

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 657 863**

51 Int. Cl.:

<b>C07F 9/24</b>	(2006.01)
<b>C07F 9/6515</b>	(2006.01)
<b>C07F 9/6524</b>	(2006.01)
<b>C07F 9/6527</b>	(2006.01)
<b>C07F 9/6558</b>	(2006.01)
<b>C07F 9/6561</b>	(2006.01)
<b>C07B 59/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 51/04</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.06.2012 PCT/US2012/042283**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **20.12.2012 WO12174136**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.06.2012 E 12731239 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018 EP 2721039**

54 Título: **Inhibidores quelados de PSMA**

30 Prioridad:

**15.06.2011 US 201161497206 P**  
**16.05.2012 US 201261647932 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**07.03.2018**

73 Titular/es:

**CANCER TARGETED TECHNOLOGY LLC**  
**(100.0%)**  
**14241 Woodinville-Duvall Road, Suite 143**  
**Woodinville, WA 98072, US**

72 Inventor/es:

**BERKMAN, CLIFFORD;**  
**LANGTON-WEBSTER, BEA y**  
**WANG, XIAOBING**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 657 863 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

Inhibidores quelados de PSMA

Referencia cruzada con solicitudes relacionadas

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad con la Solicitud Provisional de Estados Unidos Nº de serie 61/647.932, presentada el 16 de mayo de 2012 y la Solicitud Provisional de Estados Unidos Nº de serie 61/497.206, presentada el 15 de junio de 2011.

Declaración de interés gubernamental

Esta solicitud fue respaldada por la subvención No. 1R44CA153481-01A1 y la subvención No. R01CA140617 concedidas por el National Cancer Institute. El gobierno de los EE. UU. tiene ciertos derechos sobre la invención.

10 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

La presente invención se refiere a moléculas pequeñas que tienen alta afinidad y especificidad por el antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA) y a tales moléculas pequeñas para uso en métodos para fines de diagnóstico y terapéuticos.

15 Resumen del estado de la técnica

El antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA) se sobreexpresa únicamente en la superficie de las células de cáncer de próstata, así como en la neovasculatura de una variedad de tumores sólidos. Como resultado, PSMA ha atraído la atención como un biomarcador clínico para la detección y el tratamiento del cáncer de próstata. En general, estos enfoques utilizan un anticuerpo dirigido específicamente a PSMA para agentes terapéuticos o de imagenología. Por ejemplo, ProstaScint (Cytogen, Filadelfia, PA), que ha sido aprobado por la FDA para la detección e imagenología del cáncer de próstata, utiliza un anticuerpo para administrar un radioisótopo quelado (indio-111). Sin embargo, ahora se reconoce que la tecnología ProstaScint se limita a la detección de células muertas y, por lo tanto, su relevancia clínica es cuestionable.

25 El éxito del diagnóstico y terapia del cáncer usando anticuerpos está limitado por desafíos tales como la inmunogenicidad y la mala permeabilidad vascular. Además, los anticuerpos grandes unidos a los objetivos de la superficie celular presentan una barrera para la unión posterior de anticuerpos adicionales en los sitios vecinos de la superficie celular, dando como resultado una menor marcación de la superficie celular.

Además de servir como un objetivo de superficie celular para anticuerpos que administran agentes de diagnóstico o terapéuticos, una propiedad única y ampliamente olvidada de PSMA es su actividad enzimática. Es decir, PSMA es capaz de reconocer y procesar moléculas tan pequeñas como dipéptidos. A pesar de la existencia de esta propiedad, no ha sido explorada en términos del desarrollo de nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas. Hay algunos ejemplos recientes en la literatura que han descrito resultados en la detección de células de cáncer de próstata usando inhibidores marcados de molécula pequeña de PSMA.

30 Se han descrito ciertos inhibidores de fosforamidato y fosfato de PSMA en la Publicación de la Solicitud de Patente de Estados Unidos Nº US-2007-0219165-A1. Lapi y col. informar sobre la síntesis y caracterización de un fosforamidato peptidomimético marcado con  $^{18}\text{F}$  y su PET in vivo y datos de biodistribución en xenoinjertos murinos (11).

Sumario de la invención

40 Se proporcionan aquí diagnóstico y terapéutico de PET para el cáncer de próstata que aprovechan la potencia y la afinidad específica de los inhibidores de molécula pequeña por PSMA. Los agentes de diagnóstico se pueden usar para controlar y estratificar a los pacientes para el tratamiento con agentes terapéuticos apropiados.

Nuestras sondas están compuestas por un núcleo de PSMA que se dirige a un núcleo peptidomimético acoplado a un informador de imagenología o a un radiotrazador terapéutico. En un aspecto, se ha demostrado que las estructuras de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -quelato pueden usarse para marcar en forma radiactiva nuestros inhibidores de PSMA y que la sonda marcada se dirige e internaliza específicamente en células y tumores de cáncer de próstata que expresan PSMA.

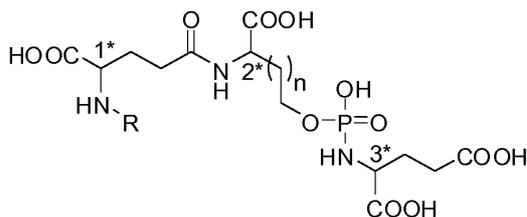
50 En otro aspecto, se ha desarrollado un protocolo de marcación directa que usa el isótopo  $^{68}\text{Ga}$  de PET con un conjugado inhibidor de PSMA de la estructura de quelato que puede realizarse en una radiofarmacia típica y puede proporcionar una ruta de síntesis eficiente mientras se mantiene la actividad biológica necesaria. Estos constructos de imagenología de PSMA pueden servir como base para un agente de imagenología de PET, y pueden modificarse fácilmente para incorporar otros radionucleidos de imagenología PET, tales como  $^{89}\text{Zr}$  y  $^{64}\text{Cu}$ , y un radiometal tal como  $^{186/188}\text{Re}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ ,  $^{223}\text{Ra}$  en la estructura quelante que puede servir como un agente

terapéutico para la radioterapia dirigida.

5 Por ejemplo, el diseño de agentes de imagenología dirigidos a PSMA puede modificarse y optimizarse para marcación con  $^{89}\text{Zr}$  o  $^{64}\text{Cu}$  o  $^{68}\text{Ga}$  quelado usando estructuras de quelato reactivas con aminas desferrioxamina-p-SCN o -p-SCN-Bn-NOTA, p-SCN-Bn-PCTA, p-SCN-Bn-Oxo-DO3A y DOTA-NHS como ejemplos. Las condiciones de marcación pueden garantizar un marcación eficiente y reproducible en radiofarmacias clínicas para imagenología PET de tumores de próstata. Los agentes de imagenología dirigidos a PSMA también pueden modificarse con  $^{186/188}\text{Re}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ ,  $^{223}\text{Ra}$  en estructuras queladas para conseguir un radiotrazador dirigido a PSMA con eficacia terapéutica.

10 Los trazadores marcados en este documento son ejemplos de agentes de imagenología adecuados para tumores positivos para PSMA *in vivo*.

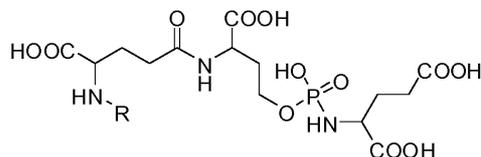
Por consiguiente, en un primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula



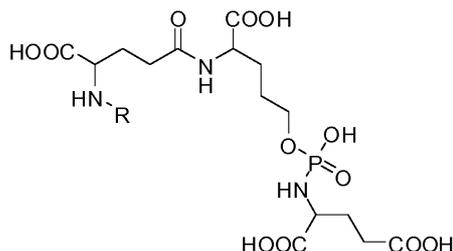
15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 1 o mayor (preferiblemente 1 o 2); R es un grupo de enlace divalente unido a un agente quelante, en el que el agente quelante es DOTA, NOTA, PCTA, DO3A o desferrioxamina y está opcionalmente asociado con un radioisótopo activo de PET o un radiometal que puede servir como agente terapéutico para radioterapia dirigida; y en el que el grupo de enlace divalente se selecciona de entre los grupos especificados en la reivindicación 1. En la estructura anterior, 1\*, 2\* y 3\* son centros quirales que son independientemente racémicos (rac) o en la estereoconfiguración S o R. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con este aspecto incluyen aquellos con las siguientes combinaciones de estereoconfiguraciones, y mezclas de los mismos:

1*	2*	3*		1*	2*	3*		1*	2*	3*		1*	2*	3*
S	S	S		S	R	S		S	R	R		R	R	S
S	S	R		R	S	S		R	S	R		R	R	R

25 En una realización del primer aspecto, el agente quelante está asociado con  $^{89}\text{Zr}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{186/188}\text{Re}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{225}\text{Ac}$  o  $^{223}\text{Ra}$ , preferiblemente  $^{68}\text{Ga}$  o  $^{177}\text{Lu}$ . En una realización del primer aspecto, el agente quelante es DOTA. En una realización del primer aspecto, el compuesto tiene la fórmula,



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización del primer aspecto, el compuesto tiene la fórmula,



30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto del aspecto anterior y un portador farmacéuticamente aceptable.

5 En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto del primer aspecto o una composición farmacéutica del segundo aspecto para uso en métodos para imagenología de una o más células de cáncer de próstata o vasculatura asociada al tumor en un paciente. Dichos métodos pueden comprender administrar al paciente el compuesto o la composición farmacéutica.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1. Inhibidor de PSMA radiomarcado con  $^{99m}\text{Tc}$  y que porta una estructura de quelato.

10 Figura 2. Absorción e internalización en un inhibidor de PSMA radiomarcado con  $^{99m}\text{Tc}$  quelado (véase, Nedrow-Byers, J. y col., *The Prostate*. 2011, (en prensa)).

Figura 3. Biodistribución del inhibidor de PSMA radiomarcado con  $^{99m}\text{Tc}$ .

Figura 4. Espectros de RMN  $^{31}\text{P}$  de hCTT54/CTT1000 a pH 4,5 cada hora de 0-8 h. Se usó óxido de trifenilfosfina (TPPO) como referencia interna.

15 Figura 5. Espectros de RMN  $^{31}\text{P}$  de TG97/CTT2000 a pH 3 cada hora de 0-8 h. Se usó óxido de trifenilfosfina (TPPO) como referencia interna.

La Figura 6. muestra la biodistribución de CTT1156 marcado con Ga-68 a 1 hora después de la inyección en ratones que portan un tumor de Ln-cap.

Descripción detallada de la invención

20 Los isótopos que se usan actualmente en los estudios de imagenología PET son atractivas y potencialmente mejores alternativas para  $^{18}\text{F}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{64}\text{Cu}$  y  $^{89}\text{Zr}$  son isótopos disponibles que se están evaluando para imagenología de PET debido a sus propiedades de metal ligero y la capacidad de unirse a agentes quelantes (1). Se han elegido los isótopos  $^{186/188}\text{Re}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ ,  $^{223}\text{Ra}$  como radioisótopos con eficacia terapéutica potencial.

25 Se ha demostrado que el agente quelante, DOTA (ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético) (o sus derivados modificados) es un excelente ligando para la unión de galio; y los péptidos de DOTA pueden marcarse rápida y eficientemente con  $^{68}\text{Ga}$  en actividades específicas altas (2). Ya se han preparado y probado estos agentes quelantes y estos tipos de agentes quelantes se han utilizado de forma rutinaria como agentes de imagenología PET (1). La justificación para el isótopo del metal  $^{68}\text{Ga}$  es impulsada por consideraciones biológicas, de costo y del paciente. El isótopo  $^{68}\text{Ga}$  es el más atractivo de los radiometales, ya que su semivida está más cerca de la de  $^{18}\text{F}$  y facilitaría la obtención de imágenes poco después de la administración con una exposición reducida para el paciente. Se ha demostrado que, debido a la rápida difusión de muchas moléculas pequeñas y péptidos, la semivida de 68 minutos de  $^{68}\text{Ga}$  coincide muy estrechamente con la farmacocinética de estas moléculas, lo que da como resultado una mejor localización del tumor y una eliminación más rápida de la sangre. Además, un factor importante en la selección de  $^{68}\text{Ga}$  es que puede producirse de manera rentable y continua mediante un generador de  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  comercialmente disponible, mitigando la necesidad de la proximidad de los centros de PET a los ciclotrones necesarios para la producción de, por ejemplo,  $^{18}\text{F}$  (2).

30

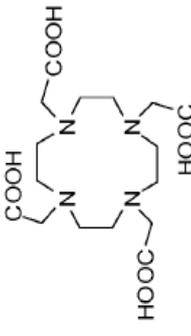
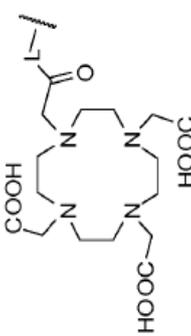
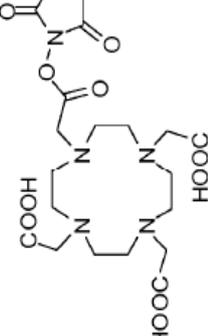
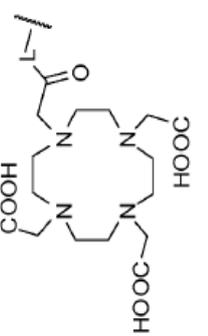
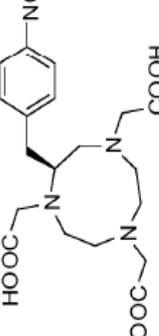
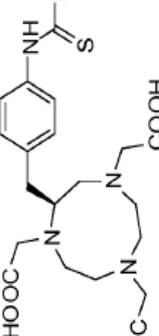
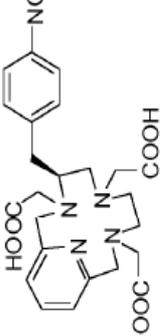
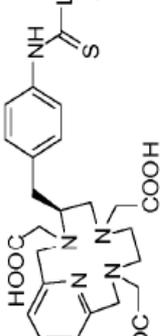
35

De acuerdo con la Clinical Trials Network ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) existen actualmente cuatro ensayos clínicos de oncología por imagenología PET que usan agentes direccionamiento marcados con  $^{64}\text{Cu}$ ; dos en cáncer de mama que usan  $^{64}\text{Cu}$ -DOTA-Trastuzumab (3) y dos para cáncer de pulmón de células no pequeñas usando  $^{64}\text{Cu}$ -ATSM (4). Hay dos ensayos clínicos de imagenología de PET en curso con  $^{68}\text{Ga}$ . Uno que usa F(ab')<sub>2</sub>-trastuzumab marcado con  $^{68}\text{Ga}$  para cáncer de mama y uno que usa  $^{68}\text{Ga}$ -bombesina (5) para cáncer de próstata.  $^{89}\text{Zr}$  también se está probando con imagenología dirigida al anticuerpo (6, 7) en siete estudios clínicos que prueban las capacidades de imagenología en cáncer de mama y carcinoma de células renales.

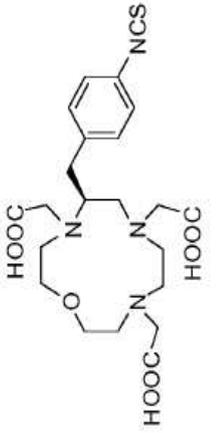
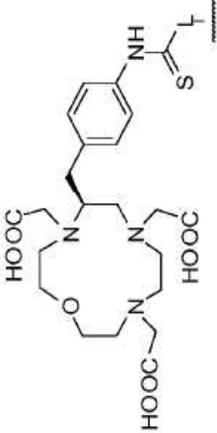
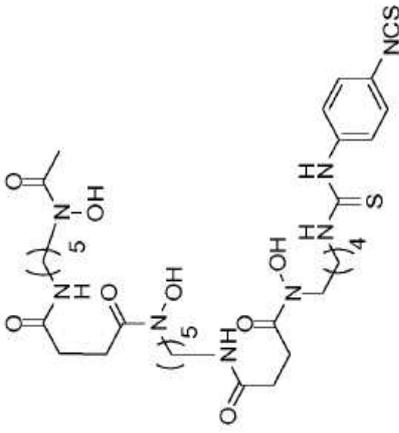
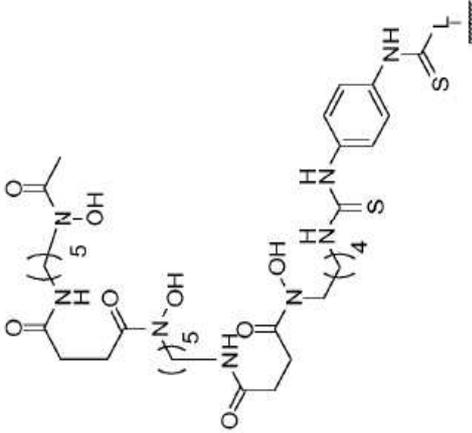
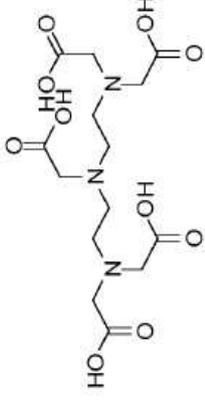
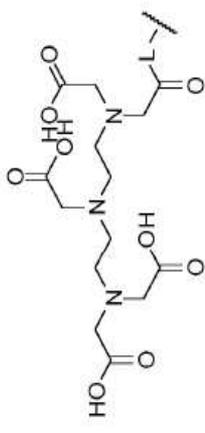
40

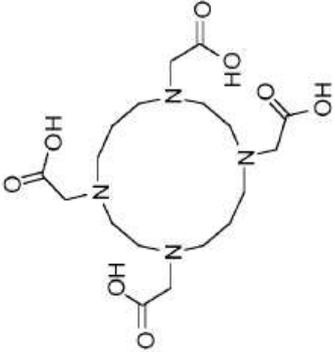
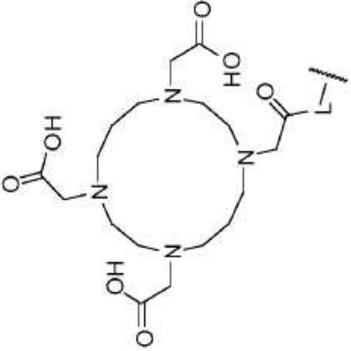
Se ha preservado el enfoque modular para instalar radionucleidos PET metálicos en los inhibidores dirigidos a PSMA. Se funcionalizaron los inhibidores dirigidos a PSMA con quelantes bifuncionales reactivos con aminas seleccionadas y, posteriormente, marcar en forma radioactiva estos conjugados con radionucleidos metálicos complementarios. Las estructuras de quelato reactivas a aminas para estos radionucleidos están disponibles comercialmente tales como DOTA-NHS y otras indicadas en la tabla siguiente, donde el quelante se puede unir en los grupos R a través del grupo de enlace divalente como se define aquí ("L" a continuación).

45

Quelante	Estructura	R
DOTA		
DOTA-NHS		
p-SCN-Bn-NOTA		
p-SCN-Bn-PCTA		

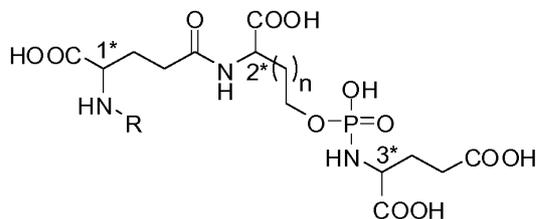
(continuación)

Quelante	Estructura	R
p-SCN-Bn-Oxo-DO3A		
y desferrioxamina-p-SCN		
Ácido dietiltriáminapentaacético (DTPA)		

<p><b>Quelante</b></p> <p>Ácido 1,4,8,11-tetraazaciclotetra decano 1,4,8,11-tetraacético (TETA)</p>	<p><b>Estructura</b></p> 	<p><b>R</b></p> 
---	---	---

Si es necesario, los quelantes bifuncionales adicionales también se pueden preparar fácilmente usando procedimientos de la literatura.

En un aspecto, la presente divulgación proporciona compuestos de la fórmula



5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que

n es 1 o mayor (por ejemplo, 1-10 o 1-6 o 1-5 o 1-4 o 1-3 o 1 o 2); y

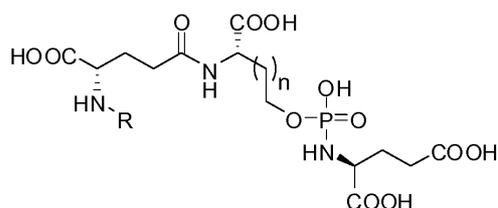
R es un grupo de enlace divalente unido a un agente quelante como se especifica en la reivindicación 1,

en el que el agente quelante está opcionalmente asociado con un radioisótopo activo de PET.

10 En la estructura anterior, 1\*, 2\* y 3\* son centros quirales que son independientemente racémicos (rac) o en la estereoconfiguración S o R. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con este aspecto incluyen aquellos con las siguientes combinaciones de estereoconfiguraciones, y mezclas de las mismas:

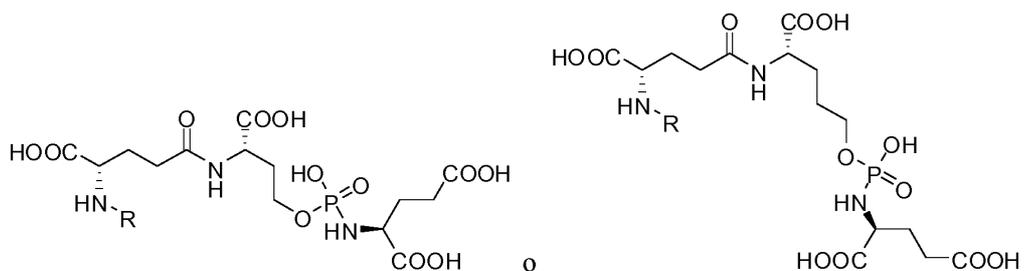
1*	2*	3*	1*	2*	3*	1*	2*	3*	1*	2*	3*
S	S	S	S	R	S	S	R	R	R	R	S
S	S	R	R	S	S	R	S	R	R	R	R

En una realización, los compuestos son de la fórmula



15 en la que n es 1 o mayor (por ejemplo, 1-10 o 1-6 o 1-5 o 1-4 o 1-3 o 1 o 2); y R es un grupo de enlace divalente unido a un agente quelante como se especifica en la reivindicación 1, en el que el agente quelante está asociado con un radioisótopo activo de PET, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, los compuestos son de fórmula



20 en la que R es un grupo de enlace divalente unido a un agente quelante como se especifica en la reivindicación 1, en el que el agente quelante está asociado con un radioisótopo activo de PET, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El grupo de enlace divalente se selecciona de uno de los siguientes grupos de la fórmula, en donde en cada caso, el

extremo \* se une al agente quelante:

(a)  $^{*}-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n-$ , en la que n es 1-20 (por ejemplo, 4-12, o 4, u 8, o 12);

(b)  $-(\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{0-1}-\text{CH}(\text{R}^1)\text{N}(\text{R}^2))_m^{*}$ , en donde

m es 1-8;

5 cada  $\text{R}^1$  es independientemente la cadena lateral de un aminoácido natural o no natural (por ejemplo, cada  $\text{R}^1$  es independientemente hidrógeno, alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ , arilo, heteroarilo, aril-alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  o heteroaril-alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ , en donde los grupos alquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo están opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos  $\text{R}^{11}$ , en donde cada  $\text{R}^{11}$  es independientemente halo, ciano,  $-\text{OR}^{12}$ ,  $-\text{SR}^{12}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{=NR}^{12})\text{N}(\text{R}^{12})_2$ , o alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ , en donde cada  $\text{R}^{12}$  es independientemente hidrógeno o alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ );

10 cada  $\text{R}^2$  es independientemente hidrógeno o tomado junto con  $\text{R}^1$  dentro del mismo residuo para formar un heterociclilo (por ejemplo, que tiene 5 miembros);

(c)  $-(\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_p-\text{C}(\text{O}))_{0-1}-\text{NH}^{*}$ , en donde p es 1-30 (por ejemplo, p es 1-7) (por ejemplo, ácido 6-aminoheptanoico,  $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_5\text{NH}^{*}$ );

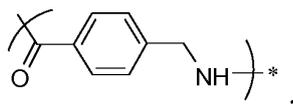
(d)  $-(\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_r-\text{fenil}-(\text{G})_{0-1}-(\text{CH}_2)_q-\text{C}(\text{O}))_{0-1}-\text{NH}^{*}$ ,

15 en donde G es  $-\text{O}-$  o  $-\text{N}(\text{H})-$ , -r y q son cada uno independientemente 0-30 (por ejemplo, 0-20, o 0-10, o 0-6, o 1-6)

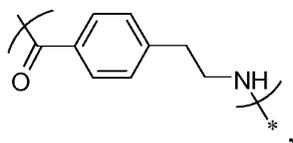
(por ejemplo,  $-(\text{C}(\text{O})-\text{fenil}-\text{N}(\text{H})(\text{CH}_2)_q-\text{C}(\text{O}))_{0-1}-\text{NH}^{*}$ , en donde q es 1-6;

o  $-(\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_r-\text{fenil}-(\text{CH}_2)_q-\text{NH}^{*}$ , en donde r y q son cada uno independientemente 0-6;

o los dos sustituyentes en el fenilo son *para* entre sí, tal como en el ácido 4-aminometilbenzoico,

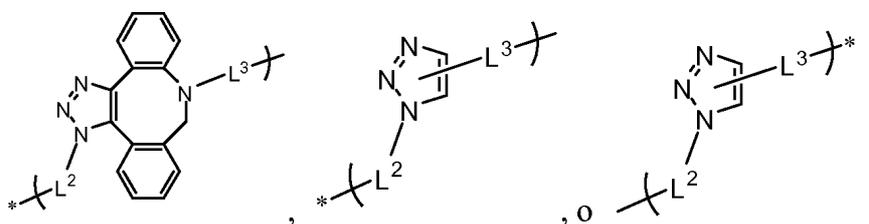


20 donde r es 0, y q es 1; o como en el ácido 4-aminoetilbenzoico,



en donde r es 0 y q es 2); o

(e)



25 donde

$\text{L}^2$  es  $-(\text{CH}_2)_t\text{N}(\text{H})-$ , en donde t es 1 a 30; y

$\text{L}^3$  es  $\#-(\text{CH}_2)_u\text{C}(\text{O})-$ ,  $\#-(\text{CH}_2)_u\text{Z}-\text{Y}-\text{C}(\text{O})-$ ,  $\#-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_u\text{C}(\text{O})-$  o  $\#-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_u\text{Z}-\text{Y}-\text{C}(\text{O})-$ , en donde

el extremo # de  $\text{L}^3$  está unido al grupo dibenzociclooctileno o triazolilo anterior,

u es 1 a 30;

30 Y es  $^{**}-\text{CH}_2\text{CH}_2-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n-$ , en donde n es 1-20 (por ejemplo, 4-12, o 4, u 8, o 12), y en donde el extremo \*\* está unido a Z;

y Z es  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{00})-$ ,  $-\text{OC}(\text{O})-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{00})\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{00})-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{00})\text{S}(\text{O})_2-$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{00})-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{00})\text{C}(\text{O})\text{O}-$ , o  $-\text{N}(\text{R}^{00})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{00})-$ , donde cada  $\text{R}^{00}$  es independientemente hidrógeno o alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ;

(e') combinaciones de (a) a (e), donde en cada caso, el extremo \* está unido al agente quelante;

(f)  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{C(O)})(\text{CH}_2)_p-(\text{C(O)})_{0-1}-\text{NH}-^*$ , donde n y p son los definidos anteriormente (por ejemplo, n es 4 y p es 6);

5 (g)  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_{0-1}-\text{CH}(\text{R}^1)\text{N}(\text{R}^2))_m-^*$ , donde  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ , n y m son como se definieron anteriormente (por ejemplo, n es 4 y m es 2);

(h)  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_r-\text{fenil}-(\text{G})_{0-1}-(\text{CH}_2)_q-(\text{C(O)})_{0-1}-\text{NH})-^*$ , donde G, n, q y r son como se definieron anteriormente (por ejemplo, N es 4, q es 1 y r es 0);

(i)  $-(\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_{0-1}-\text{CH}(\text{R}^1)\text{N}(\text{R}^2))_m-(\text{C(O)})(\text{CH}_2)_p-(\text{C(O)})_{0-1}-\text{NH}-^*$ , donde  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ , m y p son como se definieron anteriormente (por ejemplo, m es 2 y p es 6);

10 (j)  $-(\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_{0-1}-\text{CH}(\text{R}^1)\text{N}(\text{R}^2))$ ,  $(\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_r-\text{fenil}-(\text{G})_{0-1}-(\text{CH}_2)_q-(\text{C(O)})_{0-1}-\text{NH})-^*$ , donde G,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ , m, q y r son como se definieron anteriormente (por ejemplo, m es 2, q es 1, y r es 0; o m es 2, q es 2, y r es 0);

(k)  $-(\text{C(O)})(\text{CH}_2)_p-(\text{C(O)})_{0-1}-\text{NH}-(\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_r-\text{fenil}-(\text{G})_{0-1}-(\text{CH}_2)_q-(\text{C(O)})_{0-1}-\text{NH})-^*$ , donde G, p, q, y r son como se definieron anteriormente (por ejemplo, p es 6, q es 1, y r es 0; p es 6, q es 2, y r es 0; p es 5, q es 1, y r es 0, o p es 5, q es 2, y r es 0);

15 (l)  $-(\text{C(O)})(\text{CH}_2)_p-(\text{C(O)})_{0-1}-\text{NH}-(\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_{0-1}-\text{CH}(\text{R}^1)\text{N}(\text{R}^2))_m-^*$ , donde  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ , m y p son como se definieron anteriormente (por ejemplo, m es 2 y p es 6);

(m)  $-(\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_r-\text{fenil}-(\text{G})_{0-1}-(\text{CH}_2)_q-(\text{C(O)})_{0-1}-\text{NH}-(\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_{0-1}-\text{CH}(\text{R}^1)\text{N}(\text{R}^2))_m-^*$ , en donde G,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ , m, q y r son como se definieron anteriormente (por ejemplo, M es 2, q es 1, y r es 0; o m es 2, q es 2, y r es 0);

20 (n)  $-(\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_r-\text{fenil}-(\text{G})_{0-1}-(\text{CH}_2)_q-(\text{C(O)})_{0-1}-\text{NH}-(\text{C(O)})(\text{CH}_2)_p-(\text{C(O)})_{0-1}-\text{NH})-^*$ , donde G, p, q, y r son como se definieron anteriormente (por ejemplo, p es 6, q es 1, y r es 0; p es 6, q es 2, y r es 0; p es 5, q es 1, y r es 0, o p es 5, q es 2, y r es 0);

(o)  $-(\text{C(O)})(\text{CH}_2)_p-(\text{C(O)})_{0-1}-\text{NH}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-^*$ , donde n y p son como se definieron anteriormente (por ejemplo, n es 4 y p es 6);

25 (p)  $-(\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_{0-1}-\text{CH}(\text{R}^1)\text{N}(\text{R}^2))_m-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-^*$ , donde  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ , n y m son como se definieron anteriormente (por ejemplo, n es 4 y m es 2); y

(q)  $-(\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_r-\text{fenil}-(\text{G})_{0-1}-(\text{CH}_2)_q-(\text{C(O)})_{0-1}-\text{NH}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-^*$ , donde G, n, q y r son como se definieron anteriormente (por ejemplo, N es 4, q es 1, y r es 0, n es 4, q es 2, y r es 0);

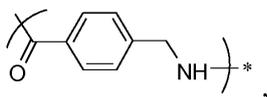
(r)  $-(\text{C(O)})(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{H})\text{C(O)}(\text{CH}_2)_p\text{NH}-^*$ , donde cada p es independientemente como se definió anteriormente (por ejemplo, cada p es 5,  $-\text{C(O)}(\text{CH}_2)_5\text{NH}-\text{C(O)}(\text{CH}_2)_5\text{NH}-^*$ ); y

30 (s) un enlace covalente.

