

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 743 433**

51 Int. Cl.:

A61K 51/04 (2006.01)

C07F 9/24 (2006.01)

C07F 9/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014 PCT/US2014/027820**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14143736**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014 E 14721640 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2019 EP 2970345**

54 Título: **Agentes para imágenes de pet dirigidos a psma marcados con 18F**

30 Prioridad:

15.03.2013 US 201361798108 P

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

19.02.2020

73 Titular/es:

**CANCER TARGETED TECHNOLOGY LLC (50.0%)
14241 Woodinville-Duvall Road, Suite 143
Woodinville, WA 98072 , US y
WASHINGTON STATE UNIVERSITY (50.0%)**

72 Inventor/es:

**BERKMAN, CLIFFORD y
STEKHOVA, SVETLANA, A.**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 743 433 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

Agentes para imágenes de pet dirigidos a psmá marcados con ^{18}F

5 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

10 La presente invención se refiere a moléculas pequeñas que tienen una alta afinidad y especificidad por el antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA), a métodos para obtener las moléculas, y a su uso para fines diagnósticos.

Breve resumen de la técnica relacionada

15 El antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA) se sobreexpresa únicamente en la superficie de las células de cáncer de próstata, así como en la neovascularización de una variedad de tumores sólidos. Como resultado, el PSMA ha atraído la atención como biomarcador clínico para la detección y el manejo del cáncer de próstata. Generalmente, estos enfoques utilizan un anticuerpo específicamente dirigido al PSMA para direccionar a los agentes de imágenes o terapéuticos. Por ejemplo, ProstaScint (Cytogen, Filadelfia, PA), que ha sido aprobado por la FDA para la detección y la obtención de imágenes de cáncer de próstata, utiliza un anticuerpo para suministrar un radioisótopo quelado (Indio 111).
20 Sin embargo, actualmente se reconoce que la tecnología de ProstaScint se limita a la detección de células muertas y por lo tanto su relevancia clínica es cuestionable.

25 El éxito del diagnóstico y la terapia del cáncer mediante el uso de anticuerpos está limitado por desafíos como la inmunogenicidad y la poca permeabilidad vascular. Además, anticuerpos grandes unidos a objetivos de la superficie celular presentan una barrera para la unión posterior de otros anticuerpos en sitios vecinos de la superficie celular lo que provoca una disminución del marcaje de la superficie celular.

30 Además de servir como un objetivo de la superficie celular para anticuerpos que suministran agentes diagnósticos o terapéuticos, una propiedad muy subestimada y única del PSMA es su actividad enzimática. Es decir, el PSMA es capaz de reconocer y procesar moléculas tan pequeñas como dipéptidos. A pesar de la existencia de esta propiedad, la misma no se ha investigado a profundidad en términos del desarrollo de novedosas estrategias diagnósticas y terapéuticas. Existen unos pocos ejemplos recientes en la literatura que han descrito resultados en la detección de células de cáncer de próstata mediante el uso de moléculas pequeñas marcadas que son inhibidores del PSMA.

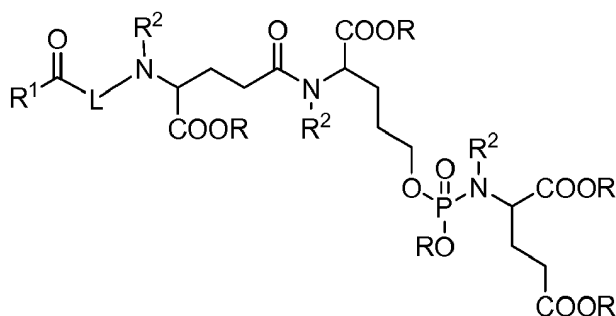
35 Ciertos inhibidores de fosforamidato de PSMA se han descrito en las patentes de Estados Unidos núms. RE42,275 y 8,293,725. Y un inhibidor de PMSA marcado con ^{18}F se describe en Lapi, S.E., y otros, J. Nucl. Med. 2009, 50(12), 2042. Otros inhibidores del PSMA, que incluyen los análogos quelados con radionúclidos, se describen en WO 2012/174136.

40 El documento WO 2012/064914 se refiere a moléculas pequeñas que se dice que tienen afinidad y especificidad por el PSMA y a métodos para usar dichas moléculas con fines diagnósticos y terapéuticos.

Resumen de la invención

45 En la presente descripción se proporcionan compuestos para el diagnóstico y métodos para detectar células que presentan PSMA, tales como células de cáncer de próstata, que aprovechan la potencia y la afinidad específica de inhibidores moleculares pequeños. Los agentes de diagnóstico pueden usarse para monitorear y estratificar pacientes para el tratamiento con agentes terapéuticos adecuados.

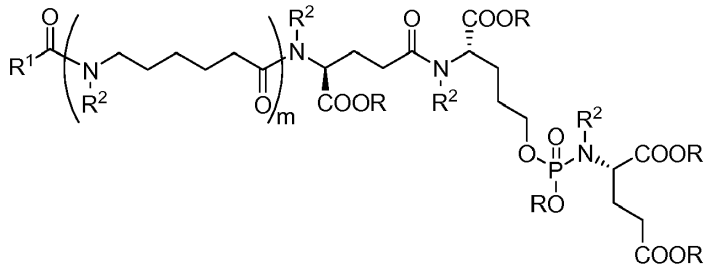
50 En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

65

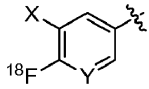
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde



(Id)

15 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

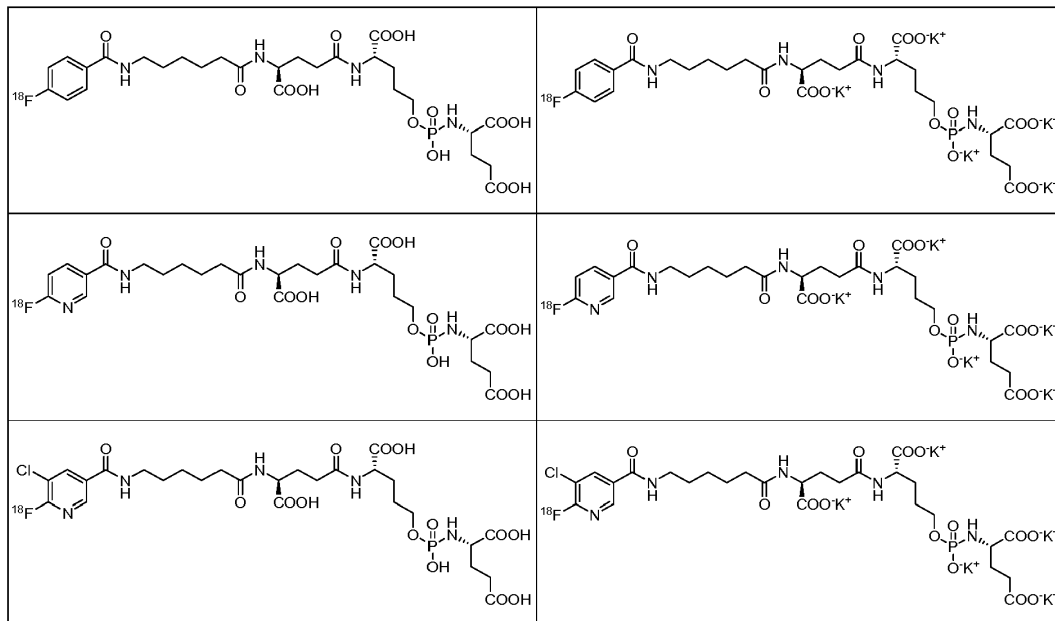
En otra modalidad del primer aspecto, R¹ es:



25 en donde
X es hidrógeno o cloro; y
Y es N o CH.

En otra modalidad del primer aspecto, (i) X es hidrógeno y Y es CH; (ii) X es hidrógeno y Y es N; (iii) X es cloro y Y es N; o (iv) X es cloro y Y es CH.

30 En otra modalidad del primer aspecto, el compuesto es:

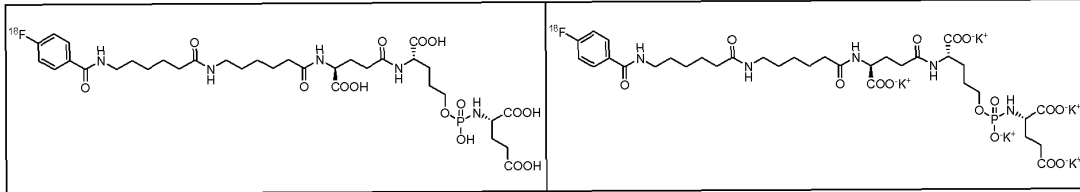


55

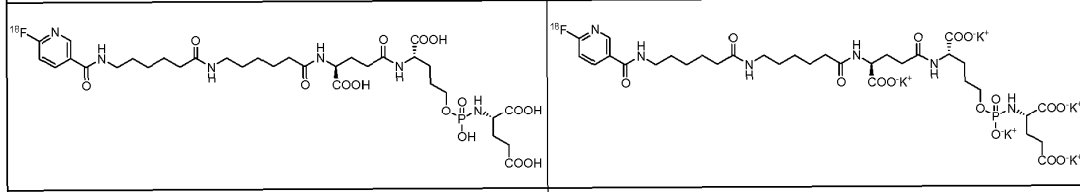
60

65

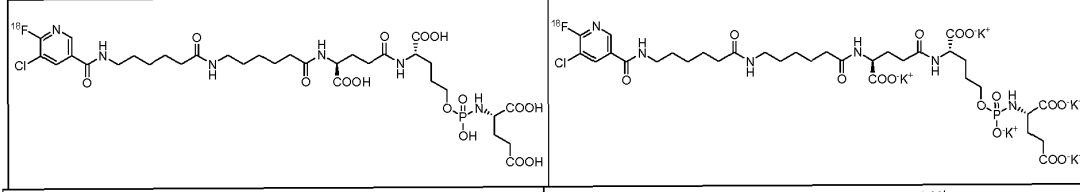
5



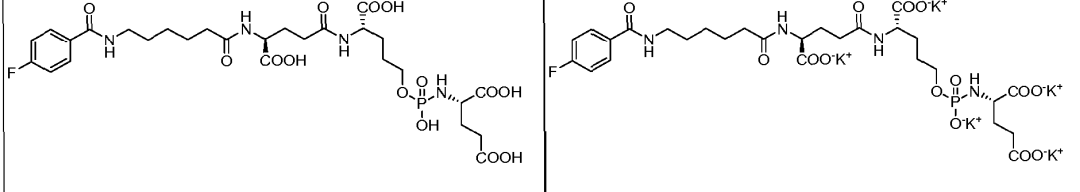
10



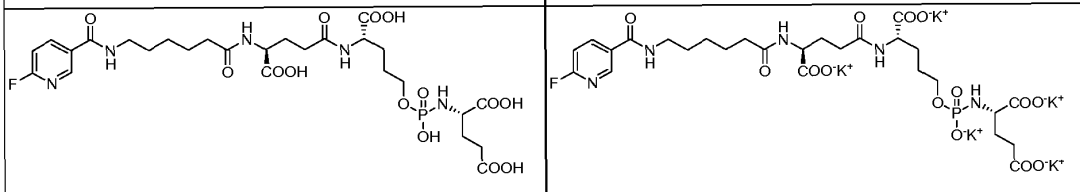
15



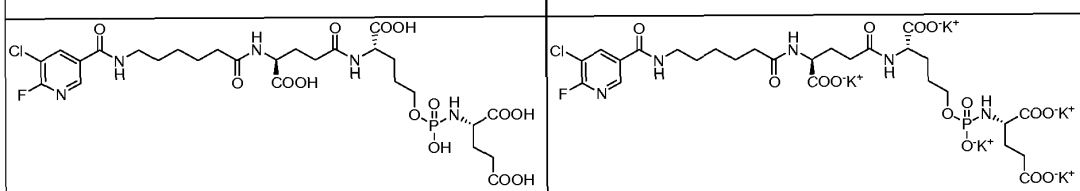
20



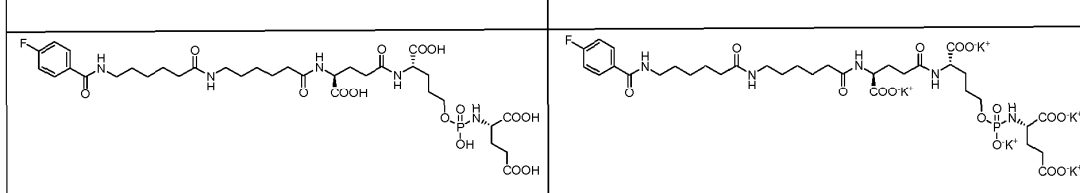
25



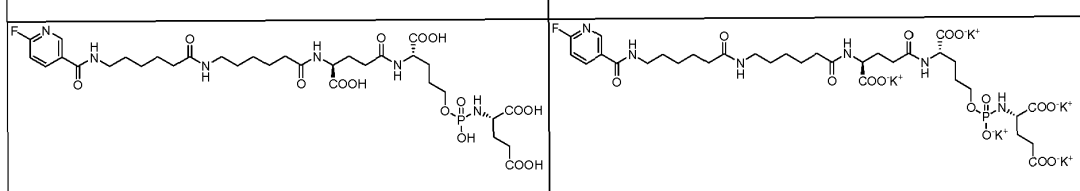
30



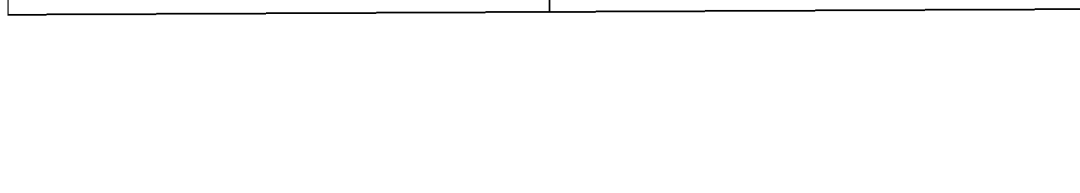
35



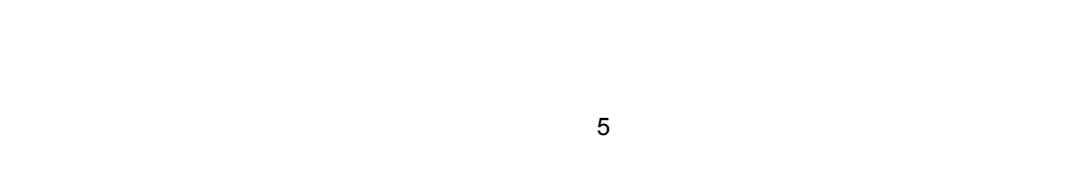
40



45



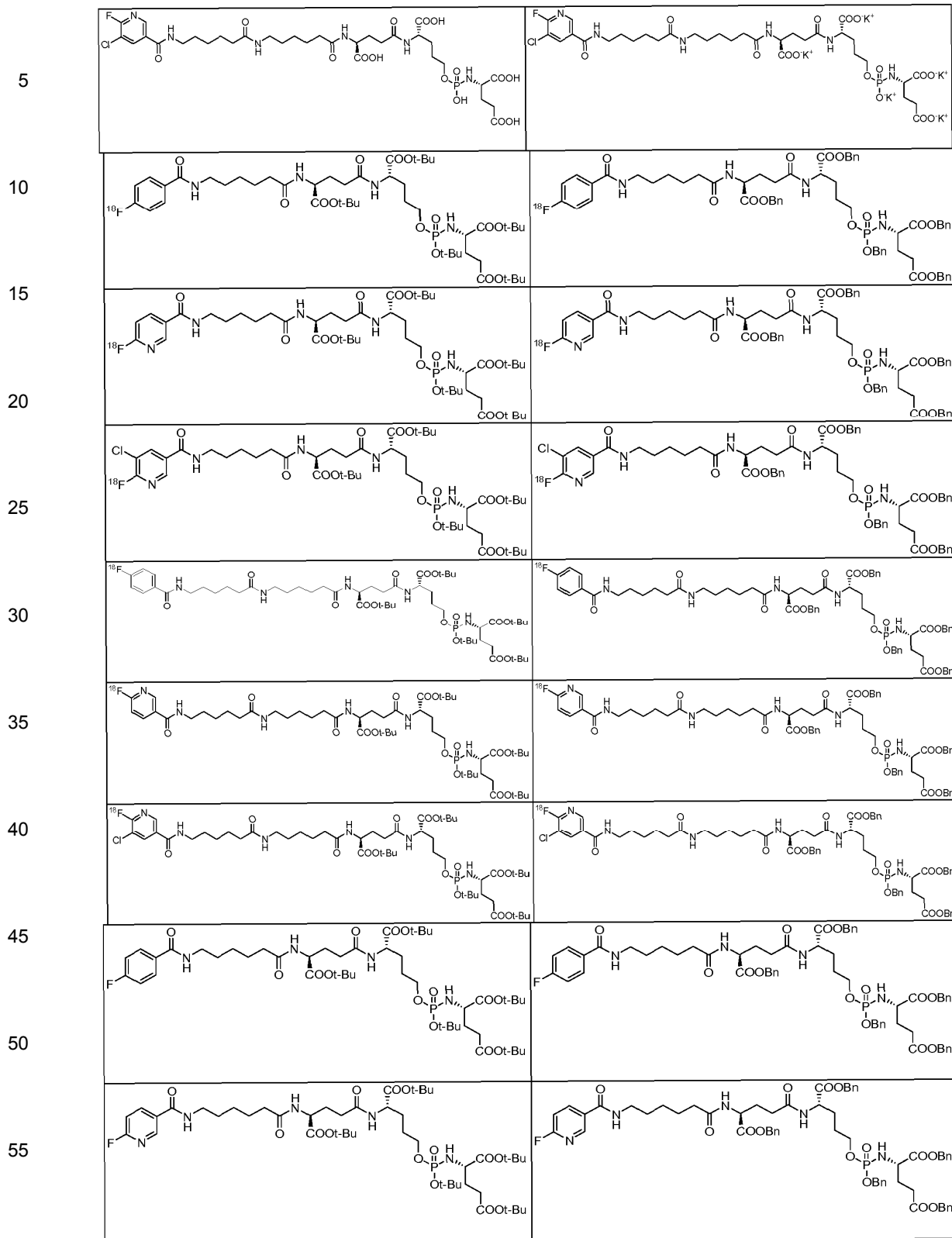
50



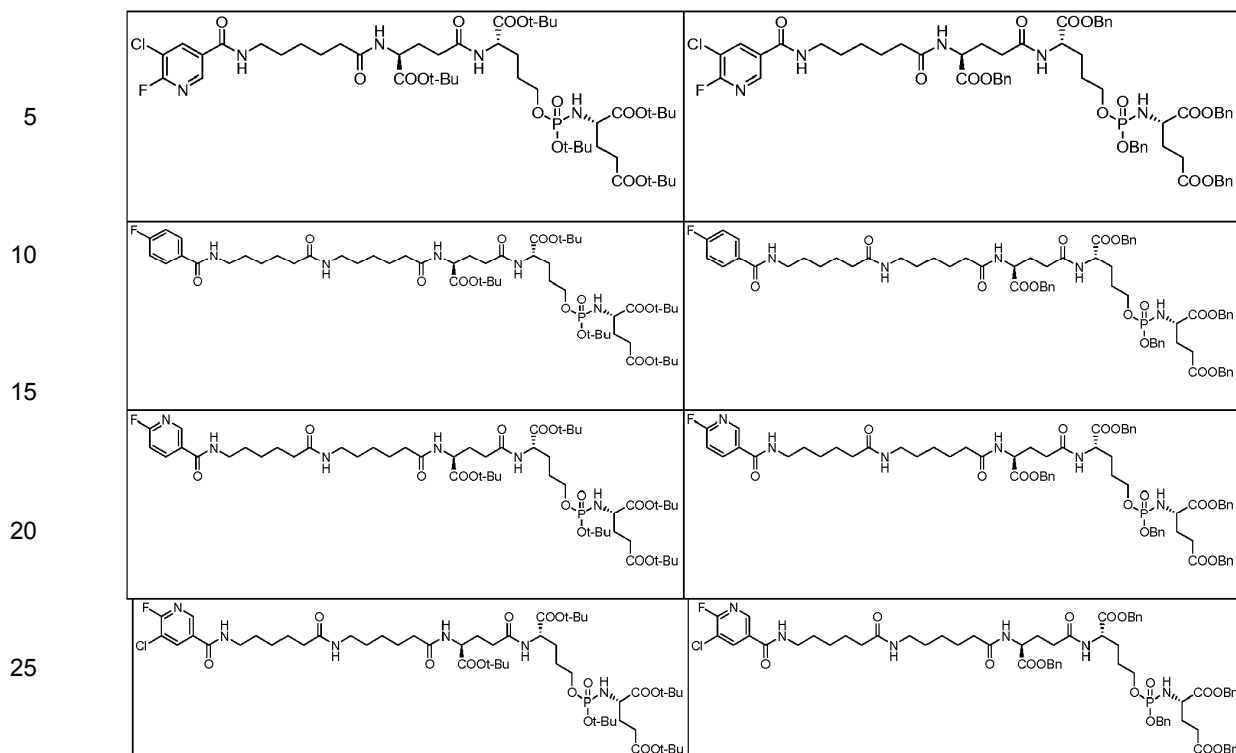
55

60

65



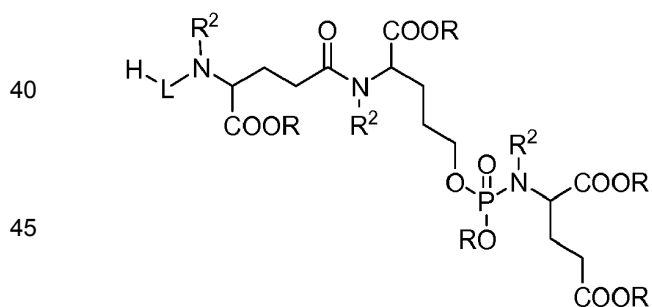
65



30 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición que comprende un compuesto de acuerdo con el primer aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, junto con un portador, excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptables.

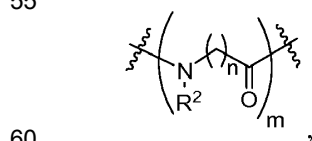
35 En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II):



50 (II)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

55 L es un enlazador que comprende un resto de la fórmula $-NH-CH_2CH_2-(OCH_2CH_2-)_y-C(O)-$ o un grupo de la fórmula



en donde

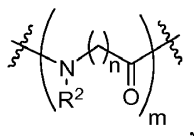
y es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12;

m es 1, 2, 3 o 4;

65 cada n es independientemente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12;

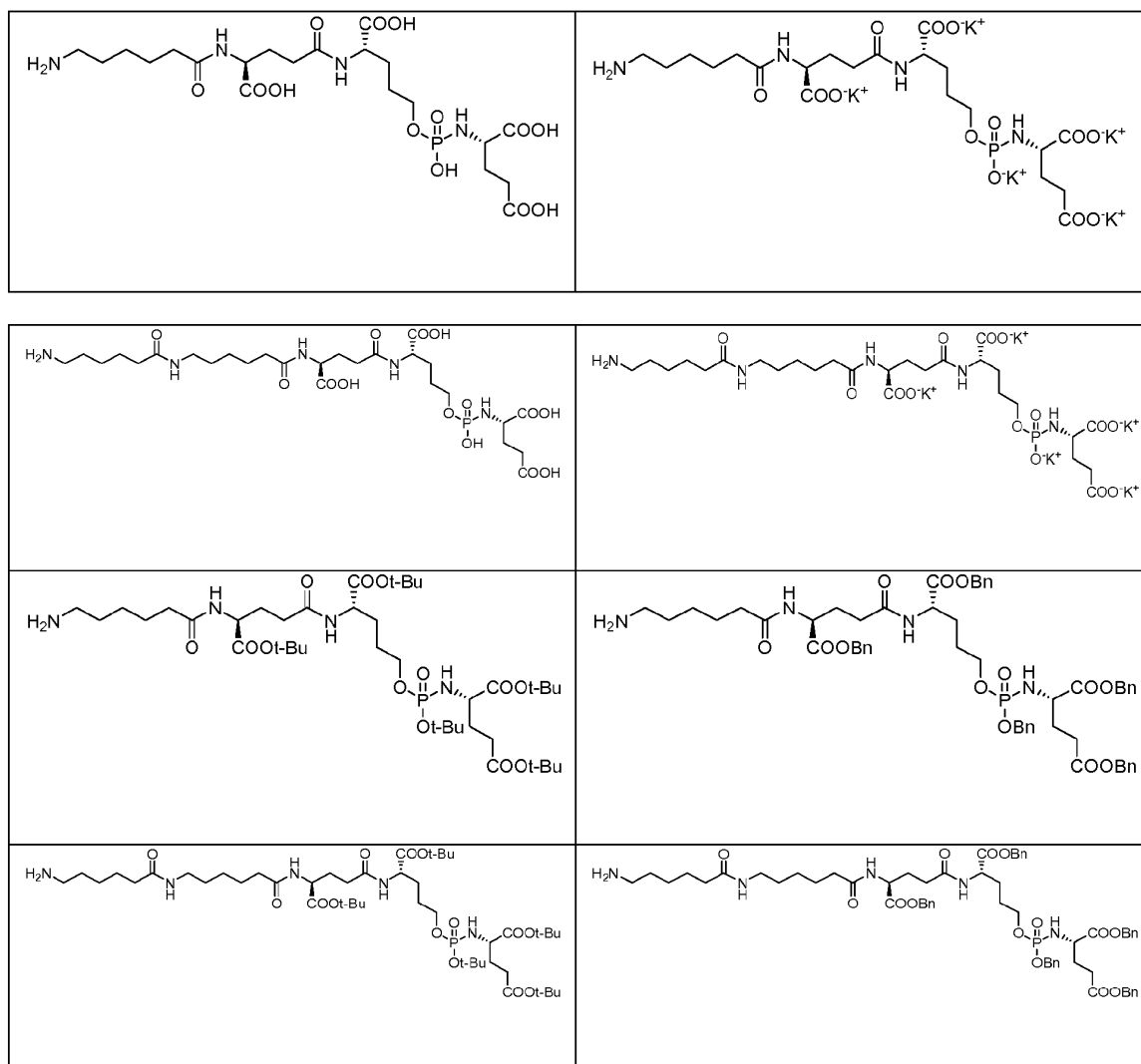
cada R² es independientemente hidrógeno o C₁-C₆ alquilo; y

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo protector seleccionado del grupo que consiste en alquilo, alqueno, haloalquilo, bencilo, trifenilmetilo (tritilo), difenilmetilo, o-nitrobencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, p-bromobencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo (PMB), 2,6-dimetoxibencilo, 4-(metilsulfinil)bencilo, 4-sulfobencilo, 4-azidometoxibencilo y piperonilo, preferentemente seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, *tert*-butilo, alilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, bencilo, trifenilmetilo (tritilo), difenilmetilo, o-nitrobencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, p-bromobencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo (PMB), 2,6-dimetoxibencilo, 4-(metilsulfinil)bencilo, 4-sulfobencilo, 4-azidometoxi-bencilo y piperonilo; siempre que cuando L sea un grupo de la fórmula



$m \cdot (n+2)$ es mayor o igual a 3 y menor o igual a 21.

En una modalidad del tercer aspecto, el compuesto es:



60

65

Se describen, además, compuestos y métodos para obtener compuestos de fórmula (I) y métodos para usar compuestos de fórmula (I) para la detección y la obtención de imágenes de células que presentan PSMA y tejidos que las comprenden.

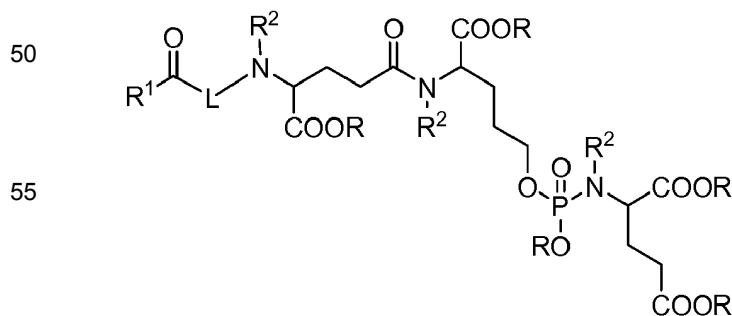
Lo anterior solamente resume determinados aspectos de la presente invención y no está destinado a ser limitante. A continuación se proporciona una descripción más amplia y completa de los diversos aspectos y modalidades de la presente invención.

Breve descripción de las figuras

- 10 La figura 1 muestra espectros de NMR ³¹P de una solución de pH 6 de CTT1054 a intervalos de tiempo de una hora de 0-8 horas.
 La figura 2 muestra espectros de NMR ³¹P de una solución de pH 6 de CTT1297 a intervalos de tiempo de una hora de 0-8 horas.
 15 La figura 3 muestra espectros de NMR ³¹P de una solución de pH 5 de CTT1297 a intervalos de tiempo de una hora de 0-8 horas.
 La figura 4 muestra espectros de NMR ³¹P de una solución de pH 4 de CTT1297 a intervalos de tiempo de una hora de 0-8 horas.
 La figura 5 muestra espectros de NMR ³¹P de una solución de pH 3 de CTT1297 a intervalos de tiempo de una hora de 0-8 horas.
 20 La figura 6 muestra espectros de NMR ³¹P de una solución de pH 2 de CTT1297 a intervalos de tiempo de una hora de 0-8 horas.
 La figura 7 muestra espectros de NMR ³¹P de una solución de pH 4.5 de CTT1000 a intervalos de tiempo de una hora de 0-8 horas.
 La figura 8 muestra una estructura de cristales por rayos X de CTT1055 cocrystalizado en el dominio extracelular de PSMA. No hay presencia de un sitio inducido de unión a areno. El rojo indica áreas de alta densidad de oxígeno, el azul indica áreas de alta densidad de nitrógeno y el verde indica áreas de alta densidad de hidrógeno.
 25 La figura 9 muestra una estructura de cristales por rayos X de CTT1057 cocrystalizado en el dominio extracelular de PSMA. El sitio de unión a areno es inducido por el grupo fluorobenzamida de CTT1057. El rojo indica áreas de alta densidad de oxígeno, el azul indica áreas de alta densidad de nitrógeno y el verde indica áreas de alta densidad de hidrógeno.
 30 La figura 10 muestra la biodistribución de A) CTT1057 y B) CTT1059 en un modelo de ratón con tumores por xenoinjerto de células CWR22RV1.
 La figura 11 muestra un barrido de imágenes de PET del xenoinjerto tumoral de CWR22RV1 2 horas después de la inyección con CTT1056. La flecha indica la ubicación del tumor. El rojo indica áreas de alta captación de los agentes radiomarcados, el verde indica una captación media y el azul indica áreas de baja captación.
 35 La figura 12 muestra un barrido de imágenes de PET del xenoinjerto tumoral de CWR22RV1 5 horas después de la inyección con CTT1057. La flecha indica la ubicación del tumor. El rojo indica áreas de alta captación de los agentes radiomarcados, el verde indica una captación media y el azul indica áreas de baja captación.
 La figura 13 muestra estructuras de cristales de A) CTT1056; B) CTT1057; y C) CTT1059 con PSMA. El parche de unión a areno que contiene los residuos Arg511 y Trp541 están marcados como "Arg511" y "Trp541" respectivamente.
 40 La figura 14 muestra imágenes 3D de MicroPET/CT, 2 horas después de una inyección de ratones desnudos machos que portan xenoinjertos de tumores CWR22Rv1 y PC3 respectivamente A) [¹⁸F]CTT1056; B) [¹⁸F]CTT1057; y C) [¹⁸F]CTT1059. Las flechas indican la ubicación del tumor.
 La figura 15 muestra la biodistribución *ex vivo* de [¹⁸F]CTT1057.

45 Descripción detallada de la invención

En el primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



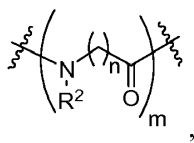
(I)

y sales farmacéuticamente aceptables de este, en donde

65

L es un enlazador que comprende un resto de la fórmula -NH-CH₂CH₂-(OCH₂CH₂)_y-C(O)- o un grupo de la fórmula

5



en donde

y es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12;

10

m es 1, 2, 3 o 4;

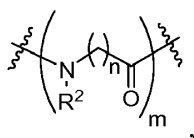
cada n es independientemente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12;

R¹ es fenilo o piridilo; en donde el fenilo o piridilo se sustituye con un grupo flúor [F] o [¹⁸F] y opcionalmente se sustituye con un segundo grupo seleccionado de halógeno, ciano y nitro; cada R² es independientemente hidrógeno o C₁-C₆ alquilo;

15

y cada R es independientemente hidrógeno o un grupo protector seleccionado del grupo que consiste en alquilo, alqueno, haloalquilo, bencilo, trifenilmetilo (trilito), difenilmetilo, o-nitrobencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, p-bromobencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo (PMB), 2,6-dimetoxibencilo, 4-(metilsulfinil)bencilo, 4-sulfobencilo, 4-azidometoxibencilo y piperonilo, preferentemente seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, alilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, bencilo, trifenilmetilo (trilito), difenilmetilo, o-nitrobencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, p-bromobencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo (PMB), 2,6-dimetoxibencilo, 4-(metilsulfinil)bencilo, 4-sulfobencilo, 4-azidometoxi-bencilo y piperonilo; siempre que cuando L sea un grupo de la fórmula

25



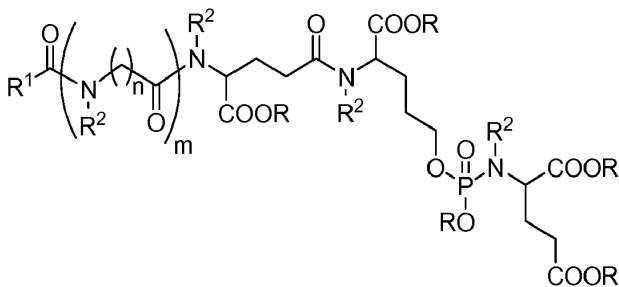
m·(n+2) es mayor o igual a 3 y menor o igual a 21.

30

Por ejemplo, cuando m es 2 y cada n es 4, el enlazador tiene doce átomos de longitud. Si m es 1 y n es 10, la longitud del enlazador también es 12. La longitud del enlazador se calcula mediante el uso de la fórmula m·(n+2).

En determinadas modalidades del compuesto de fórmula (I), el compuesto es de la fórmula (Ia):

35



40

45

(Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

50

m, n, R¹, R² y R son como los definidos para la fórmula (I).

En algunas modalidades, m es 1, 2 o 3. Preferentemente, m es 1 o 2.

55

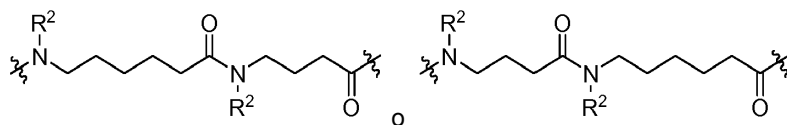
En algunas modalidades, cada n es independientemente 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7. En otras modalidades, cada n es independientemente 3, 4, 5 o 6. En algunas modalidades, cada n es 5.

En algunas modalidades, m es 1 o 2, y cada n es 5.

60

En algunas modalidades, m es 2, 3 o 4, y pueden escogerse dos, tres o cuatro opciones diferentes para n, siempre que la longitud lineal del enlazador resultante sea mayor o igual a 4, y menor o igual a 20. Por ejemplo, cuando m es 2, n es 3 y 5, produciendo un enlazador de la estructura:

65



5

10

Un "grupo protector" como se usa en la presente es un grupo introducido a un grupo funcional (*por ejemplo*, un ácido fosforoso o ácido carboxílico) que permite la quimioselectividad en una transformación química posterior. Generalmente, tales grupos, específicamente los grupos protectores de ácidos carboxílico y fósforo, se describen en Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4^{ta} Edición.

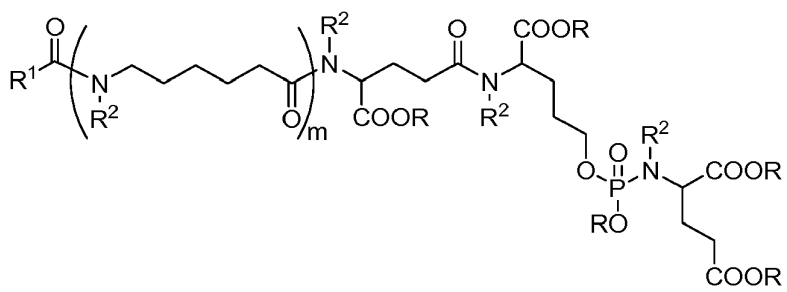
15

En algunas modalidades, un "grupo protector" es alquilo, alquenilo, o haloalquilo. Esto incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, alilo, trifluorometilo o trifluoroetilo.

En algunas modalidades, un "grupo protector" es bencilo, trifenilmetilo (*trilito*), difenilmetilo, *o*-nitrobencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, *p*-bromobencilo, *p*-nitrobencilo, *p*-metoxibencilo (PMB), 2,6-dimetoxibencilo, 4-(metilsulfinil)bencilo, 4-sulfobencilo, 4-azidometoxibencilo y piperonilo.

20

En determinadas modalidades del compuesto de fórmula (I), el compuesto es de la fórmula (Ib):



25

30

(Ib)

35

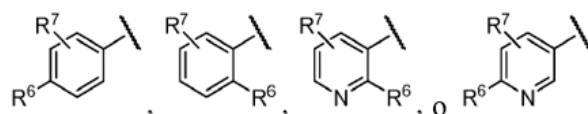
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades de los compuestos de fórmula (Ia), *m* es 1, y cada R y R² es hidrógeno. En otras modalidades, *m* es 2, y cada R y R² es hidrógeno.

40

En determinadas modalidades de los compuestos de las fórmulas (I), (Ia) e (Ib), R¹ se selecciona de uno de los siguientes grupos (1a)-(1kk):

(1a)

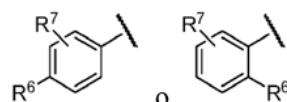


45

en donde R⁶ es -F o -¹⁸F; y R⁷ es hidrógeno, halógeno, ciano, o nitro.

50

(1b)

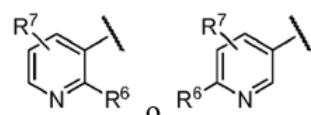


55

en donde R⁶ es -F o -¹⁸F; y R⁷ es hidrógeno, halógeno, ciano, o nitro.

60

(1c)

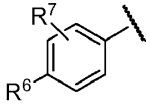


65

en donde R⁶ es -F o -¹⁸F; y R⁷ es hidrógeno, halógeno, ciano, o nitro.

(1d)

5

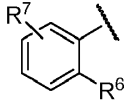


en donde R⁶ es -F o -¹⁸F; y R⁷ es hidrógeno, halógeno, ciano, o nitro.

10

(1e)

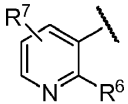
15



en donde R⁶ es -F o -¹⁸F; y R⁷ es hidrógeno, halógeno, ciano, o nitro.

(1f)

20



25

en donde R⁶ es -F o -¹⁸F; y R⁷ es hidrógeno, halógeno, ciano, o nitro.

(1g)

30

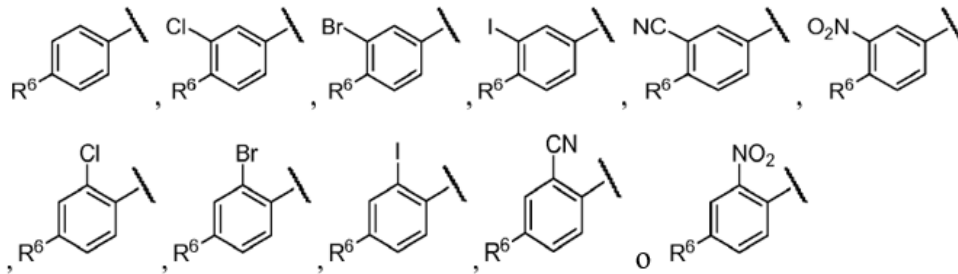


en donde R⁶ es -F o -¹⁸F; y R⁷ es hidrógeno, halógeno, ciano, o nitro.

