

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 795 923**

51 Int. Cl.:

C07D 231/14 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61K 51/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.12.2013 PCT/EP2013/003700**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.06.2014 WO14086499**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2013 E 13814827 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2020 EP 2928870**

54 Título: **Ligandos de receptores de neurotensina**

30 Prioridad:

07.12.2012 EP 12008208

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

25.11.2020

73 Titular/es:

**3B PHARMACEUTICALS GMBH (100.0%)
Magnusstrasse 11
12489 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

**OSTERKAMP, FRANK;
SMERLING, CHRISTIANE;
REINEKE, ULRICH;
HAASE, CHRISTIAN y
UNGEWISS, JAN**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 795 923 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

Ligandos de receptores de neurotensina

La presente invención se refiere a un compuesto químico; un compuesto de unión al receptor 1 de neurotensina para uso en un método para el diagnóstico de una enfermedad; un compuesto de unión al receptor 1 de neurotensina para uso en un método para el tratamiento de una enfermedad; un compuesto de unión al receptor 1 de neurotensina para uso en un método para la identificación de un sujeto, en donde el sujeto es probable que responda o probable que no responda a un tratamiento de una enfermedad; un compuesto de unión al receptor 1 de neurotensina para uso en un método para la estratificación de un grupo de sujetos en sujetos que probablemente respondan a un tratamiento de una enfermedad y en sujetos que probablemente no respondan a un tratamiento de una enfermedad; una composición, preferiblemente una composición farmacéutica que comprende el compuesto químico; y un kit que comprende el compuesto químico.

La neurotensina (NT) es un neuropéptido de 13 aminoácidos (piroGlu¹-Leu²-Tyr³-Glu⁴-Asn⁵-Lys⁶-Pro⁷-Arg⁸-Arg⁹-Pro¹⁰-Tyr¹¹-Ile¹²-Leu¹³-OH) (SEQ ID NO: 1) que está implicado en la regulación de la hormona luteinizante y la liberación de prolactina y tiene una interacción significativa con el sistema dopaminérgico. La neurotensina se aisló primeramente de extractos de hipotálamo bovino basándose en su capacidad para causar una vasodilatación visible en las regiones cutáneas expuestas de ratas anestesiadas (Carraway et al., *J. Biol. Chem.*, 1973, 248, 6854-6861).

La neurotensina está distribuida por todo el sistema nervioso central, con los niveles más altos en el hipotálamo, la amígdala y el núcleo accumbens. Induce una variedad de efectos, que incluyen analgesia, hipotermia y aumento de la actividad locomotriz. También está implicada en la regulación de las vías de dopamina. En la periferia, la neurotensina se encuentra en las células endocrinas del intestino delgado, donde conduce a la secreción y la contracción de la musculatura lisa (Friry et al., *Biochem. Biophys Res. Commun.*, 2002, 290, 1161-1168).

La neurotensina es unida por receptores de neurotensina. Se conocen tres receptores de neurotensina, a saber, el receptor 1 de neurotensina, también denominado NTR1, el receptor 2 de neurotensina, también denominado NTR2, y el receptor 3 de neurotensina, también denominado NTR3. Estos receptores de neurotensina son receptores transmembranales que se unen al neurotransmisor neurotensina (Vincent et al., *Trends Pharmacol. Sci.*, 1999, 20, 302-309; Pelaprat, *Peptides*, 2006, 27, 2476-2487). NTR1 y NTR2, que son codificados por los genes NTSR1 y NTSR2, contienen siete hélices transmembranales y están acoplados a la proteína G. NTR3 tiene un solo dominio transmembranal y es codificado por el gen SORT1.

El receptor 1 de neurotensina (NTR1) fue clonado en 1990 a partir de cerebro de rata y se encontró que actuaba como un receptor insensible a levocabastina de alta afinidad para neurotensina (Tanaka et al., *Neuron*, 1990, 4, 847-854). La afinidad de la neurotensina por el receptor podría ser disminuida tanto por los iones de sodio como por el trifosfato de guanosina (GTP) (Vincent et al., *Trends Pharmacol. Sci.*, 1999, 20, 302-309). NTR1 se expresa predominantemente en el sistema nervioso central y el intestino (musculatura lisa, mucosa y células nerviosas). En el sistema nervioso central, se ha encontrado su expresión en la banda diagonal de Broca, núcleo septal medial, núcleo basal magnocelular, núcleo supraquiasmático, zona supramamilar, sustancia negra y zona tegmental ventral. El receptor también se expresa en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal de la médula espinal. La respuesta predominante por activación del receptor por la neurotensina es la activación de la fosfolipasa C, lo que provoca un aumento en los niveles de calcio intracelular. El receptor puede estimular también la formación de cAMP, la activación de MAP-quinasa y la inducción de genes relacionados con el crecimiento, tal como krox-24 (Vincent et al., *Trends Pharmacol. Sci.*, 1999, 20, 302-309).

El receptor 2 de neurotensina (NTR2) es una proteína que en seres humanos está codificada por el gen NTSR2 (Vincent et al., *Trends Pharmacol. Sci.*, 1999, 20, 302-309; Mazella et al., *J. Neurosci.*, 1996, 16, 5613-5620; Ramez et al., *J. Invest. Dermatol.*, 2001, 117, 687-693). La proteína codificada por este gen pertenece a la familia de receptores acoplados a la proteína G que activa un segundo sistema mensajero de fosfatidilinositol-calcio. Los estudios de unión y farmacológicos demuestran que este receptor se une a la neurotensina, así como a otros varios ligandos ya descritos para NTR1. Sin embargo, a diferencia de NTR1, NTR2 reconoce, con alta afinidad, la levocabastina, un antagonista del receptor H1 de histamina que ha demostrado previamente que compite con la neurotensina por los sitios de unión de baja afinidad en el sistema nervioso central. Estas actividades sugieren que este receptor puede ser de importancia fisiológica y que puede existir un agonista natural para el receptor.

El receptor 3 de neurotensina (NTR3) es un receptor no acoplado a la proteína G. El cDNA codifica una proteína de 833 aminoácidos, 100% idéntica a la gp95/sortilina recientemente clonada y luego denominada NTR3/gp95/sortilina (Mazella, *Cell Signal.*, 2001, 13, 1-6; Vincent et al., *Trends Pharmacol. Sci.*, 1999, 20, 302-309). NTR3 es una proteína clasificadora implicada en el tráfico celular y la señalización de neuropéptidos. Las funciones fisiológicas y celulares de sortilina/NTR3 son supuestas en muchos aspectos y aún están en discusión.

Además del sistema nervioso central, NTR1 se expresa altamente en un cuerpo de mamífero y un cuerpo humano en particular en varias células neoplásicas en diversas indicaciones tumorales, mientras que no existe o es baja la expresión de NTR1 en la mayoría de los otros tejidos de mamífero y el cuerpo humano. Solo para el colon se describe la expresión débil o moderada en condiciones fisiológicas.

ES 2 795 923 T3

La siguiente tabla resume la expresión de NTR1 como se ha descrito en la técnica anterior indicando el tejido, el grado de expresión, el método de detección y las referencias respectivas.

Tejido	Expresión	Referencia del método de detección
Sistema nervioso central (por ejemplo, sustancia negra, núcleo supraquiasmático)	+++	Autoradiography, inmunohistochemistry, <i>in situ</i> hibridation, e.g. Boudin et al., J. Comp. Neurol., 1996, 373, 76-89 (y sus referencias)
Colon (mucosa, normal)	+/-	<i>In situ</i> hibridation Gui et al., Peptides, 2008, 29, 1609-15
Colon (musculatura lisa, normal)	+ /+++	Autoradiography Rettenbacher et al., Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 2001, 364, 291-304
Adenocarcinoma pancreático ductal	+++	Autoradiography, RT-PCR inmunohistochemistry, cell line studies Reubi et al., Gut, 1998, 42, 546-50; Ehlers et al., Ann. Surg., 2000, 231, 838-48; Iwase et al., Cancer, 1997, 79, 1787-1793; Wang et al., Neuropeptides, 2011, 45, 151-156; Wang et al., Clin. Cancer Res., 2000, 6, 566-571
Cáncer de pulmón de células pequeñas	++	Autoradiography, cell line studies Reubi et al., Int. J. Cancer, 1999, 82, 213-218; Moody et al., Peptides, 2001, 22, 109-115.
Cáncer de próstata	++	RT-PCR (xenografts), functional studies, Taylor et al., Prostate, 2012, 72, 523-32; Amorino et al., Oncogene, 2007, 26, 745-756; Valerie et al., Cancer Res., 2011, 71, 6817-6826; Swift et al., Cancer Res., 2010, 70, 347-356; Almeida et al., Peptides, 2010, 31, 242-247
Carcinoma colorrectal	++ /+++	RT-PCR, <i>in situ</i> hybridation, inmunohistochemistry, mouse model, cell line studies Chao et al., J. Surg. Res., 2005, 129, 313-321; Gui et al., Peptides, 2008, 29, 1609-1615; Bossard et al., Peptides, 2007, 28, 2030-2035; Bugni et al., Int. J. Cancer, 2012, 130, 1798-1805; Haase et al., Anticancer Res., 2006, 26, 3527-3533; Martin et al., Gastroenterology, 2002, 123, 1135-1143
Cáncer de mama	+	Inmunohistochemistry Souza et al., Cancer Res., 2006, 66, 6243-6249; Dupouy et al., PLoS One, 2009, 4, e4223
Meningioma	+++	Autoradiography Reubi et al., Int. J. Cancer, 1999, 82, 213-218
Sarcoma de Ewing	+++	Autoradiography Reubi et al., Int. J. Cancer, 1999, 82, 213-218
Mesotelioma pleural	++	Inmunohistochemistry Alifano et al., Biochimie, 2010, 92, 164-170
Cáncer de cabeza y cuello	+	Functional study Shimizu et al., Int. J. Cancer, 2008, 123, 1816-1823
Cáncer de pulmón	++	Inmunohistochemistry, cell line studies, RT-PCR Alifano et al., Clin. Cancer Res., 2010, 16, 4401-4410; Moody et al., Panminerva Med., 2006, 48, 19-26; Ocejo-Garcia et al., Lung Cancer, 2001, 33, 1-9
Tumores del estroma gastrointestinal	++	Gromova et al., PLoS One, 2011, 6, e14710
Leiomioma uterino	++	Inmunohistochemistry, RT-PCR Rodríguez et al., Biol. Reprod., 2010, 83, 641-647; Rodríguez et al., Int. J. Gynecol Pathol, 2011, 30, 354-363
Linfoma cutáneo de linfocitos T	++	Flow cytometry Ramez et al., J. Invest. Dermatol, 2001, 117, 687-693
expresión: +/- dispersa o heterogénea; + débil; ++ moderada; +++ fuerte		

Estas indicaciones de tumores que expresan NTR1 incluyen, aunque sin limitación, adenocarcinoma pancreático ductal, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de mama, meningioma, sarcoma de Ewing, mesotelioma pleural, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón de células no pequeñas, tumores gastrointestinales estromales, leiomioma uterino y linfoma cutáneo de linfocitos T. Un grupo preferido de indicaciones tumorales que expresan NTR1 es adenocarcinoma pancreático ductal, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de mama, meningioma y sarcoma de Ewing.

Debido a esta expresión selectiva de NTR1, dicho NTR1 se considera una diana adecuada para fármacos y agentes de diagnóstico. Los agonistas y antagonistas que se unen a NTR1 han sido descritos en la técnica anterior. Una clase de tales agonistas de NTR1 son los péptidos que se unen a NTR1.

La mayoría de estos péptidos agonistas son derivados de neurotensina, sus ocho aminoácidos C-terminales Lys⁶-Pro⁷-Arg⁸-Arg⁹-Pro¹⁰-Tyr¹¹-Ile¹²-Leu¹³ (NT6-13) (SEQ ID NO: 2) o sus seis aminoácidos C-terminales Arg⁸-Arg⁹-Pro¹⁰-Tyr¹¹-Ile¹²-Leu¹³ (NT8-13) (SEQ ID NO: 3). Las modificaciones incluyen, por ejemplo, N-metilaciones, enlaces de amida reducidos, β-Ala o D-Lys en la posición 7, Gly (PipAm) en la posición 8, Dab o Phe (4-Gu) en la posición 9, Dmt en la posición 11, Tle o tBuGly en la posición 12, D-Leu o Cha en la posición 13, así como sus combinaciones. La patente US 4439359 describe análogos octapeptídicos cíclicos de neurotensina. La patente US 4425269 describe análogos metabólicamente protegidos de neurotensina. La solicitud de patente WO 1999/052539 describe análogos de neurotensina con el nuevo aminoácido no natural Neo-triptófano. La solicitud de patente WO 2000/078796 describe derivados de neurotensina marcados, algunos de ellos con resistencia mejorada a la degradación enzimática. La solicitud de patente WO 1995/022341 describe compuestos peptídicos marcados. La solicitud de patente US 2010/0256055 describe conjugados de neurotensina o análogos de neurotensina y sus usos. La patente US 4110321 describe un tridecapéptido sintético [Gln⁴]-neurotensina que tiene actividad hormonal. La solicitud de patente WO 2011/006985 describe análogos de neurotensina para el radioisótopo dirigidos a tumores positivos a los receptores de neurotensina. Los documentos EP 0606804, WO 1996/031531, WO 1997/004311 y WO 1998/001472 describen marcadores para el receptor de neurotensina, incluyendo marcadores fluorescentes. La patente US 5407916 describe compuestos miméticos de neurotensina como agentes del sistema nervioso central. Estos péptidos, así como los ligandos adicionales de NTR1, a saber, neuromedina N y xenina, se pueden usar con fines de obtención de imágenes y con fines terapéuticos. Típicamente, el agonista lleva un efector terapéutica o diagnósticamente activo, tal como un marcador de metal quelado y más específicamente un radiomarcador quelado adecuado para terapia y diagnóstico, respectivamente. El agonista que lleva el efector se une al receptor y, al unirse al receptor, el agonista que lleva el efector es internalizado por el receptor y el agonista que lleva el efector queda así atrapado en la célula diana. Un experto en la técnica entenderá que tal atrapamiento del agonista que lleva el efector puede acompañar a la liberación del efector desde el agonista. Además, tras dicho atrapamiento, el efector y/o el agonista pueden ser sometidos a conversión metabólica. Dicha conversión metabólica puede ocurrir a través del metabolismo y las actividades enzimáticas en particular del organismo al que se ha administrado el agonista que lleva el efector y más específicamente el metabolismo de la célula y el tejido, respectivamente, en los que se ha internalizado el agonista que lleva el efector.

La utilidad potencial de los agonistas peptídicos específicos del receptor de neurotensina marcados con metales para la formación de imágenes de gammagrafía o SPECT o PET y radioterapia está ilustrada por el análogo de neurotensina (NT) marcado con ^{99m}Tc NT-XI (Buchegger et al., J. Nucl. Med., 2003, 44, 1649-1654) o el análogo de neurotensina (NT) marcado con ^{99m}Tc, ^{99m}Tc-demotensina VI (Gabriel et al., Cancer Biother. Radiopharm., 2011, 26, 557-563).

Los ligandos específicos del receptor de neurotensina marcado con metales también se han utilizado para la obtención de imágenes preclínicas de tumores, por ejemplo, de tumores de xenoinjerto HT29 que expresan NTR1 usando ^{99m}Tc-NTXIX (Garcia-Garayoa et al., Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 2009, 36, 37-47). Dichos ligandos específicos de los receptores de neurotensina son análogos de NT (8-13) (Garcia-Garayoa et al., Nucl. Med. Biol., 2001, 28, 75-84; Garcia-Garayoa et al., J. Nucl. Med., 2002, 43, 374-383; Garcia-Garayoa et al., Nucl. Med. Biol., 2006, 33, 495-503; Garcia-Garayoa et al., Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 2009, 36, 37-47; Bergmann et al., Nucl. Med. Biol., 2002, 29, 61-72; Bruehlmeier et al., Nucl. Med. Biol., 2002, 29, 321-327; Blauenstein et al., Cancer Biother. Radiopharm., 2004, 19, 181-188; Maes et al., J. Med. Chem., 2006, 49, 1833-1836), demotensinas (Nock et al., J. Med. Chem., 2006, 49, 4767-4776; Maina et al., Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 2007, 34, 1804-1814), análogos de NT (6-13) (Alshoukr et al., Bioconjug. Chem., 2009, 20, 1602-1610; Alshoukr et al., Bioconjug. Chem., 2011, 22, 1374-1385) y análogos de neurotensina desarrollados por Biosynthema (Achilefu et al., J. Med. Chem., 2003, 46, 3403-3411; de Visser et al., Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 2003, 30, 1134-1139; y Janssen et al., Cancer Biother. Radiopharm., 2007, 22, 374-381).

Se encontró que (la mayoría) de los péptidos derivados de neurotensina marcados con metales tenían una semivida en circulación muy corta debido al rápido aclaramiento renal que se observa frecuentemente para las moléculas peptídicas. En consecuencia, la acumulación en tumores es bastante limitada para dichas moléculas.

La solicitud de patente internacional WO 98/33531 describe métodos para la detección y localización de tumores humanos malignos usando neurotensina, agonistas de NTR peptídicos y antagonistas de NTR peptídicos, respectivamente. El apartado de ejemplos de la solicitud WO 98/33531 muestra el uso de neurotensina y sus fragmentos marcados con ¹²⁵I y no marcados que actúan como agonistas en la autorradiografía de receptores de

cortes criostáticos de muestras tumorales.

La descripción general que antecede de la técnica anterior que intenta proporcionar un compuesto que se pueda usar en el diagnóstico y/o la terapia de tumores que expresan NTR1, con lo que dicho diagnóstico y terapia hacen uso típicamente de una versión radiomarcada de dicho compuesto, ilustra las dificultades en el diseño de esta clase de compuestos que sean eficaces y, por lo tanto, adecuados para dicho fin de diagnóstico y terapéutico. Es imperativo que el compuesto tenga propiedades adecuadas farmacocinéticas y de focalización (direccionamiento a la diana) *in vivo*. Sin embargo, es bien sabido que la química de los radionúclidos y los enlaces asociados son cruciales, particularmente respecto a la unión al compuesto de un efector que proporciona la señal necesaria para el diagnóstico o que proporciona la actividad terapéuticamente eficaz. Dicho efector se puede unir al compuesto directamente o a través de un resto de conexión. En caso de que el efector sea un radiomarcador y el radiomarcador esté unido al compuesto por un resto de conexión, tal como por ejemplo un agente quelante, el marcaje de dicho resto de conexión y el agente quelante, respectivamente, es una etapa crucial adicional en la identificación de un compuesto adecuado (Fritzberg et al., J. Nucl. Med., 1992, 33, 394-397). Por lo tanto, el tipo de radionúclido, el tipo de compuesto que media la unión a la diana y el método utilizado para unirlos entre sí pueden tener efectos impredecibles sobre las propiedades de la versión radiomarcada del compuesto. Teóricamente, una alta afinidad del compuesto como tal, es decir, sin el radiomarcador, un resto de conexión y/o agente quelante, respectivamente, si los hay, para el receptor diana facilita la retención del compuesto y su versión radiomarcada, en particular en los tejidos que expresan el receptor diana. Sin embargo, es bien sabido que la afinidad y la especificidad del receptor del compuesto como tal, es decir, sin el radiomarcador y el enlazador y el agente quelante, respectivamente, si los hay, pueden ser completamente alterados durante la modificación química y el marcaje con radionúclidos (Fani et al., J. Nucl. Med., 2012, 53, 1481-1489). Por lo tanto, un compuesto óptimo y aún más una de sus versiones radiomarcadas adecuada para el diagnóstico y la terapia, respectivamente, de una enfermedad es una cuestión de suerte en lugar de un proceso de desarrollo racional y predecible.

La solicitud de patente europea 0477049 A1 se refiere a derivados de pirazol-3-carboxamidas.

La solicitud de patente internacional WO 96/32382 se refiere a 1-fenilpirazol-3-carboxamidas sustituidas que actúan sobre los receptores de neurotensina.

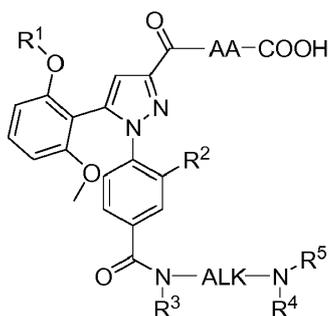
La solicitud de patente US 2006/0062729 A1 se refiere a combinaciones y métodos para mejorar la unión de ligandos al receptor de neurotensina (NTR).

La solicitud de patente internacional WO 2011/156557 A2 se refiere a compuestos que son activos en los receptores de neurotensina que se pueden usar para tratar una variedad de afecciones.

El problema que subyace en la presente invención es la provisión de un compuesto que sea adecuado como agente de diagnóstico y/o agente farmacéutico, particularmente si está conjugado a un efector diagnósticamente y/o terapéuticamente activo. Otro problema que subyace en la presente invención es la provisión de un compuesto que sea adecuado como agente de diagnóstico y/o agente farmacéutico, particularmente si está conjugado a un efector diagnósticamente y/o terapéuticamente activo, y que no penetre en la barrera hematoencefálica. Otro problema que subyace en la presente invención es la provisión de un compuesto que sea adecuado como agente de diagnóstico y/o agente farmacéutico, particularmente si está conjugado a un efector diagnósticamente y/o terapéuticamente activo, en el diagnóstico y/o terapia de una enfermedad, en donde las células enfermas y/o los tejidos enfermos expresan NTR1. Todavía otro problema adicional que subyace en la presente invención es la provisión de un compuesto que sea adecuado para administrar un agente diagnósticamente y/o terapéuticamente eficaz a una célula enferma y/o un tejido enfermo, respectivamente, y más particularmente una célula enferma y/o un tejido enfermo que expresan NTR1. También, un problema que subyace en la presente invención es la provisión de un método para el diagnóstico de una enfermedad, un método para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad, y un método para el diagnóstico y tratamiento combinados de una enfermedad; preferiblemente dicha enfermedad es una enfermedad que implica células y/o tejidos que expresan NTR1. Incluso otro problema adicional que subyace en la presente invención es la provisión de un método para la identificación de un sujeto, en donde el sujeto es probable que responda o es probable que no responda a un tratamiento de una enfermedad, un método para la selección de un sujeto de un grupo de sujetos, en donde el sujeto es probable que responda o probable que no responda a un tratamiento de una enfermedad. También, un problema que subyace en la presente invención es la provisión de una composición farmacéutica que contiene un compuesto que tiene las características descritas anteriormente. Además, un problema que subyace en la presente invención es la provisión de un kit que sea adecuado para usar en cualquiera de los métodos anteriores

Estos y otros problemas son resuelto por la materia objeto de las reivindicaciones independientes adjuntas. Las realizaciones preferidas pueden tomarse de las reivindicaciones dependientes adjuntas.

Más específicamente, estos y otros problemas son resueltos en un primer aspecto por un compuesto de fórmula (I):



(I)

en donde

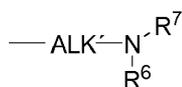
R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y ciclopropilmetilo;

5 AA-COOH es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en ácido 2-amino-2-adamantano-carboxílico, ciclohexilglicina y ácido 9-amino-biciclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico;

R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo de (C₁-C₆), cicloalquilo de (C₃-C₈), cicloalquilmetilo de C₃-C₈), halógeno, nitro y trifluorometilo;

ALK es alquilideno de (C₂-C₅);

10 R³, R⁴ y R⁵ se selecciona cada uno e independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de (C₁-C₄) con la condición de que uno de R³, R⁴ y R⁵ sea de la siguiente fórmula (II)



(II)

en donde

ALK' es alquilideno de (C₂-C₅);

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de (C₁-C₄); y

15 R⁷ se selecciona del grupo que consiste en H y un resto efector, en donde

el resto efector se selecciona del grupo que consiste en aceptor, -[aceptor-efector], -[enlazador-aceptor] y -[enlazador-aceptor-efector], en donde

- [aceptor-efector] es un resto en donde el efector está complejado o unido covalentemente al aceptor,

- [enlazador-aceptor] es un resto donde el enlazador está conjugado con el aceptor, y

20 - [enlazador-aceptor-efector] es un resto en donde el enlazador está conjugado con el aceptor, con lo que el efector está complejado o unido covalentemente al aceptor,

en donde el efector se selecciona del grupo que consiste en un núclido diagnósticamente activo, un núclido terapéuticamente activo y una de sus combinaciones,

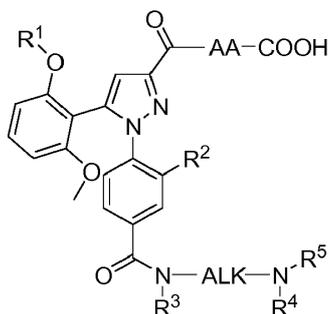
en donde el aceptor es un agente quelante o un compuesto aromático, y

25 en donde el enlazador es un resto que une el aceptor al átomo de N de la fórmula (II) con el aceptor, en donde el tipo de enlace covalente entre el enlazador y el átomo de N del grupo de fórmula (II) se selecciona del grupo que consiste en amida, urea, tiourea y alquilamina; y el tipo de enlace covalente entre el enlazador y el aceptor se selecciona del grupo que comprende amida, alquilamina, urea, éter, tioéter, tiourea y carbamato;

o uno de sus sales, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptable.

30 Más específicamente, estos y otros problemas son resueltos en un segundo aspecto por un compuesto de unión al

receptor 1 de neurotensina, de fórmula (I):



(I)

para uso en un método para el diagnóstico de una enfermedad; en donde:

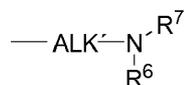
R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y ciclopropilmetilo;

5 AA-COOH es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en ácido 2-amino-2-adamantano-carboxílico, ciclohexilglicina y ácido 9-amino-biciclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico;

R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo de (C₁-C₆), cicloalquilo de (C₃-C₈), cicloalquilmetilo de C₃-C₈), halógeno, nitro y trifluorometilo;

ALK es alquilideno de (C₂-C₅);

10 R³, R⁴ y R⁵ se selecciona cada uno e independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de (C₁-C₄) con la condición de que uno de R³, R⁴ y R⁵ sea de la siguiente fórmula (II)



(II)

en donde

ALK' es alquilideno de (C₂-C₅);

15 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de (C₁-C₄); y

R⁷ es un resto efector seleccionado del grupo que consiste en aceptor, -[aceptor-efector], -[enlazador-aceptor] y -[enlazador-aceptor-efector], en donde

- [aceptor-efector] es un resto en donde el efector está complejado o unido covalentemente al aceptor,

- [enlazador-aceptor] es un resto donde el enlazador está conjugado con el aceptor, y

20 - [enlazador-aceptor-efector] es un resto en donde el enlazador está conjugado con el aceptor, con lo que el efector está complejado o unido covalentemente al aceptor,

en donde el efector se selecciona del grupo que consiste en un núclido diagnósticamente activo, un núclido terapéuticamente activo y una de sus combinaciones,

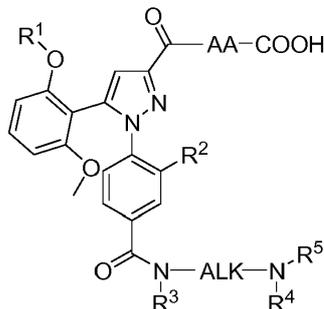
en donde el aceptor es un agente quelante o un compuesto aromático, y

25 en donde el enlazador es un resto que une el aceptor al átomo de N de la fórmula (II) con el aceptor, en donde el tipo de enlace covalente entre el enlazador y el átomo de N del grupo de fórmula (II) se selecciona del grupo que consiste en amida, urea, tiourea y alquilamina; y el tipo de enlace covalente entre el enlazador y el aceptor se selecciona del grupo que comprende amida, alquilamina, urea, éter, tioéter, tiourea y carbamato;

o uno de sus sales, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptable.

30 Más específicamente, estos y otros problemas son resueltos en un tercer aspecto por un compuesto de unión al

receptor 1 de neurotensina, de fórmula (I):



(I)

para uso en un método para el tratamiento de una enfermedad, en donde

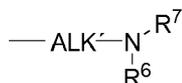
R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y ciclopropilmetilo;

5 AA-COOH es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en ácido 2-amino-2-adamantano-carboxílico, ciclohexilglicina y ácido 9-amino-biciclo [3.3.1]nonano-9-carboxílico;

R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo de (C₁-C₆), cicloalquilo de (C₃-C₈), cicloalquilmetilo de C₃-C₈), halógeno, nitro y trifluorometilo;

ALK es alquilideno de (C₂-C₅);

10 R³, R⁴ y R⁵ se selecciona cada uno e independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de (C₁-C₄) con la condición de que uno de R³, R⁴ y R⁵ sea de la siguiente fórmula (II):



(II)

en donde

ALK' es alquilideno de (C₂-C₅);

15 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de (C₁-C₄); y

R⁷ es un resto efector seleccionado del grupo que consiste en aceptor, -[aceptor-efector], -[enlazador-aceptor] y -[enlazador-aceptor-efector], en donde

- [aceptor-efector] es un resto en donde el efector está complejado o unido covalentemente al aceptor,

- [enlazador-aceptor] es un resto donde el enlazador está conjugado con el aceptor, y

20 - [enlazador-aceptor-efector] es un resto en donde el enlazador está conjugado con el aceptor, con lo que el efector está complejado o unido covalentemente al aceptor,

en donde el efector se selecciona del grupo que consiste en un núclido diagnósticamente activo, un núclido terapéuticamente activo y una de sus combinaciones,

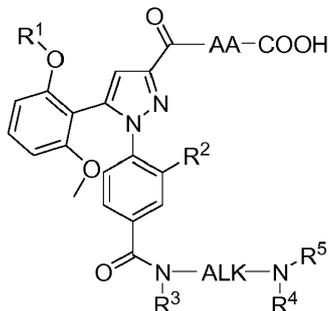
en donde el aceptor es un agente quelante o un compuesto aromático, y

25 en donde el enlazador es un resto que une el aceptor al átomo de N de la fórmula (II) con el aceptor, en donde el tipo de enlace covalente entre el enlazador y el átomo de N del grupo de fórmula (II) se selecciona del grupo que consiste en amida, urea, tiourea y alquilamina; y el tipo de enlace covalente entre el enlazador y el aceptor se selecciona del grupo que comprende amida, alquilamina, urea, éter, tioéter, tiourea y carbamato;

o uno de sus sales, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptable.

30 Más específicamente, estos y otros problemas son resueltos en un cuarto aspecto por un compuesto de unión al

receptor 1 de neurotensina de fórmula (I):



(I)

para uso en un método para la identificación de un sujeto, en donde el sujeto es probable que responda o es probable que no responda a un tratamiento de una enfermedad, en donde el método para la identificación de un sujeto comprende llevar a cabo un método de diagnóstico utilizando el compuesto; en donde

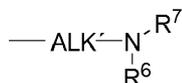
R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y ciclopropilmetilo;

AA-COOH es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en ácido 2-amino-2-adamantano-carboxílico, ciclohexilglicina y ácido 9-amino-biciclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico;

R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo de (C₁-C₆), cicloalquilo de (C₃-C₈), cicloalquilmetilo de C₃-C₈, halógeno, nitro y trifluorometilo;

ALK es alquilideno de (C₂-C₅);

R³, R⁴ y R⁵ se selecciona cada uno e independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de (C₁-C₄) con la condición de que uno de R³, R⁴ y R⁵ sea de la siguiente fórmula (II)



(II)

en donde

ALK' es alquilideno de (C₂-C₅);

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de (C₁-C₄); y

R⁷ es un resto efector seleccionado del grupo que consiste en aceptor, -[aceptor-efector], -[enlazador-aceptor] y -[enlazador-aceptor-efector], en donde

- [aceptor-efector] es un resto en donde el efector está complejado o unido covalentemente al aceptor,

- [enlazador-aceptor] es un resto en donde el enlazador está conjugado con el aceptor, y

- [enlazador-aceptor-efector] es un resto en donde el enlazador está conjugado con el aceptor, con lo que el efector está complejado o unido covalentemente al aceptor,

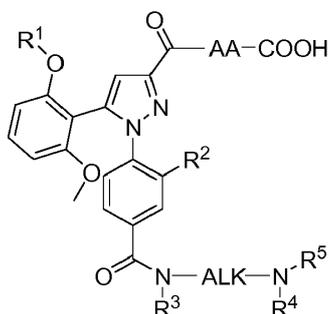
en donde el efector se selecciona del grupo que consiste en un núclido diagnósticamente activo, un núclido terapéuticamente activo y una de sus combinaciones,

en donde el aceptor es un agente quelante o un compuesto aromático, y

en donde el enlazador es un resto que une el aceptor al átomo de N de la fórmula (II) con el aceptor, en donde el tipo de enlace covalente entre el enlazador y el átomo de N del grupo de fórmula (II) se selecciona del grupo que consiste en amida, urea, tiourea y alquilamina; y el tipo de enlace covalente entre el enlazador y el aceptor se selecciona del grupo que comprende amida, alquilamina, urea, éter, tioéter, tiourea y carbamato;

o uno de sus sales, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptable.

Más específicamente, estos y otros problemas son resueltos en un quinto aspecto por un compuesto, de unión al receptor 1 de neurotensina de fórmula (I):



(I)

5 para uso en un método para la estratificación de un grupo de sujetos en sujetos que probablemente respondan a un tratamiento de una enfermedad, y en sujetos que probablemente no respondan a un tratamiento de una enfermedad, en donde el método para la estratificación de un grupo de sujetos comprende llevar a cabo un método de diagnóstico utilizando el compuesto, en donde

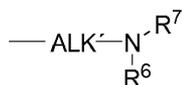
R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y ciclopropilmetilo;

10 AA-COOH es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en ácido 2-amino-2-adamantano-carboxílico, ciclohexilglicina y ácido 9-amino-biciclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico;

R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo de (C₁-C₆), cicloalquilo de (C₃-C₈), cicloalquilmetilo de C₃-C₈), halógeno, nitro y trifluorometilo;

ALK es alquilideno de (C₂-C₅);

15 R³, R⁴ y R⁵ se selecciona cada uno e independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de (C₁-C₄) con la condición de que uno de R³, R⁴ y R⁵ sea de la siguiente fórmula (II)



(II)

en donde

ALK' es alquilideno de (C₂-C₅);

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de (C₁-C₄); y

20 R⁷ es un resto efector seleccionado del grupo que consiste en aceptor, -[aceptor-efector], -[enlazador-aceptor] y -[enlazador-aceptor-efector], en donde

- [aceptor-efector] es un resto en donde el efector está complejado o unido covalentemente al aceptor,

- [enlazador-aceptor] es un resto en donde el enlazador está conjugado con el aceptor, y

25 - [enlazador-aceptor-efector] es un resto en donde el enlazador está conjugado con el aceptor, con lo que el efector está complejado o unido covalentemente al aceptor,

en donde el efector se selecciona del grupo que consiste en un núclido diagnósticamente activo, un núclido terapéuticamente activo y una de sus combinaciones,

en donde el aceptor es un agente quelante o un compuesto aromático, y

30 en donde el enlazador es un resto que une el aceptor al átomo de N de la fórmula (II) con el aceptor, en donde el tipo de enlace covalente entre el enlazador y el átomo de N del grupo de fórmula (II) se selecciona del grupo que consiste en amida, urea, tiourea y alquilamina; y el tipo de enlace covalente entre el enlazador y el aceptor se

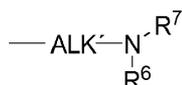
selecciona del grupo que comprende amida, alquilamina, urea, éter, tioéter, tiourea y carbamato;
o uno de sus sales, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptable.

En una realización del primero, segundo, tercero, cuarto y quinto aspecto, R¹ es metilo.

5 En una realización del primero, segundo, tercero, cuarto y quinto aspecto, AA-COOH es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en ácido 2-amino-2-adamantano-carboxílico y ciclohexilglicina.

En una realización del primero, segundo, tercero, cuarto y quinto aspecto, R² es isopropilo.

En una realización del primero, segundo, tercero, cuarto y quinto aspecto, R³, R⁴ y R⁵ se selecciona cada uno e independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y metilo con la condición de que uno de R³, R⁴ y R⁵ sea de la siguiente fórmula (II)



(II)

10

donde

ALK' es alquilideno de (C₂-C₅);

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de (C₁-C₄);

preferiblemente R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

15 En una realización del primer aspecto, R⁷ es H.

En una realización del primer aspecto, el efector es un radionúclido diagnósticamente activo o un radionúclido terapéuticamente activo.

20 En una realización del segundo, tercero, cuarto y quinto aspecto, el efector es un núclido diagnósticamente activo, preferiblemente un radionúclido diagnósticamente activo, o un núclido terapéuticamente activo, preferiblemente un radionúclido terapéuticamente activo.

25 En una realización del primero, segundo, tercero, cuarto y quinto aspecto, el radionúclido se selecciona del grupo que consiste en: ^{113m}In, ^{99m}Tc, ⁶⁷Ga, ⁵²Fe, ⁶⁸Ga, ⁷²As, ¹¹¹In, ⁹⁷Ru, ²⁰³Pb, ⁶²Cu, ⁶⁴Cu, ⁵¹Cr, ^{52m}Mn, ¹⁵⁷Gd, ⁸⁹Zr, ¹⁷⁷Lu, ⁴⁷Sc, ⁶⁷Cu, ²¹²Pb, ²²⁵Ac, ²¹³Bi, ⁹⁰Y, ¹⁸F, ¹²⁰I, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹²⁹I, ¹³¹I, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ⁸²Br y ²¹¹At, ¹⁸⁶Re, ⁶⁹Er, ¹²¹Sn, ¹²⁷Te, ¹⁴²Pr, ¹⁴³Pr, ¹⁹⁸Au, ¹⁹⁹Au, ¹⁶¹Tb, ¹⁰⁹Pd, ¹⁸⁸Rd, ¹⁸⁸Re, ⁷⁷As, ¹⁶⁶Dy, ¹⁶⁶Ho, ¹⁴⁹Pm, ¹⁵¹Pm, ¹⁵³Sm, ¹⁵⁹Gd, ¹⁷²Tm, ¹⁶⁹Yb, ¹⁷⁵Yb, ¹⁰⁵Rh, ¹¹¹Ag, ^{177m}Sn, ²²⁷Th, ¹¹⁰In, ^{113m}In, ^{114m}In, ⁵⁹Fe, ⁵¹Mn, ⁵⁷Co, ⁵⁸Co, ⁷⁵Se, ^{82m}Rb, ⁸³Sr, ⁸⁶Y, ^{94m}Tc, ¹⁹⁷Hg, ²⁰¹Tl, ³²P, ³³P, ⁴⁷Sc, ⁷⁷As, ^{80m}Br, ⁸⁹Sr, ⁹⁹Mo, ^{103m}Rh, ¹⁰⁹Pd, ¹⁰⁹Pt, ¹¹⁹Sb, ¹⁵²Dy, ¹⁵³Sm, ¹⁶¹Ho, ¹⁶⁹Er, ¹⁶⁹Yb, ¹⁷²Tm, ¹⁸⁹Re, ^{189m}Os, ¹⁹²Ir, ¹⁹⁴Ir, ²¹¹At, ²¹¹Pb, ²¹²Pb, ²¹¹Bi, ²¹²Bi, ²¹⁵Po, ²¹⁷At, ²¹⁹Rn, ²²¹Fr, ²²³Ra y ²⁵⁵Fm.

30 En una realización del primero, segundo, tercero, cuarto y quinto aspecto, el radionúclido se selecciona del grupo que consiste en ¹¹¹In, ¹⁷⁷Lu y ^{99m}Tc.

En una realización del primero, segundo, tercero, cuarto y quinto aspecto, el radionúclido es ¹¹¹In.

En una realización del primero, segundo, tercero, cuarto y quinto aspecto, el radionúclido es ¹⁷⁷Lu.

En una realización del primero, segundo, tercero, cuarto y quinto aspecto, el radionúclido es ^{99m}Tc.

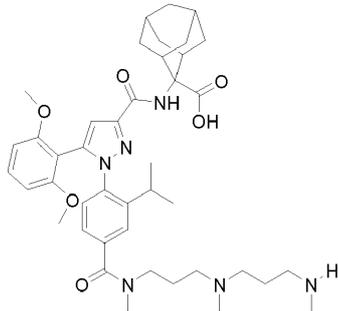
En una realización del primero, segundo, tercero, cuarto y quinto aspecto, el agente quelante se selecciona del grupo que consiste en DOTA, NOTA, DTPA, TETA, EDTA, NODAGA, NODASA, TRITA, CDTA, BAT, DFO e HYNIC.

35 En una realización del primero, segundo, tercero, cuarto y quinto aspecto, el compuesto aromático es un compuesto aromático rico en electrones.

En una realización del primero, segundo, tercero, cuarto y quinto aspecto, el compuesto aromático rico en electrones se selecciona del grupo que consiste en indol y benceno, en donde el benceno está sustituido con al menos un heteroátomo, donde el heteroátomo se selecciona del grupo que comprende O, N y S.