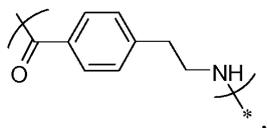
En otras realizaciones, el grupo de enlace divalente se selecciona de uno de los siguientes grupos de la fórmula, en donde en cada caso, el extremo \* se une al agente quelante:

(i)  $-(\text{C(O)})(\text{CH}_2)_p-(\text{C(O)})_{0-1}-\text{NH}-^*$ , en donde p es 1-7, (por ejemplo, ácido 6-aminohexanoico,  $-\text{C(O)}(\text{CH}_2)_5\text{NH}-^*$ );

35 (ii)  $-(\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_r-\text{fenil}-(\text{G})_{0-1}-(\text{CH}_2)_q-(\text{C(O)})_{0-1}-\text{NH})-^*$ , donde G es  $-\text{N}(\text{H})-$ , -r es 0-6 (por ejemplo, 0-3, o 0-2, o 0, o 1, o 2, o 1-6), q es 1-6 (por ejemplo, 1-3, o 1-2, o 1, o 2) (por ejemplo, los dos sustituyentes en el fenilo son *para* entre sí, tal como en el ácido 4-aminometilbenzoico,



en donde r es 0 y q es 1; o como en el ácido 4-aminoetilbenzoico,



40 en donde r es 0 y q es 2); o

(iii)  $-(\text{C(O)})(\text{CH}_2)_p-(\text{C(O)})_{0-1}-\text{NH}-(\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_r-\text{fenil}-(\text{G})_{0-1}-(\text{CH}_2)_q-(\text{C(O)})_{0-1}-\text{NH})-^*$ , en donde G, p, q, y r son como se definieron anteriormente (por ejemplo, p es 6, q es 1, y r es 0; p es 6, q es 2, y r es 0; p es 5, q es 1, y r es 0, o p es

5, q es 2, y r es 0);

(iv)  $-(\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_r\text{-fenil-(G)}_{0-1}\text{-(CH}_2)_q\text{-(C}(\text{O}))_{0-1}\text{-NH)}\text{-(C}(\text{O})(\text{CH}_2)_p\text{-(C}(\text{O}))_{0-1}\text{-NH)}\text{-}^*$ , en donde G, p, q, y r son como se definieron anteriormente (por ejemplo, p es 6, q es 1, y r es 0; p es 6, q es 2, y r es 0; p es 5, q es 1, y r es 0, o p es 5, q es 2, y r es 0);

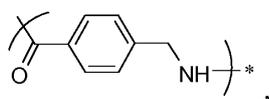
5 (v)  $-(\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_p\text{N(H)C}(\text{O})(\text{CH}_2)_p\text{NH}\text{-})\text{-}^*$ , en donde cada p es independientemente como se definió anteriormente (por ejemplo, cada p es 5,  $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_5\text{NH-C}(\text{O})(\text{CH}_2)_5\text{NH}\text{-}$ ); y

(vi) un enlace covalente.

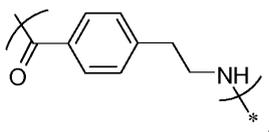
En otras realizaciones, el grupo de enlace divalente se selecciona de uno de los siguientes grupos de la fórmula, en donde en cada caso, el extremo \* se une al agente quelante:

10 (i)  $-(\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_p\text{-(C}(\text{O}))_{0-1}\text{-NH)}\text{-}^*$ , en donde p es 4-6, (por ejemplo, ácido 6-aminohexanoico,  $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_5\text{NH}\text{-}$ );

(ii)  $-(\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_r\text{-fenil-(G)}_{0-1}\text{-(CH}_2)_q\text{-(C}(\text{O}))_{0-1}\text{-NH)}\text{-}^*$ , donde G es  $-\text{N(H)-}$ , r es 0-6 y q es 1-3 (por ejemplo, los dos sustituyentes en el fenilo son *para* entre sí, tal como en el ácido 4-aminometilbenzoico,



en donde q es 1; o como en el ácido 4-aminoetilbenzoico,



15

donde q es 2); o

(iii)  $-(\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_p\text{-(C}(\text{O}))_{0-1}\text{-NH)}\text{-(C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_r\text{-fenil-(G)}_{0-1}\text{-(CH}_2)_q\text{-(C}(\text{O}))_{0-1}\text{-NH)}\text{-}^*$ , en donde p, q, y r son como se definieron anteriormente (por ejemplo, p es 6, q es 1, y r es 0; p es 6, q es 2, o r es 0; p es 5, q es 1, y r es 0, o p es 5, q es 2, y r es 0);

20 (iv)  $-(\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_r\text{-fenil-(G)}_{0-1}\text{-(CH}_2)_q\text{-(C}(\text{O}))_{0-1}\text{-NH)}\text{-(C}(\text{O})(\text{CH}_2)_p\text{-(C}(\text{O}))_{0-1}\text{-NH)}\text{-}^*$ , en donde G, p, q, y r son como se definieron anteriormente (por ejemplo, p es 6, q es 1, y r es 0; p es 6, q es 2, y r es 0; p es 5, q es 1, y r es 0, o p es 5, q es 2, y r es 0);

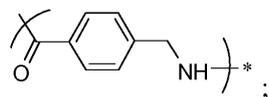
(v)  $-(\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_p\text{N(H)C}(\text{O})(\text{CH}_2)_p\text{NH}\text{-})\text{-}^*$ , en donde cada p es independientemente como se definió anteriormente (por ejemplo, cada p es 5,  $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_5\text{NH-C}(\text{O})(\text{CH}_2)_5\text{NH}\text{-}$ ); y

25 (vi) un enlace covalente.

En otras realizaciones, el grupo de enlace divalente se selecciona de uno de los siguientes grupos de la fórmula, en donde en cada caso, el extremo \* está unido al agente quelante:

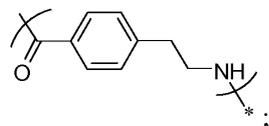
(vii)  $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_5\text{NH}\text{-}^*$ ;

(viii)

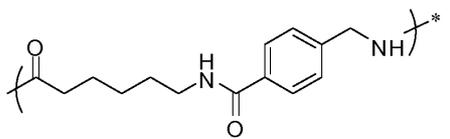


30

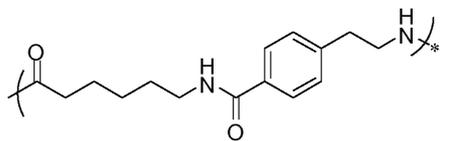
(ix)



(x)



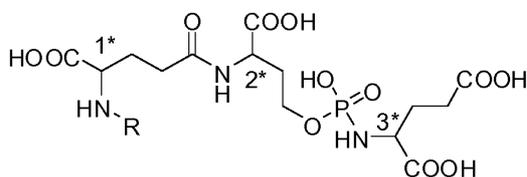
(xi)



(xii)  $-C(O)(CH_2)_5NH-C(O)(CH_2)_5NH-^*$ ; y

5 (xiii) un enlace covalente.

En una realización de cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto es de la fórmula,

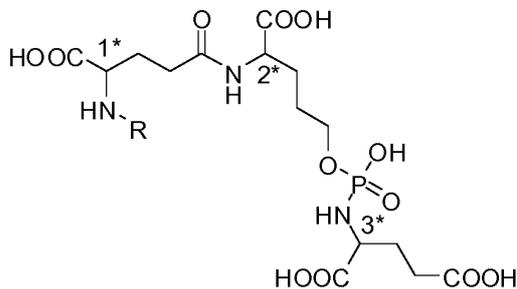


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En la estructura anterior, 1\*, 2\* y 3\* son centros quirales que son independientemente racémicos (rac) o en la estereoconfiguración S o R. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con este aspecto incluyen aquellos con las siguientes combinaciones de estereoconfiguraciones, y combinaciones de los mismos:

1*	2*	3*	1*	2*	3*	1*	2*	3*	1*	2*	3*
S	S	S	S	R	S	S	R	R	R	R	S
S	S	R	R	S	S	R	S	R	R	R	R

En una realización de cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto tiene la fórmula,



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En la estructura anterior, 1\*, 2\* y 3\* son centros quirales que son independientemente racémicos (rac) o en la estereoconfiguración S o R. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con este aspecto incluyen aquellos con las siguientes combinaciones de estereoconfiguraciones, y cualquier combinación de las mismas:

1*	2*	3*	1*	2*	3*	1*	2*	3*	1*	2*	3*
S	S	S	S	R	S	S	R	R	R	R	S

1*	2*	3*		1*	2*	3*		1*	2*	3*		1*	2*	3*
S	S	R		R	S	S		R	S	R		R	R	R

Recientemente, se ha construido un conjugado CTT-54 con el quelante bifuncional p-SCN-Bn-DTPA y posteriormente se lo marcó con <sup>99m</sup>Tc para generar la sonda SPECT <sup>99m</sup>Tc-DTPA-SCN-CTT-54 análoga (Figura 1; no de acuerdo con el primer aspecto de la invención).

5

CTT-54	L-glutamil-O-[[[(1S)-1,3-dicarboxipropil]amino](hidroxi) fosforil]-L-serina	
--------	---	--

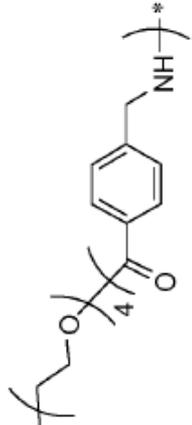
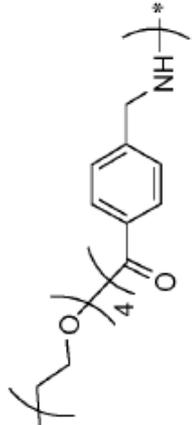
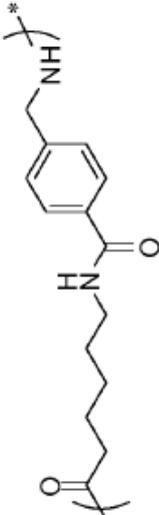
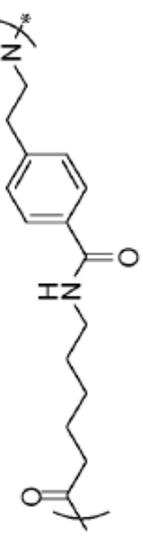
Los ejemplos de compuestos adecuados para asociar con un radiomarcador incluyen, pero no están limitados a (donde el extremo \* está unido al agente quelante):

(A) (no de acuerdo con el primer aspecto de la invención)	(B)

10

(C)			
<b>Grupo de enlace divalente</b>	<b>Ref. No.</b>	<b>Grupo de enlace divalente</b>	<b>Ref. No.</b>
$-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_4^*$	(1)	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_5\text{NH}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_4^*$	(10)
$-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_8^*$	(2)		(11)
$-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{12}^*$	(3)		
$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_5\text{NH}^*$	(4)		
	(5)		(12)
			(6)
			<b>Enlace covalente</b>

(continuación)

Grupo de enlace divalente	Ref. No.	Grupo de enlace divalente	Ref. No.
	(7)	$-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_4-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_5\text{NH}-^*$ 	
	(8)		
	(9)		
			(15)

Estructura	Grupo R	
	Grupo de enlace divalente	Grupo quelante
(A)	(1)	DOTA-NHS
(A)	(1)	<i>p</i> -SCN-Bn-NOTA
(A)	(1)	<i>p</i> -SCN-Bn-PCTA
(A)	(1)	<i>p</i> -SCN-Bn-Oxo-DO3A
(A)	(1)	<b>desferrioxamina-<i>p</i>-SCN</b>
(A)	(2)	DOTA-NHS
(A)	(2)	<i>p</i> -SCN-Bn-NOTA
(A)	(2)	<i>p</i> -SCN-Bn-PCTA
(A)	(2)	<i>p</i> -SCN-Bn-Oxo-DO3A
(A)	(2)	<b>desferrioxamina-<i>p</i>-SCN</b>
(A)	(3)	DOTA-NHS
(A)	(3)	<i>p</i> -SCN-Bn-NOTA
(A)	(3)	<i>p</i> -SCN-Bn-PCTA
(A)	(3)	<i>p</i> -SCN-Bn-Oxo-DO3A
(A)	(3)	<b>desferrioxamina-<i>p</i>-SCN</b>
(B)	(1)	DOTA-NHS
(B)	(1)	<i>p</i> -SCN-Bn-NOTA
(B)	(1)	<i>p</i> -SCN-Bn-PCTA
(B)	(1)	<i>p</i> -SCN-Bn-Oxo-DO3A
(B)	(1)	<b>desferrioxamina-<i>p</i>-SCN</b>

Estructura	Grupo R	
	Grupo de enlace divalente	Grupo quelante
(B)	(2)	DOTA-NHS
(B)	(2)	<i>p</i> -SCN-Bn-NOTA
(B)	(2)	<i>p</i> -SCN-Bn-PCTA
(B)	(2)	<i>p</i> -SCN-Bn-Oxo-DO3A
(B)	(2)	<b>desferrioxamina-<i>p</i>-SCN</b>
(B)	(3)	DOTA-NHS
(B)	(3)	<i>p</i> -SCN-Bn-NOTA
(B)	(3)	<i>p</i> -SCN-Bn-PCTA
(B)	(3)	<i>p</i> -SCN-Bn-Oxo-DO3A
(B)	(3)	<b>desferrioxamina-<i>p</i>-SCN</b>
(C)	(1)	DOTA-NHS
(C)	(1)	<i>p</i> -SCN-Bn-NOTA
(C)	(1)	<i>p</i> -SCN-Bn-PCTA
(C)	(1)	<i>p</i> -SCN-Bn-Oxo-DO3A
(C)	(1)	<b>desferrioxamina-<i>p</i>-SCN</b>
(C)	(2)	DOTA-NHS
(C)	(2)	<i>p</i> -SCN-Bn-NOTA
(C)	(2)	<i>p</i> -SCN-Bn-PCTA
(C)	(2)	<i>p</i> -SCN-Bn-Oxo-DO3A
(C)	(2)	<b>desferrioxamina-<i>p</i>-SCN</b>

Estructura	Grupo R	
	Grupo de enlace divalente	Grupo quelante
(C)	(3)	DOTA-NHS
(C)	(3)	<i>p</i> -SCN-Bn-NOTA
(C)	(3)	<i>p</i> -SCN-Bn-PCTA
(C)	(3)	<i>p</i> -SCN-Bn-Oxo-DO3A
(C)	(3)	<b>desferrioxamina-<i>p</i>-SCN</b>
(A)	(4)	DOTA-NHS
(A)	(4)	<i>p</i> -SCN-Bn-NOTA
(A)	(4)	<i>p</i> -SCN-Bn-PCTA
(A)	(4)	<i>p</i> -SCN-Bn-Oxo-DO3A
(A)	(4)	<b>desferrioxamina-<i>p</i>-SCN</b>
(B)	(4)	DOTA-NHS
(B)	(4)	<i>p</i> -SCN-Bn-NOTA
(B)	(4)	<i>p</i> -SCN-Bn-PCTA
(B)	(4)	<i>p</i> -SCN-Bn-Oxo-DO3A
(B)	(4)	<b>desferrioxamina-<i>p</i>-SCN</b>
(C)	(4)	DOTA-NHS
(C)	(4)	<i>p</i> -SCN-Bn-NOTA
(C)	(4)	<i>p</i> -SCN-Bn-PCTA
(C)	(4)	<i>p</i> -SCN-Bn-Oxo-DO3A
(C)	(4)	<b>desferrioxamina-<i>p</i>-SCN</b>

Estructura	Grupo R	
	Grupo de enlace divalente	Grupo quelante
(A)	(5)	DOTA-NHS
(A)	(5)	<i>p</i> -SCN-Bn-NOTA
(A)	(5)	<i>p</i> -SCN-Bn-PCTA
(A)	(5)	<i>p</i> -SCN-Bn-Oxo-DO3A
(A)	(5)	<b>desferrioxamina-<i>p</i>-SCN</b>
(B)	(5)	DOTA-NHS
(B)	(5)	<i>p</i> -SCN-Bn-NOTA
(B)	(5)	<i>p</i> -SCN-Bn-PCTA
(B)	(5)	<i>p</i> -SCN-Bn-Oxo-DO3A
(B)	(5)	<b>desferrioxamina-<i>p</i>-SCN</b>
(C)	(5)	DOTA-NHS
(C)	(5)	<i>p</i> -SCN-Bn-NOTA
(C)	(5)	<i>p</i> -SCN-Bn-PCTA
(C)	(5)	<i>p</i> -SCN-Bn-Oxo-DO3A
(C)	(5)	<b>desferrioxamina-<i>p</i>-SCN</b>
(A)	(6)	DOTA-NHS
(A)	(6)	<i>p</i> -SCN-Bn-NOTA
(A)	(6)	<i>p</i> -SCN-Bn-PCTA
(A)	(6)	<i>p</i> -SCN-Bn-Oxo-DO3A
(A)	(6)	<b>desferrioxamina-<i>p</i>-SCN</b>

Estructura	Grupo R	
	Grupo de enlace divalente	Grupo quelante
(B)	(6)	DOTA-NHS
(B)	(6)	<i>p</i> -SCN-Bn-NOTA
(B)	(6)	<i>p</i> -SCN-Bn-PCTA
(B)	(6)	<i>p</i> -SCN-Bn-Oxo-DO3A
(B)	(6)	desferrioxamina- <i>p</i> -SCN
(C)	(6)	DOTA-NHS
(C)	(6)	<i>p</i> -SCN-Bn-NOTA
(C)	(6)	<i>p</i> -SCN-Bn-PCTA
(C)	(6)	<i>p</i> -SCN-Bn-Oxo-DO3A
(C)	(6)	desferrioxamina- <i>p</i> -SCN
(A)	(7)	DOTA-NHS
(A)	(7)	<i>p</i> -SCN-Bn-NOTA
(A)	(7)	<i>p</i> -SCN-Bn-PCTA
(A)	(7)	<i>p</i> -SCN-Bn-Oxo-DO3A
(A)	(7)	desferrioxamina- <i>p</i> -SCN
(B)	(7)	DOTA-NHS
(B)	(7)	<i>p</i> -SCN-Bn-NOTA
(B)	(7)	<i>p</i> -SCN-Bn-PCTA
(B)	(7)	<i>p</i> -SCN-Bn-Oxo-DO3A
(B)	(7)	desferrioxamina- <i>p</i> -SCN

Estructura	Grupo R	
	Grupo de enlace divalente	Grupo quelante
(C)	(7)	DOTA-NHS
(C)	(7)	<i>p</i> -SCN-Bn-NOTA
(C)	(7)	<i>p</i> -SCN-Bn-PCTA
(C)	(7)	<i>p</i> -SCN-Bn-Oxo-DO3A
(C)	(7)	desferrioxamina- <i>p</i> -SCN
(A)	(8)	DOTA-NHS
(A)	(8)	<i>p</i> -SCN-Bn-NOTA
(A)	(8)	<i>p</i> -SCN-Bn-PCTA
(A)	(8)	<i>p</i> -SCN-Bn-Oxo-DO3A
(A)	(8)	desferrioxamina- <i>p</i> -SCN
(B)	(8)	DOTA-NHS
(B)	(8)	<i>p</i> -SCN-Bn-NOTA
(B)	(8)	<i>p</i> -SCN-Bn-PCTA
(B)	(8)	<i>p</i> -SCN-Bn-Oxo-DO3A
(B)	(8)	desferrioxamina- <i>p</i> -SCN
(C)	(8)	DOTA-NHS
(C)	(8)	<i>p</i> -SCN-Bn-NOTA
(C)	(8)	<i>p</i> -SCN-Bn-PCTA
(C)	(8)	<i>p</i> -SCN-Bn-Oxo-DO3A
(C)	(8)	desferrioxamina- <i>p</i> -SCN

Estructura	Grupo R	
	Grupo de enlace divalente	Grupo quelante
(A)	(9)	DOTA-NHS
(A)	(9)	<i>p</i> -SCN-Bn-NOTA
(A)	(9)	<i>p</i> -SCN-Bn-PCTA
(A)	(9)	<i>p</i> -SCN-Bn-Oxo-DO3A
(A)	(9)	desferrioxamina- <i>p</i> -SCN
(B)	(9)	DOTA-NHS
(B)	(9)	<i>p</i> -SCN-Bn-NOTA
(B)	(9)	<i>p</i> -SCN-Bn-PCTA
(B)	(9)	<i>p</i> -SCN-Bn-Oxo-DO3A
(B)	(9)	desferrioxamina- <i>p</i> -SCN
(C)	(9)	DOTA-NHS
(C)	(9)	<i>p</i> -SCN-Bn-NOTA
(C)	(9)	<i>p</i> -SCN-Bn-PCTA
(C)	(9)	<i>p</i> -SCN-Bn-Oxo-DO3A
(C)	(9)	desferrioxamina- <i>p</i> -SCN
(A)	(10)	DOTA-NHS
(A)	(10)	<i>p</i> -SCN-Bn-NOTA
(A)	(10)	<i>p</i> -SCN-Bn-PCTA
(A)	(10)	<i>p</i> -SCN-Bn-Oxo-DO3A
(A)	(10)	desferrioxamina- <i>p</i> -SCN

Estructura	Grupo R	
	Grupo de enlace divalente	Grupo quelante
(B)	(10)	DOTA-NHS
(B)	(10)	<i>p</i> -SCN-Bn-NOTA
(B)	(10)	<i>p</i> -SCN-Bn-PCTA
(B)	(10)	<i>p</i> -SCN-Bn-Oxo-DO3A
(B)	(10)	desferrioxamina- <i>p</i> -SCN
(C)	(10)	DOTA-NHS
(C)	(10)	<i>p</i> -SCN-Bn-NOTA
(C)	(10)	<i>p</i> -SCN-Bn-PCTA
(C)	(10)	<i>p</i> -SCN-Bn-Oxo-DO3A
(C)	(10)	desferrioxamina- <i>p</i> -SCN
(A)	(11)	DOTA-NHS
(A)	(11)	<i>p</i> -SCN-Bn-NOTA
(A)	(11)	<i>p</i> -SCN-Bn-PCTA
(A)	(11)	<i>p</i> -SCN-Bn-Oxo-DO3A
(A)	(11)	desferrioxamina- <i>p</i> -SCN
(B)	(11)	DOTA-NHS
(B)	(11)	<i>p</i> -SCN-Bn-NOTA
(B)	(11)	<i>p</i> -SCN-Bn-PCTA
(B)	(11)	<i>p</i> -SCN-Bn-Oxo-DO3A
(B)	(11)	desferrioxamina- <i>p</i> -SCN

Estructura	Grupo R	
	Grupo de enlace divalente	Grupo quelante
(C)	(11)	DOTA-NHS
(C)	(11)	<i>p</i> -SCN-Bn-NOTA
(C)	(11)	<i>p</i> -SCN-Bn-PCTA
(C)	(11)	<i>p</i> -SCN-Bn-Oxo-DO3A
(C)	(11)	desferrioxamina- <i>p</i> -SCN
(A)	(12)	DOTA-NHS
(A)	(12)	<i>p</i> -SCN-Bn-NOTA
(A)	(12)	<i>p</i> -SCN-Bn-PCTA
(A)	(12)	<i>p</i> -SCN-Bn-Oxo-DO3A
(A)	(12)	desferrioxamina- <i>p</i> -SCN
(B)	(12)	DOTA-NHS
(B)	(12)	<i>p</i> -SCN-Bn-NOTA
(B)	(12)	<i>p</i> -SCN-Bn-PCTA
(B)	(12)	<i>p</i> -SCN-Bn-Oxo-DO3A
(B)	(12)	desferrioxamina- <i>p</i> -SCN
(C)	(12)	DOTA-NHS
(C)	(12)	<i>p</i> -SCN-Bn-NOTA
(C)	(12)	<i>p</i> -SCN-Bn-PCTA
(C)	(12)	<i>p</i> -SCN-Bn-Oxo-DO3A
(C)	(12)	desferrioxamina- <i>p</i> -SCN

Estructura	Grupo R	
	Grupo de enlace divalente	Grupo quelante
(A)	(13)	DOTA-NHS
(A)	(13)	<i>p</i> -SCN-Bn-NOTA
(A)	(13)	<i>p</i> -SCN-Bn-PCTA
(A)	(13)	<i>p</i> -SCN-Bn-Oxo-DO3A
(A)	(13)	desferrioxamina- <i>p</i> -SCN
(B)	(13)	DOTA-NHS
(B)	(13)	<i>p</i> -SCN-Bn-NOTA
(B)	(13)	<i>p</i> -SCN-Bn-PCTA
(B)	(13)	<i>p</i> -SCN-Bn-Oxo-DO3A
(B)	(13)	desferrioxamina- <i>p</i> -SCN
(C)	(13)	DOTA-NHS
(C)	(13)	<i>p</i> -SCN-Bn-NOTA
(C)	(13)	<i>p</i> -SCN-Bn-PCTA
(C)	(13)	<i>p</i> -SCN-Bn-Oxo-DO3A
(C)	(13)	desferrioxamina- <i>p</i> -SCN
(A)	(14)	DOTA-NHS
(A)	(14)	<i>p</i> -SCN-Bn-NOTA
(A)	(14)	<i>p</i> -SCN-Bn-PCTA
(A)	(14)	<i>p</i> -SCN-Bn-Oxo-DO3A
(A)	(14)	desferrioxamina- <i>p</i> -SCN

