónicos al agente quelante.

45 Los términos, "agente quelante bidentado", "agente quelante tridentado" y "agente quelante tetradentado" se reconocen en la técnica y se refieren a agentes quelantes con, respectivamente, dos, tres y cuatro pares electrónicos disponibles fácilmente para donación simultánea a un ión metálico coordinados por el agente quelante.

50 Normalmente, los pares electrónicos de un agente quelante forman enlaces coordinados con un ión de metal único; sin embargo, en ejemplos determinados, un agente quelante puede formar enlaces coordinados con más de un ión metálico, con una variedad de la unión de modos que son posibles.

55 [0047] El término "coordinación" se refiere a una interacción donde un donador de par multi-electrón enlaza coordinadamente (es "coordinado") a un ión metálico.

[0048] El término radionúclido se refiere a un átomo con un núcleo inestable, que es un núcleo caracterizado por el hecho de que la energía en exceso disponible para ser impartida bien a una partícula de radiación recién creada en el núcleo o a un electrón atómico.

60 El radionúclido puede sufrir un decaimiento radioactivo y en el proceso emite partículas de ionización subatómica.

Ilustrativas de partículas de ionización subatómica sin limitación son partículas alfa (α), partícula beta (β) y rayos gamma (γ).

Los radionúclidos ejemplares incluyen sin limitación elementos de las series de lantánido, series actínidas al igual que radioisotopos de metales de transición.

Los radionúclidos ilustrativos pueden incluir, pero de forma no limitativa ^{111}In , ^{90}Y , ^{68}Ga , ^{64}Cu , ^{153}Gd , ^{155}Gd , ^{157}Gd , ^{59}Fe , ^{225}Ac , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{55}Co , ^{67}Cu , ^{165}Dy , ^{166}Ho , ^{192}Ir , ^{223}Ra , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{105}Rh , ^{212}Pb , ^{213}Pb , ^{149}Tb , ^{227}Th , ^{153}Sm , ^{89}Sr , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{169}Yb , ^{90}Y , ^{85}Y , ^{89}Zr y ^{177}Lu .

Sin embargo, el término no está limitado a estos cuatro radionúclidos.

5

[0049] Fmoc es una abreviatura para el grupo químico: fluorenilmetiloxicarbonilo.

10

[0050] Las frases "cantidad efectiva" o "cantidad efectiva terapéuticamente" como se utilizan en este caso significan que la cantidad de un compuesto, material o composición que comprende un compuesto de la invención, u otra sustancia activa que es eficaz para producir algún efecto terapéutico deseado en al menos una sub-población de células en un animal a una proporción de beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico.

15

Una cantidad terapéuticamente eficaz respecto a un compuesto de la invención significa que la cantidad de agente terapéutico solo o en combinación con otras terapias proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o prevención de una enfermedad.

Usado en conexión con un compuesto de la invención, el término puede abarcar una cantidad que mejora la terapia en general, reduce o evita síntomas o causas de la enfermedad, o mejora la eficacia terapéutica de o sinergias con otro agente terapéutico.

20

[0051] Como se utiliza en este caso, los términos "tratar" o "tratamiento" se destinan a abarcar también el diagnóstico, profilaxis, terapia y polimerización.

El paciente que recibe este tratamiento es cualquier animal en la necesidad, con primates, en particular seres humanos, y otros mamíferos tales como equinos, ganado bovino, cerdo y oveja; y aves y animales domésticos en general.

25

[0052] La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea aquí para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del campo de decisión médica de sonido, adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, correspondiente con una proporción de beneficio/riesgo razonable.

30

[0053] La frase "portador farmacéuticamente aceptable" como se utiliza en este caso significa un material farmacéuticamente aceptable, composición o vehículo, tal como un líquido o relleno sólido, diluyente, excipiente o material de encapsulación de solvente, implicado en el soporte o transporte del compuesto sujeto de un órgano o parte del cuerpo a otro órgano o parte del cuerpo.

35

Cada portador debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no injurioso para el paciente.

40

Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa y sus derivados, tal como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tal como manteca de cacao y ceras de supositorio; (9) aceites, tal como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de alazor, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tal como propilenglicol; (11) polioles, tal como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tal como oleato etilo y laurato etilo; (13) agar; (14) agentes de tampón, tal como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido alginico; (16) agua sin pirógeno; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones tamponadas de pH; (21) poliésteres, policarbonatos y/o polianhídridos; y (22) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

45

50

[0054] Una "sal farmacéuticamente aceptable" es un ácido farmacéuticamente aceptable orgánico o inorgánico o sal de base de un compuesto de la invención.

55

Sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen, por ejemplo, sales de metal alcalino, sales alcalinotérreas, sales amónicas, sales hidrosolubles e insolubles en agua, tal como el acetato, amonato (4,4-diaminostilbeno-2,2 -disulfonato), bencenosulfonato, benzonato, bicarbonato, bisulfato, bitrarrado, borato, bromuro, butirato, calcio, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, clavulariato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicollilarsanilato, hexafluorofosfato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloreuro, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrate, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de n-metilglucamina, 3-hidroxi-2-naftoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato (1,1-metano-bis-2-hidroxi-3-naftoato; einbonato), pantotenato, fosfato/difosfato, picrato, poligalacturonato, propionato, p-toluenosulfonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, suramato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietiodida y sales de valerato.

60

Una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura.

En este caso, la sal farmacéuticamente aceptable puede tener contraiones múltiples.

Así, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.

65

- 5 [0055] Las frases "administración parenteral" y "administrado parenteralmente" como se utilizan en este caso significan modos de administración además de la administración enteral y tópica, normalmente por inyección e incluye, sin limitación, inyección e infusión intravenosa intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaco, intradérmico, intraperitoneal, transtraqueal, subcutáneo, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoideo, intraespinal e intraesternal.
- 10 [0056] Las frases "administración sistémica", "administrado sistémicamente", "administración periférica" y "administrado periferalmente" como se utilizan en este caso significan la administración de un compuesto, fármaco u otro material diferente del directamente en el sistema nervioso central, de manera que este entra en el sistema del paciente y, así, está sujeto al metabolismo y otro tipo de procesos, por ejemplo, administración subcutánea.
- 15 [0057] Un "paciente" incluye un animal, tal como un humano, vaca, caballo, oveja, cordero, cerdo, pollo, pavo, codorniz, gato, perro, ratón, rata, conejo o cobaya.
El animal puede ser un mamífero tal como un no primate y un primate (por ejemplo, mono y humano).
En una forma de realización, un paciente es un humano, tal como un bebé humano, niño, adolescente o adulto.
- 20 [0058] El término "profármaco" se refiere a un precursor de un fármaco que es un compuesto que tras la administración a un paciente, debe sufrir la conversión química por procesos metabólicos antes de volverse un agente farmacológico activo.
Los profármacos ilustrativos de compuestos conforme a fórmula I son ésteres, preferiblemente ésteres alquílicos o ésteres de ácido graso.
- 25 [0059] El término "heteroátomo" se refiere a un átomo de cualquier elemento diferente del carbono o hidrógeno.
Los heteroátomos ilustrativos incluyen boro, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre y selenio.
- 30 [0060] En general, "sustituido" se refiere a un alquilo, alquileo, alqueno, alqueni, alqueni, alquina, alquileo, arilo, arileno, cicloalquilo o grupo de cicloalquileo, tal y como se define debajo donde uno o más enlaces a un átomo de hidrógeno contenidos en estos se sustituyen por un enlace para átomos no hidrógeno o no carbono.
Los grupos sustituidos también incluyen grupos donde uno o más enlaces a un átomo de carbono(s) o hidrógeno(s) se sustituyen por uno o más enlaces, con enlaces dobles o triples, a un heteroátomo.
Así, un grupo sustituido será sustituido con uno o más sustituyentes, a menos que se especifique lo contrario.
En algunas formas de realización, un grupo sustituido se sustituye con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sustituyentes.
Los ejemplos de grupos sustituyentes incluyen: halógenos (es decir, F, Cl, Br e I); hidroxilos; alcoxi, alquenoxi, alquinoxi, ariloxi, aralquiloxi, heterociciloxi y grupos heterocicilalkoxi; carbonilos (oxo); carboxilos; ésteres; uretanos; oximas; hidroxilaminas; alcoxiaminas; aralcoxiaminas; tiolos; sulfuros; sulfóxidos; sulfonas; sulfonilos; sulfonamidas; aminas; n-óxidos; hidrazinas; hidrazidas; hidrazonas; azidas; amidas; ureas; amidinas; guanidinas; enaminas; imidas; isocianatos; isotiocianatos; cianatos; tiocianatos; iminas; grupos nitro; nitrilos (es decir, CN), haloalquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo y similar.
- 35 [0061] Los grupos alquilo incluyen cadena lineal y grupos alquilo de cadena ramificada con de 1 a 12 átomos de carbono y típicamente de 1 a 10 carbonos o, en algunas formas de realización, de 1 a 8, 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono.
Los ejemplos de grupos alquilo de cadena lineal incluyen grupos tal como metilo, etílico, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexil, n-heptilo y grupos de n-octilo.
Los ejemplos de grupos alquilo ramificados incluyen, pero de forma no limitativa, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, neopentilo, isopentilo y grupos 2,2-dimetilpropil.
Los grupos alquilo pueden ser sustituidos o no sustituidos.
A menos que el número de carbonos especifique lo contrario, "alquilo menor" se refiere a un grupo alquilo, tal como se ha definido anteriormente, pero que tiene de uno a aproximadamente diez carbonos, alternativamente de uno a aproximadamente seis átomos de carbono en su estructura de esqueleto.
Asimismo, "alqueno menor" y "alqueni menor" tienen longitudes de cadena similar.
- 40 [0062] Los términos "alquileo" y "alquileo sustituido" se refieren a alquilo bivalente y alquilo sustituido bivalente, respectivamente.
Los ejemplos de alquileo incluyen sin limitación, etileno (-CH₂-CH₂-). "alquileo opcionalmente sustituido" se refiere a alquileo o alquileo sustituido.
- 45 [0063] El término "alquilcarbonilo" o "alquilenocarbonil" indica unos grupos -(C₁-C₈)alquil-C(O)- o -C(O)-(C₁-C₈)alquil- donde al menos uno de los metilenos en el grupo alquilo C₁-C₈ se sustituye con un C(O) grupo.
Los ejemplos representativos incluyen, pero de forma no limitativa, acetilo, propionil y grupo CH₃(CH₂)₂C(O)- o -H₂(CH₂)₂C(O)-.
- 50
- 55
- 60

[0064] Los términos "alquilo cíclico" o "cicloalquilo" se refiere a unos grupos alquilo cíclicos no-aromáticos saturados o parcialmente saturados de 3 a 14 átomos de carbono y ningún heteroátomos de anillo y con un anillo único o anillos múltiples con sistemas de anillo fusionados y conectados.

Los grupos de cicloalquilo se pueden sustituir o no sustituir.

5 El cicloalquilo o grupos alquilo cíclicos incluyen mono-, bi- o grupos alquilo tricíclicos con de 3 a 14 átomos de carbono en el anillo(s) o, en algunas formas de realización, 3 a 12, 3 a 10, 3 a 8, o 3 a 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono.

Los grupos de cicloalquilo monocíclico ilustrativo incluyen, pero no de forma limitativa, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y grupos de ciclooctilo.

10 Sistemas de anillo bi y tricíclico incluyen ambos grupos de cicloalquilo conectados y anillos fusionados, tales como, pero no limitados a biciclo[2.1.1]hexano, adamantilo, decalinilo y similar.

[0065] Un "cicloalquilenos" es un grupo alquilo de ciclo no-aromático saturado bivalente o parcialmente saturado con 3 a 14 átomos de carbono y ningún heteroátomo anular.

15 [0066] Los grupos de alqueno incluyen cadena recta y ramificada y grupos de cicloalquilo tal como se ha definido anteriormente, excepto que al menos un enlace doble existe entre dos átomos de carbono.

Así, los grupos de alqueno tienen de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en algunas formas de realización, de 2 a 10 átomos de carbono en otras formas de realización y de 2 a 8 átomos de carbono en otras formas de realización.

20 Los ejemplos incluyen, pero de forma no limitativa vinilo, alilo, $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$; $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, ciclohexenilo, ciclopentenilo, ciclohexadienilo, butadienilo, pentadienilo y hexadienilo, entre otros.

Los grupos de alqueno pueden ser sustituidos o no sustituidos.

25 Los grupos de alqueno sustituido representativos se pueden mono-sustituir o sustituir más de una vez, tal como, pero no limitados a mono-, di- o trisustituidos con sustituyentes tal como los enumerados arriba.

[0067] El término "alquilenos" se refiere a alqueno bivalente.

30 Los ejemplos de alquilenos incluyen sin limitación, etenileno ($\text{CH}=\text{CH}$) y todas las formas isoméricas, estereoisoméricas y conformacionales del mismo. "Alquilenos sustituido" se refiere a alqueno sustituido bivalente. "Alquilenos sustituido opcionalmente" se refiere a alquilenos o alquilenos sustituido.

[0068] "Alquina" o "alquinilo" se refiere a hidrocarburo insaturado de cadena recta y ramificada con el número indicado de átomos de carbono y al menos un enlace triple.

35 Los ejemplos de un grupo ($\text{C}_2\text{-C}_8$)alquinilo incluyen, pero de forma no limitativa, acetileno, propino, 1-butino, 2-butino, 1-pentino, 2-pentino, 1-hexino, 2-hexino, 3-hexino, 1-heptino, 2-heptino, 3-heptino, 1-octino, 2-octino, 3-octino y 4-octino.

Un grupo de alquinilo puede ser no sustituido u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe en el caso de abajo.

40 [0069] El término "alquilenos" se refiere a alquina bivalente. Los ejemplos de alquilenos incluyen sin limitación, etinileno, propinileno. "Alquinileno sustituido" se refiere a alquina sustituida bivalente.

45 [0070] Los grupos de arilo son hidrocarburos cíclicos aromáticos que no contienen heteroátomos.

Los grupos de arilo incluyen, sistemas de anillo monocíclico, bicíclico y policíclico.

Así, los grupos de arilo incluyen, pero de forma no limitativa fenilo, azulenilo, heptalenilo, bifenilenilo, indaceniilo, fluorenilo, fenantrenilo, trifenilenilo, pirenilo, naftaceniilo, chriseniilo, bifeniilo, antraceniilo, indenilo, indanilo, pentalenilo y grupos naftilo.

50 En algunas formas de realización, los grupos de arilo contienen 6-14 carbonos y en otros de 3 a 12 o incluso 3-10 átomos de carbono en las partes de anillo de los grupos.

El grupo de arilo incluye ambos grupos de arilo sustituidos y no sustituidos.

Los grupos de arilo sustituido se pueden mono-sustituir o sustituir más de una vez.

55 Por ejemplo, los grupos de arilo monosustituido incluyen, pero de forma no limitativa grupos fenilo o naftilo 2-, 3-, 4-, 5-, o 6-sustituido, que se puede sustituir con grupos sustituyentes tales como los enumerados arriba.

[0071] "Arileno" denota arilo bivalente y "arileno sustituido" se refiere a arilo sustituido bivalente. "Arileno opcionalmente sustituido" se refiere a arileno o arileno sustituido.

Ilustrativo del grupo de arileno es fenileno.

60 [0072] "Heterocicloalquilo" significa un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o policíclico no-aromático saturado o insaturado que tiene de 5 a 14 átomos donde de 1 a 3 átomos de carbono en el anillo se sustituyen por heteroátomos de O, S o N. Un heterocicloalquilo se fusiona opcionalmente con benzo o heteroarilo de 5-6 miembros anulares e incluye oxidado S o N, tal como sulfínulo, sulfonil y n-óxido de un nitrógeno anular terciario.

El punto de fijación del heterocicloalquilo anular está a un carbono o heteroátomo de manera que se retiene un anillo estable.

Los ejemplos de grupos de heterocicloalquilo incluyen sin limitación morfolino, tetrahidrofuranilo, dihidropiridinil, piperidinil, pirrolidinilo, piperaciril, dihidrobenzofurilo y dihidroindolilo.

5 [0073] "Heterocicloalquilo opcionalmente sustituido" denota heterocicloalquilo que se sustituye con 1 a 3 sustituyentes, por ejemplo, 1, 2 o 3 sustituyentes, unido a cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable, donde los sustituyentes son como se describe en este caso.

10 [0074] El término "cicloalquilo" se refiere a unos sistemas de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o policíclico, de 3 a 14 miembros, que son, bien saturados, insaturados o aromáticos.

El grupo cicloalquilo se puede unir vía cualquier átomo.

El cicloalquilo también contempla anillos fusionados donde el cicloalquilo se fusiona a un anillo o anillo de heteroanillo tal como se ha definido anteriormente.

15 Los ejemplos representativos de cicloalquilo incluyen, pero no de forma limitativa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Un grupo cicloalquilo puede ser no sustituido u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe en este caso abajo.

20 [0075] El término "cicloalquileno" se refiere a cicloalquileno bivalente.

El término "cicloalquileno opcionalmente sustituido" se refiere a cicloalquileno que se sustituye por 1 a 3 sustituyentes, por ejemplo, 1, 2 o 3 sustituyentes, unidos a cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable, donde los sustituyentes son como se describe en este caso.

25 [0076] El término "(C₃-C₁₄)aril-(C₁-C₆)alquileno" se refiere a un alquileno bivalente donde uno o más átomos de hidrógeno en el grupo alquileno C₁-C₆ se sustituye por un grupo de (C₃-C₁₄)arilo.

Los ejemplos de grupos (C₃-C₁₄)aril-(C₁-C₆)alquileno incluyen sin limitación 1-fenilbutileno, fenil-2-butileno, 1-fenil-2-metilpropileno, fenilmetileno, fenilpropileno y naftiltileno.

30 [0077] El término "(C₁-C₁₀)alquileno-(C₃-C₁₄)arileno" se refiere a un arileno bivalente donde uno o más átomos de hidrógeno en el C₃-C₁₄ arileno se sustituye por un grupo de (C₁-C₁₀)alquilo y donde uno de los hidrógenos del grupo alquilo se sustituye por otro grupo.

Los ejemplos de grupos "(C₁-C₁₀)alquileno-(C₃-C₁₄)arileno incluyen sin limitación butileno-4-fenileno, propileno-2-fenileno y 1-[2-metilpropileno] fenileno.

35 [0078] El término "(C₃-C₁₄)arileno-(C₁-C₁₀)alquileno" se refiere a un alquileno bivalente donde uno o más átomos de hidrógeno en el C₁-C₁₀ alquileno se sustituye por un grupo (C₃-C₁₄)arileno bivalente.

Ejemplar del grupo "(C₃-C₁₄)arileno-(C₁-C₁₀)alquileno incluye sin limitación fenileno-4-butileno, fenileno-2-butileno y fenileno-1-[2-metilpropileno].

40 [0079] Los grupos de aralquilo son grupos de alquilo tal como se ha definido anteriormente donde un hidrógeno o enlace de carbono de un grupo alquilo se sustituye con un enlace a un grupo de arilo tal como se ha definido anteriormente.

45 En algunas formas de realización, los grupos de aralquilo contienen 7 a 20 átomos de carbono, 7 a 14 átomos de carbono o 7 a 10 átomos de carbono.

[0080] "Heterociclilo" o heterocicloalquilo se refiere a compuestos de anillo aromáticos que contienen 3 o más miembros anulares, de los cuales uno o más átomos de carbono de anillo se sustituyen con un heteroátomo tal como, pero no limitado a N, O y S. En algunas formas de realización, los grupos de heterociclilo incluyen 3 a 20 miembros anulares, mientras que otros grupos de este tipo tienen 3 a 6, 3 a 12, o 3 a 15 miembros anulares.

50 Los grupos de heterociclilo abarcan sistemas anulares insaturados, parcialmente saturados y saturados, tal como, por ejemplo, grupos imidazolilo, imidazolinilo e imidazolidinilo.

Los grupos de heterociclilo se pueden sustituir o no sustituir.

55 Los grupos de heterociclilo incluyen, pero de forma no limitativa grupos aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrofuranilo, dioxolilo, furanilo, tiofenilo, pirrolil, pirrolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, pirazolilo, pirazolinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolil, tiazolilo, tiazolinilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piperidilo, piperaciril, morfínilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, oxatiano, dioxilo, ditiano, piranilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinil, pirazinilo, triazinilo, dihidropiridilo, dihidroditiinilo, dihidroditiinilo, homopiperazinil, quinuclidilo, indolil, indolinilo, isoindolil, azaindolilo (pirrolpiridil), indazolilo, indolizínilo, benzotriazolil, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenil, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzoxazinil, benzoditiinilo, benzoxatiinilo, benzotiazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, pirazolopiridilo, imidazopiridilo (azabenzimidazolil), triazolopiridilo, isoxazolopiridilo, purínilo, xantínilo, adenínilo, guanínilo, quinoleínilo, isoquinoleínilo, quinolizínilo, quinoxalínilo, quinazolínilo, cinnolínilo, ftalazinil, naftiridinilo, pteridinilo, tianaftalenilo, dihidrobenzotiazinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroindolilo, dihidrobenzodioxinilo, tetrahidroindolilo, tetrahidroindazolilo,

tetrahidrobenzimidazolilo, tetrahidrobenzotriazolilo, tetrahidropirrolpiridilo, tetrahidropirazolopiridilo, tetrahidroimidazopiridilo, tetrahidrotriazolopiridilo y tetrahidroquinolinilo.

Grupos de heterociclilo se pueden sustituir o no sustituir.

5 Los grupos de heterociclilo sustituido representativo se pueden mono-sustituir o sustituir más del una vez, tal como, pero no limitados a grupos de piridilo o morfinilo, que son 2-, 3-, 4-, 5- o 6-sustituidos o disustituidos con varios sustituyentes tal como los enumerados arriba.

10 [0081] Los grupos de heteroarilo son compuestos anulares aromáticos que contienen 5 o más miembros anulares, de los cuales, uno o más átomos de carbono de anillo se sustituyen con heteroátomo tal como, pero no limitado a N, O y S. Los grupos de heteroarilo se pueden sustituir o no sustituir.

15 Los grupos de heteroarilo incluyen, pero de forma no limitativa, grupos tal como grupos pirrolil, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolil, tiazolilo, piridilo, piridazinil, pirimidinilo, pirazinilo, tiofenilo, benzotiofenil, furanilo, benzofuranilo, indolil, azaindolilo (pirrolpiridil), indazolilo, benzimidazolilo, imidazopiridilo (azabenzimidazolil), pirazolopiridilo, triazolopiridilo, benzotriazolil benzoxazolilo, berizotiazolilo, benzotiadiazolilo, imidazopiridilo, isoxazolopiridilo, tianaftalenilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinoleinilo, isoquinoleinilo, tetrahidroquinolinilo, quinoxalinilo y quinazolinilo.

[0082] El término "alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo con el número indicado de átomos de carbono.

20 Por ejemplo, un grupo (C₁-C₁₀)alkoxi incluye -O-metilo (metoxi), -O-etilo (etoxi), -O-propilo (propoxi), -O-isopropilo (isopropoxi), -O-butilo (butoxi), -O-sec-butilo (sec-butoxi), -O-tert-butilo (tert-butoxi), -O-pentilo (pentoxi), -O-isopentilo (isopentoxi), -O-neopentilo (neopentoxi), -O-hexilo (hexiloxi), -O-isohexilo (isohexiloxi) y -O-neohexilo (neohexiloxi). Los ejemplos de grupos de cicloalcoxi incluyen pero de forma no limitativa ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y similar.

25 Los grupos de alcoxi se pueden sustituir o no sustituir.

[0083] El término "carbociclo" se refiere a un anillo aromático o no-aromático en el que cada átomo del anillo es carbono.

[0084] El término "nitro" se refiere a -NO₂.

30 [0085] El término "halógeno" se reconoce en la técnica y se refiere a -F, -Cl, -Br o -I; el término "sulfhidril" se reconoce en la técnica y se refiere a -SH; el término "hidroxilo" significa -OH; y el término "sulfonil" se reconoce en la técnica y se refiere a -SO₂-. "Haluro" designa el anión correspondiente de los halógenos y "pseudohalido" tiene la definición expuesta en 560 de "Advanced Inorganic Chemistry" por Cotton y Wilkinson.

35 [0086] El término "amina o amino" se refiere a un grupo -NR^dR^e donde R^d y R^e cada uno independientemente se refiere a un hidrógeno, (C₁-C₈)alquilo, arilo, heteroarilo y grupo de heterocicloalquilo.

Cuando R^d y R^e se fijan al mismo átomo de nitrógeno se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5-, 6- o 7-miembros.

40 Por ejemplo, -NR^dR^e se entiende que incluye anillo 1-pirrolidinilo, piridinilo o un 4-morfinilo.

[0087] El término "amido" se reconoce en la técnica como un carbonilo aminosustituido e incluye una fracción que se puede representar por la fórmula general, grupo -C(O)NR^dR^e donde R^d y R^e son tal como se ha definido anteriormente.

45 [0088] El término "nitrilo o ciano" se puede usar de forma intercambiable y se refiere a un -CN grupo que está unido a un átomo de carbono de un anillo de heteroarilo, anillo de arilo y un anillo de heterocicloalquilo.

50 [0089] El término "aminoalquilo" se refiere a un grupo (C)-C₁₀alquilo donde uno o más átomos de hidrógeno en el grupo (C₁-C₁₀)alquilo se sustituye por un grupo -NR^dR^e, donde R^d y R^e puede ser el mismo o diferente, por ejemplo, R^d y R^e cada uno independientemente se refiere a un grupo hidrógeno, (C₁-C₈)alquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, (C₁-G₈)haloalquilo y (C₁-C₁₀)hidroxialquilo.

Los ejemplos de grupos de aminoalquilo incluyen, pero de forma no limitativa, aminometilo, aminoetilo, 4-aminobutilo y 3-aminobutilo.

55 [0090] El término "haloalkoxi," se refiere a un grupo -O-(C₁-C₈)alquilo donde uno o más átomos de hidrógeno en el grupo C₁-C₈ alquilo se sustituye con un átomo halógeno, que puede ser el mismo o diferente.

Los ejemplos de grupos de haloalquilo incluyen, pero de forma no limitativa, difluorometoci, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 4-clorobutoxi, 3-bromopropiloxi, pentacloroetoxi y 1,1,1-trifluoro-2-bromo-2-cloroetoxi.

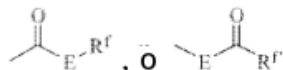
60 [0091] El término "hidroxialquilo," se refiere a un grupo alquilo con el número indicado de átomos de carbono donde uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo está sustituido por un grupo -OH.

Los ejemplos de grupos de hidroxialquilo incluyen, pero de forma no limitativa, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH y versiones ramificadas de los mismos.

65

[0092] Un "hidroxilo" o "hidroxil" se refiere a un grupo -OH.

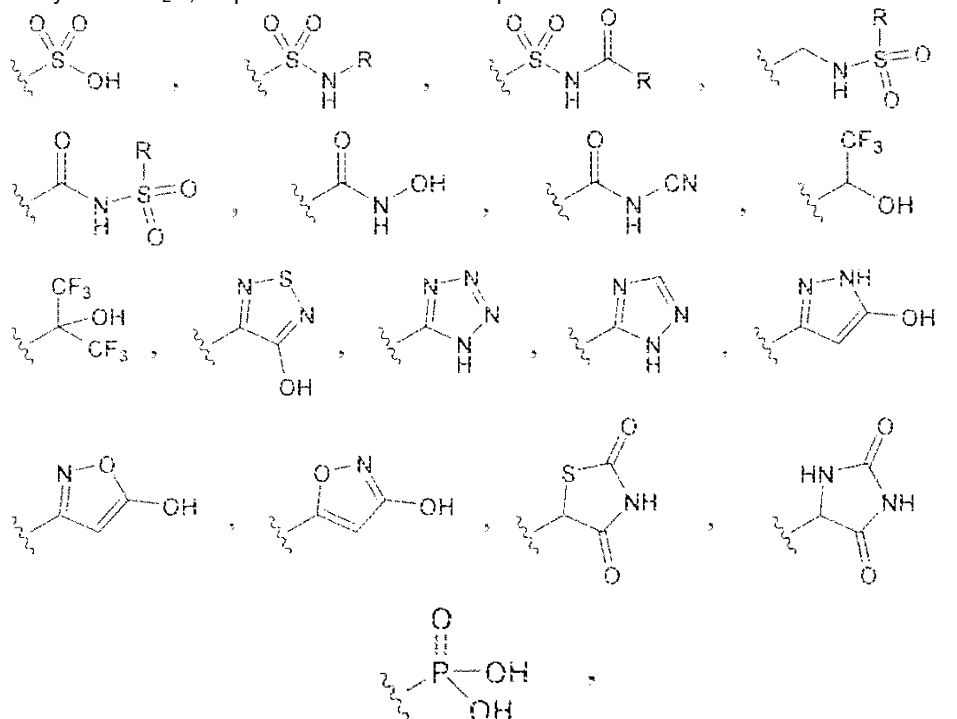
[0093] Los términos "carboxil" y "carboxilato" incluyen tales fracciones como se pueden representar por las fórmulas generales:



donde E es un enlace o representa O o S y Rf y Rf individualmente es H, alquilo, alqueno, arilo o una sal farmacéuticamente aceptable.

donde E es O, y Rf es tal como se ha definido anteriormente, la fracción se refiere aquí como un grupo carboxilo, y particularmente cuando Rf es un hidrógeno, la fórmula representa un "ácido carboxílico". En general, donde el oxígeno mostrado expresamente se sustituye por azufre, la fórmula representa un grupo "tiocarboxil".

[0094] El sustituyente -CO₂H, se puede sustituir con reemplazos bioisostéricos tal como:



y similar, donde R tiene la misma definición como R' y R'' tal y como se define aquí.

Ver, por ejemplo, THE PRACTICE OF MEDICINAL CHEMISTRY (Academic Press: Nueva York, 1996), en la página 203.

[0095] Los términos "alcoxilo" o "alcoxi" se refieren a un grupo alquilo, tal como se ha definido anteriormente, que tienen un oxígeno radical unido a este.

Los grupos de alcoxilo representativo incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, tert-butoxi y similar.

Un "éter" es dos hidrocarburos enlazados de manera covalente por un oxígeno. "Éter" también abarca poliéteres donde más de un grupo de éter o conexión, puede estar presente en un grupo dado. "Éter" también abarca éteres cíclicos y éteres de corona, donde la conexión de éter está dentro de un grupo cíclico.

[0096] El término "(C₅-C₁₄)arilo-(C₁-C₁₀)alquileno" se refiere a un alquileno bivalente donde uno o más átomos de hidrógeno en el grupo alquileno C₁-C₁₀ se sustituye por un grupo de (C₃-C₁₄)arilo.

Los ejemplos de grupos (C₃-C₁₄)aril-(C₁-C₁₀)alquileno incluyen sin limitación 1-fenilbutileno, fenil-2-butileno, 1-fenil-2-metilpropileno, fenilmetileno, fenilpropileno y naftileno.

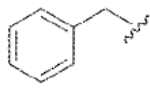
[0097] El término "(C₅-C₁₄)heteroaril-(C₁-C₁₀)alquileno" se refiere a un alquileno bivalente donde uno o más átomos de hidrógeno en el grupo alquileno C₁-C₁₀ se sustituye un grupo de (C₃-C₁₄)heteroarilo.

Los ejemplos de grupos (C₃-C₁₄)heteroaril-(C₁-C₁₀)alquileno incluyen sin limitación 1-piridilbutileno, quinolinil-2-butileno y 1-piridil-2-metilpropileno.

[0098] El término "-(C₅-C₁₄)heteroarileno-(C₁-C₁₀)alquileno-" se refiere a un alquileno bivalente donde uno o más átomos de hidrógeno en el grupo alquileno C₁-C₁₀ se sustituye por un grupo de (C₃-C₁₄)heteroarilo y donde uno de los hidrógenos o uno de los heteroátomos del grupo de (C₃-C₁₄)heteroarilo se conecta a otro grupo, por ejemplo, un grupo de (C₁-C₁₀)alquilo.

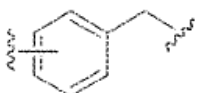
5

[0099] Un "bencilo" es



mientras el término "benzileno" denota una fracción de bencilo bivalente que se representa por la estructura siguiente

10



[0100] Un halógeno se refiere a cloro, bromo, flúor o yodo.

15

[0101] La definición de cada expresión, por ejemplo alquilo, m, n y similar, cuando ocurre más de una vez en cualquier estructura, se destina a ser independiente de su definición en otra parte en la misma estructura.

[0102] Los términos triflilo, tosilo, mesilo y nonaflilo se refieren a grupos trifluorometanesulfonilo, p-toluenesulfonilo, metanosulfonilo y nonafluorobutanesulfonilo, respectivamente.

20

Los términos triflato, tosilato, mesilato y nonaflato se reconocen en la técnica y se refieren a éster de trifluorometanosulfonato, éster de p-toluenesulfonato, éster de metanosulfonato y grupos funcionales de éster de nonafluorobutanosulfonato y moléculas que contienen los grupos, respectivamente.

Las abreviaturas Me, Et, Ph, Tf, Nf, Ts y Ms representan metilo, etílico, fenilo, trifluorometanesulfonilo, nonafluorobutanesulfonilo, p-toluenesulfonilo y metanosulfonilo, respectivamente.

25

Una lista más comprensiva de las abreviaturas utilizadas por farmacéuticos orgánicos de la técnica aparece en la primera emisión de cada volumen del Journal of Organic Chemistry; esta lista es típicamente presentada en una tabla titulada Standard List of Abbreviations.

[0103] Determinados compuestos contenidos en las composiciones pueden existir en particular formas estereoisoméricas o geométricas.

30

Además, los compuestos también pueden ser activos ópticamente.

Los compuestos también pueden incluir cis y trans isómeros y R- y S'-enantiómeros, diastereómeros, (D)-isómeros, (L)-isómeros, las mezclas derivadas racémicas y otras mezclas derivadas.

Los átomos de carbono asimétricos adicionales pueden estar presentes en un sustituyente tal como un grupo alquilo.

35

Si, por ejemplo, se desea un enantiómero particular de compuesto, se puede preparar por síntesis asimétrica o por derivación con un auxiliar quiral, donde la mezcla diastereomérica resultante se separa y el grupo auxiliar se divide para proporcionar los enantiómeros deseados puros.

Alternativamente, donde la molécula contiene un grupo funcional básico, tal como amino o un grupo funcional ácido, tal como carboxilo, sales diastereoméricas se forman con un ácido activo ópticamente apropiado o base, seguido de la resolución de los diastereómeros así formados por cristalización fraccionada o medios cromatográficos conocidos en la técnica y la recuperación posterior de los enantiómeros puros.

40

[0104] La frase "grupo de protección" como se utiliza en este caso significa sustituyentes temporales que protegen un grupo funcional reactivo potencialmente de transformaciones químicas no deseadas.

45

Los ejemplos de tales grupos protectores incluyen ésteres de ácidos carboxílicos, éteres de sililo de alcoholes y acetales y cetales de aldehídos y cetonas, respectivamente.

El campo de la química del grupo protector ha sido revisado (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed.; Wiley: New York, 1999).

50

[0105] A menos que se indique lo contrario, "estereoisómero" significa un estereoisómero de un compuesto que es libre sustancialmente de otros estereoisómeros de ese compuesto.

Así, un compuesto estereomericalmente puro con un centro quiral será libre sustancialmente del enantiómero opuesto del compuesto.

55

Un compuesto estereomericalmente puro con dos centros quirales será libre sustancialmente de otros diastereómeros del compuesto.

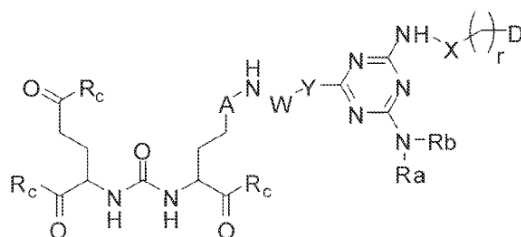
Un compuesto típico estereomericalmente puro comprende más de aproximadamente 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos del aproximadamente 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, por ejemplo más de aproximadamente 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos

del aproximadamente 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto o más de aproximadamente 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos del aproximadamente 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos del aproximadamente 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

5 [0106] Si hay una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a esa estructura, luego la estructura representada domina.

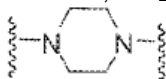
Adicionalmente, si la estereoquímica de una estructura o una porción de una estructura no se indica, por ejemplo, en negrita o líneas discontinúas, debe interpretarse que la estructura o porción de la estructura incluye todos los estereoisómeros de esta.

[0107] Como se ha descrito anteriormente, la presente invención se refiere a compuestos según la fórmula I.



15 [0108] Para compuestos de fórmula I variables A es (CHR¹)_m o C(O) y W es seleccionada del grupo que consiste en -C(O)-(CH₂)_p-; -C(O)-[CH₂-CH₂-O]_n-, -[CH₂-CH₂-O]_n-(CH₂)₂-, -C(O)-[CH(R³)_t]_q-, -(CH₂)_m-O-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-S-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-S(O)-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-S(O)₂-(CH₂)_n- y -(CH₂)_m-NR_a-(CH₂)_n-.

[0109] Y variable en la fórmula I es seleccionado de -NH-, -NR₂- o



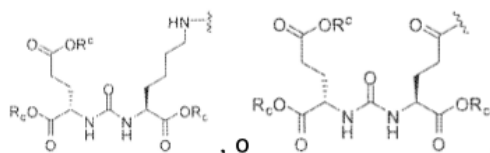
20 y X es el grupo seleccionado de -(C₁-C₁₀)alquilen-(C₃-C₁₀)arileno, -(C₃-C₁₀)arileno, -(C₃-C₁₀)arileno-(C₁-C₁₀)alquilen-, fenileno, -(C₁-C₁₀)alquilen-(C₃-C₁₀)cicloalquilen-, -(C₃-C₁₀)cicloalquilen o -(C₃-C₁₀)cicloalquilen-(C₁-C₁₀)alquilen-.

Para ciertos compuestos de fórmula I X es un -(C₃-C₁₀)arileno, tal como un grupo de fenileno.