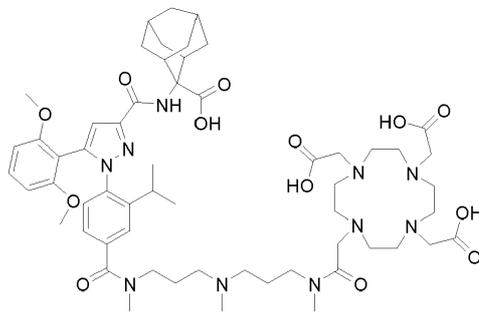
40 En una realización del primer aspecto, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en un compuesto de fórmula (III), un compuesto de fórmula (IIIa), un compuesto de fórmula (IIIb), un compuesto de fórmula (IIIc), un compuesto de fórmula (IIId), un compuesto de fórmula (IIIe), un compuesto de fórmula (IIIf), un compuesto de fórmula (IIIg), un compuesto de fórmula (IV), un compuesto de fórmula (IVa), un compuesto de fórmula (IVb), un compuesto de fórmula (V), un compuesto de fórmula (Va) y un compuesto de fórmula (Vb), en donde:

el compuesto de fórmula (III) es



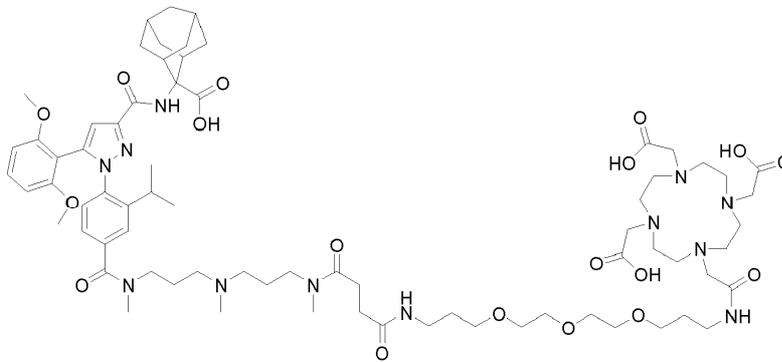
(III);

el compuesto de fórmula (IIIa) es:



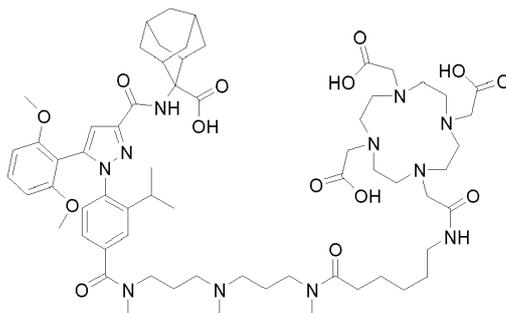
(IIIa);

el compuesto de fórmula (IIIb) es:



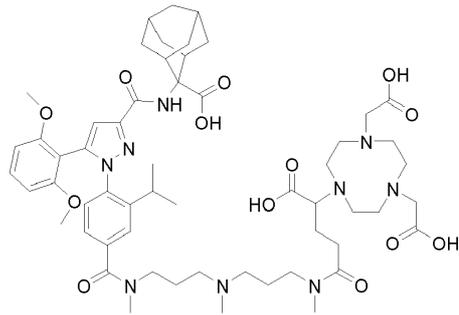
(IIIb);

el compuesto de fórmula (IIIc) es:



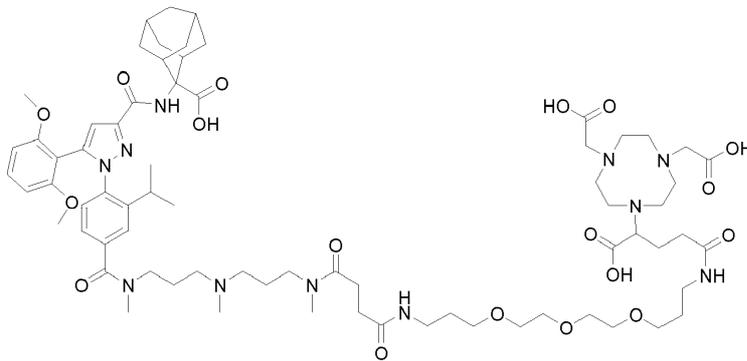
(IIIc);

el compuesto de fórmula (IIId) es:



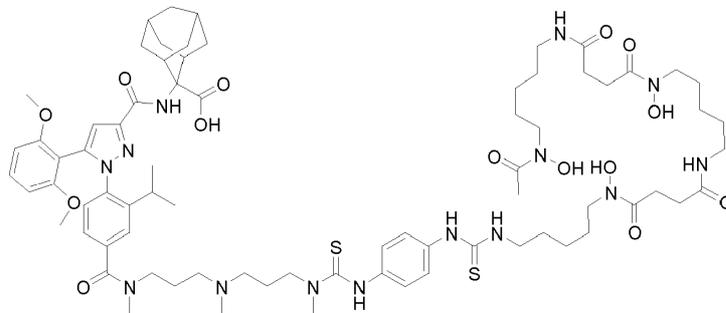
(III d);

el compuesto de fórmula (III e) es:



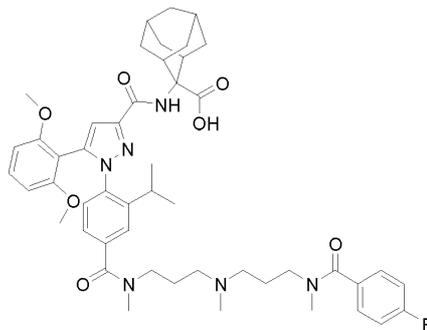
(III e);

el compuesto de fórmula (III f) es:



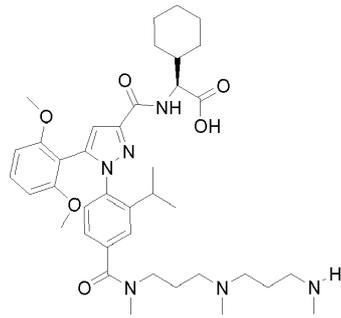
(III f);

el compuesto de fórmula (III g) es:



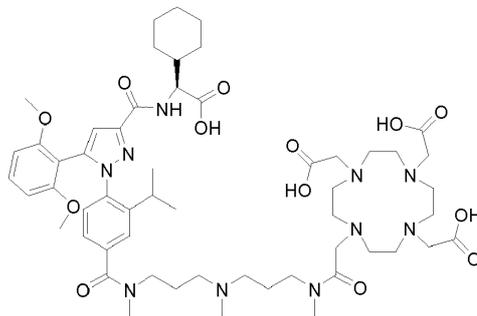
(III g);

el compuesto de fórmula (IV) es:



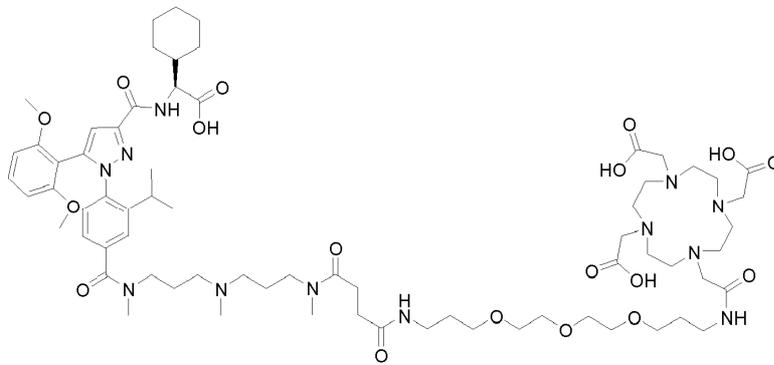
(IV);

el compuesto de fórmula (IVa) es:



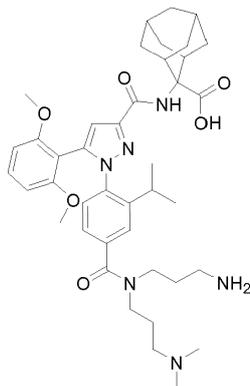
(IVa);

el compuesto de fórmula (IVb) es:



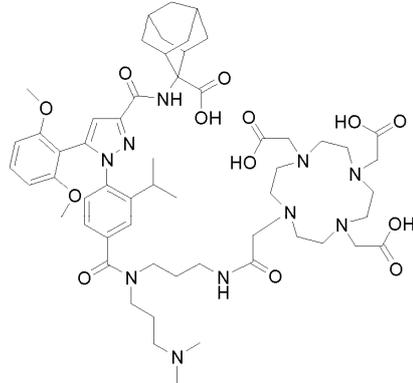
(IVb);

el compuesto de fórmula (V) es:



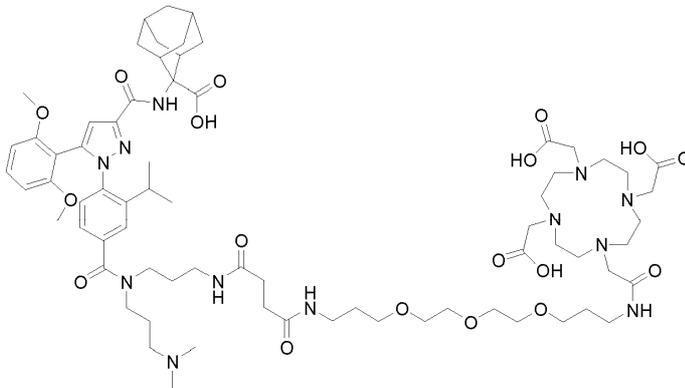
(V);

el compuesto de fórmula (Va) es:



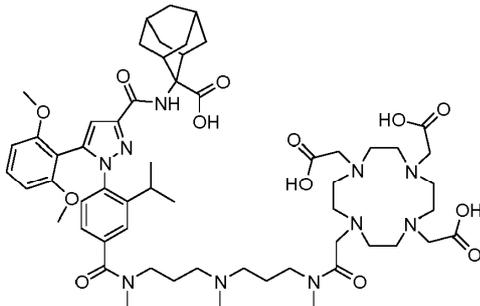
(Va);

y el compuesto de fórmula (Vb) es:



(Vb).

En una realización del primer aspecto, el compuesto es el compuesto de fórmula (IIIa):



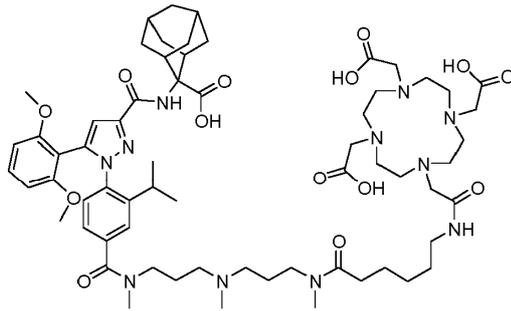
(IIIa)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización del primer aspecto, el compuesto es un complejo con ^{111}In de un compuesto de fórmula (IIIa).

En una realización del primer aspecto, el compuesto es un complejo con ^{177}Lu de un compuesto de fórmula (IIIa).

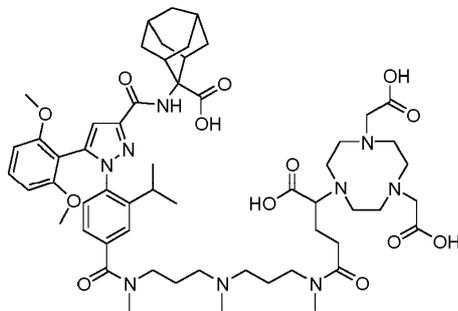
En una realización del primer aspecto, el compuesto es el compuesto de fórmula (IIIc):



(IIIc)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

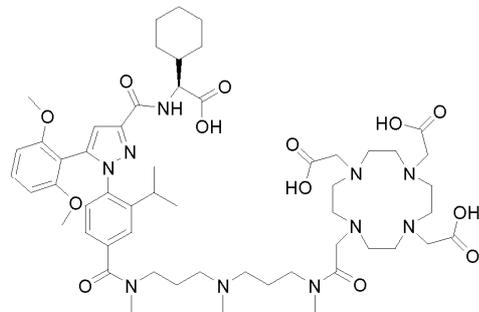
En una realización del primer aspecto, el compuesto es el compuesto de fórmula (IIIId):



(IIIId)

5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización del primer aspecto, el compuesto es el compuesto de fórmula (IVa):

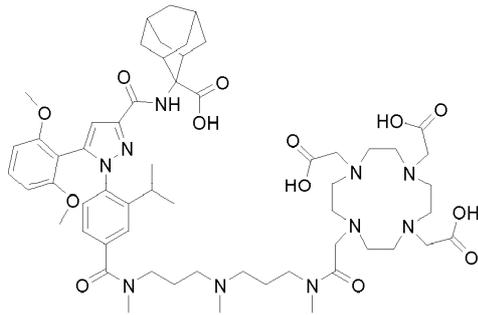


(IVa)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización del primero, segundo, tercero, cuarto y quinto aspecto,

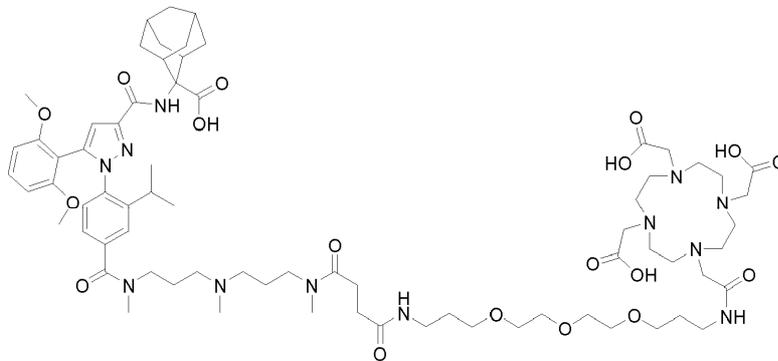
10 a) el compuesto es un compuesto de fórmula (IIIa)



(IIIa)

y el radionúclido diagnósticamente activo y el radionúclido terapéuticamente activo están quelados por el agente quelante de fórmula (IIIa); preferiblemente el radionúclido diagnósticamente activo y el radionúclido terapéuticamente activo se seleccionan del grupo que comprende ¹¹¹In, ¹⁷⁷Lu, ⁶⁷Ga, ⁶⁸Ga, ⁶⁴Cu e ⁹⁰Y

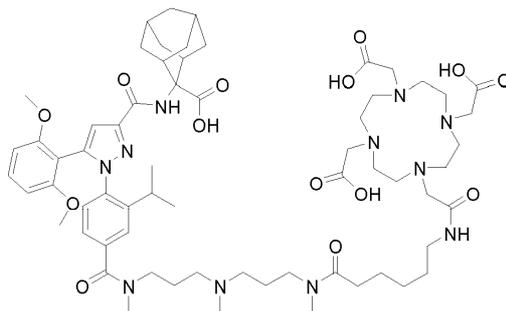
- 5 b) el compuesto es un compuesto de fórmula (IIIb):



(IIIb)

y el radionúclido diagnósticamente activo y el radionúclido terapéuticamente activo están quelados por el agente quelante de fórmula (IIIb); preferiblemente el radionúclido diagnósticamente activo y el radionúclido terapéuticamente activo se seleccionan del grupo que comprende ¹¹¹In, ¹⁷⁷Lu, ⁶⁷Ga, ⁶⁸Ga, ⁶⁴Cu e ⁹⁰Y

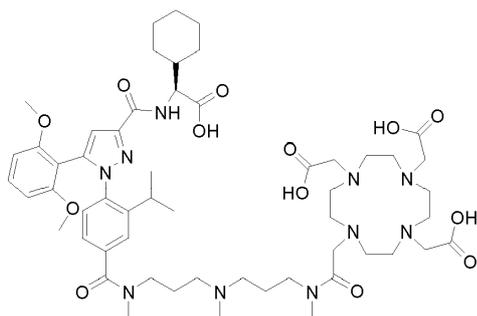
- 10 c) el compuesto es un compuesto de fórmula (IIIc):



(IIIc)

y el radionúclido diagnósticamente activo y el radionúclido terapéuticamente activo están quelados por el agente quelante de fórmula (IIIb); preferiblemente el radionúclido diagnósticamente activo y el radionúclido terapéuticamente activo se seleccionan del grupo que comprende ¹¹¹In, ¹⁷⁷Lu, ⁶⁷Ga, ⁶⁸Ga, ⁶⁴Cu e ⁹⁰Y.

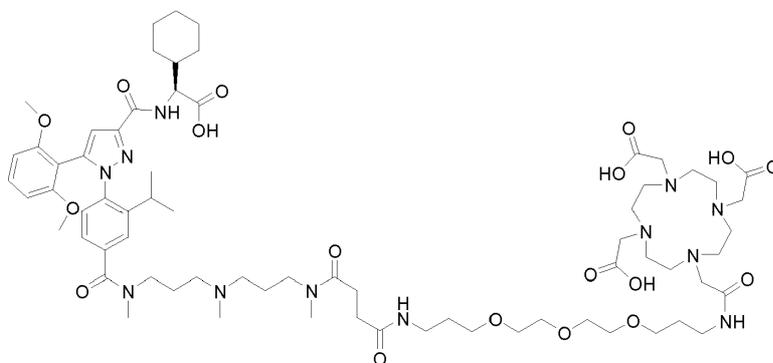
- 15 d) el compuesto es un compuesto de fórmula (IVa):



(IVa)

y el radionúclido diagnósticamente activo y el radionúclido terapéuticamente activo están quelados por el agente quelante de fórmula (IVa); preferiblemente el radionúclido diagnósticamente activo y el radionúclido terapéuticamente activo se seleccionan del grupo que comprende ^{111}In , ^{177}Lu , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{64}Cu e ^{90}Y

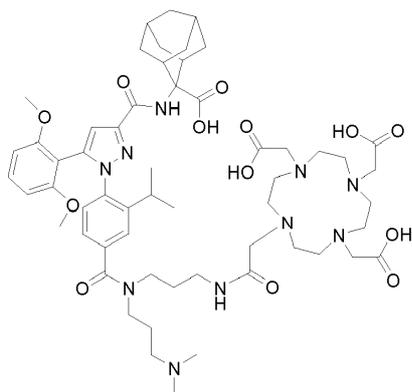
- 5 e) el compuesto es un compuesto de fórmula (IVb):



(IVb)

y el radionúclido diagnósticamente activo y el radionúclido terapéuticamente activo están quelados por el agente quelante de fórmula (IVb); preferiblemente el radionúclido diagnósticamente activo y el radionúclido terapéuticamente activo se seleccionan del grupo que comprende ^{111}In , ^{177}Lu , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{64}Cu e ^{90}Y :

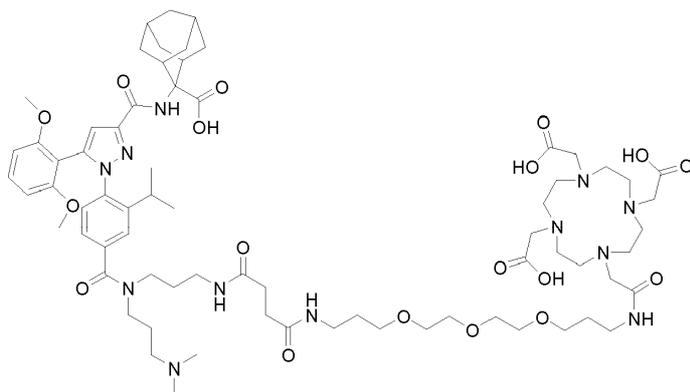
- 10 f) el compuesto es un compuesto de fórmula (Va):



(Va)

y el radionúclido diagnósticamente activo y el radionúclido terapéuticamente activo están quelados por el agente quelante de fórmula (Va); preferiblemente el radionúclido diagnósticamente activo y el radionúclido terapéuticamente activo se seleccionan del grupo que comprende ^{111}In , ^{177}Lu , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{64}Cu e ^{90}Y .

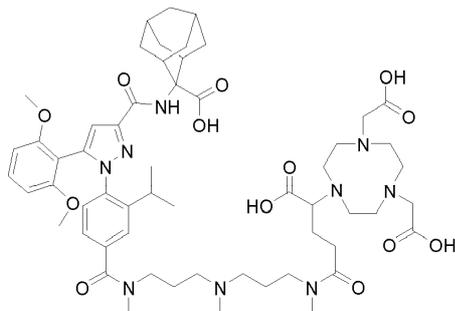
- 15 g) el compuesto es un compuesto de fórmula (Vb):



(Vb)

y el radionúclido diagnósticamente activo y el radionúclido terapéuticamente activo están quelados por el agente quelante de fórmula (Vb); preferiblemente el radionúclido diagnósticamente activo y el radionúclido terapéuticamente activo se seleccionan del grupo que comprende ^{111}In , ^{177}Lu , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{64}Cu e ^{90}Y .

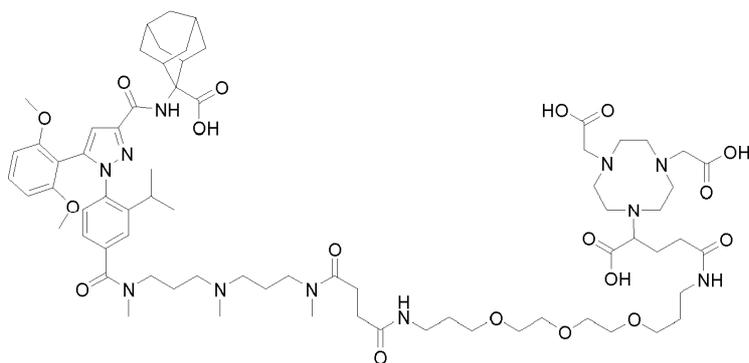
- 5 h) el compuesto es un compuesto de fórmula (IIIId):



(IIIId)

y el radionúclido diagnósticamente activo y el radionúclido terapéuticamente activo están quelados por el agente quelante de fórmula (IIIId); preferiblemente el radionúclido diagnósticamente activo y el radionúclido terapéuticamente activo se seleccionan del grupo que comprende ^{67}Ga y ^{68}Ga ;

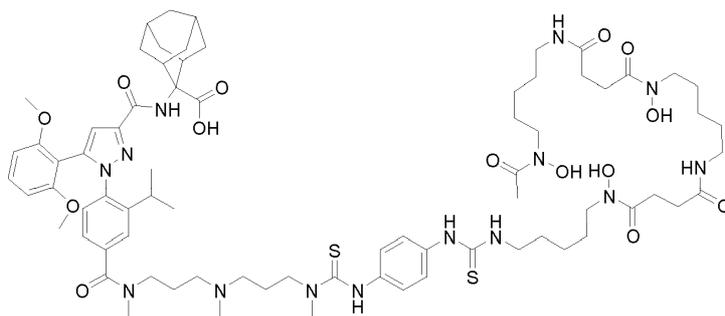
- 10 i) el compuesto es un compuesto de fórmula (IIIe):



(IIIe)

y el radionúclido diagnósticamente activo está quelado por el agente quelante de fórmula (IIIe); preferiblemente el radionúclido diagnósticamente activo se selecciona del grupo que comprende ^{67}Ga y ^{68}Ga .

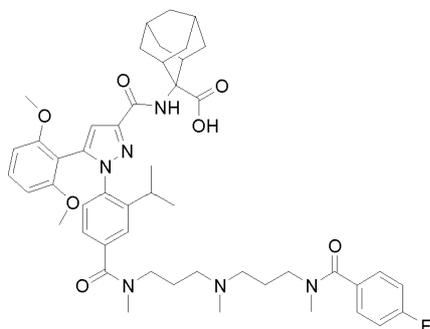
- j) el compuesto es un compuesto de fórmula (IIIIf):



(III f)

y el radionúclido diagnósticamente activo está quelado por el agente quelante de fórmula (III f); preferiblemente el radionúclido diagnósticamente activo es ^{89}Zr ;

k) el compuesto es un compuesto de fórmula (III g):



(III g)

5

y el radionúclido diagnósticamente activo es ^{18}F , en donde dicho ^{18}F está reemplazando el átomo de F en el resto de ácido fluorobenzoico del compuesto de fórmula (III g).

10

En una realización del segundo, tercero, cuarto y quinto aspecto, la enfermedad es una enfermedad que implica al receptor de neurotensina, preferiblemente la enfermedad es una enfermedad que implica al receptor 1 de neurotensina, y más preferiblemente la enfermedad se selecciona del grupo que comprende tumores y neoplasias hematológicas.

15

Más específicamente, el problema que subyace en la presente invención es resuelto en un sexto aspecto por una composición, preferiblemente una composición farmacéutica, en donde la composición comprende un compuesto de acuerdo con el primer aspecto, incluyendo cualquiera de sus realizaciones, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20

Más específicamente, el problema que subyace en la presente invención es resuelto en un sexto aspecto por un kit que comprende un compuesto de acuerdo con el primer aspecto, incluyendo cualquiera de sus realizaciones, uno o más excipientes opcionales y opcionalmente uno o más dispositivos, por lo cual el/los dispositivo(s) se selecciona(n) del grupo que comprende un dispositivo de marcaje, un dispositivo de purificación, un dispositivo de manipulación, un dispositivo de radioprotección, un dispositivo analítico o un dispositivo de administración.

Otras realizaciones de los diversos aspectos de la presente invención, tal como se definen en las reivindicaciones son las siguientes.

En una realización del primero, segundo, tercero, cuarto y quinto aspecto, AA-COOH es ácido 2-amino-2-adamantano-carboxílico.

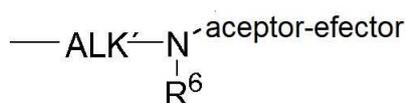
25

En una realización del primero, segundo, tercero, cuarto y quinto aspecto, AA-COOH es ciclohexilglicina.

En una realización del primero, segundo, tercero, cuarto y quinto aspecto, el aceptor comprende un resto aromático, en donde el resto aromático se selecciona del grupo que comprende indol y benceno, preferiblemente el benceno está sustituido con al menos un heteroátomo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que comprende O, N y S.

30

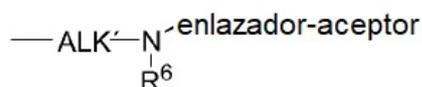
En una realización del primero, segundo, tercero, cuarto y quinto aspecto, R^7 es -[aceptor-efector] y uno de R^3 , R^4 y R^5 es de fórmula (II b):



(Iib)

En una realización del primero, segundo, tercero, cuarto y quinto aspecto, el aceptor es un agente quelante y el efector es un núclido diagnósticamente activo, preferiblemente un radionúclido diagnósticamente activo, o un núclido terapéuticamente activo, preferiblemente un radionúclido terapéuticamente activo.

- 5 En una realización del primero, segundo, tercero, cuarto y quinto aspecto, el aceptor comprende un resto aromático, en donde el resto aromático se selecciona del grupo que comprende indol y benceno, preferiblemente el benceno está sustituido con al menos un heteroátomo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que comprende O, N y S, y en donde el efector es un núclido diagnósticamente activo, preferiblemente un radionúclido diagnósticamente activo o un núclido terapéuticamente activo, preferiblemente un radionúclido terapéuticamente activo.
- 10 En una realización del primero, segundo, tercero, cuarto y quinto aspecto, R⁷ es -[enlazador-aceptor] y uno de R³, R⁴ y R⁵ es de fórmula (Iic):



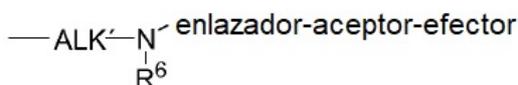
(Iic)

- 15 En una de sus realizaciones, el enlazador es un resto que enlaza covalentemente el átomo de N del grupo de fórmula (II) con el aceptor, en donde de tipo de enlace covalente entre el enlazador y el átomo de N del grupo de fórmula (II) se selecciona del grupo que comprende amida, urea, tiourea y alquilamina; y el tipo de enlace covalente entre el enlazador y el aceptor se selecciona del grupo que comprende amida, alquilamina, urea, éter, tioéter, tiourea y carbamato.

En una de sus realizaciones preferidas, el aceptor es un agente quelante.

- 20 En una de sus realizaciones alternativas, el aceptor comprende un resto aromático, en donde el resto aromático se selecciona del grupo que comprende indol y benceno, preferiblemente el benceno está sustituido con al menos un heteroátomo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que comprende O, N y S.

En una realización del primero, segundo, tercero, cuarto y quinto aspecto, R⁷ es -[enlazador-aceptor-efector] y uno de R³, R⁴ y R⁵ es de fórmula (IId):



(IId)

- 25 En una de sus realizaciones preferidas, el efector es un núclido diagnósticamente activo, preferiblemente un radionúclido diagnósticamente activo, o un núclido terapéuticamente activo, preferiblemente un radionúclido terapéuticamente activo, el aceptor es un agente quelante, y el enlazador es un resto que une covalentemente el átomo de N del grupo de fórmula (II) con el aceptor, en donde el tipo de enlace covalente entre el enlazador y el átomo de N del grupo de fórmula (II) se selecciona del grupo que comprende amida, urea, tiourea y alquilamina; y el tipo de enlace covalente entre el enlazador y el aceptor se selecciona del grupo que comprende amida, alquilamina, urea, éter, tioéter, tiourea y carbamato.
- 30

- 35 En una de sus realizaciones alternativas el efector es un núclido diagnósticamente activo, preferiblemente un radionúclido diagnósticamente activo o un núclido terapéuticamente activo, preferiblemente un radionúclido terapéuticamente activo, el aceptor comprende un resto aromático, en donde el resto aromático se selecciona del grupo que comprende indol y benceno, preferiblemente el benceno está sustituido con al menos un heteroátomo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que comprende O, N y S, y el enlazador es un resto que une covalentemente el átomo de N del grupo de fórmula (II) con el aceptor, en donde el tipo de enlace covalente entre el enlazador y el átomo de N del grupo de fórmula (II) se selecciona del grupo que comprende amida, urea, tiourea y

alquilamina; y el tipo de enlace covalente entre el enlazador y el aceptor se selecciona del grupo que comprende amida, alquilamina, urea, éter, tioéter, tiourea y carbamato.

En una realización del primero, segundo, tercero, cuarto y quinto aspecto, R³, R⁴ y R⁵ son cada uno e independientemente metilo con la condición de que uno de R³, R⁴ y R⁵ sea de la siguiente fórmula (II):



5

(II)

en donde

ALK' es alquilideno de (C₂-C₅);

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

10

En una realización del primero, segundo, tercero, cuarto y quinto aspecto, ALK y ALK' son ambos propileno, o en donde ALK es propileno y ALK' es alquilideno de (C₂-C₅) o ALK es alquilideno de (C₂-C₅) y ALK' es propileno.

En una realización del primero, segundo, tercero, cuarto y quinto aspecto,

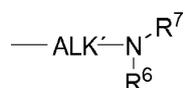
R¹ es metilo;

AA-COOH es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en ácido 2-amino-2-adamantano-carboxílico y ciclohexilglicina; y

15

R² es isopropilo

En una realización del primero, segundo, tercero, cuarto y quinto aspecto, R³, R⁴ y R⁵ se selecciona cada uno e independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y metilo con la condición de que uno de R³, R⁴ y R⁵ sea de la siguiente fórmula (II):



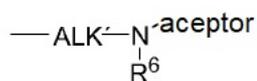
(II)

20 en donde

ALK' es alquilideno de (C₂-C₅);

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

En una realización del primero, segundo, tercero, cuarto y quinto aspecto, R⁷ es el aceptor y uno de R³, R⁴ y R⁵ es de fórmula (IIa):



(IIa)

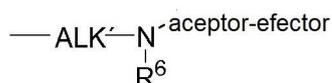
25

En una de sus realizaciones, el aceptor es un agente quelante.

En una de sus realizaciones alternativas, el aceptor comprende un resto aromático, en donde el resto aromático se selecciona del grupo que comprende indol y benceno, preferiblemente el benceno está sustituido con al menos un heteroátomo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que comprende O, N y S.

30

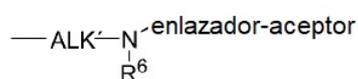
En una realización del primero, segundo, tercero, cuarto y quinto aspecto, R⁷ es -[aceptor-efector] y uno de R³, R⁴ y R⁵ es de fórmula (IIb):



(IIb)

En una de sus realizaciones, el aceptor es un agente quelante y el efector es un núclido diagnósticamente activo, preferiblemente un radionúclido diagnósticamente activo, o un núclido terapéuticamente activo, preferiblemente un radionúclido terapéuticamente activo.

- 5 En una de sus realizaciones alternativas, el aceptor comprende un resto aromático, en donde el resto aromático se selecciona del grupo que comprende indol y benceno, preferiblemente el benceno está sustituido con al menos un heteroátomo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que comprende O, N y S, y en donde el efector es un núclido diagnósticamente activo, preferiblemente un radionúclido diagnósticamente activo o un núclido terapéuticamente activo, preferiblemente un radionúclido terapéuticamente activo.
- 10 En una realización del primero, segundo, tercero, cuarto y quinto aspecto, R⁷ es -[enlazador-aceptor] y uno de R³, R⁴ y R⁵ es de fórmula (IIc):



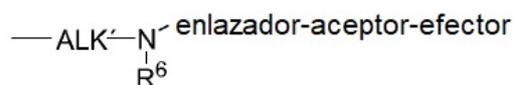
(IIc)

- 15 En una de sus realizaciones, el enlazador es un resto que une covalentemente el átomo de N del grupo de fórmula (II) con el aceptor, en donde el tipo de enlace covalente entre el enlazador y el átomo de N del grupo de fórmula (II) se selecciona del grupo que comprende amida, urea, tiourea y alquilamina; y el tipo de enlace covalente entre el enlazador y el aceptor se selecciona del grupo que comprende amida, alquilamina, urea, éter, tioéter, tiourea y carbamato.

En una de sus realizaciones alternativas, el aceptor es un agente quelante.

- 20 En una de sus realizaciones alternativas adicionales, el aceptor comprende un resto aromático, en donde el resto aromático se selecciona del grupo que comprende indol y benceno, preferiblemente el benceno está sustituido con al menos un heteroátomo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que comprende O, N y S.

En una realización del primero, segundo, tercero, cuarto y quinto aspecto, R⁷ es -[enlazador-aceptor-efector] y uno de R³, R⁴ y R⁵ es de fórmula (II d):



(II d)

- 25 En una de sus realizaciones, el efector es un núclido diagnósticamente activo, preferiblemente un radionúclido diagnósticamente activo o un núclido terapéuticamente activo, preferiblemente un radionúclido terapéuticamente activo, el aceptor es un agente quelante, y el enlazador es un resto que une covalentemente el átomo de N del grupo de fórmula (II) con el aceptor, en donde el tipo de enlace covalente entre el enlazador y el átomo de N del grupo de fórmula (II) se selecciona del grupo que comprende amida, urea, tiourea y alquilamina; y el tipo de enlace covalente
- 30 entre el enlazador y el aceptor se selecciona del grupo que comprende amida, alquilamina, urea, éter, tioéter, tiourea y carbamato.

- En una de sus realizaciones alternativas, el efector es un núclido diagnósticamente activo, preferiblemente un radionúclido diagnósticamente activo, o un núclido terapéuticamente activo, preferiblemente un radionúclido terapéuticamente activo, el aceptor comprende un resto aromático, en donde el resto aromático se selecciona del
- 35 grupo que comprende indol y benceno, preferiblemente el benceno está sustituido con al menos un heteroátomo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que comprende O, N y S, y el enlazador es un resto que une covalentemente el átomo de N del grupo de fórmula (II) con el aceptor, en donde el tipo de enlace covalente entre el enlazador y el átomo de N del grupo de fórmula (II) se selecciona del grupo que comprende amida, urea, tiourea y alquilamina; y el tipo de enlace covalente entre el enlazador y el aceptor se selecciona del grupo que comprende
- 40 amida, alquilamina, urea, éter, tioéter, tiourea y carbamato.

En una realización del primero, segundo, tercero, cuarto y quinto aspecto,

R¹ es metilo;

AA-COOH es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en ácido 2-amino-2-adamantano-carboxílico y ciclohexilglicina; y

5 R² es isopropilo.

En una de sus realizaciones R⁷ es un aceptor y uno de R³, R⁴ y R⁵ es de fórmula (IIa):



En una de sus realizaciones preferidas, el aceptor es un agente quelante.

10 En una de sus realizaciones preferidas alternativas, el aceptor comprende un resto aromático, en donde el resto aromático se selecciona del grupo que comprende indol y benceno, preferiblemente el benceno está sustituido con al menos un heteroátomo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que comprende O, N y S.

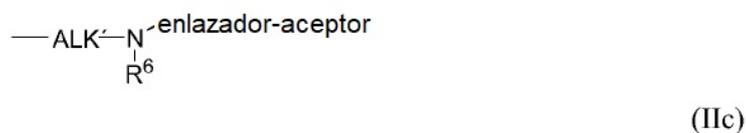
En otra de sus realizaciones, R⁷ es -[aceptor-efector] y uno de R³, R⁴ y R⁵ es de fórmula (IIb):



15 En una de sus realizaciones preferidas, el aceptor es un agente quelante y el efector es un núclido diagnósticamente activo, preferiblemente un radionúclido diagnósticamente activo o un núclido terapéuticamente activo, preferiblemente un radionúclido terapéuticamente activo.

20 En una de sus realizaciones preferidas alternativa, el aceptor comprende un resto aromático, en donde el resto aromático se selecciona del grupo que comprende indol y benceno, preferiblemente el benceno está sustituido con al menos un heteroátomo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que comprende O, N y S; y en donde el efector es un núclido diagnósticamente activo, preferiblemente un radionúclido diagnósticamente activo, o un núclido terapéuticamente activo, preferiblemente un radionúclido terapéuticamente activo.

En todavía una de sus realizaciones preferidas, R⁷ es -[enlazador-aceptor] y uno de R³, R⁴ y R⁵ es de fórmula (IIc).

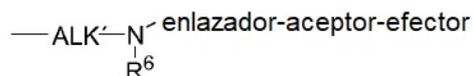


25 En una de sus realizaciones particularmente preferidas, el enlazador es un resto que une covalentemente el átomo de N del grupo de fórmula (II) con el aceptor, en donde el tipo de enlace covalente entre el enlazador y el átomo de N del grupo de fórmula (II) se selecciona del grupo que comprende amida, urea, tiourea y alquilamina; y el tipo de enlace covalente entre el enlazador y el aceptor se selecciona del grupo que comprende amida, alquilamina, urea, éter, tioéter, tiourea y carbamato.

En una de sus realizaciones más preferidas, el aceptor es un agente quelante.

30 En una realización alternativa más preferida, el aceptor comprende un resto aromático, en donde el resto aromático se selecciona del grupo que comprende indol y benceno, preferiblemente el benceno está sustituido con al menos un heteroátomo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que comprende O, N y S.

En otra realización preferida, R⁷ es -[enlazador-aceptor-efector] y uno de R³, R⁴ y R⁵ es de fórmula (IId):



(IId)

5 En una de sus realizaciones más preferidas, el efector es un núclido diagnósticamente activo, preferiblemente un radionúclido diagnósticamente activo, o un núclido terapéuticamente activo, preferiblemente un radionúclido terapéuticamente activo, el aceptor es un agente quelante, y el enlazador es un resto que une covalentemente el átomo de N del grupo de fórmula (II) con el aceptor, en donde el tipo de enlace covalente entre el enlazador y el átomo de N del grupo de fórmula (II) se selecciona del grupo que comprende amida, urea, tiourea y alquilamina; y el tipo de enlace covalente entre el enlazador y el aceptor se selecciona del grupo que comprende amida, alquilamina, urea, éter, tioéter, tiourea y carbamato.

10 En una de sus realizaciones alternativas más preferidas, el efector es un núclido diagnósticamente activo, preferiblemente un radionúclido diagnósticamente activo, o un núclido terapéuticamente activo, preferiblemente un radionúclido terapéuticamente activo, el aceptor comprende un resto aromático, en donde el resto aromático se selecciona del grupo que comprende indol y benceno, preferiblemente el benceno está sustituido con al menos un heteroátomo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que comprende O, N y S, y el enlazador es un resto que une covalentemente el átomo de N del grupo de fórmula (II) con el aceptor en donde el tipo de enlace covalente
15 entre el enlazador y el átomo de N del grupo de fórmula (II) se selecciona del grupo que comprende amida, urea, tiourea y alquilamina; y el tipo de enlace covalente entre el enlazador y el aceptor se selecciona del grupo que comprende amida, alquilamina, urea, éter, tioéter, tiourea y carbamato.

En una realización del primero, segundo, tercero, cuarto y quinto aspecto,

R¹ es metilo;

20 AA-COOH es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en ácido 2-amino-2-adamantano-carboxílico y ciclohexilglicina;

R² es isopropilo;

R³, R⁴ y R⁵ se selecciona cada uno e independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y metilo con la condición de que uno de R³, R⁴ y R⁵ sea de la siguiente fórmula (II):



25

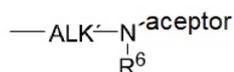
(II)

en donde

ALK' es alquilideno de (C₂-C₅); y

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

30 En una de sus realizaciones, R⁷ es un aceptor y uno de R³, R⁴ y R⁵ es de fórmula (IIa):

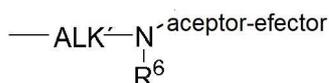


(IIa)

En una de sus realizaciones preferidas, el aceptor es un agente quelante.

35 En una de sus realizaciones alternativas preferidas, el aceptor comprende un resto aromático, en donde el resto aromático se selecciona del grupo que comprende indol y benceno, preferiblemente el benceno está sustituido con al menos un heteroátomo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que comprende O, N y S.

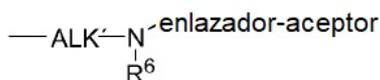
En una de sus realizaciones alternativas, R⁷ es -[aceptor-efector] y uno de R³, R⁴ y R⁵ es de fórmula (IIb):



(IIb)

En una de sus realizaciones preferidas, el aceptor es un agente quelante y el efector es un núclido diagnósticamente activo, preferiblemente un radionúclido diagnósticamente activo, o un núclido terapéuticamente activo, preferiblemente un radionúclido terapéuticamente activo.

- 5 En una de sus realizaciones alternativas preferidas, el aceptor comprende un resto aromático, en donde el resto aromático se selecciona del grupo que comprende indol y benceno, preferiblemente el benceno está sustituido con al menos un heteroátomo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que comprende O, N y S, y en donde el efector es un núclido diagnósticamente activo, preferiblemente un radionúclido diagnósticamente activo, o un núclido terapéuticamente activo, preferiblemente un radionúclido terapéuticamente activo.
- 10 En otra de sus realizaciones alternativa, R⁷ es -[enlazador-aceptor] y uno de R³, R⁴ y R⁵ es de fórmula (IIc):



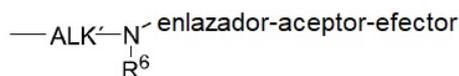
(IIc)

- 15 En una de sus realizaciones preferidas, el enlazador es un resto que une covalentemente el átomo de N del grupo de fórmula (II) con el aceptor, en donde el tipo de enlace covalente entre el enlazador y el átomo de N del grupo de fórmula (II) se selecciona del grupo que comprende amida, urea, tiourea y alquilamina; y el tipo de enlace covalente entre el enlazador y el aceptor se selecciona del grupo que comprende amida, alquilamina, urea, éter, tioéter, tiourea y carbamato.

En una de sus realizaciones más preferida, el aceptor es un agente quelante.

- 20 En una de sus realizaciones alternativas más preferidas, el aceptor comprende un resto aromático, en donde el resto aromático se selecciona del grupo que comprende indol y benceno, preferiblemente el benceno está sustituido con al menos un heteroátomo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que comprende O, N y S.

En todavía en otra de sus realizaciones alternativas, R⁷ es -[enlazador-aceptor-efector] y uno de R³, R⁴ y R⁵ es de fórmula (II d):



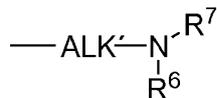
(II d)

- 25 En una de sus realizaciones preferidas, el efector es un núclido diagnósticamente activo, preferiblemente un radionúclido diagnósticamente activo, o un núclido terapéuticamente activo, preferiblemente un radionúclido terapéuticamente activo, el aceptor es un agente quelante, y el enlazador es un resto que une covalentemente el átomo de N del grupo de fórmula (II) con el aceptor, en donde el tipo de enlace covalente entre el enlazador y el átomo de N del grupo de fórmula (II) se selecciona del grupo que comprende amida, urea, tiourea y alquilamina; y el tipo de enlace covalente entre el enlazador y el aceptor se selecciona del grupo que comprende amida, alquilamina, urea, éter, tioéter, tiourea y carbamato.
- 30

- 35 En una de sus realizaciones alternativas preferidas el efector es un núclido diagnósticamente activo, preferiblemente un radionúclido diagnósticamente activo, o un núclido terapéuticamente activo, preferiblemente un radionúclido terapéuticamente activo, el aceptor comprende un resto aromático, en donde el resto aromático se selecciona del grupo que comprende indol y benceno, preferiblemente el benceno está sustituido con al menos un heteroátomo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que comprende O, N y S, y el enlazador es un resto que une covalentemente el átomo de N del grupo de fórmula (II) con el aceptor, en donde el tipo de enlace covalente entre el enlazador y el átomo de N del grupo de fórmula (II) se selecciona del grupo que comprende amida, urea, tiourea y alquilamina; y el tipo de enlace covalente entre el enlazador y el aceptor se selecciona del grupo que comprende amida, alquilamina, urea, éter, tioéter, tiourea y carbamato.

- 40 En una realización del primero, segundo, tercero, cuarto y quinto aspecto, R³, R⁴ y R⁵ es cada uno e

independientemente metilo, con la condición de que uno de R³, R⁴ y R⁵ sea de la siguiente fórmula (II):



(II)

en donde

5 ALK' es alquilideno de (C₂-C₅); y

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

En una realización del primero, segundo, tercero, cuarto y quinto aspecto,

R¹ es metilo;

10 AA-COOH es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en ácido 2-amino-2-adamantano-carboxílico y ciclohexilglicina; y

R² es isopropilo

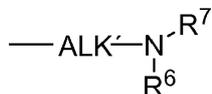
En una realización del primero, segundo, tercero, cuarto y quinto aspecto,

R¹ es metilo;

15 AA-COOH es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en ácido 2-amino-2-adamantano-carboxílico y ciclohexilglicina;

R² es isopropilo;

R³, R⁴ y R⁵ es cada uno e independientemente metilo con la condición de que uno de R³, R⁴ y R⁵ sea de la siguiente fórmula (II)



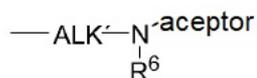
(II)

20 en donde

ALK' es alquilideno de (C₂-C₅); y

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

En una de sus realizaciones preferidas, R⁷ es un aceptor y uno de R³, R⁴ y R⁵ es de fórmula (IIa):

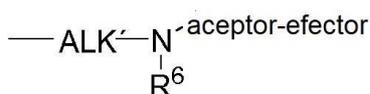


(IIa)

25 En una de sus realizaciones más preferidas, el aceptor es un agente quelante.

En una de sus realizaciones alternativas más preferidas, el aceptor comprende un resto aromático, en donde el resto aromático se selecciona del grupo que comprende indol y benceno, preferiblemente el benceno está sustituido con al menos un heteroátomo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que comprende O, N y S.

En una de su realización alternativa preferida, R⁷ es -[aceptor-efector] y uno de R³, R⁴ y R⁵ es de fórmula (IIb):

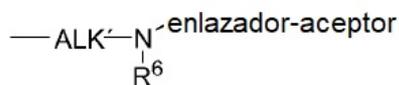


(IIb)

En una de sus realizaciones más preferida, el aceptor es un agente quelante y el efector es un núclido diagnósticamente activo, preferiblemente un radionúclido diagnósticamente activo, o un núclido terapéuticamente activo, preferiblemente un radionúclido terapéuticamente activo.

5 En una de sus realizaciones alternativas más preferidas, el aceptor comprende un resto aromático, en donde el resto aromático se selecciona del grupo que comprende indol y benceno, preferiblemente el benceno está sustituido con al menos un heteroátomo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que comprende O, N y S, y en donde el efector es un núclido diagnósticamente activo, preferiblemente un radionúclido diagnósticamente activo, o un núclido terapéuticamente activo, preferiblemente un radionúclido terapéuticamente activo.

10 En una de sus realizaciones alternativas preferidas, R⁷ es -[enlazador-aceptor] y uno de R³, R⁴ y R⁵ es de fórmula (IIc):



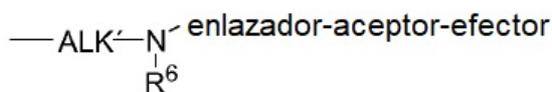
(IIc)

15 En una de sus realizaciones más preferida, el enlazador es un resto que une covalentemente el átomo de N del grupo de fórmula (II) con el aceptor, en donde el tipo de enlace covalente entre el enlazador y el átomo de N del grupo de fórmula (II) se selecciona del grupo que comprende amida, urea, tiourea y alquilamina; y el tipo de enlace covalente entre el enlazador y el aceptor se selecciona del grupo que comprende amida, alquilamina, urea, éter, tioéter, tiourea y carbamato.

En una de sus realizaciones alternativas más preferida el aceptor es un agente quelante.

20 En otra de sus realizaciones más preferidas, el aceptor comprende un resto aromático, en donde el resto aromático se selecciona del grupo que comprende indol y benceno, preferiblemente el benceno está sustituido con al menos un heteroátomo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que comprende O, N y S.

En otra de sus realizaciones alternativas preferidas, R⁷ es -[enlazador-aceptor-efector] y uno de R³, R⁴ y R⁵ es de fórmula (II d):



(II d)

25 En una de sus realizaciones más preferida el efector es un núclido diagnósticamente activo, preferiblemente un radionúclido diagnósticamente activo, o un núclido terapéuticamente activo, preferiblemente un radionúclido terapéuticamente activo, el aceptor es un agente quelante, y el enlazador es un resto que une covalentemente el átomo de N del grupo de fórmula (II) con el aceptor, en donde el tipo de enlace covalente entre el enlazador y el átomo de N del grupo de fórmula (II) se selecciona del grupo que comprende amida, urea, tiourea y alquilamina; y el tipo de enlace covalente entre el enlazador y el aceptor se selecciona del grupo que comprende amida, alquilamina, urea, éter, tioéter, tiourea y carbamato.

30 En una de sus realizaciones alternativas más preferidas, el efector es un núclido diagnósticamente activo, preferiblemente un radionúclido diagnósticamente activo o un núclido terapéuticamente activo, preferiblemente un radionúclido terapéuticamente activo, el aceptor comprende un resto aromático, en donde el resto aromático se selecciona del grupo que comprende indol y benceno, preferiblemente el benceno está sustituido con al menos un heteroátomo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que comprende O, N y S, y el enlazador es un resto que une covalentemente el átomo de N del grupo de fórmula (II) con el aceptor, en donde el tipo de enlace covalente entre el enlazador y el átomo de N del grupo de fórmula (II) se selecciona del grupo que comprende amida, urea, tiourea y alquilamina; y el tipo de enlace covalente entre el enlazador y el aceptor se selecciona del grupo que comprende amida, alquilamina, urea, éter, tioéter, tiourea y carbamato.