Estructura	Grupo R	
	Grupo de enlace divalente	Grupo quelante
(B)	(14)	DOTA-NHS
(B)	(14)	<i>p</i> -SCN-Bn-NOTA
(B)	(14)	<i>p</i> -SCN-Bn-PCTA
(B)	(14)	<i>p</i> -SCN-Bn-Oxo-DO3A
(B)	(14)	desferrioxamina- <i>p</i> -SCN
(C)	(14)	DOTA-NHS
(C)	(14)	<i>p</i> -SCN-Bn-NOTA
(C)	(14)	<i>p</i> -SCN-Bn-PCTA
(C)	(14)	<i>p</i> -SCN-Bn-Oxo-DO3A
(C)	(14)	desferrioxamina- <i>p</i> -SCN
(A)	(1)	DOTA
(A)	(2)	DOTA
(A)	(3)	DOTA
(A)	(4)	DOTA
(A)	(5)	DOTA
(A)	(6)	DOTA
(A)	(7)	DOTA
(A)	(8)	DOTA
(A)	(9)	DOTA
(A)	(10)	DOTA
(A)	(11)	DOTA
(A)	(12)	DOTA
(A)	(13)	DOTA
(A)	(14)	DOTA

Estructura	Grupo R	
	Grupo de enlace divalente	Grupo quelante
(A)	(15)	DOTA
(B)	(1)	DOTA
(B)	(2)	DOTA
(B)	(3)	DOTA
(B)	(4)	DOTA
(B)	(5)	DOTA
(B)	(6)	DOTA
(B)	(7)	DOTA
(B)	(8)	DOTA
(B)	(9)	DOTA
(B)	(10)	DOTA
(B)	(11)	DOTA
(B)	(12)	DOTA
(B)	(13)	DOTA
(B)	(14)	DOTA
(B)	(15)	DOTA
(C)	(1)	DOTA
(C)	(2)	DOTA
(C)	(3)	DOTA
(C)	(4)	DOTA
(C)	(5)	DOTA
(C)	(6)	DOTA
(C)	(7)	DOTA
(C)	(8)	DOTA
(C)	(9)	DOTA
(C)	(10)	DOTA
(C)	(11)	DOTA
(C)	(12)	DOTA

Estructura	Grupo R	
	Grupo de enlace divalente	Grupo quelante
(C)	(13)	DOTA
(C)	(14)	DOTA
(C)	(15)	DOTA
(A)	(1)	DTPA
(A)	(2)	DTPA
(A)	(3)	DTPA
(A)	(4)	DTPA
(A)	(5)	DTPA
(A)	(6)	DTPA
(A)	(7)	DTPA
(A)	(8)	DTPA
(A)	(9)	DTPA
(A)	(10)	DTPA
(A)	(11)	DTPA
(A)	(12)	DTPA
(A)	(13)	DTPA
(A)	(14)	DTPA
(A)	(15)	DTPA
(B)	(1)	DTPA
(B)	(2)	DTPA
(B)	(3)	DTPA
(B)	(4)	DTPA
(B)	(5)	DTPA
(B)	(6)	DTPA
(B)	(7)	DTPA
(B)	(8)	DTPA
(B)	(9)	DTPA
(B)	(10)	DTPA

Estructura	Grupo R	
	Grupo de enlace divalente	Grupo quelante
(B)	(11)	DTPA
(B)	(12)	DTPA
(B)	(13)	DTPA
(B)	(14)	DTPA
(B)	(15)	DTPA
(C)	(1)	DTPA
(C)	(2)	DTPA
(C)	(3)	DTPA
(C)	(4)	DTPA
(C)	(5)	DTPA
(C)	(6)	DTPA
(C)	(7)	DTPA
(C)	(8)	DTPA
(C)	(9)	DTPA
(C)	(10)	DTPA
(C)	(11)	DTPA
(C)	(12)	DTPA
(C)	(13)	DTPA
(C)	(14)	DTPA
(C)	(15)	DTPA
(A)	(1)	TETA
(A)	(2)	TETA
(A)	(3)	TETA
(A)	(4)	TETA
(A)	(5)	TETA
(A)	(6)	TETA
(A)	(7)	TETA
(A)	(8)	TETA

Estructura	Grupo R	
	Grupo de enlace divalente	Grupo quelante
(A)	(9)	TETA
(A)	(10)	TETA
(A)	(11)	TETA
(A)	(12)	TETA
(A)	(13)	TETA
(A)	(14)	TETA
(A)	(15)	TETA
(B)	(1)	TETA
(B)	(2)	TETA
(B)	(3)	TETA
(B)	(4)	TETA
(B)	(5)	TETA
(B)	(6)	TETA
(B)	(7)	TETA
(B)	(8)	TETA
(B)	(9)	TETA
(B)	(10)	TETA
(B)	(11)	TETA
(B)	(12)	TETA
(B)	(13)	TETA
(B)	(14)	TETA
(B)	(15)	TETA
(C)	(1)	TETA
(C)	(2)	TETA
(C)	(3)	TETA
(C)	(4)	TETA
(C)	(5)	TETA
(C)	(6)	TETA

Estructura	Grupo R	
	Grupo de enlace divalente	Grupo quelante
(C)	(7)	TETA
(C)	(8)	TETA
(C)	(9)	TETA
(C)	(10)	TETA
(C)	(11)	TETA
(C)	(12)	TETA
(C)	(13)	TETA
(C)	(14)	TETA
(C)	(15)	TETA
(A)	(15)	DOTA-NHS
(A)	(15)	<i>p</i> -SCN-Bn-NOTA
(A)	(15)	<i>p</i> -SCN-Bn-PCTA
(A)	(15)	<i>p</i> -SCN-Bn-Oxo-DO3A
(A)	(15)	desferrioxamina- <i>p</i> -SCN
(B)	(15)	DOTA-NHS
(B)	(15)	<i>p</i> -SCN-Bn-NOTA
(B)	(15)	<i>p</i> -SCN-Bn-PCTA
(B)	(15)	<i>p</i> -SCN-Bn-Oxo-DO3A
(B)	(15)	desferrioxamina- <i>p</i> -SCN
(C)	(15)	DOTA-NHS
(C)	(15)	<i>p</i> -SCN-Bn-NOTA
(C)	(15)	<i>p</i> -SCN-Bn-PCTA
(C)	(15)	<i>p</i> -SCN-Bn-Oxo-DO3A

(C)	(15)	desferrioxamina-p-SCN
-----	------	-----------------------

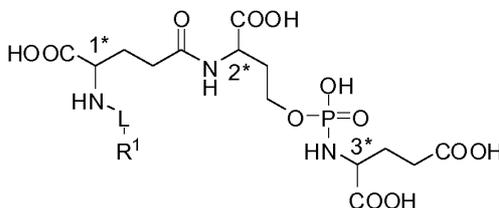
5 En cada uno de los compuestos precedentes, el extremo (\*) del grupo de enlace divalente está conectado con el grupo quelante a través del grupo -NCS como es familiar para los expertos en la técnica. Por ejemplo, cuando el extremo (\*) del grupo de enlace divalente es un oxígeno, entonces un grupo tiocarbamato (-OC(S)N(H)-) conecta el grupo de enlace con el grupo quelante. De forma similar, cuando el extremo (\*) del grupo de enlace divalente es un grupo -N(H), entonces un grupo tiourea (-N(H)C(S)N(H)-) conecta el grupo de enlace con el grupo quelante. Un experto en la técnica puede imaginar fácilmente los enlaces químicos formados por cada uno de los grupos de enlace divalentes anteriores y el grupo quelante.

10 En otros ejemplos, el grupo quelante puede comprender uno de los siguientes grupos funcionales que pueden conectarse con el extremo (\*) del grupo de enlace divalente como es familiar para los expertos en la técnica:

Grupo reactivo o quelante	Grupo que conecta grupos quelantes y enlazadores
-C(O)OH	-C(O)O- o -C(O)N(H)-
-C(O)OA	
-C(O)X	
-C(S)OH	-C(S)O- o -C(S)N(H)-
-C(S)OA	
-C(S)X	
-NCS	-N(H)C(S)O- o -N(H)C(S)N(H)-
-NCO	-N(H)C(O)O- o -N(H)C(O)N(H)-

donde X es un halógeno y -OA es un grupo éster activado, tal como, pero sin limitarse a, N-hidroxisuccinimidilo (NHS) o 4-nitrofenoxi.

15 Es decir, por ejemplo, los compuestos pueden ser de la fórmula,

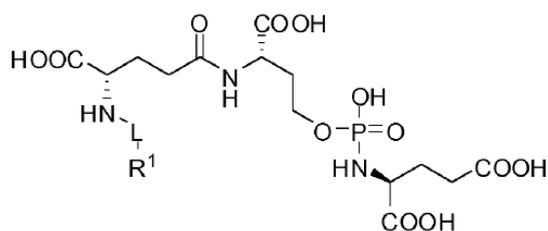


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

L es el grupo de enlace divalente como se especifica en la reivindicación 1; y

20 R<sup>1</sup> es el agente quelante según se especifica en la reivindicación 1, en el que el agente quelante está opcionalmente asociado con un radioisótopo activo de PET.

En otro ejemplo, los compuestos pueden ser de la fórmula,



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

L es el grupo de enlace divalente como se especifica en la reivindicación 1; y

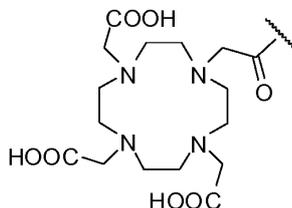
5  $R^1$  es el agente quelante según se especifica en la reivindicación 1, en el que el agente quelante está opcionalmente asociado con un radioisótopo activo de PET.

En la estructura anterior,  $1^*$ ,  $2^*$  y  $3^*$  son centros quirales que son independientemente racémicos (rac) o en la estereoconfiguración S o R. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con este aspecto incluyen aquellos con las siguientes combinaciones de estereoconfiguraciones, y combinaciones de los mismos:

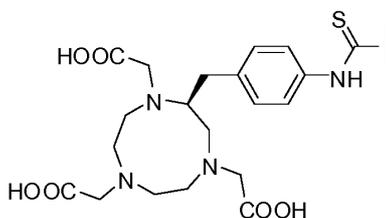
$1^*$	$2^*$	$3^*$		$1^*$	$2^*$	$3^*$		$1^*$	$2^*$	$3^*$		$1^*$	$2^*$	$3^*$
S	S	S		S	R	S		S	R	R		R	R	S
S	S	R		R	S	S		R	S	R		R	R	R

10

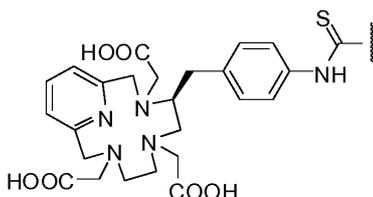
Por ejemplo,  $R^1$  puede ser DOTA, unido a través de cualquiera de sus cuatro grupos de ácido carboxílico:



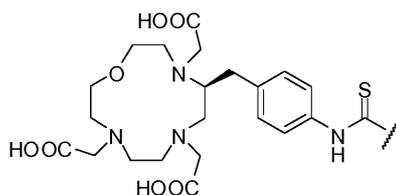
En otro ejemplo,  $R^1$  puede ser



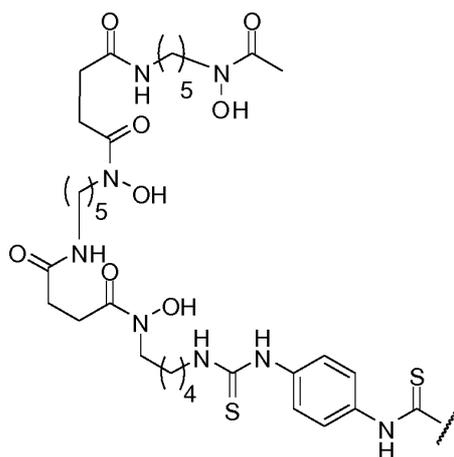
15 En otro ejemplo,  $R^1$  puede ser



En otro ejemplo,  $R^1$  puede ser



En otro ejemplo, R<sup>1</sup> puede ser



5 Cada uno de los compuestos anteriores puede quelarse con un radioisótopo seleccionado entre <sup>68</sup>Ga, <sup>64</sup>Cu, <sup>89</sup>Zr, <sup>186/188</sup>Re, <sup>90</sup>Y, <sup>177</sup>Lu, <sup>153</sup>Sm, <sup>213</sup>Bi, <sup>225</sup>Ac y <sup>223</sup>Ra.

En ciertas realizaciones, cada uno de los compuestos anteriores puede quelarse con un radioisótopo que es <sup>89</sup>Zr.

En ciertas realizaciones, cada uno de los compuestos anteriores puede quelarse con un radioisótopo que es <sup>64</sup>Cu.

En ciertas realizaciones, cada uno de los compuestos anteriores puede quelarse con un radioisótopo que está con <sup>68</sup>Ga.

10 En ciertas realizaciones, cada uno de los compuestos anteriores puede quelarse con un radioisótopo que es <sup>186/188</sup>Re.

En ciertas realizaciones, cada uno de los compuestos anteriores puede quelarse con un radioisótopo que es <sup>90</sup>Y.

En ciertas realizaciones, cada uno de los compuestos anteriores puede quelarse con un radioisótopo que es <sup>177</sup>Lu.

En ciertas realizaciones, cada uno de los compuestos anteriores puede quelarse con un radioisótopo que es <sup>153</sup>Sm.

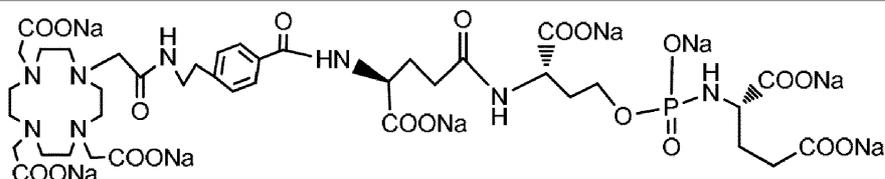
15 En ciertas realizaciones, cada uno de los compuestos anteriores puede quelarse con un radioisótopo que es <sup>213</sup>Bi.

En ciertas realizaciones, cada uno de los compuestos anteriores puede quelarse con un radioisótopo que es <sup>225</sup>Ac.

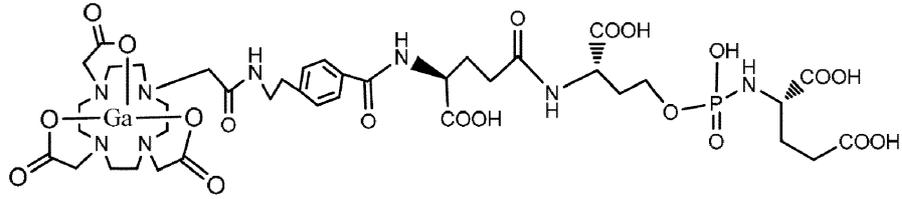
En ciertas realizaciones, cada uno de los compuestos anteriores puede quelarse con un radioisótopo que es <sup>223</sup>Ra.

En ciertas realizaciones, el compuesto puede seleccionarse de entre los siguientes, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

20

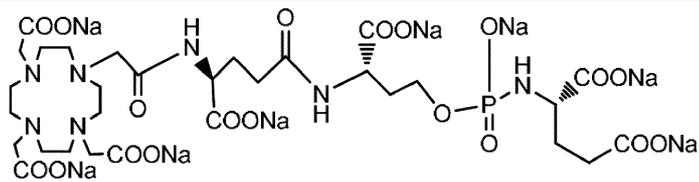


(S)-2-((((S)-3-carboxilato-3-((S)-4-carboxilato-4-(4-(2-(2-(4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)acetamido)etil)benzamido)butanamido)propoxi)oxidofosforil)amino)pentanodioato de sodio

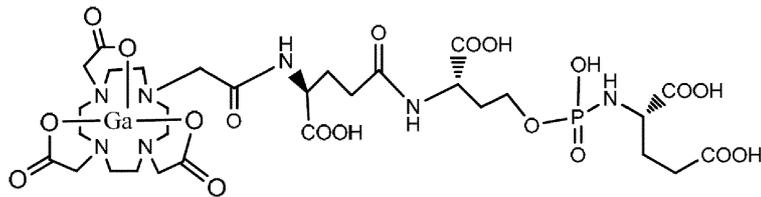


2,2',2''-(10-(2-((4-(((1S)-1-carboxi-4-(((1S)-1-carboxi-3-(((S)-1,3-dicarboxipropil)amino)(hidroxi)fosforil)oxi)propil)amino)-4-oxobutil)carbamoil)fenil)amino)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacetato de galio

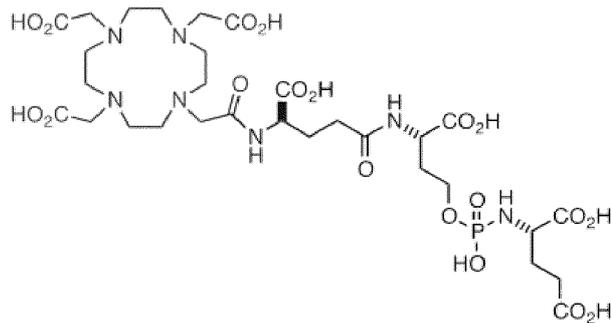
(continuación)



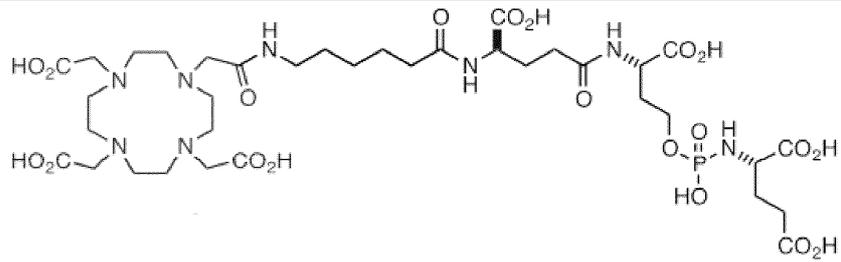
(S)-2-((((S)-3-carboxilato-3-((S)-4-carboxilato-4-(2-(4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)acetamido)butanamido)propoxi)oxidofosforil)amino)pentanodioato de sodio



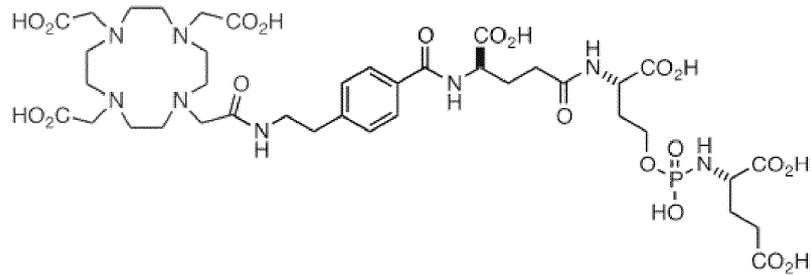
2,2',2''-(10-(2-(((1S)-1-carboxi-4-(((1S)-1-carboxi-3-(((S)-1,3-dicarboxipropil)amino)(hidroxi)fosforil)oxi)propil)amino)-4-oxobutil)amino)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacetato de galio



;

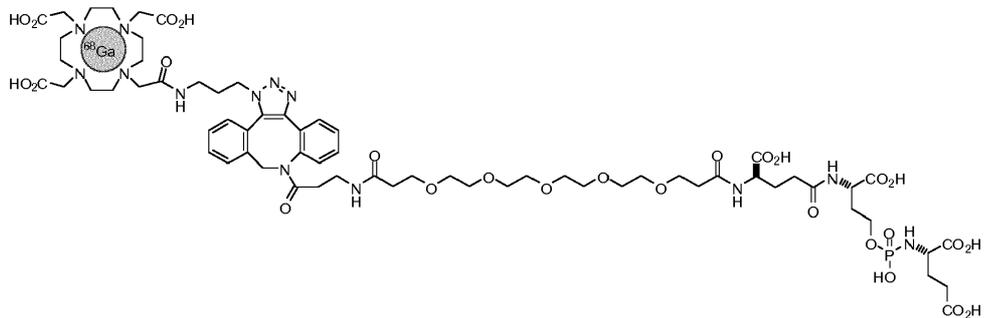
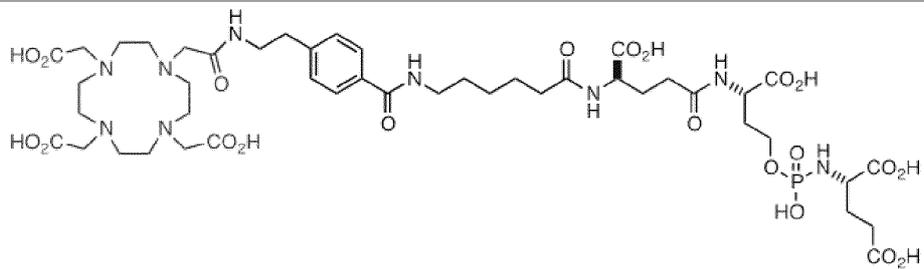


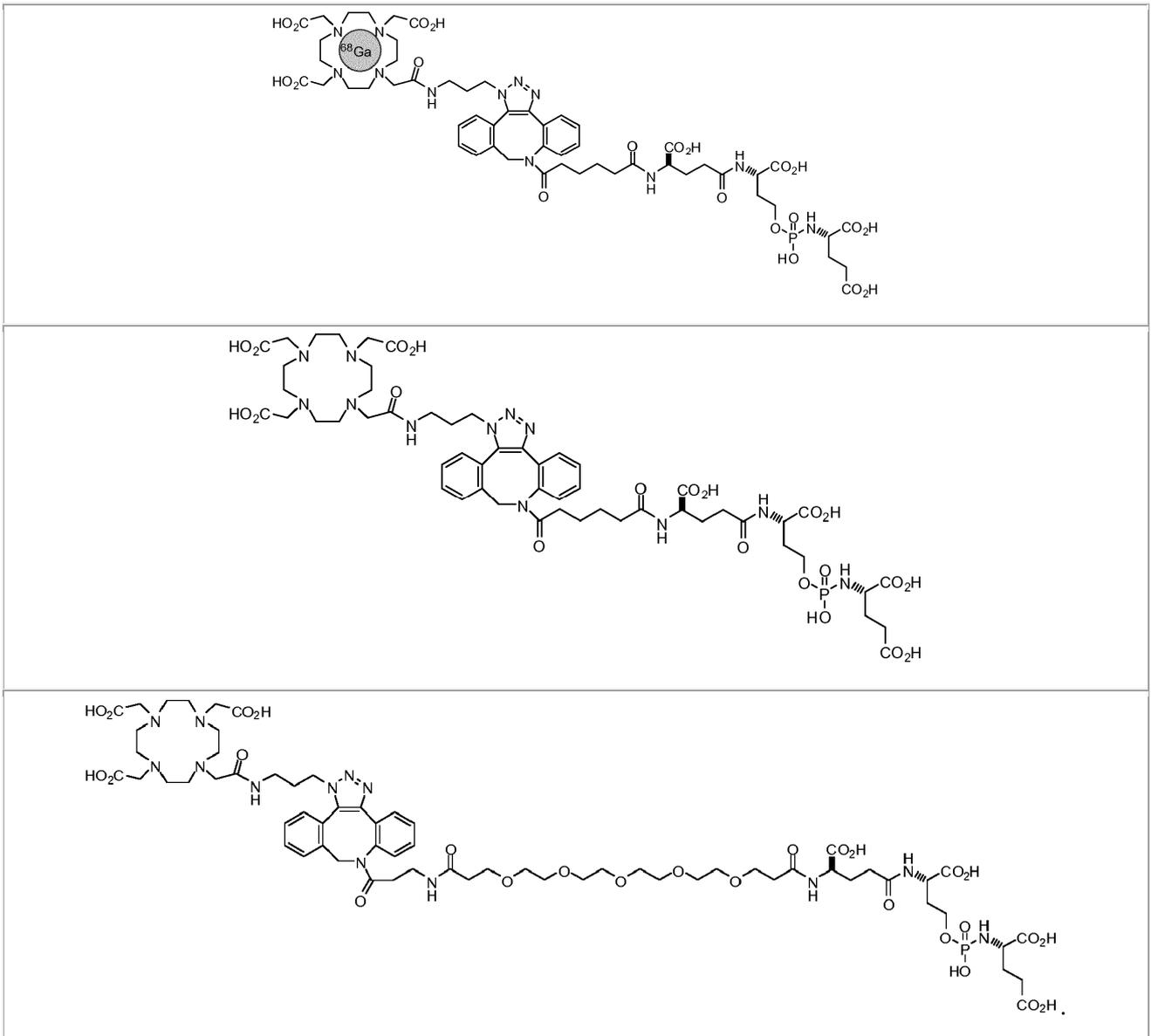
;



;

(continuación)



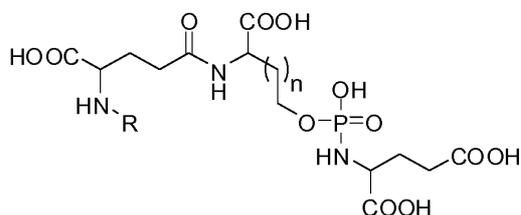


Los quelatos pueden poseer una o más de las siguientes características (8, 9):

- alta eficacia de marcación: incorporación quelada de  $^{68}\text{Ga}$  a más del 60% (decaimiento corregido), alto rendimiento total: compuesto purificado final > rendimiento total del 40% (decaimiento corregido) basado en el ion  $^{68}\text{Ga}$  de partida
- 5
- alta actividad específica: > 500 Ci/mmol medido por HPLC
  - alta estabilidad: > 90% del compuesto marcado restante hasta 6 horas después de la preparación
  - alta potencia inhibitora ( $\text{IC}_{50} < 10 \text{ nM}$ ) para PSMA (la  $\text{IC}_{50}$  para el prototipo SFB-CTT-54 es 0,7 nM)
  - inhibición irreversible o lentamente reversible de PSMA
- 10
- unión específica a las células LNCaP y unión mínima a las células PC3 (la captación de LNCaP debe ser > 2 veces la captación de PC3 y bloqueada por CTT-54 o 2-PMPA).
  - alta estabilidad salina y *ex vivo*: > 90% estable en solución salina y sangre durante hasta 3 horas a temperatura ambiente.

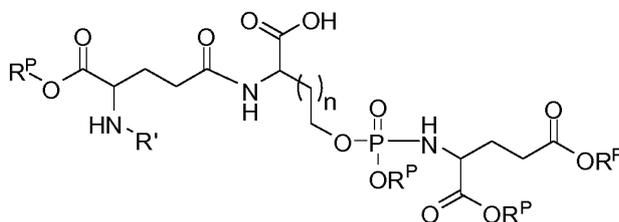
Los quelatos precedentes se pueden preparar de acuerdo con la fase de solución o los métodos en fase sólida familiares para los expertos en la técnica.