25 [0110] Los grupos sustituyentes R¹ y R² en la fórmula I son cada uno independientemente seleccionados de H, -(C₁-C₁₀)alquilo, -C(O)-(C₁-C₁₀)alquilo, bencilo, -(C₃-C₁₀)cicloalquilo o -(C₃-C₁₀)arilo, mientras los grupos R^a y R^b son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, -OH -(C₁-C₁₀)alquilo, -[CH₂-CH₂-O]_n-(CH₂)₂-T, -C(O)-(C₁-C₁₀)alquilo, -(C₁-C₁₀)alquilen-C(O)-, -(C₁-C₁₀)alquilen-C(O)-Z, bencilo, -(C₃-C₁₀)cicloalquilo, -(C₃-C₁₀)aril-(C₁-C₁₀)alquilen-, -(C₃-C₁₀)arilo, halo-(C₁-C₁₀)alquilo, hidrox-(C₁-C₁₀)alquilo, -NH-(C₁-C₁₀)alquilo y -(C₁-C₁₀)alquilen-NR^dR^e-.

30 Para ciertos compuestos de fórmula I R^a y R^b con el nitrógeno al que estos están conectados forman un (C₃-C₆)-heteroarilo o (C₃-C₆)-heterocicloalquilo que pueden además comprender uno o más heteroátomos seleccionados de N, S u O.

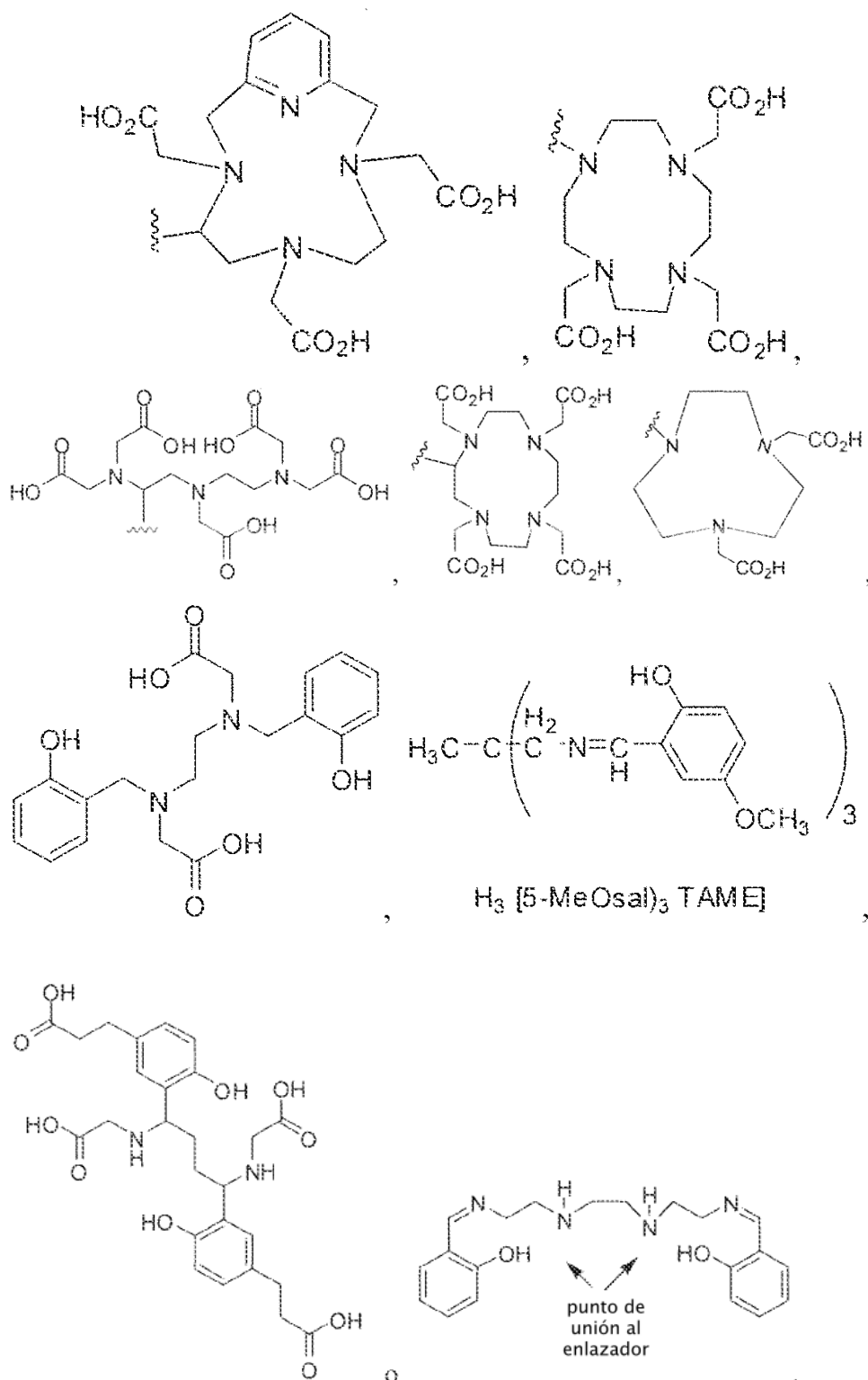
35 [0111] Z en la fórmula I puede ser seleccionado de -OH, -O(C₁-C₁₀)alquilo,



R^c sustituyente es seleccionado de -OH, -O(C₁-C₁₀)alquilo, -Obencilo, -O(C₃-C₁₀)cicloalquilo, -O(C₃-C₁₀)arilo, -O-(C₁-C₁₀)alquilen-(C₃-C₁₀)arilo o -O-(C₁-C₁₀)alquilen-(C₃-C₁₀)cicloalquilo y R³ es seleccionado de H, halógeno, -OH, -NH₂, -(CH₂)_p-COOH o -(CH₂)_p-NH₂.

40 [0112] En la fórmula I T es seleccionado de -H, -OH, -COOH o -NR^dR^e y cuando T es -NR^dR^e, grupos sustituyentes R^d y R^e son cada uno independientemente seleccionados de H, enlace, -OH, -(C₁-C₁₀)alquilo o -(C₃-C₁₀)heteroaril-(C₁-C₁₀)alquilen-;

45 [0113] Los subíndices m, n, p, q, t y r son cada uno independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10; y el grupo de quelador D es

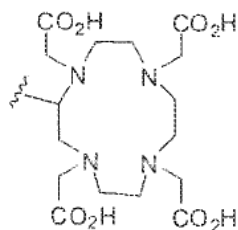


5

[0114] Para los compuestos de fórmula I cualquier alquilo, alquileno, arilo, arileno, heteroarilo, heteroarileno, cicloalquilo, cicloalquileno, heterocicloalquilo o heterocicloalquileno es opcionalmente sustituido con 1,2, o 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -(C₁-C₁₀)alquilo, -(C₁-C₁₀)haloalquilo, -(C₁-C₁₀)aminoalquilo, -(C₁-C₁₀)alquileno-COOH, -(C₁-C₁₀)hidroxialquilo, -OH halógeno, -NH₂, -COOH, -C(O)-(C₁-C₁₀)alquilo, -(C₁-C₁₀)alquileno-C(O)-, -(C₁-C₁₀)alquileno-C(O)-X, -NH-(C₁-C₁₀)alquilo y -(C₁-C₁₀)alquileno-NR^dR^e-y-NR^dR^e.

10

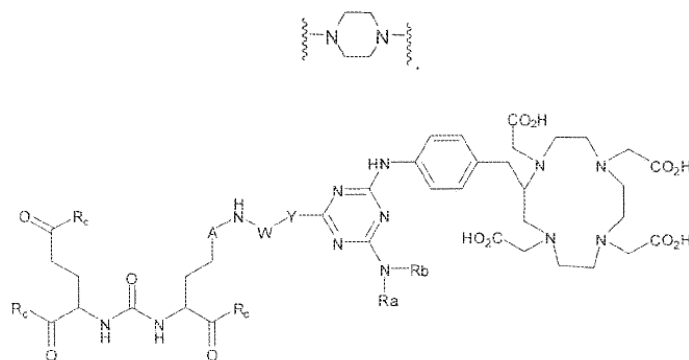
[0115] En un aspecto para un compuesto inventivo de la fórmula I X es fenileno, subíndice "r" es 1 y D es



el quelador metálico DOTA. Conforme a estas calificaciones es un compuesto de la fórmula II como se ilustra abajo.

Para ciertos compuestos, la fórmula II A es $(CHR^1)_m$, W es un $C(O)-(CH_2)_7-$ o grupo $-C(O)-(CH_2)_{10}-$ y Y es

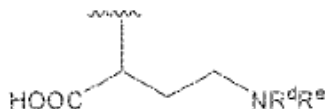
5



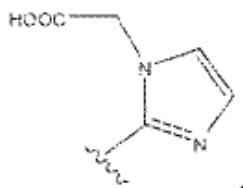
II

[0116] En una forma de realización, A es $(CHR^1)_m$ con R^1 siendo un hidrógeno y m es 2. Para ciertos compuestos de la fórmula II R^a y R^b con el nitrógeno al que estos están conectados forman un (C_3-C_6) -heterocicloalquilo seleccionado de piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, isotiazolidina, isooxazolidina, pirrolidina, imidazolidina, tiazolidina u oxazolidina. Para algunos compuestos de la fórmula II R^a es -H y R^b es

10

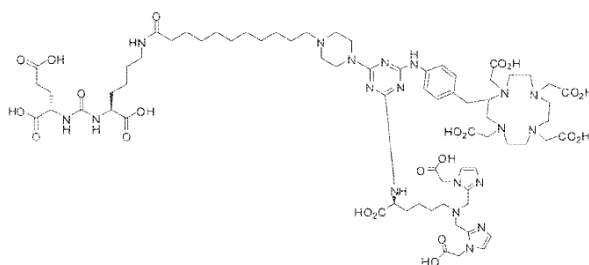


con R^d y R^e cada uno independientemente siendo un $-(C_3-C_{10})$ heteroaril- (C_1-C_{10}) alquileno, por ejemplo, R^d y R^e son cada uno independientemente



15

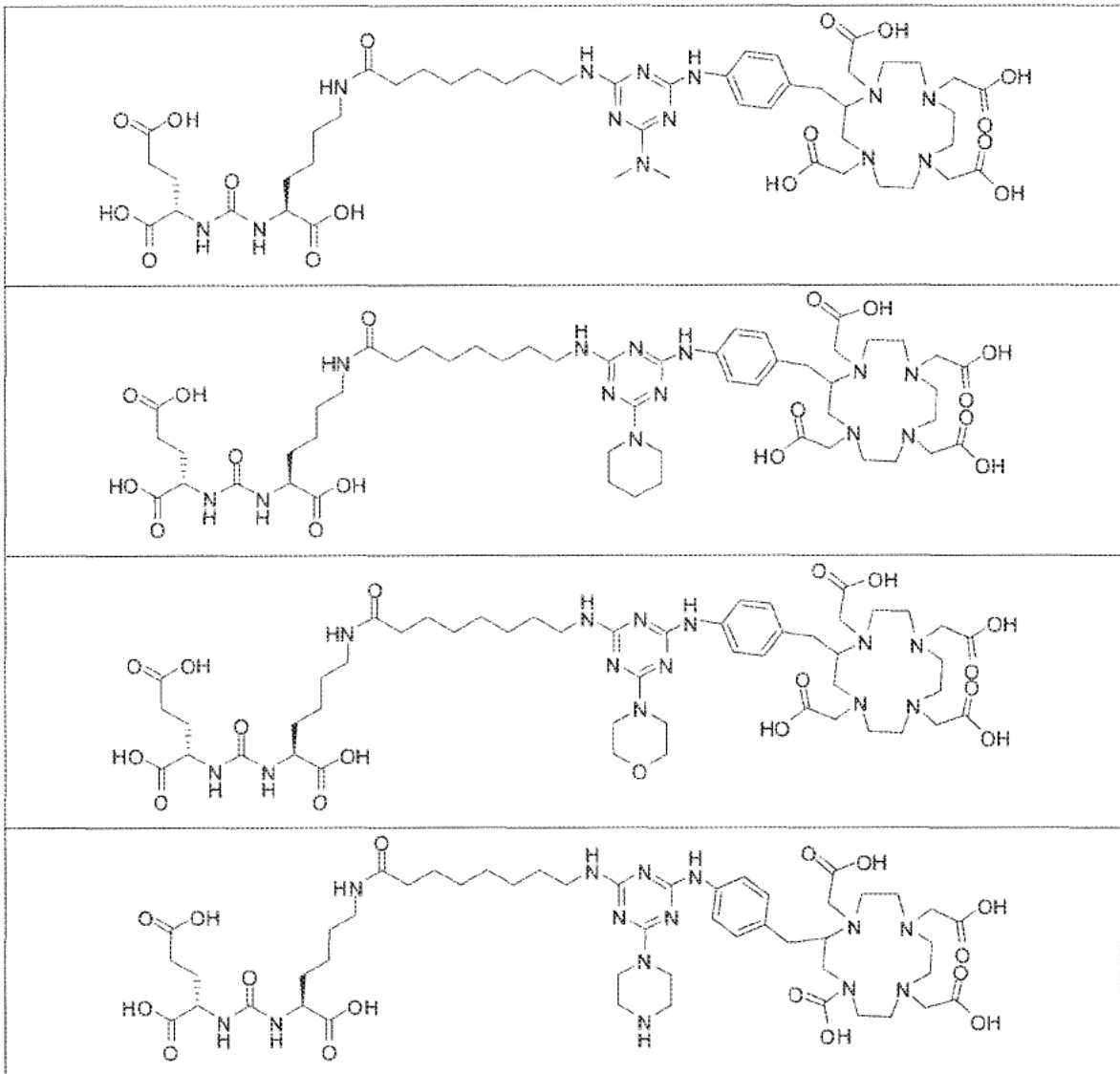
[0117] Un compuesto de la fórmula ilustrativa II que corresponde con la definición anterior se ilustra abajo:

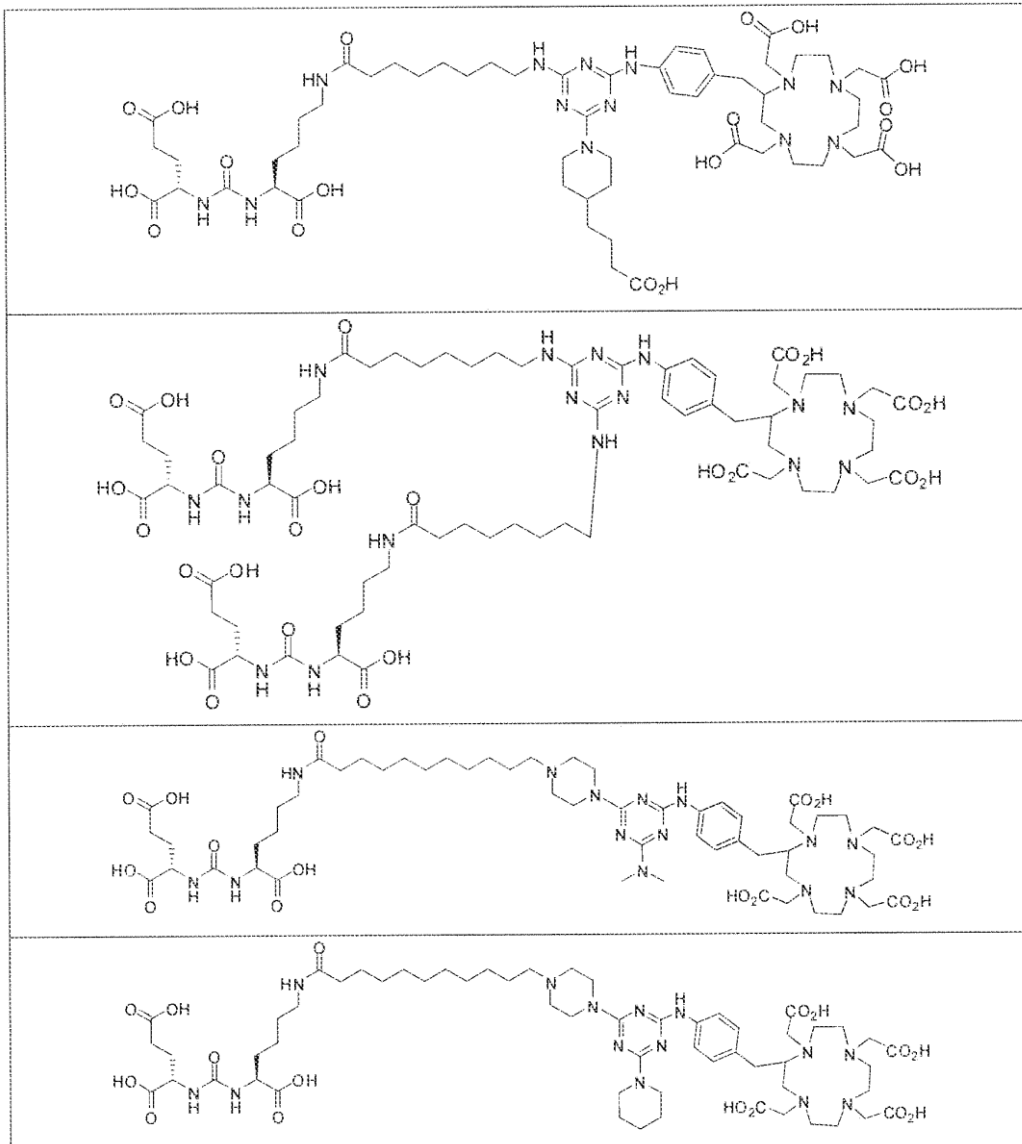


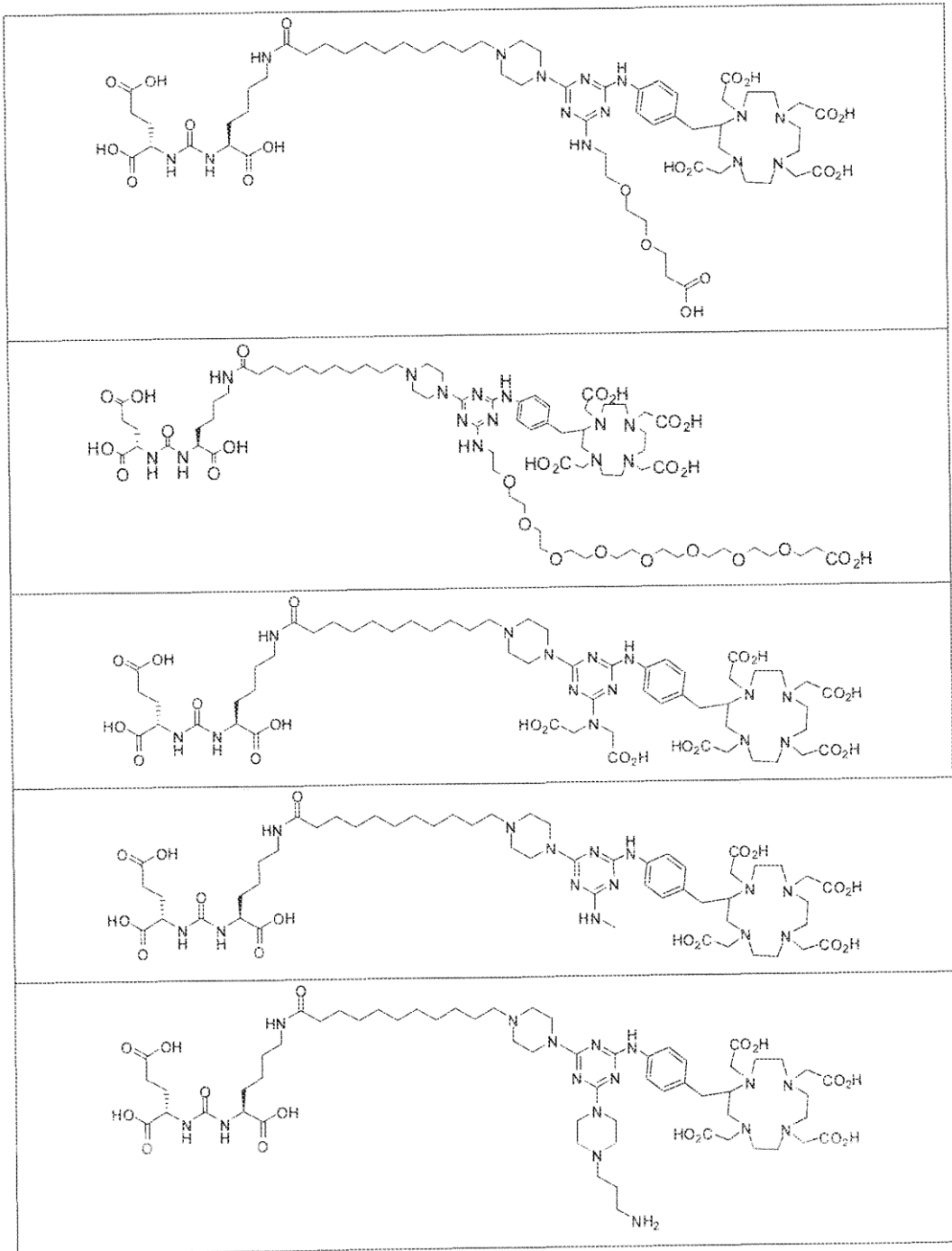
[0118] Otros compuestos ejemplares de la fórmula I o fórmula II incluyen sin limitación compuestos de la tabla 1 mencionados abajo.

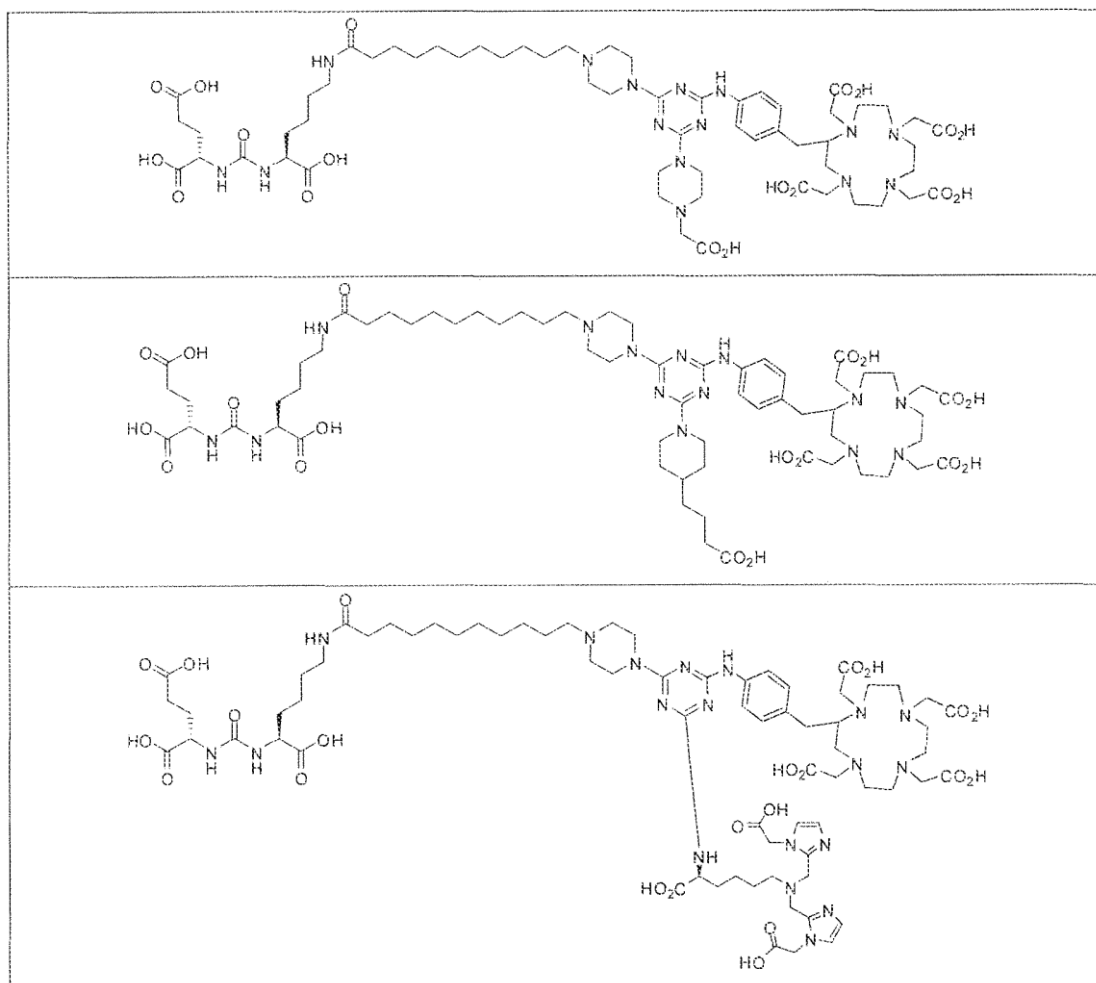
20 Mientras algunos compuestos ejemplares se representan con estereoquímica, se debe entender que la invención incluye todos los estereoisómeros posibles, tales como diastereómeros, de los compuestos.

Tabla I









[0119] Las sales farmacéuticamente aceptables y/o solvatos de los compuestos inventivos de la fórmula I y fórmula II ilustradas arriba están también dentro del campo de la presente invención.

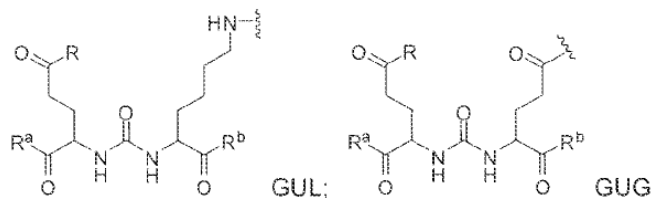
5 En algunas formas de realización, el grupo quelador, por ejemplo, el grupo DOTA no está acomplejado con un radionúclido.

Cuando DOTA es no acomplejado los grupos de ácido carboxílico del grupo DOTA pueden ser en forma de un ácido libre o en forma de una sal.

10 Los grupos de ácido carboxílico libre también pueden ser esterificados para obtener la forma de profármaco de compuestos de fórmula I o fórmula II.

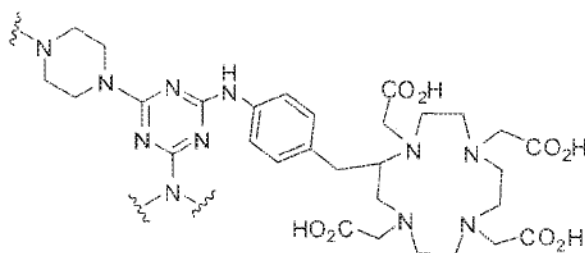
Los profármacos de éster adecuados incluyen varios ésteres alquílicos, con ácidos grasos saturados e insaturados C₈ a C₁₈.

15 [0120] Los compuestos inventivos son glutamato-urea-lisina (GUL-) o análogos de glutamato-urea-glutamato (GUG) donde un grupo quelador se conjuga al GUL- o fracción GUG vía un enlazador.



[0121] Como además se ha discutido abajo, la longitud y naturaleza química del grupo enlazador se cree que influye en la avidéz de unión de los compuestos inventivos al tejido diana.

20 Así, se observó que los complejos de radionúclido de compuestos de la fórmula I o fórmula II con una fracción de piperazina-triazinil-p-aminobenzil-DOTA en el enlazador se concentraban a una extensión superior en el tejido tumoral que en el tejido no tumoral, tal como sangre, corazón, pulmones, hígado, bazo, estómago, intestinos grueso y delgado, testículos, músculo esquelético, huesos, cerebro y tejido adiposo.



[0122] Estos compuestos, además, fueron eliminados rápidamente por los riñones.

Se observó que sobre un periodo de 96 horas, los compuestos que contienen piperazina-triazinil-p-aminobenzil-DOTA inicialmente concentrados en los riñones pero a intervalos de tiempo más largos fueron eliminados rápidamente por los riñones.

5 Por ejemplo, los compuestos de la Fórmula I o fórmula II concentrados a una extensión superior en los riñones que en el tumor 4 horas después de la administración.

Sin embargo, la concentración de los compuestos inventivos en el tumor no cambia en función del tiempo.

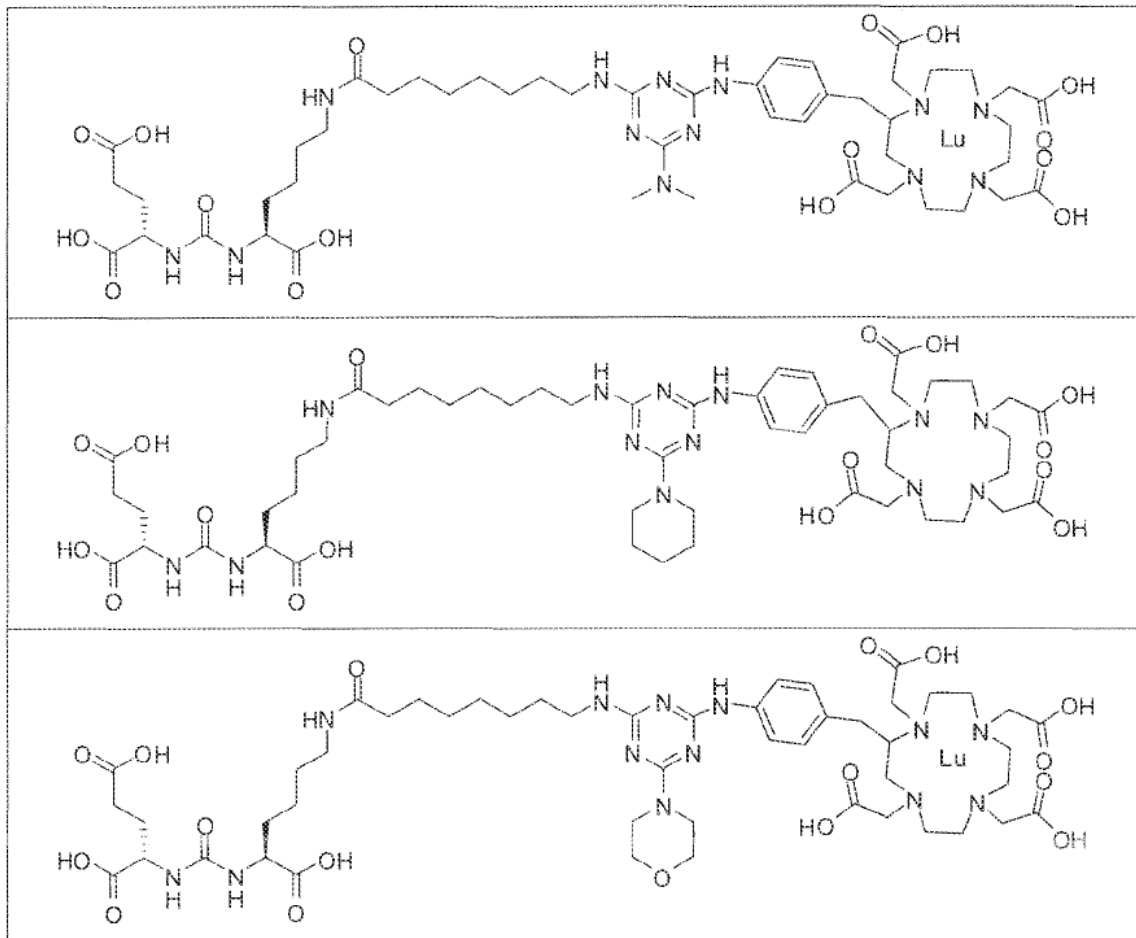
10 Así, la concentración tumoral de los compuestos de la fórmula I o fórmula II a 4 horas después de la administración es similar a su concentración tumoral a 24 horas y 96 horas después de la administración.

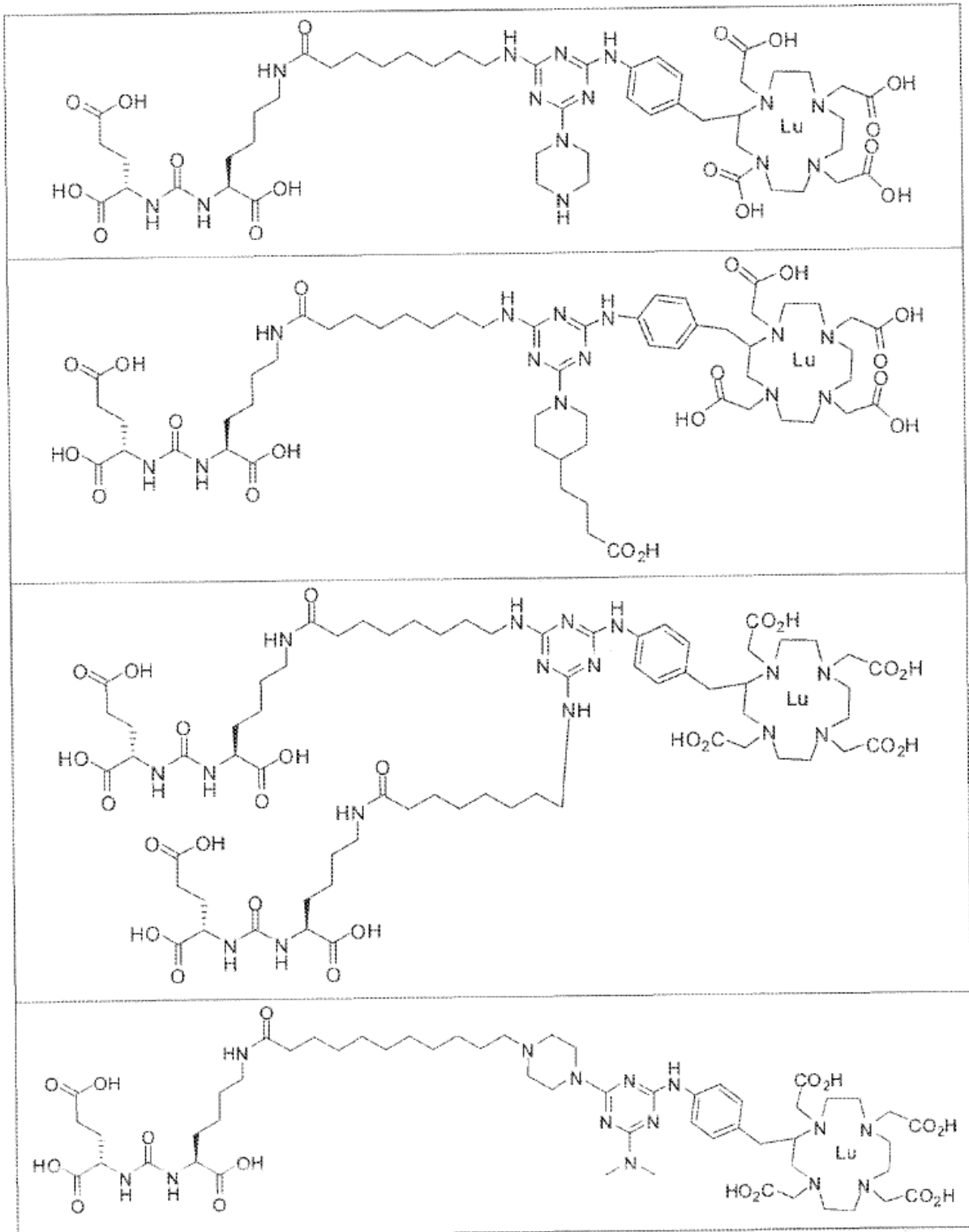
[0123] Dependiendo de si los compuestos de la fórmula I o fórmula II se deben usar como agentes de radioformación de imágenes o fármacos radiofónicos, radionúclidos diferentes son acomplejados a los compuestos.

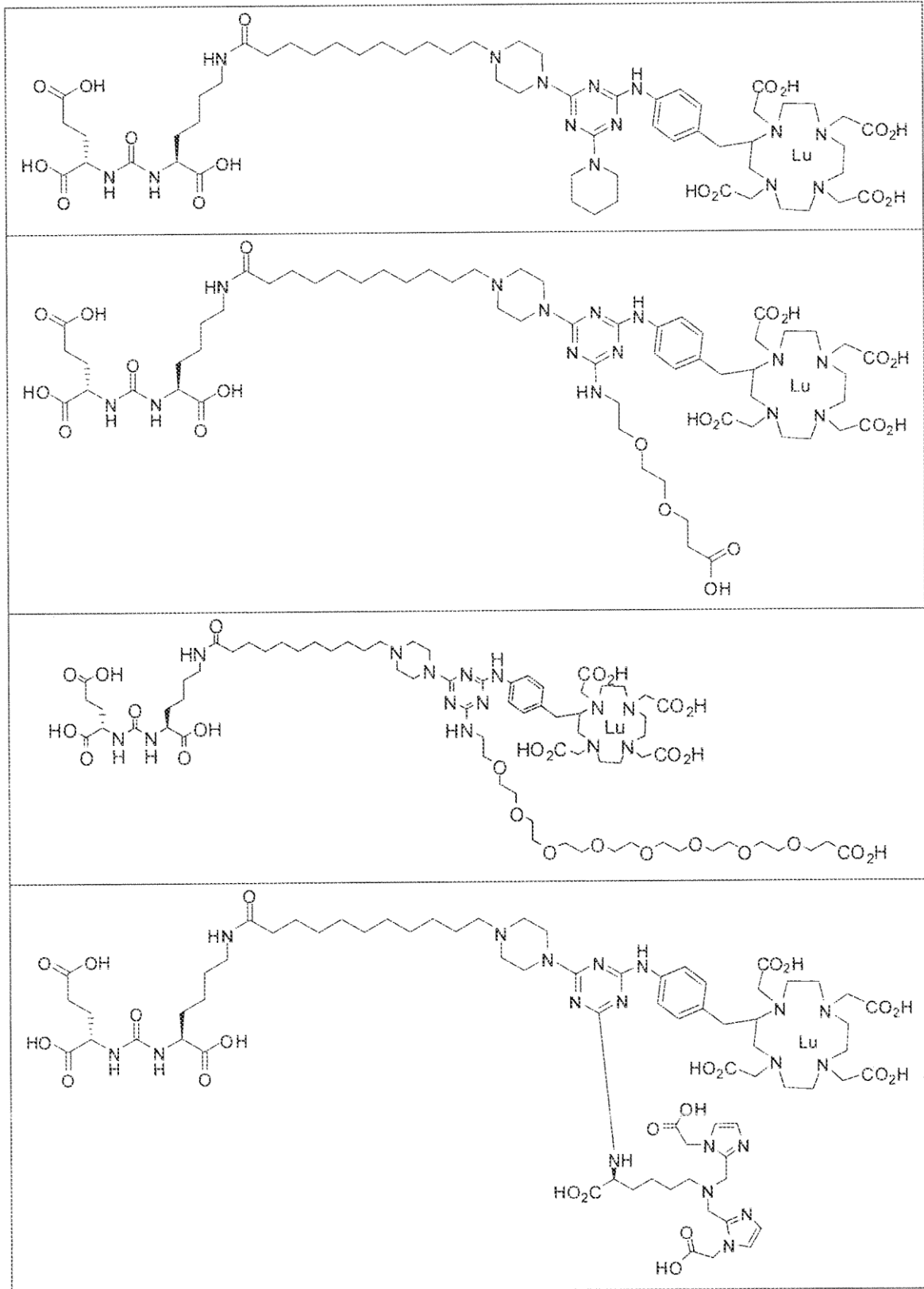
15 Ilustrativo de radionúclidos adecuados son aquellos seleccionados de las series actínidas, series de lantánido y radionúclidos de metales de transición, por ejemplo, ^{111}In , ^{90}Y , ^{68}Ga , ^{64}Cu , ^{153}Gd , ^{155}Gd , ^{157}Gd , ^{59}Fe , ^{225}Ac , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{55}Co , ^{67}Cu , ^{165}Dy , ^{166}Ho , ^{192}Ir , ^{223}Ra , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{105}Rh , ^{212}Pb , ^{213}Pb , ^{149}Tb , ^{227}Th , ^{153}Sm , ^{89}Sr , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{169}Yb , ^{90}Y , ^{86}Y , ^{89}Zr y ^{177}Lu .