35

En una realización del primero, segundo, tercero, cuarto y quinto aspecto, ALK y ALK' son ambos propileno o en donde ALK es propileno y ALK' es alquilideno de (C₂-C₅) o ALK es alquilideno de (C₂-C₅) y ALK' es propileno.

En una realización del primero, segundo, tercero, cuarto y quinto aspecto,

R¹ es metilo;

5 AA-COOH es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en ácido 2-amino-2-adamantano-carboxílico y ciclohexilglicina;

R² es isopropilo; y

ALK y ALK' son ambos propileno, o en donde ALK es propileno y ALK' es alquilideno de (C₂-C₅) o ALK es alquilideno de (C₂-C₅) y ALK' es propileno.

10 En una realización del primero, segundo, tercero, cuarto y quinto aspecto,

R¹ es metilo;

AA-COOH es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en ácido 2-amino-2-adamantano-carboxílico y ciclohexilglicina;

R² es isopropilo;

15 R³, R⁴ y R⁵ se selecciona cada uno e independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y metilo con la condición de que uno de R³, R⁴ y R⁵ sea de la siguiente fórmula (II).



(II)

en donde

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo; y

20 ALK y ALK' son ambos propileno, o en donde ALK es propileno y ALK' es alquilideno de (C₂-C₅) o ALK es alquilideno de (C₂-C₅) y ALK' es propileno.

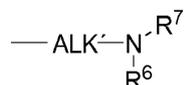
En una realización del primero, segundo, tercero, cuarto y quinto aspecto,

R¹ es metilo;

25 AA-COOH es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en ácido 2-amino-2-adamantano-carboxílico y ciclohexilglicina;

R² es isopropilo;

R³, R⁴ y R⁵ es cada uno e independientemente metilo con la condición de que uno de R³, R⁴ y R⁵ sea de la siguiente fórmula (II):



(II)

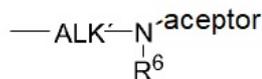
30 en donde

R⁶ es metilo;

ALK y ALK' son ambos propileno o en donde ALK es propileno y ALK' es alquilideno de (C₂-C₅) o ALK es alquilideno de (C₂-C₅) y ALK' es propileno; y

35 R⁷ se selecciona del grupo que comprende aceptor, -[aceptor-efector], -[enlazador-aceptor] y -[enlazador-aceptor-efector].

En una de sus realizaciones preferida, R⁷ es aceptor y uno de R³, R⁴ y R⁵ es de fórmula (IIa):

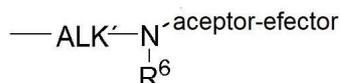


(IIa)

En una de sus realizaciones más preferida, el aceptor es un agente quelante.

5 En una de sus realizaciones alternativas más preferida, el aceptor comprende un resto aromático, en donde el resto aromático se selecciona del grupo que comprende indol y benceno, preferiblemente el benceno está sustituido con al menos un heteroátomo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que comprende O, N y S.

En una de sus realizaciones alternativas preferidas, R⁷ es -[aceptor-efector] y uno de R³, R⁴ y R⁵ es de fórmula (IIb):

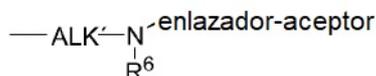


(IIb)

10 En una de sus realizaciones más preferida, el aceptor es un agente quelante y el efector es un núclido diagnósticamente activo, preferiblemente un radionúclido diagnósticamente activo o un núclido terapéuticamente activo, preferiblemente un radionúclido terapéuticamente activo.

15 En una de sus realizaciones alternativas más preferidas, el aceptor comprende un resto aromático, en donde el resto aromático se selecciona del grupo que comprende indol y benceno, preferiblemente el benceno está sustituido con al menos un heteroátomo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que comprende O, N y S, y en donde el efector es un núclido diagnósticamente activo, preferiblemente un radionúclido diagnósticamente activo, o un núclido terapéuticamente activo, preferiblemente un radionúclido terapéuticamente activo.

En otra de sus realizaciones alternativas preferidas, R⁷ es -[enlazador-aceptor] y uno de R³, R⁴ y R⁵ es de fórmula (IIc):



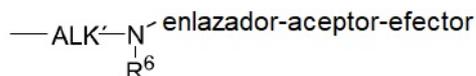
(IIc)

20 En una de sus realizaciones más preferida, el enlazador es un resto que une covalentemente el átomo de N del grupo de fórmula (II) con el aceptor, en donde el tipo de enlace covalente entre el enlazador y el átomo de N del grupo de fórmula (II) se selecciona del grupo que comprende amida, urea, tiourea y alquilamina; y el tipo de enlace covalente entre el enlazador y el aceptor se selecciona del grupo que comprende amida, alquilamina, urea, éter, tioéter, tiourea y carbamato.

En una de sus realizaciones alternativas más preferidas, el aceptor es un agente quelante.

25 En otra de sus realizaciones alternativas más preferidas, el aceptor comprende un resto aromático, en donde el resto aromático se selecciona del grupo que comprende indol y benceno, preferiblemente el benceno está sustituido con al menos un heteroátomo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que comprende O, N y S.

En otra de sus realizaciones alternativas preferida, R⁷ es -[enlazador-aceptor-efector] y uno de R³, R⁴ y R⁵ es de fórmula (II d):



(II d)

30 En una de sus realizaciones más preferida el efector es un núclido diagnósticamente activo, preferiblemente un radionúclido diagnósticamente activo o un núclido terapéuticamente activo, preferiblemente un radionúclido terapéuticamente activo, el aceptor es un agente quelante, y el enlazador es un resto que une covalentemente el átomo de N del grupo de fórmula (II) con el aceptor en donde el tipo de enlace covalente entre el enlazador y el

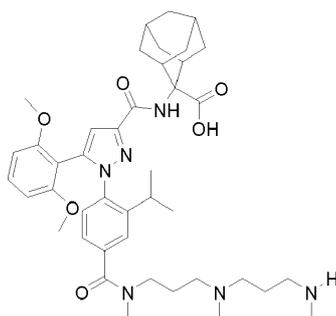
átomo de N del grupo de fórmula (II) se selecciona del grupo que comprende amida, urea, tiourea y alquilamina; y el tipo de enlace covalente entre el enlazador y el aceptor se selecciona del grupo que comprende amida, alquilamina, urea, éter, tioéter, tiourea y carbamato.

5 En una de sus realizaciones alternativas más preferidas, el efector es un núclido diagnósticamente activo, preferiblemente un radionúclido diagnósticamente activo o un núclido terapéuticamente activo, preferiblemente un radionúclido terapéuticamente activo, el aceptor comprende un resto aromático, en donde el resto aromático se selecciona del grupo que comprende indol y benceno, preferiblemente el benceno está sustituido con al menos un heteroátomo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que comprende O, N y S, y el enlazador es un resto que une covalentemente el átomo de N del grupo de fórmula (II) con el aceptor en donde el tipo de enlace covalente
10 entre el enlazador y el átomo de N del grupo de fórmula (II) se selecciona del grupo que comprende amida, urea, tiourea y alquilamina; y el tipo de enlace covalente entre el enlazador y el aceptor se selecciona del grupo que comprende amida, alquilamina, urea, éter, tioéter, tiourea y carbamato.

15 En una realización del primero, segundo, tercero, cuarto y quinto aspecto, con la condición de que el compuesto comprenda efector y el efector sea un agente quelante, el efector es un agente quelante seleccionado del grupo que comprende DOTA, NOTA, DTPA, TETA, EDTA, NODAGA, NODASA, TRITA, CDTA, BAT, DFO o HYNIC, preferiblemente el agente quelante es DOTA.

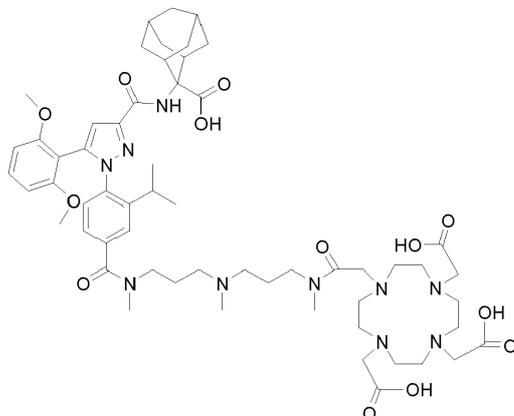
20 En una realización del primero, segundo, tercero, cuarto y quinto aspecto, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en un compuesto de fórmula (III), un compuesto de fórmula (IIIa), un compuesto de fórmula (IIIb), un compuesto de fórmula (IIIc), un compuesto de fórmula (IIId), un compuesto de fórmula (IIIe), un compuesto de fórmula (IIIf), un compuesto de fórmula (IIIg), un compuesto de fórmula (IV), un compuesto de fórmula (IVa), un compuesto de fórmula (IVb), un compuesto de fórmula (V), un compuesto de fórmula (Va) y un compuesto de fórmula (Vb), en donde

el compuesto de fórmula (III) es:



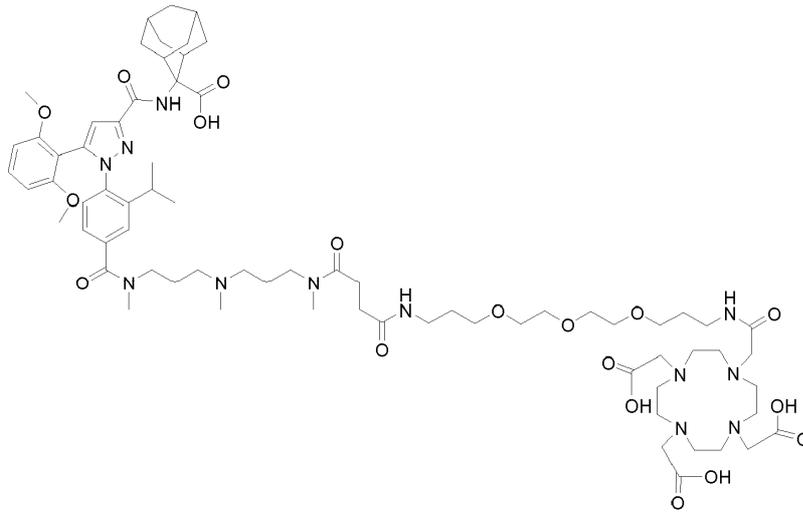
(III);

25 el compuesto de fórmula (IIIa) es:



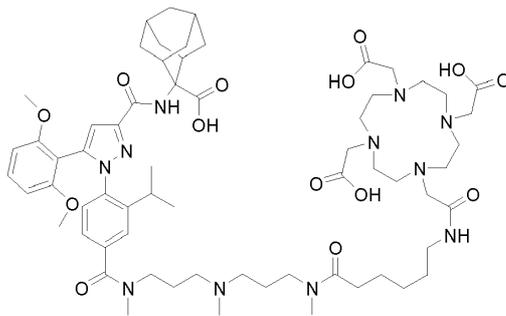
(IIIa);

el compuesto de fórmula (IIIb) es:



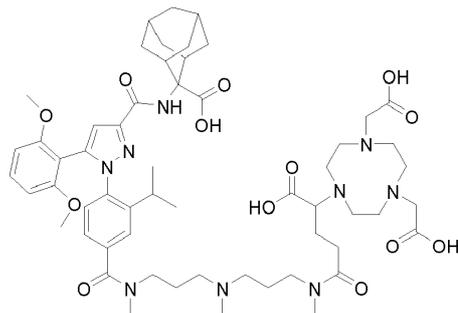
(IIIb);

el compuesto de fórmula (IIIc) es:



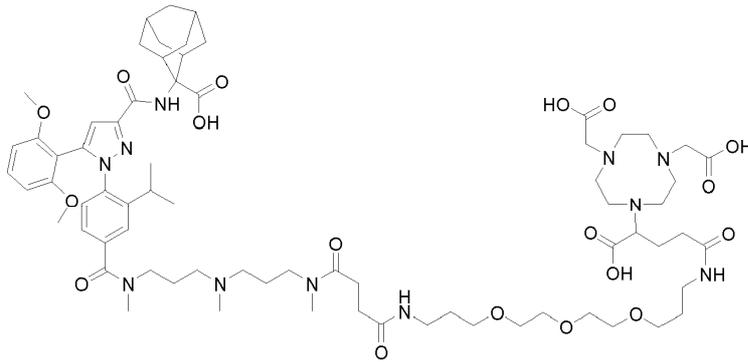
(IIIc);

el compuesto de fórmula (III d) es



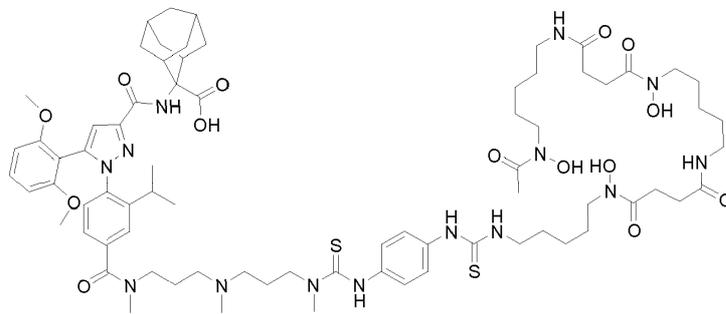
(III d);

el compuesto de fórmula (III e) es:



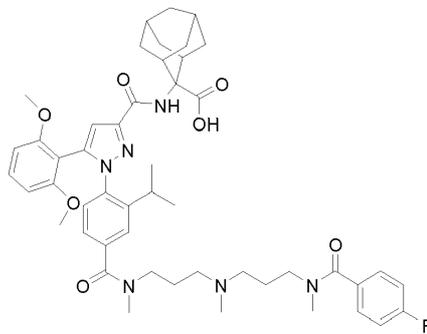
(IIIe);

el compuesto de fórmula (III f) es:



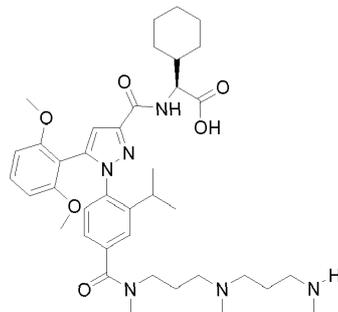
(III f);

el compuesto de fórmula (III g) es:



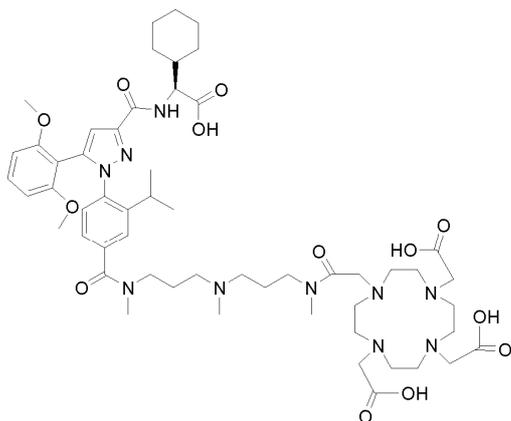
(III g);

el compuesto de fórmula (IV) es:



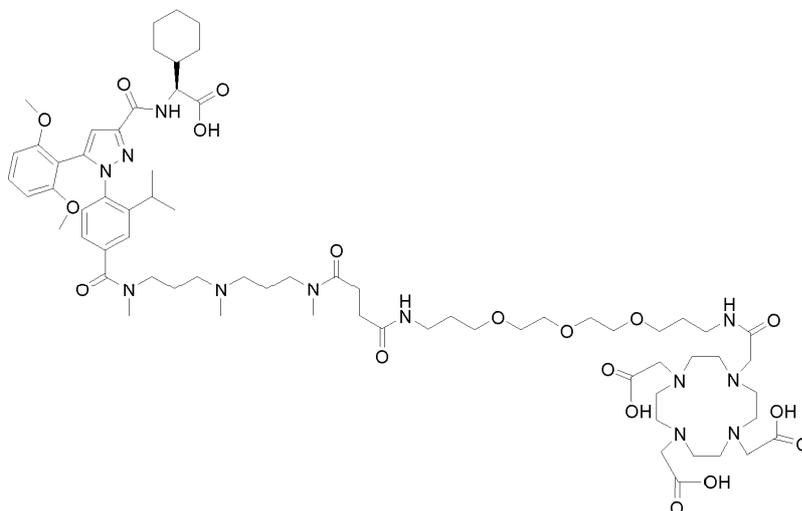
(IV);

el compuesto de fórmula (IV a) es:



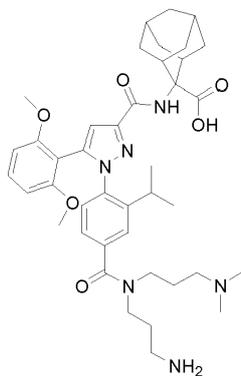
(IVa);

el compuesto de fórmula (IVb) es:



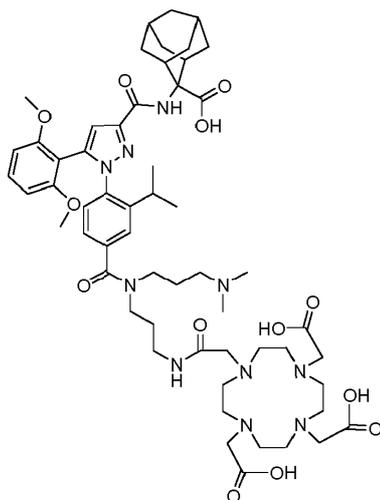
(IVb);

el compuesto de fórmula (V) es:



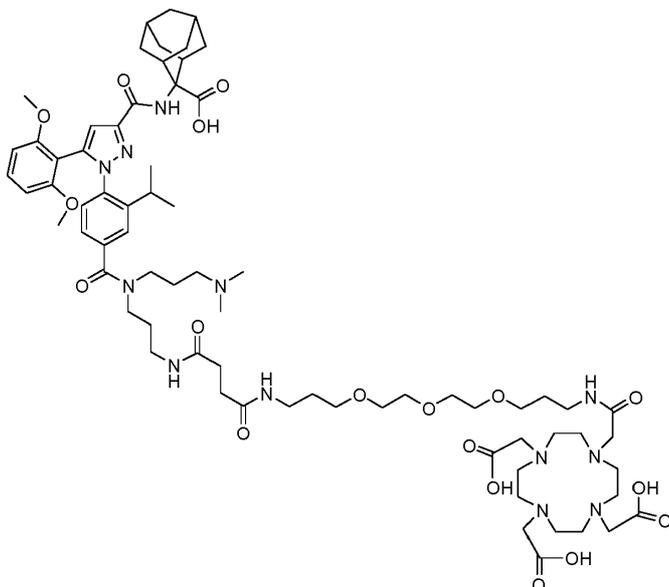
(V);

el compuesto de fórmula (Va) es:



(Va);

y el compuesto de fórmula (Vb) es:



(Vb).

5 En una de sus realizaciones, el compuesto comprende un núcleo diagnósticamente activo, preferiblemente un radionúclido diagnósticamente activo o un núcleo terapéuticamente activo, preferiblemente un radionúclido terapéuticamente activo.

En una de sus realizaciones preferidas, el núcleo diagnósticamente activo o el radionúclido terapéuticamente activo está quelado por el agente quelante de una cualquiera de las fórmulas (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IVa), (IVb), (Va) y (Vb).

10 En una de sus realizaciones más preferidas, el radionúclido diagnósticamente activo y el radionúclido terapéuticamente activo está quelado individual e independientemente por el agente quelante de fórmula (IIIa); preferiblemente el radionúclido diagnósticamente activo y el radionúclido terapéuticamente activo se selecciona individual e independientemente del grupo que comprende ^{111}In , ^{177}Lu , ^{89}Zr , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{64}Cu e ^{90}Y .

15 En una realización del primero, segundo, tercero, cuarto y quinto aspecto, el compuesto interactúa con un receptor de neurotensina, en donde el receptor de neurotensina se selecciona preferiblemente del grupo que comprende el receptor 1 de neurotensina (NTR1) y el receptor 2 de neurotensina (NTR2).

En una de sus realizaciones, el compuesto es un antagonista del receptor 1 de neurotensina.

En una realización del primero, segundo, tercero, cuarto y quinto aspecto, el compuesto tiene un CI_{50} de 100 nM o menos, preferiblemente 50 nM o menos.

En una realización del segundo, tercero, cuarto y quinto aspecto, la enfermedad es una enfermedad que no implica tejido del sistema nervioso central ni/o células del sistema nervioso central.

5 En una realización del segundo, tercero, cuarto y quinto aspecto, la enfermedad es un tumor en donde el tumor se selecciona del grupo que comprende adenocarcinoma pancreático ductal, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de mama, meningioma, sarcoma de Ewing, mesotelioma pleural, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón de células no pequeñas, tumores estromales gastrointestinales, leiomioma uterino y linfoma cutáneo de linfocitos T, preferiblemente adenocarcinoma pancreático ductal, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de mama, meningioma y sarcoma de Ewing.

10 En una realización del segundo, tercero, cuarto y quinto aspecto, el compuesto es para uso en un método para el diagnóstico de una enfermedad y en donde el efector es un metal radiactivo, en donde preferiblemente el metal radiactivo está quelado por el aceptor, en donde el aceptor es un agente quelante.

En una de sus realizaciones preferidas, el metal radiactivo es un metal radiactivo diagnósticamente eficaz.

15 En una de sus realizaciones más preferidas, el metal radiactivo se selecciona del grupo que comprende ^{113}In , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{67}Ga , ^{52}Fe , ^{68}Ga , ^{72}As , ^{111}In , ^{97}Ru , ^{203}Pb , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{51}Cr , $^{52\text{m}}\text{Mn}$, ^{157}Gd , ^{64}Cu , ^{89}Zr y ^{177}Lu ; más preferiblemente, el metal radiactivo se selecciona del grupo que comprende $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{111}In , ^{89}Zr y ^{177}Lu y más preferiblemente el metal radiactivo es ^{111}In , ^{177}Lu o ^{89}Zr .

20 En una realización del segundo, tercero, cuarto y quinto aspecto, el compuesto es para uso en un método para el diagnóstico de una enfermedad y en donde el efector es un radionúclido, en donde preferiblemente el radionúclido está unido covalentemente por el aceptor, en donde el aceptor comprende un resto aromático, en donde el resto aromático se selecciona del grupo que comprende indol y benceno, preferiblemente el benceno está sustituido con al menos un heteroátomo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que comprende O, N y S.

En una de sus realizaciones, el radionúclido es un halógeno radiactivo diagnósticamente eficaz.

25 En una realización preferida, el halógeno radiactivo se selecciona del grupo que comprende ^{18}F , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{82}Br y ^{211}At ; más preferiblemente, el radionúclido se selecciona del grupo que comprende ^{123}I , ^{124}I .

En una realización del segundo aspecto, el compuesto es para uso en un método para el diagnóstico de una enfermedad y el método para el diagnóstico es un método de obtención de imágenes.

30 En una de sus realizaciones preferida, el método de obtención de imágenes se selecciona del grupo que consiste en gammagrafía, tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT) y tomografía por emisión de positrones (PET).

35 En una realización del segundo aspecto, el compuesto es para uso en un método para el diagnóstico de una enfermedad y en donde el método comprende la administración de una cantidad diagnósticamente eficaz del compuesto a un sujeto, preferiblemente a un mamífero, en donde el mamífero se selecciona del grupo que comprende hombre, animales de compañía, mascotas y ganado, más preferiblemente el sujeto se selecciona del grupo que comprende hombre, perro, gato, caballo y vaca, y lo más preferiblemente el sujeto es un ser humano.

En una realización del tercer aspecto, el compuesto es para uso en un método para el tratamiento de una enfermedad, en donde la enfermedad es una enfermedad que no implica tejido del sistema nervioso central ni/o células del sistema nervioso central.

40 En una realización del tercer aspecto, el tumor se selecciona del grupo que comprende adenocarcinoma pancreático ductal, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de mama, meningioma, sarcoma de Ewing, mesotelioma pleural, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón de células no pequeñas, tumores estromales gastrointestinales, leiomioma uterino y linfoma cutáneo de linfocitos T, preferiblemente adenocarcinoma pancreático ductal, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de mama, meningioma y sarcoma de Ewing.

45 En una realización del tercer aspecto, el efector es un agente terapéuticamente activo.

En una realización del tercer aspecto, el método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto a un sujeto, preferiblemente a un mamífero, en donde el mamífero se selecciona del grupo que comprende hombre, animales de compañía, mascotas y ganado, más preferiblemente el sujeto se selecciona del grupo que comprende hombre, perro, gato, caballo y vaca, y lo más preferiblemente, el sujeto es un ser humano.

50 En una realización del tercer aspecto, el efector es un metal radiactivo, en donde preferiblemente el metal radiactivo está quelado por el aceptor, en donde el aceptor es un agente quelante.

En una realización preferida, el metal radiactivo se selecciona del grupo que comprende ^{186}Re , ^{90}Y , ^{67}Cu , ^{68}Ga , ^{69}Er , ^{121}Sn , ^{127}Te , ^{142}Pr , ^{143}Pr , ^{198}Au , ^{199}Au , ^{161}Tb , ^{109}Pd , ^{188}Rd , ^{188}Re , ^{77}As , ^{166}Dy , ^{166}Ho , ^{149}Pm , ^{151}Pm , ^{153}Sm , ^{159}Gd ,

ES 2 795 923 T3

^{172}Tm , ^{90}Y , ^{111}In , ^{169}Yb , ^{175}Yb , ^{177}Lu , ^{105}Rh , ^{111}Ag , ^{213}Bi , ^{225}Ac , ^{64}Cu , $^{177\text{m}}\text{Sn}$, y ^{227}Th , preferiblemente el metal radiactivo se selecciona del grupo que comprende ^{186}Re , ^{188}Re , ^{90}Y , ^{153}Sm , ^{68}Ga y ^{177}Lu y más preferiblemente el metal radiactivo se selecciona del grupo que comprende ^{90}Y y ^{177}Lu .

5 En una realización del tercer aspecto, el efector es un radionúclido, en donde preferiblemente el radionúclido está unido covalentemente por el aceptor, en donde el aceptor comprende un resto aromático, en donde el resto aromático se selecciona del grupo que comprende indol y benceno, preferiblemente el benceno está sustituido con al menos un heteroátomo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que comprende O, N y S.

En una realización preferida, el radionúclido es un halógeno radiactivo.

En una realización más preferida, el halógeno radiactivo se selecciona del grupo que comprende ^{123}I , ^{125}I y ^{129}I .

10 En una realización del cuarto aspecto, el método para la identificación es o comprende un método para la selección de un sujeto de un grupo de sujetos, en donde el sujeto es probable que responda o es probable que no responda a un tratamiento de una enfermedad, en donde el método para la selección de un sujeto de un grupo de sujetos comprende llevar a cabo un método de diagnóstico usando el compuesto del primer aspecto, incluyendo cualquiera de sus realizaciones, preferiblemente un método para el diagnóstico de una enfermedad como se describe en
15 relación con el segundo aspecto, incluyendo cualquiera de sus realizaciones.

En una realización del cuarto y quinto aspecto, la enfermedad es una enfermedad que no implica tejido del sistema nervioso central ni/o células del sistema nervioso central.

En una realización preferida, la enfermedad se selecciona del grupo que comprende tumores y neoplasias hematológicas.

20 En una realización más preferida, el tumor se selecciona del grupo que comprende adenocarcinoma pancreático ductal, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de mama, meningioma, sarcoma de Ewing, mesotelioma pleural, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón de células no
25 pequeñas, tumores estromales gastrointestinales, leiomioma uterino y linfoma cutáneo de linfocitos T, preferiblemente adenocarcinoma pancreático ductal, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de mama, meningioma y sarcoma de Ewing.

En una realización del cuarto y quinto aspecto, el método de diagnóstico es un método de obtención de imágenes.

En una realización preferida, el método de obtención de imágenes se selecciona del grupo que comprende gammagrafía, tomografía computarizada por emisión monofónica (SPECT) y tomografía por emisión de positrones (PET).

30 En una realización del cuarto y quinto aspecto, el efector es un metal radioactivo, en donde preferiblemente el metal radioactivo está quelado por el aceptor, en donde el aceptor es un agente quelante.

En una realización alternativa del cuarto y quinto aspecto, el efector es un halógeno radiactivo, en donde preferiblemente el halógeno radiactivo está unido covalentemente por el aceptor, en donde el receptor comprende un
35 resto aromático, en donde el resto aromático se selecciona del grupo que comprende indol y benceno, preferiblemente el benceno está sustituido con al menos un heteroátomo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que comprende O, N y S.

También se describe el compuesto del primer aspecto, incluyendo cualquiera de sus realizaciones, para uso en un método para administrar un efector al receptor de neurotensina, preferiblemente el receptor 1 de neurotensina, en donde el efector se selecciona del grupo que comprende un agente diagnósticamente activo y un agente
40 terapéuticamente activo.

En un ejemplo, el receptor de neurotensina es expresado por una célula y/o un tejido, en donde preferiblemente la célula que expresa neurotensina y/o el tejido que expresa neurotensina es diferente de una célula del sistema
45 nervioso central y/o tejido del sistema nervioso central.

En un ejemplo preferido, el tejido que expresa NTR1 es el tejido que expresa NTR1 de un tumor o el tejido que expresa NTR1 de una neoplasia hematológica, y en donde la célula que expresa NTR1 es una célula tumoral que
50 expresa NTR1 o una célula de neoplasia hematológica que expresa NTR1.

En un ejemplo más preferido, el tumor se selecciona del grupo que comprende adenocarcinoma pancreático ductal, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de mama, meningioma,
55 sarcoma de Ewing, mesotelioma pleural, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón de células no pequeñas, tumores estromales gastrointestinales, leiomioma uterino y linfoma cutáneo de linfocitos T, preferiblemente adenocarcinoma pancreático ductal, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de mama, meningioma y sarcoma de Ewing.

En una realización del cuarto y quinto aspecto, el efector es un radionúclido, preferiblemente un metal radiactivo o un halógeno radiactivo, más preferiblemente el efector es el efector del compuesto del primer aspecto, incluyendo

cualquiera de sus realizaciones.

5 En una realización del segundo, tercero, cuarto y quinto aspecto, el método comprende la administración de una cantidad eficaz del compuesto y/o del efector a un sujeto, preferiblemente a un mamífero, en donde el mamífero se selecciona del grupo que comprende hombre, animales de compañía, mascotas y ganado, más preferiblemente el sujeto se selecciona del grupo que comprende hombre, perro, gato, caballo y vaca, y más preferiblemente el sujeto es un ser humano.

En una de sus realizaciones, la administración es para diagnóstico, tratamiento y/o una combinación de diagnóstico y tratamiento.

10 En una de sus realizaciones preferidas, la cantidad eficaz es una cantidad diagnósticamente eficaz y/o una cantidad terapéuticamente eficaz.

En una realización del sexto aspecto, la composición es para uso en cualquier método como se define en el segundo, tercero, cuarto y quinto aspecto, incluyendo cualquiera de sus realizaciones.

15 También se describe un método para el diagnóstico de una enfermedad en un sujeto, en donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad diagnósticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con el primer aspecto, incluyendo cualquiera de sus realizaciones.

En uno de sus ejemplos, el compuesto comprende un agente diagnósticamente activo, con lo que el agente es preferiblemente un radionúclido.

20 También se describe en un método para el tratamiento de una enfermedad en un sujeto, en donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con el primer aspecto, incluyendo una cualquiera de sus realizaciones.

En uno de sus ejemplos, el compuesto comprende un agente terapéuticamente activo, con lo que el agente es preferiblemente un radionúclido.

En una realización preferida, la enfermedad es una enfermedad que implica el receptor de neurotensina, preferiblemente la enfermedad es una enfermedad que implica el receptor 1 de neurotensina.

25 En una realización más preferida, la enfermedad se selecciona del grupo que comprende tumores y neoplasias hematológicas.

En una realización del séptimo aspecto, el kit es para uso en cualquier método como se define en relación con el segundo, tercero, cuarto, quinto y sexto aspecto, incluyendo cualquiera de sus realizaciones.

30 Una persona experta en la técnica reconocerá que uno o el compuesto de la invención es cualquier compuesto cubierto por las reivindicaciones, incluyendo, aunque sin limitación, cualquier compuesto descrito en cualquiera de las realizaciones anteriores y cualquiera de las realizaciones siguientes.

Una persona experta en la técnica reconocerá que uno o el método de la invención es cualquier método descrito en la presente memoria, incluyendo, aunque sin limitación, cualquier método descrito en cualquiera de las realizaciones anteriores y cualquiera de las realizaciones siguientes.

35 Una persona experta en la materia reconocerá que una o la composición de la invención es cualquier composición descrita en la presente memoria, incluyendo, aunque sin limitación, cualquier composición descrita en cualquiera de las realizaciones anteriores y cualquiera de las realizaciones siguientes.

40 Una persona experta en la técnica reconocerá que un o el kit de la invención es cualquier kit descrito en la presente memoria, incluyendo, aunque sin limitación, cualquier kit descrito en cualquiera de las realizaciones anteriores y cualquiera de las realizaciones siguientes.

45 **[0215]**La presente invención se basa en el sorprendente hallazgo de los autores de la presente invención de que el compuesto de la invención no solo se une a NTR1 con una alta afinidad, sino que tampoco atraviesa la barrera hematoencefálica. Esta característica permite el uso del compuesto de la invención en el diagnóstico, así como en el tratamiento de enfermedades, tales como, aunque sin limitación, tumores, particularmente tumores diferentes de tumores del sistema nervioso central en sus diversas formas, más particularmente las formas de los mismos que requieren el paso del agente diagnósticamente y/o terapéuticamente eficaz a través de la barrera hematoencefálica. Junto con estas características, se observa una absorción alta y persistente por tumores y tumores que expresan NTR1 en particular, así como también neoplasias hematológicas que expresan NTR1, combinada con una baja absorción y una rápida eliminación en órganos no diana, lo que proporciona una excelente relación tumor-a-sígnal de fondo. Usando el compuesto de la invención, la relación tumor-sígnal de fondo es al menos 1,5, preferiblemente mayor que 2, y más preferiblemente mayor que 5. La relación tumor-sígnal de fondo se define preferiblemente como la intensidad de sígnal del tumor dividida por la intensidad de la sígnal de fondo. Las intensidades de sígnal se miden típicamente con un análisis de la región de interés (ROI) del tumor y el análisis de ROI del tejido sano circundante

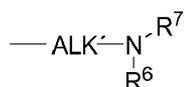
como fondo (véase Palmedo et al., Nucl. Med. Biol., 2002, 29, 809-815).

Finalmente, los autores de la presente invención han encontrado sorprendentemente que la modificación del compuesto de la invención, tal como, por ejemplo, uniendo covalentemente un agente quelante dará como resultado una característica de unión significativamente reducida del compuesto así modificado de la invención a NTR1, si la modificación se realiza en una posición que un experto en la técnica entenderá que es químicamente más sencilla y, por lo tanto, adecuada para dicha modificación, a saber, el sustituyente AA-COOH del compuesto de la invención.

Todavía una característica adicional del compuesto de la invención es su unión débil a NTR2 que se expresa predominantemente en el sistema nervioso central (SNC). Dicha unión débil al NTR2 del compuesto de la invención, como tal o si está conjugado con un efector diagnóstica y/o terapéuticamente activo, es ventajosa en tanto que se observan menos efectos secundarios que de otro modo surgirían de una unión menos discriminatoria o más promiscua del compuesto de la invención a los receptores de neurotensina y en particular a NTR1 y NTR2.

El compuesto de la invención es un antagonista de NTR1. La idoneidad de un antagonista de NTR1 para uso en el diagnóstico y/o terapia de enfermedades y enfermedades que implican células que expresan NTR1 y tejido que expresa NTR1 en particular, es un hallazgo sorprendente. La comprensión predominante en la técnica es que, para proporcionar un medio adecuado para el diagnóstico y/o la terapia de tales enfermedades, se debe usar un agonista de NTR1, particularmente si el agente diagnósticamente activo o el agente terapéuticamente activo, denominado generalmente efector, es un radiomarcador, tal como un radionúclido. La razón detrás de esta comprensión en la técnica es que un diagnóstico y terapia eficaces *in vivo*, en particular en caso de que dicho diagnóstico y terapia hagan uso de un radiomarcador, tal como un radionúclido unido a un compuesto que tenga afinidad a una molécula diana, tal como un receptor, requiere que dicho compuesto muestre buenas propiedades de internalización que conduzcan a unas altas acumulación y retención *in vivo* del compuesto y, por lo tanto, del efector en el tejido y las células, respectivamente, que expresan la molécula diana. Como es bien sabido por las investigaciones farmacológicas moleculares, la internalización eficaz es por lo general proporcionada principalmente por agonistas (Bodei et al., J. Nucl. Med., 2006, 47, 375-377; Koenig et al., Trends Pharmacol. Sci., 1997, 18, 276-287; Cescato et al., J. Nucl. Med., 2006, 47, 502-511; Ginj et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2006, 103, 16436-16441) que sugieren por tanto el uso de agonistas de la molécula diana en lugar de antagonistas de la molécula diana. De acuerdo con esto y como es evidente de la técnica anterior previamente mencionada, el compuesto adecuado para uso en el diagnóstico y/o la terapia de una enfermedad en la cual la enfermedad implica células que expresan NTR1 y tejido que expresa NTR1, respectivamente, es producir o provocar un efecto diagnóstico o terapéutico por NTR1 tras la interacción con NTR1, con lo que el compuesto se internaliza posteriormente en células que expresan NTR1. Debido a esto, este tipo de compuesto de la técnica anterior actúa como un agonista de NTR1. Dicha internalización se produce preferiblemente por medio de endocitosis. Por el contrario, un antagonista de NTR1 como el compuesto de la invención contrarresta el efecto de un agonista de NTR1 y preferiblemente no se internaliza en células que expresan NTR1. En relación con esto, es digno de mención que los autores de la presente invención encontraran que el compuesto de la invención se une sorprendentemente a un mayor número de sitios de unión en comparación con un agonista de afinidad de unión comparable.

Los compuestos de la invención difieren de los de la técnica anterior y de los del documento US 5723483 en particular por el grupo (II):



(II)

que se puede unir en diferentes posiciones de un compuesto de la invención de fórmula (I). Como se describe en la presente memoria, los compuestos de la invención son potentes antagonistas de NTR1 que muestran características superiores. Esto se aplica a los compuestos de la invención independientemente de si R⁷ es hidrógeno o un resto de efector. Por ejemplo, los compuestos de fórmulas (III) y (V) donde R⁷ es H, fueron activos con valores de la Cl₅₀ nanomolar de un solo dígito, tanto en el ensayo de movilización de Ca funcional como en el ensayo de unión a radioligando como se muestra en la parte de los ejemplos.

Otro hallazgo que subyace en la presente invención es, como se muestra en la parte de ejemplos, que en el caso de que R⁷ sea un resto efector y, por lo tanto, diferente de hidrógeno, dicho resto efector no tiene un impacto sobre las características de unión globales de los compuestos de la invención, al menos no en tal medida que haría inespecífica la unión de los compuestos de la invención, tal como, preferiblemente diera como resultado un valor de Cl₅₀ mayor que 10 μM o que no permitiera el uso del compuesto de la invención en los diversos métodos descritos en la presente memoria y en particular métodos para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad como se definen en la presente memoria y métodos para el diagnóstico de una enfermedad como se definen en la presente memoria. Por tanto, R⁷ es un resto que no parece interferir con la unión del compuesto de la invención a NTR1. Debido a esto, el resto efector representado por R⁷ en el compuesto de la invención puede variar de manera amplia como es evidente en la parte de los ejemplos.

Como se describe en la presente memoria con más detalle, un resto efector es un resto que comprende o es capaz de comprender un efector, con lo que el efector se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en un agente diagnósticamente activo, un agente terapéuticamente activo, un agente que es adecuado tanto como un agente diagnósticamente activo como un agente terapéuticamente activo, y una combinación de un agente diagnósticamente activo y un agente terapéuticamente activo. En otras palabras, un resto efector puede ser un efector que ya está complejoado o unido covalentemente al compuesto de fórmula (I), con lo que dicho complejoamiento o unión está realizada con R⁷ que es una estructura de [aceptor-efector] o de [enlazador-aceptor-efector]. Alternativamente, el compuesto de la invención es capaz de reaccionar fácilmente con un efector, con lo que en tal caso R⁷ es una estructura de [aceptor] o de [enlazador-aceptor]. En ambos casos, el enlazador es un elemento opcional y el aceptor, preferiblemente, es un resto, por ejemplo, un agente quelante, que "acepta" al efector.

Usando un conjunto estructuralmente diverso de enlazadores y/o aceptores en compuestos donde R⁷ era [enlazador-aceptor] o [aceptor], se demostró que estos restos actúan de forma independiente y todos ellos producen afinidades a NTR1 muy atractivas y muy similares, como se muestra en la técnica de los ejemplos y los ensayos de NTR1 en particular. Más específicamente, a partir del compuesto de fórmula (III) se prepararon diversos compuestos, todos los cuales contenían un resto DOTA como aceptor; sin embargo, el compuesto de fórmula (IIIa) no contenía enlazador, el compuesto de fórmula (IIIc) contenía Ahx, un espaciador hidrófobo de tamaño mediano como enlazador y el compuesto de fórmula (IIIb) contenía Ttds como enlazador, que es más hidrófilo y puede abarcar aproximadamente el doble de la distancia de Ahx. Todos los compuestos con restos enlazadores de diferentes tamaños y propiedades mostraron una alta afinidad por NTR1 (Cl₅₀ de Ca entre 12 y 20 nM y Cl₅₀ de RLB entre 3 y 6 nM). Por lo tanto, es aceptable una amplia gama de enlazadores, lo cual es sorprendente en la medida en que una persona experta en la técnica hubiera esperado que el uso de un resto enlazador fuera obligatorio para preservar la unión de NTR1. De hecho, una persona experta en la técnica hubiera esperado que, en los compuestos de la invención sin el enlazador, el aceptor o el aceptor-efector pudieran interferir con la parte de unión a NTR1 del compuesto. Sin embargo, estos restos efectores actúan independientemente de la parte de unión a NTR1 de las moléculas como se demuestra en estos ejemplos.

Se llevaron a cabo experimentos similares utilizando un aceptor diferente, a saber, NODAGA, con un tamaño de anillo diferente en comparación con DOTA. En estos experimentos, el compuesto de fórmula (IIIe) que comprende Ttds como enlazador se comparó con el compuesto de fórmula (IIIId) que no comprende ningún enlazador. Nuevamente, las afinidades de ambos compuestos fueron muy altas y similares entre sí, así como muy similares a las de los compuestos correspondientes de la serie DOTA (y más específicamente el compuesto de fórmula (IIIb) y el compuesto de fórmula (IIIa)).

Finalmente, se analizó un aceptor totalmente diferente tal como se realizó en el compuesto de fórmula (IIIf). El DFO como aceptor lineal se seleccionó en combinación con un enlazador aromático rígido sustituido en posición para, en este caso unido en ambos extremos por una funcionalidad de tiourea al aceptor y al nitrógeno de fórmula (II). Las afinidades fueron nuevamente muy altas y similares a las de los compuestos que tienen diferentes tipos de restos [enlazador-aceptor] y restos [aceptor] (Cl₅₀ de Ca 17,5 y Cl₅₀ de RLB 3 nM).

Además, se ha demostrado mediante experimentos respectivos que lo anterior es cierto independientemente de si el grupo de fórmula (II) representa R⁴ y R⁵, respectivamente, que son equivalentes desde un punto de vista químico, o R³.

Que la propiedad de unión a NTR1 del compuesto de la invención está determinada principalmente por la elección de sustituyentes en la parte de unión a NTR1, se ha demostrado modificando el compuesto de fórmula (IIIa) en su parte de unión a NTR1. Más específicamente, el ácido 2-amino-2-adamantano-carboxílico en el compuesto de fórmula (IIIa) ha sido reemplazado por ciclohexilglicina dando como resultado el compuesto de fórmula (IVa). Tanto el compuesto de fórmula (IIIa) como el compuesto de fórmula (IVa) no contienen enlazador ni DOTA como aceptor.

También se dispone de evidencia experimental que confirma que el efector no tiene un impacto en la unión a NTR1 de los compuestos de la invención en un grado que no permite su uso como se describe en la presente memoria. Más específicamente, el compuesto de fórmula (IIIa) se complejó con In, Ga, Y y Lu. Sorprendentemente, todos los complejos exhibieron afinidades mejoradas en comparación con los compuestos correspondientes sin efector (Cl₅₀ de Ca entre 5 y 7 nM y Cl₅₀ de RLB entre 0,6 y 1,2 nM). En consecuencia, una variedad de metales de diferentes tamaños es bien tolerada y todos tienen afinidades muy similares y atractivas. Se observaron tendencias similares en términos de mejora de la afinidad después del complejoamiento con metales para otros complejos metálicos, tales como los complejos con Lu en el caso del compuesto de fórmula (IIIb) (Lu-(IIIb)), los complejos con Ga en el caso del compuesto de fórmula (IIIId) (Ga-(IIIId)), complejos con In en caso de compuesto de fórmula (IVa) (In-(IVa)) y en complejos con In en caso de compuesto de fórmula (Va) (In-(Va)). Además, el complejo con zirconio del compuesto de fórmula (IIIf) (Zr-(IIIff)) mostró la misma afinidad a NTR1 que el compuesto no complejoado de fórmula (IIIff). Finalmente, también el compuesto de fórmula (IIIg) donde un halógeno (F) como efector está unido covalentemente a un compuesto aromático (ácido benzoico) sin ningún enlazador mostró una afinidad dentro de un intervalo típico (Cl₅₀ de Ca 14,5 y Cl₅₀ de RLB 2 nM).