En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona métodos, en particular métodos sintéticos en fase sólida, para preparar un compuesto de acuerdo con la fórmula,



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $n$  es 0 o mayor y  $R$  es un grupo de enlace divalente unido a un agente quelante, en el que el agente quelante está opcionalmente asociado con un radioisótopo activo de PET o un radiometal que puede servir como agente terapéutico para radioterapia dirigida (por ejemplo,  $n$  y  $R$  son como se han definido de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores y realizaciones de la misma), que comprende las etapas de,

proporcionar un compuesto de la fórmula,



10

donde

$n$  es 0 o mayor (por ejemplo, como se definió anteriormente);

$R'$  es un grupo quelante opcionalmente protegido; y

cada  $R^P$  es independientemente un grupo protector;

15 y

cuando  $R'$  es un grupo quelante desprotegido,

asociando opcionalmente el grupo quelante del compuesto con un radioisótopo activo de PET o un radiometal que puede servir como un agente terapéutico para la radioterapia dirigida para proporcionar un compuesto caliente, y

eliminar los grupos protectores del compuesto caliente; o

20 y cuando  $R'$  es un grupo quelante protegido,

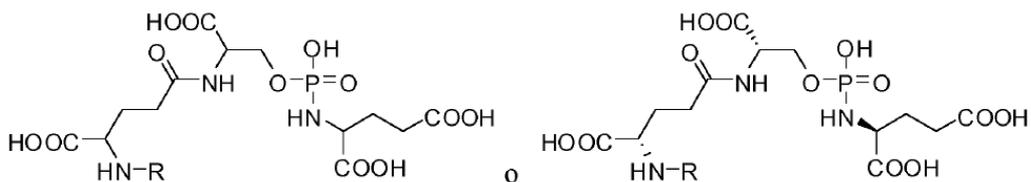
eliminar los grupos protectores del compuesto; y

asociar opcionalmente el grupo quelante del compuesto desprotegido con un radioisótopo activo de PET o un radiometal que puede servir como un agente terapéutico para radioterapia dirigida.

25 En este aspecto, los grupos de enlace divalentes incluyen grupos de la fórmula,  $-(\text{alquilo } C_0-C_{10}-Q)_{0-1}-\text{alquilo } C_0-C_{10}-$ , en donde  $Q$  es un enlace, arilo (por ejemplo, fenilo), heteroarilo, cicloalquilo  $C_3-C_8$ , o heterociclilo; y no más de un metileno en cada grupo alquilo es opcional e independientemente reemplazado por  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N(R^{00})-$ ,  $-C(H)=C(H)-$ ,  $-C\equiv C-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-P(O)(OR^{00})-$ ,  $-OP(O)(OR^{00})-$ ,  $-P(O)(OR^{00})O-$ ,  $-N(R^{00})P(O)(OR^{00})-$ ,  $-P(O)(OR^{00})N(R^{00})-$ ,  $-OP(O)(OR^{00})O-$ ,  $-OP(O)(OR^{00})N(R^{00})-$ ,  $-N(R^{00})P(O)(OR^{00})O-$ ,  $-N(R^{00})P(O)(OR^{00})N(R^{00})-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-C(O)N(R^{00})-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-N(R^{00})C(O)-$ ,  $-S(O)O-$ ,  $-OS(O)-$ ,  $-S(O)N(R^{00})-$ ,  $-N(R^{00})S(O)-$ ,  $-S(O)_2O-$ ,  $-OS(O)_2-$ ,  $-S(O)_2N(R^{00})-$ ,  $-N(R^{00})S(O)_2-$ ,  $OC(O)O-$ ,  $-OC(O)N(R^{00})-$ ,  $-N(R^{00})C(O)O-$ ,  $-N(R^{00})C(O)N(R^{00})-$ ,  $-OS(O)O-$ ,  $-OS(O)N(R^{00})-$ ,  $-N(R^{00})S(O)O-$ ,  $-N(R^{00})S(O)N(R^{00})-$ ,  $-OS(O)_2O-$ ,  $-OS(O)_2N(R^{00})-$ ,  $-N(R^{00})S(O)_2O-$ , or  $-N(R^{00})S(O)_2N(R^{00})-$ , en donde cada  $R^{00}$  es independientemente hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ .

30

En una realización, el compuesto a sintetizar tiene la fórmula,



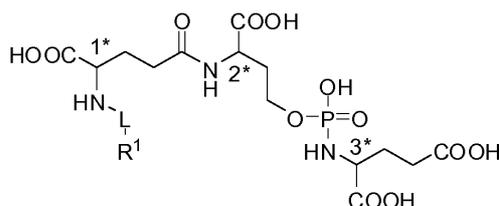
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En la estructura anterior, 1\*, 2\* y 3\* son centros quirales que son independientemente racémicos (rac) o en la estereoconfiguración S o R. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con este aspecto incluyen aquellos con las siguientes combinaciones de estereoconfiguraciones, y combinaciones de los mismos:

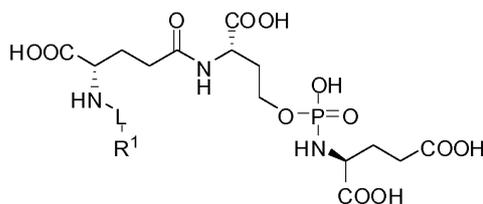
5

1*	2*	3*	1*	2*	3*	1*	2*	3*	1*	2*	3*
S	S	S	S	R	S	S	R	R	R	R	S
S	S	R	R	S	S	R	S	R	R	R	R

En realizaciones adicionales, el compuesto a sintetizar tiene la fórmula,



10 o



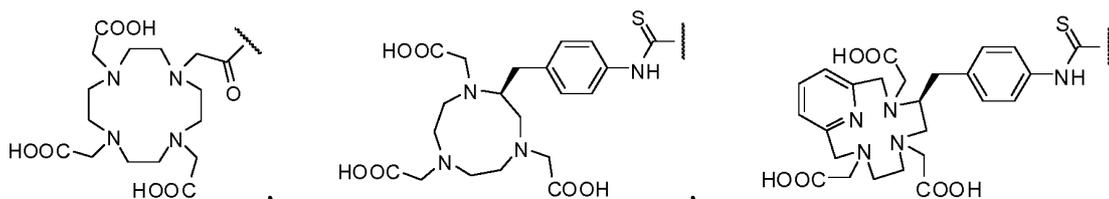
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

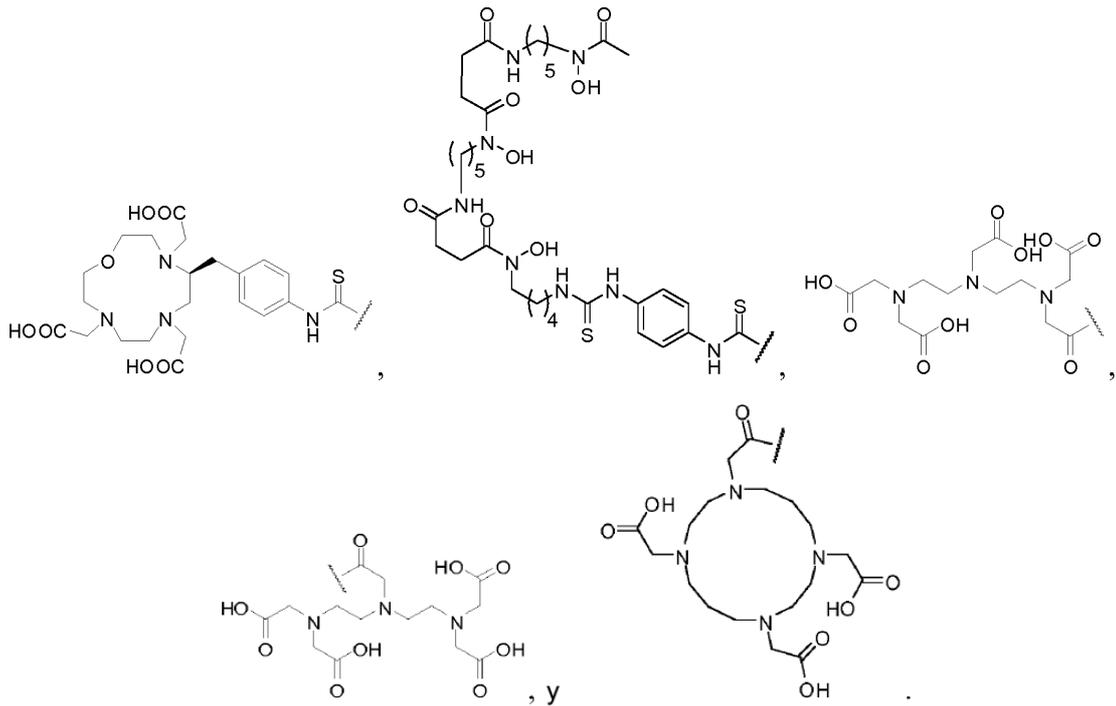
L es el grupo de enlace divalente; y

R<sup>1</sup> es el agente quelante, en el que el agente quelante está opcionalmente asociado con un radioisótopo activo de PET.

15

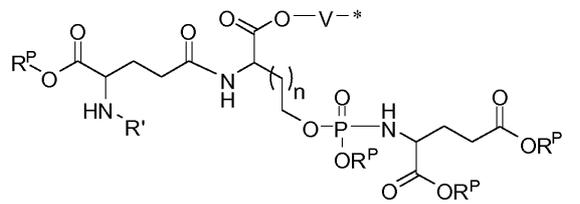
En estas realizaciones, R<sup>1</sup> se puede seleccionar del grupo que consiste en





El compuesto anterior puede prepararse

sometiendo una primera resina modificada con un compuesto de la fórmula,



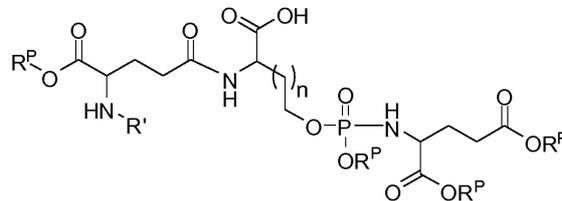
5

donde

V es un grupo de enlace divalente, como se definió anteriormente;

y \* indica el punto de unión a la resina,

en condiciones adecuadas para escindir el compuesto de la fórmula,



10

de la primera resina,

cuando R' es un grupo quelante desprotegido,

asociando opcionalmente el grupo quelante del compuesto escindido con un radioisótopo activo de PET o un radiometal que puede servir como un agente terapéutico para la radioterapia dirigida para proporcionar un compuesto caliente, y

15

eliminar los grupos protectores del compuesto caliente; o

y cuando R' es un grupo quelante protegido,

eliminar los grupos protectores del compuesto escindido; y asociar opcionalmente el grupo quelante del compuesto desprotegido con un radioisótopo activo de PET o un radiometal que puede servir como un agente terapéutico para radioterapia dirigida.

5 Un "grupo protector" como se usa en este documento incluye, pero sin limitarse a, grupos bencilo, t-butiléster, alil éster, alquilésteres (por ejemplo, metilo, etilo), fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc) y amino opcionalmente sustituidos; grupos protectores de ácido carboxílico y ácido fosfórico descritos en Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª Edición.

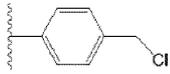
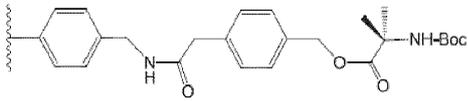
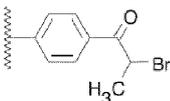
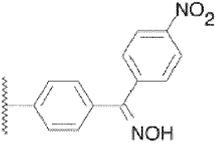
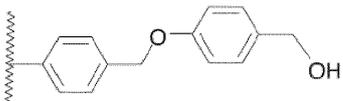
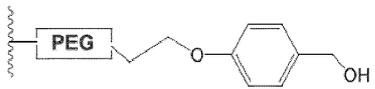
10 Opcionalmente, los grupos bencilo incluyen, pero sin limitarse a, bencilo no sustituido, trifenilmetilo (tritilo), difenilmetilo, o-nitrobencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, p-bromobencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo (PMB), 2,6-dimetoxibencilo, 4-(metilsulfinil)bencilo, 4-sulfobencilo, 4-azidometoxibencilo y piperonilo, y grupos protectores de bencilo para ácidos carboxílico y fosforoso descritos en Greene's Protective Groups in Organic Synthesis.

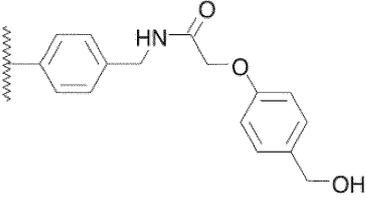
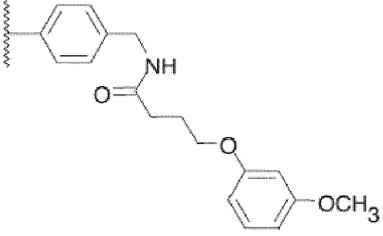
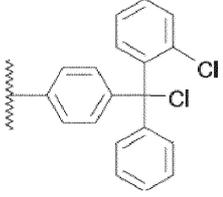
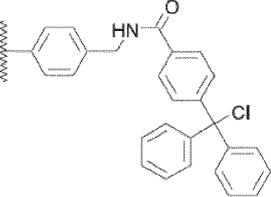
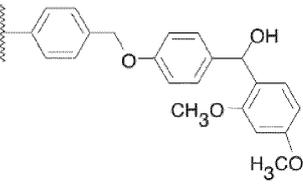
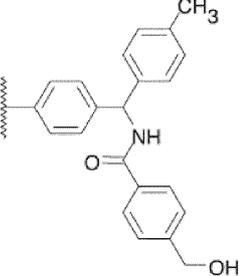
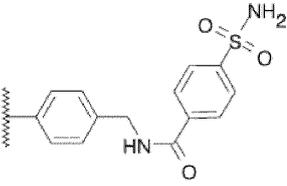
15 Las resinas usadas en el método anterior pueden ser las usadas generalmente en la síntesis en fase sólida de péptidos que son familiares en la técnica. Por ejemplo, la resina, en sí misma, puede comprender poli(estireno), tal como 1-2% de partículas de poli(estireno) entrecruzadas con divinilbenceno, o poliacrilamida, o polietilenglicol (PEG).

Las condiciones adecuadas para escindir el compuesto de la resina dependerán de la naturaleza del compuesto que se está sintetizando y del enlace químico entre el compuesto y la resina (es decir, "V" en la fórmula anterior). Por ejemplo, cuando se usa cada una de las siguientes resinas, se pueden usar las condiciones de escisión correspondientes (donde

20 

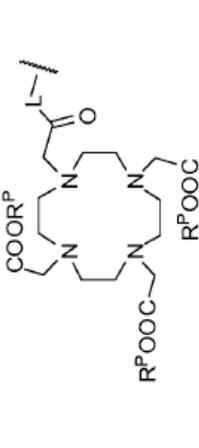
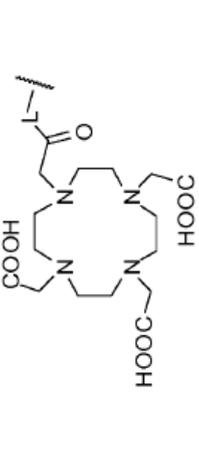
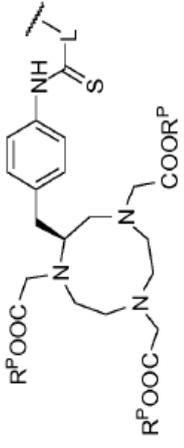
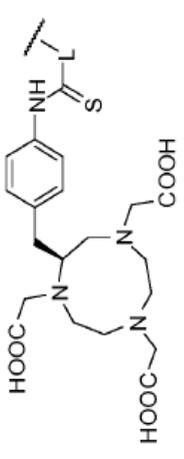
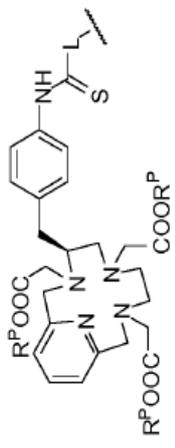
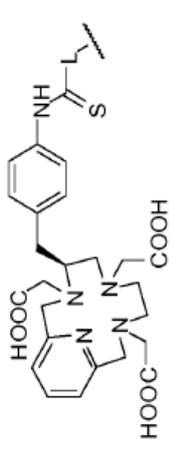
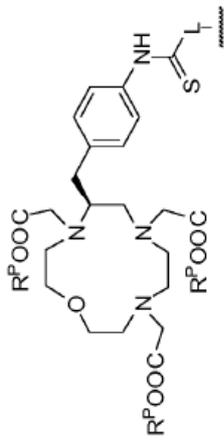
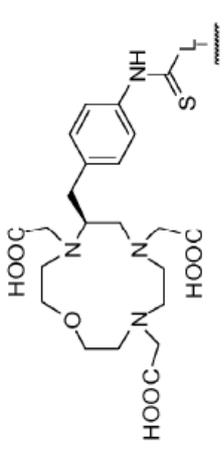
indica la unión a la resina):

Resina		Condiciones de escisión
Resina Merrifield		HF (depuradores), TFMSA, TMS-OTf, HBr/TFA, o H <sub>2</sub>
Resina PAM		HF (depuradores), TFMSA, o TMS-OTf,
Resina Wang bromada		Luz (350 nm)
Resina Kaiser		NaOH
Resina Wang		HF (depuradores),
Resinas PHB		HF (depuradores),

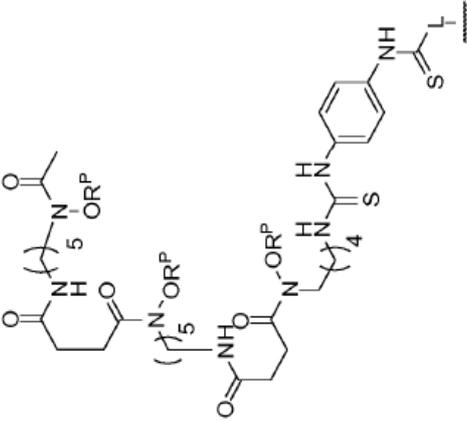
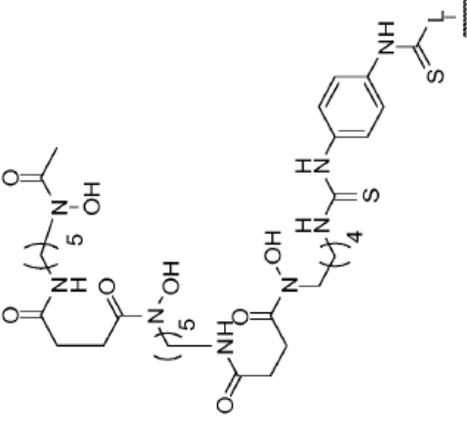
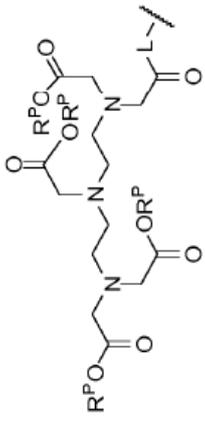
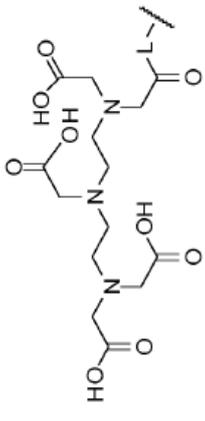
Resina		Condiciones de escisión
Resinas HMPA		HF (depuradores),
Resinas HMPB		TFA diluido (1-5%)
Resinas 2-clorotritilo		Ácido acético/TFE/DCM (1,8,8, v/v/v), HFIP/DCM (1,4 v/v), o TFA al 0,05% en DCM
Resinas 4-carboxitritilo		Ácido acético/TFE/DCM (1,8,8, v/v/v), HFIP/DCM (1,4 v/v), o TFA al 0,05% en DCM
Resina ácida Rink		Ácido acético/DCM (1,9 v/v),
Resinas HMBA		NaOH
Resina 4-sulfanoilbenzoilo		1. activación por CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub> , TMS-CHN <sub>2</sub> , o ICH <sub>2</sub> CN 2. NaOH.

Resina		Condiciones de escisión
En donde TFMSA es ácido trifluorometanosulfónico; DCM es diclorometano; TMS-OTf es sulfonato de trimetilsililtrifluorometano; HFIP es hexafluoroisopropanol; y TFE es 2,2,2-trifluoroetanol.		

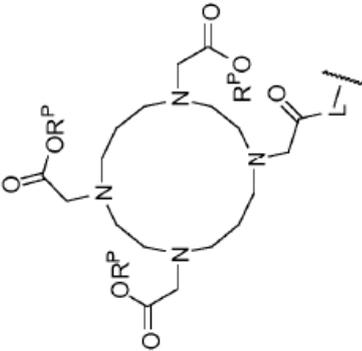
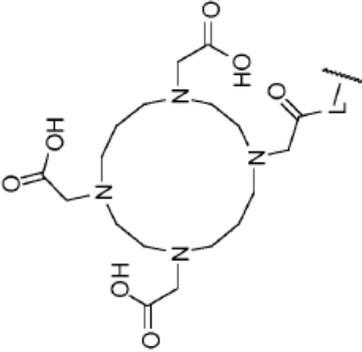
Cuando R' es un grupo quelante opcionalmente protegido, puede estar protegido con uno o más de los grupos protectores precedentes, como es familiar para los expertos en la técnica. Por ejemplo, R' puede ser el siguiente, donde el R' desprotegido puede asociarse opcionalmente con un radioisótopo activo de PET (por ejemplo, <sup>68</sup>Ga),

Quelante	Estructura Protegida (R')	Estructura desprotegida (R')
DOTA	 <p>Chemical structure of DOTA (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid) with all four carboxylic acid groups protected as R'POOC. A central metal ion L is coordinated to the four nitrogen atoms and one of the oxygen atoms of the acetic acid side chains.</p>	 <p>Chemical structure of DOTA with all four carboxylic acid groups in their free form (HOOC).</p>
Bn-NOTA	 <p>Chemical structure of Bn-NOTA (benzyl-N-(2,4,6-tris(tert-butoxycarbonyl)phenyl)l-lysine) with the three acetic acid groups protected as R'POOC.</p>	 <p>Chemical structure of Bn-NOTA with the three acetic acid groups in their free form (HOOC).</p>
Bn-PCTA	 <p>Chemical structure of Bn-PCTA (benzyl-N-(2,4,6-tris(tert-butoxycarbonyl)phenyl)l-lysine) with the three acetic acid groups protected as R'POOC.</p>	 <p>Chemical structure of Bn-PCTA with the three acetic acid groups in their free form (HOOC).</p>
Bn-Oxo-DO3A	 <p>Chemical structure of Bn-Oxo-DO3A (benzyl-N-(2,4,6-tris(tert-butoxycarbonyl)phenyl)l-lysine) with the three acetic acid groups protected as R'POOC.</p>	 <p>Chemical structure of Bn-Oxo-DO3A with the three acetic acid groups in their free form (HOOC).</p>

(continuación)

Quelante	Estructura Protegida (R')	Estructura desprotegida (R')
desferrioxamina		
Ácido dietilentriammonopentaacético (DTPA)		

(continuación)

<p><b>Quelante</b></p>	<p><b>Estructura Protegida (R<sup>1</sup>)</b></p>	<p><b>Estructura desprotegida (R<sup>1</sup>)</b></p>
<p>Ácido 1,4,8,11-tetra-azaciclodecano-1,4,8,11-tetraacético (TETA)</p>		

Como sería evidente para un experto en la técnica, la eliminación de los grupos R<sup>P</sup> anteriormente da como resultado la formación del compuesto correspondiente en el que R<sup>P</sup> es hidrógeno, o una sal del mismo.

Cuando R<sup>P</sup> es un grupo t-butilo, el método se puede mantener en condiciones anhidras para evitar la degradación de los compuestos ya que se sabe que el resto de fosoramidato es inestable en medios ácidos acuosos. En diversas realizaciones, cada una de las siguientes condiciones de desprotección se puede utilizar para la eliminación de grupos t-butilo:

- 5 i) Poner en contacto el compuesto con un ácido seleccionado entre los grupos que consisten en ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, ácido fórmico, ácido acético glacial, ácido cloroacético y mezclas de los mismos;
- 10 ii) Poner en contacto el compuesto con un ácido (seleccionado como en (i)) en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en éter dietílico, acetato de etilo, dioxano, 1,2-dicloroetano, diclorometano, t-butanol, glima, metil t-butiléter, tetrahidrofurano y mezclas de los mismos;
- iii) Poner en contacto el compuesto con un ácido puro;
- iv) Poner en contacto el compuesto como anteriormente con la adición de depuradores, tales como, pero sin limitarse a trietilsilano (TES);
- 15 v) Poner en contacto el compuesto como anteriormente a temperaturas entre la temperatura ambiente (por ejemplo, 25°C) y 180 ° C;
- vi) Poner en contacto el compuesto como anteriormente con calentamiento por microondas;
- vii) Poner en contacto el compuesto con una base tal como, pero sin limitarse a, NaOH;
- 20 viii) Poner en contacto con el compuesto como anteriormente, donde se permite que la reacción transcurra durante un período de tiempo entre aproximadamente 15 segundos y 15 minutos;
- ix) Poner en contacto el compuesto con yoduro de trimetilsililo (TMS-I, puede formarse *in situ* a partir de cloruro de trimetilsililo y yoduro de sodio);
- x) Poner en contacto el compuesto con triflato de trimetilsililo (TMSOTf) y trietilamina (TEA);
- 25 xi) Poner en contacto el compuesto con quinolina a temperaturas elevadas, por ejemplo, mayores que 150°C, tales como, 180°C;
- xii) Poner en contacto el compuesto con LiI en acetato de etilo.

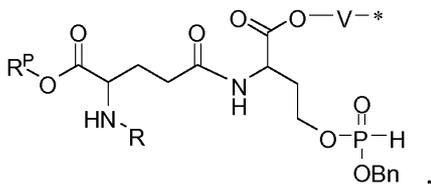
Cuando R<sup>P</sup> es un grupo bencilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, bencilo no sustituido), las condiciones de desprotección adecuadas incluyen, pero sin limitarse a, condiciones de hidrogenólisis (por ejemplo, H<sub>2</sub> y Pd/C) o transferencia catalítica de hidrógeno usando formiato de amonio y Pd/DO. Se pueden usar otros catalizadores de hidrogenación que sean familiares para los expertos en la técnica.

En ciertas realizaciones, se pueden usar fuentes de hidrógeno alternativas que incluyen, pero sin limitarse a, formiato de amonio, formiato de sodio o ácido fórmico con trietilamina. En ciertas realizaciones, la fuente de hidrógeno es formiato de amonio.

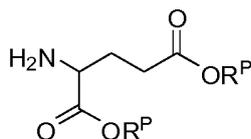
La hidrogenación se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado, seleccionado entre, pero sin limitarse a, etanol, tetrahidrofurano, agua o solución salina regulada con fosfato, o una mezcla de los mismos.

Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la desprotección puede configurarse en un cartucho donde el catalizador de Pd/C se carga en una capa o se distribuye en material inerte, luego, el compuesto protegido se disuelve en un disolvente (tal como etanol), se disuelve adicionalmente en formiato de amonio y se lava a través del cartucho para producir el material desprotegido sin la necesidad de una purificación adicional.

En una realización de cualquiera de las realizaciones anteriores, la primera resina se prepara poniendo en contacto una segunda resina modificada con un compuesto de la fórmula,

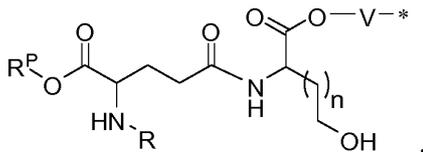


con un compuesto de la fórmula,



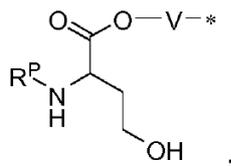
en condiciones adecuadas para generar la primera resina. Las condiciones adecuadas incluyen, pero no se limitan a, condiciones de acoplamiento oxidativo (por ejemplo,  $\text{CCl}_4$  o  $\text{I}_2$  en una solución básica orgánica tal como trietilamina en DCM).

- 5 En otra realización, la segunda resina se prepara poniendo en contacto secuencialmente una tercera resina modificada con un compuesto de la fórmula,

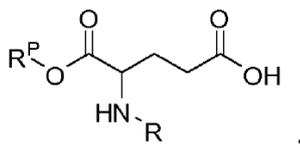


- 10 con fosfito de dibencilo y un alcohol bencilico opcionalmente sustituido en condiciones adecuadas para generar la segunda resina. Las condiciones adecuadas incluyen, pero sin limitarse a, transesterificación en solución de piridina seca.

En otra realización, la tercera resina se prepara poniendo en contacto una cuarta resina modificada con un compuesto de la fórmula,



con un compuesto de la fórmula,



- 15 en condiciones adecuadas para generar la tercera resina. Las condiciones adecuadas incluyen, pero sin limitarse a, desproteger el grupo protector de amino ( $\text{R}^P$ ), opcionalmente lavar la resina, poner en contacto la resina desprotegida con el compuesto de ácido libre disuelto en un disolvente tal como dimetilformamida (DMF) combinado con un reactivo de acoplamiento de amida adecuado.

