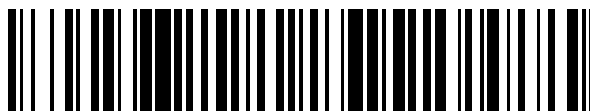


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 732 060**

51 Int. Cl.:

A61K 51/00 (2006.01)

A61M 36/14 (2006.01)

C07D 255/02 (2006.01)

C07D 257/02 (2006.01)

C07F 5/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.08.2012 PCT/US2012/049644**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.02.2013 WO13022797**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2012 E 12822647 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2019 EP 2739316**

54 Título: **Inhibidores radiomarcados del antígeno de membrana específico de la próstata**

30 Prioridad:

05.08.2011 US 201161515674 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.11.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BABICH, JOHN, W.;
ZIMMERMAN, CRAIG;
JOYAL, JOHN, L. y
LU, GENLIANG**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 732 060 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 radiomarcados del antígeno de membrana específico de la próstata

Campo técnico

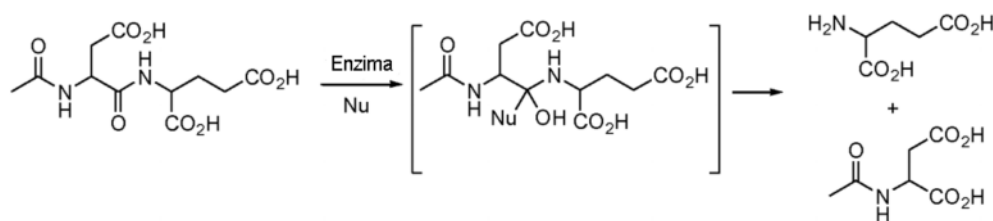
5 [0001] La presente tecnología generalmente se refiere al campo de los radiofármacos y su uso en medicina nuclear como trazadores, agentes de imagenología y para el tratamiento de varios estados patológicos.

Antecedentes

10 [0002] Es bien conocido que los tumores pueden expresar proteínas únicas asociadas a su fenotipo maligno o pueden sobreexpresar proteínas constitutivas normales en un número superior que las células normales. La expresión de enfermedades evaluando la identidad fenotípica y la composición bioquímica y la actividad del tumor. Las moléculas radiactivas que se unen selectivamente a proteínas superficiales específicas de las células tumorales proporcionan una vía atractiva para la imagenología y el tratamiento de tumores bajo condiciones no invasivas. En particular, los presentes inventores han descubierto que los ligandos radiomarcados con la proteína del antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA), a menudo sobreexpresada en muchas células cancerosas, proporcionan una vía atractiva para la imagenología no invasiva y la dirección selectiva contra las células cancerosas.

20 [0003] Al menos 1 millón de hombres padecen de cáncer de próstata y se estima que la enfermedad afectará a uno de cada seis hombres en EE.UU. con edades de entre 60 y 80. Hay más de 300.000 casos nuevos de cáncer de próstata diagnosticados cada año. El cáncer de próstata afectará a uno de cada seis hombres en los Estados Unidos, y la mortalidad de la enfermedad es la segunda solo después del cáncer de pulmón. Actualmente se gasta un estimado de 2 mil millones \$ a nivel mundial en cirugía, radiación, terapia farmacológica y tratamientos mínimamente invasivos, 1 mil millones \$ del gasto en los EE.UU. Actualmente no hay ninguna terapia eficaz para el cáncer de próstata recurrente metastásico independiente de andrógenos. Se necesitan nuevos agentes que posibiliten la visualización rápida del cáncer de próstata y la dirección específica para permitir la radioterapia presente.

25 [0004] La dipeptidasa ácida con enlace alfa N-acetilada (NAALADasa), también conocida como glutamato carboxipeptidasa II (GCP II), es una neuropeptidasa que escinde el N-acetilaspártido-glutamato (NAAG) a N-acetilaspártato y glutamato en el sistema nervioso, véase a continuación, donde se representa la escisión hidrolítica de NAAG por la NAALDasa a través del producto intermedio tetraédrico. La enzima es una proteína tipo II de la clase cocatalítica de las metalopeptidasas que contiene dos átomos de zinc en el sitio activo.



30 [0005] Independiente de su caracterización en el sistema nervioso, se observó que una forma de la NAALADasa se expresa a altos niveles en adenocarcinomas prostáticos humanos y se denominó el antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA). El gen de NAALADasa/PSMA se conoce por producir múltiples formas de empalme de ARNm y, en base a las pruebas inmunohistoquímicas precedentes, se ha supuesto que el cerebro humano y la próstata expresan diferentes isoformas de la enzima.

35 [0006] El antígeno humano de membrana específico de la próstata (PSMA), también conocido como folato hidrolasa I (FOLH1), es una glicoproteína transmembranaria de tipo II con 750 aminoácidos que se expresa principalmente en el epitelio de próstata humano normal, pero está sobreexpresado en el cáncer de próstata, incluida la enfermedad metastásica. El PSMA es una exopeptidasa única con reactividad hacia los folatos poli-gamma-glutamados, capaz de eliminar consecutivamente los extremos de poli-gamma-glutamilo. Ya que el PSMA está expresado por prácticamente todos los cánceres de próstata y su expresión está más aumentada en los carcinomas metastásicos poco diferenciados y refractarios a hormonas, es una diana muy atractiva para los tratamientos y la imagenología de la próstata. Los

ligandos en desarrollo que interactúan con el PSMA y llevan radionúclidos apropiados pueden proporcionar una opción de dirección prometedora y novedosa para la detección, el tratamiento y la gestión del cáncer de próstata.

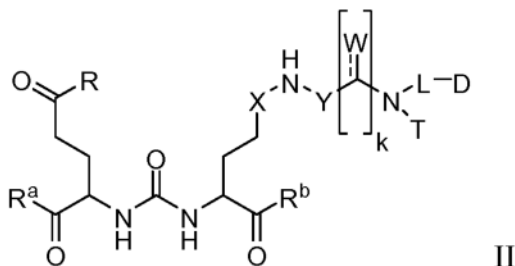
[0007] La forma radioinmunoconjugada del anticuerpo monoclonal anti-PSMA (mAb) 7E11, conocida como PROSTASCINT scan, se está usando actualmente para diagnosticar la metástasis y la recurrencia del cáncer de próstata. Más recientemente, se han desarrollado anticuerpos monoclonales que se unen con el dominio extracelular del PSMA y se han radiomarcado y se ha observado que se acumulan en los modelos de tumor de próstata positivos en PSMA en animales. Sin embargo, el diagnóstico y la detección de tumores usando anticuerpos monoclonales han estado limitados por la baja permeabilidad del anticuerpo monoclonal en los tumores sólidos. La detección tumoral usando compuestos radiofarmacéuticos de bajo peso molecular, por lo tanto, es prometedora y está siendo explorada como posibles alternativas diagnósticas y radiofarmacéuticas a los radioinmunoconjugados de anticuerpos monoclonales.

[0008] La dirección selectiva contra las células cancerosas con radiofármacos, ya sea con fines imagenológicos o terapéuticos, supone un desafío. Se conocen una variedad de radionúclidos por ser útiles para la radioimagenología o radioterapia cancerosa, incluyendo ^{111}In , ^{90}Y , ^{68}Ga , ^{177}Lu , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{123}I y ^{131}I . Recientemente se ha demostrado que algunos compuestos con un elemento de reconocimiento de un glutamato-urea-glutamato (GUG) o una glutamato-urea-lisina (GUL) unido a un conjugado de radionúclido-ligando presentan una alta afinidad por el PSMA. De manera importante, los presentes inventores descubrieron que la avidez del conjugado GUL-radionúclido y el conjugado GUG-radionúclido depende al menos en parte de la naturaleza y el tamaño del conector o separador que une la fracción GUL o GUG al grupo de radionúclido. La presente invención se centra en la exploración de la relación entre la afinidad de unión y la longitud del conector, así como la relación entre la afinidad de unión y la naturaleza química del grupo de unión, así como en la síntesis, la caracterización y los métodos para usar los conjugados GUL-radionúclido y GUG-radionúclido de la invención para el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades.

Resumen

[0009] Se describen compuestos con las fórmulas I o II, o sus complejos metálicos. Además, se describen métodos para usar composiciones farmacéuticamente aceptables de los compuestos y/o complejos metálicos de las fórmulas I o II para obtener imágenes radiográficas de una o más regiones de un paciente.

[0010] Se describe un compuesto representado por la fórmula II.



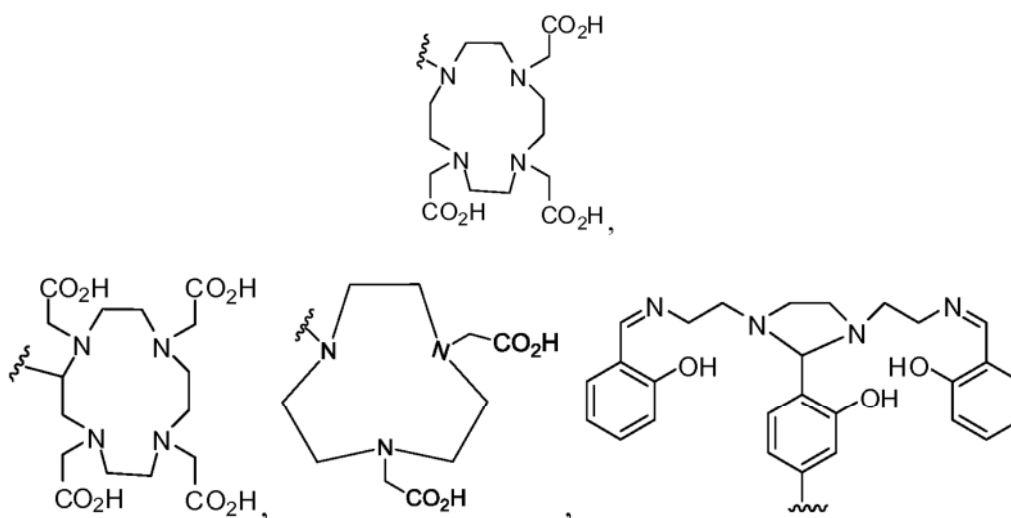
[0011] En la fórmula II, X e Y es cada una independientemente $(\text{CHR}^1)_m$ o $\text{C}(\text{O})$, el sustituyente W es H, O, $-(\text{CHR}^1)_m$, $(\text{CH}_2)_p$ o $-(\text{CH}_2)_p\text{-U}$ y ----- representa la opción de tener un doble enlace. El grupo L es $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ alquileo, $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}(\text{Z})_d)\text{-NH}]_s\text{NR}^2\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{CHR}^1)-(\text{CH}_2)_p\text{-U}$, $-(\text{C}_5\text{-C}_{14})$ aril- $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ alquileo, R^7 -bencileno, $-(\text{C}_5\text{-C}_{14})$ heteroaril- $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ alquileo, $-\text{C}(\text{O})[(\text{CH}_2)_p\text{-V}]_n-(\text{CH}_2)_q\text{-C}(\text{O})\text{-U}$, $[\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{Z})_d\text{-NH}]_t\text{-C}(\text{O})-(\text{CHR}^1)_m-(\text{CH}_2)_p\text{-[U]}_r$, $-\text{C}(\text{S})\text{-NH}$ -bencileno, $-\text{C}(\text{O})\text{-NH}$ -bencileno, $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}(\text{Z})_d)\text{-NH}]_s$ -bencileno- o $-(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ alquileo- NR^4R^5 .

[0012] En la fórmula II, T es H, $-(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ alquileo, $\text{RC}(\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ alquileo $\text{NR}^2\text{R}^3-(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ alquileo, $-(\text{C}_5\text{-C}_{14})$ heteroaril- $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ alquileo, $-(\text{C}_5\text{-C}_{14})$ aril- $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ alquileo o $\text{R}^6-(\text{C}_5\text{-C}_{14})$ heteroarileno- $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ alquilideno, donde U es $-\text{OR}$, $-\text{COR}$, $-(\text{C}_5\text{-C}_{14})$ arileno o $-\text{NR}^4\text{R}^5$. V, en la fórmula II, es $-\text{NH}-$, $-\text{NR}^2-$ o $-\text{NR}^2\text{R}^3$, mientras que Z es $-(\text{CH}_2)_p\text{-COOH}$, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_5\text{-C}_{14})$ arilo o $-(\text{CH}_2)_p\text{-NR}^2\text{R}^3$.

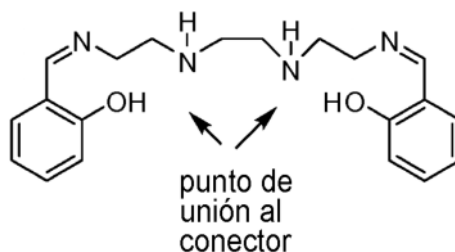
[0013] R, R^a y R^b en la fórmula II puede ser cada uno independientemente $-\text{H}$, $-\text{OH}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ alquilo, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ alquilo, $-\text{NHR}^2$ o $-\text{NR}^2\text{R}^3$; R^1 y R^m son cada uno independientemente $-\text{H}$, $-\text{NH}_2$ o $-(\text{CH}_2)_p\text{-U}$; y R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son cada uno independientemente H, enlace, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ alquileo, F, Cl, Br, I, C(O), C(S), $-\text{C}(\text{S})\text{-NH}$ -bencil-, $-\text{C}(\text{O})\text{-NH}$ -bencil-, $-\text{C}(\text{O})-$

(C₁-C₁₀)alquileo, -(CH₂)_n-NR⁴, -(CH₂)_p-NH-C(O)-(CH₂)_p-, -(CH₂-CH₂)_t-NH-C(O)-(CH₂)_p-, -(CH₂)_p-COR, -(CH₂)_p-C(O)NH-C[(CH₂)_p-COR]₃, -C[(CH₂)_p-COR]₃ o -(CH₂)_p-(C₅-C₁₄)heteroarilo. En la fórmula II, R⁷ puede ser -O(CH₂)_p-(C₅-C₁₄)heteroaril-(CH₂)_p-U, y D es un quelante seleccionado de

5



o

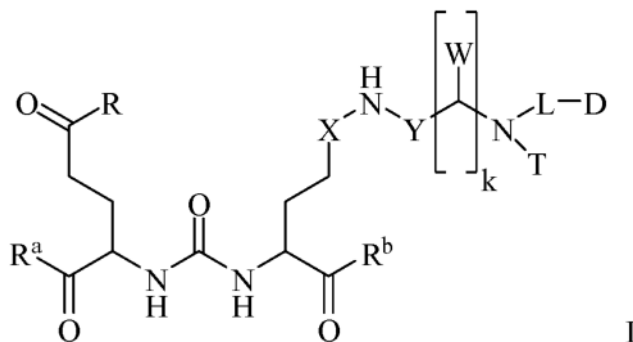


10 [0014] En la fórmula II, los subíndices d, j, k, m, n, p, q, r, s, t y v son cada uno independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10; y para compuestos conforme a esta fórmula el arilo, arilalquileo, bencilo, heteroarilo o cicloalquilo se sustituye opcionalmente por 1, 2 o 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -(C₁-C₁₀)alquilo, halógeno, -(C₁-C₁₀)haloalquilo, -(C₁-C₁₀) aminoalquilo, -(C₁-C₁₀)hidroxialquilo, -(CH₂)_p-C(O)-U y -(C₃-C₈)cicloalquilo.

[0015] La fórmula II está sujeta a la condición de que, cuando W es -(CH₂)₅-, L no es -C(O)CH₂-; o cuando W es -CH(NH₂)-(CH₂)₄-, L no es -C(O)CH₂-.

15 [0016] También se describen los complejos metálicos de cualquiera de los compuestos de fórmula II. Específicamente se describen los complejos de radionúclidos de los compuestos de fórmula II. Los radionúclidos ilustrativos son fracciones seleccionadas del grupo que consiste en ¹¹¹In, ⁹⁰Y, ⁶⁸Ga, ⁶⁴Cu, ¹⁵³Gd, ¹⁵⁵Gd, ¹⁵⁷Gd, Fe y ¹⁷⁷Lu.

[0017] Además, se describe un compuesto de fórmula I o una sal, un éster o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



I

[0018] En el compuesto de fórmula I, X e Y son cada uno independientemente $(\text{CHR}^1)_m$ o C(O) y el sustituyente W es H o $-(\text{CH}_2)_p\text{-U}$.

5 [0019] El sustituyente L en la fórmula I es $-\text{C(O)}-(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{alquileo}$, $-\text{[C(O)}-(\text{CH}(\text{Z})_d\text{-NH)]}_j\text{NR}^2\text{R}^3$, $-\text{C(O)}-(\text{CHR}^1)-(\text{CH}_2)_p\text{-U}$, $-(\text{C}_5\text{-C}_{14})\text{aril}-(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{alquileo}$, $\text{R}^6\text{O-bencileno}$, $-(\text{C}_5\text{-C}_{14})\text{heteroaril}-(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{alquileo}$, $-\text{C(O)}-[(\text{CH}_2)_p\text{-V}]_n-(\text{CH}_2)_q\text{-C(O)-U}$ o $[\text{C(O)}-\text{CH}(\text{Z})_d\text{-NH}]_f-\text{C(O)}-(\text{CHR}^1)_m-(\text{CH}_2)_p\text{-U}$.

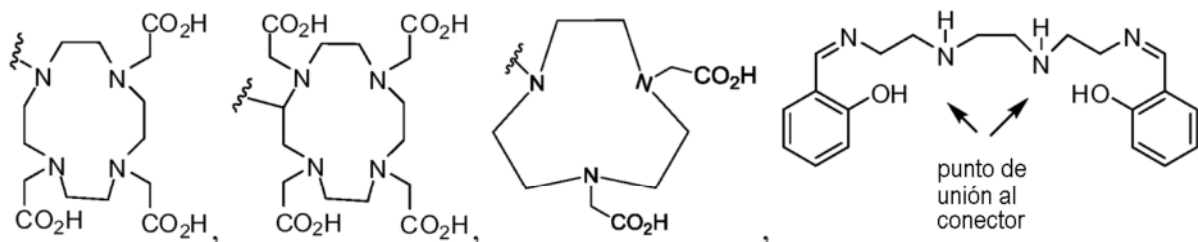
[0020] Para los compuestos de fórmula I, el sustituyente T es H, $-(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{alquileo}$, $\text{RC(O)}-(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{alquileo}$, NR^2R^3 , $-(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{alquileo}$, $-(\text{C}_5\text{-C}_{14})\text{heteroaril}-(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{alquileo}$ o $-(\text{C}_5\text{-C}_{14})\text{aril}-(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{alquileo}$.

10 [0021] Para los compuestos según la fórmula I, el sustituyente U es $-\text{OH}$, $-\text{OR}$, $-\text{COOR}$ o $-\text{NR}^4\text{R}^5$. V es $-\text{NH-}$, $-\text{NR}^2\text{-}$ o $-\text{NR}^2\text{R}^3$ y Z es $-(\text{CH}_2)_p\text{-COOH}$ o $-(\text{CH}_2)_p\text{-NR}^2\text{R}^3$; R es $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{alquilo}$ o NHR^2 .

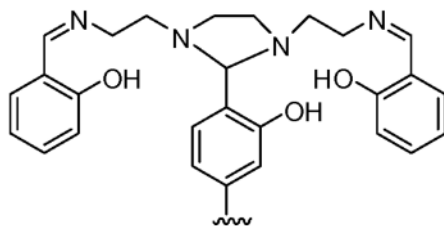
15 [0022] En la fórmula I, R^1 es hidrógeno o un grupo amino $(-\text{NH}_2)$, mientras que R, R^a y R^b son cada uno independientemente $-\text{H}$, $-\text{OH}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{alquilo}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{alquilo}$ o NHR^2 . Para los compuestos de fórmula I, los sustituyentes R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son cada uno independientemente H, enlace, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{alquileo}$, F, Cl, Br, I, C(O) , C(S) , $-\text{C(S)-NH-bencil-}$, $-\text{C(O)-NH-bencil-}$, $-\text{C(O)}-(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{alquileo}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{-NH-C(O)-}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{-}$, $-(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_f\text{-NH-C(O)-}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{-}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{-COR}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{-C(O)NH-C}[(\text{CH}_2)_p\text{-COR}]_3$, $-\text{C}[(\text{CH}_2)_p\text{-COR}]_3$ o $-(\text{CH}_2)_p\text{-(C}_5\text{-C}_{14})\text{heteroarilo}$.

[0023] Cuando L es $\text{R}^6\text{O-bencileno}$, R^6 es $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{-(C}_5\text{-C}_{14})\text{heteroaril}-(\text{CH}_2)_p\text{-U}$.

20 [0024] El quelante D incluye cualquier fracción lineal, ramificada, cíclica o alicíclica, alifática de poliaza/ácido policarboxílico que sea capaz de formar un complejo metálico con un radionúclido. En algunos compuestos, D incluye, pero no de forma no limitativa:



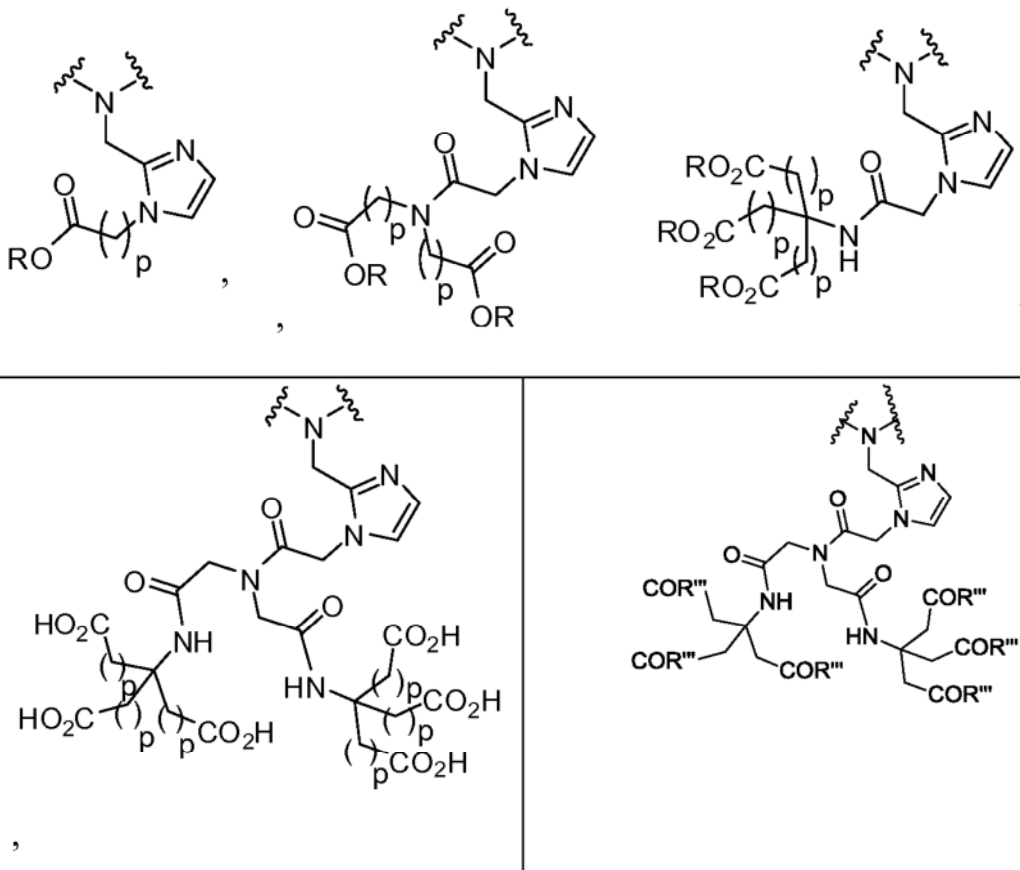
o



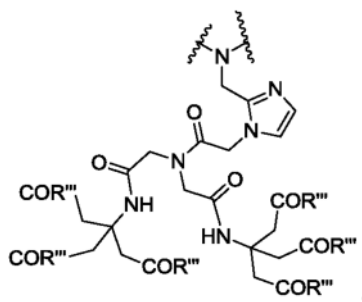
[0025] Los subíndices d, j, k, m, n, p y t son números enteros y son cada uno independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

[0026] Para los compuestos de fórmula I, cualquier arilo, heteroarilo o cicloalquilo, se sustituyen opcionalmente por 1, 2 o 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-(C_1-C_{10})$ alquilo, $-(C_1-C_{10})$ haloalquilo, $-(C_1-C_{10})$ aminoalquilo, $-(C_1-C_{10})$ hidroxialquilo, $-(CH_2)_p-C(O)-U$ y $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo con la condición de que cuando W es $-(CH_2)_5-$ o $-CH(NH_2)-(CH_2)_4-$, L no es un grupo $-C(O)CH_2-$.

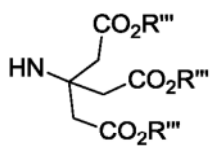
[0027] En determinados compuestos, el sustituyente T se selecciona de



10 [0028] Cuando T es



cada R''' es independientemente



5 También se describen los compuestos de fórmula I que formaron complejos con un radionúclido. El radionúclido puede incluir, por ejemplo, ^{111}In , ^{90}Y , ^{68}Ga , ^{64}Cu , ^{177}Lu , ^{153}Gd , ^{155}Gd , ^{157}Gd o Fe.

[0029] Para los compuestos de fórmula I que no forman complejos con un radionúclido, los grupos $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ libres del quelante se pueden esterificar para formar un profármaco. Los profármacos ilustrativos incluyen sin limitación, ésteres formados usando alcoholes ($\text{C}_1 - \text{C}_{10}$) de cadena lineal o ramificada, por ejemplo, ésteres etílicos, ésteres propílicos, ésteres isopropílicos y ésteres butílicos.

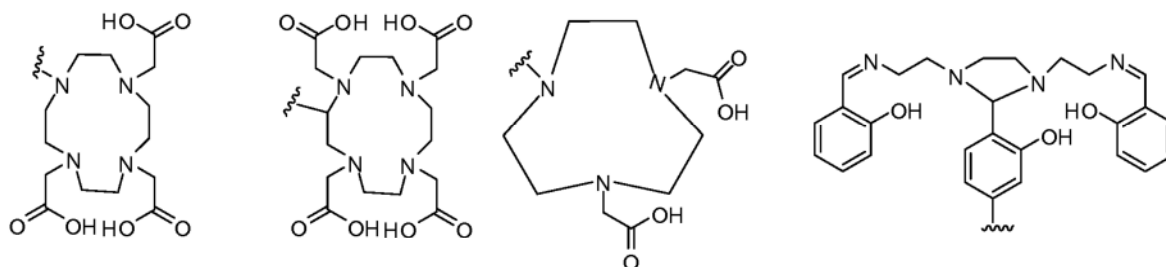
10 Los compuestos y los complejos de radionúclidos de los compuestos de fórmula I y sus formulaciones farmacéuticas son útiles para tratar las enfermedades proliferativas celulares, por ejemplo, el cáncer de próstata.

[0030] Además, se describe una fórmula farmacéutica, incluyendo el compuesto de fórmula I, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

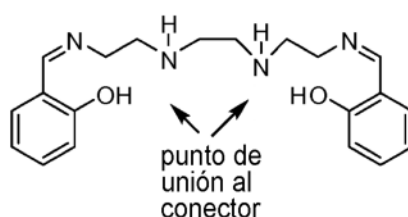
15 [0031] Además, se describe un método para obtener una imagen radiográfica de una o más regiones de un paciente administrando al paciente una cantidad eficaz de un complejo metálico de un compuesto de fórmula I, o una sal, éster o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y registrando una imagen de la una o más regiones del paciente. El método puede ser adecuado para obtener una imagen radiográfica de uno o más tejidos que expresa(n) el antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA) poniendo en contacto el uno o más tejidos que expresa(n) el PSMA con un complejo metálico que comprende un radionúclido y un compuesto de fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y registrando una imagen radiográfica del uno o más tejidos. La metodología descrita se puede usar para obtener imágenes de tejidos tales como tejido de bazo, tejido de riñón o tejido tumoral con expresión de PSMA.

20 [0032] También se describe un método para obtener una imagen radiográfica de una o más regiones de un paciente administrando al paciente un compuesto que incluye un primer grupo terminal con una fracción GUL o GUG, un segundo extremo con una fracción quelante formando un complejo con un radionúclido, y un conector que conecta el primer grupo terminal al segundo grupo terminal, donde el conector comprende al menos dos fracciones de carboxilo, cada una con una fórmula $-\text{CO}_2\text{J}$, en la que cada J puede ser igual o diferente y se selecciona independientemente de H, alquilo inferior y una sal orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable; y registrando una imagen radiográfica de una o más regiones del paciente.

30 [0033] Los ejemplos de fracciones quelantes incluyen sin limitación los grupos



o



5 [0034] El conector puede comprender al menos tres fracciones de carboxilo, al menos cuatro fracciones de carboxilo o al menos cinco fracciones de carboxilo.

Breve descripción de los dibujos

[0035]

10 La Figura 1A ilustra la biodistribución tisular del complejo de ^{177}Lu de (11S,16S,20S)-11-(2-carboxietil)-10,13,18-trioxo-1-((4-((1,4,7,10-tetraquis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1-tioxo-2,9,12,17,19-pentaazadocosano-16,20,22-tricarboxilato en ratones xenoimplantados con LNCaP.

La Figura 1B ilustra la biodistribución tisular del complejo de ^{177}Lu de ácido (10S,17S,21S)-10-(naftalen-2-ilmetil)-8,11,19-trioxo-1-((4-((1,4,7,10-tetraquis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1-tioxo-2,9,12,18,20-pentaazatricosano-17,21,23-tricarboxílico en ratones xenoimplantados con LNCaP.

15 La Figura 2 es un gráfico de la biodistribución tisular de un análogo ^{111}In del compuesto del ejemplo 3, en ratones xenoimplantados con LNCaP.

Descripción detallada

20 [0036] Hay dos categorías de radiofármacos: (i) aquellos con una distribución biológica determinada estrictamente por el flujo sanguíneo, o perfusión, y sistemas selectivos de alta capacidad tales como la filtración glomerular, la fagocitosis, el aclaramiento de los hepatocitos y la absorción ósea y (ii) aquellos con una distribución determinada por interacciones específicas enzimáticas o de unión al receptor, que son sitios de baja capacidad. Los radiofármacos pertenecen a la segunda categoría y se sintetizan conjugando el complejo de coordinación del radionúclido a una molécula biológicamente activa selectiva para una proteína particular o receptor de interés.

25 [0037] Mientras que se pueden usar una variedad de moléculas biológicamente activas (MBA) como portadores, las moléculas pequeñas y los péptidos pequeños tienen ventajas sobre los anticuerpos o las proteínas. Por ejemplo, las moléculas pequeñas y los péptidos pequeños presentan una difusión mejorada, un aclaramiento sanguíneo más rápido y una menor radiación de fondo. Estos portadores permiten la síntesis simple de análogos de una manera de alto rendimiento. Adicionalmente, los péptidos pequeños se pueden convertir fácilmente en miméticos peptídicos o análogos moleculares pequeños que tienen una estabilidad aumentada y una afinidad mejorada por la enzima o el receptor diana.

30 [0038] Aquí, se describen la síntesis y los métodos para usar complejos de indio, iterbio, galio, cobre y lutecio, gadolinio y hierro de compuestos de fórmula I o compuestos fórmula II selectivos para el PSMA como radiofármacos novedosos para el tratamiento y la imagenología de células cancerosas. Específicamente, los compuestos y sus complejos de

radionúclidos son adecuados para dirigirse contra el carcinoma de la próstata. Resulta importante notar que cualquier tipo de radionúclido se puede usar siempre que una fracción quelante de metales apropiada esté disponible para formar un complejo con un tipo particular de radionúclido.

[0039] Los compuestos presentan una alta afinidad por el PSMA expresado en la superficie de las células de cáncer de próstata. La especificidad de los compuestos de fórmula I por el PSMA se debe al motivo de reconocimiento de glutamato-urea-glutamato (GUG) o glutamato-urea-lisina (GUL), mientras que la afinidad está relacionada con la naturaleza y el tamaño de un grupo conector o separador que conjuga la fracción GUL o GUG con un quelante de radionúclidos.

[0040] Los términos "conector", "separador", "grupo conector" o "grupo separador" se usan de forma intercambiable en este documento y se refieren a un grupo que abarca la distancia entre otros dos grupos identificados, o que los "separa". El conector o el separador puede ser un enlace, un grupo orgánico o un grupo o átomo inorgánico. En algunos compuestos, el conector o separador es un grupo (C₁-C₁₅)alquileo, (C₂-C₁₅)alquenileno o (C₂-C₁₅)alquinileno opcionalmente sustituido. Los grupos de sustituyentes ilustrativos incluyen sin limitación grupos carboxilo, carboxilato, grupos hidroxilo y grupos amino (NR²R³). En otros compuestos, el conector o separador es una fracción (C₁-C₁₅)poliol, por ejemplo, polietilenglicol (PEG). En otros compuestos, el conector o separador incluye una estructura de cualesquiera dos o más grupos de alquilo, nitrógeno, carbonilo y oxígeno. Tales grupos conectores o separadores se ilustran en todos los ejemplos, aunque los ejemplos son solo ilustrativos de los muchos tipos de conectores/espaciadores que pueden usarse.

[0041] Sin adscribirse a ninguna teoría particular, no obstante, los presentes inventores creen que los grupos funcionales hidrofílicos o polares en el separador o colgantes de la fracción separadora son responsables de aumentar la afinidad por el PSMA de un compuesto según la presente invención. También es un objeto de la presente invención proporcionar metodologías sintéticas que proporcionen acceso a una clase de compuestos de fórmula I con niveles variables de funcionalidad de una manera rápida accesible sintéticamente.

Definiciones

[0042] Por conveniencia, determinados términos empleados en la presente y en las reivindicaciones anexas se definen aquí.

[0043] Como se utiliza en la presente, "aproximadamente" se entenderá por personas expertas en la materia y variará hasta cierto punto en función del contexto en el que se usa. Si hay usos del término que no están claros para las personas expertas en la materia, dado el contexto donde se usa, "aproximadamente" significará hasta más o menos el 10% del término particular.

[0044] Las formas de realización, ilustrativamente descritas en la presente, pueden practicarse adecuadamente en ausencia de cualquier elemento o elementos, limitación o limitaciones, no específicamente descritos en la presente. Así, por ejemplo, los términos "que comprende(n)", "que incluye(n)" "que contiene(n)", etc. deben leerse ampliamente y sin limitación. Adicionalmente, los términos y las expresiones empleados en la presente se han usado como términos de descripción y no de limitación, y no hay intención con el uso de tales términos y expresiones de excluir cualquier equivalente de las características mostradas y descritas o partes de las mismas, sino que se reconoce que son posibles varias modificaciones dentro del alcance de la tecnología reivindicada. Adicionalmente, la frase "que consiste(n) esencialmente en" se entenderá que incluye aquellos elementos específicamente enumerados y aquellos elementos adicionales que no afectan materialmente las características básicas y novedosas de la tecnología reivindicada. La frase "que consiste(n) en" excluye cualquier elemento no especificado.

[0045] El uso de los términos "un" y "una" y "el/la/los/las" y referentes similares en el contexto de la descripción de los elementos (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) deben interpretarse para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en la presente o se contradiga claramente por el contexto.

[0046] Los términos "grupo lipofílico" y "fracción lipofílica" como se utilizan en la presente se refieren a un grupo, fracción o sustituyente que tiene una mayor afinidad por ambientes no polares o no acuosos frente a ambientes polares o acuosos. Por ejemplo, el diccionario en línea de Merriam Webster define "lipofílico" como "que tiene una afinidad por los lípidos (como las grasas)". Las fracciones lipofílicas ilustrativas incluyen los radicales hidrocarbonados alifáticos, por ejemplo, radicales alquilo, radicales hidrocarbonados aromáticos y radicales acilo de cadena larga; todos ellos tienen una lipofilicidad en aumento a medida que aumenta el número de carbonos constitutivos. En general, la adición de una

fracción lipofílica a un compuesto particular aumentará la afinidad del compuesto por el octanol en el protocolo estándar de determinación del coeficiente de reparto de octanol/agua; este protocolo se puede usar para medir la hidrofobicidad (lipofilicidad) y la hidrofiliicidad relativas de un compuesto.

[0047] Los términos "base de Lewis" y "básicas de Lewis" se refieren a una fracción química capaz de donar un par de electrones bajo determinadas condiciones de reacción. Puede ser posible caracterizar una base de Lewis como que dona un único electrón en determinados complejos, en función de la identidad de la base de Lewis y el ion metálico, pero para la mayoría de fines, sin embargo, una base de Lewis se entiende mejor como un donante de dos electrones. Los ejemplos de fracciones básicas de Lewis incluyen compuestos no cargados tales como alcoholes, tioles y aminas, y fracciones cargadas tales como alcóxidos, tiolatos, carbaniones y una variedad de otros aniones orgánicos. En determinados ejemplos, una base de Lewis puede consistir en un único átomo, tal como el óxido (O_2). En determinadas circunstancias menos comunes, un ligando o una base de Lewis puede estar cargada positivamente. Una base de Lewis, cuando está coordinada con un ion metálico, se denomina a menudo como un ligando.

[0048] El término "ligando" se refiere a una especie que interactúa de alguna forma con otra especie. En un ejemplo, un ligando puede ser una base de Lewis que es capaz de formar un enlace coordinado con un ácido de Lewis. En otros ejemplos, un ligando es una especie, a menudo orgánica, que forma un enlace coordinado con un ion metálico. Los ligandos, cuando están coordinados con un ion metálico, pueden tener una variedad de modos de unión conocidos por las personas expertas en la técnica, que incluyen, por ejemplo, terminal (es decir, unido a un único ion metálico) y por formación de puentes (es decir, un átomo de la base de Lewis unido a más de un ion metálico).

[0049] El término "agente quelante" se refiere a una molécula, a menudo una orgánica, y a menudo una base de Lewis, que tiene dos o más pares de electrones no compartidos disponibles para la donación a un ion metálico. El ion metálico está coordinado normalmente mediante dos o más pares de electrones al agente quelante. Los términos, "agente quelante bidentado", "agente quelante tridentado" y "agente quelante tetradentado" se reconocen en la técnica y se refieren a agentes quelantes que tienen, respectivamente, dos, tres y cuatro pares de electrones fácilmente disponibles para la donación simultánea a un ion metálico coordinado por el agente quelante. Normalmente, los pares de electrones de un agente quelante forman enlaces coordinados con un único ion metálico; sin embargo, en determinados ejemplos, un agente quelante puede formar enlaces coordinados con más de un ion metálico, siendo posible una variedad de modos de unión.

[0050] El término "coordinación" se refiere a una interacción donde un donador de múltiples pares de electrones se une coordinadamente (está "coordinado") con un ion metálico.

[0051] El término radionúclido se refiere a un átomo con un núcleo inestable, que es un núcleo caracterizado por un exceso de energía disponible para ser impartida o bien a una partícula de radiación recién creada en el núcleo o a un electrón atómico. El radionúclido puede experimentar un decaimiento radiactivo y en el proceso emitir partículas subatómicas ionizantes. Ilustrativas de las partículas ionizantes subatómicas son, sin limitación, las partículas alfa (α), las partículas beta (β) y los rayos gamma (γ). Los radionúclidos ilustrativos pueden incluir, pero de forma no limitativa, ^{111}In , ^{90}Y , ^{68}Ga , ^{64}Cu , ^{177}Lu , $^{153/157/158}\text{Gd}$ o Fe. Sin embargo, el término no está limitado a estos cuatro radionúclidos.

[0052] Fmoc es una abreviatura para el grupo químico: fluorenilmetiloxycarbonilo.

[0053] Las frases "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" como se utilizan en la presente se refiere a la cantidad de un compuesto, material o composición que comprende un compuesto de la invención, u otra sustancia activa, que es eficaz para producir algún efecto terapéutico deseado en al menos una subpoblación de células en un animal con una proporción de beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. Una cantidad terapéuticamente eficaz respecto a un compuesto de la invención se refiere a la cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otros tratamientos, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o la prevención de una enfermedad. Usado en relación con un compuesto de la invención, el término puede abarcar una cantidad que mejora el tratamiento en general, reduce o evita síntomas o causas de la enfermedad, o mejora la eficacia terapéutica de o establece sinergias con otro agente terapéutico.

[0054] Como se utiliza en la presente, el término "tratar" o "tratamiento" se destina a abarcar también el diagnóstico, la profilaxis, la terapia y la curación. El paciente que recibe este tratamiento es cualquier animal que lo necesite, incluyendo primates, en particular seres humanos, y otros mamíferos tales como equinos, ganado bovino, cerdos y ovejas; y aves y animales domésticos en general.

[0055] Los términos "prevenir", "previniendo" y "prevención" se refieren a la prevención del comienzo, la recurrencia o la extensión de la enfermedad en un paciente resultante de la administración de un agente profiláctico o terapéutico.

[0056] La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance de un juicio médico sensato, adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, reacción alérgica u otro problema o complicación, correspondiente a una proporción de beneficio/riesgo razonable.

[0057] La frase "portador farmacéuticamente aceptable" como se utiliza en la presente significa una composición, vehículo o material farmacéuticamente aceptable, tal como un material de encapsulación solvente, excipiente, diluyente o de carga líquido o sólido implicado en llevar o transportar el compuesto sujeto de un órgano, o parte del cuerpo, a otro órgano, o parte del cuerpo. Cada portador debe ser "aceptable" en el sentido de que sea compatible con los otros ingredientes de la formulación y no injurioso para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa, y sus derivados, tales como acetato de celulosa, etilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semillas de algodón, aceite de alazor, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tamponadores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido alginico; (16) agua apirógena; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones con el pH tamponado; (21) poliésteres, policarbonatos y/o polianhídridos; y (22) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

[0058] Una "sal farmacéuticamente aceptable" es una sal de un ácido o una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención. Las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen, por ejemplo, sales de metales alcalinos, sales alcalinotérreas, sales amónicas, sales hidrosolubles e insolubles en agua, tales como las sales de acetato, amonato (4,4-diaminoestilbeno-2,2-disulfonato), bencenosulfonato, benzonato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, calcio, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, clavulato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexafluorofosfato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloreuro, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de N-metilglucamina, 3-hidroxi-2-naftoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato (1,1-meteno-bis-2-hidroxi-3-naftoato, einbonato), pantotenato, fosfato/difosfato, picrato, poligalacturonato, propionato, p-toluenosulfonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, suramato, tanato, tartrato, teoclorato, tosilato, trietodida y valerato. Una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. En este caso, la sal farmacéuticamente aceptable puede tener múltiples contraiones. Así, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.

[0059] Las frases "administración parenteral" y "administrado parenteralmente" como se utiliza en la presente significa modos de administración diferentes de la administración enteral y tópica, normalmente por inyección, e incluye, sin limitación, la inyección y la infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal.

[0060] Las frases "administración sistémica", "administrado sistémicamente", "administración periférica" y "administrado periféricamente" como se utiliza en la presente significan la administración de un compuesto, medicamento u otro material distinta de la administración directa en el sistema nervioso central, de manera que entra en el sistema del paciente y, así, está sujeto al metabolismo y otros procesos similares, por ejemplo, la administración subcutánea.

[0061] El término "aminoácido" se refiere a todos los compuestos, ya sean naturales o sintéticos, que incluyen tanto una funcionalidad amínica como una funcionalidad ácida, incluyendo análogos y derivados de aminoácidos. Ilustrativos de compuestos que caen dentro de este género son, sin limitación, los L-aminoácidos, D-aminoácidos, α -aminoácidos, β -aminoácidos, así como γ -aminoácidos.

[0062] Un "paciente" incluye un animal, tal como un humano, una vaca, un caballo, una oveja, un cordero, un cerdo, un pollo, un pavo, una codorniz, un gato, un perro, un ratón, una rata, un conejo o una cobaya. El animal puede ser un

mamífero tal como un no primate y un primate (por ejemplo, un mono y un humano). Un paciente puede ser un humano, tal como un adulto, un adolescente, un niño o un bebé humano.

5 [0063] El término "profármaco" se refiere a un precursor de un medicamento que es un compuesto que, tras la administración a un paciente, debe experimentar una conversión química por procesos metabólicos antes de volverse un agente farmacológico activo. Profármacos ilustrativos de compuestos conforme a la fórmula I son los ésteres y las amidas, preferiblemente los ésteres alquílicos o los ésteres de ácidos grasos.

[0064] El término "heteroátomo" se refiere a un átomo de cualquier elemento distinto del carbono o el hidrógeno. Los heteroátomos ilustrativos incluyen boro, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre y selenio.

10 [0065] En general, "sustituido" se refiere a un grupo alquilo o alquenilo, tal y como se define a continuación (por ejemplo, un grupo alquilo) donde uno o más enlaces con un átomo de hidrógeno contenido(s) en el mismo se sustituye(n) por un enlace con átomos distintos del hidrógeno o distintos del carbono. Los grupos sustituidos incluyen también grupos donde uno o más enlaces con un átomo(s) de carbono o hidrógeno se sustituye(n) por uno o más enlaces, incluyendo enlaces dobles o triples, con un heteroátomo. Así, un grupo sustituido se sustituirá por uno o más sustituyentes, a menos que se especifique lo contrario. En algunos compuestos, un grupo sustituido se sustituye por 1, 2, 3, 4, 5 o 6
15 sustituyentes. Los ejemplos de grupos sustituyentes incluyen: halógenos (es decir, F, Cl, Br y I); hidroxilos; grupos alcoxi, alquenoxi, alquinox, ariloxi, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalcoxi; carbonilos (oxo); carboxilos; ésteres; uretanos; oximas; hidroxilaminas; alcoxiaminas; aralcoxiaminas; tioles; sulfuros; sulfóxidos; sulfonas; sulfonilos; sulfonamidas; aminas; N-óxidos; hidrazinas; hidrazidas; hidrazonas; azidas; amidas; ureas; amidinas; guanidinas; enaminas; imidas; isocianatos; isotiocianatos; cianatos; tiocianatos; iminas; grupos nitro; nitrilos (es decir, CN), haloalquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo y similares.

[0066] Los grupos alquilo incluyen grupos alquilo de cadena lineal y de cadena ramificada que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, y típicamente de 1 a 10 carbonos o, en algunos compuestos, de 1 a 8, 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo de cadena lineal incluyen grupos tales como los grupos metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo y n-octilo. Los ejemplos de grupos alquilo ramificados incluyen, pero de forma no limitativa,
25 los grupos isopropilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, neopentilo, isopentilo y 2,2-dimetilpropilo. Los grupos alquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. A menos que se especifique el número de carbonos, "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo, tal como se ha definido anteriormente, pero que tiene de uno a aproximadamente diez carbonos, alternativamente de uno a aproximadamente seis átomos de carbono, en su estructura principal. Asimismo, "alquenilo inferior" y "alquino inferior" tienen longitudes de cadena similares.