La expresión alquilo, como se usa preferiblemente en la presente memoria, se refiere cada uno e individualmente a un grupo hidrocarbonado saturado, de cadena lineal o ramificada, y está acompañado generalmente por un

- 5 calificador que especifica el número de átomos de carbono que puede contener. Por ejemplo la expresión alquilo de (C_1-C_6) significa cada uno e individualmente cualquiera de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, 1-metil-butilo, 1-etil-propilo, 3-metil-butilo, 1,2-dimetil-propilo, 2-metil-butilo, 1,1-dimetil-propilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 1,1-dimetil-butilo y cualquier otra isoforma de grupos alquilo que contenga seis átomos de carbono saturados.
- En una realización y como se usa preferiblemente en la presente memoria, alquilo de (C_1-C_4) significa cada uno e individualmente cualquiera de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo.
- 10 En una realización y como se usa preferiblemente en la presente memoria, alquilo de (C_2-C_5) significa cada uno e individualmente cualquiera de etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, 1-metil-butilo, 1-etil-propilo, 3-metil-butilo, 1,2-dimetil-propilo, 2-metil-butilo, 1,1-dimetil-propilo y 2,2-dimetilpropilo.
- En una realización y como se usa preferiblemente en la presente memoria, alquilo de (C_1-C_5) significa cada uno e individualmente cualquiera de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, 1-metil-butilo, 1-etil-propilo, 3-metil-butilo, 1,2-dimetil-propilo, 2-metil-butilo, 1,1-dimetil-propilo y 2,2-dimetilpropilo.
- 15 En una realización y como se usa preferiblemente en la presente memoria, alquilo de (C_1-C_6) significa cada uno e individualmente cualquiera de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, 1-metil-butilo, 1-etil-propilo, 3-metil-butilo, 1,2-dimetil-propilo, 2-metil-butilo, 1,1-dimetil-propilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 1-metil-pentilo, 1-etil-butilo, 4-metil-pentilo, 1,3-dimetil-butilo, 1-etil-2-metil-propilo, 1,1-dimetil-butilo, 2-metil-pentilo, 3-metil-pentilo, 1,2-dimetil-butilo, 1-etil-1-metil-propilo, 2,3-dimetil-butilo, 1,1,2-trimetil-propilo, 3,3-dimetil-butilo, 1,2,2-trimetil-propilo y 2,2-dimetil-butilo.
- 20 En una realización y como se usa preferiblemente en la presente memoria, alquilo de (C_3-C_6) significa cada uno e individualmente cualquiera de n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, 1-metil-butilo, 1-etil-propilo, 3-metil-butilo, 1,2-dimetil-propilo, 2-metil-butilo, 1,1-dimetil-propilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 1-metil-pentilo, 1-etil-butilo, 4-metil-pentilo, 1,3-dimetil-butilo, 1-etil-2-metil-propilo, 1,1-dimetil-butilo, 2-metil-pentilo, 3-metil-pentilo, 1,2-dimetil-butilo, 1-etil-1-metil-propilo, 2,3-dimetil-butilo, 1,1,2-trimetil-propilo, 3,3-dimetil-butilo, 1,2,2-trimetil-propilo y 2,2-dimetil-butilo.
- 25 La expresión alquilideno como se usa preferiblemente en la presente memoria se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada en donde se especifican dos puntos de sustitución. Las cadenas de alquilo sencillo en las que los dos puntos de sustituciones están en una distancia máxima entre sí como etano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo, butano-1,4-diilo y pentano-1,5-diilo se denominados también etileno (que también se conoce como etano-1,2-diilo), propileno (que también se denomina propano-1,3-diilo), butileno (que también se denomina butano-1, 4-diilo) y pentileno (que también se denomina pentano-1,5-diilo).
- 30 En una realización y como se usa preferiblemente en la presente memoria, alquilideno de (C_1-C_4) significa cada uno e individualmente cualquiera de metileno, etano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo, propano-1,2-diilo, butano-1,4-diilo, butano-1,3-diilo, butano-1,2-diilo, 2-metil-propano-1,2-diilo y 2-metil-propano-1,3-diilo.
- 35 En una realización y como se usa preferiblemente en la presente memoria, alquilideno de (C_2-C_5) significa cada uno e individualmente cualquiera de etano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo, propano-1,2-diilo, butano-1,4-diilo, butano-1,3-diilo, butano-1,2-diilo, 2-metil-propano-1,2-diilo, 2-metil-propano-1,3-diilo, pentano-1,5-diilo, pentano-1,4-diilo, pentano-1,3-diilo, pentano-1,2-diilo, pentano-2,3-diilo, pentano-2,4-diilo y cualquier otro isómero ramificado con 5 átomos de carbono, preferiblemente alquilideno de (C_2-C_5) significa cada uno e individualmente cualquiera de etano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo, butano-1,4-diilo y pentano-1,5-diilo.
- 40 En una realización y como se usa preferiblemente en la presente memoria, alquilideno de (C_2-C_{10}) significa cada uno e individualmente cualquiera de etano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo, propano-1,2-diilo, butano-1,4-diilo, butano-1,3-diilo, butano-1,2-diilo, 2-metil-propano-1,2-diilo, 2-metil-propano-1,3-diilo, pentano-1,5-diilo, pentano-1,4-diilo, pentano-1,3-diilo, pentano-1,2-diilo, pentano-2,3-diilo, pentano-2,4-diilo, cualquier otro isómero con 5 átomos de carbono, hexano-1,6-diilo, cualquier otro isómero con 6 átomos de carbonos, heptano-1,7-diilo, cualquier otro isómero con 7 átomos de carbono, octano-1,8-diilo, cualquier otro isómero con 8 átomos de carbono, nonano-1,9-diilo, cualquier otro isómero con 9 átomos de carbono, decano-1,10-diilo y cualquier otro isómero con 10 átomos de carbono, preferiblemente alquilideno de (C_2-C_{10}) significa cada uno e individualmente cualquiera de etano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo, butano-1,4-diilo, pentano-1,5-diilo, hexano-1,6-diilo, heptano-1,7-diilo, octano-1,8-diilo, nonano-1,9-diilo y decano-1,10-diilo.
- 45 En una realización y como se usa preferiblemente en la presente memoria, alquilideno de (C_2-C_{10}) significa cada uno e individualmente cualquiera de etano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo, propano-1,2-diilo, butano-1,4-diilo, butano-1,3-diilo, butano-1,2-diilo, 2-metil-propano-1,2-diilo, 2-metil-propano-1,3-diilo, pentano-1,5-diilo, pentano-1,4-diilo, pentano-1,3-diilo, pentano-1,2-diilo, pentano-2,3-diilo, pentano-2,4-diilo, cualquier otro isómero con 5 átomos de carbono, hexano-1,6-diilo, cualquier otro isómero con 6 átomos de carbonos, heptano-1,7-diilo, cualquier otro isómero con 7 átomos de carbono, octano-1,8-diilo, cualquier otro isómero con 8 átomos de carbono, nonano-1,9-diilo, cualquier otro isómero con 9 átomos de carbono, decano-1,10-diilo y cualquier otro isómero con 10 átomos de carbono, preferiblemente alquilideno de (C_2-C_{10}) significa cada uno e individualmente cualquiera de etano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo, butano-1,4-diilo, pentano-1,5-diilo, hexano-1,6-diilo, heptano-1,7-diilo, octano-1,8-diilo, nonano-1,9-diilo y decano-1,10-diilo.
- 50 En una realización y como se usa preferiblemente en la presente memoria, alquilideno de (C_2-C_{10}) significa cada uno e individualmente cualquiera de etano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo, propano-1,2-diilo, butano-1,4-diilo, butano-1,3-diilo, butano-1,2-diilo, 2-metil-propano-1,2-diilo, 2-metil-propano-1,3-diilo, pentano-1,5-diilo, pentano-1,4-diilo, pentano-1,3-diilo, pentano-1,2-diilo, pentano-2,3-diilo, pentano-2,4-diilo, cualquier otro isómero con 5 átomos de carbono, hexano-1,6-diilo, cualquier otro isómero con 6 átomos de carbonos, heptano-1,7-diilo, cualquier otro isómero con 7 átomos de carbono, octano-1,8-diilo, cualquier otro isómero con 8 átomos de carbono, nonano-1,9-diilo, cualquier otro isómero con 9 átomos de carbono, decano-1,10-diilo y cualquier otro isómero con 10 átomos de carbono, preferiblemente alquilideno de (C_2-C_{10}) significa cada uno e individualmente cualquiera de etano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo, butano-1,4-diilo, pentano-1,5-diilo, hexano-1,6-diilo, heptano-1,7-diilo, octano-1,8-diilo, nonano-1,9-diilo y decano-1,10-diilo.
- 55 En una realización y como se usa preferiblemente en la presente memoria, cicloalquilo de (C_3-C_8) significa cada uno e individualmente cualquiera de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.
- En una realización y como se usa preferiblemente en la presente memoria, cicloalquilmetilo de (C_3-C_8) significa cada uno e individualmente cualquiera de ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo y ciclooctilmetilo.
- En una realización y como se usa preferiblemente en la presente memoria, el término "halógeno" o "halogenuro"

significa cada uno e individualmente cualquiera de F, Cl, Br, I y At.

- 5 En una realización y como se usa preferiblemente en la presente memoria, los átomos con números de masa atómica no especificados en cualquier fórmula estructural o en cualquier pasaje de la presente memoria descriptiva, incluyendo las reivindicaciones, son de composición isotópica no especificada, mezclas de isótopos o isótopos individuales que existen naturalmente. Esto se aplica en particular a los átomos de halógeno, incluyendo, aunque sin limitación, F, Cl, Br, I y At y a átomos de metales, incluyendo aunque sin limitación, Sc, Cr, Mn, Co, Fe, Cu, Ga, Sr, Zr, Y, Mo, Tc, Ru, Rh, Pd, Pt, Ag, In, Sb, Sn, Te, I, Pr, Pm, Dy, Sm, Gd, Tb, Ho, Dy, Er, Yb, Tm, Lu, Sn, Re, Rd, Os, Ir, Au, Pb, Bi, Po, Fr, Ra, Ac, Th y Fm.
- 10 En una realización y como se usa preferiblemente en la presente memoria, un agente quelante es un compuesto que es capaz de formar un quelato, con lo que un quelato es un compuesto, preferiblemente un compuesto cíclico en donde un metal o un resto que tiene un hueco de electrones o un par solitario de electrones participa en la formación del anillo. Más preferiblemente, un agente quelante es esta clase de compuesto en donde un solo ligando ocupa más de un sitio de coordinación en un átomo central.
- 15 En una realización y como se usa preferiblemente en la presente memoria, un antagonista de NTR1 es un compuesto que inhibe la actividad de un ligando en NTR1, tal como neurotensina, y más específicamente inhibe los efectos mediados por el receptor que surgen de la unión del ligando a NTR1. Más preferiblemente, el antagonista de NTR1 se une a NTR1.
- En una realización y como se usa preferiblemente en la presente memoria, un efector es un compuesto que es diagnósticamente y/o terapéuticamente activo en el diagnóstico y la terapia, respectivamente, de una enfermedad.
- 20 En una realización y como se usa preferiblemente en la presente memoria, un compuesto diagnósticamente activo es un compuesto que es adecuado o útil en el diagnóstico de una enfermedad.
- En una realización y como se usa preferiblemente en la presente memoria, un agente de diagnóstico o un agente diagnósticamente activo es un compuesto que es adecuado o útil en el diagnóstico de una enfermedad.
- 25 En una realización y como se usa preferiblemente en la presente memoria, un compuesto terapéuticamente activo es un compuesto que es adecuado o útil en el tratamiento de una enfermedad.
- En una realización y como se usa preferiblemente en la presente memoria, un agente terapéutico o un agente terapéuticamente activo es un compuesto que es adecuado o útil en el tratamiento de una enfermedad.
- En una realización y como se usa preferiblemente en la presente memoria, un compuesto teranósticamente activo es un compuesto que es adecuado o útil tanto en el diagnóstico como en la terapia de una enfermedad.
- 30 En una realización y como se usa preferiblemente en la presente memoria, un agente teranóstico o un agente teragnósticamente activo es un compuesto que es adecuado o útil tanto en el diagnóstico como en la terapia de una enfermedad.
- En una realización y como se usa preferiblemente en la presente memoria, teranóstico es un método para el diagnóstico y la terapia combinados de una enfermedad; preferiblemente, los compuestos diagnósticamente y terapéuticamente activos combinados usados en teranóstico están radiomarcados.
- 35 En una realización y como se usa preferiblemente en la presente memoria, el tratamiento de una enfermedad es el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad.
- En una realización y como se usa preferiblemente en la presente memoria, una enfermedad que implica un receptor de neurotensina es una enfermedad en la que las células que expresan el receptor de neurotensina y el tejido que expresa el receptor de neurotensina, respectivamente, son una o la causa de la enfermedad y/o de los síntomas de la enfermedad, o son parte de la patología que subyace en la enfermedad. En una realización de la enfermedad, preferiblemente cuando se usa en relación con el tratamiento, tratar y/o terapia de la enfermedad, que afecta a las células, el tejido y la patología, respectivamente, da como resultado la curación, tratamiento o mejora de la enfermedad y/o de los síntomas de la enfermedad. En una realización de la enfermedad, preferiblemente cuando se usa en relación con el diagnóstico de, y/o diagnosticar, la enfermedad, el marcaje de las células que expresan el receptor de neurotensina y/o del tejido que expresa el receptor de neurotensina permite discriminar o distinguir dichas células y/o dicho tejido de células sanas o que no expresan el receptor de neurotensina y/o tejidos sanos o que no expresan el receptor de neurotensina. Más preferiblemente, dicha discriminación o distinción forma la base de dicho diagnóstico y diagnosticar, respectivamente. En una de sus realizaciones, marcaje significa la interacción de un marcador detectable directa o indirectamente con las células que expresan el receptor de neurotensina y/o con el tejido que expresa el receptor de neurotensina; más preferiblemente, dicha interacción implica o se basa en la interacción del marcador o un compuesto que lleva dicho marcador con el receptor de neurotensina.
- 40
- 45
- 50 En una realización y como se usa preferiblemente en la presente memoria, una enfermedad que implica el receptor 1 de neurotensina (NTR1) es una enfermedad en la que las células que expresan NTR1 y el tejido que expresa NTR1,

respectivamente, son una o la causa de la enfermedad y/o de los síntomas de la enfermedad, o son parte de la patología que subyace en la enfermedad. En una realización de la enfermedad, preferiblemente cuando se usa en relación con el tratamiento, tratar y/o terapia de la enfermedad, que afecta a las células, el tejido y la patología, respectivamente, da como resultado la curación, tratamiento o mejora de la enfermedad y/o de los síntomas de la enfermedad. En una realización de la enfermedad, preferiblemente cuando se usa en relación con el diagnóstico de, y/o diagnosticar, la enfermedad, el marcaje de las células que expresan NTR1 y/o del tejido que expresa NTR1 permite discriminar o distinguir dichas células y/o dicho tejido de células sanas que no expresan NTR1 y/o tejido sano o que no expresa NTR1. Más preferiblemente, dicha discriminación o distinción forma la base de dicho diagnóstico de, y diagnosticar, respectivamente, la enfermedad. En una de sus realizaciones, marcaje significa la interacción de un marcador detectable directa o indirectamente con las células que expresan NTR1 y/o con el tejido que expresa NTR1; más preferiblemente, dicha interacción implica o se basa en la interacción del marcador o un compuesto que lleva dicho marcador con el receptor NTR1.

En una realización y como se usa preferiblemente en la presente memoria, una célula diana es una célula que expresa NTR1 y es una o la causa de una enfermedad y/o de los síntomas de una enfermedad, o es parte de la patología que subyace en una enfermedad.

En una realización y como se usa preferiblemente en la presente memoria, una célula no diana es una célula que no expresa NTR1 y/o no es una o la causa de una enfermedad ni/o de los síntomas de una enfermedad, ni es parte de la patología que subyace en una enfermedad.

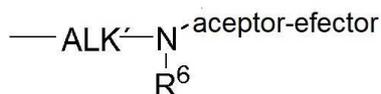
En una realización y como se usa preferiblemente en la presente memoria, un enlace es una unión de dos átomos de dos restos independientes. Un enlace preferido es un enlace químico o una pluralidad de enlaces químicos. Más preferiblemente, un enlace químico es un enlace covalente o una pluralidad de enlaces químicos. Lo más preferiblemente, el enlace es un enlace covalente o un enlace coordinado. Como se usa preferiblemente en la presente memoria, una realización de un enlace coordinado es un enlace o grupo de enlaces, tal como se realiza cuando un metal se une a un agente quelante. Dependiendo del tipo de átomos unidos y su entorno atómico, se crean diferentes tipos de enlaces. Estos tipos de enlaces están definidos por el tipo de disposiciones de átomos creados por el enlace. Por ejemplo, el enlace de un resto que comprende una amina con un resto que comprende un ácido carboxílico conduce a un enlace denominado de amida (que también se denomina enlace de amida, -CO-N-, -N-CO-). Una persona experta en la técnica reconocerá que el enlace de un resto que comprende un isotiocianato con un resto que comprende una amina conduce a una tiourea (que también se denomina enlace de tiourea, -N-CS-N-), y el enlace de un resto que comprende un átomo de C con un resto que comprende un grupo tiol (-C-SH) conduce a tioéter (que también se denomina enlace de tioéter, -C-S-C-).

En una realización y como se usa preferiblemente en la presente memoria, alquilamina es un tipo de enlace, en donde un átomo de N está unido a un átomo de C alifático (que también se denomina enlace de alquilamina, -N-C-). En una realización, el enlace de alquilamina se forma haciendo reaccionar un resto que comprende una amina con un resto que comprende un aldehído, ya sea en condiciones reductoras o seguido de una reducción posterior.

En una realización y como se usa preferiblemente en la presente memoria, el término "mediar un enlace" significa que se establece un enlace o un tipo de enlace, preferiblemente un enlace entre dos restos. En una realización preferida, el enlace y el tipo de enlace es como se define en la presente memoria.

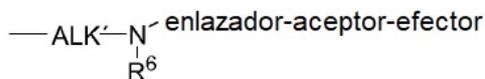
En la medida en que se refiere en la presente solicitud a un intervalo indicado por un número entero inferior y un número entero superior como, tal como por ejemplo 1-4, dicho intervalo es una representación del número entero inferior, el número entero superior y cualquier número entero entre el número entero inferior y el número entero superior. Por tanto, el intervalo es en realidad una descripción individualizada de dicho número entero. En dicho ejemplo, el intervalo 1-4 significa 1, 2, 3 y 4.

En el compuesto de la invención como se define en las reivindicaciones, el resto -[aceptor-efector] está, en una realización, unido directamente al átomo de N del resto de fórmula (II) como se ilustra en la fórmula (IIb):



(IIb)

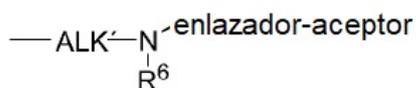
En una realización alternativa, se introduce un enlazador que une el átomo de N del resto de fórmula (II) con el resto -[aceptor-efector] como se ilustra en la fórmula (IIc):



(IIId)

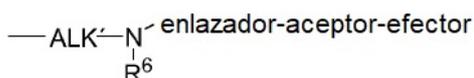
Como se usa preferiblemente en la presente memoria, un enlazador que se usa o está presente en el compuesto de la invención como se define en las reivindicaciones es un resto que une o es capaz de unir el átomo de N del grupo de fórmula (IIc) con el aceptor del grupo de fórmula (IIc), con lo que el enlace es preferiblemente un enlace covalente:

5



(IIc)

o el átomo de N del grupo de fórmula (IIId) con el aceptor del resto -[aceptor-efector] del grupo de fórmula (IIId):



(IIId)

Preferiblemente, la función del enlazador es tal que las características de unión del compuesto de la invención como se define en las reivindicaciones a una molécula diana no se ven afectadas por el aceptor, independientemente de si un efector está o no unido covalentemente o complejado por el aceptor.

10

El enlace covalente entre el enlazador y el átomo de N del grupo de fórmula (II) se selecciona del grupo que comprende amida, urea, tiourea y alquilamina.

15

El enlace covalente entre el enlazador y el aceptor se selecciona del grupo que comprende amida (también denominado enlace de amida), alquilamina (también denominado enlace de alquilamina), urea (también denominado enlace de urea), éter (también denominado enlace de éter), tioéter (también denominado enlace de tioéter), tiourea (también denominado enlace de tiourea) y carbamato (también denominado enlace de carbamato).

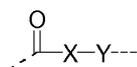
20

En otra realización adicional, el enlazador es un aminoácido o un péptido que consiste en 2 a 10 aminoácidos, en el que los aminoácidos se seleccionan independientemente del grupo de aminoácidos naturales y no naturales. Los aminoácidos, tal como se usan en esta realización del enlazador incluyen, aunque sin limitación, α -aminoácidos y aminoácidos en los que el grupo amino y el grupo carboxílico están más separados, tales como β -aminoácidos, γ -aminoácidos, δ -aminoácidos, ϵ -aminoácidos y ω -aminoácidos. En cualquier caso, los aminoácidos pueden ser cíclicos o lineales. En el caso de aminoácidos con centros estereogénicos, se pueden usar todas las formas estereoisómeras. Esta clase de enlazador está unido covalentemente al nitrógeno sustituido con R^6 del grupo de fórmula (II) por cualquier grupo carboxi del enlazador que forme un enlace de amida. El aceptor puede estar unido a cualquier funcionalidad apropiada restante del péptido o aminoácido que forme el enlace enlazador-aceptor, con lo que dicha funcionalidad se selecciona preferiblemente del grupo que comprende amina, tiol, hidroxilo y ácido carboxílico.

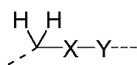
25

En otra realización, el enlazador es un resto de acuerdo con la fórmula (VI) o la fórmula (VII):

30



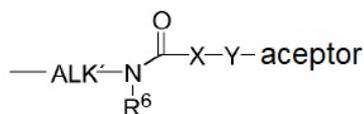
(VI)



(VII)

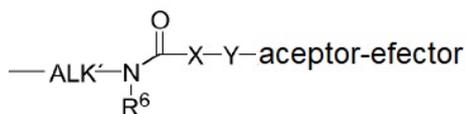
5 en donde X se selecciona cada uno individual e independientemente del grupo que comprende alquilideno de (C₂-C₁₀), oligoéter o poliéter en donde dicho oligoéter o poliéter consiste en 2 a 500 átomos de oxígeno de éter, preferiblemente 2 a 100 átomos de oxígeno de éter; e Y se selecciona cada uno individual e independientemente del grupo que comprende N-R⁸, O, S y succinimida, en donde R⁸ se selecciona del grupo que comprende H o alquilo de (C₁-C₄).

Se reconocerá que el enlazador que es o que comprende un resto de acuerdo con la fórmula (VI) o la fórmula (VII) se implementa en un resto de acuerdo con la fórmula (II) como es evidente a partir de las fórmulas (VIII), (VIIIa), (IX) y (IXa).

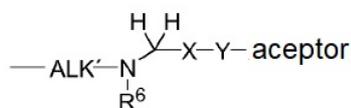


10

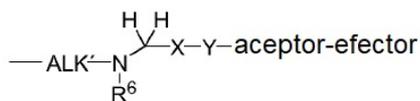
(VIII)



(VIIIa)



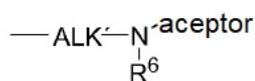
(IX)



(IXa)

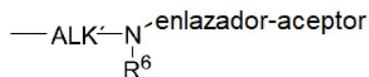
15 En una realización, el enlazador es no escindible. No escindible como se usa preferiblemente en la presente memoria significa que el enlazador no puede, al menos no en condiciones fisiológicas o en condiciones *in vivo* existentes en el cuerpo de un mamífero, ser separado, ya sea total o parcialmente, del compuesto de la invención como se define en las reivindicaciones.

20 El aceptor como se usa preferiblemente en la presente memoria es un resto que se usa o está presente en el compuesto de la invención como se define en las reivindicaciones y que media la unión de un efector al átomo de N del grupo de fórmula (II). En una realización, el aceptor está unido covalentemente o es capaz de unirse covalentemente al átomo de N del grupo de fórmula (II) formando la estructura de fórmula (IIa). El aceptor se une a, o compleja con, el efector o el aceptor permite la introducción específica del sitio del efector en un compuesto de fórmula (IIa).



(IIa)

25 En una realización alternativa, el aceptor media la unión de un efector al enlazador, con lo que el enlazador está unido al átomo de N del grupo de fórmula (II) formando la estructura (IIc):



(IIc)

El experto en la técnica reconocerá que, en ambas realizaciones, el aceptor está unido a, o complejoado con, el efector o permite la introducción específica del sitio del efector en el compuesto de la invención como se define en las reivindicaciones.

5 En una realización en la que hay un enlace directo, preferiblemente un enlace covalente directo, del aceptor al átomo de N del grupo de fórmula (II), dicho enlace se selecciona del grupo que comprende amida, alquilamina, urea, tiourea y carbamato. En una realización adicional, el enlace covalente entre el enlazador y el aceptor se selecciona del grupo que comprende amida, amina, urea, éter, tioéter, tiourea y carbamato.

10 En una realización adicional, el aceptor comprende un grupo funcional que es capaz de formar un enlace covalente con el enlazador o el átomo de N del grupo de fórmula (II) sin destruir la función del aceptor, es decir, la unión o complejación del efector. Dicho grupo funcional se selecciona preferiblemente del grupo que comprende COOH, HN-R⁸, OH, SH, halogenuro de ácido, halogenuro de alquilo, aldehído, isocianato, isotiocianato y maleimida, en donde R⁸ se selecciona del grupo que comprende H o alquilo de (C₁-C₄).

15 Está dentro de la presente invención que el efector esté unido al átomo de N del resto de fórmula (II) (que también se denomina grupo de fórmula (II)) por medio del aceptor, con lo que el aceptor puede estar unido directa o indirectamente al átomo de N del resto de fórmula (II). Dicho aceptor es, entre otros, un agente quelante. En una de sus realizaciones, el compuesto de la invención lleva un metal, preferiblemente un metal de transición radiactivo que está quelado por el agente quelante. En otra realización, el compuesto de la invención como se define en las reivindicaciones lleva el agente quelante sin metal quelado por el agente quelante.

20 Las posibles formas de interacción quelante que permiten la práctica de la presente invención entre un agente quelante y un efector, que es preferiblemente un metal de transición, son conocidas por el experto en la técnica y, por ejemplo, se describen ejemplos, estructuras y aplicaciones respectivos en Wadas et al., (Wadas et al., Chem. Rev., 2010, 110, 2858-2902) y bibliografía citada en dicha publicación.

25 En otra realización, el aceptor es o comprende un compuesto aromático, preferiblemente un compuesto aromático rico en electrones, tales como indoles o bencenos opcionalmente sustituidos con átomos de oxígeno, nitrógeno y azufre. En una de sus realizaciones, el compuesto de la invención como se define en las reivindicaciones lleva un halógeno, preferiblemente un halógeno radioactivo que está sustituyendo dicho resto aromático. En otra realización, el compuesto de la invención como se define en las reivindicaciones lleva el resto aromático sin halógeno unido a este resto aromático.

30 Una persona experta en la técnica reconocerá que el efector específico que está unido, o que se ha de unir, al compuesto de la invención como se define en las reivindicaciones, se selecciona teniendo en cuenta la enfermedad que se ha de tratar y la enfermedad que ha de ser diagnosticada, respectivamente, y las particularidades del paciente y el grupo de pacientes, respectivamente, que se han de tratar y se han de diagnosticar, respectivamente.

35 En una realización el efector es un núclido radiactivo que también se denomina radionúclido. La desintegración radiactiva es el proceso por el cual un núcleo atómico de un átomo inestable pierde energía emitiendo partículas ionizantes (radiación ionizante). Existen diferentes tipos de desintegración radiactiva. Una desintegración, o pérdida de energía, se produce cuando un átomo con un tipo de núcleo, llamado radionúclido precursor, se transforma en un átomo con un núcleo en un estado diferente, o en un núcleo diferente que contiene diferentes números de protones y neutrones. Cualquiera de estos productos se denomina núclido descendiente. En algunas desintegraciones, el precursor y el descendiente son elementos químicos diferentes y, por lo tanto, el proceso de desintegración da como resultado la transmutación nuclear (creación de un átomo de un nuevo elemento). Por ejemplo, la desintegración radiactiva puede ser desintegración alfa, desintegración beta y desintegración gamma. La desintegración alfa ocurre cuando el núcleo expulsa una partícula alfa (núcleo de helio). Este es el proceso más común de emisión de nucleones, pero en los tipos más raros de desintegración, los núcleos pueden expulsar protones o núcleos específicos de otros elementos (en el proceso llamado desintegración en racimo). La desintegración beta ocurre cuando el núcleo emite un electrón (desintegración β⁻) o positrón (desintegración β⁺) y un tipo de neutrino, en un proceso que cambia un protón a un neutrón o a la inversa. Por el contrario, existen procesos de desintegración radiactiva que no dan como resultado transmutación. La energía de un núcleo excitado puede emitirse como un rayo gamma en desintegración gamma, o usarse para expulsar un electrón de su orbital por interacción con el núcleo excitado en un proceso llamado conversión interna.

50 En una realización preferida de la presente invención, el radionúclido se puede usar para el marcaje estable del compuesto de la invención como se define en las reivindicaciones.

En una realización preferida de la presente invención, el radionúclido tiene una semivida que permite el uso médico diagnóstico o terapéutico. Específicamente, la semivida es entre 30 minutos y 7 días. Más específicamente, la semivida es entre 2 horas y 3 días.

5 En una realización preferida de la presente invención, el radionúclido tiene un intervalo de energía de desintegración y radiación que permite el uso médico diagnóstico o terapéutico.

En una realización preferida de la presente invención, el radionúclido se produce industrialmente para uso médico. Específicamente, el radionúclido está disponible en calidad GMP.

10 En una realización preferida de la presente invención, el/los núclidos descendientes después de la desintegración radiactiva del radionúclido son compatibles con el uso médico diagnóstico o terapéutico. Específicamente, el/los núclidos descendientes permanecen unidos químicamente o formando complejos con el compuesto de la invención como se define en las reivindicaciones y no son tóxicos. Además, los núclidos descendientes son estables o se desintegran aún más de un modo que no interfiere con, ni incluso soporta, el uso médico diagnóstico o terapéutico.

15 En una realización de la presente invención, el radionúclido que es preferiblemente un metal y más preferiblemente un metal de transición, es adecuado para ser complejoado con un agente quelante de metal y conducir a un agente quelante de metal radiactivo para la obtención de imágenes. Sin embargo, un experto en la técnica reconocerá que el radionúclido también puede estar directamente unido al compuesto de la invención como se define en las reivindicaciones. Preferiblemente, el isótopo radiactivo se selecciona del grupo que comprende: ^{18}F , ^{110}In , $^{113\text{m}}\text{In}$, $^{114\text{m}}\text{In}$, $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{67}Ga , ^{52}Fe , ^{59}Fe , ^{68}Ga , ^{111}In , ^{97}Ru , ^{203}Pb , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{51}Cr , ^{51}Mn , $^{52\text{m}}\text{Mn}$, ^{55}Co , ^{57}Co , ^{58}Co , ^{72}As , ^{75}Se , ^{157}Gd , ^{120}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{89}Zr , $^{82\text{m}}\text{Rb}$, ^{83}Sr , ^{86}Y , $^{94\text{m}}\text{Tc}$, ^{169}Yb , ^{197}Hg , ^{201}Tl y ^{81}Br . Más
20 preferiblemente, el metal radiactivo se selecciona del grupo que comprende: $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{111}In , ^{89}Zr e ^{123}I . Incluso más preferiblemente, el metal radiactivo es: ^{111}In y ^{89}Zr . Sin embargo, una persona experta en la técnica reconocerá también que el uso de dichos metales radiactivos no se limita a fines de obtención de imágenes, sino que abarca su uso en diagnóstico, terapia y teranóstico.

25 En una realización de la presente invención, el radionúclido que es preferiblemente un metal y más preferiblemente un metal de transición es adecuado para formar complejos con un agente quelante de metal conducir a un agente quelante de metal radiactivo para radioterapia. Sin embargo, un experto en la técnica reconocerá que el radionúclido puede estar también directamente unido al compuesto de la invención como se define en las reivindicaciones. Preferiblemente, el isótopo radiactivo se selecciona del grupo que comprende: ^{32}P , ^{33}P , ^{47}Sc , ^{58}Co , ^{59}Fe , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{75}Se , ^{77}As , $^{80\text{m}}\text{Br}$, ^{89}Sr , ^{89}Zr , ^{90}Y , ^{99}Mo , $^{103\text{m}}\text{Rh}$, ^{105}Rh , ^{109}Pd , ^{109}Pt , ^{111}Ag , ^{111}In , ^{119}Sb , ^{121}Sn , ^{127}Te , ^{125}I , ^{123}I , ^{129}I , ^{131}I , ^{142}Pr , ^{143}Pr , ^{149}Pm , ^{151}Pm , ^{152}Dy , ^{153}Sm , ^{159}Gd , ^{161}Tb , ^{161}Ho , ^{166}Ho , ^{166}Dy , ^{169}Er , ^{169}Yb , ^{175}Yb , ^{172}Tm , ^{177}Lu , $^{177\text{m}}\text{Sn}$, ^{186}Re , ^{188}Re , ^{189}Re , ^{188}Rd , $^{189\text{m}}\text{Os}$, ^{192}Ir , ^{194}Ir , ^{198}Au , ^{199}Au , ^{211}At , ^{211}Pb , ^{212}Pb , ^{211}Bi , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{215}Po , ^{217}At , ^{219}Rn , ^{221}Fr , ^{223}Ra , ^{225}Ac , ^{227}Th , ^{255}Fm . Más preferiblemente, el isótopo radiactivo se selecciona del grupo que
30 comprende ^{111}In , ^{177}Lu , ^{89}Zr , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{67}Cu , ^{64}Cu e ^{90}Y . Más preferiblemente, el metal radiactivo se selecciona del grupo que comprende ^{111}In , ^{90}Y y ^{177}Lu . Sin embargo, una persona experta en la técnica reconocerá también que el
35 uso de dichos metales radiactivos no se limita a fines de obtención de imágenes, sino que abarca su uso en diagnóstico, terapia y teranóstico.

40 En una realización adicional, el efector es un halógeno radioactivo, tal como los isótopos de yodo y bromo que se pueden usar, cuando están unidos al compuesto de la invención como se define en las reivindicaciones, para terapia, diagnóstico y/o teranóstico. En una realización preferida, el halógeno radiactivo está unido directamente al compuesto de la invención como se define en las reivindicaciones.

45 Los radionúclidos preferidos utilizados para el diagnóstico, tales como ^{68}Ga , ^{111}In y ^{89}Zr , y los radionúclidos preferidos utilizados para terapia, tales como ^{90}Y , ^{153}Sm y ^{177}Lu son cationes trivalentes de la clase de elementos conocidos como los lantánidos. Los metales radiactivos típicos en esta clase incluyen los isótopos $^{90}\text{Itrio}$, $^{111}\text{Indio}$, $^{149}\text{Prometeo}$, $^{153}\text{Samario}$, $^{166}\text{Disproseo}$, $^{166}\text{Holmio}$, $^{175}\text{Iterbio}$ y $^{177}\text{Lutecio}$. Todos estos metales y otros de la serie de los lantánidos tienen químicas muy similares, porque permanecen en el estado de oxidación +3 y prefieren ser
50 quelado con ligandos que llevan átomos donadores duros como los átomos donadores de oxígeno/nitrógeno.

Como es evidente de lo anterior, un radionúclido es, en principio, útil en el tratamiento y/o diagnóstico de una enfermedad cuando está conjugado con el compuesto de la invención como se define en las reivindicaciones.

55 En una realización del compuesto de la invención, dicho compuesto de la invención como se define en las reivindicaciones comprende un agente quelante. Preferiblemente, el agente quelante es parte del aceptor del compuesto de la invención como se define en las reivindicaciones, con lo que el agente quelante está unido directa o indirectamente, tal como un enlazador al compuesto de la invención. Un agente quelante preferido es un agente quelante de metal, con lo que el agente quelante de metal comprende preferiblemente al menos un metal radiactivo. El al menos un metal radiactivo es preferiblemente útil o adecuado para uso diagnóstico y/o terapéutico y es más preferiblemente útil o adecuado para obtención de imágenes y/o radioterapia.

Los agentes quelantes en principio útiles y/o adecuados para la práctica de la presente invención, incluyendo el diagnóstico y/o la terapia de una enfermedad, son conocidos por los expertos en la técnica. Una amplia variedad de agentes quelantes respectivos está disponible y ha sido revisada, por ejemplo por Banerjee et al., (Banerjee et al.,

5 Nucl. Med.. Biol., 2005, 32, 1-20 y las referencias citadas en dicha publicación, Wadas et al., Chem. Rev., 2010, 110, 2858-2902 y referencias citadas en dicha publicación). Dichos agentes quelantes incluyen, aunque sin limitación, agentes quelantes lineales, macrocíclicos, tetrapiridínicos y N₃S, N₂S₂ y N₄ como se describe en las solicitudes de patentes US 5367080 A, US 5364613 A, US 5021556 A, US 5075099 A, US 5886142 A; agentes quelantes basados en HYNIC, DTPA, EDTA, DOTA, TETA, bisamino-bistiol (BAT) como se describe en la patente US 5720934; desferrioxamina (DFO) como se describe (Doulias et al., Free Radic. Biol. Med., 2003, 35, 719-728).

10 El uso diagnóstico y/o terapéutico de algunos de los agentes quelantes anteriores se describe en la técnica anterior. Por ejemplo, la 2-hidrazino-nicotinamida (HYNIC) se ha usado ampliamente en presencia de un coligando para la incorporación de ^{99m}Tc y ^{186,188}Re (Schwartz et al., Bioconj. Chem., 1991, 2, 333-336; Babich et al., J. Nucl. Med., 1993, 34, 1964-1970; Babich et al., Nucl. Med. Biol., 1995, 22, 25-30); DTPA se utiliza en Octreoscan®, que es comercializado por Covidien, para complejar ¹¹¹I y varias modificaciones se describen en la bibliografía (Brechtel et al., Bioconj. Chem., 1991, 2, 187-194; Li et al., Nucl. Med. Biol., 2001, 28, 145-154); los agentes quelantes de tipo DOTA para aplicaciones en radioterapia están descritos por Tweedle et al., (Patente US 4885363); otros macrociclos de poliaza para quelar metales isotópicos trivalentes están descritos en Maecke et al., Bioconj. Chem., 2002, 13, 530-541; y N₄-agentes quelantes, tal como un ^{99m}Tc-N₄-agente quelante se ha utilizado para el marcaje de péptidos en el caso de la minigastrina para ser dirigidos a los receptores CCK-2 (Nock et al., J. Nucl. Med., 2005, 46, 1727-1736).

20 En una realización preferida de la presente invención, el agente quelante de metal es un agente quelante metálico para metales trivalentes o para metales pentavalentes y sus análogos próximos. Muchos agentes quelantes metálicos de este tipo están descritos en la solicitud de patente WO2009/109332 A1.

En una realización, el agente quelante de metales para metales trivalentes se selecciona del grupo que comprende agentes quelantes basados en DOTA, NOTA, DTPA, TETA, EDTA, NODAGA, NODASA, TRITA, CDTA, BAT, DFO e HYNIC y sus análogos próximos, en donde:

DOTA representa el ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético,

25 NOTA representa el ácido 1,4,7-triazaciclononatriacético,

DTPA representa el ácido dietilentriaminopentaacético,

TETA representa el ácido 1,4,8,11-tetraazaciclododecano-1,4,8,11-tetraacético,

EDTA representa el ácido etilendiamina-N,N'-tetraacético,

NODAGA representa el 1,4,7-triazaciclononano-N-ácido glutárico- N',N"-ácido diacético,

30 NODASA representa el 1,4,7-triazaciclononano-1-ácido succínico-4,7-ácido diacético,

TRITA representa el ácido 1,4,7,10-tetraazaciclotridecano-1,4,7,10-tetraacético,

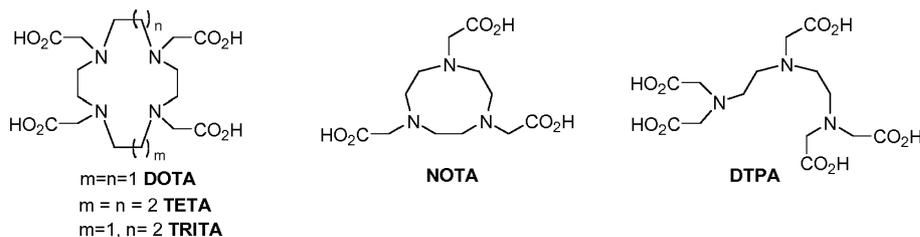
CDTA representa el ácido *trans*-1,2-diaminociclohexano-N,N,N',N'-tetraacético,

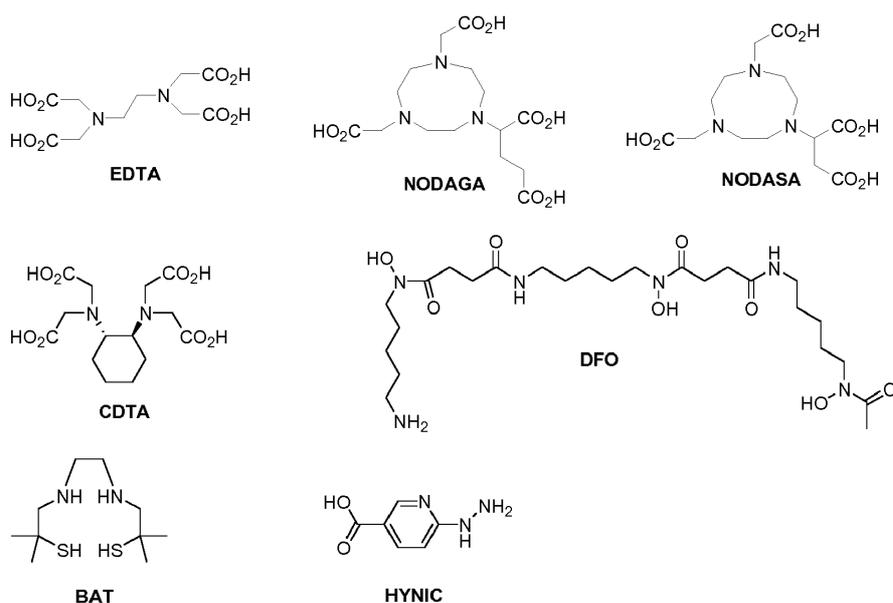
35 DFO representa el grupo tipo Desferal o Desferrioxamina de agentes quelantes, el nombre químico del ejemplo no limitativo es N-[5-({3-[5-(acetil-hidroxi-amino)-pentilcarbamoil]-propionil]-hidroxi-amino)-pentil]-N'-(5-amino-pentil)-N'-hidroxi-succinamida,

BAT representa el grupo de bisamino-bistiol de agentes quelantes, el nombre químico del ejemplo no limitativo es 1-[2-(2-mercapto-2-metil-propilamino)-etilamino]-2-metil-propano-2-tiol,

HYNIC representa el ácido 6-hidrazino-nicotínico,

y siendo sus estructuras químicas las siguientes:





5 En una realización preferida, el agente quelante de metales se selecciona del grupo que comprende agentes quelantes basados en DOTA-, NOTA-, DTPA-, TETA-, DFO y HYNIC y sus análogos próximos.

Los compuestos de la invención que son complejos de un metal con un agente quelante se denominan de manera clara y precisa por la siguiente notación corta:

10 En "^{xxx}Metal-(YY)" el número de masa atómica opcional de isótopos específicos (xxx) en superíndice va seguido directamente por el símbolo atómico de metal (Metal), separado por un guión del número de la fórmula del compuesto precursor no complejado (YY) entre paréntesis; Lu-(IIIa), por ejemplo, significa Lutecio complejado con un agente quelante del compuesto de fórmula (IIIa) e ¹¹¹In-(IIIc), por ejemplo, significa ¹¹¹Indio complejado con un agente quelante del compuesto de fórmula (IIIc).

15 En una realización más preferida, el agente quelante de metal para metales trivalentes se selecciona del grupo que comprende DTPA (ácido dietilentriaminopentaacético) y macrociclos de poliaza-policarboxilato, tales como DOTA (ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético) y sus análogos próximos.

En una realización preferida, el agente quelante de metal para ⁸⁹Zr es DFO, DTPA, DOTA o EDTA.

Los expertos en la técnica reconocerán que el agente quelante, en principio, se puede usar independientemente de si el compuesto de la invención como se define en las reivindicaciones se usa o es adecuado para diagnóstico o terapia. Dichos principios están, entre otros, descritos en la solicitud de patente internacional WO 2009/109332 A1.

20 En una realización, el compuesto de la invención como se define en las reivindicaciones está presente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

25 Una "sal farmacéuticamente aceptable" del compuesto de la presente invención es preferiblemente una sal de ácido o una sal de base que generalmente se considera adecuada en la técnica para uso en contacto con los tejidos de seres humanos o animales sin toxicidad o carcinogenicidad excesivas, y preferiblemente sin irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación. Dichas sales incluyen sales de ácidos minerales y orgánicos de residuos básicos, tales como aminas, así como sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos, tales como ácidos carboxílicos. Los compuestos de la invención son capaces de formar sales internas que son también sales farmacéuticamente aceptables.