35

(1h)

40



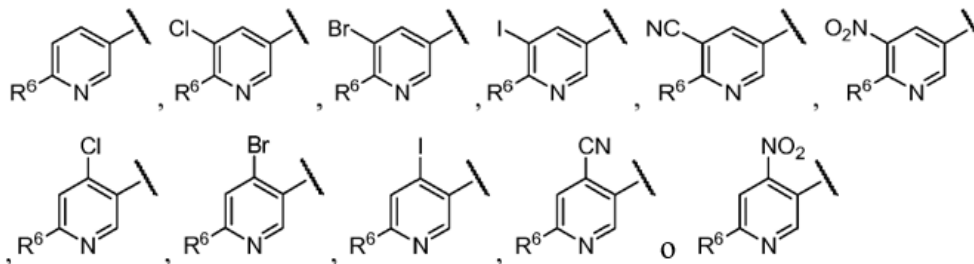
45

en donde R⁶ es -F o -¹⁸F.

50

(1i)

55

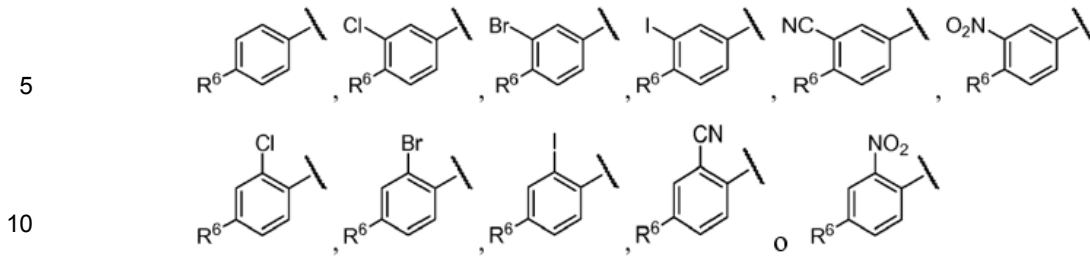


60

en donde R⁶ es -F o -¹⁸F.

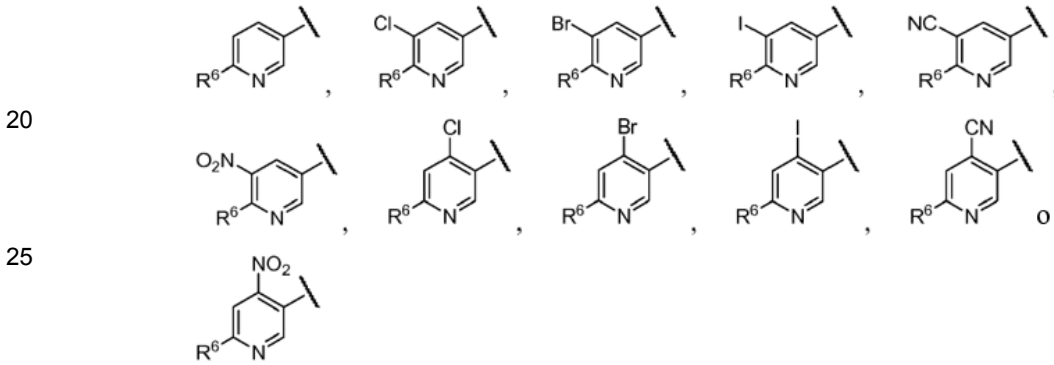
65

(1j)



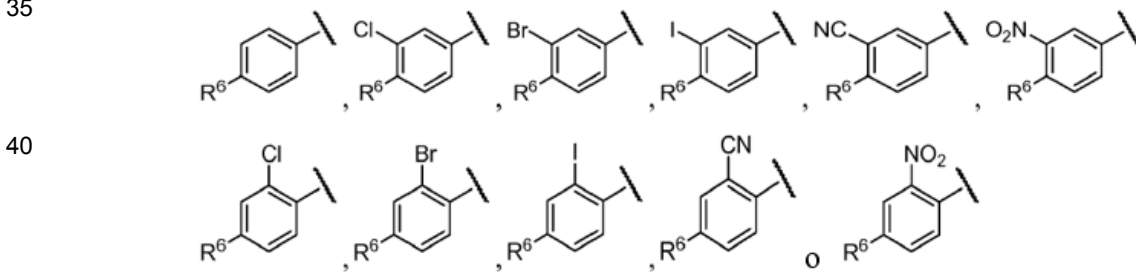
en donde R⁶ es -F.

(1k)



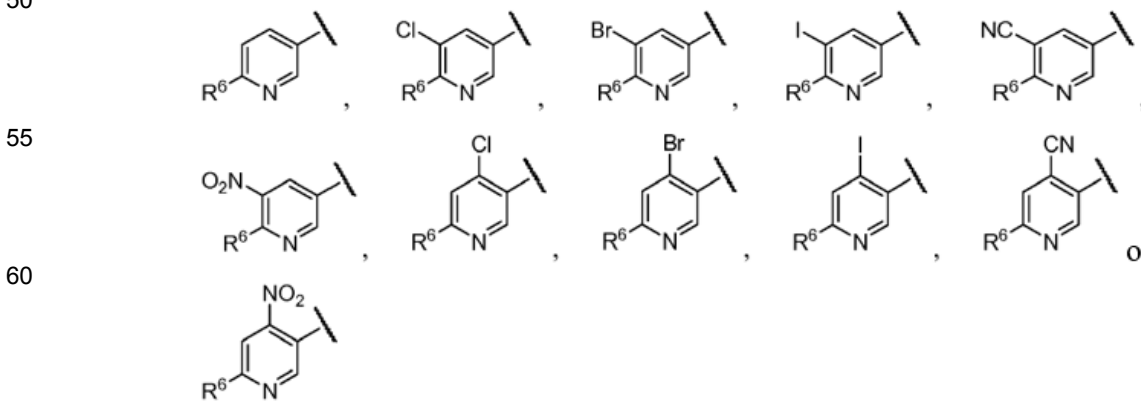
en donde R⁶ es -F.

(1l)



en donde R⁶ es -¹⁸F.

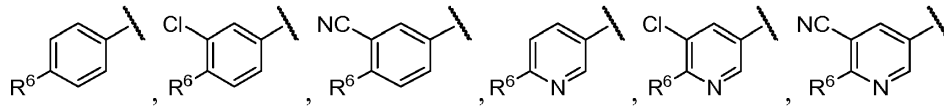
(1m)



en donde R⁶ es -¹⁸F.

(1n)

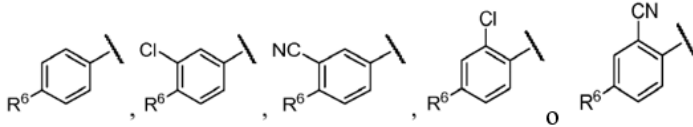
5



o
en donde R⁶ es -F o -¹⁸F.

(1o)

15

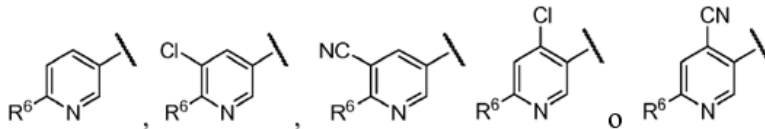


en donde R⁶ es -F o -¹⁸F.

20

(1p)

25

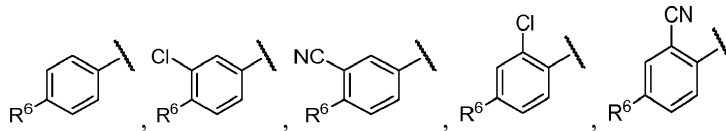


en donde R⁶ es -F o -¹⁸F.

30

(1q)

35

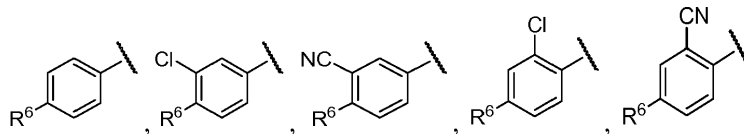


en donde R⁶ es -F.

40

(1r)

45

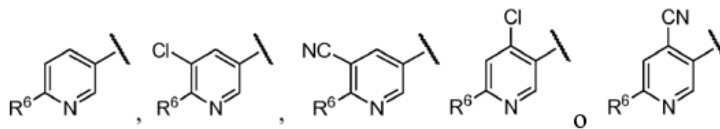


en donde R⁶ es -¹⁸F.

50

(1s)

55

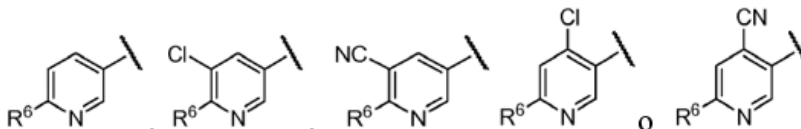


en donde R⁶ es -F.

60

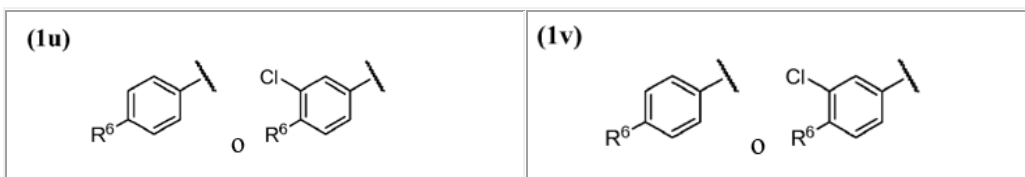
(1t)

65



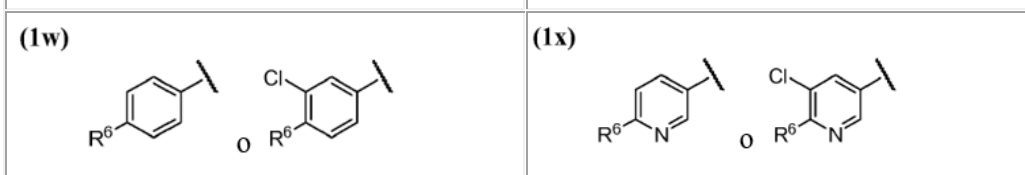
en donde R⁶ es -¹⁸F.

5



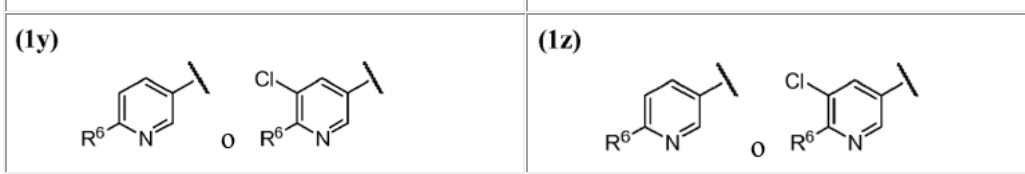
10

en donde R⁶ es -F o -¹⁸F.



15

en donde R⁶ es -¹⁸F.

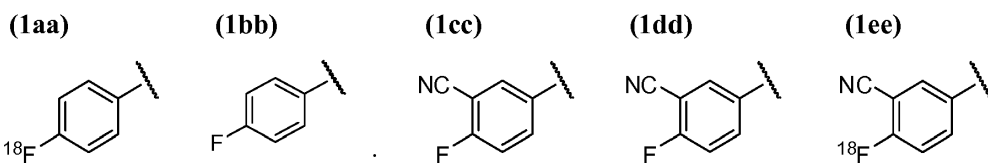


20

en donde R⁶ es -F.

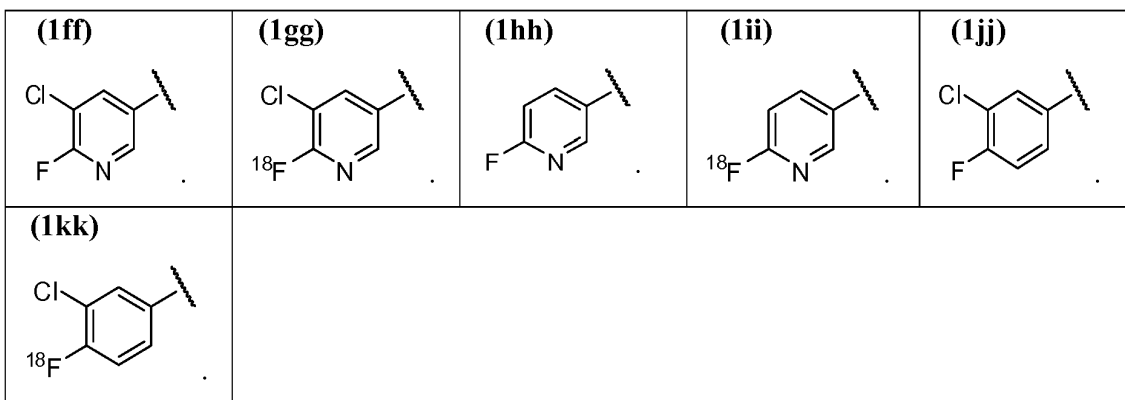
en donde R⁶ es -¹⁸F.

25



30

35



40

45

50

En determinadas modalidades de los compuestos de las fórmulas (I), (Ia) e (Ib), m se selecciona de uno de los siguientes grupos (2a)-(2o):

55

(2a) 1, 2, 3 o 4.	(2b) 1, 2 o 3.	(2c) 1 o 2.	(2d) 1.	(2e) 2, 3 o 4.
(2f) 1 o 3.	(2g) 2 o 4.	(2h) 1 o 2.	(2i) 2 o 3.	(2j) 3 o 4.
(2k) 1 o 4.	(2l) 1.	(2m) 2.	(2n) 3.	(2o) 4.

60

En determinadas modalidades de los compuestos de las fórmulas (I), (Ia) e (Ib), cada n se selecciona independientemente de uno de los siguientes grupos (3a)-(3x):

65

5	(3a) 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12.	(3b) 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10.
	(3c) 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8.	(3d) 1, 2, 3, 4, 5 o 6.
	(3e) 1, 2, 3 o 4.	(3f) 1 o 2.
	(3g) 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12.	(3h) 6, 7, 8, 9 o 10.
	(3i) 3, 4, 5, 6, 7 o 8.	(3j) 2, 4, 6, 8, 10 o 12.
10	(3k) 2, 4, 6 o 8.	(3l) 1, 3, 5, 7, 9 o 11.
	(3m) 1.	(3n) 2.
	(3o) 3.	(3p) 4.
15	(3q) 5.	(3r) 6.
	(3s) 7.	(3t) 8.
	(3u) 9.	(3v) 10.
20	(3w) 11.	(3x) 12.

En determinadas modalidades de los compuestos de las fórmulas (I), (Ia) e (Ib), cada R² se selecciona independientemente de uno de los siguientes grupos (4a)-(4v):

25

(4a) hidrógeno o C₁-C₆ alquilo.

(4b) hidrógeno o metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo o n-hexilo.

(4c) hidrógeno.

30

(4d) C₁-C₆ alquilo.

(4e) metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo o n-hexilo.

(4f) iso-propilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, isopentilo o neopentilo.

(4g) metilo, etilo o n-propilo.

(4h) n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo o terc-butilo.

35

(4i) metilo, etilo o n-propilo.

(4j) metilo o etilo.

(4k) metilo.

(4l) etilo.

(4m) n-propilo.

40

(4n) iso-propilo.

(4o) n-butilo.

(4p) sec-butilo.

(4q) iso-butilo.

(4r) terc-butilo.

45

(4s) n-pentilo.

(4t) isopentilo.

(4u) neopentilo.

(4v) n-hexilo.

50

En determinadas modalidades de los compuestos de las fórmulas (I), (Ia) e (Ib), cada R se selecciona independientemente de uno de los siguientes grupos (5a)-(5w):

(5a) hidrógeno o un grupo protector seleccionado del grupo que consiste en alquilo, alqueno, haloalquilo, bencilo, trifenilmetilo (trilito), difenilmetilo, o-nitrobencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, p-bromobencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo (PMB), 2,6-dimetoxibencilo, 4-(metilsulfinil)bencilo, 4-sulfobencilo, 4-azidometoxi-bencilo y piperonilo, preferentemente seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, alilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, bencilo, trifenilmetilo (trilito), difenilmetilo, o-nitrobencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, p-bromobencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo (PMB), 2,6-dimetoxibencilo, 4-(metilsulfinil)bencilo, 4-sulfobencilo, 4-azidometoxi-bencilo y piperonilo.

55

(5b) hidrógeno.

(5c) un grupo protector seleccionado del grupo que consiste en alquilo, alqueno, haloalquilo, bencilo, trifenilmetilo (trilito), difenilmetilo, o-nitrobencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, p-bromobencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo (PMB), 2,6-dimetoxibencilo, 4-(metilsulfinil)bencilo, 4-sulfobencilo, 4-azidometoxibencilo y piperonilo, preferentemente seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, alilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, bencilo, trifenilmetilo (trilito), difenilmetilo, o-nitrobencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, p-bromobencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo (PMB), 2,6-dimetoxibencilo, 4-(metilsulfinil)bencilo, 4-sulfobencilo, 4-azidometoxi-bencilo y piperonilo.

60

65

(5d) alquilo, alqueniilo, haloalquilo, bencilo, trifenilmetilo (tritilo), difenilmetilo, o-nitrobencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, p-bromobencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo (PMB), 2,6-dimetoxibencilo, 4-(metilsulfinil)bencilo, 4-sulfobencilo, 4-azidometoxibencilo o piperoniilo.

(5e) alquilo, alqueniilo o haloalquilo.

5 (5f) bencilo, trifenilmetilo (tritilo), difenilmetilo, o-nitrobencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, p-bromobencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo (PMB), 2,6-dimetoxibencilo, 4-(metilsulfinil)bencilo, 4-sulfobencilo, 4-azidometoxibencilo o piperoniilo.

(5 g) metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, alilo, trifluorometilo o trifluoroetilo.

(5 h) trifenilmetilo (tritilo), difenilmetilo, o-nitrobencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, p-bromobencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo (PMB), 2,6-dimetoxibencilo, 4-(metilsulfinil)bencilo, 4-sulfobencilo, 4-azidometoxibencilo o piperoniilo.

10 (5i) metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo o bencilo.

(5j) o-nitrobencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, p-bromobencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo (PMB) o 2,6-dimetoxibencilo.

(5k) metilo.

(5l) etilo.

(5m) propilo.

15 (5n) isopropilo.

(5o) o-nitrobencilo.

(5p) 2,4,6-trimetilbencilo.

(5q) p-bromobencilo.

(5r) p-nitrobencilo.

20 (5s) p-metoxibencilo (PMB).

(5t) 2,6-dimetoxibencilo.

(5u) *terc*-butilo o bencilo.

(5v) *terc*-butilo.

(5w) bencilo.

25

Los géneros de compuestos de acuerdo con este aspecto de la invención también incluyen aquellos en los que R¹ es cualquiera de (1a)-(1kk), m es cualquiera de (2a)-(2o), cada n es independientemente cualquiera de (3a)-(3x), cada R² es independientemente cualquiera de (4a)-(4v), y cada R es independientemente cualquiera de (5a)-(5w). En el siguiente párrafo se describen ejemplos representativos pero no exclusivos.

30

Modalidades particulares de acuerdo con este aspecto de la invención incluyen compuestos de la fórmula (I) como se define en cada una de las siguientes filas, en las que cada entrada es un número de grupo como se definió anteriormente (*por ejemplo*, (4k) indica que R² es metilo), y un guion "-" indica que la variable es como se definió para la fórmula (I) o se define de acuerdo con cualquier definición de variable aplicable anterior (*por ejemplo*, cuando una celda en la columna R¹ es "-", R¹ puede definirse como para la Fórmula (I) o cualquiera de las definiciones (1a)-(1kk)).

35

Form. (I)	R ¹	L		R ²	R	Form. (I)	R ¹	L		R ²	R
		m	n					m	n		
I	1a	2a	3a	4a	5a	1a	1dd	2d	3g	4k	5w
I	1d	2b	3g	4c	5b	1a	1ee	2f	3m	4l	5a
I	1g	2d	3m	4k	5c	1a	1ff	2h	3n	4m	5b
I	1h	2f	3n	4l	5v	1a	1gg	2m	3q	4o	5c
I	1l	2h	3q	4m	5w	1a	1hh	2b	3l	4a	5v
I	1m	2m	3l	4o	5a	1a	1ii	2d	3c	4c	5w
I	1aa	2l	3c	4a	5b	1a	1jj	2f	3q	4k	5a
I	1bb	2c	3a	4c	5c	1a	1kk	2h	3l	4l	5a
I	1cc	2n	3g	4k	5v	1a	1l	2m	3n	4m	5b
I	1dd	2a	3m	4l	5w	1a	1m	2l	3q	4o	5c
I	1ee	2b	3n	4m	5a	1a	1aa	2c	3l	4a	5v
I	1ff	2d	3q	4o	5b	1a	1bb	2n	3c	4c	5w
I	1gg	2f	3l	4a	5c	1a	1cc	2a	3a	4k	5a
I	1hh	2h	3c	4c	5v	1a	1dd	2b	3g	4l	5b
I	1ii	2m	3q	4k	5w	1a	1ee	2d	3m	4m	5c
I	1jj	2l	3l	4l	5a	1a	1ff	2f	3m	4o	5w
I	1kk	2c	3c	4m	5b	1a	1gg	2h	3n	4a	5a

65

ES 2 743 433 T3

	l	1a	2a	3n	4o	5c	la	1hh	2d	3q	4c	5b
	l	1d	2b	3q	4a	5v	la	1ii	2f	3g	4k	5c
5	l	1g	2d	3l	4c	5w	lb	1a	2l	-	4a	5v
	l	1h	2f	3c	4k	5a	lb	1d	2m	-	4b	5a
	l	1l	2h	3a	4l	5b	lb	1g	2h	-	4c	5b
10	l	1m	2m	3g	4m	5c	lb	1h	2l	-	4a	5w
	l	1aa	2l	3m	4o	5b	lb	1l	2m	-	4b	5c
	l	1bb	2a	3n	4a	5c	lb	1m	2h	-	4c	5v
15	l	1cc	2b	3q	4c	5v	lb	1aa	2l	-	4a	5a
	l	1dd	2d	3g	4k	5w	lb	1bb	2m	-	4b	5b
	l	1ee	2f	3m	4l	5a	lb	1cc	2h	-	4c	5w
20	l	1ff	2h	3n	4m	5b	lb	1dd	2l	-	4a	5v
	l	1gg	2m	3q	4o	5c	lb	1ee	2m	-	4b	5a
	l	1hh	2b	3l	4a	5v	lb	1ff	2h	-	4c	5b
25	l	1ii	2d	3c	4c	5w	lb	1gg	2l	-	4b	5v
	l	1jj	2f	3q	4k	5a	lb	1hh	2m	-	4c	5a
	l	1kk	2h	3l	4l	5a	lb	1ii	2h	-	4a	5b
30	l	1l	2m	3n	4m	5b	lb	1jj	2l	-	4c	5b
	l	1m	2l	3q	4o	5c	lb	1kk	2m	-	4c	5b
	l	1aa	2c	3l	4a	5v	lb	1d	2h	-	4c	5v
35	l	1bb	2n	3c	4c	5w	lb	1g	2l	-	4a	5a
	l	1cc	2a	3a	4k	5a	lb	1h	2m	-	4b	5b
	l	1dd	2b	3g	4l	5b	lb	1l	2h	-	4c	5w
40	l	1ee	2d	3m	4m	5c	lb	1m	2l	-	4b	5c
	l	1ff	2f	3m	4o	5w	lb	1aa	2m	-	4c	5v
	l	1gg	2h	3n	4a	5a	lb	1bb	2l	-	4c	5b
45	l	1hh	2d	3q	4c	5b	lb	1cc	2l	-	4b	5b
	l	1ii	2f	3g	4k	5c	lb	1dd	2m	-	4c	5w
	la	1a	2a	3a	4a	5a	lb	1ee	2h	-	4a	5v
50	la	1d	2b	3g	4c	5b	lb	1ff	2l	-	4b	5a
	la	1g	2d	3m	4k	5c	lb	1gg	2m	-	4c	5b
	la	1h	2f	3n	4l	5v	lb	1hh	2l	-	4c	5b
	la	1l	2h	3q	4m	5w	lb	1ii	2l	-	4a	5b
55	la	1m	2m	3l	4o	5a	lb	1l	2m	-	4b	5v
	la	1aa	2l	3c	4a	5b	lb	1m	2h	-	4c	5a
	la	1bb	2c	3a	4c	5c	lb	1aa	2l	-	4c	5b
60	la	1cc	2n	3g	4k	5v	lb	1bb	2m	-	4c	5b
	la	1dd	2a	3m	4l	5w	lb	1d	2h	-	4a	5c
	la	1ee	2b	3n	4m	5a	lb	1g	2l	-	4b	5v
	la	1ff	2d	3q	4o	5b	lb	1h	2m	-	4c	5a
65	la	1gg	2f	3l	4a	5c	lb	1l	2h	-	4a	5b

5

10

15

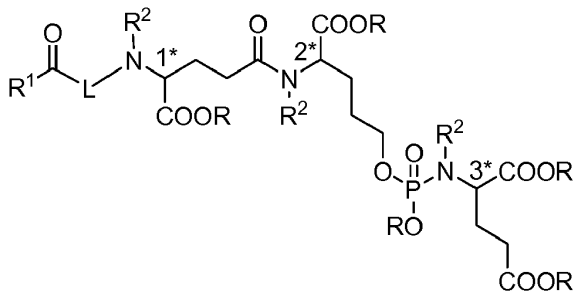
20

la	1hh	2h	3c	4c	5v	lb	1m	2l	-	4b	5w
la	1ii	2m	3q	4k	5w	lb	1aa	2m	-	4c	5b
la	1jj	2l	3l	4l	5a	lb	1bb	2h	-	4b	5a
la	1kk	2c	3c	4m	5b	lb	1cc	2l	-	4c	5b
la	1a	2a	3n	4o	5c	lb	1dd	2m	-	4a	5b
la	1d	2b	3q	4a	5v	lb	1ee	2h	-	4b	5v
la	1g	2d	3l	4c	5w	lb	1ff	2l	-	4c	5a
la	1h	2f	3c	4k	5a	lb	1gg	2m	-	4c	5b
la	1l	2h	3a	4l	5b	lb	1hh	2h	-	4a	5w
la	1m	2m	3g	4m	5c	lb	1ii	2l	-	4b	5c
la	1aa	2l	3m	4o	5b	lb	1jj	2m	-	4c	5b
la	1bb	2a	3n	4a	5c	lb	1kk	2h	-	4a	5a
la	1cc	2b	3q	4c	5v	lb	1d	2l	-	4b	5b

25

Los compuestos de las fórmulas estructurales (I), (Ia) e (Ib) tienen tres centros quirales. En consecuencia, en otro aspecto de la invención, la invención comprende compuestos de fórmula (I*), (Ia*) o (Ib*), respectivamente:

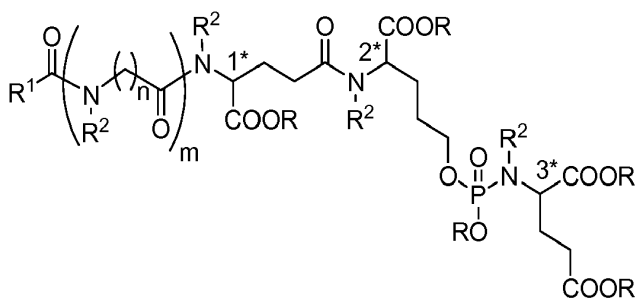
30



35

(I*)

40

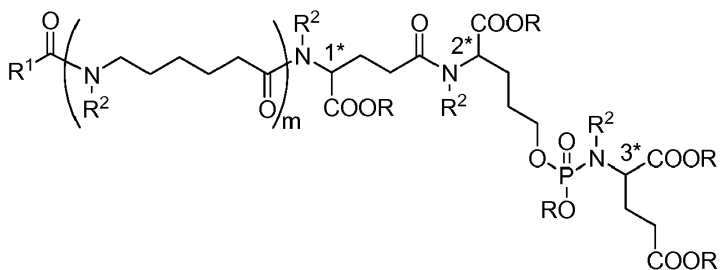


45

50

(Ia*)

55



60

65

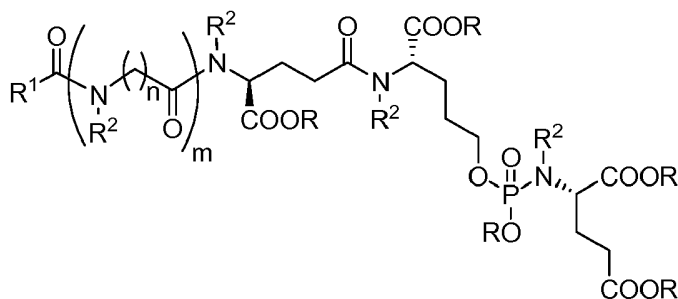
(Ib*)

y sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde R^1 , m , n , R^2 y R se definen de acuerdo con cualquiera de las modalidades descritas anteriormente para las fórmulas (I), (Ia) e (Ib), y uno, dos, o tres de los centros quirales 1^* , 2^* y 3^* no son racémicos. Es decir, por ejemplo, los compuestos de acuerdo con este aspecto tienen fórmula estructural (I^{*}), (Ia^{*}) o (Ib^{*}) en donde R^1 es cualquiera de (1a)-(1kk), m es cualquiera de (2a)-(2o), cada n es independientemente cualquiera de (3a)-(3x), cada R^2 es independientemente cualquiera de (4a)-(4v), y cada R es independientemente cualquiera de (5a)-(5w) y uno, dos, o tres de 1^* , 2^* y 3^* están enriquecidos enantioméricamente (se define en la presente como que tiene >50 % de estereoquímica R o S) o enantioméricamente puros (se define en la presente como que tiene más de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, o 99 % de estereoquímica R o S).

En las estructuras (I^{*}), (Ia^{*}) e (Ib^{*}), 1^* , 2^* y 3^* son centros quirales que están independientemente en la estereoconfiguración S o R. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con este aspecto incluyen aquellos con las siguientes combinaciones de estereoconfiguraciones y mezclas de estas:

1 [*]	2 [*]	3 [*]
S	S	S
S	S	R
S	R	S
R	S	S
S	R	R
R	S	R
R	R	S
R	R	R

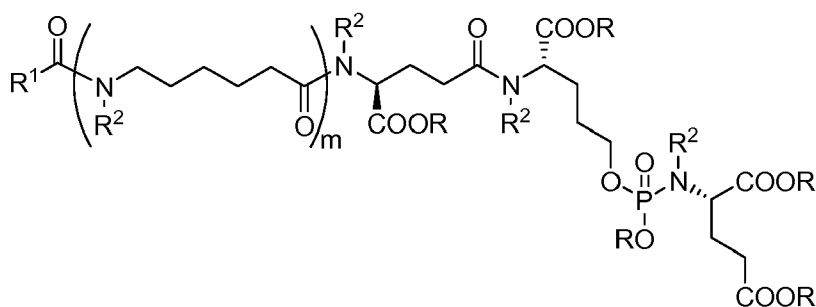
En una modalidad de cualquiera de las modalidades anteriores de los compuestos de fórmula (I^{*}), el compuesto es de la fórmula (Ic):



(Ic)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

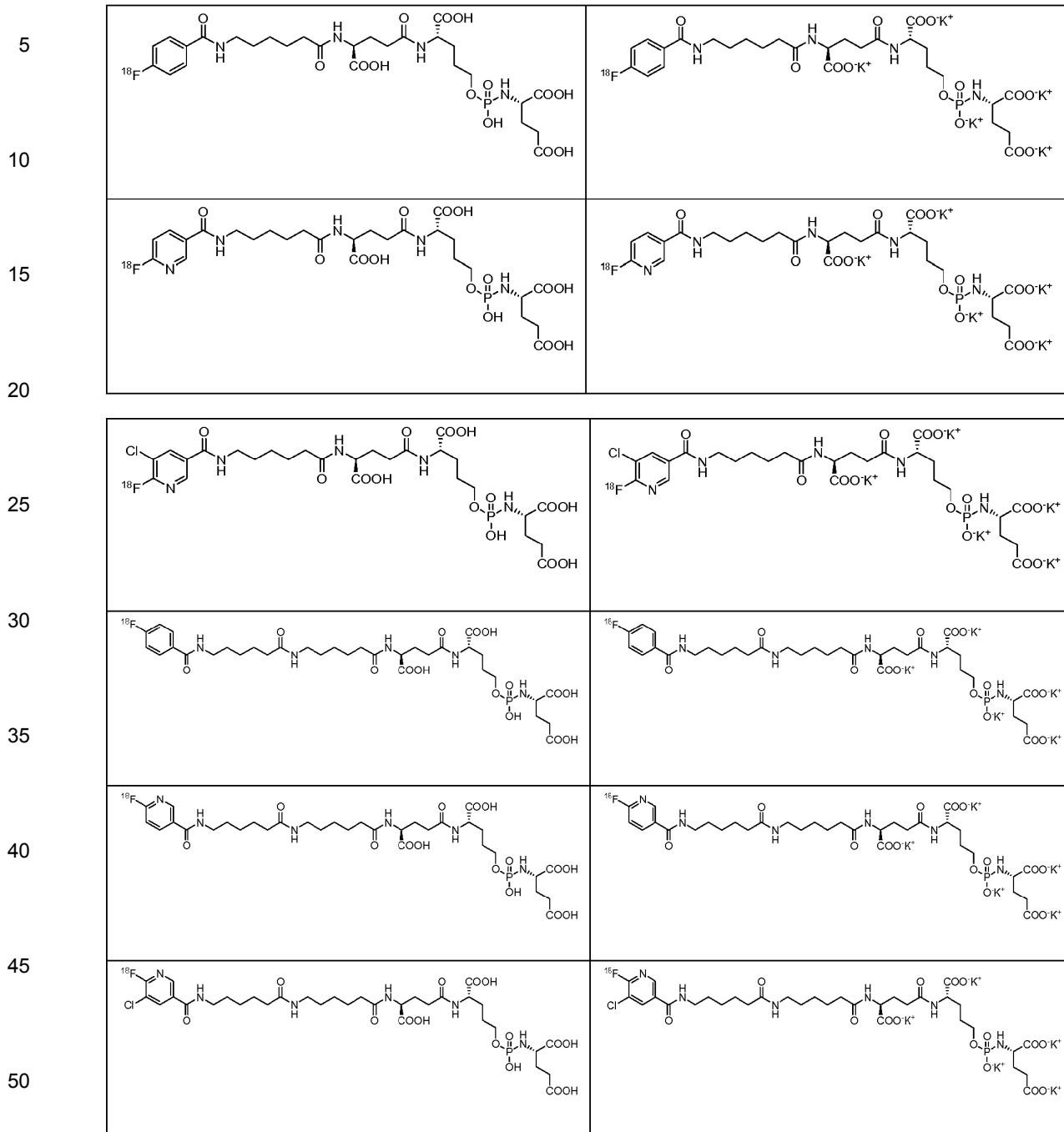
En una modalidad de cualquiera de las modalidades anteriores de los compuestos de fórmula (Ia^{*}), el compuesto es de la fórmula (Id):



(Id)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otra modalidad, el compuesto de fórmula (I) es



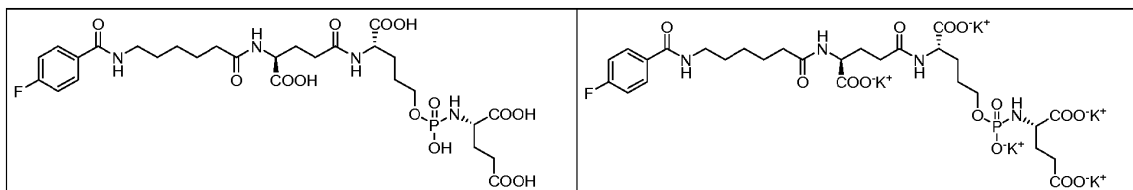
55 u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como, por ejemplo, sodio.

En otra modalidad, el compuesto de fórmula (I) es

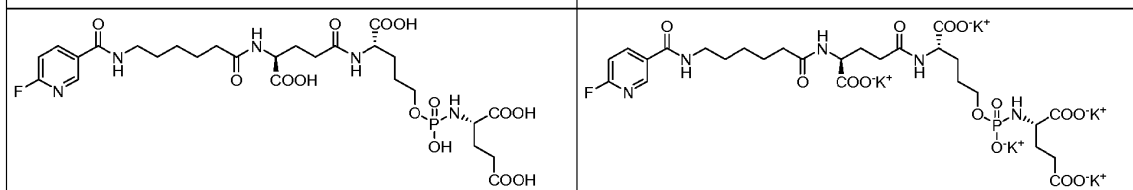
60

65

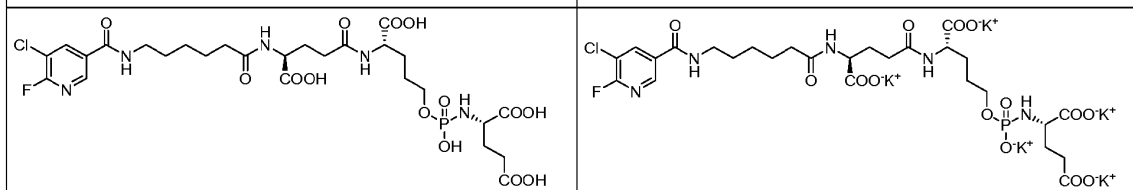
5



10

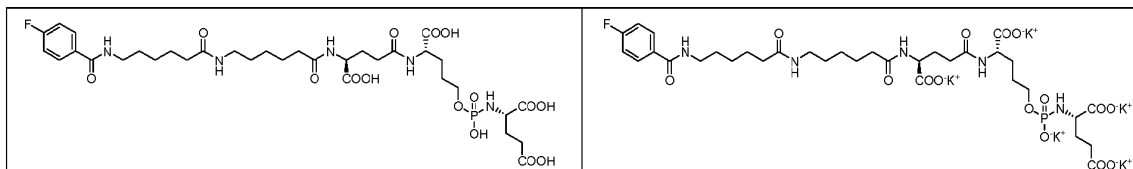


15

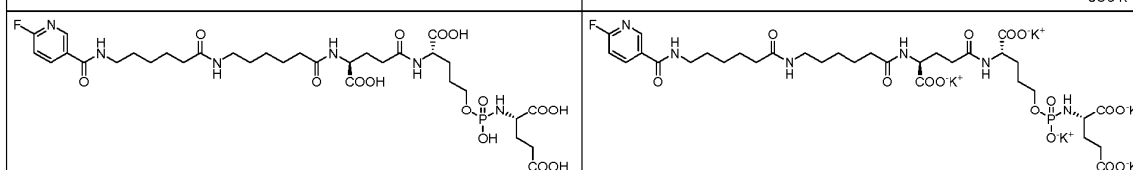


20

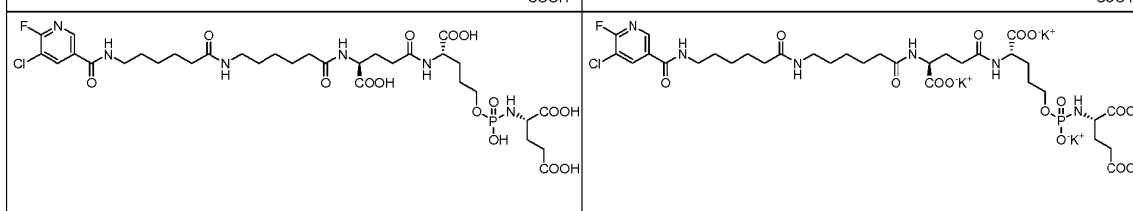
25



30



35



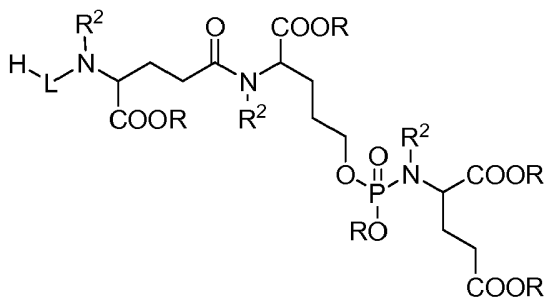
40

u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como, por ejemplo, sodio.