- 20 Cuando el grupo protector de amino es un grupo Boc(terc-butiloxycarbonilo), el grupo Boc se puede eliminar con ácido, tal como ácido trifluoroacético (TFA) seguido de un lavado opcional con un disolvente tal como N,N-dimetilformamida (DMF). Cuando el grupo protector de amino es un grupo 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc), el Fmoc puede eliminarse poniendo en contacto la resina protegida con una base, tal como piperidina en un disolvente, tal como DMF.

- 25 Los agentes de acoplamiento incluyen, pero sin limitarse a, diciclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC), 1-terc-butil-3-etilcarbodiimida, N'-di-terc-butilcarbodiimida, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, metioduro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida, 1,3-di-p-tolilcarbodiimida, 1-hidroxi-benzotriazol (HOBT), 1-hidroxi-7-aza-benzotriazol (HOAt), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de 2-(6-cloro-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio (HCTU), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (PyBOP), (hidroxiimino)cianoacetato de etilo (Oxima), hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminooxi)dimetilamino-morfolin-carbenio (COMU) y tetrafluoroborato de S-(1-oxido-2-piridil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TOTT).

- 35 Ejemplos

Los ejemplos siguientes que no están abarcados por las reivindicaciones adjuntas se proporcionan solo con fines comparativos.

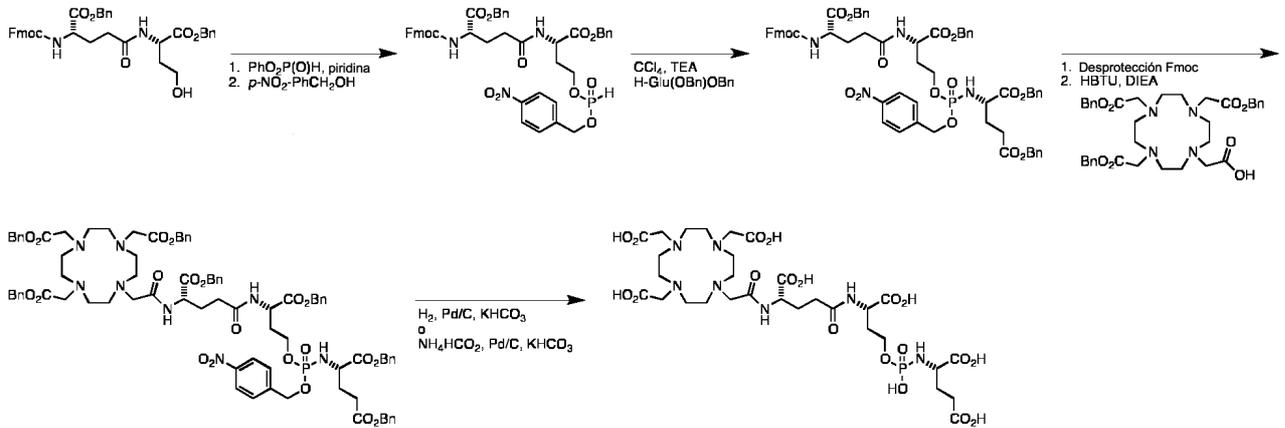
## Ejemplo 1

- Se determinó que la pureza radioquímica de  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-SCN-CTT-54 era superior al 95% según se confirmó por HPLC. Los estudios *in vitro* usando células LNCaP PSMA(+) y células PC3 PSMA(-) confirmaron que la especificidad de este conjugado bifuncional quelante inhibidor de PSMA marcado en forma radioactiva para PSMA+ se conserva (Figura 2). Además, más del 70% de estas moléculas asociadas con células LNCaP se internalizaron en 30 min. Aunque la cantidad de captación aumenta con el tiempo, la internalización es rápida para estos agentes.
- En estudios de biodistribución, también se confirmó el direccionamiento *in vivo* de este  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-SCN-CTT-54. Se inyectó  $^{99m}\text{Tc}$ -(CO)<sub>3</sub>-DTPA-LW-54 marcado en forma radioactiva a través de una vena de la cola en ratones macho nu/nu portadores de xenoinjertos tumorales LNCaP (PSMA+) y PC3 (PSMA-) y se recogieron datos de biodistribución a las 2 y 4 horas. Los datos demuestran claramente la captación selectiva en el tumor LNCaP mientras que no hay señal detectable en los xenoinjertos PC3 (los datos se muestran en la Figura 3 para el punto de tiempo de 4 h).
- Estos datos muestran que un quelante bifuncional se puede acoplar con éxito al inhibidor de direccionamiento de PSMA CTT-54 y que el conjugado resultante se puede marcar con un radionúclido metálico usando un enfoque de marcación posterior. La literatura precedente para marcación radiactiva con  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ , y  $^{89}\text{Zr}$  de los quelantes bifuncionales seleccionados cuando se acoplan con otros agentes de direccionamiento a través de un enfoque de marcación posterior respalda aún más la probabilidad de éxito en el enfoque revisado.
- Todos los isótopos propuestos están disponibles a partir de fuentes comerciales (por ejemplo, un generador de  $^{68}\text{Ga}$  de IDB).
- Los radioisótopos adecuados para su uso en los quelatos de la presente memoria incluyen, pero no se limitan a,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{89}\text{Zr}$ ,  $^{186/188}\text{Re}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{225}\text{Ac}$  y  $^{223}\text{Ra}$ . Estos son isótopos particularmente atractivos debido a sus propiedades de metal ligero y la capacidad de unirse a los agentes quelantes (1). Como se indicó anteriormente, ya se ha logrado un éxito preliminar con un radiomarcador quelado en nuestro inhibidor de PSMA.
- En ciertos ejemplos, la eficacia de marcación de los quelatos en la presente memoria puede ser superior al 60% (corregida por decaimiento) con cualquiera de los isótopos de metal ligero con un rendimiento total superior al 40% (corregida por decaimiento). La actividad específica puede cambiar ligeramente con cada isótopo, pero solo 2-3 veces dependiendo del isótopo. Típicamente, se administra 1-10 mCi de agente de imagenología por paciente.
- Después de la administración de los inhibidores de PSMA quelados aquí, el tiempo de imagenología puede alterarse para alterar y/u optimizar las características de imagenología. Un artículo reciente del laboratorio de Pomper (10) demostró la utilidad de un inhibidor reversible de PSMA a base de  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-urea en imagenología PET de tumores de cáncer de próstata en un modelo de xenoinjerto de ratón. Sin embargo, este es un inhibidor reversible subóptimo que demuestra menor imagenología PET así como una disminución de la captación tumoral a lo largo del tiempo. En comparación, la absorción del inhibidor de PSMA, CTT-54, en la fracción asociada con el tumor, continúa aumentando con el tiempo.
- $^{68}\text{Ga}$  tiene una semivida relativamente corta. Como resultado, el tiempo entre la fabricación del agente de imagenología final y su uso en animales o humanos puede ser importante. Dado que la unión a tumores en el modelo de xenoinjerto es muy rápida, la obtención de imágenes del tumor puede realizarse dentro de un marco de tiempo aceptable.
- La vida media de decaimiento de  $^{64}\text{Cu}$  y  $^{89}\text{Zr}$  es mucho más larga (12,7 y 78,4 horas, respectivamente). Las ventajas son tres veces mayores. En primer lugar, el momento de la formación de imágenes entre la fabricación del agente de obtención de imágenes final y la imagenología de animales/humanos es menos importante. En segundo lugar, puede haber un tiempo adicional entre la inyección del agente de formación de imágenes y la exploración PET que permitirá la eliminación renal adicional de cualquier material no unido y tiempo adicional para la eliminación de los riñones, el hígado y vejiga. En tercer lugar, las semividas más largas permiten estudios longitudinales en un paciente con una sola inyección del agente de imagenología.
- Actualmente, no hay agentes de formación de imágenes de PET comercialmente disponibles marcados con  $^{89}\text{Zr}$  /  $^{64}\text{Cu}$  /  $^{68}\text{Ga}$  para cáncer de próstata. El mercado de PET es el segmento de más rápido crecimiento en el mercado de imágenes nucleares (Chemical Engineering News Molecular Imaging Volumen 83, Número 30 páginas 25-34).
- La facilidad con la que se puede generar el  $^{68}\text{Ga}$  a partir de una fuente comercialmente disponible de GMP que se puede almacenar hasta por un año, puede hacer que este producto sea más atractivo que uno que dependa de la proximidad a un ciclotrón.
- Existen fuentes comerciales de GMP para los generadores, por ejemplo, IDB comercializa un generador GMP de galio 68 iThemba. El isótopo original de  $^{68}\text{Ge}$  tiene una vida media de 271 días y puede enviarse fácilmente a hospitales dentro del generador, donde se puede almacenar durante casi un año. El generador *in situ* es necesario para minimizar las pérdidas de tiempo, ya que habrá un tiempo de preparación farmacéutica para unir el galio 68

como trazador a las moléculas de quelato farmacéuticas, de modo que el tiempo total de preparación se acerque a la vida media del isótopo.

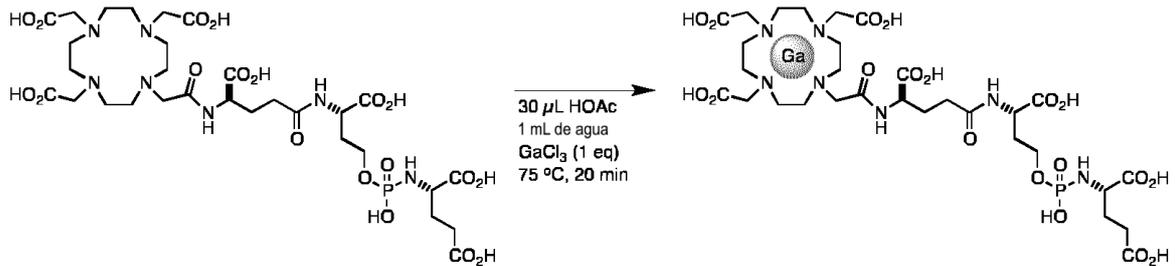
Ejemplo 2

Preparación representativa de los conjugados DOTA de moléculas de direccionamiento de PSMA

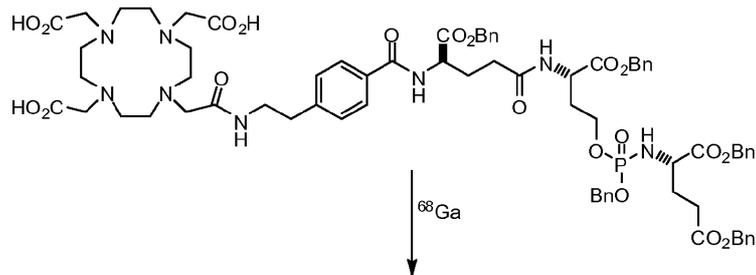


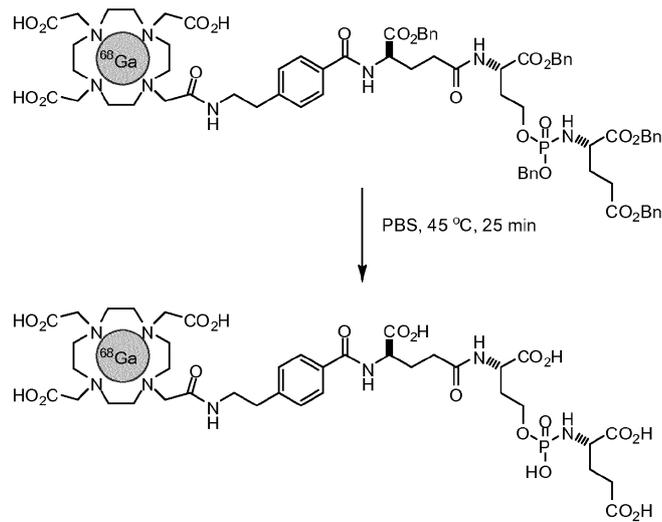
5

Preparación representativa de estándares fríos

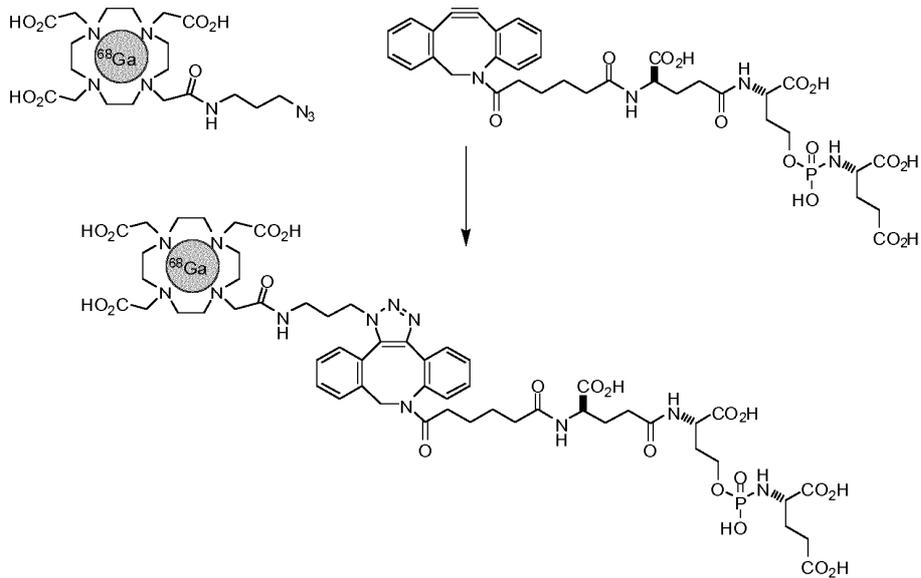


Preparación representativa alternativa de conjugados calientes ( $^{68}\text{Ga}$ ) y estándares fríos ( $^{69}\text{Ga}$ )

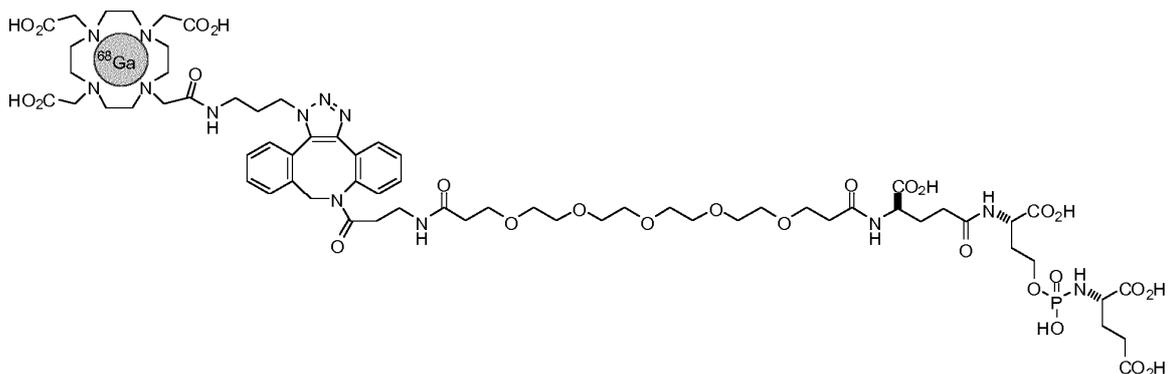




Ejemplo 3

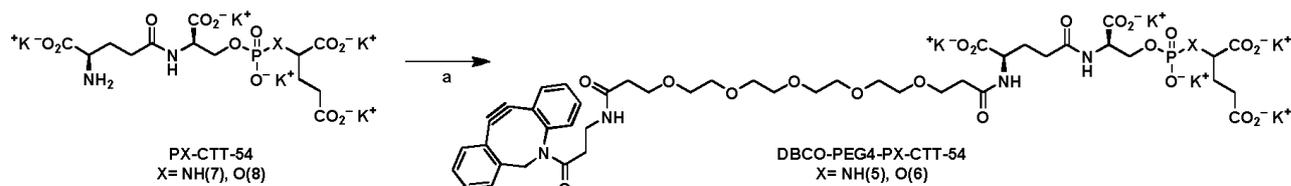


- 5 En un ejemplo, un grupo quelante de Ga se une a un inhibidor de PMSA como se muestra en el esquema anterior. En este caso, se hace reaccionar un quelante terminado en azida (por ejemplo, DOTA modificado con 3-azidopropilamina) en condiciones libres de Cu conocidas en la técnica con un inhibidor de PMSA modificado con DBCO para producir un inhibidor de PSMA marcado con un quelante. El quelato de Ga se puede formar antes o después de la etapa de acoplamiento de la azida. En otro ejemplo, el inhibidor de PMSA modificado con DBCO puede comprender un grupo de enlazamiento de poli(óxido de etileno) como se observa a continuación.



El éster de dibencilciclooctino (DBCO)-PEG<sub>4</sub>-NHS se adquirió a través de Click Chemistry Tools (Scottsdale, AZ). Todos los demás productos químicos y reactivos de cultivo celular se adquirieron a través de Fisher Scientific (Sommerville, NJ) o Sigma-Aldrich (St. Louis, MO).

5 Sal pentapotásica del ácido L2-[[2-(4-amino-4-carboxi-butililamino)-2-carboxietoxi]-hidroxi-fosforilamino]-pentanodioico (CTT-54, [7]) y sal pentapotásica del ácido 2-[[2-(4-amino-4-carboxi-butililamino)-2-carboxietoxi]-hidroxi-fosforiloxi]-pentanodioico (CTT-54.2, [8]) se sintetizaron como se informó anteriormente (véase, Nedrow-Byers JR, Jabbes, M., Jewett, C., Ganguly, T., He, H., Liu, T., Benny, P., Bryan, JN y Berkman, CE. A phosphoramidate-based prostate-specific membrane antigen-targeted SPECT agent. The Prostate 2011; and Maung J, Mallari JP, Girtsman TA, Wu LY, Rowley JA, Santiago NM, Brunelle AN, Berkman CE. Probing for a hydrophobic a  
10 binding register in prostate-specific membrane antigen with phenylalkylphosphoramidates. Bioorg. Med. Chem. 2004; 12(18): 4969-4979).



15 DBCO-PEG<sub>4</sub>-CTT-54 [5]. El compuesto 7 (16,7 mg, 0,0264 mmol) se disolvió en 0,60 mL de regulador K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 100 mM. Se añadió DBCO-PEG<sub>4</sub>-NHS (20 mg, 0,041 mmol) disuelto en 0,50 mL de DMSO a 7 y se agitó durante 3 h. El rendimiento porcentual fue del 98% según se determinó por HPLC y el material bruto se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa de radiomarcado. Espectrometría de masas de alta resolución MALDI (M+H): calculado 1022,3647, encontrado 1022,4085 para C<sub>45</sub>H<sub>58</sub>N<sub>5</sub>O<sub>20</sub>P<sup>+</sup>.

20 DBCO-PEG<sub>4</sub>-CTT-54.2 [6]. El compuesto 8 (31,6 mg, 0,0229 mmol) se disolvió en 0,60 mL de regulador K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 100 mM. Se añadió DBCO-PEG<sub>4</sub>-NHS (25 mg, 0,036 mmol) disuelto en 0,40 mL de DMSO a 8 y se agitó durante 3 h. El rendimiento porcentual fue del 90% según se determinó mediante HPLC y el material bruto se usó sin purificación adicional para la etapa posterior de radiomarcado. Espectrometría de masas de alta resolución MALDI (M-H + 2Na): calculado 1067,3121, encontrado 1067,4208 para C<sub>45</sub>H<sub>58</sub>N<sub>4</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>21</sub>P<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 5: Síntesis química en fase sólida

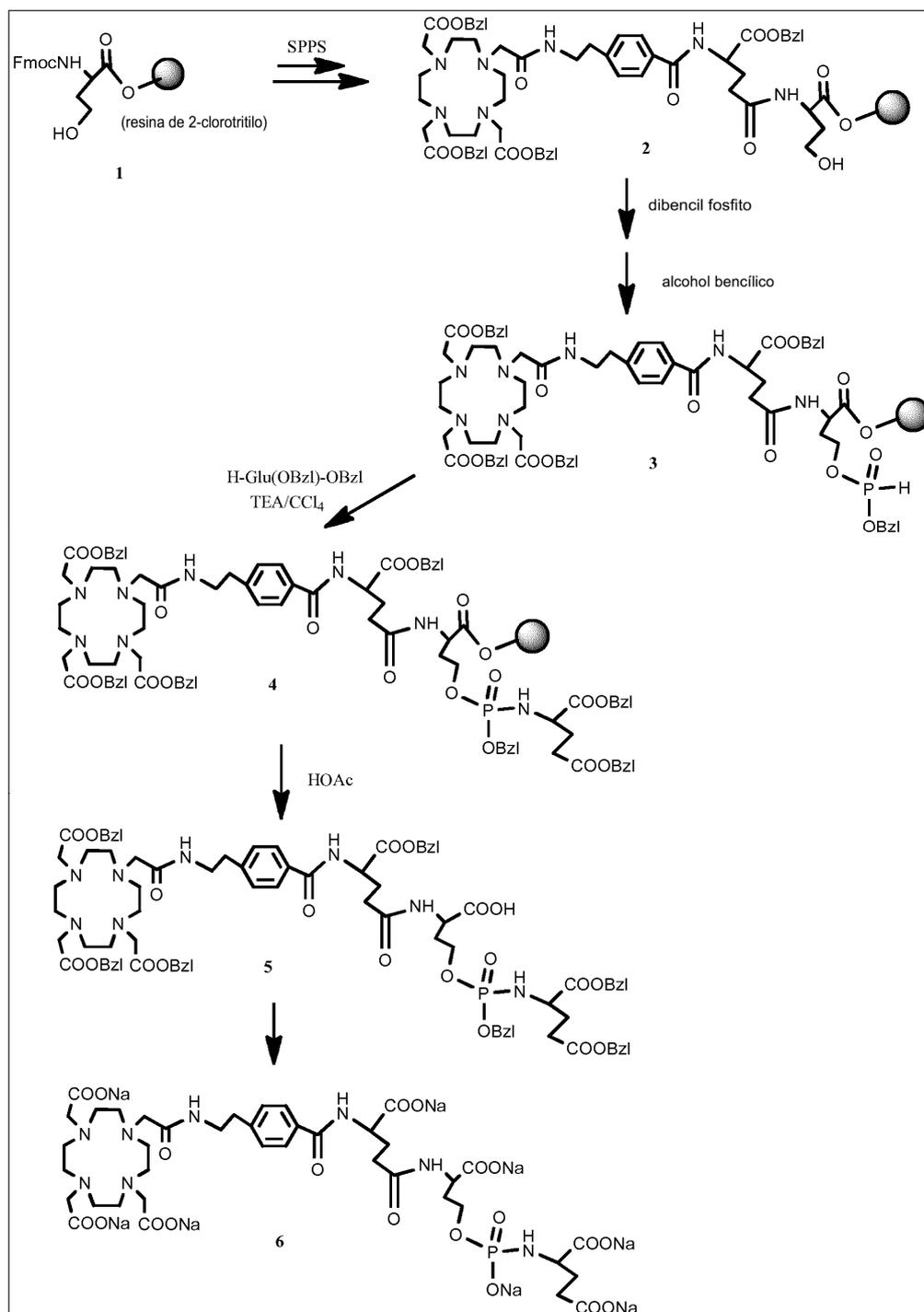
25 Se mezclaron Fmoc-Homoserina-OH (1 eq.) y DIEA (di-isopropiletilamina) (2 eq.) en DMF (N,N-dimetilformamida) con resina de cloruro de 2-clorotritilo y se incubaron durante la noche. La solución se drenó y se lavó la resina con DMF, seguido de incubación con una mezcla de disolventes de metanol/DIEA/diclorometano durante 20 minutos.

Luego se ensambló secuencialmente la resina con la secuencia deseada como se representa en el esquema 1 (**resina 2**) usando el enfoque de síntesis estándar del péptido en fase sólida. A continuación se presenta la lista de los reactivos.

- 30 (i) piperidina al 20% en DMF, 10 minutos  
 (ii) Fmoc-Glu-OBzl (2 eq.), HBTU (2 eq.), DIEA (4 eq.), 4 h  
 (iii) Repetir la etapa (i)  
 (iv) Fmoc-ácido 4-(aminoetil)benzoico (2 eq.), HBTU (2 eq.), DIEA (4 eq.), 4 h  
 (v) Repetir la etapa (i)  
 35 (vi) DOTA tribencil éster (1,2 eq.), HBTU (2 eq.), DIEA (4 eq.), 4 h

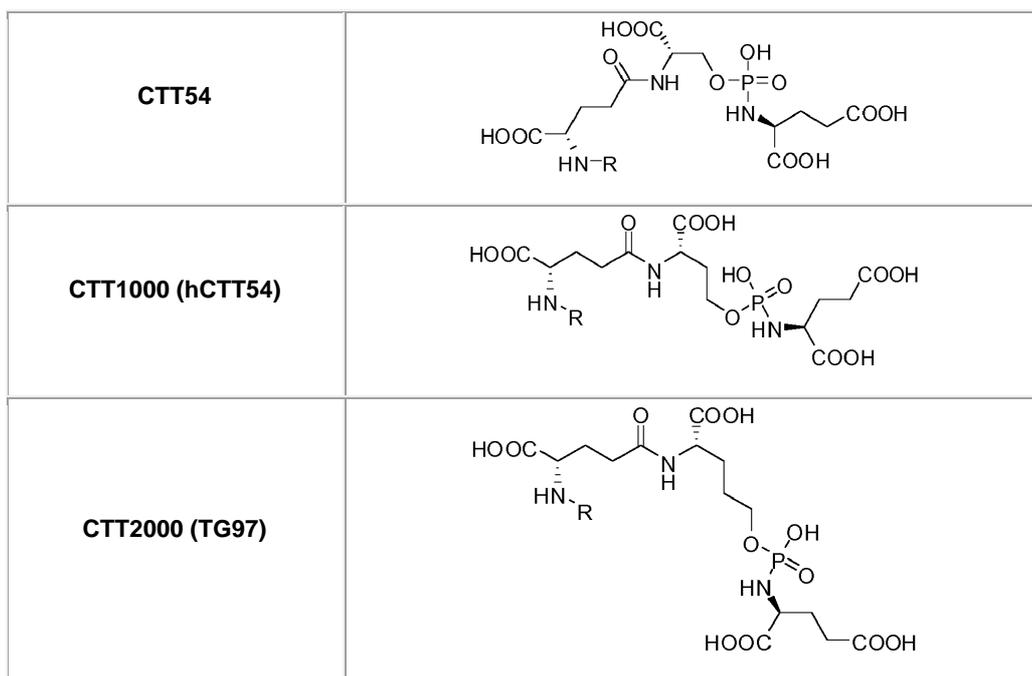
La resina se drenó de nuevo, se lavó con DMF y diclorometano y se secó al vacío durante 2 horas. La resina se hinchó luego en diclorometano seco durante 20 min y se mezcló con difenil fosfito (2 eq.) en piridina y se incubó durante 12 horas. Esto fue seguido de una incubación durante la noche con alcohol bencílico (2 eq.) en piridina/diclorometano para obtener la **resina 3**, seguido de la adición de H-Glu(OBzl)-OBzl-pTsOH (2 eq.), DIEA (4 eq.) y una mezcla de CCl<sub>4</sub>/diclorometano (1/1) y se incubaron durante 12 h adicionales (**resina 4**). Después de lavar a fondo y secar al vacío durante 2 horas, se añadió una mezcla de escisión de ácido acético/diclorometano (2:1) a la resina seca y se incubó durante 1 hora. La solución se recogió por filtración y la resina se lavó con diclorometano. Los filtrados se combinaron y se concentraron. El residuo se trató con éter frío para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna. La fracción correcta se concentró y se redujo por hidrogenación en presencia de Pd/C al 10% y H<sub>2</sub> en THF/agua/NaHCO<sub>3</sub> (8 eq.) durante 18 horas. El catalizador se separó por filtración y se lavó con agua (5 mL). Los filtrados se combinaron, se concentraron a sequedad, se lavaron con acetonitrilo, acetato de etilo y éter cada uno tres veces, se secaron al vacío.