30 [0067] Los términos "alquino" y "alquino sustituido" se refieren a un alquilo bivalente y un alquilo bivalente sustituido, respectivamente. Los ejemplos de alquino incluyen, sin limitación, etileno ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$). "Alquino opcionalmente sustituido" se refiere a un alquino o un alquino sustituido.

[0068] El término "alquilcarbonilo" denota un grupo $-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{alquil}-\text{C}(\text{O})$ donde uno o más metilenos del grupo alquilo C_1-C_8 se sustituye por un grupo $\text{C}(\text{O})$. Los ejemplos representativos incluyen, pero de forma no limitativa, acetilo, propionilo
35 y el grupo $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})-$.

[0069] Los términos "alquilo cíclico" o "cicloalquilo" se refieren a grupos alquilo cíclicos no aromáticos saturados o parcialmente saturados de 3 a 14 átomos de carbono y ningún heteroátomo en el anillo y con un único anillo o múltiples anillos, incluyendo los sistemas de anillos fusionados y conectados. Los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los grupos cicloalquilo o alquilo cíclico incluyen los grupos alquilo mono-, bi- o tricíclicos que tienen de
40 3 a 14 átomos de carbono en el/los anillo(s) o, en algunos compuestos, de 3 a 12, de 3 a 10, de 3 a 8, o de 3 a 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo monocíclicos ilustrativos incluyen, pero de forma no limitativa, los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los sistemas de anillos bi- y tricíclicos incluyen tanto los grupos cicloalquilo conectados como los anillos fusionados, tales como, pero de forma no limitativa, biciclo[2.1.1]hexano, adamantilo, decalinilo y similares.

45 [0070] Los grupos alquenilo incluyen grupos cicloalquilo de cadena recta y ramificada tal como se ha definido anteriormente, excepto que existe al menos un doble enlace entre dos átomos de carbono. Así, los grupos alquenilo tienen de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en algunos compuestos, de 2 a 10 átomos de carbono en otros compuestos, y de 2 a 8 átomos de carbono en otros compuestos. Los ejemplos incluyen, pero de forma no limitativa, vinilo,

alilo, $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, ciclohexenilo, ciclopentenilo, ciclohexadienilo, butadienilo, pentadienilo y hexadienilo, entre otros. Los grupos alquenilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los grupos alquenilo sustituidos representativos pueden estar monosustituidos o sustituidos más de una vez, tal como, pero de forma no limitativa, mono-, di- o trisustituidos con sustituyentes tales como los enumerados anteriormente.

[0071] El término "alquenileno" se refiere a un alqueno bivalente. Los ejemplos de alquenileno incluyen, sin limitación, el etenileno ($-\text{CH}=\text{CH}-$) y todas las formas estereoisoméricas e isoméricas conformacionales del mismo. "Alquenileno sustituido" se refiere a un alqueno bivalente sustituido. "Alquenileno opcionalmente sustituido" se refiere a alquenileno o alquenileno sustituido.

[0072] "Alquino" o "alquinilo" se refiere a un hidrocarburo insaturado de cadena lineal y ramificada con el número indicado de átomos de carbono y al menos un triple enlace. Los ejemplos de un grupo ($\text{C}_2\text{-C}_8$)alquinilo incluyen, pero de forma no limitativa, acetileno, propino, 1-butino, 2-butino, 1-pentino, 2-pentino, 1-hexino, 2-hexino, 3-hexino, 1-heptino, 2-heptino, 3-heptino, 1-octino, 2-octino, 3-octino y 4-octino. Un grupo de alquinilo puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe en la presente a continuación.

[0073] El término "alquileo" se refiere a un alquino bivalente. Los ejemplos de alquileo incluyen sin limitación, etinileno, propinileno. "Alquileo sustituido" se refiere a un alquino bivalente sustituido.

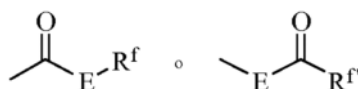
[0074] Los grupos arilo son hidrocarburos aromáticos cíclicos que no contienen heteroátomos. Los grupos arilo incluyen sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y policíclicos. Así, los grupos arilo incluyen, pero de forma no limitativa, los grupos fenilo, azuleno, heptalenilo, bifenileno, indacenilo, fluorenilo, fenantrenilo, trifenileno, pirenilo, naftacenilo, crisenilo, bifenilo, antracenilo, indenilo, indanilo, pentalenilo y naftilo. En algunos compuestos, los grupos arilo contienen 6-14 carbonos y, en otros, de 6 a 12 o incluso 6-10 átomos de carbono en las partes cíclicas de los grupos. El grupo arilo incluye tanto grupos arilo sustituidos como no sustituidos. Los grupos arilo sustituidos pueden estar monosustituidos o sustituidos más de una vez. Por ejemplo, los grupos arilo monosustituidos incluyen, pero de forma no limitativa, grupos fenilo o naftilo 2-, 3-, 4-, 5- o 6-sustituidos, que pueden estar sustituidos con grupos sustituyentes tales como los enumerados anteriormente.

[0075] Los grupos aralquilo son grupos alquilo tal como se han definido anteriormente donde un enlace de hidrógeno o carbono de un grupo alquilo se sustituye por un enlace con un grupo arilo tal como se ha definido anteriormente. En algunas formas de realización, los grupos aralquilo contienen de 7 a 20 átomos de carbono, de 7 a 14 átomos de carbono o de 7 a 10 átomos de carbono.

[0076] "Heterociclilo" o heterocicloalquilo se refieren a compuestos cíclicos no aromáticos que contienen 3 o más elementos del anillo, de los cuales uno o más átomos de carbono del ciclo se sustituyen por un heteroátomo tal como, pero de forma no limitativa, N, O y S. En algunos compuestos, los grupos heterociclilo incluyen de 3 a 20 elementos del anillo, mientras que otros grupos de este tipo tienen de 3 a 6, de 3 a 10, de 3 a 12 o de 3 a 15 elementos del anillo. Los grupos heterociclilo abarcan sistemas de anillos insaturados, saturados parcialmente y saturados, tales como, por ejemplo, los grupos imidazolilo, imidazolinilo e imidazolidinilo. Los grupos heterociclilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los grupos heterociclilo incluyen, pero de forma no limitativa, los grupos aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrofuranilo, dioxolilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, pirazolilo, pirazolinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiazolinilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piperidilo, piperacinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, oxatiano, dioxilo, ditiano, piranilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, dihidropiridilo, dihidroditiinilo, dihidroditiinilo, homopiperazinilo, quinuclidilo, indolilo, indolinilo, isoindolilo, azaindolilo (pirrolpiridilo), indazolilo, indolizino, benzotriazolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzoxazinilo, benzoditiinilo, benzoxatiinilo, benzotiazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, pirazolopiridilo, imidazopiridilo (azabenzimidazolilo), triazolopiridilo, isoxazolopiridilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinolizino, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, pteridinilo, tianaftalenilo, dihidrobenzotiazinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroindolilo, dihidrobenzodioxinilo, tetrahidroindolilo, tetrahidroindazolilo, tetrahidrobenzimidazolilo, tetrahidrobenzotriazolilo, tetrahidropirrolpiridilo, tetrahidropirazolopiridilo, tetrahidroimidazopiridilo, tetrahidrotiazolopiridilo y tetrahidroquinolinilo. Los grupos heterociclilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los grupos heterociclilo sustituidos representativos pueden estar monosustituidos o sustituidos más de una vez, tales como, pero de forma no limitativa, los grupos piridilo o morfolinilo, que están 2-, 3-, 4-, 5- o 6-sustituidos, o disustituidos con varios sustituyentes tales como los enumerados anteriormente.

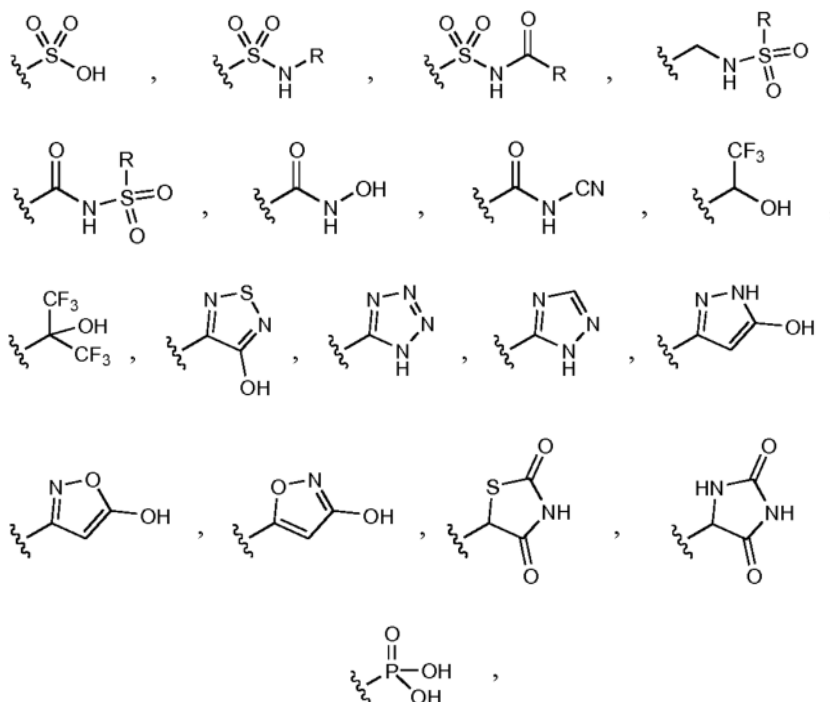
- [0077] Los grupos heteroarilo son compuestos cíclicos aromáticos que contienen 5 o más elementos del anillo, de los cuales, uno o más átomos de carbono del anillo están sustituidos con heteroátomos tales como, pero de forma no limitativa, N, O y S. Los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los grupos heteroarilo incluyen, pero de forma no limitativa, grupos tales como los grupos pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiofenilo, benzotiofenil, furanilo, benzofuranilo, indolilo, azaindolilo (pirrolopiridilo), indazolilo, benzimidazolilo, imidazopiridilo (azabencimidazolilo), pirazolopiridilo, triazolopiridilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, imidazopiridilo, isoxazolopiridilo, tianaftalenilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, quinoxalinilo y quinazolinilo.
- [0078] Los grupos alcoxi son grupos hidroxilo (-OH) donde el enlace con el átomo de hidrógeno se sustituye por un enlace con un átomo de carbono de un grupo alquilo sustituido o no sustituido tal como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de grupos alcoxi lineales incluyen, pero de forma no limitativa, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi, hexoxi y similares. Los ejemplos de grupos alcoxi ramificados incluyen, pero de forma no limitativa, isopropoxi, sec-butoxi, *tert*-butoxi, isopentoxi, isohexoxi y similares. Los ejemplos de grupos cicloalcoxi incluyen, pero de forma no limitativa, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y similares. Los grupos alcoxi pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los grupos alcoxi sustituidos representativos pueden estar sustituidos una o más veces con sustituyentes tales como los enumerados anteriormente.
- [0079] El término "carbociclo" se refiere a un anillo aromático o no aromático en el que cada átomo del anillo es un carbono.
- [0080] El término "nitro" se refiere a -NO₂; el término "halógeno" se reconoce en la técnica y se refiere a -F, -Cl, -Br o -I; el término "sulfhidrilo" se reconoce en la técnica y se refiere a -SH; el término "hidroxilo" significa -OH; y el término "sulfonilo" se reconoce en la técnica y se refiere a -SO₂-. "Haluro" designa el anión correspondiente de los halógenos, y "pseudohaluro" tiene la definición expuesta en 560 de "Advanced Inorganic Chemistry" por Cotton y Wilkinson.
- [0081] El término "amina o amino" se refiere a un grupo -NR^cR^d donde R^c y R^d se refieren cada uno independientemente a un grupo hidrógeno, (C₁-C₈)alquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo. Cuando R^c y R^d están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5-, 6- o 7- elementos. Por ejemplo, -NR^cR^d pretende incluir un anillo 1-pirrolidinilo, piridinilo o 4-morfolinilo.
- [0082] El término "amido" se reconoce en la técnica como un carbonilo aminosustituido e incluye una fracción que se puede representar por el grupo de fórmula general -C(O)NR^cR^d, donde R^c y R^d son tal como se han definido anteriormente. En algunos compuestos, la amida no incluye imidas que pueden ser inestables.
- [0083] Los términos 'nitrilo o ciano' se pueden usar de forma intercambiable y se refieren a un grupo -CN que está unido a un átomo de carbono de un anillo heteroarilo, anillo arilo y un anillo heterocicloalquilo.
- [0084] El término "aminoalquilo", se refiere a un grupo (C₁-C₁₀)alquilo donde uno o más átomos de hidrógeno en el grupo (C₁-C₁₀)alquilo se sustituye por un grupo -NR^dR^e, donde R^d y R^e pueden ser iguales o diferentes, por ejemplo, R^d y R^e se refieren cada uno independientemente a un grupo hidrógeno, (C₁-C₈)alquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, (C₁-C₈)haloalquilo y (C₁-C₁₀)hidroxialquilo. Los ejemplos de grupos aminoalquilo incluyen, pero de forma no limitativa, aminometilo, aminoetilo, 4-aminobutilo y 3-aminobutilo.
- [0085] El término "haloalcoxi", se refiere a un grupo -O-(C₁-C₈)alquilo donde uno o más átomos de hidrógeno en el grupo alquilo C₁-C₈ se sustituye por un átomo halógeno, que puede ser el mismo o diferente. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, pero de forma no limitativa, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 4-clorobutoxi, 3-bromopropiloxi, pentacloroetoxi y 1,1,1-trifluoro-2-bromo-2-cloroetoxi.
- [0086] El término "hidroxialquilo", se refiere a un grupo alquilo que tiene el número indicado de átomos de carbono, donde uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo está sustituido por un grupo -OH. Los ejemplos de grupos hidroxialquilo incluyen, pero de forma no limitativa, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH y versiones ramificadas de los mismos.
- [0087] Un "hidroxilo" o "hidroxi" se refiere a un grupo -OH.

[0088] Los términos "carboxilo" y "carboxilato" incluyen las fracciones que puedan representarse por las fórmulas generales:



donde E es un enlace o representa O o S, y R^f y R^{f'} son individualmente H, alquilo, alquenilo, arilo o una sal farmacéuticamente aceptable. Donde E es O, y R^f es tal como se ha definido anteriormente, la fracción se refiere en la presente como un grupo carboxilo, y particularmente cuando R^f es un hidrógeno, la fórmula representa un "ácido carboxílico". En general, cuando se sustituye el oxígeno mostrado expresamente por azufre, la fórmula representa un grupo "tiocarbonilo".

[0089] Aunque no esté dentro del alcance de la presente invención, el sustituyente -CO₂H, se puede sustituir por sustitutos bioisostéricos tales como:



y similares, donde R tiene la misma definición que R' y R'' tal y como se define en la presente. Véase, por ejemplo, The Practice of Medicinal Chemistry (Academic Press: Nueva York, 1996), en la página 203.

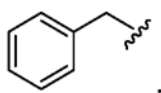
[0090] Los términos "alcoxilo" o "alcoxi" se refieren a un grupo alquilo, tal como se ha definido anteriormente, que tiene un radical de oxígeno unido al mismo. Los grupos alcoxilo representativos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, *tert*-butoxi y similares. Un "éter" es dos hidrocarburos unidos de manera covalente por un oxígeno. "Éter" abarca también poliéteres donde más de un grupo, o enlace, éter puede estar presente en un grupo dado. "Éter" abarca también éteres cíclicos y éteres de corona, donde el enlace éter está dentro de un grupo cíclico.

[0091] El término "(C₅-C₁₄)aril-(C₁-C₁₀)alquileno" se refiere a un alquileno bivalente donde uno o más átomos de hidrógeno en el grupo alquileno C₁-C₁₀ se sustituye por un grupo (C₃-C₁₄)arilo. Los ejemplos de grupos (C₃-C₁₄)aril-(C₁-C₁₀)alquileno incluyen sin limitación 1-fenilbutileno, fenil-2-butileno, 1-fenil-2-metilpropileno, fenilmetileno, fenilpropileno y naftilileno.

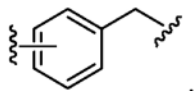
[0092] El término "(C₅-C₁₄)heteroaril-(C₁-C₁₀)alquileo" se refiere a un alquileo bivalente donde uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquileo C₁-C₁₀ se sustituye por un grupo (C₃-C₁₄)heteroarilo. Los ejemplos de los grupos (C₃-C₁₄)heteroaril-(C₁-C₁₀)alquileo incluyen sin limitación 1-piridilbutileno, quinolinil-2-butileno y 1-piridil-2-metilpropileno.

5 [0093] El término "-(C₅-C₁₄)heteroarileno-(C₁-C₁₀)alquileo-" se refiere a un alquileo bivalente donde uno o más átomos de hidrógeno en el grupo C₁-C₁₀alquileo se sustituye por un grupo (C₃-C₁₄)heteroarilo y donde uno de los hidrógenos o uno de los heteroátomos del grupo (C₃-C₁₄)heteroarilo está unido a otro grupo, por ejemplo, un grupo (C₁-C₁₀)alquilo.

[0094] Un "bencilo" es



10 mientras que el término "bencileno" denota una fracción bivalente de bencilo que se representa con la estructura siguiente



[0095] Un halógeno se refiere a cloro, bromo, flúor o yodo.

[0096] La definición de cada expresión, por ejemplo, alquilo, m, n y similares, cuando ocurre más de una vez en cualquier estructura, pretende ser independiente de su definición en otro lugar de la misma estructura.

15 [0097] Los términos triflilo, tosilo, mesilo y nonaflilo se refieren a grupos trifluorometanosulfonilo, *p*-toluenosulfonilo, metanosulfonilo y nonafluorobutanossulfonilo, respectivamente. Los términos triflato, tosilato, mesilato y nonaflato se reconocen en la técnica y se refieren a los grupos funcionales éster de trifluorometanosulfonato, éster de *p*-toluenosulfonato, éster de metanosulfonato y éster de nonafluorobutanossulfonato y las moléculas que contienen los grupos, respectivamente. Las abreviaturas Me, Et, Ph, Tf, Nf, Ts y Ms representan metilo, etilo, fenilo, trifluorometanosulfonilo, nonafluorobutanossulfonilo, *p*-toluenosulfonilo y metanosulfonilo, respectivamente. Una lista
20 más exhaustiva de las abreviaturas utilizadas por los químicos orgánicos expertos en la materia aparece en el primer número de cada volumen del Journal of Organic Chemistry; esta lista se presenta típicamente en una tabla titulada Standard List of Abbreviations.

25 [0098] Determinados compuestos contenidos en las composiciones pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. Además, los compuestos también pueden ser ópticamente activos. Los compuestos también pueden incluir isómeros *trans* y *cis*, enantiómeros *R* y *S*, diastereómeros, isómeros (*d*), isómeros (1), las mezclas racémicas de los mismos y otras mezclas de los mismos. Pueden estar presentes átomos de carbono asimétricos adicionales en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Si, por ejemplo, se desea un enantiómero particular de un compuesto, se puede preparar por síntesis asimétrica o por derivación con un auxiliar quiral, donde la mezcla
30 diastereomérica resultante se separa y el grupo auxiliar se escinde para proporcionar los enantiómeros puros deseados. Alternativamente, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, tal como un amino, o un grupo funcional ácido, tal como un carboxilo, se forman sales diastereoméricas con un ácido o base ópticamente activo apropiado, seguido de la resolución de los diastereómeros así formados por cristalización fraccionada o medios cromatográficos bien conocidos en la técnica y la recuperación posterior de los enantiómeros puros.

35 [0099] La frase "grupo protector" como se utiliza en la presente significa sustituyentes temporales que protegen un grupo funcional potencialmente reactivo de transformaciones químicas no deseadas. Los ejemplos de tales grupos protectores incluyen ésteres de ácidos carboxílicos, silléteres de alcoholes, y acetales y cetales de aldehídos y cetonas, respectivamente. El campo de la química de los grupos protectores se ha revisado (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª ed.; Wiley: Nueva York, 1999).

40 [0100] A menos que se indique lo contrario, "estereoisómero" significa un estereoisómero de un compuesto que está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Así, un compuesto estereoméricamente puro con

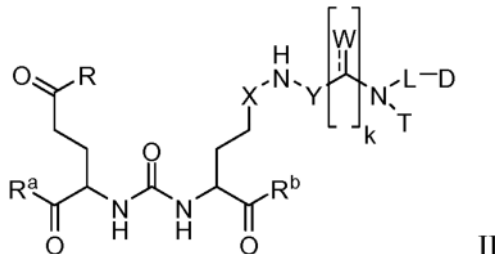
un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro con dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente un 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente un 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, por ejemplo, más de aproximadamente un 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente un 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente un 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente un 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente un 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente un 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

- 10 [0101] Si hay una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a esa estructura, entonces manda la estructura representada. Adicionalmente, si la estereoquímica de una estructura o una parte de una estructura no se indica con, por ejemplo, líneas en negrita o discontinuas, la estructura o parte de la estructura debe interpretarse como que abarca todos sus estereoisómeros.

Compuestos quelantes y su síntesis

- 15 [0102] La presente tecnología se refiere a compuestos de fórmula I y fórmula II y sus sales, ésteres o solvatos farmacéuticamente aceptables. Tanto los compuestos de fórmula I como de fórmula II son ligandos potentes para aplicaciones de radioimagenología y para aplicaciones radioterapéuticas de tejido de cáncer de próstata que expresa el PSMA. Los compuestos incluyen un primer grupo terminal y un segundo grupo terminal que se conectan usando un conector o un separador. El primer grupo terminal es un tripéptido que comprende una fracción glutámico-urea-lisina (GUL) o glutámico-urea-glutámico (GUG) (véase a continuación), mientras que el segundo grupo terminal comprende un quelante de radionúclidos.

[0103] Algunos compuestos están representados por la fórmula II.



II

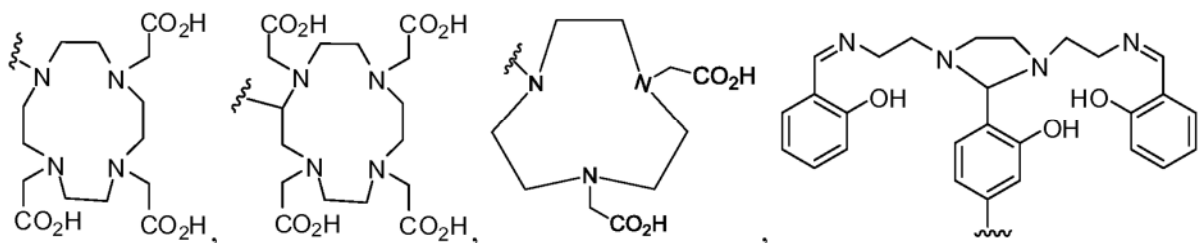
- 25 [0104] En la fórmula II, X e Y son cada uno independientemente $(\text{CHR}^1)_m$ o $\text{C}(\text{O})$, el sustituyente W es H, O, $-(\text{CHR}^1)_m-$, $(\text{CH}_2)_p-$ o $-(\text{CH}_2)_p-\text{U}$ y ----- representa la opción de tener un doble enlace. El grupo L se selecciona de $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ alquileo, $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}(\text{Z})_d)-\text{NH}_2$, NR^2R^3 , $-\text{C}(\text{O})-(\text{CHR}^1)-(\text{CH}_2)_p-\text{U}$, $-(\text{C}_5-\text{C}_{14})$ aril- $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ alquileo, R^7 -bencileno, $-(\text{C}_5-\text{C}_{14})$ heteroaril- $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ alquileo, $-\text{C}(\text{O})-[(\text{CH}_2)_p-\text{V}]_r-(\text{CH}_2)_q-\text{C}(\text{O})-\text{U}$, $[\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{Z})_d-\text{NH}]_f-\text{C}(\text{O})-(\text{CHR}^1)_m-(\text{CH}_2)_p-\text{U}$, $-\text{C}(\text{S})-\text{NH}$ -bencileno, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}$ -bencileno, $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}(\text{Z})_d)-\text{NH}_2$ -bencileno o $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ alquileo- NR^4R^5 .

- 30 [0105] En la fórmula II, T se selecciona del grupo que consiste en H, $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ alquileo, $\text{RC}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ alquileo, NR^2R^3 , $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ alquileo, $-(\text{C}_5-\text{C}_{14})$ heteroaril- $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ alquileo, $-(\text{C}_5-\text{C}_{14})$ aril- $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ alquileo y $\text{R}^6-(\text{C}_5-\text{C}_{14})$ heteroarileno- $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ alquilideno, donde U se selecciona del grupo que consiste en $-\text{OR}$, $-\text{COR}$, $-(\text{C}_5-\text{C}_{14})$ arileno y $-\text{NR}^4\text{R}^5$.

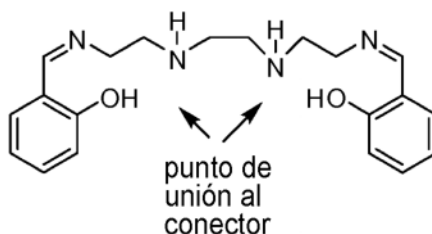
[0106] El sustituyente V se selecciona del grupo que consiste en $-\text{NH}-$, $-\text{NR}^2-$ y $-\text{NR}^2\text{R}^3$, mientras que el grupo Z puede ser $-(\text{CH}_2)_p-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_5-\text{C}_{14})$ arilo o $-(\text{CH}_2)_p-\text{NR}^2\text{R}^3$.

- 35 [0107] R, R^a y R^b en los compuestos de fórmula II pueden cada uno ser independientemente H, $-\text{OH}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ alquilo, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ alquilo, $-\text{NHR}^2$ o $-\text{NR}^2\text{R}^3$. Los sustituyentes R^1 y R^m son cada uno independientemente H, $-\text{NH}_2$ o $-(\text{CH}_2)_p-\text{U}$ y los grupos R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son cada uno independientemente H, enlace, $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ alquileo, F, Cl, Br, I, C(O), C(S), $-\text{C}(\text{S})-\text{NH}$ -bencil-, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}$ -bencil-, $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ alquileo, $-(\text{CH}_2)_p-\text{NR}^4$, $-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_p-$, $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2)_f-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_p-$, $-(\text{CH}_2)_p-\text{COR}$, $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{C}[(\text{CH}_2)_p-\text{COR}]_3$, $-\text{C}[(\text{CH}_2)_p-\text{COR}]_3$ o $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_5-\text{C}_{14})$ heteroarilo y R^7 en la fórmula II es $-\text{O}(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_5-\text{C}_{14})$ heteroaril- $(\text{CH}_2)_p-\text{U}$.

[0108] Para formar complejos, la fórmula II proporciona un grupo quelante D que puede interactuar y formar complejos con radionúclidos. Ilustrativos de tales quelantes son los compuestos seleccionados de



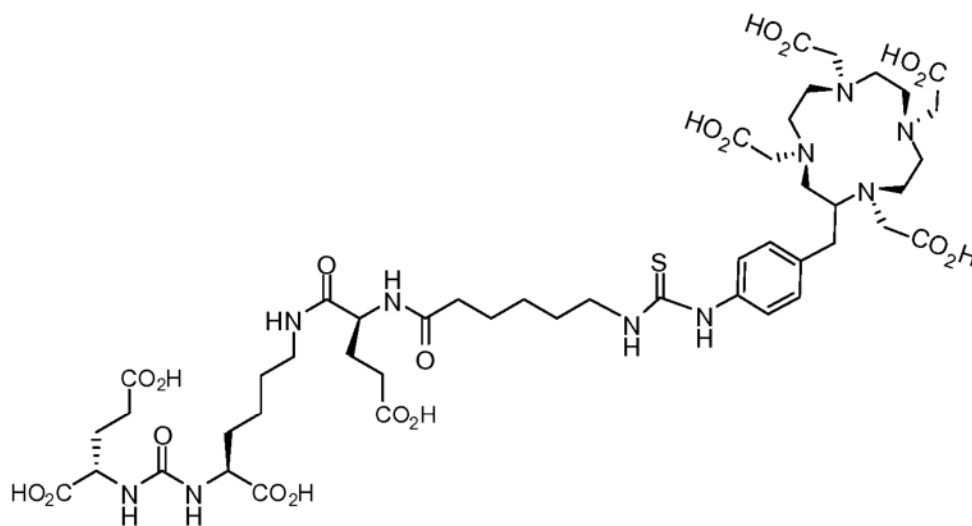
o

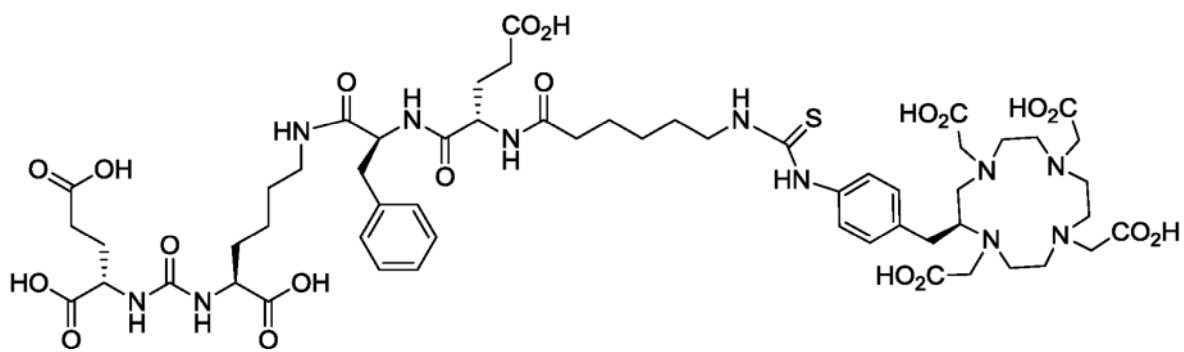
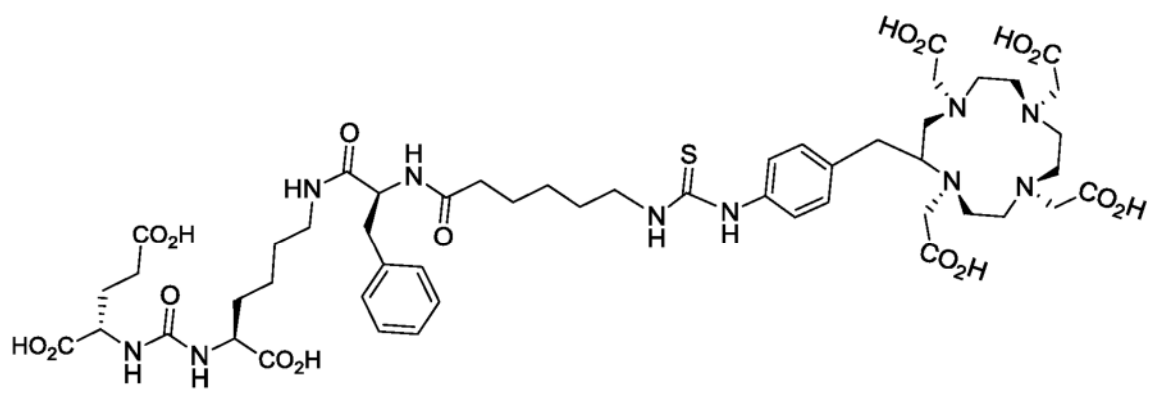
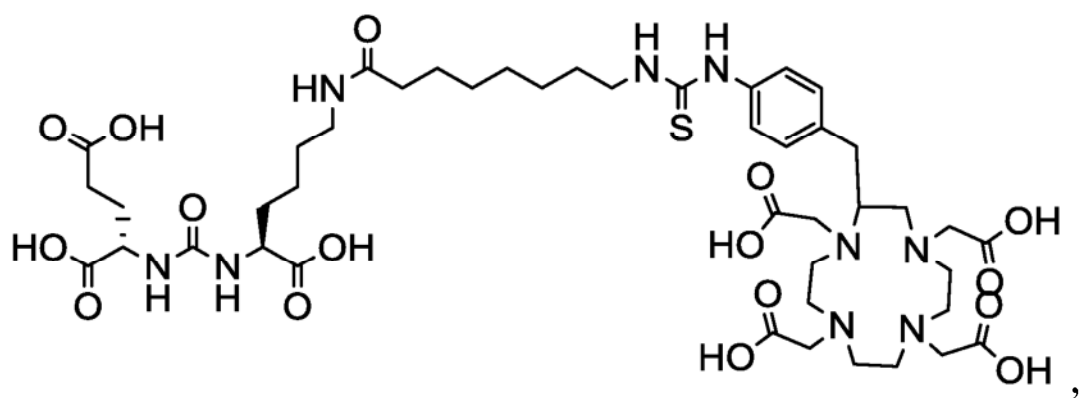
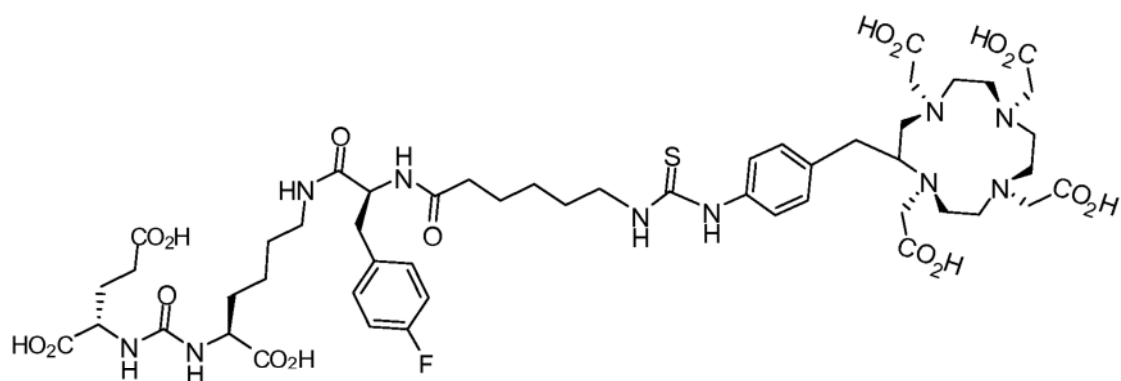


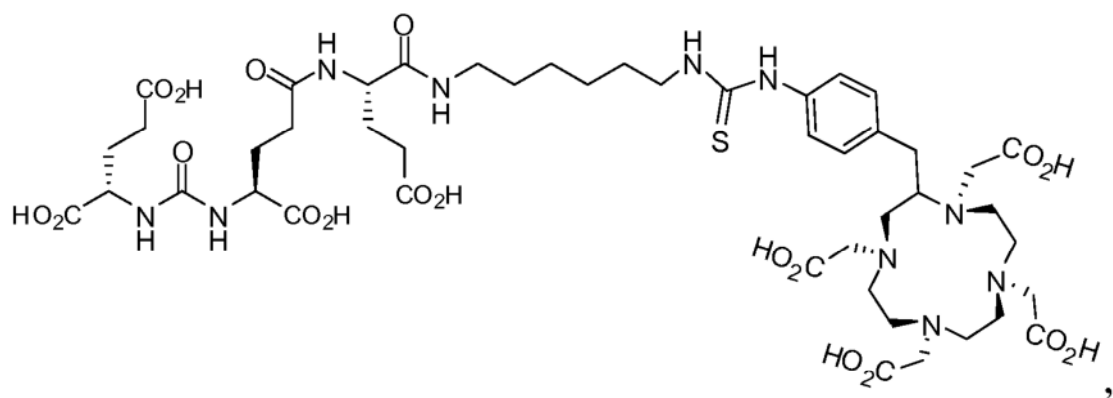
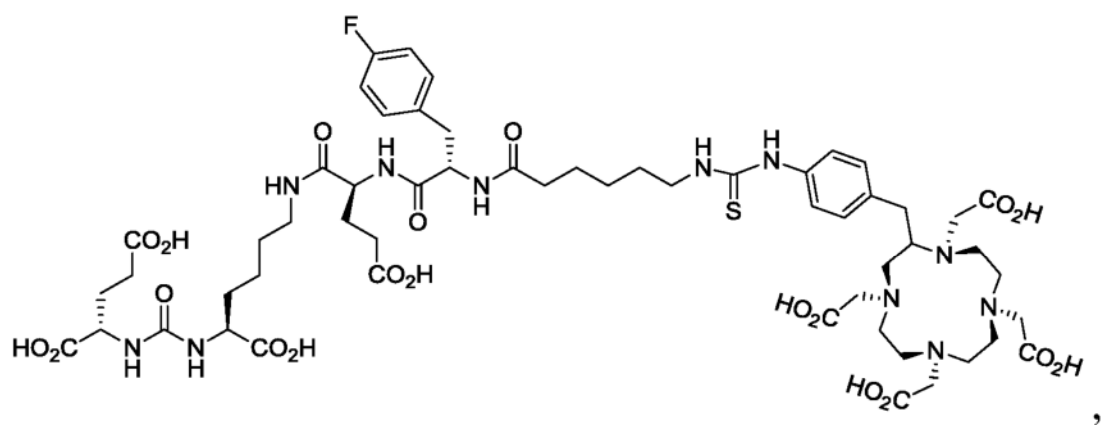
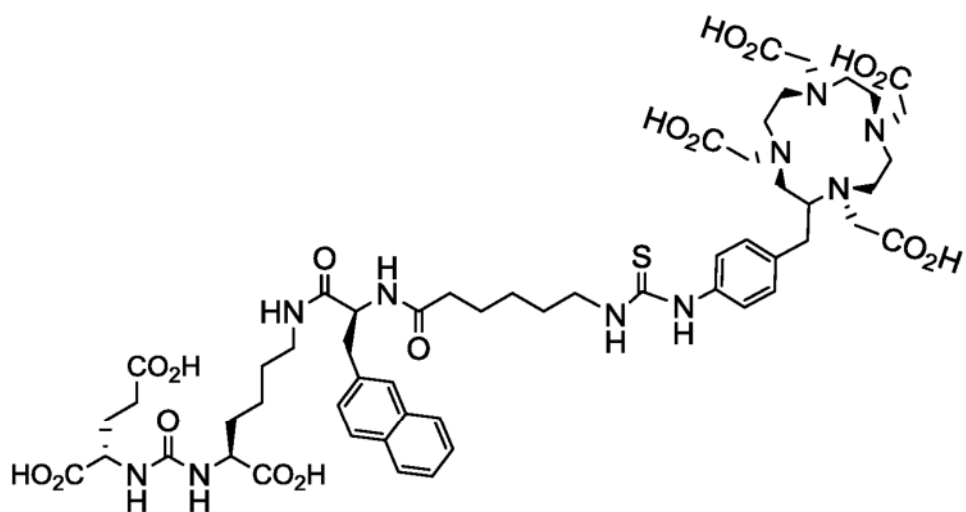
5

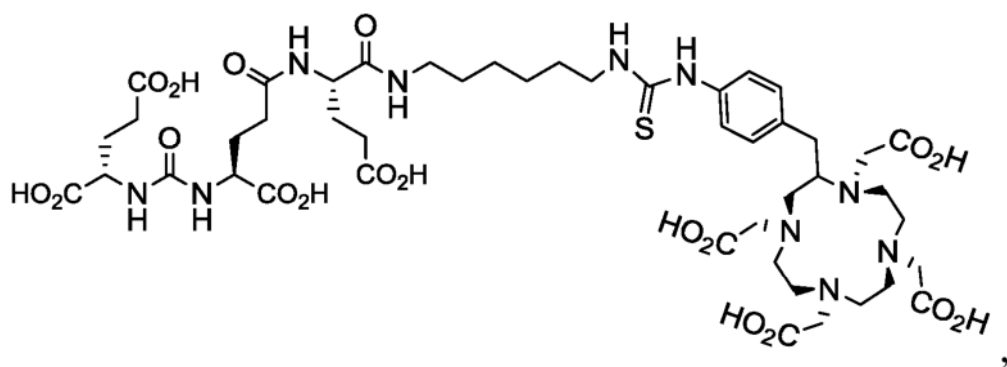
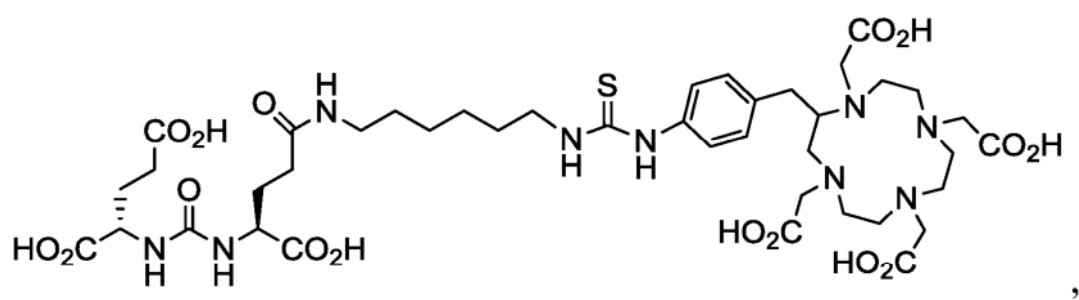
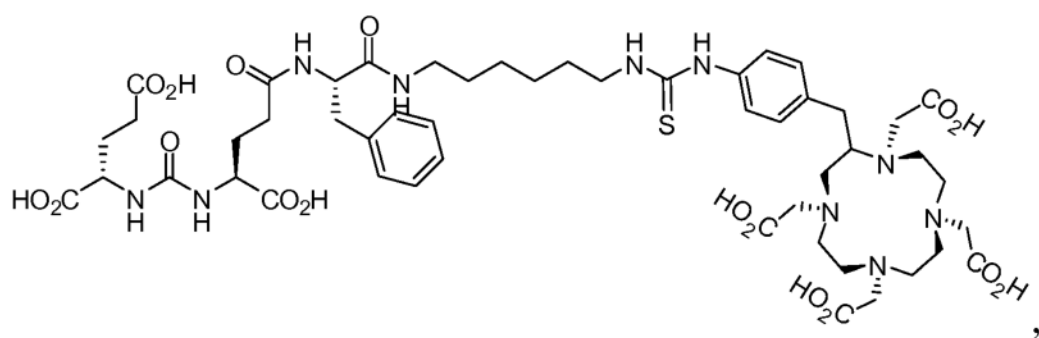
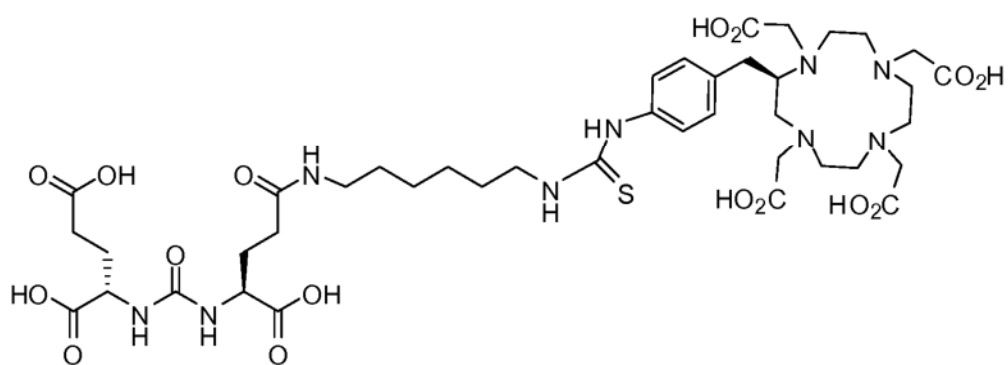
[0109] En la fórmula II, los subíndices d, j, k, m, n, p, q, r, s, t y v son cada uno independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10. Además, cualquier arilo, arilalquileo, bencilo, heteroarilo o cicloalquilo en un compuesto de fórmula II puede opcionalmente sustituirse con 1, 2 o 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-(C_1-C_{10})$ alquilo, halógeno, $-(C_1-C_{10})$ haloalquilo, $-(C_1-C_{10})$ aminoalquilo, $-(C_1-C_{10})$ hidroxialquilo, $-(CH_2)_p-C(O)-U$ y $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo.

10 [0110] En una primera forma de realización, la invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

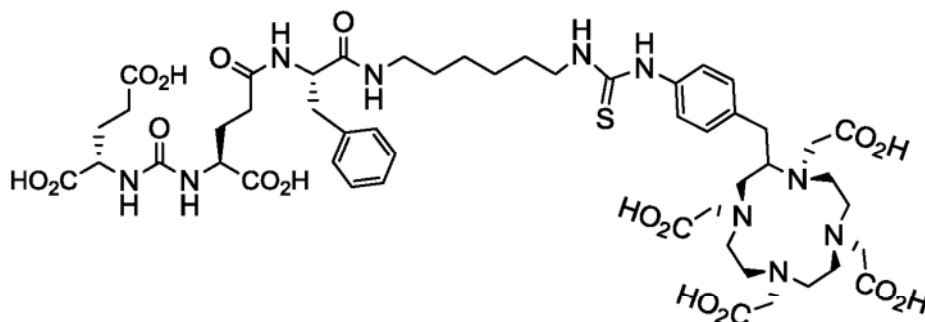




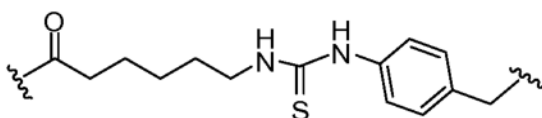




y



[0111] L en la fórmula II anterior puede ser $-C(O)-(CHR^1)-(CH_2)_p-U$ donde R^1 es -H y el subíndice p es un número entero entre 1 y 10, ambos números inclusive. El grupo U es entonces $-NR^4R^5$ donde cualquiera de los sustituyentes R^4 o R^5 es hidrógeno y el otro sustituyente es un grupo $-C(S)NH$ -bencil-. Ejemplar de tal conector es



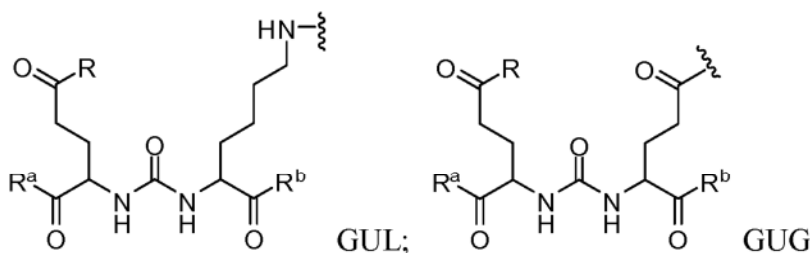
5

donde p es 4. Para determinados compuestos de fórmula II $[>-W]_k$ es un grupo $-(CH_2)_p-U$ donde k es 2. En el primer caso, U es un grupo $-(CH_2)_p-C(O)R$ donde R es -OH y p es 1. En el segundo caso, U es un grupo arilo, por ejemplo, un grupo bencilo opcionalmente sustituido.