45

En el tercer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II):

50



55

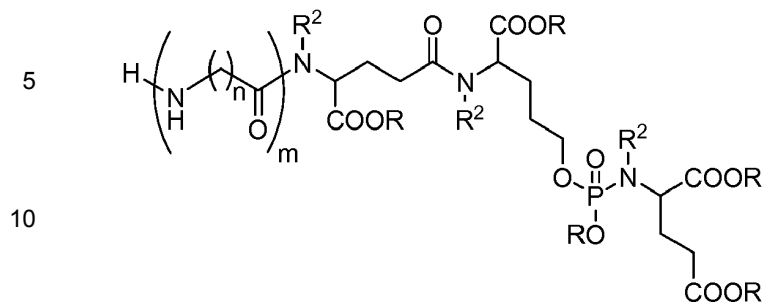
60

(II)

65

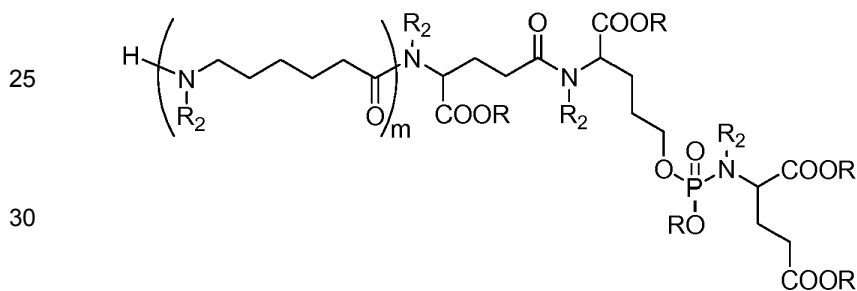
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde las definiciones de L, R² y R se definen anteriormente para el compuesto de fórmula (I) e incluyen compuestos en los que m es cualquiera de (2a)-(2o), cada n es independientemente cualquiera de (3a)-(3x), cada R² es independientemente cualquiera de (4a)-(4v), y cada R es independientemente cualquiera de (5a)-(5w).

En determinadas modalidades, el compuesto para la fórmula (II) es de la fórmula IIa:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde las definiciones de m, n, R² y R se definen anteriormente para el compuesto de fórmula (I).

20 En determinadas modalidades, el compuesto para la fórmula (II) es de la fórmula (IIb):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde las definiciones de m, n, R² y R se definen anteriormente para el compuesto de fórmula (II).

40 En algunas modalidades de los compuestos de fórmula (IIb), m es 1, y cada R y R² es hidrógeno. En otras modalidades, m es 2, y cada R y R² son hidrógeno.

45 Los géneros de compuestos de acuerdo con este aspecto de la invención incluyen, además, aquellos en los que m es cualquiera de (2a)-(2o), cada n es independientemente cualquiera de (3a)-(3x), R² es cualquiera de (4a)-(4v), y cada R es independientemente cualquiera de (5a)-(5w). En el siguiente párrafo se describen ejemplos representativos pero no exclusivos.

50 Modalidades particulares de acuerdo con este aspecto de la invención incluyen compuestos de fórmula (II) como se definen en cada una de las siguientes filas, en las que cada entrada es un número de grupo como se definió anteriormente (*por ejemplo*, (4k) indica que R² es metilo), y un guión "-" indica que la variable es como se definió para la fórmula (II) o se define de acuerdo con cualquier definición de variable aplicable anterior (*por ejemplo*, cuando una celda en la columna m es "-", m puede definirse con respecto a la fórmula (II) o cualquiera de las definiciones (2a)-(2o)).

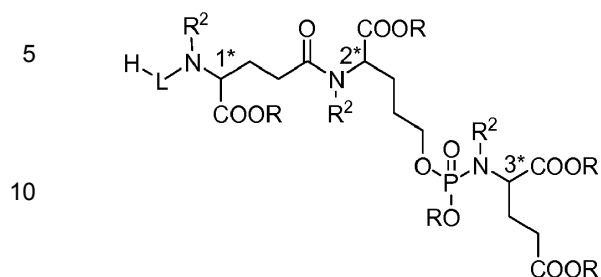
55
60
65

Form. (II)	L		R ²	R	Form. (II)	L		R ²	R
	m	n				m	n		
II	2a	3a	4a	5a	IIa	2d	3g	4k	5w
II	2b	3g	4c	5b	IIa	2f	3m	4l	5a
II	2d	3m	4k	5c	IIa	2h	3n	4m	5b
II	2f	3n	4l	5v	IIa	2m	3q	4o	5c
II	2h	3q	4m	5w	IIa	2f	3g	4k	5c
II	2m	3l	4o	5a	IIb	2l	-	4a	5v

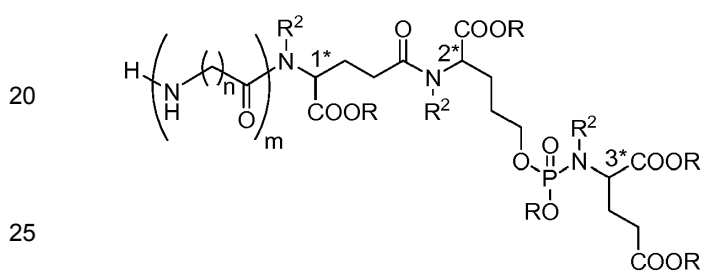
ES 2 743 433 T3

5	II	2l	3c	4a	5b	IIb	2m	-	4b	5a
	II	2c	3a	4c	5c	IIb	2h	-	4c	5b
	II	2n	3g	4k	5v	IIb	2l	-	4a	5w
	II	2a	3m	4l	5w	IIb	2h	-	4c	5v
	II	2b	3n	4m	5a	IIb	2l	-	4a	5a
10	II	2d	3q	4o	5b	IIb	2m	-	4b	5b
	II	2f	3l	4a	5c	IIb	2h	-	4c	5w
	II	2h	3c	4c	5v	IIb	2l	-	4a	5v
	II	2m	3q	4k	5w	IIb	2m	-	4b	5a
15	II	2l	3l	4l	5a	IIb	2h	-	4c	5b
	II	2c	3c	4m	5b	IIb	2l	-	4b	5v
	II	2a	3n	4o	5c	IIb	2m	-	4c	5a
20	II	2b	3q	4a	5v	IIb	2h	-	4a	5b
	II	2d	3l	4c	5w	IIb	2l	-	4c	5b
	II	2f	3c	4k	5a	IIb	2h	-	4c	5v
25	II	2h	3a	4l	5b	IIb	2l	-	4a	5a
	II	2m	3g	4m	5c	IIb	2m	-	4b	5b
	II	2l	3m	4o	5b	IIb	2h	-	4c	5w
30	II	2a	3n	4a	5c	IIb	2l	-	4b	5c
	II	2b	3q	4c	5v	IIb	2m	-	4c	5v
	IIa	2b	3q	4a	5v	IIb	2l	-	4c	5b
35	IIa	2d	3l	4c	5w	IIb	2m	-	4c	5w
	IIa	2f	3c	4k	5a	IIb	2h	-	4a	5v
	IIa	2h	3a	4l	5b	IIb	2l	-	4b	5a
40	IIa	2m	3g	4m	5c	IIb	2m	-	4c	5b
	IIa	2l	3m	4o	5b	IIb	2l	-	4c	5b
	IIa	2a	3n	4a	5c	IIb	2l	-	4a	5b
	IIa	2b	3q	4c	5v	IIb	2m	-	4b	5v
45	IIa	2b	3l	4a	5v	IIb	2h	-	4c	5a
	IIa	2d	3c	4c	5w	IIb	2l	-	4c	5b
	IIa	2f	3q	4k	5a	IIb	2m	-	4c	5b
50	IIa	2h	3l	4l	5a	IIb	2h	-	4a	5c
	IIa	2m	3n	4m	5b	IIb	2l	-	4b	5v
	IIa	2l	3q	4o	5c	IIb	2m	-	4c	5a
55	IIa	2c	3l	4a	5v	IIb	2l	-	4b	5w
	IIa	2n	3c	4c	5w	IIb	2h	-	4b	5a
	IIa	2a	3a	4k	5a	IIb	2m	-	4a	5b
60	IIa	2b	3g	4l	5b	IIb	2h	-	4b	5v
	IIa	2d	3m	4m	5c	IIb	2l	-	4c	5a
	IIa	2f	3m	4o	5w	IIb	2h	-	4a	5w
65	IIa	2h	3n	4a	5a	IIb	2h	-	4a	5a
	IIa	2d	3q	4c	5b	IIb	2l	-	4b	5b

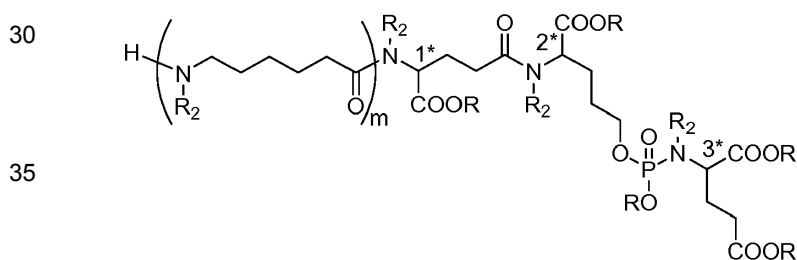
En modalidades particulares de los compuestos de las fórmulas (II), (IIa) y (IIb), el compuesto puede ser de la fórmula (II*), (IIa*) o (IIb*):



(II*)



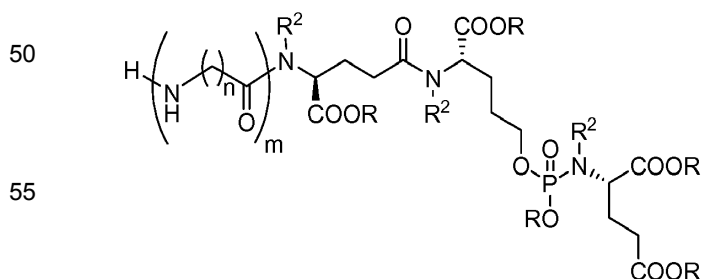
(IIa*)



(IIb*)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde m, n, R², y R son como se definió de acuerdo con cualquiera de las modalidades descritas anteriormente para las fórmulas (II), (IIa) y (IIb), y la estereoconfiguración de 1*, 2* y 3* es como se definió anteriormente para los compuestos de las fórmulas (I*), (Ia*) e (Ib*).

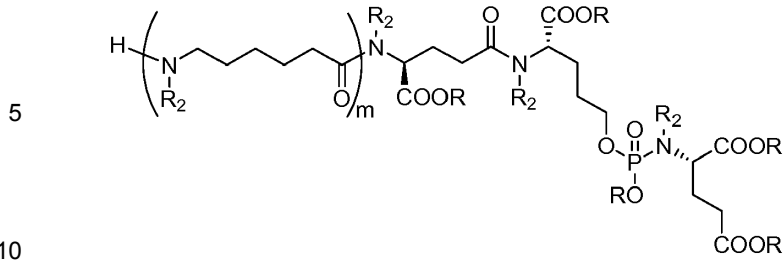
En una modalidad de cualquiera de las modalidades anteriores de los compuestos de fórmula (IIa*), el compuesto puede ser de la fórmula (IIc):



(IIc)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

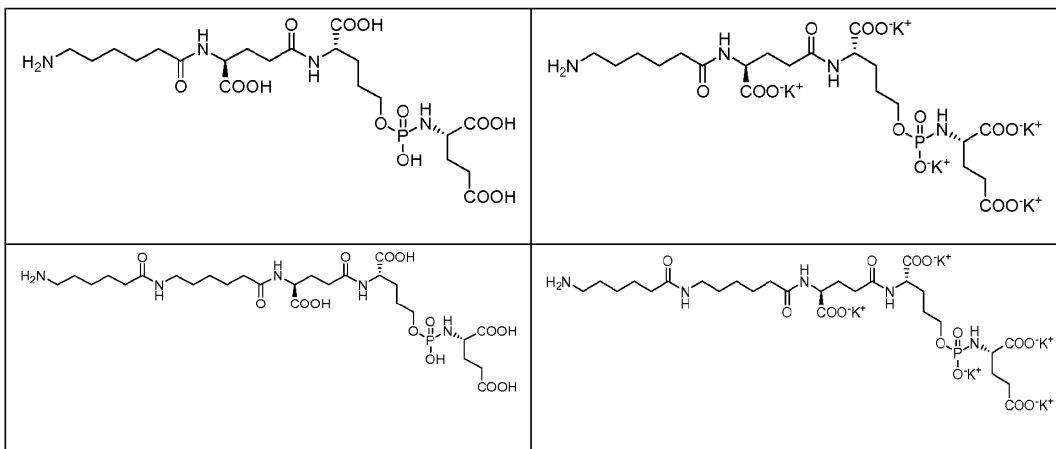
En una modalidad de cualquiera de las modalidades anteriores de los compuestos de fórmula (IIb*), el compuesto puede ser de la fórmula (IId):



(II)

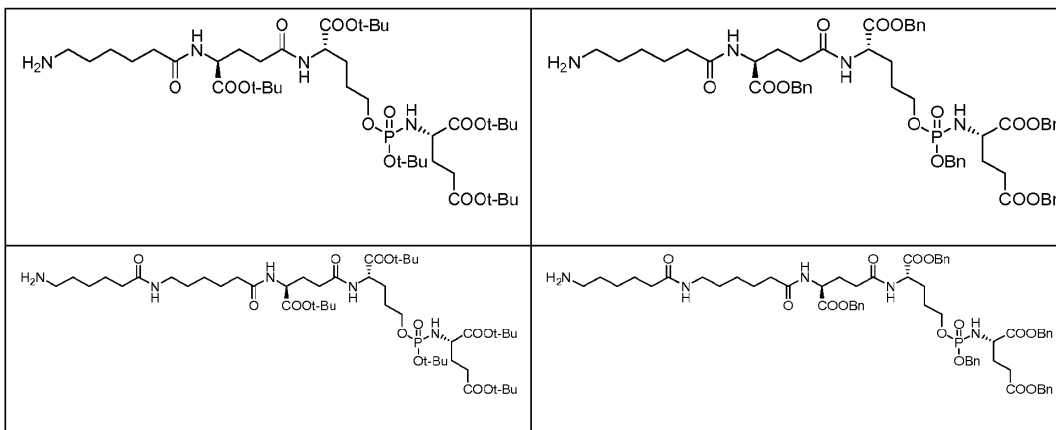
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otra modalidad, el compuesto de fórmula (II) es



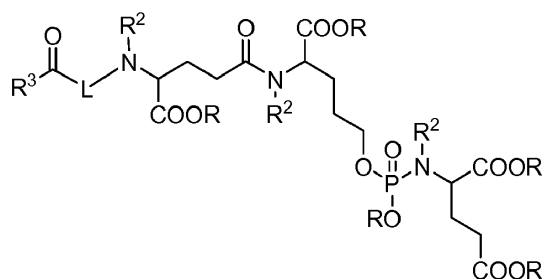
u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como, por ejemplo, sodio.

En otra modalidad, el compuesto de fórmula (II) es



u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como, por ejemplo, sodio.

En el cuarto aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (III):



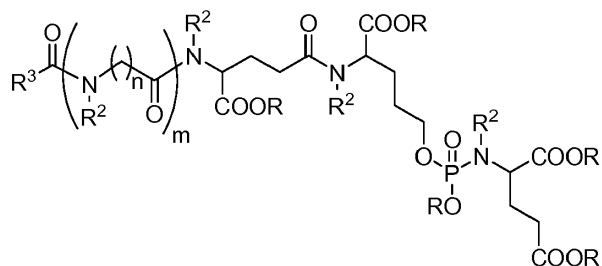
(III)

5 y sales farmacéuticamente aceptables de este, en donde las definiciones de L, R² y R se definen anteriormente para el
 10 compuesto de fórmula (I), e incluyen compuestos en los que m es cualquiera de (2a)-(2o), cada n es independientemente
 cualquiera de (3a)-(3x), cada R² es independientemente cualquiera de (4a)-(4v), y cada R es independientemente
 cualquiera de (5a)-(5w). R³ es fenilo o piridilo; en donde el fenilo o piridilo se sustituye con un grupo saliente y
 15 opcionalmente se sustituye con un segundo grupo seleccionado de halógeno, ciano y nitro.

20 Un "grupo saliente" como se usa en la presente, es una entidad química que es capaz de ser desplazada de un anillo
 fenilo o piridilo en condiciones de S_NAr como es familiar para los expertos en la técnica. Por ejemplo, véase March, J.,
Advanced Organic Chemistry, 4^{ta} Ed. (1992), en las páginas 642-644. Los grupos salientes incluyen, pero no se limitan a
 25 nitro, trimetilstanilo, benzotriazol-1-iloxi, halógeno (*por ejemplo*, cloro, bromo, yodo), C₁-C₁₀alquilsulfonato (*por ejemplo*,
 mesilato (CH₃S(O)₂O⁻)), C₁-C₁₀haloalquilsulfonato (*por ejemplo*, triflato (CF₃S(O)₂O⁻)), nonaflato (CF₃CF₂CF₂CF₂S(O)₂O⁻)),
 o fenilsulfonato (*por ejemplo*, besilato), en donde el fenilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son cada
 uno independientemente halógeno o C₁-C₄ alquilo (*por ejemplo*, 2,4,6-trimetilbencenosulfonato, o 2,4,6-
 30 triisopropilbencenosulfonato). Un "grupo saliente" también puede ser una sal de amonio de la fórmula -[N(R^x)(R^y)(R^z)]⁺[X]⁻,
 en donde R^x, R^y y R^z son independientemente hidrógeno, o alquilo (*por ejemplo*, metilo, etilo, propilo), y X es la base
 conjugada de un ácido fuerte. Las opciones para X incluyen, pero no se limitan a, halógeno (*por ejemplo*, cloro, bromo,
 yodo), C₁-C₁₀alquilsulfonato (*por ejemplo*, mesilato (CH₃S(O)₂O⁻)), C₁-C₁₀haloalquilsulfonato (*por ejemplo*, triflato
 (CF₃S(O)₂O⁻)), nonaflato (CF₃CF₂CF₂CF₂S(O)₂O⁻)), o fenilsulfonato (*por ejemplo*, besilato), en donde el fenilo se sustituye
 35 opcionalmente con 1, 2 o 3 grupos que son cada uno independientemente halógeno o C₁-C₄ alquilo (*por ejemplo*, 2,4,6-
 trimetilbencenosulfonato, o 2,4,6-trisopropilbencenosulfonato). Una "sal de trialquilamonio" es una sal de amonio donde
 R^x, R^y y R^z no son hidrógeno y X es como se describió anteriormente. Una "sal de trimetilamonio" es una sal de
 trialquilamonio donde R^x, R^y y R^z son metilo y X es como se describió anteriormente.

40 En una modalidad de cualquiera de las modalidades anteriores de fórmula (III), el grupo saliente es halógeno (*por ejemplo*,
 cloro) o trialquilamonio (*por ejemplo*, trimetilamonio).

45 En determinadas modalidades del compuesto de fórmula (III), el compuesto es de la fórmula (IIIa):

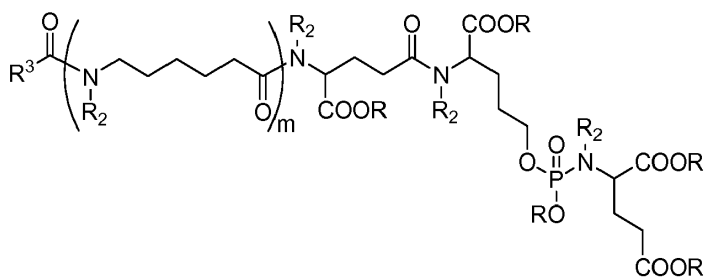


(IIIa)

55 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde las definiciones de m, n, R² y R se definen anteriormente para
 el compuesto de fórmula (I).

60 En determinadas modalidades del compuesto de fórmula (III), el compuesto es de la fórmula (IIIb):

65



(IIIb)

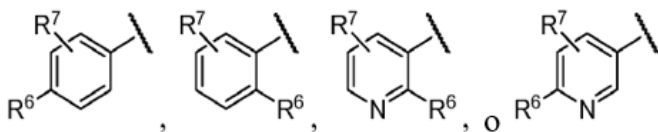
15 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades de los compuestos de fórmula (IIIb), m es 1 y cada R y R² son hidrógeno. En otras modalidades, m es 2, y cada R y R² son hidrógeno.

20 En determinadas modalidades de los compuestos de las fórmulas (III), (IIIa) y (IIIb), R³ se selecciona de uno de los siguientes grupos (6a)-(6ss):

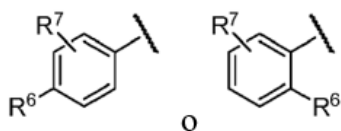
(6a)

25 En las páginas siguientes, cuando se hace referencia a que "R⁶ es un grupo saliente" se entiende que se hace referencia a los valores detallados para "grupo saliente" tal como se proporcionan en [101].



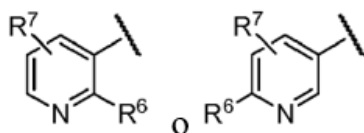
35 en donde R⁶ es un grupo saliente; y R⁷ es halógeno, ciano o nitro.

(6b)



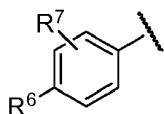
45 en donde R⁶ es un grupo saliente; y R⁷ es halógeno, ciano o nitro.

(6c)



55 en donde R⁶ es un grupo saliente; y R⁷ es halógeno, ciano o nitro.

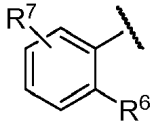
(6d)



65 en donde R⁶ es un grupo saliente; y R⁷ es halógeno, ciano o nitro.

(6e)

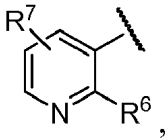
5



10 en donde R⁶ es un grupo saliente; y R⁷ es halógeno, ciano o nitro.

(6f)

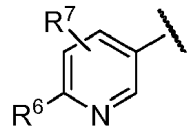
15



20 en donde R⁶ es un grupo saliente; y R⁷ es halógeno, ciano o nitro.

(6g)

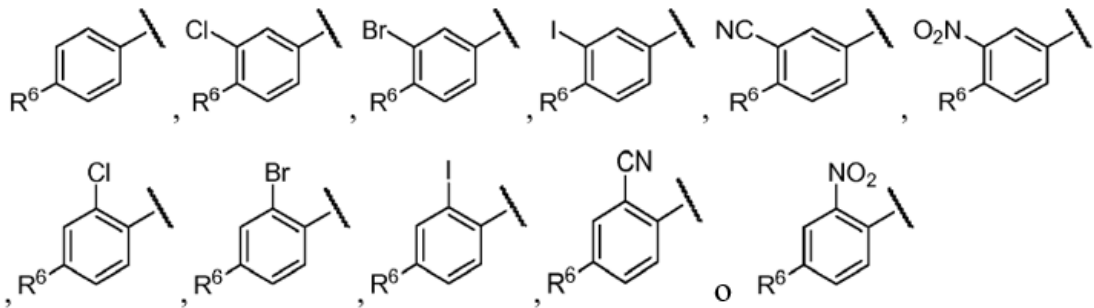
25



30 en donde R⁶ es un grupo saliente; y R⁷ es halógeno, ciano o nitro.

(6h)

35



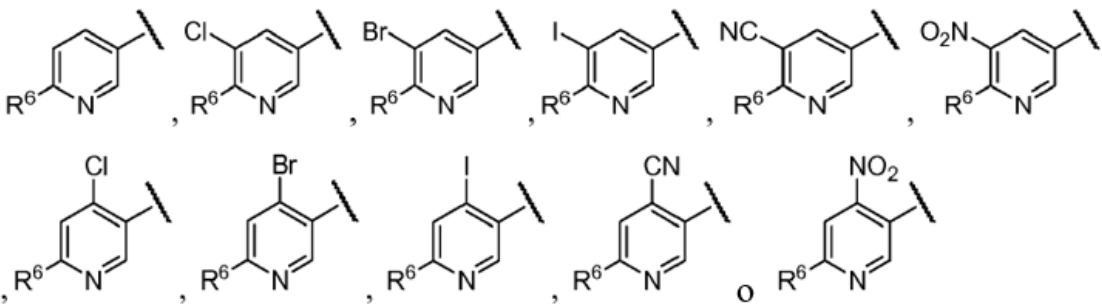
40

45

en donde R⁶ es un grupo saliente.

(6i)

50



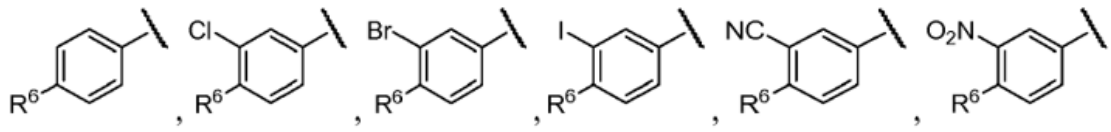
55

60

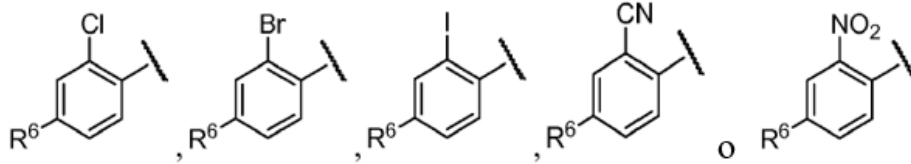
65 en donde R⁶ es un grupo saliente.

(6j)

5



10

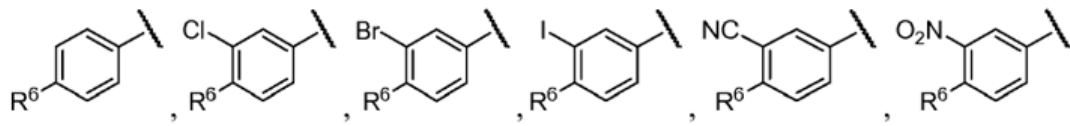


15

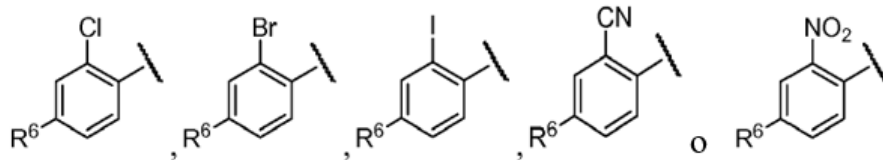
en donde R⁶ es halógeno.

(6k)

20



25

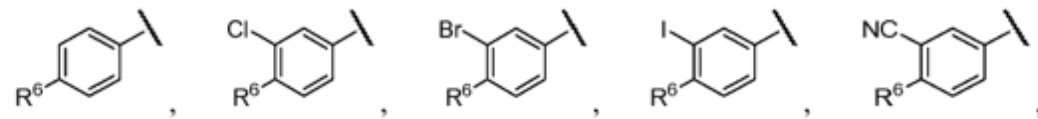


30

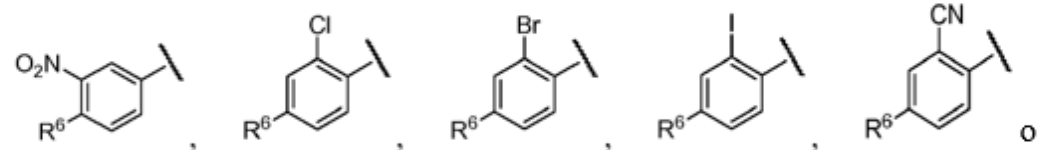
en donde R⁶ es cloro.

(6l)

35

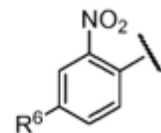


40



45

50



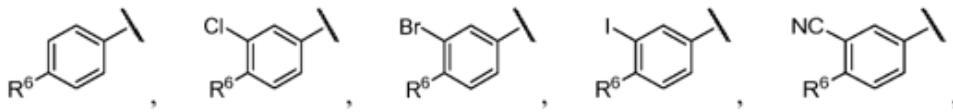
55 en donde R⁶ es sal de trialquilamonio.

60

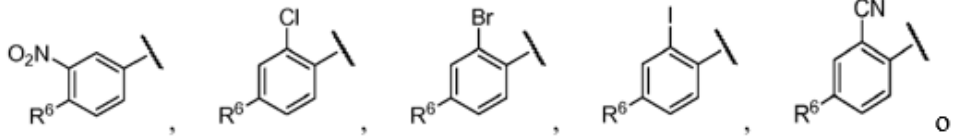
65

(6m)

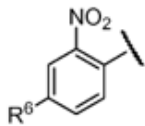
5



10



15

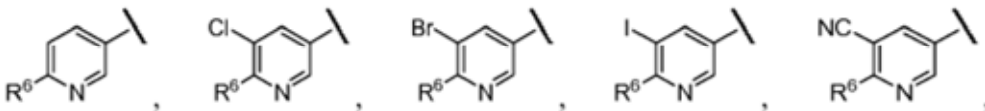


20

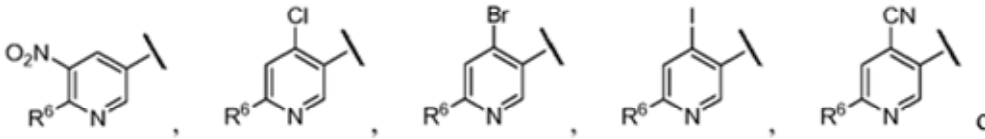
en donde R⁶ es sal de trimetilamonio.

(6n)

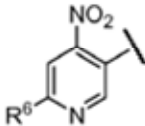
25



30



35

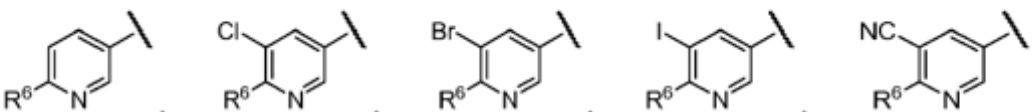


40

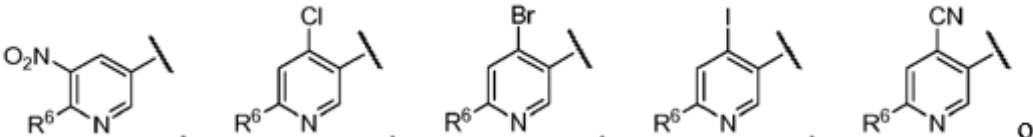
en donde R⁶ es halógeno.

(6o)

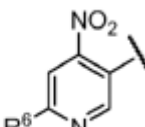
45



50



55

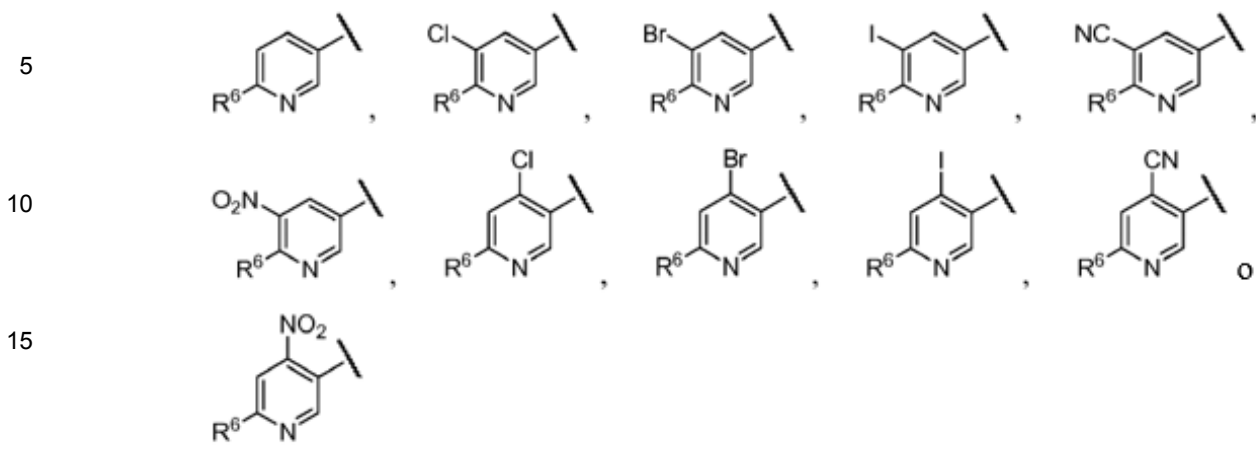


60

en donde R⁶ es cloro.

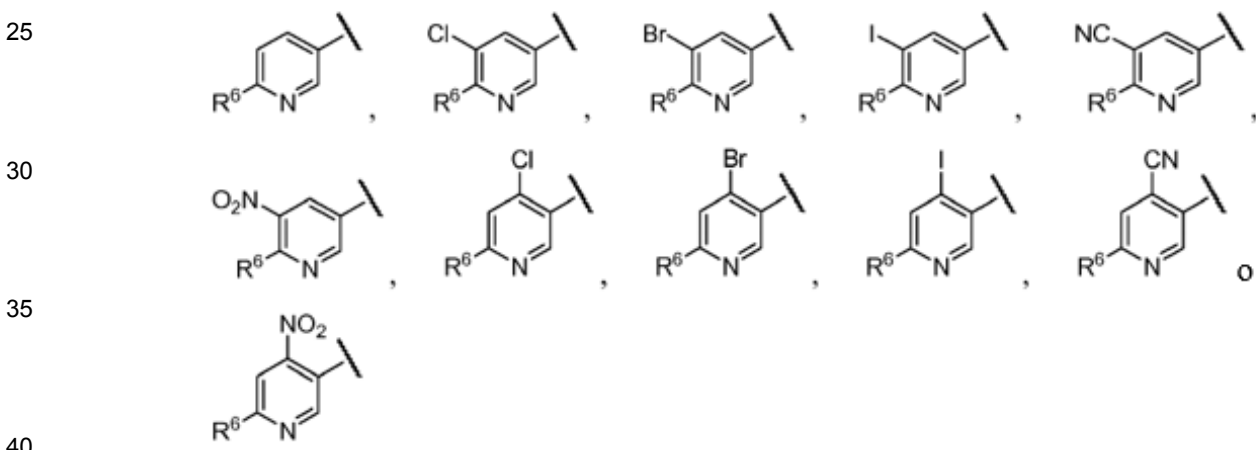
65

(6p)



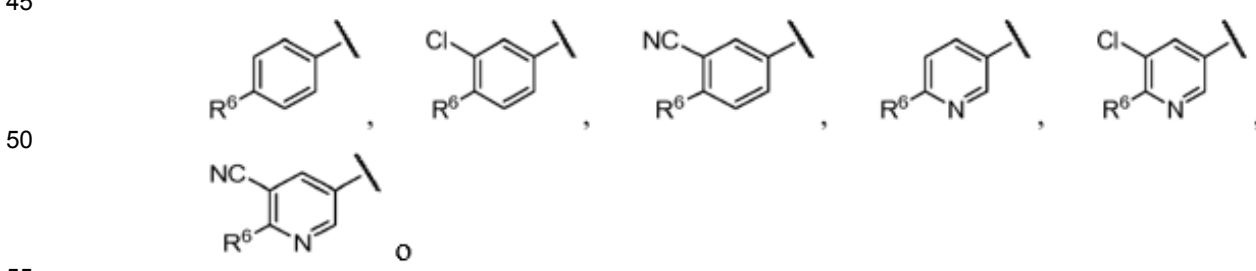
en donde R⁶ es sal de trialkilamonio.

(6q)



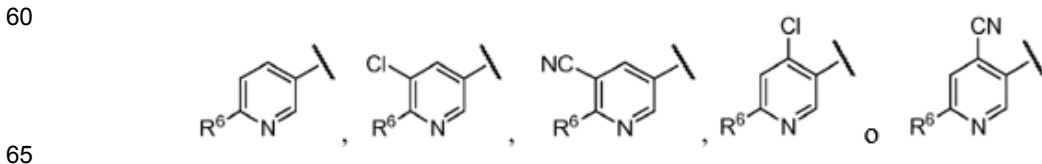
en donde R⁶ es sal de trimetilamonio.

(6r)



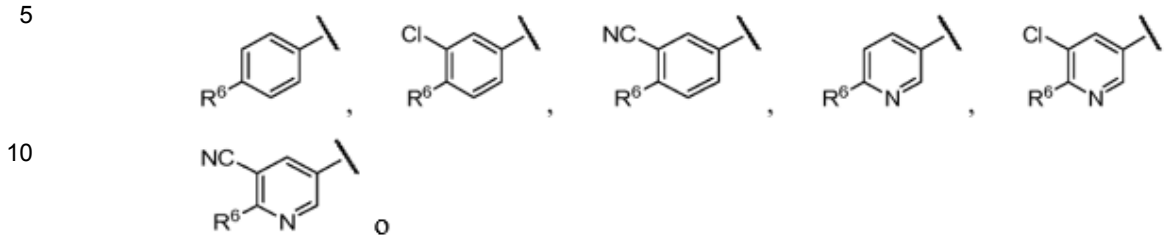
en donde R⁶ es halógeno.

(6s)



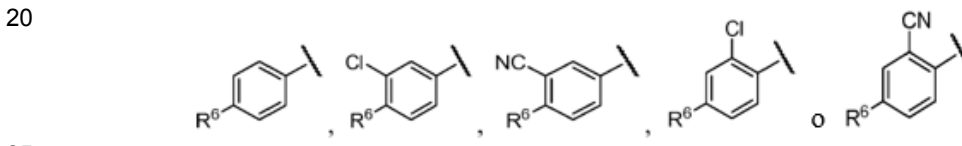
en donde R⁶ es halógeno.

(6t)



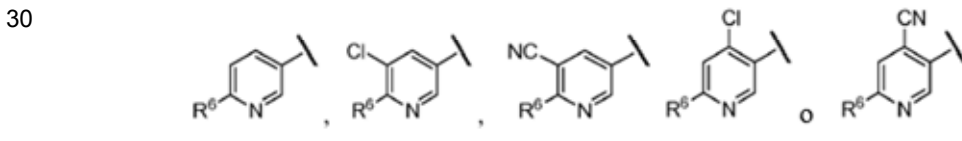
en donde R⁶ es cloro.

(6u)



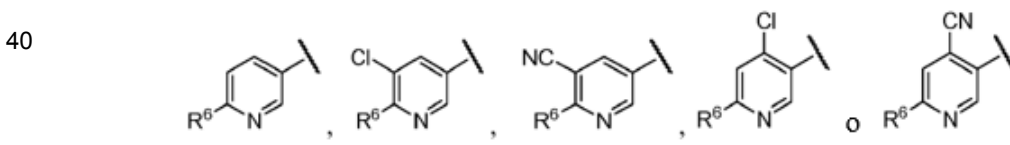
en donde R⁶ es una sal de trietilamonio.

(6v)



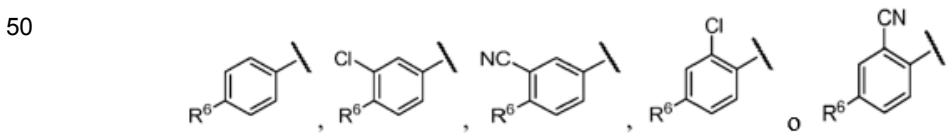
en donde R⁶ es cloro.

(6w)



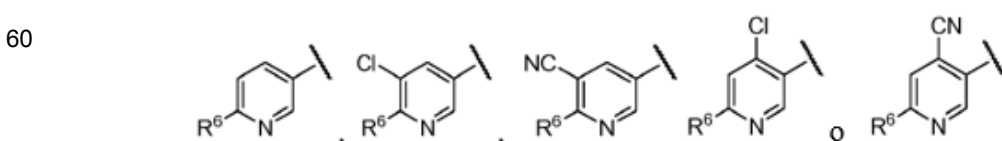
en donde R⁶ es una sal de trietilamonio.

(6x)



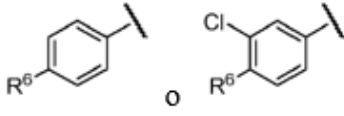
en donde R⁶ es trimetilamonio.

(6y)

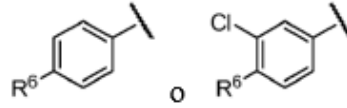


en donde R⁶ es trimetilamonio.

(6z)



(6aa)



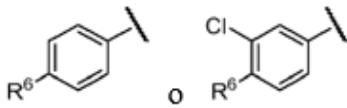
5

en donde R⁶ es un grupo saliente.

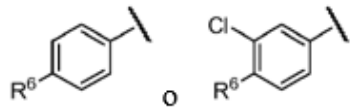
en donde R⁶ es halógeno.

10

(6bb)



(6cc)



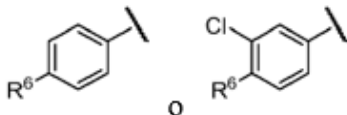
15

en donde R⁶ es cloro.

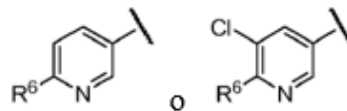
en donde R⁶ es una sal de trialquilamonio.

20

(6dd)



(6ee)



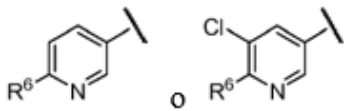
25

en donde R⁶ es trimetilamonio.

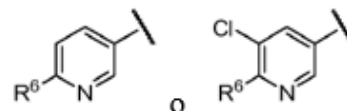
en donde R⁶ es un grupo saliente.

30

(6ff)



(6gg)



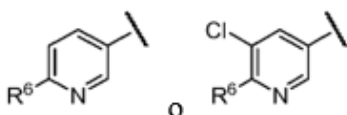
35

en donde R⁶ es halógeno.