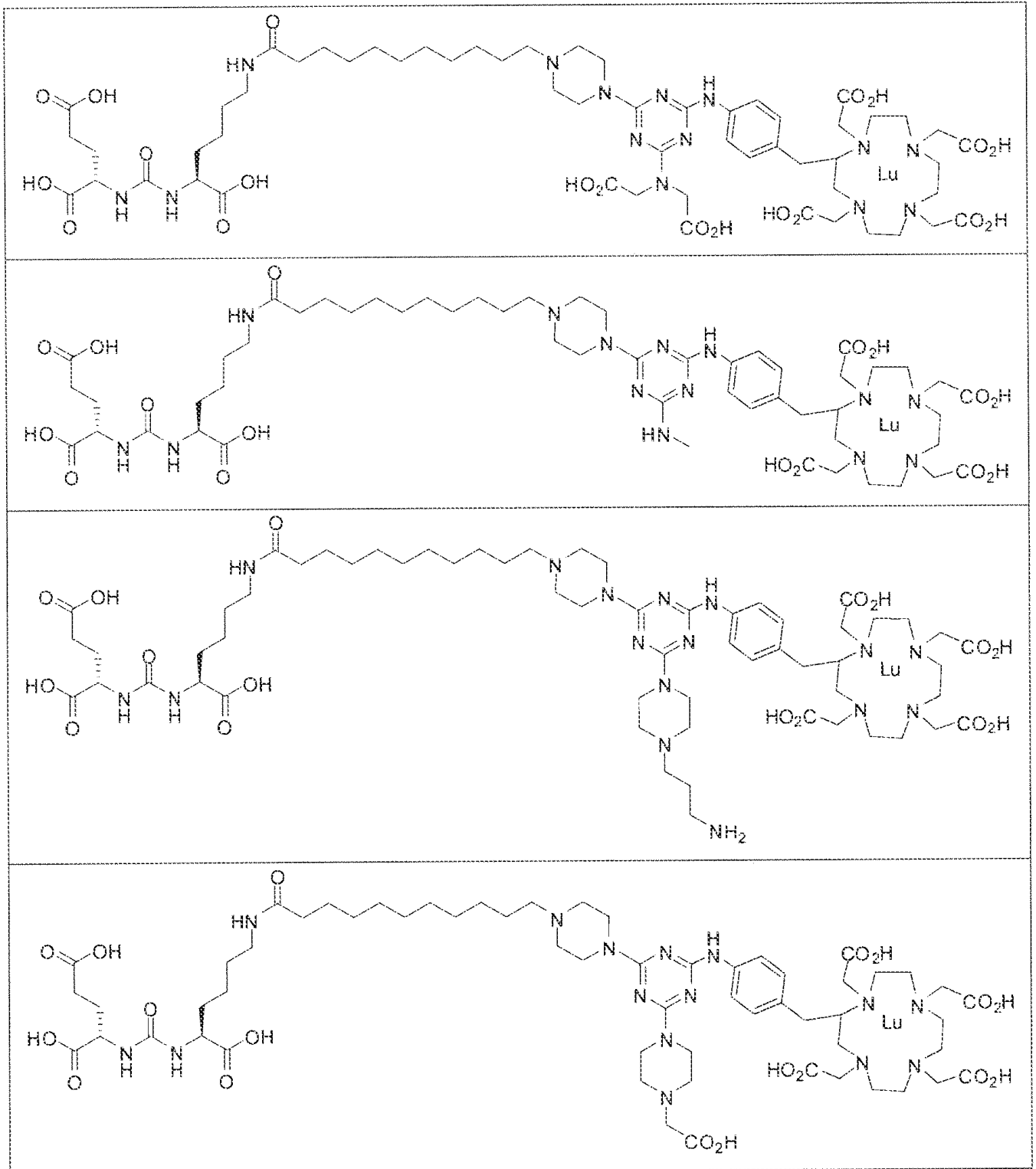
20 [0124] Los compuestos ilustrativos de la fórmula I o fórmula II acomplejados para un radionúclido ejemplar ^{177}Lu son aquellos en la tabla 2 ilustrada abajo.

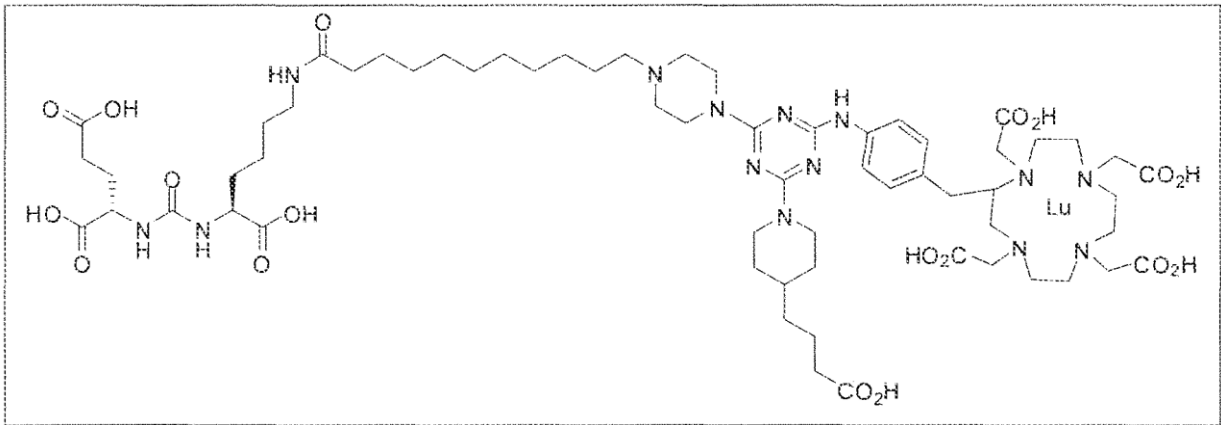
Tabla 2





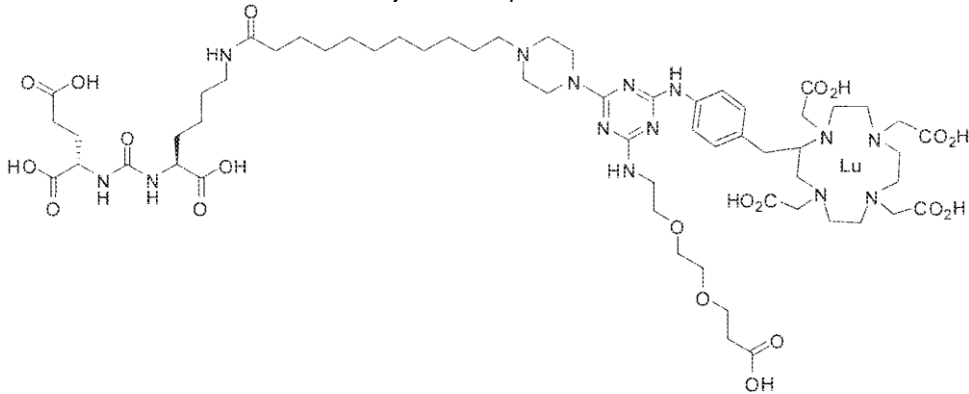




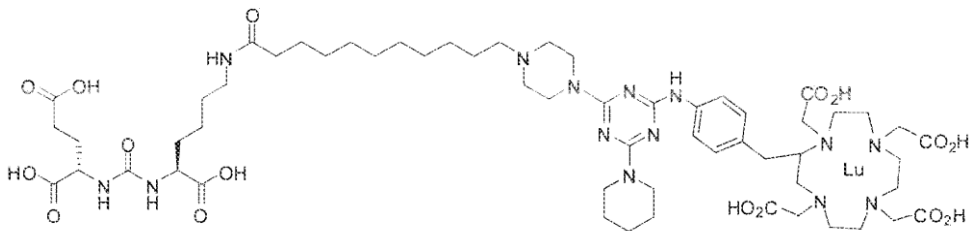


o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma.

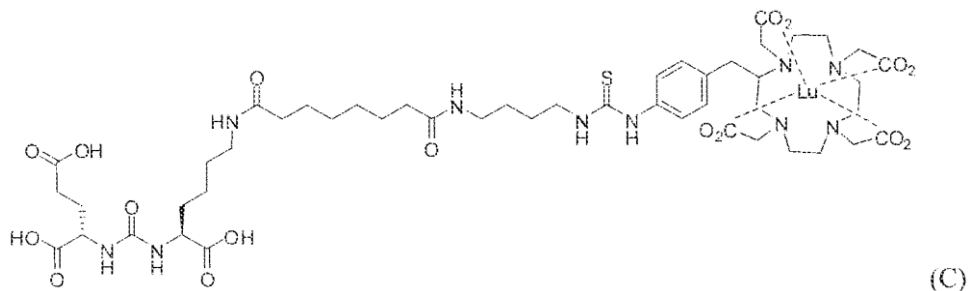
- 5 [0125] La Figura 1 y figura 2 ilustran resultados de un estudio de biodistribución de unos complejos GUL- [piperazina-triazinil-*p*-aminobenzil]-DOTA-177Lu según la fórmula I o fórmula II en los ratones de xenoinjerto LNCap, mientras la figura 3 ilustra resultados de un estudio de biodistribución de un complejo GUL- [alquileo thiourea]-DOTA-177Lu en los ratones de xenoinjerto LNCap.



(A)



(B)



(C)

[0126] Como se ilustra en los gráficos de barra en estas figuras, los complejos (A); (B) y (C) se concentran en riñones y tumor a una extensión superior que otros tejidos.

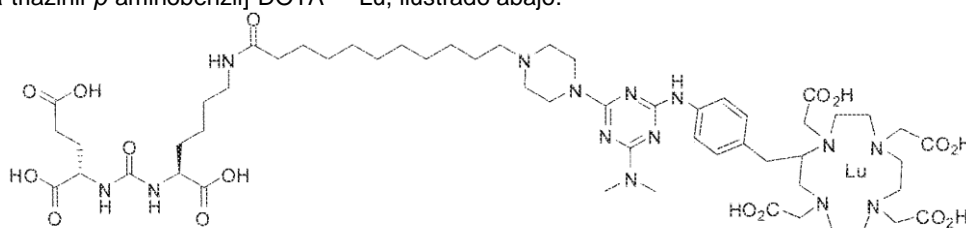
- 15 De hecho, 4 horas después de la administración, la concentración observada para cada complejo (A); (B) y (C) fue superior en los riñones que en el tumor.

Como se ilustra en las figuras 1-3, sin embargo, 24 horas y 96 horas después de la administración la concentración de los complejos (A) y (B) inventivos GUL-[piperazina-triazinil-p-aminobenzil]-DOTA-¹⁷⁷Lu en células tumorales LNCap se mantuvieron sin cambio mientras la concentración del complejo (C) usada como un control se reduce en células tumorales LNCAP a estos intervalos más largos de tiempo.

[0127] Estos resultados fueron inesperados y sugieren una capacidad superior de los complejos de radionúclido de compuestos de la fórmula I o fórmula II de concentrarse en células tumorales.

Además, como se ha ilustrado en figuras 1 y 2, los complejos inventivos (A) y (B) son rápidamente eliminados de los riñones. Porque los complejos de radionúclido de los compuestos de la fórmula I o fórmula II se concentran en el tumor y se eliminan rápidamente mediante los riñones, los complejos de la fórmula I o fórmula II son candidatos terapéuticos para tratar el cáncer, por ejemplo, cáncer de próstata.

[0128] Otra confirmación de que los complejos inventivos se concentran en tumores LNCaP pero se retiran más rápidamente de otros tejidos que comprenden riñones tras la administración a ratones portadores de tumor LNCaP se obtuvo en un estudio separado de biodistribución extendida utilizando el complejo (D) GUL-[piperazina-triazinil-p-aminobenzil]-DOTA-¹⁷⁷Lu, ilustrado abajo.



(D)

[0129] Como se ilustra en el gráfico de barras en la figura 4, el complejo inventivo se concentra a una extensión superior en riñones y tumores que otros tejidos en intervalos de tiempo más cortos después de la administración.

Por ejemplo, hay un aumento gradual en la concentración de complejo (D) en riñones y tumor en función de tiempo sobre las primeras ochas horas después de la administración.

Sin embargo, en intervalos de tiempo más largos, por ejemplo entre 24 horas a 96 horas, la concentración de complejo (D) en el riñón se reduce mientras no hay cambio observable en la concentración de complejo (D) en el tumor.

[0130] Para investigar adicionalmente las farmacocinéticas de retención de tumor y depuración renal, el estudio de biodistribución se extendió a 3 semanas.

El análisis de tejido 1 semana después de la administración del complejo (D) no indicó ningún cambio apreciable en la concentración intracelular de este complejo en células tumorales LNCaP.

La concentración intrarenal 1 semana después de la administración del complejo (D) es significativamente inferior que la concentración intrarenal del complejo (D) a intervalos de tiempo anteriores, por ejemplo, dentro de ocho horas tras la administración.

[0131] 3 semanas tras la administración, el análisis de tejido indica una reducción en la concentración intratumoral del complejo (D). Sin embargo, la reducción en la concentración del complejo inventivo en el tumor es menor en comparación con la reducción en la concentración intrarenal del complejo (D). Como se ha mencionado anteriormente, el estudio de biodistribución extendida confirmó las observaciones iniciales de que en el mismo periodo de tiempo hay una reducción más rápida en la concentración del complejo (D) de los riñones que del tumor.

En su conjunto, estos resultados ilustran una afinidad superior para los complejos de radionúclido inventivos que coinciden con la fórmula I o fórmula II para células tumorales que para tejidos no tumorales, tales como sangre, corazón, pulmones, hígado, bazo, estómago, intestinos grueso y delgado, testículos, músculo esquelético, hueso, cerebro y tejido adiposo.

Por consiguiente, los compuestos de la Fórmula I y fórmula II son candidatos terapéuticos o agentes de formación de imágenes para la formación de imágenes selectiva de células tumorales LNCap.

[0132] Los compuestos de fórmula I o fórmula II fueron seleccionados en un ensayo de enlace competitivo de célula de cáncer de próstata humana usando PSMA positivo (+), células LnCap contra el inhibidor conocido por PSMA, ácido (7S.14S.18S)-7-amino-1-(1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)-2-((1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)metil)-8,16-dioxo-2,9,15,17-tetraazaicosane-14,18,20-tricarboxílico (^{99m}Tc-MIP-1405) y valores IC₅₀ fueron calculados.

[0133] Brevemente, las células cancerosas de próstata de humano LNCaP fueron obtenidas de American Type Culture Collection, Rockville, MD. Las células LnCap fueron mantenidas en el medio RPMI-1640 suplementado con 10% suero de bovino fetal (FBS). La unión del compuesto radiomarcado y competición con derivados fríos para células LnCap fue realizada según métodos publicados.

ES 2 648 096 T3

Las células fueron colocadas en placas de 12 pocillos en aproximadamente 4×10^5 células/pocillo e incubadas durante 48 horas en una incubadora humedecida a 37 °C/5% dióxido de carbono antes de la adición del compuesto.

5 Las soluciones de los compuestos de la fórmula I o fórmula II fueron preparadas y diluidas en el medio de cultivo celular sin suero que contienen 0.5% de albúmina de suero bovino (BSA) en combinación con 3nM ^{99m}Tc -MIP-1405 (conocido inhibidor).

La unión de Total se determinó por la incubación+ ^{99m}Tc -MIP-1405 sin compuesto de prueba.

Las placas fueron incubadas a temperatura ambiente durante 1 hora.

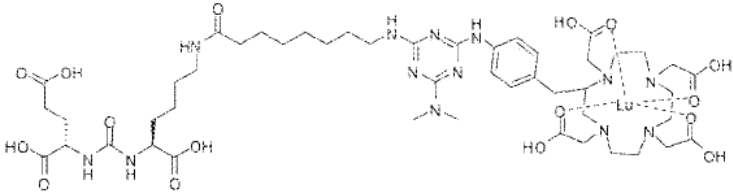
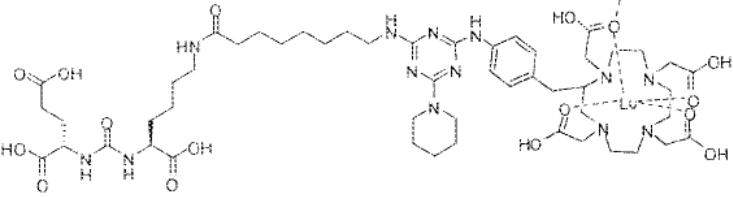
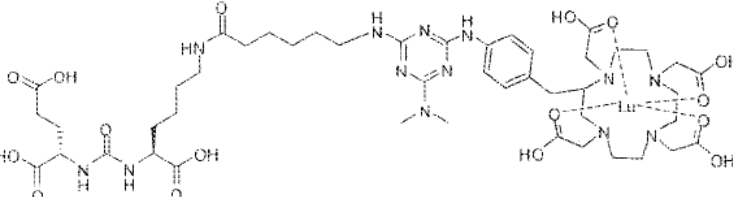
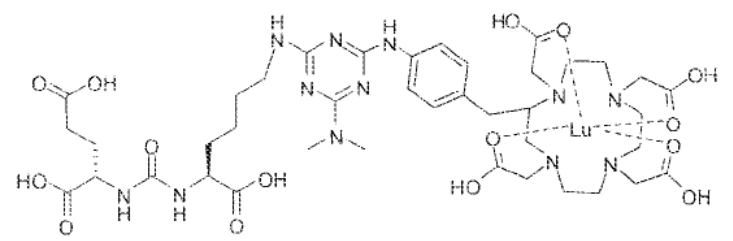
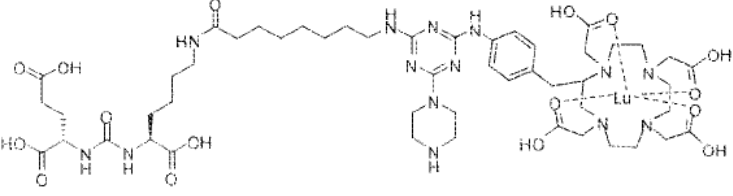
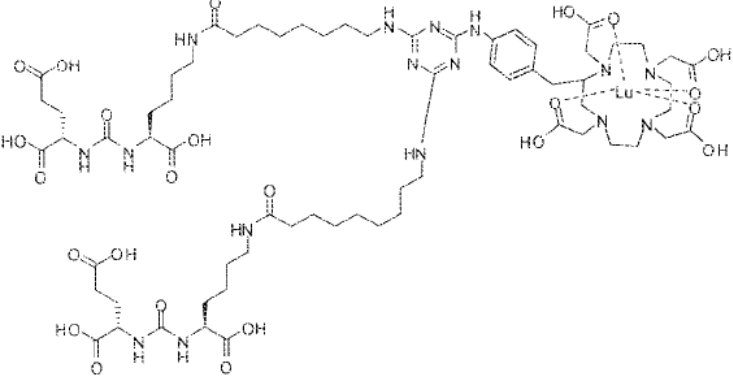
Las células fueron retiradas de las placas y se transfirieron a tubos de Eppendorff.

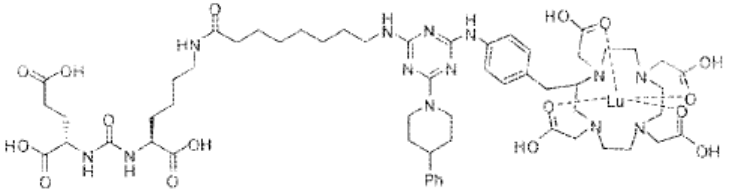
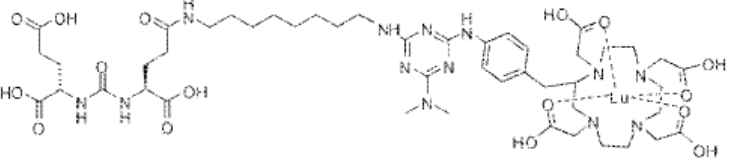
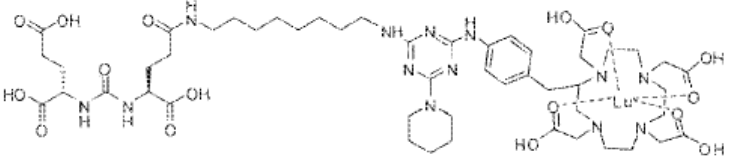
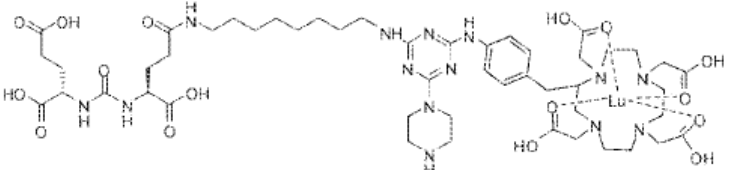
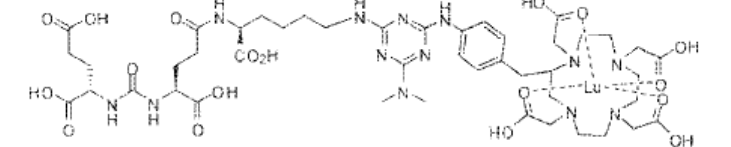
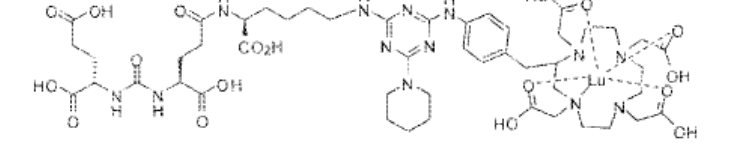
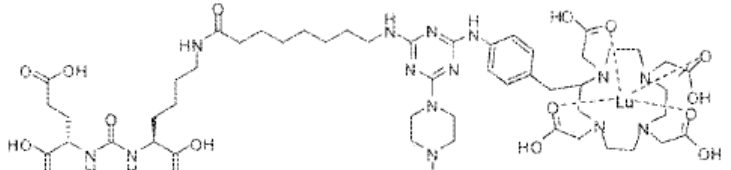
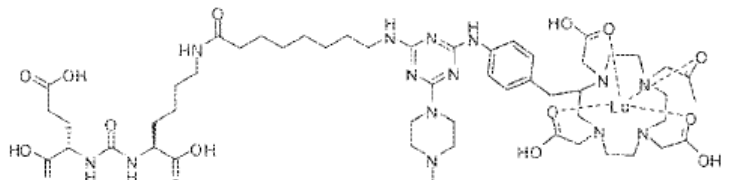
10 Las muestras fueron microcentrifugadas durante 15 segundos a 10k x G. El medio fue aspirado y el granulado fue lavado dos veces por dispersión en el medio de ensayo fresco seguido de microcentrifugación.

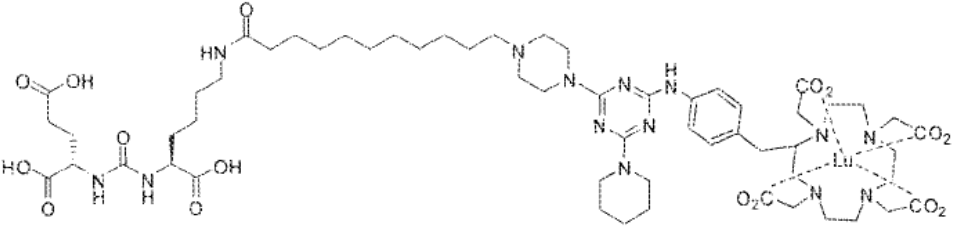
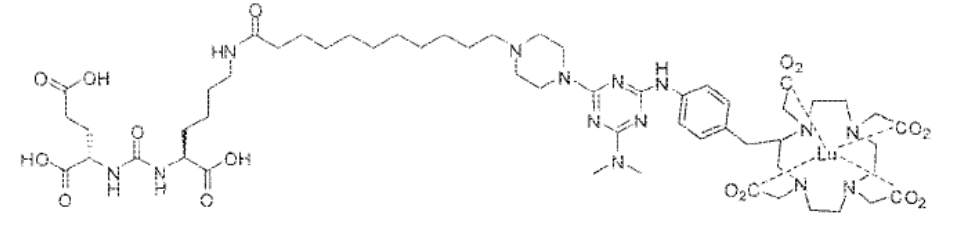
La unión de la célula de ^{99m}Tc -MIP-1405 se determinó por la cuenta del granulado celular en un gammámetro automatizado. Tabla 3 ilustra los valores IC_{50} de los complejos representativos de la fórmula II no-radioactiva 175Lu.

15

Tabla 3

Complejo	IC ₅₀ (nM)
	7.2
	11
	20
	6.7
	47
	1.3

Complejo	IC ₅₀ (nM)
	13
	10
	40
	129
	90
	121
	22
	20

Complejo	IC ₅₀ (nM)
	17
	6

[0134] Como se ilustra arriba, los compuestos de la Fórmula I y fórmula II de la invención enlazan con PSMA expresado en la superficie de células cancerosas de próstata con valores IC₅₀ en la gama nanomolar.

5 Por lo tanto, los compuestos inventivos son candidatos de agentes radioterapéuticos para la inhibición del crecimiento de tumor de cáncer de próstata.

Cabe destacar que en algunas estructuras representadas arriba y en otro lugar en esta divulgación puede haber o no líneas discontinuas o continuas que muestran interacciones putativas entre determinados grupos funcionales y un radionúclido metálico.

10 Estos dibujos son meramente ilustrativos de interacciones de unión posibles, pero no debería interpretarse de ninguna manera como la única interacción(s) posible o de ligando de metal real presente para el complejo de metal particular representado.

Por ejemplo, es posible, incluso quizás probable, que uno o más de los grupos aza macrocíclicos estén contribuyendo a las interacciones de unión generales entre el ión metálico y el ligando quelante.

15 [0135] La Figura 5 ilustra la eficacia in vivo de un complejo de lutecio ejemplar de la invención para inhibir el crecimiento de tumores LNCaP en ratones.

El arresto de crecimiento del tumor fue determinado por la administración 450 µCi del complejo de lutecio de ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(11-(4-(4-(dimetilamino)-6-((4-((1,4,7,10-tetraakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)pentil)ureido)pentanedioico a cada ratón en el grupo de estudio.

A los ratones en el grupo de control se les administró solución salina.

Los volúmenes tumorales en el grupo de prueba y de control de ratones se midieron dos veces semanalmente.

25 Los volúmenes tumorales de ratones que reciben el complejo de lutecio según la invención, fueron significativamente inferiores que los volúmenes tumorales de ratones en el grupo de control.

[0136] De hecho, como se ha ilustrado en la figura 5, se observó que los volúmenes tumorales LNCaP de ratones en el grupo de prueba disminuyeron a valores inferiores que el volumen tumoral al inicio del estudio en la administración del complejo inventivo.

30 En cambio, hubo un aumento en el volumen de tumores LNCaP en la solución salina de recepción de ratones. Estas observaciones indican que los complejos de radionúclido de los compuestos inventivos de la fórmula I y fórmula II son eficaces al frenar el crecimiento de cáncer de próstata in vivo.

[0137] Según otra forma de realización de la invención, los complejos de radiometal de compuestos de la fórmula I y fórmula II fueron usados para la formación de imágenes del cáncer de próstata y acompañado de metástasis en un sujeto.

Brevemente, ⁶⁸Ga fue acomplejado a ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(11-(4-(4-(dimetilamino)-6-((4-((1,4,7,10-tetraakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)pentil)ureido) pentanodioico y el complejo resultante fue administrado a un sujeto con cáncer de próstata.

El sujeto fue representado luego 1 hora y 3 horas después de la administración del ⁶⁸Ga complejo inventivo usando, por ejemplo, un escáner ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT.

Como se ha ilustrado en la figura 6, las lesiones específicas de PSMA fueron detectadas en los ganglios linfáticos y hueso, además del mismo tejido de próstata.

45 Algún agente de imágenes fue visible también en la vejiga del sujeto a hora 1, que fue retirado por la exploración de 3 horas.

La imagen radiográfica en la figura 6 indica además que el complejo inventivo se acumula en las glándulas lacrimales y salivales, riñón, hígado y vejiga urinaria.

En general, este estudio de formación de imágenes sostiene el uso de complejos de radiometal de los compuestos inventivos como agentes adecuados para la radioformación de imágenes de cánceres, tal como cáncer de próstata.

[0138] Porque los compuestos de fórmula I y fórmula II y sus complejos de radionúclido pueden tener uno o más centros quirales, la presente invención abarca ambos enantiómeros, al igual que todos los diastereoisómeros.

Además, ambas formas L y D de los aminoácidos naturales se pueden usar para la sintetización de los compuestos de la fórmula I y fórmula II.

Esto es, la presente invención abarca estereoisómeros, tautómeros y profármacos de los compuestos de la fórmula I y fórmula II y sus complejos de radionúclido.

[0139] Como se ha indicado anteriormente, los complejos de radionúclido de los compuestos de la fórmula I o fórmula II pueden contener uno o más radionúclidos que se adecuan al uso como agentes de radioformación de imágenes o como radiotratamientos para el tratamiento de enfermedades asociadas a la proliferación descontrolada y rápida de células, por ejemplo, células cancerosas de próstata de expresión de PSMA.

Por consiguiente, en una forma de realización, se prevé una composición farmacéutica con un complejo que incluye un metal y un compuesto de fórmula I o fórmula II, una sal, solvato, estereoisómero o tautómero del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0140] En general, los complejos metálicos de un compuesto de la fórmula I o una fórmula II o composiciones farmacéuticas de los mismos, se pueden administrar por vía oral o por una vía parenteral, normalmente por inyección. Las vías parenterales incluyen, pero de forma no limitativa, inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal.

En algunas formas de realización, el compuesto o composición farmacéutica del mismo se administra por vía oral.

Tales composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, semisólidos, polvos, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles o cualquiera de las otras composiciones apropiadas.

[0141] Según otro aspecto, se prevé una composición farmacéutica, que se adecua a la formación de imágenes in vivo y radioterapia.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas pueden contener un agente de formación de radioimágenes o un agente radioterapéutico que tiene un radionúclido bien como un elemento, es decir yodo radiactivo o un complejo de quelato de metal radiactivo del compuesto de fórmula I o fórmula II en una cantidad suficiente para la formación de imágenes, junto con un vehículo radiológico farmacéuticamente aceptable.

El vehículo radiológico debería ser adecuado para la inyección o aspiración, tal como albúmina de suero humano; soluciones de tampón acuosas, por ejemplo, tris(hidrometil) aminometano (y sus sales), fosfato, citrato, bicarbonato, etc; agua estéril; solución salina fisiológica; y cloruro que contiene soluciones iónicas equilibradas y o sales de dicarbonato o cationes de plasma sanguíneo normales tales como calcio, potasio, sodio y magnesio.

[0142] La concentración del agente de imágenes o el agente terapéutico en el vehículo radiológico debería ser suficiente para proporcionar la formación de imágenes satisfactoria.

Por ejemplo, cuando se usa una solución acuosa, la dosificación es aproximadamente 1.0 a 50 milicurios.

La dosis real administrada a un paciente para la formación de imágenes o fines terapéuticos, sin embargo, se determina por el tratamiento de administración del médico.

El agente de imágenes o agente terapéutico debería ser administrado para que permanezca en el paciente durante aproximadamente 1 a 24 horas, aunque ambos periodos temporales más largo y más corto son aceptables.

Por lo tanto, se pueden preparar las ampollas convenientes que contienen 1 a 10 mL de solución acuosa.

[0143] La formación de imágenes se puede realizar en la manera normal, por ejemplo inyectando una cantidad suficiente de la composición de formación de imágenes para proporcionar una formación de imágenes adecuada y luego escaneando con una máquina adecuada, tal como una cámara gamma.

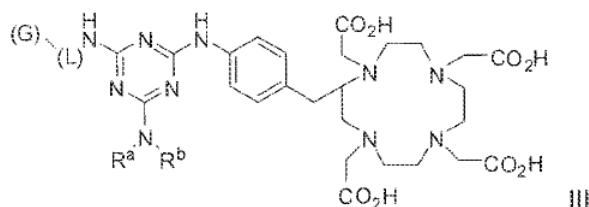
En formas de realización determinadas, un método de la formación de imágenes de una región en un paciente, por ejemplo, formación de imágenes de uno o más tejidos que expresan antígeno de membrana específica de la próstata (PSMA) incluye los pasos de: (i) administración a un paciente de una cantidad eficaz diagnósticamente de un compuesto de la fórmula I, fórmula II o fórmula III acompañado con un radionúclido para contactar el uno o más tejidos de expresión de PSMA con un complejo de radionúclido de un compuesto de una fórmula I, fórmula II o fórmula III; y (ii) registro de una imagen radiográfica de uno o más tejidos.

En una forma de realización, el tejido representado es un tejido de próstata o un tejido de cáncer de próstata.

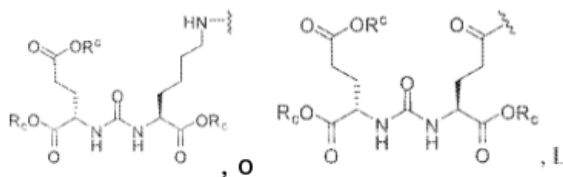
Según la metodología inventiva, la formación de imágenes puede llevarse a cabo por la administración a un paciente de una cantidad eficaz diagnósticamente de un compuesto de una fórmula I acompañado a un

radionúclido, un compuesto de fórmula 11 acoplado a un radionúclido o un compuesto de una fórmula III acoplado a un radionúclido o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los complejos inventivos.

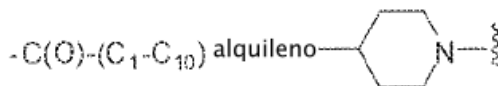
5 [0144] En una forma de realización, por lo tanto, la formación de imágenes se realiza utilizando un complejo de radionúclido de un compuesto de una fórmula III.



[0145] En la fórmula III, G es

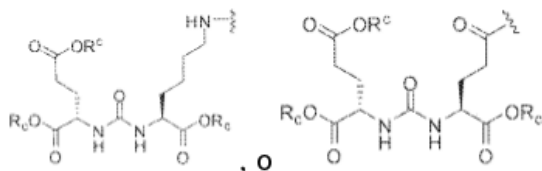


10 se selecciona de -NH-(C₁-C₁₀)alquileo-, -NH-(C₁-C₁₀)alquileo-C(O)-, -C(O)-(C₁-C₁₀)alquileo-, -C(O)-(C₁-C₁₀)alquileo-C(O)- o



15 y las variables R^a y R^b son cada una independientemente seleccionadas del grupo que consiste en H, -OH -(C₁-C₁₀)alquilo, -[CH₂-CH₂-O]_n-(CH₂)₂-T, -C(O)-(C₁-C₁₀)alquilo, -(C₁-C₁₀)alquileo-C(O)-, -(C₁-C₁₀)alquileo-C(O)-Z, bencilo, -(C₃-C₁₀)cicloalquilo, -(C₃-C₁₀)arilo-(C₁-C₁₀)alquileo, -(C₃-C₁₀)arilo, halo-(C₁-C₁₀)alquilo, hidroxi-(C₁-C₁₀)alquilo, -NH-(C₁-C₁₀)alquilo y -(C₁-C₁₀)alquileo-NR^dR^e-, o R^a y R^b con el nitrógeno al que estos están conectados forman un (C₃-C₆)-heteroarilo o (C₃-C₆)-heterocicloalquilo que puede además comprender uno o más heteroátomos seleccionados de N, S u O.

[0146] Z en la fórmula III es seleccionado de -OH -O(C₁-C₁₀)alquilo,



20 mientras R^d y R^e son cada uno independientemente seleccionados de H, enlace, -OH -(C₁-C₁₀)alquilo o -(C₃-C₁₀)heteroaril-(C₁-C₁₀)alquileo.

El subíndice "n" es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 9 o 10.

25 Para los compuestos de la fórmula III, cualquier alquilo, alquileo, arilo, arileno, heteroarilo, heteroarileno, cicloalquilo, cicloalquileo, heterocicloalquilo o heterocicloalquileo es opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -(C₁-C₁₀)alquilo, -(C₁-C₁₀)haloalquilo, -(C₁-C₁₀)aminoalquilo, -(C₁-C₁₀)alquileo-COOH, -(C₁-C₁₀)hidroxialquilo, -NH₂, -COOH, -C(O)-(C₁-C₁₀)alquilo, -(C₁-C₁₀)alquileo-C(O)-, -(C₁-C₁₀)alquileo-C(O)-X, -NH-(C₁-C₁₀)alquilo y -(C₁-C₁₀)alquileo-NR^dR^e- y -NR^dR^e.