30 Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen, aunque sin limitación, sales de ácidos tales como clorhídrico, fosfórico, bromhídrico, málico, glicólico, fumárico, sulfúrico, sulfámico, sulfanílico, fórmico, toluenosulfónico, metanosulfónico, bencenosulfónico, etano-disulfónico, 2-hidroxietilsulfónico, nítrico, benzoico, 2-acetoxibenzoico, cítrico, tartárico, láctico, esteárico, salicílico, glutámico, ascórbico, pamoico, succínico, fumárico, maleico, propiónico, hidroximaleico, hidroyódico, fenilacético, alcanico tal como acético, HOOC-(CH₂)_n-COOH donde n es cualquier número entero de 0 a 4, es decir, 0, 1, 2, 3 o 4, y similares. Similarmente, los cationes farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque sin limitación, sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio. Los expertos en la técnica reconocerán otras sales farmacéuticamente aceptables para los compuestos proporcionados en la presente memoria. En general, se puede sintetizar una sal de ácido o base farmacéuticamente aceptable a partir de un compuesto original que contiene un resto ácido o básico por cualquier método químico convencional. Expresado brevemente, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado, en agua o en un disolvente

orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, se prefiere el uso de medios no acuosos, tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo.

- 5 Un "solvato farmacéuticamente aceptable" del compuesto de la invención como se define en las reivindicaciones es preferiblemente un solvato del compuesto de la invención formado por asociación de una o más moléculas de disolvente a una o más moléculas de un compuesto de la invención como se define en las reivindicaciones. Preferiblemente, el disolvente es uno que en la técnica se considera generalmente adecuado para uso en contacto con los tejidos de seres humanos o animales sin toxicidad o carcinogenicidad excesivas, y preferiblemente sin irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación. Dicho disolvente incluye un disolvente orgánico, tales como alcoholes, éteres, ésteres y aminas.
- 10 Un "hidrato" del compuesto de la invención como se define en las reivindicaciones se forma por asociación de una o más moléculas de agua a una o más moléculas de un compuesto de la invención como se define en las reivindicaciones. Dicho hidrato incluye, aunque sin limitación, un hemihidrato, monohidrato, dihidrato, trihidrato y tetrahidrato. Independientemente de la composición del hidrato, todos los hidratos se consideran en general farmacéuticamente aceptables.
- 15 El compuesto de la invención tiene una alta afinidad de unión a los receptores de neurotensina y al NTR1 en particular. Debido a esta alta afinidad de unión, el compuesto de la invención es eficaz, útil y/o adecuado como agente de direccionamiento y, si está conjugado con otro resto, como resto de direccionamiento. Como se usa preferiblemente en la presente memoria, un agente de direccionamiento es un agente que interactúa con la molécula diana que en el caso presente son dichos receptores de neurotensina. En términos de células y tejidos que actúan, así como diana para el compuesto de la invención, cualquier célula y tejido, respectivamente, que expresen dichos receptores de neurotensina, y NTR1 en particular es la diana. Como es conocido por la técnica anterior, aparte del sistema nervioso central y el intestino, NTR1 se expresa altamente en un cuerpo de mamífero y un cuerpo humano en particular en varias células neoplásicas en varias indicaciones tumorales, mientras que la expresión de NTR1 en otros tejidos del mamífero y el cuerpo humano es baja. Estas indicaciones tumorales que expresan NTR1 incluyen, aunque sin limitación, adenocarcinoma pancreático ductal (Reubi et al., Gut, 1998, 42, 546-550; Ehlers et al., Ann. Surg., 2000, 231, 838-848), cáncer de pulmón de células pequeñas (Reubi et al., Int. J. Cancer, 1999, 82, 213-218), cáncer de próstata (Taylor et al., Prostate, 2012, 72, 523-532), carcinoma colorrectal (Chao et al., J. Surg. Res., 2005, 129, 313-321; Gui et al., Peptides, 2008, 29, 1609-1615), cáncer de mama (Souaze et al., Cancer Res., 2006, 66, 6243-6249), meningioma (Reubi et al., Int. J. Cancer, 1999, 82, 213-218), sarcoma de Ewing (Reubi et al., Int. J. Cancer, 1999, 82, 213-218), mesotelioma pleural (Alifano et al., Biochimie, 2010, 92, 164-170), cáncer de cabeza y cuello (Shimizu et al., Int. J. Cancer, 2008, 123, 1816-1823), cáncer de pulmón de células no pequeñas (Alifano et al., Clin. Cancer Res., 2010, 16, 4401-4410; Moody et al., Panminerva Med., 2006, 48, 19-26; Oejo-Garcia et al., Lung Cancer, 2001, 33, 1-9), tumores estromales gastrointestinales (Gromova et al., PLoS One, 2011, 6, e14710), leiomioma uterino (Rodríguez et al., Biol. Reprod., 2010, 83, 641-647; Rodríguez et al., Int. J. Gynecol. Pathol., 2011, 30, 354-363) y linfoma cutáneo de linfocitos T (Ramez et al., J. Invest. Dermatol., 2001, 117, 687-693). Por consiguiente, el compuesto de la invención es, por lo tanto, particularmente adecuado y útil en el diagnóstico y tratamiento, respectivamente, de estas enfermedades. Por lo tanto, las indicaciones anteriores son indicaciones que pueden ser tratadas por el compuesto de la invención. El experto en la materia entenderá que también las metástasis y las metástasis de las indicaciones anteriores en particular pueden ser tratadas y diagnosticadas por el compuesto de la invención y los métodos de diagnóstico y métodos de tratamiento que hacen uso del compuesto de la invención.

Una indicación adicional en relación con la cual se puede usar el compuesto de la invención, ya sea con fines terapéuticos o con fines de diagnóstico, son las neoplasias hematológicas que son plausibles en vista de la expresión de NTR1 en células sanguíneas y en células linfoma de linfocitos T, en particular como describen Ramez et al. En una realización, la enfermedad es el linfoma de linfocitos T.

Está dentro de la presente invención que el compuesto de la invención se use en un método para el tratamiento de una enfermedad como se describe en la presente memoria. Dicho método, comprende preferiblemente la etapa de administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención. Dicho método incluye, aunque sin limitación, tratamiento curativo o adyuvante del cáncer. Se utiliza como tratamiento paliativo cuando la curación no es posible, y el objetivo es el control local de la enfermedad o el alivio sintomático o como tratamiento terapéutico donde la terapia tiene un beneficio de supervivencia y puede ser curativa.

El método para el tratamiento de una enfermedad como se describe en la presente memoria incluye el tratamiento de tumores malignos, y se puede usar como terapia primaria o como terapia de segunda, tercera, cuarta o última línea. También está dentro de la presente invención combinar la radioterapia de acuerdo con la presente invención con otros tratamientos que incluyen cirugía, quimioterapia, radioterapia, terapia dirigida a una diana, terapia antiangiogénica y terapia hormonal que son bien conocidas en la técnica. El experto en la técnica conoce bien que la intención precisa del tratamiento, incluyendo la intención de tratamiento curativo, adyuvante, neoadyuvante, terapéutico o paliativo, dependerá del tipo de tumor, la localización y el estadio, así como la salud general del paciente.

El método para el tratamiento de una enfermedad como se describe en la presente memoria se puede dirigir también

a los ganglios linfáticos de drenaje si están clínicamente implicados en el tumor.

Preferiblemente, la terapia con radionúclidos utiliza o se basa en diferentes formas de radiación emitidas por un radionúclido. Dicha radiación puede ser, por ejemplo, una cualquiera de radiación de fotones, radiación de electrones incluyendo, aunque sin limitación, partículas β^- y electrones Auger, radiación de protones, radiación de neutrones, radiación de positrones, radiación de partículas α o un haz de iones. Dependiendo del tipo de partícula o radiación emitida por dicho radionúclido, la terapia con radionúclidos puede distinguirse, por ejemplo, como terapia fotónica con radionúclidos, terapia electrónica con radionúclidos, terapia protónica con radionúclidos, terapia neutrónica con radionúclidos, terapia positrónica con radionúclidos, terapia con partículas α con radionúclidos o terapia por haces de iones con radionúclidos. Todas estas formas de terapia con radionúclidos están abarcadas por la presente invención, y todas estas formas de terapia con radionúclidos se pueden realizar por el compuesto de la invención como se define en las reivindicaciones, preferiblemente con la condición de que el radionúclido unido al compuesto de la invención, más preferiblemente como un efector, sea proporcionado por esta clase de radiación.

La terapia con radionúclidos funciona preferiblemente dañando el DNA de las células. El daño es causado por fotón, electrón, protón, neutrón, positrón, partícula α o haz de iones que ionizan directa o indirectamente los átomos que forman la cadena de DNA. La ionización indirecta ocurre como resultado de la ionización del agua, formando radicales libres, particularmente radicales hidroxilo, que luego dañan al DNA.

En las formas más comunes de terapia con radionúclidos, la mayor parte del efecto de la radiación es a través de radicales libres. Debido a que las células tienen mecanismos para reparar el daño del DNA, romper el DNA en ambas cadenas demuestra ser la técnica más significativa para modificar las características celulares. Debido a que las células cancerosas son generalmente indiferenciadas y similares a las células madre, se reproducen más y tienen una capacidad disminuida de reparar el daño subletal en comparación con las células diferenciadas más sanas. El daño en el DNA se hereda a través de la división celular, acumulando el daño en las células cancerosas, lo que hace que mueran o se reproduzcan más lentamente.

El oxígeno es un potente radiosensibilizador, que aumenta la eficacia de una dosis dada de radiación formando radicales libres que dañan el DNA. Por lo tanto, se puede aplicar el uso de depósitos de oxígeno a alta presión, sustitutos de la sangre que transportan mayor cantidad de oxígeno, radiosensibilizadores de células hipóxicas, tales como misonidazol y metronidazol y citotoxinas hipóxicas, tal como tirapazamina.

Otros factores que se consideran cuando se selecciona una dosis radiactiva, incluyen si el paciente está recibiendo quimioterapia, si radioterapia está siendo administrada antes o después de cirugía, y el grado de éxito de la cirugía.

La dosis radiactiva total puede fraccionarse, es decir, extenderse en el tiempo en uno o más tratamientos por varias razones importantes. El fraccionamiento permite que las células normales tengan tiempo para recuperarse, mientras que las células tumorales son generalmente menos eficaces en la reparación entre fracciones. El fraccionamiento permite también que las células tumorales que estaban en una fase del ciclo celular relativamente resistente a la radiación durante un tratamiento pasen a una fase sensible del ciclo antes de que se administre la siguiente fracción. Similarmente, las células tumorales que eran crónica o agudamente hipóxicas y, por lo tanto, más radiorresistentes, pueden reoxigenarse entre fracciones, mejorando la destrucción de las células tumorales.

En general, se sabe que diferentes cánceres responden de manera diferente a la radioterapia. La respuesta de un cáncer a la radiación se describe por su radiosensibilidad. Las células cancerosas altamente radiosensibles son rápidamente destruidas por dosis moderadas de radiación. Estas incluyen leucemias, la mayoría de los linfomas y tumores de células germinales.

Es importante distinguir la radiosensibilidad de un tumor particular, que hasta cierto punto es una medida de laboratorio, de la "curabilidad" de un cáncer por una dosis radiactiva administrada internamente en la práctica clínica real. Por ejemplo, las leucemias generalmente no son curables con radioterapia, debido a que están diseminadas por todo el cuerpo. El linfoma puede ser radicalmente curable si está localizado en una zona del cuerpo. Similarmente, muchos de los tumores comunes, moderadamente radiosensibles, se pueden tratar con dosis curativas de radiactividad si se encuentran en un estadio temprano. Esto se aplica, por ejemplo, al cáncer de piel no melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer cervical, cáncer anal y cáncer de próstata.

La respuesta de un tumor a la radioterapia está también relacionada con su tamaño. Por razones complejas, los tumores muy grandes responden peor a la radiación que los tumores más pequeños o la enfermedad microscópica. Se utilizan varias estrategias para superar este efecto. La técnica más común es la resección quirúrgica previa a la radioterapia. Esto se observa con mayor frecuencia en el tratamiento del cáncer de mama con escisión local amplia o mastectomía seguida de radioterapia adyuvante. Otro método es reducir el tamaño del tumor con quimioterapia neoadyuvante antes de la terapia con radionúclidos radicales. Una tercera técnica es mejorar la radiosensibilidad del cáncer administrando ciertos fármacos durante un ciclo de radioterapia. Los ejemplos de fármacos radiosensibilizantes incluyen, aunque sin limitación, cisplatino, nimorazol y cetuximab.

La radioterapia intraoperatoria es un tipo especial de radioterapia que se administra inmediatamente después de la extirpación quirúrgica del cáncer. Este método se ha empleado en cáncer de mama (radioterapia intraoperatoria

focalizada), tumores cerebrales y cánceres rectales.

La terapia con radionúclidos es en sí misma indolora. Muchos tratamientos paliativos en dosis bajas causan efectos secundarios mínimos o nulos. El tratamiento con mayores dosis puede causar efectos secundarios variables durante el tratamiento (efectos secundarios agudos), en los meses o años posteriores al tratamiento (efectos secundarios a largo plazo) o después de nuevo tratamiento (efectos secundarios acumulativos). La naturaleza, la gravedad y la duración de los efectos secundarios dependen de los órganos que reciben la radiación, el tratamiento en sí (tipo de radionúclido, dosis, fraccionamiento, quimioterapia simultánea) y del paciente.

Está dentro de las presentes invenciones que el método para el tratamiento de una enfermedad de la invención puede realizar cada una y cualquiera de las estrategias anteriores que son como tales conocidas en la técnica y que, por tanto, constituyen realizaciones adicionales de la invención.

Está también dentro de la presente invención como se define en las reivindicaciones que el compuesto de la invención como se define en las reivindicaciones se use en un método para el diagnóstico de una enfermedad como se describe en la presente memoria. Dicho método comprende preferiblemente la etapa de administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad diagnósticamente eficaz del compuesto de la invención.

De acuerdo con la presente invención tal como se define en las reivindicaciones, se selecciona un método de obtención de imágenes del grupo que consiste en gammagrafía, tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT) y tomografía por emisión de positrones (PET).

La gammagrafía es una forma de ensayo o método de diagnóstico utilizado en medicina nuclear, en donde los radiofármacos son internalizados por células, tejidos y/u órganos, preferiblemente internalizados *in vivo*, y la radiación emitida por dichos radiofármacos internalizados es capturada por detectores externos (cámaras gamma) para formar y mostrar imágenes bidimensionales. Por el contrario, SPECT y PET forman y muestran imágenes tridimensionales. Debido a esto, SPECT y PET se clasifican como técnicas separadas de la gammagrafía, aunque también usan cámaras gamma para detectar la radiación interna. La gammagrafía es diferente de una radiografía de diagnóstico por rayos X en la que se hace pasar radiación externa a través del cuerpo para formar una imagen.

Los escaneos de tomografía por emisión monofotónica (SPECT) son un tipo de técnica nuclear de obtención de imágenes que utiliza rayos gamma. Son muy similares a la obtención de imágenes planas de la medicina nuclear convencional que utilizan una cámara gamma. Antes del escaneo por SPECT, se inyecta al paciente una sustancia química radiomarcada que emite rayos gamma que pueden ser detectados por el escáner. Un ordenador recopila la información de la cámara gamma y la traduce en cortes transversales bidimensionales. Estos cortes transversales se pueden añadir nuevamente para formar una imagen tridimensional de un órgano o un tejido. La SPECT implica la detección de rayos gamma emitidos individual y secuencialmente por el radionúclido proporcionado por el compuesto químico radiomarcado. Para adquirir imágenes de SPECT, la cámara gamma se hace girar alrededor del paciente. Las proyecciones se adquieren en puntos definidos durante la rotación, generalmente cada 3-6 grados. En la mayoría de los casos, se utiliza una rotación completa de 360 grados para obtener una reconstrucción óptima. El tiempo necesario para obtener cada proyección es también variable, pero lo habitual es 15-20 segundos. Esto proporciona un tiempo de escaneo total de 15-20 minutos. Las cámaras gamma de varias cabezas son más rápidas. Dado que la adquisición de SPECT es muy similar a la obtención de imágenes planas por la cámara gamma, se pueden usar los mismos radiofármacos.

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica de obtención de imágenes para diagnóstico no invasiva para medir el estado bioquímico o la actividad metabólica de las células dentro del cuerpo humano. La PET es única ya que produce imágenes de la bioquímica o funciones básicas del cuerpo. Las técnicas de diagnóstico tradicionales, tales como radiografías por rayos X, escaneos por CT (tomografía computarizada) o MRI (imágenes de resonancia magnética) producen imágenes de la anatomía o estructura del cuerpo. La premisa con estas técnicas es que se pueden ver cualesquiera cambios en la estructura o la anatomía asociados a una enfermedad. Los procesos bioquímicos también son alterados por una enfermedad y pueden ocurrir antes de cualesquiera cambios importantes en la anatomía. La PET es una técnica de obtención de imágenes que puede visualizar algunos de estos primeros cambios bioquímicos. Los escaneos por PET dependen de la radiación emitida por el paciente para crear las imágenes. Cada paciente recibe una pequeña cantidad de un producto farmacéutico radiactivo que se parece mucho a una sustancia natural utilizada por el cuerpo o que se une específicamente a un receptor o estructura molecular. A medida que el radioisótopo experimenta una desintegración con emisión de positrones (también conocida como desintegración beta positiva), emite un positrón, la contraparte antipartícula de un electrón. Después de viajar hasta unos pocos milímetros, el positrón encuentra un electrón y se aniquila, produciendo un par de fotones de aniquilación (gamma) que se mueven en direcciones opuestas. Estos se detectan cuando alcanzan un material de centelleo en el dispositivo de escaneo, creando una explosión de luz, que se detecta mediante tubos fotomultiplicadores o fotodiodos de avalancha de silicio. La técnica depende de la detección simultánea o coincidente del par de fotones. Los fotones que no llegan en pares, es decir, dentro de unos pocos nanosegundos, se ignoran. Todas las coincidencias se envían a la unidad de procesamiento de imágenes donde se producen los datos de imágenes finales utilizando procedimientos de reconstrucción de imágenes.

SPECT/CT y PET/CT es la combinación de SPECT y PET con tomografía computarizada (CT). Los beneficios clave

de combinar estas modalidades son mejorar la confianza y precisión del lector. Con PET y SPECT tradicionales, el número limitado de fotones emitidos desde la zona de anomalía produce una señal de fondo de muy bajo nivel que dificulta la localización anatómica de la zona. Añadir CT ayuda a determinar la localización de la zona anormal desde una perspectiva anatómica y a categorizar la probabilidad de que esto represente una enfermedad.

- 5 Está dentro de la presente invención como se define en las reivindicaciones que el método para el diagnóstico de una enfermedad de la invención puede realizar cada una y cualquiera de las estrategias anteriores que son como tales conocidas en la técnica, y que por tanto constituyen realizaciones adicionales de la invención.

Los compuestos de la presente invención tal como se definen en las reivindicaciones son útiles para estratificar a los pacientes, es decir, crear subconjuntos dentro de una población de pacientes que proporcionen información más detallada sobre cómo responderá el paciente a un fármaco dado. La estratificación puede ser un componente crítico para transformar un ensayo clínico de un resultado negativo o neutro a uno con un resultado positivo identificando el subconjunto de la población con mayor probabilidad de responder a una nueva terapia.

La estratificación incluye la identificación de un grupo de pacientes con características "biológicas" compartidas para seleccionar la gestión óptima de los pacientes y lograr el mejor resultado posible en términos de evaluación de riesgos, prevención de riesgos y logro del resultado óptimos del tratamiento.

Un compuesto de la presente invención tal como se define en las reivindicaciones se puede usar para evaluar o detectar, una enfermedad específica lo antes posible (que es un uso de diagnóstico), el riesgo de desarrollar una enfermedad (que es un uso de susceptibilidad/riesgo), la evolución de una enfermedad que incluye silenciosa frente agresiva (que es un uso pronóstico) y se puede usar para predecir la respuesta y la toxicidad a un tratamiento dado (que es un uso predictivo).

También está dentro de la presente invención como se define en las reivindicaciones que el compuesto de la invención como se define en las reivindicaciones se use en un método teranóstico. El concepto teranóstico es combinar un agente terapéutico con una prueba de diagnóstico correspondiente que pueda aumentar el uso clínico del fármaco terapéutico. El concepto de teranóstico se está volviendo cada vez más atractivo y se considera ampliamente la clave para mejorar la eficacia del tratamiento con fármacos ayudando a los médicos a identificar pacientes que podrían beneficiarse de una terapia determinada y, por lo tanto, evitar tratamientos innecesarios.

El concepto de teranóstico es combinar un agente terapéutico con una prueba de diagnóstico que permita a los médicos identificar los pacientes que más se beneficiarán de una terapia dada. En una realización y como se usa preferiblemente en la presente memoria, un compuesto de la presente invención como se define en las reivindicaciones se usa para el diagnóstico de un paciente, es decir, identificación y localización de la masa tumoral primaria, así como potenciales metástasis locales y distantes. Además, se puede determinar el volumen del tumor, utilizando especialmente modalidades de diagnóstico tridimensionales, tales como SPECT o PET. Solo los pacientes que tengan masas tumorales positivas para el receptor de neurotensina y quienes, por lo tanto, podrían beneficiarse de una terapia dada, son seleccionados para una terapia particular y, por lo tanto, se evitan tratamientos innecesarios. Preferiblemente, dicha terapia es una terapia dirigida al receptor de neurotensina que usa un compuesto de la presente invención. En una realización particular, se aplican diagnósticos dirigidos a tumores químicamente idénticos, preferiblemente diagnósticos por obtención de imágenes por gammagrafía, PET o SPECT y compuestos radioterapéuticos. Dichos compuestos solo difieren en el radionúclido y, por lo tanto, tienen generalmente un perfil farmacocinético muy similar, si no idéntico. Esto se puede realizar utilizando un agente quelante y un metal radiactivo de diagnóstico o terapéutico. Alternativamente, esto se puede realizar utilizando un precursor para radiomarcado y radiomarcado con un radionúclido de diagnóstico o terapéutico. En una realización, la obtención de imágenes para diagnóstico se usa preferiblemente por medio de la cuantificación de la radiación del radionúclido de diagnóstico y la dosimetría posterior que es conocida por los expertos en la técnica y la predicción de las concentraciones de fármaco en el tumor en comparación con los órganos de efectos secundarios vulnerables. Por lo tanto, se logra una terapia de dosificación de fármacos verdaderamente individualizada para el paciente.

En una realización y como se usa preferiblemente en la presente memoria, el método teranóstico se realiza con un solo compuesto teranosticamente activo, tal como un compuesto de la presente invención marcado con un radionúclido que emite radiación diagnósticamente detectable (por ejemplo, positrones o rayos gamma), así como radiación terapéuticamente eficaz (por ejemplo, electrones).

La invención, tal como se define en las reivindicaciones, contempla también un método para identificar/revelar intraoperativamente tejidos enfermos que expresan receptores de neurotensina en un sujeto. Dicho método usa un compuesto de la invención, con lo que dicho compuesto de la invención comprende preferiblemente como efector un agente diagnósticamente activo.

De acuerdo con una realización adicional de la invención tal como se define en las reivindicaciones, el compuesto de la invención tal como se define en las reivindicaciones, particularmente si está complejado con un radionúclido, se puede emplear como auxiliar o adyuvante para cualquier otro tratamiento tumoral, incluyendo cirugía como método de tratamiento primario de la mayoría de los cánceres sólidos aislados, terapia por radiación que implica el uso de radiación ionizante en un intento de curar o mejorar los síntomas del cáncer utilizando fuentes internas selladas en

forma de braquiterapia o fuentes externas, quimioterapia, tales como agentes alquilantes, antimetabolitos, antraciclinas, alcaloides de plantas, inhibidores de la topoisomerasa y otros agentes antitumorales, tratamientos hormonales que modulan el comportamiento de las células tumorales sin atacar directamente a dichas células, agentes dirigidos que se dirigen directamente a una anomalía molecular en ciertos tipos de cáncer, incluyendo anticuerpos monoclonales e inhibidores de la tirosina-quinasa, inhibidores de la angiogénesis, inmunoterapia, vacunación contra el cáncer, cuidados paliativos que incluye acciones para reducir la angustia física, emocional, espiritual y psicosocial para mejorar la calidad de vida del paciente y tratamientos alternativos que incluyen un grupo diverso de sistemas, prácticas y productos para el cuidado de la salud que no forman parte de la medicina convencional.

En una realización de la invención como se define en las reivindicaciones, el sujeto es un paciente. En una realización, un paciente es un sujeto al que se le ha diagnosticado que padece o se sospecha que padece o que está en riesgo de padecer o desarrollar una enfermedad, con lo que la enfermedad es una enfermedad como se describe en la presente memoria y preferiblemente una enfermedad que implica un receptor de neurotensina y más preferiblemente el receptor 1 de neurotensina.

Las dosificaciones empleadas en la práctica de los métodos de tratamiento y diagnóstico, respectivamente, donde se usa un radionúclido y está unido más específicamente al, o es parte del, compuesto de la invención como se define en las reivindicaciones variarán dependiendo, por ejemplo del estado particular que se ha de tratar, por ejemplo, la radiosensibilidad conocida del tipo de tumor, el volumen del tumor y la terapia deseada. En general, la dosis se calcula sobre la base de la distribución de radiactividad en cada órgano y de la absorción observada en la diana. Un complejo emisor de rayos γ y se puede administrar una o varias veces para obtener imágenes de diagnóstico. En animales, un intervalo de dosis indicado puede ser de 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a 5 mg/kg del compuesto de la invención como se define en las reivindicaciones complejo, por ejemplo, con 1 a 200 MBq de ^{111}In o ^{89}Zr . Un complejo emisor de rayos β del compuesto de la invención como se define en las reivindicaciones se puede administrar en varios momentos, por ejemplo durante un período de 1 a 3 semanas o más. En animales, un intervalo de dosificación indicado puede ser de 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a 5 mg/kg del compuesto de la invención como se define en las reivindicaciones complejo, por ejemplo, con 1 a 200 MBq de ^{90}Y o ^{177}Lu . En mamíferos más grandes, por ejemplo humanos, un intervalo de dosificación indicado es de 0,1 a 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ del compuesto de la invención como se define en las reivindicaciones complejo con por ejemplo 10 a 400 MBq de ^{111}In o ^{89}Zr . En mamíferos más grandes, por ejemplo seres humanos, un intervalo de dosificación indicado es de 0,1 a 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ del compuesto de la invención como se define en las reivindicaciones complejo con por ejemplo 10 a 5000 MBq de ^{90}Y o ^{177}Lu .

En un séptimo aspecto, la presente invención se refiere a una composición y una composición farmacéutica en particular, que comprende el compuesto de la invención como se define en las reivindicaciones.

La composición farmacéutica de la presente invención como se define en las reivindicaciones comprende al menos un compuesto de la invención y, opcionalmente, una o más sustancias vehículos, excipientes y/o adyuvantes. La composición farmacéutica puede comprender adicionalmente, por ejemplo uno o más de agua, tampones, tales como, por ejemplo solución salina tamponada neutra o solución salina tamponada con fosfato, etanol, aceite mineral, aceite vegetal, dimetilsulfóxido, carbohidratos, tales como, por ejemplo glucosa, manosa, sacarosa o dextranos, manitol, proteínas, adyuvantes, polipéptidos o aminoácidos, tal como glicina, antioxidantes, agentes quelantes, tal como EDTA o glutatión y/o conservantes. Además, uno o más de otros ingredientes activos pueden estar incluidos, pero no necesariamente en la composición farmacéutica de la invención.

La composición farmacéutica de la invención, tal como se define en las reivindicaciones, puede formularse para cualquier vía de administración apropiada, que incluye por ejemplo, tópica, tal como, por ejemplo, administración transdérmica u ocular, oral, bucal, nasal, vaginal, rectal o parenteral. El término parenteral como se usa en la presente memoria incluye inyección subcutánea, intradérmica, intravascular tal como, por ejemplo intravenosa, intramuscular, intratecal e intraperitoneal, así como cualquier técnica de inyección o infusión similar. Una vía de administración preferida es la administración intravenosa.

En una realización de la invención como se define en las reivindicaciones, el compuesto de la invención que comprende un radionúclido se administra por cualquier vía convencional, en particular por vía intravenosa, por ejemplo, en forma de soluciones o suspensiones inyectables. El compuesto de la invención como se define en las reivindicaciones también se puede administrar ventajosamente por infusión, por ejemplo, por una infusión de 30 a 60 min.

Dependiendo del sitio del tumor, el compuesto de la invención como se define en las reivindicaciones se puede administrar lo más cerca posible del sitio del tumor, por ejemplo, por medio de un catéter. Dicha administración se puede llevar a cabo directamente en el tejido tumoral o en el tejido circundante o en los vasos sanguíneos aferentes. El compuesto de la invención como se define en las reivindicaciones también se puede administrar repetidamente en dosis, preferiblemente en dosis divididas.

De acuerdo con una realización preferida de la invención como se define en las reivindicaciones, una composición farmacéutica de la invención comprende un estabilizador, por ejemplo un eliminador de radicales libres, que inhibe la autorradiolisis del compuesto de la invención. Los estabilizadores adecuados incluyen, por ejemplo seroalbúmina,

ácido ascórbico, retinol, ácido gentsico o uno de sus derivados, o una solución de infusión de aminoácidos, tal como por ejemplo la utilizada para la alimentación parenteral de proteínas, preferiblemente exenta de electrolitos y glucosa, por ejemplo, una infusión de aminoácidos disponible comercialmente, tal como Proteinsteril® KE Nephro. Se prefieren el ácido ascórbico y el ácido gentsico.

5 Una composición farmacéutica de la invención como se define en las reivindicaciones puede comprender otros aditivos, por ejemplo un agente para ajustar el pH entre 7,2 y 7,4, por ejemplo acetato de sodio o de amonio o Na_2HPO_4 . Preferiblemente, el estabilizante se añade al compuesto no radiactivo de la invención y la introducción del radionúclido, por ejemplo, el complejamiento con el radionúclido, se realiza en presencia del estabilizante, ya sea a temperatura ambiente o, preferiblemente, a una temperatura de 40 a 120°C. El complejamiento se puede realizar convenientemente en condiciones libres de aire, por ejemplo bajo N_2 o Ar. Se puede añadir otro estabilizante a la composición después del complejamiento.

10 La excreción del compuesto de la invención como se define en las reivindicaciones, particularmente si el efector es un radionúclido, tiene lugar esencialmente a través de los riñones. Se puede lograr una mayor protección de los riñones contra la acumulación de radiactividad por la administración de lisina o arginina o una solución de aminoácidos que tenga un alto contenido de lisina y/o arginina, por ejemplo una solución de aminoácidos disponible comercialmente, tal como Synthamin®-14 o -10, antes de la inyección o junto con el compuesto de la invención como se define en las reivindicaciones, particularmente si el efector es un radionúclido. La protección de los riñones se puede lograr también por la administración de expansores de plasma, tal como por ejemplo gelifusina, en lugar de, o además de, la infusión de aminoácidos. La protección de los riñones también se puede lograr por administración de diuréticos que proporcionan un medio de diuresis forzada que eleva la tasa de micción. Dichos diuréticos incluyen diuréticos del asa o de techo alto, tiazidas, inhibidores de la anhidrasa carbónica, diuréticos ahorradores de potasio, diuréticos ahorradores de calcio, diuréticos osmóticos y diuréticos de techo bajo. Una composición farmacéutica de la invención puede contener, además de un compuesto de la invención como se define en las reivindicaciones, al menos uno de estos compuestos adicionales destinados o adecuados para la protección de los riñones, preferiblemente protección de los riñones del sujeto al cual se administra el compuesto de la invención como se define en las reivindicaciones.

15 Un experto en la técnica entenderá que el compuesto de la invención, tal como se define en las reivindicaciones se describe en la presente memoria para uso en diversos métodos. Una persona experta en la técnica entenderá además que la composición de la invención y la composición farmacéutica de la invención se pueden usar igualmente en dichos diversos métodos. Una persona experta en la técnica entenderá también que la composición de la invención y la composición farmacéutica se describen en la presente memoria para uso en diversos métodos. Un experto en la técnica entenderá igualmente que el compuesto de la invención, como se define en las reivindicaciones se puede usar igualmente en dichos diversos métodos.

20 Una persona experta en la técnica reconocerá que la composición de la invención, tal como se define en las reivindicaciones y la composición farmacéutica de la invención, como se define en las reivindicaciones contienen uno o más compuestos adicionales además del compuesto de la invención como se define en las reivindicaciones. En la medida en dicho uno o más de estos compuestos adicionales se describen en la presente memoria como parte de la composición de la invención y/o de la composición farmacéutica de la invención, se entenderá que dicho uno o más de estos compuestos adicionales se pueden administrar por separado del compuesto de la invención como se define en las reivindicaciones al sujeto que está expuesto al sujeto de un método de la invención. Dicha administración del uno o más compuestos adicionales se puede realizar antes, simultáneamente con, o después de, la administración del compuesto de la invención. Una persona experta en la técnica reconocerá también que en un método de la invención aparte de un compuesto de la invención, se pueden administrarse a un sujeto uno o más compuestos adicionales. Dicha administración del uno o más compuestos adicionales se puede realizar antes, simultáneamente con, o después de, la administración del compuesto de la invención. En la medida en que dicho uno o más compuestos adicionales se describen en la presente memoria para ser administrados como parte de un método de la invención, se entenderá que dicho uno o más compuestos adicionales son parte de una composición de la invención y/o de una composición farmacéutica de la invención. Está dentro de la presente invención que el compuesto de la invención y el uno o más compuestos adicionales pueden estar contenidos en la misma formulación o en una formulación diferente. Está también dentro de la presente invención que el compuesto de la invención y el uno o más compuestos adicionales no estén contenidos en la misma formulación, sino que estén contenidos en el mismo paquete que contiene una primera formulación que comprende un compuesto de la invención, y una segunda formulación que comprende el uno o más compuestos adicionales, con lo que el tipo de formulación puede ser el mismo o puede ser diferente.

25 Está dentro de la presente invención como se define en las reivindicaciones que más de un tipo de un compuesto de la invención como se define en las reivindicaciones esté contenido en la composición de la invención y/o la composición farmacéutica de la invención. Está también dentro de la presente invención que se use más de un tipo de un compuesto de la invención, preferiblemente administrado, en un método de la invención.

30 Se reconocerá que una composición de la invención y una composición farmacéutica de la invención, cada una como se define en las reivindicaciones, puedan ser fabricadas de manera convencional.

- Los compuestos radiofarmacéuticos tienen un contenido decreciente de radiactividad con el tiempo, como consecuencia de la desintegración radiactiva. La semivida física del radionúclido frecuentemente es corta para el diagnóstico radiofarmacéutico. En estos casos, la preparación final ha de hacerse poco antes de la administración al paciente. Este es en particular el caso de los compuestos radiofarmacéuticos emisores de positrones para la tomografía (compuestos radiofarmacéuticos para la PET). A menudo conduce al uso de productos semi-manufacturados, tales como generadores de radionúclidos, precursores radiactivos y kits.
- Preferiblemente, un kit de la invención como se define en las reivindicaciones comprende, aparte de uno o más de un compuesto de la invención como se define en las reivindicaciones, típicamente al menos uno de los siguientes: instrucciones de uso, preparación final y/o control de calidad, uno o más excipientes opcionales, uno o más reactivos opcionales para el procedimiento de marcaje, opcionalmente uno o más radionúclidos con o sin recipientes blindados, y opcionalmente uno o más dispositivos, con lo que el o los dispositivos se seleccionan del grupo que comprende un dispositivo de marcaje, un dispositivo de purificación, un dispositivo analítico, un dispositivo de manipulación, un dispositivo de radioprotección o un dispositivo de administración.
- Los recipientes blindados conocidos como "cerdos" para el manejo y transporte general de recipientes radiofarmacéuticos vienen en varias configuraciones para contener recipientes radiofarmacéuticos como frascos, viales, jeringas, etc. Una forma incluye frecuentemente una cubierta retirable que permite el acceso al recipiente radiofarmacéutico contenido. Cuando la cubierta del "cerdo" está en su lugar, la exposición a la radiación es aceptable.
- Se selecciona un dispositivo de marcaje del grupo de reactores abiertos, reactores cerrados, sistemas de microfluidos, nanoreactores, cartuchos, recipientes a presión, viales, reactores controlables por temperatura, reactores de mezclamiento o agitación y sus combinaciones.
- Un dispositivo de purificación se selecciona preferiblemente del grupo de columnas o dispositivos de cromatografía de intercambio iónico, columnas o dispositivos de cromatografía de exclusión por tamaños, columnas o dispositivos de cromatografía de afinidad, columnas o dispositivos de cromatografía de gases o líquidos, columnas o dispositivos de extracción en fase sólida, dispositivos de filtración, columnas o dispositivos con viales de centrifugación.
- Un dispositivo analítico se selecciona preferiblemente del grupo de ensayos o dispositivos de ensayos para determinar la identidad, la pureza radioquímica, la pureza radionuclídica, el contenido de radiactividad y la radiactividad específica del compuesto radiomarcado.
- Un dispositivo de manipulación se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en dispositivos para mezclar, diluir, dispensar, marcar, inyectar y administrar radiofármacos a un sujeto.
- Se usa un dispositivo de radioprotección para proteger a los médicos y otro personal de la radiación cuando se usan radionúclidos terapéuticos o de diagnóstico. El dispositivo de radioprotección se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en dispositivos con barreras protectoras de material absorbente de la radiación seleccionado del grupo que consiste en aluminio, plásticos, madera, plomo, hierro, vidrio de plomo, agua, caucho, plástico, tela, dispositivos que garantizan las distancias adecuadas desde las fuentes de radiación, dispositivos que reducen el tiempo de exposición al radionúclido, dispositivos que restringen la inhalación, ingestión u otros modos de entrada de material radiactivo en el cuerpo y dispositivos que proporcionan combinaciones de estas medidas.
- Un dispositivo de administración se selecciona preferiblemente del grupo de jeringas, jeringas blindadas, agujas, bombas y dispositivos de infusión. Los protectores de jeringas son comúnmente estructuras cilíndricas huecas que acomodan el cuerpo cilíndrico de la jeringa y están contruidos de plomo o wolframio con una ventana de vidrio de plomo que permite al manipulador ver el émbolo de la jeringa y el volumen de líquido dentro de la jeringa.
- La presente invención se ilustra ahora adicionalmente haciendo referencia a las siguientes figuras y ejemplos a partir de los cuales se pueden tomar ventajas, características y realizaciones adicionales, en donde:
- La Figura 1 muestra el mapa vectorial de un plásmido pExoIN2-NTR1 ilustrativo usado para generar las líneas celulares estables HEK293-NTR1;
- La Figura 2 muestra los resultados de la obtención de imágenes por SPECT de ^{111}In -(IIIa) (A), ^{111}In -(Va) (B), e ^{111}In -(IVa) (C) 12 horas después de la inyección;
- La Figura 3 muestra los resultados de la obtención de imágenes por SPECT de ^{111}In -(IIIa) 3 h (A), 6 h (B), 12 h (C) y 24 h (D) después de la inyección. La flecha indica el tumor HT29, la punta de la flecha indica el tumor Capan-1;
- La Figura 4 muestra los resultados de la obtención de imágenes por SPECT de ^{111}In -(IIIa) 3 h (A), 6 h (B), 12 h (C) y 24 h (D) después de la inyección. La flecha indica el tumor HEK293;
- La Figura 5 muestra los resultados de la biodistribución *ex vivo* de ^{111}In -(IIIa) 3 h, 6 h, 12 h y 24 h después de la inyección en tumores HT29 y Capan-1 y en varios otros órganos;
- La Figura 6 muestra los resultados de la biodistribución *ex vivo* de ^{111}In -(IIIa) 3 h, 6 h, 12 h, y 24 h después de la

inyección en tumores HEK293 y en varios otros órganos;

La Fig. 7 muestra la síntesis en fase sólida de la resina derivatizada de fórmula (XVIII);

La Figura 8 muestra la síntesis en fase sólida de resina derivatizada de fórmula (XXIII) y el éster terc-butílico de fórmula (XXIV); y

- 5 La figura 9 es un diagrama que ilustra el efecto del posicionamiento del agente quelante en un compuesto de fórmula (I) sobre el valor de la CI_{50} en un ensayo de movilización de Ca (CI_{50} (Ca)).

Ejemplos

Las abreviaturas utilizadas en la presente solicitud y los siguientes ejemplos en particular son las siguientes:

5-HT significa 5-hidroxitriptamina

- 10 5-HT1A significa receptor 1A de 5-hidroxitriptamina

5-HT1B significa receptor 1B de 5-hidroxitriptamina

5-HT2A significa receptor 2A de 5-hidroxitriptamina

5-HT2B significa receptor 2B de 5-hidroxitriptamina

5-HT-3 significa canal 3 de 5-hidroxitriptamina

- 15 5-HT5a significa receptor 5a de 5-hidroxitriptamina

5-HT6 significa receptor 6 de 5-hidroxitriptamina

5-HT7 significa receptor 7 de 5-hidroxitriptamina

% DI/g significa porcentaje de dosis inyectada por gramo

A1 significa receptor 1 de adenosina

- 20 A2A significa receptor 2A de adenosina

A3 significa receptor 3 de adenosina

alfa1 significa receptor adrenérgico alfa1

alfa2 significa receptor adrenérgico alfa2

ACN significa acetonitrilo

- 25 Ahx significa ácido 6-aminohexanoico

uma significa unidad de masa atómica

aq. significa acuoso

AT1 significa receptor 1 de angiotensina

B2 significa receptor 2 de bradiquinina

- 30 beta1 significa receptor adrenérgico beta1

beta2 significa receptor adrenérgico beta2

BSA significa seroalbúmina bovina

BZD significa benzodiazepina

CB1 significa receptor 1 cannabinoide

- 35 CCK1 significa receptor 1 de colecistoquinina

CCR1 significa receptor tipo 1 de quimioquina C-C

CHO significa ovario de hámster chino

- CT significa tomografía computarizada
- CXCR2 significa receptor tipo 2 de quimioquina C-X-C
- D1 significa receptor 1 de dopamina
- D2S significa receptor 2S de dopamina
- 5 DCM significa diclorometano
- delta2 significa receptor opioide delta2
- DFO significa N'-{5-[acetil(hidroxi)amino]pentil}-N-[5-({4-[(5-aminopentil)(hidroxi)amino]-4-oxobutanoil)amino]pentil}-N-hidroxisuccinamida
- DIC significa N,N'-diisopropilcarbodiimida
- 10 DIPEA significa diisopropiletilamina
- DOTA significa ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético
- DOTA(tBu)₃-OH significa 1,4,7,10-tetraazaciclo-dodecano-1,4,7,10-tetraacetato de tri-*terc*-butilo
- DMF significa N,N-dimetilformamida
- CE₅₀ significa concentración excitadora semimáxima
- 15 EP4 significa receptor tipo 4 de prostaglandina
- ETA significa receptor A de endotelina
- Et₂O significa éter dietílico
- EtOAc significa acetato de etilo
- Fmoc significa 9-fluorenilmetoxicarbonilo
- 20 GABA significa ácido gamma-amino-butírico
- GAL2 significa receptor 2 de galanina
- GPCR significa receptor acoplado a la proteína G
- h significa hora(s)
- H1 significa receptor 1 de histamina
- 25 H2 significa receptor 2 de histamina
- HATU significa hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
- HOAc significa ácido acético
- HOAt significa 1-hidroxi-7-azabenzotriazol
- HPLC significa cromatografía de líquidos de alta resolución
- 30 CI₅₀ significa concentración inhibidora semimáxima
- kappa significa receptor opioide kappa
- LC-MS significa cromatografía de líquidos de alta resolución acoplada a espectrometría de masas
- LiOH significa hidróxido de litio
- M1 significa receptor muscarínico 1
- 35 M2 significa receptor muscarínico 2
- M3 significa receptor muscarínico 3
- max. significa máximo

- MC4 significa receptor 4 de melanocortina
 MeOH significa metanol
 min significa minuto(s)
 MT1 significa receptor 1 de melatonina
- 5 MTBE significa metil-*terc*-butiléter
 mu significa receptor opioide mu
 NaHCO₃ significa hidrógenocarbonato de sodio
 NaCl significa cloruro de sodio
 Na₂SO₄ significa sulfato de sodio
- 10 n.d. significa no determinado
 NK2 significa receptor 2 de neuroquinina
 NK3 significa receptor 3 de neuroquinina
 NMP significa 1-metil-2-pirrolidona
 NODAGA significa 1,4,7-triazaciclononano, ácido 1-glutárico-ácido 4,7-acético
- 15 NOP significa receptor de nocicepción
 NT significa neurotensina
 NTR1 significa receptor 1 de neurotensina
 PET significa tomografía de emisión de positrones
 preo. significa preparatorio
- 20 PyBOP significa hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio
 RLB significa ensayo de unión a radioligandos
 RP significa fase inversa
 RT significa temperatura ambiente
 R_t significa tiempo de retención
- 25 sat. significa saturado
 SPECT significa tomografía computarizada de emisión monofotónica
 sst significa receptor de somatostatina
 tBu significa *terc*.butilo
 TFA significa trifluoroacetato o ácido trifluoroacético
- 30 TIPS significa triisopropilsilano
 TLC significa cromatografía en capa fina
 Ttds significa ácido N-(3-{2-[2-(3-amino-propoxi)-etoxi]-etoxi}-propil)-succinámico
 VPAC1 significa receptor 1 de polipéptido intestinal vasoactivo
 Y1 significa receptor 1 de neuropéptido Y
- 35 Y2 significa receptor 2 de neuropéptido Y



tal como se utiliza en fórmulas estructurales o figuras representa un material sólido funcionalizado (resina de

síntesis en fase sólida).

Ejemplo 1: Material y métodos

Los materiales y métodos, así como los métodos generales, son ilustrados además por los siguientes ejemplos.

Disolventes:

- 5 Los disolventes se usaron en la calidad especificada sin purificación adicional. Acetonitrilo (calidad de gradiente, Sigma-Aldrich); diclorometano (AnalaR Normapur, VWR); acetato de etilo (calidad de reactivo de laboratorio, Fisher Scientific); N,N-dimetilformamida (calidad de síntesis de péptidos, Biosolve); 1-metil-2-pirrolidona (calidad biotecnológica, Sigma-Aldrich); 1,4-dioxano (Emplura, Merck); metanol (p. a., Merck).