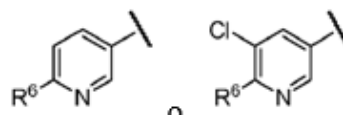
en donde R⁶ es cloro.

40

(6hh)



(6ii)



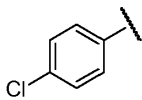
45

en donde R⁶ es una sal de trialquilamonio.

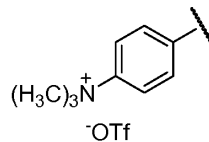
en donde R⁶ es trimetilamonio.

50

(6jj)

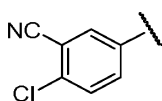


(6kk)

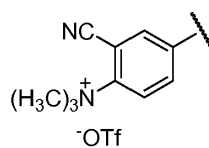


55

(6ll)



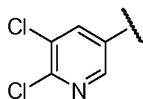
(6mm)



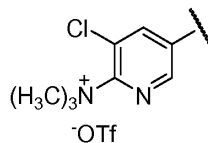
60

65

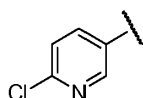
(6nn)



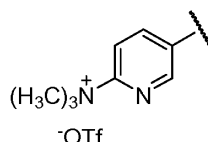
(6oo)



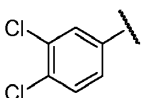
(6pp)



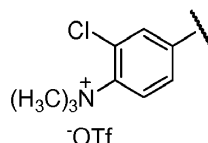
(6qq)



(6rr)



(6ss)



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Los géneros de compuestos de acuerdo con este aspecto de la invención incluyen, además, aquellos en los que R³ es cualquiera de (6a)-(6ss), m es cualquiera de (2a)-(2o), cada n es independientemente cualquiera de (3a)-(3x), cada R² es independientemente cualquiera de (4a)-(4v), y cada R es independientemente cualquiera de (5a)-(5w). En el siguiente párrafo se describen ejemplos representativos pero no exclusivos.

Modalidades particulares de acuerdo con este aspecto de la invención incluyen compuestos de fórmula (III) como se definen en cada una de las siguientes filas, en las que cada entrada es un número de grupo como se definió anteriormente (*por ejemplo*, (4k) indica que R² es metilo), y un guión "-" indica que la variable es como se definió para la fórmula (III) o se define de acuerdo con cualquier definición de variable aplicable anterior (*por ejemplo*, cuando una celda en la columna R³ es "-", R³ puede definirse como para la fórmula (III) o cualquiera de las definiciones (6a)-(6ss)).

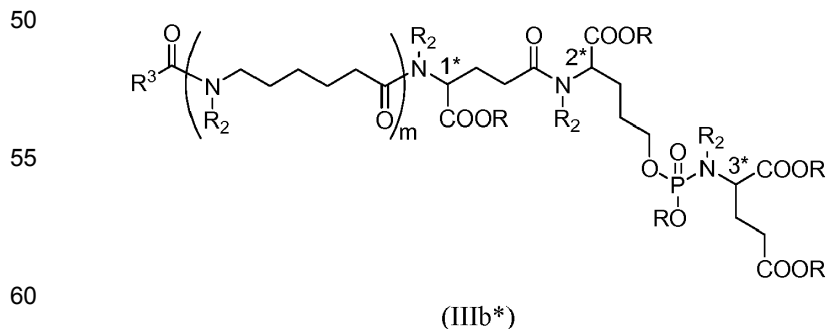
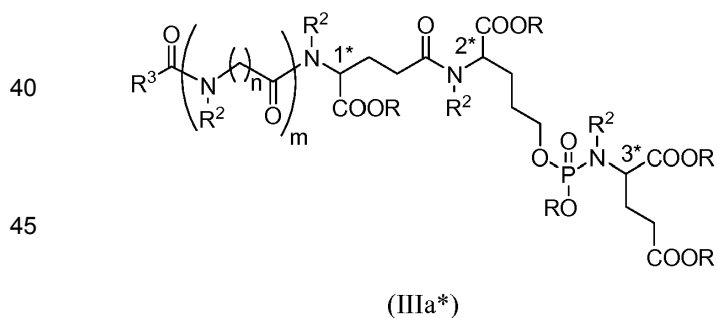
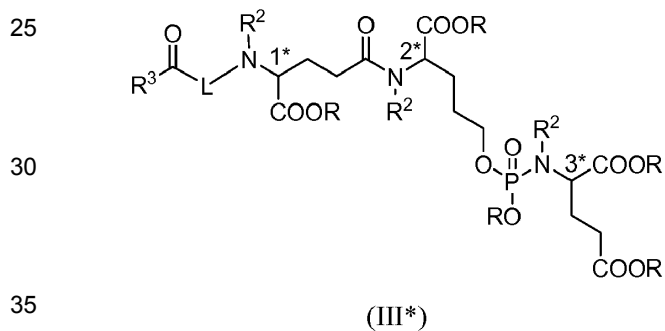
Form. (III)	R ³	L		R ²	R	Form. (III)	R ³	L		R ²	R
		m	n					m	n		
III	6a	2a	3a	4a	5a	IIIa	6kk	2d	3g	4k	5w
III	6d	2b	3g	4c	5b	IIIa	6ll	2f	3m	4l	5a
III	6g	2d	3m	4k	5c	IIIa	6jj	2h	3n	4m	5b
III	6k	2f	3n	4l	5v	IIIa	6nn	2m	3q	4o	5c
III	6w	2h	3q	4m	5w	IIIa	6oo	2b	3l	4a	5v
III	6u	2m	3l	4o	5a	IIIa	6pp	2d	3c	4c	5w
III	6s	2l	3c	4a	5b	IIIa	6qq	2f	3q	4k	5a
III	6q	2c	3a	4c	5c	IIIa	6e	2h	3l	4l	5a
III	6z	2n	3g	4k	5v	IIIa	6u	2m	3n	4m	5b
III	6n	2a	3m	4l	5w	IIIa	6p	2l	3q	4o	5c
III	6jj	2b	3n	4m	5a	IIIa	6c	2c	3l	4a	5v
III	6kk	2d	3q	4o	5b	IIIa	6f	2n	3c	4c	5w
III	6ll	2f	3l	4a	5c	IIIa	6g	2a	3a	4k	5a
III	6jj	2h	3c	4c	5v	IIIa	6j	2b	3g	4l	5b
III	6nn	2m	3q	4k	5w	IIIa	6t	2d	3m	4m	5c
III	6oo	2l	3l	4l	5a	IIIa	6y	2f	3m	4o	5w
III	6pp	2c	3c	4m	5b	IIIa	6x	2h	3n	4a	5a
III	6qq	2a	3n	4o	5c	IIIa	6d	2d	3q	4c	5b

ES 2 743 433 T3

	III	6e	2b	3q	4a	5v	IIIa	6mm	2f	3g	4k	5c
5	III	6u	2d	3l	4c	5w	IIIb	6kk	2l	-	4a	5v
	III	6p	2f	3c	4k	5a	IIIb	6ll	2m	-	4b	5a
	III	6c	2h	3a	4l	5b	IIIb	6jj	2h	-	4c	5b
10	III	6f	2m	3g	4m	5c	IIIb	6nn	2l	-	4a	5w
	III	6g	2l	3m	4o	5b	IIIb	600	2m	-	4b	5c
	III	6j	2a	3n	4a	5c	IIIb	6pp	2h	-	4c	5v
15	III	6t	2b	3q	4c	5v	IIIb	6qq	2l	-	4a	5a
	III	6y	2d	3g	4k	5w	IIIb	6e	2m	-	4b	5b
	III	6x	2f	3m	4l	5a	IIIb	6u	2h	-	4c	5w
20	III	6d	2h	3n	4m	5b	IIIb	6p	2l	-	4a	5v
	III	6mm	2m	3q	4o	5c	IIIb	6c	2m	-	4b	5a
	III	6a	2b	3l	4a	5v	IIIb	6f	2h	-	4c	5b
25	III	6d	2d	3c	4c	5w	IIIb	6g	2l	-	4b	5v
	III	6g	2f	3q	4k	5a	IIIb	6j	2m	-	4c	5a
	III	6k	2h	3l	4l	5a	IIIb	6t	2h	-	4a	5b
30	III	6w	2m	3n	4m	5b	IIIb	6y	2l	-	4c	5b
	III	6u	2l	3q	4o	5c	IIIb	6x	2m	-	4c	5b
	III	6s	2c	3l	4a	5v	IIIb	6d	2h	-	4c	5v
35	III	6q	2n	3c	4c	5w	IIIb	6mm	2l	-	4a	5a
	III	6z	2a	3a	4k	5a	IIIb	6kk	2m	-	4b	5b
	III	6n	2b	3g	4l	5b	IIIb	6ll	2h	-	4c	5w
40	III	6jj	2d	3m	4m	5c	IIIb	6jj	2l	-	4b	5c
	III	6kk	2f	3m	4o	5w	IIIb	6nn	2m	-	4c	5v
	III	6ll	2h	3n	4a	5a	IIIb	600	2l	-	4c	5b
45	III	6jj	2d	3q	4c	5b	IIIb	6pp	2l	-	4b	5b
	III	6nn	2f	3g	4k	5c	IIIb	6qq	2m	-	4c	5w
	IIIa	600	2a	3a	4a	5a	IIIb	6e	2h	-	4a	5v
50	IIIa	6pp	2b	3g	4c	5b	IIIb	6u	2l	-	4b	5a
	IIIa	6qq	2d	3m	4k	5c	IIIb	6p	2m	-	4c	5b
	IIIa	6e	2f	3n	4l	5v	IIIb	6c	2l	-	4c	5b
55	IIIa	6u	2h	3q	4m	5w	IIIb	6f	2l	-	4a	5b
	IIIa	6p	2m	3l	4o	5a	IIIb	6g	2m	-	4b	5v
	IIIa	6c	2l	3c	4a	5b	IIIb	6j	2h	-	4c	5a
60	IIIa	6f	2c	3a	4c	5c	IIIb	6t	2l	-	4c	5b
	IIIa	6g	2n	3g	4k	5v	IIIb	6y	2m	-	4c	5b
	IIIa	6j	2a	3m	4l	5w	IIIb	6x	2h	-	4a	5c
	IIIa	6t	2b	3n	4m	5a	IIIb	6d	2l	-	4b	5v
65	IIIa	6y	2d	3q	4o	5b	IIIb	6mm	2m	-	4c	5a
	IIIa	6x	2f	3l	4a	5c	IIIb	6kk	2h	-	4a	5b
	IIIa	6d	2h	3c	4c	5v	IIIb	6ll	2l	-	4b	5w

	IIIa	6mm	2m	3q	4k	5w	IIIb	6jj	2m	-	4c	5b
5	IIIa	6a	2l	3ll	4l	5a	IIIb	6nn	2h	-	4b	5a
	IIIa	6d	2c	3c	4m	5b	IIIb	600	2l	-	4c	5b
	IIIa	6g	2a	3n	4o	5c	IIIb	6pp	2m	-	4a	5b
10	IIIa	6k	2b	3q	4a	5v	IIIb	6qq	2h	-	4b	5v
	IIIa	6w	2d	3l	4c	5w	IIIb	6e	2l	-	4c	5a
	IIIa	6u	2f	3c	4k	5a	IIIb	6u	2m	-	4c	5b
15	IIIa	6s	2h	3a	4l	5b	IIIb	6p	2h	-	4a	5w
	IIIa	6q	2m	3g	4m	5c	IIIb	6c	2l	-	4b	5c
	IIIa	6z	2l	3m	4o	5b	IIIb	6f	2m	-	4c	5b
20	IIIa	6n	2a	3n	4a	5c	IIIb	6g	2h	-	4a	5a
	IIIa	6jj	2b	3q	4c	5v	IIIb	6j	2l	-	4b	5b

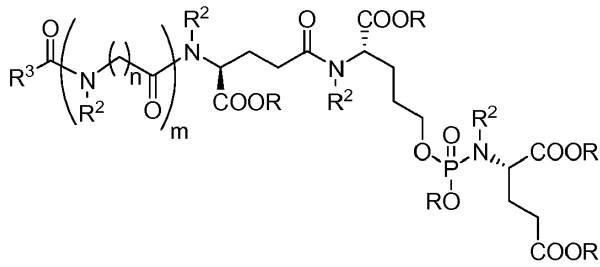
En modalidades particulares de los compuestos de las fórmulas (III), (IIIa) y (IIIb), el compuesto puede ser de la fórmula (III*), (IIIa*) o (IIIb*):



65 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R³, m, n, R² y R son como se definió de acuerdo con cualquiera de las modalidades descritas anteriormente para las fórmulas (III), (IIIa) y (IIIb), y la estereoconfiguración de 1*, 2* y 3* es como se definió anteriormente para los compuestos de las fórmulas (I*), (Ia*) e (Ib*).

En una modalidad de cualquiera de las modalidades anteriores de los compuestos de fórmula (IIIa*), el compuesto puede ser de la fórmula (IIIc):

5



10

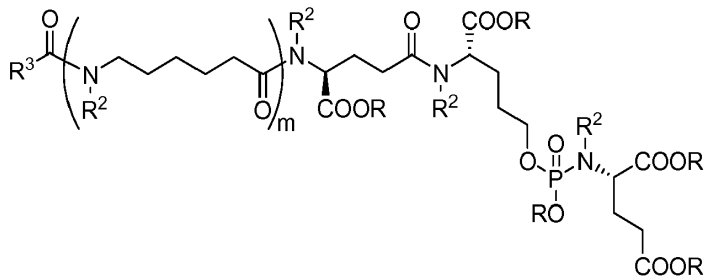
15

(IIIc)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad de cualquiera de las modalidades anteriores de los compuestos de fórmula (IIIb*), el compuesto puede ser de la fórmula (IIIId):

20



25

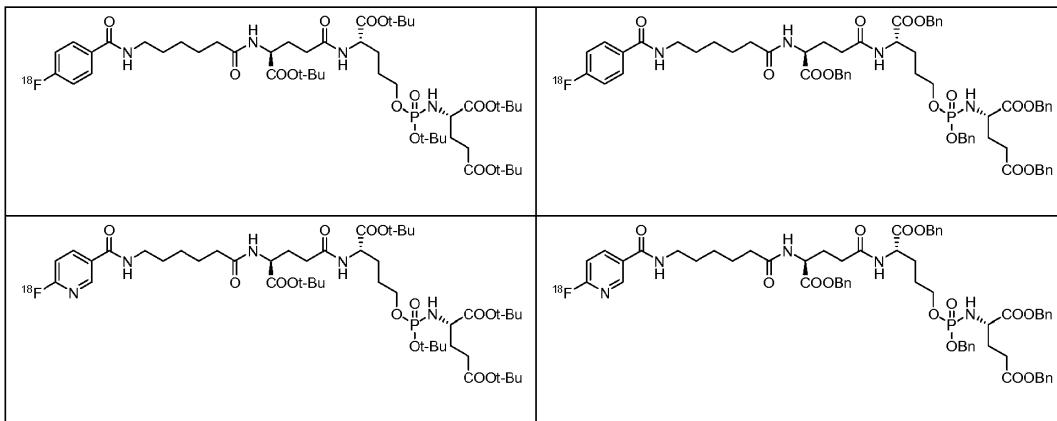
30

(IIIId)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otra modalidad, el compuesto de fórmula (III) es

40



45

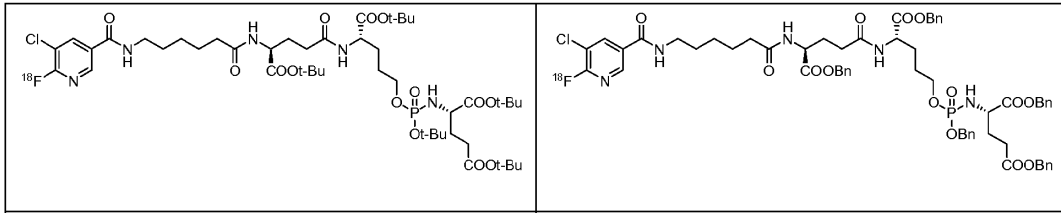
50

55

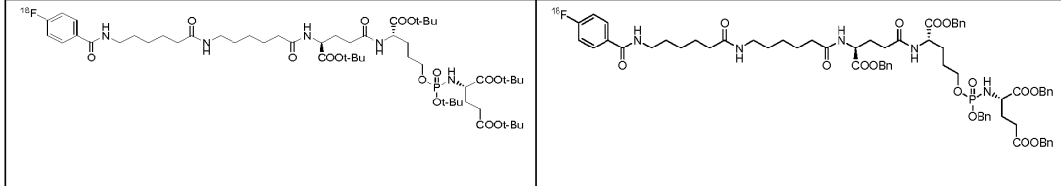
60

65

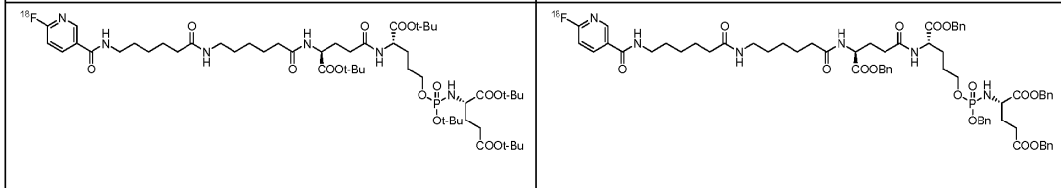
5



10

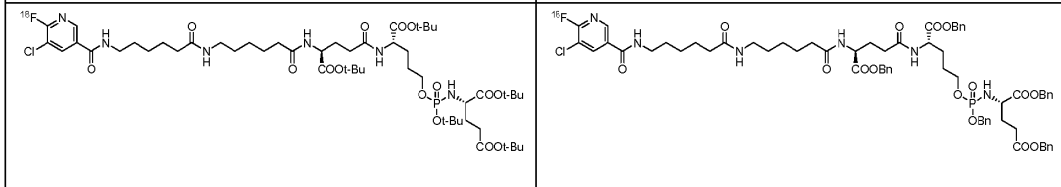


15



20

25

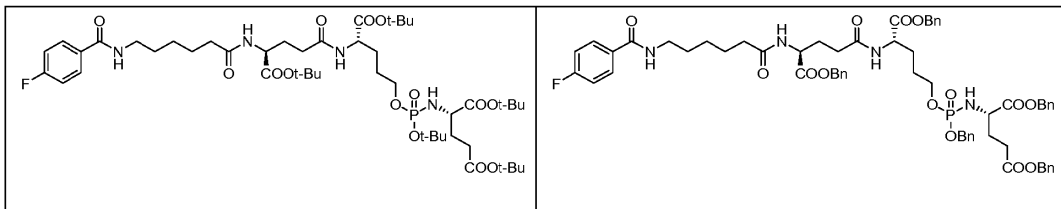


30

u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como, por ejemplo, sodio.

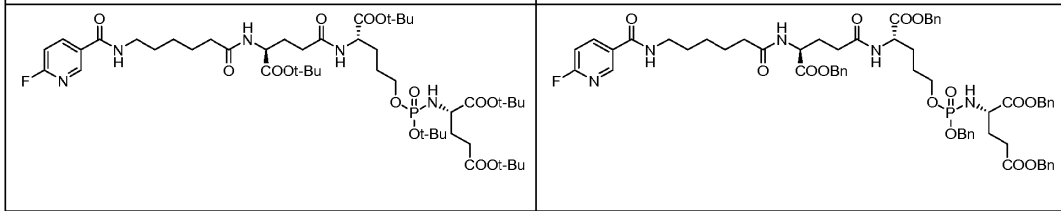
En otra modalidad, el compuesto de fórmula (III) es

35



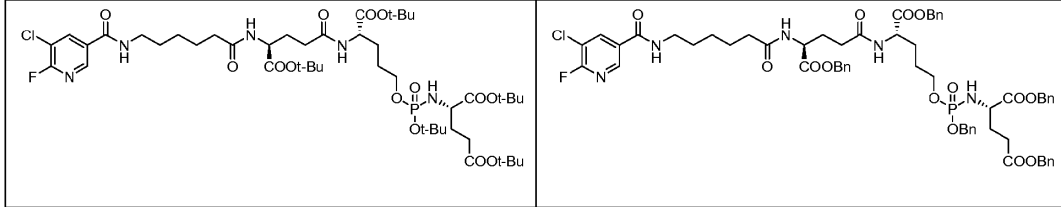
40

45



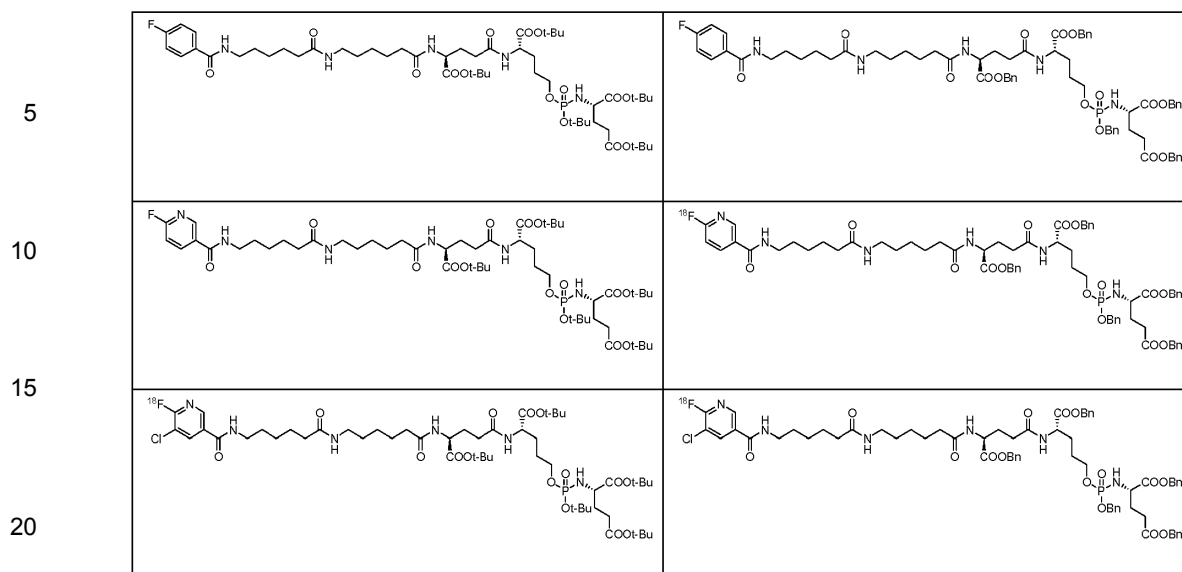
50

55



60

65

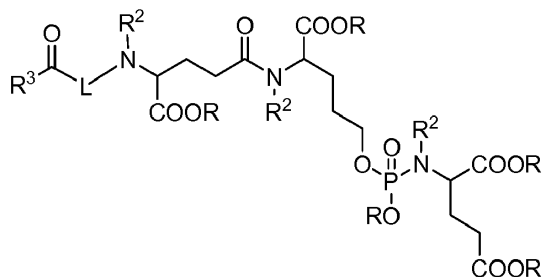


u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como, por ejemplo, sodio.

25

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante un método que comprende: poner en contacto un compuesto de la fórmula (III):

30



35

(III)

40

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde las definiciones de L, R² y R se definen anteriormente para el compuesto de fórmula (I), e incluyen compuestos en los que m es cualquiera de (2a)-(2o), cada n es independientemente cualquiera de (3a)-(3x), cada R² es independientemente cualquiera de (4a)-(4v), y cada R es independientemente cualquiera de (5a)-(5w) y R³ es fenilo o piridilo; en donde el fenilo o piridilo se sustituye con un grupo saliente y opcionalmente se sustituye con un segundo grupo seleccionado de halógeno, ciano y nitro, que incluye compuestos en los que R³ es cualquiera de (6a)-(6ss); con una fuente de fluoruro o radiofluoruro.

45

En una modalidad, la fuente de radiofluoruro es Na¹⁸F, K¹⁸F, Cs¹⁸F, tetra(C₁-C₆)alquilamonio¹⁸F fluoruro, o tetra(C₁-C₆)alquilfosfonio ¹⁸F fluoruro. En otra modalidad, la fuente de fluoruro es NaF, KF, CsF, tetra(C₁-C₆)alquilamonio fluoruro, o tetra(C₁-C₆)alquilfosfonio fluoruro.

50

En otras modalidades, una base puede usarse en combinación con la fuente de fluoruro o radiofluoruro. Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, oxalato de potasio, sulfonatos de potasio, terc-alcoxilatos de potasio, carbonato de cesio, bicarbonato de cesio, hidróxido de tetrabutilamonio (TBAOH), bicarbonato de tetrabutilamonio (TBAHCO₃) y mesilato de tetrabutilamonio (TBAOM).

55

Para aumentar la reactividad del fluoruro, puede añadirse un catalizador de transferencia de fase tal como un aminopoliéter o éter de corona, por ejemplo, 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8,8,8]hexacosano (Kryptofix 2.2.2; K222) y la reacción se realiza en un disolvente no prótico.

60

El tratamiento con el anión fluoruro o radiofluoruro puede realizarse en presencia de un disolvente orgánico adecuado tal como acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetil sulfóxido, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2 dimetoxietano, etanol, metanol, isopropanol, n-butanol, t-butanol, amil alcohol, sulfolano, N-metilpirrolidona, tolueno, benceno, diclorobencenos, diclorometano, xilenos o mezclas de estos, a una temperatura no extrema, por ejemplo, 15 °C a 180 °C, preferentemente de temperatura ambiente a temperaturas elevadas, tal como 20 °C a 150 °C; o 20 °C a 120 °C; o 20 °C

65

a 100 °C; 20 °C a 70 °C. La solución de reacción puede calentarse mediante el uso de radiación de microondas durante aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 1 hora; por ejemplo, aproximadamente 5 a 15 minutos.

5 En una modalidad, la base usada en combinación con la fuente de fluoruro o radiofluoruro es carbonato de cesio o bicarbonato de tetrabutilamonio. En una modalidad, la base usada en combinación con la fuente de fluoruro o radiofluoruro es carbonato de cesio. En una modalidad, la base usada en combinación con la fuente de fluoruro o radiofluoruro es bicarbonato de tetrabutilamonio.

10 En una modalidad, la base usada en combinación con la fuente de fluoruro o radiofluoruro es carbonato de cesio o bicarbonato de tetrabutilamonio a una temperatura entre aproximadamente 50 y 70 °C. En una modalidad, la base usada en combinación con la fuente de fluoruro o radiofluoruro es carbonato de cesio a una temperatura entre aproximadamente 50 y 70 °C. En una modalidad, la base usada en combinación con la fuente de fluoruro o radiofluoruro es bicarbonato de tetrabutilamonio a una temperatura entre aproximadamente 50 y 70 °C.

15 En otra modalidad, la base usada en combinación con la fuente de fluoruro o radiofluoruro es hidróxido de tetrabutilamonio. En otra modalidad, la base usada en combinación con la fuente de fluoruro o radiofluoruro es hidróxido de tetrabutilamonio a una temperatura entre aproximadamente 90 °C y 110 °C (*por ejemplo*, 100 °C). En otra modalidad, la base usada en combinación con la fuente de fluoruro o radiofluoruro es hidróxido de tetrabutilamonio a una temperatura entre aproximadamente 90 °C y 110 °C (*por ejemplo*, 100 °C), donde la temperatura se mantiene durante aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 15 minutos (*por ejemplo*, aproximadamente 10 min.).

20 Después de la reacción, el exceso del anión fluoruro o radiofluoruro puede eliminarse opcionalmente de la solución del compuesto marcado con fluoruro o marcado con radiofluoruro mediante cualquier medio adecuado, por ejemplo mediante destilación, cromatografía tal como mediante cromatografía de fase inversa C-18 o en gel de sílice, o alternativamente mediante cromatografía de intercambio iónico o absorbentes en fase sólida, por ejemplo mediante resina de intercambio aniónico o una resina de amino cuaternario alquilado.

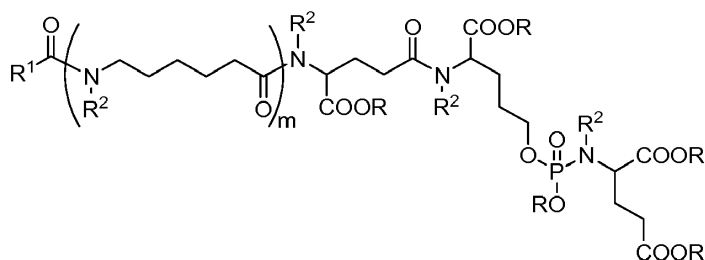
25 Una resina de intercambio aniónico es una resina que contiene un grupo catiónico, típicamente grupos amino que están protonados para dar sal de amonio o grupos amino cuaternario alquilado, que atraen y retienen aniones presentes en la solución que rodea dicha resina.

Una resina es un polímero orgánico o una sílice con adición de grupos funcionales que es insoluble en la mayoría de los disolventes orgánicos, soluciones acuosas y mezclas de estos.

35 Una resina de amino cuaternario alquilado es una resina a la que se le adicionan grupos funcionales con uno o más grupos amino y estos grupos amino se sustituyen independientemente con tres grupos alquilo o alquilarilo o mezcla de estos para producir una sal de amonio ($N^+R^1R^2R^3R^4$) donde R^1 es la resina. R^2 , R^3 y R^4 pueden ser metilo, etilo, propilo, butilo, bencilo, etilfenilo.

40 Por ejemplo, puede usarse una resina o sólido, que permite el atrapamiento de ^{18}F fluoruro, tal como un cartucho QMA o PS-30. En otros ejemplos, puede usarse cromatografía en cartuchos SepPak™ (Waters Corp, Milford, MA; *por ejemplo*, Sílice C₁₈, Florisil™, o Alúmina A, B, N) como son familiares para los expertos en la técnica. Las resinas de intercambio iónico adecuadas incluyen BIO-RAD AG 1-X8 o Waters QMA y los absorbentes adecuados en fase sólida incluyen alúmina.

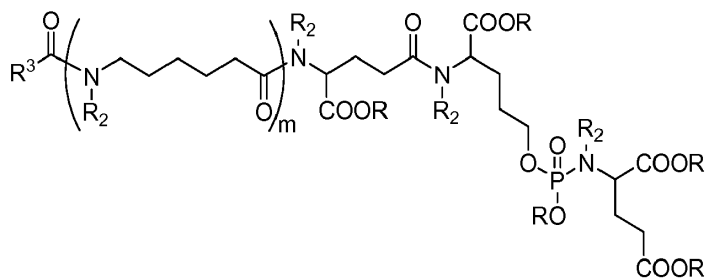
45 En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (Ia):



(Ia)

60 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede prepararse mediante un método que comprende: poner en contacto un compuesto de la fórmula (IIIa):

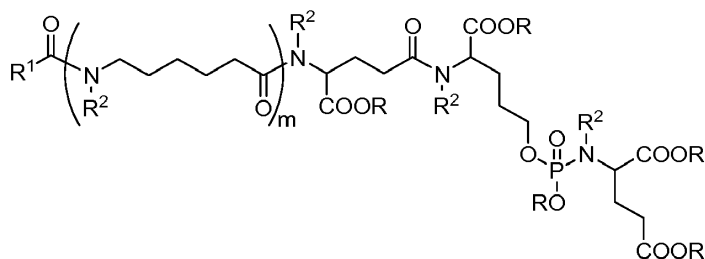
65



(IIIa)

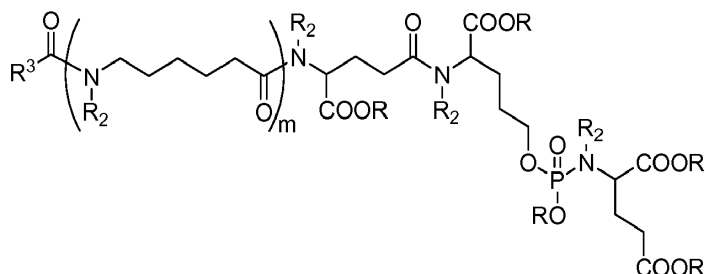
15 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con una fuente de fluoruro o radiofluoruro como se describe en la presente.

En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (Ib):



(Ib)

30 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede prepararse mediante un método que comprende: poner en contacto un compuesto de la fórmula (IIIb):



(IIIb)

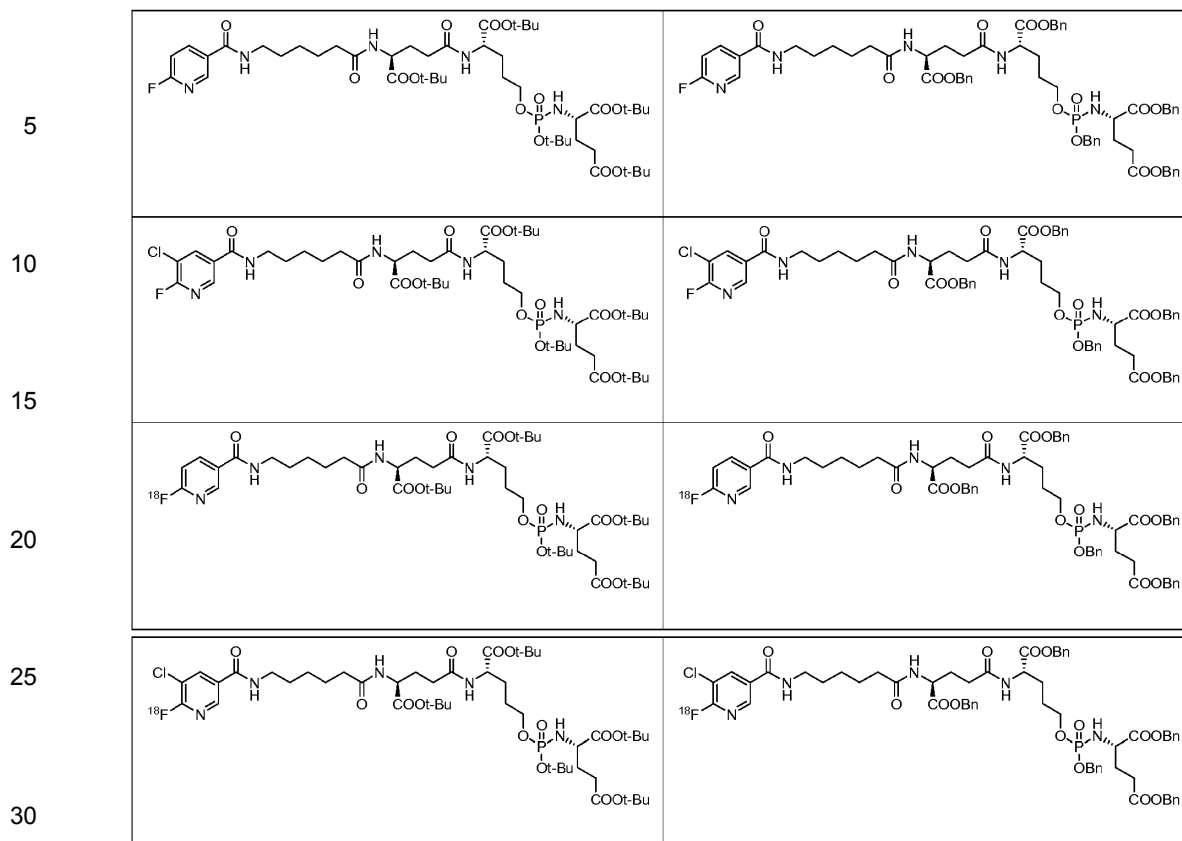
45 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con una fuente de fluoruro o radiofluoruro como se describe en la presente.

50 En algunas modalidades, el método se usa para preparar compuestos de fórmula (Ib) en donde m es 1, y cada R y R² son hidrógeno, el método comprende: poner en contacto un compuesto de fórmula (IIIb), en donde m es 1, y cada R y R² son hidrógeno, con una fuente de fluoruro o radiofluoruro como se describe en la presente. En otras modalidades, m es 2, y cada R y R² son hidrógeno.

55 En otro aspecto, la invención comprende compuestos que son

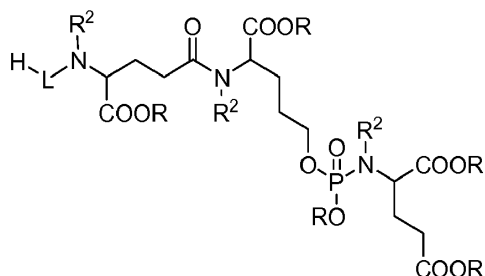
60

65



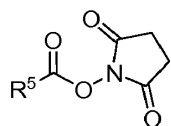
y otras sales farmacéuticamente aceptables de estos, tal como, por ejemplo, sodio.

Los compuestos de fórmula (I) se preparan mediante un método que comprende: poner en contacto un compuesto de la fórmula (II),



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde las definiciones de L, R² y R se definen anteriormente para el compuesto de fórmula (I), e incluyen compuestos en los que R² es cualquiera de (4a)-(4v), y R es cualquiera de (5a)-(5w); con un compuesto de fórmula (IV):

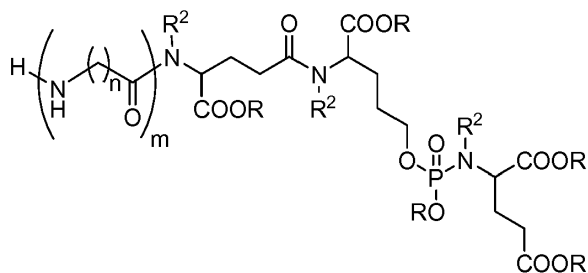


(IV)

en donde R⁵ es R¹, en donde R¹ es fenilo o piridilo; en donde el fenilo o piridilo se sustituye con un grupo flúor [F] o [¹⁸F] y opcionalmente se sustituye con un segundo grupo seleccionado de halógeno, ciano y nitro, o cualquiera de los grupos (1a)-(1ii).

En algunas modalidades, los compuestos de fórmula (Ia) se preparan mediante un método que comprende:

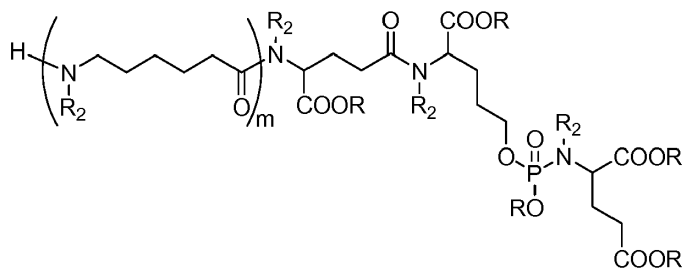
poner en contacto un compuesto de la fórmula (IIa),



(IIa)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde las definiciones de n , m , R^2 y R se definen anteriormente para el compuesto de fórmula (I), e incluyen compuestos en los que m es cualquiera de (2a)-(2o), cada n es independientemente cualquiera de (3a)-(3x), cada R^2 es independientemente cualquiera de (4a)-(4v), y cada R es independientemente cualquiera de (5a)-(5w); con un compuesto de fórmula (IV).

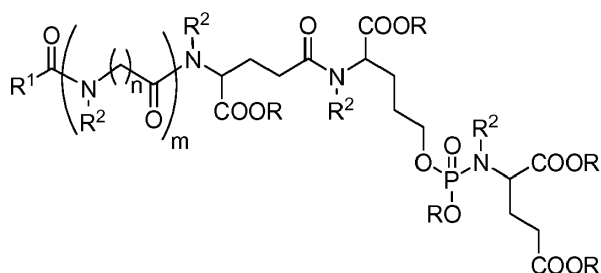
En algunas modalidades, los compuestos de fórmula (Ib) se preparan mediante un método que comprende: poner en contacto un compuesto de la fórmula (IIb),



(IIb)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde las definiciones de m , R^2 y R se definen anteriormente para el compuesto de fórmula (I), e incluyen compuestos en los que m es cualquiera de (2a)-(2o), cada R^2 es independientemente cualquiera de (4a)-(4v), y cada R es independientemente cualquiera de (5a)-(5w); con un compuesto de fórmula (IV).

Los compuestos de fórmula (I), en donde al menos una R es hidrógeno, se preparan mediante un método que comprende: desproteger un compuesto de la fórmula (I),



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde las definiciones de R^1 , m , n , R^2 y R se definen anteriormente para el compuesto de fórmula (I), e incluyen compuestos en los que R^1 es cualquiera de (1a)-(1kk), m es cualquiera de (2a)-(2o), cada n es independientemente cualquiera de (3a)-(3x), cada R^2 es independientemente cualquiera de (4a)-(4v), y cada R es independientemente cualquiera de (5a)-(5w), en donde al menos una R es un grupo protector seleccionado del grupo que consiste en alquilo, alquenoilo, haloalquilo, bencilo, trifenilmetilo (tritilo), difenilmetilo, o-nitrobencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, p-bromobencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo (PMB), 2,6-dimetoxibencilo, 4-(metilsulfinil)bencilo, 4-sulfobencilo, 4-azidometoxibencilo y piperonilo, preferentemente seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc-butilo*, alilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, bencilo, trifenilmetilo (tritilo), difenilmetilo, o-nitrobencilo,

2,4,6-trimetilbencilo, p-bromobencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo (PMB), 2,6-dimetoxibencilo, 4-(metilsulfinil)bencilo, 4-sulfobencilo, 4-azidometoxi-bencilo y piperonilo, en condiciones adecuadas para eliminar al menos uno de los grupos protectores.