30 [0147] El metal usado para formar el complejo es un radionúclido seleccionado de ¹¹¹In, ⁹⁰Y, ⁶⁸Ga, ⁶⁴Cu, ¹⁵³Gd, ¹⁵⁵Gd, ¹⁵⁷Gd, ⁵⁹Fe, ²²⁵Ac, ²¹²Bi, ²¹³Bi, ⁵⁵Co, ⁶⁷Cu, ¹⁶⁵Dy, ¹⁶⁶Ho, ¹⁹²Ir, ²²³Ra, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ¹⁰⁵Rh, ²¹²Pb, ²¹³Pb, ¹⁴⁹Tb, ²²⁷Th, ¹⁵³Sm, ⁸⁹Sr, ^{117m}Sn, ¹⁶⁹Yb, ⁹⁰Y, ⁸⁶Y, ⁸⁹Zr y ¹⁷⁷Lu.

35 [0148] La cantidad de un compuesto de una fórmula I, fórmula II o fórmula III o una formulación que comprende un complejo de un radiometal y un compuesto según la fórmula I o fórmula II, o su sal, solvato, estereoisómero o tautómero que se administra a un paciente depende de los diferentes factores fisiológicos que son rutinariamente usados por el médico, con la naturaleza de la formación de imágenes que se realice, tejido dirigido a la formación de imágenes y el peso corporal e historial médico del paciente al que se vaya a realizar la formación de imágenes.

40

[0149] Descrito también es un método para tratar un paciente diagnosticado de cáncer por la administración a tal paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un complejo de unión de antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA) que comprende un enlazador de triazinileno.

En una forma de realización de esta metodología, el complejo de unión de antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA) que comprende un enlazador de triazinileno es un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III acomplejado a un radionúclido o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del complejo.

Los complejos de radionúclido de la fórmula I, fórmula II y fórmula III, como se ha descrito anteriormente, son preferentemente retenidos en el tejido de tumor de expresión de PSMA que en tejidos de no expresión de PSMA tal como riñón, hígado, bazo, corazón, sangre, pulmones, músculo, huesos, intestino grueso, intestino delgado, cerebro o grasa.

Además del cáncer de próstata, los complejos de radionúclido de compuestos de la fórmula I o fórmula II son tratamientos candidatos también para tratar el cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer cerebral, cáncer pulmonar, cáncer de hígado o cáncer de riñón.

[0150] La presente invención, descrita así generalmente, se entenderá más fácilmente por referencia a los ejemplos siguientes, que se proporcionan mediante ilustración y no se destinan a ser limitativos de la presente invención.

Ejemplos

Protocolo General para cultivo celular

[0151] Las células LnCap de cáncer de próstata humana fueron obtenidas de la American Type Culture Collection.

Los suministros de cultivo celular fueron de Invitrogen a menos que se indique de otro modo.

Las células LnCap fueron mantenidas en el medio RPMI-1640 suplementado con 10% de suero de bovino fetal (Hyclone), 4 mM l-glutamina, 1 mM piruvato de sodio, 10 mM hepes, 2.5 mg/mL D-glucosa y 50 µg/mL de gentamicina en una incubadora humedecida a 37 °C/5% CO₂.

Las células se retiraron de matraces para pasaje, inoculación de ratones o para transferencia a placas de ensayo de 12 pocillos por incubación de estos con 0.25% tripsina/EDTA.

Protocolo general para unión competitiva

[0152] Se examinó la capacidad de lutecio no-radioactivo que contiene inhibidores de PSMA para coincidir con ácido ^{99m}Tc-((7S,14S,18S)-7-amino-1-(1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)-2-((1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)metil)-8,16-dioxo-2,9,15,17-tetraazaicosano-14,18,20-tricarboxílico) para la unión a PSMA en células LnCap.

Las células LnCap (4 x 10⁵ células/depósito en placas de 12 pocillos por triplicado) fueron incubadas durante 1 hora con el complex 3nM del ^{99m}Tc- en el medio RPMI que contiene 0,5% BSA en presencia de compuestos de prueba 1-10,000 nM.

Las células fueron retiradas a tubos de Eppendorf por pipeteo suave, se lavaron dos veces con RPMI + 0.5% BSA y se contaron.

Estudios de ratón

[0153] Todos los estudios de animales fueron aprobados por el Institut for Animal Care and Use Committee conforme a las pautas expuestas por la U.S. Public Health Service Policy en Humane Care and Use of Laboratory Animals.

Los ratones fueron alojados bajo condiciones estándar en instalaciones aprobadas con ciclos de 12 horas de claridad/oscuridad y alimento y agua suministrados ad libitum.

Los ratones NCr-nu/nu atímicos macho fueron obtenidos de Taconic.

Para inoculación en ratones, las células LnCap fueron resuspendidas en 10⁷ células/ml en una 1:1 mezcla de cultivo celular media:Matrigel (BD Biosciences).

A cada ratón se le inyectó en el flanco adecuado con 0.25 ml de la suspensión celular.

Los ratones se usaron para estudios de distribución de tejido cuando los tumores alcanzaron aproximadamente 100-400 mm³.

Distribución de tejido

[0154] Un análisis cuantitativo de la distribución de tejido de compuestos ¹⁷⁷Lu marcados se realizó en grupos separados de ratones NCr-nu/nu macho que soportan xenotransplantes de célula LNCaP.

Los compuestos fueron administrados vía la vena caudal como una inyección en bolo (aproximadamente 10 µCi/ratón) en un volumen constante de 0.05 mL. Los animales (n=5/punto temporal) se eutanasiaron por asfixia con dióxido de carbono en los puntos de tiempo indicados después de la inyección.

Los tejidos, por ejemplo, sangre, corazón, pulmones, hígado, bazo, riñones, estómago, intestinos grueso y delgado (con contenido), testículos, músculo esquelético, hueso, cerebro, adiposo y tumor fueron diseccionados, extirpados, pesados mojados y contados en un Ge -contador automatizado.

5 Los niveles de radiactividad de tiempo de tejido fueron expresados como dosis inyectada en porcentaje por gramo de tejido (%ID/g).

Eficacia in vivo

10 [0155] Los ratones que soportan xenotransplantes LNCaP con un volumen medio de $<100\text{-}500\text{ mm}^3$, fueron asignados de forma aleatoria a un grupo de control o un grupo de tratamiento ($n = 10$ ratones por grupo). A los ratones en el grupo de control se les administró una solución salina mientras los ratones en el grupo de prueba recibieron $450\text{ }\mu\text{Ci/ratón}$ de complejo ^{177}Lu del compuesto inventivo de la fórmula I o fórmula II. A cada animal se le administró el artículo de prueba por vía intravenosa en un volumen de 0.05 mL . Las dimensiones tumorales fueron medidas dos veces semanalmente con compás de calibres digitales y los volúmenes tumorales fueron calculados utilizando la fórmula $(4/3 \times \angle \times \text{ancho}^2 \times \text{longitud})/6$.
15 Las mediciones se realizaron hasta que los volúmenes tumorales en el grupo de vehículo alcanzaron el máximo permitido por pautas IACUC ($1,500\text{ mm}^3$).

Métodos sintéticos generales.

20 [0156] Se describe el procedimiento general para la síntesis de compuestos de la fórmula I y para complejación de un compuesto de la fórmula I con un radionúclido. Mientras un protocolo para el lutecio de complejante a un compuesto de la fórmula I se ejemplifica abajo, debe entenderse que un procedimiento sintético similar se puede seguir para la complejación de otros radionúclidos.
25 Por lo tanto, mientras el lutecio puede específicamente ser mostrado en varios ejemplos descritos abajo, los complejos con otros radionúclidos tal como en Y, Zr, Ga, Lu, Cu, Gd, Ac Fe, Bi Co, Dy Ho, Ir, Ra, Re, Rh, Sr o Sm están dentro del campo de la presente invención.

30 Adicionalmente, debe entenderse que varios isótopos de estos elementos pueden ser complejos, por ejemplo, ^{111}In , ^{90}Y , ^{68}Ga , ^{64}Cu , ^{153}Gd , ^{155}Gd , ^{157}Gd , ^{59}Fe , ^{225}Ac , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{55}Co , ^{67}Cu , ^{165}Dy , ^{166}Ho , ^{192}Ir , ^{223}Ra , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{105}Rh , ^{212}Pb , ^{213}Pb , ^{149}Tb , ^{227}Th , ^{153}Sm , ^{89}Sr , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{169}Yb , ^{90}Y , ^{86}Y , ^{89}Zr y ^{177}Lu .

Condiciones Experimentales Generales para la formación de los complejos de lutecio

35 [0157] Los complejos de lutecio de compuestos de la fórmula I fueron convenientemente aislados de las reacciones que implican el contacto disponible comercialmente LuCl_3 con un compuesto según la fórmula I. Brevemente, una solución 10^{-6}M - 10^{-4}M del compuesto deseado de la fórmula I o fórmula II en una mezcla de volúmenes igual de 1:1 acetonitrilo y tampón fosfato se puso en contacto con LuCl_3 en un frasco sellado.

La mezcla reactiva fue calentada a $100\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 a 45 minutos.

40 Tras el enfriamiento, la reacción se analizó para la finalización y pureza por cromatografía en fase líquida de alta presión de fase inversa (RP-HPLC) y si es necesario fue purificada usando RP-HPLC o una columna C18 Sep Pak.

El rendimiento medio en general del producto complejo de lutecio después de la purificación fue en el rango de aproximadamente 20% a aproximadamente 99%.

45 La pureza radioquímica (RCP), después de la HPLC purificación, sin embargo, fue consistentemente $\geq 95\%$.

[0158] Los resultados iniciales demostraron el marcado radioactivo de un compuesto de una fórmula I o una fórmula II a concentraciones tan bajas como 10^{-6} M , el rendimiento radioquímico (RCY) a esta concentración de reactivos fue aproximadamente $\leq 80\%$.

50 Para conseguir un RCY más alto, mayor de 95%, la temperatura de reacción y concentración de reactivos en la mezcla reactiva aumentaron a 10^{-4} M .

[0159] Una estrategia sintética similar se usó para incorporar otros radionúclidos.

Además, la introducción de un radionúclido puede hacerse previamente antes de la desprotección de un compuesto de una fórmula I o fórmula II o después de la desprotección de un compuesto de una fórmula I.

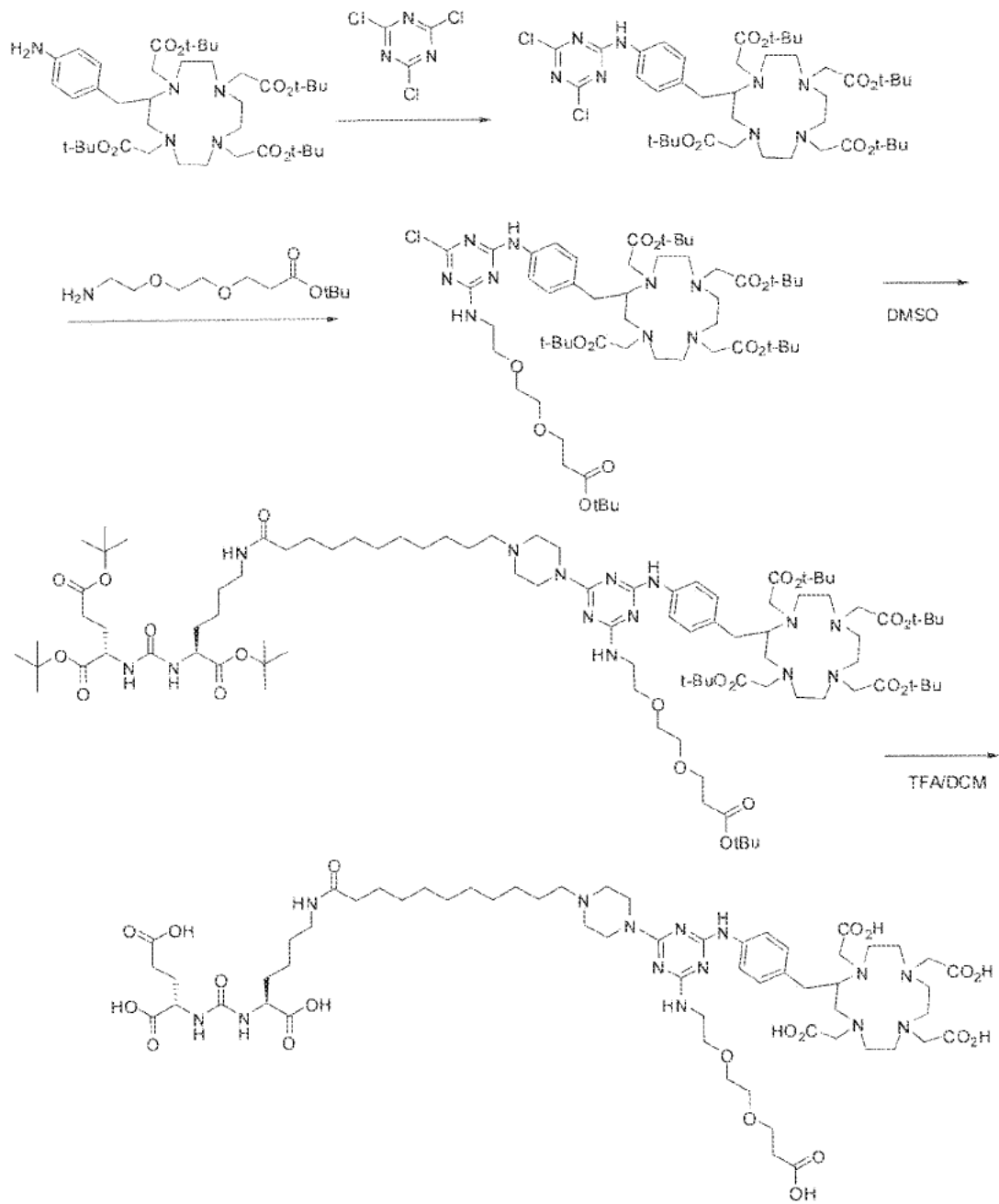
55 Síntesis de compuestos ejemplares de la fórmula I, fórmula II o fórmula III basados en Triazina-piperazina

[0160] Los esquemas A, B y C ilustran protocolos sintéticos generales para compuestos ejemplares de la fórmula I.

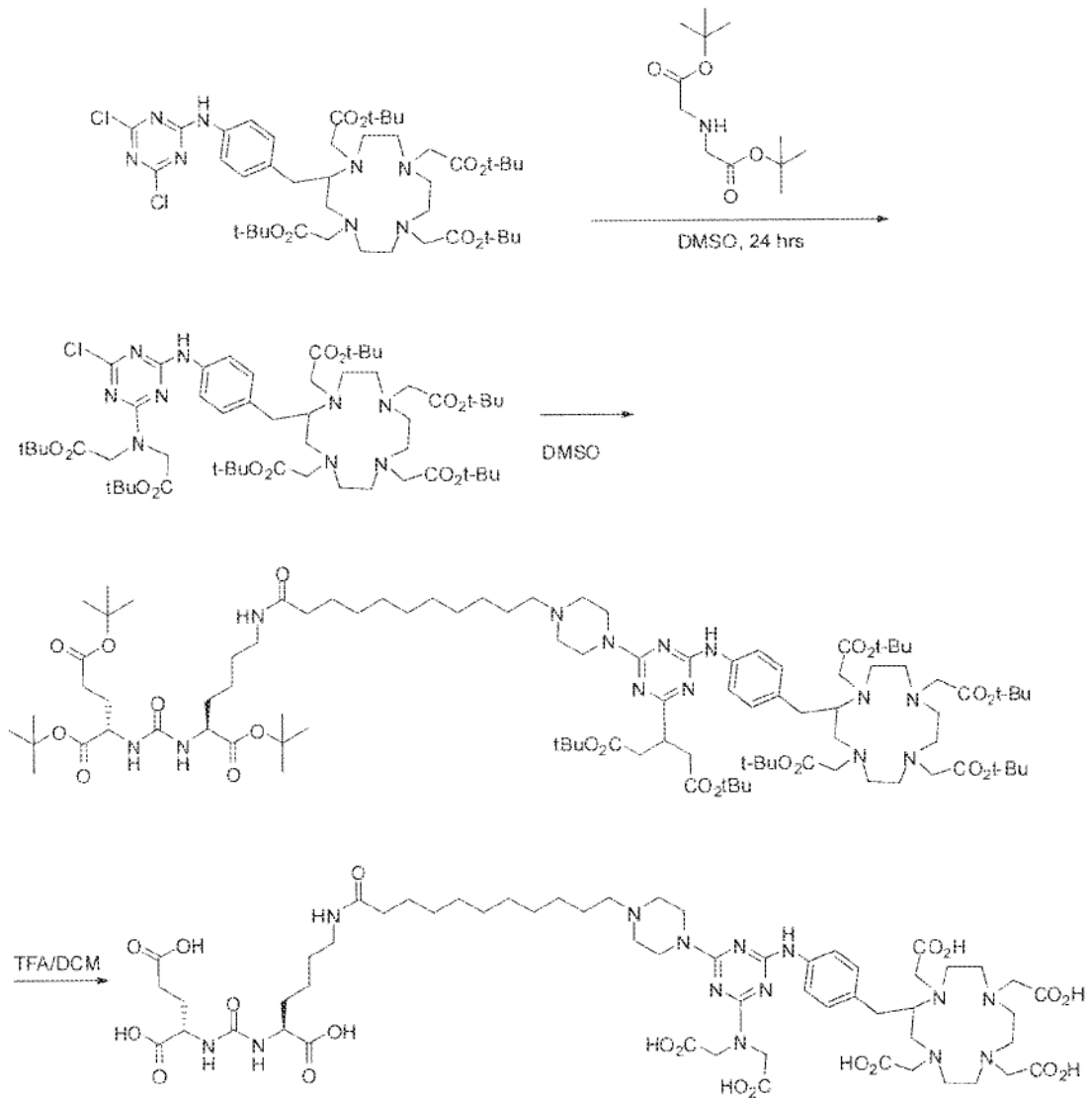
60 Brevemente, p-aminobenzilo DOTA se contacta con cloruro cianúrico seguido de la reacción del producto resultante con una amina.

El producto así formado luego se contacta con una fracción GUG- o GUL-enlazador-piperazina para obtener un compuesto de la fórmula I.

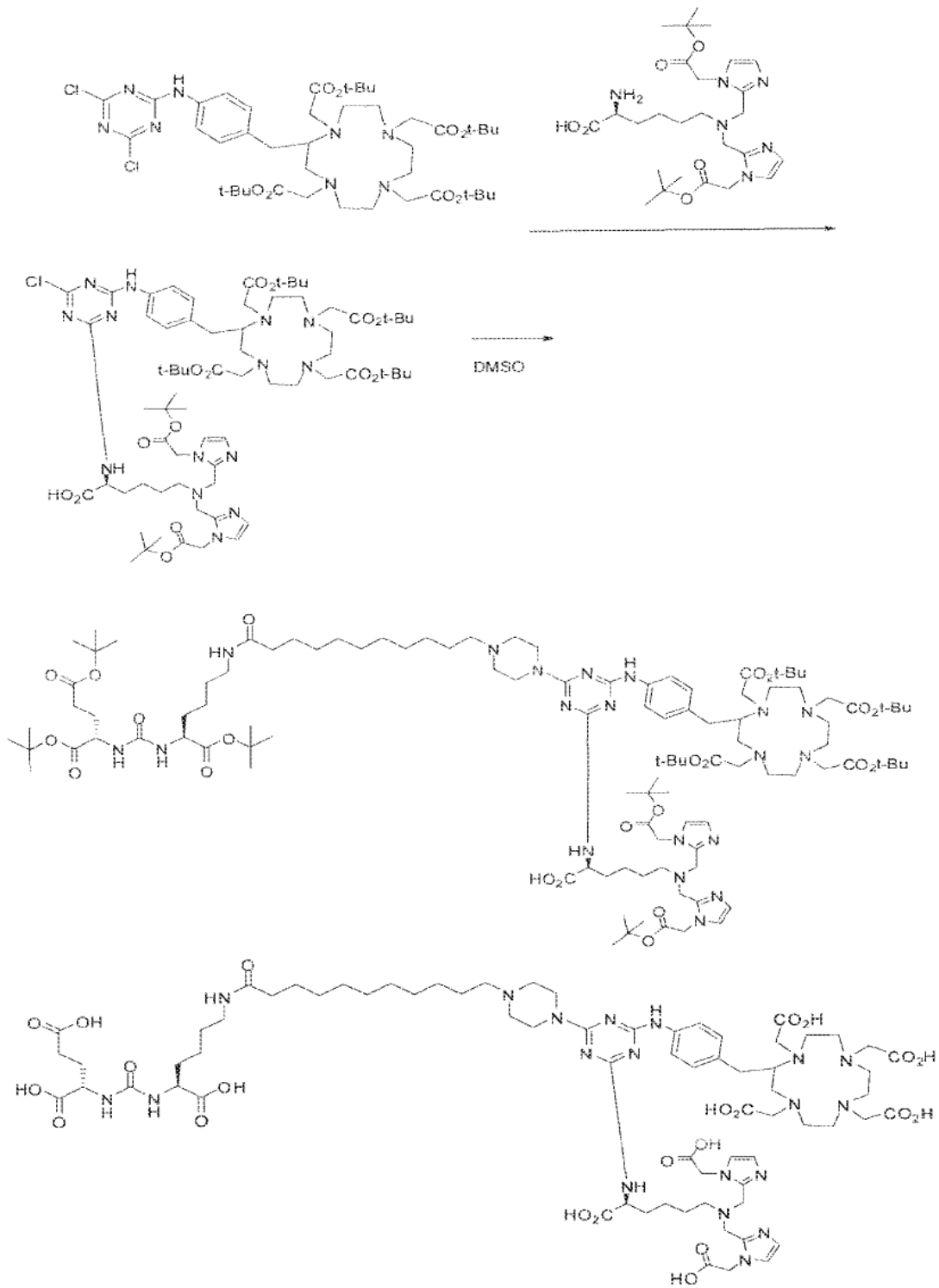
Esquema A.



Esquema B



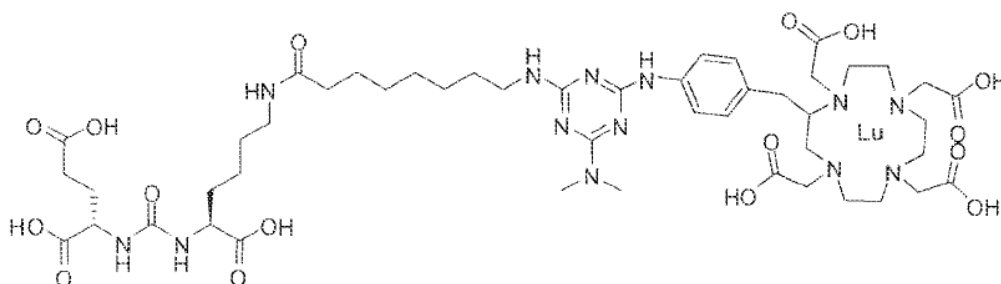
Esquema C



Ejemplo 1: complejo de lutecio de ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(8-((4-(dimetilamino)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraataciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)octanamido)pentil)ureido) pentanodioico.

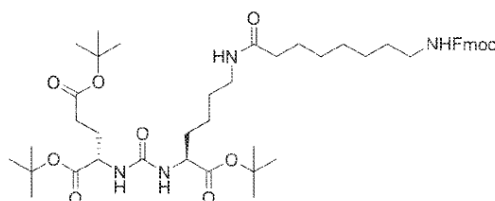
5

[0161]



Paso 1. (18S,22S)-tri-tert-butyl 1-(9H-fluoren-9-yl)-3,12,20-trioxo-2-oxa-4,13,19,21-tetraazatetracosano-18,22,24-tricarboxilato.

5 [0162]



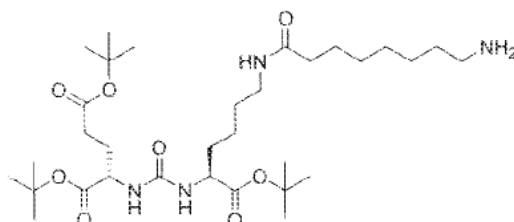
[0163] Una solución de ácido (S)-di-tert-butilo 2-(3-(((S)-6-amino-1-(tert-butoxi)-1-oxohexan-2-yl)ureido)pentanedioato (1.9677 g, 4.03 mmol), 8-(((9H-fluoren-9-yl)metoxi)carbonil)amino)octanoico (1.84 g, 4.84 mmol), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI; (0.770 g, 4.03 mmol), HOBT (0.544 g, 4.03 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (DIPEA; (2.0 mL)) en DCE (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche.

El solvente fue evaporado para dar un residuo, que fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (Biotage) utilizando una mezcla de DCM/MeOH como el eluyente para dar (18S,22S)-tri-tert-butyl 1-(9H-fluoren-9-yl)-3,12,20-trioxo-2-oxa-4,13,19,21-tetraazatetracosano-18,22,24-tricarboxilato (2,099 g, 61%) como un sólido blanco.

MS (ESI), 851.2 (M+H)+.

Paso 2. (S)-di-tert-butilo 2-(3-(((S)-6-(8-amino)octanamido)-1-(tert-butoxi)-1-oxohexan-2-yl)ureido)pentanedioato.

20 [0164]



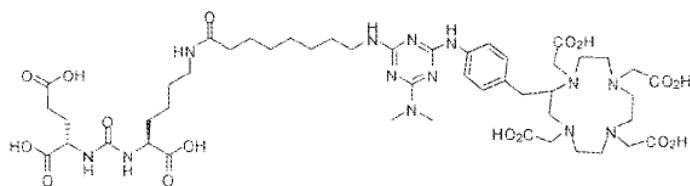
[0165] A una solución de (18S,22S)-tri-tert-butyl 1-(9H-fluoren-9-yl)-3,12,20-trioxo-2-oxa-4,13,19,21-tetraazatetracosano-18,22,24-tricarboxilato (1,983 mg, 2,333 mmol) en DMF (4,0 mL) fue añadida piperidina (4,0 mL).

La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hrs después de las cuales el solvente fue evaporado bajo presión reducida para proveer un residuo, que fue purificado por cromatografía en columna utilizando una columna Biotage SP4 y elución de gradiente utilizando 100% DCM a una 1:1 mezcla de DCM:metanol como el solvente de elución.

El producto (S)-di-tert-butyl-2-(3-(((S)-6-(8-amino)octanamido)-1-(tert-butoxi)-1-oxohexan-2-yl)ureido)pentanedioato (1.039 mg, 71%), obtenido así fue caracterizado utilizando 1H RMN y espectrometría de masas. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) 7.71 (t, J= 5.2 Hz, 1 H), 6.29 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.25 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.74 (brs, 2 H), 4.05-3.91 (m, 2 H), 3.01-2.88 (m, 2 H), 2.63 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.20-1.22 (m, 49 H); MS (ESI), 629.3 (M+H)+.

Paso 3. ácido (2S)-2-(3-(((1S)-1-carboxi-5-(8-(4-(dimetilamino)-6-(4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-yl)metil)fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)octanamido)pentil)ureido)pentanedioico.

[0166]



[0167] A una solución de p-NH₂-Bn-DUTA-tetra(t-Bu-éster) (67.8 mg, 0.080 mmol) y cloruro cianúrico (14.7 mg, 0.080 mmol) en DCM (4.0 mL) se le añadió DIPEA (0.10 mL).

Esta solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después de que el solvente se retirara bajo un flujo de nitrógeno para dar un residuo.

A una solución DMSO (4.0 mL) del residuo se añadió (S)-di-tert-butilo 2-(3-((S)-6-(8-aminooctanamido)-1-(tert-butoxi)-1-oxohexan-2-il)ureido)pentanedioato (50.3 mg, 0.08 mmol) y K₂CO₃ (100mg). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas y luego una solución de tetrahidrofurano de dimetilamina (0.3 mL, 2.0 M en THF) se añadió a la mezcla reactiva.

Después de la agitación a temperatura ambiente continuamente durante 16 horas, la mezcla reactiva fue liofilizada para proveer la triazina cruda intermedia.

El producto bruto fue desprotegido por la adición de TFA (4.0 mL) y DCM (1.0 mL) y agitando la mezcla reactiva a temperatura ambiente durante 4 horas.

La eliminación del solvente utilizando un flujo de gas nitrógeno dio un residuo, que fue purificado usando Biotage SP4 vía C18 cartucho para dar ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(8-(4-(dimetilamino)-6-(4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)octanamido)pentil)ureido)pentanedioico (67 mg) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.83-7.60 (m, 3 H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 6.32 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.28 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.10-1.27 (m, 61 H); MS (ESI), 1091.4 (M+H)+.

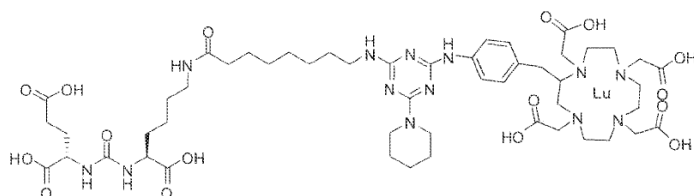
Paso 4. complejo de lutecio de ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(8-(4-(dimetilamino)-6-(4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)octanamido)pentil)ureido)pentanedioico.

[0168] Para sólido ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(8-(4-(dimetilamino)-6-(4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)octanamido)pentil)ureido)pentanedioico (5,7 mg, 0,00522 mmol) se añadió LuCl₃ (1,46 mL de un 0,00357 mmol/ml, 0,00522 mmol) y acetonitrilo (0,50 mL).

La mezcla reactiva se calentó a 95 °C durante 1 hora y luego es liofilizada para dar un complejo de lutecio ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(8-(4-(dimetilamino)-6-(4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)octanamido)pentil) ureido)pentanedioico (6,2 mg) como un sólido blanco. MS (ESI), 1263.0 (M+H)+.

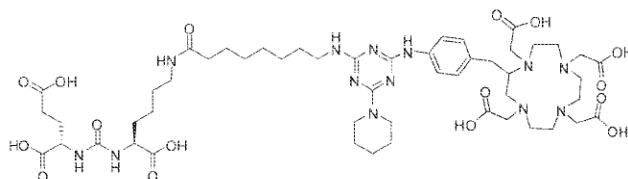
Ejemplo 2. complejo de lutecio de ácido (S)-2-(3-((S)-1-Carboxi-5-(8-((4-(piperidin-1-il)-6-((4-(((S)-1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)octanamido)pentil)ureido)pentanedioico.

[0169]



Paso 1. ácido (2S)-2-(3-((S)-1-carboxi-5-(8-(4-(piperidin-1-il)-6-(4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)octanamido)pentil)ureido)pentanedioico.

[0170]



[0171] A una solución de *p*-NH₂-Bn-DOTA-tetra(*t*-Bu-éster) (Macrocyclics) (42.4 mg, 0.050 mmol) y cloruro cianúrico (9.2 mg, 0.050 mmol) en DCM (2.0 mL) se añadió DIPEA (0.10 mL).

5 Esta mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas después de que el solvente se retirara utilizando un flujo de nitrógeno para dar un residuo.

El residuo así obtenido se disolvió en DMSO (4.0 mL) y (*S*)-di-*tert*-butilo 2-(3-((*S*)-6-(8-aminooctanamido)-1-(*tert*-butoxi)-1-oxohexan-2-il)ureido)pentanedioato (31.4 mg, 0.05 mmol) y K₂CO₃ (100 mg) fueron añadidos.

La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se añadió piperidina (0.10 mL).

10 La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas adicionales y luego se liofilizó para proporcionar una triazina intermedia, que fue desprotegida por la adición de TFA (2.0 mL) en DCM (1.0 mL).

La desprotección se efectuó por la agitación de la mezcla reactiva a temperatura ambiente durante 4 horas.

15 Después de la desprotección, el solvente se retiró utilizando un flujo de nitrógeno para dar un residuo, que fue purificado por Biotage SP4 usando un cartucho C18 para dar puro ácido (2*S*)-2-(3-((*S*)-1-carboxi-5-(8-(4-(piperidin-1-il)-6-(4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)octanamido)pentil)ureido)pentanedioico.

[0172] (25.8 mg) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 7.75-7.60 (m, 3 H), 7.18 (d, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 6.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 4.12-1.24 (m, 65 H); MS (ESI), 1131.2 (M+H)⁺.

20 Paso 2. Complejo de lutecio ácido (2*S*)-2-(3-((*S*)-1-carboxi-5-(8-(4-(piperidin-1-il)-6-(4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)octanamido)pentil)ureido)pentanedioico.

[0173] A ácido sólido (2*S*)-2-(3-((*S*)-1-carboxi-5-(8-(4-(piperidin-1-il)-6-(4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)octanamido)pentil)ureido)pentanedioico (9,2 mg, 0,00814 mmol) se le añadió LuCl₃ (1,60 mL, de un 0,00513 mmol/mL) y acetonitrilo (0,50 mL).

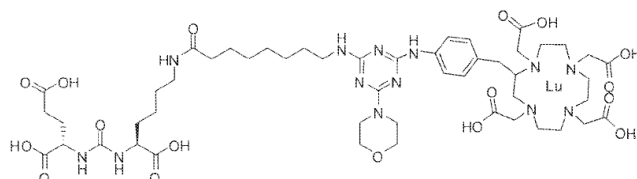
25 La mezcla reactiva se calentó a 95 °C durante 1 hora y luego se liofilizó para dar complejo de lutecio ácido (2*S*)-2-(3-((*S*)-1-carboxi-5-(8-(4-(piperidin-1-il)-6-(4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)octanamido)pentil)ureido)pentanedioico (9,4 mg) como un sólido blanco.

30 MS (ESI), 1302.2 (M+H)⁺.

Ejemplo 3. Complejo de lutecio ácido (2*S*)-2-(3-((1*S*)-1-carboxi-5-(8-(4-morfolino-6-(4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)octanamido)pentil)ureido)pentanedioico.

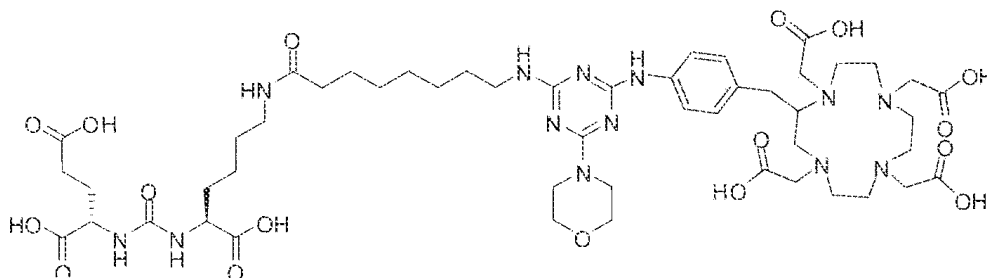
35

[0174]



40 Paso 1. ácido (2*S*)-2-(3-((1*S*)-1-carboxi-5-(8-(4-morfolino-6-(4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)octanamido)pentil)ureido)pentanedioico.

[0175]



[0176] A una solución de *p*-NH₂-Bn-DOTA-tetra(*t*-Bu-éster) (Macrocyclics) (42.4 mg, 0.050 mmol) y cloruro cianúrico (9.2 mg, 0.050 mmol) en DCM (2.0 mL) se le añadió DIPEA (0.10 mL).

La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y el solvente se retiró luego utilizando un flujo de nitrógeno para dar un residuo.

- 5 El residuo se disolvió en DMSO (4.0 mL) y (S)-di-*tert*-butilo 2-(3-((S)-6-(8-aminooctanamido)-1-(*tert*-butoxi)-1-oxohexan-2-il)ureido)pentanedioato (31.4 mg, 0.05 mmol) y K₂CO₃ (100 mg) luego se añadió a la solución DMSO.

La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas después de que la morfolina (0.10 mL) se añadiera y la mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante unas 14 horas adicionales.

- 10 La mezcla reactiva fue liofilizada para proveer una Triazina intermedia a la que se añadió TFA (2.0 mL) y DCM (1.0 mL).

Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas para efectuar la desprotección después de que el solvente se retirara utilizando un flujo de nitrógeno para dar un residuo del producto bruto.

- 15 La purificación se efectuó utilizando un Biotage SP4 y un cartucho C18 para dar ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(8-(4-morfolino-6-(4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)octanamido)pentil)ureido)pentanedioico (29,8 mg) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 7.75-7.65 (m, 3 H), 7.14 (m, 2 H), 6.55 (m, 2 H), 6.33 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.30 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.10-1.27 (m, 61 H); MS (ESI), 1133.2 (M+H)+.

- 20 Paso 2. Complejo de lutecio ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(8-(4-morfolino-6-(4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)octanamido)pentil)ureido)pentanedioico.

- 25 [0177] A ácido sólido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(8-(4-morfolino-6-(4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)octanamido)pentil)ureido)pentanedioico (10,4 mg, 0,0092 mmol) se le añadió LuCl₃ (1,80 mL, 0,00513 mmol/ml, 0,0092 mmol) y acetonitrilo (0,50 mL).

La mezcla reactiva se calentó a 95 °C durante 1 hora y luego se liofilizó para dar un complejo de lutecio de ácido

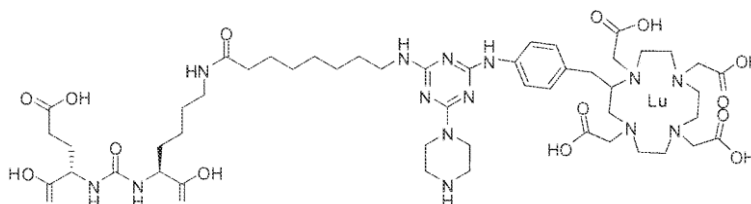
- 30 (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(8-(4-morfolino-6-(4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)octanamido)pentil)ureido)pentanedioico (9,9 mg) como un sólido blanco.

MS (ESI), 1304.9 (M+H)+.