[0112] Aunque las estructuras de los compuestos de fórmula II anteriores no ilustran sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención, está dentro del alcance de la presente invención abarcar formas salinas y/o solvatos farmacéuticamente aceptables. En algunos compuestos, el grupo quelante, por ejemplo, el grupo DOTA, no forma un complejo con un radionúclido. En una forma de realización, por lo tanto, cuando el DOTA no está formando complejos, los grupos de ácido carboxílico del grupo DOTA pueden estar en forma de un ácido libre o en forma de una sal. Los grupos de ácido carboxílico libres también pueden esterificarse para obtener la forma de profármaco de los compuestos de fórmula I. Los profármacos de éster adecuados incluyen varios ésteres alquílicos, incluyendo ácidos grasos C_8 a C_{18} saturados e insaturados.

15

[0113] Los compuestos de la invención son análogos de glutamato-urea-lisina (GUL-) o glutamato-urea-glutamato (GUG) donde un grupo quelante se conjuga con la fracción GUL o GUG mediante un conector.

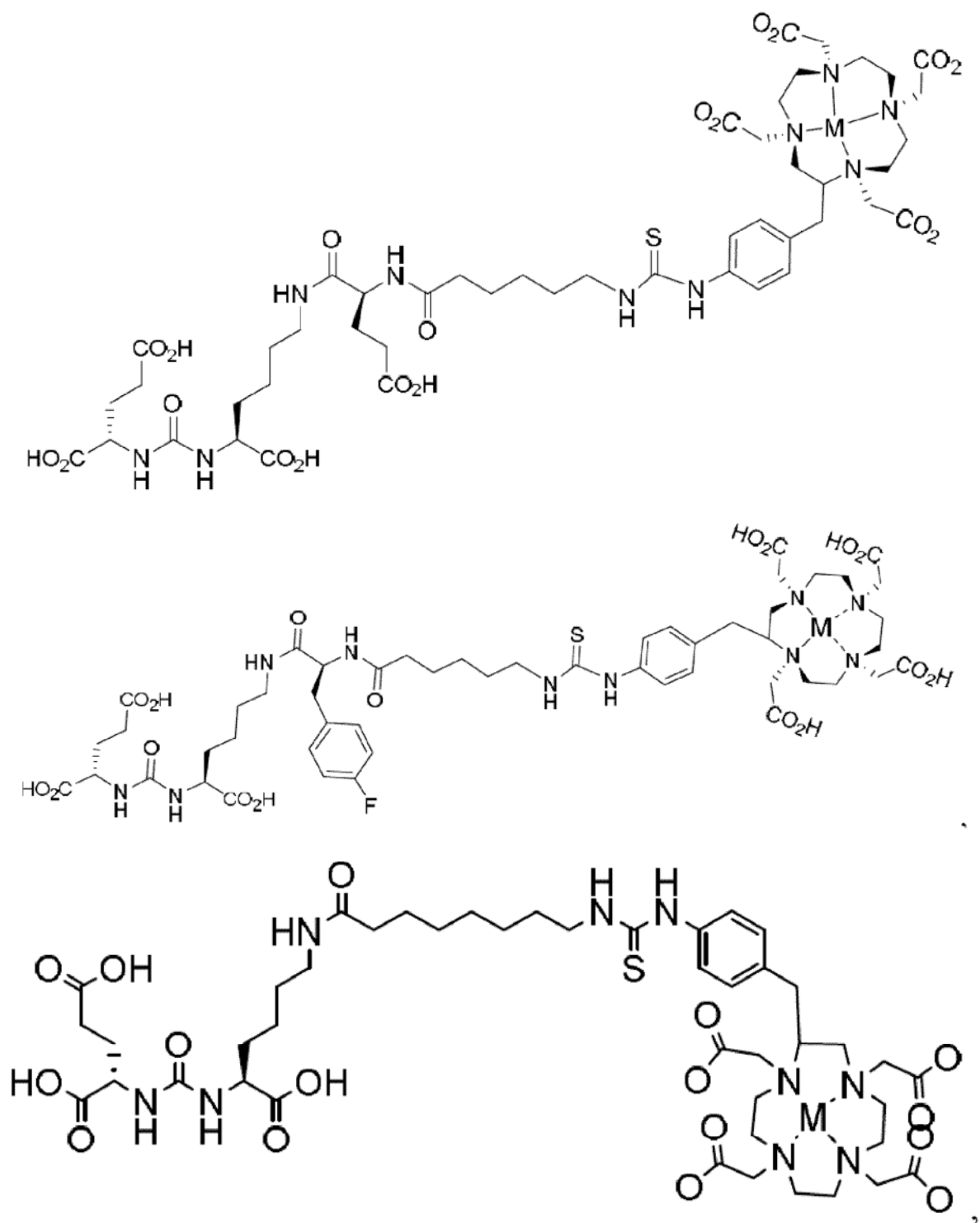


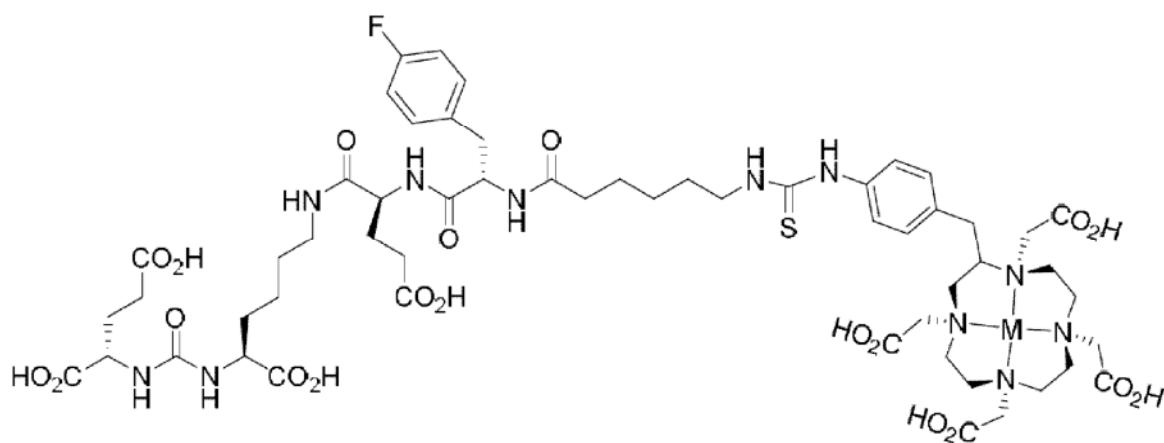
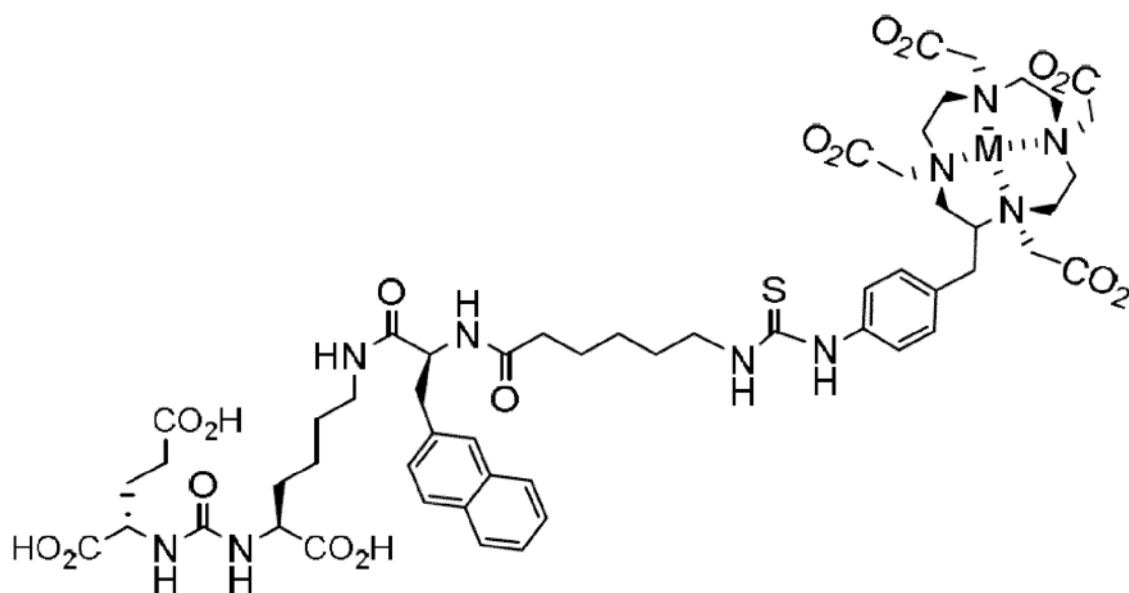
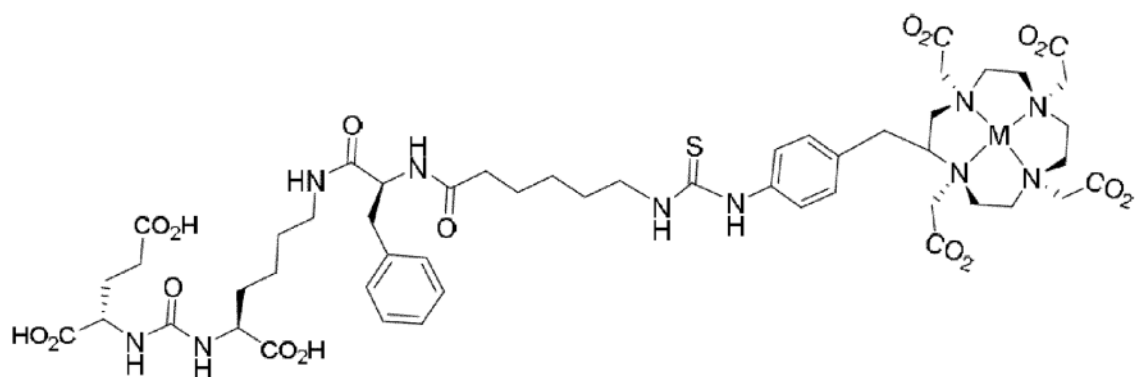
[0114] Como se explica a continuación, se cree que la longitud y la naturaleza química del grupo conector influye sobre la avidez de unión de los compuestos de fórmula II por el tejido diana. Así, los compuestos de fórmula II incluyen sin limitación grupos conectores con uno o más grupos de ácido carboxílico, grupos de ácido metilencarboxílico (acetilo), grupos arilo sustituidos o no sustituidos (por ejemplo, grupos bencilo o naftilo), grupos hidroxilo o amino colgantes del conector.

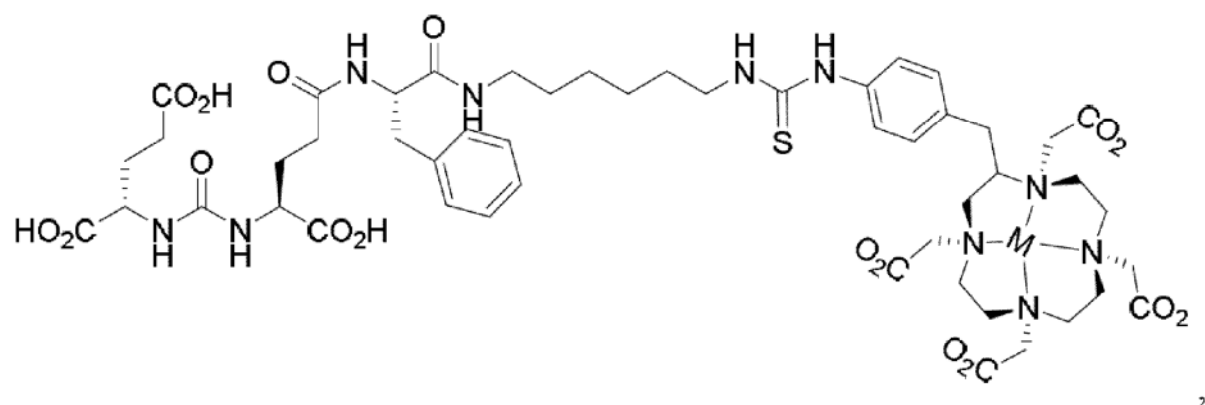
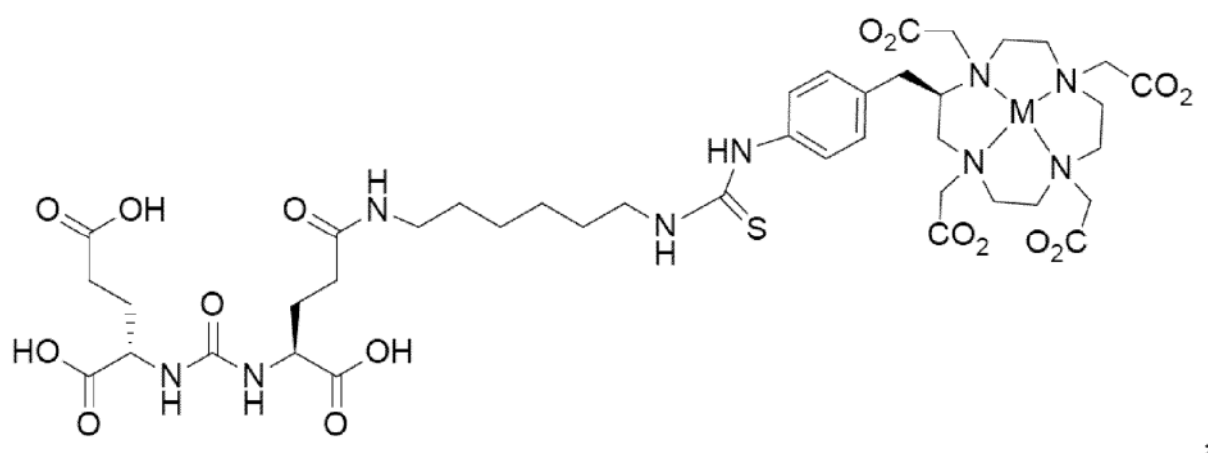
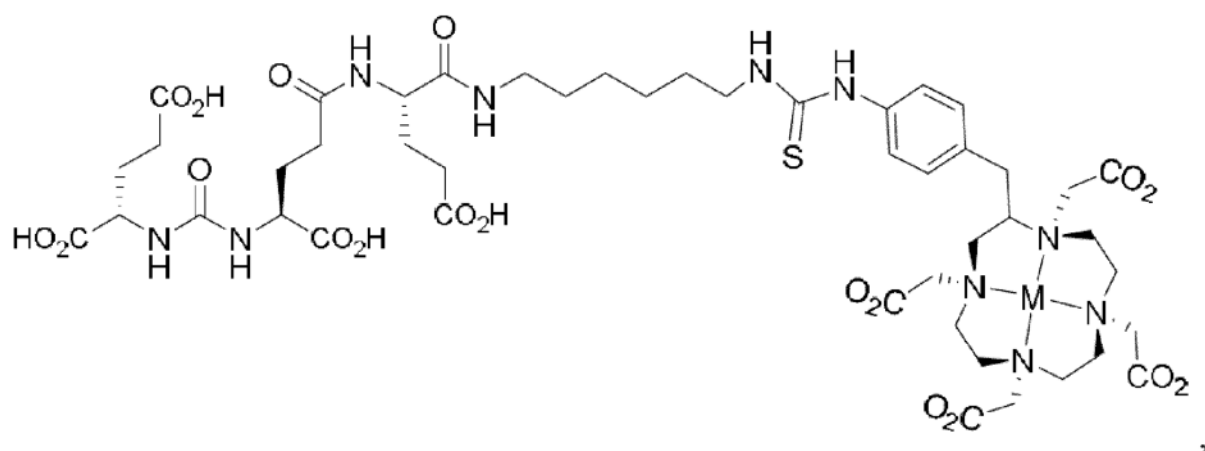
[0115] En función de si los compuestos según la invención se van a usar como agentes de radioimagenología o radiofármacos, diferentes radionúclidos pueden formar complejos con los compuestos. Los radionúclidos se seleccionan del grupo que consiste en ^{111}In , ^{90}Y , ^{68}Ga , ^{64}Cu y ^{177}Lu . También se proporcionan complejos metálicos de cualquiera de los compuestos según la invención.

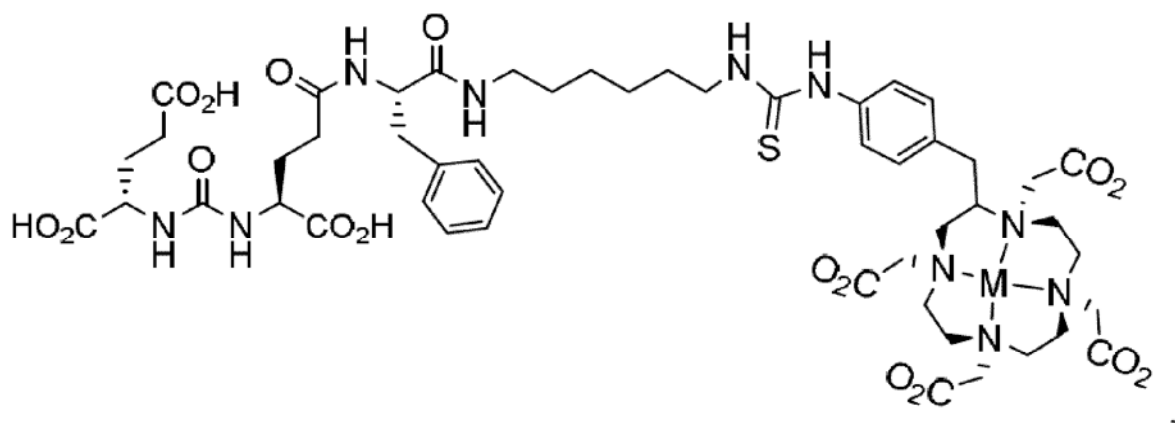
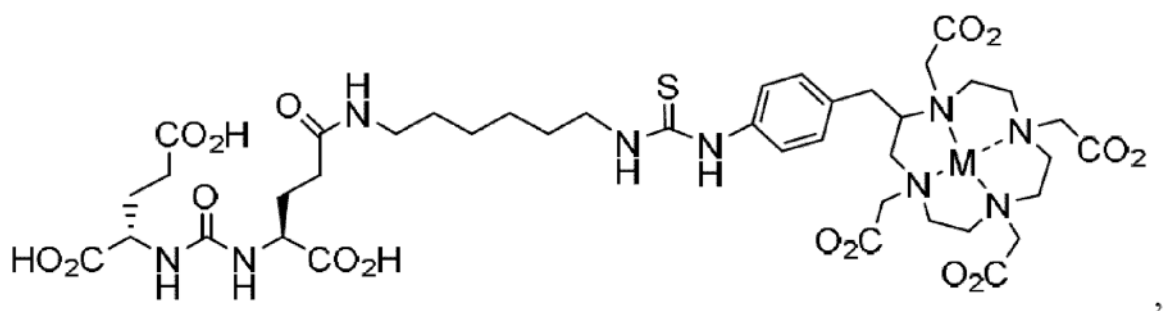
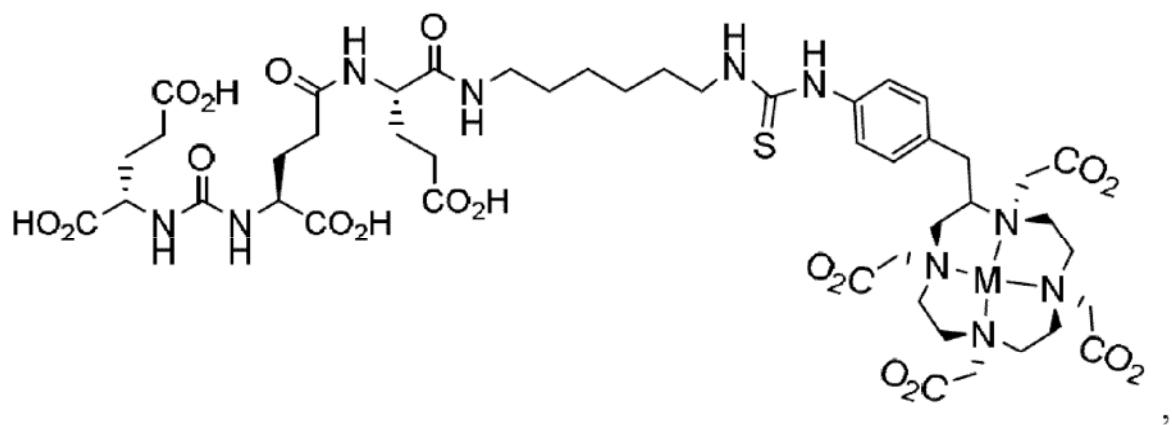
25

En una forma de realización preferida, se proporciona un complejo metálico según la invención, seleccionado del grupo que consiste en:



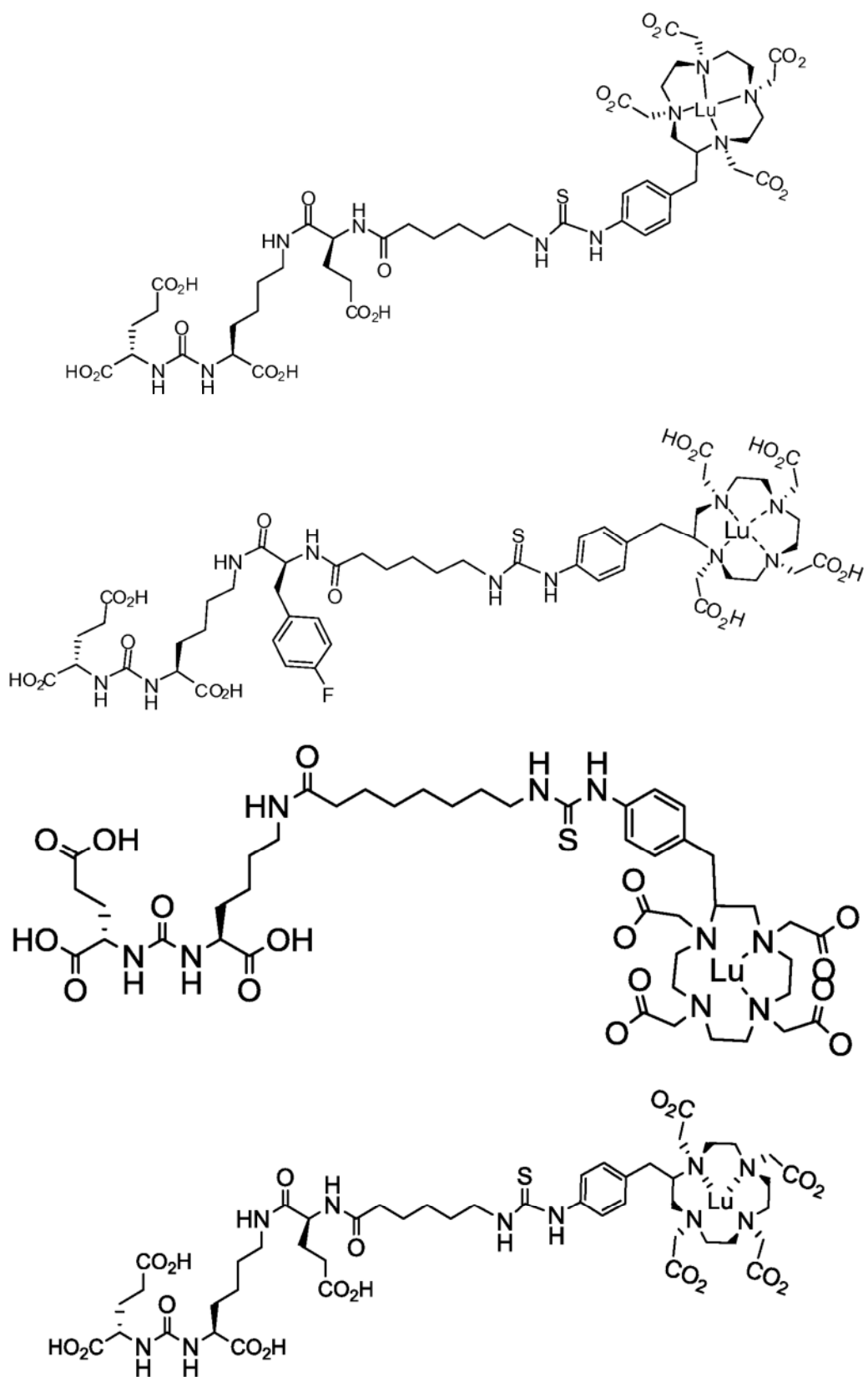


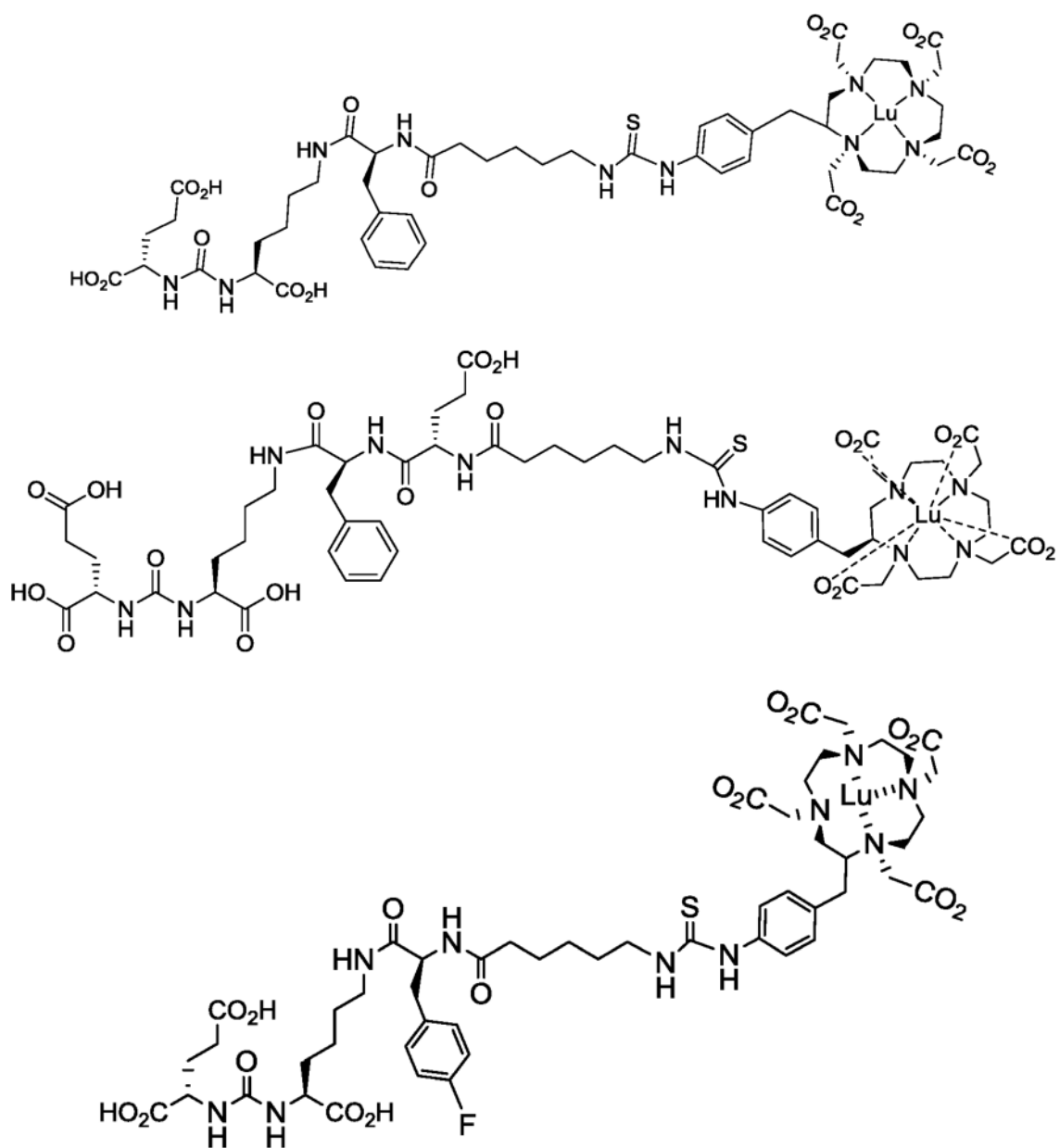


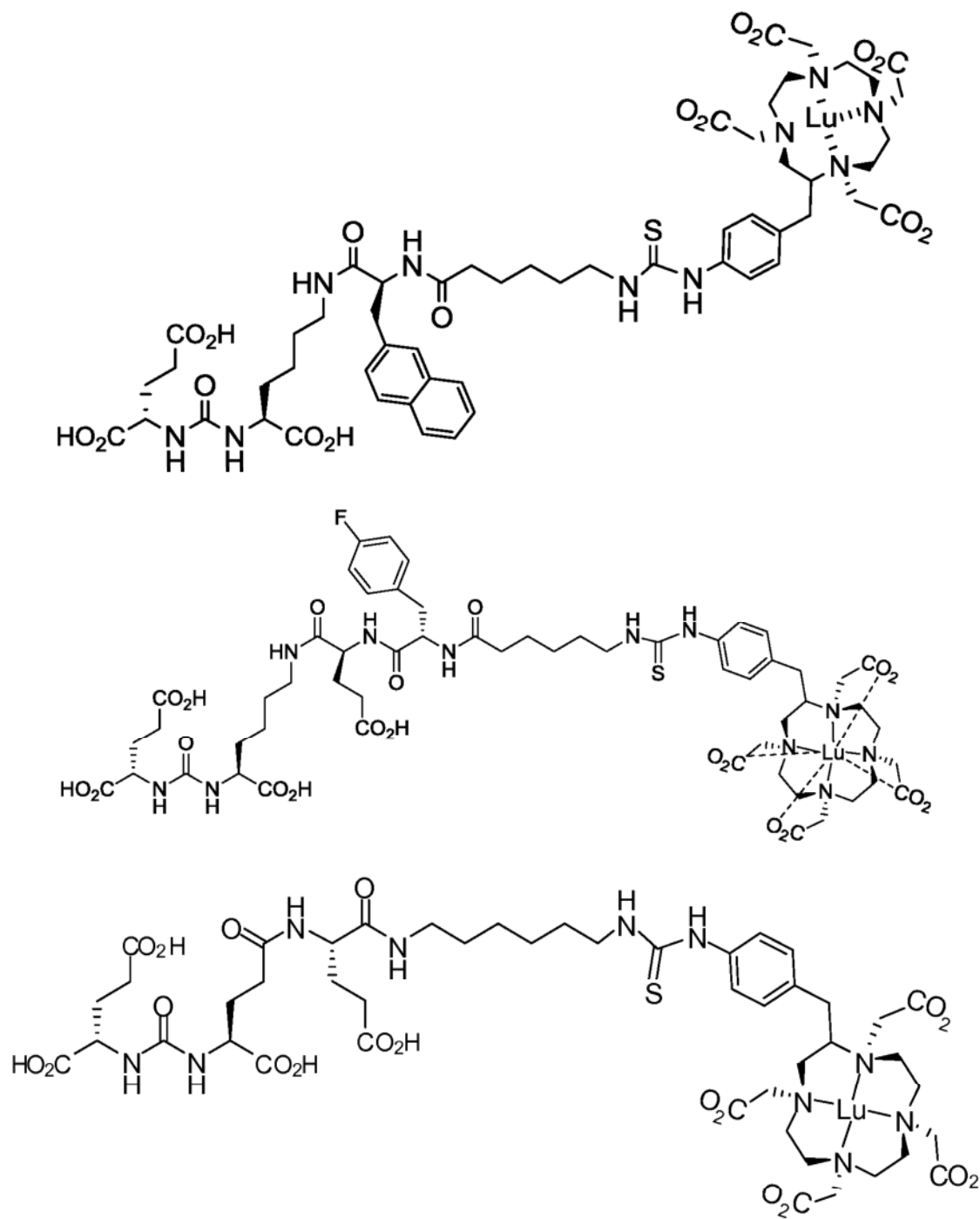


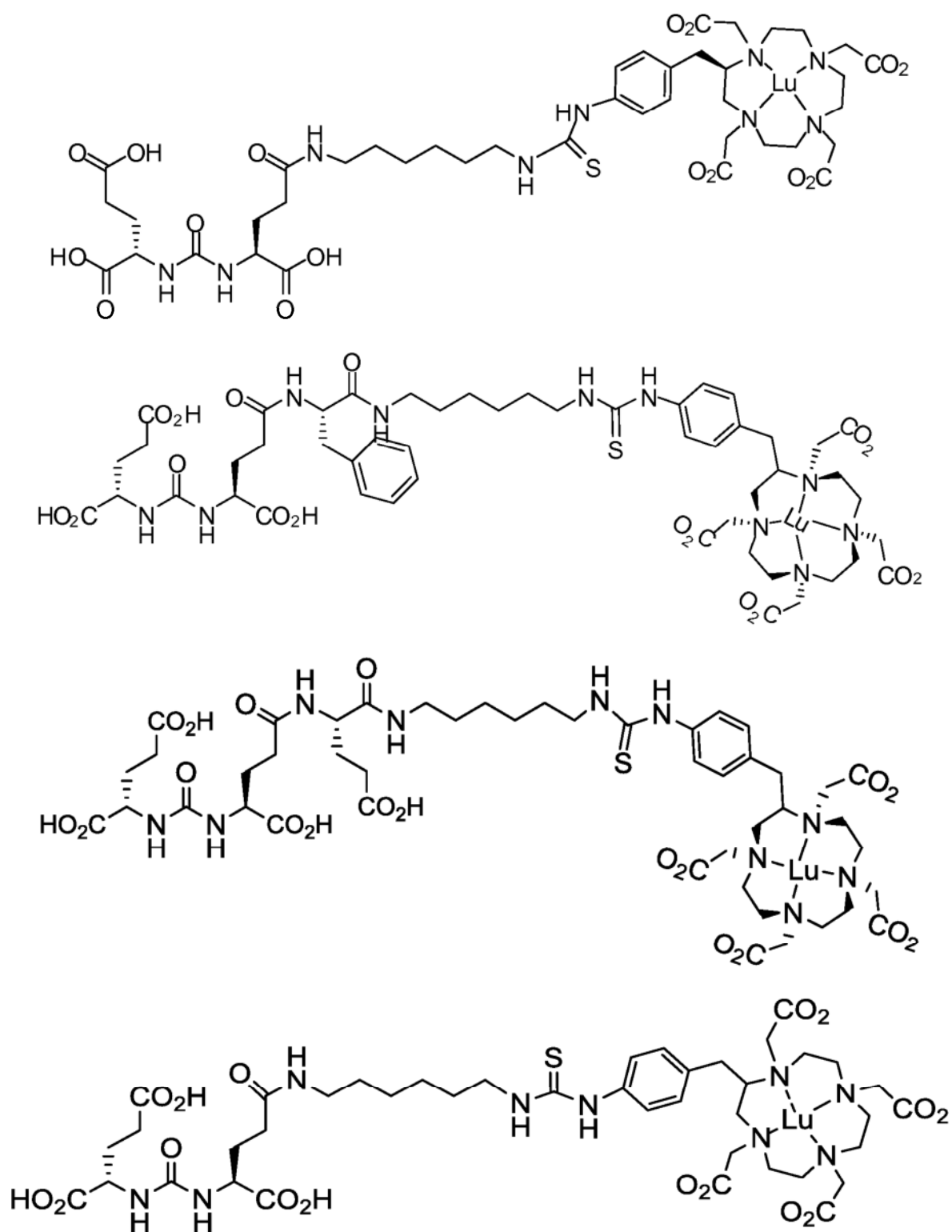
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; donde M es ¹¹¹In, ⁹⁰Y, ⁶⁸Ga, ⁶⁴Cu o ¹⁷⁷Lu.

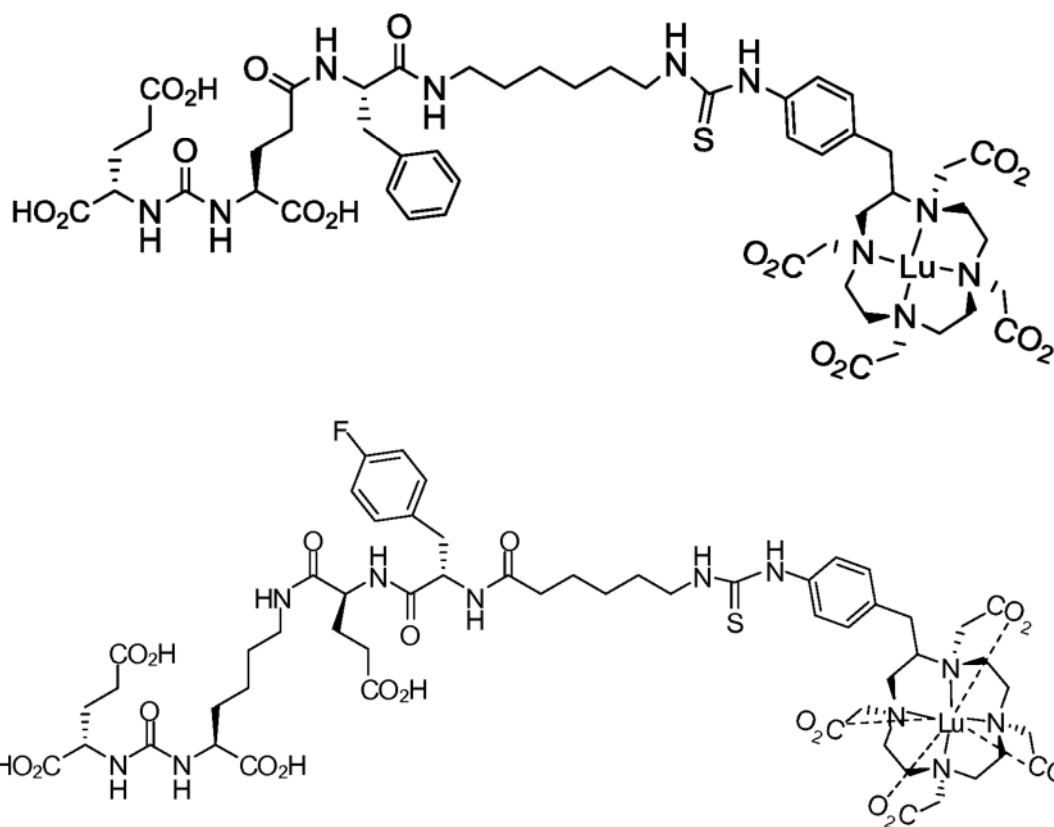
- 5 Los compuestos ilustrativos de fórmula II incluyen, pero de forma no limitativa, aquellos mostrados en la tabla 2.



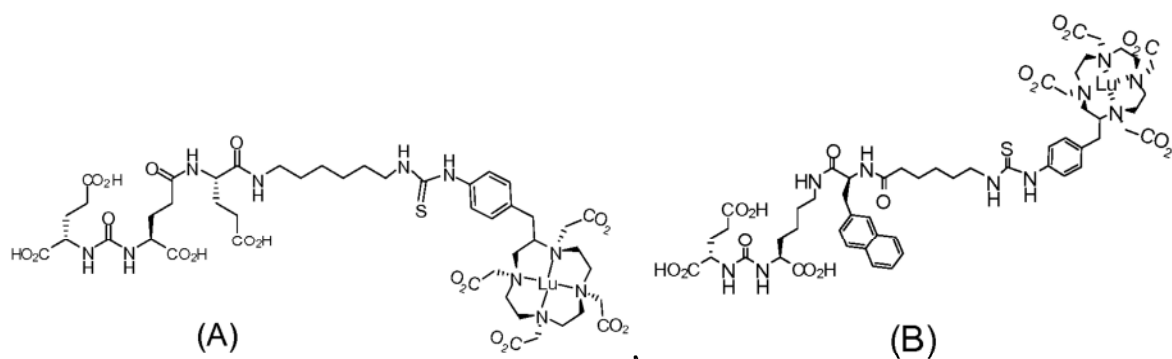








[0116] Las figuras 1A y 1B ilustran los resultados de un estudio de biodistribución en ratones xenoimplantados con LNCaP de un complejo GUG-DOTA-¹⁷⁷Lu (compuesto (A)) y un complejo GUL-DOTA-¹⁷⁷Lu (compuesto (B)) según la fórmula II.



[0117] Como se ilustra en los gráficos de barras, ambos compuestos (A) y (B) se concentran en una mayor medida en los riñones que en las células tumorales LNCaP a las 4 horas tras la administración. Sin embargo, a las 24 horas y a las 96 horas tras la administración, la concentración es mayor en las células tumorales LNCaP que en el riñón para ambos compuestos. De hecho, hubo una reducción significativa en la concentración de ambos compuestos en el riñón en estos intervalos de tiempo posteriores. Estos resultados sugieren que, aunque el compuesto se acumula en el riñón poco después de la administración a los ratones portadores de células tumorales LNCaP, el compuesto acumulado se elimina rápidamente del cuerpo tras la administración. En cambio, los compuestos de la invención se acumulan dentro de las células tumorales con solo una ligera reducción en la concentración intratumoral observada después de 96 horas. En conjunto, estos resultados ilustran la mayor afinidad de los complejos de radionúclidos de compuestos de fórmula II para dirigirse y unirse a las células tumorales LNCaP selectivamente.

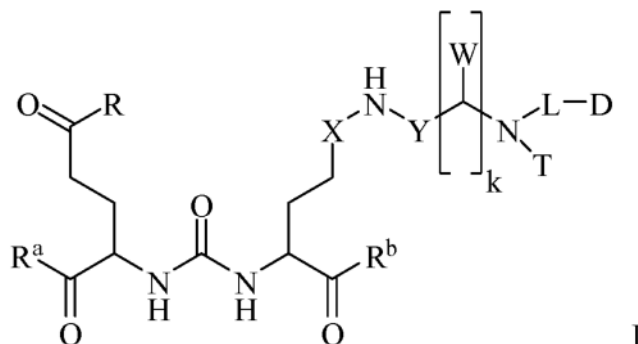
Los compuestos de fórmula I o fórmula II se cribaron en un ensayo de unión de células de cáncer de próstata humanas usando células LNCaP positivas para PSMA. Los resultados de este cribado nos demostraron si los compuestos presentaban una unión específica a las células PSMA (+). Los compuestos que mostraron una unión específica a las células PSMA (+) se evaluaron además en un ensayo de unión competitiva contra el inhibidor conocido del PSMA, *N*-[*N*-(*S*)-1,3-dicarboxipropil]carbamoil]-*S*-3-yodo-L-tirosina (DCIT), y se calcularon los valores IC₅₀.

[0118] Brevemente, las células de cáncer de próstata humanas LNCaP y PC3 se obtuvieron de la American Type Culture Collection, Rockville, MD. Las células LNCaP se mantuvieron en medio RPMI-1640 suplementado con suero bovino fetal (FBS) al 10%. La unión del compuesto radiomarcado y la competencia con derivados fríos de las células LNCaP se realizaron según métodos publicados. Las células se cultivaron en placas de 12 pocillos a aproximadamente 4 x 10⁵ células/pocillo y se incubaron durante 48 horas en un incubador humidificado a 37 °C/dióxido de carbono al 5 % antes de añadir el compuesto. Las soluciones de los compuestos de fórmula I o de fórmula II se prepararon y se diluyeron en medio de cultivo celular sin suero que contiene albúmina de suero bovino (BSA) al 0,5% en combinación con 3 nM de ¹²³I DCIT (inhibidor conocido). La unión total se determinó incubando ¹²³I-DCIT sin compuesto de ensayo. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Las células se retiraron de las placas y se transfirieron a tubos Eppendorff. Las muestras se microcentrifugaron durante 15 segundos a 10K x g. El medio se aspiró y el sedimento se lavó dos veces por dispersión en medio de ensayo fresco seguido de microcentrifugación. La unión celular de ¹²³I DCIT se determinó contando el sedimento celular en un gammámetro automatizado. La unión no específica se determinó como los recuentos asociados a las células después de incubar con 2 uM de compuesto no radiomarcado o ácido 2-fosfonometil-pentanodioico (PMPA). La tabla 3 ilustra los valores IC₅₀ de los complejos de fórmula II representativos.