5 Como será evidente para un experto en la técnica, la eliminación de los grupos protectores en lo anterior da como resultado la formación del compuesto correspondiente en donde R es hidrógeno, o una sal de este (*por ejemplo*, un compuesto de fórmula (I) donde al menos una R es hidrógeno).

10 Cuando R es un grupo *t*-butilo, el método puede mantenerse en condiciones anhidras para prevenir la degradación de los compuestos, ya que se conoce que el resto de fosforamido es inestable en medio ácido acuoso. En diversas modalidades, cada una de las siguientes condiciones de desprotección puede utilizarse para la eliminación de grupos *t*-butilo:

15 i) Poner en contacto el compuesto con un ácido seleccionado de los grupos que consisten en, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, ácido fórmico, ácido acético glacial, ácido cloroacético y mezclas de estos;

ii) Poner en contacto el compuesto con un ácido (seleccionado como en (i)) en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en éter dietílico, acetato de etilo, dioxano, 1,2-dicloroetano, diclorometano, *t*-butanol, dimetoxietano, metil *t*-butiléter, tetrahidrofurano y mezclas de estos;

iii) Poner en contacto el compuesto con un ácido puro;

20 iv) Poner en contacto el compuesto como en cualquiera de lo anterior con un limpiador, tal como, pero sin limitarse a trietilsilano (TES);

v) Poner en contacto el compuesto como en cualquiera de lo anterior a una temperatura entre temperatura ambiente (*por ejemplo*, 25 °C) y 180 °C;

vi) Poner en contacto el compuesto como en cualquiera de lo anterior con calentamiento con microondas;

25 vii) Poner en contacto el compuesto con una base tal como, pero sin limitarse a, NaOH;

viii) Poner en contacto el compuesto como en cualquiera de lo anterior, donde se deja que la reacción continúe durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 15 segundos y 15 minutos;

ix) Poner en contacto el compuesto con yoduro de trimetilsililo (TMS-I, puede formarse *in situ* a partir de cloruro de trimetilsililo y yoduro de sodio);

30 x) Poner en contacto el compuesto con triflato de trimetilsililo (TMSOTf) y trietilamina (TEA);

xi) Poner en contacto el compuesto con quinolina a temperaturas elevadas, por ejemplo, mayor que 150 °C, tal como, 180 °C; o

xii) Poner en contacto el compuesto con LiI en acetato de etilo.

35 En determinadas modalidades, las condiciones incluyen poner en contacto el compuesto con ácido fórmico. En otras determinadas modalidades, las condiciones incluyen poner en contacto el compuesto con ácido fórmico puro.

40 En determinadas modalidades, las condiciones incluyen poner en contacto el compuesto con ácido fórmico a una temperatura entre aproximadamente temperatura ambiente (*por ejemplo*, 25 °C) y 100 °C. En determinadas modalidades, las condiciones incluyen poner en contacto el compuesto con ácido fórmico a una temperatura entre aproximadamente temperatura ambiente (*por ejemplo*, 25 °C) y 75 °C. En determinadas modalidades, las condiciones incluyen poner en contacto el compuesto con ácido fórmico a una temperatura entre aproximadamente 35 °C y 75 °C. En determinadas modalidades, las condiciones incluyen poner en contacto el compuesto con ácido fórmico a una temperatura entre aproximadamente 40 °C y 60 °C. En determinadas modalidades, las condiciones incluyen poner en contacto el compuesto con ácido fórmico a una temperatura entre aproximadamente 45 °C y 55 °C.

45 En determinadas modalidades, las condiciones incluyen poner en contacto el compuesto con ácido fórmico puro a una temperatura entre aproximadamente temperatura ambiente (*por ejemplo*, 25 °C) y 100 °C. En determinadas modalidades, las condiciones incluyen poner en contacto el compuesto con ácido fórmico puro a una temperatura entre aproximadamente temperatura ambiente (*por ejemplo*, 25 °C) y 75 °C. En determinadas modalidades, las condiciones incluyen poner en contacto el compuesto con ácido fórmico puro a una temperatura entre aproximadamente 35 °C y 75 °C. En determinadas modalidades, las condiciones incluyen poner en contacto el compuesto con ácido fórmico puro a una temperatura entre aproximadamente 40 °C y 60 °C. En determinadas modalidades, las condiciones incluyen poner en contacto el compuesto con ácido fórmico puro a una temperatura entre aproximadamente 45 °C y 55 °C.

50 En cualquiera de las modalidades anteriores que usan ácido fórmico o ácido fórmico puro, el compuesto puede calentarse a una temperatura deseada (*por ejemplo*, entre aproximadamente 45 °C y 55 °C) durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 15 segundos y 15 minutos. En cierta modalidad, el calentamiento es entre aproximadamente 15 segundos y 10 minutos; o 15 segundos y 8 minutos; o 1 minuto y 8 minutos; o 2 minutos y 8 minutos; o 3 minutos y 8 minutos; o 4 minutos y 6 minutos; o aproximadamente 5 minutos. Después que termina el periodo de tiempo deseado para calentar el compuesto, cualquier disolvente y/o ácido pueden eliminarse de la mezcla de reacción mediante métodos familiares para los expertos en la técnica, tal como eliminación *al vacío* o mediante purga de la mezcla de reacción con un gas inerte, tal como Ar, He o N₂.

En determinadas modalidades, las condiciones incluyen poner en contacto el compuesto con ácido trifluoroacético. En otras determinadas modalidades, las condiciones incluyen poner en contacto el compuesto con ácido trifluoroacético en un disolvente. En determinadas modalidades, el disolvente es 1,2-dicloroetano.

5 En determinadas modalidades, las condiciones incluyen poner en contacto el compuesto con ácido trifluoroacético y un limpiador, tal como trietilsilano. En otras determinadas modalidades, las condiciones incluyen poner en contacto el compuesto con ácido trifluoroacético y trietilsilano en un disolvente. En determinadas modalidades, el disolvente es 1,2-dicloroetano.

10 En determinadas modalidades, las condiciones incluyen poner en contacto el compuesto con ácido trifluoroacético y trietilsilano en 1,2-dicloroetano a una temperatura entre aproximadamente temperatura ambiente (*por ejemplo*, 25 °C) y 150 °C. En determinadas modalidades, las condiciones incluyen poner en contacto el compuesto con ácido trifluoroacético y trietilsilano en 1,2-dicloroetano a una temperatura entre aproximadamente 50 °C y 150 °C. En determinadas modalidades, las condiciones incluyen poner en contacto el compuesto con ácido trifluoroacético y trietilsilano en 1,2-dicloroetano a una temperatura entre aproximadamente 75 °C y 125 °C. En determinadas modalidades, las condiciones incluyen poner en contacto el compuesto con ácido trifluoroacético y trietilsilano en 1,2-dicloroetano a una temperatura entre aproximadamente 90 °C y 110 °C.

20 En cualquiera de las modalidades anteriores que usan ácido trifluoroacético y opcionalmente trietilsilano, el compuesto puede calentarse a una temperatura deseada (*por ejemplo*, entre aproximadamente 90 °C y 10 °C) durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 15 segundos y 15 minutos. En cierta modalidad, el calentamiento es entre aproximadamente 1 minuto y 15 minutos; o aproximadamente 1 minuto y 12 minutos; o 5 minutos y 15 minutos; o 5 minutos y 12 minutos; o 7 minutos y 12 minutos; o 9 minutos y 11 minutos; o aproximadamente 10 minutos. Después que termina el periodo de tiempo deseado para calentar el compuesto, cualquier disolvente y/o ácido pueden eliminarse de la mezcla de reacción mediante métodos familiares para los expertos en la técnica, tal como eliminación *al vacío* o mediante purga de la mezcla de reacción con un gas inerte, tal como Ar o N₂.

30 En determinadas modalidades, cada R es bencilo, trifenilmetilo (tritilo), difenilmetilo, o-nitrobencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, p-bromobencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo (PMB), 2,6-dimetoxibencilo, 4-(metilsulfinil)bencilo, 4-sulfobencilo, 4-azidometoxibencilo o piperonilo. En otras determinadas modalidades, cada R es bencilo. En otras modalidades, cada R es trifenilmetilo (tritilo), difenilmetilo, o-nitrobencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, p-bromobencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo (PMB), 2,6-dimetoxibencilo, 4-(metilsulfinil)bencilo, 4-sulfobencilo, 4-azidometoxibencilo o piperonilo.

35 Cuando R es bencilo, trifenilmetilo (tritilo), difenilmetilo, o-nitrobencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, p-bromobencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo (PMB), 2,6-dimetoxibencilo, 4-(metilsulfinil)bencilo, 4-sulfobencilo, 4-azidometoxibencilo o piperonilo, las condiciones de desprotección adecuadas incluyen, pero no se limitan a, condiciones de hidrogenólisis (*por ejemplo*, H₂ y Pd/C) o transferencia catalítica de hidrógeno mediante el uso de formiato de amonio y Pd/C. Pueden usarse otros catalizadores de hidrogenación como es familiar para los expertos en la técnica.

40 En determinadas modalidades, pueden usarse fuentes de hidrógeno alternativas que incluyen, pero sin limitarse a formiato de amonio, formiato de sodio, o ácido fórmico con trietilamina. En determinadas modalidades, la fuente de hidrógeno es formiato de amonio.

45 La hidrogenación puede realizarse en un disolvente adecuado, seleccionado de, pero sin limitarse a, etanol, tetrahidrofurano, agua, o solución salina tamponada con fosfato, o una mezcla de estos.

50 Por ejemplo, en determinadas modalidades, la desprotección puede establecerse en un cartucho donde el catalizador de Pd/C se carga en una capa o se distribuye en material inerte, después, la muestra halogenada o radiomarcada (*por ejemplo*, que contiene -F o -¹⁸F) disuelta en un disolvente (tal como etanol), se disuelve adicionalmente en formiato de amonio y se hace pasar a través del cartucho para producir el material desprotegido sin la necesidad de una purificación adicional.

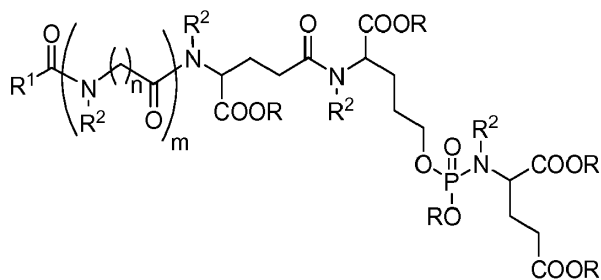
55 En cualquiera de las modalidades anteriores que usan Pd/C como un catalizador para la desprotección, puede usarse Pd/C al 5-10 % en peso. En determinadas modalidades, se usa Pd/C al 10 % en peso. Puede usarse de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 0.40 equivalentes molares de Pd/C para el compuesto que se desprotege. En determinadas modalidades, se usan aproximadamente 0.01 a aproximadamente 0.30 equivalentes molares. En otras modalidades, se usan aproximadamente 0.01 a aproximadamente 0.20 equivalentes molares; o 0.01 a aproximadamente 0.10 equivalentes molares; aproximadamente 0.05 a aproximadamente 0.40 equivalentes molares; o aproximadamente 0.05 a aproximadamente 0.30 equivalentes molares; o aproximadamente 0.05 a aproximadamente 0.20 equivalentes molares; o aproximadamente 0.05 a aproximadamente 0.10 equivalentes molares; o aproximadamente 0.075 a aproximadamente 0.40 equivalentes molares; o aproximadamente 0.075 a aproximadamente 0.30; o aproximadamente 0.075 a aproximadamente 0.20 equivalentes molares; o aproximadamente 0.075 a aproximadamente 0.10 equivalentes molares.

65 Además, en cualquiera de las modalidades anteriores que usan Pd/C como un catalizador para la desprotección, se elimina menos de aproximadamente el 20 % de marcaje con ¹⁸F del compuesto durante la etapa de desprotección. Es decir, al eliminar los grupos bencilo, el rendimiento de la etapa de reacción es mayor que aproximadamente 80 %.

En otras modalidades, se elimina menos de aproximadamente el 10 % del marcaje con ^{18}F del compuesto durante la etapa de desprotección (rendimiento mayor que aproximadamente 90 %). En otras modalidades, se elimina menos de aproximadamente el 5 % del marcaje con ^{18}F del compuesto durante la etapa de desprotección (rendimiento mayor que aproximadamente 95 %). En otras modalidades, se elimina menos de aproximadamente el 3 % del marcaje con ^{18}F del compuesto durante la etapa de desprotección (rendimiento mayor que aproximadamente 97 %). En otras modalidades, se elimina menos de aproximadamente el 2 % del marcaje con ^{18}F del compuesto durante la etapa de desprotección (rendimiento mayor que aproximadamente 98 %). En otras modalidades, se elimina menos de aproximadamente el 1 % del marcaje con ^{18}F del compuesto durante la etapa de desprotección (rendimiento mayor que aproximadamente 99 %). En otras modalidades, esencialmente no se elimina nada del marcaje con ^{18}F del compuesto durante la etapa de desprotección (rendimiento esencialmente cuantitativo).

En otras modalidades, la desprotección puede completarse en menos de aproximadamente 30 minutos. Por ejemplo, la etapa de desprotección puede completarse en menos de aproximadamente 20 minutos, o aproximadamente 15 minutos, o aproximadamente 10 minutos. Aún en otras modalidades, la desprotección puede completarse entre aproximadamente 1 minuto y aproximadamente 30 minutos; o aproximadamente 1 minuto y aproximadamente 20 minutos; o aproximadamente 1 minuto y aproximadamente 15 minutos; o aproximadamente 1 minuto y aproximadamente 10 minutos; o aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 30 minutos; o aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 20 minutos; o aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 15 minutos; o aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 10 minutos.

En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (Ia):



(Ia)

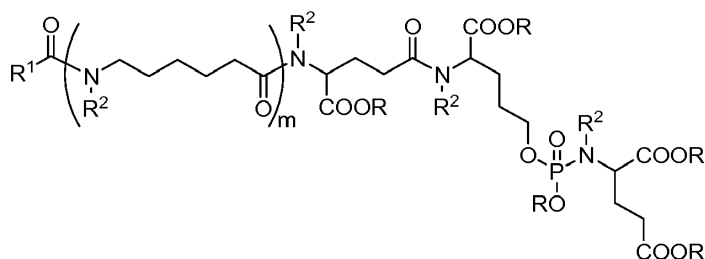
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde las definiciones de R^1 , m , n , R^2 y R se definen anteriormente para el compuesto de fórmula (I), e incluyen compuestos en los que R^1 es cualquiera de (1a)-(1kk), m es cualquiera de (2a)-(2o), cada n es independientemente cualquiera de (3a)-(3x), cada R^2 es independientemente cualquiera de (4a)-(4v), y cada R es independientemente cualquiera de (5a)-(5w), en donde al menos una R es hidrógeno, se prepara mediante un método que comprende:

desproteger un compuesto de la fórmula (Ia),
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde
las definiciones de R^1 , m , n , R^2 y R se definen anteriormente para el compuesto de fórmula (I), e incluyen compuestos en los que R^1 es cualquiera de (1a)-(1kk), m es cualquiera de (2a)-(2o), cada n es independientemente cualquiera de (3a)-(3x), cada R^2 es independientemente cualquiera de (4a)-(4v), y cada R es independientemente cualquiera de (5a)-(5w), en donde al menos una R es un grupo protector seleccionado del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, haloalquilo, bencilo, trifenilmetilo (tritilo), difenilmetilo, *o*-nitrobencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, *p*-bromobencilo, *p*-nitrobencilo, *p*-metoxibencilo (PMB), 2,6-dimetoxibencilo, 4-(metilsulfinil)bencilo, 4-sulfobencilo, 4-azidometoxibencilo y piperonilo, preferentemente seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, *tert*-butilo, alilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, bencilo, trifenilmetilo (tritilo), difenilmetilo, *o*-nitrobencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, *p*-bromobencilo, *p*-nitrobencilo, *p*-metoxibencilo (PMB), 2,6-dimetoxibencilo, 4-(metilsulfinil)bencilo, 4-sulfobencilo, 4-azidometoxi-bencilo y piperonilo; en condiciones adecuadas para eliminar al menos uno de los grupos protectores.

En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (Ib):

60

65



(Ib)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde las definiciones de R¹, m, R² y R se definen anteriormente para el compuesto de fórmula (I), e incluyen compuestos en los que R¹ es cualquiera de (1a)-(1kk), m es cualquiera de (2a)-(2o), cada R² es independientemente cualquiera de (4a)-(4v), y cada R es independientemente cualquiera de (5a)-(5w), en donde al menos una R es hidrógeno, se prepara mediante un método que comprende:

desproteger un compuesto de la fórmula (Ib),

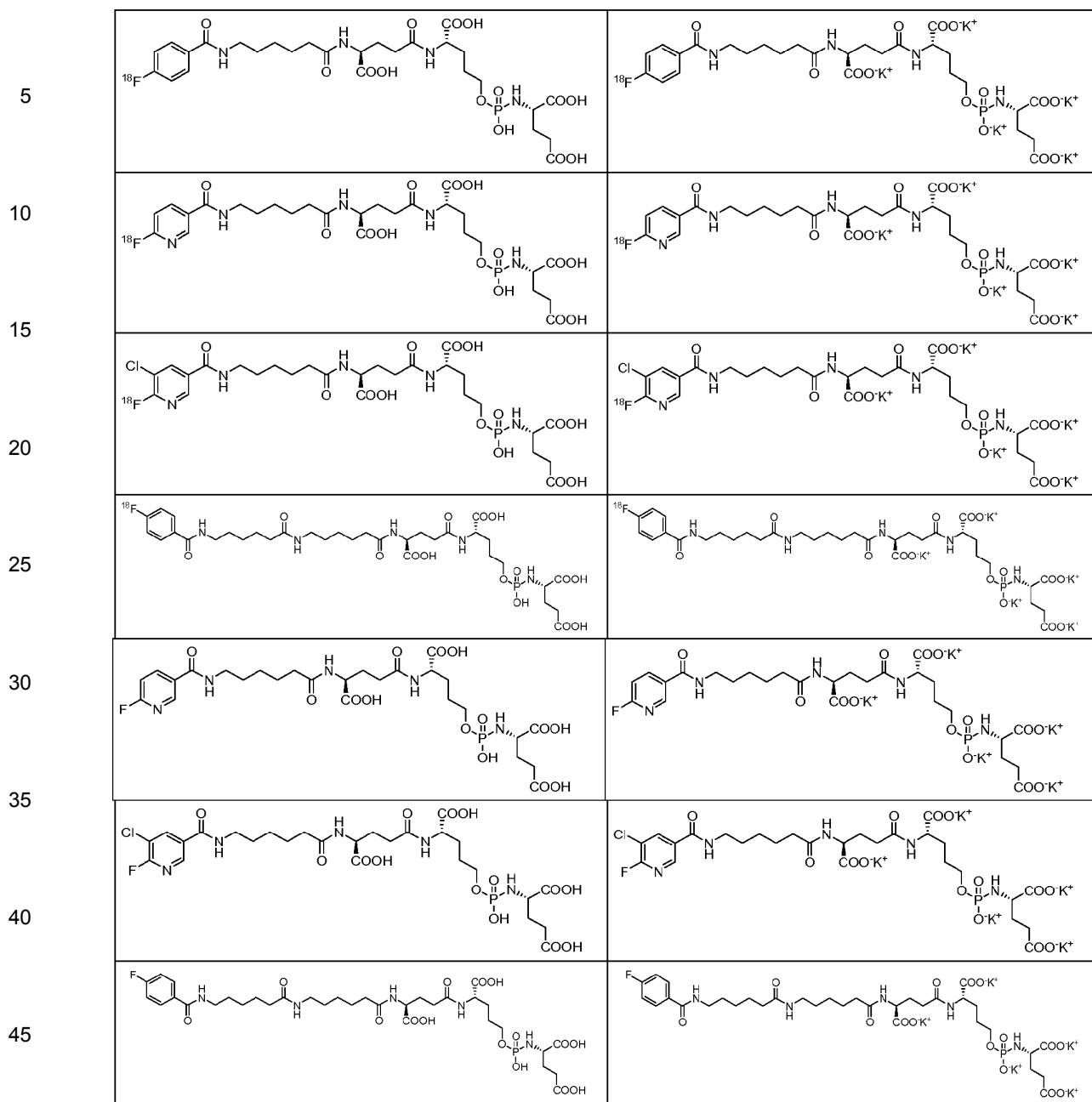
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

las definiciones de R¹, m, R² y R se definen anteriormente para el compuesto de fórmula (I), e incluyen compuestos en los que R¹ es cualquiera de (1a)-(1kk), m es cualquiera de (2a)-(2o), cada R² es independientemente cualquiera de (4a)-(4v), y cada R es independientemente cualquiera de (5a)-(5w), en donde al menos una R es un grupo protector seleccionado del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, haloalquilo, bencilo, trifenilmetilo (tritilo), difenilmetilo, o-nitrobencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, p-bromobencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo (PMB), 2,6-dimetoxibencilo, 4-(metilsulfinil)bencilo, 4-sulfobencilo, 4-azidometoxibencilo y piperonilo, preferentemente seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, *tert*-butilo, alilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, bencilo, trifenilmetilo (tritilo), difenilmetilo, o-nitrobencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, p-bromobencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo (PMB), 2,6-dimetoxibencilo, 4-(metilsulfinil)bencilo, 4-sulfobencilo, 4-azidometoxi-bencilo y piperonilo;

en condiciones adecuadas para eliminar al menos uno de los grupos protectores.

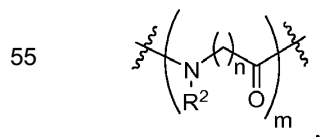
En algunas modalidades, el método se usa para preparar compuestos de fórmula (Ib) en donde m es 1, y cada R y R² son hidrógeno. En otras modalidades, m es 2, y cada R y R² son hidrógeno.

En modalidades particulares, el compuesto es



50 u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como, por ejemplo, sodio.

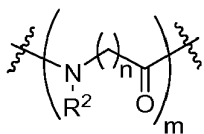
En cada uno de los aspectos y modalidades descritos anteriormente donde L es un grupo de fórmula



60 la invención comprende, además, el análogo de esa modalidad en la que L es un enlazador que comprende un resto de la fórmula -NH-CH₂CH₂-(OCH₂CH₂)_y-C(O)- y es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12.

Para evitar confusiones, "longitud lineal de la cadena" se refiere a la cantidad de átomos en la cadena y también se define por los siguientes ejemplos. Por ejemplo, EL enlazador L de fórmula

65



5

en donde m es 2 y cada n es 6, la longitud lineal de la cadena es 16 átomos.

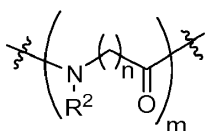
Pueden usarse métodos estándar y de rutina para producir compuestos con los enlazadores anteriores.

10

Ventajas del marcaje directo con ^{18}F de los inhibidores de PSMA.

Los compuestos descritos en los ejemplos en la presente comprenden un grupo colgante radiomarcado conectado a la estructura de fosforamidato original (inhibidor de PSMA o fragmento de este) por medio de un enlazador de la fórmula:

15



20

donde el enlazador se conecta al grupo colgante a través de un enlace amida. Aunque en la literatura pueden encontrarse ejemplos de estructuras de tales grupos colgantes solos (no unidos a la estructura de fosforamidato original a través de un enlazador unido a amida) como sustratos para la sustitución de fluoruro (^{18}F o ^{19}F), pocos ejemplos tienen un enlazador que conecta una estructura original de fosforamidato y el grupo colgante a través de un enlazador conectado al grupo colgante a través de un enlace amida. La reactividad del fluoruro con grupos colgantes solos o sin un enlazador unido a amida no permite predecir si se obtendrán los mismos resultados cuando el enlazador unido a amida está presente en el grupo colgante. De hecho, hemos encontrado que en algunos casos, la literatura precedente para una reacción de fluoruro con un grupo colgante solo no se correlacionó con nuestros resultados cuando ese grupo colgante se unió a través de un enlace amida a un péptido mimético modelo.

25

30

Los grupos protectores en el inhibidor de PSMA, tal como grupos bencilo y *t*-butilo, más tarde pueden eliminarse después de la incorporación del radiomarcaje (^{18}F) en un grupo colgante. Además, una vez que el radiomarcaje se ha incorporado a un grupo colgante unido a un precursor de un inhibidor de PSMA, una etapa de desprotección final puede eliminar todos los grupos protectores en el inhibidor de PSMA en una etapa única (*por ejemplo*, *t*-butil o bencil ésteres).

35

Para una utilidad máxima como una sonda marcada para PET, (1) la reacción de desprotección es preferentemente rápida, *por ejemplo*, que se produce dentro de una fracción del tiempo de vida media del radionúclido en el grupo colgante (*por ejemplo*, $t_{1/2} \approx 110$ min. para ^{18}F); y (2) las condiciones de desprotección no deben resultar en la pérdida del radiomarcaje en el grupo colgante.

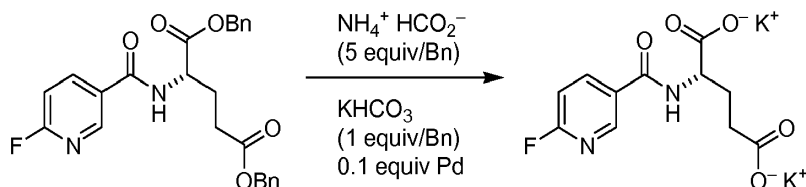
40

Los compuestos en la presente pueden desprotegerse, por ejemplo, mediante el uso de transferencia catalítica de hidrógeno. Se conoce que la hidrogenolisis convencional con gas H_2 y Pd/C da como resultado la deshalogenación en anillos aromáticos. De hecho, hemos observado esto con grupos colgantes sustituidos con F en compuestos modelo. Sin embargo, hemos encontrado condiciones para transferencias catalíticas de hidrógeno en las que se reduce al mínimo la defluoración y la reacción se completa en 20 min, y tan poco como 6 min sin la pérdida de F.

45

La defluoración puede reducirse al mínimo y/o evitarse controlando la cantidad de catalizador (Pd/C) usado en la etapa de desprotección. En experimentos modelo,

50



55

con el derivado fluoro-nicotinamida del éster dibencilo de glutamato encontramos que con 0.1 equivalentes molares de Pd (usando Pd/C al 10 %) los grupos bencilo se desprotegeron en 10 minutos y no se observó defluoración. Sin embargo, cuando se usó 0.4 equivalentes de Pd, la desprotección de los ésteres bencilicos se completó en 3 minutos, pero se observó 10 % de defluoración.

60

Estos rendimientos optimizados permiten el uso de menos de cada material de partida (*es decir*, el inhibidor de PSMA que tiene un grupo saliente) y la fuente de anión ^{18}F , a la vez que todavía proporciona un producto radiomarcado final en alto rendimiento.

65

Mediante la utilización de los métodos descritos en la presente el tiempo y las etapas químicas y cromatográficas implicados después del marcaje pueden acortarse en una etapa en comparación con los métodos que usan el N-benzoato de succinimidilo (SFB) marcado con flúor 18 como se describe en Lapi, S.E., y otros, J. Nucl. Med. 2009, 50(12), 2042.

5 Métodos de Imagen

Se describen, además, métodos para detectar y/o identificar células que presentan PSMA, que comprenden poner en contacto una célula sospechosa de presentar PSMA con un compuesto como se analizó anteriormente, o una composición que comprende el compuesto.

10

En una modalidad, los métodos son adecuados para estudios de imágenes de inhibidores de PSMA, por ejemplo, mediante el estudio de la unión competitiva de inhibidores no radiomarcados.

15

Aún en otra modalidad, los métodos son adecuados para la obtención de imágenes de cáncer, tumor o neoplasia. En otra modalidad, el cáncer se selecciona de cáncer ocular o de ojo, cáncer rectal, cáncer de colon, cáncer de cuello uterino, cáncer de próstata, cáncer de mama y cáncer de vejiga, cáncer bucal, tumores benignos y malignos, cáncer de estómago, cáncer hepático, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cuerpo uterino, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer testicular, cáncer renal, cáncer cerebral (*por ejemplo*, gliomas), cáncer de garganta, melanoma cutáneo, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena aguda, sarcoma de Ewing, sarcoma de Kaposi, carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas, cáncer de pulmón de células pequeñas, coriocarcinoma, rhabdomyosarcoma, angiosarcoma, hemangioendotelioma, tumor de Wilms, neuroblastoma, cáncer de boca/faringe, cáncer esofágico, cáncer de laringe, linfoma, neurofibromatosis, esclerosis tuberosa, hemangiomas y linfangiogénesis.

20

25

Los métodos son adecuados para obtener imágenes de cualquier proceso o característica fisiológicos en los que esté implicado el PSMA. Típicamente, los métodos de imágenes son adecuados para la identificación de áreas de tejidos u objetivos que expresan altas concentraciones de PSMA. Las aplicaciones típicas incluyen la obtención de imágenes de neurotransmisión glutamatérgica, neurotransmisión glutamatérgica presináptica, tumores malignos o cánceres que expresan PSMA, cáncer de próstata (que incluye cáncer de próstata metastásico) y angiogénesis. Prácticamente todos los tumores sólidos expresan PSMA en la neovasculatura. Por lo tanto, los métodos descritos pueden usarse para obtener imágenes de casi todos los tumores sólidos que incluyen de pulmón, célula renal, glioblastoma, páncreas, vejiga, sarcoma, angiosarcoma melanoma, mama, colon, célula germinal, feocromocitoma, esófago y estómago. Además, se pueden obtener imágenes de determinadas lesiones benignas y tejidos que incluyen endometrio, schwannoma y esófago de Barrett de acuerdo con los presentes métodos.

30

35

En determinadas modalidades, el compuesto radiomarcado se detecta mediante tomografía por emisión de positrones (PET).

40

En cierta otra modalidad, el compuesto radiomarcado se detecta mediante tomografía por emisión de positrones - tomografía computarizada (PET/CT).

En una modalidad, el sujeto de los métodos puede ser un ser humano, rata, ratón, gato, perro, caballo, oveja, vaca, mono, ave o anfibio. En otra modalidad, la célula es *in vivo* o *in vitro*. En determinadas modalidades, las células de las que se obtienen imágenes o que se detectan son *in vivo*.

45

Los sujetos típicos a los cuales pueden administrarse los compuestos descritos en la presente serán mamíferos, particularmente primates, especialmente seres humanos. Para aplicaciones veterinarias, serán adecuados una amplia variedad de sujetos, *por ejemplo*, ganado tal como ganado vacuno, ovejas, cabras, vacas, cerdos y similares; aves de corral como pollos, patos, gansos, pavos y similares; y animales domesticados particularmente mascotas como perros y gatos. Para aplicaciones diagnósticas o de investigación, una amplia variedad de mamíferos serán sujetos adecuados que incluyen roedores (*por ejemplo*, ratones, ratas, hámsteres), conejos, primates y cerdos tales como cerdos endogámicos y similares. Adicionalmente, para aplicaciones *in vitro*, tales como aplicaciones diagnósticas y de investigación *in vitro*, fluidos corporales y muestras de células de los sujetos anteriores serán adecuados para usar tales como mamíferos, particularmente primates como el ser humano, muestras de sangre, orina o tejido, o muestras de sangre orina o tejido de los animales mencionados para las aplicaciones veterinarias.

50

55

Además, se describe un kit que contiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 mCi del agente para imágenes marcado con radionúclido descrito anteriormente, en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable. El agente para imágenes y el portador pueden proporcionarse en solución o en forma liofilizada. Cuando el agente para imágenes y el portador del kit están en forma liofilizada, el kit puede contener opcionalmente un medio de reconstitución estéril y fisiológicamente aceptable tal como agua, solución salina, solución salina tamponada y similares. El kit puede proporcionar un compuesto, como se analizó anteriormente, en solución o en forma liofilizada, y estos componentes del kit pueden contener opcionalmente estabilizadores tales como NaCl, silicato, tampones de fosfato, ácido ascórbico, ácido gentísico y similares. Puede proporcionarse una estabilización adicional de los componentes del kit en esta modalidad, *por ejemplo*, al proporcionar el agente reductor en una forma resistente a la oxidación. La determinación y optimización de tales estabilizadores y los métodos de estabilización son bien conocidos dentro del nivel de experiencia en la técnica.

60

65

En determinadas modalidades, un kit proporciona un precursor no radiomarcado para combinarse con un reactivo radiomarcado en el lugar, tal como $\text{Na}^{[18\text{F}]}$ o $\text{K}^{[18\text{F}]}$.

5 Los compuestos radiomarcados en la presente (*es decir*, agentes para imágenes) pueden usarse de acuerdo con los métodos descritos en la presente por un experto en la técnica. Pueden generarse imágenes en virtud de las diferencias en la distribución espacial de los agentes para imágenes que se acumulan en un sitio cuando entran en contacto con PSMA. La distribución espacial puede medirse mediante el uso de cualquier medio adecuado para el marcaje en particular, por ejemplo, un equipo de PET. El grado de acumulación del agente para imágenes puede cuantificarse mediante el uso de métodos conocidos para cuantificar emisiones radioactivas. Un enfoque de imágenes particularmente útil emplea más de un agente para imágenes para realizar estudios simultáneos.

15 En general a un sujeto se le administra una cantidad detectablemente eficaz del agente para imágenes. Como se usa en la presente, "una cantidad detectablemente eficaz" de un agente para imágenes es una cantidad suficiente para producir una imagen aceptable mediante el uso de equipamiento que esté disponible para uso clínico. Una cantidad detectablemente eficaz de un agente para imágenes puede administrarse en más de una inyección. La cantidad detectablemente eficaz del agente para imágenes puede variar de acuerdo con factores como el grado de susceptibilidad del individuo, la edad, el sexo y el peso del individuo, respuestas idiosincráticas del individuo y la dosimetría. Las cantidades detectablemente eficaces del agente para imágenes también pueden variar de acuerdo con el instrumento y factores relacionados con la película. La optimización de tales factores está dentro del nivel de experiencia en la técnica.

20 La cantidad de agente para imágenes que se usa para fines diagnósticos y la duración del estudio de imágenes dependerá del radionúclido usado para marcar el agente, la masa corporal del paciente, la naturaleza y gravedad de la afección que se trata, la naturaleza de los tratamientos terapéuticos que el paciente ha recibido y de las respuestas idiosincráticas del paciente. Por último, el médico especialista decidirá la cantidad de agente para imágenes que se va a administrar a cada paciente individual y la duración del estudio de imágenes. En determinadas modalidades, una cantidad segura y suficiente de los compuestos en la presente puede estar en el intervalo de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 200 mg por dosis.

Definiciones

30 Los compuestos descritos en la presente pueden tener uno o más átomos cargados. Por ejemplo, los compuestos pueden ser zwitteriónicos, pero pueden ser neutros en general. Otras modalidades pueden tener uno o más grupos cargados, en dependencia del pH y otros factores. En estas modalidades, el compuesto puede asociarse con un contraión adecuado. En la técnica se conoce bien cómo preparar sales o contraiones de intercambio. Generalmente, tales sales pueden prepararse mediante la reacción de formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base adecuada (tal como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg, o K o similares), o mediante la reacción de formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido adecuado. Dichas reacciones típicamente se llevan a cabo en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Los contraiones pueden cambiarse, por ejemplo, mediante técnicas de intercambio iónico tales como cromatografía de intercambio iónico. Se prevén todos los zwitteriones, sales y contraiones, a menos que el contraión o la sal se indiquen específicamente. En determinadas modalidades, la sal o el contraión pueden ser farmacéuticamente aceptables, para la administración a un sujeto. Las sales farmacéuticamente aceptables se analizan más tarde.

45 El término "grupo protector" como se usa en la presente, se define como anteriormente. En algunas modalidades, el "grupo protector" se introduce al ácido fosforoso para proporcionar un éster.

50 Además se describe que el "grupo protector" se usa para introducir un éster hidrolizable *in vivo*, que es un éster farmacéuticamente aceptable que puede ser hidrolizado en el organismo que se trata, preferentemente un ser humano o cuerpo animal, para producir el ácido o alcohol originales. Los ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para ácidos carboxílicos y de fósforo incluyen C_{1-6} -alcoximetil ésteres (*por ejemplo*, metoximetil), C_{1-6} -alcanoiloximetil ésteres (*por ejemplo*, pivaloiloximetil), ftalidil ésteres, C_{3-8} -cicloalcoxycarboniloxi C_{1-6} -alquil ésteres (*por ejemplo*, 1-ciclohexilcarboniloxietil); 1,3-dioxolen-2-onilmetil ésteres (*por ejemplo*, 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetil); y C_{1-6} -alcoxycarboniloxietil ésteres (*por ejemplo*, 1-metoxycarboniloxietil) y puede formarse en cualquier grupo de ácido de fósforo o carboxílico adecuado en los compuestos de esta invención.

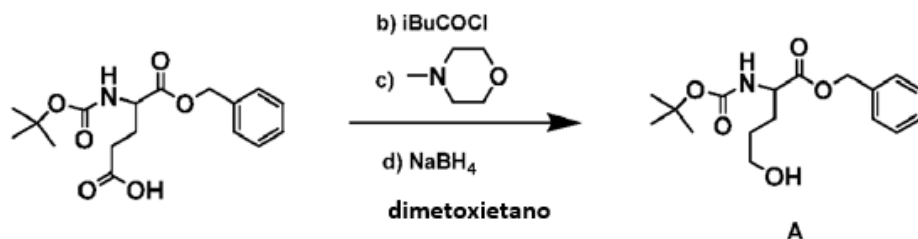
55 Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la invención que contiene un grupo hidroxilo (*por ejemplo*, ácido fosforoso) incluye ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato y α -aciloxialquil éteres y compuestos relacionados que como resultado de la hidrólisis *in vivo* del éster se descomponen para producir el grupo hidroxilo original. Los ejemplos de α -aciloxialquil éteres incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloxi-metoxi. Una selección de grupos formadores de ésteres hidrolizables *in vivo* por hidroxilo incluyen alcanilo, benzoilo, fenilacetilo y benzoilo y fenilacetilo sustituidos, alcoxycarbonilo (para producir ésteres de alquil carbonato), dialquilcarbamoil y *N*-(*N,N*-dialquilaminoetil)-*N*-alquilcarbamoil (para producir carbamatos), *N,N*-dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo. Los ejemplos de sustituyentes en benzoilo incluyen morfolino y piperazino unidos de un átomo de nitrógeno del anillo por medio de un grupo metileno a la posición 3 o 4 del anillo benzoilo. Un valor adecuado para una amida hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la invención que contiene un grupo carboxilo es, por ejemplo, un *N*- C_{1-6} -alquil o *N,N*-di- C_{1-6} -alquil amida tal como *N*-metil, *N*-etil, *N*-propil, *N,N*-dimetil, *N*-etil-*N*-metil o *N,N*-dietil amida.