Ejemplo 4. Complejo de lutecio de ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(8-(4-(4-((4-carboxi-1,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenilamino)-6-(piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)octanamido)pentil)ureido)pentanedioico.

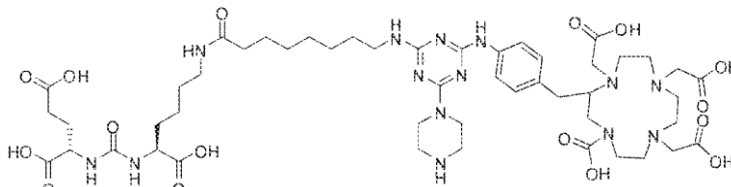
35

[0178]



- 40 Paso 1. Ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(8-(4-(4-((4-carboxi-1,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenilamino)-6-(piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)octanamido)pentil)ureido)pentanedioico.

[0179]



- 45 [0180] A una solución de *p*-NH₂-Bn-DOTA-tetra(*t*-Bu-éster) (Macrocyclics) (42.4 mg, 0.050 mmol) y cloruro cianúrico (9.2 mg, 0.050 mmol) en DCM (2.0 mL) se le añadió DIPEA (0.10 mL).

La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.

El solvente se retiró luego utilizando un flujo de nitrógeno para dar un residuo, que fue disuelto en DMSO (4.0 mL) y (S)-di-*tert*-butilo 2-(3-((S)-6-(8-aminooctanamido)-1-*tert*-butoxi)-1-oxohexan-2-il)ureido)pentanedioato (31.43 mg, 0.05 mmol) y K₂CO₃ (100 mg) luego se añadieron a la solución DMSO.

- 50 La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas después de la cual, la piperazina (100 mg) se añadió y la agitación fue continua a temperatura ambiente durante unas 16 horas adicionales.

La reacción cruda luego fue liofilizada y la triazina intermedia así obtenida se añadió desprotegida utilizando TFA (2.0 mL) y DCM (1.0 mL).

La desprotección se efectuó por la agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche, después de la cual el solvente se retiró utilizando un flujo de nitrógeno para dar un residuo del producto bruto que fue purificado por Biotage SP4 utilizando un cartucho C18 para dar ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(8-(4-(4-((4-carboxi-1,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenilamino)-6-(piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)octanamido)pentil)ureido)pentanedioico (18,9 mg) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 8.85 (m, 2 H), 7.75-7.65 (m, 4 H), 7.16 (m, 2 H), 6.55 (m, 2 H), 6.32 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.29 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.11-1.23 (m, 61 H); MS (ESI), 1132.2 (M+H)⁺.

Paso 2. Complejo de lutecio de ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(8-(4-(4-((4-carboxi-1,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenilamino)-6-(piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)octanamido)pentil)ureido)pentanedioico

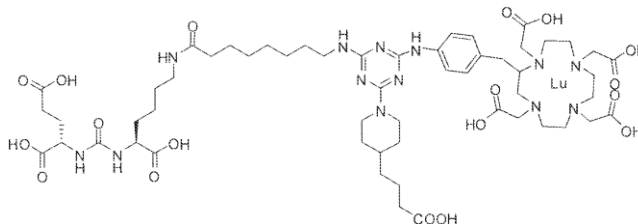
[0181] A sólido ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(8-(4-(4-((4-carboxi-1,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenilamino)-6-(piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)octanamido)pentil)ureido)pentanedioico (7,8 mg, 0,0069 mmol) se le añadió LuCl₃ (1,80 mL de un 0,00385 mmol/ml, 0,0069 mmol y acetonitrilo (0,5 mL).

La mezcla reactiva se calentó a 95 °C durante 1 hora y luego se liofilizó para dar un complejo de lutecio de ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(8-(4-(4-((4-carboxi-1,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenilamino)-6-(piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)octanamido)pentil)ureido)pentanedioico (8,3 mg) como un sólido blanco.

MS (ESI), 1303.6 (M+H)⁺.

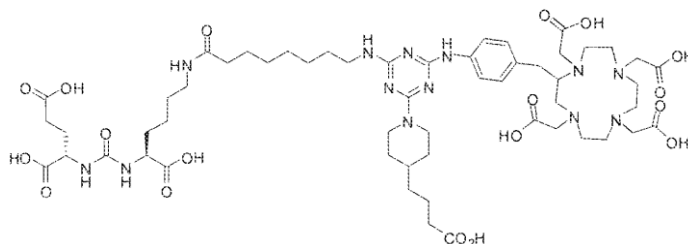
Ejemplo 5. Complejo de lutecio de ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(8-(4-(4-(3-carboxipropil)piperidin-1-il)-6-(4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)octanamido)pentil)ureido)pentanedioico.

[0182]



Paso 1. Ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(8-(4-(4-(3-carboxipropil)piperidin-1-il)-6-(4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)octanamido)pentil)ureido)pentanedioico.

[0183]



[0184] DIPEA (0.10 mL) se añadió a una solución de p-NH₂-Bn-DOTA-tetra(t-Bu-éster) (Macrocyclics) (42.4 mg, 0.050 mmol) y cloruro cianúrico (9.2 mg, 0.050 mmol) en DCM (2.0 mL) y mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.

El solvente se retiró luego utilizando un flujo de nitrógeno para dar un residuo, que se disolvió en DMSO (4.0 mL). (S)-di-tert-butilo 2-(3-((S)-6-(8-amino)octanamido)-1-(tert-butoxi)-1-oxohexan-2-il)ureido)pentanedioato (31.43 mg, 0.05 mmol) y K₂CO₃ (100 mg) fueron añadidos a la solución DMSO y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas después de las cuales se añadió el 4-(piperidin-4-yl) ácido butanoico (30 mg).

Después de la agitación a temperatura ambiente durante unas 16 horas adicionales, la mezcla reactiva fue liofilizada para proveer una triazina intermedia que fue desprotegida utilizando TFA (2.0 mL) y DCM (1.0 mL).

Después de la agitación a temperatura ambiente durante toda la noche, el solvente se retiró utilizando un flujo de nitrógeno para dar un residuo del crudo titulado.

La purificación fue efectuada utilizando Biotage SP4 y un cartucho C18 para obtener ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(8-(4-(4-(3-carboxipropil)piperidin-1-il)-6-(4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-

tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)octanamido) pentil)ureido)pentanedioico (18,8 mg) como un sólido blanco.
MS (ESI), 608.8 (M/2+H)+.

- 5 Paso 2. Complejo de lutecio de ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(8-(4-(4-(3-carboxipropil)piperidin-1-il)-6-(4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)octanamido) pentil)ureido)pentanedioico.

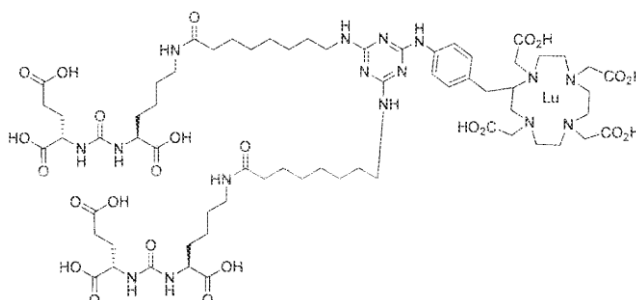
10 [0185] A ácido sólido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(8-(4-(4-(3-carboxipropil)piperidin-1-il)-6-(4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)octanamido)pentil)ureido)pentanedioico (7,4 mg, 0,006086 mmol) se le añadió LuCl₃ (1,58 mL de un 0,00385 mmol/ml, 0,006086 mmol).

15 La mezcla reactiva se calentó a 95 °C durante 1 hora y luego se liofilizó para dar complejo de lutecio de ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(8-(4-(4-(3-carboxipropil)piperidin-1-il)-6-(4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)octanamido) pentil)ureido)pentanedioico (9,0 mg) como un sólido blanco.

MS (ESI), 1388.8 (M+H)+.

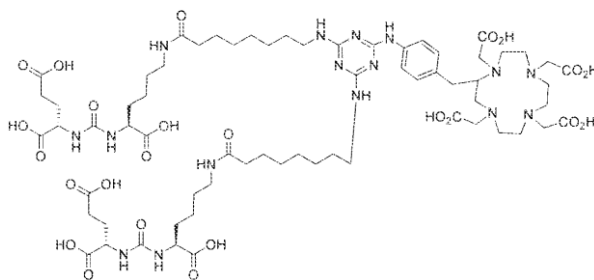
20 Ejemplo 6. complejo de lutecio ácido ((2S,2'S)-2,2'-((((1S,1'S)-((8,8'-((6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazine-2,4-diil)bis(azanediiil)bis(octanoil))bis(azanediiil)bis(1-carboxipentane-5,1-diil)bis(azanediiil)bis(carbonil))bis(azanediiil)dipentanedioico.

[0186]



- 25 Paso 1. Ácido ((2S,2'S)-2,2'-((((1S,1'S)-((8,8'-((6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazine-2,4-diil)bis(azanediiil)bis(octanoil))bis(azanediiil)bis(1-carboxipentane-5,1-diil)bis(azanediiil)bis(carbonil))bis(azanediiil)dipentanedioico.

[0187]



30 [0188] A una solución de *p*-NH₂-Bn-DOTA-tetra(*t*-Bu-éster) (Macrocyclics) (42.4 mg, 0.050 mmol) y cloruro cianúrico (9.2 mg, 0.050 mmol) en DCM (2.0 mL) se le añadió DIPEA (0.10 mL) y la mezcla agitada a temperatura ambiente durante 2 horas.

Después de la agitación, el solvente se retiró utilizando un flujo de nitrógeno para dar un residuo.

35 Este residuo se disolvió en DMSO (4.0 mL) y (S)-di-*tert*-butilo 2-(3-((S)-6-(8-amino)octanamido)-1-(*tert*-butoxi)-1-oxohexan-2-il)ureido)pentanedioato (62.8 mg, 0.10 mmol) y K₂CO₃ (100 mg) se añadieron a la solución resultante DMSO.

La suspensión así obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas y luego se liofilizó para proveer una triazina intermedia que fue desprotegida utilizando TFA (4.0 mL) y DCM (1.0 mL).

40 La mezcla TFA/DCM se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche después de lo cual el solvente se retiró utilizando un flujo de nitrógeno para proveer el crudo titulado como un sólido.

El crudo se purificó por Biotage SP4 usando un cartucho C18 para dar ácido ((2S,2'S)-2,2'-((((1S,1'S)-((8,8'-((6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazine-2,4-diil)bis(azanediiil)bis(octanoil))bis(azanediiil)bis(1-carboxipentano-5,1-diil)bis(azanediiil)bis(carbonil))bis(azanediiil)dipentanedioico puro (10,0 mg) como un sólido blanco.

45 MS (ESI), 753.2 (M/2+H)⁺.

Paso 2. Complejo de lutecio de ácido ((2S,2'S)-2,2'-((((1S,1'S)-((8,8'-((6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazina-2,4-diil)bis(azanediiil)bis(octanoil))bis(azanediiil)bis(1-carboxipentano-5,1-diil)bis(azanediiil)bis(carbonil))bis(azanediiil)dipentanedioico.

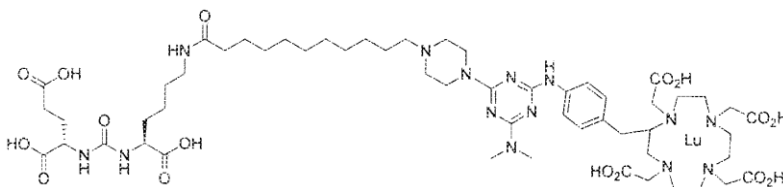
5 [0189] Al ácido sólido (((2S,2'S)-2,2'-((((1S,1'S)-((8,8'-((6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazina-2,4-diil)bis(azanediiil)bis(octanoil))bis(azanediiil)bis(1-carboxipentano-5,1-diil)bis(azanediiil)bis(carbonil))bis(azanediiil)dipentanedioico (8,5 mg, 0,005646 mmol) se le añadió LuCl₃ (1,47 mL de un 0,00385 mmol/ml, 0,005646 mmol).

10 La mezcla reactiva se calentó a 70 °C durante 1 hora y luego se liofilizó para a dar (2S,2'S)-2,2'-((((1S,1'S)-((8,8'-((6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-yl)methyl)phenyl)amino)-1,3,5-triazina-2,4-diyl)bis(azanediiil)bis(octanoil))bis(azanediiil)bis(1-carboxipentano-5,1-diil)bis(azanediiil)bis(carbonil))bis(azanediiil) complejo de lutecio de ácido dipentanedioico (8,6 mg) como un sólido blanco.

15 MS (ESI), 1678.0 (M+H)⁺.

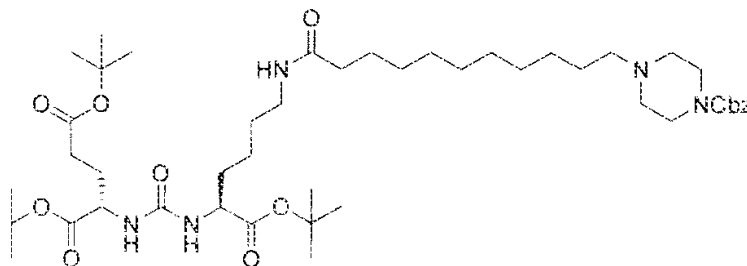
Ejemplo 7. complejo de lutecio ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(11-(4-(4-(dimetilamino)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)pentil)ureido)pentanedioico.

20 [0190]



Paso 1. (S)-di-tert-butilo 2-(3-((S)-6-(11-(4-(4-(dimetilamino)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)-1-(tert-butoxi)-1-oxohexan-2-il)ureido)pentanedioato.

25 [0191]



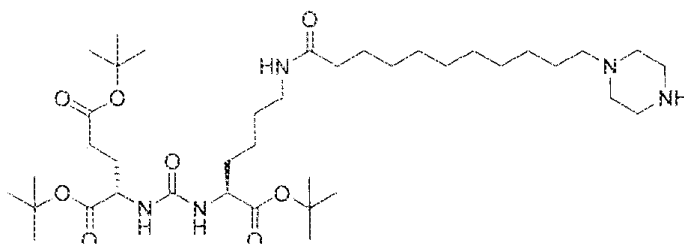
[0192] Una solución de ácido (S)-di-tert-butilo 2-(3-((S)-6-amino-1-(tert-butoxi)-1-oxohexan-2-il)ureido)pentanedioato (1.023 g, 2.097 mmol), 11-(4-(4-(benziloxi)carbonil)piperazin-1-il) undecanoico (0.77 g, 1.9059 mmol), EDCI (0.40 g, 2.097 mmol), HOBT (0.27 g, 2.097 mmol) y DIPEA (1.0 mL) en el dicloroetano (DCE; 25 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche.

30 El día siguiente, el solvente se evaporó para dar un residuo, que fue purificado usando Biotage cromatografía en columna y una mezcla de DCM/MeOH como el eluyente para dar (S)-di-tert-butilo 2-(3-((S)-6-(11-(4-(benziloxi)carbonil)piperazin-1-il)undecanamido)-1-(tert-butoxi)-1-oxohexan-2-il)ureido)pentanedioato (1.52 g, 91%) como un sólido amarillento.

35 MS (ESI), 874.3 (M+H)⁺.

Paso 2. (S)-di-tert-butilo 2-(3-((S)-1-(tert-butoxi)-1-oxo-6-(11-(piperazin-1-il)undecanamido)hexan-2-il)ureido)pentanedioato.

40 [0193]



[0194] Para una solución de (S)-di-tert-butilo 2-(3-((S)-6-(11-(4-((benziloxi)carbonil)piperazin-1-il)undecanamido)-1-(tert-butoxi)-1-oxohexan-2-il)ureido)pentanedioato (1.50 g, 1.72 mmol) y formiato de amonio (1.0 g) en el etanol (60 mL) se añadió paladio en carbono (300 mg).

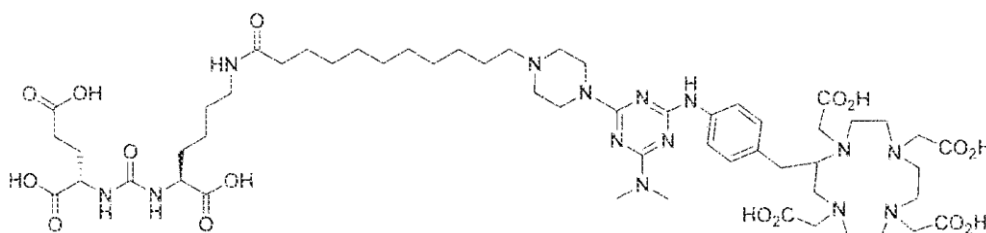
La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se filtró a través de un relleno de celita después del lavado del relleno de celita usando acetato de etilo (EtOAc). El solvente se quitó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en el diclorometano (DCM). La solución DCM se lavó utilizando el sodio saturado bicarbonato y luego se dividió para separar el estrato orgánico de la capa acuosa.

La concentración pf del estrato orgánico bajo presión reducida alcanzó el producto titulado como un sólido amarillento (1.2345 g, 97 % rendimiento).

MS (ESI), 740.4 (M+H)⁺.

Paso 3. Ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(11-(4-(4-(dimetilamino)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)pentil)ureido)pentanedioico.

[0195]



[0196] Para una solución de *p*-NH₂-Bn-DOTA-tetra(t-Bu-éster) (Macrocyclics) (42.4 mg, 0.050 mmol) y cloruro cianúrico (9.2 mg, 0.050 mmol) en DCM (2.0 mL) se añadió DIPEA (0.10 mL) y mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.

Después de la agitación, el solvente se retiró bajo un flujo de nitrógeno para dar un residuo, que se disolvió en DMSO (1.0 mL) antes de la adición de (S)-di-tert-butilo 2-(3-((S)-1-(tert-butoxi)-1-oxo-6-(11-(piperazin-1-il)undecanamido)hexan-2-il)ureido)pentanedioato (34 mg, 0.05 mmol) y K₂CO₃ (50 mg).

La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, seguida de la cual se añadió una solución de tetrahidrofurano de dimetilamina (0.2 mL, 2.0 M en THF).

Después de la agitación adicional de la mezcla reactiva a temperatura ambiente durante 16 horas, la reacción se liofilizó para proveer la triazina cruda intermedia.

La desprotección del crudo usando TFA (2.0 mL) y DCM (1.0 mL) se efectuó a temperatura ambiente durante toda la noche.

El día siguiente, el solvente se retiró bajo un flujo de nitrógeno para dar un residuo, que fue purificado por Biotage SP4 usando un cartucho C18 para dar ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(11-(4-(4-(dimetilamino)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)pentil)ureido)pentanedioico (24 mg) como un sólido blanco.

MS (ESI), 601.2 (M/2+H)⁺.

Paso 4. Complejo de lutecio ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(11-(4-(4-(dimetilamino)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)pentil)ureido)pentanedioico.

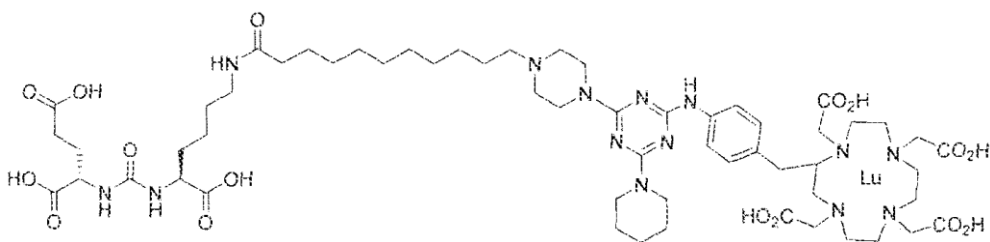
[0197] A sólido ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(11-(4-(4-(dimetilamino)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)pentil)ureido)pentanedioico (9,4 mg, 0,00783 mmol) se añadió LuCl₃ (1,02 mL de un 0,00770 mmol/ml, 0,00783 mmol).

La mezcla reactiva se calentó a 90 °C durante 1 hora y luego se liofilizó para a dar un complejo de lutecio ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(11-(4-(4-(dimetilamino)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)pentil)ureido)pentanedioico (11,1 mg) como un sólido blanco.

MS (ESI), 1373.7 (M+H)⁺.

Ejemplo 8. Complejo de lutecio ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(11-(4-(4-(piperidin-1-il)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)pentil)ureido)pentanedioico.

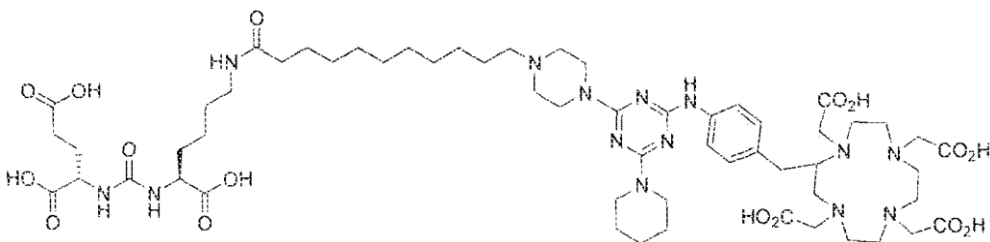
[0198]



Paso 1. Ácido ((2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(11-(4-(4-(piperidin-1-il)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)pentil)ureido)pentanedioico.

5

[0199]



[0200] A una solución de *p*-NH₂-Bn-DOTA-tetra(*t*-Bu-éster) (Macrocyclics) (42.4 mg, 0.050 mmol) y cloruro cianúrico (9.2 mg, 0.050 mmol) en DCM (2.0 mL) se le añadió DIPEA (0.10 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.

10

El solvente se retiró luego utilizando un flujo de nitrógeno para dar un residuo, que se disolvió en DMSO (1.0 mL) antes de la adición de piperidina (4.25 mg, 0.05 mmol).

La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas después de las que (S)-di-*tert*-butilo 2-(3-((S)-1-(*tert*-butoxi)-1-oxo-6-(11-(piperazin-1-il)undecanamido)hexan-2-il)ureido)pentanedioato (37 mg, 0.05 mmol) y K₂CO₃ (50 mg) se añadieron a la solución DMSO.

15

Después de la agitación adicional a temperatura ambiente durante 16 horas la mezcla se liofilizó para proveer la triazina cruda intermedia, que fue desprotegida usando TFA (2.0 mL) y DCM (1.0 mL).

La desprotección se efectuó por la agitación del crudo a temperatura ambiente durante toda la noche y al día siguiente el solvente se retiró utilizando un flujo de nitrógeno para dar un residuo que fue purificado por Biotage SP4 utilizando un cartucho C18 para dar ácido ((2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(11-(4-(4-(piperidin-1-il)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)pentil)ureido)pentanedioico (22 mg) como un sólido blanco.

20

MS (ESI), 621.2 (M/2+H)⁺.

25

Paso 2. Complejo de lutecio ácido ((2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(11-(4-(4-(piperidin-1-il)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)pentil)ureido)pentanedioico.

[0201] A ácido sólido ((2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(11-(4-(4-(piperidin-1-il)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)pentil)ureido)pentanedioico (12,4 mg, 0,01 mmol) se le añadió LuCl₃ (1,30 mL de un 0,00770 mmol/ml, 0,01 mmol).

30

La mezcla reactiva se calentó a 90 °C durante 1 hora y luego se liofilizó para dar un complejo de lutecio de ácido ((2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(11-(4-(4-(piperidin-1-il)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)pentil)ureido)pentanedioico (14,0 mg) como un sólido blanco.

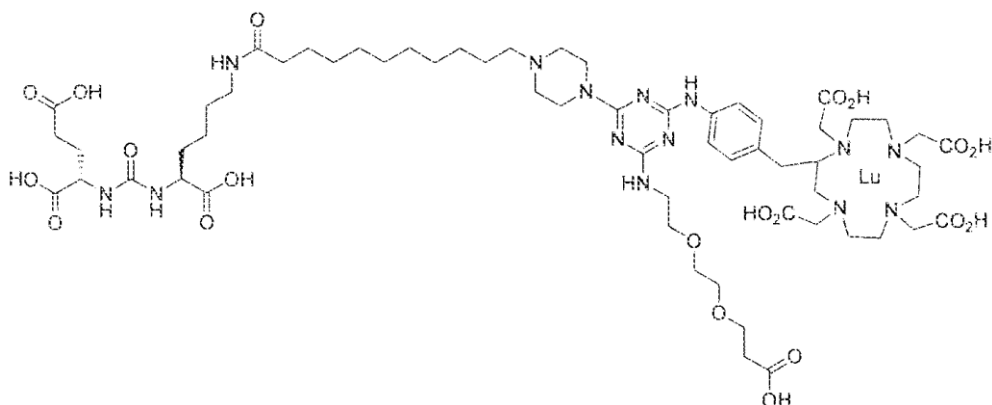
35

MS (ESI), 1413.7 (M+H)⁺.

Ejemplo 9. Complejo de lutecio ácido ((2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(11-(4-(4-((2-(2-(2-carboxietoxi)etoxi)etil)amino)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)pentil)ureido)pentanedioico.

40

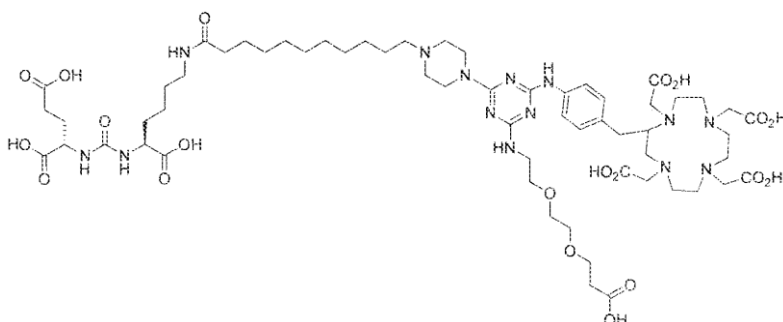
[0202]



Paso 1. Ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(11-(4-(4-((2-(2-(2-carboxietoxi)etoxi)etil)amino)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)pentil)ureido)pentanedioico.

5

[0203]



[0204] A una solución DCM (2.0 mL) de *p*-NH₂-Bn-DOTA-tetra(*t*-Bu-éster) (Macrocylics) (42.4 mg, 0.050 mmol) y cloruro cianúrico (9.2 mg, 0.050 mmol) se le añadió DIPEA (0.10 mL).

10 Después de la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas el solvente se retiró bajo un flujo de nitrógeno para dar un residuo, que se disolvió en DMSO (1.0 mL).

Terc-butilo 3-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)propanoato (11.67 mg, 0.05 mmol) y K₂CO₃ (50 mg) fueron luego añadidos a la solución DMSO y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se añadió (S)-di-*tert*-butilo

15 2-(3-((S)-1-(*tert*-butoxi)-1-oxo-6-(11-(piperazin-1-il)undecanamido)hexan-2-il)ureido)pentanedioato (37 mg, 0.05 mmol).

Después de la agitación durante 16 horas, la mezcla reactiva se liofilizó para proveer la triazina cruda intermedia que fue desprotegida usando TFA (2.0 mL) y DCM (1.0 mL).

La desprotección se efectuó por la agitación del crudo a temperatura ambiente durante toda la noche y al día siguiente el solvente se retiró utilizando un flujo de nitrógeno para dar un residuo que fue purificado por Biotage SP4 usando un cartucho C18 para dar ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(11-(4-(4-((2-(2-(2-carboxietoxi)etoxi)etil)amino)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)pentil)ureido)pentanedioico (29,4 mg) como un sólido blanco.

25 MS (ESI), 667.2 (M/2+H)⁺.

Paso 2. Complejo de lutecio ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(11-(4-(4-((2-(2-(2-carboxietoxi)etoxi)etil)amino)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)pentil)ureido)pentanedioico.

30 [0205] A ácido sólido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(11-(4-(4-((2-(2-(2-carboxietoxi)etoxi)etil)amino)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)pentil)ureido)pentanedioico (13,1 mg, 0,01 mmol) se le añadió LuCl₃ (1,30 mL de un 0,00770 mmol/ml, 0,01 mmol).

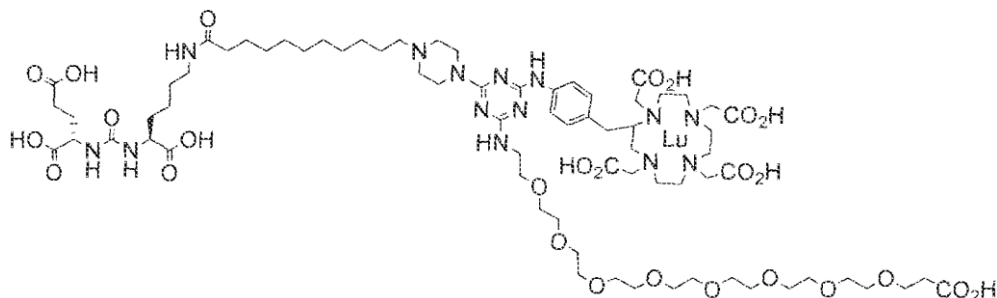
35 La mezcla reactiva se calentó a 90 °C durante 1 hora y se liofilizó para dar un complejo de lutecio de ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(11-(4-(4-((2-(2-(2-carboxietoxi)etoxi)etil)amino)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)pentil)ureido)pentanedioico (14,5 mg) como un sólido blanco.

MS (ESI), 1505.7 (M+H)⁺.

40 **Ejemplo 10.** Complejo de lutecio de ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(11-(4-(4-((26-carboxi-3,6,9,12,15,18,21,24-octaohexacosil)amino)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-

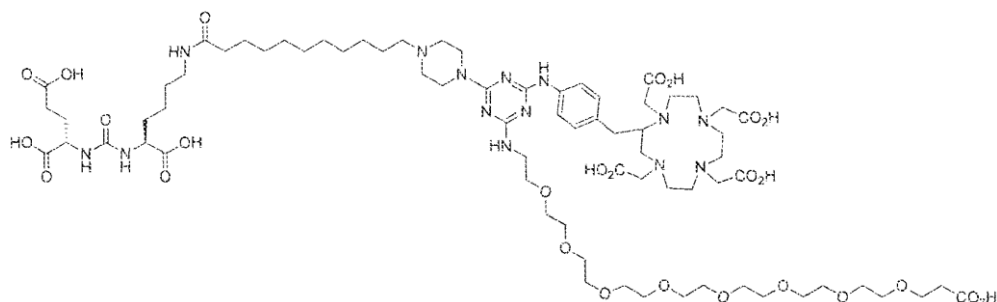
tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)pentil)ureido)pentanedioico.

[0206]



5 Paso 1. Ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(11-(4-(4-((26-carboxi-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosil)amino)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)pentil)ureido)pentanedioico.

10 [0207]



[0208] A una solución de *p*-NH₂-Bn-DOTA-tetra(t-Bu-éster) (Macrocylics) (42.4 mg, 0.050 mmol) y cloruro cianúrico (9.2 mg, 0.050 mmol) en DCM (2.0 mL) se le añadió DIPEA (0.10 mL).

La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y el solvente se retiró después de la agitación utilizando un flujo de nitrógeno.

El residuo así obtenido se disolvió en DMSO (1,0 mL) y ácido 1-amino-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxaheptacosan-27-oico (22,1 mg, 0,05 mmol) y K₂CO₃ (50 mg) se añadieron a la solución DMSO.

La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas después de lo cual se añadió luego (S)-di-tert-butilo 2-(3-((S)-1-(tert-butoxi)-1-oxo-6-(11-(piperazin-1-il)undecanamido)hexan-2-il)ureido)pentanedioato (37 mg, 0.05 mmol).

Después de la agitación durante unas 16 horas adicionales a temperatura ambiente, la reacción cruda fue liofilizada para proveer la triazina intermedia, que fue desprotegida durante toda la noche a temperatura ambiente usando TFA (2.0 mL) y DCM (1.0 mL).

El producto bruto fue purificado por Biotage SP4 utilizando un cartucho C18 para dar un ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(11-(4-(4-((26-carboxi-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosil)amino)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)pentil)ureido)pentanedioico (31,4 mg) como un sólido blanco.

MS (ESI), 799.3 (M/2+H)⁺.

Paso 2. Complejo de lutecio de ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(11-(4-(4-((26-carboxi-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosil)amino)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)pentil)ureido)pentanedioico.

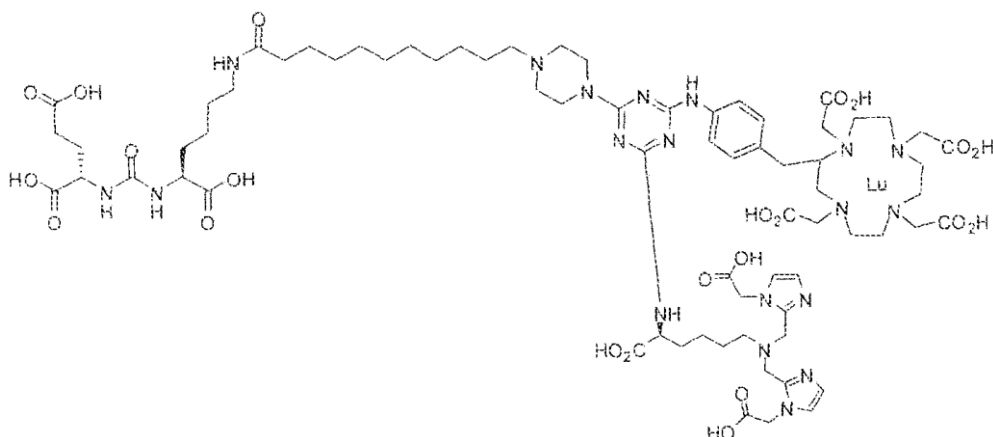
[0209] LuCl₃ (0,69 mL de un 0,00770 mmol/ml, 0,00532 mmol) se añadió a ácido sólido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(11-(4-(4-((26-carboxi-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosil)amino)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)pentil)ureido)pentanedioico (8,5 mg, 0,00532 mmol).

La mezcla reactiva se calentó a 90 °C durante 1 hora y luego se liofilizó para dar un complejo de lutecio de ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(11-(4-(4-((26-carboxi-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosil)amino)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)pentil)ureido)pentanedioico (8,2 mg) como un sólido blanco.

MS (ESI), 885.2 (M/2+H)⁺.

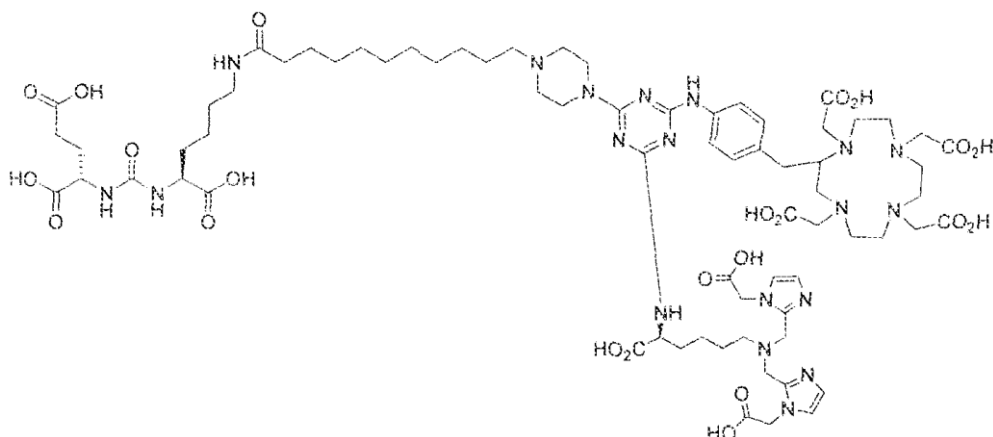
Ejemplo 11. Complejo de lutecio de ácido (2S)-2-(3-((1S)-5-(11-(4-(4-(((S)-5-(bis((1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)-1-carboxipentil)amino)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)-1-carboxipentil)ureido)pentanedioico.

[0210]



Paso 1. Ácido (2S)-2-(3-((1S)-5-(11-(4-(4-(((S)-5-(bis((1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)-1-carboxipentil)amino)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)-1-carboxipentil)ureido)pentanedioico.

[0211]



[0212] A una solución de *p*-NH₂-Bn-DOTA-tetra(*t*-Bu-éster) (Macrocyclics) (42.4 mg, 0.050 mmol) y cloruro cianúrico (9.2 mg, 0.050 mmol) en DCM (2.0 mL) se le añadió DIPEA (0.10 mL). Después de la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, el solvente se retiró utilizando un flujo de gas nitrógeno para dar un residuo.

Este residuo se disolvió en DMSO (1.0 mL) y luego se añadieron ácido (S)-2-amino-6-(bis((1-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)hexanoico (26.7 mg, 0.05 mmol) y K₂CO₃ (50 mg).

La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche.

Al día siguiente el (S)-di-*tert*-butilo 2-(3-((S)-1-(*tert*-butoxi)-1-oxo-6-(11-(piperazin-1-il)undecanamido)hexan-2-il)ureido)pentanedioato (37 mg, 0.05 mmol) se añadió y la mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante unas 24 horas adicionales.

La liofilización alcanzó la triazina cruda intermedia que fue desprotegida durante toda la noche a temperatura ambiente usando TFA (3.0 mL) y DCM (1.0 mL).

El producto final crudo desprotegido fue purificado por Biotage SP4 utilizando un cartucho C18 para dar ácido (2S)-2-(3-((1S)-5-(11-(4-(4-(((S)-5-(bis((1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)-1-carboxipentil)amino)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)-1-carboxipentil)ureido)pentanedioico (41,5 mg) como un sólido blanco.

MS (ESI), 789.6 (M/2+H)⁺.

Paso 2. Complejo de lutecio ácido (2S)-2-(3-((1S)-5-(11-(4-(4-(((S)-5-(bis((1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)-1-carboxipentil)amino)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)-1-carboxipentil)ureido)pentanedioico.