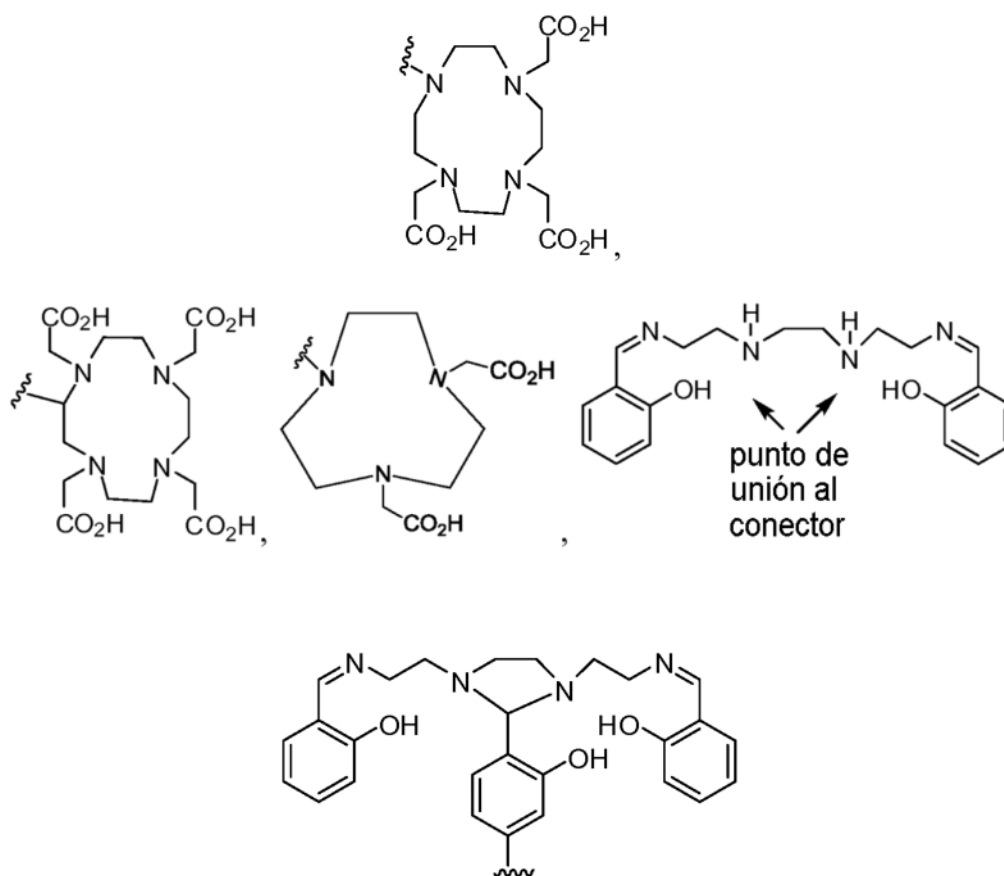
Tabla 1

Complejo	IC ₅₀ (nM)
Lu-MIP-1512	23
Lu-MIP-1523	54
Lu-MIP-1530	21
Lu-MIP-1531	28
Lu-MIP-1545	10
Lu-MIP-1546	15
Lu-MIP-1550	22
Lu-MIP-1548	77
Lu-MIP-1526	78
Lu-MIP-1519	12

[0119] Los compuestos de fórmula I o sus sales, ésteres o solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen:



[0120] Los compuestos de fórmula I comprenden también un primer grupo terminal y un segundo grupo terminal que se conectan usando un conector o separador. El primer grupo terminal es un tripéptido que comprende una fracción glutámico-urea-lisina (GUL) o glutámico-urea-glutámico (GUG) (véase más adelante), mientras que el segundo grupo terminal comprende un quelante tal como fracciones seleccionadas de



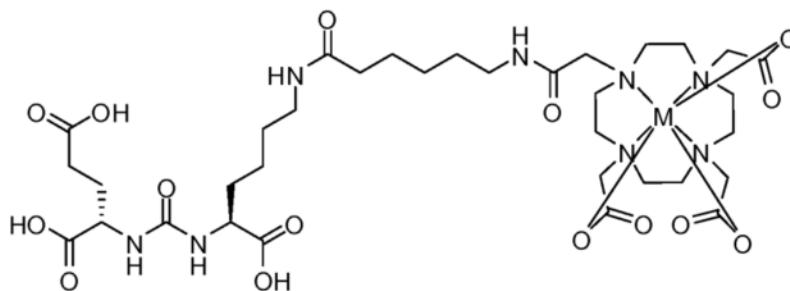
o

5 que pueden formar complejos con un radionúclido.

[0121] Para los compuestos de fórmula I cada X e Y del primer grupo terminal son cada uno independientemente $(\text{CHR}^1)_m$ o $\text{C}(\text{O})$. Cuando X es $(\text{CHR}^1)_m$, los compuestos de fórmula I son análogos de GUL cuando m es 2. Sin embargo, el subíndice "m" puede ser cualquier número entero de 0 a 6, ambos valores inclusive. Alternativamente, cuando X es un carbonilo ($-\text{C}(\text{O})-$), se obtienen compuestos de la invención que comprenden el motivo de reconocimiento GUG.

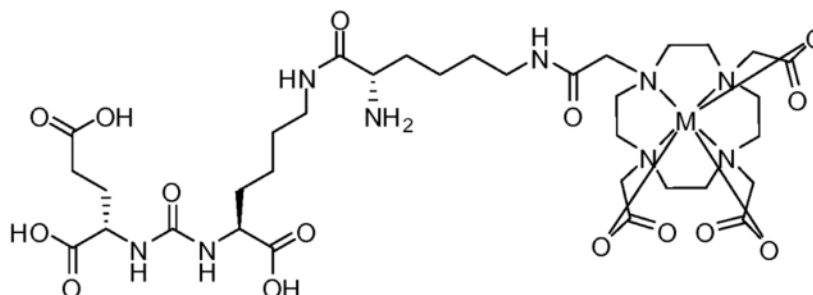
10 [0122] Los compuestos de fórmula I y II son candidatos terapéuticos para el tratamiento y el diagnóstico del cáncer de próstata. Los presentes inventores han descubierto que la naturaleza química y el tamaño del conector afecta a la afinidad de los compuestos de fórmula I y de fórmula II por el PSMA expresado en la superficie de las células de cáncer de próstata. Los presentes inventores usaron relaciones entre la estructura y la actividad para estudiar (a) la correlación entre el tamaño del conector y la afinidad por el PSMA, y (b) para estudiar la contribución de los grupos polares en la región conectora a la unión al PSMA.

15 [0123] Por ejemplo, los inventores descubrieron que el uso de un separador de ácido aminohexanoico para unir el elemento de reconocimiento GUL con un quelato DOTA de indio dio un compuesto de fórmula I (1) que mostró una actividad moderada para el PSMA ($\text{IC}_{50} = 175 \text{ nM}$).



1 (M = H, ligando libre)
M-(1) (M = In, Ga, Lu, Y)

[0124] La introducción de un grupo amino, tal como el uso de lisina para unir los motivos de reconocimiento con DOTA, redujo adicionalmente la afinidad de unión. Así, la sustitución del separador de ácido aminohexanoico por un separador de lisina dio un compuesto (2) que mostró una solubilidad acuosa aumentada, pero redujo dos veces la afinidad por el PSMA (IC_{50} = 443 nM).



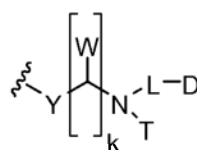
2 (M = H, ligando libre)
M-(2) (M = In, Ga, Lu, Y)

[0125] Se observó además que los compuestos de fórmula I no metalados mostraron una afinidad aumentada por el PSMA en comparación con los complejos de radionúclidos correspondientes.

[0126] Sin adscribirse a ninguna teoría particular, los inventores creen que la afinidad aumentada de los compuestos de fórmula I no metalados proviene de su reducido volumen estérico y/o debido a las interacciones de unión adicionales que ocurren entre el PSMA y los grupos de ácido carboxílico libres del DOTA. En el complejo de radionúclido, sin embargo, los grupos carboxilo del DOTA están implicados en interacciones de coordinación metálica y no están disponibles, por lo tanto, para la interacción con residuos de aminoácidos apropiadamente posicionados del PSMA.

[0127] Para evaluar la contribución en porcentaje (a) o (b) a la reducción general en la afinidad de unión de los compuestos de fórmula I con PSMA, los presentes inventores evaluaron la afinidad del complejo de tecnecio-99m con DOTA por el PSMA y compararon el valor IC_{50} de este complejo con el compuesto no metalado correspondiente. Se observó una afinidad de unión disminuida para el complejo de tecnecio-99m que sugiere que la pérdida observada en la afinidad de unión para la especie de complejo metálico, muy probablemente se deba a una pérdida de interacciones de unión que ocurren entre el PSMA y los grupos de ácido carboxílico libres del DOTA.

[0128] En algunos compuestos descritos en la presente,



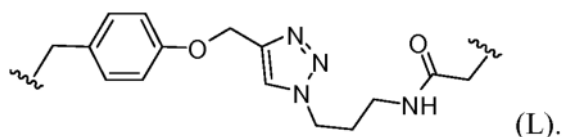
representa la fracción conectora de los compuestos de fórmula I y su complejo metálico con radionúclidos. Así, el sustituyente W puede ser un H o $-(CH_2)_p-U$. Cuando W es $-(CH_2)_p-U$, p es un número entero con un valor de 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6, U es hidroxilo ($-OH$), $-OR$, $-COOR$ o NR^4R^5 . Por ejemplo, W puede ser un grupo $-CH_2-COOH$ (acetato) o un éster alquílico de acetato, por ejemplo, un éster metílico, éster etílico, éster propílico o éster de *t*-butilo.

- 5 [0129] Para los compuestos de fórmula I, L puede ser $-C(O)-(C_1-C_{10})$ alquileo, $-[C(O)-(CH(Z)_d)-NH]_jNR^2R^3$, $-C(O)-(CHR^1)-(CH_2)_p-U$, $-(C_5-C_{14})$ aril- (C_1-C_{10}) alquileo, R^6O -bencileno, $-(C_5-C_{14})$ heteroaril- (C_1-C_{10}) alquileo, $[C(O)-CH(Z)_d-NH]_k-C(O)-(CHR^1)_m-(CH_2)_p-U$ o $-C(O)-[(CH_2)_p-V]_n-(CH_2)_q-C(O)-U$.

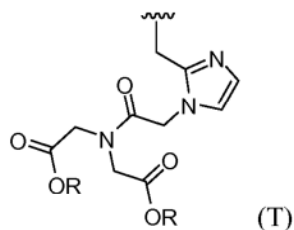
- 10 [0130] T es H, $-(C_1-C_{10})$ alquileo, $RC(O)-(C_1-C_{10})$ alquileo, $NR^2R^3-(C_1-C_{10})$ alquileo, $-(C_5-C_{14})$ heteroaril- (C_1-C_{10}) alquileo o $-(C_5-C_{14})$ aril- (C_1-C_{10}) alquileo. V es $-NH-$, $-NR^2-$ o $-NR^2R^3$, mientras que Z es $-(CH_2)_p-COOH$ o $-(CH_2)_p-NR^2R^3$. Para los compuestos de fórmula I, los grupos R, R^a y R^b son cada uno independientemente H, $-OH$, $-(C_1-C_{10})$ alquilo, $-O(C_1-C_{10})$ alquilo o NHR^2 y R^1 es hidrógeno o $-NH_2$. Los grupos R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son cada uno independientemente H, un enlace, (C_1-C_{10}) alquileo, F, Cl, Br, I, C(O), C(S), $-C(S)-NH$ -bencil-, $-C(O)-NH$ -bencil-, $-C(O)-(C_1-C_{10})$ alquileo, $-(CH_2)_p-NH-C(O)-(CH_2)_p-$, $-(CH_2-CH_2)_t-NH-C(O)-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_p-COR$, $-(CH_2)_p-C(O)NH-C[(CH_2)_p-COR]_3$, $-C[(CH_2)_p-COR]_3$ o $-(CH_2)_p-(C_5-C_{14})$ heteroarilo.

- 15 [0131] Para los compuestos según la fórmula I, además, cualquier arilo, heteroarilo o cicloalquilo se puede sustituir opcionalmente con 1, 2 o 3 grupos sustituyentes tales como $-(C_1-C_{10})$ alquilo, $-(C_1-C_{10})$ haloalquilo, $-(C_1-C_{10})$ aminoalquilo, $-(C_1-C_{10})$ hidroxialquilo, $-(CH_2)_p-C(O)-U$ y $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo.

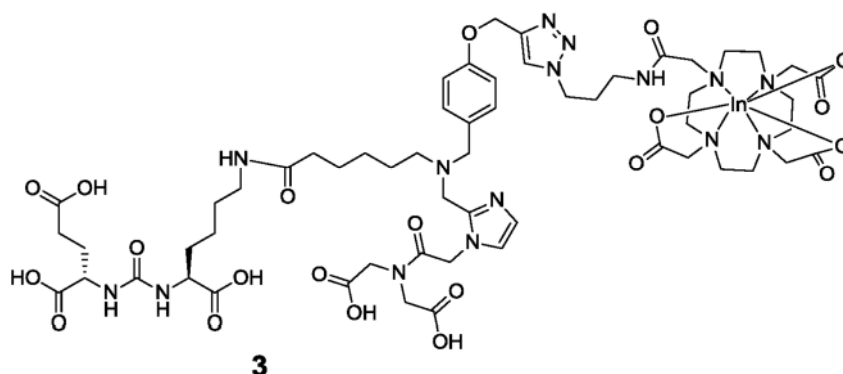
- 20 [0132] En un compuesto, L es $-(C_5-C_{14})$ aril- (C_1-C_{10}) alquileo y T es $-(C_5-C_{14})$ heteroaril- (C_1-C_{10}) alquileo. En tales compuestos L pueden ser un bencilo sustituido, por ejemplo, R^6O -bencileno donde R^6 se define como $-O(CH_2)_p-(C_5-C_{14})$ heteroaril- $(CH_2)_p-U$. Los heteroarilos ilustrativos incluyen sin limitación los grupos imidazol, piridina, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, oxazol y oxadiazol. L, por ejemplo, puede ser una fracción representada por la siguiente estructura química:



[0133] La fracción de heteroarilo del sustituyente T puede ser la misma que L o diferente de L. En un compuesto, T puede ser una fracción química representada por la estructura siguiente:



[0134] Un compuesto de fórmula I puede tener la estructura siguiente:



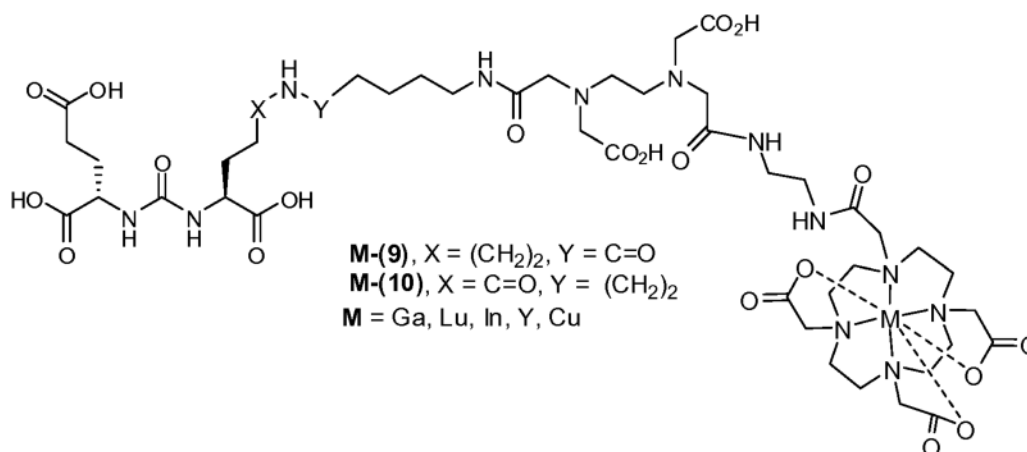
[0135] El compuesto 3 ($IC_{50} = 46$ nM), que utilizó un conector funcionalizado con dicarboxiimidazol se une al PSMA con una afinidad que es casi diez veces mayor que la afinidad del compuesto 1 con un conector de ácido aminohexanoico mostrado anteriormente.

- 5 [0136] Los compuestos descritos en la presente pueden utilizar también ácido etilendiaminetetraacético (EDTA) para unir el DOTA con las secuencias de reconocimiento de glutamato-urea-lisina (GUL) y glutamato-urea-glutamato (GUG).

10 [0137] Adicionalmente, cada grupo de EDTA proporciona dos ácidos carboxílicos libres que se cree que aumentan el aclaramiento renal mejorando la solubilidad acuosa y, por tanto, reduciendo en general la exposición de los compuestos de fórmula I a los riñones. El conector de EDTA se propone para promover una unión más estrecha de los compuestos de la invención al PSMA. Sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que los dos grupos de ácido carboxílico libres en cada EDTA en el conector pueden participar en interacciones de unión con los residuos de aminoácidos del PSMA, promoviendo así la unión de los compuestos de fórmula I a esta proteína. Por consiguiente, los complejos de radionúclidos de los compuestos de fórmula I con un conector de EDTA mostrarán una unión al PSMA mejorada, especialmente cuando se compara con compuestos que tienen un conector de alquilo o un conector de lisina.

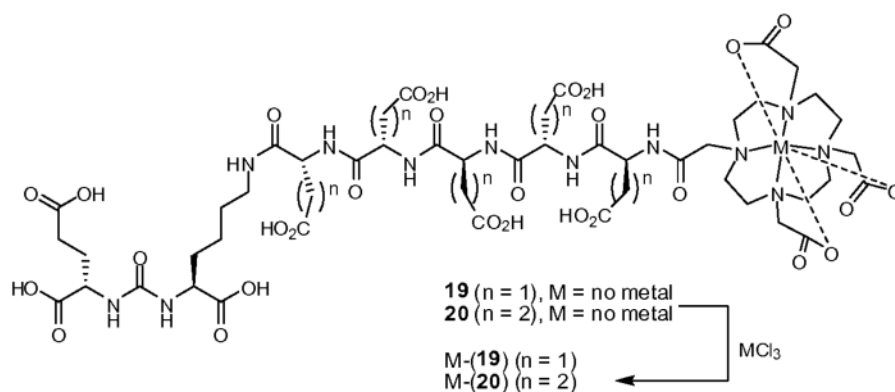
- 15 [0138] Para explorar adicionalmente si la posición de los grupos polares a lo largo de la cadena conectora afecta a la unión de los compuestos de fórmula I al PSMA, se sintetizaron compuestos donde el conector es una cadena de alquilo apropiadamente funcionalizada con un número definido de grupos de metileno que está unida a un motivo GUL o GUG en un extremo y una o más fracciones de EDTA están unidas al extremo opuesto de la cadena de alquilo.

- 20 [0139] Según esto, el sustituyente W es hidrógeno; el subíndice k es un número entero de 0 a 6, por ejemplo, 4, 5 o 6, el sustituyente T es H y L es $-C(O)-(CH_2)_p-V]_n-(CH_2)_q-C(O)-U$. En uno, V es $-NR^2R^3$, R^2 es H y R^3 es $R-C(O)-(C_1-C_{10})$ alquileo, por ejemplo, un grupo metileno-COOH ($-CH_2COOH$) o un grupo etileno-COOH. U es NR^4R^5 donde el sustituyente R^4 , en uno, es H y R^5 es un grupo $-(CH_2)_p-NH-C(O)-(CH_2)_p-$. Un compuesto de fórmula I ilustrativo que se corresponde con la definición anterior se ilustra a continuación:

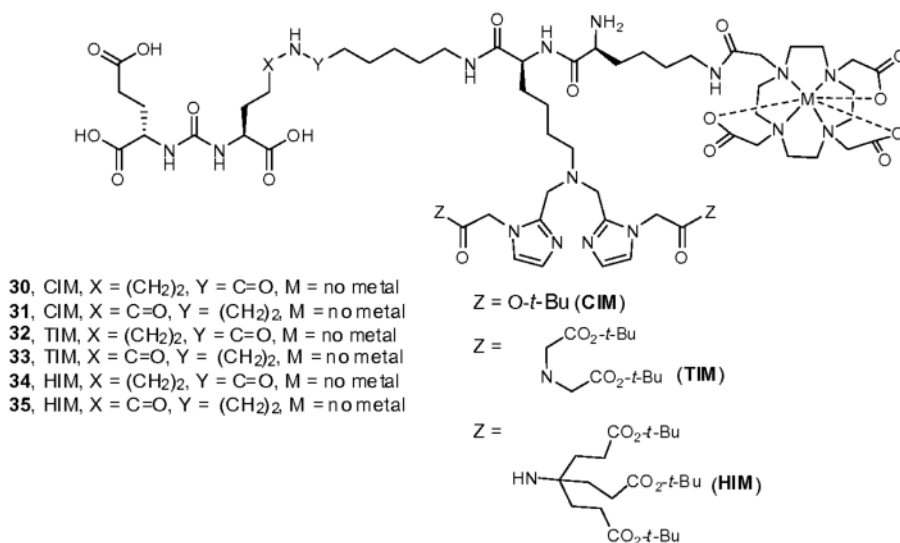


[0140] La clase anterior de compuestos de fórmula I eran ligandos de PSMA de alta afinidad. Estudios de estructura-actividad indicaron que la afinidad de los compuestos de fórmula I por el PSMA aumentó para aquellos compuestos con grupos de ácido carboxílico colgantes del conector. Estas observaciones sostienen un papel de los conectores a base de poliaspartato o poliglutamato. En una forma de realización de la invención, por lo tanto, se sintetizaron una serie de compuestos con un número variable de unidades de aspartato o unidades de glutamato en el conector entre la secuencia de reconocimiento de PSMA GUL o GUG y el quelante DOTA. Típicamente, una serie de cuatro, cinco o seis residuos de ácido aspártico o residuos de ácido glutámico se usan como el conector. Sin embargo, el número de residuos de ácido aspártico o de ácido glutámico en el conector puede ser desde dos residuos a aproximadamente 15 residuos. También se puede usar en los compuestos un conector que incluye una mezcla de residuos de ácido aspártico y ácido glutámico, tal como residuos de ácido aspártico y ácido glutámico alternantes.

[0141] Estudios de unión para compuestos de fórmula I con ácido aspártico, ácido glutámico o una mezcla de residuos de ácido aspártico y ácido glutámico en el conector mostraron que los grupos de ácido carboxílico libres de estos residuos pueden estar participando en la interacción de unión con la proteína de PSMA, lo que resulta en una afinidad mejorada de estos compuestos por el PSMA. Adicionalmente, el ácido poliglutámico es un sustrato para el PSMA. Así, los compuestos de fórmula I que tienen un conector de ácido poliglutámico pueden mostrar una afinidad de unión aumentada por el PSMA. Un compuesto de fórmula I que tiene un conector de ácido poliaspártico o de ácido poliglutámico es el compuesto siguiente con cinco residuos de aspartato o glutamato entre la fracción de reconocimiento del PSMA GUL o GUG y el quelante de radionúclidos DOTA.



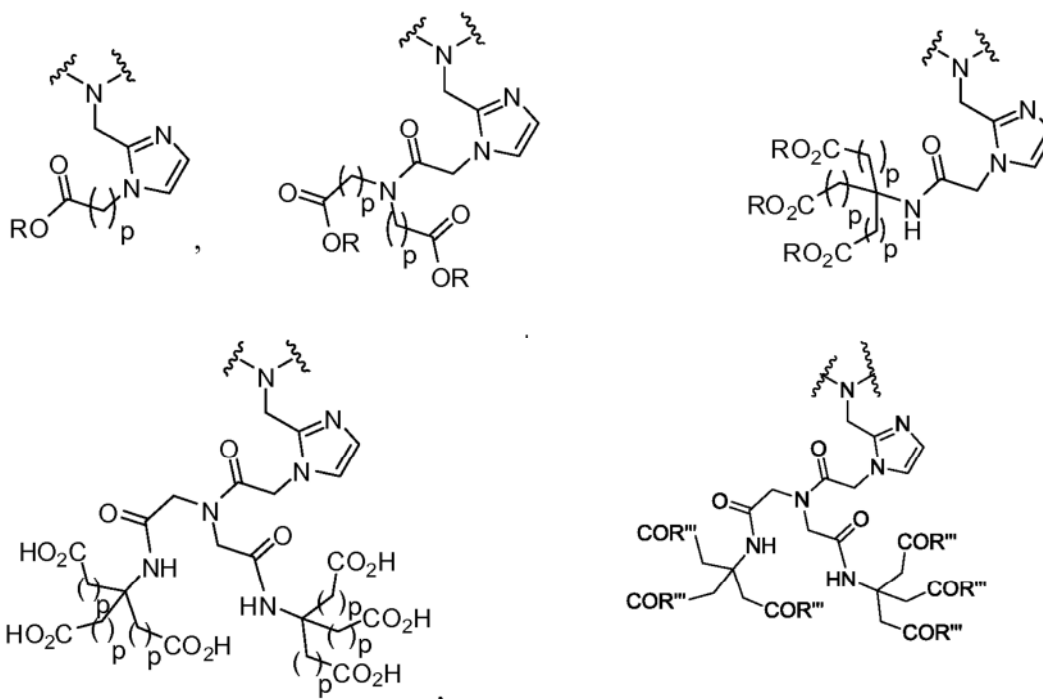
[0142] También se describen compuestos de fórmula I que tienen un conector híbrido compuesto por un grupo de ácido aminohexanoico y un dipéptido de lisina representado estructuralmente a continuación.



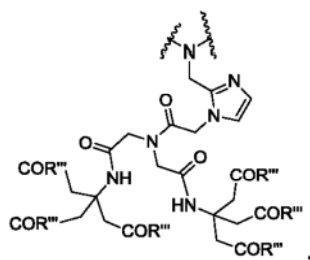
[0143] Como se ha mostrado anteriormente, el ϵ -amino de las cadenas laterales de los dos grupos de lisina se usan para unir los quelantes SAAC II y DOTA. En función de los resultados de los experimentos dirigidos a mejorar el perfil farmacocinético de moléculas pequeñas dirigidas al PSMA y otras proteínas diana implicadas en procesos patológicos, los inventores han observado que la conjugación de SAAC II mejoró la distribución tisular, el aclaramiento renal, muy probablemente mejorando la solubilidad acuosa de terapéuticos de molécula pequeña y agentes de imagenología.

De nuevo, sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que la introducción de los quelantes SAAC II CIM, TIM o HIM en el conector entre las fracciones de reconocimiento del PSMA GUL o GUG y el DOTA debería mejorar la farmacocinética de la distribución tisular y el aclaramiento renal de los compuestos de fórmula I. De hecho, los compuestos descritos y su complejo metálico que tienen un grupo SAAC II en el conector mostraron una solubilidad acuosa mejorada, un buen aclaramiento renal y mostraron una fuerte afinidad por la proteína de PSMA en células de cáncer de próstata.

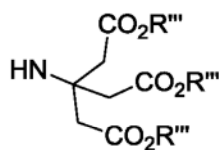
[0144] Ejemplos de grupos químicos que tienen una o más fracciones de ácido carboxílico y que son adecuados para la incorporación en la región conectora de los compuestos de fórmula I incluyen, sin limitación, aquellos ilustrados a continuación, tales como CIM, TIM y HIM.



[0145] Cuando el grupo químico que proporciona la una o más fracción de ácido carboxílico en el conector es

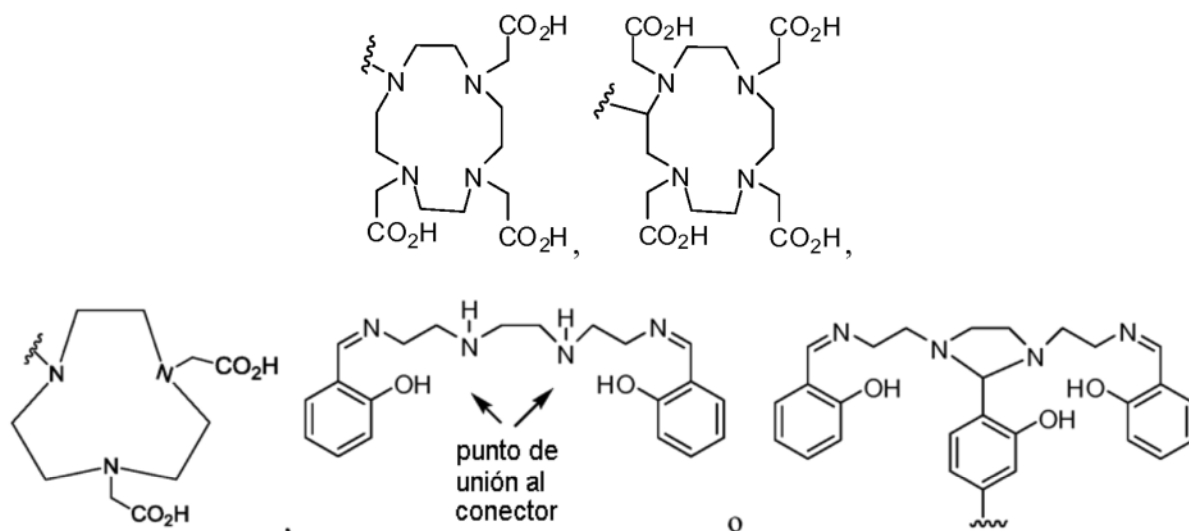


cada R''' puede ser independientemente



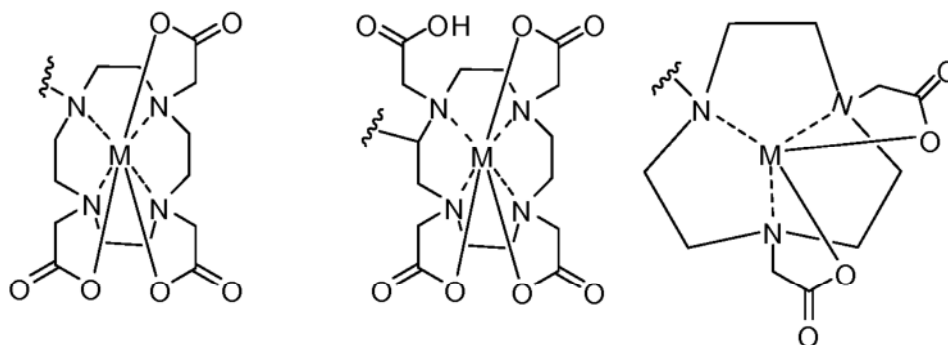
[0146] El conector incluye al menos dos fracciones de carboxilo, cada una con una fórmula $-\text{CO}_2\text{J}$. Cada J, además, puede ser igual o diferente y se selecciona independientemente de H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo inferior y una sal orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable.

- 5 [0147] Para los compuestos de fórmula I, D es un grupo quelante, por ejemplo, un grupo tal como DOTA, NOTA $\text{H}_3[(\text{sal})_3\text{TETA}]$, $\text{H}_2[(\text{sal})_2\text{TETA}]$, $\text{H}_3[(5\text{-MeOsal})_3\text{TAME}]$, DTPA o HBED que se representan gráficamente por las estructuras siguientes

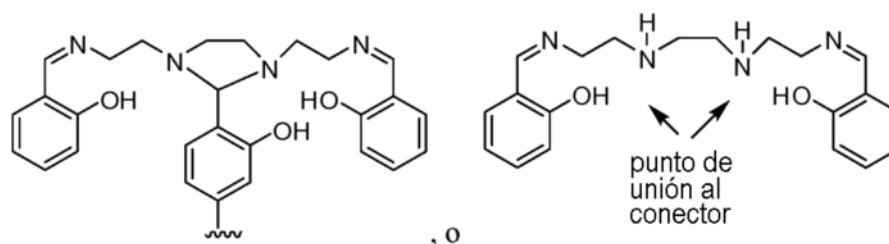


- 10 [0148] En algunos compuestos, D es un ácido 2,2',2'',2'''-(1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetrail)tetraacético (DOTA) no metalado, mientras que en otros compuestos, D puede ser un quelante no metalado basado en las estructuras ejemplificadas anteriormente.

[0149] En otros compuestos, D puede ser un complejo metálico formado por la complejación de un radionúclido con DOTA, NOTA o HBED como se muestra a continuación.



[0150] Alternativamente, D es un complejo metálico formado por la complejación de un radionúclido apropiado con los siguientes quelantes metálicos.

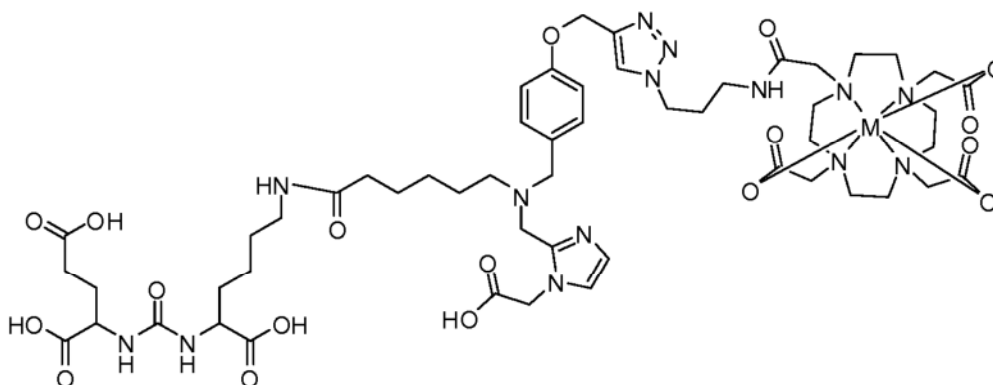


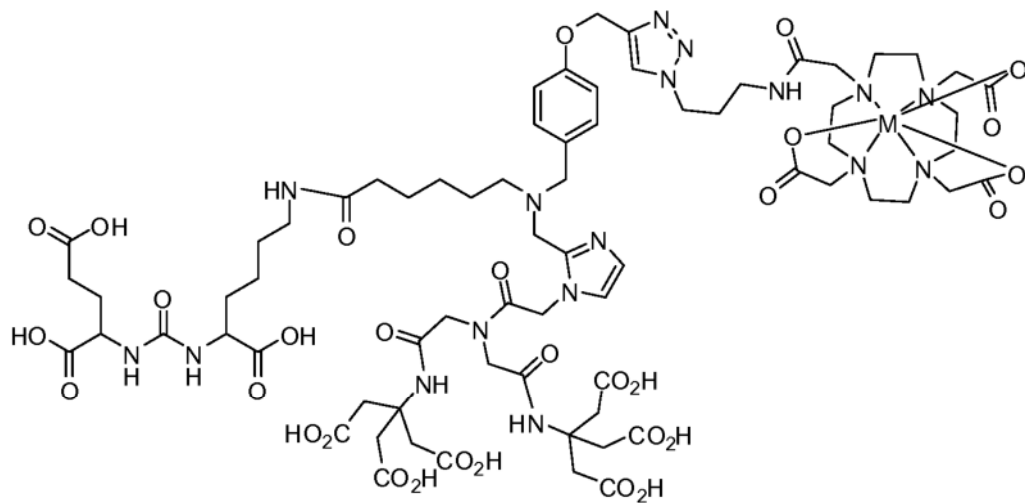
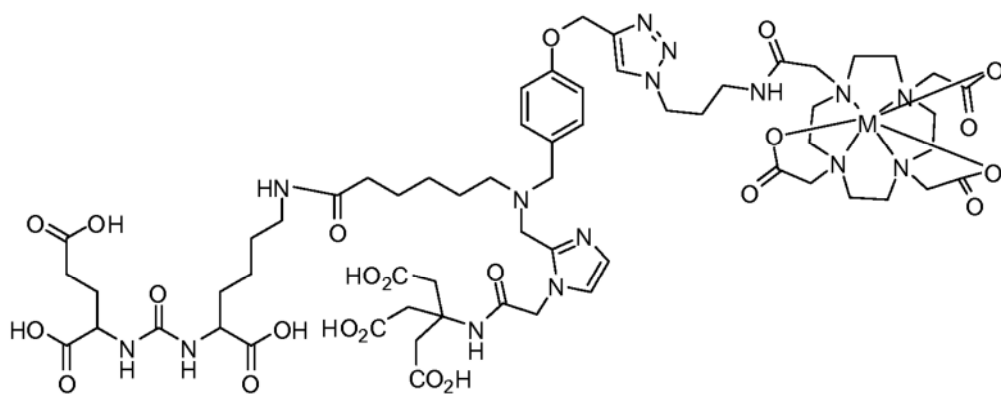
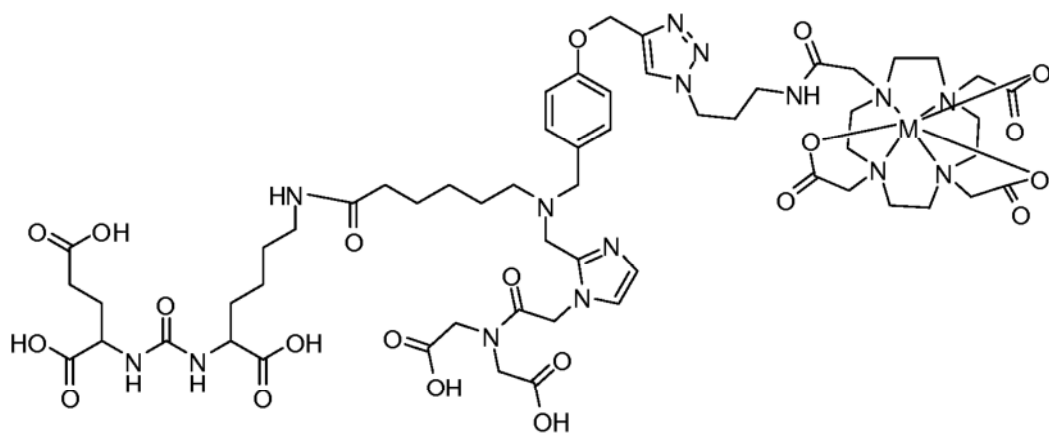
[0151] Para los compuestos según la fórmula I, los subíndices d, j, k, m, n, p y t son cada uno independientemente un número entero entre 0 y 6. Por ejemplo, los subíndices d, j, k, m, n, p y t cada uno puede ser independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6. Cuando en un compuesto de Fórmula I están presentes grupos sustituyentes arilo, heteroarilo o cicloalquilo, estos grupos sustituyentes pueden opcionalmente estar sustituidos por 1, 2 o 3 grupos sustituyentes diferentes seleccionados del grupo que consiste en -(C₁-C₁₀)alquilo, -(C₁-C₁₀)haloalquilo, -(C₁-C₁₀) aminoalquilo, -(C₁-C₁₀)hidroxialquilo, -(C₁-C₁₀)alquilenio-C(O)-U y -(C₃-C₈)cicloalquilo.

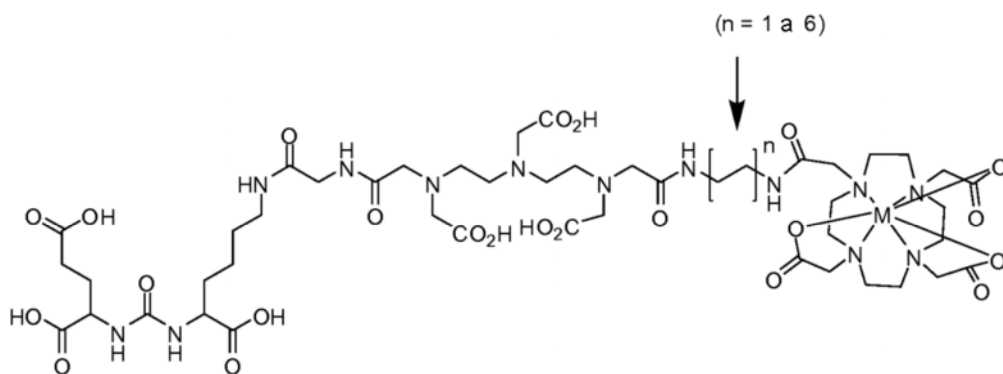
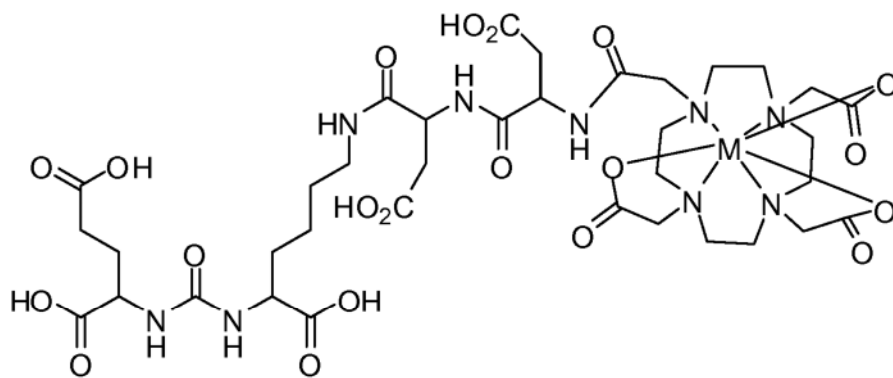
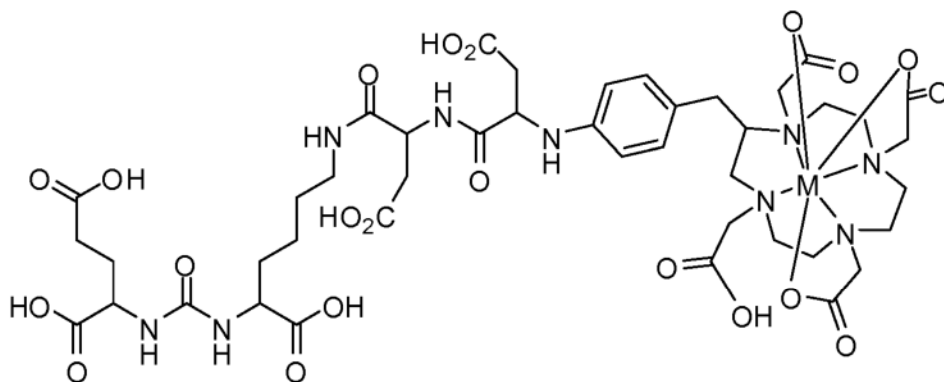
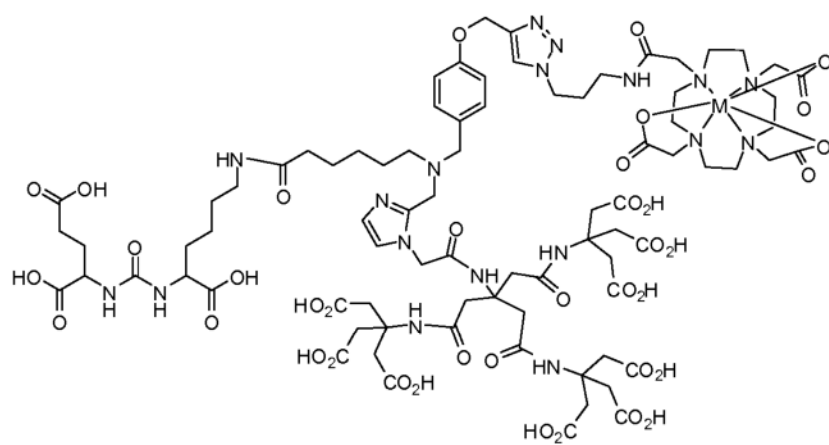
[0152] En función de si los compuestos de fórmula I se van a usar como agentes de radioimagenología o como radiofármacos se forman complejos de diferentes radionúclidos con DOTA. Los radionúclidos ilustrativos incluyen, por ejemplo, ¹¹¹In, ⁹⁰Y, ⁶⁸Ga, ¹⁷⁷Lu, ^{99m}Tc, ⁶⁴Cu, ¹⁵³Gd, ¹⁵⁵Gd, ¹⁵⁷Gd y Fe. Según esta invención, el radionúclido es ¹¹¹In, ⁹⁰Y, ⁶⁸Ga, ⁶⁴Cu o ¹⁷⁷Lu.

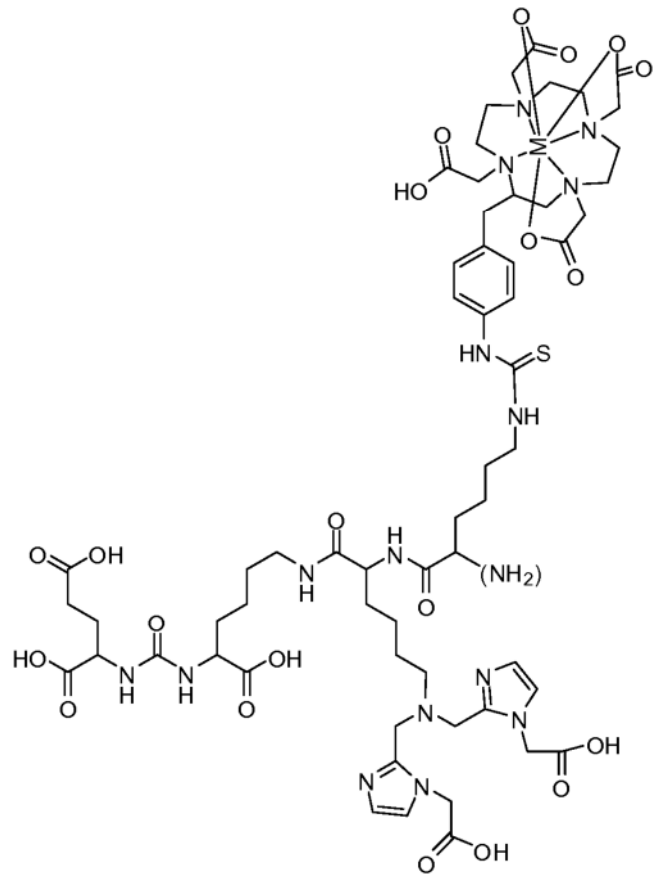
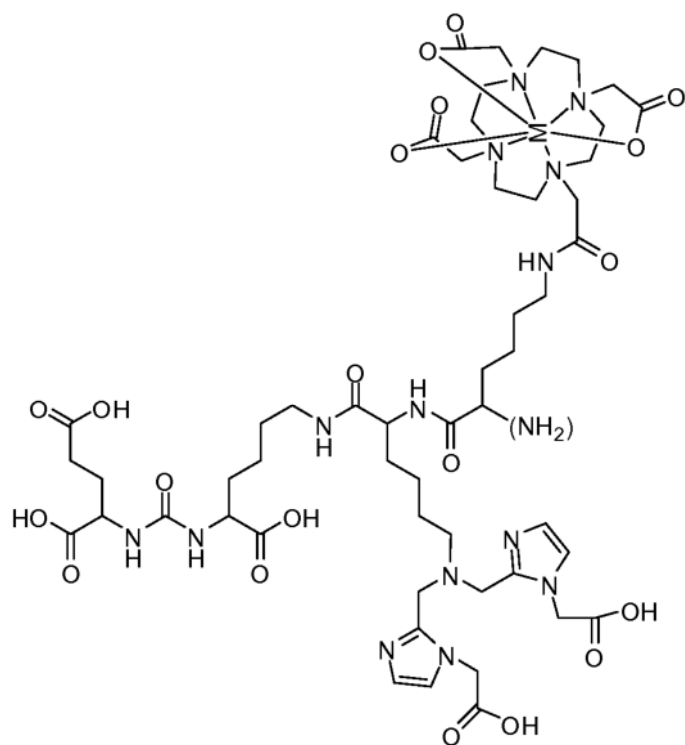
[0153] En base al estudio de la REA descrito anteriormente, los compuestos de fórmula I con uno o más grupos carboxilo o un grupo SAAC II en el conector entre una fracción de reconocimiento GUL o GUG y el quelante DOTA son inhibidores potentes del PSMA, con valores IC₅₀ en el rango nanomolar bajo. Estos compuestos también mostraron una solubilidad acuosa mejorada que explica, al menos en parte, su distribución tisular y aclaramiento renal mejorados.