Esquema 1: Síntesis en fase sólida de CTT1156



## Ejemplo 6: Estudios de estabilidad

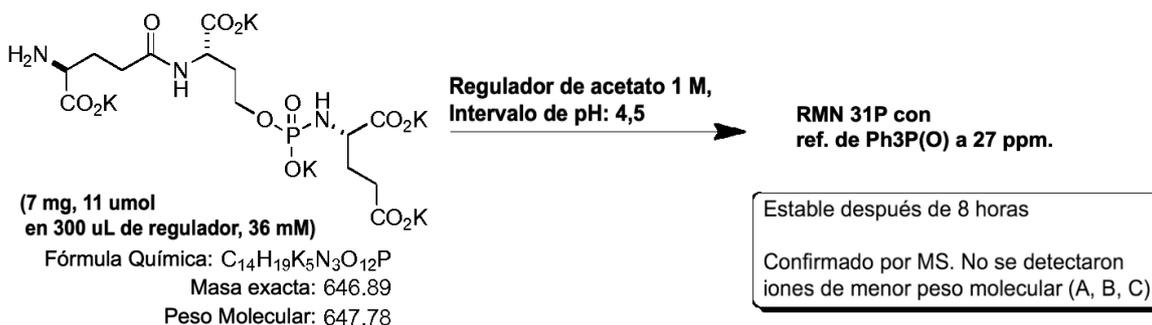
Con base en estudios preliminares de marcación y desprotección con la estructura basada en serina de CTT54, se observaron problemas de estabilidad ácido y base. La inestabilidad de CTT54 y sus precursores protegidos en condiciones básicas se debe a la eliminación beta en serina para producir un derivado de deshidroalanina. La inestabilidad en condiciones ácidas se centró en el enlace P-N de CTT54, lo que impidió el uso de modificadores ácidos en fases móviles de HPLC. Se encontró que la sustitución de la serina en la estructura de CTT54 con homoserina o 2-(3-hidroxipropil)glicina resolvió tanto los problemas de estabilidad básica como ácida. El análogo de homoserina se conocía inicialmente como hCTT54 y más tarde, más formalmente, como CTT1000. La 2-(3-hidroxipropil)glicina se conoce como TG97 y CTT2000. Se esperaba la estabilidad en condiciones básicas ya que el problema de eliminación beta asociado con el residuo de serina fosforilada se bloquearía. Sin embargo, la estabilidad en condiciones ácidas fue inesperada. Además de la estabilidad mejorada, estos compuestos retienen su unión a PSMA: CTT1000 IC<sub>50</sub> = 15 nM, irreversible; CTT2000 IC<sub>50</sub> = 27 nM, irreversible.

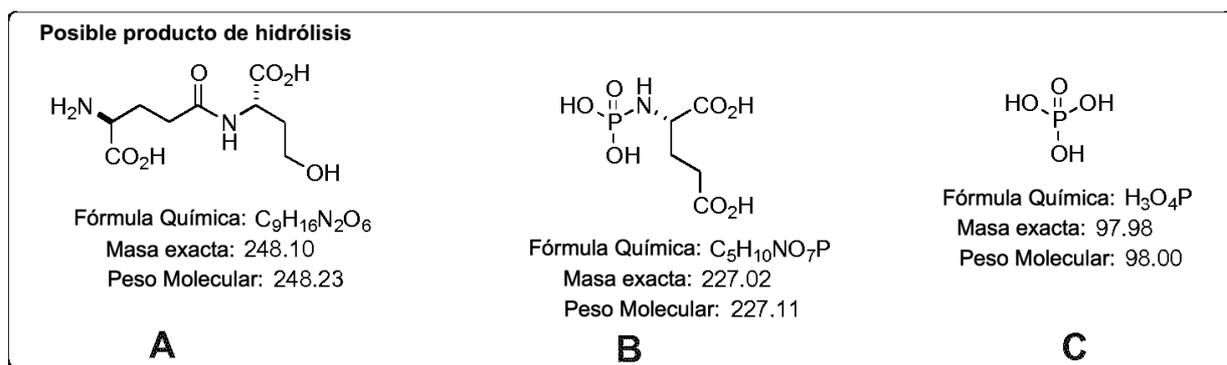


Estudios de estabilidad del pH

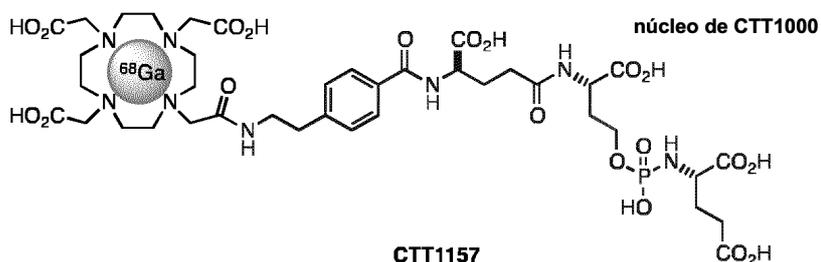
La estabilidad a temperatura ambiente de hCTT54 se controló mediante RMN <sup>31</sup>P a diversos valores de pH usando reguladores 1 M: 8, 7,5, 7, 6,5, 5,5, 4,5, 4, 3, 2. Se usaron los siguientes reguladores 1 M: HCl-KCl para pH 2, citrato para pH 3 y 4, acetato para pH 4,5 y 5,5; Tris-maleato 1 M para pH 6,5 y 7; Tris-HCl 1 M para pH de 7,5 y 8. Los procedimientos para determinar la estabilidad del pH por RMN <sup>31</sup>P se detallan a continuación. La muestra (~ 4 mg) se disolvió en regulador (~1 mL de una solución 1 M) dando como resultado una solución aproximadamente 5 mM del analito (CTT1000 o CTT2000). El pH se ajustó según fuera necesario (generalmente con HCl); el pH real se anotó en los espectros y el tiempo se definió como t = 0. Se obtuvo un espectro inicial de RMN <sup>31</sup>P (t ~ 0,5 h) y se adquirieron cada hora (1-8 h). La referencia externa para RMN <sup>31</sup>P fue óxido de trifetilfosfina (27 ppm).

El núcleo no conjugado de hCTT54/CTT1000 fue estable durante 8 horas sin hidrólisis detectable hasta pH 4,5; los posibles productos de hidrólisis en las muestras de RMN no se observaron por espectrometría de masas. Esta estabilidad en medio ácido permite el uso de modificadores ácidos en fases móviles de HPLC y grupos protectores lábiles a ácidos tales como tBu. El núcleo inhibidor TG97/CTT2000 fue estable durante 8 horas sin hidrólisis detectable hasta pH 3.



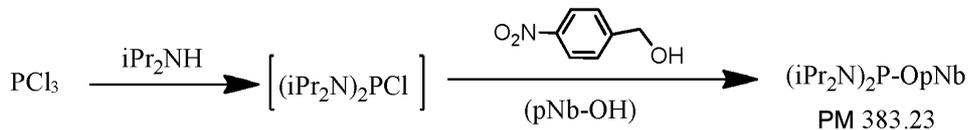


Ejemplo 7: Estudios de imagenología de radio



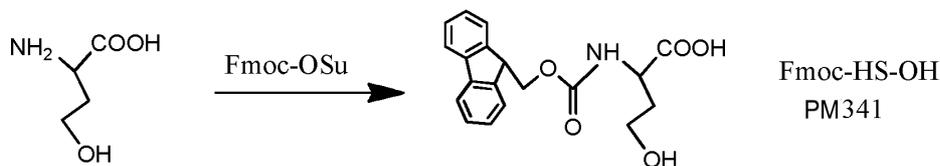
- 5 Se mezclaron 0,68 mCi de Ga-68 (0,26 mL) en 0,1 M de HCl con 75  $\mu$ L de regulador de acetato de sodio (pH 6,5) para ajustar el pH a 4,5-5,0. Se añadieron 30  $\mu$ g de CTT1156 (10 mg/mL) a la mezcla y se incubaron a 90°C durante 10 minutos. La marcación se analizó por HPLC (columna Luna 5  $\mu$  HILIC 200A de 250 x 4,6 mm), se eluyó CTT1156 marcado con Ga-68 a partir del gradiente de disolvente. Disolvente A: acetato de amonio 10 mM, disolvente B: AcCN, iniciando a partir de 25% de A y 75% de B, 0-15 min de disolvente A 25%-50%, 15-18 min 1:1 de solvente A y B, y 18-20 min, el solvente A es de 50% a 25%.
- 10 Después de la incubación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El rendimiento de marcación se analizó mediante HPLC(0,1 mCi de inyección de mezcla (50  $\mu$ l) en la columna HILIC). El CTT1156 marcado con Ga-68 se eluyó a los 10 min y se purificó mediante una columna HILIC. El disolvente orgánico se eliminó al vacío con flujo de nitrógeno.
- 15 Se inyectaron 0,080 mCi de CTT1156 marcado con Ga-68 (0,25 mL) en ratones que portan un tumor Ln-cap en ambos lados del flanco superior.
- Exploración dinámica de PET/CT de 0-1 hora.
- Se inyectaron 16  $\mu$ Ci de CTT1156 marcado con Ga-68 en ratones que portaban tumor Ln-cap, y se realizó la biodistribución 1 hora después de la inyección, como se muestra en la **Figura 6**.

Ejemplo 8: Síntesis de 4-nitro-bencil tetraisopropilfosforodiamidita, [(iPr<sub>2</sub>N)<sub>2</sub>P(OpNb)]



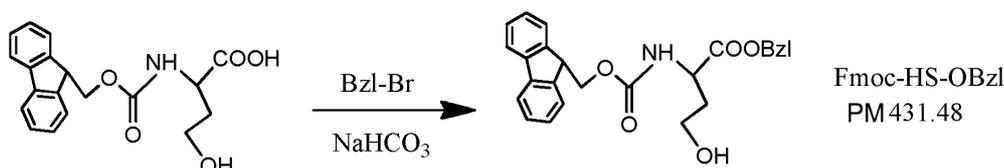
- 20 A una solución de diisopropilamina (DIPA, 50,0 g, 544 mmol) en hexano anhidro (230 mL) se la añadió gota a gota una solución de triclorofosfina (18,7 g, 136 mmol) en hexano anhidro (30 mL) durante 40 minutos con agitación a 0°C en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, y luego se calentó a reflujo durante 4 días. A la mezcla de reacción neutralizada con TEA se le añadió una solución de alcohol 4-nitrobencílico (pNb-OH, 21 g, PM 153,14, 136 mmol) y TEA (13,8 g, 136 mmol) en EtOAc anhidro (100 mL) durante 1 h con agitación a 0°C en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, la sal precipitada se separó por filtración y se lavó con hexano (50 mL) una vez. Los filtrados se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en hexano (350 mL) y la solución se lavó con acetonitrilo (30 mL x 3), seguido de evaporación a presión reducida. Se purificó un residuo oleoso mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (el gel de sílice se lavó previamente suficientemente con hexano: TEA 10:1) y se obtuvo
- 25 (iPr<sub>2</sub>N)<sub>2</sub>P(OpNb) puro por elución con hexano: TEA (100:1) como un polvo sólido MS: Calc. 383,23, encontrado 384,26. Peso: 24 g, rendimiento: 46%.
- 30

## Ejemplo 9: Síntesis de N-Fmoc-L-homoserina



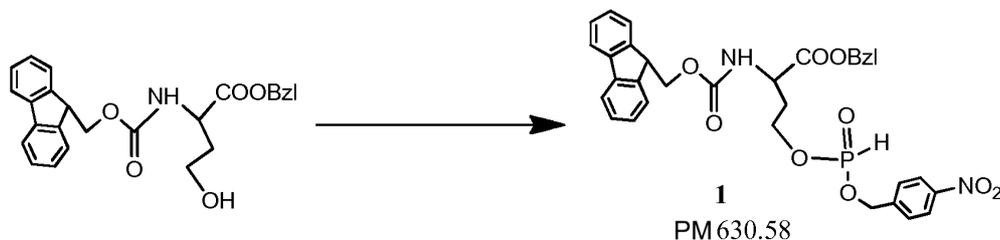
Se disolvieron L-homoserina (15 g, PM 119,12, 0,126 mol) y  $\text{NaHCO}_3$  (22 g, PM 84, 0,26 mol) en agua (600 mL). La solución se enfrió en un baño de hielo, seguido de la adición de Fmoc-OSu (42,5 g, PM 337,3, 0,126 mol) en acetona (400 mL). La mezcla se agitó durante la noche. Se añadió una mezcla de éter/agua (200 mL/200 mL) y el sólido se separó por filtración. El filtrado se separó y la fase acuosa se lavó con dos veces de etilo (100 mL x 2), seguido de acidificación con HCl acuoso 3 N (aproximadamente 100 mL) hasta pH 3-4. La suspensión se extrajo con éter (200 mL x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera una vez (100 mL) y se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de la evaporación, se obtuvo un sólido blanco (peso: 38 g, rendimiento: 88%).

## 10 Ejemplo 10: Síntesis de éster bencílico de N-Fmoc-L-homoserina



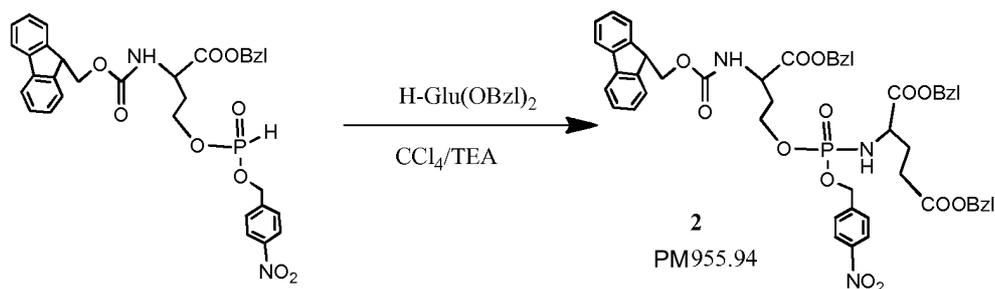
Se disolvió Fmoc-HS-OH (10 g, PM 341, 29,3 mmol) en dioxano (75 mL). Mientras se agitaba, se añadió gota a gota solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  (2,7 g, PM 84, 32 mmol) (40 mL) a la solución, seguido de agitación durante 30 minutos. Después de evaporación a presión reducida, el residuo se disolvió en DMF (100 mL). La solución se enfrió en un baño de hielo, seguido de la adición de bromuro de bencilo (5,0 g, PM 171, 29,2 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 5 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió con EtOAc/ $\text{NaHCO}_3$  acuoso al 5% (100 mL/100 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc dos veces (50 mL x 2). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso al 5% (50 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El disolvente se evaporó para obtener un polvo blanco (peso: 7,5 g, rendimiento: 60%).

## 20 Ejemplo 11: Síntesis del compuesto 1



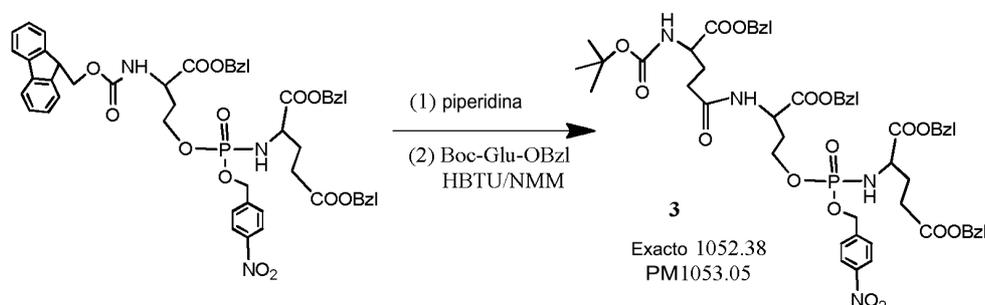
Se disolvieron Fmoc-HS-OBzl (5 g, PM 431,5, 11,6 mmol) y  $(\text{iPr}_2\text{N})_2\text{P}(\text{OpNB})$  (5,5 g, PM 383, 14,4 mmol) en DCM (100 mL). La solución se enfrió en un baño de hielo, seguido de la adición de tetrazolida de diisopropilamonio (DIHT, 2,4 g, PM 170,26, 14,1 mmol). La solución se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetonitrilo. El sólido insoluble se separó por filtración y se lavó con acetonitrilo una vez (10 mL). Los filtrados se combinaron y se incubaron con 5-SET (4,5 g, PM 130,13, 34,6 mmol) en acetonitrilo/agua (25 mL/15 mL) a 40°C durante 1 h. Después de la evaporación, el residuo se repartió en EtOAc/agua (100 mL/50 mL) y se lavó con HCl 1 N (3 x 30 mL),  $\text{NaHCO}_3$  al 10% (3 x 30 mL) y salmuera (30 mL) una vez, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El residuo se purificó por cromatografía en columna (elución: hexano/EtOAc, 1/1). Peso: 4,3 g, rendimiento: 60%.

## Ejemplo 12: Síntesis del compuesto 2



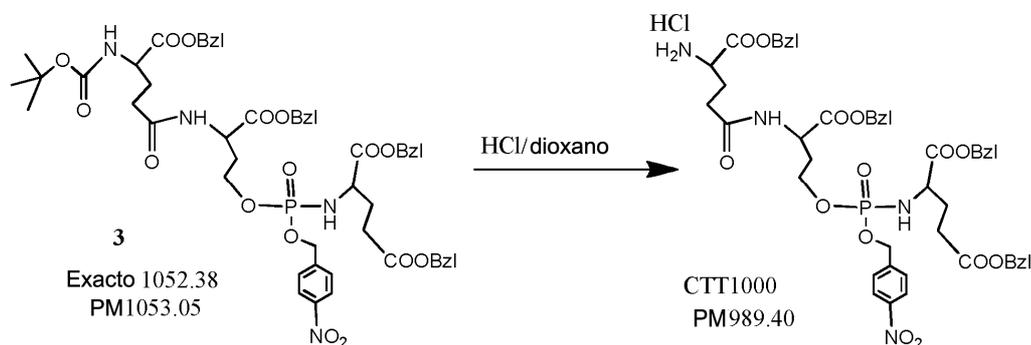
5 El compuesto 1 (3 g, PM 630,58, 4,75 mmol), H-Glu(OBzl)<sub>2</sub>-TsOH (2,4 g, PM 499,5, 4,8 mmol) y trietilamina (TEA, 2 mL, PM 101, d 0,72, 14,4 mmol) se mezclaron en DCM (50 mL). La solución clara se enfrió en un baño de hielo y se añadió CCl<sub>4</sub> (1,4 mL, PM 153,82, d 1,59, 14,5 mmol), seguido de agitación durante 1 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en EtOAc (50 mL), se lavó con HCl 1 N (30 mL x 2), NaHCO<sub>3</sub> al 5% (30 mL x 2) y salmuera (30 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la evaporación, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución: hexano/EtOAc, 1/1). Peso: 3 g, rendimiento: 70%.

#### Ejemplo 13: Síntesis del compuesto 3



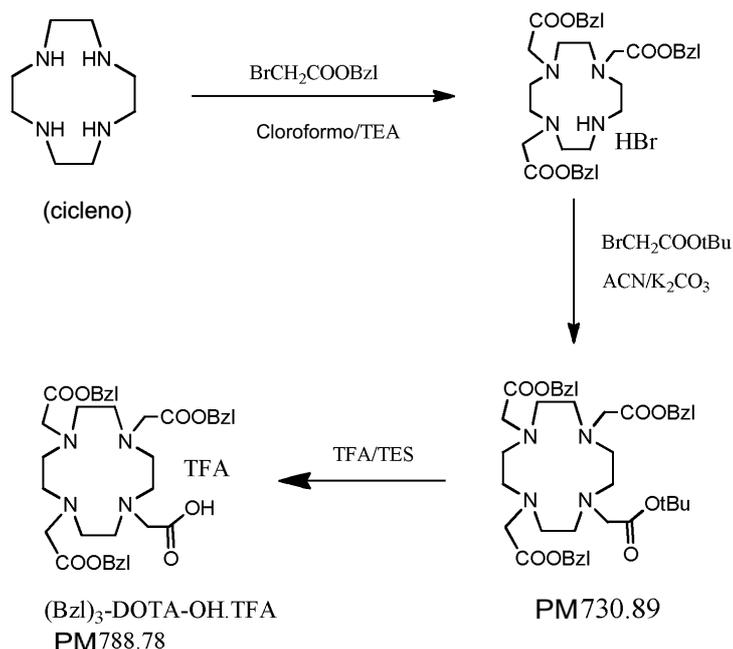
10 El compuesto 2 (3 g, PM 955,94, 3,1 mmol) se incubó con 4-metilpiperidina al 20% en DCM (20 mL) durante 10 minutos. Los disolventes se evaporaron a presión reducida, y el residuo se diluyó con hexano y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución: DCM/MeOH, 5/1) para producir un aceite (peso: 1,5 g). El aceite se mezcló con Boc-Glu-OBzl (0,7 g, PM 337,4, 2 mmol)/HBTU (0,84 g, PM 379,2, 2 mmol)/NMM (0,7 mL, PM 101, d 0,92, 6 mmol) en DCM (75 mL) durante 3 h. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se disolvió en EtOAc (50 mL) y la solución se lavó con HCl 1 N tres veces (30 mL x 2), NaHCO<sub>3</sub> al 5% tres veces (30 mL x 2) y salmuera una vez (30 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, luego se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución: hexano/EtOAc, 1/1). Peso: 1,7 g. Rendimiento total: 52%.

#### Ejemplo 14: Síntesis de clorhidrato de CTT1000

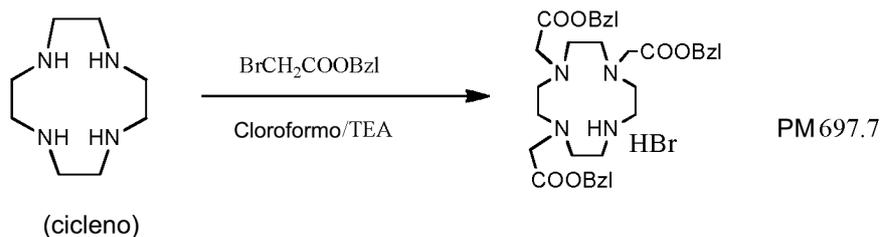


20 Se incubó el compuesto 3 (1,5 g, PM 1053, 1,4 mmol) con una solución de HCl 4 M en dioxano (15 mL) durante 1 h. El disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con hexano y se evaporó a sequedad. El residuo se secó al vacío durante la noche para producir un sólido amarillento claro. Peso: 1,4 g. Rendimiento: 100%.

Ruta sintética para el éster tribenzil DOTA (Bzl<sub>3</sub>-DOTA-OH·TFA)

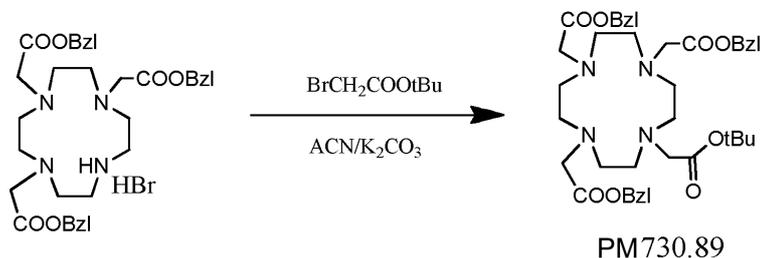


Ejemplo 15: Síntesis de bromhidrato de 1,4,7-tris(benzoxicarbonil-metil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano



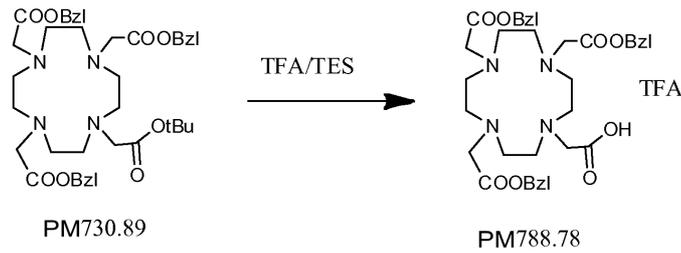
5 Se añadió gota a gota bromoacetato de bencilo (15,2 mL, PM 229, d 1,486, 96 mmol) disuelto en 25 mL de cloroformo anhidro a una mezcla de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano (ciclono) (5 g, PM 172,28, 29 mmol) y trietilamina (41 mL, PM 101, 290 mmol) en 250 mL de cloroformo anhidro bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 20 h. La solución resultante se lavó con agua (3 x 40 mL) y la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se eliminó, y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (elución: DCM/MeOH, 5/1) para proporcionar el aceite de color amarillento claro (peso: 14 g, rendimiento: 70%).

10 Ejemplo 16: Síntesis del éster terc-butil tribencil DOTA



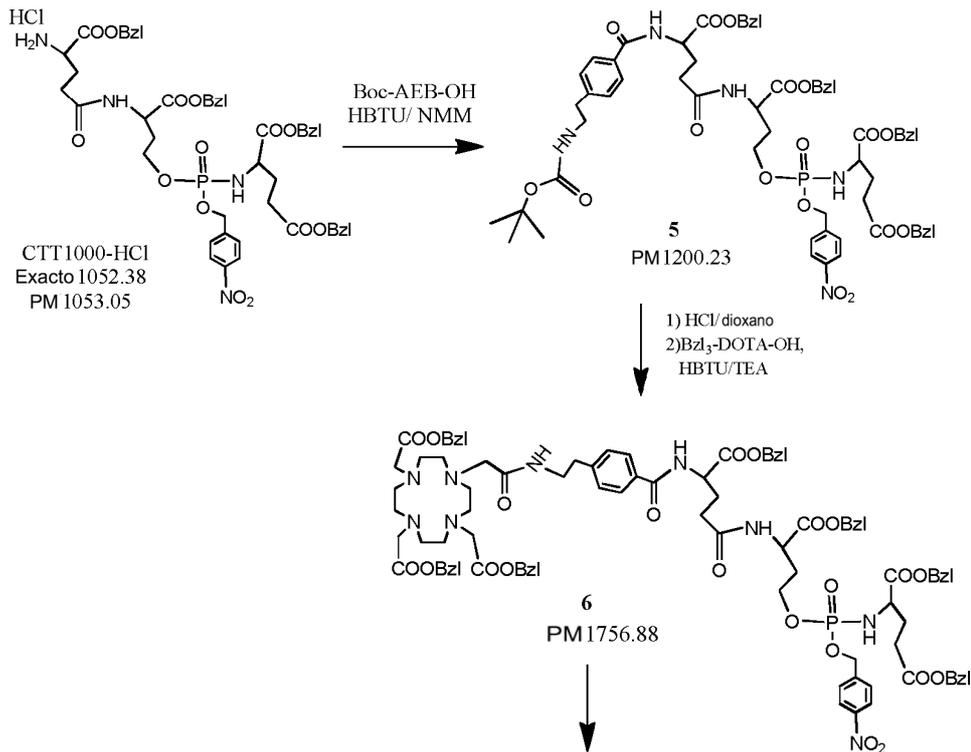
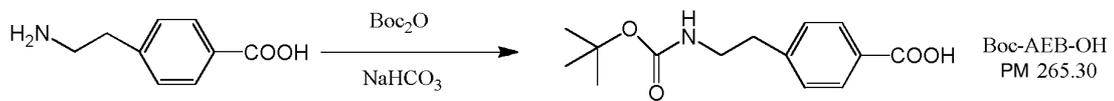
15 Se disolvió bromhidrato de 1,4,7-tris(benzoxicarbonil-metil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano (13 g, PM 697,7, 18,6 mmol) en una mezcla de 50 mL de acetonitrilo anhidro y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,1) g, PM 138, 37 mmol). Luego se añadió bromoacetato de terc-butilo (3 mL, PM 195, d 1,32, 20,3 mmol) en acetonitrilo (15 mL). La suspensión se dejó en agitación durante 12 h bajo atmósfera de N<sub>2</sub> a 70°C. La reacción se controló mediante placas de TLC. Después de que se consumió todo el material de partida, la mezcla resultante se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH, 10/1) para producir éster terc-butil tribencilo DOTA (12 g, rendimiento: 90%).