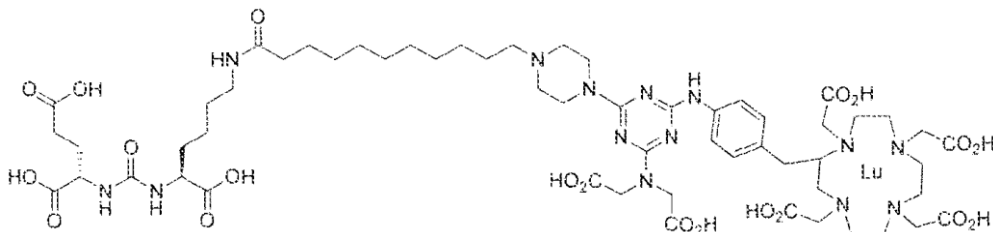
[0213] A ácido sólido (2S)-2-(3-((1S)-5-(11-(4-(4-(((S)-5-(bis((1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)-1-carboxipentil)amino)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)-1-carboxipentil)ureido)pentanedioico (16,3 mg, 0,0103 mmol) se le añadió LuCl₃ (1,0 mL, 0,0103 mmol/ml, 0,0103 mmol).

La mezcla reactiva se calentó a 90 °C durante 1 hora y luego se liofilizó para dar un complejo de lutecio de ácido (2S)-2-(3-((1S)-5-(11-(4-(4-(((S)-5-(bis((1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)metil)amino)-1-carboxipentil)amino)-6-

((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)-1-carboxipentil)ureido)pentanedioico (15,7 mg) como un sólido blanco. MS (ESI), 875.6 (M/2+H)⁺.

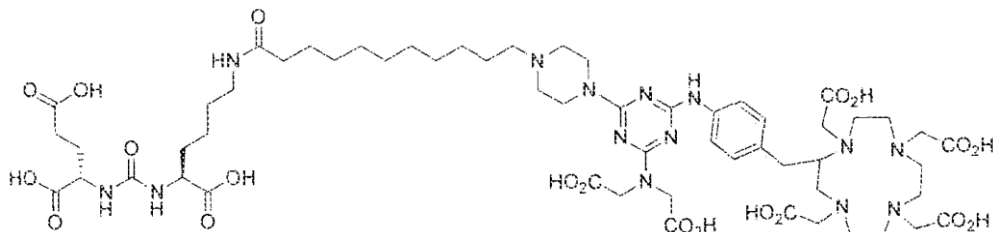
- 5 **Ejemplo 12.** Complejo de lutecio de ácido (2S)-2-(3-((1S)-5-(11-(4-(4-(bis(carboximetil)amino)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)-1-carboxipentil)ureido)pentanedioico.

[0214]



- 10 Paso 1. Ácido (2S)-2-(3-((1S)-5-(11-(4-(4-(bis(carboximetil)amino)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)-1-carboxipentil)ureido)pentanedioico.

15 [0215]



[0216] A una DCM (2.0 mL) solución de p-NH₂-Bn-DOTA-tetra(t-Bu-éster) (Macrocyclics) (42.4 mg, 0.050 mmol) y cloruro cianúrico (9.2 mg, 0.050 mmol) se le añadió DIPEA (0.10 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.

- 20 La eliminación del solvente utilizando un flujo de nitrógeno dio un residuo que se disolvió en DMSO (1,0 mL) antes de la adición de di-tert-butilo 2,2'-azanediildiacetato (24,5 mg, 0,10 mmol) y K₂CO₃ (50 mg) fueron añadidos.

La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y al día siguiente (S)-di-tert-butilo 2-(3-((S)-1-(tert-butoxi)-1-oxi-6-(1-(piperazin-1-il)undecanamido)hexan-2-il)ureido)pentanedioato (37 mg, 0.05 mmol) se añadió y la agitación continua a temperatura ambiente durante 24 horas.

- 25 La liofilización de esta suspensión alcanzó la triazina intermedia, que fue desprotegida a temperatura ambiente durante toda la noche utilizando TFA (3.0 mL) y DCM (1.0 mL).

El producto bruto desprotegido fue purificado por Biotage SP4 utilizando un cartucho C18 para dar ácido (2S)-2-(3-((1S)-5-(11-(4-(4-(bis(carboximetil)amino)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)-1-carboxipentil)ureido)pentanedioico (27,0 mg) como un sólido blanco.

- 30 MS (ESI), 645.2 (M/2+H)⁺.
- 35 Paso 2. Complejo de lutecio de ácido (2S)-2-(3-((1S)-5-(11-(4-(4-(bis(carboximetil)amino)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)-1-carboxipentil)ureido)pentanedioico.

[0217] LuCl₃ (0,89 mL de un 0,0103 mmol/mL, 0,00915 mmol) se añadió al reactivo sólido de ácido (2S)-2-(3-((1S)-5-(11-(4-(4-(bis(carboximetil)amino)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)-1-carboxipentil)ureido)pentanedioico (11,8 mg, 0,00915 mmol).

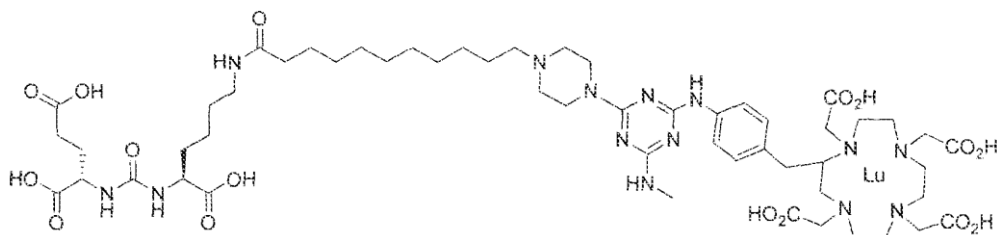
- 40 La mezcla reactiva se calentó a 90 °C durante 1 hora y luego se liofilizó para dar un complejo de lutecio ácido (2S)-2-(3-((1S)-5-(11-(4-(4-(bis(carboximetil)amino)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)-1-carboxipentil)ureido)pentanedioico (12,0 mg) como un sólido blanco.

MS (ESI), 731.2 (M/2+H)⁺.

- 45 **Ejemplo 13.** Complejo de lutecio ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(11-(4-(4-(metilamino)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)pentil)ureido)pentanedioico.

50

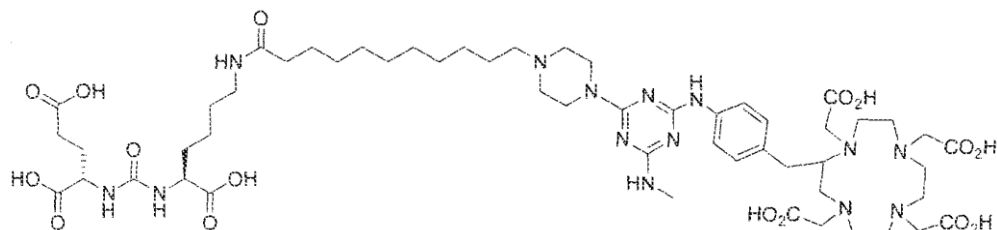
[0218]



Paso 1. Ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(11-(4-(4-(metilamino)-6-((4-((1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)pentil)ureido)pentanedioico.

5

[0219]



[0220] A una DCM (2.0 mL) solución de p-NH₂-Bn-DOTA-tetra(t-Bu-éster) (Macrocyclics) (42.4 mg, 0.050 mmol) y cloruro cianúrico (9.2 mg, 0.050 mmol) se añadió DIPEA (0.10 mL) y la solución agitada a temperatura ambiente durante 2 horas.

10

Después de la agitación del solvente se retiró utilizando un flujo de gas nitrógeno para dar un residuo.

Este residuo se disolvió en DMSO (1.0 mL) y la solución se puso en contacto con metanamina (0.10 mL, 2.0 M en THF) y K₂CO₃ (50 mg).

15

La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió (S)-di-tert-butilo 2-(3-((S)-1-(tert-butoxi)-1-oxo-6-(11-(piperazin-1-il)undecanamido)hexan-2-il)ureido)pentanedioato (37 mg, 0.05 mmol) luego se añadió a la solución DMSO y la mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante unas 24 horas adicionales antes de la liofilización para proveer la triazina cruda intermedia.

20

La desprotección usando TFA (3,0 mL) y DCM (1,0 mL) a temperatura ambiente, durante toda la noche seguida de la eliminación del solvente utilizando un flujo de nitrógeno dio un producto bruto que se purificó por Biotage SP4 utilizando un cartucho C18 para dar ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(11-(4-(4-(metilamino)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)pentil)ureido)pentanedioico (10,8 mg) como un sólido blanco.

25

MS (ESI), 594.2 (M/2+H)⁺.

Paso 2. Complejo de lutecio de ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(11-(4-(4-(metilamino)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)pentil)ureido)pentanedioico.

30

[0221] A ácido sólido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(11-(4-(4-(metilamino)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)pentil)ureido)pentanedioico, (7,7 mg, 0,00649 mmol) se añadió LuCl₃ (0,63 mL de un 0,0103 mmol/mL, 0,00649 mmol).

35

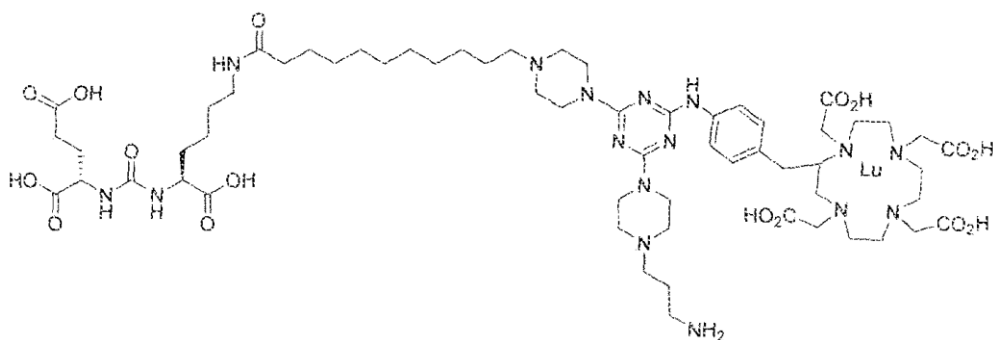
La mezcla reactiva se calentó a 90 °C durante 1 hora y luego se liofilizó para dar un complejo de lutecio de ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(11-(4-(4-(metilamino)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)pentil)ureido)pentanedioico (7,9 mg) como un sólido blanco.

MS (ESI), 680.2 (M/2+H)⁺.

40

Ejemplo 14. Complejo de lutecio ácido (2S)-2-(3-((1S)-5-(11-(4-(4-(3-aminopropil)piperazin-1-il)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)-1-carboxipentil)ureido)pentanedioico.

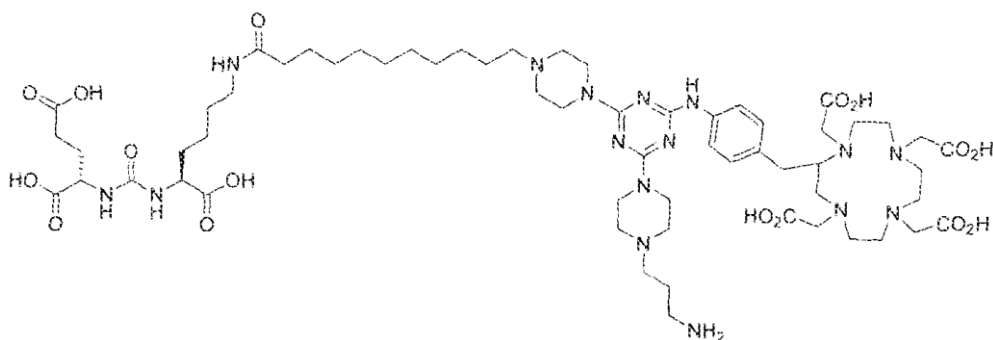
[0222]



Paso 1. Ácido (2S)-2-(3-((1S)-5-(11-(4-(4-(4-(3-aminopropil)piperazin-1-il)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)-1-carboxipentil)ureido)pentanedioico.

5

[0223]



[0224] A una solución de *p*-NH₂-Bn-DOTA-tetra(*t*-Bu-éster) (Macrocyclics) (42.4 mg, 0.050 mmol) y cloruro cianúrico (9.2 mg, 0.050 mmol) en DCM (2.0 mL) se le añadió DIPEA (0.10 mL) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.

10

Después de la agitación del solvente se retiró bajo un flujo de nitrógeno para dar un residuo que se disolvió en DMSO (1.0 mL) antes de la adición de (S)-di-*tert*-butilo 2-(3-((S)-1-(*tert*-butoxi)-1-oxo-6-(11-(piperazin-1-il)undecanamido)hexan-2-il)ureido)pentanedioate (37 mg, 0.05 mmol) y K₂CO₃ (50 mg).

15

La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se añadió 3-(piperazin-1-il)propan-1-amina (47 mg) después de lo cual la mezcla reactiva se agitó unas 16 horas adicionales a temperatura ambiente.

La liofilización después de 16 horas alcanzó la triazina cruda intermedia que fue desprotegida a temperatura ambiente, durante toda la noche utilizando TFA (2.0 mL) y DCM (1.0 mL).

20

El producto desprotegido se purificó por Biotage SP4 utilizando un cartucho C18 para dar ácido (2S)-2-(3-((1S)-5-(11-(4-(4-(4-(3-aminopropil)piperazin-1-il)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)-1-carboxipentil)ureido)pentanedioico (25 mg) como un sólido blanco.

MS (ESI), 650.3 (M/2+H)⁺.

25

Paso 2. Complejo de lutecio ácido (2S)-2-(3-((1S)-5-(11-(4-(4-(4-(3-aminopropil)piperazin-1-il)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)-1-carboxipentil)ureido)pentanedioico.

30

[0225] A ácido sólido (2S)-2-(3-((1S)-5-(11-(4-(4-(4-(3-aminopropil)piperazin-1-il)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)-1-carboxipentil)ureido)pentanedioico (10,7 mg, 0,00824 mmol) se añadió LuCl₃ (0,80 mL de un 0,0103 mmol/mL, 0,00824 mmol).

35

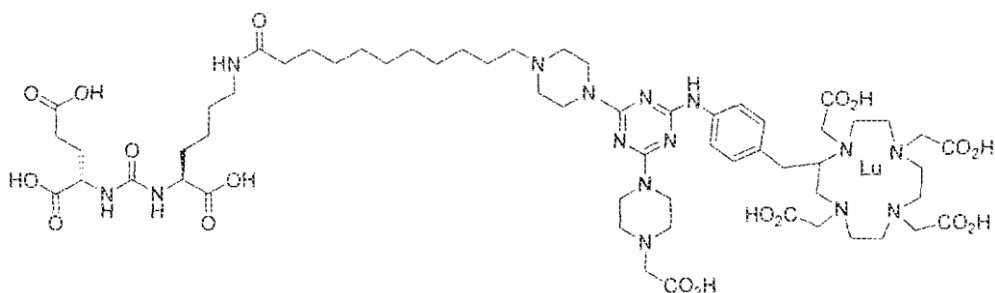
La mezcla reactiva se calentó a 90 °C durante 1 hora y luego se liofilizó para dar complejo de lutecio ácido (2S)-2-(3-((1S)-5-(11-(4-(4-(4-(3-aminopropil)piperazin-1-il)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)-1-carboxipentil)ureido)pentanedioico (10,2 mg) como un sólido blanco.

MS (ESI), 736.2 (M/2+H)⁺.

40

Ejemplo 15. Complejo de lutecio ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(11-(4-(4-(4-(carboximetil)piperazin-1-il)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)pentil)ureido)pentanedioico.

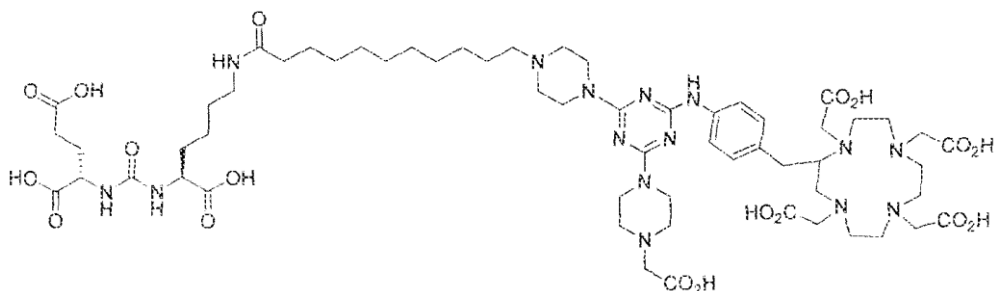
[0226]



Paso 1. Ácido(2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(11-(4-(4-(4-(carboximetil)piperazin-1-il)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)pentil)ureido)pentanedioico.

5

[0227]



[0228] A una solución DCM (2.0 mL) de *p*-NH₂-Bn-DOTA-tetra(t-Bu-éster) (Macrocylics), (42.4 mg, 0.050 mmol) y cloruro cianúrico (9.2 mg, 0.050 mmol) se le añadió DIPEA (0.10 mL) la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.

10

Después de la agitación, el solvente se retiró utilizando un flujo de nitrógeno para dar un residuo que se disolvió en DMSO (1.0 mL) antes de la adición de (S)-di-tert-butilo 2-(3-((S)-1-(tert-butoxi)-1-oxo-6-(11-(piperazin-1-il)undecanamido)hexan-2-il)ureido)pentanedioato (37 mg, 0.05 mmol) y K₂CO₃ (50 mg).

15

La suspensión así obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y tert-butilo 2-(piperazin-1-il)acetato (50 mg) luego se añadió a la mezcla reactiva y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 16 horas adicionales.

La liofilización de la mezcla reactiva al final de 16 horas alcanzó un residuo del producto final protegido.

Este residuo se puso en contacto con TFA (2.0 mL) y DCM (1.0 mL) a temperatura ambiente durante toda la noche para causar la eliminación de grupos protectores, después de lo cual el solvente se retiró bajo un flujo de nitrógeno para dar un producto crudo desprotegido que fue purificado por Biotage SP4 utilizando un cartucho C18.

20

El compuesto llamado ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(11-(4-(4-(4-(carboximetil)piperazin-1-il)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)pentil)ureido)pentanedioico (14 mg) tan obtenido como un sólido blanco.

25

MS (ESI), 650.8 (M/2+H)⁺.

Paso 2. Complejo de lutecio ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(11-(4-(4-(4-(carboximetil)piperazin-1-il)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)pentil)ureido)pentanedioico.

30

[0229] A ácido sólido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(11-(4-(4-(4-(carboximetil)piperazin-1-il)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)pentil)ureido)pentanedioico (6,0 mg, 0,00426 mmol) se le añadió LuCl₃ (0,45 mL de un 0,0103 mmol/ml, 0,00462 mmol).

35

La mezcla reactiva se calentó a 90 °C durante 1 hora y se liofilizó para a dar un complejo de lutecio de ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(11-(4-(4-(4-(carboximetil)piperazin-1-il)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)pentil)ureido)pentanedioico (5,6 mg) como un sólido blanco.

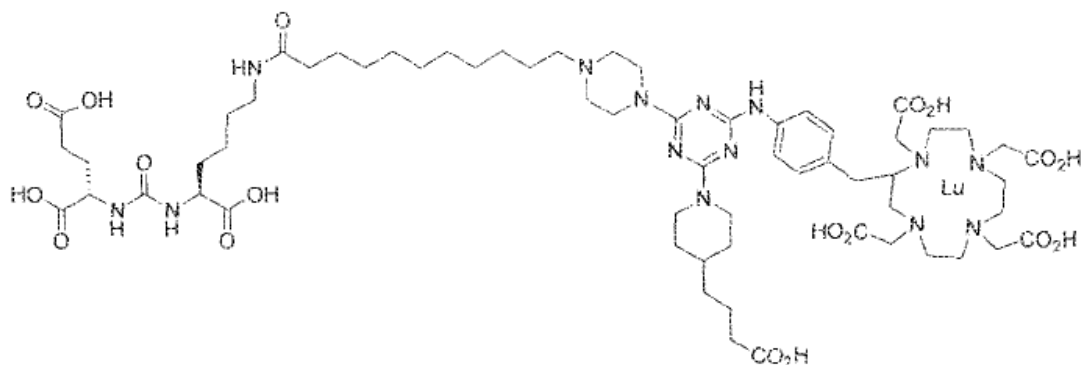
40

MS (ESI), 736.8 (M/2+H)⁺.

Ejemplo 16. Complejo de lutecio de ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(11-(4-(4-(4-(3-carboxipropil)piperidin-1-il)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)pentil)ureido)pentanedioico.

45

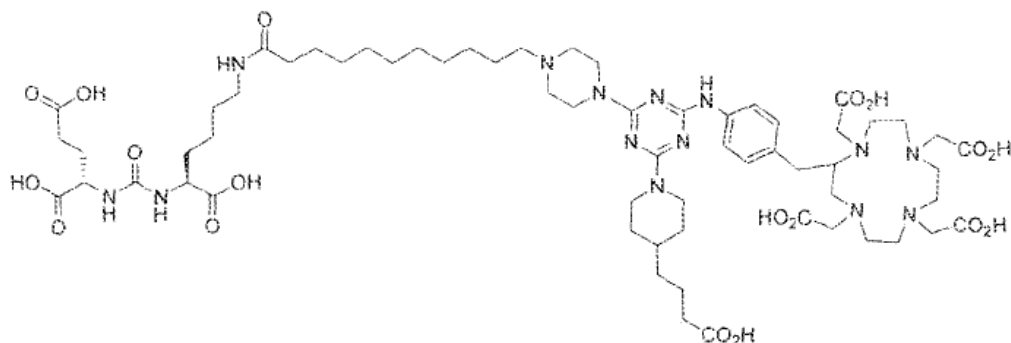
[0230]



Paso 1. Ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(11-(4-(4-(4-(3-carboxipropil)piperidin-1-il)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)pentil)ureido)pentanedioico.

5

[0231]



[0232] A una solución de *p*-NH₂-Bn-DOTA-tetra(*t*-Bu-éster) (Macrocylics), (42.4 mg, 0.050 mmol) y cloruro cianúrico (9.2 mg, 0.050 mmol) en DCM (2.0 mL) se le añadió DIPEA (0.10 mL).

10 Después de la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, el solvente se retiró utilizando un flujo de nitrógeno para dar un residuo que se disolvió en DMSO (1.0 mL) antes de la adición de (S)-di-*tert*-butilo 2-(3-((S)-1-(*tert*-butoxi)-1-oxo-6-(11-(piperazin-1-il)undecanamido)hexan-2-il)ureido)pentanedioato (37 mg, 0.05 mmol) y K₂CO₃ (50 mg).

15 La suspensión formada se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se añadió ácido 4-(piperidin-4-il)butanoico (160 mg) a la suspensión.

Después de la agitación continua a temperatura ambiente durante 72 horas, la reacción se detuvo por liofilización para proveer el compuesto de triazina protegida.

20 La desprotección a temperatura ambiente, durante toda la noche utilizando TFA (4,0 mL) y DCM (1,0 mL), seguida de la purificación usando Biotage SP4 y un cartucho C18 dio ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(11-(4-(4-(4-(3-carboxipropil)piperidin-1-il)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)pentil)ureido)pentanedioico (15,3 mg) como un sólido blanco.

MS (ESI), 650.8 (M/2+H)⁺.

25 Paso 2. Complejo de lutecio ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(11-(4-(4-(4-(3-carboxipropil)piperidin-1-il)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)pentil)ureido)pentanedioico.

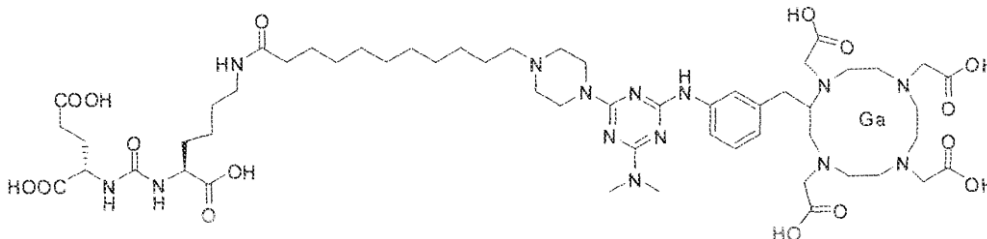
30 [0233] A ácido sólido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(11-(4-(4-(4-(3-carboxipropil)piperidin-1-il)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)pentil)ureido)pentanedioico (6,9 mg, 0,00520 mmol) se le añadió LuCl₃ (0,50 mL, 0,0103 mmol/ml, 0,00520 mmol).

35 La mezcla reactiva se calentó a 90 °C durante 1 hora y se liofilizó para dar complejo de lutecio ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(11-(4-(4-(4-(3-carboxipropil)piperidin-1-il)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)pentil)ureido)pentanedioico (7,9 mg) como un sólido blanco.

MS (ESI), 750.2 (M/2+H)⁺.

Ejemplo 17. ^{68}Ga etiquetado de ácido (2S)-2-(3-((1S)-1-carboxi-5-(11-(4-(4-(dimetilamino)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)undecanamido)pentil)ureido)pentanedioico.

5 [0234]



[0235] ^{68}Ga fue sintetizado utilizando un generador gallium-68 (IDB Holanda).

Una fracción del eluato generador de 1 mL (eluida utilizando 0.6 M HCl suprapure) con la máxima ^{68}Ga actividad se mezcló con la mezcla reactiva que contenía 2 μL del compuesto diana (10 mM solución en DMSO) y 10 μL de ácido ascórbico (20% en el agua).

10 El pH de la mezcla reactiva se ajustó para estar en el rango de pH de 3.6 - 3.9 por la adición de aproximadamente 290 μL de una solución acuosa de acetato sódico (2.5 M en el agua).

[0236] La mezcla se calentó a 90 °C durante 10 minutos con la agitación.

15 Una muestra de prueba de la mezcla reactiva se analizó por HPLC para confirmar la complexación completa.

La mezcla reactiva luego se diluyó con 2 ml de solución salina (0.9% cloruro sódico) y se cargó sobre un cartucho Plea Cartridge preconditionado (60 mg, Varian, Bond Elut Plexa).

El cartucho fue enjuagado con 2 mL de solución salina antes de la elución del complejo deseado utilizando 0.5 mL de etanol.

20 El eluyente pasó a través de un filtro estéril (filtro millipore; Millex-GV) adaptado a una jeringa seguida por el lavado del filtro pasando 5 mL de solución salina y 200 μL de tampón de fosfato.

[0237] El compuesto radiomarcado se analizó por HPLC en una columna de rendimiento Chromolith RP-18e (100 x 3 mm Merck, kGaA Darmstadt, Alemania) utilizando un gradiente lineal de 0% a 100% acetonitrilo en el agua (ambos contienen 0.1% TFA) sobre 5 min. La absorbancia UV fue detectada a 214 nm.

25 Bajo estas condiciones ^{68}Ga -MIP-1558 se eluyó en alrededor de 2.25 min. Los rendimientos radioquímicos oscilaron de 77% - 97%, RCP medio = 87% (datos corregidos para deterioro radiactivo).

Equivalentes

30

[0238] Mientras las formas de realización determinadas han sido ilustradas y descritas, se debe entender que los cambios y modificaciones se pueden hacer en estos según los expertos en la técnica sin apartarse de la tecnología en sus aspectos más-amplios tal y como se define en las siguientes reivindicaciones.

35 [0239] La presente descripción no es limitativa en cuanto a las formas de realización particulares descritas en esta solicitud.

La presente descripción debe ser limitada solo por los términos de las reivindicaciones anexas, junto con el alcance completo de equivalentes a los que tales reivindicaciones están autorizadas.

40 Debe entenderse que esta divulgación no está limitada a métodos particulares, reactivos, composiciones de compuestos o sistemas biológicos, que por supuesto pueden variar.

También se entiende que la terminología que aquí se usa es solo con motivo de describir formas de realización particulares y no se destina para ser limitativa.

45 [0240] Además, donde las características o aspectos de la divulgación se describen en términos de grupos Markush, los expertos en la técnica reconocerán que la divulgación también se describe así en términos de cualquier miembro individual o subgrupo de miembros del grupo Markush.

50 [0241] Como se entenderá por un experto en la técnica, para cualquier y todos los fines, particularmente en cuanto a proporcionar una descripción escrita, todos los rangos descritos aquí también abarcan cualquier y todos los rangos posibles y combinaciones de subrangos de la misma.

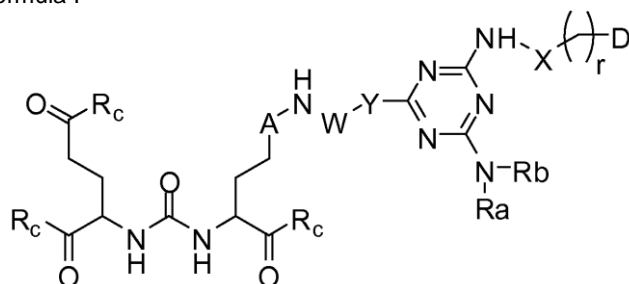
Cualquier rango enumerado puede ser fácilmente reconocido como suficientemente descrito y permite que el mismo rango se desglose en al menos mitades iguales, tercios, trimestres, quintos, décimas, etc. Como un ejemplo no limitativo, cada rango discutido aquí puede ser fácilmente desglosado en un tercero inferior, tercero mediano y tercero superior, etc. Como también se entenderá por un experto en la técnica todas las palabras tales como "hasta", "al menos", "mayor de", "menor de" y similar, incluyen el número nombrado y se refieren a rangos que pueden posteriormente desglosarse en subrangos como se ha mencionado anteriormente.

55 Finalmente, como se entenderá por un experto en la técnica, un rango incluye cada miembro individual, con el primer y último número enumerado para el rango.

[0242] Otras formas de realización están expuestas en las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

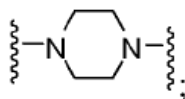
1. Compuesto según la fórmula I



I

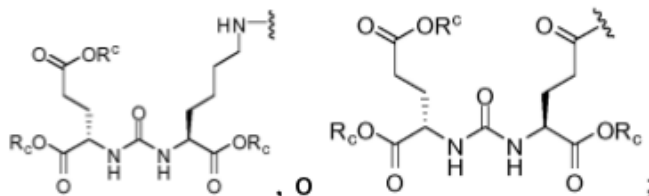
5 donde:

A es (CHR¹)_m o C(O);
 W es -C(O)-(CH₂)_p-; -C(O)-[CH₂-CH₂-O]_n-; -[CH₂-CH₂-O]_n-(CH₂)₂-; -C(O)-[CH(R³)]_q-; -(CH₂)_m-O-(CH₂)_n-; -(CH₂)_m-S-(CH₂)_n-; -(CH₂)_m-S(O)-(CH₂)_n-; -(CH₂)_m-S(O)₂-(CH₂)_n- o -(CH₂)_m-NR_a-(CH₂)_n-;
 Y es -NH-, -NR²- o

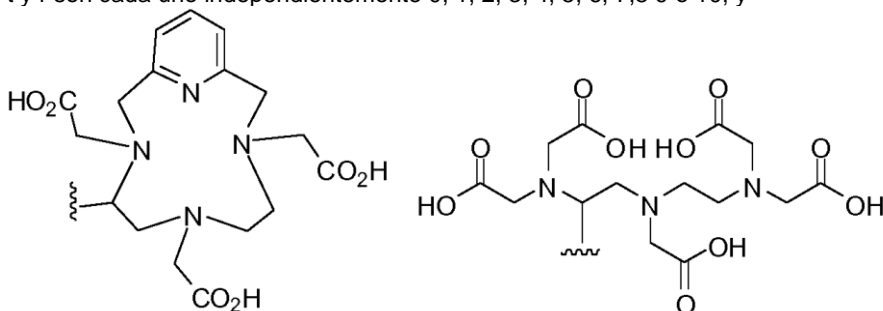


10 X es -(C₁-C₁₀)alquileno-(C₃-C₁₀)arileno, -(C₃-C₁₀)arileno, -(C₃-C₁₀)arileno-(C₁-C₁₀)alquileno-, fenileno, -(C₁-C₁₀)alquileno-(C₃-C₁₀)cicloalquileno, -(C₃-C₁₀)cicloalquileno o -(C₃-C₁₀)cicloalquileno-(C₁-C₁₀)alquileno-;
 R¹ y R² son cada uno independientemente H, -(C₁-C₁₀)alquilo, -C(O)-(C₁-C₁₀)alquilo, bencilo, -(C₃-C₁₀)cicloalquilo o -(C₃-C₁₀)arilo;

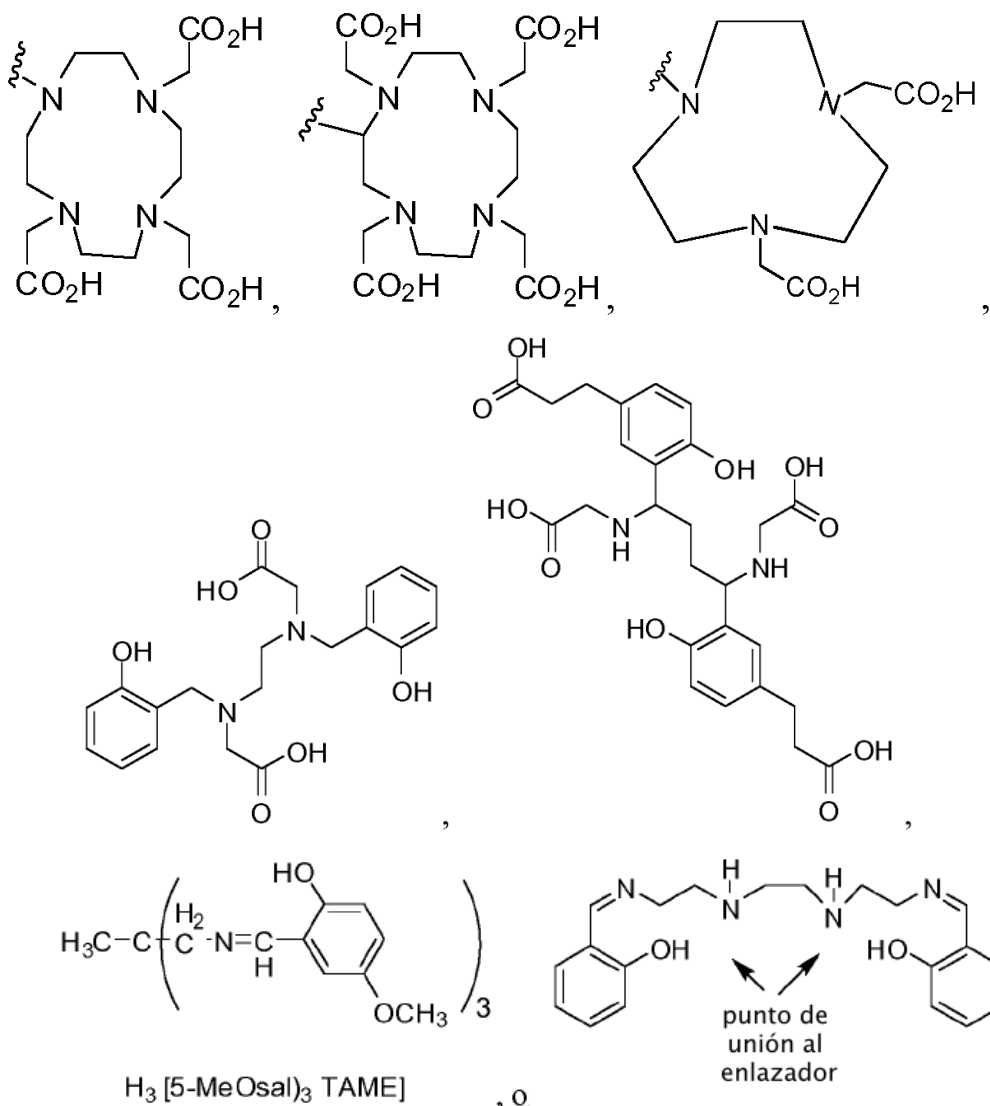
15 R^a y R^b son cada uno independientemente H, -OH -(C₁-C₁₀)alquilo, -[CH₂-CH₂-O]_n-(CH₂)₂-T, -C(O)-(C₁-C₁₀)alquilo, -(C₁-C₁₀)alquileno-C(O)-, -(C₁-C₁₀)alquileno-C(O)-Z, bencilo, -(C₃-C₁₀)cicloalquilo, -(C₃-C₁₀)arilo-(C₁-C₁₀)alquileno, -(C₃-C₁₀)arilo, halo-(C₁-C₁₀)alquilo, hidroxio-(C₁-C₁₀)alquilo, -NH-(C₁-C₁₀)alquilo o -(C₁-C₁₀)alquileno-NR^dR^e- o R^a y R^b con el nitrógeno al que estos están conectados forman un (C₃-C₆)-heteroarilo o (C₃-C₆)-heterocicloalquilo que puede además comprender uno o
 20 más heteroátomos seleccionados de N, S u O;
 Z es -OH, -O(C₁-C₁₀)alquilo,



25 R^c es -OH, -O(C₁-C₁₀)alquilo, -Obencilo, -O(C₃-C₁₀)cicloalquilo, -O(C₃-C₁₀)arilo, -O-(C₁-C₁₀)alquileno-(C₃-C₁₀)arilo o -O-(C₁-C₁₀)alquileno-(C₃-C₁₀)cicloalquilo,
 R³ es H, halógeno, -OH, -NH₂, -(CH₂)_p-COOH o -(CH₂)_p-NH₂;
 T es -H, -OH, -COOH, o -NR^dR^e;
 R^d y R^e son cada uno independientemente H, enlace, -OH, -(C₁-C₁₀)alquilo o -(C₃-C₁₀)heteroaril-(C₁-C₁₀)alquileno;
 m, n, p, q, t y r son cada uno independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 9 o 10; y

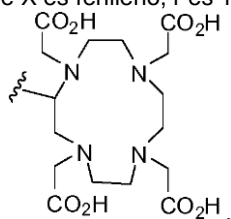


30 D es

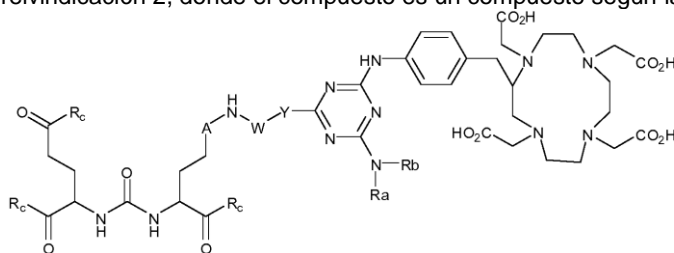


5 donde cualquier alquilo, alquileno, arilo, arileno, heteroarilo, heteroarileno, cicloalquilo, cicloalquileno, heterocicloalquilo o heterocicloalquileno es opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ alquilo, $-(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ haloalquilo, $-(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ aminoalquilo, $-(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ alquileno-COOH, $-(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ hidroxialquilo, -OH, halógeno, -NH₂, -COOH, -C(O)- $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ alquilo, $-(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ alquileno-C(O)-, $-(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ alquileno-C(O)-X, -NH- $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ alquilo y $-(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ alquileno-NR^dR^e y -NR^dR^e.