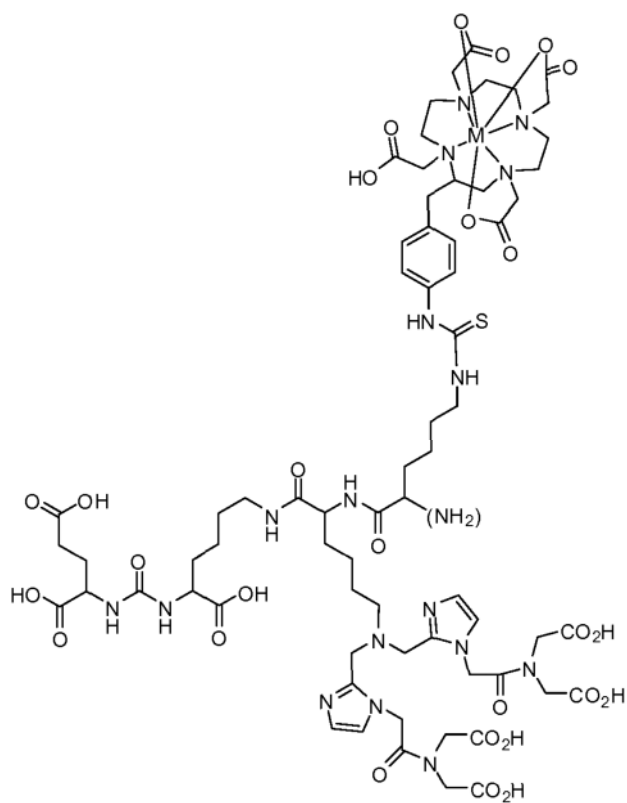
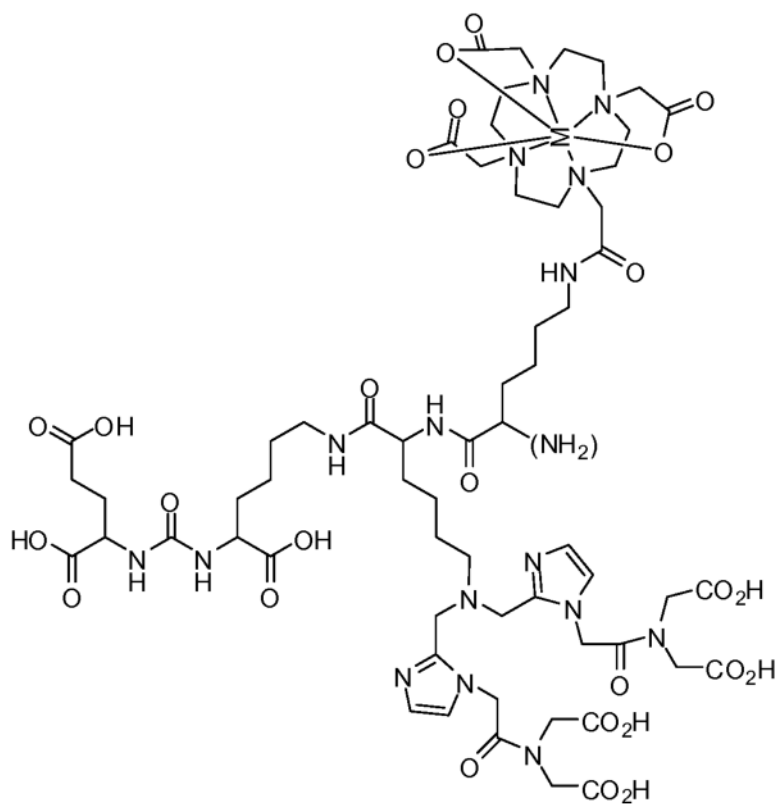
[0154] La figura 2 ilustra los resultados de un estudio de biodistribución en ratones xenoimplantados con LNCaP usando un complejo GUL-DOTA-¹¹¹In y un conector de ácido aminohexanoico hidrofóbico. Como se ilustra en el gráfico de barras, el compuesto de ensayo MIP-1450 se concentra en el riñón, es decir, muestra una alta absorción en el riñón y una mala absorción en las células tumorales LNCaP. Los inventores hipotetizan que la baja biodistribución de MIP-1450 en las células tumorales LNCaP se puede deber a la baja afinidad de este compuesto por el PSMA expresado en la superficie de las células LNCaP. Como se ha declarado anteriormente, fue inesperado que la presencia de grupos de ácido carboxílico en la región conectora aumentara la afinidad de los compuestos de fórmula I por el PSMA. Este aumento en la afinidad de unión se debe, al menos en parte, a las interacciones de unión cooperativa adicionales de los grupos de ácido carboxílico libres con los residuos de aminoácidos del PSMA. Ilustrativos de los complejos de compuesto de fórmula I y radionúclido que tienen uno o más grupos de ácido carboxílico como parte del grupo conector incluyen sin limitación los compuestos siguientes:

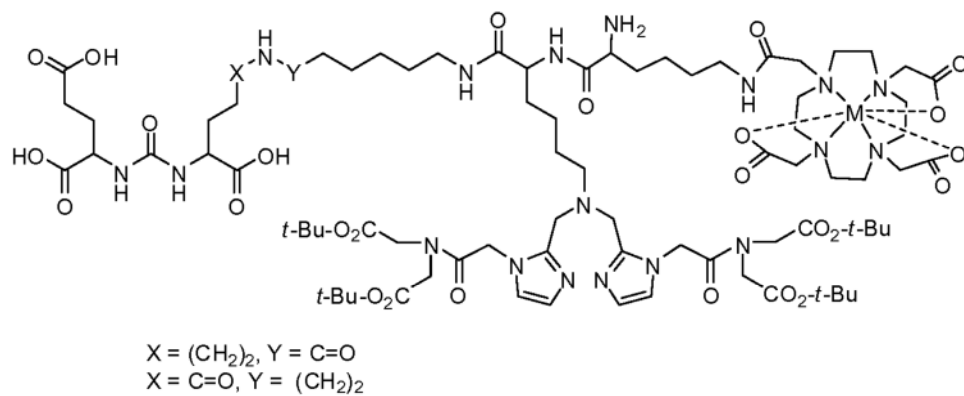
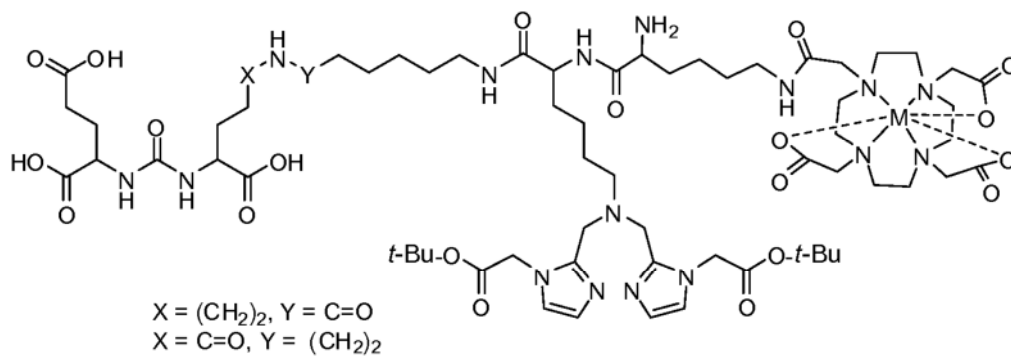
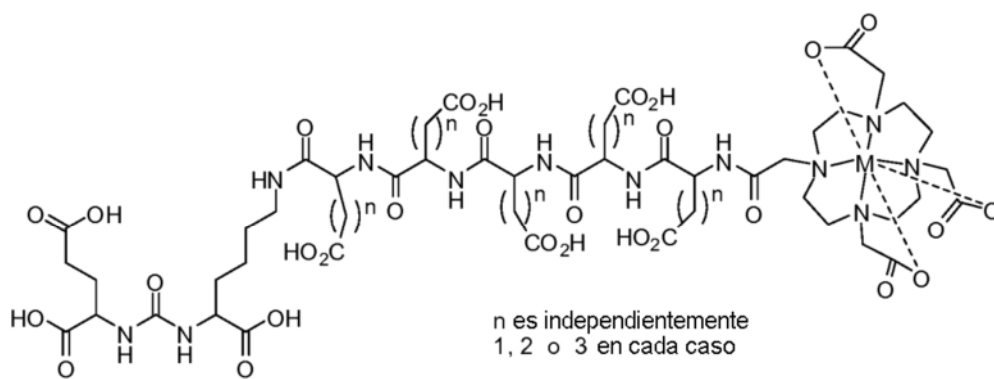
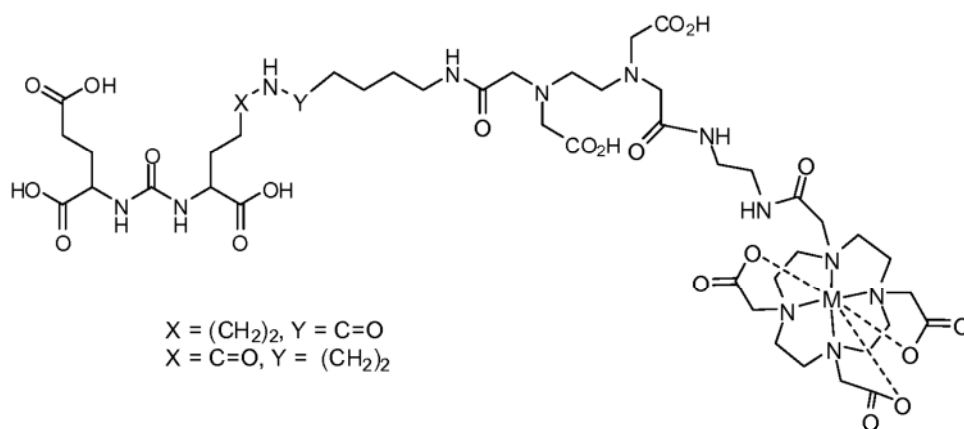


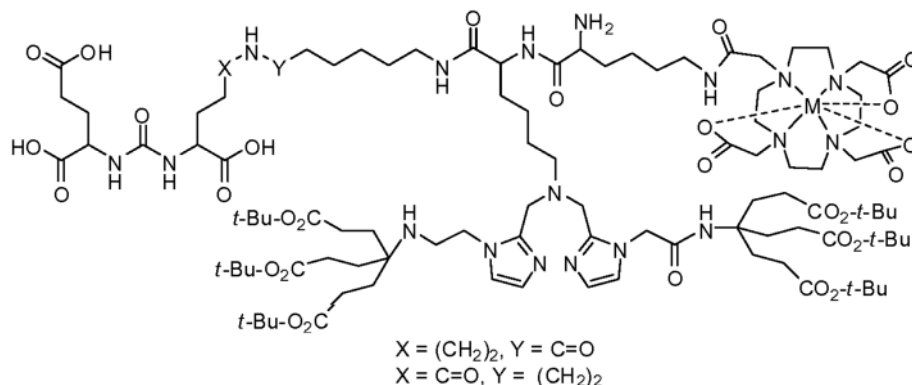












[0155] Mientras que las estructuras anteriores no ilustran sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención; está dentro del alcance de la presente invención abarcar las formas salinas y/o solvatos farmacéuticamente aceptables. En algunas formas de realización, el grupo quelante, por ejemplo, el grupo DOTA no forma un complejo con un radionúclido. En una forma de realización, por lo tanto, cuando DOTA no está formando un complejo, los grupos de ácido carboxílico del grupo DOTA pueden estar en forma de un ácido libre o en forma de una sal. Los grupos de ácido carboxílico libres también pueden esterificarse para obtener la forma de profármaco de los compuestos de fórmula I. Los profármacos de éster adecuados incluyen varios ésteres alquílicos, incluyendo ácidos grasos de C₈ a C₁₈ saturados e insaturados.

[0156] Cuando los compuestos de fórmula I y fórmula II y sus complejos de radionúclidos tienen uno o más centros quirales, la presente invención abarca ambos enantiómeros, así como todos los diastereoisómeros. Además, tanto las formas L como las D de los aminoácidos naturales se pueden usar para sintetizar los compuestos de fórmula I y fórmula II. Es decir, la presente invención abarca estereoisómeros, tautómeros y compuestos de ésteres como se ha definido previamente.

Formulaciones farmacéuticas

[0157] Como se ha indicado anteriormente, los complejos de los compuestos conforme a la fórmula I o la fórmula II pueden contener uno o más radionúclidos que son adecuados para el uso como agentes de radioimagenología o como terapéuticos para el tratamiento de células que proliferan rápidamente, por ejemplo, células de cáncer de próstata que expresan el PSMA. Por consiguiente, se describe una composición farmacéutica que incluye un complejo que incluye un metal y un compuesto de fórmula I o fórmula II, una sal, solvato, estereoisómero o tautómero del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0158] En general, los complejos metálicos de un compuesto de fórmula I o uno de fórmula II o composiciones farmacéuticas de los mismos, se pueden administrar por vía oral o por vía parenteral, normalmente por inyección. Las vías parenterales incluyen, pero de forma no limitativa, la inyección y la infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal. El compuesto, o una composición farmacéutica del mismo, se puede administrar por vía oral. Tales composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, semisólidos, polvos, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles o cualquier otra composición apropiada.

[0159] Se describe una composición farmacéutica que es adecuada para la imagenología *in vivo* y la radioterapia. Las composiciones farmacéuticas adecuadas pueden contener un agente de radioimagenología o un agente radioterapéutico que tiene un radionúclido ya sea como un elemento, es decir, yodo radiactivo, o como un complejo de quelato metálico radiactivo del compuesto de fórmula I o fórmula II en una cantidad suficiente para la imagenología, junto con un vehículo radiológico farmacéuticamente aceptable. El vehículo radiológico debe ser adecuado para la inyección o la aspiración, tal como la seroalbúmina humana; soluciones tamponadoras acuosas, por ejemplo, tris(hidrometil) aminometano (y sus sales), fosfato, citrato, bicarbonato, etc.; agua estéril; solución salina fisiológica; y soluciones iónicas equilibradas que contienen sales de cloruro y/o bicarbonato o cationes de plasma sanguíneo normal tales como calcio, potasio, sodio y magnesio.

[0160] La concentración del agente de imagenología o el agente terapéutico en el vehículo radiológico debe ser suficiente para proporcionar una imagenología satisfactoria. Por ejemplo, cuando se usa una solución acuosa, la dosificación es aproximadamente de 1,0 a 50 milicurios. La dosis real administrada a un paciente para fines imagenológicos o terapéuticos, sin embargo, la determina el médico que administra el tratamiento. El agente de imagenología o el agente terapéutico debe administrarse para permanecer en el paciente durante aproximadamente 1 a 24 horas, aunque son aceptables periodos temporales tanto más largos como más cortos. Por lo tanto, pueden prepararse ampollas convenientes que contienen de 1 a 10 ml de solución acuosa.

[0161] La imagenología se puede realizar de la manera normal, por ejemplo, inyectando una cantidad suficiente de la composición imagenológica para proporcionar imágenes adecuadas y luego escaneando con una máquina adecuada, tal como una cámara gamma. También se describe en la presente un método de imagenología de una región en un paciente que incluye los pasos de: (i) administrar a un paciente una cantidad diagnósticamente eficaz de un compuesto que está formando un complejo con un radionúclido; exponer una región del paciente a la radiación; y (ii) obtener una imagen de la región del paciente. En determinadas formas de realización, la región visualizada es la cabeza o el tórax. En otras formas de realización, los compuestos y los complejos de fórmula I o fórmula II se dirigen contra la proteína del PSMA.

[0162] Así, se describe un método de imagenología de tejidos tales como tejido de bazo, tejido de riñón o tejido tumoral que expresa el PSMA que incluye el contacto del tejido con un complejo sintetizado poniendo en contacto un metal radiactivo y un compuesto de fórmula I o un compuesto de fórmula II.

[0163] Además, se describe un método de imagenología de una región de un paciente que incluye la administración a un paciente de una cantidad diagnósticamente eficaz o una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I formando un complejo con un metal o un compuesto de fórmula II, formando un complejo con un metal, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable, y la obtención de una imagen de la región del paciente. El metal usado para formar el complejo es un radionúclido seleccionado de ^{111}In , ^{90}Y , ^{68}Ga , ^{64}Cu , ^{153}Gd , ^{155}Gd , ^{157}Gd , Fe o ^{177}Lu .

[0164] La cantidad de un compuesto de fórmula I o fórmula II, o una formulación que comprende un complejo de un metal y un compuesto según la fórmula I o la fórmula II, o su sal, solvato, estereoisómero o tautómero, que se administra a un paciente depende de varios factores fisiológicos que usa rutinariamente el médico, incluyendo la naturaleza de la imagenología que se va a realizar, el tejido contra el que se va a dirigir para la imagenología o el tratamiento y el peso corporal y la historia médica del paciente que se va a someter a imagenología o a tratamiento usando un radiofármaco.

[0165] Por consiguiente, se describe un método para tratar a un paciente administrando a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o fórmula II que está formando un complejo con un radionúclido, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del complejo para tratar a un paciente que sufre de un trastorno o enfermedad proliferativa celular. Específicamente, el trastorno o la enfermedad proliferativa celular que se va a tratar utilizando un radiofármaco conforme a esta invención es un cáncer, por ejemplo, el cáncer de próstata.

[0166] La presente invención, así generalmente descrita, se entenderá más fácilmente por referencia a los ejemplos siguientes, que se proporcionan a modo de ilustración y no pretenden ser limitantes de la presente invención.

EJEMPLOS

Métodos sintéticos generales

[0167] Procedimiento general para la complejación de los compuestos con un metal. Como se ejemplifica en la presente, el indio se usa como el metal. Sin embargo, como debe entenderse, pueden seguirse procedimientos sintéticos similares usando los otros metales descritos en la presente para formar complejos con los compuestos de fórmula I. Por lo tanto, aunque puede que se muestre el indio específicamente en varios ejemplos, se entiende que también se incluyen complejos de Y, Ga, Lu. Adicionalmente, debe entenderse que varios isótopos de estos elementos pueden formar complejos, por ejemplo, ^{111}In , ^{90}Y , ^{68}Ga , ^{64}Cu o ^{177}Lu .

Condiciones experimentales generales para la formación de los complejos de indio

[0168] Los complejos de indio de los compuestos de fórmula I se aíslan convenientemente de las reacciones que implican poner en contacto InCl_3 disponible comercialmente con un compuesto de fórmula I. Brevemente, el compuesto

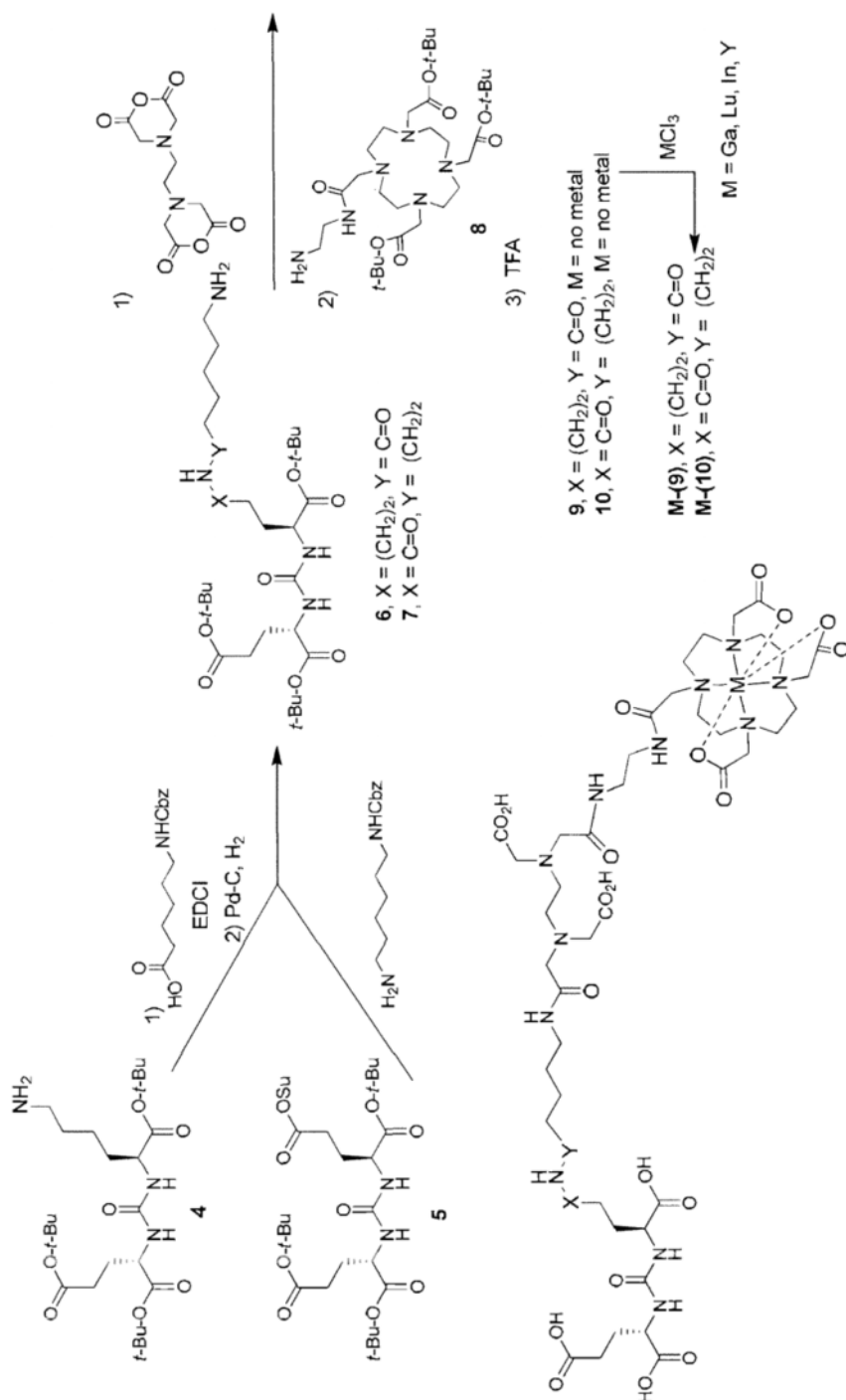
apropiado de fórmula I (10^{-6} M- 10^{-4} M) en una mezcla de igual volumen de 1:1 acetonitrilo y tampón fosfato se pone en contacto con InCl_3 en un frasco sellado. La mezcla reactiva se deja calentar a 100°C durante 30 a 45 minutos. Tras enfriar, la reacción se analizó para determinar la pureza mediante cromatografía en fase líquida de alta presión de fase inversa (RP-HPLC) y, si es necesario, se puede purificar usando RP-HPLC o columnas C18 Sep Pak. El rendimiento medio del producto deseado tras la purificación está en el intervalo de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 99%. Sin embargo, la pureza radioquímica (PRQ), después de la purificación por HPLC, fue consistentemente $\geq 95\%$ para los productos "sin portador". Aunque los resultados iniciales demostraron un marcaje radiactivo a concentraciones tan bajas como 10^{-6} M, el rendimiento radioquímico (RRQ) a esta concentración de reactivos fue $\leq 80\%$. Para conseguir un RRQ mayor de un 95%, la temperatura de reacción y la concentración de los reactivos en la mezcla reactiva se aumentaron a 10^{-4} M.

[0169] Se usó una estrategia sintética similar para incorporar otros radionúclidos. Además, la introducción de un radionúclido puede ser antes de la desprotección de un compuesto de fórmula I o después de la desprotección de un compuesto de fórmula I.

Síntesis de compuestos de fórmula I y fórmula II ejemplares

15 [0170] A. El esquema 1 es una ilustración de la vía sintética general para GUL-HEX-EDTA-DOTA y análogos de GUG-HEX-EDTA-DOTA.

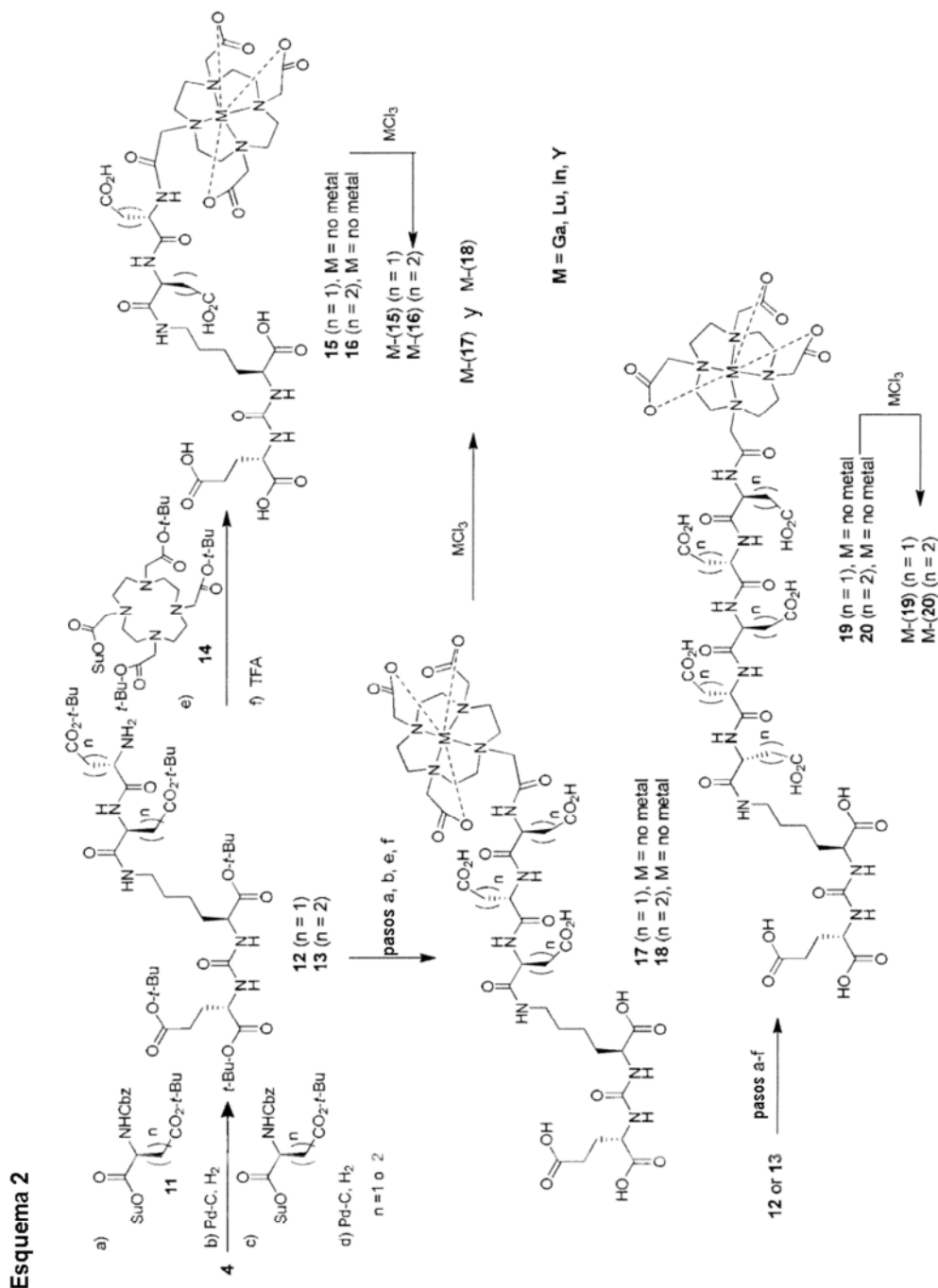
Esquema 1



[0171] El compuesto deseado se obtiene usando el éster de *t*-butilo de GUL o GUG (4 y 5 respectivamente) como materiales de partida. En el primer paso, un ácido aminohexanoico protegido con carboxibenciloxi (Cbz) reacciona con GUL para proporcionar un producto intermedio protegido (6). Si GUG se usa como la fracción de reconocimiento, sin embargo, GUG se pone en contacto con un diaminohexano protegido con Cbz para proporcionar un producto intermedio protegido (7). Después de eliminar los grupos protectores de Cbz por hidrogenación catalítica, los productos intermedios (6) y (7) se pusieron en contacto con EDTA dianhidrido seguido del contacto con el derivado de DOTA protegido 8 disponible comercialmente. La desprotección posterior de los grupos de éster de *t*-butilo proporcionaron los análogos

de EDTA-DOTA deseados **9** y **10**. La complejación de **9** o **10** con el isótopo metálico radiactivo o no radiactivo deseado los complejos metálicos deseados M-(**9**) y M-(**10**).

[0172] B. El esquema 2 ilustra una vía sintética general para la utilización de conectores de ácido aspártico (Asp) o de ácido glutámico (Glu) entre la secuencia de reconocimiento del PSMA y el quelante DOTA.



[0173] En esta serie dos, tres, cuatro, cinco o seis residuos de Asp o Glu pueden servir como el conector modificador de la farmacocinética. La síntesis incluye poner en contacto GUL (producto intermedio **4**), con un residuo de ácido

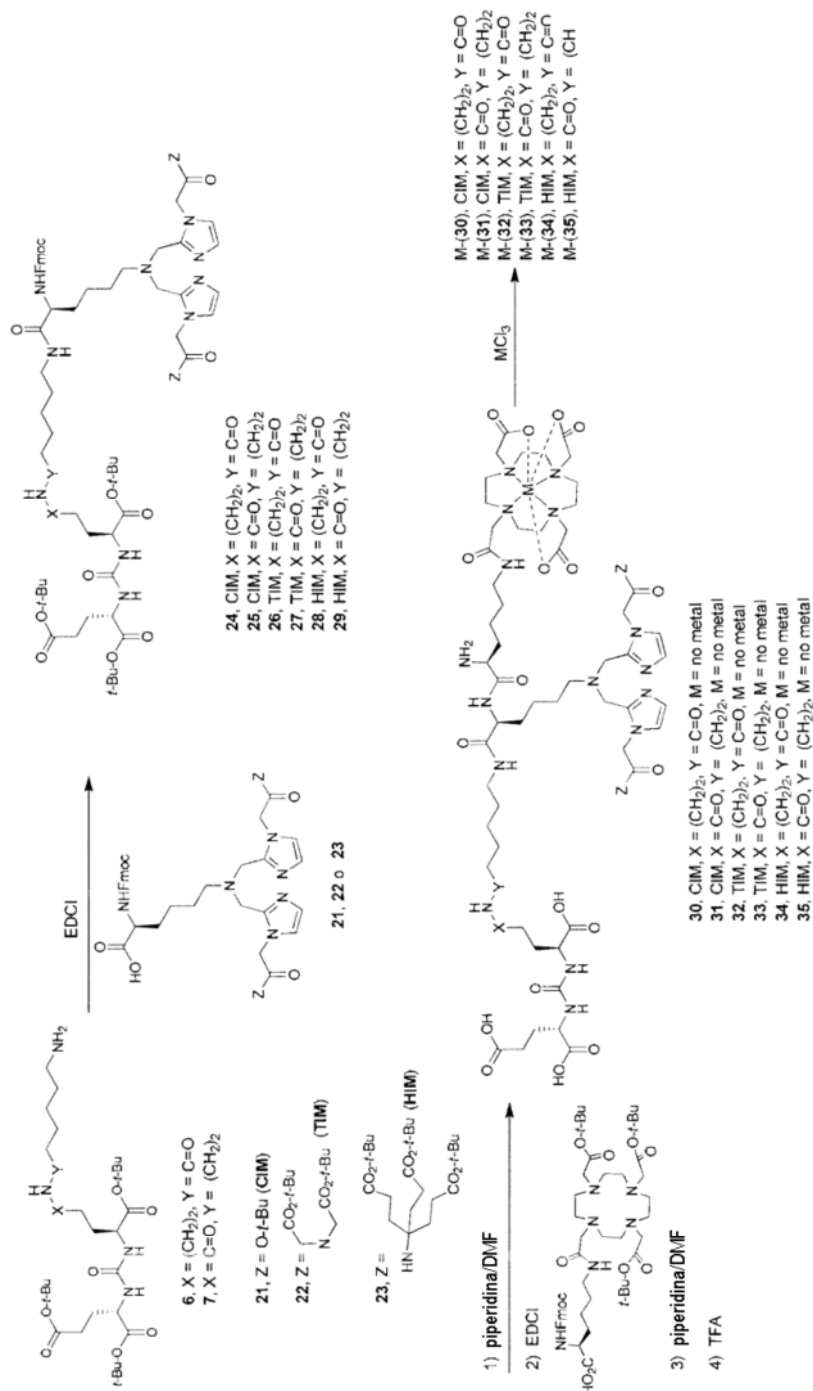
aspártico o ácido glutámico apropiadamente protegido, seguido de la eliminación del grupo protector de amina y un contacto adicional con un segundo residuo de ácido aspártico o ácido glutámico protegido. Los pasos anteriores de adición y desprotección se pueden realizar consecutivamente hasta que se unan el número deseado de residuos de ácido aspártico o ácido glutámico para obtener un conector de tamaño apropiado.

- 5 [0174] En el esquema 2 anterior, dos residuos de ácido aspártico o ácido glutámico están presentes en el conector. Así, la desprotección del grupo protector Cbz del segundo residuo de ácido aspártico o ácido glutámico dio los compuestos **12** y **13**. La conjugación de **12** o **13** con el derivado de DOTA activado disponible comercialmente **14** seguida de la desprotección de los grupos protectores de éster de *t*-butilo dio **15** y **16**. La complejación de **15** o **16** con el isótopo metálico radiactivo o no radiactivo deseado fue directa y resultó en los complejos metálicos deseados M-(**15**) y M-(**16**).
- 10 La síntesis de análogos con tres, cuatro, cinco, seis o más residuos de ácido aspártico o ácido glutámico procede de una forma análoga a la anteriormente descrita para el conector de ácido diaspártico o ácido diglutámico.

- [0175] Así, el uso de los productos intermedios **12** y **13** como materiales de partida y la repetición de la secuencia de acoplamiento y desprotección proporcionaron los análogos deseados **17**, **18**, **19** y **20**. La desprotección de los grupos protectores de éster de *t*-butilo seguida de la complejación con el isótopo metálico radiactivo o no radiactivo deseado dio los complejos metálicos deseados M-(**17**), M-(**18**), M-(**19**) y M-(**20**).
- 15

[0176] C. El esquema 3 ilustra la vía sintética general para incluir un grupo quelante en el conector modificador de la farmacocinética.

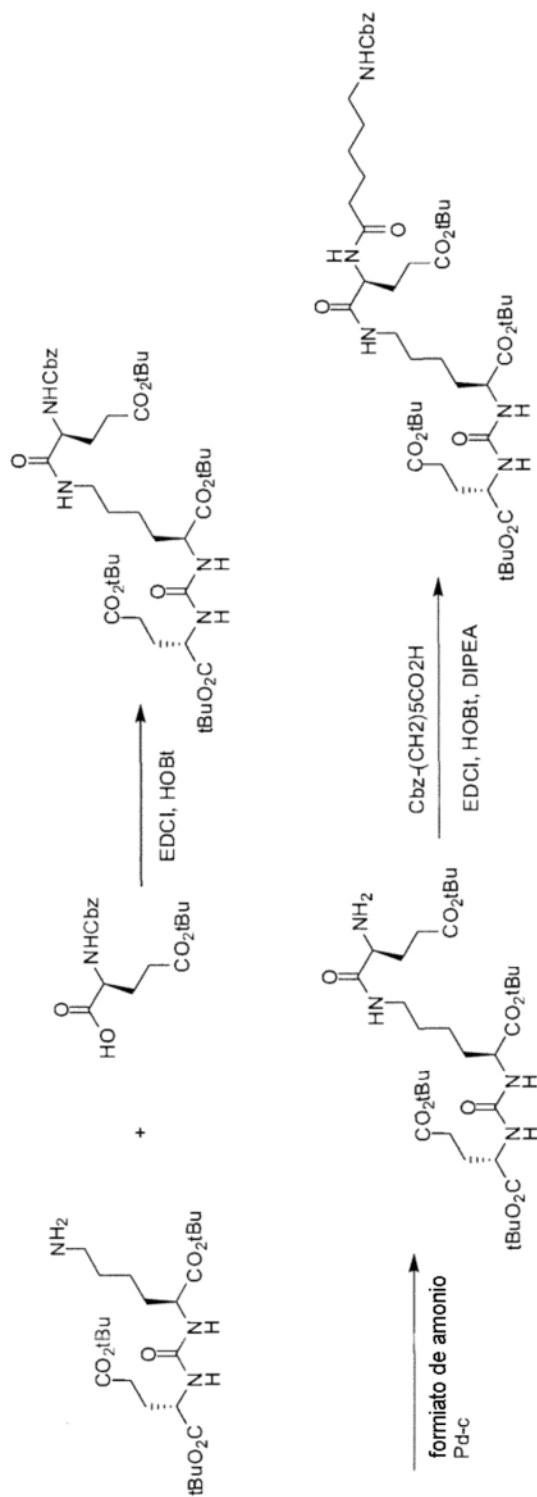
Esquema 3

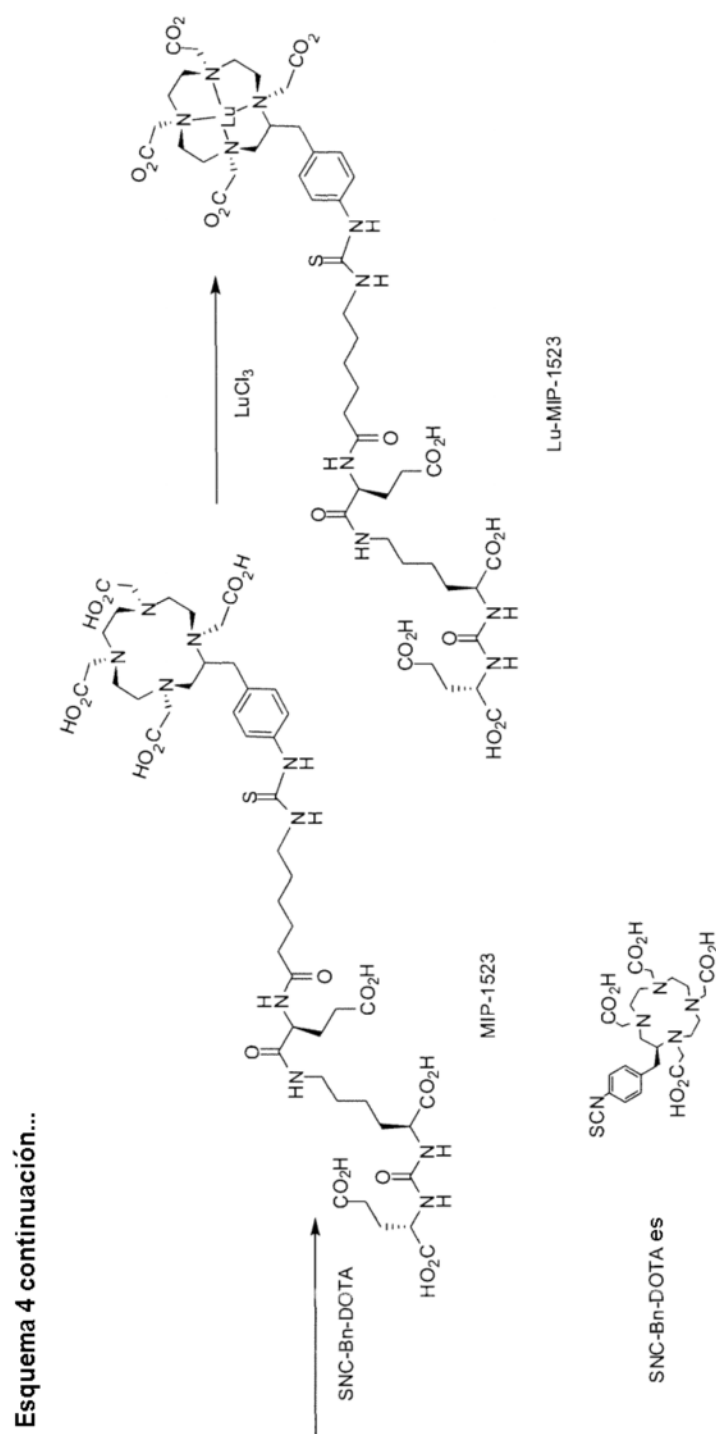


[0177] La incorporación de grupos quelantes en el conector modificador de la farmacocinética procede de una forma análoga a aquellas anteriormente descritas. Brevemente, el producto intermedio GUL-alquileo con un grupo amino libre (**6** o **7**) se pone en contacto con el derivado de Fmoc protegido **21** (CIM), **22** (TIM) o **23** (HIM) bajo condiciones de acoplamiento de péptidos estándar para proporcionar los productos intermedios protegidos **24-29**. Estos productos intermedios se acoplan luego a DOTA usando protocolos sintéticos anteriormente descritos. Los compuestos resultantes (**30-35**) forman complejos con el radionúclido deseado para proporcionar los complejos metálicos de DOTA M-(**30**)-M-(**35**).

[0178] D. Los esquemas 4, 5 y 6 ilustran métodos para sintetizar compuestos de GUL-SCN-Bn-DOTA y sus complejos metálicos.

Esquema 4



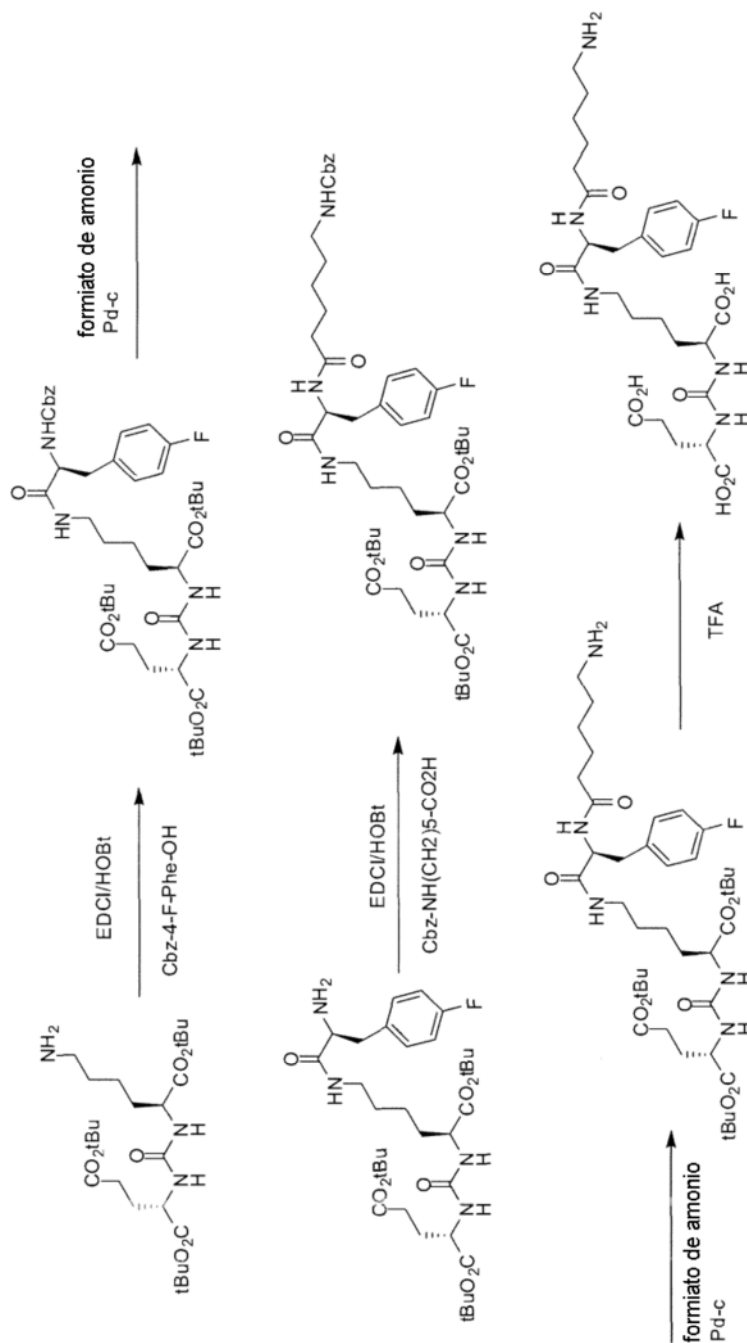


[0179] Brevemente, los conjugados de GUL se prepararon a partir del producto intermedio protegido conocido 2-(3-((S)-6-amino-1-(*tert*-butoxi)-1-oxohexan-2-il)ureido)pentanodioato de (S)-di-*tert*-butilo (GUL-(OtBu)₃). La formación de enlaces amida estándar (EDCI, HOBt, DIPEA) con aminoácidos protegidos con Cbz seguidos de la desprotección del grupo Cbz por hidrogenólisis usando Pd-C y formiato de amonio dio la fracción GUL deseada. La secuencia se puede repetir con aminoácidos protegidos con Cbz adicionales si se desea. Se usaron aminoácidos lineales tales como el ácido *N*-Cbz-6-hexanoico en una forma de realización como el conector para la conjugación con el quelante DOTA. La

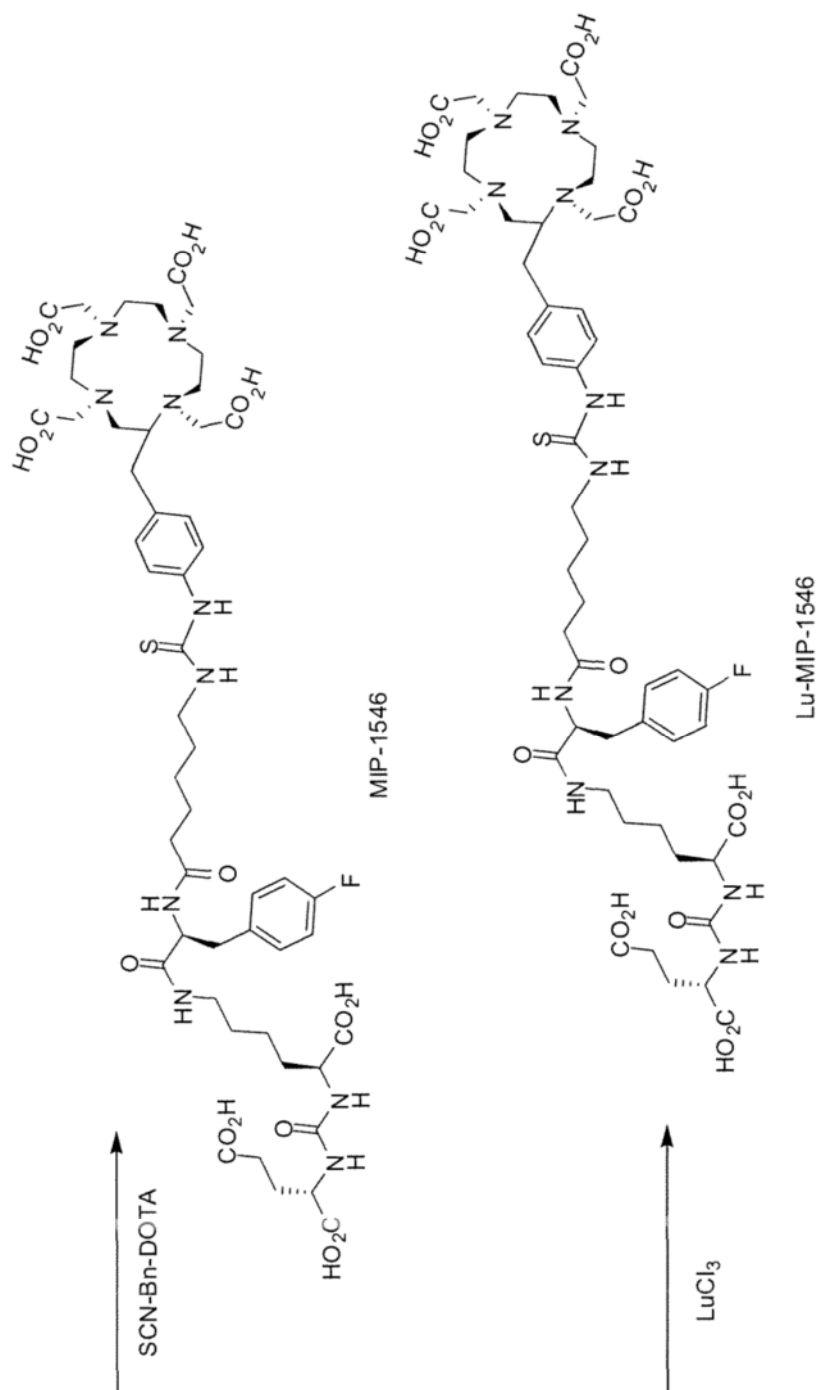
desprotección de los grupos protectores de éster de *t*-butilo con TFA seguida de la conjugación con SCN-Bn-DOTA disponible comercialmente y la purificación por HPLC proporcionó los conjugados de los ligandos puros finales.