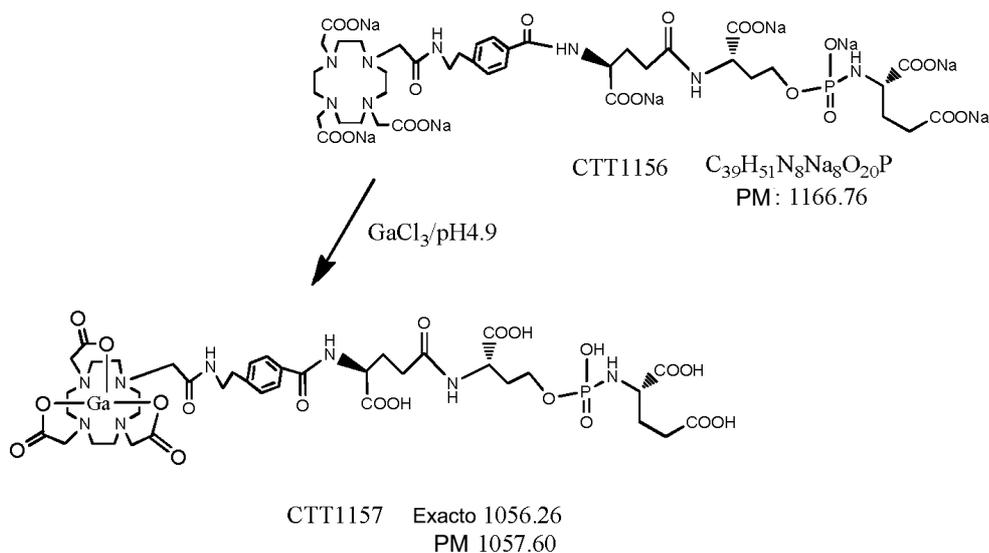
Ejemplo 17: Síntesis del éster tribencil DOTA (Bzl<sub>3</sub>-DOTA-OH.TFA)



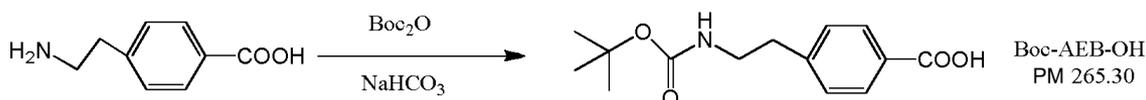
5 Se mezcló éster terc-butil tribencil DOTA (12 g, PM 730,89, 16,4 mmol) con TFA/TES al 95% (100 mL) en un baño de hielo. La solución se dejó incubar durante la noche a temperatura ambiente, seguido de evaporación. Se añadió hexano (100 mL) y la mezcla se evaporó a sequedad. El residuo se trituró con éter dos veces (50 mL x 2) y luego se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/EtOH = 5/1) para producir el producto (peso: 7 g, rendimiento: 54%).

Ruta sintética a CTT1156 y 1157



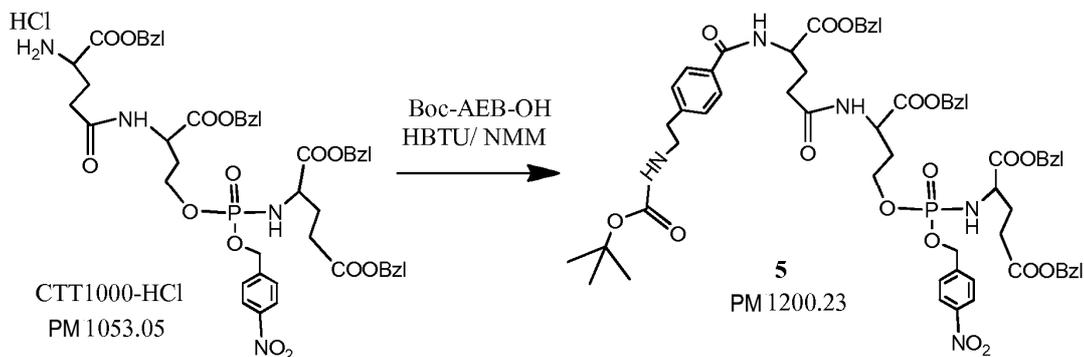


Ejemplo 18: Síntesis de ácido N-Boc-4-aminoetilbenzoico (Boc-AEB-OH)



Se disolvieron clorhidrato de ácido p-aminoetilbenzoico (5 g, PM 201,5, 24,8 mmol) y  $NaHCO_3$  (5,2 g, PM 84, 62 mmol) en agua (200 mL). La solución se enfrió en un baño de hielo, seguido de la adición de  $Boc_2O$  (5,4 g, PM 218, 24,8 mmol) en acetonitrilo (50 mL). La mezcla se agitó durante la noche. La solución resultante se concentró a presión reducida. La solución acuosa restante se acidificó con HCl acuoso 3 N a pH 3,0 y el precipitado se recogió por filtración. La torta del filtro se lavó con agua una vez (30 mL) y se secó al vacío para proporcionar un polvo blanco (peso: 4,5 g, rendimiento: 59%).

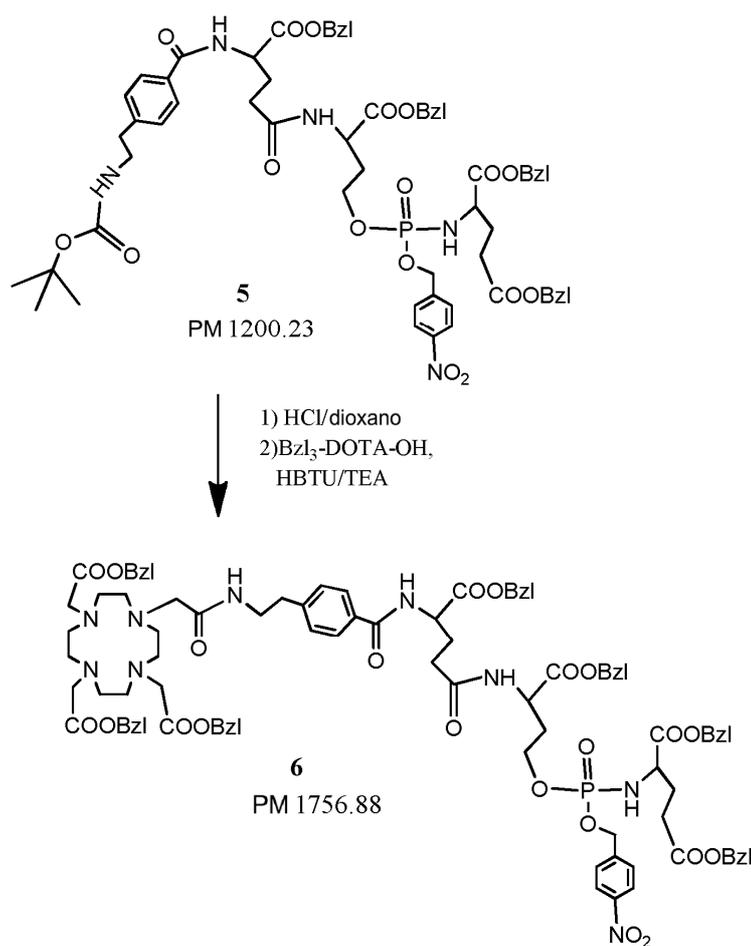
10 Ejemplo 19: Síntesis del compuesto 5



Se mezclaron CTT1000-HCl (0,9 g, PM 1053, 0,85 mmol), Boc-AEB-OH (0,23 g, PM 265,3, 0,86 mmol), HBTU (0,39 g, PM 379, 1,0 mmol) y NMM (0,28 mL, PM 101, d 0,92, 2,5 mmol) en DCM (50 mL). La mezcla se dejó en agitación durante la noche, seguido de concentración. El residuo se disolvió en EtOAc (50 mL) y se lavó con HCl 1 M dos veces (20 mL x 2),  $NaHCO_3$  al 5% dos veces (20 mL x 2) y salmuera una vez (20 mL), se secó sobre  $Na_2SO_4$ . El residuo se usó directamente sin purificación después de la evaporación. Peso: 0,84 g. Rendimiento: 82%.

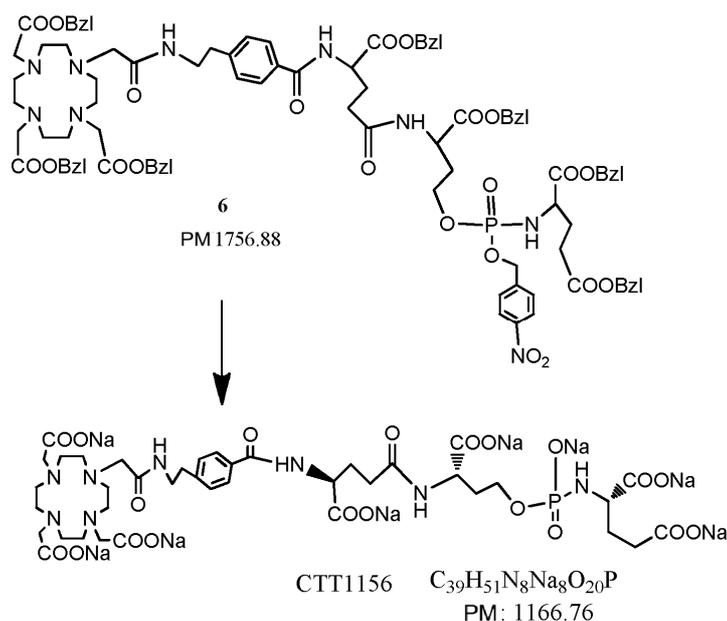
Ejemplo 20: Síntesis del compuesto 6 (precursor de CTT1156)

15



5 El compuesto 5 (0,8 g, PM 1200, 0,67 mmol) y HCl 4 M en dioxano (10 mL) se mezclaron y se incubaron durante 1 h. El disolvente se evaporó y el residuo se coevaporó con hexano (50 mL) una vez. El residuo se incubó con Bzl<sub>3</sub>-DOTA-OH·TFA (0,5 g, PM 789, 0,6 mmol), HBTU (0,26 g, PM 379, 0,69 mmol) y NMM (0,33 mL, PM 101, d 0,92, 3 mmol) en DCM (50 mL) durante la noche. Después de la evaporación, el residuo se disolvió en EtOAc (50 mL) y se lavó con HCl 1 M una vez (20 mL), salmuera una vez (20 mL), NaHCO<sub>3</sub> al 5% una vez (20 mL) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la evaporación, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución: DCM/MeOH, 100/1 a 100/5). Peso: 220 mg, rendimiento total: 21%.

Ejemplo 21: Síntesis de sal octasódica de CTT1156



El compuesto 6 (220 mg, PM 1756,88, 0.125 mmol) se disolvió en THF (15 mL), seguido por la adición de  $NaHCO_3$  (84 mg, PM 84, 1,0 mmol) en agua doblemente destilada (10 mL) y Pd/C al 10% (220 mg). La hidrogenación se realizó bajo 1 MPa (1 atm) de  $H_2$  durante 18 h. El catalizador se separó por filtración y se lavó con agua doblemente destilada dos veces (5 mL x 2). Los filtrados se combinaron y se filtraron adicionalmente a través de un filtro de jeringa. El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se trituró con acetonitrilo dos veces (25 mL x 2), se lavó con acetona una vez (15 mL), acetato de etilo tres veces (20 mL x 3) y éter una vez (20 mL), se secó al vacío durante 5 h para producir un polvo blanquecino. Peso: 115 mg, rendimiento: 79%.

#### Bibliografía

1. Liu S. Bifunctional coupling agents for radio labeling of biomolecules and target-specific delivery of metallic radionuclides. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2008; 60(12): 1347-70. PMID: 2539110.
2. Breeman WA, Verbruggen AM. The  $^{68}Ge/^{68}Ga$  generator has high potential, but when can we use  $^{68}Ga$ -labelled tracers in clinical routine? *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2007; 34(7): 978-81. PMID: 1914228.
3. Paudyal P, Paudyal B, Hanaoka H, Oriuchi N, Iida Y, Yoshioka H, et al. Imaging and biodistribution of Her2/neu expression in non-small cell lung cancer xenografts with Cu-labeled trastuzumab PET. *Cancer Sci.* 2010; 101(4): 1045-50.
4. Wood KA, Wong WL, Saunders MI. [ $^{64}Cu$ ]diacetyl-bis(N4-methyl-thiosemicarbazone)- a radiotracer for tumor hypoxia. *Nucl. Med. Biol.* 2008; 35(4): 393-400.
5. Lane SR, Nanda P, Rold TL, Sieckman GL, Figueroa SD, Hoffman TJ, et al. Optimization, biological evaluation and microPET imaging of copper-64-labeled bombesin agonists, [ $^{64}Cu$ -NO<sub>2</sub>A-(X)-BBN(7-14)NH<sub>2</sub>], in a prostate tumor xenografted mouse model. *Nucl. Med. Biol.* 2010; 37(7): 751-61.
6. Vosjan MJ, Perk LR, Visser GW, Budde M, Jurek P, Kiefer GE, et al. Conjugation and radio labeling of monoclonal antibodies with zirconium-89 for PET imaging using the bifunctional chelate p-isothiocyanatobenzyl-desferrioxamine. *Nat. Protoc.* 2010; 5(4): 739-43.
7. Dijkers EC, Oude Munnink TH, Kosterink JG, Brouwers AH, Jager PL, de Jong JR, et al. Biodistribution of  $^{89}Zr$ -trastuzumab and PET imaging of HER2-positive lesions in patients with metastatic breast cancer. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2010; 87(5): 586-92.
8. Eckelman W. The application of receptor theory to receptor-binding and enzyme-binding oncologic radiopharmaceuticals. *Nucl. Med. Biol.* 1994; 21: 759-69.
9. Eckelman WC. Sensitivity of New Radiopharmaceuticals. *Nucl. Med. Biol.* 1998; 25(3): 169-73.
10. Banerjee SR, Pullambhatla M, Byun Y, Nimmagadda S, Green G, Fox JJ, et al.  $^{68}Ga$ -labeled inhibitors of prostate-specific membrane antigen (PSMA) for imaging prostate cancer. *J. Med. Chem.* 2010; 53(14): 5333-41.

11. Lapi SE, Wahnische H, Pham D, Wu LY, Nedrow-Byers JR, Liu T, et al. Assessment of an 18F-labeled phosphoramidate peptidomimetic as a new prostate-specific membrane antigen-targeted imaging agent for prostate cancer. *J. Nucl. Med.* 2009; 50(12): 2042-8.

#### Definiciones

5 Como se usa en el presente documento, el término "célula" se refiere a una célula que está *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*. En algunas realizaciones, una célula *ex vivo* puede ser parte de una muestra de tejido extirpada de un organismo tal como un mamífero. En algunas realizaciones, una célula *in vitro* puede ser una célula en un cultivo celular. En algunas realizaciones, una célula *in vivo* es una célula que vive en un organismo tal como un mamífero.

10 Tal como se usa en la presente memoria, el término "poner en contacto" se refiere a la unión de restos indicados en un sistema *in vitro* o un sistema *in vivo*. Por ejemplo, "poner en contacto" PSMA con un compuesto incluye la administración de un compuesto descrito en este documento a un individuo o paciente, tal como un humano, así como, por ejemplo, introducir un compuesto en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene PSMA.

15 Como se usa en el presente documento, el término "individuo" o "paciente", utilizado indistintamente, se refiere a cualquier animal, incluidos mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos, o primates, y más preferiblemente humanos.

20 Como se usa en el presente documento, la frase "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales y solvatos de adición de ácido y base farmacéuticamente aceptables. Tales sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos tales como clorhídrico, fosfórico, bromhídrico, sulfúrico, sulfínico, fórmico, toluensulfónico, metanosulfónico, nítrico, benzoico, cítrico, tartárico, maleico, hidroyódico, alcanico tal como ácido acético, HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH donde n es 0-4, y similares. Las sales de adición de bases farmacéuticas no tóxicas incluyen sales de bases tales como sodio, potasio, calcio, amonio y similares. En ciertas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio. Los expertos en la técnica reconocerán una amplia variedad de sales de adición farmacéuticamente aceptables no tóxicas.

25 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral, tales como, por ejemplo, por vía intraarticular (en las articulaciones), intravenosa, intramuscular, intradérmica, intraperitoneal y subcutánea, incluyen soluciones estériles isotónicas, acuosas y no acuosas, para inyección que pueden contener antioxidantes, reguladores, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor deseado, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes y conservantes. Las composiciones se pueden administrar, por ejemplo, por infusión intravenosa, en forma oral, tópica, intraperitoneal, intravesical o intratecal.

35 El término "alquilo", como se usa en la presente memoria, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, a menos que se especifique lo contrario. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo. Cuando un grupo "alquilo" es un grupo de enlace entre otras dos unidades estructurales, entonces también puede ser una cadena lineal o ramificada; los ejemplos incluyen, pero no se limitan a -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-.

40 El término "arilo", como se usa en este documento, significa un sistema de anillo fenilo (es decir, arilo monocíclico) o bicíclico que contiene al menos un anillo de fenilo o un anillo aromático bicíclico que contiene solo átomos de carbono en el sistema de anillo bicíclico aromático. El arilo bicíclico puede ser azuleno, naftilo o un fenilo condensado con un cicloalquilo monocíclico, un cicloalqueno monocíclico o un heterociclilo monocíclico. El arilo bicíclico está unido a la unidad estructural molecular precursora a través de cualquier átomo de carbono contenido dentro de la porción de fenilo del sistema bicíclico, o cualquier átomo de carbono con el anillo de naftilo o azuleno.

45 Las porciones de cicloalquilo monocíclico o heterociclilo monocíclico fusionadas del arilo bicíclico están opcionalmente sustituidas con uno o dos grupos oxo y/o tia. Los ejemplos representativos de los arilos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, azuleno, naftilo, dihidroinden-1-ilo, dihidroinden-2-ilo, dihidroinden-3-ilo, dihidroinden-4-ilo, 2,3-dihidroindol-4-ilo, 2,3-dihidroindol-5-ilo, 2,3-dihidroindol-6-ilo, 2,3-dihidroindol-7-ilo, inden-1-ilo, inden-2-ilo, inden-3-ilo, inden-4-ilo, dihidronaftalen-2-ilo, dihidronaftalen-3-ilo, dihidronaftalen-4-ilo, dihidronaftalen-1-ilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-4-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-6-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-7-ilo, benzo[d][1,3]dioxol-4-ilo, y benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo. En ciertas realizaciones, el arilo bicíclico es naftilo o un anillo de fenilo fusionado a un cicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un cicloalqueno monocíclico de 5 o 6 miembros, o un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en el que los grupos cicloalquilo, cicloalqueno y heterociclilo fusionados están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos que son independientemente oxo o tia.

55 El término "cicloalquilo", como se usa en la presente memoria, significa un sistema de anillo cicloalquilo monocíclico o bicíclico. Los sistemas de anillo monocíclico son grupos hidrocarburo cíclicos que contienen de 3 a 8 átomos de carbono, donde tales grupos pueden ser saturados o insaturados, pero no aromáticos. En ciertas realizaciones, los

grupos cicloalquilo están completamente saturados. Los ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los sistemas de anillo de cicloalquilo bicíclico son anillos monocíclicos puenteados o anillos bicíclicos condensados. Los anillos monocíclicos puenteados contienen un anillo cicloalquilo monocíclico donde dos átomos de carbono no adyacentes del anillo monocíclico están unidos por un puente de alqueno de entre uno y tres átomos de carbono adicionales (es decir, un grupo puente de la forma  $-(CH_2)_w-$ , donde  $w$  es 1, 2 o 3). Los ejemplos representativos de sistemas de anillos bicíclicos incluyen, pero sin limitarse a, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.1]nonano, y biciclo[4.2.1]nonano. Los sistemas de anillo cicloalquilo bicíclico condensados contienen un anillo cicloalquilo monocíclico fusionado ya sea con un fenilo, un cicloalquilo monocíclico, un cicloalqueno monocíclico, un heterociclilo monocíclico o un heteroarilo monocíclico. El cicloalquilo bicíclico puenteado o fusionado está unido a la unidad estructural molecular precursora a través de cualquier átomo de carbono contenido dentro del anillo cicloalquilo monocíclico. Los grupos cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos que son independientemente oxo o tia. En ciertas realizaciones, el cicloalquilo bicíclico fusionado es un anillo cicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros fusionado a un anillo de fenilo, un cicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un cicloalqueno monocíclico de 5 o 6 miembros, un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en el que el cicloalquilo bicíclico fusionado está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son independientemente oxo o tia.

"Cicloalqueno" como se usa en el presente documento se refiere a un sistema de anillo cicloalqueno monocíclico o bicíclico. Los sistemas de anillo monocíclico son grupos hidrocarburo cíclicos que contienen de 3 a 8 átomos de carbono, donde dichos grupos son insaturados (es decir, que contienen al menos un doble enlace anular carbono-carbono), pero no aromáticos. Los ejemplos de sistemas de anillos monocíclicos incluyen ciclopentenilo y ciclohexenilo. Los anillos de cicloalqueno bicíclico son anillos monocíclicos puenteados o anillos bicíclicos fusionados. Los anillos monocíclicos puenteados contienen un anillo de cicloalqueno monocíclico donde dos átomos de carbono no adyacentes del anillo monocíclico están unidos por un puente de alqueno de entre uno y tres átomos de carbono adicionales (es decir, un grupo puente de la forma  $-(CH_2)_w-$ , donde  $w$  es 1, 2 o 3). Los ejemplos representativos de cicloalquenos bicíclicos incluyen, pero sin limitarse a, norbornenilo y biciclo[2.2.2]oct-2-enilo. Los sistemas de anillo de cicloalqueno bicíclico fusionados contienen un anillo de cicloalqueno monocíclico fusionado con un fenilo, un cicloalquilo monocíclico, un cicloalqueno monocíclico, un heterociclilo monocíclico o un heteroarilo monocíclico. El cicloalqueno bicíclico puenteado o fusionado está unido a la unidad estructural molecular precursora a través de cualquier átomo de carbono contenido dentro del anillo de cicloalqueno monocíclico. Los grupos cicloalqueno están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos que son independientemente oxo o tia.

El término "heteroarilo", como se usa en la presente memoria, significa un sistema de anillo heteroarilo monocíclico o uno bicíclico que contiene al menos un anillo heteroaromático. El heteroarilo monocíclico puede ser un anillo de 5 o 6 miembros. El anillo de 5 miembros consiste en dos enlaces dobles y uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno y opcionalmente un átomo de oxígeno o azufre. El anillo de 6 miembros consta de tres enlaces dobles y uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno. El heteroarilo de 5 o 6 miembros está conectado a la unidad estructural molecular parental a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido dentro del heteroarilo. Los ejemplos representativos de heteroarilo monocíclico incluyen, pero sin limitarse a, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo y triazinilo. El heteroarilo bicíclico consiste en un heteroarilo monocíclico fusionado a un fenilo, un cicloalquilo monocíclico, un cicloalqueno monocíclico, un heterociclilo monocíclico o un heteroarilo monocíclico. La porción de cicloalquilo o heterociclilo fusionada del grupo heteroarilo bicíclico está opcionalmente sustituida con uno o dos grupos que son independientemente oxo o tia. Cuando el heteroarilo bicíclico contiene un anillo cicloalquilo, cicloalqueno o heterociclilo fusionado, entonces el grupo heteroarilo bicíclico está conectado a la unidad estructural molecular precursora a través de cualquier átomo de carbono o nitrógeno contenido dentro de la porción de heteroarilo monocíclico del sistema de anillo bicíclico. Cuando el heteroarilo bicíclico es un heteroarilo monocíclico fusionado a un anillo de fenilo, entonces el grupo heteroarilo bicíclico está conectado a la unidad estructural molecular parental a través de cualquier átomo de carbono o átomo de nitrógeno dentro del sistema de anillo bicíclico. Los ejemplos representativos de heteroarilo bicíclico incluyen, pero sin limitarse a, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxadiazolilo, benzoxatiadiazolilo, benzotiazolilo, cinolinilo, 5,6-dihidroquinolin-2-ilo, 5,6-dihidroisoquinolin-1-ilo, furopiridinilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, quinolinilo, purinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-4-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-1-ilo, tienopiridinilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c][1,2,5]oxadiazolilo y 6,7-dihidrobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-4(5H)-onilo. En ciertas realizaciones, el heteroarilo bicíclico fusionado es un anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros fusionado a un anillo de fenilo, un cicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un cicloalqueno monocíclico de 5 o 6 miembros, un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en el que los grupos cicloalquilo, cicloalqueno y heterociclilo fusionados están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos que son independientemente oxo o tia.

El término "heterociclilo", como se usa en la presente memoria, significa un heterociclo monocíclico o un heterociclo bicíclico. El heterociclo monocíclico es un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, N y S donde el anillo es saturado o insaturado, pero no es aromático. El anillo de 3 o 4 miembros contiene 1 heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de 5 miembros puede contener cero o un doble enlace y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del

grupo que consiste en O, N y S. El anillo de 6 o 7 miembros contiene cero, uno o dos enlaces dobles y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. El heterociclo monocíclico está conectado a la unidad estructural molecular parental a través de cualquier átomo de carbono o cualquier otro átomo de nitrógeno contenido dentro del heterociclo monocíclico. Los ejemplos representativos de heterociclo monocíclico incluyen, pero sin limitarse a, azetidino, azepano, aziridino, diazepano, 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano, 1,3-ditiofano, 1,3-ditiano, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolino, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, piperazino, piperidino, pirano, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolino, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotieno, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolino, 1,1-dioxidiotiomorfolino (tiomorfolino sulfona), tiopirano, y tritiano. El heterociclo bicíclico es un heterociclo monocíclico fusionado a un fenilo, un cicloalquilo monocíclico, un cicloalqueno monocíclico, un heterociclo monocíclico o un heteroarilo monocíclico. El heterociclo bicíclico está conectado a la unidad estructural molecular parental a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido dentro de la porción de heterociclo monocíclico del sistema de anillo bicíclico. Los ejemplos representativos de heterociclos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, 2,3-dihidrobenzofuran-2-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-3-ilo, indolin-1-ilo, indolin-2-ilo, indolin-3-ilo, 2,3-dihidrobenzotien-2-ilo, decahidroquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, octahidro-1H-indolilo y octahidrobenzofuranilo. Los grupos heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos que son independientemente oxo o tia. En ciertas realizaciones, el heterociclilo bicíclico es un anillo de heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros fusionado al anillo de fenilo, un cicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un cicloalqueno monocíclico de 5 o 6 miembros, un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en el que el heterociclilo bicíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son independientemente oxo o tia.

El término "oxo" como se usa en la presente memoria significa un grupo =O.

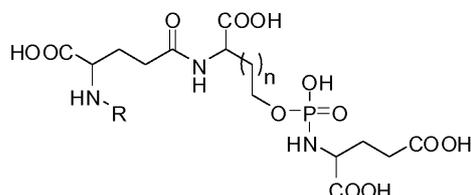
El término "saturado" como se usa en la presente memoria significa que la estructura química referenciada no contiene ningún enlace múltiple carbono-carbono. Por ejemplo, un grupo cicloalquilo saturado como se define aquí incluye ciclohexilo, ciclopropilo y similares.