- En otras modalidades, pueden usarse compuestos de la invención que comprenden al menos un éster hidrolizable como "profármacos". El término "profármaco" está destinado a representar portadores unidos covalentemente, que son capaces de liberar el ingrediente activo cuando el profármaco se administra a un sujeto mamífero. La liberación del ingrediente activo se produce *in vivo*. Los profármacos pueden prepararse mediante técnicas conocidas para un experto en la técnica.
- 5 Estas técnicas generalmente modifican los grupos funcionales adecuados en un compuesto dado. Estos grupos funcionales modificados sin embargo regeneran los grupos funcionales originales mediante manipulación de rutina o *in vivo*. Los profármacos de compuestos de la invención incluyen compuestos en donde se modifica un grupo amino, hidroxilo, carboxílico o un grupo similar. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a ésteres (*por ejemplo*, acetato, formiato y benzoato), carbamatos (*por ejemplo*, *N,N*-dimetilaminocarbonil), amidas (*por ejemplo*, trifluoroacetilamino, acetilamino y similares) y similares. Un análisis completo de profármacos se encuentra en Huttunen, K. M. y Rautio J. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2011, 11, 2265-2287 y Stella, V. J. y otros (2007). *Prodrugs: Challenges and Awards* Parte 1. Nueva York: Springer.
- 10 El término "alquilo", como se usa en la presente, se refiere a un hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, a menos que se especifique de cualquier otra manera. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero sin limitarse a, metilo, etilo, *n*-propilo, iso-propilo, *n*-butilo, sec-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo y *n*-decilo.
- 15 El término "alqueno" se entiende que significa un grupo alifático e insaturado de cadena recta o ramificada con uno o más doble enlaces carbono-carbono, que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, preferentemente 2-8 átomos de carbono, y con mayor preferencia 2-6 átomos de carbono. Los grupos alqueno preferidos incluyen, sin limitación, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo.
- 20 El término "haloalquilo" como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo, como se definió en la presente, sustituido con uno o más (*por ejemplo*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o 9) grupos halógeno (*es decir*, F, Cl, Br y/o I). Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, pero no se limitan a fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo y *n*-nonafluorobutilo.
- 25 Como se usa en la presente, el término "célula" se entiende que significa una célula que está *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*. En algunas modalidades, una célula *ex vivo* puede ser parte de una muestra de tejido extirpada de un organismo tal como un mamífero. En algunas modalidades, una célula *in vitro* puede ser una célula en un cultivo celular. En algunas modalidades, una célula *in vivo* es una célula que vive en un organismo tal como un mamífero.
- 30 Como se usa en la presente, el término "poner en contacto" se refiere a la unión de los restos indicados en un sistema *in vitro* o un sistema *in vivo*. Por ejemplo, "poner en contacto" el PSMA con un compuesto incluye la administración de un compuesto descrito en la presente a un individuo o paciente, tal como un ser humano, así como, por ejemplo, introducir un compuesto en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene PSMA. Cuando los restos son dos especies químicas reactivas, "poner en contacto" implica la interacción de dos restos con el propósito de una reacción química (*es decir*, ruptura y formación de enlaces). Por ejemplo, "poner en contacto" un compuesto descrito en la presente que comprende un grupo nucleofílico (*por ejemplo*, una amina) con un compuesto descrito en la presente que comprende un grupo electrofílico (*por ejemplo*, un grupo saliente unido a un anillo fenilo o un carbonilo) podría producir el desplazamiento del grupo saliente y la formación de un enlace nuevo entre el nucleófilo y el átomo previamente unido al grupo saliente.
- 35 Como se usa en la presente, la frase "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere tanto a sales por adición de ácidos y bases como solvatos farmacéuticamente aceptables. Dichas sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos tales como clorhídrico, fosfórico, bromhídrico, sulfúrico, sulfínico, fórmico, trifluorometanosulfónico (*es decir*, triflúrico), toluenosulfónico, metanosulfónico, metil sulfonato, nítrico, benzoico, cítrico, tartárico, maleico, yodhídrico, alcanico tal como acético, HOOC-(CH₂)_n-COOH donde *n* es 0-4 y similares. Las "sales farmacéuticamente aceptables" también incluyen, por ejemplo, sales formadas mediante la cuaternización (*por ejemplo*, alquilación) de un sitio adecuado en el propio compuesto, tal como metilación de una dimetilamina para formar un grupo trimetilamonio. En tales casos, el contraión puede ser, por ejemplo, pero sin limitarse a, cloruro, fosfato, hidrógeno fosfato, bromuro, sulfato, hidrógeno sulfato, sulfinato, formiato, trifluorometanosulfonato (*es decir*, triflato), toluenosulfonato, metanosulfonato, metil sulfonato, nitrato, benzoato, citrato, tartarato, maleato, yoduro, acetato y similares. Las sales por adición de base farmacéuticas y no tóxicas incluyen sales de bases tales como sodio, potasio, calcio, amonio y similares. En determinadas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de potasio. Los expertos en la técnica reconocerán una amplia variedad de sales de adición no tóxicas y farmacéuticamente aceptables.
- 45 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral, tal como, por ejemplo, mediante las vías intraarticular (en las articulaciones), intravenosa, intramuscular, intradérmica, intraperitoneal y subcutánea, incluyen soluciones estériles para inyección, isotónicas, acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizadores y conservantes. Las composiciones pueden administrarse, por ejemplo, mediante infusión intravenosa, por vía oral, tópica, intraperitoneal, intravesical o intratecal.
- 60
- 65

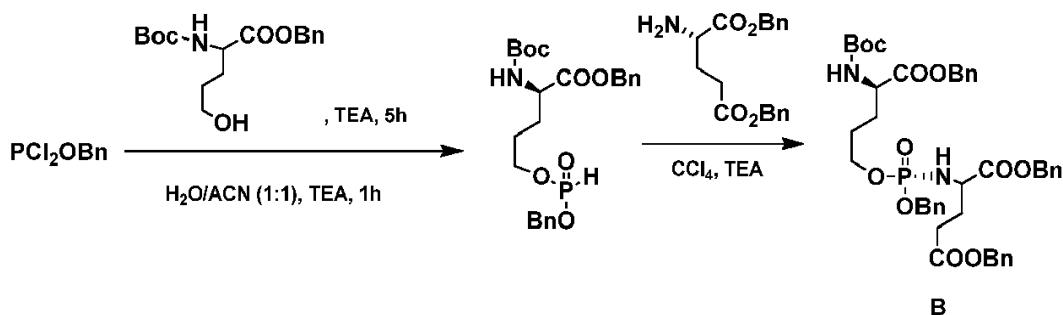
En determinadas modalidades, un "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a una solución biocompatible, teniendo en cuenta la esterilidad, p[Eta], la isotonicidad, la estabilidad y similares y puede incluir cualquiera y todos los disolventes, diluyentes (que incluyen solución salina estéril, inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio, inyección de Ringer lactato y otras soluciones tampón acuosas), medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y similares. El portador farmacéuticamente aceptable también puede contener estabilizadores, conservantes, antioxidantes, u otros aditivos, que conoce bien un experto en la técnica, u otro vehículo como se conoce en la técnica.

EJEMPLOS

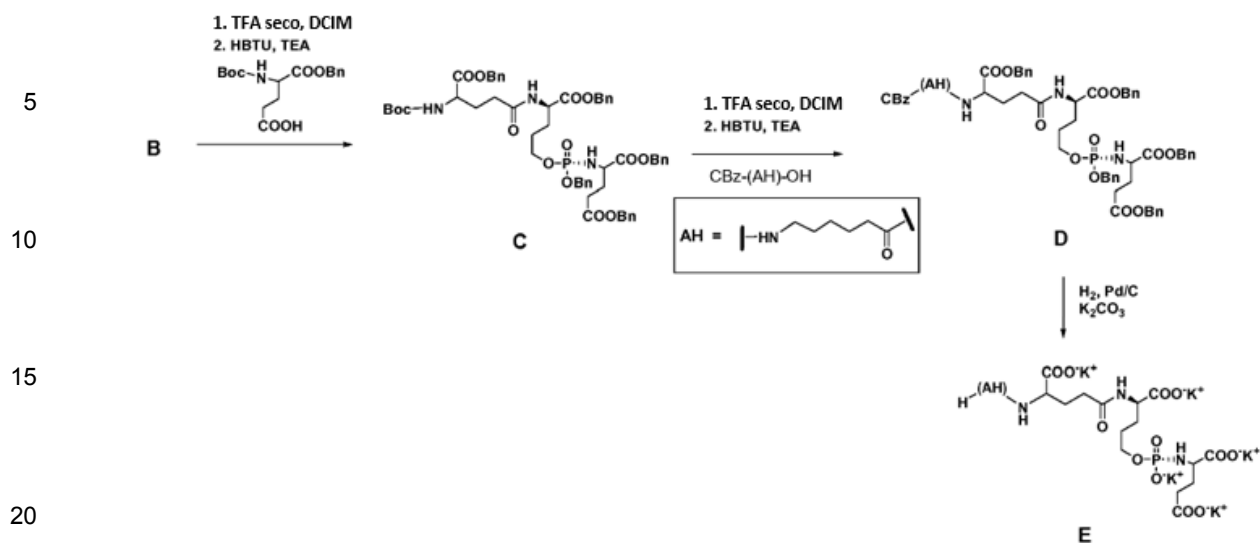
Ejemplo 1 Síntesis de sal de K de CTT1298



Compuesto A- Boc-Glu(OBn) (1 g, 1 equiv.) y N-metilmorfolina (3.55 mmol, 1.2 equiv.) se disolvieron en 3 ml de dimetoxietano y se agitaron a -15°C . Después se añadió iso-butiloxicloruro (2.96 mmol, 1 equiv.) y se agitó durante unos 15 min adicionales. El precipitado resultante de color blanco se filtró y se añadió NaBH_4 (4.44 mmol, 1.5 equiv.) al filtrado junto con 4 ml de agua y se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se disolvió en EtOAc y se extrajo tres veces con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Mg_2SO_4 y se sometió a rotavapor a 40°C . El producto puro se obtuvo al secar (0.726 g, 76 %). La caracterización confirmó la formación del compuesto A (Bergman, Y. Tetrahedron asymmetry, 19 (2008), 2861-63).



Compuesto B - En un matraz de 100 ml secado al fuego, se tomó 10 ml de DCM seco, se lavó con argón y se enfrió en hielo seco. Se añadió POCl_3 (2.31 mM, 1.5 equiv.) y trietamina (1.855 mM, 1.2 equiv.) y se agitó. A (1.56 mM, 1 equiv.) se disolvió en 10 ml de DCM y se añadió a la mezcla de reacción en partes. Después de completar la adición, el hielo seco se reemplazó con baño de hielo y se agitó durante 5 horas. Se añadió una mezcla 1:1 de agua:ACN y se agitó durante 1 hora adicional. La mezcla de reacción se concentró, disolvió en EtOAc y se lavó con HCl al 10 %, NaHCO_3 al 10 % y solución salmuera. La capa orgánica se secó, se concentró para eliminar el disolvente y se secó durante la noche. El fosfito crudo se disolvió en 10 ml de ACN seco, se lavó con argón, se enfrió en hielo y se añadieron 5 ml de CCl_4 . Se disolvió $\text{NH}_2\text{-Glu}(\text{OBn})_2$ (1.546 mM, 1 equiv.) y TEA (4.638 mM, 3.2 equiv.) en 10 ml de ACN, se añadió al fosfito en partes y se agitó durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró y purificó mediante el uso de cromatografía en columna C18 mediante el uso de MeOH:agua 80:20 como la fase móvil. El compuesto B se obtuvo como un aceite de color amarillo pálido (36.7 % de rendimiento). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 2.04 (s, 9H), 2.05-2.06 (m, 3H), 2.07 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 3.48-3.52 (m, 1H), 3.91 (t, 2H), 4.94 (m, 2H), 5.07 (m, 2H), 7.30-7.31 (m, 20H). $^{13}\text{C NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 28.5, 28.9, 30.0, 53.8, 53.9, 66.6, 66.7, 67.2, 67.5, 76.9, 77.3, 77.7, 135.5, 154.8, 172.61, 172.65. $^{31}\text{P NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.41, 8.44. Espectroscopía de masa con ESI (M+H): calculada X, encontrada X para $\text{C}_{43}\text{H}_{51}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{P}^+$.



25

30

35

Compuesto C - Boc-Glu(OBn) (0.6 g, 1 equiv.) se disolvió en 3 ml de DMF seco en un matraz secado al fuego y se lavó con argón. Se añadió HBTU (1.95 mmol, 1.1 equiv.) y trietilamina (1.95 mmol, 1.1 equiv.) y se agitó durante 30 minutos para la preactivación del ácido carboxílico. En un matraz separado, B se disolvió en 2 ml de DCM seco, se lavó con argón y se enfrió en baño de hielo. Se añadió 1 ml de TFA seco y se agitó durante 15 min. Después se evaporó DCM, la mezcla de reacción se disolvió en acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ al 10 % (hasta un pH neutralizado), salmuera y la capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro. Después se volvió a disolver en 2 ml de DMF seco añadido al matraz con el ácido preactivado y se agitó durante la noche en argón. La mezcla de reacción se disolvió en acetato de etilo, y se lavó con NaHCO₃ al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se secó al vacío. La purificación se llevó a cabo mediante el uso de cromatografía en C18 de fase inversa con 80 % MeOH-agua como la fase móvil. El compuesto C se aisló en 29 % de rendimiento. ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.41(s, 9H), 2.59-2.69 (m, 4H), 1.85-1.91 (m, 2H), 2.06-2.15 (m, 2H), 2.25-2.30 (m, 2H), 2.36-2.41 (m, 2H), 3.59 (m, 1H), 3.93 (t, 2H), 4.29 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.91-5.00 (m, 2H), 5.04-5.14 (m, 8H), 5.49 (d, 1H, -NH), 6.63 (d, 1H, -NH), 6.74 (d, 1H, -NH), 7.28-7.32 (m, 25H). ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 28.5, 28.9, 30.0, 53.8, 53.9, 66.6, 66.7, 67.2, 67.5, 76.9, 77.3, 77.7, 135.5, 154.8, 172.61, 172.65. ³¹P NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.48. Espectroscopía de masa con ESI (M+Na): calculada 1021.08, encontrada 1044.4 para C₅₅H₆₄N₃O₁₄P⁺.

40

45

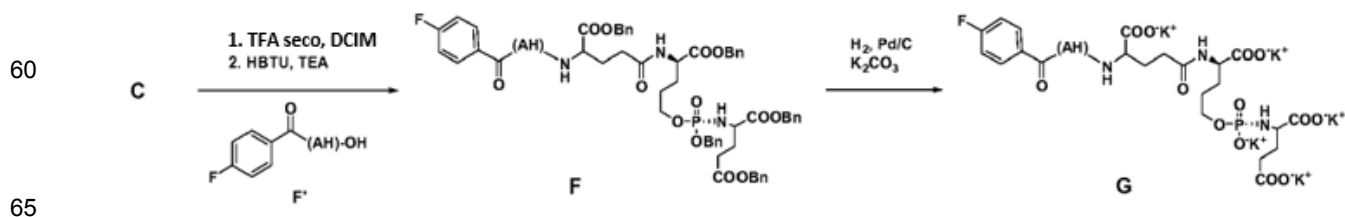
Compuesto D - La preparación y purificación del compuesto D se llevó a cabo similar al compuesto C. CBz-AH-OH (AH=ácido aminohexanoico) (0.1 g, 0.264 mmol) fue preactivado con HBTU (0.29 mmol, 1.1 equiv.) y TEA (0.29 mmol, 1.1 equiv.). El compuesto C se trató con una mezcla de TFA seco/DCM como en el caso anterior para la desprotección del grupo Boc N-terminal y después se añadió al matraz con CBz-AH-OH activado. La purificación se llevó a cabo mediante el uso de cromatografía en C18 de fase inversa con 80 % MeOH-agua como la fase móvil. El compuesto D se aisló en 49 % de rendimiento. ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.36-1.39 (m, 2H), 1.57-1.65 (m, 8H), 1.83 (m, 2H), 2.08 (m, 4H), 2.18-2.27 (m, 4H), 2.37 (m, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.88 (t, 2H), 4.49 (m, 1H), 4.91-4.94 (m, 2H), 5.03-5.11 (m, 8H), 6.78 (d, 1H, -NH), 6.85 (d, 1H, -NH), 6.92 (d, 1H, -NH), 7.00-7.05 (t, 2H), 7.25-7.30 (m, 25H), 7.78-7.82 (dd, 2H). ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 28.5, 28.9, 30.0, 53.8, 53.9, 66.6, 66.7, 67.2, 67.5, 76.9, 77.3, 77.7, 135.5, 154.8, 172.61, 172.65. ³¹P NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.38, 8.41. Espectroscopía de masa con ESI (M+Na): calculada 1021.08, encontrada 1044.4 para C₅₅H₆₄N₃O₁₄P⁺.

50

55

Sal de K de CTT1298 (E) - A una solución de un compuesto D (0.160 g, 0.124 mmol) en THF (1 ml), se añadió Pd/C al 10 % (16 mg), K₂CO₃ (0.044 mg, 0.318 mmol) y H₂O (1 ml). La mezcla se agitó vigorosamente, se purgó con argón(g) y después se cargó con H₂(g) bajo presión de globo durante la noche a temperatura ambiente. La solución se filtró a través de un disco de filtración de microporos de PTFE de 0.2 mm (Whatman). El disolvente se eliminó al vacío para producir un sólido blanco, sal de K de CTT1298 en rendimiento de 87 %.

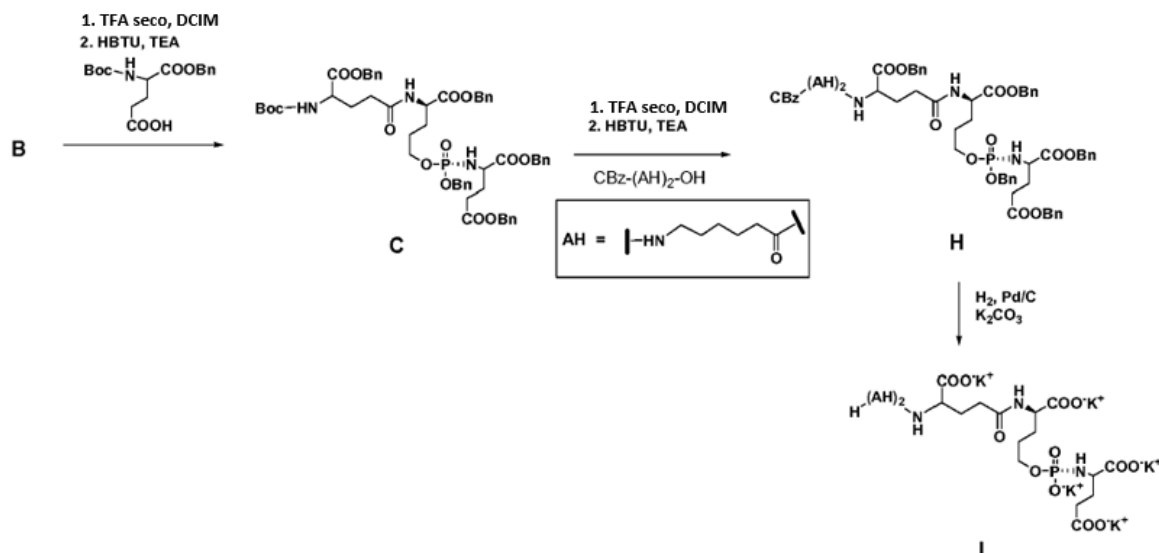
Ejemplo 2 Síntesis de sal de K de CTT1057 (G)



El grupo Boc se eliminó del compuesto C con mezcla de TFA seco/DCM y después se hizo reaccionar con ácido *p*-fluorobenzamidoaminohexanoico (F¹) (0.150 mg, 0.592 mmol), preactivado con HBTU (0.651 mmol, 1.1 equiv.) y TEA (0.651 mmol, 1.1 equiv.). La purificación se llevó a cabo mediante el uso de cromatografía en C18 de fase inversa con 80 % MeOH-agua como la fase móvil. El compuesto F se aisló en rendimiento de 29 %. ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.36-1.39 (m, 2H), 1.57-1.65 (m, 8H), 1.83 (m, 2H), 2.08 (m, 4H), 2.18-2.27 (m, 4H), 2.37 (m, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.88 (t, 2H), 4.49 (m, 1H), 4.91-4.94 (m, 2H), 5.03-5.11 (m, 8H), 6.78 (d, 1H, -NH), 6.85 (d, 1H, -NH), 6.92 (d, 1H, -NH), 7.00-7.05 (t, 2H), 7.25-7.30 (m, 25H), 7.78-7.82 (dd, 2H). ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 28.5, 28.9, 30.0, 53.8, 53.9, 66.6, 66.7, 67.2, 67.5, 76.9, 77.3, 77.7, 135.5, 154.8, 172.61, 172.65. ³¹P NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.38, 8.41. Espectroscopía de masa con ESI (M+Na): calculada 1021.08, encontrada 1044.4 para C₅₅H₆₄N₃O₁₄P⁺.

La síntesis para el compuesto G se realizó usando el procedimiento usado para la síntesis del compuesto D. A una solución del compuesto F (0.070 g, 0.061 mmol) en THF (1 ml), se añadió Pd/C al 10 % (7 mg), K₂CO₃ (0.021 mg, 0.156 mmol) y H₂O (1 ml). La sal de K de CTT1057 (G) se aisló en rendimiento de 94 %. ¹HNMR (300 MHz, D₂O): δ 1.18 (m, 4 horas), 1.42 (m, 8H), 1.68 (m, 4H), 1.90 (m, 4 horas), 2.11 (m, 4H), 3.20 (t, 4 horas), 3.56 (m, 1H), 3.85 (m, 4 horas), 3.91 (m, 4 horas), 6.97-7.06 (m, 4 horas), 7.52-7.57 (m, 4 horas). ³¹P NMR (300 MHz, D₂O): δ 8.44. Espectroscopía de masa con HR: calculada 820.31, encontrada 820.4 (M+H), 858.9 (M+K) para C₂₈H₄₀FN₄O₁₄P⁺.

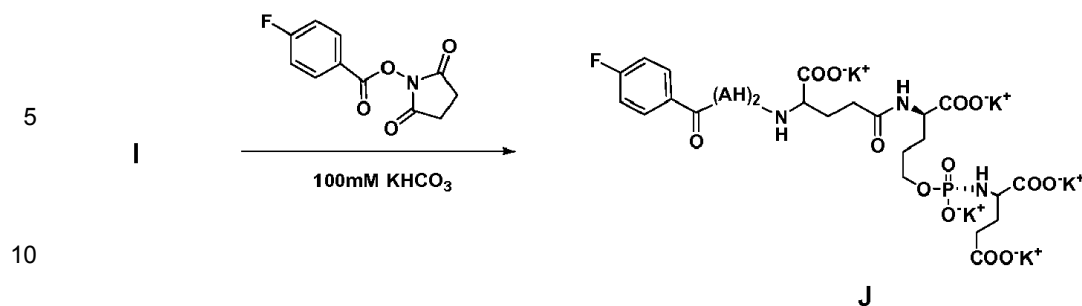
Ejemplo 3 Síntesis de sal de K de CTT1299 (I)



Compuesto H - CBz-AH₂-ácido (AH=ácido aminoheptanoico) (0.1 g, 0.264 mmol) fue preactivado con HBTU (0.29 mmol, 1.1 equiv.) y TEA (0.29 mmol, 1.1 equiv.). El compuesto C se trató con una mezcla de TFA seco/DCM como en el caso anterior para la desprotección del grupo Boc N-terminal y después se añadió al matraz con CBz-AH₂-ácido activado. La purificación se llevó a cabo mediante el uso de cromatografía en C18 de fase inversa con 80 % MeOH-agua como la fase móvil. El compuesto H se aisló en rendimiento de 49 %. ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.28-1.30 (m, 4H), 1.41-1.46 (m, 4H), 1.56-1.61 (m, 6H), 1.86-1.89 (m, 2H), 2.09-2.27 (m, 10H), 2.37-2.39 (m, 2H), 3.12-3.18 (m, 4H), 3.74 (m, 1H), 3.89 (m, 2H), 4.51 (m, 2H), 4.91-4.96 (m, 2H), 5.05-5.11 (m, 10H), 5.95 (d, 1H, -NH), 6.98 (d, 1H, -NH), 7.03 (d, 1H, -NH), 7.27-7.31 (m, 27H). ³¹P NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.47. Espectroscopía de masa con ESI: calculada 1281.4, encontrada 1282.4 (M+H), 1305.6 (M+Na) para C₇₀H₈₄N₅O₁₆P⁺.

Sal de K de CTT1299 (I) - A una solución de un fosoramidato protegido con éster bencílico (H) (0.160 g, 0.124 mmol) en THF (1 ml), se añadió Pd/C al 10 % (16 mg), K₂CO₃ (0.044 mg, 0.318 mmol) y H₂O (1 ml). La mezcla se agitó vigorosamente, se purgó con argón(g) y después se cargó con H₂(g) bajo presión de globo durante la noche a temperatura ambiente. La solución se filtró a través de un disco de filtración de microporos de PTFE de 0.2 mm (Whatman). El disolvente se eliminó al vacío para producir un sólido blanco, el compuesto I en rendimiento de 87 %. ¹HNMR (300 MHz, D₂O): δ 1.14-1.19 (m, 2H), 1.36 (m, 4H), 1.38-1.50 (m, 10H), 1.59-1.68 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.99-2.19 (m, 8H), 2.86 (t, 2H), 3.34 (m, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.94 (m, 3H). ³¹P NMR (300 MHz, D₂O): δ 8.43. Espectroscopía de masa con HR: calculada 698.30, encontrada 698.35 (M+H) para C₂₇H₄₉N₅O₁₄P⁺.

Ejemplo 4 Síntesis de sal de K de CTT1059 (J)

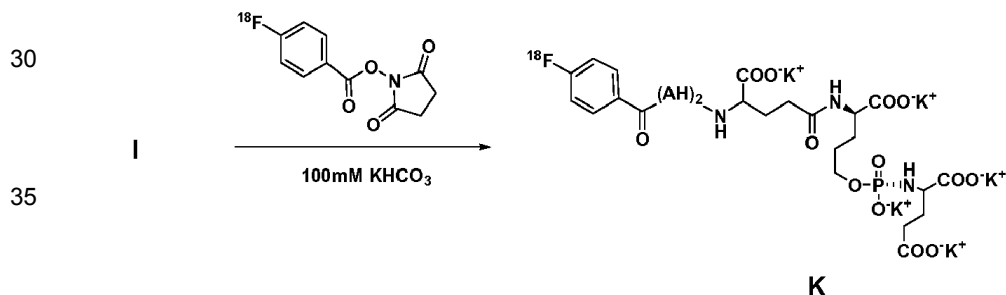


15 Sal de K de CTT1059 (J) - Una solución de I (0.028 g, 0.003 mmol, 1.5 equiv.) se obtuvo en 500 μ l de KHCO₃ 100 mmol y se añadió succinimidil éster del ácido p-fluorobenzoico (0.005 g, 1 equiv.) en 400 μ l de THF y se agitó durante 5 horas. El I sin reaccionar se trató con limpiador mediante agitación con 5 mg de resina de Si-isocianato (SiliCycle, Inc., Quebec, Canadá) durante la noche a temperatura ambiente. La solución se centrifugó posteriormente (7800 rcf, 10 min) y el sobrenadante fue liofilizado en un tubo de microcentrifuga de 2 ml. El SFB sin reaccionar y/o hidrolizado se eliminó mediante trituración sucesiva del sólido liofilizado con porciones de 1 ml de DMSO y centrifugación de la mezcla (16,200

20 rcf, 1 min) después de cada lavado; este proceso se repitió 10 veces. El sólido resultante se secó *al vacio* para proporcionar el 4-fluorobenzamido-fosforamidato J deseado en rendimiento cuantitativo. ¹HNMR (300 MHz, D₂O): δ 1.09-1.19 (m, 2H), 1.16-1.24 (m, 6H), 1.30-1.35 (m, 2H), 1.41-1.45 (m, 5H), 1.61-1.68 (m, 5H), 1.99-2.07 (m, 6H), 2.14-2.21 (m, 2H), 2.91-2.95 (m, 2H), 3.16-3.21 (m, 2H), 3.25-3.33 (m, 2H), 3.54-3.56 (m, 2H), 3.87-3.96 (m, 2H), 7.02-7.08 (m, 2H), 7.56-7.61 (m, 2H). ³¹P NMR (300 MHz, D₂O): δ 8.43. Espectroscopía de masa con HR: calculada 820.38, encontrada 820.43 (M+H) y 858.40 (M+K) para C₃₄H₅₁N₅FO₁₅P⁺.

25

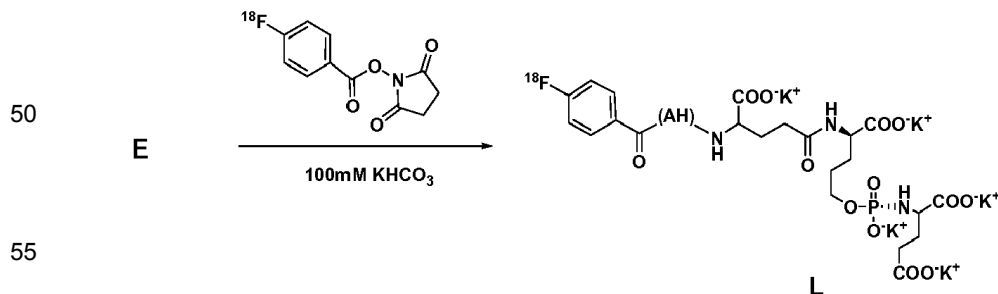
Ejemplo 5 Síntesis de sal de K de [¹⁸F]CTT1059 (K)



40 La sal de K de

[¹⁸F]CTT1059 (K) se sintetizó mediante un procedimiento similar a la síntesis del compuesto J, excepto que se usó succinimidil éster del ácido p-¹⁸Ffluorobenzoico en lugar de succinimidil éster del ácido p-fluorobenzoico.

45 Ejemplo 6 Síntesis de sal de K de [¹⁸F]CTT1057 (L)

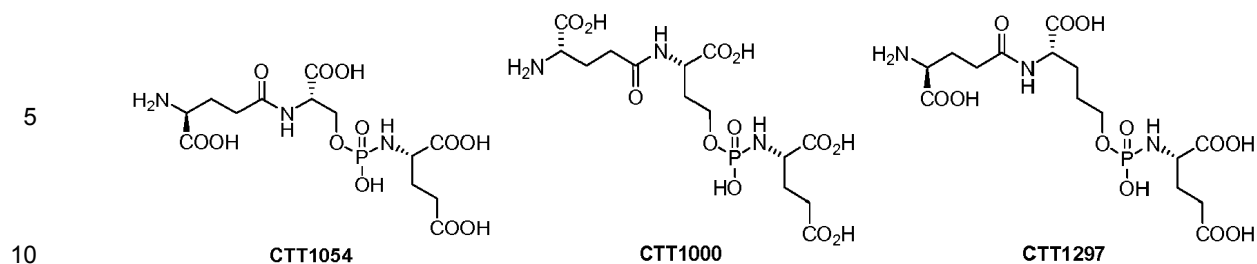


60 La sal de K de

[¹⁸F]CTT1057 (L) se sintetizó mediante un procedimiento similar a la síntesis del compuesto J, excepto que se usó el compuesto E en lugar del compuesto I, y se usó succinimidil éster del ácido p-¹⁸Ffluorobenzoico en lugar de succinimidil éster del ácido p-fluorobenzoico.

Ejemplo 7 Estabilidad en ácido de compuestos basados en 2-(3-hidroxipropil)-glicina

65



15

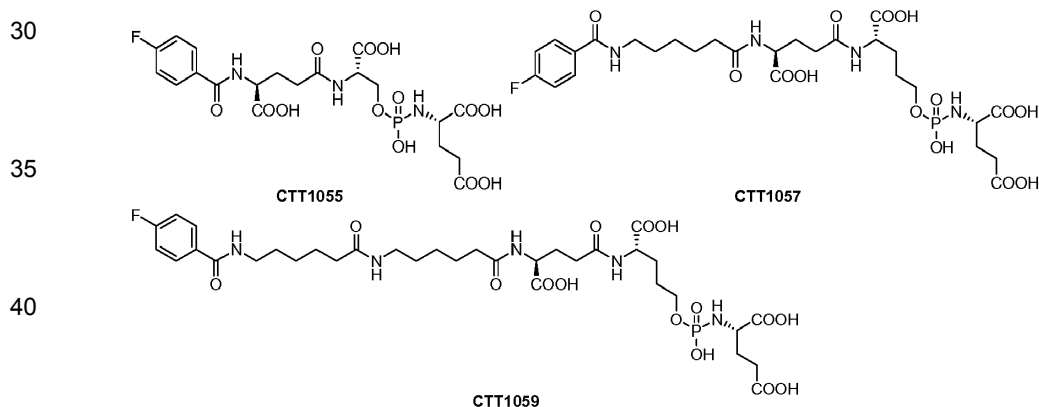
20

Los estudios de estabilidad en ácido realizados en CTT1054, CTT1000 y CTT1297 determinaron que CTT1297 tiene mayor estabilidad en ácido y base que CTT1054 y CTT1000. Se esperaba que la sustitución del residuo de serina en CTT1054 con un residuo de homoserina (CTT1000) o 2-(3-hidroxiopropil)-glicina (CTT1297) hiciera que CTT1297 y CTT1000 fuesen menos propensos a la beta-eliminación del grupo fosfato. Sin embargo, el aumento drástico de la estabilidad en ácido de CTT1297 sobre CTT1054 e incluso CTT1000 no se esperaba. CTT1297 es estable durante 8 horas a pH 3, donde CTT1054 se descompone a pH 6 y CTT1000 comienza a descomponerse a pH 4.5. Los datos de NMR ^{31}P adquiridos durante 8 horas para CTT1054 (pH 6) y CTT1297 (pH 4, 3 y 2) y CTT1000 (pH 4.5) se muestran en las figuras 1-7.

25

Los procedimientos para determinar la estabilidad por pH mediante NMR ^{31}P se detallan de la siguiente manera. La muestra (~ 4 mg) se disolvió en tampón (~ 1 ml de una solución de 1 M) lo que resultó en una solución de aproximadamente 5 mM del analito. El pH se ajustó según fue necesario (*por ejemplo*, con HCl) y ese tiempo se definió como $t = 0$. Se obtuvo un espectro de NMR ^{31}P inicial ($t \sim 0.5$ horas) y se adquirió cada hora (1-8 horas). La referencia externa para NMR ^{31}P fue óxido de trifenilfosfina (27 ppm).

Ejemplo 8 Interacciones de unión en PSMA - Estructuras de cristales



45

Se obtuvieron las estructuras de cristal por rayos X de CTT1055 y CTT1057 cocrystalizadas con el dominio extracelular de PSMA, y revelaron otras interacciones de unión inesperadas para CTT1057. Específicamente, se descubrió que el enlazador de ácido aminohexanoico en CTT1057 permite que el grupo p-fluorobenzamida induzca una interacción de unión adicional con el sitio de unión a areno remoto identificado recientemente (Zhang, A.X., y otros, A remote arene-binding site on prostate specific membrane antigen revealed by antibody-recruiting small molecules. *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, 132(36): p. 12711-6.). Zhang y colaboradores informaron que el sitio de unión a areno se induce con un anillo dinitrofenilo unido al sustrato que reconoce un compuesto con enlazadores de triazol-oxietileno de diversas longitudes. No era predecible a partir de los compuestos de Zhang, en los que el dinitrofenilo interactuaba con el sitio remoto de unión a areno, si un compuesto que presentaba un resto fluoro fenilo (*por ejemplo*, CTT1057) interactuaría similarmente con el sitio remoto de unión a areno. Existen marcadas diferencias estéricas y electrónicas entre el anillo dinitrofenilo usado por Zhang y la p-fluorobenzamida de los compuestos de la presente invención. Además, no se predijo que la longitud, la configuración y las propiedades interactivas de los enlazadores de triazol-oxietileno usados por Zhang y colaboradores pudieran lograrse con un enlazador alifático tal como el ácido aminohexanoico encontrado en CTT1057. Las estructuras de cristales de CTT1055 y CTT1057 unidos en PSMA se muestran en las Figuras 8 y 9 para ilustrar los diferentes modos de unión.

50

55

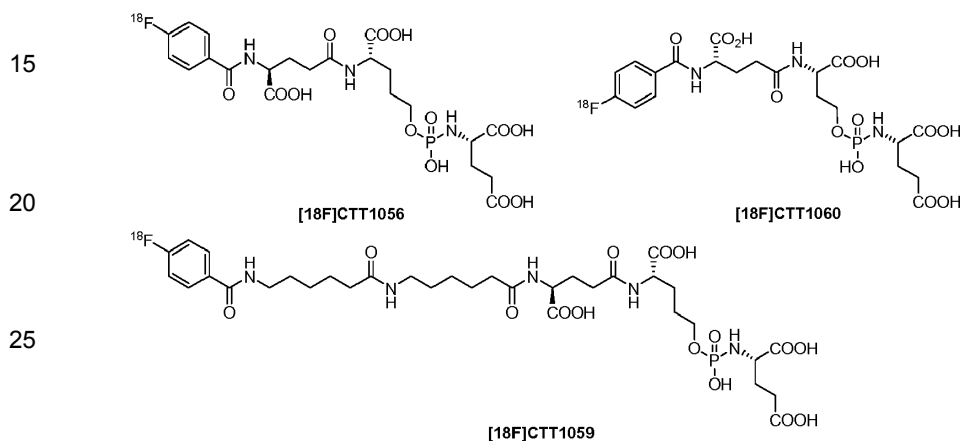
60

Existen ligeras diferencias en el posicionamiento entre el enlazador AH y carboxilato PI en CTT1057 en comparación con CTT1056 y CTT1059. Si bien el carboxilato PI de CTT1056 y CTT1059 interactúa directamente con ambas Arg534 y Arg536, la parte correspondiente en CTT1057 está desplazada en aproximadamente 1.1 Å (para el átomo de carbono del carboxilato PI), activando solo NH1 de Arg536 (3.1 Å) (Figura 13).

65

Las diferencias más importantes y prominentes en el posicionamiento de los componentes distales del inhibidor se encuentran en el enlazador aminohexanoico lipofílico y el anillo fluoro-fenilo. Para CTT1056, la distancia entre el enlazador y el anillo distal es aproximadamente 13 Å. El grupo fluoro-benzoilo distal se ubica paralelo al grupo guanidinio de la Arg463 en la distancia de aproximadamente 4.0 Å con interacciones débiles de π -catión en el sitio de unión a areno como se observa en CTT1057 (Figura 13, A). Para CTT1057, la funcionalidad fluoro-benzoilo terminal se encaja en la hendidura de unión a areno ubicada en la "tapa de entrada" de la enzima que está formada por las cadenas laterales de Trp541 y Arg511 en los lados y por la cadena lateral de Arg463 en la parte inferior. El plano del anillo fluoro-benzoilo es virtualmente paralelo a ambos grupos indol y guanidinio de Trp541 y Arg511, respectivamente, y estos dos residuos contribuyen a la unión del inhibidor (Figura 13, B). Finalmente, en el caso de CTT1059 con el enlazador más largo (aproximadamente 28 Å) la parte distal del inhibidor no se observa en lo absoluto en la densidad de electrones (Figura 13, C).

Ejemplo 9 Rendimiento *in vitro* e *in vivo*



El rendimiento *in vitro* e *in vivo* de los agentes para imágenes de PET que contienen un residuo de 2-(3-hidroxi)propil-glicina ([¹⁸F]CTT1056, [¹⁸F]CTT1057 y [¹⁸F]CTT1059) se determinó y comparó contra agentes para imágenes de PET que contienen un residuo de homoserina ([¹⁸F]CTT1055 y [¹⁸F]CTT1060). Los experimentos de biodistribución e imágenes de PET se realizaron de acuerdo con los procedimientos de agentes de SPECT dirigidos a PSMA: Efecto del modo de unión sobre el rendimiento *in vitro*. Nedrow-Byers, J.R.; Moore, A.L.; Ganguly, T.; Hopkins, M.R.; Fulton, M.D.; Benny, P.D.; Berkman, C.E. The Prostate. 2012 (en prensa, PMID: 22911263, doi: 10.1002/pros.22575). Si bien todos los compuestos mostraron modos irreversibles de unión consistente para esta clase de compuestos y demostraron similares valores de IC₅₀, se observaron mejores relaciones de tumor:sangre para los agentes que contienen 2-(3-hidroxi)propil-glicina (tabla 1). Los resultados de imágenes y de biodistribución para [¹⁸F]CTT1055 y [¹⁸F]CTT1060 se obtuvieron mediante el uso de xenoinjertos de tumores LNCaP en modelos de ratón mientras que los resultados de imágenes y de biodistribución para [¹⁸F]CTT1056, [¹⁸F]CTT1057 y [¹⁸F]CTT1059 se obtuvieron mediante el uso de xenoinjertos de tumores CWR22RV1 en modelos de ratón. Se informó que la expresión de PSMA en xenoinjertos de CWR22RV1 fue considerablemente menor en comparación con xenoinjertos de LNCaP (Regino, C.A., y otros, Preclinical evaluation of a monoclonal antibody (3C6) specific for prostate-specific membrane antigen. Curr Radiopharm, 2009. 2(1): p. 9-17). Por lo tanto se esperaba que los valores de captación por los tumores en xenoinjertos de CWR22RV1 serían menores que los valores de captación por los xenoinjertos de LNCaP. A pesar de la menor expresión de PSMA en los xenoinjertos de 22RV1, los resultados colectivos revelan una excelente biodistribución (Figuras 10A y 10B) e imágenes de PET de los xenoinjertos tumorales (células CWR22RV1) para [¹⁸F]CTT1057 y [¹⁸F]CTT1059 (Figuras 11 y 12, respectivamente) en comparación con los agentes de 1^{ra} y 2^{da} generación [¹⁸F]CTT1055 y [¹⁸F]CTT1060, respectivamente.