[0180] La complejación del conjugado GUL- SCN-Bn-DOTA con lutecio frío se realizó calentando una solución acuosa del conjugado GUL- SCN-Bn-DOTA (MIP1523) y LuCl_3 durante 30 minutos seguida de la liofilización para proporcionar el complejo de (10,17,21)-10-(2-carboxietil)-8,11,19-trioxo-1-((4-((1,4,7,10-tetraquis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1-tioxo-2,9,12,18,20-pentaazatricosano-17,21,23-tricarboxilato de Lu deseado.

Esquema 5

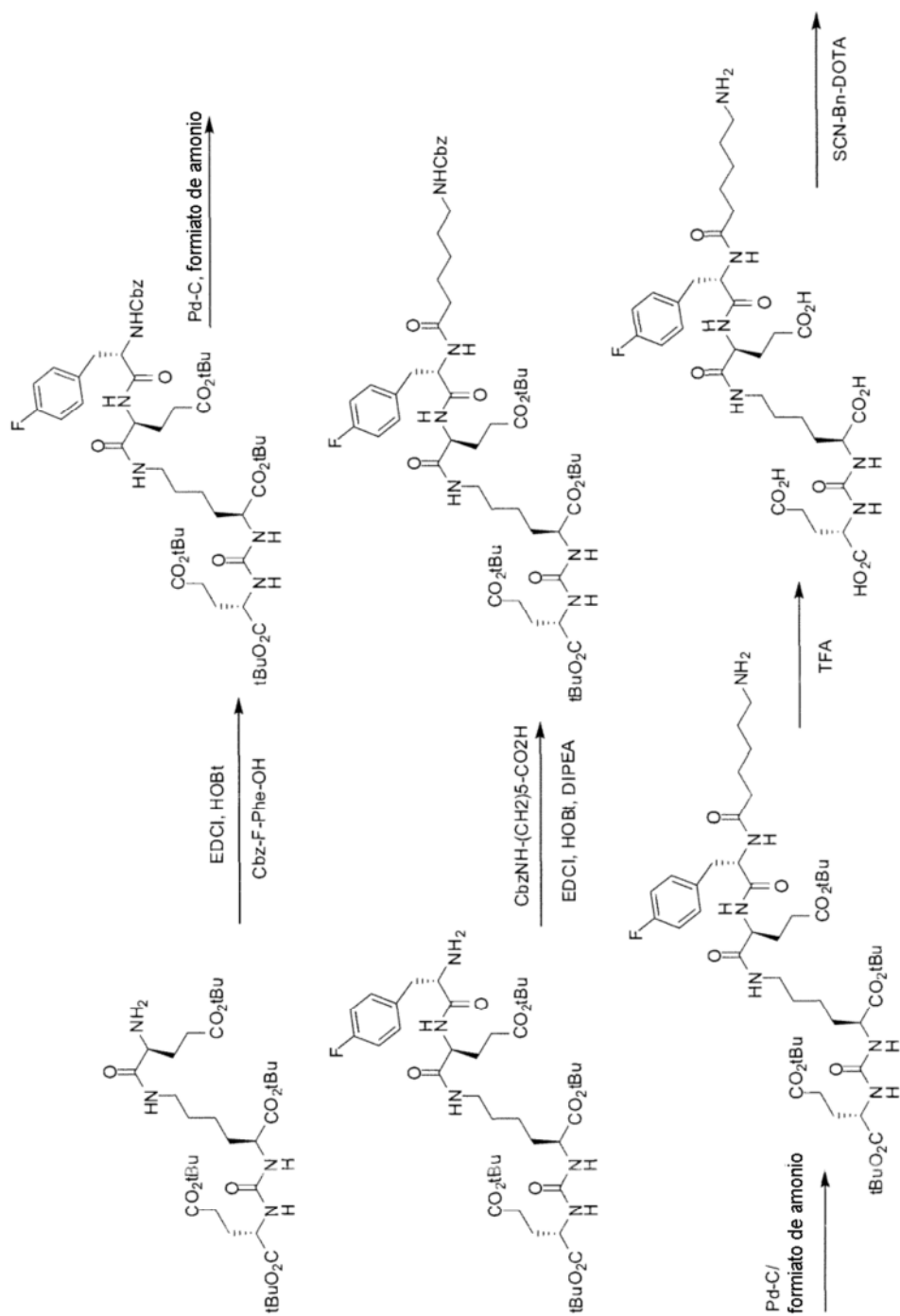


Esquema 5 continuación...

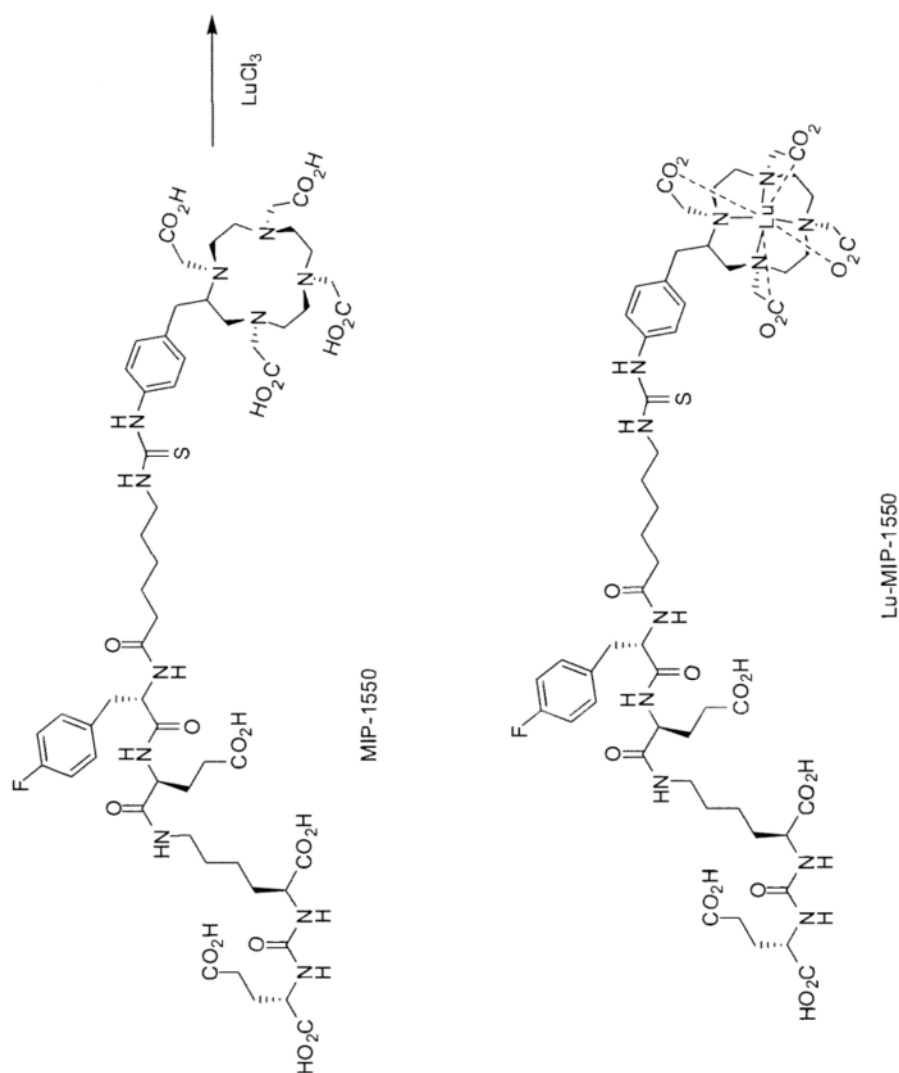


[0181] El protocolo ilustrado en el esquema 5 anterior se usó para sintetizar ácido (10 , 17 , 21)-10-(4-fluorobencil)-8,11,19-trioxo-1-((4-((1,4,7,10-tetraquis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1-tioxo-2,9,12,18,20-pentaazatricosano-17,21,23-tricarboxílico y su complejo de lutecio.

Esquema 6



Esquema 6 continuación...



[0182] El protocolo ilustrado en el esquema 6 anterior se usó para sintetizar ácido (10, 13, 20, 24)-13-(2-carboxietil)-10-(4-fluorobencil)-8,11,14,22-tetraoxo-1-((4-((1,4,7,10-tetraquis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1-tioxo-2,9,12,15,21,23-hexaazahexacosano-20,24,26-tricarboxílico y su complejo de lutecio.

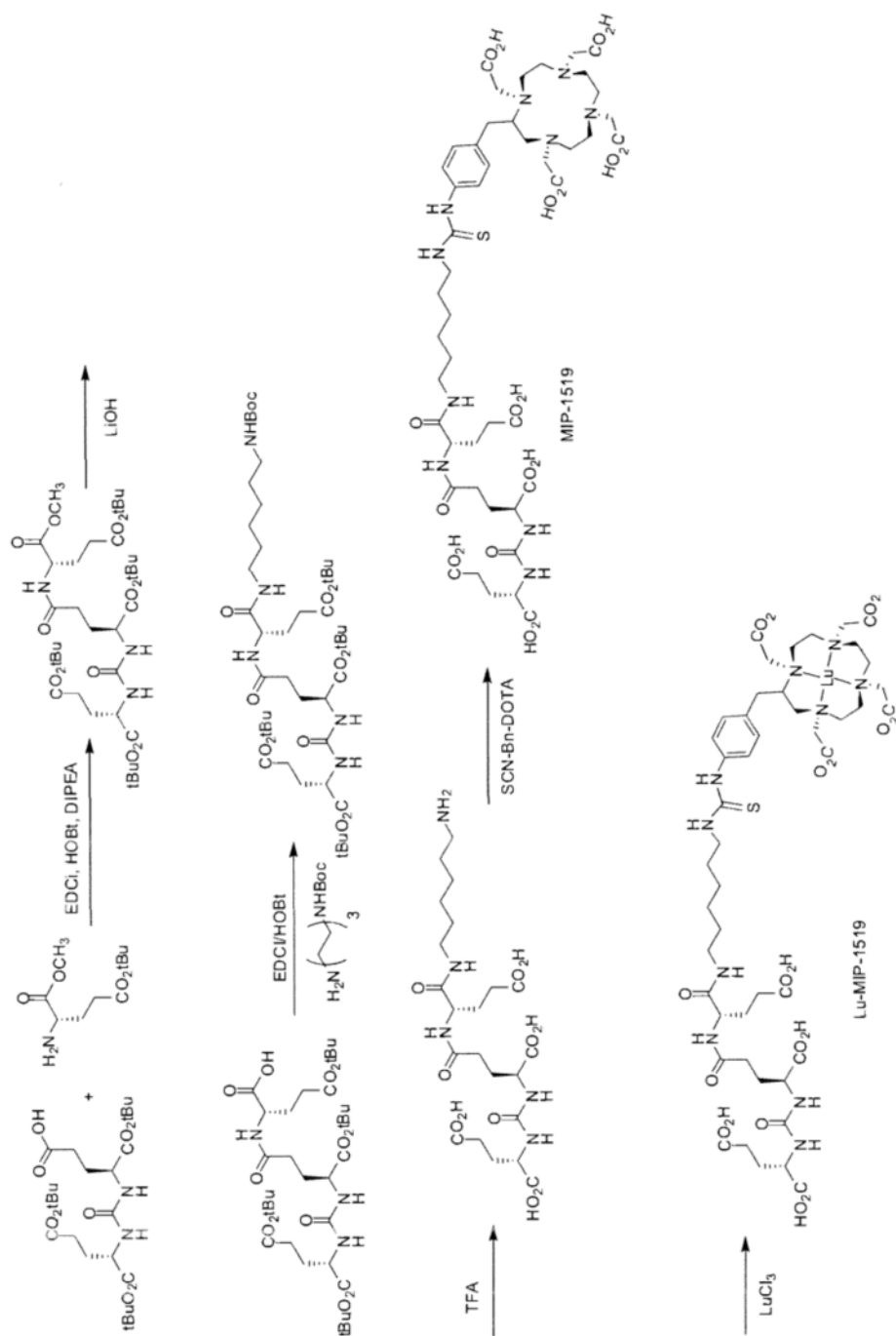
5 [0183] E. Los esquemas 7, 8 y 9 ilustran una vía para sintetizar los compuestos GUG-SCN-Bn-DOTA y sus complejos metálicos. Los compuestos GUG-SCN-Bn-DOTA y sus complejos metálicos se sintetizaron usando ácido (S)-5-(*tert*-butoxi)-4-(3-((S)-1,5-di-*tert*-butoxi-1,5-dioxopentán-2-il)ureido)-5-oxopentanoico (GUG-(OtBu)₃). Reactivos de formación de enlace amida estándares, tales como EDCI, HOBT y DIPEA, se usaron para conjugar el ácido carboxílico de cadena lateral de GUG con el grupo amino del éster metílico de aspartato u otras aminas.

10 [0184] La desprotección del éster metílico se efectuó por hidrólisis usando LiOH/MeOH que da ácidos libres protegidos por éster de *t*-butilo que se pueden acoplar con aminoácidos adicionales protegidos como sus ésteres metílicos o con

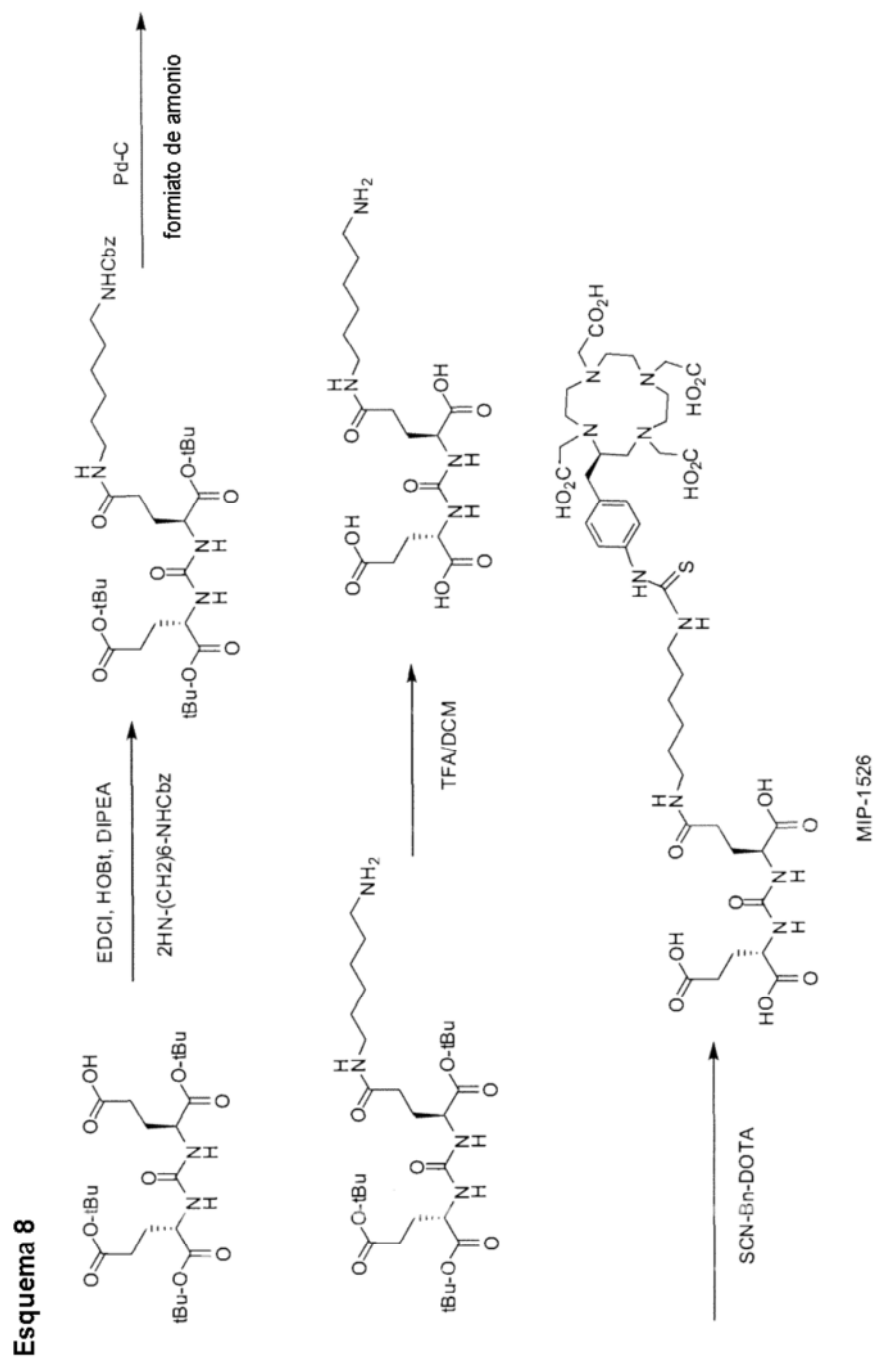
un diaminoalcano monoprottegido con *N*-Boc. La desprotección del éster de *t*-butilo y los grupos protectores Boc se realizó usando una solución en diclorometano de ácido trifluoroacético (TFA/DCM). La conjugación con SCN-Bn-DOTA disponible comercialmente seguida de la purificación por HPLC proporcionó los conjugados de ligando puros finales. La complejación de los conjugados GUG-SCN-Bn-DOTA con lutecio frío se consiguió calentando una solución acuosa de LuCl_3 que contiene el conjugado GUG-SCN-Bn-DOTA durante 30 min seguido de la liofilización para proporcionar los complejos de Lu puros deseados.

5

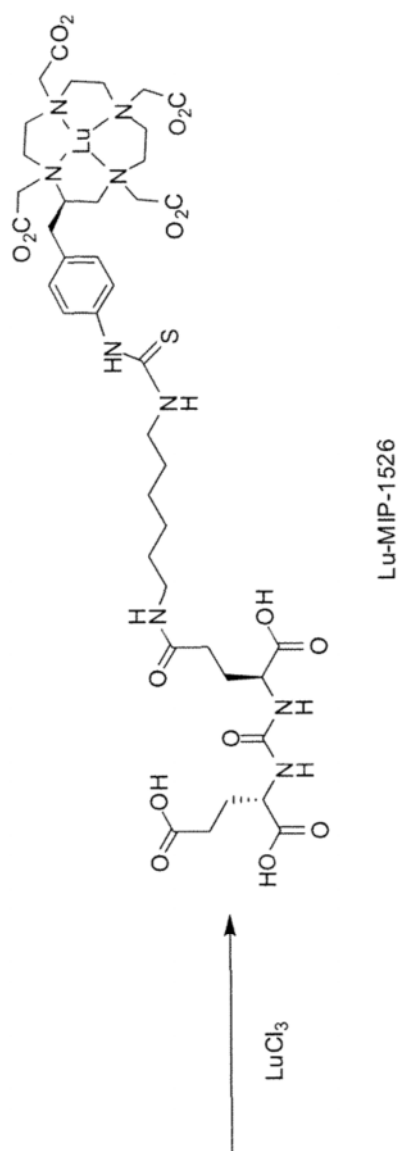
Esquema 7



[0185] El protocolo ilustrado en el esquema 7 anterior se usó para sintetizar ácido (11,16,20)-11-(2-carboxietil)-10,13,18-trioxo-1-((4-((1,4,7,10-tetraquis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1-tioxo-2,9,12,17,19-pentaazadocosano-16,20,22-tricarboxílico y su complejo de lutecio.

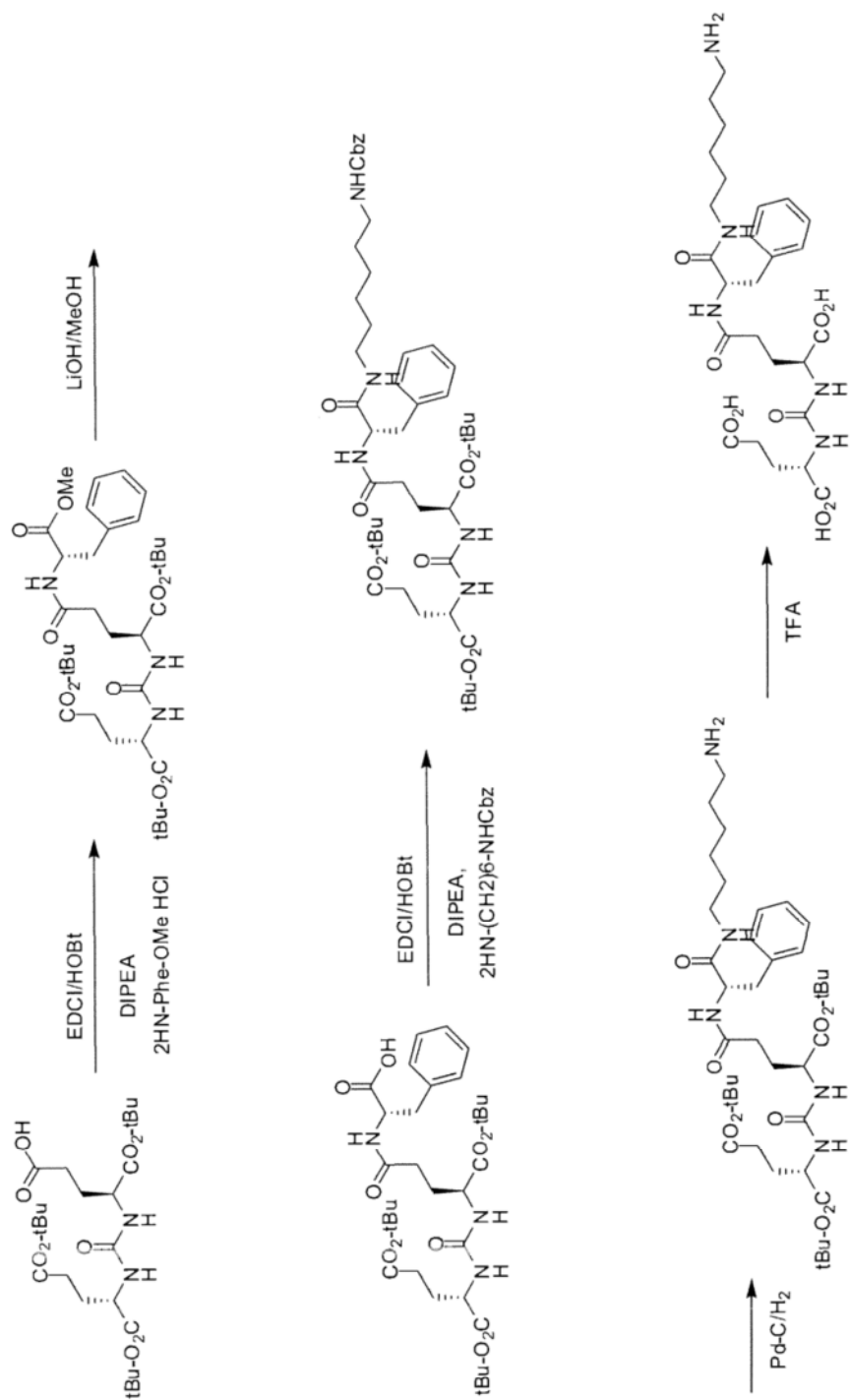


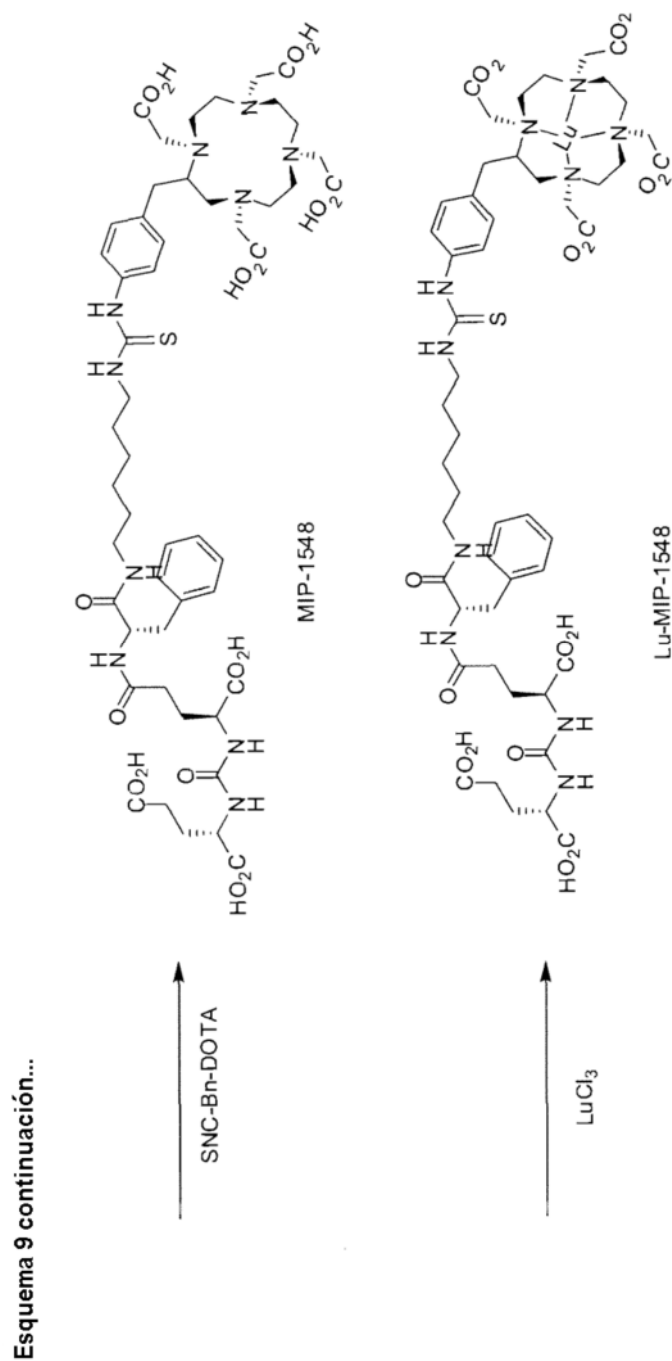
Esquema 8 continuación...



[0186] El protocolo ilustrado en el esquema 8 anterior se usó para sintetizar ácido (13,17)-10,15-dioxo-1-((4-((1,4,7,10-tetraquis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1-tioxo-2,9,14,16-tetraazanonadecano-13,17,19-tricarboxílico y su complejo de lutecio.

Ejemplo 9

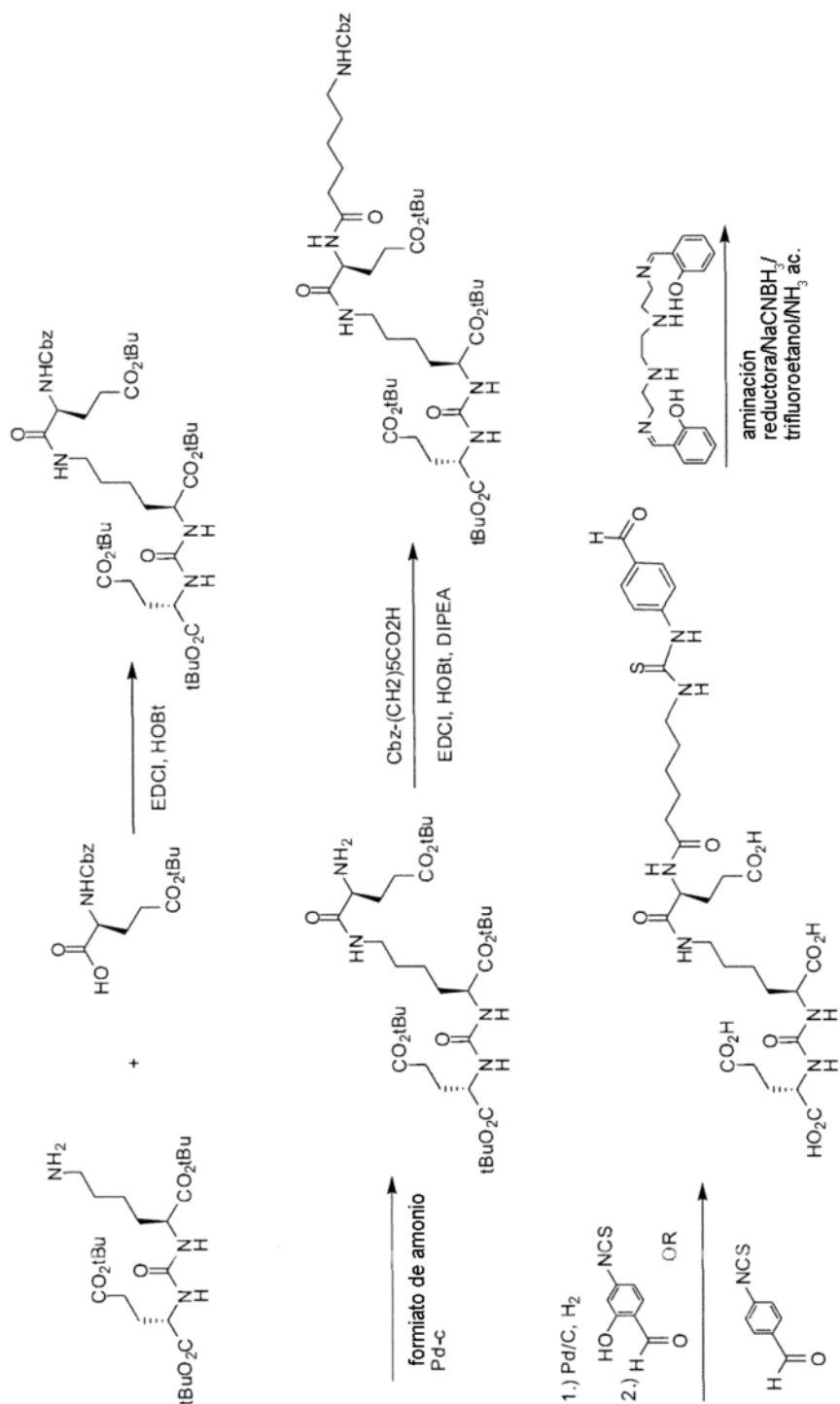




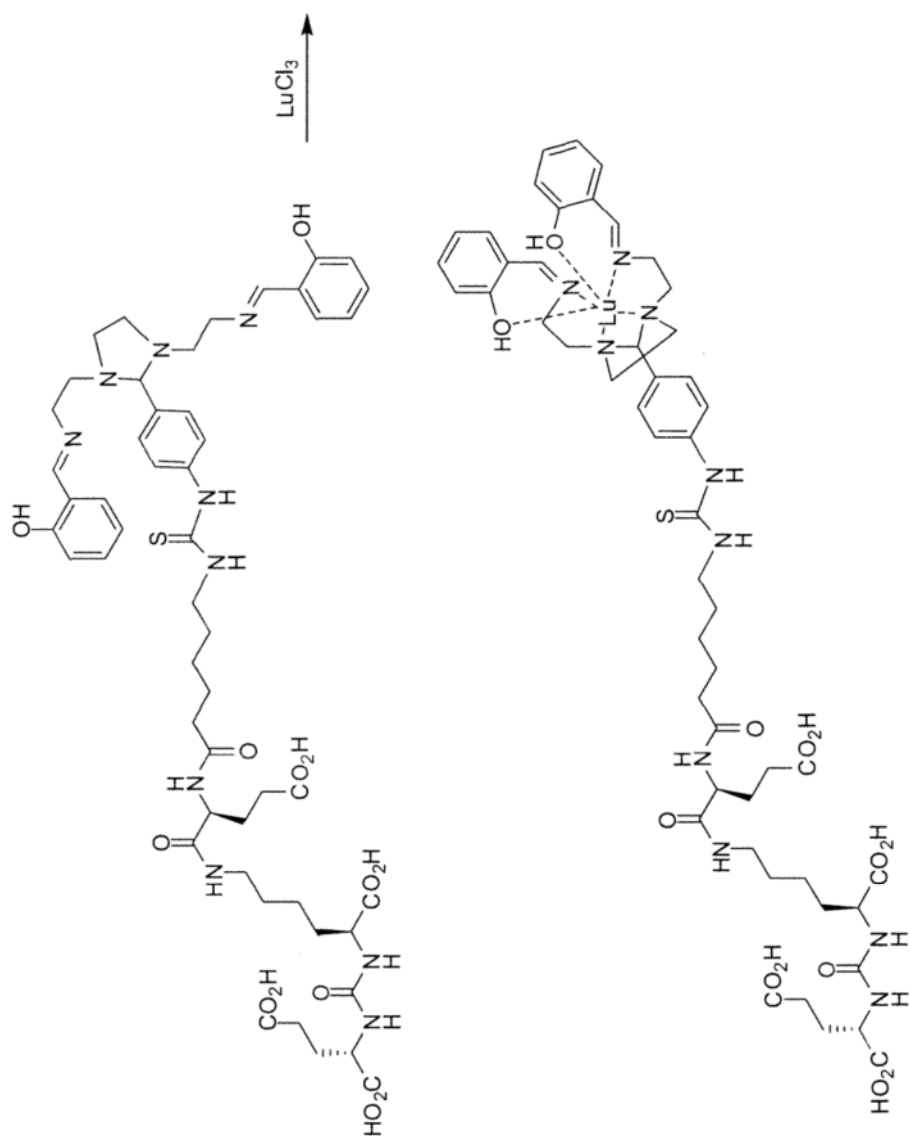
[0187] El protocolo ilustrado en el esquema 9 anterior se usó para sintetizar ácido (11,16,20)-11-bencil-10,13,18-trioxo-1-((4-((1,4,7,10-tetraquis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1-tioxo-2,9,12,17,19-pentaazadocosano-16,20,22-tricarboxílico y su complejo de lutecio.

- 5 [0188] El esquema 10 proporciona una vía ejemplar para conjugar un grupo quelante 2,2'-((1Z,11Z)-2,5,8,11-tetraazadodeca-1,11-dieno-1,12-diil)difenol con una fracción GUL-conector o GUG-conector para obtener un compuesto de fórmula I o de fórmula II.

Esquema 10



Esquema 10 continuación...



5

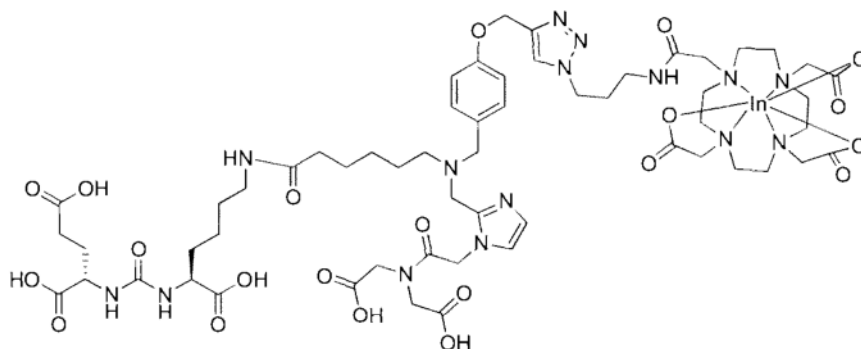
[0189] Brevemente, un 4-isocianatobenzaldehído se pondrá en contacto con un conjugado de un GUL-conector o GUG-conector para proporcionar la correspondiente 4-formilfenil-1-tiourea. Esta fracción se pondrá luego en contacto con el quelante para obtener los compuestos quelantes de fórmula I o quelantes de fórmula II deseados. La conjugación del grupo quelante con una fracción de GUL-conector o GUG-conector se puede realizar bajo condiciones reductoras de aminación.

[0190] Los protocolos sintéticos esquemáticamente ilustrados anteriormente se usaron para producir otros compuestos de fórmula I y de fórmula II como se describe más adelante a continuación.

Síntesis y caracterización

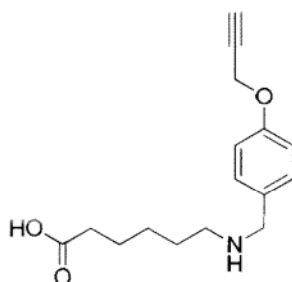
Ejemplo 1: complejo de indio de ácido (14*S*,18*S*)-1-(1-(2-(bis(carboximetil)amino)-2-oxoetil)-1*H*-imidazol-2-il)-8,16-dioxo-2-(4-((1-(3-(2-(4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)acetamido)propil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)bencil)-2,9,15,17-tetraazaicosano-14,18,20-tricarboxílico (**MIP-1445**)

5 [0191]



Paso 1. ácido 6-((4-(prop-2-in-1-iloxi)bencil)amino)hexanoico

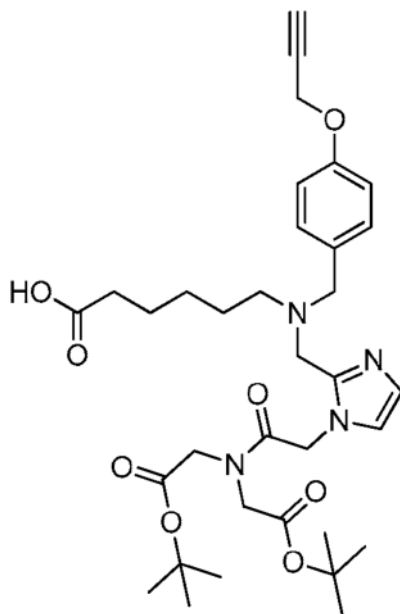
[0192]



- 10 [0193] Una solución de ácido 6-aminohexanoico (2,62 g, 20 mmol), 4-(prop-2-in-1-iloxi)benzaldehído (0,80 g, 5,0 mmol) y ácido acético (0,50 ml) en DCE (50 ml) se calentó a 80 °C durante 60 min. La mezcla reactiva se enfrió a 0 °C y se trató con NaBH(OAc)₃ (2,11 g, 10 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y se descompuso con agua y luego se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo, que se purificó usando una Biotage SP4 y una elución por gradiente de 5-50% metanol en DCM.
- 15 El rendimiento del compuesto deseado ácido 6-((4-(prop-2-in-1-iloxi)bencil)amino) hexanoico fue del 62% (0,856 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 6,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 4,71 (s, 2 H), 3,56 (s, 2 H), 3,49 (s, 1 H), 2,39 (t, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 2,00 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 1,41-1,19 (m, 6 H); MS (ESI), 276,1 (M+H)⁺.

Paso 2. ácido 6-(((1-(2-(bis(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1*H*-imidazol-2-il)metil)(4-(prop-2-in-1-iloxi)bencil)amino)hexanoico

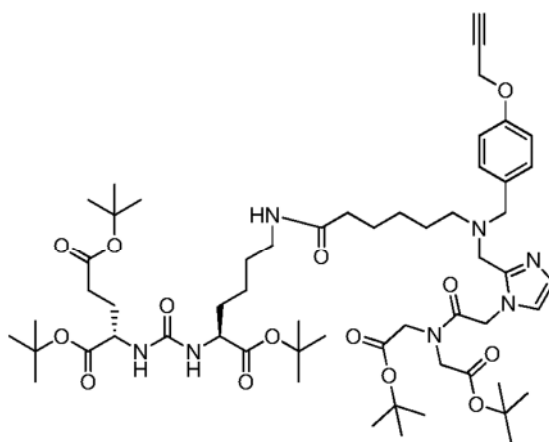
20 [0194]



[0195] Una solución de ácido 6-((4-(prop-2-in-1-ilo)encil)amino)hexanoico (0,715 g, 2,60 mmol), *tert*-butilo 2,2'-(2-(2-formil-1*H*-imidazol-1-il)acetilazanedil)diacetato (0,99 g, 2,60 mmol) y ácido acético (0,10 ml) en DCE (80 ml) a 0 °C se trató con NaBH(OAc)₃ (1,05 g, 5,0 mmol). La mezcla reactiva se agitó a 0 °C durante 30 min y a temperatura ambiente durante toda la noche y se descompuso con agua y metanol. La mezcla reactiva se concentró bajo una presión reducida para dar un residuo y se purificó mediante una columna de gel de sílice Biotage SP4 para proporcionar ácido 6-(((1-(2-(bis(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1*H*-imidazol-2-il)metil)(4-(prop-2-in-1-ilo)encil)amino)hexanoico (0,3313 g, 20%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,90 (s, 1 H), 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 6,94 (s, 1 H), 6,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 6,74 (s, 1 H), 5,02 (s, 2 H), 4,72 (d, *J* = 2,4 Hz, 2 H), 4,24 (s, 2 H), 3,94 (s, 2 H), 3,48 (s, 2 H), 3,51 (s, 1 H), 3,40 (s, 2 H), 2,21 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 2,10 (t, *J* = 7,4 Hz, 2 H), 1,45-1,35 (m, 22 H), 1,11-1,06 (m, 2 H); MS (ESI), 641,3 (M+H)⁺.

Paso 3. (1*S*,18*S*)-tri-*tert*-butil 1-(1-(2-(bis(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1*H*-imidazol-2-il)-8,16-dioxo-2-(4-(prop-2-in-1-ilo)encil)-2,9,15,17-tetraazaicosano-14,18,20-tricarboxilato

[0196]



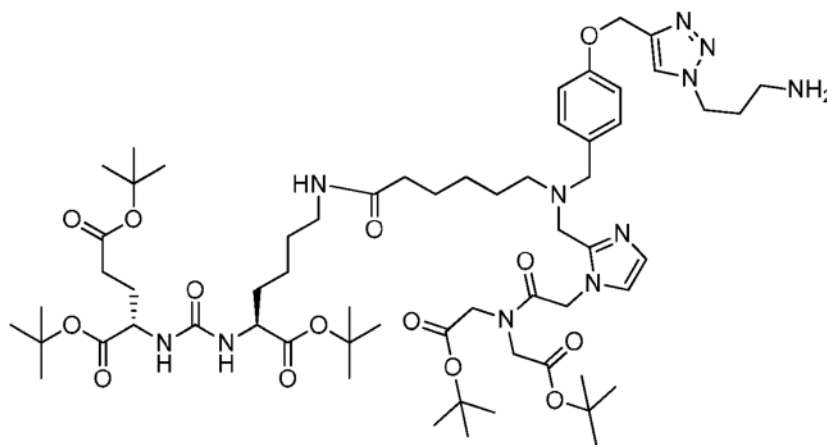
[0197] Una solución de (*S*)-di-*tert*-butilo 2-(3-((5)-6-amino-1-(*tert*-butoxi)-1-oxohexan-2-il)ureido)pentanodioato (0,742 g, 1,52 mmol), ácido 6-(((1-(2-(bis(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1*H*-imidazol-2-il)metil)(4-(prop-2-in-1-

iloxi)bencil)amino)hexanoico (0,244 g, 0,38 mmol), EDCI (0,290 g, 1,52 mmol), HOBT (0,051 g, 0,38 mmol) y DIPEA (0,40 ml) en DCE (5,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4h. El solvente se evaporó para dar un residuo, que se purificó mediante Biotage SP4 eluyendo con DCM/MeOH para dar (14S,18S)-tri-*tert*-butil 1-(1-(2-(bis(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1*H*-imidazol-2-il)-8,16-dioxo-2-(4-(prop-2-in-1-iloxi)bencil)-2,9,15,17-tetraazaicosano-

14,18,20-tricarboxilato (0,3237 g, 77%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,64 (t, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 6,93 (s, 1 H), 6,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 6,74 (s, 1 H), 6,26 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 5,02 (s, 2 H), 4,72 (d, *J* = 2,0 Hz, 2 H), 4,24 (s, 2 H), 4,03-3,89 (m, 4 H), 3,51 (t, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 3,48 (s, 2 H), 3,39 (s, 2 H), 2,95 (q, *J* = 6,3 Hz, 2 H), 2,22-2,15 (m, 4 H), 1,94 (t, *J* = 7,4 Hz, 2 H), 1,85-1,04 (m, 34 H); MS (ESI), 1111,6 (M+H)⁺.

Paso 4. (14S,18S)-tri-*tert*-butil 2-(4-((1-(3-aminopropil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)bencil)-1-(1-(2-(bis(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1*H*-imidazol-2-il)-8,16-dioxo-2,9,15,17-tetraazaicosano-14,18,20-tricarboxilato

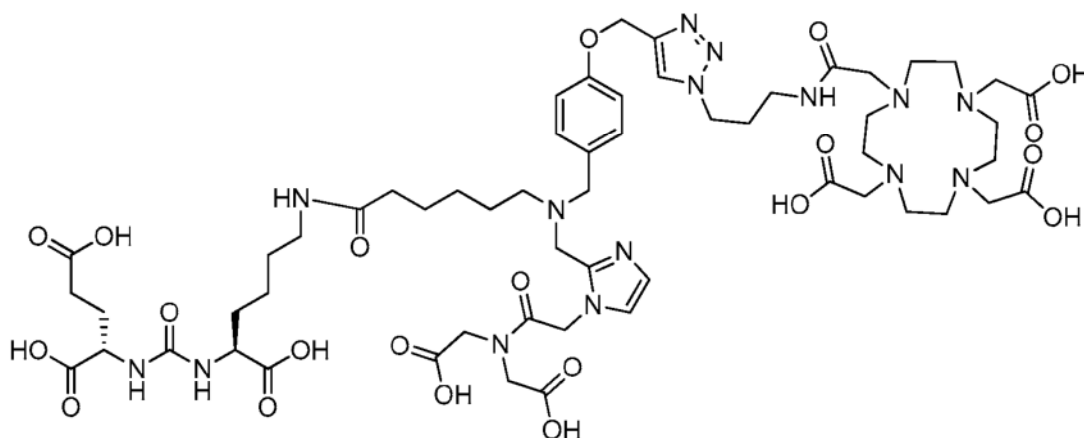
[0198]



[0199] A una solución de (14S,18S)-tri-*tert*-butil 1-(1-(2-(bis(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1*H*-imidazol-2-il)-8,16-dioxo-2-(4-(prop-2-in-1-iloxi)bencil)-2,9,15,17-tetraazaicosano-14,18,20-tricarboxilato (65 mg, 0,0586 mmol) y 3-azidopropan-1-amina (200 mg, 2,0 mmol) en THF (2,0 ml) y agua (0,5 ml) se le añadió polvo de cobre (10 mg) y 1 N CuSO₄ (0,05 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo nitrógeno, se diluyó con DCM y se lavó con una solución saturada acuosa de EDTA. El solvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante Biotage SP4 para proporcionar (14S,18S)-tri-*tert*-butil 2-(4-((1-(3-aminopropil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)bencil)-1-(1-(2-(bis(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1*H*-imidazol-2-il)-8,16-dioxo-2,9,15,17-tetraazaicosano-14,18,20-tricarboxilato (17,5 mg, 25%). MS (ESI), 605,8 (M/2+H)⁺.