25 El término "tia" como se usa en la presente memoria significa un grupo =S.

El término "insaturado" como se usa en la presente memoria significa que la estructura química referenciada contiene al menos un enlace múltiple carbono-carbono, pero no es aromático. Por ejemplo, un grupo cicloalquilo insaturado como se define en este documento incluye ciclohexenilo, ciclopentenilo, ciclohexadienilo y similares.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

5 n es 1 o mayor; y

R es un grupo de enlace divalente unido a un agente quelante,

en el que el agente quelante es DOTA, NOTA, PCTA, DO3A o desferrioxamina y está opcionalmente asociado con un radioisótopo activo de PET o un radiometal que puede servir como agente terapéutico para radioterapia dirigida; y

10 en el que el grupo de enlace divalente se selecciona del grupo que consiste en, en el que, en cada caso, el extremo \* está unido al agente quelante,

(a)  $^{*}-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n-$ , en donde n es 1-20 (por ejemplo, 4-12, o 4, u 8, o 12);

(b)  $-(\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{0-1}-\text{CH}(\text{R}^1)\text{N}(\text{R}^2))_m^{*}$ , en donde

m es 1-8;

cada  $\text{R}^1$  es independientemente la cadena lateral de un aminoácido natural o no natural;

15 cada  $\text{R}^2$  es independientemente hidrógeno o se toma junto con  $\text{R}^1$  dentro del mismo residuo para formar un heterociclilo;

(c)  $-(\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_p-(\text{C}(\text{O}))_{0-1}-\text{NH})^{*}$ , en donde p es 1-30;

(d)  $-(\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_r\text{-fenil-(G)}_{0-1}-(\text{CH}_2)_q-(\text{C}(\text{O}))_{0-1}-\text{NH})^{*}$ , donde r y q son independientemente 0-30, y G es -O- o -N(H)-;

(e)  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_p-(\text{C}(\text{O}))_{0-1}-\text{NH})^{*}$ , en donde n es 1-20 y p es 1-30;

20 (f)  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{0-1}-\text{CH}(\text{R}^1)\text{N}(\text{R}^2))_m^{*}$ , donde cada  $\text{R}^1$  es independientemente la cadena lateral de un aminoácido natural o no natural, cada  $\text{R}^2$  es independientemente hidrógeno o se toma junto con  $\text{R}^1$  dentro del mismo residuo para formar un heterociclilo, n es 1-20 y m es 1-8;

(g)  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_r\text{-fenil-(G)}_{0-1}-(\text{CH}_2)_q-(\text{C}(\text{O}))_{0-1}-\text{NH})^{*}$ , en donde G es -O- o -N(H)-, n es 1-20, y r y q son independientemente 0-30;

25 (h)  $-(\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{0-1}-\text{CH}(\text{R}^1)\text{N}(\text{R}^2))_m-(\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_p-(\text{C}(\text{O}))_{0-1}-\text{NH})^{*}$ , donde cada  $\text{R}^1$  es independientemente la cadena lateral de un aminoácido natural o no natural, cada  $\text{R}^2$  es independientemente hidrógeno o se toma junto con  $\text{R}^1$  dentro del mismo residuo para formar un heterociclilo, m es 1-8, y p es 1-30 ;

30 (i)  $-(\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{0-1}-\text{CH}(\text{R}^1)\text{N}(\text{R}^2))_m-(\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_r\text{-fenil-(G)}_{0-1}-(\text{CH}_2)_q-(\text{C}(\text{O}))_{0-1}-\text{NH})^{*}$ , donde G es -O- o -N(H)-, cada  $\text{R}^1$  es independientemente la cadena lateral de un aminoácido natural o no natural, cada  $\text{R}^2$  es independientemente hidrógeno o tomado junto con  $\text{R}^1$  dentro del mismo residuo para formar un heterociclilo, m es 1-8, y r y q son independientemente 0-30;

(j)  $-(\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_p-(\text{C}(\text{O}))_{0-1}-\text{NH})-(\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_r\text{-fenil-(G)}_{0-1}-(\text{CH}_2)_q-(\text{C}(\text{O}))_{0-1}-\text{NH})^{*}$ , en donde G es -O- o -N(H)-, p es 1-30, y r y q son independientemente 0-30;

35 (k)  $-(\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_p-(\text{C}(\text{O}))_{0-1}-\text{NH})-(\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{0-1}-\text{CH}(\text{R}^1)\text{N}(\text{R}^2))_m^{*}$ , donde cada  $\text{R}^1$  es independientemente la cadena lateral de un aminoácido natural o no natural, cada  $\text{R}^2$  es independientemente hidrógeno o se toma junto con  $\text{R}^1$  dentro del mismo residuo para formar un heterociclilo, m es 1-8, y p es 1-30;

40 (l)  $-(\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_r\text{-fenil-(G)}_{0-1}-(\text{CH}_2)_q-(\text{C}(\text{O}))_{0-1}-\text{NH})-(\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{0-1}-\text{CH}(\text{R}^1)\text{N}(\text{R}^2))_m^{*}$ , donde G es -O- o -N(H)-, cada  $\text{R}^1$  es independientemente la cadena lateral de un aminoácido natural o no natural, cada  $\text{R}^2$  es independientemente hidrógeno o tomado junto con  $\text{R}^1$  dentro del mismo residuo para formar un heterociclilo, m es 1-8, y r y q son independientemente 0-30;

(m)  $-(\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_r\text{-fenil-(G)}_{0-1}\text{-(CH}_2)_q\text{-(C(O))}_{0-1}\text{-NH)}-(\text{C(O)}(\text{CH}_2)_p\text{-(C(O))}_{0-1}\text{-NH)}^*$ , en donde G es -O- o -N(H)-, p es 1-30, y r y q son independientemente 0-30;

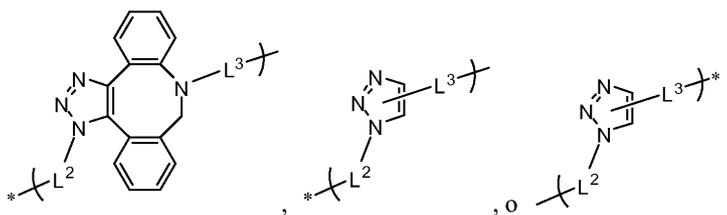
(n)  $-(\text{C(O)}(\text{CH}_2)_p\text{-(C(O))}_{0-1}\text{-NH)}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n^*$ , en donde n es 1-20 y p es 1-30;

5 (o)  $-(\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{-CH(R}^1\text{)N(R}^2\text{)})_m\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n^*$ , donde cada R<sup>1</sup> es independientemente la cadena lateral de un aminoácido natural o no natural, cada R<sup>2</sup> es independientemente hidrógeno o se toma junto con R<sup>1</sup> dentro del mismo residuo para formar un heterociclilo, n es 1-20 y m es 1-8;

(p)  $-(\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_r\text{-fenil-(G)}_{0-1}\text{-(CH}_2)_q\text{-(C(O))}_{0-1}\text{-NH)}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n^*$ , en donde G es -O- o -N(H)-, n es 1-20, y r y q son independientemente 0-30;

(q)  $-(\text{C(O)}(\text{CH}_2)_p\text{N(H)C(O)}(\text{CH}_2)_p\text{NH)}^*$  en donde cada p es independientemente 1-30;

10 (r)



donde

L<sup>2</sup> es  $-(\text{CH}_2)_t\text{N(H)}^*$ , en donde t es 1 a 30; y

L<sup>3</sup> es  $\#-(\text{CH}_2)_u\text{-C(O)-}$ ,  $\#-(\text{CH}_2)_u\text{-Z-Y-C(O)-}$ ,  $\#-\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_u\text{-C(O)-}$  o

15  $\#-\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_u\text{-Z-Y-C(O)-}$ ,

donde

el extremo # de L<sup>3</sup> está unido al grupo dibenzociclooctileno o triazolilo anterior,

u 1 a 30;

Y es  $^{**}\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-(OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{-}$ , en donde n es 1-20 (por ejemplo, 4-12, o

20 4, u 8, o 12), y en donde el extremo \*\* está unido a Z; y

Z es  $-\text{C(O)O-}$ ,  $-\text{C(O)N(R}^{00}\text{)-}$ ,  $-\text{OC(O)-}$ ,  $-\text{N(R}^{00}\text{)C(O)-}$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^{00}\text{)-}$ ,  $-\text{N(R}^{00}\text{)S(O)}_2\text{-}$ ,  $-\text{OC(O)O-}$ ,  $-\text{OC(O)N(R}^{00}\text{)-}$ ,  $-\text{N(R}^{00}\text{)C(O)O-}$ , o  $-\text{N(R}^{00}\text{)C(O)N(R}^{00}\text{)-}$ , donde cada R<sup>00</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

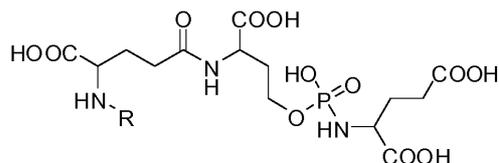
(s) un enlace covalente; y

(t) combinaciones de (a) a (d) y (r), donde en cada caso, el extremo \* está unido al agente quelante.

25 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el agente quelante está asociado con <sup>89</sup>Zr, <sup>64</sup>Cu, <sup>68</sup>Ga, <sup>186/188</sup>Re, <sup>90</sup>Y, <sup>177</sup>Lu, <sup>153</sup>Sm, <sup>213</sup>Bi, <sup>225</sup>Ac o <sup>223</sup>Ra, preferiblemente <sup>68</sup>Ga o <sup>177</sup>Lu.

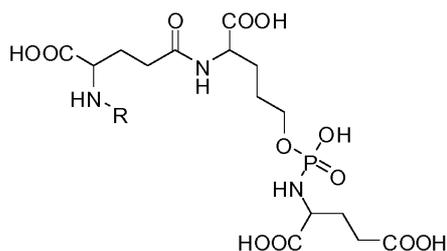
3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que el agente quelante es DOTA.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el compuesto es de la fórmula



30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

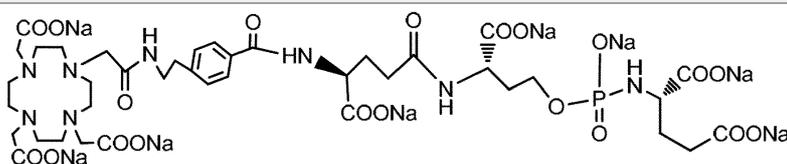
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el compuesto es de la fórmula,



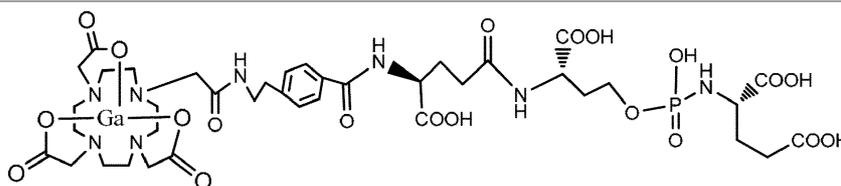
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el grupo de enlace divalente se selecciona del grupo (t) especificado en la reivindicación 1.

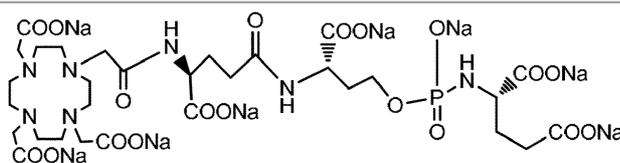
5 7. El compuesto de la reivindicación 1 que es



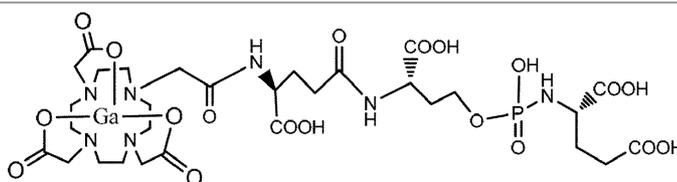
(S)-2-(((S)-3-carboxilato-3-((S)-4-carboxilato-4-(2-(2-(4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)acetamido)etil)benzamido)etil)butanamido)propoxi)oxidofosforil)amino) pentanodioato de sodio;



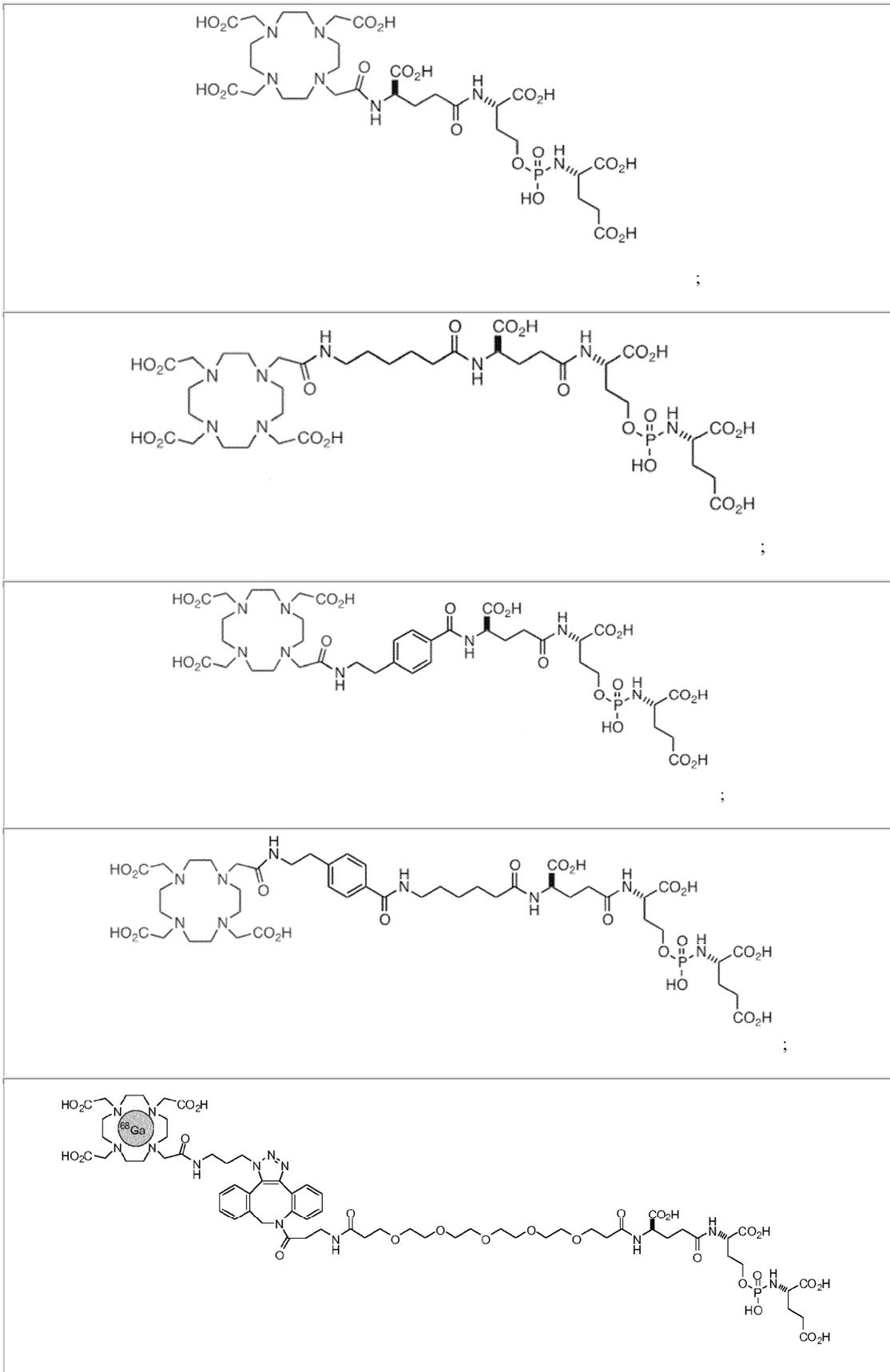
2,2',2''-(10-(2-((4-(((1S)-1-carboxi-4-(((1S)-1-carboxi-3-(((S)-1,3-dicarboxipropil)amino) (hidroxi)fosforil)oxi)propil)amino)-4-oxobutil)carbamoil)fenil)amino)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacetato de galio;

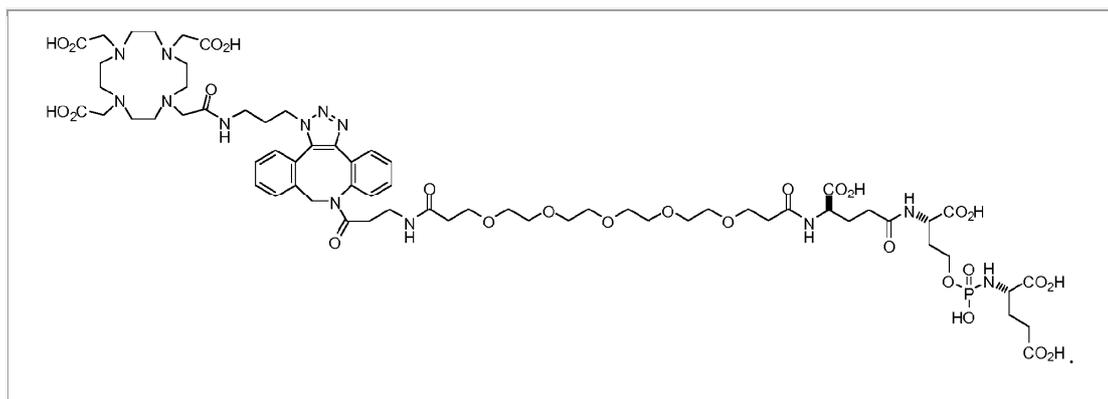


(S)-2-(((S)-3-carboxilato-3-((S)-4-carboxilato-4-(2-(4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)acetamido)butanamido)propoxi)oxidofosforil)amino)pentanodioato de sodio;



2,2',2''-(10-(2-(((1S)-1-carboxi-4-(((1S)-1-carboxi-3-(((S)-1,3-dicarboxipropil)amino) (hidroxi)fosforil)oxi)propil)amino)-4-oxobutil)amino)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacetato de galio;

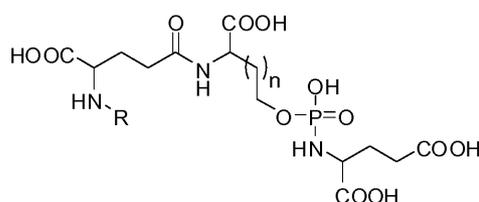




8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una composición farmacéutica de la reivindicación 8 para uso en un método para imagenología de una o más células de cáncer de próstata en un paciente.

10. Un método para preparar un compuesto de acuerdo con la fórmula,



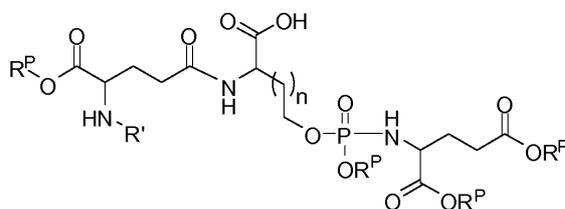
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

n es 0 o mayor; y

10 R es un grupo de enlace divalente unido a un agente quelante, en el que el agente quelante está opcionalmente asociado con un radioisótopo activo de PET o un radiometal que puede servir como un agente terapéutico para la radioterapia dirigida,

que comprende las etapas de,

proporcionar un compuesto de la fórmula,



15

donde R' es un grupo quelante opcionalmente protegido;

cada R<sup>P</sup> es independientemente un grupo protector;

cuando R' es un grupo quelante desprotegido,

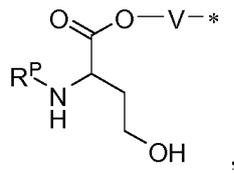
20 asociando opcionalmente el grupo quelante del compuesto con un radioisótopo activo con PET o un radiometal que puede servir como un agente terapéutico para la radioterapia dirigida para proporcionar un compuesto caliente, y

eliminar los grupos protectores del compuesto caliente; o

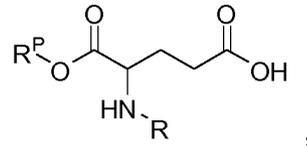
y cuando R' es un grupo quelante protegido,

eliminar los grupos protectores del compuesto; y





con un compuesto de la fórmula,



en condiciones adecuadas para generar la tercera resina.

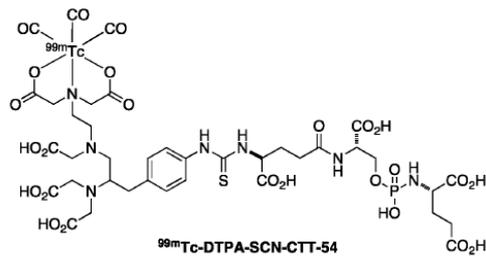


Figura 1

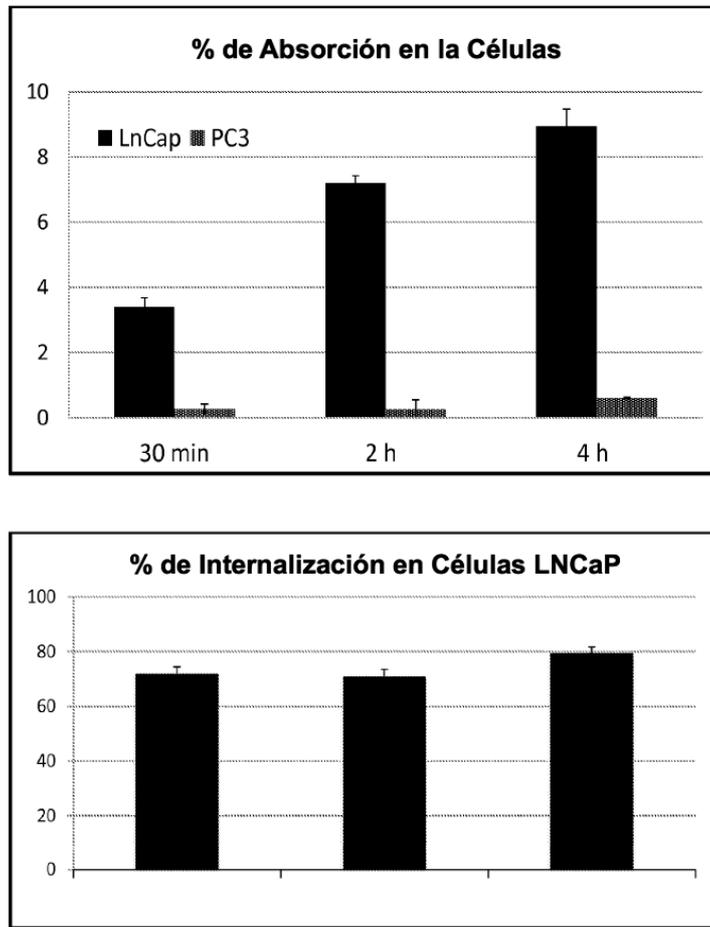


Figura 2

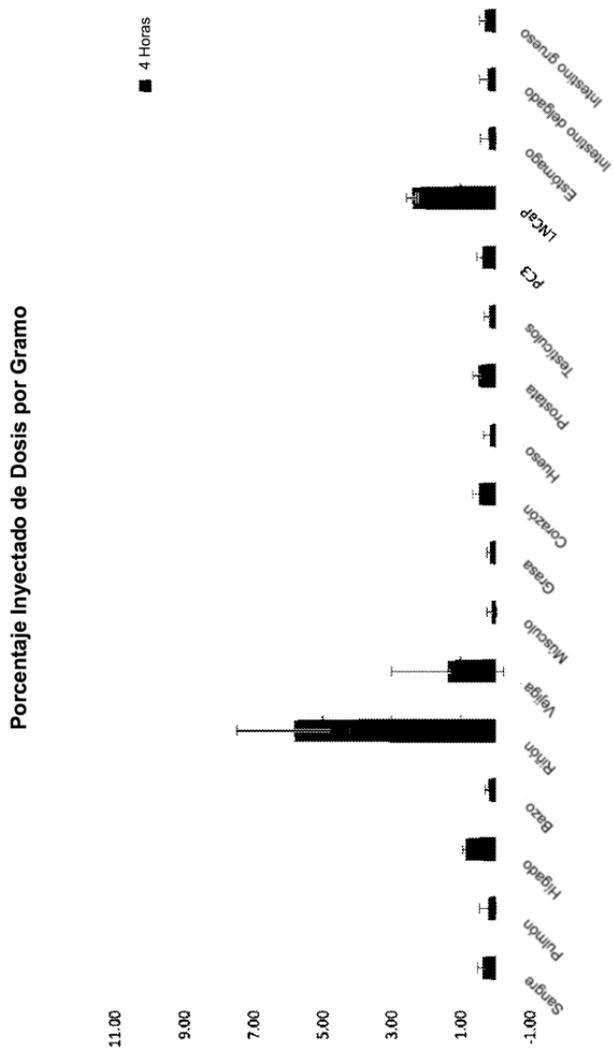


Figura 3

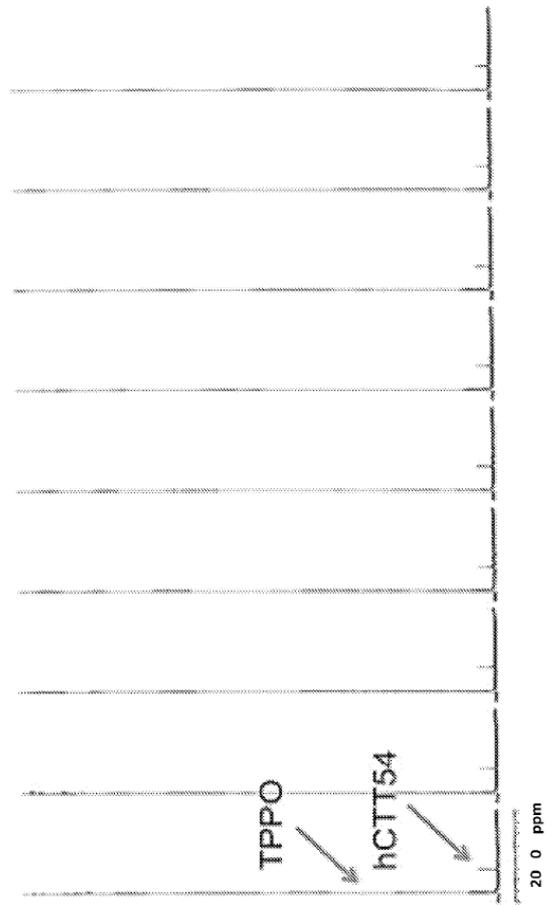


Figura 4

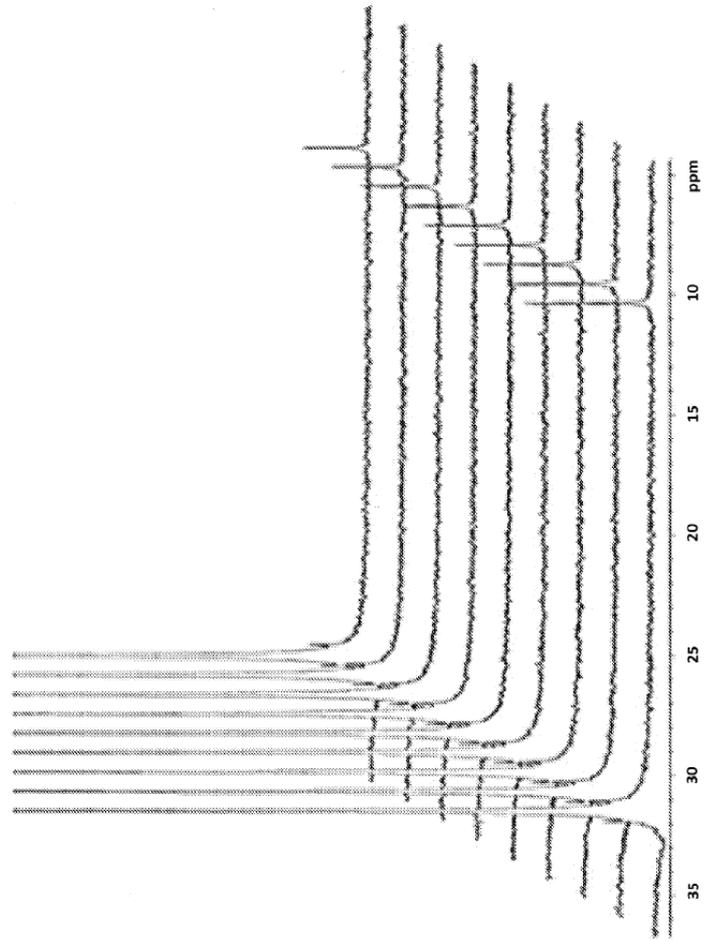


Figura 5

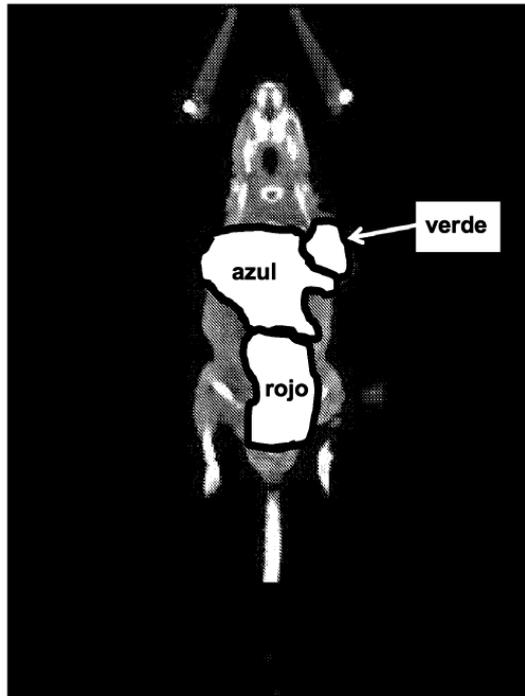


Figura 6