10 2. Compuesto según la reivindicación 1, donde X es fenileno, r es 1 y D es



3. Compuesto según la reivindicación 2, donde el compuesto es un compuesto según la fórmula II

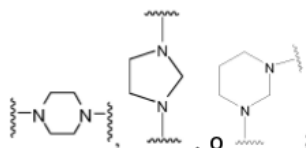


donde:

A es $(CHR^1)_m$ o $C(O)$;

W es seleccionado del grupo que consiste en $-C(O)-(CH_2)_p-$; $-C(O)[-CH_2-CH_2-O]_n-$; $-[CH_2-CH_2-O]_n-(CH_2)_2-$; $-C(O)-[CH(R^3)]_q-$; $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$; $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$; $-(CH_2)-S(O)-(CH_2)_n-$; $-(CH_2)_m-S(O)_2-(CH_2)_n-$ y

$-(CH_2)_m-NR^a-(CH_2)_n-$,
Y es seleccionado de $-NH-$, $-NR^2-$,

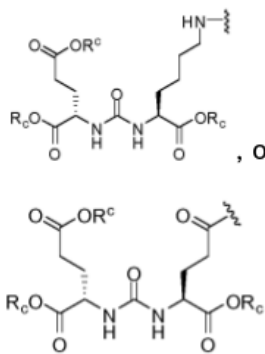


R^1 y R^2 son cada uno independientemente seleccionados de H, $-(C_1-C_{10})$ alquilo, $-C(O)-(C_1-C_{10})$ alquilo, bencilo, $-(C_3-C_{10})$ cicloalquilo o $-(C_3-C_{10})$ arilo;

R^a y R^b son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, $-OH$ $-(C_1-C_{10})$ alquilo,

$-[CH_2-CH_2-O]_n-(CH_2)_2-T$, $-C(O)-(C_1-C_{10})$ alquilo, $-(C_1-C_{10})$ alquilenos- $C(O)-$, $-(C_1-C_{10})$ alquilenos- $C(O)-Z$, bencilo, $-(C_3-C_{10})$ cicloalquilo, $-(C_3-C_{10})$ arilo- (C_1-C_{10}) alquilenos, $-(C_3-C_{10})$ arilo, halo- (C_1-C_{10}) alquilo, hidroxio- (C_1-C_{10}) alquilo, $-NH--(C_1-C_{10})$ alquilo y $-(C_1-C_{10})$ alquilenos- NR^dR^e- o R^a y R^b con el nitrógeno al que estos están conectados forman un (C_3-C_6) -heteroarilo o (C_3-C_6) -heterocicloalquilo que puede además comprender uno o más heteroátomos seleccionados de N, S u O;

Z es seleccionado de $-OH$, $-O(C_1-C_{10})$ alquilo,



R^c es seleccionado de $-OH$, $-O(C_1-C_{10})$ alquilo, $-Obencilo$, $-O(C_3-C_{10})$ cicloalquilo, $-O(C_3-C_{10})$ arilo, $-O(C_1-C_{10})$ alquilenos- $-(C_3-C_{10})$ arilo o $-O(C_1-C_{10})$ alquilenos- $-(C_3-C_{10})$ cicloalquilo,

R^3 es seleccionado de H, halógeno, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_n-COOH$ o $-(CH_2)_p-NH_2$;

T es seleccionado de $-H$, $-OH$, $-COOH$ o $-NR^dR^e$;

R^d y R^e son cada uno independientemente seleccionados de H, enlace, $-OH$ $-(C_1-C_{10})$ alquilo o $-(C_3-C_{10})$ heteroarilo- (C_1-C_{10}) alquilenos;

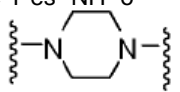
M, n, p, q, t y x son cada uno independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 9 o 10;

donde cualquier alquilo, alquilenos, arilo, arileno, heteroarilo, heteroarileno, cicloalquilo, cicloalquilenos, heterocicloalquilo o heterocicloalquilenos es opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-(C_1-C_{10})$ alquilo, $-(C_1-C_{10})$ haloalquilo, $-(C_1-C_{10})$ aminoalquilo, $-(C_1-C_{10})$ alquilenos- $COOH$, $-(C_1-C_{10})$ hidroxialquilo, $-NH_2$, $-COOH$, $-C(O)-(C_1-C_{10})$ alquilo, $-(C_1-C_{10})$ alquilenos- $C(O)-$, $-(C_1-C_{10})$ alquilenos- $C(O)-X$, $-NH--(C_1-C_{10})$ alquilo y $-(C_1-C_{10})$ alquilenos- NR^dR^e- y $-NR^dR^e-$.

4. Compuesto según la reivindicación 3, donde A es $(CHR^1)_m$ y W es $-C(O)-(CH_2)_p-$.

5. Compuesto según la reivindicación 4, donde R^1 es hidrógeno y m es 2.

6. Compuesto según la reivindicación 3, donde Y es $-NH-$ o



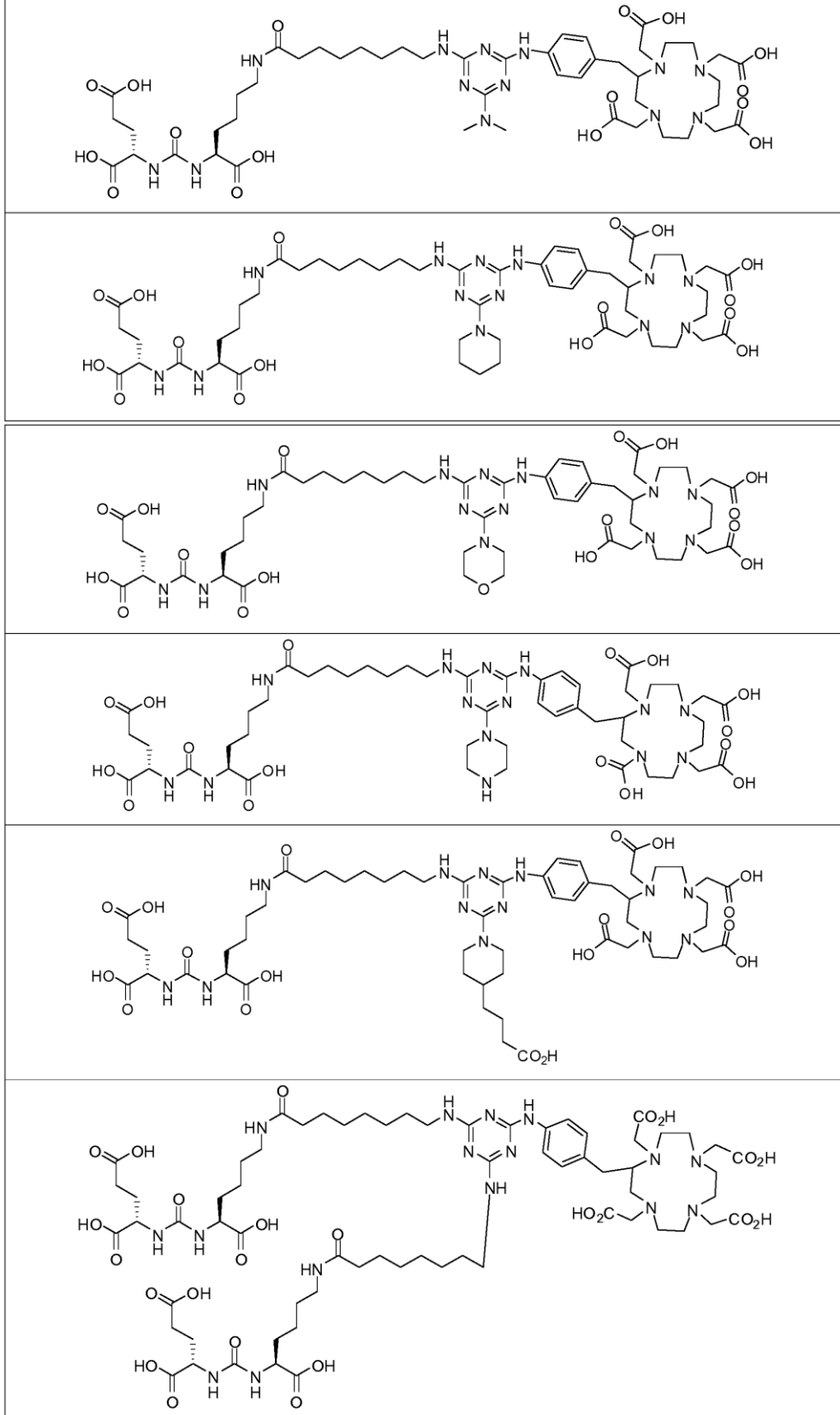
7. Compuesto según la reivindicación 3, donde R^a y R^b son cada uno independientemente hidrógeno o metilo y R^c es $-OH$.

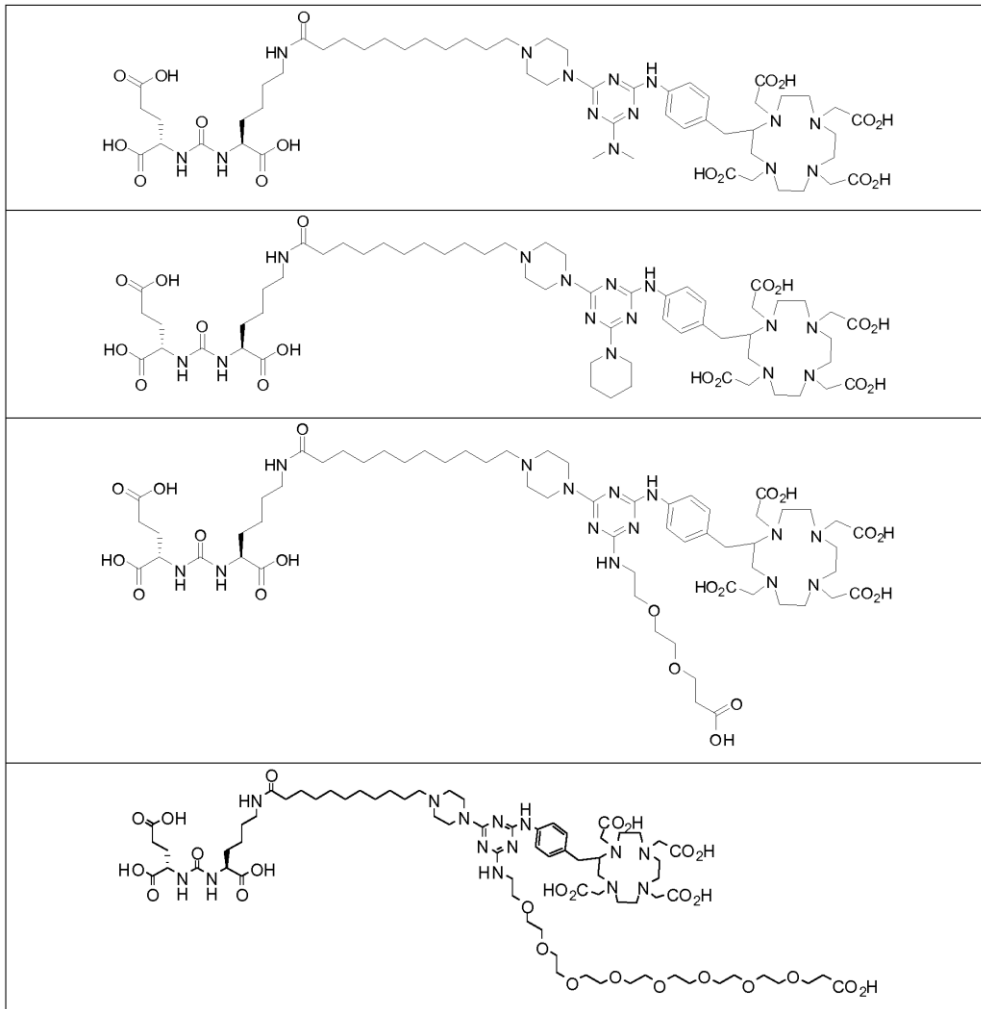
8. Compuesto según la reivindicación 3, donde R^a y R^b con el nitrógeno al que estos están conectados forman un (C_3-C_6) -heterocicloalquilo seleccionado de piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, isotiazolidina, isooxazolidina, pirrolidina, imidazolidina, tiazolidina u oxazolidina.

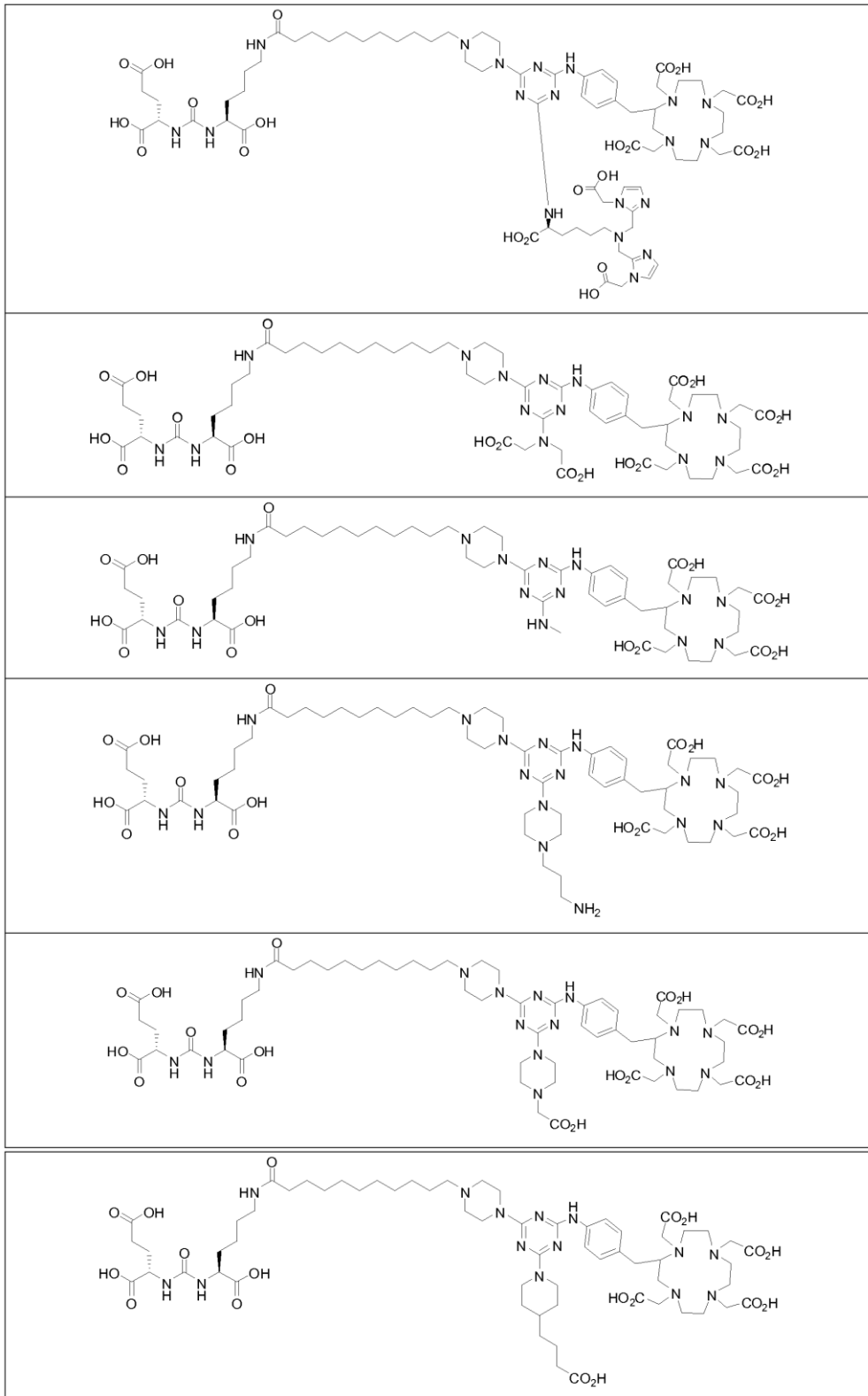
9. Compuesto según la reivindicación 8, donde el (C_3-C_6) -heterocicloalquilo es piperidina o ácido 4-(piperidina-4-il)butanoico.

10. Compuesto según la reivindicación 8, donde R^d y R^e son cada uno independientemente -(C₃-C₁₀)heteroarilo-(C₁-C₁₀)alquilenos.

5 11. Compuesto según la Reivindicación 3, que es seleccionado de los compuestos siguientes:

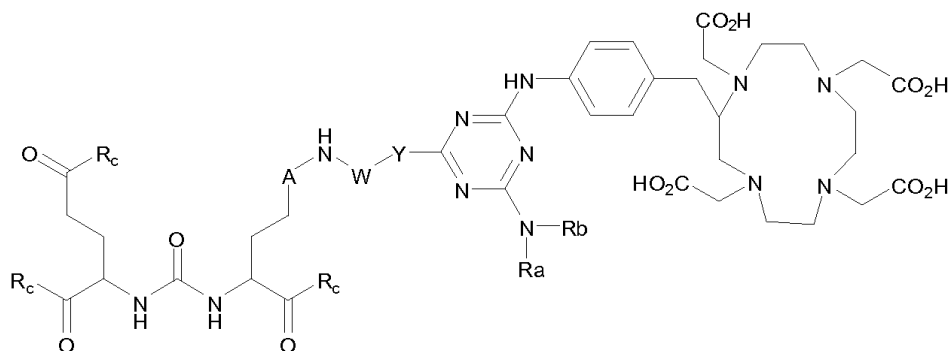






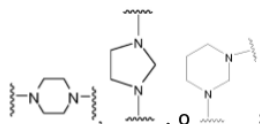
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o éster de los mismos.

- 5 12. Complejo metálico que comprende un radionúclido y un compuesto según la reivindicación 1.
13. Complejo metálico según la reivindicación 12, donde el compuesto es

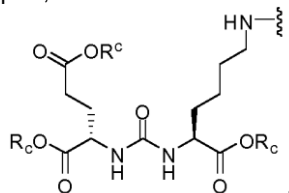


donde:

- 5 A es $(CHR^1)_m$ o $C(O)$;
W es seleccionado del grupo que consiste en $-C(O)-(CH_2)_p-$; $-C(O)[-(CH_2-CH_2-O)]_n-$, $-(CH_2-CH_2-O)_n-(CH_2)_2-$, $-C(O)-[CH(R^3)]_q-$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-S(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-S(O)_2-(CH_2)_n-$ y $-(CH_2)_m-NR^a-(CH_2)_n-$,
Y es seleccionado de $-NH-$, $-NR^2-$,

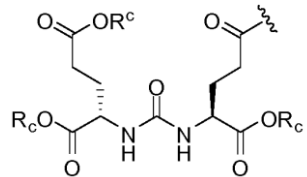


- 10 R^1 y R^2 son cada uno independientemente seleccionados de H, $-(C_1-C_{10})$ alquilo, $-C(O)-(C_1-C_{10})$ alquilo, bencilo, $-(C_3-C_{10})$ cicloalquilo o $-(C_3-C_{10})$ arilo;
 R^a y R^b son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, $-OH$ $-(C_1-C_{10})$ alquilo, $-$
15 $[CH_2-CH_2-O]_n-(CH_2)_2-T$, $-C(O)-(C_1-C_{10})$ alquilo, $-(C_1-C_{10})$ alquilenos- $C(O)-$, $-(C_1-C_{10})$ alquilenos- $C(O)-Z$, bencilo, $-(C_3-C_{10})$ cicloalquilo, $-(C_3-C_{10})$ arilo- (C_1-C_{10}) alquilenos, $-(C_3-C_{10})$ arilo, halo- (C_1-C_{10}) alquilo, hidroxio- (C_1-C_{10}) alquilo, $-NH-(C_1-C_{10})$ alquilo y $-(C_1-C_{10})$ alquilenos- NR^dR^e- o R^a y R^b con el nitrógeno al que estos están conectados forman un (C_3-C_6) -heteroarilo o (C_3-C_6) -heterocicloalquilo que puede además comprender uno o más heteroátomos seleccionados de N, S u O;
Z es seleccionado de $-OH$, $-O(C_1-C_{10})$ alquilo,



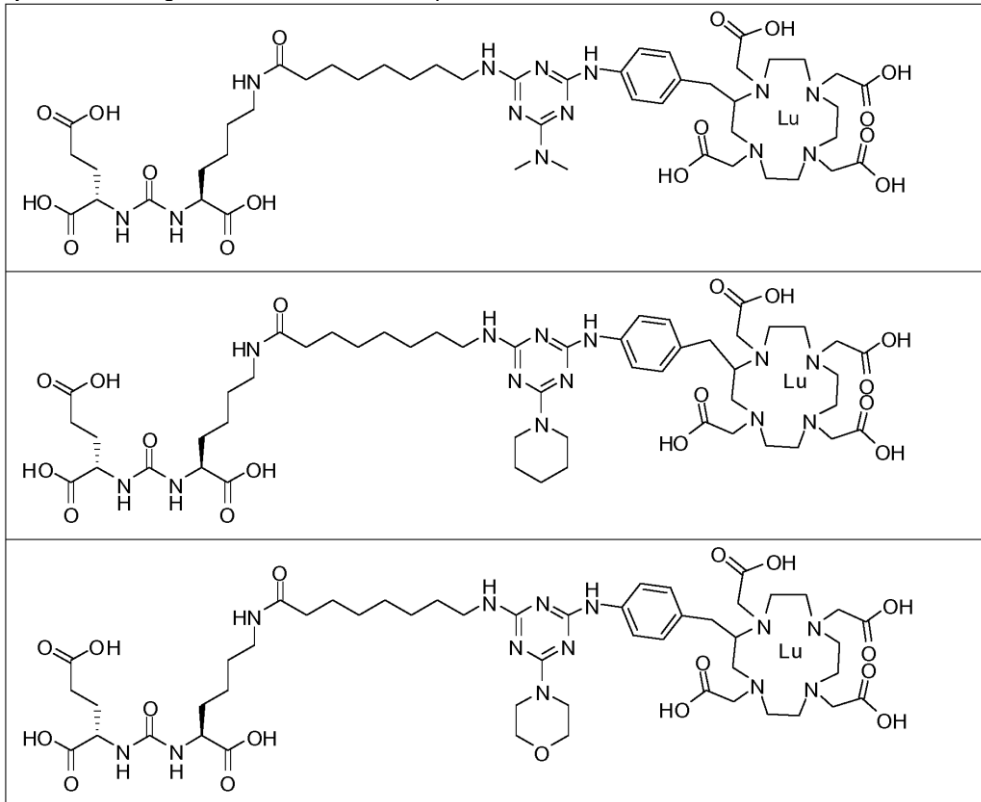
20

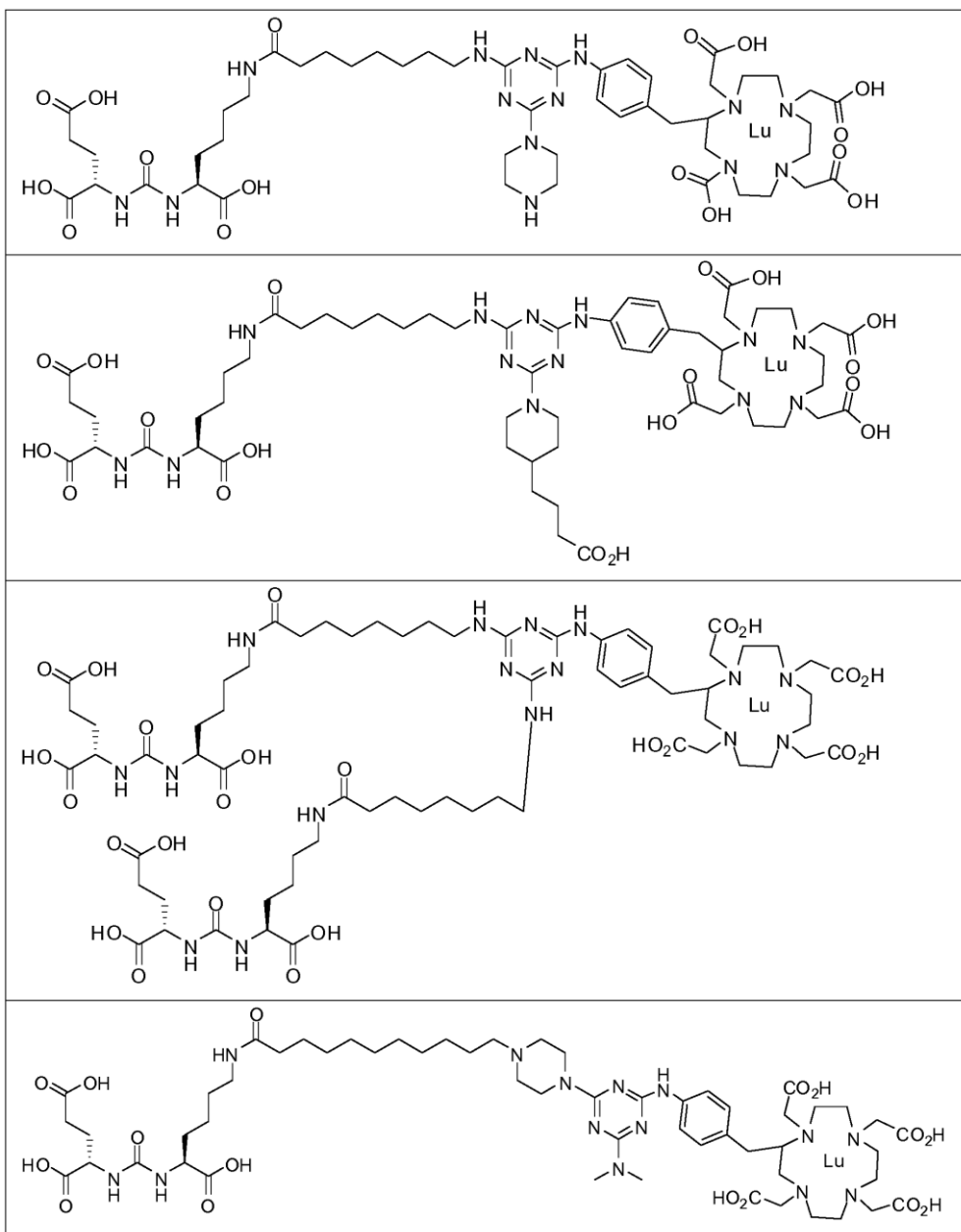
o

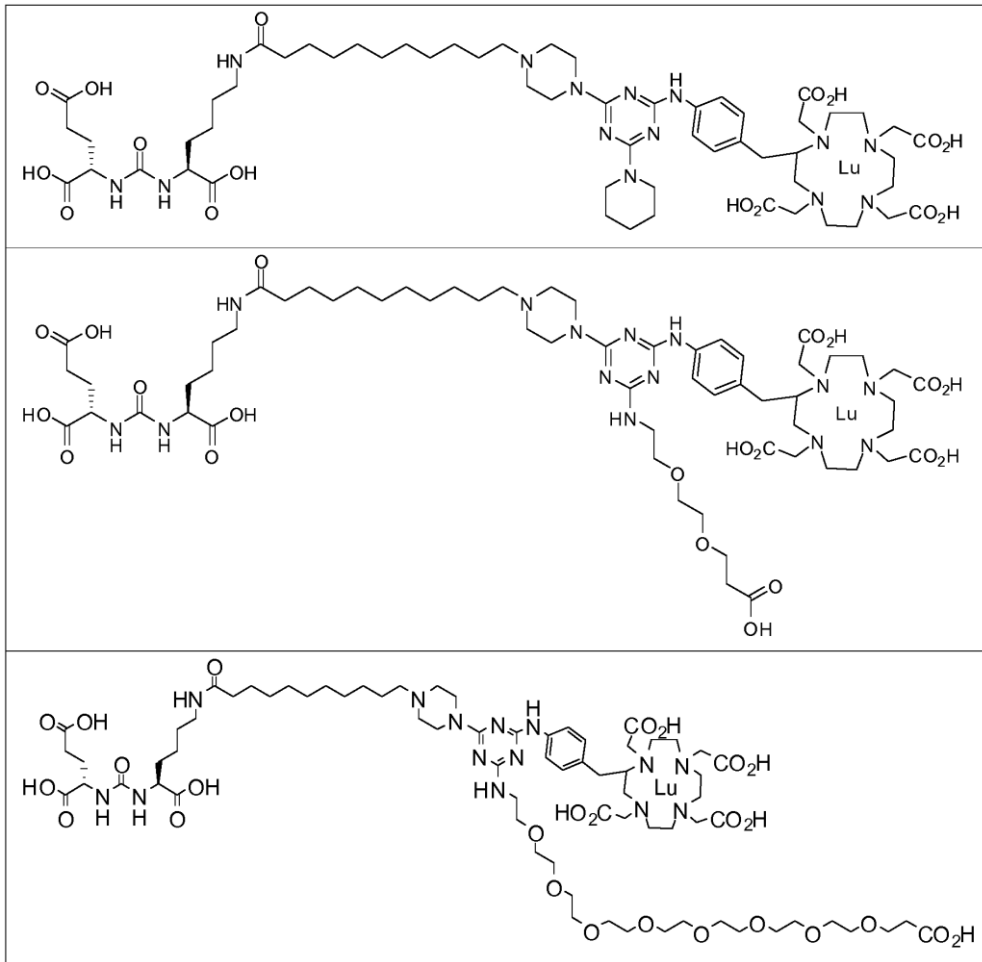


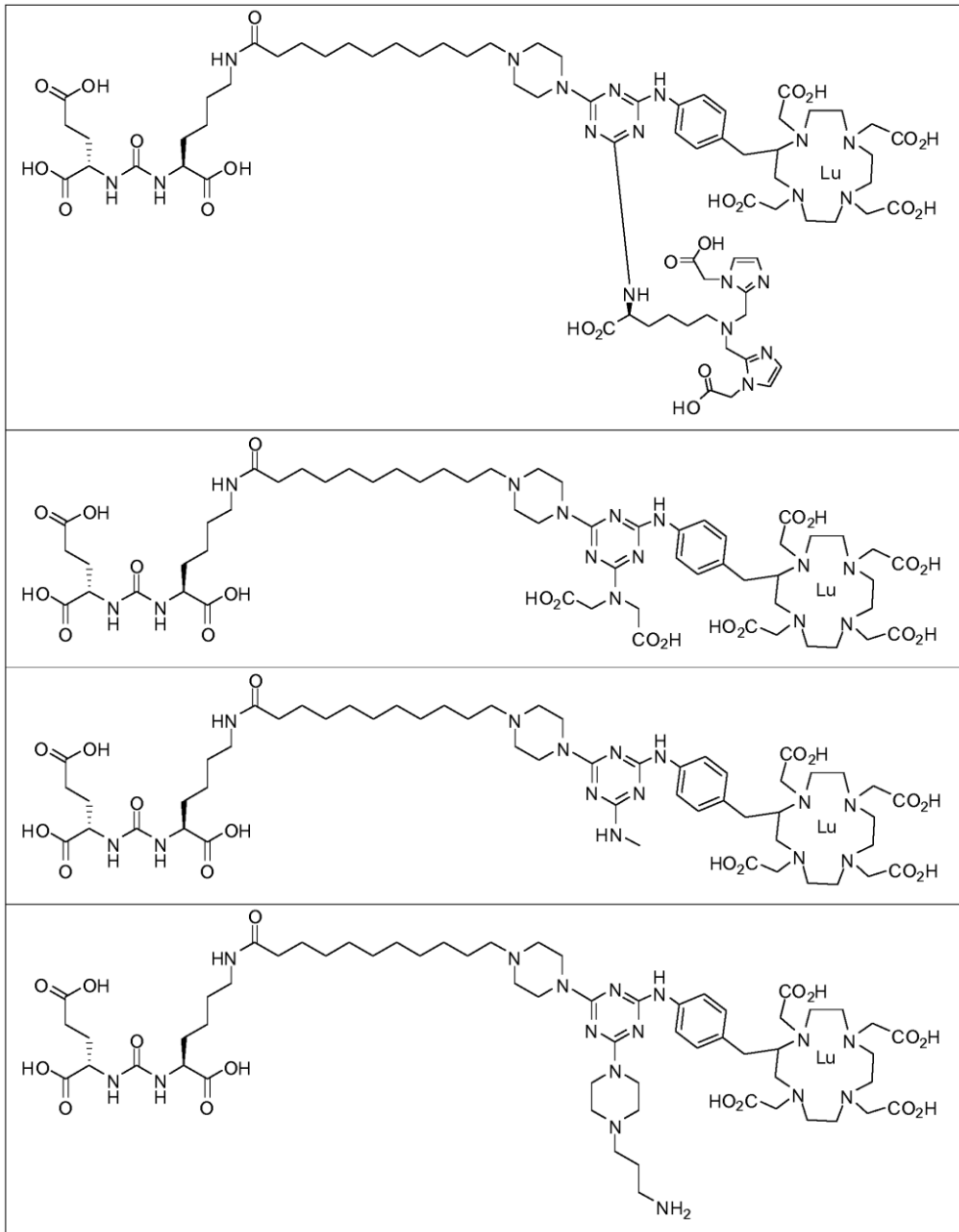
- 25 R^c es seleccionada de $-OH$, $-O(C_1-C_{10})$ alquilo, $-Obencilo$ $-O(C_3-C_{10})$ cicloalquilo, $-O(C_3-C_{10})$ arilo, $-O-(C_1-C_{10})$ alquilenos- $-(C_3-C_{10})$ arilo o $-O-(C_1-C_{10})$ alquilenos- $-(C_3-C_{10})$ cicloalquilo,
 R^3 es seleccionado de H, halógeno, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_p-COOH$ o $-(CH_2)_p-NH_2$;
T es seleccionado de $-H$, $-OH$, $-COOH$ o $-NR^dR^e$;
 R^d y R^e son cada uno independientemente seleccionados de H, enlace, $-OH$ $-(C_1-C_{10})$ alquilo o $-(C_3-C_{10})$ heteroarilo- (C_1-C_{10}) alquilenos;
30 M, n, p, q, t y x son cada uno independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10;
donde cualquier alquilo, alquilenos, arilo, arileno, heteroarilo, heteroarileno, cicloalquilo, cicloalquilenos, heterocicloalquilo o heterocicloalquilenos es opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-(C_1-C_{10})$ alquilo, $-(C_1-C_{10})$ haloalquilo, $-(C_1-C_{10})$ aminoalquilo, $-(C_1-C_{10})$ alquilenos- $COOH$, $-(C_1-C_{10})$ hidroxialquilo, $-NH_2$, $-COOH$, $-C(O)-(C_1-C_{10})$ alquilo, $-(C_1-C_{10})$ alquilenos- $C(O)-$, $-(C_1-C_{10})$ alquilenos- $C(O)-X$, $-NH-(C_1-C_{10})$ alquilo y $-(C_1-C_{10})$ alquilenos- NR^dR^e- y $-NR^dR^e-$; y
35 el radionúclido es seleccionado del grupo que consiste en ^{111}In , ^{90}Y , ^{68}Ga , ^{64}Cu , ^{153}Gd , ^{155}Gd , ^{157}Gd , ^{59}Fe , ^{225}Ac , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{55}Co , ^{67}Cu , ^{165}Dy , ^{166}Ho , ^{192}Ir , ^{223}Ra , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{105}Rh , ^{212}Pb , ^{213}Pb , ^{149}Tb , ^{227}Th , ^{153}Sm , ^{89}Sr , ^{117m}Sn , ^{169}Yb , ^{90}Y , ^{86}Y , ^{89}Zr y ^{177}Lu .