Agua:

- 10 Milli-Q Plus, Millipore, desmineralizada.

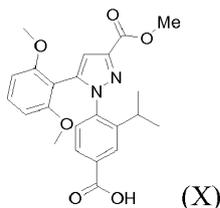
Compuestos químicos:

- 15 Los compuestos químicos se sintetizaron de acuerdo o en analogía con los procedimientos de la bibliografía o fueron adquiridos a Sigma-Aldrich-Fluka (Deisenhofen, Alemania), Bachem (Bubendorf, Suiza), VWR (Darmstadt, Alemania), Polypeptide (Estrasburgo, Francia), Novabiochem (Merck Group, Darmstadt, Alemania), Acros Organics (empresa de distribución Fisher Scientific GmbH, Schwerte, Alemania), Iris Biotech (Marktredwitz, Alemania), Amatek Chemical (Jiangsu, China), Roth (Karlsruhe, Alemania), Molecular Devices (Chicago, EE. UU.), Biochrom (Berlín, Alemania), Peptech (Cambridge, MA, EE. UU.), Synthetech (Albany, OR, EE. UU.), Pharmacore (High Point, NC, EE. UU.) y Anaspec (San José, CA, EE. UU.) u otras empresas y usados en la calidad asignada sin purificación adicional.

- 20 ^{177}Lu -[NT(8-13)-Tle¹²] es DOTA-D-Lys-Ttds-Arg⁸-Arg⁹-Pro¹⁰-Tyr¹¹-Tle¹²-Leu¹³-OH y se sintetizó de acuerdo con la síntesis peptídica Fmoc en fase sólida estándar como se describe en detalle en esta referencia ("Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis" Editors W. Chan, P. White, Oxford University Press, USA, 2000), Fmoc-Ttds-OH está disponible comercialmente en Polypeptide (Estrasburgo, Francia).

- 25 SR-142948 es (ácido 2-[(5-(2,6-dimetoxi-fenil)-1-{4-[(3-dimetilamino-propil)-metilcarbamoil]-2-isopropil-fenil}-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-adamantano-2-carboxílico, > 97%) y se adquirió a Tocris Bioscience (Bristol, Reino Unido).

El éster metílico del ácido 1-(4-carboxi-2-isopropil-fenil)-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico (X) se preparó de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía descritos en US 5723483.



Células:

- 30 Las células HT29 (Nº de Cat. 91072201) se adquirieron a ECACC y Capan-1 a ATCC (Nº de Cat. HTB-79). Las células HEK293 que expresan NTR1 humano, de murido y de rata fueron producidas por Trenzyme (Konstanz, Alemania). Las células se transfectaron establemente usando un sistema de expresión codificado por el vector plasmídico pExoIN2 (véase la Fig. 1) y que consistía en puromicina-N-acetiltransferasa etiquetada con epítipo de hemaglutinina (HA) fusionada al extremo N de ubiquitina, que a su vez está fusionada al extremo N de NTR1. Este sistema asegura la expresión eficaz de la proteína transfectada. La generación de líneas celulares estables y el vector pExoIN están descritos en Matentzoglou et al., BioTechniques, 2009, 46, 21-28.

El material de plástico para ensayos bioquímicos y basados en células fue adquirido a VWR (Darmstadt, Alemania).

Las concentraciones se dan en porcentaje en volumen a menos que se indique lo contrario.

- 40 Los análisis por HPLC/MS se realizaron por inyección de 5 µL de una solución de la muestra, utilizando un gradiente de 2 etapas para todos los cromatogramas (5-50% de B en 5 min, seguido de 50-100% de B en 2 min, A: 0,05% de TFA en agua y B: 0,05% de TFA en ACN). Las columnas RP eran de Phenomenex (tipo Luna C-18, 3 µm, 50 x 2,00 mm, flujo 0,5 mL, HPLC a temperatura ambiente); espectrómetro de masas: Thermo Finnigan Advantage y/o LCQ Classic (ambos con trampa de iones), ionización ESI, el helio sirvió como gas de impacto en la trampa de iones. Se utilizó Excalibur versión 1.4 como programa informático. La detección por UV se realizó a λ = 230 nm. Los tiempos de retención (R_t) se indican en el sistema decimal (por ejemplo, 1,9 min = 1 min 54 s) y se refieren a la detección en

el espectrómetro de masas. El tiempo muerto entre la inyección y la detección por UV (HPLC) fue de 0,45 min, y para el retraso entre la detección por UV y la detección de la masa se corrigió en el cromatograma. La precisión del espectrómetro de masas fue aprox. $\pm 0,5$ uma.

HPLC preparatoria:

- 5 Las separaciones por HPLC preparatoria se realizaron con las columnas y gradientes descritos en los ejemplos individuales. Para el gradiente se usaron los siguientes disolventes:

A: 0,05% de TFA en H₂O

B: 0,05% de TFA en ACN

- 10 En todas las separaciones se usó un gradiente binario lineal. Por ejemplo: si el gradiente se describe como: "20 a 60% de B en 30 minutos", esto significa un gradiente lineal desde 20% de B (y 80% de A) hasta 60% de B (y 40% de A) en 30 minutos. El caudal depende del tamaño de la columna: para una columna de 25 mm de diámetro es 30 mL/min y para una columna de 50 mm de diámetro es 60 mL/min, respectivamente.

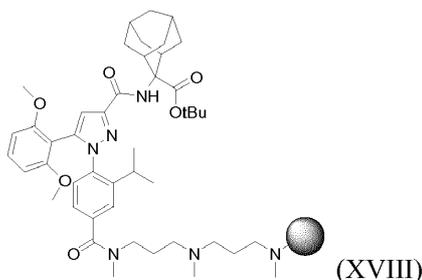
- 15 Los compuestos se nombraron utilizando AutoNom versión 2.2 (Beilstein Informationssysteme Copyright © 1988-1998, Beilstein Institut für Literatur der Organischen Chemie con licencia a Beilstein Chemiedaten and Software GmbH). Preferiblemente, en el caso de compuestos que contengan agentes quelantes, se hace referencia al agente quelante por su abreviatura comúnmente aceptada en lugar del nombre sistemático completo para evitar nombres innecesariamente complejos. En el caso de compuestos que contengan una forma protegida del agente quelante, se usa preferiblemente la abreviatura del agente quelante correspondiente junto con el nombre y el número del grupo protector entre paréntesis. Por ejemplo, si el agente quelante es DOTA, la abreviatura DOTA- o DOTA(tBu)₃- en el nombre de la molécula significa que el resto DOTA o su forma protegida tres veces con *tert*-butilo está unida covalentemente a una posición designada de la molécula por uno de sus grupos de ácido carboxílico. En la mayoría de los casos, el grupo de ácido carboxílico de un agente quelante se utiliza para la unión a la molécula. Pero, si el agente quelante es DFO, la abreviatura DFO- en el nombre significa que el grupo amino de DFO está unido covalentemente a una posición designada de la molécula. Sin embargo, los expertos en la técnica comprenderán fácilmente qué grupos funcionales o átomos de un agente quelante pueden ser capaces de formar la unión covalente respectiva con la molécula. Estas convenciones se aplican no solo a los compuestos que se mencionan en la parte de ejemplos de la presente descripción, sino a cada una y cualquiera de sus partes, incluyendo las reivindicaciones.

Preparación de compuestos:

- 30 Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar usando los métodos descritos a continuación, junto con métodos de síntesis conocidos en la técnica de la química orgánica de síntesis, o sus variaciones, como apreciarían los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, aunque sin limitación, los métodos descritos a continuación.

- 35 Las realizaciones específicas para la preparación de compuestos de la invención se proporcionan en los siguientes ejemplos. Salvo que se especifique lo contrario, todos los materiales de partida y reactivos son de calidad comercial estándar, y se usan sin purificación adicional, o se preparan fácilmente a partir de dichos materiales por métodos usuales. Los expertos en la técnica de síntesis orgánica reconocerán a la vista de la presente descripción que los materiales de partida y las condiciones de reacción pueden variarse incluyendo etapas adicionales empleadas para producir compuestos abarcados por la presente invención.

- 40 **Ejemplo 2: Síntesis del éster *tert*-butilico del ácido 2-({5-(2,6-dimetoxi-fenil)-1-[2-isopropil-4-(metil-{3-[metil-(3-metilamino-propil)-amino]-propil}-carbamoyl)-fenil]-1*H*-pirazol-3-carbonil]-amino)-adamantano-2-carboxílico unido a resina de tritilo (XVIII)**



A. Carga de resina de clorotritilo-poliestireno con N,N-bis[3-(metilamino)-propil]metilamina (Fig. 7 etapa a)

- 45 La resina de cloruro de tritilo-poliestireno (carga inicial 1,8 mmol/g, 1,11 g, 2 mmol, 1,0 eq.) se hinchó en DCM durante 30 minutos. Luego se añadió a la resina N,N-bis[3-(metilamino)-propil]metilamina (1,6 mL, 8 mmol, 4 eq.) en DCM (6,5 mL) y la mezcla se agitó durante una noche. Posteriormente, la resina se lavó sucesivamente con DMF,

DCM y éter dietílico (5/3/1) y se secó a vacío.

B. Acoplamiento de éster metílico del ácido 1-(4-carboxi-2-isopropil-fenil)-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico (Fig. 7 etapa b)

5 La resina de tritilo cargada con N,N-bis[3-(metilamino)-propil]metilamina (1 g, 1,8 mmol, 1,0 eq.) se hinchó en DMF durante 30 minutos. La resina se lavó con DMF/DIPEA (9/1) (para eliminar el hidrocioruro de N,N-bis[3-(metilamino)-propil]metilamina residual) y DMF (3/3). Se disolvieron éster metílico del ácido 1-(4-carboxi-2-isopropil-fenil)-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico (X) (1,15 g, 2,7 mmol, 1,5 eq.) [preparado como se ha descrito en US 5723483], HATU (1,03 g, 2,7 mmol, 1,5 eq.) y DIPEA (937 μ L, 5,4 mmol, 3 eq.) en DMF (18 mL) y se mezclaron exhaustivamente durante 1 minuto. Después de la adición del elemento constitutivo activado, la resina se dejó en agitación durante una noche. La resina se lavó (DMF cinco veces, DCM tres veces y éter dietílico) y se secó a vacío. 10 La conclusión de la reacción se aseguró como sigue: una muestra de resina se trató con una solución de ácido benzoico, HATU y DIPEA (1/1/2) en DMF durante 30 minutos. Después de lavado con DMF y DCM, se añadió a la resina TFA. La ausencia de ácido benzoico-N,N-bis[3-(metilamino)-propil]metilamida en LC-MS indicó ausencia de funciones amino libres en la resina, demostrando así el acoplamiento completo del éster metílico del ácido 1-(4-carboxy-2-isopropil-fenil)-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico. 15

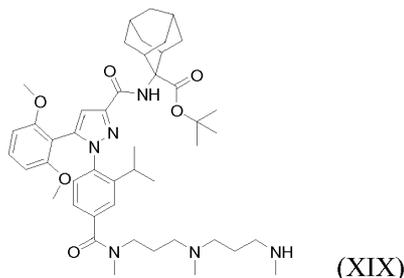
C. Hidrólisis del éster metílico (Fig. 7 etapa c)

La resina (1,64 g, 1,75 mmol, 1,0 eq.) descrita anteriormente se trató durante una noche con dioxano (35 mL) e hidrato de LiOH (689 mg, 16 mmol, 10 eq.) en agua (12 mL). El procedimiento se repitió una vez, la resina se lavó posteriormente con agua, DMF y DCM (3/3/3) y se secó a vacío.

20 D. Acoplamiento del éster *terc*-butílico del ácido 2-amino-adamantano-2-carboxílico (Fig. 7 etapa d)

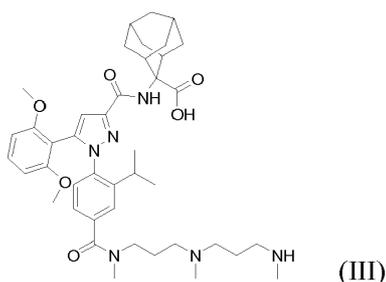
La resina (0,7 g, 0,75 mmol, 1,0 eq.) descrita anteriormente se hinchó en DMF durante 30 minutos. Luego HOAt (153 mg, 1,13 mmol, 1,5 eq.), DIC (232 μ L, 1,5 mmol, 2,0 eq.) y éster *terc*-butílico del ácido 2-amino-adamantano-2-carboxílico (942 mg, 3,75 mmol, 5,0 eq.) se disolvieron en una mezcla de DMF y DCM (2:1) (6 mL) y posteriormente se añadieron a la resina. Después de 2,5 horas, se añadió más DIC (232 μ L, 1,5 mmol, 2,0 eq.). La resina se dejó en agitación durante 60 horas, después de lo cual se completó la reacción. Posteriormente, la resina se lavó con DMF y DCM (3/3) y se secó a vacío. 25

Ejemplo 3 Síntesis del éster *terc*-butílico del ácido 2-({5-(2,6-dimetoxi-fenil)-1-[2-isopropil-4-(metil-{3-[metil-(3-metilamino-propil)-amino]-propil}-carbamoil)-fenil]-1*H*-pirazol-3-carbonil]-amino)-adamantano-2-carboxílico (XIX)



30 La resina con el éster *terc*-butílico del ácido 2-({5-(2,6-dimetoxi-fenil)-1-[2-isopropil-4-(metil-{3-[metil-(3-metilaminopropil)-amino]-propil}-carbamoil)-fenil]-1*H*-pirazol-3-carbonil]-amino)-adamantano-2-carboxílico (XIX) (0,7 g, 0,75 mmol, 1,0 eq.) se trató cuatro veces con una mezcla de TFA, TIPS y DCM (2/5/93). Para evitar la pérdida prematura de los grupos protectores DOTA, las soluciones resultantes se vertieron inmediatamente en solución tampón acuosa (10 mL, pH = 8, NH₄(CO₃)₂ 100 mM). Se reunieron todas las mezclas de DCM-tampón y la capa orgánica se redujo al mínimo por evaporación. A la solución acuosa restante se añadió ACN (5 mL) y la mezcla se liofilizó obteniéndose 800 mg de producto en bruto. El residuo se sometió a purificación por HPLC (15 a 45% de B en 30 minutos, Agilent PLRP-S 25 x 150 mm) para obtener el compuesto del epígrafe (210 mg, 26,3 μ mol, 35,0%). HPLC: R_t = 5,5 min. MS: m/z = 799,4 ([M+H]⁺, calculado 799,5). C₄₆H₆₆N₆O₆ (PM = 799,05). 35

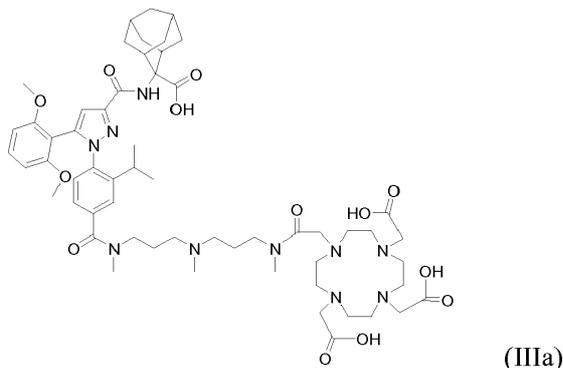
40 **Ejemplo 4: Ácido 2-({5-(2,6-dimetoxi-fenil)-1-[2-isopropil-4-(metil-{3-[metil-(3-metilamino-propil)-amino]-propil}-carbamoil)-fenil]-1*H*-pirazol-3-carbonil]-amino)-adamantano-2-carboxílico (III)**



5 La resina con el éster *terc*-butílico del ácido 2-((5-(2,6-dimetoxi-fenil)-1-[2-isopropil-4-(metil-{3-[metil-(3-metilaminopropil)-amino]-propil}-carbamoiil)-fenil]-1*H*-pirazol-3-carbonil]-amino)-adamantano-2-carboxílico (XIX) (0,7 g, 0,75 mmol, 1,0 eq.) se trató con una mezcla de TFA y DCM (1/4) durante 2 h. La solución de escisión se evaporó hasta sequedad obteniéndose 709 mg de producto en bruto.

El residuo se purificó por HPLC (20 a 50% de B en 30 minutos, Agilent PLRP-S 25 x 150 mm) para obtener el compuesto del epígrafe (155,5 mg, 0,21 mmol, 28%). HPLC: $R_t = 4,7$ min. MS: $m/z = 743,4$ ($[M+H]^+$, calculado 742,4). $C_{42}H_{57}N_6O_6$ (PM = 741,94).

10 **Ejemplo 5: Síntesis del ácido 2-[[1-[4-[[3-[[3-(DOTA-metil-amino)-propil]-metil-amino]-propil]-metil-carbamoiil]-2-isopropil-fenil]-5-(2,6-dimetoxifenil)-1*H*-pirazol-3-carbonil]-amino]-adamantano-2-carboxílico (IIIa)**



A. Éster metílico del ácido 1-{4-[[3-[[3-(DOTA(*t*Bu)₃-metil-amino)-propil]-metil-amino]-propil]-metil-carbamoiil]-2-isopropil-fenil]-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico (XI)

15 Se disolvió DOTA(*t*Bu)₃-OH (500 mg, 0,873 mmol, 1,0 eq.) en DMF anhidro (5 mL). Después de añadir N,N'-dimetil-N-(3-metilamino-propil)-propano-1,3-diamina (3,5 mL, 17,5 mmol, 20 eq.) y DIPEA (0,389 mL, 2,27 mmol, 2,6 eq.) la mezcla se enfrió hasta 0°C. Se disolvió PyBOP (590 mg, 1,13 mmol, 1,3 eq.) en DMF anhidro (5 mL). Se añadieron 0,5 mL de esta solución de PyBOP cada 5 a 10 minutos a la mezcla de reacción hasta que se hubo añadido toda la solución. Después de 1 h, se eliminó la DMF a vacío. El residuo restante se disolvió en EtOAc (100 mL) y se extrajo con agua (5 x 5 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó obteniéndose 1,01 g de material en bruto.

20 Este material en bruto (1,01 g, máx. 0,873 mmol) se disolvió en DMF anhidro (4 mL). En un matraz separado se disolvió éster metílico del ácido 1-(4-carboxi-2-isopropil-fenil)-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico (X) (445 mg, 1,05 mmol, 1,2 eq.) [preparado como se ha descrito en US 5723483] en DMF anhidro (2,5 mL). Se añadieron secuencialmente HATU (398 mg, 1,05 mmol, 1,2 eq.) y DIPEA (0,359 mL, 2,10 mmol, 2,4 eq.) y la reacción se agitó durante diez minutos. El material en bruto disuelto de la primera etapa (diamina modificada con DOTA) se añadió gota a gota a esta solución de ácido carboxílico activado con HATU. Después de 1 h, se añadió una solución de ácido carboxílico activado con HATU adicional [ácido carboxílico de fórmula (X) (102 mg, 0,24 mmol, 0,27 eq.) en DMF anhidro (0,5 mL), HATU (91 mg, 0,24 mmol, 0,27 eq.), DIPEA (0,082 mL, 0,48 mmol, 0,55 eq.), preactivación de 10 min]. Después de 15 h, se añadió ácido carboxílico preactivado adicional de fórmula (X) [ácido carboxílico de fórmula (X) (148 mg, 0,35 mmol, 0,40 eq.) en DMF anhidro (0,75 mL), HATU (133 mg, 0,35 mmol, 0,40 eq.), DIPEA (0,120 mL, 0,698 mmol, 0,80 eq.) preactivación de 10 min]. 2 h después de la última adición, se evaporó DMF y los disolventes residuales se eliminaron a alto vacío.

El aceite residual se disolvió en ACN/agua 1/1 (aprox. 10 mL) y se separó por HPLC preparatoria (20 a 60% de B en 30 min, Agilent PLRP-S 50 x 150 mm) para obtener el compuesto del epígrafe (585 mg, 0,516 mmol, 59%). HPLC: $R_t = 5,4$ min. MS: $m/z = 1134,7$ ($[M+H]^+$, calculado 1134,7). $C_{60}H_{95}N_9O_{12}$ (PM = 1134,45).

35 B. Ácido 1-{4-[[3-[[3-(DOTA(*t*Bu)₃-metil-amino)-propil]-metil-amino]-propil]-metil-carbamoiil]-2-isopropil-fenil]-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico (XII)

El éster metílico de fórmula (XI) (294 mg, 0,259 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (1,35 mL). Se añadió gota a gota una solución acuosa 1 M de LiOH (1,04 mL, 1,04 mmol, 4 eq.). Después de agitar durante 5 h, el pH se ajustó a 5-6 con HOAc (0,373 mL). Después de la adición de ACN (18 mL) y agua (225 mL), la solución turbia se sometió a una columna de extracción en fase sólida (3,0 g Varian Bondesil-ENV en una jeringa de poliestireno de 60 mL, previamente lavada con metanol (3 x 20 mL) y agua (3 x 20 mL). La columna se eluyó con 60 mL de ACN al 10% en agua como primera fracción y cada una de las siguientes fracciones se eluyó con 60 mL de ACN al 50% en agua que contenía TFA al 0,1%. Después de la liofilización de las fracciones 3 a 8 se obtuvo el compuesto del epígrafe (248 mg, 86%). HPLC: $R_t = 4,9$ min. MS: $m/z = 1120,7$ ($[M+H]^+$, calculado 1120,7). $C_{59}H_{93}N_9O_{12}$ (PM = 1120,42).

C. Ácido 2-[[1-[4-[[3-[[3-(DOTA(tBu)₃-metil-amino)-propil]-metil-amino]-propil]-metil-carbamoi]]-2-isopropil-fenil]-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-adamantano-2-carboxílico (XIII)

El ácido carboxílico de fórmula (XII) (248 mg, 0,222 mmol) se disolvió en NMP anhidro (3 mL). Se añadió HATU (84,3 mg, 0,222 mmol, 1,0 eq.) en forma sólida. A esta mezcla se añadió DIPEA (76 μ L, 0,443 mmol, 2,0 eq.). Después de agitar durante 5 minutos, esta solución se transfirió en 5 minutos a una suspensión de ácido 2-amino-adamantano-2-carboxílico (43,3 mg, 0,222 mmol, 1,0 eq.) en NMP anhidro (6,5 mL). Después de 1 h a temperatura ambiente, el matraz se calentó en un baño de aceite a una temperatura del baño de 65°C. Después de 6 h, se añadió DIPEA (38 μ L, 0,222 mol, 1,0 eq.) y se continuó el calentamiento durante 18 h más. Después de enfriar, se añadió ACN/agua 1:1 y la solución se liofilizó. Se añadieron 100 μ L de DMSO/200 μ L de HOAc y 1 mL de ACN al sólido restante y la suspensión se filtró. El filtrado se separó por HPLC preparatoria (20 a 60% de B en 30 min, Agilent PLRP-S 25 x 150 mm) y se obtuvo el compuesto del epígrafe (74 mg, 0,057 mmol, 26% de rendimiento). HPLC: $R_t = 5,1$ min. MS: $m/z = 1297,7$ ($[M+H]^+$, calculado 1197,8). $C_{70}H_{108}N_{10}O_{13}$ (PM = 1297,67)

D. Ácido 2-[[1-[4-[[3-[[3-(DOTA-metil-amino)-propil]-metil-amino]-propil]-metilcarbamoi]]-2-isopropil-fenil]-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-adamantano-2-carboxílico (IIIa)

Se añadió TFA (9 mL) a una solución de Tris-tBu-éster de fórmula (XIII) (74 mg, 0,057 mmol) y triisobutilsilano (600 μ L) en DCM anhidro (2,4 mL). Después de 5 h a temperatura ambiente, la mezcla se evaporó a presión reducida y se purificó por HPLC preparatoria (15 a 50% de B en 30 min, Agilent PLRP-S 25 x 150 mm). Esto produjo el compuesto del epígrafe (43 mg, 0,038 mmol, 66% de rendimiento) como sal de TFA. HPLC: $R_t = 5,3$ min. MS: $m/z = 1129,7$ ($[M+H]^+$, calculado 1129,6). $C_{58}H_{84}N_{10}O_{13}$ (PM = 1129,35).

Ejemplo 6: Síntesis de complejos de DOTA-metal de transición

A. Procedimiento general para la síntesis de complejos de DOTA-metal de transición

Una solución 1 mM de la sal de metal correspondiente (3,0 eq. a 5,0 eq.) se diluyó con 5 veces el volumen de tampón de acetato (pH 5,0, 0,4 M). Esta solución se añadió al compuesto que contenía DOTA (3 a 10 mg, 1,0 eq.). La mezcla de reacción se colocó en un baño de aceite (temperatura del baño 90°C). Después de 20 minutos, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se aplicó a una columna de extracción en fase sólida (250 mg, Varian Bondesil-ENV en una jeringa de poliestireno de 15 mL, prelavada con metanol (1 x 5 mL) y agua (2 x 5 mL). La columna se eluyó con agua (2 x 5 mL), 5 mL de ACN al 50% en agua como primera fracción y cada una de las siguientes fracciones se eluyó con 5 mL de ACN al 50% en agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones que contenían el producto puro se reunieron y se liofilizó.

B. Complejo con indio de un compuesto de fórmula (IIIa): In-(IIIa)

La formación del complejo se realizó de acuerdo con el procedimiento general (Ejemplo 6 A) usando los siguientes reactivos: compuesto de fórmula (IIIa) (5,0 mg), $InCl_3 \times 4 H_2O$ (3,9 mg) obteniéndose el compuesto del epígrafe (4,26 mg, 3,4 μ mol, 78%). HPLC: $R_t = 4,4$ min. MS: $m/z = 1241,6$ ($[M+H]^+$, calculado 1241,5). $C_{58}H_{81}InN_{10}O_{13}$ (PM = 1241,14).

C. Complejo con galio de un compuesto de fórmula (IIIa): Ga-(IIIa)

La formación del complejo se realizó de acuerdo con el procedimiento general (Ejemplo 6 A) usando los siguientes reactivos: compuesto de fórmula (IIIa) (3,0 mg) y $Ga(NO_3)_3$ hidratado (3,9 mg), obteniéndose el compuesto del epígrafe (2,61 mg, 2,2 μ mol, 82%). HPLC: $R_t = 4,4$ min. MS: $m/z = 1195,6$ ($[M+H]^+$, calculado 1195,5). $C_{58}H_{81}GaN_{10}O_{13}$ (PM = 1196,05).

D. Complejo con itrio de un compuesto de fórmula (IIIa): Y-(IIIa)

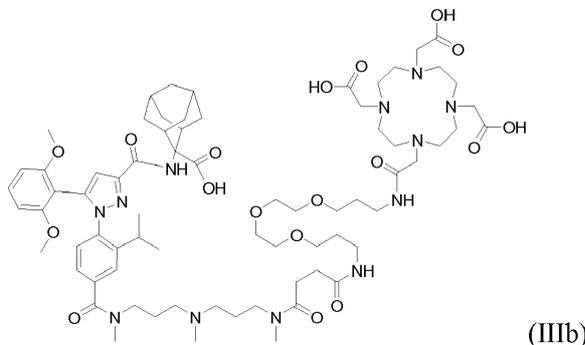
La formación del complejo se realizó de acuerdo con el procedimiento general (Ejemplo 6 A) usando los siguientes reactivos: compuesto de fórmula (IIIa) (3,0 mg) e $Y(NO_3)_3 \times 6 H_2O$ (3,1 mg), obteniéndose el compuesto del epígrafe (2,54 mg, 2,1 μ mol, 79%). HPLC: $R_t = 4,5$ min. MS: $m/z = 1215,6$ ($[M+H]^+$, calculado 1215,5). $C_{58}H_{81}Y N_{10}O_{13}$ (PM = 1216,24).

E. Complejo con lutecio de un compuesto de fórmula (IIIa): Lu-(IIIa)

La formación del complejo se realizó de acuerdo con el procedimiento general (Ejemplo 6 A) usando los siguientes

reactivos: compuesto de fórmula (IIIa) (3,0 mg) y LuCl_3 (2,2 mg), obteniéndose el compuesto del epígrafe (2,88 mg, 2,2 μmol , 83%). HPLC: $R_t = 4,4$ min. MS: $m/z = 1301,5$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$, calculado 1301,5). $\text{C}_{58}\text{H}_{81}\text{LuN}_{10}\text{O}_{13}$ (PM = 1301,30).

Ejemplo 7: Ácido 2-[[1-(4-[[3-([3-(DOTA-Ttds)-metil-amino]-propil)-metil-amino]-propil)-metil-carbamoil]-2-isopropil-fenil]-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-adamantano-2-carboxílico (IIIb)



5

A. Síntesis del ácido N-{3-[2-(2-{3-[2-(4,7,10-tris-*tert*-butoxicarbonilmetil-1,4,7,10-tetraaza-ciclododec-1-il)-acetilamino]-propoxi]-etoxi]-propil]-succinámico (DOTA(*t*Bu)₃-Ttds-OH) (XX)

Después de que la resina de clorotritilo (167 mg, 0,3 mmol, 1,0 eq.) se haya hinchado en DCM durante 1 h, se añadió una solución de Fmoc-Ttds-OH (326 mg, 0,6 mmol, 2,0 eq.) y DIPEA (155 μL , 0,9 mmol, 3,0 eq.) en DCM (4 mL). Después de 2,5 h, la solución se filtró y la resina se lavó sucesivamente con DCM, MeOH, DCM y DMF (1/1/1/3). La resina se trató dos veces con piperidina al 20% en DMF (2 min y 20 min) y luego se lavó cinco veces con DMF. A continuación, una mezcla de 1,4,7,10-tetraazaciclo-dodecano-1,4,7,10-tetraacetato de tri-*tert*-butilo (DOTA(*t*Bu)₃-OH) (322 mg, 0,56 mmol, 1,9 eq.), HATU (214 mg, 0,56 mmol, 1,9 eq.) y DIPEA (195 μL , 1,13 mmol, 3,8 eq.) se agitó durante 5 minutos y posteriormente se añadió a la resina. Después de agitar durante 2 h, la resina se lavó con DMF y DCM (5/2) y posteriormente se secó a vacío. La resina se trató cuatro veces con una mezcla de TFA, TIPS y DCM (5/5/90) durante 5 min. Para evitar pérdidas prematuras de los grupos protectores de DOTA, las soluciones resultantes se vertieron inmediatamente en solución tampón acuosa (10 mL, pH = 8, $\text{NH}_4(\text{CO}_3)_2$ 100 mM). El valor de pH de la mezcla se mantuvo por encima de pH = 7 por adición de solución de NaOH 4N. Se reunieron las mezclas de DCM-tampón que contenían el compuesto diana, se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM y la fase orgánica se evaporó hasta sequedad. El residuo se redisolvió en ACN/agua (1/1) y se liofilizó.

El residuo se purificó por HPLC (15 a 45% de B en 30 minutos, Agilent PLRP-S 25 x 150 mm) para obtener el compuesto del epígrafe (118,6 mg, 0,136 mmol, 45%). HPLC: $R_t = 4,3$ min. MS: $m/z = 875,5$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$, calculado 875,6). $\text{C}_{42}\text{H}_{78}\text{N}_6\text{O}_{13}$ (PM = 875,10).

B. Síntesis del ácido 2-[[1-(4-[[3-([3-(DOTA-Ttds)-metil-amino]-propil)-metil-amino]-propil)-metil-carbamoil]-2-isopropil-fenil]-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-adamantano-2-carboxílico (IIIb)

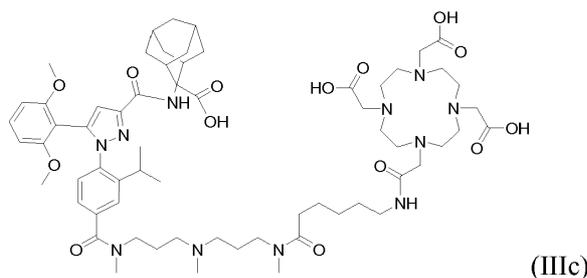
Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido 2-([5-(2,6-dimetoxi-fenil)-1-[2-isopropil-4-(metil-{3-[metil-(3-metilaminopropil)-amino]-propil]-carbamoil]-fenil]-1H-pirazol-3-carbonil]-amino)-adamantano-2-carboxílico (XIX) (24,9 mg, 31,1 μmol , 1 eq.) en DMF (0,5 mL). Se añadió a la solución DIPEA (32,4 μL , 187 μmol , 6 eq.) para ajustar el valor de pH a pH = 7. Se añadió a la solución ácido N-{3-[2-(2-{3-[2-(4,7,10-tris-*tert*-butoxicarbonilmetil-1,4,7,10-tetraaza-ciclododec-1-il)-acetilamino]-propoxi]-etoxi]-propil]-succinámico (DOTA(*t*Bu)₃-Ttds-OH) (XX) (30,0 mg, 34,3 μmol , 1,1 eq.), seguido de HOAt (16,9 mg, 124,4 μmol , 4 eq.) y DIC (14,5 μL , 93,3 μmol , 3 eq.). Después de agitar la mezcla durante 24 h, el disolvente se eliminó por evaporación. Al residuo restante se añadieron agua (1 mL) y EtOAc (2 mL). La fase orgánica se separó, se secó y se evaporó. El resto se trató con TFA, fenol, agua y TIPS (18/1/1/2) (330 μL) durante 8 h. Todos los compuestos volátiles se eliminaron a vacío.

El residuo se purificó por HPLC (15 a 45% de B en 30 minutos, Agilent PLRP-S 25 x 150 mm) para obtener el compuesto del epígrafe (7,0 mg, 4,9 μmoles , 15,8%). HPLC: $R_t = 4,7$ min. MS: $m/z = 1431,9$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$, calculado 1431,8). $\text{C}_{72}\text{H}_{110}\text{N}_{12}\text{O}_{18}$ (PM = 1431,71).

Ejemplo 8: complejo con lutecio de IIIb: Lu-(IIIb)

La formación del complejo se realizó de acuerdo con el procedimiento general (Ejemplo 6 A) usando los siguientes reactivos: compuesto de fórmula (IIIb) (4,0 mg) y LuCl_3 (2,35 mg), obteniéndose el compuesto del epígrafe (2,61 mg, 1,6 μmol , 57%). HPLC: $R_t = 4,7$ min. MS: $m/z = 1603,8$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$, calculado 1603,7). $\text{C}_{72}\text{H}_{107}\text{LuN}_{12}\text{O}_{18}$ (PM = 1603,66).

Ejemplo 9: Ácido 2-[[1-(4-[[3-([3-(DOTA-Ahx)-metil-amino]-propil)-metil-amino]-propil)-metil-carbamoil]-2-isopropil-fenil]-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-adamantano-2-carboxílico (IIIc)



A. Síntesis del ácido 6-[2-(4,7,10-tris-*tert*-butoxicarbonilmetil-1,4,7,10-tetraaza-ciclododec-1-il)-acetilamino]-hexanoico (DOTA(*t*Bu)₃-Ahx-OH) (XXI)

5 Después de que la resina de clorotritilo (167 mg, 0,3 mmol, 1,0 eq.) se haya hinchado en DCM durante 1 h, se añadió una solución de Fmoc-Ahx-OH (212 mg, 0,6 mmol, 2,0 eq.) y DIPEA (155 μ L, 0,9 mmol, 3,0 eq.) en DCM (4 mL). Después de 1 h, la solución se filtró y la resina se lavó sucesivamente con DCM, MeOH, DCM y DMF (1/1/1/3). La resina se trató dos veces con piperidina al 20% en DMF (2 min y 20 min) y luego se lavó cinco veces con DMF. A continuación, una mezcla de 1,4,7,10-tetraazaciclo-dodecano-1,4,7,10-tetraacetato de tri-*tert*-butilo (DOTA(*t*Bu)₃-OH, 322 mg, 0,56 mmol, 1,9 eq.), HATU (214 mg, 0,56 mmol, 1,9 eq.) y DIPEA (195 μ L, 1,13 mmol, 3,8 eq.) se agitó durante 5 minutos y posteriormente se añadió a la resina. Después de agitar durante 4 h, la resina se lavó con DMF y DCM (5/5/2) y posteriormente se secó a vacío. La resina se trató cuatro veces con una mezcla de TFA, TIPS y DCM (5/5/90) durante 5 min. Para evitar pérdidas prematuras de los grupos protectores de DOTA, las soluciones resultantes se vertieron inmediatamente en solución tampón acuosa (10 mL, pH = 8, NH₄(CO₃)₂ 100 mM). El valor del pH de la mezcla se mantuvo por encima de pH = 7 por adición de solución de NaOH 4N. Se reunieron todas las mezclas de DCM-tampón, se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM y la fase orgánica se evaporó hasta sequedad. El residuo se volvió a disolver en ACN/agua (1/1) y se liofilizó obteniéndose 185 mg de producto en bruto.

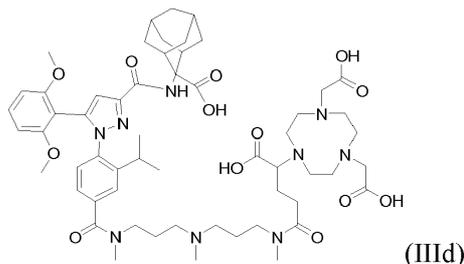
El residuo se disolvió en agua y una cantidad mínima de ACN y se sometió a purificación por HPLC (20 a 45% de B en 30 min, Agilent PLRP-S 25 x 150 mm) para obtener el compuesto del epígrafe (86,2 mg, 0,125 mmol, 42%). HPLC: R_t = 4,5 min. MS: m/z = 686,3 ([M+H]⁺, calculado 686,5). C₃₄H₆₃N₅O₉ (PM = 685,89).

B. Síntesis del ácido 2-[[1-(4-[[3-((DOTA-Ahx)-metil-amino]-propil)-metil-amino]-propil)-metil-carbamoil]-2-isopropil-fenil]-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-1*H*-pirazol-3-carbonil]-amino]-adamantano-2-carboxílico (IIIc)

El éster *tert*-butílico del ácido 2-((5-(2,6-dimetoxi-fenil)-1-[2-isopropil-4-(metil-{3-[metil-(3-metilaminopropil)-amino]-propil}-carbamoil)-fenil]-1*H*-pirazol-3-carbonil]-amino)-adamantano-2-carboxílico (XIX) (12,7 mg, 15,9 μ mol, 1 eq.) se disolvió en DMF (0,3 mL). Se añadió DIPEA (16,6 μ L, 95,4 μ mol, 6 eq.) a la solución para ajustar el valor de pH a pH = 7. Se añadió a la solución ácido 6-[2-(4,7,10-tris-*tert*-butoxicarbonilmetil-1,4,7,10-tetraaza-ciclododec-1-il)-acetilamino]-hexanoico (DOTA(*t*Bu)₃-Ahx-OH) (XXI) (16,4 mg, 23,85 μ mol, 1,5 eq.), seguido de HOAt (8,7 mg, 63,6 μ mol, 4 eq.) y DIC (7,4 μ L, 47,7 μ mol, 3 eq.). Después de agitar la mezcla durante 72 h, el disolvente se eliminó por evaporación. Al residuo restante se le añadieron agua (1 mL) y EtOAc (2 mL). La fase orgánica se separó, se secó y se evaporó. El resto se trató con TFA, fenol, agua y TIPS (18/1/1/2) (330 μ L) durante 8 h. Todos los compuestos volátiles se eliminaron a vacío.

El residuo se purificó por HPLC (20 a 50% de B en 30 min, Agilent PLRP-S 25 x 150 mm) para obtener el compuesto del epígrafe (7,78 mg, 6,3 μ mol, 39,4%). HPLC: R_t = 4,6 min. MS: m/z = 1242,8 ([M+H]⁺, calculado 1242,7). C₆₄H₉₅N₁₁O₁₄ (PM = 1242,50).

35 **Ejemplo 10: Ácido 2-[[1-(4-[[3-((NODAGA)-metil-amino]-propil)-metil-amino]-propil)-metil-carbamoil]-2-isopropil-fenil]-5-(2,6-dimetoxifenil)-1*H*-pirazol-3-carbonil]-amino]-adamantano-2-carboxílico (IIIId)**



El éster *tert*-butílico del ácido 2-((5-(2,6-dimetoxi-fenil)-1-[2-isopropil-4-(metil-{3-[metil-(3-metilaminopropil)-amino]-propil}-carbamoil)-fenil]-1*H*-pirazol-3-carbonil]-amino)-adamantano-2-carboxílico (XIX) (13,4 mg, 16,7 μ mol, 1 eq.) se disolvió en DMF (0,3 mL). Se añadió DIPEA (17,4 μ L, 100 μ mol, 6 eq.) a la solución para ajustar el valor de pH a pH = 7. Se añadió a la solución éster *tert*-butílico del ácido 2-(4,7-bis-*tert*-butoxicarbonilmetil-[1,4,7]triazonan-1-il)-

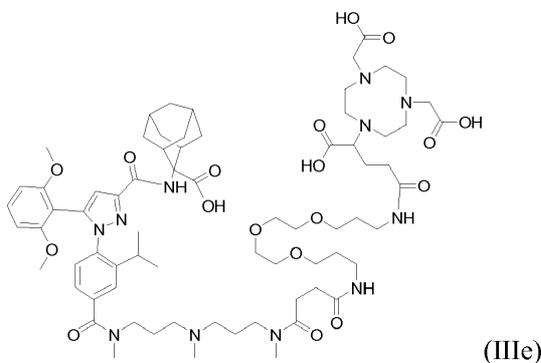
5 pentanodioico (NODAGA(tBu)₃-OH) (10,0 mg, 18,4 μmol, 1,1 eq.), seguido de HOAt (9,1 mg, 66,8 μmol, 4 eq.) y DIC (7,8 μL, 50,1 μmol, 3 eq.). Después de agitar la mezcla durante 24 h, el disolvente se eliminó por evaporación. Al residuo restante se añadieron agua (1 mL) y EtOAc (2 mL). La fase orgánica se separó, se secó y se evaporó. El resto se trató con TFA, fenol, agua y TIPS (90/5/5/3) (1030 μL) durante 5,5 h. Posteriormente, se eliminaron a vacío todos los compuestos volátiles.

El residuo se purificó por HPLC (20 a 50% de B en 30 min, Agilent PLRP-S 25 x 150 mm) para obtener el compuesto del epígrafe (7,64 mg, 6,9 μmol, 41,6%). HPLC: R_t = 4,9 min. MS: m/z = 1100,7 ([M+H]⁺, calculado 1100,6). C₅₇H₈₁N₉O₁₃ (PM = 1100,31).

Ejemplo 11: Complejo con galio de un compuesto de fórmula (III d): Ga-(III d)

10 La formación del complejo se realizó de acuerdo con el procedimiento general (Ejemplo 6 A) usando los siguientes reactivos: compuesto de fórmula (III d) (10,0 mg) y Ga(NO₃)₃ hidratado (7,47 mg), obteniéndose el compuesto del epígrafe (7,46 mg, 6,4 μmol, 70%). HPLC: R_t = 4,8 min. MS: m/z = 1166,6 ([M+H]⁺, calculado 1166,5). C₅₇H₇₈Ga₃N₉O₁₃ (PM = 1167,0).

15 **Ejemplo 12: Ácido 2-[[1-(4-[[3-((NODAGA-Ttds)-metil-amino]-propil)-metil-amino]-propil]-metil-carbamoil]-2-isopropil-fenil)-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-adamantano-2-carboxílico (III e)**



A. Síntesis del éster *tert*-butílico del ácido 2-(4,7-bis-*tert*-butoxicarbonilmetil-[1,4,7]triazolan-1-il)-4-[3-(2-{2-[3-(3-carboxi-propionilamino)-propoxil]-etoxi}-etoxi)-propilcarbamoil]-butírico (NODAGA(tBu)₃-Ttds-OH) (XXII)

20 Después de que la resina de clorotritilo (556 mg, 1,0 mmol, 1,0 eq.) se hubiera hinchado en DCM durante 1 h, se añadió una solución de Fmoc-Ttds-OH (1085 mg, 2,0 mmol, 2,0 eq.) y DIPEA (516 μL, 3,0 mmol, 3,0 eq.) en DCM (10 mL). Después de 2,5 h, la solución se filtró y la resina se lavó sucesivamente con DCM, MeOH, DCM y DMF (1/1/1/3). La resina se trató dos veces con piperidina al 20% en DMF (2 min y 20 min), se lavó con DMF y DCM (5/2) y se secó a vacío obteniéndose 760 mg de resina de H-Ttds-tritilo (carga basada en el aumento de la masa: aproximadamente 0,8 mmol/g). La resina de H-Ttds-tritilo (375 mg, 0,3 mmol, 1,0 eq.) se hinchó en DMF durante 30 min. A continuación, una mezcla de éster 1-*tert*-butílico del ácido 2-(4,7-bis-*tert*-butoxicarbonilmetil-[1,4,7]triazolan-1-il)-pentanodioico (NODAGA(tBu)₃-OH) (245 mg, 0,45 mmol, 1,5 eq.), HATU (171 mg, 0,45 mmol, 1,5 eq.) y DIPEA (150 μL, 0,9 mmol, 3,0 eq.) se agitó durante 5 minutos y posteriormente se añadió a la resina. Después de agitar durante 24 h, la resina se lavó con DMF y DCM (5/2) y posteriormente se secó a vacío. La resina se trató inicialmente una vez con una mezcla de TFA, TIPS y DCM (2/5/93) y luego cuatro veces con una mezcla de TFA, TIPS y DCM (5/5/90) durante 5 min. Para evitar pérdidas prematuras de los grupos protectores de NODAGA, las soluciones resultantes se vertieron inmediatamente en una solución tampón acuosa (10 mL, pH = 8, NH₄(CO₃)₂ 100 mM). El valor del pH de la mezcla se mantuvo por encima de pH = 7 por adición de solución de NaOH 4N. Se reunieron las mezclas de DCM-tampón que contenían el compuesto diana (soluciones resultantes del 1^o y 2^o tratamiento), las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM y la fase orgánica se evaporó hasta sequedad. El residuo se redisolvió en ACN/agua (1/1) y se liofilizó.