Tabla 1. Comparación de agentes para imágenes de PET.

Compuesto	IC ₅₀ (nM)	Captación en tumores (%ID/g) 1 h	Captación en tumores (%ID/g) 2 h	Captación en tumores (%ID/g) 4 h	Tumor: Sangre 1 h	Tumor: Sangre 2 h	Tumor: Sangre 4 h
[¹⁸ F]CTT1055*	0.7 irreversible		1.24			9:1	
[¹⁸ F]CTT1060*	0.8 irreversible	2.00			8:1		
[¹⁸ F]CTT1056	1.3 irreversible	1.55	1.68		8:1	21:1	
[¹⁸ F]CTT1057	0.4 irreversible	2.35		2.33	22:1		265:1
[¹⁸ F]CTT1059	0.9 irreversible	1.6	1.8		23:1	99:1	

*Datos de captación en tumores y biodistribución obtenidos mediante el uso de xenoinjertos de tumores LNCaP. Datos para [¹⁸F]CTT1056, [¹⁸F]CTT1057 y [¹⁸F]CTT1059 obtenidos mediante el uso de xenoinjertos de tumores CWR22RV1.

Ejemplo 10 Captación e internalización de CTT1059 en células *in vitro*

La captación e internalización en células se midió para CTT1059 de acuerdo con procedimientos de agentes de SPECT dirigidos a PSMA: Efecto del modo de unión sobre el rendimiento *in vitro*. Nedrow-Byers, J.R.; Moore, A.L.; Ganguly, T.; Hopkins, M.R.; Fulton, M.D.; Benny, P.D.; Berkman, C.E. The Prostate. 2012 (en prensa, PMID: 22911263, doi: 10.1002/pros.22575). Los resultados están en la tabla 2.

Tabla 2. Captación e internalización de CTT1059 en células *in vitro*.

Captación Promedio %	1h	2h
LNCaP	7.8%	14.4%
22RV1	2.8%	3.7%
Internalización Promedio %	1h	2h
LNCaP	32%	48%
22RV1	56%	32%
Viabilidad celular	1h	2h
LNCaP	95%	91%
22RV1	93%	90%

Ejemplo 11 Estudio de captación e internalización *in vitro*

Los compuestos [¹⁸F]CTT1056, [¹⁸F]CTT1057 y [¹⁸F]CTT1059 demostraron especificidad para PSMA porque la captación se observó en células CWR22Rv1 (PSMA+) pero no en células PC3 (PSMA-). Tan temprano como 1 hora después de la incubación, [¹⁸F]CTT1059 mostró una mayor captación estadísticamente significativa en comparación con [¹⁸F]CTT1056 y [¹⁸F]CTT1057 por prueba t de Student con valores de P de < 0.0001, y la captación de [¹⁸F]CTT1057 también fue estadísticamente mayor que [¹⁸F]CTT1056 con valor de P de 0.0012. La misma tendencia se observó a las 2 horas con valores de P de <0.0001, <0.0001 y 0.0002; respectivamente. La actividad medida en células CWR22Rv1 o la internalización de [¹⁸F]CTT1056, [¹⁸F]CTT1057 y [¹⁸F]CTT1059 a 1 hora fueron 80.7 %, 81.4 % y 84.9 % respectivamente, y a las 2 horas fueron 94.2 %, 84.2 % y 91.3 % respectivamente (tabla 3). [¹⁸F]CTT1056, [¹⁸F]CTT1057 y [¹⁸F]CTT1059 se internalizaron a una tasa similar dentro de 1 hora de incubación en CWR22Rv1 sin diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, a las 2 horas la tasa de internalización se volvió más significativa entre [¹⁸F]CTT1056 y [¹⁸F]CTT1057 (P <0.0001) así como entre [¹⁸F]CTT1057 y [¹⁸F]CTT1059 (P = 0.0002) pero a un grado menor entre [¹⁸F]CTT1056 y [¹⁸F]CTT1059 (P = 0.014).

Tabla 3. Datos de captación en las líneas celulares PSMA+ CWR22Rv1 y PSMA- PC3 y datos de internalización en las líneas celulares PSMA+ CWR22Rv1 para [¹⁸F]CTT1056, [¹⁸F]CTT1057 y [¹⁸F]CTT1059 a la 1 hora y las 2 horas.

Captación	[¹⁸ F]CTT1056		[¹⁸ F]CTT1057		[¹⁸ F]CTT1059	
	1 h	2 h	1 h	2 h	1 h	2 h
CW22RV1	0.39 ± 0.06	0.70 ± 0.45	0.56 ± 0.05	2.28 ± 0.12	2.28 ± 0.14	4.23 ± 0.64
PC3	0.18 ± 0.13	0.07 ± 0.02	0.04 ± 0.01	0.08 ± 0.02	0.14 ± 0.04	0.15 ± 0.01
Internalización						
	1 h	2 h	1 h	2 h	1 h	2 h
Internalizado	80.68 ± 1.76	94.15 ± 2.05	81.4 ± 2.7	84.2 ± 2.3	84.87 ± 3.88	91.31 ± 0.94
Unido	19.32 ± 1.76	5.85 ± 2.05	18.6 ± 2.7	15.8 ± 2.3	15.13 ± 3.88	8.69 ± 0.94

Ejemplo 12 Obtención de imágenes y biodistribución *in vivo*

La captación de [¹⁸F]CTT1056, [¹⁸F]CTT1057 y [¹⁸F]CTT1059 1 hora después de la inyección en tumor CWR22Rv1 (PSMA+) fue 1.54 ± 0.40, 3.16 ± 0.39 y 2.92 ± 0.30 %ID/g con una relación de tumor a sangre de 10, 20 y 24 respectivamente. A las 2 horas después de la inyección, las acumulaciones en el tumor fueron 1.57 ± 0.50, 1.65 ± 0.32 y 1.86 ± 0.14 %ID/g con una relación de tumor a sangre de 26, 64 y 70, respectivamente. La captación del riñón de [¹⁸F]CTT1056, [¹⁸F]CTT1057 y [¹⁸F]CTT1059 1 hora después de la inyección fue 8.94 ± 2.93, 24.38 ± 3.72 y 5.87 ± 0.67 %ID/g respectivamente, y a las 2 horas fue 9.97 ± 2.81, 21.54 ± 6.12 y 7.13 ± 1.45 %ID/g respectivamente. Para los modelos murinos de xenoinjerto con PC3 (PSMA-), la captación en tumores fue similar a la captación de fondo/órganos

no objetivo mientras que la captación en riñones para $[^{18}\text{F}]\text{CTT1056}$, $[^{18}\text{F}]\text{CTT1057}$ y $[^{18}\text{F}]\text{CTT1059}$ a las 2 horas después de una inyección fue 5.64 ± 2.41 , 18.98 ± 4.75 y 4.44 ± 1.03 %ID/g, respectivamente.

5 Como se muestra en las imágenes de microPET/CT (Figura 14), hubo captación en tumores de los trazadores $[^{18}\text{F}]\text{CTT1056}$, $[^{18}\text{F}]\text{CTT1057}$ y $[^{18}\text{F}]\text{CTT1059}$ en las células CWR22Rv1 (PSMA+) 2 horas después de la inyección pero no en los tumores de PC3 (PSMA-). Si bien hubo la captación esperada en los riñones con todos los compuestos, se observó una captación mínima en el resto de los órganos.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabla 4. Biodistribución de [¹⁸F]CTT1056, [¹⁸F]CTT1057 y [¹⁸F]CTT1059 según se determina mediante ensayos de radioactividad en ratones que portan tumores CWR22Rv1 PSMA+ (n = 4 en cada grupo). Los tejidos se obtuvieron 1 hora y 2 horas después de la inyección. Los valores de captación se expresaron como %ID/g de tejido.

Tejido	[¹⁸ F]CTT1056		[¹⁸ F]CTT1057		[¹⁸ F]CTT1059	
	CWR22Rv1	PC3	CWR22Rv1	PC3	CWR22Rv1	PC3
	1 h	2 h	1 h	2 h	1 h	2 h
Sangre	0.15±0.07	0.07±0.02	0.17±0.05	0.04 ± 0.02	0.12 ± 0.03	0.03 ± 0.01
Corazón	0.75±0.32	0.50±0.05	0.34±0.11	0.17±0.06	0.23 ± 0.05	0.06 ± 0.01
Pulmón	0.65±0.34	0.43±0.1	0.43±0.09	0.21±0.10	0.25 ± 0.07	0.11 ± 0.04
Hígado	0.83±0.23	0.5 ± 0.11	0.49±0.11	0.29±0.08	0.49 ± 0.07	0.25 ± 0.04
Riñones	8.94±2.93	9.97±2.81	24.38±3.72	21.54±6.12	5.87 ± 0.67	7.13 ± 1.45
Bazo	1.18±0.08	0.87±0.16	1.02±0.04	0.84±0.30	0.32 ± 0.12	0.19 ± 0.03
Hueso	0.46±0.04	0.5 ± 0.42	0.38±0.09	0.23±0.15	0.45 ± 0.12	0.21 ± 0.11
Músculo	0.29±0.09	0.19±0.01	0.12±0.04	0.10±0.06	0.15 ± 0.04	0.08 ± 0.02
Tumor	1.54±0.40	1.57±0.45	3.16±0.39	1.65±0.32	2.92 ± 0.30	1.86 ± 0.14
Tumor : Sangre	9.88±5.21	25.61±14.99	20.01±9.06	63.60±18.08	24.21±3.21	69.60±15.72
		N/A		N/A		N/A

Ejemplo 13 Captación e internalización *in vitro*

El análisis por transferencia Western confirmó una expresión de PSMA aproximadamente 5 veces mayor en las células LNCaP en comparación con las células CWR22Rv1. GADPH sirvió como proteína control de carga. (Sección 4 en el material complementario). Esta diferencia en los niveles de expresión del PSMA entre las dos líneas celulares también se reflejó en los valores de captación celular de [¹⁸F]CTT1057 en estas líneas celulares. Se observó un aumento de la captación en las células PSMA(+), LNCaP y CWR22Rv1 durante incubación de 4 horas con [¹⁸F]CTT1057 (tabla 5). El por ciento de captación en células LNCaP mostró un aumento de aproximadamente 1.5 veces de la hora 1 a la 4 mientras que en las células CWR22Rv1 mostró un aumento de 2 veces en la captación a las 4 horas frente a 1 hora. A las 4 horas, las células LNCaP mostraron una captación de 8.74 %, cinco veces mayor que en las células CWR22Rv1 (1.32 %) en el mismo punto de tiempo. Las células PC3 mostraron poco o ninguna captación en la hora 1 y la 4.

La internalización de [¹⁸F]CTT1057 en células LNCaP en la 1ra hora fue de 93 % de la actividad asociada con las células y 92 % a las 4 horas (tabla 5). Las células CWR22Rv1, que se han usado como xenoinjertos tumorales para la obtención de imágenes y biodistribución *in vivo*, mostraron 81 % de internalización a la hora 1 y 91 % a las 4 horas. Estos resultados sugieren que la internalización del radiotrazador es rápida y casi completa en la 1ra hora.

Tabla 5. Captación celular y datos de internalización para [¹⁸F]CTT1057 en las líneas celulares PSMA(+) y PSMA(-)

Línea celular	Captación		Internalización	
	1h ^a	4h ^a	1h ^a	4h ^a
CWR22RV1	0.56 ± 0.05	1.32 ± 0.52	81.4 ± 2.7 [†]	90.7 ± 2.7 [†]
LNCaP	5.51 ± 0.77	8.74 ± 2.67	92.9 ± 0.7 [*]	92.1 ± 0.7 [*]
PC3	0.04 ± 0.01	0.04 ± 0.01	ND	ND

^a n = 3; media ± desviación estándar

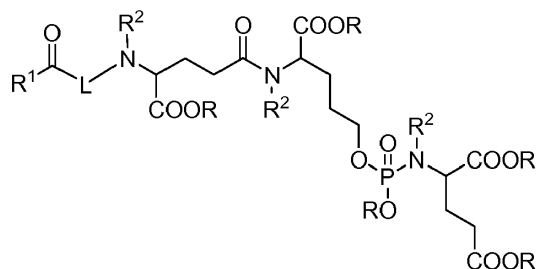
30

Ejemplo 14 Obtención de imágenes y biodistribución *ex vivo*

Los datos de biodistribución *ex vivo* confirmaron los hallazgos de imágenes (Figura 15). Hubo una captación rápida del trazador en el tumor positivo a PSMA dentro de la primera hora con eliminación significativa de la sangre y otros tejidos no-PSMA durante el estudio de 4 horas. En la 1ra hora después de la inyección, la acumulación en tumor PSMA(+) fue 2.35 ± 0.91 %ID/g con una relación de tumor a sangre de 22:1. A las 4 horas después de la inyección, la acumulación en el tumor permaneció en 2.33 ± 0.50 %ID/g mientras que la eliminación de 10 veces de la sangre proporcionó una relación de tumor a sangre de 265:1. Los riñones mostraron una alta captación y retención esperadas del trazador con 18.12 ± 2.21 %ID/g y 17.17 ± 4.13 %ID/g a la 1 y 4 horas, respectivamente. La captación limitada en los huesos indicó que el trazador fue estable a la defluoración metabólica. La especificidad de [¹⁸F]CTT1057 por el PSMA fue demostrada por el estudio de competencia con el análogo desprotegido del compuesto C inyectado una hora antes de la administración de [¹⁸F]CTT1057. Después del bloqueo, la captación en tumor y riñón disminuyó significativamente en 67 % (p = 0.0010) y 91 % (p = 0.0003), respectivamente.

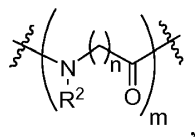
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlazador que comprende un resto de la fórmula -NH-CH₂CH₂-(OCH₂CH₂)_y-C(O)- o un grupo de la fórmula



en donde

y es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12;

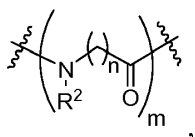
m es 1, 2, 3 o 4;

cada n es independientemente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12;

R¹ es fenilo o piridilo; en donde el fenilo o piridilo se sustituye con un grupo flúor [F] o [¹⁸F] y opcionalmente se sustituye con un segundo grupo seleccionado de halógeno, ciano y nitro;

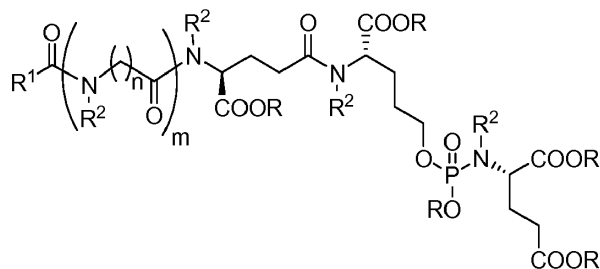
cada R² es independientemente hidrógeno o C₁-C₆ alquilo; y

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo protector seleccionado del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, haloalquilo, bencilo, trifenilmetilo (tritilo), difenilmetilo, o-nitrobencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, p-bromobencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo (PMB), 2,6-dimetoxibencilo, 4-sulfobencilo, 4-azidometoxibencilo y piperonilo, preferentemente seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, alilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, bencilo, trifenilmetilo (tritilo), difenilmetilo, o-nitrobencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, p-bromobencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo (PMB), 2,6-dimetoxibencilo, 4-(metilsulfinil)bencilo, 4-sulfobencilo, 4-azidometoxibencilo y piperonilo; siempre que cuando L sea un grupo de la fórmula



m·(n+2) es mayor o igual a 3 y menor o igual a 21.

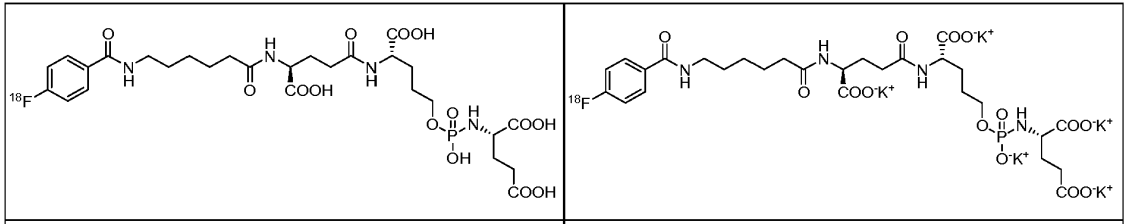
2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto es de la fórmula (Ic):



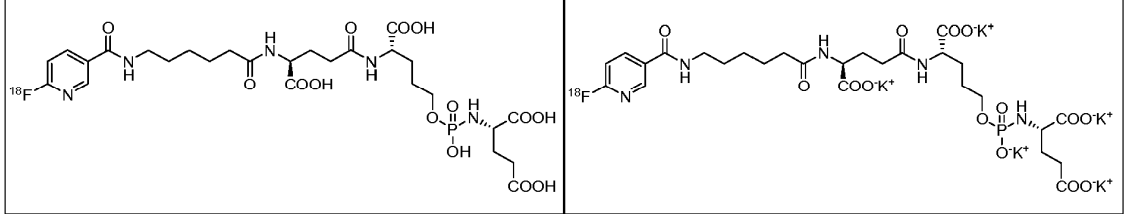
(Ic)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

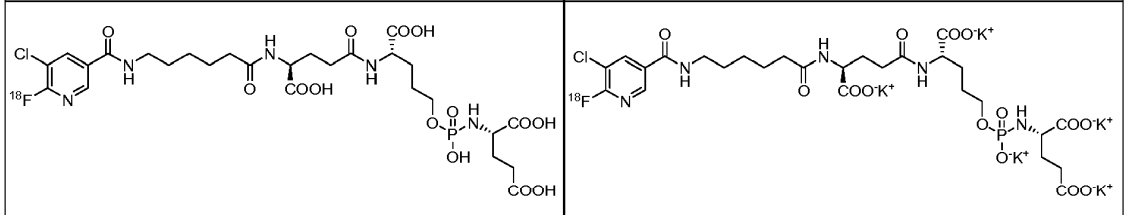
5



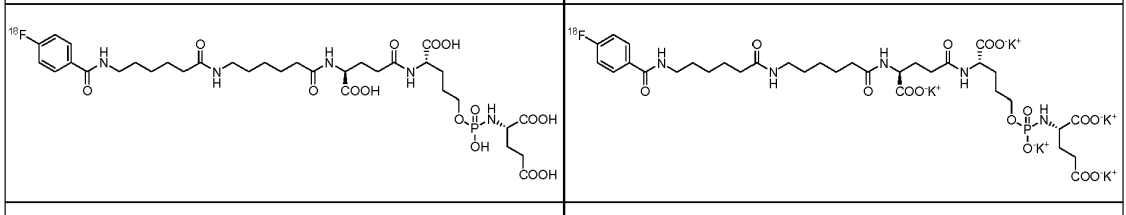
10



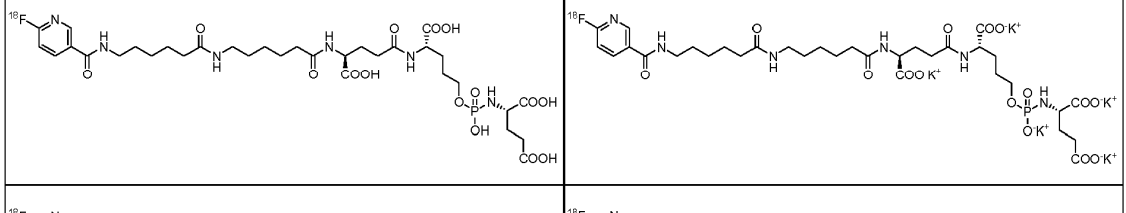
15



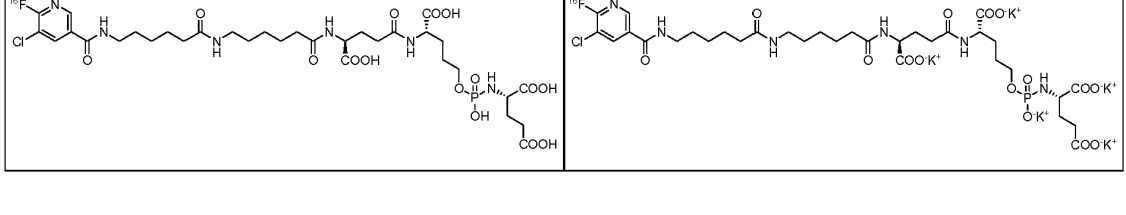
20



25



30



35



40



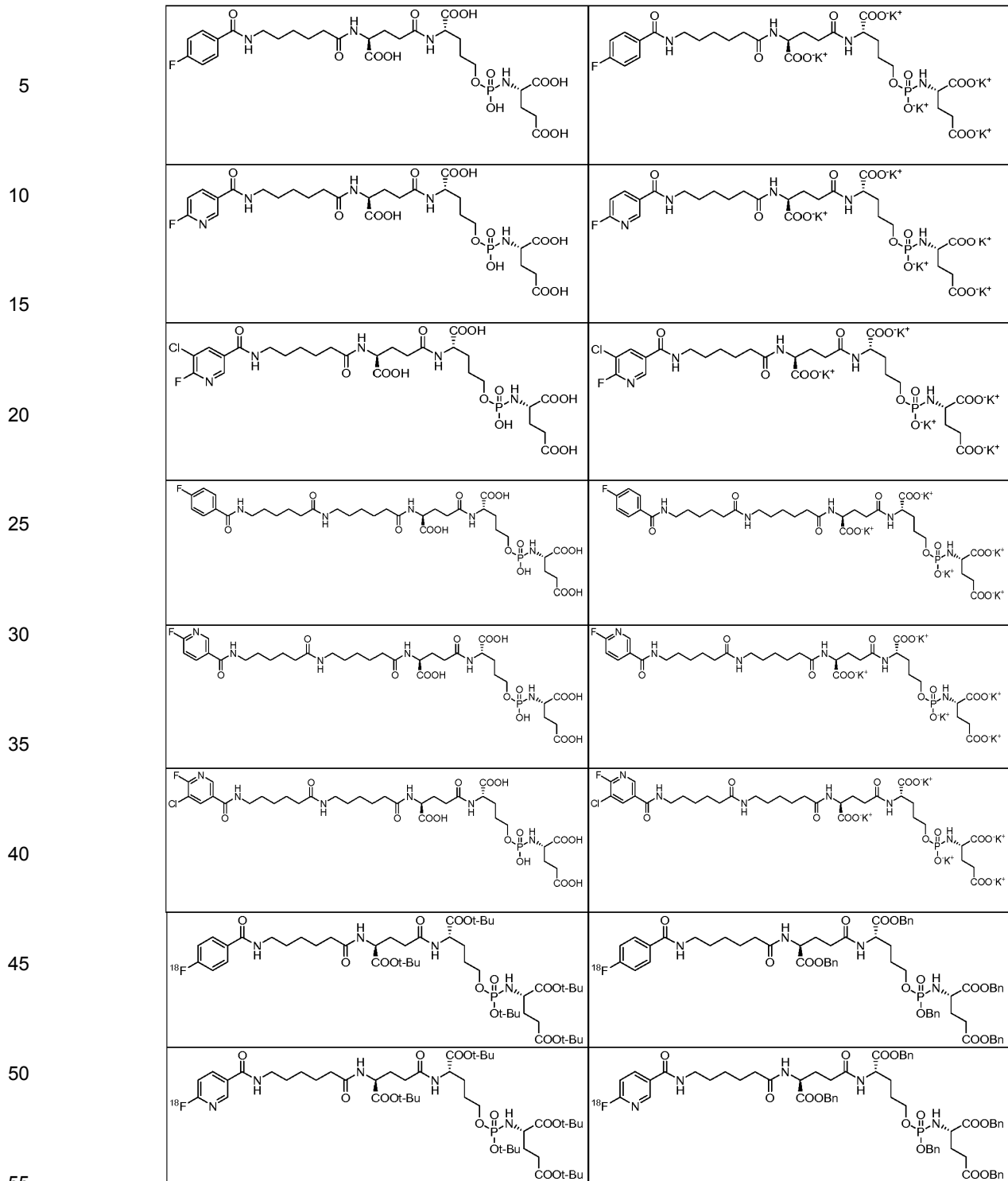
45

50

55

60

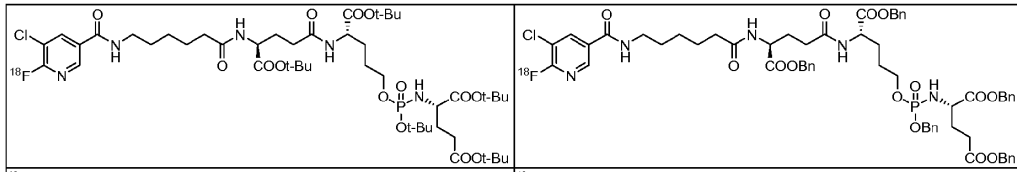
65



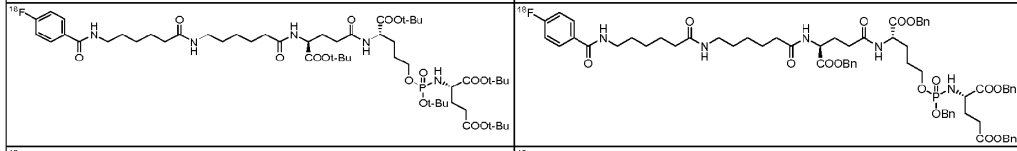
60

65

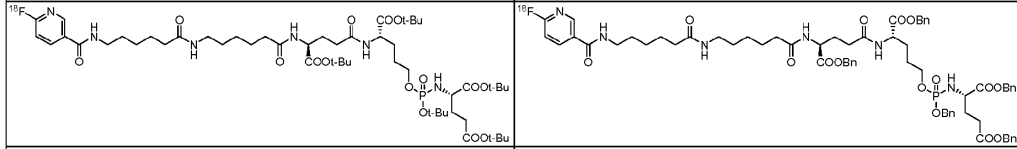
5



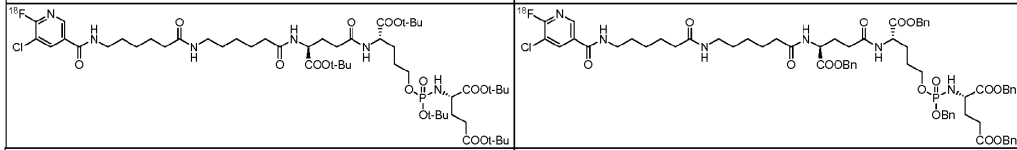
10



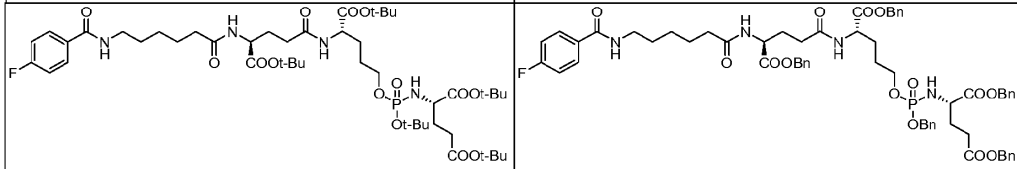
15



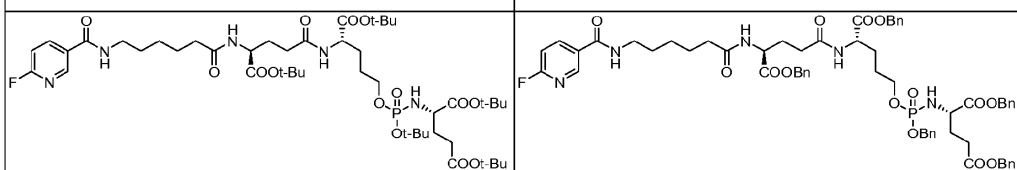
20



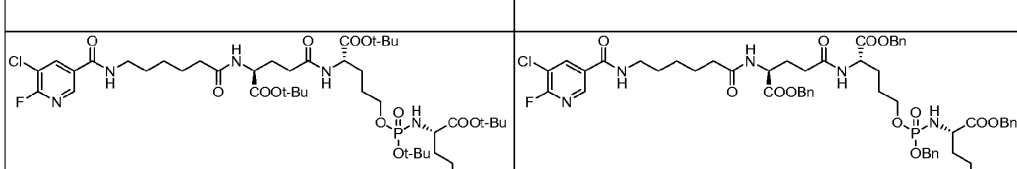
25



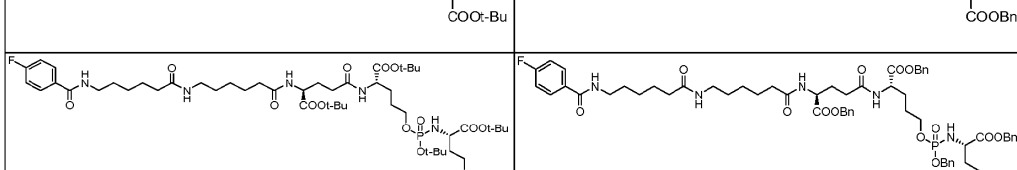
30



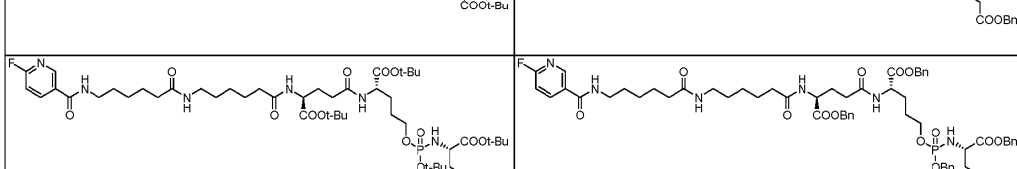
35



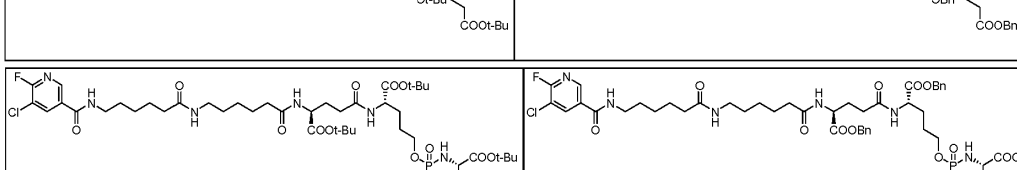
40



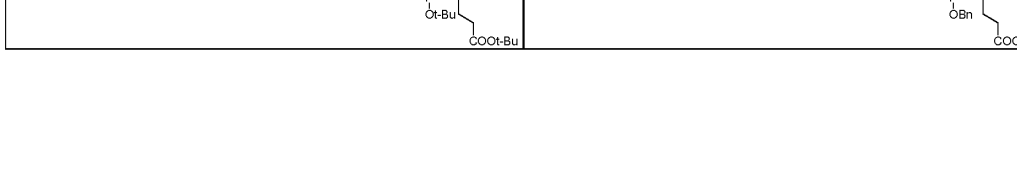
45



50



55



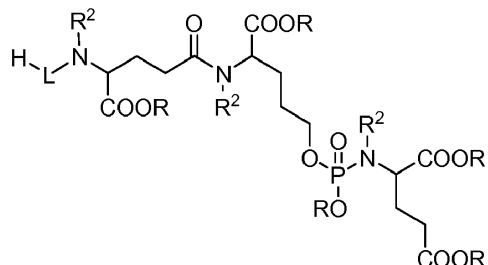
60

65

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

10. Una composición que comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, junto con un portador, excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptables.

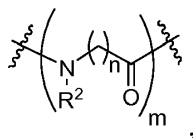
11. Un compuesto de fórmula (II):



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

L es un enlazador que comprende un resto de la fórmula $\text{-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{-(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_y\text{-C(O)-}$ o un grupo de la fórmula



en donde

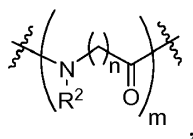
y es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12;

m es 1, 2, 3 o 4;

cada n es independientemente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12;

cada R² es independientemente hidrógeno o C₁-C₆ alquilo; y

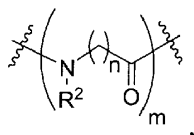
cada R es independientemente hidrógeno o un grupo protector seleccionado del grupo que consiste en alquilo, alqueno, haloalquilo, bencilo, trifenilmetilo (tritilo), difenilmetilo, o-nitrobencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, p-bromobencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo (PMB), 2,6-dimetoxibencilo, 4-(metilsulfinil)bencilo, 4-sulfobencilo, 4-azidometoxibencilo y piperonilo, preferentemente seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, *tert*-butilo, alilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, bencilo, trifenilmetilo (tritilo), difenilmetilo, o-nitrobencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, p-bromobencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo (PMB), 2,6-dimetoxibencilo, 4-(metilsulfinil)bencilo, 4-sulfobencilo, 4-azidometoxibencilo y piperonilo; siempre que cuando L sea un grupo de la fórmula



$m \cdot (n+2)$ es mayor o igual a 3 y menor o igual a 21.

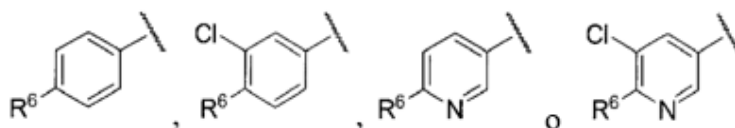
12. El compuesto de conformidad con la reivindicación 11 que es:

cada n es independientemente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12;
 R^3 es fenilo o piridilo; en donde el fenilo o piridilo se sustituye con un grupo saliente y opcionalmente se sustituye con un segundo grupo seleccionado de halógeno, ciano y nitro;
 cada R^2 es independientemente hidrógeno o C_1 - C_6 alquilo; y
 cada R es independientemente hidrógeno o un grupo protector seleccionado del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, haloalquilo, bencilo, trifenilmetilo (tritilo), difenilmetilo, o-nitrobencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, p-bromobencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo (PMB), 2,6-dimetoxibencilo, 4-(metilsulfinil)bencilo, 4-sulfobencilo, 4-azidometoxibencilo y piperonilo, preferentemente seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, alilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, bencilo, trifenilmetilo (tritilo), difenilmetilo, o-nitrobencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, p-bromobencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo (PMB), 2,6-dimetoxibencilo, 4-(metilsulfinil)bencilo, 4-sulfobencilo, 4-azidometoxibencilo y piperonilo;
 siempre que cuando L sea un grupo de la fórmula



$m \cdot (n+2)$ es mayor o igual a 3 y menor o igual a 21.

14. El compuesto de conformidad con la reivindicación 13, en donde R^3 es



en donde R^6 es un grupo saliente.

15. El compuesto de conformidad con la reivindicación 13 o 14, en donde el grupo saliente es nitro, trimetilestanilo, benzotriazol-1-iloxi, halógeno, C_1 - C_{10} alquilsulfonato, C_1 - C_{10} haloalquilsulfonato, nonaflato, fenilsulfonato en donde el fenilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son cada uno independientemente halógeno o C_1 - C_4 alquilo, o una sal de amonio de la fórmula $-[N(R^x)(R^y)(R^z)]^+[X]$; en donde R^x , R^y y R^z son independientemente hidrógeno o alquilo, y X es la base conjugada de un ácido fuerte, preferentemente el grupo saliente es halógeno o trialquilamonio.