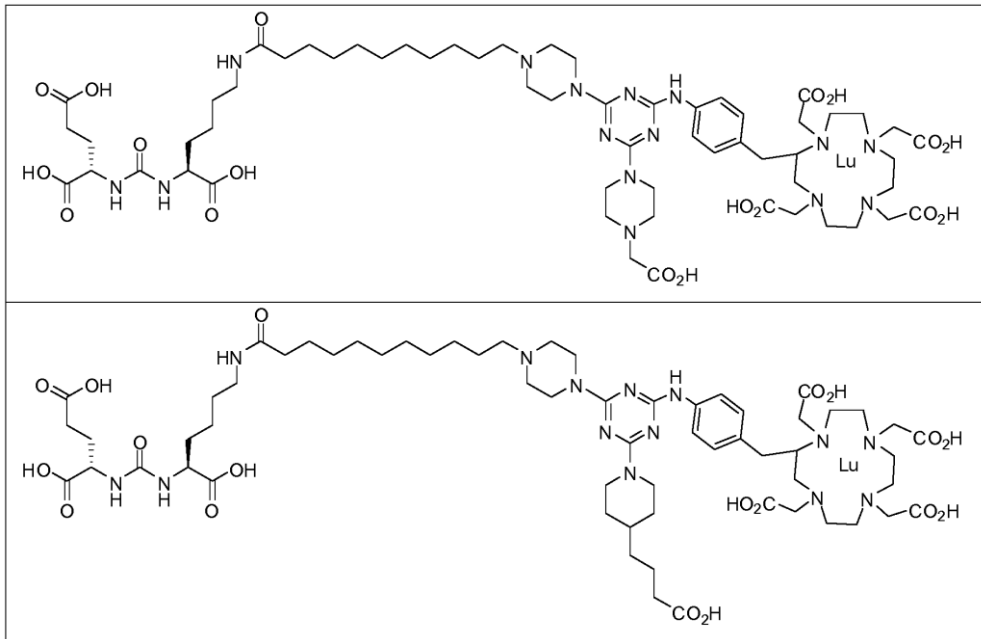
14. Complejo metálico según la reivindicación 13, que es:





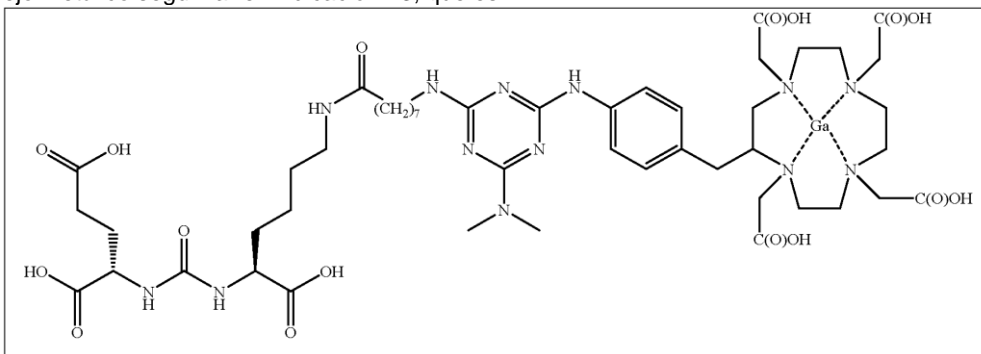


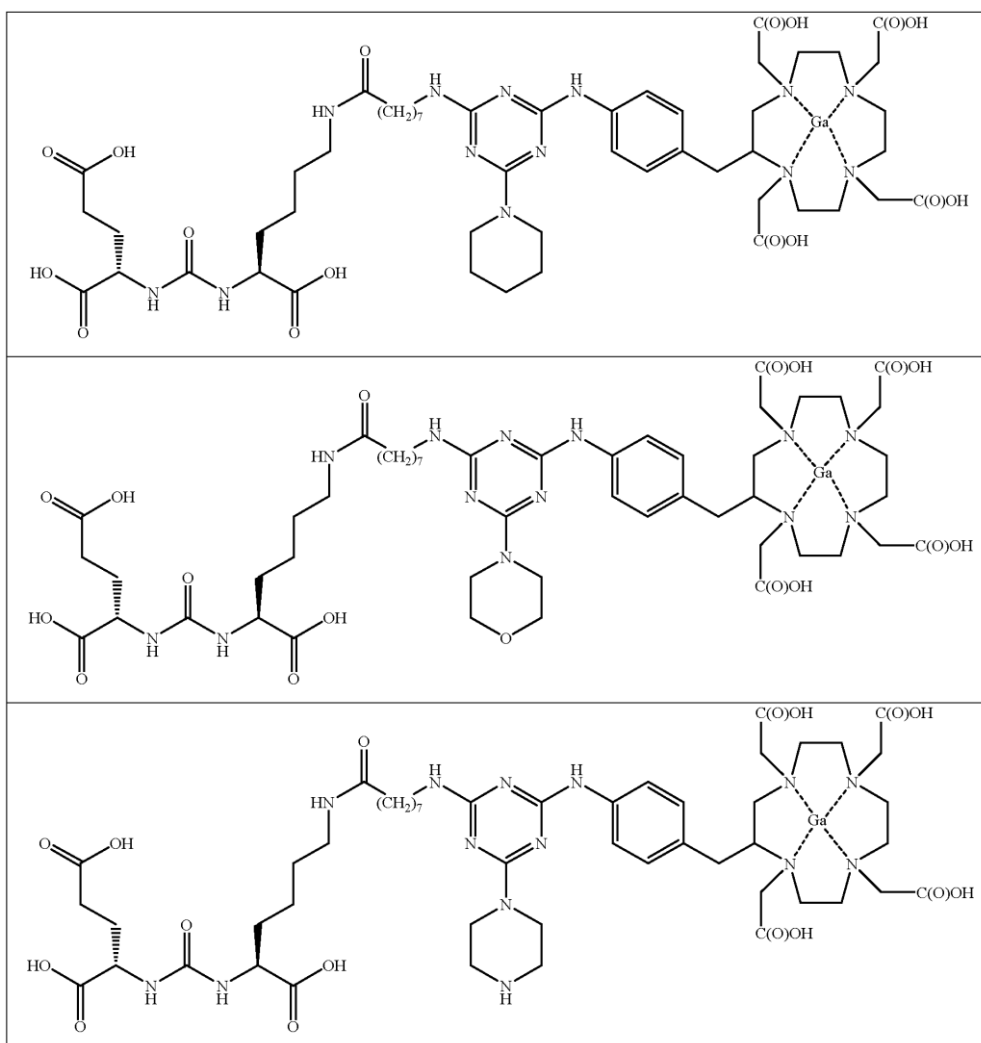


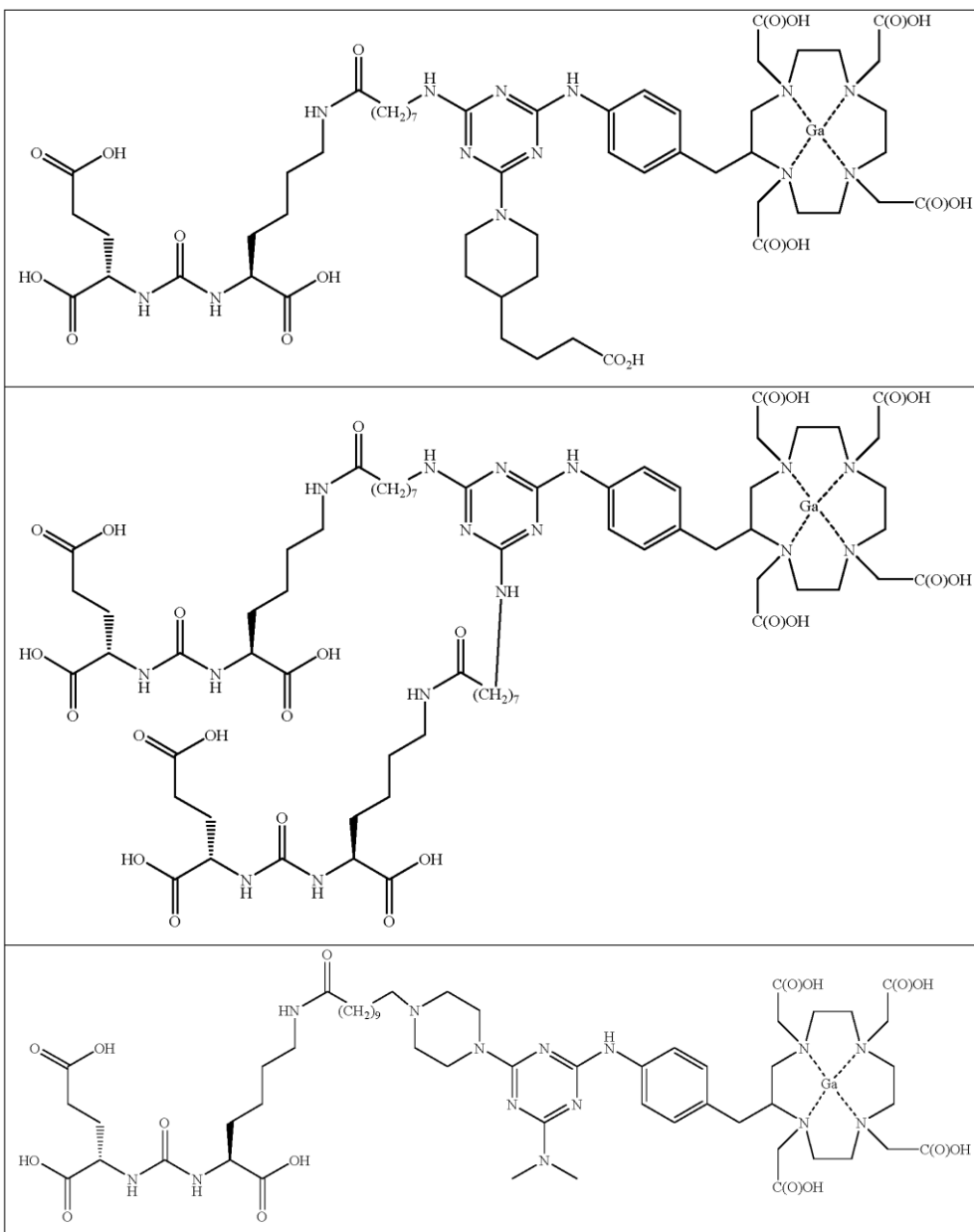


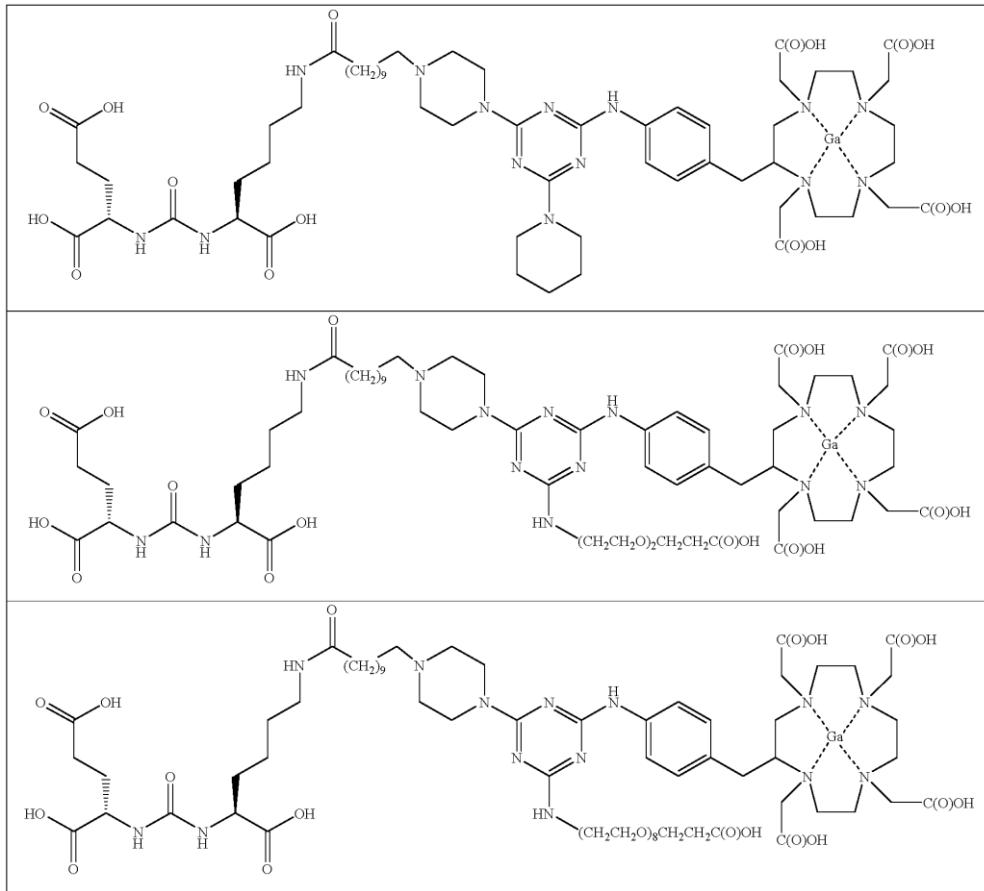
o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma.

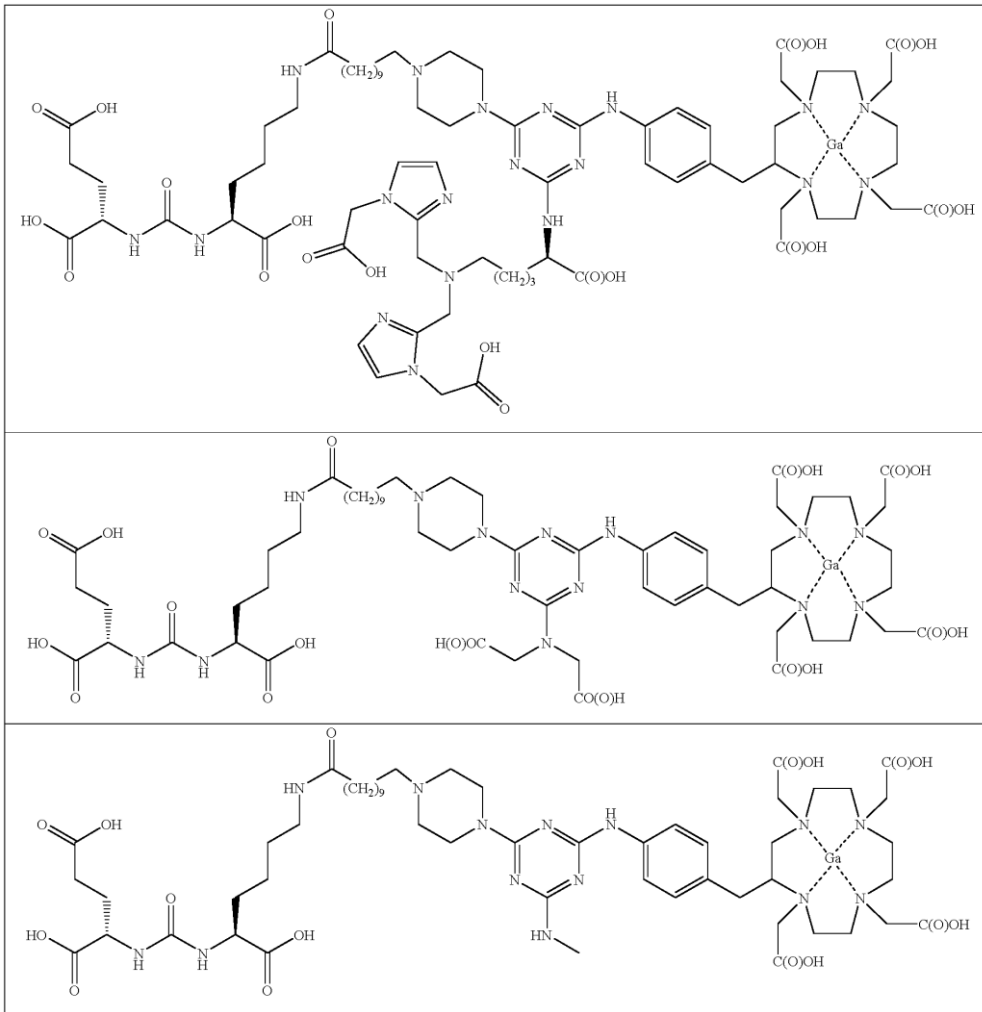
15. Complejo metálico según la reivindicación 13, que es:

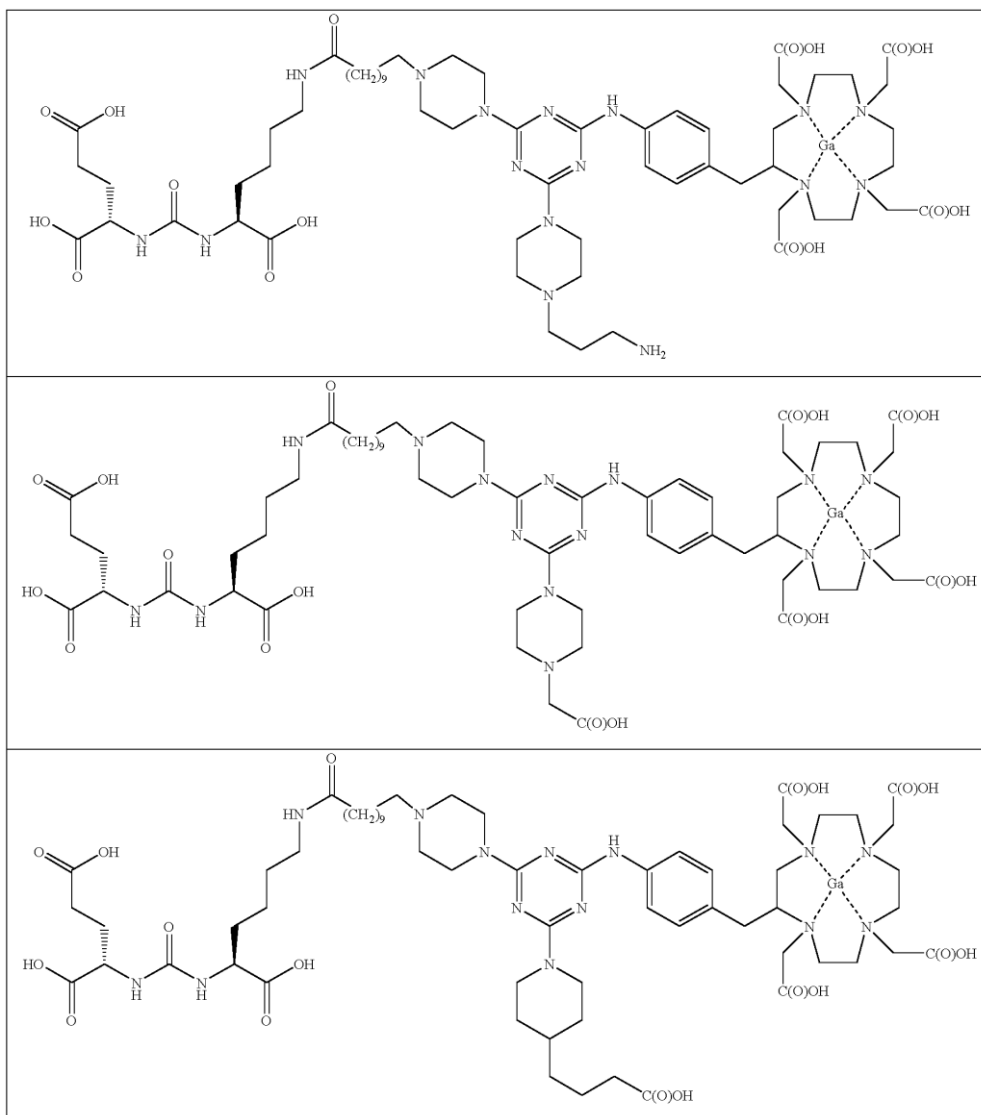












o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma.

- 5 16. Composición farmacéutica que comprende el compuesto según la reivindicación 3 o el complejo metálico según la reivindicación 13 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o éster de la misma; y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 10 17. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para usar en un método de obtención de una imagen radiográfica de uno o más tejidos que expresan un antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA), dicho método comprende los pasos siguientes:
 a. Contactar uno o más tejidos que expresan PSMA con un complejo metálico que comprende un radionúclido y dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o éster de los mismos; y
 b. Obtener una imagen radiográfica de uno o más tejidos.
- 15 18. Complejo metálico según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, para usar en un método de obtención de una imagen radiográfica de uno o más tejidos que expresan un antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA), dicho método comprende los pasos siguientes:
 a. Contactar uno o más tejidos que expresan PSMA con dicho complejo metálico o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o éster de los mismos; y
 20 b. Obtener una imagen radiográfica de uno o más tejidos.
19. Compuesto para uso según la reivindicación 17 o complejo metálico para uso según la reivindicación 18, donde el uno o más tejidos son tejidos de próstata o tejidos de cáncer de próstata.
- 25 20. Compuesto para uso según la reivindicación 17 o complejo metálico para uso según la reivindicación 18, donde el radionúclido es seleccionado del grupo que consiste en ^{111}In , ^{90}Y , ^{68}Ga , ^{64}Cu , ^{153}Gd , ^{155}Gd , ^{157}Gd , ^{59}Fe ,

ES 2 648 096 T3

^{225}Ac , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{55}Co , ^{67}Cu , ^{165}Dy , ^{166}Ho , ^{192}Ir , ^{223}Ra , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{105}Rh , ^{212}Pb , ^{213}Pb , ^{149}Tb , ^{227}Th , ^{153}Sm , ^{89}Sr ,
 $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{169}Yb , ^{90}Y , ^{86}Y , ^{89}Zr y ^{177}Lu .

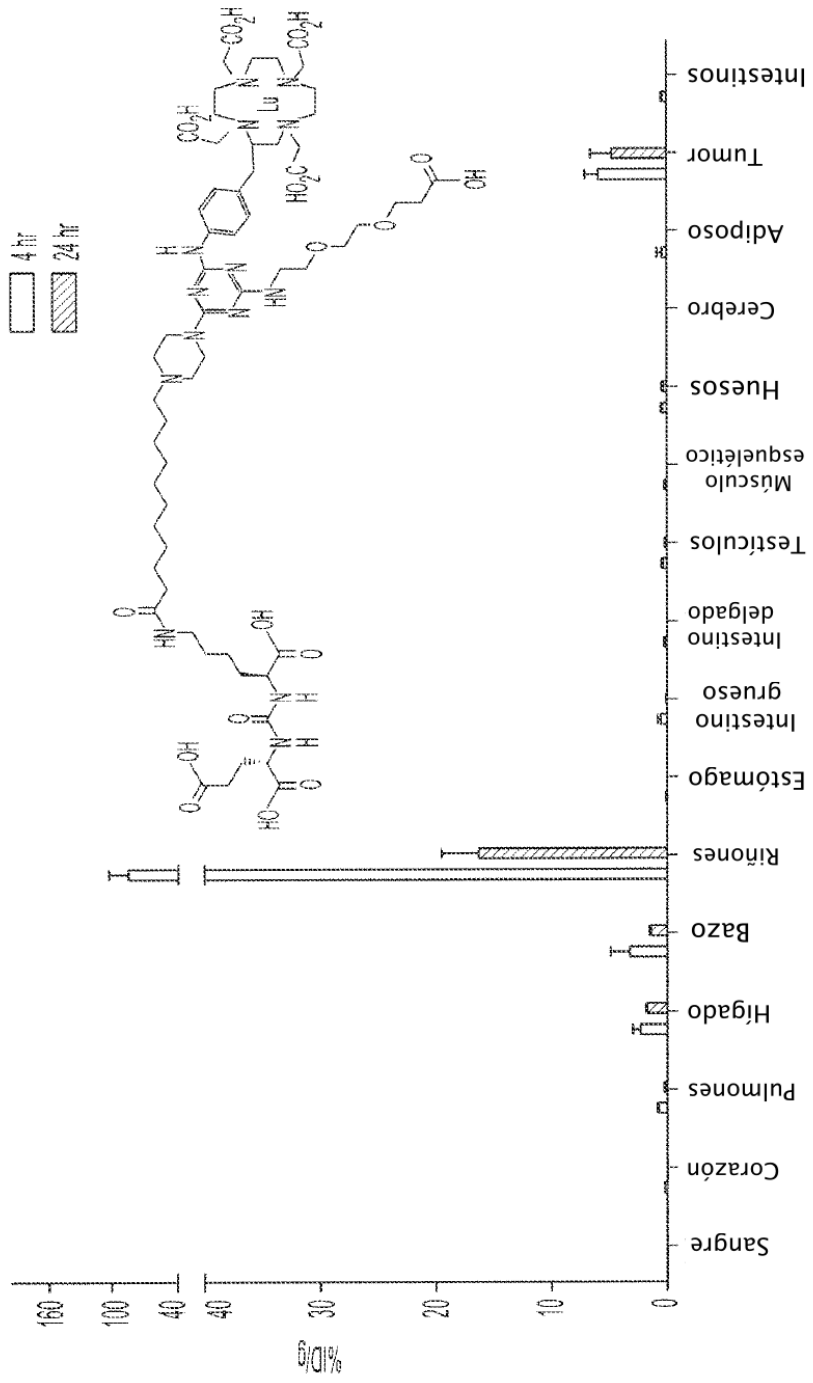


FIG. 1

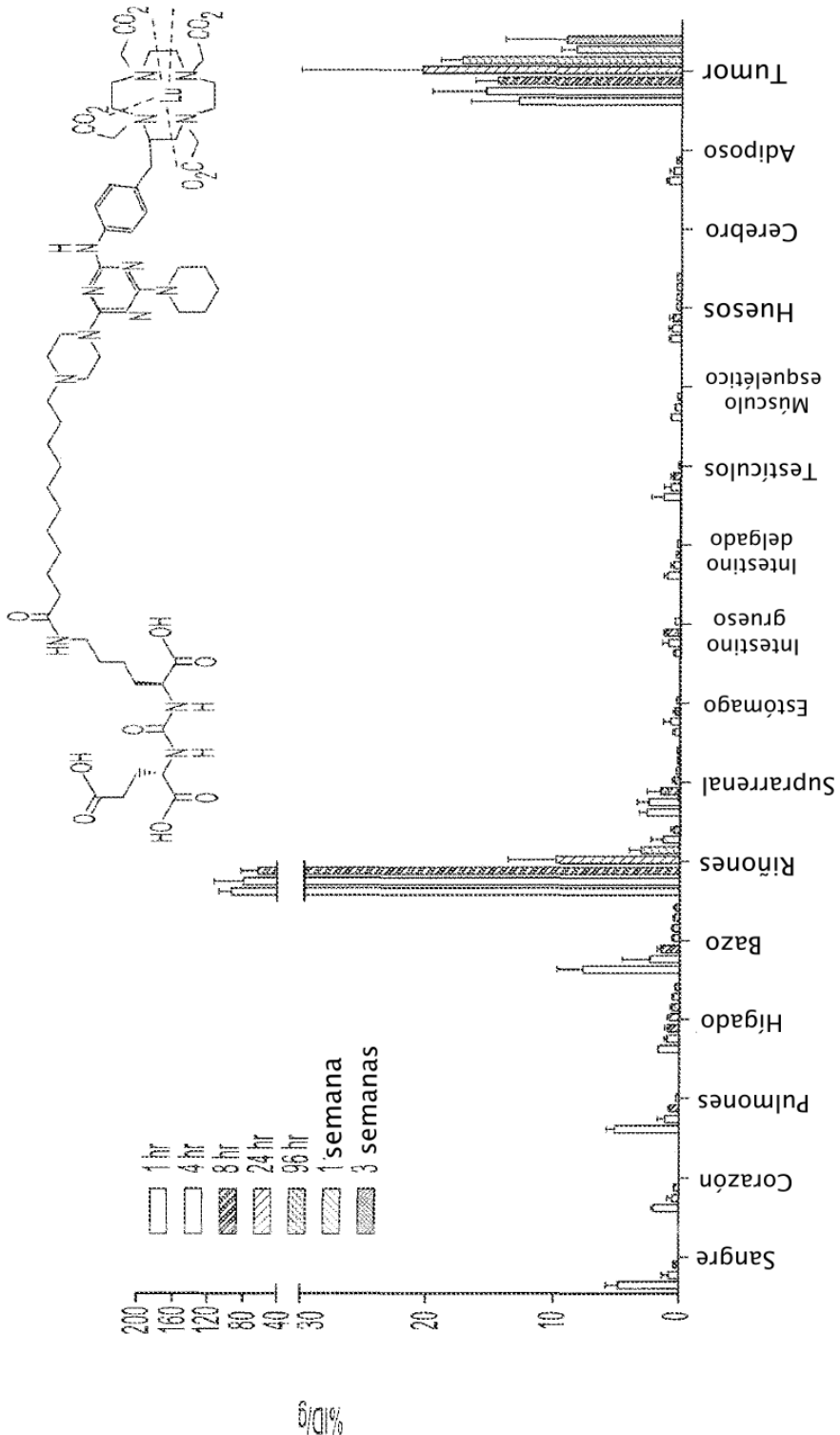


FIG. 2

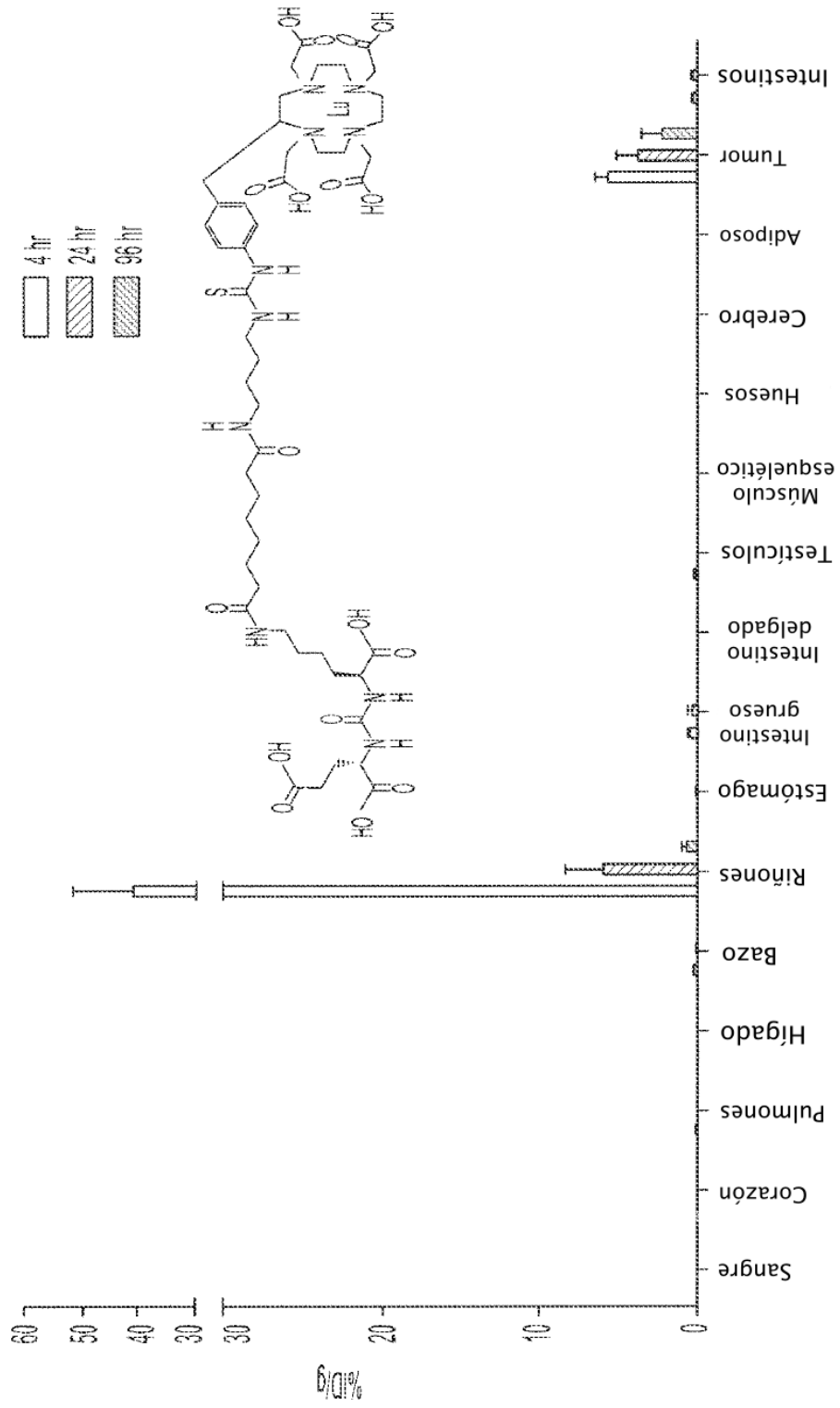


FIG. 3

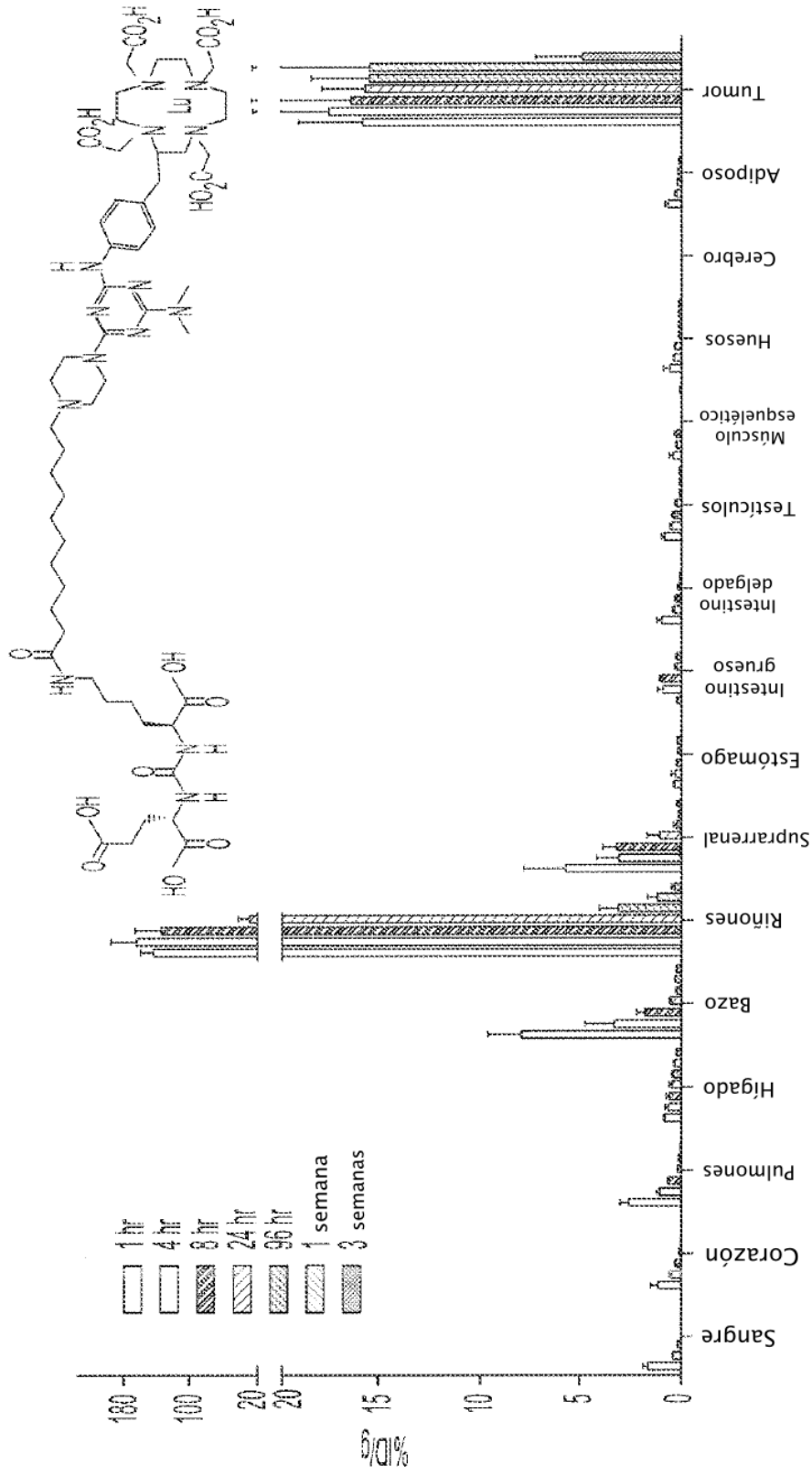


FIG. 4

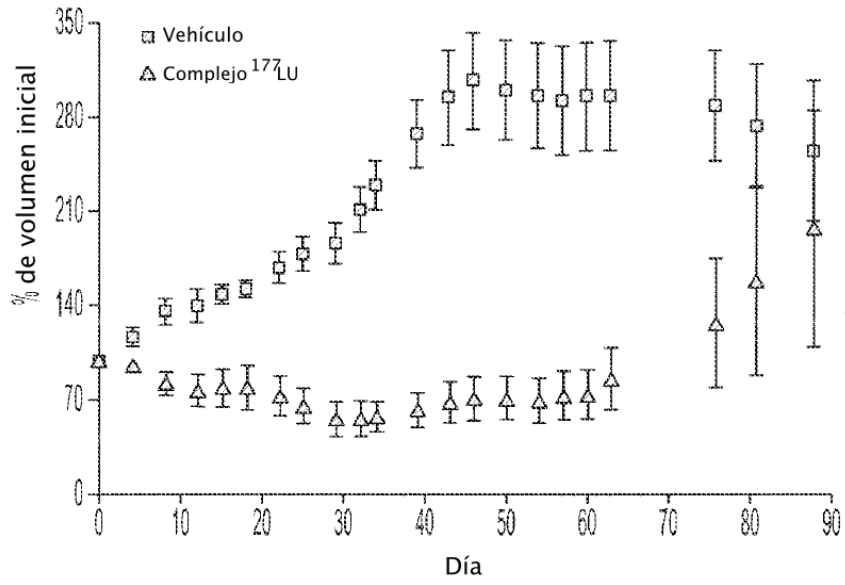


FIG. 5

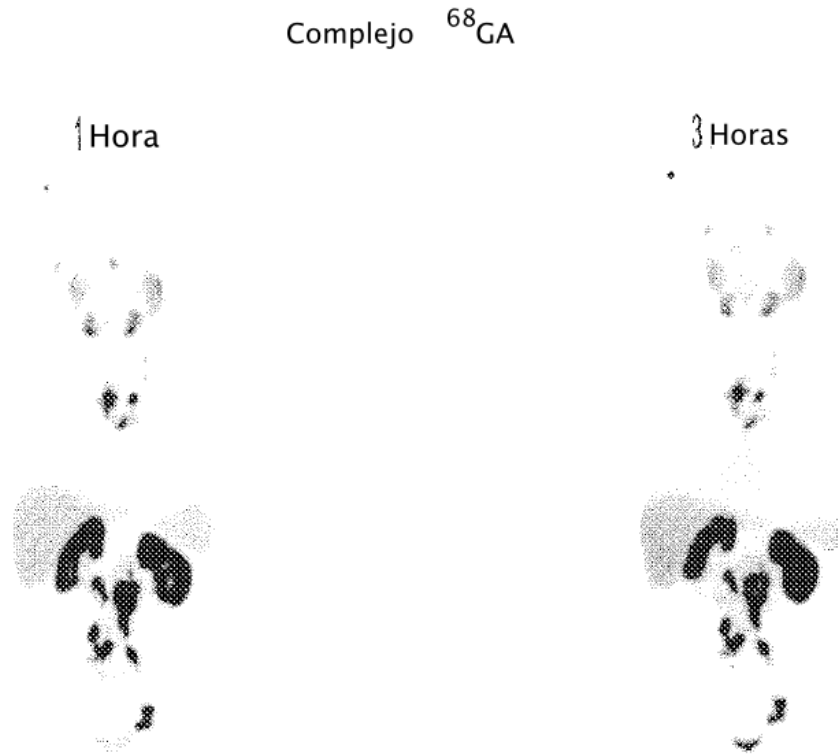


FIG. 6