Paso 5. Ácido ((14S,18S)-1-(1-(2-(bis(carboximetil)amino)-2-oxoetil)-1*H*-imidazol-2-il)-8,16-dioxo-2-(4-((1-(3-(2-(4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)acetamido)propil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)bencil)-2,9,15,17-tetraazaicosano-14,18,20-tricarboxílico (**MIP-1459**)

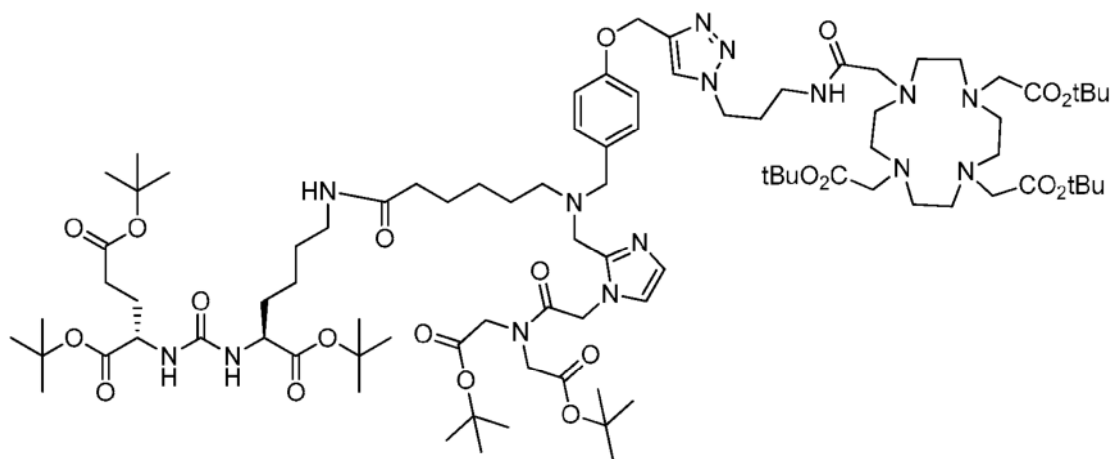
[0200]



[0201] Una solución de ((14S,18S)-tri-*tert*-butil 2-(4-((1-(3-aminopropil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)bencil)-1-(1-(2-(bis(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1*H*-imidazol-2-il)-8,16-dioxo-2,9,15,17-tetraazaicosano-14,18,20-tricarboxilato (17,5 mg, 0,0145 mmol), ácido 2,2',2''-(10-(2-((2,5-dioxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)oxi)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético (30 mg, 0,60 mmol) y DIPEA (0,20 ml) en DMF (0,50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se evaporó para dar un residuo, al que se le añadió TFA (0,50 ml) y DCM (0,50 ml). La mezcla se agitó a RT durante 4 h. El solvente se eliminó bajo una corriente de nitrógeno para dar un residuo, que se purificó por HPLC para producir MIP-1459 (10 mg). MS (ESI), 659,0 (M/2+H)⁺.

Paso 6. Síntesis de ((14S,18S)-tri-*tert*-butil 1-(1-(2-(bis(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1*H*-imidazol-2-il)-8,16-dioxo-2-(4-((1-(3-(2-(4,7,10-tris(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)acetamido)propil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)bencil)-2,9,15,17-tetraazaicosano-14,18,20-tricarboxilato (éster de *t*-butilo de MIP-1459)

[0202]



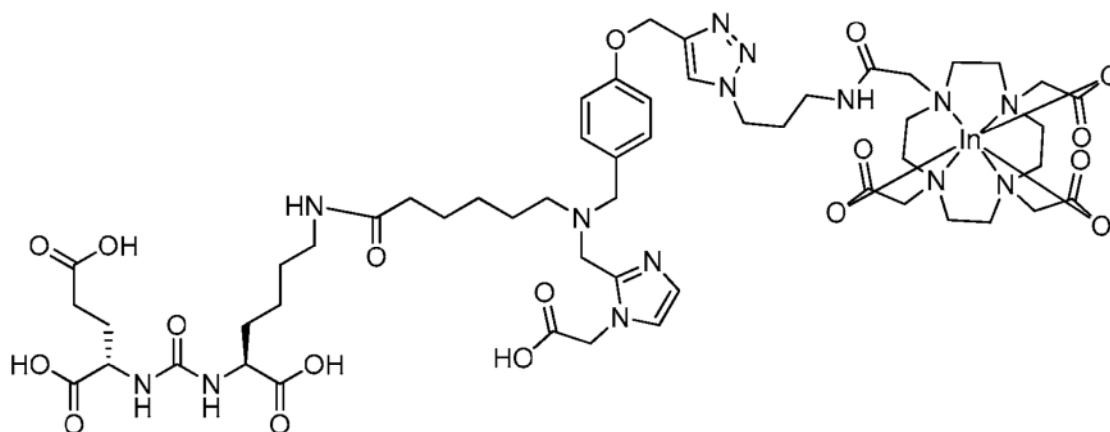
[0203] A una solución de ((14S,18S)-tri-*tert*-butil 1-(1-(2-(bis(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1*H*-imidazol-2-il)-8,16-dioxo-2-(4-(prop-2-*in*-1-ilo)xi)bencil)-2,9,15,17-tetraazaicosano-14,18,20-tricarboxilato (145 mg, 0,13 mmol), tri-*tert*-butilo 2,2',2''-(10-(2-((3-azidopropil)amino)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacetato (59 mg, 0,090 mmol) en THF (5,0 ml) y agua (1,0 ml) se añadió polvo de cobre (6,4 mg) y 1 N CuSO₄ (0,01 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche bajo nitrógeno, se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución acuosa saturada de EDTA. El solvente se evaporó bajo una presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante Biotage SP4 para proporcionar ((14S,18S)-tri-*tert*-butilo 1-(1-(2-(bis(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1*H*-imidazol-2-il)-8,16-dioxo-2-(4-((1-(3-(2-(4,7,10-tris(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)acetamido)propil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)bencil)-2,9,15,17-tetraazaicosano-14,18,20-tricarboxilato (21,8 mg). MS (ESI), 883,2 (M/2+H)⁺.

Paso 7. Complejo de indio de ácido ((14S,18S)-1-(1-(2-(bis(carboximetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)-8,16-dioxo-2-(4-((1-(3-(2-(4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)acetamido)propil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)bencil)-2,9,15,17-tetraazaicosano-14,18,20-tricarboxílico (MIP-1445)

[0204] Una solución de ((14S,18S)-tri-*tert*-butil 1-(1-(2-(bis(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)-8,16-dioxo-2-(4-((1-(3-(2-(4,7,10-tris(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)acetamido)propil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)bencil)-2,9,15,17-tetraazaicosano-14,18,20-tricarboxilato (21 mg, 0,012 mmol) en TFA (2,0 ml) y DCM (2,0 ml) se agitó a RT durante toda la noche. El solvente se eliminó bajo una corriente de nitrógeno para dar un ácido ((14S,18S)-1-(1-(2-(bis(carboximetil)amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)-8,16-dioxo-2-(4-((1-(3-(2-(4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)acetamido)propil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)bencil)-2,9,15,17-tetraazaicosano-14,18,20-tricarboxílico crudo, (MIP-1459), que se disolvió en una solución de acetato amónico (0,30 ml, 0,50 N) en agua (0,50 ml) con InCl₃ (10 mg). La mezcla reactiva se calentó a 95 °C durante 1 h y se purificó por HPLC para dar el producto (MIP-1445, (1 mg)). MS (ESI), 714,9 (M/2+H)⁺.

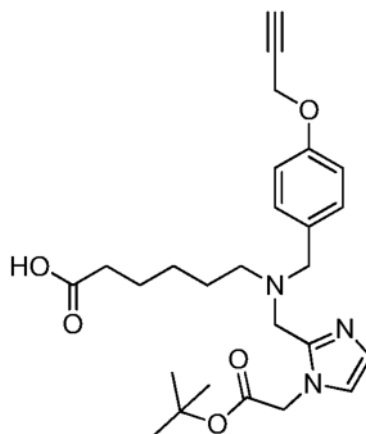
Ejemplo 2: complejo de indio de ácido ((14S,18S)-1-(1-(carboximetil)-1H-imidazol-2-il)-8,16-dioxo-2-(4-((1-(3-(2-(4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)acetamido)propil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)bencil)-2,9,15,17-tetraazaicosano-14,18,20-tricarboxílico (MIP-1470)

[0205]



Paso 1. ácido 6-(((1-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)metil)(4-(prop-2-in-1-iloxy)bencil)amino)hexanoico

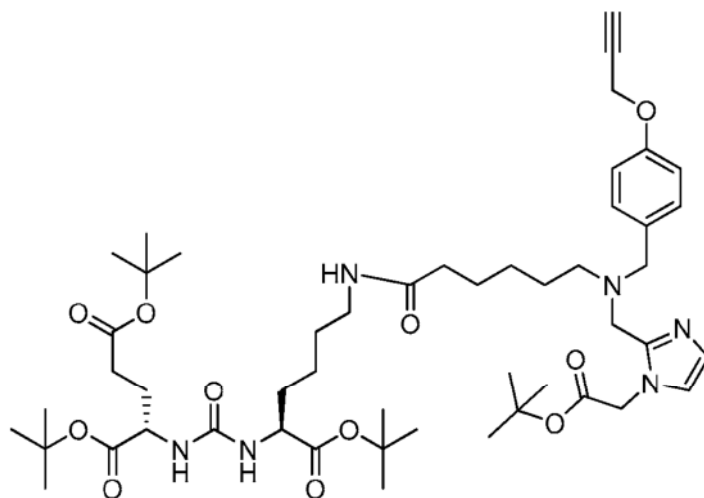
[0206]



[0207] Una solución de ácido 6-((4-(prop-2-in-1-ilo)encil)amino)hexanoico (0,4125 g, 1,50 mmol), *tert*-butilo 2-(2-formil-1*H*-imidazol-1-il)acetato (0,315 g, 1,50 mmol) y AcOH (0,05 ml) en DCE (40 ml) a 0 °C se trató con NaBH(OAc)₃ (0,636 g, 3,0 mmol). La mezcla reactiva se agitó a 0 °C durante 30 min y a temperatura ambiente durante toda la noche y se descompuso con agua y metanol. La mezcla reactiva se concentró bajo presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante Biotage SP4 sobre gel de sílice para proporcionar ácido 6-(((1-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)-1*H*-imidazol-2-il)metil)(4-(prop-2-in-1-ilo)encil)amino)hexanoico (0,268 g, 38%). MS (ESI), 470,3 (M+H)⁺.

Paso 2. (14*S*, 18*S*)-tri-*tert*-butil 1-(1-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)-1*H*-imidazol-2-il)-8, 16-dioxo-2-(4-(prop-2-in-1-ilo)encil)-2, 9, 15, 17-tetraazaicosano-14, 18, 20-tricarboxilato

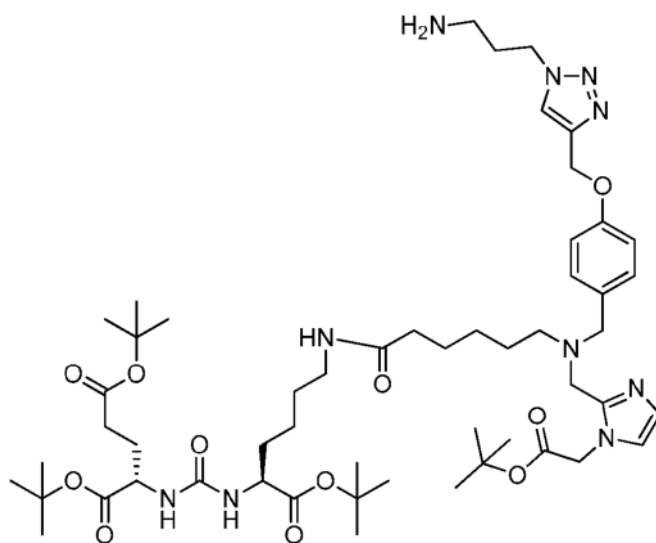
[0208]



[0209] Una solución de (*S*)-di-*tert*-butil 2-(3-((*S*)-6-amino-1-(*tert*-butoxi)-1-oxohexan-2-il)ureido)pentanodioato (0,480 g, 1,0 mmol), ácido 6-(((1-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)-1*H*-imidazol-2-il)metil)(4-(prop-2-in-1-ilo)encil)amino)hexanoico (0,220 g, 0,468 mmol), EDCI (0,191 g, 1,0 mmol), HOBT (0,135 g, 1,0 mmol) y DIPEA (0,40 ml) en DCE (10,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El solvente se evaporó para dar un residuo, que se purificó mediante Biotage eluyendo con DCM/MeOH para dar (14*S*, 18*S*)-tri-*tert*-butil 1-(1-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)-1*H*-imidazol-2-il)-8, 16-dioxo-2-(4-(prop-2-in-1-ilo)encil)-2, 9, 15, 17-tetraazaicosano-14, 18, 20-tricarboxilato (0,251 g, 57%). MS (ESI), 939,5 (M+H)⁺.

Paso 3. (14*S*, 18*S*)-tri-*tert*-butil 2-(4-((1-(3-aminopropil)-1*H*-1, 2, 3-triazol-4-il)metoxi)encil)-1-(1-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)-1*H*-imidazol-2-il)-8, 16-dioxo-2, 9, 15, 17-tetraazaicosano-14, 18, 20-tricarboxilato

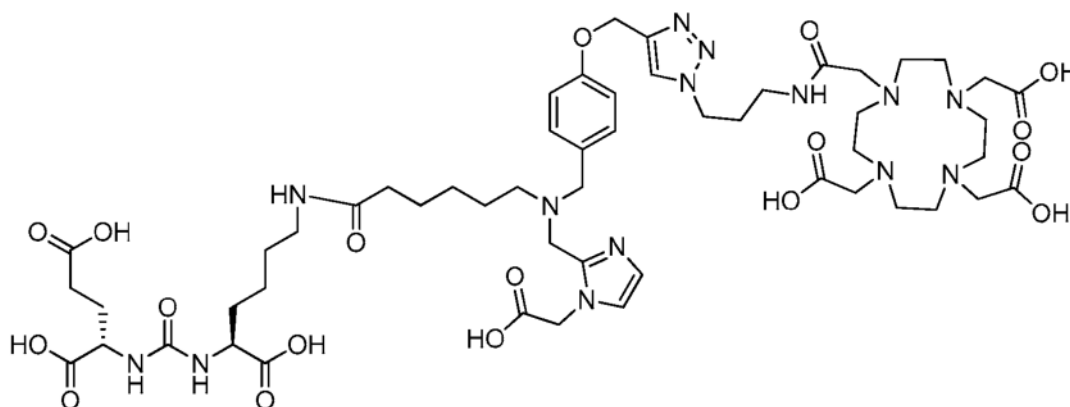
[0210]



[0211] A una solución de (14S,18S)-tri-*tert*-butil 1-(1-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)-1*H*-imidazol-2-il)-8,16-dioxo-2-(4-(prop-2-in-1-iloxi)bencil)-2,9,15,17-tetraazaicosano-14,18,20-tricarboxilato (250 mg, 0,266 mmol) y 3-azidopropan-1-amina (200 mg, 2,0 mmol) en THF (5,0 ml) y agua (1,0 ml) se añadió polvo de cobre (17 mg) y 1 N CuSO₄ (0,05 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas bajo nitrógeno, se diluyó con DCM, se lavó con solución acuosa saturada de EDTA. El solvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante Biotage SP4 para proporcionar (14S,18S)-tri-*tert*-butil 2-(4-((1-(3-aminopropil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)bencil)-1-(1-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)-1*H*-imidazol-2-il)-8,16-dioxo-2,9,15,17-tetraazaicosano-14,18,20-tricarboxilato (158 mg, 57%) como un aceite amarillo. MS (ESI), 520,4 (M/2+H)⁺.

Etapa 4. Ácido (14S,18S)-1-(1-(carboximetil)-1*H*-imidazol-2-il)-8,16-dioxo-2-(4-((1-(3-(2-(4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)acetamido)propil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)bencil)-2,9,15,17-tetraazaicosano-14,18,20-tricarboxílico (MIP-1469)

[0212]



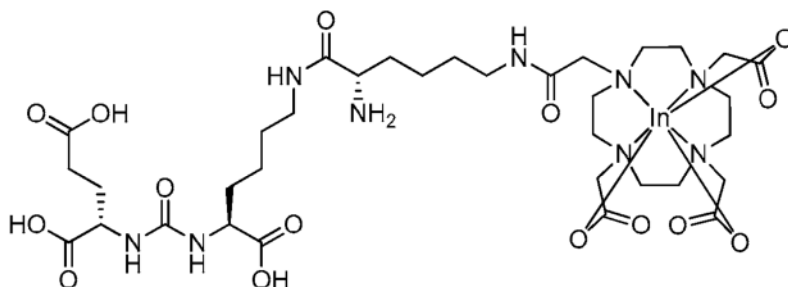
[0213] Una solución de (14S,18S)-tri-*tert*-butil 2-(4-((1-(3-aminopropil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)bencil)-1-(1-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)-1*H*-imidazol-2-il)-8,16-dioxo-2,9,15,17-tetraazaicosano-14,18,20-tricarboxilato (148 mg, 0,143 mmol), ácido 2,2',2''-(10-(2-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)oxi)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triácético (71 mg, 0,143 mmol) y DIPEA (0,30 ml) en DMF (3,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se evaporó para dar un residuo, al que se le añadió TFA (3,0 ml) y DCM (3,0 ml). La mezcla se agitó a RT durante toda la noche. El solvente se eliminó bajo una corriente de nitrógeno para dar un residuo, que se purificó por HPLC para dar MIP-1467 (33,4 mg) como un sólido blanco. MS (ESI), 601,4 (M/2+H)⁺.

Paso 5. Complejo de indio de ácido (14*S*,18*S*)-1-(1-(carboximetil)-1*H*-imidazol-2-il)-8,16-dioxo-2-(4-((1-(3-(2-(4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)acetamido)propil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)bencil)-2,9,15,17-tetrazaicosano-14,18,20-tricarboxílico (**MIP-1470**)

[0214] A una solución de ácido (14*S*,18*S*)-1-(1-(carboximetil)-1*H*-imidazol-2-il)-8,16-dioxo-2-(4-((1-(3-(2-(4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)acetamido)propil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)bencil)-2,9,15,17-tetrazaicosano-14,18,20-tricarboxílico (14,3 mg, 0,0119) y acetato amónico (1,0 ml, 0,50 N) en agua (2,0 ml) se le añadió InCl₃ (9 mg). La mezcla reactiva se calentó a 100 °C durante 45 min y se purificó por HPLC para dar MIP-1470 (2,9 mg). MS (ESI), 657,2 (M/2+H)⁺.

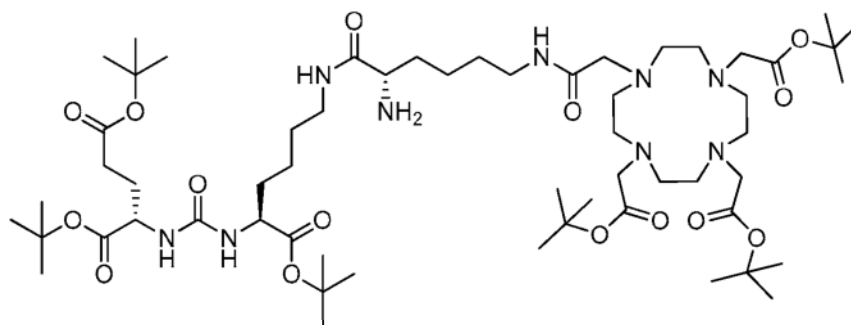
Ejemplo 3: complejo de indio de ácido (8*S*,15*S*,19*S*)-8-amino-2,9,17-trioxo-1-(4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)-3,10,16,18-tetraazahenicosano-15,19,21-tricarboxílico (**MIP-1458**)

[0215]



Paso 1. (8*S*,15*S*,19*S*)-tri-*tert*-butil 8-amino-2,9,17-trioxo-1-(4,7,10-tris(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)-3,10,16,18-tetraazahenicosano-15,19,21-tricarboxilato

[0216]



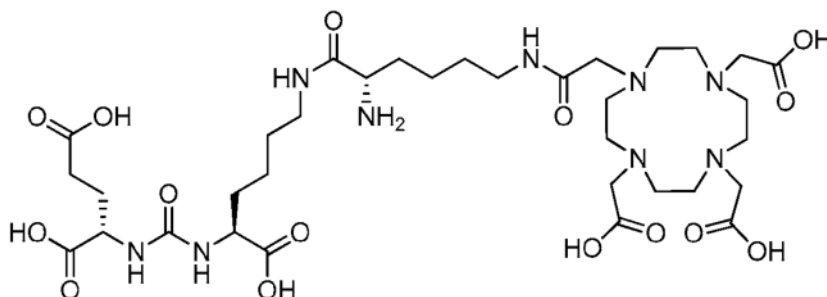
[0217] Una solución de (*S*)-di-*tert*-butilo 2-(3-(((*S*)-6-amino-1-(*tert*-butoxi)-1-oxohexan-2-il)ureido)pentanodioato (0,048 g, 0,10 mmol), ácido (*S*)-2-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino-6-(2-(4,7,10-tris(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)acetamido)hexanoico (56 mg, 0,0607 mmol), EDCI (19 mg, 0,10 mmol), HOBT (13,5 mg, 0,10 mmol) y DIPEA (0,10 ml) en DCM (5,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se evaporó para dar un residuo, que se purificó mediante Biotage eluyendo con DCM al 10% de MeOH en DCM para dar (5*S*,12*S*,16*S*)-tri-*tert*-butil 1-(9*H*-fluoren-9-il)-3,6,14-trioxo-5-(4-(2-(4,7,10-tris(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)acetamido)butil)-2-oxa-4,7,13,15-tetraazaoctadecano-12,16,18-tricarboxilato (115 mg) con alguna impureza. MS (ESI), 697,0 (M+H)⁺.

[0218] Una solución de (5*S*,12*S*,16*S*)-tri-*tert*-butil 1-(9*H*-fluoren-9-il)-3,6,14-trioxo-5-(4-(2-(4,7,10-tris(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)acetamido)butil)-2-oxa-4,7,13,15-tetraazaoctadecano-12,16,18-tricarboxilato (115 mg) con alguna impureza en DMF (0,30 ml) y piperidina (0,30 ml) se agitó a RT durante 1 hora. Los solventes se evaporaron bajo presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante Biotage eluyendo con

DCM al 10% de MeOH en DCM para dar (8S,15S,19S)-tri-*tert*-butilo 8-amino-2,9,17-trioxo-1-(4,7,10-tris(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)-3,10,16,18-tetraazahenicosano-15,19,21-tricarboxilato (64 mg, 90%) como un aceite incoloro. MS (ESI), 1171,6 (M+H)⁺.

Paso 2. Ácido (8S,15S,19S)-8-amino-2,9,17-trioxo-1-(4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)-3,10,16,18-tetraazahenicosano-15,19,21-tricarboxílico (**MIP-1457**)

[0219]



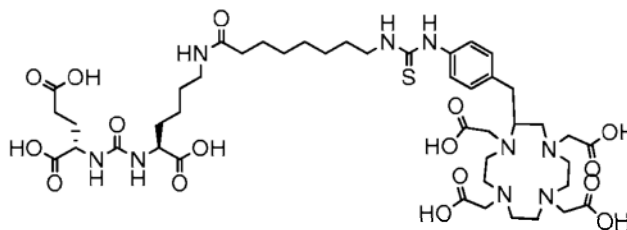
[0220] Una solución de ((8R,15S,19S)-tri-*tert*-butilo 8-amino-2,9,17-trioxo-1-(4,7,10-tris(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)-3,10,16,18-tetraazahenicosano-15,19,21-tricarboxilato (64 mg) en TFA (1,0 ml) y DCM (1,0 ml) se agitó a RT durante toda la noche. El solvente se eliminó bajo una corriente de nitrógeno para dar ácido (8S,15S,19S)-8-amino-2,9,17-trioxo-1-(4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)-3,10,16,18-tetraazahenicosano-15,19,21-tricarboxílico crudo (57,9 mg). Una pequeña cantidad (9 mg) de producto crudo se purificó por HPLC para dar ácido (8S,15S,19S)-8-amino-2,9,17-trioxo-1-(4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)-3,10,16,18-tetraazahenicosano-15,19,21-tricarboxílico puro (**MIP-1457**, (2,7 mg)) como un sólido blanco. MS (ESI), 832,2 (M-H)⁻.

Paso 3. Complejo de indio de ácido (8S,15S,19S)-8-amino-2,9,17-trioxo-1-(4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)-3,10,16,18-tetraazahenicosano-15,19,21-tricarboxílico (**MIP-1458**)

[0221] A una solución de ácido (8S,15S,19S)-8-amino-2,9,17-trioxo-1-(4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)-3,10,16,18-tetraazahenicosano-15,19,21-tricarboxílico (18 mg) y acetato amónico (0,50 ml, 0,50 N) en agua (2,0 ml) se le añadió InCl₃ (9 mg). La mezcla reactiva se calentó a 100 °C durante 45 min y se purificó por HPLC para dar el producto titulado (**MIP-1458**, (4,0 mg)). MS (ESI), 946,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 4.

[0222] Síntesis de ácido (16S,20S)-10,18-dioxo-1-((4-((1,4,7,10-tetraquis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1-tioxo-2,11,17,19-tetraazadocosano-16,20,22-tricarboxílico (**MIP-1512**)



[0223] Análisis espectral de masas de ionización por electrospray: [MS (ESI)]: (M+H)⁺ = 1013.

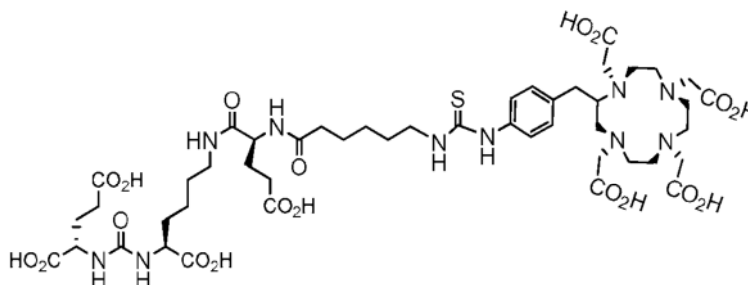
Ejemplo 5

[0224] Síntesis de complejo de Lu (16S,20S)-10,18-dioxo-1-((4-((1,4,7,10-tetraquis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1-tioxo-2,11,17,19-tetraazadocosano-16,20,22-tricarboxilato (**Lu-MIP-1512**)

5 [0225] Análisis espectral de masas de ionización por electrospray: [MS (ESI)]: (M+H)⁺ = 1182.

Ejemplo 6

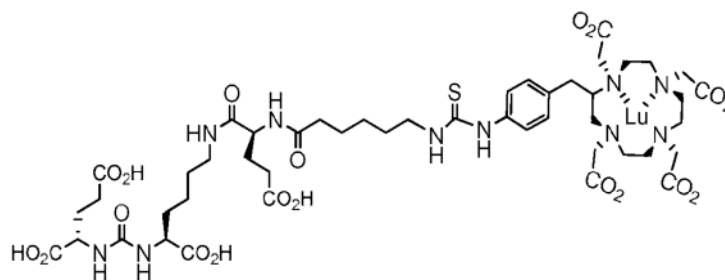
[0226] La síntesis del ácido (10S,17S,21S)-10-(2-carboxietil)-8,11,19-trioxo-1-((4-((1,4,7,10-tetraquis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1-tioxo-2,9,12,18,20-pentaazatricosano-17,21,23-tricarboxílico (**MIP-1523**) se realizó como se ilustra en el esquema 5 anterior



10 [MS (ESI)]: (M+H)⁺ = 1114.

Ejemplo 7

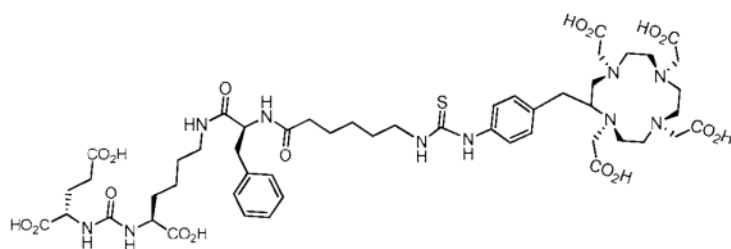
[0227] La síntesis del complejo de Lu de (10S,17S,21S)-10-(2-carboxietil)-8,11,19-trioxo-1-((4-((1,4,7,10-tetraquis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1-tioxo-2,9,12,18,20-pentaazatricosano-17,21,23-tricarboxilato (**Lu-MIP-1523**) se realizó como se ilustra en el esquema 5 anterior.



15 [MS (ESI)]: (M+H)⁺ = 1285.

Ejemplo 8

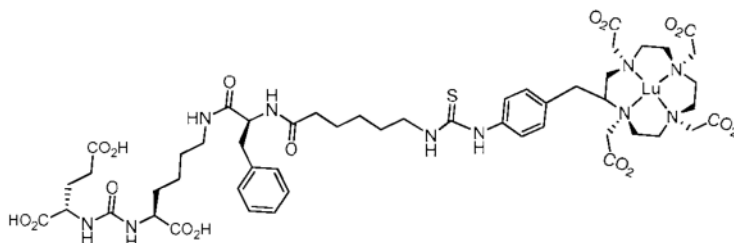
[0228] Síntesis del ácido (10S,17S,21S)-10-bencil-8,11,19-trioxo-1-((4-((1,4,7,10-tetraquis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1-tioxo-2,9,12,18,20-pentaazatricosano-17,21,23-tricarboxílico (**MIP-1530**)



[MS (ESI)]: $(M+H)^+ = 1132$.

Ejemplo 9

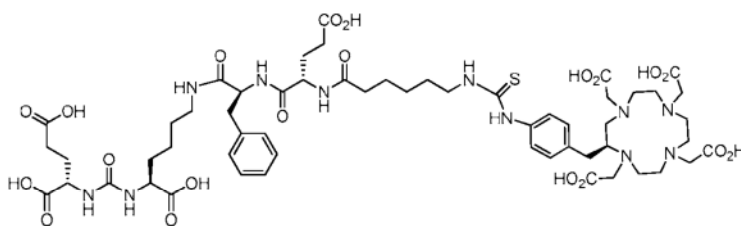
- 5 [0229] Síntesis del complejo de $(10S,17S,21S)$ -10-bencil-8,11,19-trioxo-1-((4-((1,4,7,10-tetraquis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1-tioxo-2,9,12,18,20-pentaazatricosano-17,21,23-tricarboxilato-Lu (Lu-MIP-1530)



[MS (ESI)]: $(M+H)^+ = 1303$ $(M+H)^+$.

Ejemplo 10

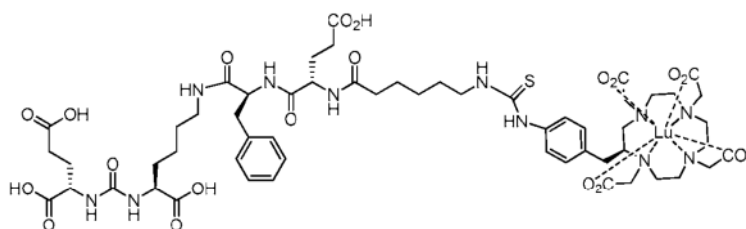
- 10 [0230] Síntesis del ácido $(3S,7S,14S,17S)$ -14-bencil-5,13,16-trioxo-17-(6-(3-(4-(((S)-1,4,7,10-tetraquis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)tioureido)hexanamido)-4,6,12,15-tetraazonadecano-1,3,7,19-tetracarboxílico (MIP-1531)



[MS (ESI)]: $(M+H)^+ = 1261$.

15 Ejemplo 11

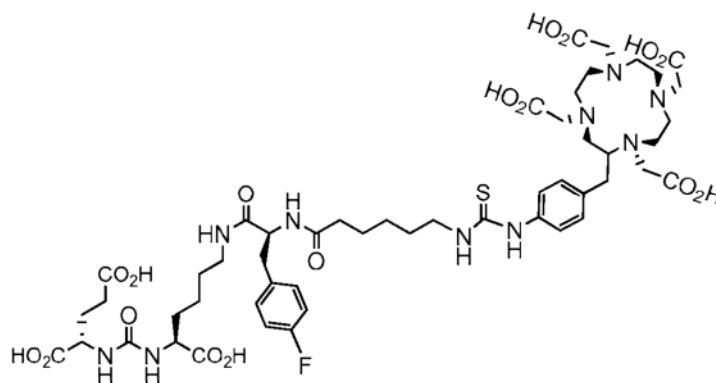
- [0231] Síntesis del complejo de Lu de $(3S,7S,14S,17S)$ -14-bencil-5,13,16-trioxo-17-(6-(3-(4-(((S)-1,4,7,10-tetraquis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)tioureido)hexanamido)-4,6,12,15-tetraazonadecano-1,3,7,19-tetracarboxilato (Lu-MIP-1531)



[MS (ESI)]: $(M+H)^+ = 1432$.

Ejemplo 12

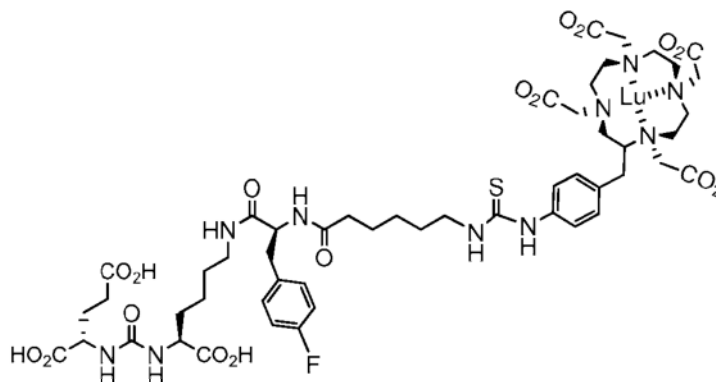
5 [0232] La síntesis del ácido (10S,17S,21S)-10-(4-fluorobencil)-8,11,19-trioxo-1-((4-((1,4,7,10-tetraquis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1-tioxo-2,9,12,18,20-pentaazatricosano-17,21,23-tricarboxílico (**MIP-1546**) se realizó como se ilustra en el esquema 6 anterior.



[MS (ESI)]: $(M+H)^+ = 1150$.

Ejemplo 13

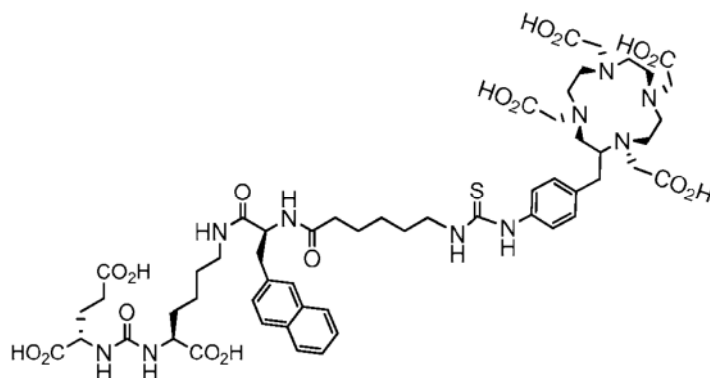
10 [0233] La síntesis del complejo de Lu de (10S,17S,21S)-10-(4-fluorobencil)-8,11,19-trioxo-1-((4-((1,4,7,10-tetraquis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1-tioxo-2,9,12,18,20-pentaazatricosano-17,21,23-tricarboxilato (**Lu-MIP-1546**) se realizó como se ilustra en el esquema 6 anterior.



[MS (ESI)]: $(M+H)^+ = 1321$.

Ejemplo 14

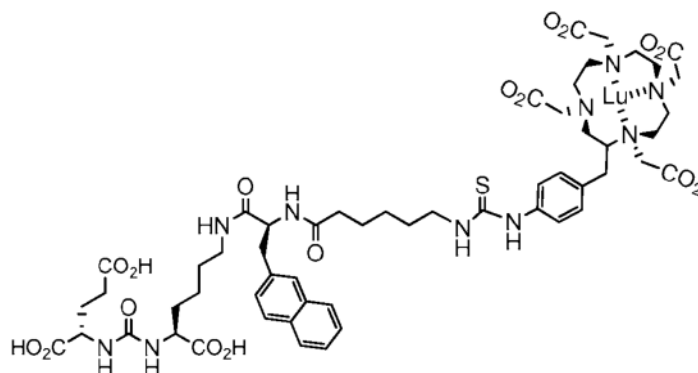
[0234] Síntesis del ácido (10S,17S,21S)-10-(naftalen-2-ilmetil)-8,11,19-trioxo-1-((4-((1,4,7,10-tetraquis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1-tioxo-2,9,12,18,20-pentaazatricosano-17,21,23-tricarboxílico (**MIP-1545**)



[MS (ESI)]: (M+H)⁺ = 1182.

Ejemplo 15

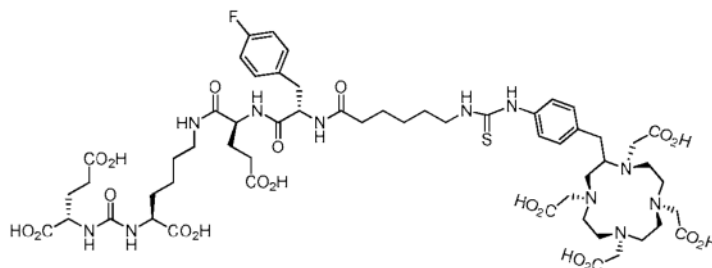
[0235] Síntesis del complejo de Lu de (10S,17S,21S)-10-(naftalen-2-ilmetil)-8,11,19-trioxo-1-((4-((1,4,7,10-tetraquis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1-tioxo-2,9,12,18,20-pentaazatricosano-17,21,23-tricarboxilato (**Lu-MIP-1545**)



[MS (ESI)]: (M+H)⁺ = 1352.

Ejemplo 16

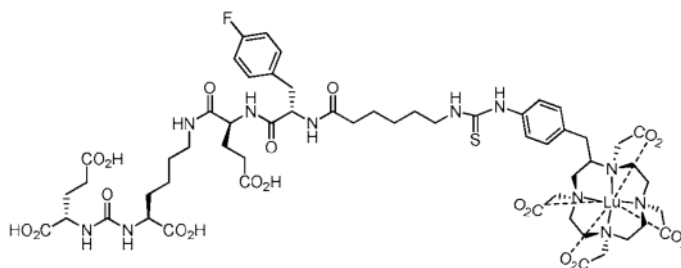
[0236] La síntesis del ácido (10S,13S,20S,24S)-13-(2-carboxietil)-10-(4-fluorobencil)-8,11,14,22-tetraoxo-1-((4-((1,4,7,10-tetraquis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1-tioxo-2,9,12,15,21,23-hexaazahexacosano-20,24,26-tricarboxílico (**MIP-1550**) se realizó como se ilustra en el esquema 7 anterior.



[MS (ESI)]: $(M+H)^+ = 1279$.

Ejemplo 17

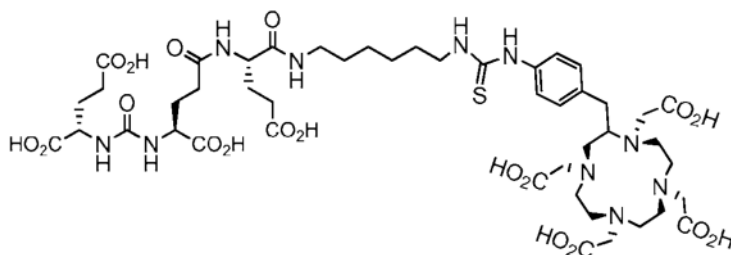
- 5 [0237] La síntesis del complejo de Lu de (10S,13S,20S,24S)-13-(2-carboxietil)-10-(4-fluorobencil)-8,11,14,22-tetraoxo-1-((4-((1,4,7,10-tetraquis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1-tioxo-2,9,12,15,21,23-hexaazahexacosano-20,24,26-tricarboxilato (**Lu-MIP-1550**) se realizó como se ilustra en el esquema 7 anterior.



[MS (ESI)]: $(M+H)^+ = 1450$.

Ejemplo 18

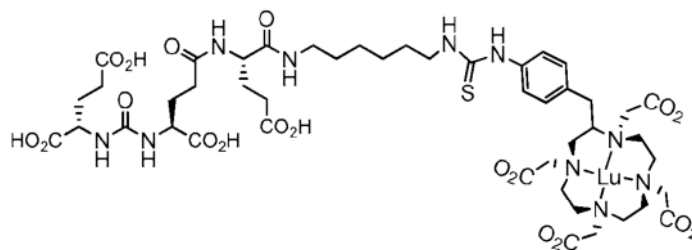
- 10 [0238] Síntesis del ácido (11S,16S,20S)-11-(2-carboxietil)-10,13,18-trioxo-1-((4-((1,4,7,10-tetraquis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1-tioxo-2,9,12,17,19-pentaazadocosano-16,20,22-tricarboxílico (**MIP-1519**)



[MS (ESI)]: $(M+H)^+ = 1100$.

Ejemplo 19

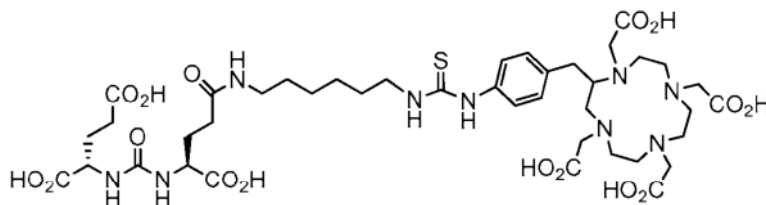
- [0239] Síntesis del complejo de Lu de (11S,16S,20S)-11-(2-carboxietil)-10,13,18-trioxo-1-((4-((1,4,7,10-tetraquis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1-tioxo-2,9,12,17,19-pentaazadocosano-16,20,22-tricarboxilato (**Lu-MIP-1519**).



[MS (ESI)]: (M+H)⁺ = 1271.

Ejemplo 20

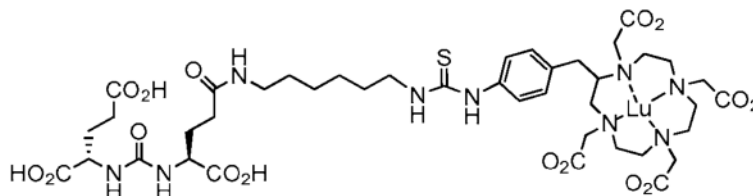
5 [0240] Síntesis del ácido (13S,17S)-10,15-dioxo-1-((4-((1,4,7,10-tetraquis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1-tioxo-2,9,14,16-tetraazanonadecano-13,17,19-tricarboxílico (**MIP-1526**)



[MS (ESI)]: (M+H)⁺ = 970.

Ejemplo 21

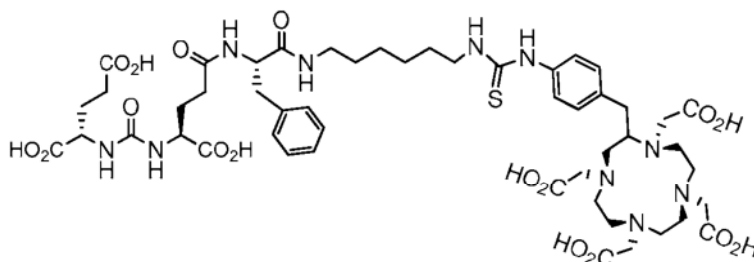
10 [0241] Síntesis del complejo de Lu de (13S,17S)-10,15-dioxo-1-((4-((1,4,7,10-tetraquis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1-tioxo-2,9,14,16-tetraazanonadecano-13,17,19-tricarboxilato (**Lu-MIP-1526**).



[MS (ESI)]: (M+H)⁺ = 1142.

Ejemplo 22

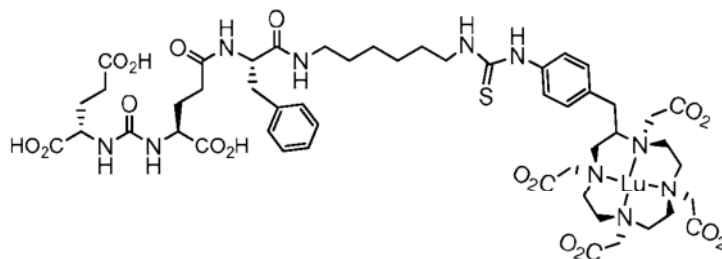
15 [0242] Síntesis del ácido (11S,16S,20S)-11-bencil-10,13,18-trioxo-1-((4-((1,4,7,10-tetraquis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1-tioxo-2,9,12,17,19-pentaazadocosano-16,20,22-tricarboxílico (**MIP-1548**).



[MS (ESI)]: $(M+H)^+ = 1118$.