El residuo se purificó por HPLC (25 a 50% de B en 30 min, Agilent PLRP-S 25 x 150 mm) para obtener el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (105 mg, 0,120 mmol, 40%). HPLC: R_t = 5,2 min. MS: m/z = 845,5 ([M+H]⁺, calculado 846,5). C₄₁H₇₅N₅O₁₃ (PM = 846,06).

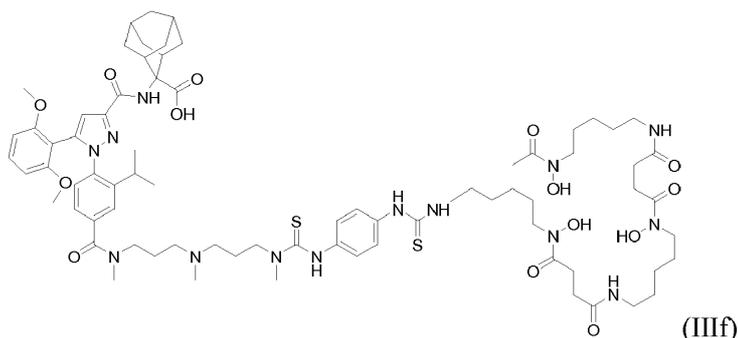
40 B. Ácido 2-[[1-(4-[[3-((NODAGA-Ttds)-metil-amino]-propil)-metil-amino]-propil]-metil-carbamoil]-2-isopropil-fenil)-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-adamantano-2-carboxílico (III e)

El éster *tert*-butílico del ácido 2-(4,7-bis-*tert*-butoxicarbonilmetil-[1,4,7]triazolan-1-il)-4-[3-(2-{2-[3-(3-carboxi-propionilamino)-propoxil]-etoxi}-etoxi)-propilcarbamoil]-butírico (NODAGA(tBu)₃-Ttds-OH) (XXII) (65 mg, 76 μmol) se disolvió en DMF (0,5 mL). Se usaron 0,3 mL de dicha solución (que contenía 39 mg de NODAGA(tBu)₃-Ttds-OH (XXII), 46 μmol, 1,3 eq.) para disolver el éster *tert*-butílico del ácido 2-((5-(2,6-dimetoxi-fenil)-1-[2-isopropil-4-(metil-{3-[metil-(3-metil-amino-propil)-amino]-propil]-carbamoil}-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino)-adamantano-2-carboxílico (XIX) (32,0 mg, 35 μmol, 1 eq.). Se añadió DIPEA (42 μL, 250 μmol, 7 eq.) a la solución para ajustar el

valor de pH a pH = 7. Luego se añadieron HOAt (22 mg, 162 μ mol, 4,5 eq.) y DIC (19 μ L, 122 μ mol, 3,5 eq.) a la mezcla que se agitó posteriormente durante 6 h. Luego, se añadió una cantidad adicional de la solución preparada inicialmente (50 μ L que contenía 6,5 mg de NODAGA(tBu)₃-Ttds-OH (XXII), 7,7 μ mol, 0,2 eq.) y DIC (10 μ L, 64 μ mol, 1,8 eq.) y la mezcla se agitó durante una noche. Todos los compuestos volátiles se eliminaron a vacío, el residuo se disolvió con DCM y solución acuosa de ácido cítrico (10%). La capa orgánica se separó, se secó y se evaporó hasta sequedad. El residuo se trató con TFA, TIPS y agua (95/2,5/2,5).

La solución de escisión se sometió a una purificación por HPLC (20 a 45% de B en 30 min, Agilent PLRP-S 25 x 150 mm) para obtener el compuesto del epígrafe (23,96 mg, 17,1 μ mol, 48,8%). HPLC: R_t = 4,8 min. MS: m/z = 1402,8 ($[M+H]^+$, calculado 1402,8). C₇₁H₁₀₇N₁₁O₁₈ (PM = 1402,67).

10 **Ejemplo 13: Ácido 2-([5-(2,6-dimetoxi-fenil)-1-[2-isopropil-4-(metil-{3-[metil-(3-{1-metil-3-[4-(3-DFO-tioureido)-fenil]-tioureido]-propil]-amino]-propil]-carbamoil)-fenil]-1H-pirazol-3-carbonil]-amino)-adamantano-2-carboxílico (III f)**



15 El ácido 2-([5-(2,6-dimetoxi-fenil)-1-[2-isopropil-4-(metil-{3-[metil-(3-metilaminopropil)-amino]-propil]-carbamoil)-fenil]-1H-pirazol-3-carbonil]-amino)-adamantano-2-carboxílico (III) (30 mg, 40,4 μ mol, 1,5 eq.) y la N-[5-([3-[5-(acetilhidroxi-amino)-pentilcarbamoil]-propionil]-hidroxi-amino)-pentil]-N'-hidroxi-N'-[5-[3-(4-isotiocianato-fenil)-tioureido]-pentil]-succinamida (20,3 mg, 26,9 μ mol, 1,0 eq.) se disolvieron en DMF (1,0 mL). Después de la adición de DIPEA (9,3 μ L, 53,8 μ moles, 2,0 eq.) la mezcla se agitó durante 1 hora a 50°C. Posteriormente, se evaporó el disolvente.

20 El residuo se purificó por HPLC (15 a 45% de B en 30 min, Agilent PLRP-S 25 x 150 mm) para obtener el compuesto del epígrafe (15,6 mg, 10,4 μ mol, 38,8%). HPLC: R_t = 5,1 min. C₇₅H₁₁₀N₁₄O₁₄S₂ (PM = 1495,89).

25 El análisis por LC-MS del compuesto se mostró complicado por la formación del complejo con zirconio del compuesto en condiciones de LC-MS (MS (m/z): 1581,5 $[M-3H^+Zr^{4+}]^+$, C₇₅H₁₀₇N₁₄O₁₄S₂Zr⁺, R_t = 5,1 min). Cuando el compuesto se trató directamente con una solución de FeCl₃ 25 mM antes de la inyección se detectó predominantemente el complejo con hierro. (MS (m/z): 1549,4 $[M-3H^++Fe+H]^+$, C₇₅H₁₀₇N₁₄O₁₄S₂Fe, R_t = 5,3 min). Este hallazgo indicó que (III f) formaba el complejo con zirconio en condiciones de medición por LC-MS, aunque en realidad estaba presente en estado no complejoado.

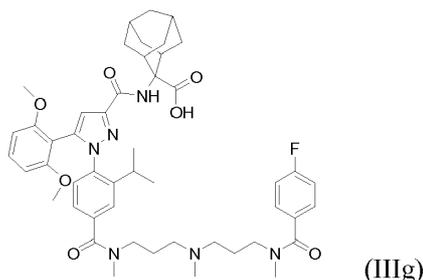
Ejemplo 14: Complejo con zirconio de un compuesto de fórmula (III f): Zr-(III f)

30 **Ácido 2-([5-(2,6-dimetoxi-fenil)-1-[2-isopropil-4-(metil-{3-[metil-(3-{1-metil-3-[4-(3-DFO-tioureido)-fenil]-tioureido]-propil]-amino]-propil]-carbamoil)-fenil]-1H-pirazol-3-carbonil]-amino)-adamantano-2-carboxílico (III f)** (9,85 mg, 6,58 μ mol, 1,0 eq.) y acetilacetato de zirconio(IV) (12,95 mg, 26,3 μ mol, 4,0 eq.) se disolvieron en MeOH. Después de agitar durante 1 h, se evaporó el disolvente.

El residuo se sometió a purificación por HPLC (25 a 50% de B en 30 min, Agilent PLRP-S 25 x 150 mm) para obtener el compuesto del epígrafe (2,5 mg, 1,6 μ mol, 24,2%). HPLC: R_t = 5,1 min. MS: m/z = 1581,6 ($[M]^+$, calculado 1581,7). C₇₅H₁₀₇N₁₄O₁₄S₂Zr⁺ (PM = 1584,09).

35 El análisis por LC-MS del compuesto se mostró complicado por la formación del complejo con zirconio del compuesto no complejoado en condiciones de LC-MS. Cuando el compuesto se trató directamente con una solución de FeCl₃ 25 mM antes de la inyección, se detectó el complejo con hierro como componente secundario. (MS (m/z): 1549,4 $[M-3H^++Fe+H]^+$, C₇₅H₁₀₇N₁₄O₁₄S₂Fe, R_t = 5,3 min). Por el contrario, cuando el compuesto no complejoado (III f) se sometió a LC-MS analítica con tratamiento previo con FeCl₃, el complejo con hierro parecía ser el compuesto principal. Estos hallazgos indican que fue un éxito el complejamiento de zirconio por (III f).

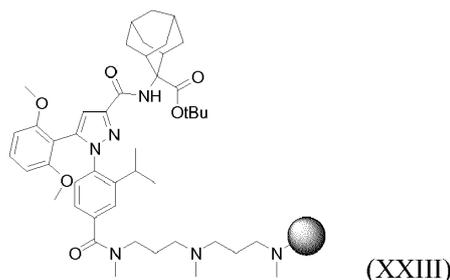
40 **Ejemplo 15: Ácido 2-([5-(2,6-dimetoxi-fenil)-1-(4-([3-([3-([4-fluoro-benzoil)-metil-amino]-propil)-metil-amino)-propil]-metil-carbamoil)-2-isopropilfenil]-1H-pirazol-3-carbonil]-amino)-adamantano-2-carboxílico (III g)**



El ácido 2-((5-(2,6-dimetoxi-fenil)-1-[2-isopropil-4-(metil-[3-(metil-(3-metilaminopropil)-amino]-propil)-carbamoil]-fenil]-1*H*-pirazol-3-carbonil)-amino)-adamantano-2-carboxílico (III) (10 mg, 13,4 μmol , 1,0 eq.) se disolvió en DCM (0,4 mL). El valor de pH de la solución se ajustó a pH = 7 por adición gradual de DIPEA. Después de la adición gota a gota de una solución de cloruro de 4-fluorobenzilo (2,13 mg, 13,4 μmol , 1,0 eq.) en DCM (0,1 mL), la mezcla de reacción se agitó durante una noche. Luego se añadió agua (0,1 mL), la mezcla se agitó durante 10 minutos y se eliminaron a vacío todos los compuestos volátiles.

El residuo oleoso se sometió a purificación por HPLC (25 a 55% de B en 30 min, Agilent PLRP-S 25 x 150 mm) para obtener el compuesto del epígrafe (3,24 mg, 3,75 μmol , 28,0%). HPLC: R_t = 5,7 min. MS: m/z = 865,5 ($[M+H]^+$, calculado 865,58). $C_{49}H_{61}FN_6O_7$, (PM = 865,03).

Ejemplo 16: Éster *tert*-butílico del ácido 2-[[1-[4-[(3-amino-propil)-(3-dimetilamino-propil)-carbamoil]-2-isopropil-fenil]-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-1*H*-pirazol-3-carbonil]-amino]-adamantano-2-carboxílico unido a la resina de tritilo (XXIII)



15 A. Carga de resina de clorotritilo con N,N-dimetildipropilentriamina (Fig. 8 etapa a)

La resina de cloruro de tritilo (carga inicial 1,8 mmol/g, 334 mg/g, 0,6 mmol, 1,0 eq.) se hinchó en DCM durante 30 minutos. Luego se añadieron a la resina N,N-dimetildipropilentriamina (0,54 mL, 3 mmol, 5 eq.) y DIPEA (0,2 mL, 1,2 mmol, 2,0 eq.) en DCM (4 mL) y la mezcla se agitó durante una noche. Después, la resina se lavó con DMF, DCM, MeOH y éter dietílico (5/3/1) y se secó a vacío.

20 B. Acoplamiento del éster metílico del ácido 1-(4-carboxi-2-isopropil-fenil)-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico (Fig. 8 etapa b)

La resina de tritilo cargada con N,N-dimetildipropilentriamina (0,6 mmol, 1,0 eq.) se hinchó en DMF durante 30 minutos. El éster metílico del ácido 1-(4-carboxi-2-isopropil-fenil)-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico (382 mg, 0,9 mmol, 1,5 eq.), HATU (342 mg, 0,9 mmol, 1,5 eq.) y DIPEA (312 μL , 2,7 mmol, 3 eq.) se disolvieron en DMF (6 mL) y se mezclaron exhaustivamente durante 1 min. Después de la adición del elemento constitutivo activado, la resina se agitó durante 3 h. La resina se lavó (DMF/DCM/éter dietílico 5/3/1) y se secó a vacío.

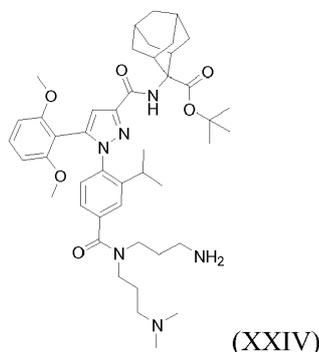
C. Hidrólisis del éster metílico (Fig. 8 etapa c)

La resina (0,6 mmol, 1,0 eq.) descrita anteriormente se hinchó en dioxano durante 30 minutos y luego se trató con dioxano (30 mL) y LiOH hidratado (504 mg, 12 mmol, 20 eq.) en agua (4 mL) a 50°C. El procedimiento se continuó a temperatura ambiente durante una noche, la resina se lavó posteriormente con agua, DCM y Et₂O (3/3/3) y se secó a vacío.

D. Acoplamiento del éster *tert*-butílico del ácido 2-amino-adamantano-2-carboxílico (Fig. 8 etapa d)

La resina (0,6 mmol, 1,0 eq.) descrita anteriormente se hinchó en DMF durante 1 h. Luego HOAt (327 mg, 2,4 mmol, 4,0 eq.), DIC (279 μL , 1,8 mmol, 3,0 eq.) y éster *tert*-butílico del ácido 2-amino-adamantano-2-carboxílico (453 mg, 1,8 mmol, 3,0 eq.) se disolvieron en una mezcla de DMF y DCM (2:1) (6 mL) y se añadieron a la resina. La resina se dejó en agitación durante 60 horas, después de lo cual se completó la reacción. La resina se lavó con DMF y DCM (3/3) y se secó a vacío.

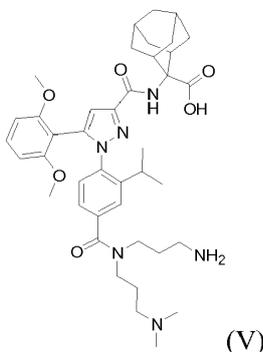
Ejemplo 17: Éster *tert*-butílico del ácido 2-[[1-{4-[(3-amino-propil)-(3-dimetilamino-propil)-carbamoil]-2-isopropil-fenil]-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-1*H*-pirazol-3-carbonil]-amino}-adamantano-2-carboxílico (XXIV), (Fig. 8 etapa e)



5 La resina del éster *tert*-butílico del ácido 2-[[1-{4-[(3-amino-propil)-(3-dimetilamino-propil)-carbamoil]-2-isopropil-fenil]-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-1*H*-pirazol-3-carbonil]-amino}-adamantano-2-carboxílico (XXIII) (570 μmol , 1,0 eq.) se trató cinco veces con una mezcla de TFA, TIPS y DCM (2/5/93). Para evitar pérdidas prematuras de los grupos protectores de DOTA, las soluciones resultantes se vertieron inmediatamente en solución tampón acuosa (10 mL, pH = 8, $\text{NH}_4(\text{CO}_3)_2$ 100 mM). Se reunieron todas las mezclas de DCM-tampón que contenían la molécula diana y la
10 capa orgánica se redujo hasta un mínimo por evaporación. A la solución acuosa restante se añadió ACN (5 mL) y la mezcla se liofilizó.

El residuo que contenía el compuesto del epígrafe (410 mg, 520 μmol , 91%) se usó sin más purificación como producto en bruto. HPLC: $R_t = 5,8$ min. MS: $m/z = 785,4$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$, calculado 785,5). $\text{C}_{45}\text{H}_{64}\text{N}_6\text{O}_6$, (PM = 785,03).

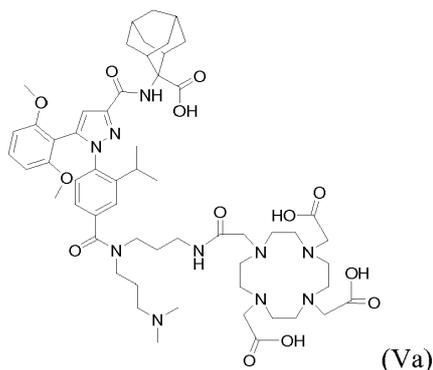
15 **Ejemplo 18:** Ácido 2-[[1-{4-[(3-amino-propil)-(3-dimetilamino-propil)-carbamoil]-2-isopropil-fenil]-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-1*H*-pirazol-3-carbonil]-amino}-adamantano-2-carboxílico (V)



20 La resina de éster *tert*-butílico del ácido 2-[[1-{4-[(3-amino-propil)-(3-dimetilamino-propil)-carbamoil]-2-isopropil-fenil]-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-1*H*-pirazol-3-carbonil]-amino}-adamantano-2-carboxílico (XXIV) (41 mg, 30 μmol , 1,0 eq.) se trató con TFA, fenol, agua y TIPS (36/2/2/1) (2 mL) durante 2 h. La solución de escisión se vertió en ciclohexano/MTBE (1/1) (20 mL).

El precipitado se sometió a purificación por HPLC (15 a 45% de B en 30 min, Agilent PLRP-S 25 x 150 mm) para obtener el compuesto del epígrafe (9,52 mg, 13,1 μmol , 43,5%). HPLC: $R_t = 4,8$ min. MS: $m/z = 729,4$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$, calculado 729,4). $\text{C}_{41}\text{H}_{56}\text{N}_6\text{O}_6$, (PM = 728,92).

25 **Ejemplo 19:** Síntesis del ácido 2-[[1-{4-[(3-DOTA-amino-propil)-(3-dimetilamino-propil)-carbamoil]-2-isopropil-fenil]-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-1*H*-pirazol-3-carbonil]-amino}-adamantano-2-carboxílico (Va)



Método A

A. Éster metílico del ácido 1-{4-[(3-DOTA(tBu)₃-amino-propil)-(3-dimetilamino-propil)-carbamoil]-2-isopropilfenil}-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico (XIV)

5 DOTA(tBu)₃-OH (200 mg, 0,349 mmol, 1,0 eq.) y PyBOP (236 mg, 0,454 mmol, 1,3 eq.) se disolvieron en DMF anhidro (5 mL). Después de un minuto se añadieron N¹-(3-dimetilamino-propil)-propano-1,3-diamina (0,315 mL, 1,75 mmol, 5 eq.) y DIPEA (0,155 mL, 0,98 mmol, 2,6 eq.) en DMF anhidro (2 mL). Después de 90 minutos, se eliminó la DMF a vacío. El residuo restante se disolvió en EtOAc (30 mL) y se extrajo dos veces con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó obteniéndose 0,41 g de material en bruto.

10 Este material en bruto (0,41 g, máx. 0,349 mmol) se disolvió en DMF anhidro (25 mL). En un matraz separado se disolvió éster metílico del ácido 1-(4-carboxi-2-isopropil-fenil)-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico (X) (178 mg, 0,419 mmol, 1,2 eq.) [preparado como se ha descrito en US 5723483] se disolvió en DMF anhidro (1,0 mL) y se añadieron secuencialmente HATU (159 mg, 0,419 mmol, 1,2 eq.) y DIPEA (0,143 mL, 0,838 mmol, 2,4 eq.). El material en bruto disuelto de la primera etapa, la diamina modificada con DOTA, se añadió gota a gota a esta solución activada con HATU. Después de agitar durante 45 minutos, se evaporó DMF y los disolventes residuales se eliminaron a alto vacío.

El aceite residual se disolvió en ACN/agua/AcOH (100 µL/100 µL/1 mL) y se separó en 2 lotes por HPLC preparatoria (15 a 45% de B en 30 min, Agilent PLRP-S 25 x 150 mm) para obtener el compuesto del epígrafe (229 mg, 0,205 mmol, 59%). HPLC: R_t = 4,7 min. MS: m/z = 1120,5 ([M+H]⁺, calculado 1120,7). C₄₁H₅₆N₆O₆, (PM = 1120,42).

20 B. Ácido 1-{4-[(3-DOTA(tBu)₃-amino-propil)-(3-dimetilamino-propil)-carbamoil]-2-isopropilfenil}-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico (XV)

El éster metílico de fórmula (XIV) (370 mg, 0,330 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (1,72 mL). Se añadió gota a gota una solución acuosa de LiOH 1 M (1,32 mL, 1,32 mmol, 4 eq.). Después de agitar durante 5 h, el pH se ajustó a 4 con HOAc (0,475 mL). Después de adición de ACN (18 mL) y agua (100 mL), la solución turbia se liofilizó. Este material se disolvió en ACN (24 mL) y agua (300 mL) y se aplicó a una columna de extracción en fase sólida (4,0 g Varian Bondesil-ENV en una jeringa de poliestireno de 60 mL, prelavada con metanol (3 x 25 mL) y agua (3 x 25 mL). La columna se eluyó con 80 mL de ACN al 10% en agua como primera fracción y cada una de las siguientes fracciones se eluyó con 80 mL de ACN al 50% en agua que contenía TFA al 0,1%. Después de liofilización de las fracciones 4 a 6 se obtuvo el compuesto del epígrafe (313 mg, 86%). HPLC: R_t = 4,4 min. MS: m/z = 1106,5 ([M+H]⁺, calculado 1106,7). C₅₈H₉₁N₉O₁₂, (PM = 1106,40).

30 C. Ácido 2-[[1-{4-[(3-DOTA(tBu)₃-amino-propil)-(3-dimetilamino-propil)-carbamoil]-2-isopropil-fenil}-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-adamantano-2-carboxílico (XVI)

El ácido carboxílico de fórmula (XV) (287 mg, 0,260 mmol) se disolvió en NMP anhidro (3,7 mL). Se añadió HATU (98,7 mg, 0,260 mmol, 1,0 eq.) en forma sólida y a esta mezcla se añadió DIPEA (89 µL, 0,52 mmol, 2,0 eq.). Después de agitar durante 5 minutos, esta solución se transfirió en 5 minutos a una suspensión de ácido 2-amino-adamantano-2-carboxílico (50,7 mg, 0,260 mmol, 1,0 eq.) y DIPEA (44 µL, 0,26 mmol, 1,0 eq.) en NMP anhidro (7,6 mL). Después de 1 h a temperatura ambiente, el matraz se calentó en un baño de aceite a una temperatura del baño de 65°C. Después de 6 h, se añadieron más ácido 2-amino-adamantano-2-carboxílico (50,7 mg, 0,260 mmol, 1,0 eq.) y DIPEA (44 µL, 0,26 mmol, 1,0 eq.) y se continuó el calentamiento durante 18 h más. Después de enfriar, se añadió ACN/agua 1:1 y se liofilizó la solución. El sólido restante se separó por HPLC preparatoria (20 a 60% de B en 30 min, Agilent PLRP-S 25 x 150 mm) y se obtuvo el compuesto del epígrafe (40 mg, 0,031 mmol, 12% de rendimiento). HPLC: R_t = 5,0 min. MS: m/z = 1283,7 ([M+H]⁺, calculado 1283,8). C₆₉H₁₀₆N₁₀O₁₃, (PM = 1283,64).

45 D. Ácido 2-[[1-{4-[(3-DOTA-amino-propil)-(3-dimetilamino-propil)-carbamoil]-2-isopropilfenil}-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-adamantano-2-carboxílico (Va)

Se añadió TFA (4,8 mL) a una solución de éster *tert*-Bu de fórmula (XVI) (40 mg, 36 μ mol) y triisobutilsilano (320 μ L) en DCM anhidro (1,3 mL). Después de 3,5 h a temperatura ambiente, la mezcla se evaporó a presión reducida y se purificó por HPLC preparatoria (15 a 55% de B en 30 min, Agilent PLRP-S 25 x 150 mm). Esto produjo el compuesto del epígrafe (24 mg, 19 μ mol, 52%) como sal de TFA. HPLC: R_t = 4,0 min. MS: m/z = 1115,6 ($[M+H]^+$, calculado 1115,6). $C_{57}H_{82}N_{10}O_{13}$, (PM = 1115,32).

Método B:

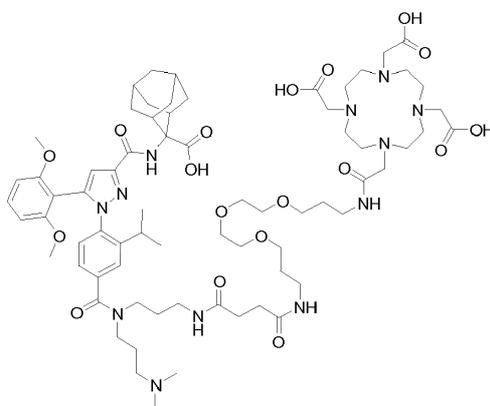
El éster *tert*-butílico del ácido 2-[[1-{4-[(3-amino-propil)-(3-dimetilamino-propil)-carbamoil]-2-isopropil-fenil]-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-adamantano-2-carboxílico (XXIV) (24,4 mg, 31,1 μ mol, 1,0 eq.) se disolvió en DMF (0,5 mL) y se añadió DIPEA (33 μ L, 187 μ mol, 6 eq.) a la solución para ajustar el valor del pH a pH = 7. Se añadió 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacetato de tri-*tert*-butilo (DOTA(*t*Bu)₃-OH, 16,9 mg, 34,3 μ mol, 1,1 eq.). Luego se añadieron a la mezcla HOAt (16,9 mg, 125 μ mol, 4,0 eq.) y DIC (14,5 μ L, 95 μ mol, 3,0 eq.) que se agitó posteriormente durante 24 h. Se eliminaron a vacío todos los compuestos volátiles y el residuo se disolvió en EtOAc y agua. La capa orgánica se secó y se evaporó. El residuo se agitó con TFA, fenol, agua y TIPS (18/1/1/2) (0,3 mL) durante 12 h.

La solución de escisión se sometió a purificación por HPLC (20 a 45% de B en 30 min, Agilent PLRP-S 25 x 150 mm) para obtener el compuesto del epígrafe (3,7 mg, 3,3 μ mol, 10,6%). HPLC: R_t = 4,4 min. MS: m/z = 1115,6 ($[M+H]^+$, calculado 1115,6). $C_{57}H_{82}N_{10}O_{13}$, (PM = 1115,32).

Ejemplo 20: Complejo con indio de un compuesto de fórmula (Va): In-(Va)

La formación del complejo se realizó de acuerdo con el procedimiento general (Ejemplo 6 A) usando los siguientes reactivos: compuesto de fórmula (Va) (3,0 mg) e $InCl_3 \times 4 H_2O$ (2,4 mg), obteniéndose el compuesto del epígrafe (2,48 mg, 2,0 μ mol, 75%). HPLC: R_t = 4,3 min. MS: m/z = 1227,6 ($[M+H]^+$, calculado 1227,5). $C_{57}H_{79}InN_{10}O_{13}$, (PM = 1227,11).

Ejemplo 21: Ácido 2-[[5-(2,6-dimetoxi-fenil)-1-(4-[(3-dimetilamino-propil)-[3-(DOTA-Ttds-amino)-propil]-carbamoil]-2-isopropil-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-adamantano-2-carboxílico (Vb)

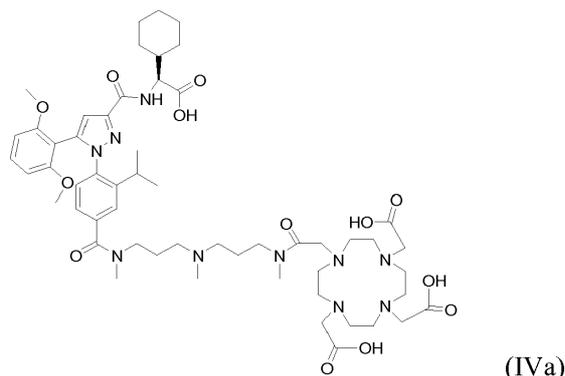


(Vb)

El éster *tert*-butílico del ácido 2-[[1-{4-[(3-amino-propil)-(3-dimetilamino-propil)-carbamoil]-2-isopropil-fenil]-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-adamantano-2-carboxílico (XXIV) (24,4 mg, 31,1 μ mol, 1,0 eq.) se disolvió en DMF (0,5 mL) y se añadió DIPEA (33 μ L, 187 μ mol, 6 eq.) a la solución para ajustar el valor del pH a pH = 7. Se añadió ácido N-{3-[2-(2-{3-[2-(4,7,10-tris-*tert*-butoxicarbonilmetil-1,4,7,10-tetraaza-ciclododec-1-il)-acetilamino]-propoxi]-etoxi]-etoxi]-propil}-succinámico (DOTA(*t*Bu)₃-Ttds-OH) (XX) (30 mg, 34,3 μ mol, 1,1 eq.). Luego se añadieron HOAt (16,9 mg, 125 μ mol, 4,0 eq.) y DIC (14,5 μ L, 95 μ mol, 3,0 eq.) a la mezcla que posteriormente se agitó durante 24 h. Se eliminaron a vacío todos los compuestos volátiles y el residuo se disolvió en EtOAc y agua. La capa orgánica se secó y se evaporó. El residuo se agitó con TFA, fenol, agua y TIPS (18/1/1/2) (0,3 mL) durante 12 h.

La solución de escisión se sometió a purificación por HPLC (20 a 45% de B en 30 min, Agilent PLRP-S 25 x 150 mm) para obtener el compuesto del epígrafe (4,0 mg, 2,8 μ mol, 9%). HPLC: R_t = 4,4 min. MS: m/z = 1417,9 ($[M+H]^+$, calculado 1417,8). $C_{71}H_{108}N_{12}O_{18}$, (PM = 1417,69).

Ejemplo 22: Síntesis del ácido (S)-2-[[1-{4-[(3-{[3-(DOTA-metil-amino)-propil]-metil-amino}-propil]-metil-carbamoil]-2-isopropil-fenil]-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-ciclohexil-acético (IVa)



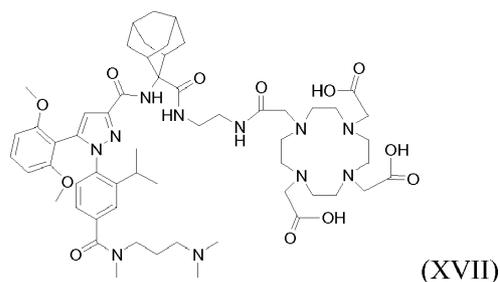
Esta síntesis en fase sólida se realizó en una jeringa de plástico estándar de 2 mL equipada con un filtro en el fondo de la jeringa. En este reactor de síntesis en fase sólida, la 2-Cl-Trt-resina cargada con L-ciclohexilglicina (75 mg de resina, 50 μ mol) [preparada de acuerdo con un procedimiento estándar: "Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis" Editors W. Chan, P. White, Oxford University Press, USA, 2000] se hinchó en DMF (2 mL) durante 20 min. En un matraz, el ácido carboxílico de fórmula (XII) (70,0 mg, 0,0625 mmol, 1,25 eq.) se disolvió en NMP anhidro (0,5 mL) y se añadieron HATU (18,3 mg, 0,0625 mmol, 1,25 eq.) y DIPEA (16,2 μ L, 0,125 mmol, 2,5 eq.). Después de 5 minutos de preactivación, esta solución se transfirió a la jeringa con la resina. La jeringa se cerró y se dejó en agitación durante una noche. Después de 15 h, la mezcla de reacción se separó a vacío y la resina se lavó con DMF (3 x 1,5 mL) y DCM (2 x 1,5 mL). Después de secar la resina a presión reducida (1 mbar), la resina se trató con una mezcla de triisobutilsilano (0,1 mL) en TFA (1,9 mL) durante 2 h. La solución de escisión se evaporó a presión reducida y se purificó por HPLC preparatoria (25 a 45% de B en 30 min, Agilent PLRP-S 25 x 150 mm). Esto produjo el compuesto del epígrafe (31 mg, 28 μ mol, 57%) como sal de TFA. MS (m/z): HPLC: R_t = 4,4 min. MS: m/z = 1091,6 ($[M+H]^+$, calculado 1091,6). $C_{55}H_{82}N_{10}O_{13}$, (PM = 1091,30).

Este método es generalmente aplicable. Se prepararon otros varios compuestos de manera análoga a partir de resinas de tritilo precargadas de manera diferente (con otros aminoácidos o péptidos pequeños). El compuesto de fórmula (IIIa) también se preparó de acuerdo con este método.

Ejemplo 23: Complejo con indio de un compuesto de fórmula (IVa): In-(IVa)

La formación del complejo se realizó de acuerdo con el procedimiento general (Ejemplo 6 A) usando los siguientes reactivos: compuesto (IVa) (3,0 mg) e $InCl_3 \times 4 H_2O$ (2,42 mg), obteniéndose el compuesto del epígrafe (2,8 mg). HPLC: R_t = 4,4 min. MS: m/z = 1203,5 ($[M+H]^+$, calculado 1203,5). $C_{55}H_{79}InN_{10}O_{13}$, (PM = 1203,09).

Ejemplo 24: Síntesis de [2-(2-DOTA-amino-etilcarbamoil)-adamantan-2-il]-amida del ácido 5-(2,6-dimetoxifenil)-1-{4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-carbamoil]-2-isopropil-fenil}-1H-pirazol-3-carboxílico (XVII)



A. [2-(2-DOTA(tBu)₃-amino-etilcarbamoil)-adamantan-2-il]-amida del ácido 5-(2,6-dimetoxifenil)-1-{4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-carbamoil]-2-isopropil-fenil}-1H-pirazol-3-carboxílico (XVIII)

Se disolvió DOTA(tBu)₃-OH (100 mg, 0,175 mmol, 1,0 eq.) en DMF anhidro (0,5 mL) y se añadieron HATU (66,4 mg, 0,175 mmol, 1,0 eq.) disuelto en DMF anhidro (0,5 mL) y colidina (46,1 μ L, 0,350 mmol, 2,0 eq.). Después de 5 minutos, esta mezcla se añadió lentamente a una solución enfriada a 0°C de etilendiamina (0,873 mmol, 5,0 eq.) en DMF anhidro (1,5 mL). Después de agitar durante 19 h, se evaporó la DMF, se disolvió el aceite residual en EtOAc (5 mL) y se extrajo con agua (0,5 mL), $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,5 mL) y NaCl acuoso saturado (0,5 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido con DCM, DCM/metanol 20/1 y DCM/metanol 10/1 como eluyentes. Esto proporcionó 45 mg de etilendiamina monoacilada. Se añadió una solución de este material (18 mg, 29 μ mol) en DMF anhidro (0,2 mL) a una solución preactivada 10 minutos de SR-142948 (20 mg, 29 μ mol) [HATU (11,1 mg, 29 μ mol) y DIPEA (10 μ L, 58 μ mol, 2 eq.) en DMF anhidro (0,4 mL)]. Después de 15 h, se añadió etilendiamina monoacilada (9 mg, 15 μ mol, 0,5 eq.) en DMF anhidro (0,1 mL). 5 h después, la mezcla de reacción se calentó hasta 60°C durante 30 min. Luego se evaporaron los disolventes y el

material se purificó por HPLC preparatoria (15 a 55% de B en 30 min, Agilent PLRP-S 25 x 150 mm). Esto proporcionó el compuesto del epígrafe de fórmula (XVIII) (15 mg, 12 μ mol, 40%). HPLC: $R_t = 3,9$ min. MS: $m/z = 1282,7$ ($[M+H]^+$, calculado 1282,8). $C_{69}H_{107}N_{11}O_{12}$, (PM = 1282,65).

5 B. [2-(2-DOTA-amino-etilcarbamoil)-adamantan-2-il]-amida del ácido 5-(2,6-dimetoxi-fenil)-1-{4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-carbamoil]-2-isopropil-fenil}-1*H*-pirazol-3-carboxílico (XVII)

Se añadió TFA (1,5 mL) a una solución de Tris-tBu-éster de fórmula (XVIII) (15 mg, 11 μ mol) y triisobutilsilano (100 μ L) en DCM anhidro (0,4 mL). Después de 4 h a temperatura ambiente, la mezcla se evaporó a presión reducida y se purificó por HPLC preparatoria (15 a 45% de B en 30 min, Agilent PLRP-S 25 x 150 mm). Esto proporcionó el compuesto del epígrafe (6,3 mg, 5,7 μ mol, 48%) como sal de TFA. HPLC: $R_t = 3,4$ min. MS: $m/z = 1114,6$ ($[M+H]^+$, calculado 1114,6). $C_{57}H_{83}N_{11}O_{12}$, (PM = 1114,33).

Ejemplo 25: Ensayo de movilización de Ca^{2+} funcional

Los iones de Ca^{2+} se mantienen generalmente a niveles nanomolares en el citosol de las células, y actúan en varias vías de transducción de señales como segundos mensajeros. Muchos GPCR incluyendo el par de receptores de neurotensina que inducen la señalización de iones de calcio, y muchos ensayos celulares primarios emplean la medición de la concentración intracelular de iones de calcio como una lectura funcional de la activación de GPCR. Los cambios en la concentración de iones de calcio en los protocolos de ensayo estándares se pueden detectar fácilmente con colorantes fluorescentes que emiten luz cuando se producen cambios en la concentración intracelular de iones Ca^{2+} . Dada la naturaleza transitoria de estas respuestas, con frecuencia se leen con instrumentación que tiene la capacidad de "inyectar y leer". Este ejemplo muestra que los compuestos de la presente invención no tienen ninguna actividad agonista en las células que expresan NTR1. Además, este ejemplo muestra que los compuestos de la presente invención se unen a NTR1 e inhiben la actividad de un agonista de NTR1 adicionalmente presente.

Las células HEK293 que expresan HT29 o NTR1 se tripsinizaron y sembraron en placas de fondo transparente plano negro de 96 pocillos (Corning, Amsterdam, Países Bajos) a 6×10^5 células por pocillo. Después de 24 h de incubación a 37°C y CO_2 al 5%, las células se lavaron dos veces con tampón de lavado (NaCl 130 mM, KCl 5 mM, Hepes 10 mM, $CaCl_2$ 2 mM, glucosa 10 mM, pH 7,4) y se cargaron con 100 μ L de colorante Ca5 (Molecular Devices, Biberach, Alemania) durante 1 h a 37°C y CO_2 al 5%. Para los ensayos de agonistas, se añadieron diluciones en serie de sustancias agonistas a las células cargadas con colorante y el cambio de la señal fluorescente se registró continuamente durante aproximadamente 90 s utilizando un FlexStation II (Molecular Devices, Biberach, Alemania). La adición de tampón de lavado sirvió como control. Por tanto, se computaron las concentraciones CE_{50} para cada compuesto y se proporcionó una medida de la potencia de la sustancia. Para los ensayos de antagonistas, las células cargadas con 100 μ L de colorante Ca5 se preincubaron con diluciones en serie de sustancias antagonistas durante 30 minutos, antes de que se añadiera a las células la concentración CE_{80} de agonista y el cambio de la señal fluorescente se registró continuamente durante aproximadamente 90 s. Por tanto, las concentraciones CI_{50} se computaron para cada compuesto y proporcionaron una medida de la actividad inhibidora de los compuestos en el NTR1.

Los resultados de este ensayo realizado en algunos de los compuestos de acuerdo con la presente invención se recogen en la Tabla 1 junto con los resultados del ensayo de unión a radioligandos (Ejemplo 26).

Ejemplo 26: Ensayo de unión a radioligandos

Con el fin de determinar la afinidad de unión de los compuestos que comprenden un radiomarcador para NTR1, se realizó un ensayo de unión a radioligandos. Un radioligando es una sustancia bioquímica radiactiva que se utiliza para el diagnóstico o para el estudio orientado a la investigación de sistemas de receptores celulares del cuerpo. En sistemas *in vivo*, se usa con frecuencia para cuantificar la unión de una molécula de ensayo al sitio de unión de radioligandos. Cuanto mayor es la afinidad de la molécula, más radioligando está desplazado del sitio de unión. La cantidad de radioligando unido se puede medir por recuento de centelleo y, por tanto, cuantificarse. Este ensayo se usa comúnmente para calcular las constantes de unión de las moléculas a los receptores. Este ejemplo muestra que compuestos de la presente invención se unen a NTR1 con alta afinidad.

El ensayo de unión al radioligando NTR1 fue realizado por Cerep (Celle l'Evescault, Francia; Referencia del catálogo 0109) de acuerdo con Vita et al., FEBS Lett., 1993, 317, 139-142. NTR1 se preparó a partir de células de CHO que expresan recombinantemente el receptor humano y se incubó con ^{125}I -(Tyr³-neurotensina) 0,05 nM y diluciones en serie de los compuestos de ensayo. Después de 60 minutos de incubación a 4°C y lavado para eliminar la neurotensina no unida, se midió la radiactividad unida por recuento de centelleo. El resultado para cada compuesto de ensayo se expresa como concentración CI_{50} y proporciona una medida de la afinidad del compuesto de ensayo para NTR1.

Los resultados de este ensayo realizado en algunos de los compuestos de acuerdo con la presente invención se recogen en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1: Resultados del ensayo de movilización de Ca (Ca) y el ensayo de unión a radioligandos (RLB)

Compuesto	Ejemplo	Enlazador	Aceptor	Efactor	Cl ₅₀ [nM] Ca	Cl ₅₀ [nM] RLB
(III)	4	R ₇ = H	-	-	7,54	0,87
(IIIa)	5	-	DOTA	-	20,0	2,9
In-(IIIa)	6 B	-	DOTA	In	5,35	0,76
Ga-(IIIa)	6 C	-	DOTA	Ga	7,28	1,0
Y-(IIIa)	6 D	-	DOTA	Y	6,10	1,2
Lu-(IIIa)	6 E	-	DOTA	Lu	5,95	0,59
(IIIb)	7	Ttds	DOTA	-	16,6	5,2
Lu-(IIIb)	8	Ttds	DOTA	Lu	10,2	1,6
(IIIc)	9	Ahx	DOTA	-	11,8	5,7
(III d)	10	-	NODAGA	-	14,5	3,7
Ga-(III d)	11	-	NODAGA	Ga	7,00	0,94
(III e)	12	Ttds	NODAGA	-	21,4	4,9
(III f)	13	1,4-(-CS-NH-) ₂ -Fenilo	DFO	-	17,5	3,0
Zr-(III f)	14	1,4-(-CS-NH-) ₂ -Fenilo	DFO	Zr	21,3	2,1
(III g)	15	-	Ácido benzoico	F (para)	14,5	2,3
(V)	18	R ₇ = H	-	-	8,95	5,3
(Va)	19	-	DOTA	-	12,6	3,4
In-(Va)	20	-	DOTA	In	14,4	1,3
(Vb)	21	Ttds	DOTA	-	26,0	2,4
(IVa)	22	-	DOTA	-	125	n.d.
In-(IVa)	23	-	DOTA	In	75	n.d.
(XVII)	24	No aplicable	No aplicable	No aplicable	Sin inhibición	n.d.

Todos los compuestos con una Cl₅₀ documentada son antagonistas completos y no inducen señales en el ensayo de Ca agonista.

5 La implementación de un elemento estructural como el grupo de fórmula (II), que por ejemplo podría contener un agente quelante tal como DOTA, en la estructura de fórmula (I), es parte de la presente invención. Un experto en la técnica habría utilizado el ácido carboxílico libre de la estructura de fórmula (I) con el fin de unir un agente quelante tal como DOTA. Un ejemplo representativo del resultado de dicho planteamiento es el compuesto de fórmula (XVII).
10 La inactividad del compuesto de fórmula (XVII) en el ensayo de Ca funcional demostró que las modificaciones en esta posición de la estructura de fórmula (I) destruyen la afinidad a NTR-1. Sin embargo, este compuesto de fórmula (XVII) no está dentro del alcance de la presente invención (y no está abarcado por la estructura de fórmula (I)) puesto que el grupo de fórmula (II) no está presente en las posiciones definidas de acuerdo con la presente invención. Por otro lado, los compuestos de la presente invención como, por ejemplo, el compuesto de fórmula (IIIa) en el que el grupo de fórmula (II) está representado por R⁴ o R⁵ (y también compuestos como, por ejemplo, el compuesto de fórmula (Va) estando representado el grupo de fórmula (II) por R³) presenta afinidades muy fuertes a
15 NTR-1 con Cl₅₀ de Ca = 20 nM y Cl₅₀ de RLB = 2,9 nM, respectivas. Como se muestra con más detalle en la tabla 1 anterior, también los complejos metálicos correspondientes de, por ejemplo, los compuestos de fórmulas (IIIa) o (Va) presentan afinidades de unión a NTR-1 similarmente fuertes o usualmente incluso más fuertes que sus correspondientes no complejados.

Adicionalmente, los resultados mostrados en la tabla 1 proporcionan la prueba de que en los compuestos de

5 acuerdo con la presente invención su parte de unión a NTR1 actúa en términos de afinidad a NTR1 independientemente de la naturaleza del agente quelante, así como de la presencia o ausencia de enlaces de diferentes estructuras y propiedades. El ácido carboxílico no modificado en estructuras de fórmula (I) es un elemento importante para las altas afinidades hacia NTR-1, pero no es responsable de modificaciones tales como la unión de un resto efector como lo demuestra la inactividad del compuesto de fórmula (XVII).

Ejemplo 27: Ensayo de estabilidad en plasma

El ensayo de estabilidad en plasma se realizó para medir la degradación de los compuestos de la presente invención en el plasma. Esta es una característica importante de un compuesto ya que los compuestos, con la excepción de los profármacos, que se degradan rápidamente en el plasma, muestran generalmente mala eficacia *in vivo*.

10 Con el fin de determinar la estabilidad de los compuestos de fórmulas (IIIa) y (Va) en plasma humano y de ratón, se realizó un ensayo de estabilidad en plasma. Los resultados muestran que los compuestos de fórmulas (IIIa) y (Va) son altamente estables en plasma humano y de ratón. La estabilidad es suficiente para el uso diagnóstico, terapéutico y teranóstico de estos compuestos de acuerdo con la presente invención.