FIG. 1
CTT1054, pH 6, 0-8 h (³¹P NMR)

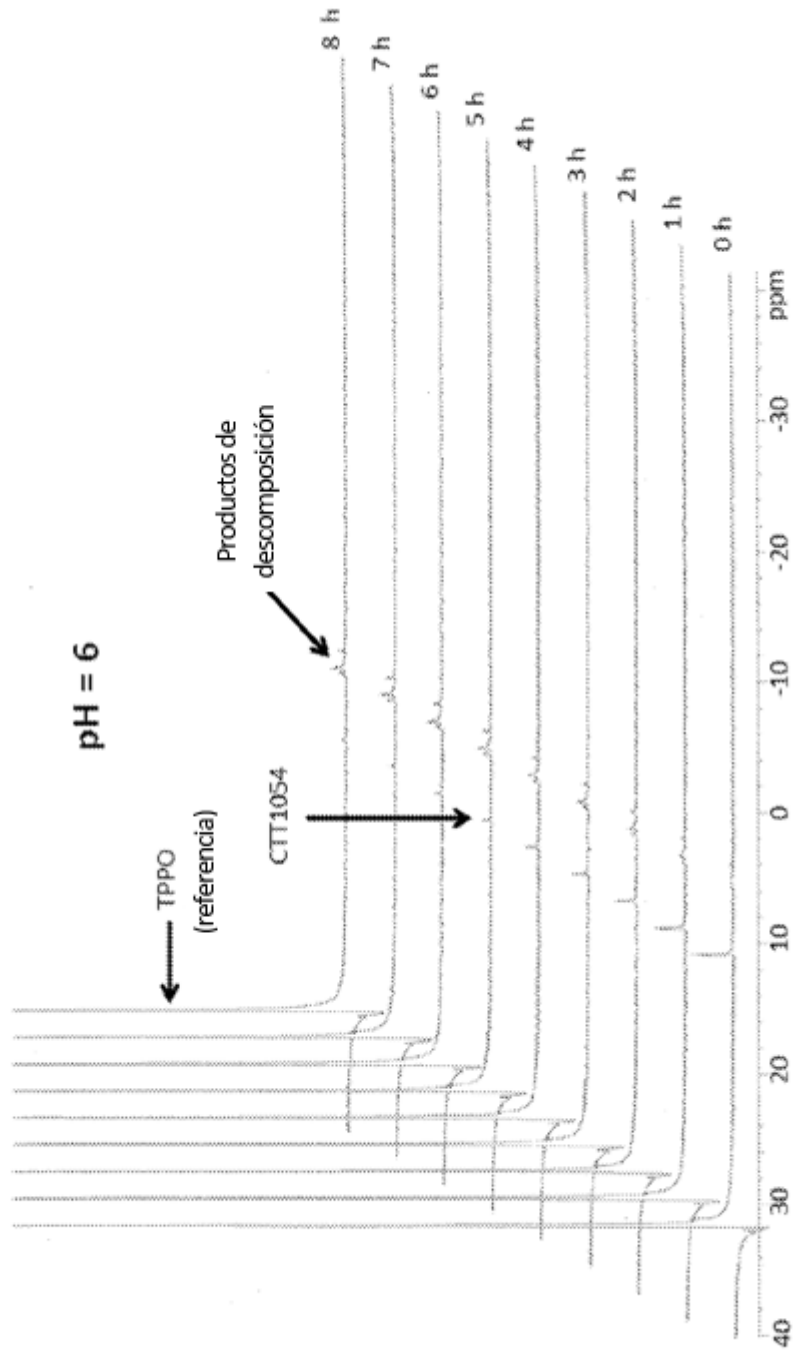


FIG. 2
CTT1297, pH 6, 0-8 h (³¹P NMR)

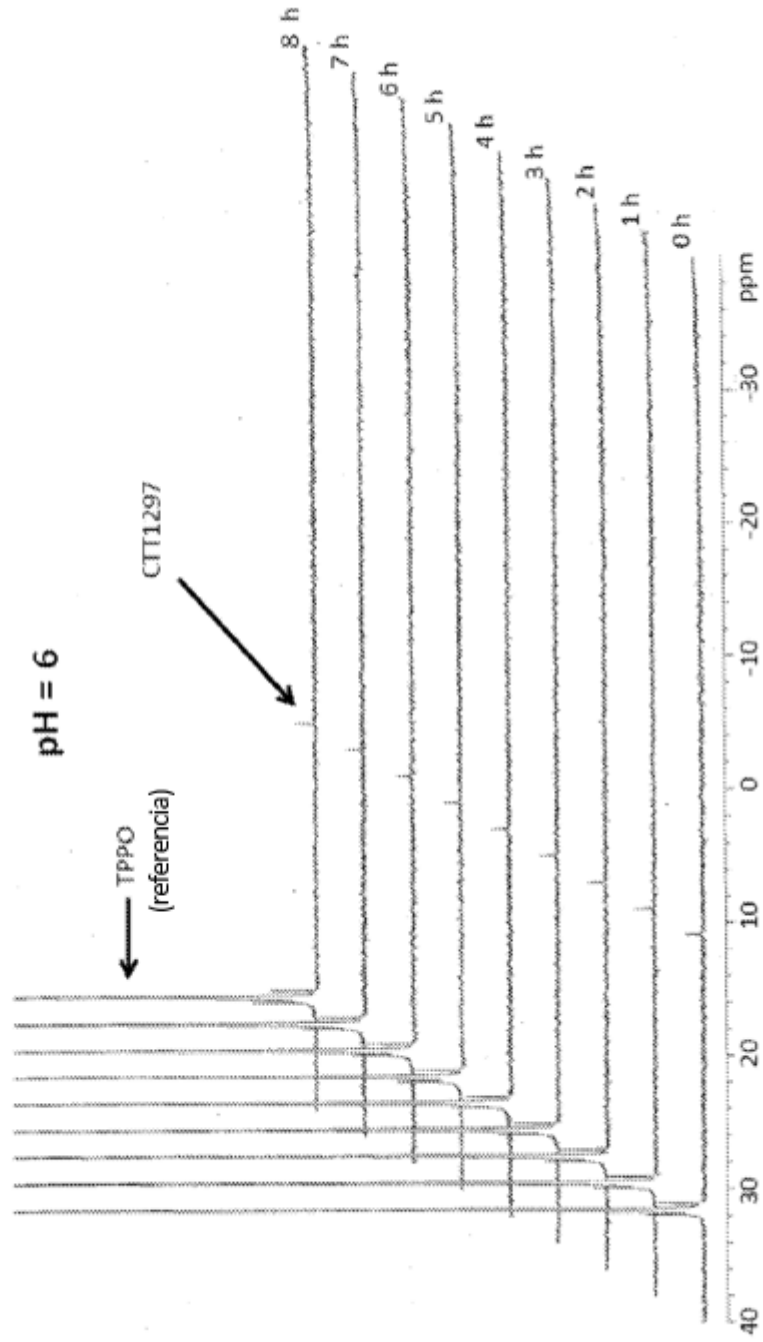


FIG. 3
CTT1297, pH 5, 0-8 h (^{31}P NMR)

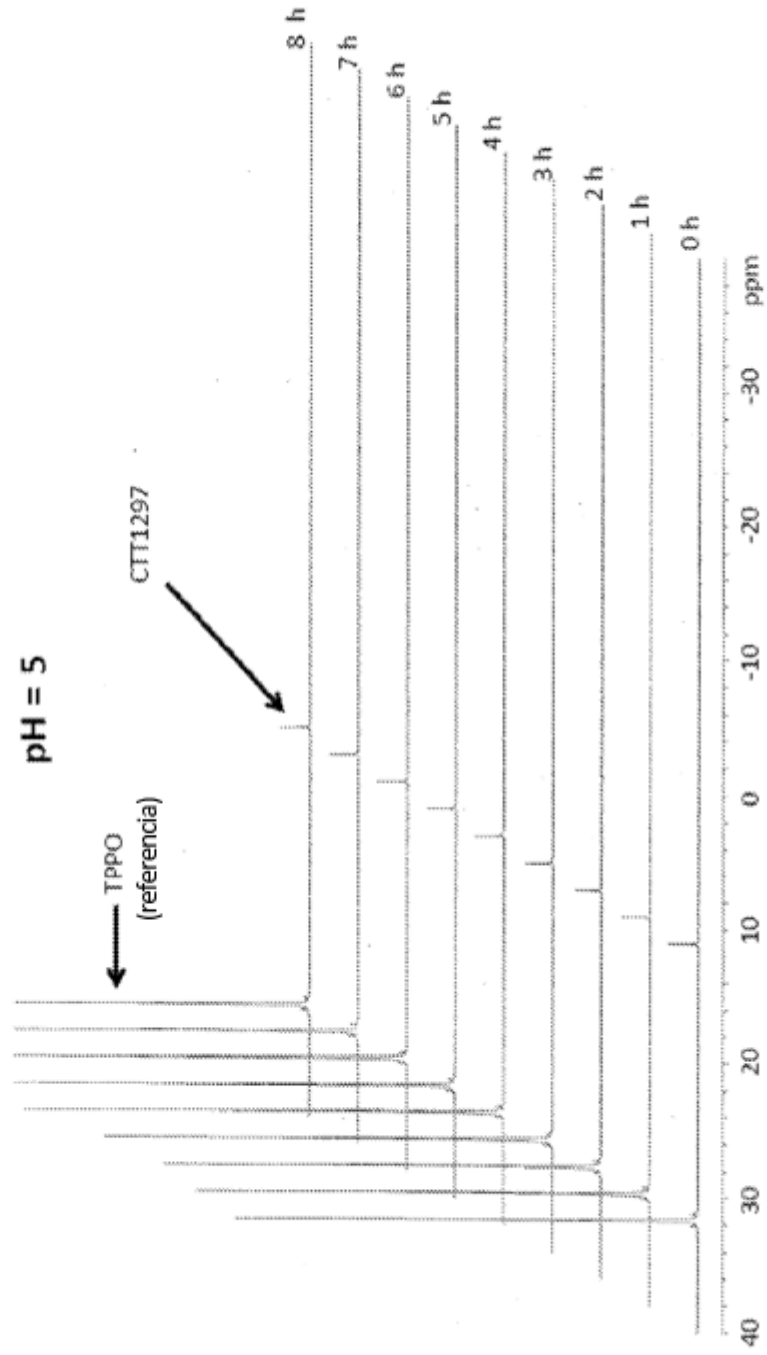


FIG.4
CTT1297, pH 4, 0-8 h (^{31}P NMR)

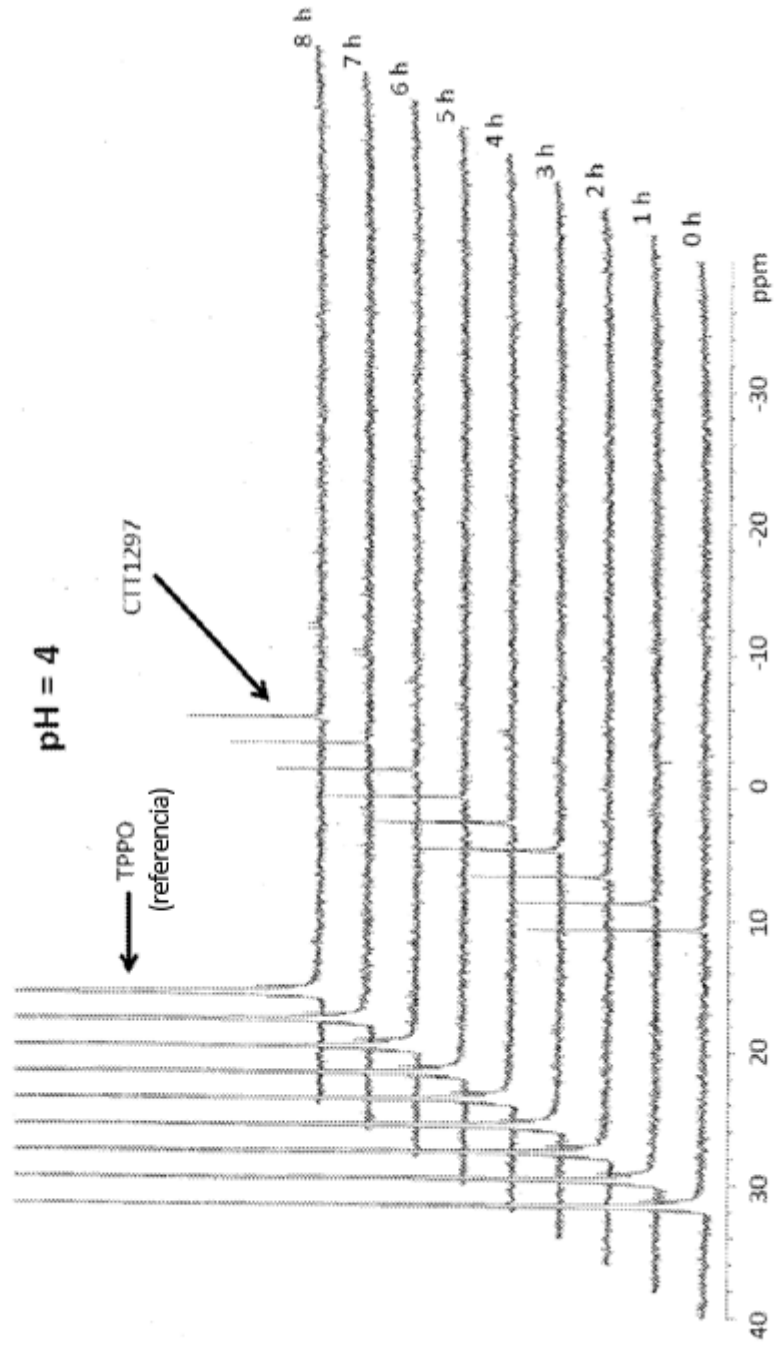


FIG. 5
CTT1297, pH 3, 0-8 h (³¹P NMR)

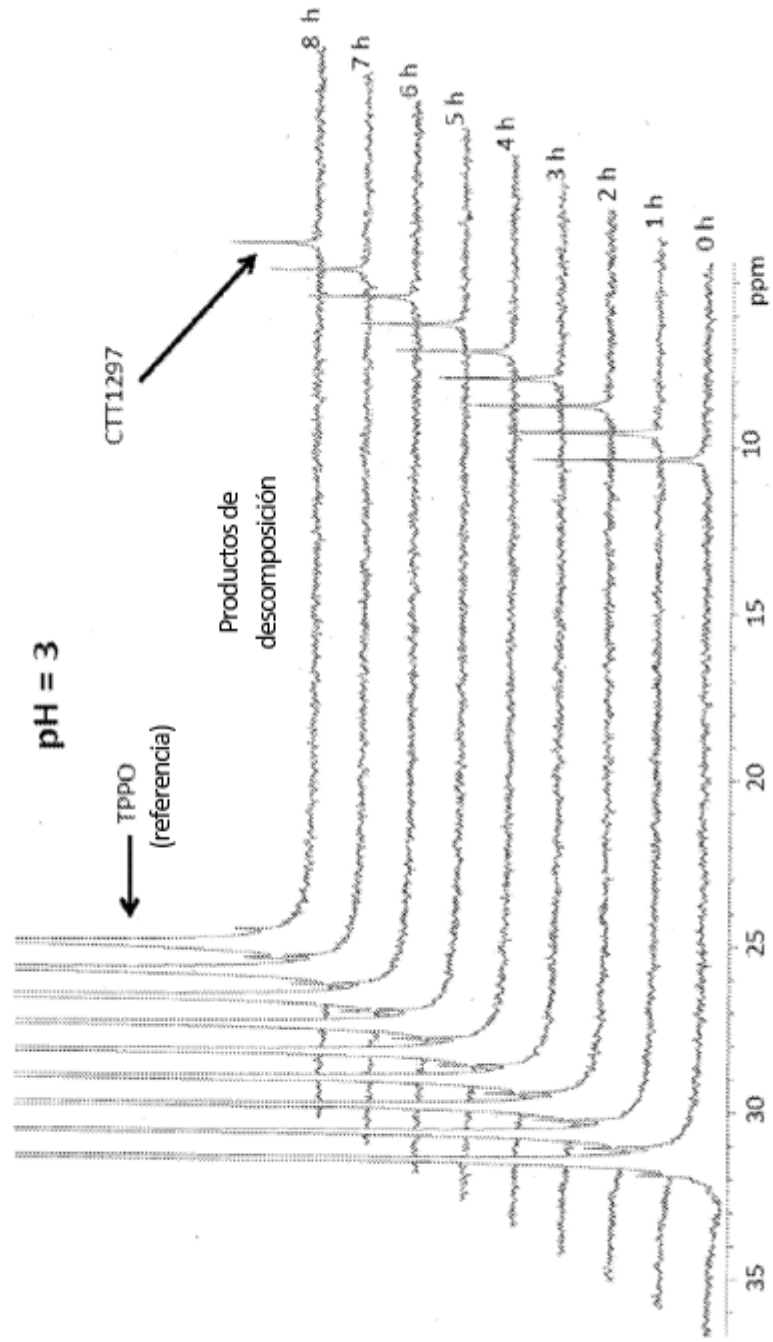


FIG. 6
CTT1297, pH 2, 0-8 h (^{31}P NMR)

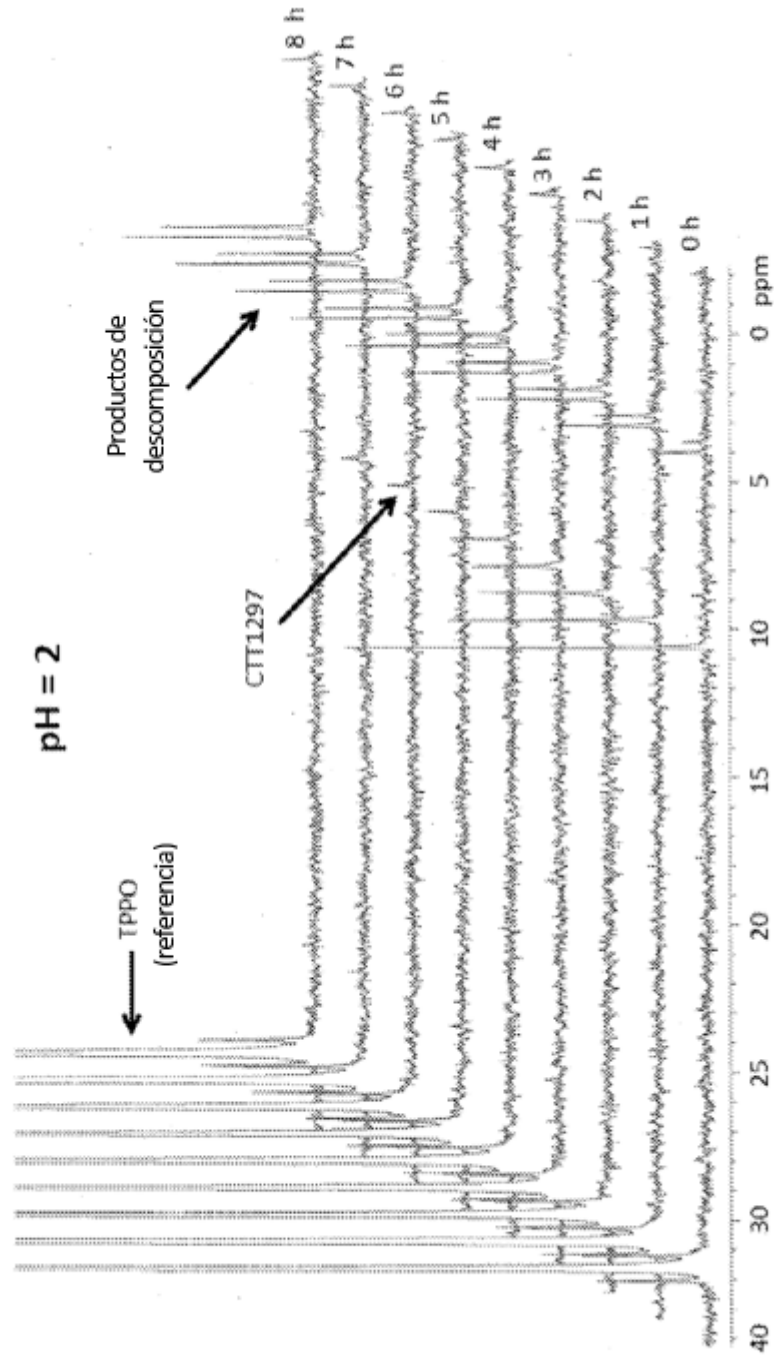


FIG. 7
CTT1000, pH 4.5, 0-8 h (³¹P NMR)

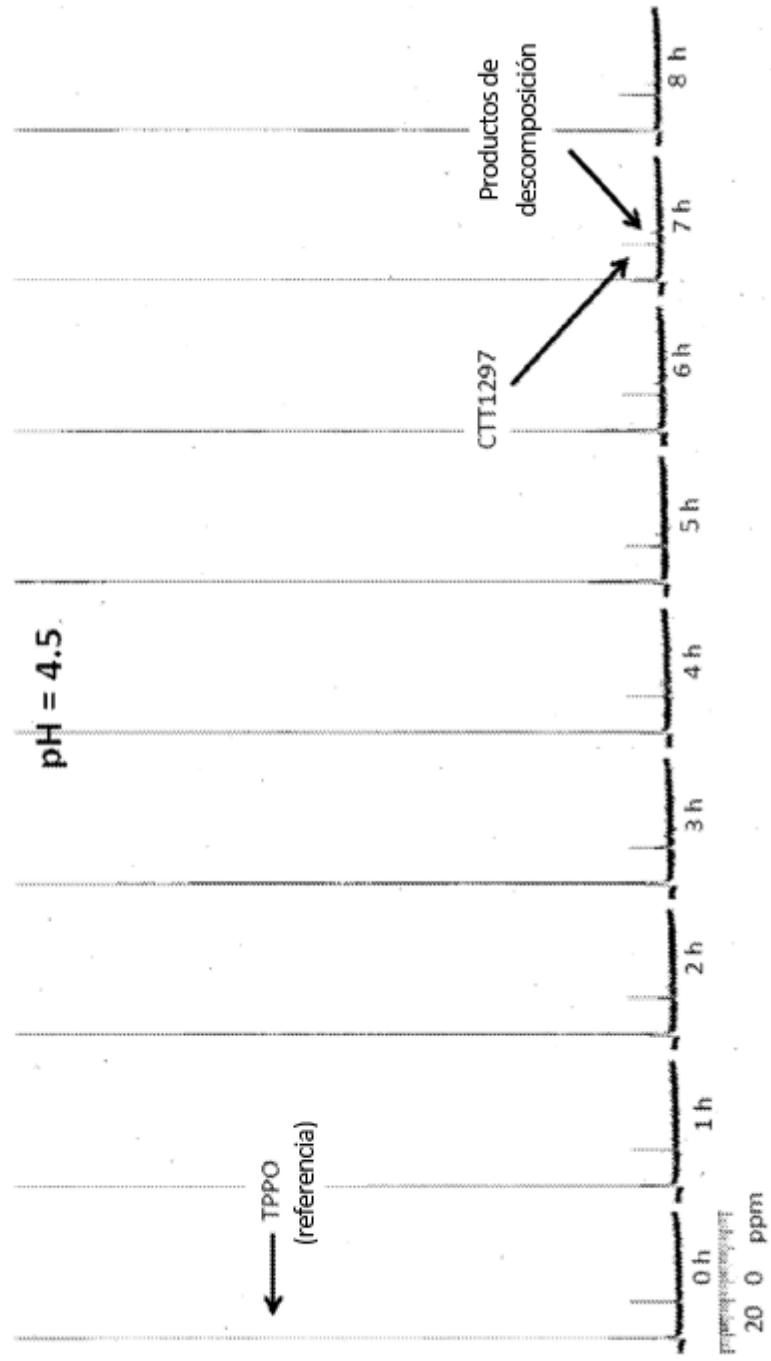


FIG.8

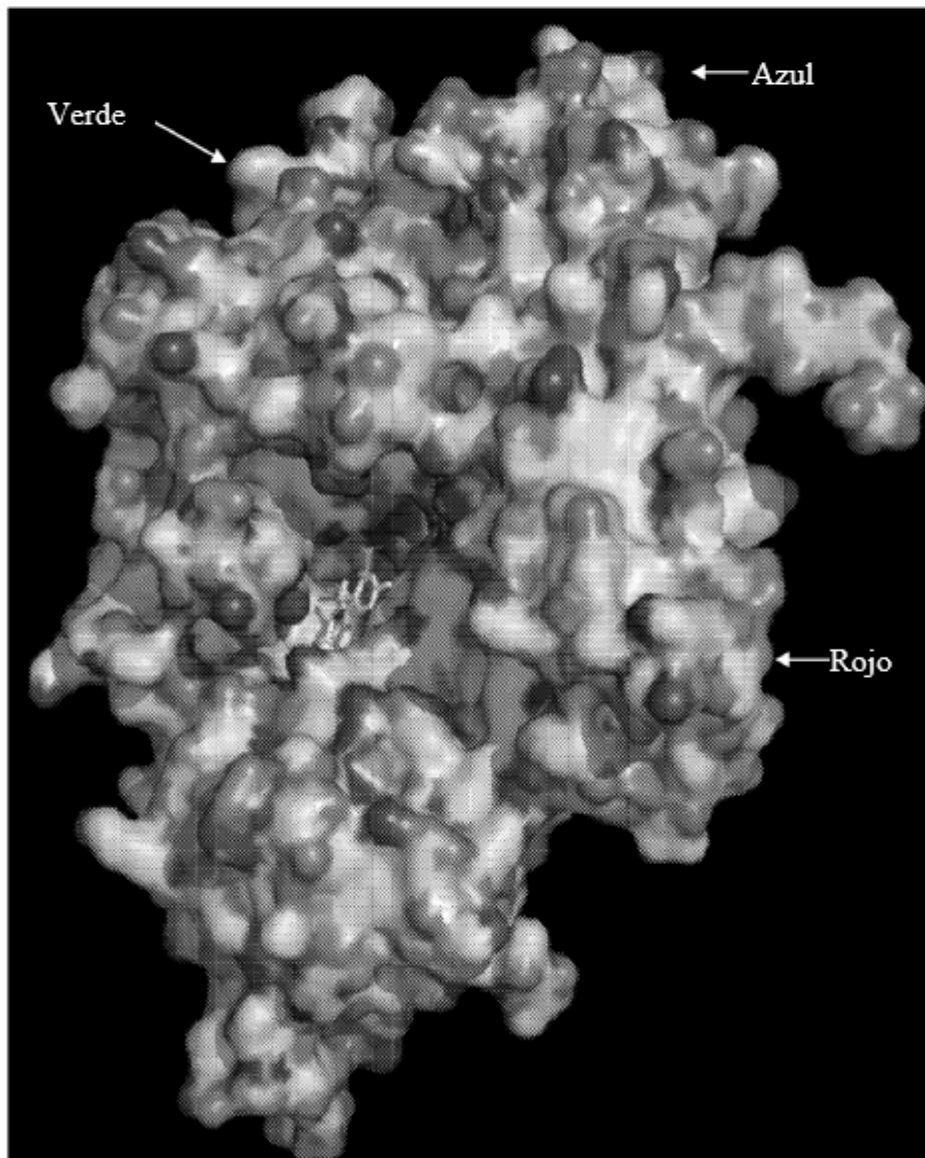
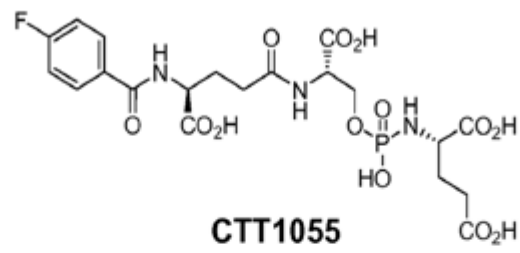


FIG. 9

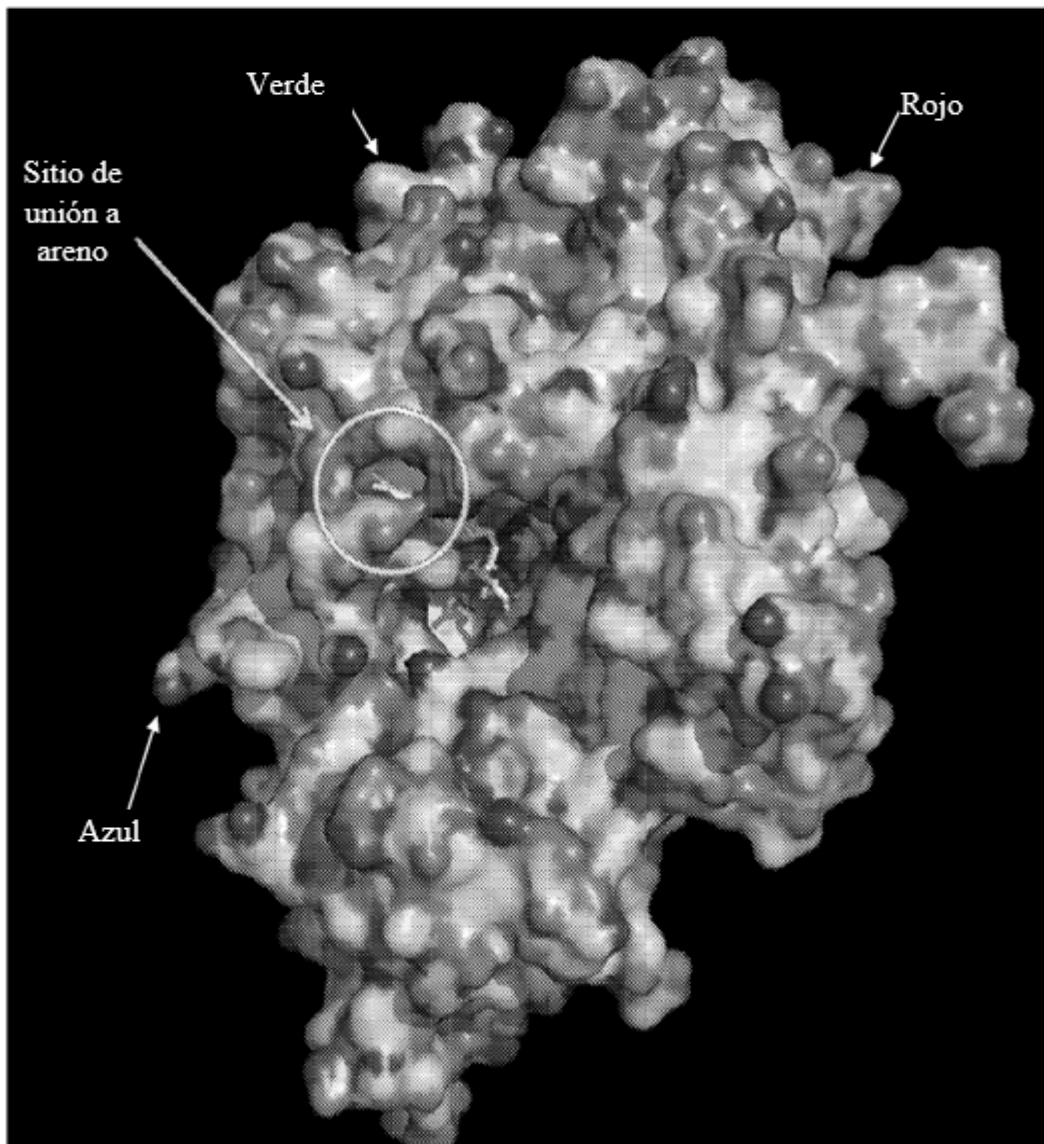
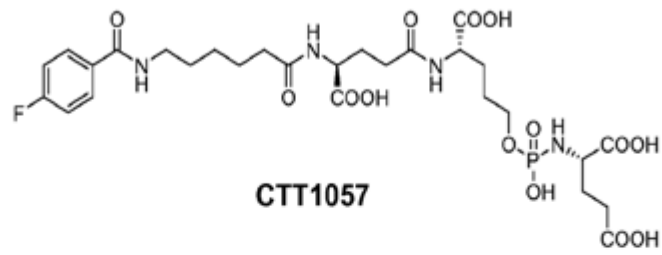
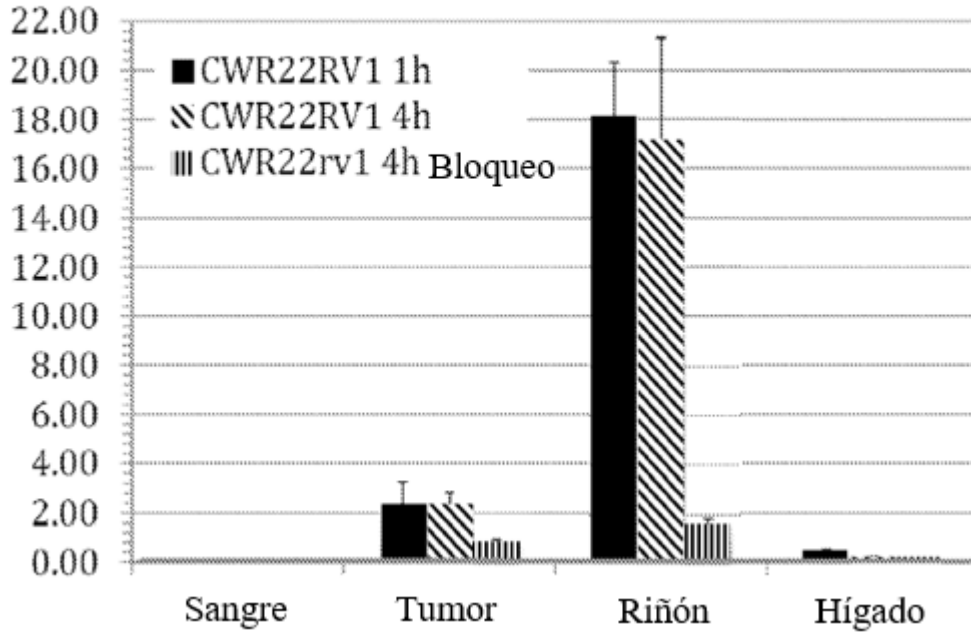


FIG. 10

A)



B)

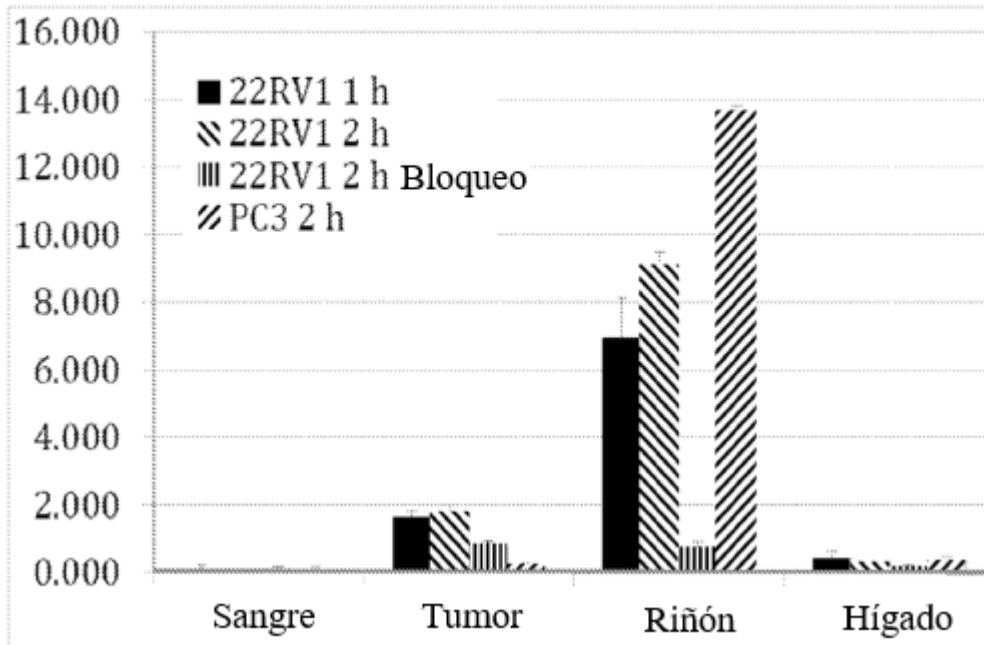


FIG. 11

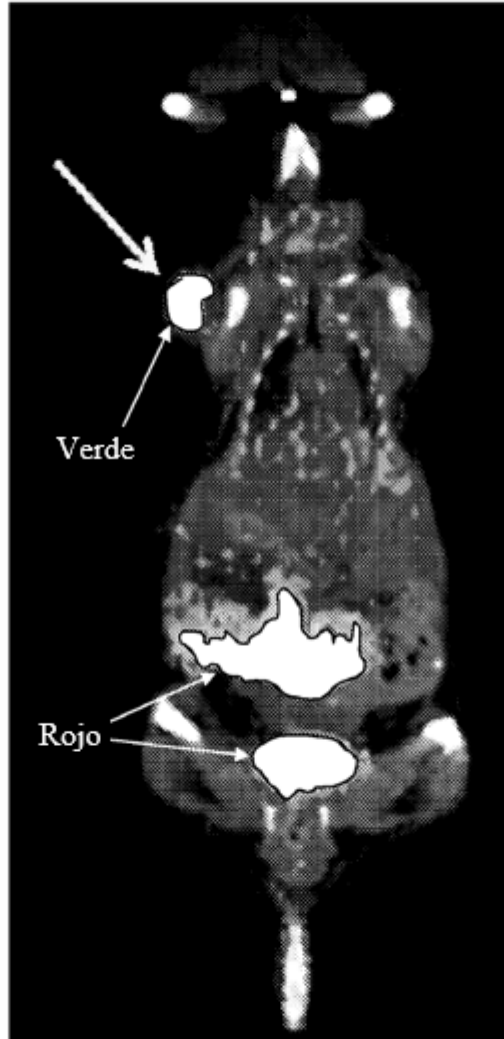


FIG. 12

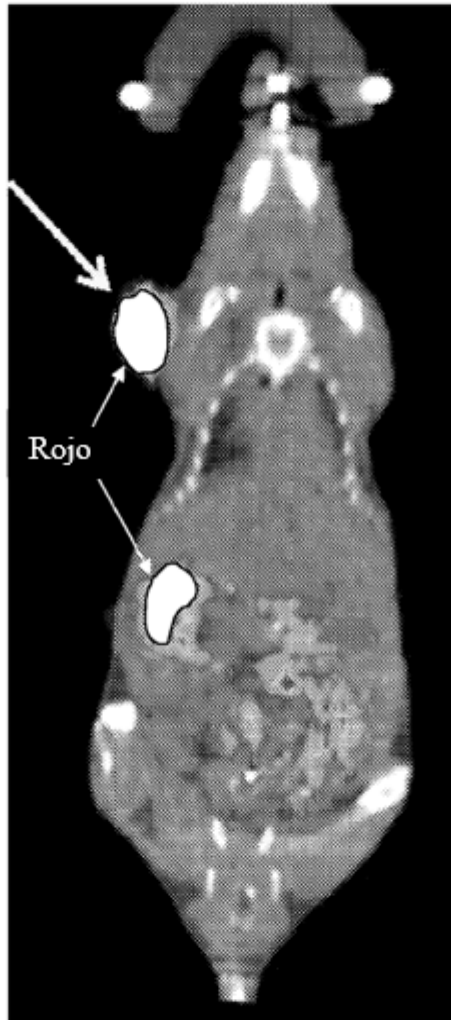


FIG. 13

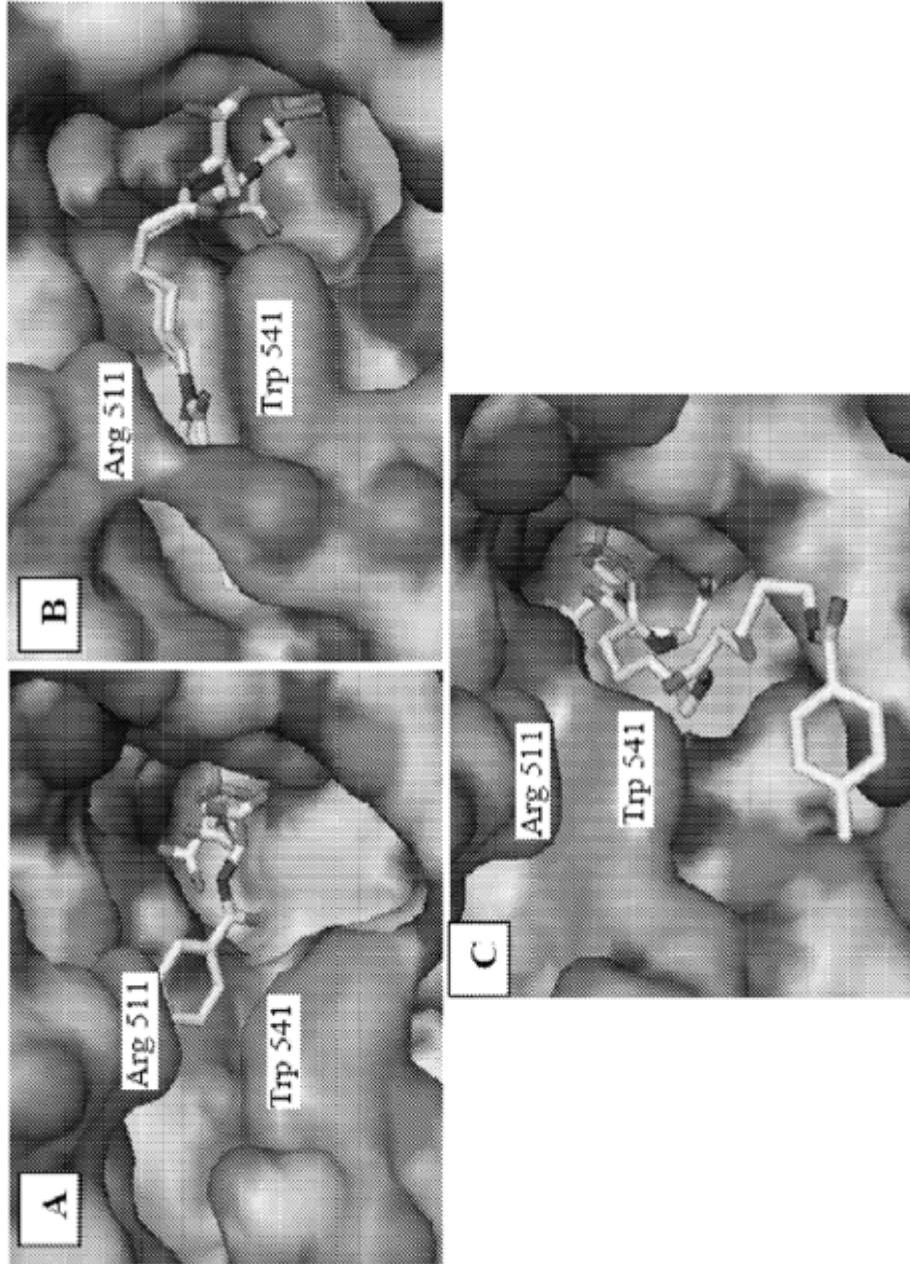


FIG. 14

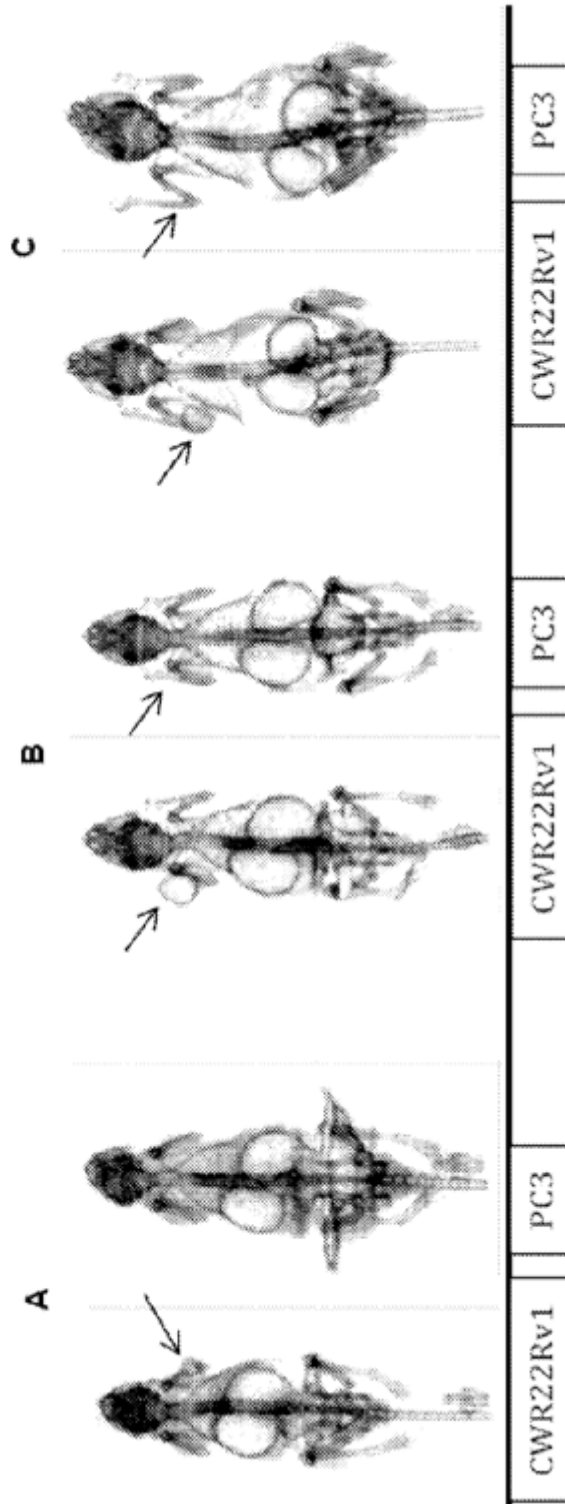


FIG. 15