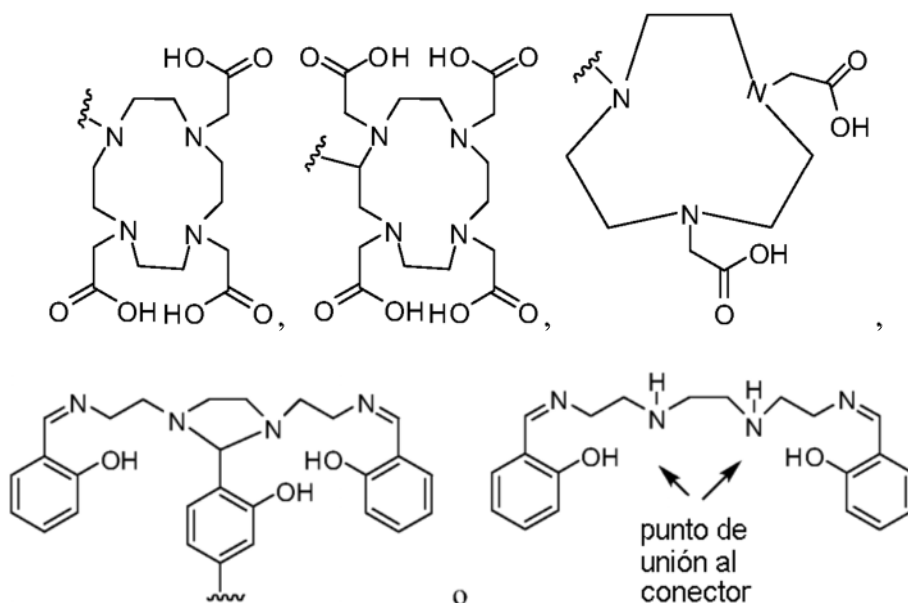
Ejemplo 23

- 5 [0243] Síntesis del complejo de Lu de (11S,16S,20S)-11-bencil-10,13,18-trioxo-1-((4-((1,4,7,10-tetraquis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1-tioxo-2,9,12,17,19-pentaazadocosano-16,20,22-tricarboxilato (**Lu-MIP-1548**).

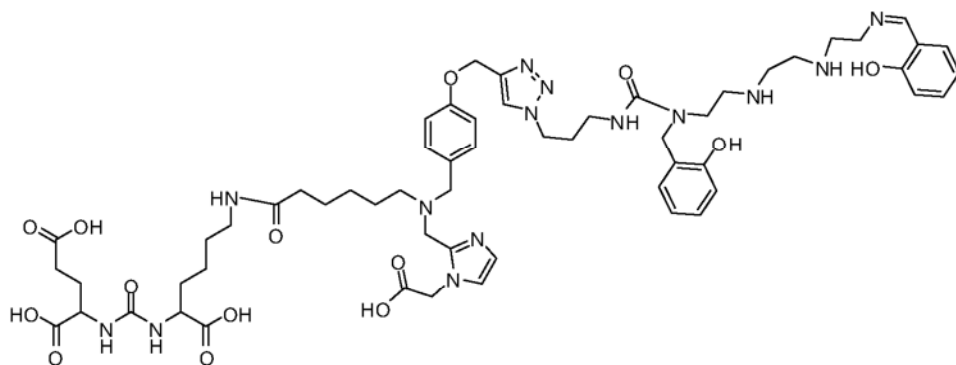
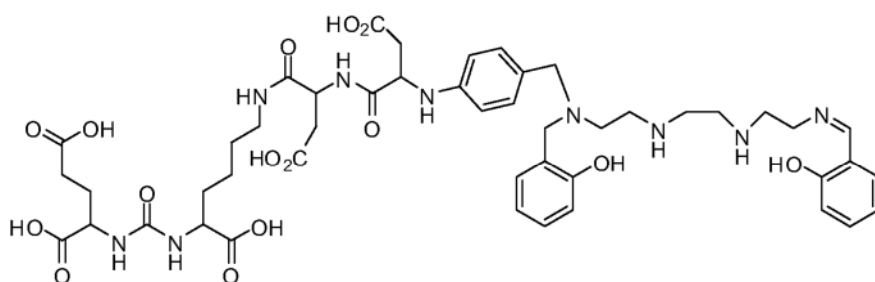
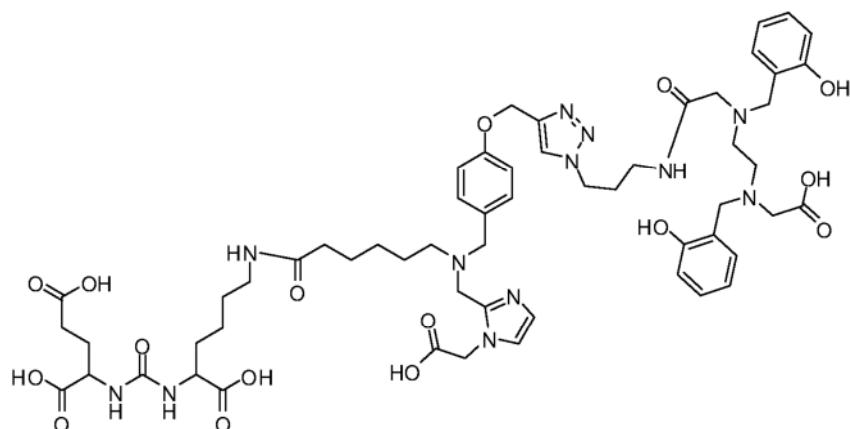
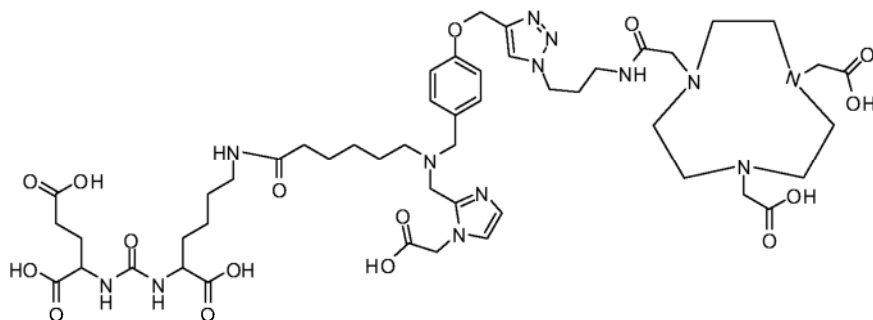


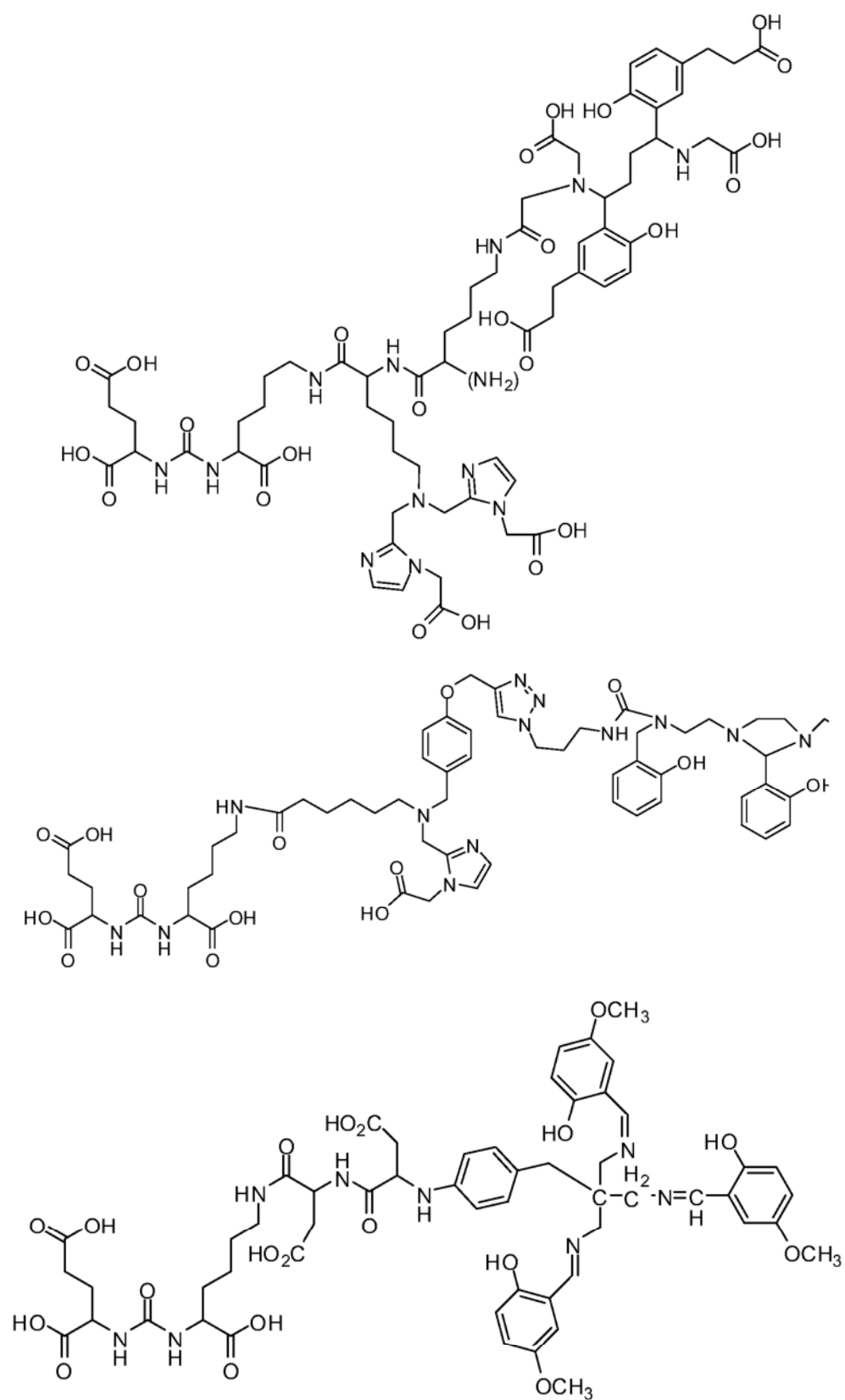
[MS (ESI)]: $(M+H)^+ = 1289$.

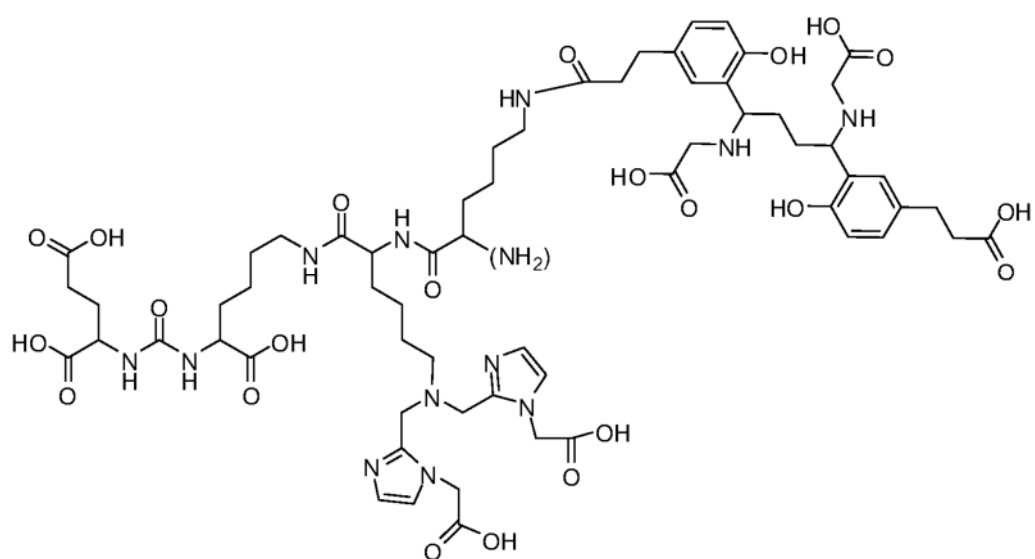
- 10 [0244] Los protocolos de síntesis anteriormente descritos se usarán para sintetizar compuestos de fórmula I y de fórmula II donde el quelante es una fracción seleccionada de



[0245] Los compuestos de fórmula I o de fórmula II así obtenidos pueden formar entonces complejos con un radionúclido apropiado para dar un radiofármaco que sea adecuado para la imagenología diagnóstica o para el uso como un terapéutico para tratar enfermedades proliferativas celulares. Los compuestos ilustrativos que tienen los grupos quelantes ilustrados anteriores incluyen, pero de forma no limitativa:

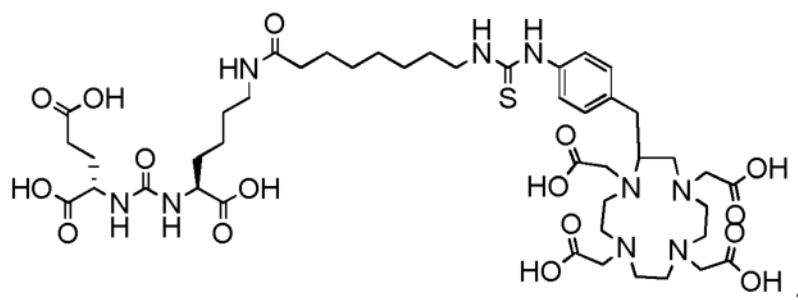
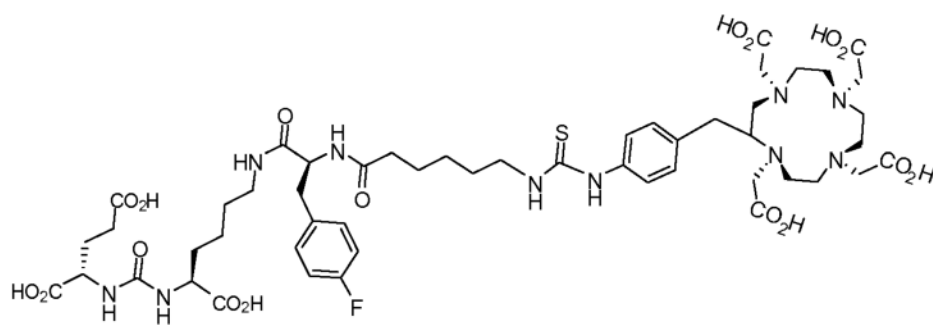
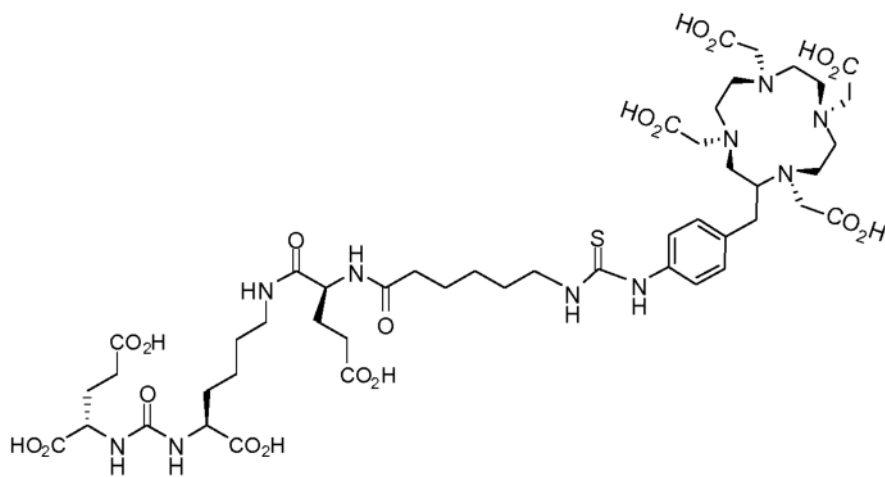


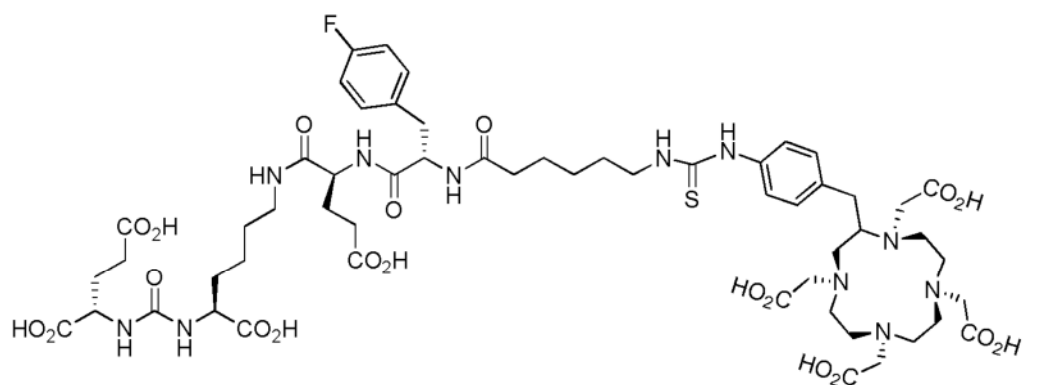
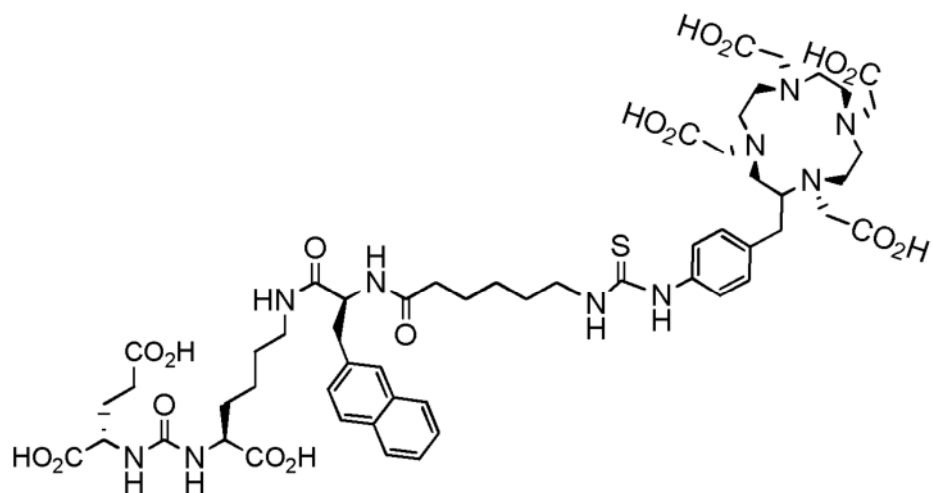
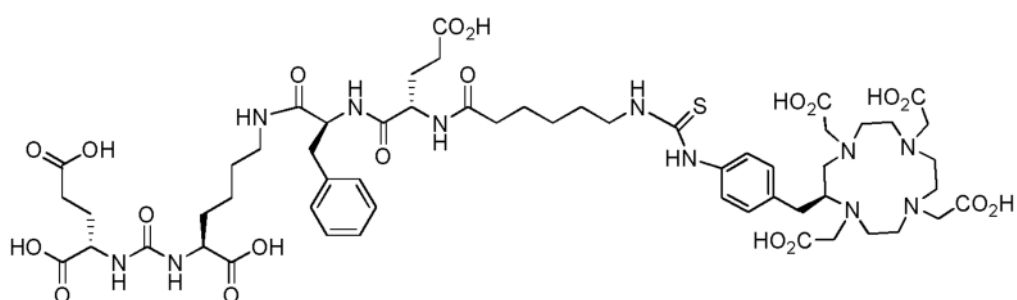
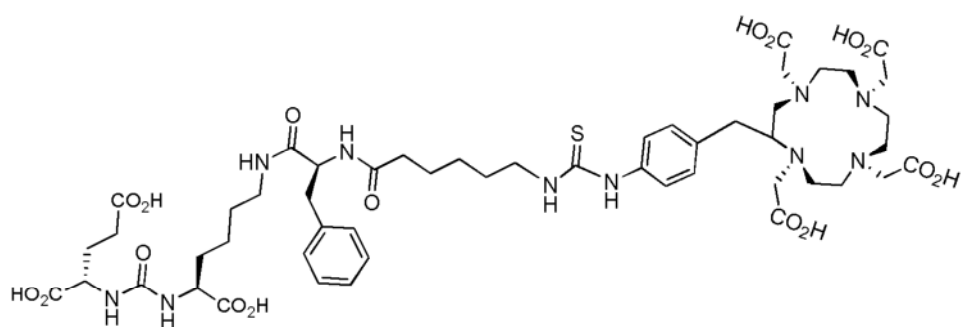


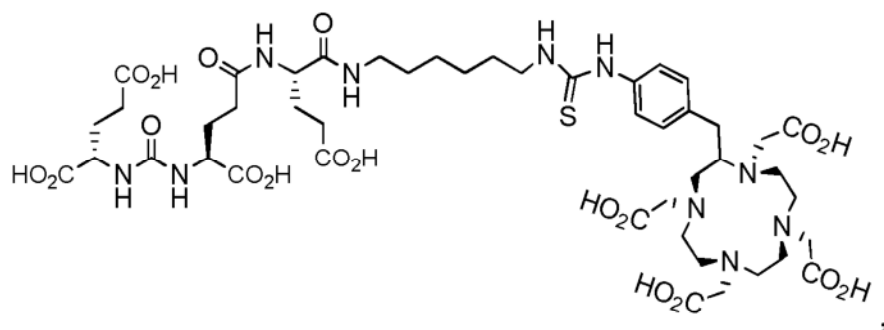
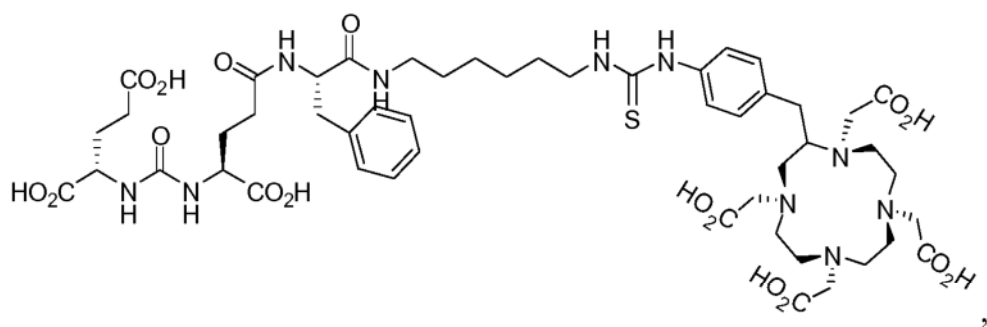
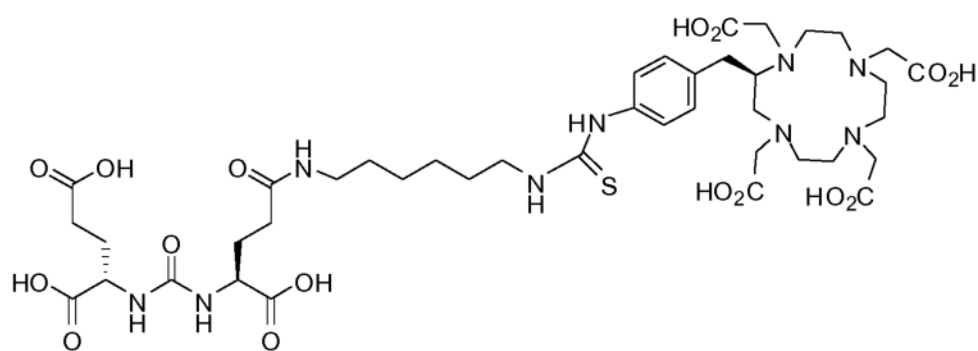
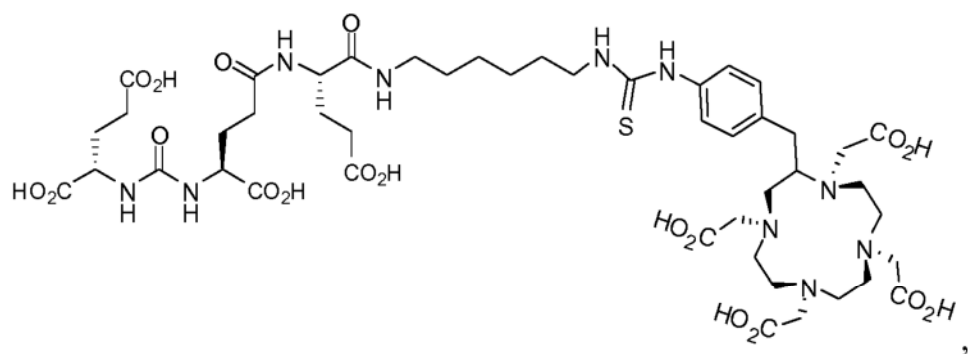


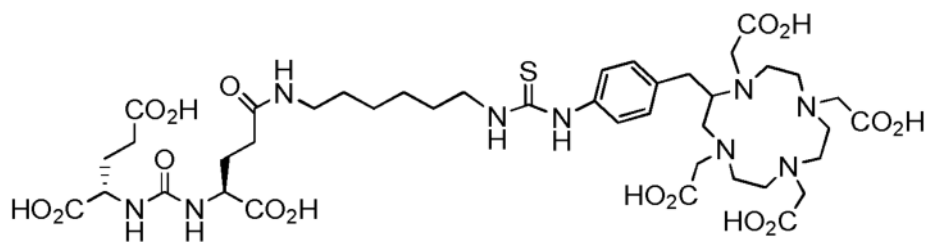
REIVINDICACIONES

1. Compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

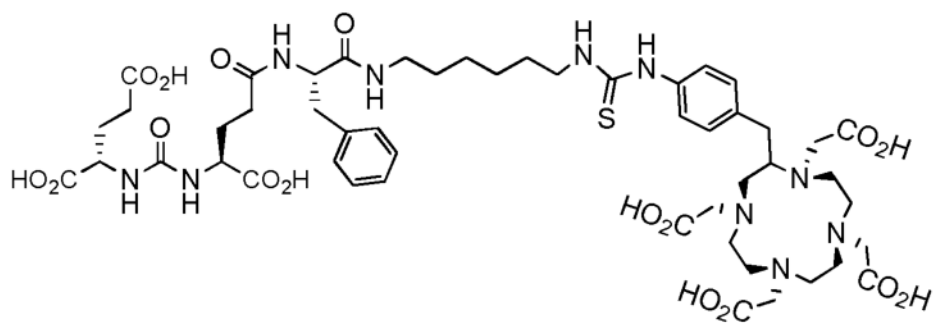








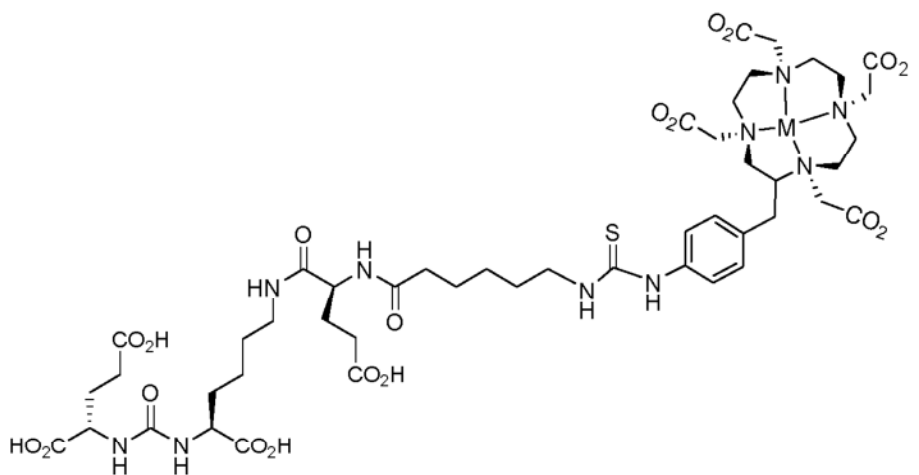
y

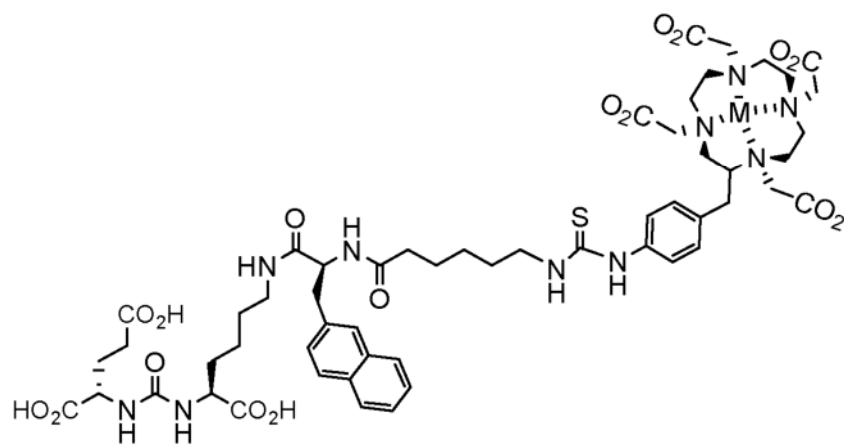
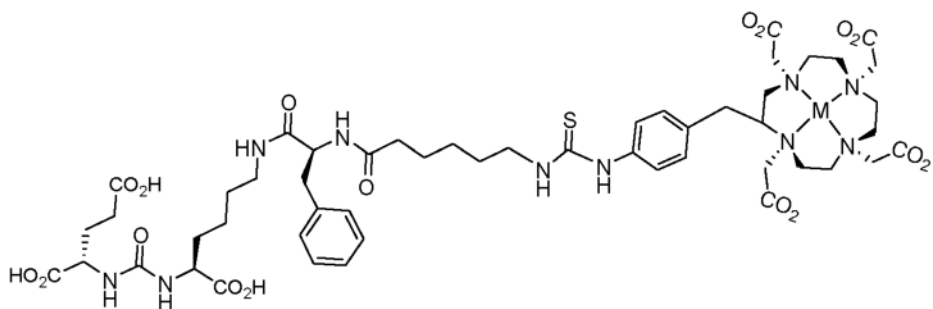
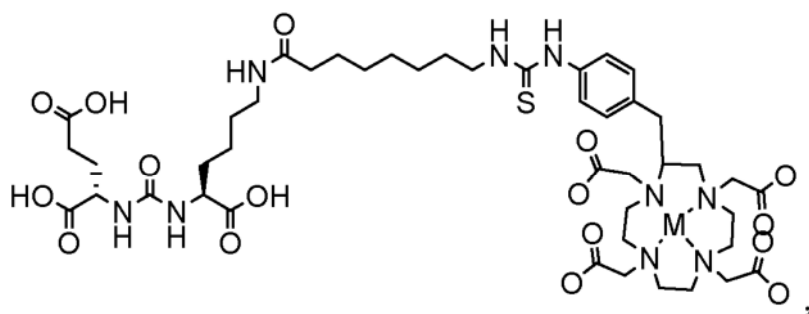
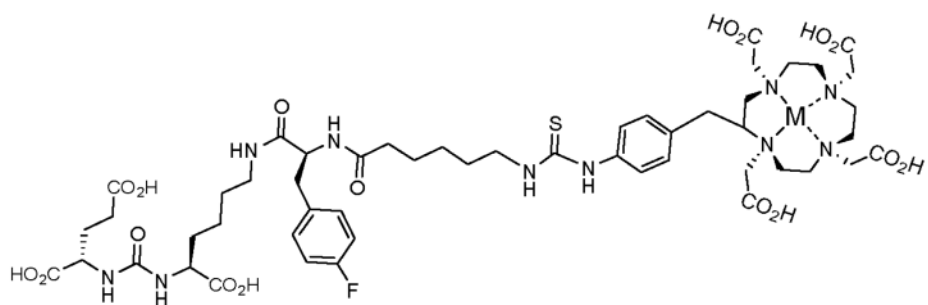


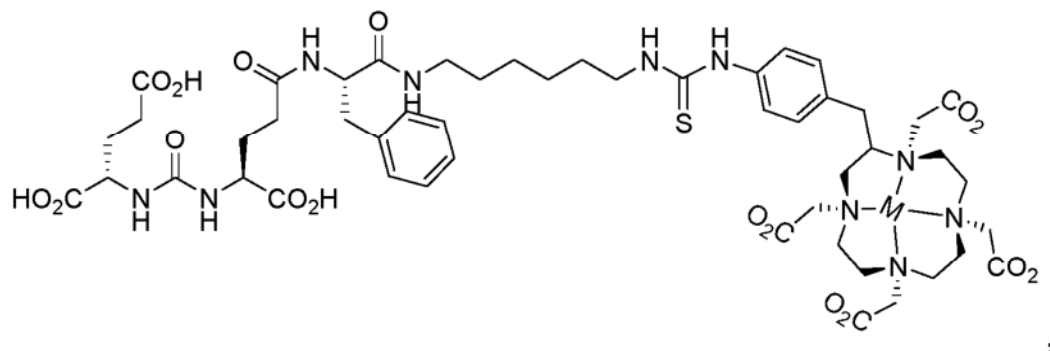
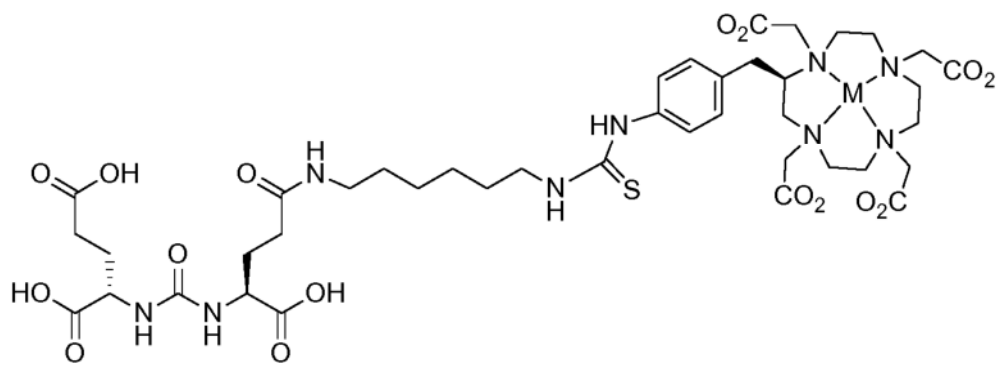
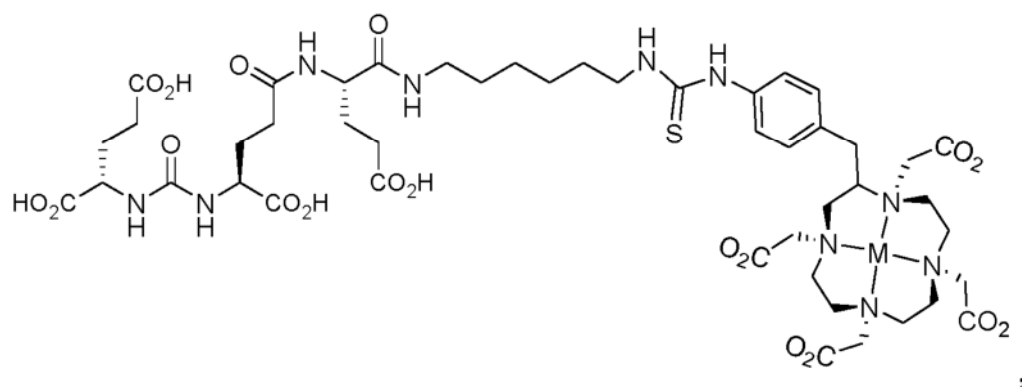
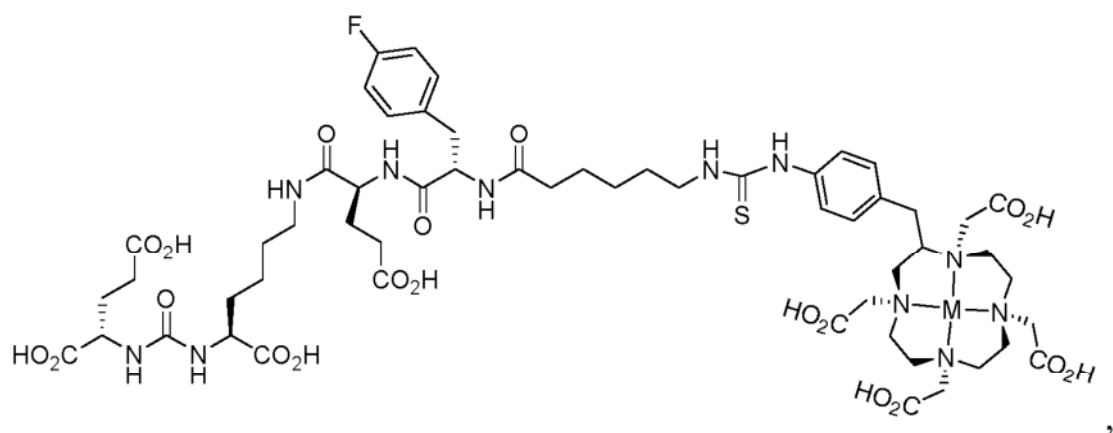
2. Complejo metálico que comprende un radionúclido y un compuesto según la reivindicación 1.

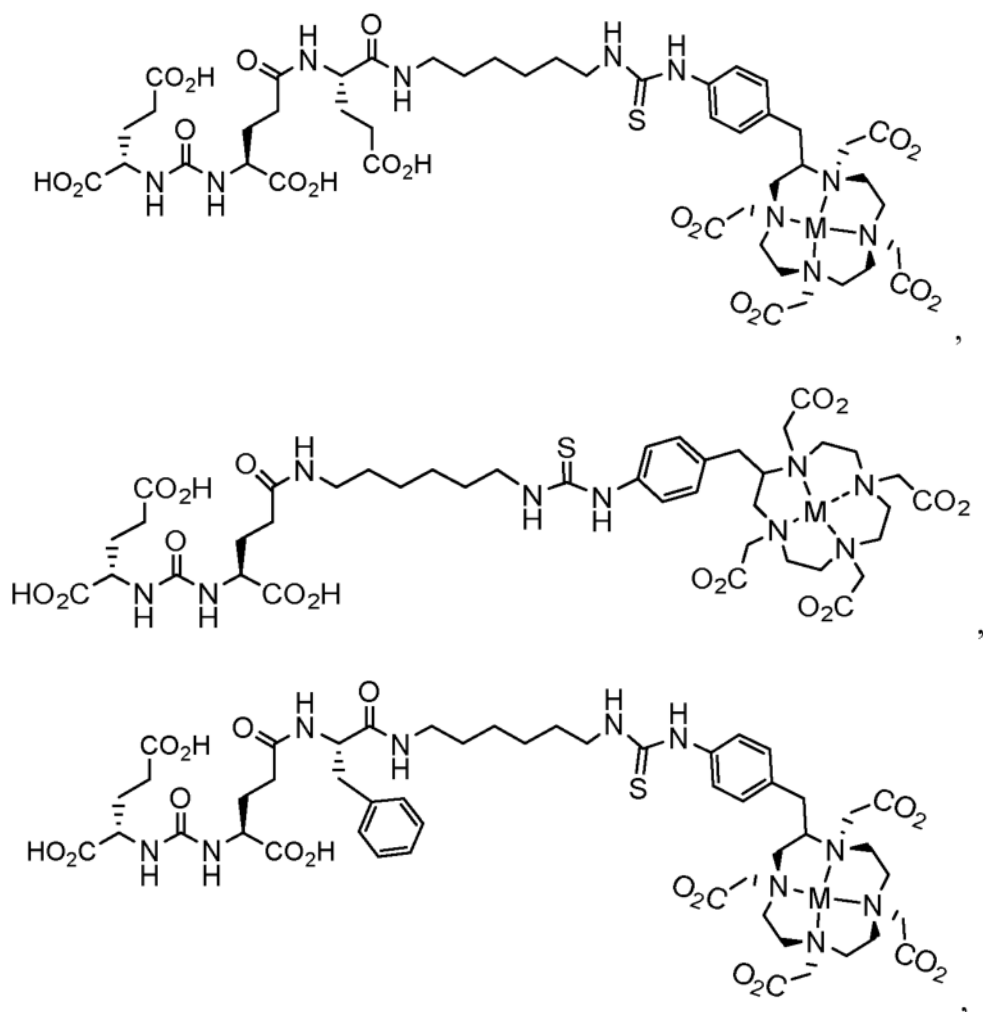
5 3. Complejo metálico según la reivindicación 2, donde el radionúclido se selecciona del grupo que consiste en ^{111}In , ^{90}Y , ^{68}Ga , ^{64}Cu , ^{153}Gd , ^{155}Gd , ^{157}Gd , Fe y ^{177}Lu .

4. Complejo metálico según la reivindicación 2, seleccionado del grupo que consiste en:









o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; donde M es ^{111}In , ^{90}Y , ^{68}Ga , ^{64}Cu o ^{177}Lu .

5. Composición farmacéutica que comprende el compuesto según la reivindicación 1 o el complejo metálico según cualquiera de las reivindicaciones 2-4, o una sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos; y un portador farmacéuticamente aceptable.

Figura 1 A *In vivo*

Lu-MIP-1519: complejo de Lu de (11S,16S,20S)-11-(2-carboxietil)-10,13,18-trioxo-1-((4-((1,4,7,10-tetraquis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1-tioxo-2,9,12,17,19-pentaazadocosano-16,20,22-tricarboxilato.

Bio-D de ^{177}Lu -MIP-1519 en ratones xenoimplantados con LNCaP

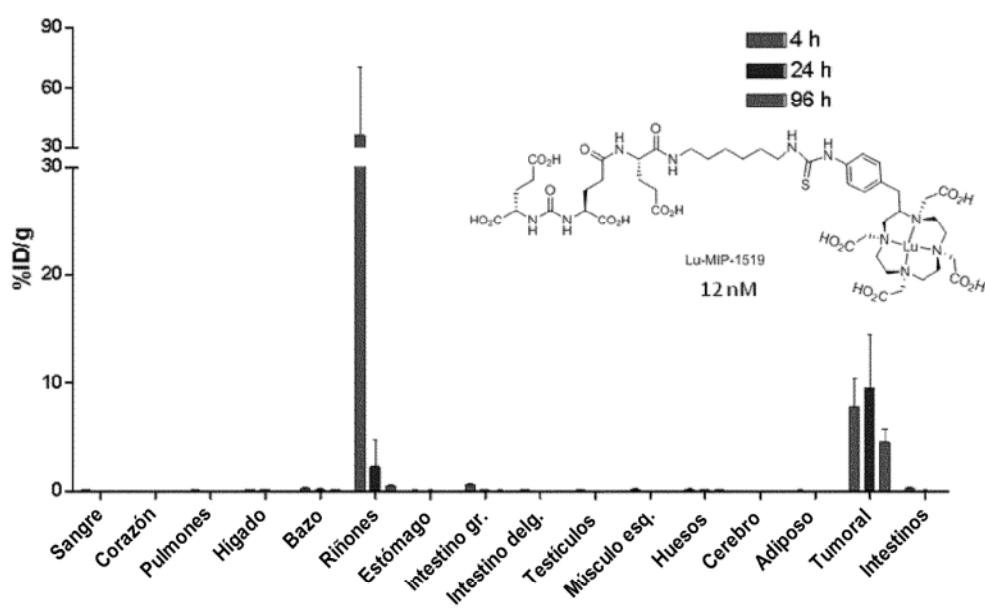


Figura 1B. Datos *in vivo*

Lu-MIP-1545: complejo de Lu de (10S,17S,21S)-10-(naftalen-2-ilmetil)-8,11,19-trioxo-1-((4-((1,4,7,10-tetraquis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il)metil)fenil)amino)-1-tioxo-2,9,12,18,20-pentaazatricosano-17,21,23-tricarboxilato

Bio-D de ^{177}Lu -MIP-1545 en ratones xenoimplantados con LNCaP

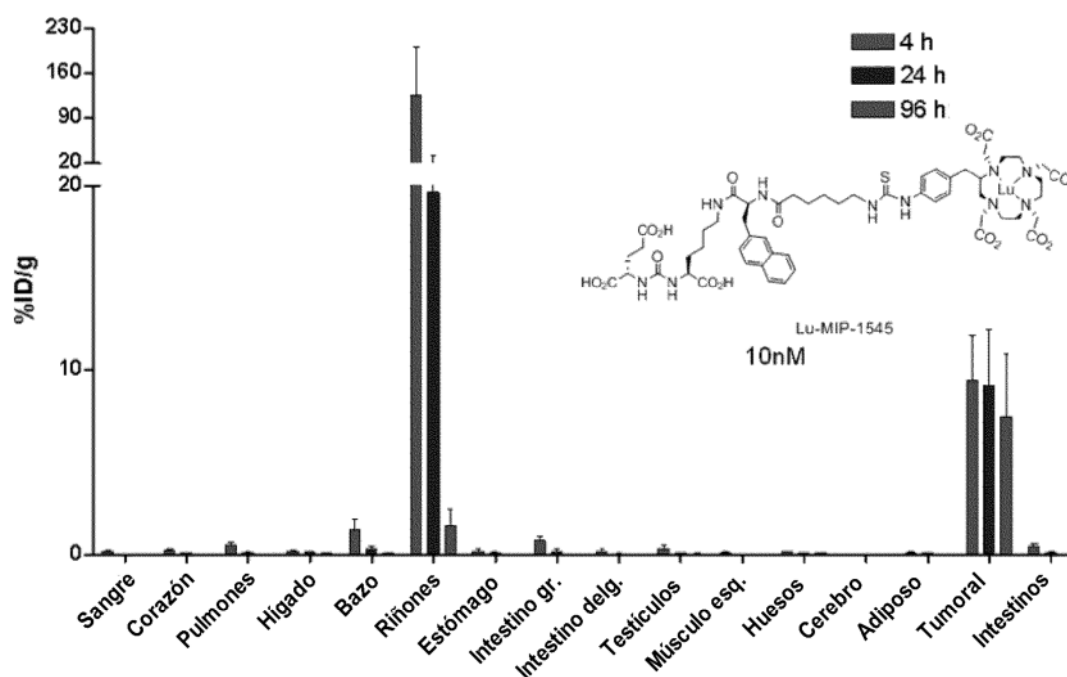
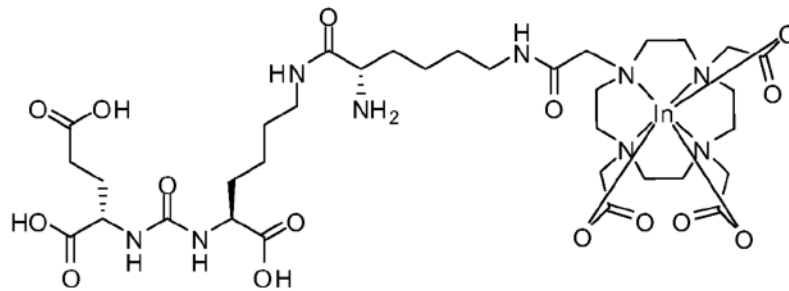


Figura 2. Datos *in vivo*

(^{111}In -1450) ($\text{IC}_{50} = 443 \text{ nM}$)



(Compuesto del ejemplo 3)

Bio-D de ^{111}In -MIP-1458 en ratones xenoimplantados con LNCaP