15 Al plasma se le añadió una solución de analito 10 mM en dimetilsulfóxido hasta una concentración final de 10 μ M, se sometió a un mezclado con vórtice y se dividió en partes alícuotas en muestras de 50 μ L. Se almacenaron dos partes alícuotas a -20°C hasta un tratamiento posterior. Se incubaron otras dos partes alícuotas usando un Eppendorf Thermomixer a 37°C durante 1, 4 y 24 horas. La limpieza de la muestra se realizó usando una placa de precipitación de proteínas (Phenomenex Strata Impact, 64722-1-324-1) y usando acetonitrilo como agente de precipitación. El filtrado se secó en una centrífuga de vacío y se disolvió en 50 μ L de solución acuosa de acetonitrilo al 25%. Una parte alícuota de 10 μ L se diluyó con 90 μ L de solución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,1%. La determinación del analito en las soluciones de muestra limpias se realizó en un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo Thermo TSQ Quantum Ultra equipado con un termo Surveyor HPLC. La separación cromatográfica se realizó en una columna de HPLC Phenomenex Kinetex XB-C18 (50 x 2 mm, tamaño de partículas de 2,5 μ m) con elución en gradiente usando una mezcla de ácido trifluoroacético al 0,01% y ácido fórmico al 0,05% en agua como eluyente A y metanol como eluyente B (20% de B a 100% en 8 min, 400 μ L/min, 40°C). Para la detección espectrométrica de masas se usó la monitorización de la reacción seleccionada (SRM).

25 La cuantificación se realizó por calibración de matriz externa utilizando un patrón interno.

Parámetros de LC-MS:

Compuesto analito de fórmula (IIIa)

30 tiempo de retención: 4,3 min

transición MS/MS: 1063,5 \rightarrow 296,3 (48 V)

Compuesto analito de fórmula (Va)

tiempo de retención: 4,5 min

transición MS/MS: 565,4 \rightarrow 542,6 (19 V)

35 Los resultados de este ensayo realizado en algunos de los compuestos de acuerdo con la presente invención se recogen en la siguiente Tabla 2.

Tabla 2: Resultados del ensayo de estabilidad plasmática.

Compuesto	% restante después de 24 h de incubación	
	Plasma humano	Plasma de ratón
(IIIa)	> 90%	> 80%
(Va)	> 70%	> 60%

Ejemplo 28: Ensayo de unión a proteínas plasmáticas

40 La eficacia de un fármaco puede verse afectada por el grado en el que se une a las proteínas dentro del plasma sanguíneo. Un fármaco en sangre se presenta en dos formas: unido y no unido. Dependiendo de la afinidad específica del fármaco por las proteínas plasmáticas, una proporción del fármaco puede llegar a unirse a las proteínas plasmáticas, no uniéndose el resto. Notablemente, es la fracción no unida la que presenta efectos farmacológicos. También es la fracción que puede ser metabolizada y/o excretada. La unión a proteínas puede influir

en la semivida biológica del fármaco en el cuerpo. La porción unida puede actuar como reservorio o depósito desde el cual el fármaco se libera lentamente como la forma no unida.

5 Con el fin de determinar las características de unión de los compuestos de la presente invención como se enumeran en la siguiente Tabla a proteínas plasmáticas humanas o de ratón, respectivamente, se realizó un ensayo de unión a proteínas plasmáticas. Todos los compuestos tienen una unión a las proteínas plasmáticas que es apropiada para uso diagnóstico, terapéutico y teranóstico de estos compuestos de acuerdo con la presente invención.

10 La unión de las sustancias de ensayo a las proteínas plasmáticas humanas y de ratón fue analizada por Cerep (Celle l'Evescault, Francia; referencia de catálogo 2194 [humano] y 2223 [ratón]) de acuerdo con Banker et al., J. Pharm. Sci., 2003, 92, 967-974. Los compuestos de ensayo se incubaron con proteínas plasmáticas humanas o de muridos durante 4 h a 37°C. Posteriormente, la fracción del compuesto unido a las proteínas plasmáticas se determinó por diálisis de equilibrio y detección por HPLC-MS/MS. El resultado para cada compuesto de ensayo se da como el porcentaje unido a la proteína plasmática.

Los resultados de este ensayo realizado en algunos de los compuestos de acuerdo con la presente invención se recogen en la siguiente Tabla 3.

15 Tabla 3: Resultados del ensayo de unión a proteínas plasmáticas.

Compuesto	% unido [humano]	% unido [ratón]
(IIIa)	99	89
In-(IIIa)	92	64
Ga-(IIIa)	No determinado	74
Lu-(IIIa)	95	67
Y-(IIIa)	96	76
In-(Va)	84	46
In-(IVa)	84	41

Ejemplo 29: Cribado por especificidad

20 Se realizó el cribado por especificidad con el fin de analizar la unión inespecífica de los compuestos de la presente invención. La especificidad para NTR1 se analizó utilizando una batería estándar de ensayos ("ExpresSProfile") que comprendía 55 ensayos en GPCR, canales iónicos y proteínas transportadoras. Este ensayo fue realizado por Cerep (Celle l'Evescault, Francia; referencia de catálogo PI).

25 Se observa una unión inespecífica de acuerdo con este cribado por especificidad si la inhibición de la unión específica al control es superior al 50%. Además de NTR1 propiamente dicho, esto solo se observa para NK2 (66%) a una concentración que es extremadamente alta (10^{-5} M). Los resultados muestran que un compuesto de fórmula (IIIa) es altamente específico y muy adecuado para uso diagnóstico, terapéutico y teranóstico de estos compuestos de acuerdo con la presente invención.

Los resultados de estos ensayos realizados en un compuesto de la presente invención se presentan en la siguiente Tabla 4.

Tabla 4. Resultados del cribado por especificidad (ExpresSProfile) para el compuesto de fórmula (IIIa)

Ensayo	Referencia de catálogo	Concentración de ensayo (M)	% de inhibición de unión específica al control	% de unión específica al control			% de SEM del control	Compuesto de referencia	KI Ref. (M)	nH Ref
				1º	2º	Media				
Radioligando antagonista de A1 (h) Townsend-Nicholson <i>et al.</i> , <i>J. Biol. Chem.</i> , 1994 , <i>269</i> , 2373-2376	0002	1.0E-05	-24	142.9	104.5	123.7	19.2	DPCPX	6.2E-10	0.8
Radioligando agonista de A2A (h) Luthin <i>et al.</i> , <i>Mol. Pharmacol.</i> , 1995 , <i>47</i> , 307-313	0004	1.0E-05	5	104.2	85.6	94.9	9.3	NECA	3.5E-08	1.1
Radioligando agonista de A3 (h) Salvatore <i>et al.</i> , <i>Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.</i> , 1993 , <i>90</i> , 10365-10369	0006	1.0E-05	-41	129.0	153.9	141.4	12.4	IB-MECA	4.8E-10	1.0
Radioligando antagonista de alfa 1 (no selectivo) Greengrass <i>et al.</i> , <i>Eur. J. Pharmacol.</i> , 1979 , <i>55</i> , 323-326	0008	1.0E-05	-9	106.2	111.1	108.7	2.5	prazopina	5.8E-11	1.2
Radioligando antagonista de alfa 2 (no selectivo) Uhlen <i>et al.</i> , <i>Pharmacol. Toxicol.</i> , 1991 , <i>69</i> , 341-350	0011	1.0E-05	-10	114.4	106.1	110.3	4.2	yohimbina	3.8E-08	0.7
Radioligando agonista de beta 1 (h) Levin <i>et al.</i> , <i>J. Biol. Chem.</i> , 2002 , <i>277</i> , 30429-30435	0018	1.0E-05	2	89.9	106.1	98.0	8.1	atenolol	2.7E-07	0.9
Radioligando agonista de beta 2 (h) Joseph <i>et al.</i> , <i>Natur.-Sch. Arch. Pharm.</i> , 2004 , <i>369</i> , 525-532	0020	1.0E-05	-2	107.2	96.5	101.8	5.4	ICI 118551	1.9E-10	0.9
Radioligando antagonista de AT1 (h) Le <i>et al.</i> , <i>Eur. J. Pharmacol.</i> , 2005 , <i>513</i> , 35-45	0024	1.0E-05	-18	118.7	116.8	117.7	1.0	saralasin	4.4E-10	0.6
Radioligando agonista de BZD (central) Speth <i>et al.</i> , <i>Life Sci.</i> , 1979 , <i>24</i> , 351-358	0028	1.0E-05	-16	109.4	122.6	116.0	6.6	diazepam	7.5E-09	1.1
Radioligando agonista de B2 (h) Pruncea <i>et al.</i> , <i>Brit. J. Pharmacol.</i> , 1998 , <i>125</i> , 365-372	0033	1.0E-05	11	98.7	79.9	89.3	9.4	NPC 567	9.9E-09	0.9
Radioligando agonista de CB1 (h) Rinaldi-Carmona <i>et al.</i> , <i>J.</i>	0036	1.0E-05	11	96.0	82.5	89.3	6.8	CP 55940	1.6E-10	0.8

<i>Pharmacol. Exp. Ther.</i> , 1996 , 278, 871-878										
Radioligando agonista de CCK1 (CCKA) (h) Bigson <i>et al.</i> , <i>J.</i> <i>Pharmacol. Exp. Ther.</i> , 1999 , 289, 742-751	0039	1.0E-05	-18	101.6	135.3	118.5	16.8	CCK-8s	6.5E-11	0.6
Radioligando antagonista de D1 (h) Zhou <i>et al.</i> , <i>Nature</i> , 1990 , <i>347</i> , 76-80	0044	1.0E-05	-5	114.0	96.3	105.2	8.8	SCH 23390	9.0E-11	0.9
Radioligando antagonista de D2S (h) Grandy <i>et al.</i> , <i>Proc. Natl.</i> <i>Acad. Sci. U.S.A.</i> , 1989 , <i>86</i> , 9762-9766	0046	1.0E-05	-9	112.8	104.7	108.8	4.1	(+)butaclamol	2.7E-10	1.0
Radioligando agonista de ETA (h) Buchan <i>et al.</i> , <i>Brit. J.</i> <i>Pharmacol.</i> , 1994 , <i>112</i> , 1251-1257	0054	1.0E-05	-10	114.3	105.4	109.8	4.5	endotelina-1	3.6E-11	1.1
Radioligando agonista de de GABA (no selectivo) Tsujii <i>et al.</i> , <i>Antimicrob.</i> <i>Agents Chemother.</i> , 1988 , <i>32</i> , 190-194	0057	1.0E-05	-6	101.9	109.9	105.9	4.0	GABA	1.7E-08	0.8
Radioligando agonista de GAL2 (h) Bloomquist <i>et al.</i> , <i>Biochem. Biophys. Res.</i> <i>Commun.</i> , 1998 , <i>243</i> , 474-479	0410	1.0E-05	1	96.5	102.1	99.3	2.8	galanina	2.9E-09	0.9
Radioligando agonista de CXCR2 (IL-8B) (h) White <i>et al.</i> , <i>J. Biol.</i> <i>Chem.</i> , 1998 , <i>273</i> , 10095- 10098	0419	1.0E-05	-9	118.7	99.6	109.1	9.5	IL-8	5.6E-11	1.4
Radioligando agonista de CCR1 (h) Neote <i>et al.</i> , <i>Cell</i> , 1993 , <i>72</i> , 415-425	0361	1.0E-05	-6	103.2	109.1	106.1	3.0	MIP-1alfa	4.1E-11	1.1
Radioligando antagonista de H1 (h) Smit <i>et al.</i> , <i>Brit. J.</i> <i>Pharmacol.</i> , 1996 , <i>117</i> , 1071-1080	0870	1.0E-05	-12	121.2	103.3	112.3	9.0	pirilamina	7.6E-10	1.1
Radioligando antagonista de H2 (h) Leurs <i>et al.</i> , <i>Brit. J.</i> <i>Pharmacol.</i> , 1994 , <i>112</i> , 847-854	1208	1.0E-05	-4	105.9	101.7	103.8	2.1	cimetidina	4.7E-07	1.2
Radioligando agonista de MC4 (h) Schiöth <i>et al.</i> , <i>Neuropeptides</i> , 1997 , <i>31</i> , 565-571	0420	1.0E-05	-8	113.2	103.7	108.5	4.7	NDP-alfa-MSH	2.8E-10	0.9
Radioligando agonista de MT1 (ML1A) (h) Witt-Enderby <i>et al.</i> , <i>Mol.</i> <i>Pharmacol.</i> , 1996 , <i>50</i> , 166-174	1538	1.0E-05	1	102.6	95.9	99.3	3.3	melatonina	1.3E-10	0.9
Radioligando antagonista de M1 (h) Dorje <i>et al.</i> , <i>J.</i> <i>Pharmacol. Exp. Ther.</i> , 1991 , 256, 727-733	0091	1.0E-05	-25	111.0	138.4	124.7	13.7	pirenzepina	1.4E-08	1.2
Radioligando antagonista de	0093	1.0E-05	-17	123.7	110.8	117.2	6.4	metocramina	7.6E-09	0.9

M2 (h) Dorje <i>et al.</i> , <i>J. Pharmacol. Exp. Ther.</i> , 1991 , 256, 727-733										
Radioligando antagonista de M3 (h) Penalta <i>et al.</i> , <i>Embo. J.</i> , 1987 , 6, 3923-3929	0095	1.0E-05	-23	122.5	124.5	123.5	1.0	4-DAMP	2.7E-10	1.1
Radioligando agonista de NK2 (h) Aharony <i>et al.</i> , <i>Mol. Pharmacol.</i> , 1993 , 44, 356-363	0102	1.0E-05	66	34.5	33.7	34.1	0.4	[Nleu ¹⁰]-NKA (4-10)	2.5E-09	0.8
Radioligando antagonista de NK3 (h) Sarru <i>et al.</i> , <i>J. Pharmacol. Exp. Ther.</i> , 1997 , 281, 1303-1311	0104	1.0E-05	-1	102.5	98.5	100.5	2.0	SB 222200	4.3E-09	0.9
Radioligando agonista de Y1 (h) Wieland <i>et al.</i> , <i>J. Pharmacol. Exp. Ther.</i> , 1995 , 275, 143-149	0106	1.0E-05	-34	127.5	141.4	134.4	6.9	NPY	5.8E-11	0.7
Radioligando agonista de Y2 (h) Fuhlendorff <i>et al.</i> , <i>Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.</i> , 1990 , 87, 182-186	0107	1.0E-05	-23	130.5	116.0	123.2	7.2	NPY	4.4E-11	0.9
Radioligando agonista de NTS1 (NT1) (h) Vita <i>et al.</i> , <i>FEBS Lett.</i> , 1993 , 317, 139-142	0109	1.0E-05	99	2.7	-0.1	1.3	1.4	neurotensina	2.4E-10	0.8
Radioligando agonista de delta 2 (DOP) (h) Simonin <i>et al.</i> , <i>Mol. Pharmacol.</i> , 1994 , 46, 1015-1021	0114	1.0E-05	-6	106.9	105.2	106.1	0.8	DPDPE	2.0E-09	0.9
Radioligando agonista de kappa (KOP) Meng <i>et al.</i> , <i>Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.</i> , 1993 , 90, 9954-9958	1971	1.0E-05	-2	111.0	92.3	101.6	9.4	U 50488	4.4E-10	1.2
Radioligando agonista de mu (MOP) (h) Wang <i>et al.</i> , <i>FEBS Lett.</i> , 1994 , 338, 217-222	0118	1.0E-05	0	108.3	92.6	100.5	7.9	DAMGO	4.4E-10	1.0
Radioligando agonista de NOP (ORL1) (h) Ardati <i>et al.</i> , <i>Mol. Pharmacol.</i> , 1997 , 51, 816-824	0358	1.0E-05	-7	104.5	108.8	106.6	2.2	nociceptina	1.3E-10	1.2
Radioligando agonista de EP4 (h) Abramovitz <i>et al.</i> , <i>Biochem. Biophys. Acta.</i> , 2000 , 1483, 285-293	0441	1.0E-05	8	89.2	95.5	92.3	3.2	PGE2	2.4E-10	1.1
Radioligando agonista de 5HT1A (h) Mulheron <i>et al.</i> , <i>J. Biol. Chem.</i> , 1994 , 269, 12954-12962	0131	1.0E-05	-29	129.9	128.6	129.2	0.6	8-OH-DPAT	6.7E-10	1.1
Radioligando-antagonista de 5-HT1B Hoyer <i>et al.</i> , <i>Eur. J. Pharmacol.</i> , 1985 , 118, 1-12	0132	1.0E-05	-7	107.0	106.3	106.7	0.3	serotonina	7.3E-09	0.9
Radioligando antagonista de	0135	1.0E-05	-2	100.7	103.0	101.9	1.2	ketanserina	4.4E-10	1.0

5-HT _{2A} (h) Bonhaus <i>et al.</i> , <i>Brit. J. Pharmacol.</i> , 1995 , <i>115</i> , 622-628										
Radioligando agonista de 5-HT _{2B} (h) Choi <i>et al.</i> , <i>FEBS Lett.</i> , 1994 , <i>352</i> , 393-399.	1333	1.0E-05	-22	118.0	125.1	121.6	3.5	(±)DOI	3.1E-09	1.0
Radioligando antagonista de 5-HT ₃ (h) Hope <i>et al.</i> , <i>Brit. J. Pharmacol.</i> , 1996 , <i>118</i> , 1237-1245	0411	1.0E-05	-8	107.6	107.5	107.5	0.0	MDL 72222	4.2E-09	0.8
Radioligando agonista de 5-HT _{5a} (h) Rees <i>et al.</i> , <i>FEBS Lett.</i> , 1994 , <i>355</i> , 242-246	0140	1.0E-05	-2	109.4	95.2	102.3	7.1	serotonina	1.2E-07	0.8
Radioligando agonista de 5-HT ₆ (h) Monsma <i>et al.</i> , <i>Mol. Pharmacol.</i> , 1993 , <i>43</i> , 320-327	0142	1.0E-05	-6	106.5	105.4	105.9	0.6	serotonina	6.6E-08	0.8
Radioligando agonista de 5-HT ₇ (h) Shen <i>et al.</i> , <i>J. Biol. Chem.</i> , 1993 , <i>268</i> , 18200-18204	0144	1.0E-05	2	96.6	99.7	98.2	1.6	serotonina	9.4E-11	1.2
(Radioligando agonista) de sst (no selectivo) Brown <i>et al.</i> , <i>J. Biol. Chem.</i> , 1990 , <i>265</i> , 17995-18004	0149	1.0E-05	-11	111.6	110.0	110.8	0.8	somatostatina-14	1.1E-10	0.8
Radioligando agonista de VPAC-1 (VIP1) (h) Courvineau <i>et al.</i> , <i>Biochem. J.</i> , 1985 , <i>231</i> , 139-143	0157	1.0E-05	-6	103.9	107.3	105.6	1.7	VIP	1.5E-10	2.0
Radioligando agonista de V1a (h) Tahara <i>et al.</i> , <i>Brit. J. Pharmacol.</i> , 1998 , <i>125</i> , 1463-1470	0159	1.0E-05	6	94.1	93.0	93.5	0.5	[d(CH ₂) ⁵ 1,Tyr(Me) ₂]-AVP	9.1E-10	1.6
Radioligando antagonista de (fenilsiquilamina) canal de Ca ²⁺ (sítio de L. verapamilo) Reynolds <i>et al.</i> , <i>J. Pharmacol. Exp. Ther.</i> , 1986 , <i>237</i> , 731-738	0163	1.0E-05	0	96.1	103.7	99.9	3.8	D 600	5.9E-09	0.5
Radioligando antagonista de canal KV Sorensen <i>et al.</i> , <i>Mol. Pharmacol.</i> , 1989 , <i>36</i> , 689-698	0166	1.0E-05	-4	104.3	104.2	104.3	0.0	alfa-dendrotoxina	2.0E-10	1.7
Radioligando antagonista de canal SKCa Hugues <i>et al.</i> , <i>J. Biol. Chem.</i> , 1982 , <i>257</i> , 2762-2769	0167	1.0E-05	4	97.3	95.2	96.2	1.1	apamina	8.4E-12	1.3
Radioligando antagonista de canal C1 (GABA-confinado) Lewin <i>et al.</i> , <i>Mol. Pharmacol.</i> , 1989 , <i>35</i> , 189-194	0170	1.0E-05	2	106.5	89.1	97.8	8.7	picrotoxina	9.3E-08	0.9
Radioligando antagonista de	0355	1.0E-05	-12	118.9	105.0	111.9	7.0	protriptilina	3.8E-09	0.9

Transportador de norepinefrina (h) Pacholczyk <i>et al.</i> , <i>Nature</i> , 1991, 350, 350-354										
Radioligando antagonista de transportador de dopamina (h) Pristupa <i>et al.</i> , <i>Mol.</i> <i>Pharmacol.</i> , 1994, 45, 125-135	0052	1.0E-05	-15	123.5	106.4	114.9	8.5	BTCP	3.7E-09	1.0
Radioligando antagonista de transportador 5-HT (h) Tatsumi <i>et al.</i> , <i>Eur. J.</i> <i>Pharmacol.</i> , 1999, 368, 277-283	0439	1.0E-05	-13	102.6	122.8	112.7	10.1	imipramina	1.2E-09	2.1

Ejemplo 30: Cuantificación de los sitios de unión a los receptores en cortes de tejidos

La autorradiografía permite determinar la unión de una sustancia a sus receptores en cortes de tejidos. Por tanto, este método se usó para determinar la unión de algunos compuestos de la presente invención y se cuantificó el número de sitios de unión a los receptores por tejido. Sorprendentemente, cuando se compara un agonista y un antagonista de afinidad similar para el receptor, el antagonista reconoce más sitios de unión al receptor que el agonista. Esto subraya la idoneidad particular de los compuestos de la invención como agentes diagnósticamente o terapéuticamente activos.

Todos los tejidos se congelaron en nitrógeno líquido o nieve carbónica inmediatamente después de la resección quirúrgica y se conservaron a -70°C . La autorradiografía del receptor se realizó en cortes criostáticos de $20\ \mu\text{m}$ de espesor (HM 500, Microm) de las muestras de tejido, montados en portaobjetos de microscopio y luego conservadas a -20°C durante al menos 3 días para mejorar la adhesión del tejido al portaobjetos. Los cortes se incubaron en primer lugar con tampón Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, que contenía BSA al 0,02% durante 3 veces en 5 minutos. Para la autorradiografía, se eligieron dos compuestos con similar afinidad a los receptores y se marcaron con ^{177}Lu de acuerdo con el método del ejemplo 31. Luego se incubaron con ^{177}Lu -(IIIa) (antagonista) o ^{177}Lu -[NT(8-13)-Tle¹²] (agonista) usando 8000 cpm/100 μL en tampón Tris-HCl 50 mM pH 7,4, que contenía BSA al 0,02%, o-fenantrolina 1 mM y MgCl_2 1 mM a temperatura ambiente durante 1 h. Después de incubación, los cortes se lavaron 5 veces con Tris-HCl enfriado con hielo (50 mM; pH 7,4) que contenía BSA al 0,02% y dos veces con Tris-HCl enfriado con hielo sin BSA. Los cortes se secaron durante 15 minutos bajo una corriente de aire frío y luego se expusieron a películas Biomax MR (Kodak) durante 6 h - 7 días (dependiendo de la densidad del receptor en el tejido tumoral) a 4°C . Para la unión no específica, los cortes se incubaron con neurotensina 10^{-6} M. Los autorradiogramas se cuantificaron utilizando un sistema de procesamiento de imágenes asistido por ordenador.

Como resultado, ^{177}Lu -(IIIa) se unió 1,3 ($\pm 0,5$) veces más a receptores por mg de tejido en comparación con ^{177}Lu -[NT(8-13)-Tle¹²]. Teniendo en cuenta la presencia de BSA en el tampón de incubación y la unión de ^{177}Lu -(IIIa) a las proteínas plasmáticas, el resultado debe ponderarse de acuerdo con la fracción libre de sustancia determinada en el ensayo de unión a las proteínas plasmáticas (ejemplo 28). Cuando se ajustan los resultados para la unión a BSA de ^{177}Lu -(IIIa), ^{177}Lu -(IIIa) se unió por término medio a un número 4,4 veces mayor de receptores que el agonista equivalente ^{177}Lu -[NT(8-13)-Tle¹²].

Ejemplo 31: Marcaje con ^{111}In de los compuestos seleccionados

Con el fin de servir como un agente diagnósticamente o terapéuticamente activo, un compuesto necesita ser marcado con un isótopo radiactivo. El procedimiento de marcaje debe ser apropiado para asegurar un alto rendimiento y pureza radioquímicos del compuesto radiomarcado de la invención. Este ejemplo muestra que los compuestos de la presente invención son apropiados para el radiomarcaje y pueden ser marcados con un alto rendimiento y pureza radioquímicos.

Se disolvieron 35 nmol de compuesto de fórmula (IIIa) en tampón (acetato 0,4 M, ácido gálico 0,325 M, pH 5) y se mezclaron con 150 MBq de ^{111}In (disuelto en HCl 0,04 M). La mezcla se calentó hasta 95°C durante 30 min. Después de enfriar, el marcado se analizó por cromatografía en capa fina (TLC) y HPLC. Para el análisis por TLC, se analizaron 2 μL de la solución de marcaje usando un sistema ITLC SA (Varian, 10 x 1 cm) en tampón de citrato (0,1 M, pH 5) y Raytest Minigita. Para HPLC, se analizaron 10 μL de la solución de marcaje con un Aeris PEPTIDE 3,6 μm XB-C18; 100 x 4,6 mm (Phenomenex). Gradiente A: MeCN, TFA al 0,1%, Gradiente B: H_2O , TFA al 0,1%, caudal 0,8 mL/min; detector: NaI (Raytest), DAD 254 nm. Tiempo de retención del producto marcado: 9,5-9,9 min.

El rendimiento radioquímico fue $\geq 95\%$, la pureza radioquímica fue $\geq 95\%$, actividad específica: 4 MBq/nmol.

El marcaje con ^{177}Lu se realizó en analogía con este protocolo con rendimientos y pureza similares.

Ejemplo 32: Estudios de obtención de imágenes y biodistribución

Los compuestos marcados radiactivamente se pueden detectar por métodos de obtención de imágenes tales como SPECT y PET. Además, los datos adquiridos por dichas técnicas se pueden confirmar por la medición directa de la radiactividad contenida en los órganos individuales preparados a partir de un animal inyectado con un compuesto marcado radiactivamente de la invención. Por tanto, se puede determinar y analizar la biodistribución de un compuesto marcado radiactivamente. Este ejemplo muestra que los compuestos de la presente invención muestran una biodistribución apropiada para diagnóstico por imágenes y tratamiento terapéutico de tumores.

Todos los experimentos con animales se realizaron de conformidad con las leyes alemanas de protección animal. Se inocularon a ratones hembra CD-1 Nu/Nu (de 6 a 8 semanas, Charles River, Sulzfeld, Alemania) bien 5×10^6 células HT-29 en un costado y 5×10^6 células Capan-1 en el otro costado, o 1×10^7 células HEK293 en la región de los hombros. Cuando los tumores fueron palpables (después de 14 - 18 días), los ratones recibieron 5 - 50 MBq de (IIIa) marcado con ^{111}In administrado por vía intravenosa a través de la vena de la cola. Se obtuvieron imágenes en un sistema NanoSPECT/CT (BioScan Ltd., Washington, EE. UU.). La fusión de los datos de SPECT y CT se realizó con el programa informático OsiriX Imaging.

Para los estudios de biodistribución, los animales fueron sacrificados por decapitación en diferentes momentos después de la inyección (3, 6, 12 y 24 horas después de la inyección) y luego diseccionados. Se extrajeron y pesaron diferentes órganos y tejidos, y la radiactividad se determinó por recuento γ . Se usaron un mínimo de tres animales por tiempo. Los resultados se expresan como un porcentaje de dosis inyectada por gramo de tejido (% de DI/g).

Los resultados de los estudios de obtención de imágenes y biodistribución para los compuestos seleccionados se muestran en las Figs. 2-6.

Listado de secuencias

<110> 3B Pharmaceuticals GmbH

<120> Ligandos receptores de neurotensina

<130> D 10018 PCT

<150> EP 12 008 208.6

<151> 07-12-2012

<160> 3

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> PÉPTIDO

<222> (1) ... (13)

<223> Neurotensina

<400> 1

Glu	Leu	Tyr	Glu	Asn	Lys	Pro	Arg	Arg	Pro	Tyr	Ile	Leu
1				5					10			

<210> 2

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CARACTERÍSTICAS MISCELÁNEAS

<222> (1) ... (8)

<223> Ocho aminoácidos C-terminales de neurotensina

<400> 2

ES 2 795 923 T3

Lys Pro Arg Arg Pro Tyr Ile Leu
1 5

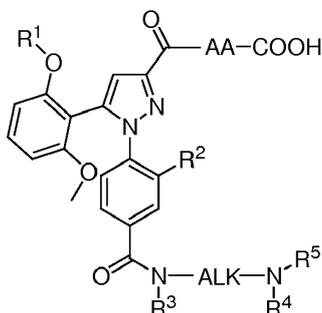
5 <210> 3
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

10 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1) ... (6)
<223> Seis aminoácidos C-terminales de neurotensina

15 <400> 3
Arg Arg Pro Tyr Ile Leu
1 5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

en donde

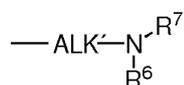
5 R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y ciclopropilmetilo;

AA-COOH es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en ácido 2-amino-2-adamantano-carboxílico, ciclohexilglicina y ácido 9-amino-biciclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico;

R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo de (C₁-C₆), cicloalquilo de (C₃-C₈), cicloalquilmetilo de (C₃-C₈), halógeno, nitro y trifluorometilo;

10 ALK es alquilideno de (C₂-C₅);

R³, R⁴ y R⁵ se selecciona cada uno e independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de (C₁-C₄) con la condición de que uno de R³, R⁴ y R⁵ sea de la siguiente fórmula (II)



(II)

en donde

15 ALK' es alquilideno de (C₂-C₅);

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de (C₁-C₄); y

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en H y un resto efector, en donde

el resto efector se selecciona del grupo que consiste en aceptor, -[aceptor-efector], -[enlazador-aceptor] y -[enlazador-aceptor-efector], en donde

20 -[aceptador-efector] es un resto en donde el efector está complejado o unido covalentemente al aceptor,

-[enlazador-aceptor] es un resto en donde el enlazador está conjugado con el aceptor, y

-[enlazador-aceptor-efector] es un resto en donde el enlazador está conjugado con el aceptor, con lo que el efector está complejado o unido covalentemente al aceptor,

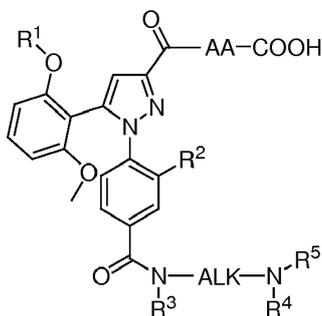
25 en donde el efector se selecciona del grupo que consiste en un núclido diagnósticamente activo, un núclido terapéuticamente activo y una de sus combinaciones,

en donde el aceptor es un agente quelante o un compuesto aromático, y

30 en donde el enlazador es un resto que une el aceptor al átomo de N de fórmula (II) con el aceptor, en donde el tipo de enlace covalente entre el enlazador y el átomo de N del grupo de fórmula (II) se selecciona del grupo que consiste en amida, urea, tiourea y alquilamina; y el tipo de enlace covalente entre el enlazador y el aceptor se selecciona del grupo que comprende amida, alquilamina, urea, éter, tioéter, tiourea y carbamato;

o uno de sus sales, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables.

2. Un compuesto de unión al receptor 1 de neurotensina de fórmula (I):



(I)

para uso en un método para el diagnóstico de una enfermedad; en donde

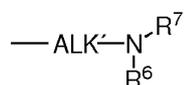
5 R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y ciclopropilmetilo;

AA-COOH es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en ácido 2-amino-2-adamantano-carboxílico, ciclohexilglicina y ácido 9-amino-biciclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico;

R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo de (C₁-C₆), cicloalquilo de (C₃-C₈), cicloalquilmetilo de (C₃-C₈), halógeno, nitro y trifluorometilo;

10 ALK es alquilideno de (C₂-C₅);

R³, R⁴ y R⁵ se selecciona cada uno e independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de (C₁-C₄) con la condición de que uno de R³, R⁴ y R⁵ sea de la siguiente fórmula (II)



(II)

en donde

15 ALK' es alquilideno de (C₂-C₅);

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de (C₁-C₄); y

R⁷ es un resto efector seleccionado del grupo que consiste en aceptor, -[aceptor-efector], -[enlazador-aceptor] y -[enlazador-aceptor-efector], en donde

-[aceptador-efector] es un resto en donde el efector está complejado o unido covalentemente al aceptor,

20 -[enlazador-aceptor] es un resto en donde el enlazador está conjugado con el aceptor, y

-[enlazador-aceptor-efector] es un resto en donde el enlazador está conjugado con el aceptor, con lo que el efector está complejado o unido covalentemente al aceptor,

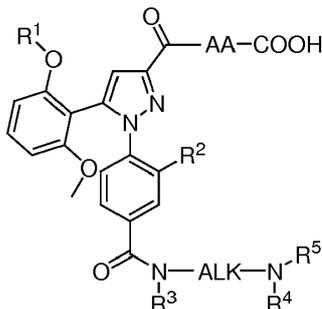
en donde el efector se selecciona del grupo que consiste en un núclido diagnósticamente activo, un núclido terapéuticamente activo y una de sus combinaciones,

25 en donde el aceptor es un agente quelante o un compuesto aromático, y

en donde el enlazador es un resto que une el aceptor al átomo de N de fórmula (II) con el aceptor, en donde el tipo de enlace covalente entre el enlazador y el átomo de N del grupo de fórmula (II) se selecciona del grupo que consiste en amida, urea, tiourea y alquilamina; y el tipo de enlace covalente entre el enlazador y el aceptor se selecciona del grupo que comprende amida, alquilamina, urea, éter, tioéter, tiourea y carbamato;

30 o uno de sus sales, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables.

3. Un compuesto de unión al receptor 1 de neurotensina de fórmula (I):



(I)

para uso en un método para el tratamiento de una enfermedad, en donde

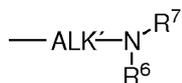
R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y ciclopropilmetilo;

5 AA-COOH es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en ácido 2-amino-2-adamantano-carboxílico, ciclohexilglicina y ácido 9-amino-biciclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico;

R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo de (C₁-C₆), cicloalquilo de (C₃-C₈), cicloalquilmetilo de (C₃-C₈), halógeno, nitro y trifluorometilo;

ALK es alquilideno de (C₂-C₅);

10 R³, R⁴ y R⁵ se selecciona cada uno e independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de (C₁-C₄) con la condición de que uno de R³, R⁴ y R⁵ sea de la siguiente fórmula (II)



(II)

en donde

ALK' es alquilideno de (C₂-C₅);

15 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de (C₁-C₄); y

R⁷ es un resto efector seleccionado del grupo que consiste en aceptor, -[aceptor-efector], -[enlazador-aceptor] y -[enlazador-aceptor-efector], en donde

-[aceptador-efector] es un resto en donde el efector está complejado o unido covalentemente al aceptor,

-[enlazador-aceptor] es un resto en donde el enlazador está conjugado con el aceptor, y

20 -[enlazador-aceptor-efector] es un resto en donde el enlazador está conjugado con el aceptor, con lo que el efector está complejado o unido covalentemente al aceptor,

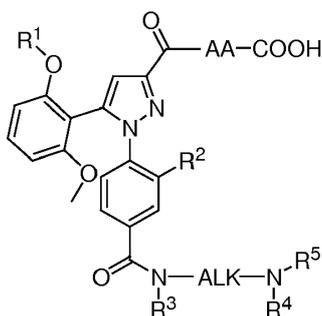
en donde el efector se selecciona del grupo que consiste en un núclido diagnósticamente activo, un núclido terapéuticamente activo y una de sus combinaciones,

en donde el aceptor es un agente quelante o un compuesto aromático, y

25 en donde el enlazador es un resto que une el aceptor al átomo de N de fórmula (II) con el aceptor, en donde el tipo de enlace covalente entre el enlazador y el átomo de N del grupo de fórmula (II) se selecciona del grupo que consiste en amida, urea, tiourea y alquilamina; y el tipo de enlace covalente entre el enlazador y el aceptor se selecciona del grupo que comprende amida, alquilamina, urea, éter, tioéter, tiourea y carbamato;

o uno de sus sales, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables.

30 4. Un compuesto de unión al receptor 1 de neurotensina de fórmula (I):



(I)

para uso en un método para la identificación de un sujeto, en donde es probable que el sujeto responda o es probable que no responda a un tratamiento de una enfermedad, en donde el método para la identificación de un sujeto comprende llevar a cabo un método de diagnóstico utilizando el compuesto; en donde

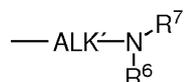
5 R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y ciclopropilmetilo;

AA-COOH es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en ácido 2-amino-2-adamantano-carboxílico, ciclohexilglicina y ácido 9-amino-biciclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico;

R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo de (C₁-C₆), cicloalquilo de (C₃-C₈), cicloalquilmetilo de (C₃-C₈), halógeno, nitro y trifluorometilo;

10 ALK es alquilideno de (C₂-C₅);

R³, R⁴ y R⁵ se selecciona cada uno e independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de (C₁-C₄) con la condición de que uno de R³, R⁴ y R⁵ sea de la siguiente fórmula (II)



(II)

en donde

15 ALK' es alquilideno de (C₂-C₅);

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de (C₁-C₄); y

R⁷ es un resto efector seleccionado del grupo que consiste en aceptor, -[aceptor-efector], -[enlazador-aceptor] y -[enlazador-aceptor-efector], en donde

-[aceptador-efector] es un resto en donde el efector está complejado o unido covalentemente al aceptor,

20 -[enlazador-aceptor] es un resto en donde el enlazador está conjugado con el aceptor, y

-[enlazador-aceptor-efector] es un resto en donde el enlazador está conjugado con el aceptor, con lo que el efector está complejado o unido covalentemente al aceptor,

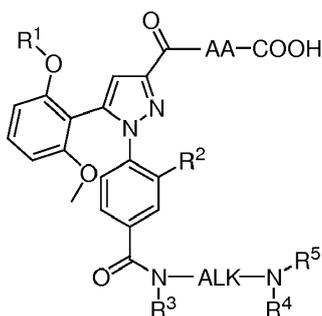
en donde el efector se selecciona del grupo que consiste en un núclido diagnósticamente activo, un núclido terapéuticamente activo y una de sus combinaciones,

25 en donde el aceptor es un agente quelante o un compuesto aromático, y

en donde el enlazador es un resto que une el aceptor al átomo de N de fórmula (II) con el aceptor, en donde el tipo de enlace covalente entre el enlazador y el átomo de N del grupo de fórmula (II) se selecciona del grupo que consiste en amida, urea, tiourea y alquilamina; y el tipo de enlace covalente entre el enlazador y el aceptor se selecciona del grupo que comprende amida, alquilamina, urea, éter, tioéter, tiourea y carbamato;

30 o uno de sus sales, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables.

5. Un compuesto de unión al receptor 1 de neurotensina de fórmula (I):



(I)

para uso en un método para la estratificación de un grupo de sujetos en sujetos que probablemente respondan a un tratamiento de una enfermedad y en sujetos que probablemente no respondan al tratamiento de una enfermedad, en donde el método para la estratificación de un grupo de sujetos comprende llevar a cabo un método de diagnóstico utilizando el compuesto, en donde

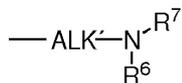
R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y ciclopropilmetilo;

AA-COOH es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en ácido 2-amino-2-adamantano-carboxílico, ciclohexilglicina y ácido 9-amino-biciclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico;

R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo de (C₁-C₆), cicloalquilo de (C₃-C₈), cicloalquilmetilo de (C₃-C₈), halógeno, nitro y trifluorometilo;

ALK es alquilideno de (C₂-C₅);

R³, R⁴ y R⁵ se selecciona cada uno e independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de (C₁-C₄) con la condición de que uno de R³, R⁴ y R⁵ sea de la siguiente fórmula (II)



(II)

en donde

ALK' es alquilideno de (C₂-C₅);

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de (C₁-C₄); y

R⁷ es un resto efector seleccionado del grupo que consiste en aceptor, -[aceptor-efector], -[enlazador-aceptor] y -[enlazador-aceptor-efector], en donde

-[aceptador-efector] es un resto en donde el efector está complejado o unido covalentemente al aceptor,

-[enlazador-aceptor] es un resto en donde el enlazador está conjugado con el aceptor, y

-[enlazador-aceptor-efector] es un resto en donde el enlazador está conjugado con el aceptor, con lo que el efector está complejado o unido covalentemente al aceptor,

en donde el efector se selecciona del grupo que consiste en un núclido diagnósticamente activo, un núclido terapéuticamente activo y una de sus combinaciones,

en donde el aceptor es un agente quelante o un compuesto aromático, y

en donde el enlazador es un resto que une el aceptor al átomo de N de fórmula (II) con el aceptor, en donde el tipo de enlace covalente entre el enlazador y el átomo de N del grupo de fórmula (II) se selecciona del grupo que consiste en amida, urea, tiourea y alquilamina; y el tipo de enlace covalente entre el enlazador y el aceptor se selecciona del grupo que comprende amida, alquilamina, urea, éter, tioéter, tiourea y carbamato;

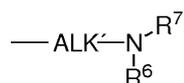
o uno de sus sales, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables.

6. El compuesto de la reivindicación 1 y el compuesto para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en donde R¹ es metilo.

7. El compuesto de las reivindicaciones 1 y 6 y el compuesto para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en donde AA-COOH es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en ácido 2-amino-2-adamantano-carboxílico y ciclohexilglicina.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 6 y 7 y el compuesto para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, en donde R² es isopropilo.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 6, 7 y 8 y el compuesto para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, en donde R³, R⁴ y R⁵ se selecciona cada uno e independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y metilo, con la condición de que uno de R³, R⁴ y R⁵ sea de la siguiente fórmula (II)



(II)

en donde

ALK' es alquilideno de (C₂-C₅);

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de (C₁-C₄);

preferiblemente R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 6, 7, 8 y 9, en donde R⁷ es H.

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 6, 7, 8 y 9, en donde el efector es un radionúclido diagnósticamente activo o un radionúclido terapéuticamente activo.

12. El compuesto para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9, en donde el efector es un núclido diagnósticamente activo, preferiblemente un radionúclido diagnósticamente activo, o un núclido terapéuticamente activo, preferiblemente un radionúclido terapéuticamente activo.

13. El compuesto de la reivindicación 11 y el compuesto para uso de la reivindicación 12, en donde el radionúclido se selecciona del grupo que consiste en: ^{113m}In, ^{99m}Tc, ⁶⁷Ga, ⁵²Fe, ⁶⁸Ga, ⁷²As, ¹¹¹In, ⁹⁷Ru, ²⁰³Pb, ⁶²Cu, ⁶⁴Cu, ⁵¹Cr, ^{52m}Mn, ¹⁵⁷Gd, ⁸⁹Zr, ¹⁷⁷Lu, ⁴⁷Sc, ⁶⁷Cu, ²¹²Pb, ²²⁵Ac, ²¹³Bi, ⁹⁰Y, ¹⁸F, ¹²⁰I, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹²⁹I, ¹³¹I, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ⁸²Br y ²¹¹At, ¹⁸⁶Re, ⁶⁹Er, ¹²¹Sn, ¹²⁷Te, ¹⁴²Pr, ¹⁴³Pr, ¹⁹⁸Au, ¹⁹⁹Au, ¹⁶¹Tb, ¹⁰⁹Pd, ¹⁸⁸Rd, ¹⁸⁸Re, ⁷⁷As, ¹⁶⁶Dy, ¹⁶⁶Ho, ¹⁴⁹Pm, ¹⁵¹Pm, ¹⁵³Sm, ¹⁵⁹Gd, ¹⁷²Tm, ¹⁶⁹Yb, ¹⁷⁵Yb, ¹⁰⁵Rh, ¹¹¹Ag, ^{177m}Sn, ²²⁷Th, ¹¹⁰In, ^{113m}In, ^{114m}In, ⁵⁹Fe, ⁵¹Mn, ⁵⁷Co, ⁵⁸Co, ⁷⁵Se, ^{82m}Rb, ⁸³Sr, ⁸⁶Y, ^{94m}Tc, ¹⁹⁷Hg, ²⁰¹Tl, ³²P, ³³P, ⁴⁷Sc, ⁷⁷As, ^{80m}Br, ⁸⁹Sr, ⁹⁹Mo, ^{103m}Rh, ¹⁰⁹Pd, ¹⁰⁹Pt, ¹¹⁹Sb, ¹⁵²Dy, ¹⁵³Sm, ¹⁶¹Ho, ¹⁶⁹Er, ¹⁶⁹Yb, ¹⁷²Tm, ¹⁸⁹Re, ^{189m}Os, ¹⁹²Ir, ¹⁹⁴Ir, ²¹¹At, ²¹¹Pb, ²¹²Pb, ²¹¹Bi, ²¹²Bi, ²¹⁵Po, ²¹⁷At, ²¹⁹Rn, ²²¹Fr, ²²³Ra y ²⁵⁵Fm.

14. El compuesto de la reivindicación 13 y el compuesto para uso de la reivindicación 13, en donde el radionúclido se selecciona del grupo que consiste en ¹¹¹In, ¹⁷⁷Lu y ^{99m}Tc.

15. El compuesto de la reivindicación 13 y el compuesto para uso de la reivindicación 13, en donde el radionúclido es ¹¹¹In.

16. El compuesto de la reivindicación 13 y el compuesto para uso de la reivindicación 13, en donde el radionúclido es ¹⁷⁷Lu.

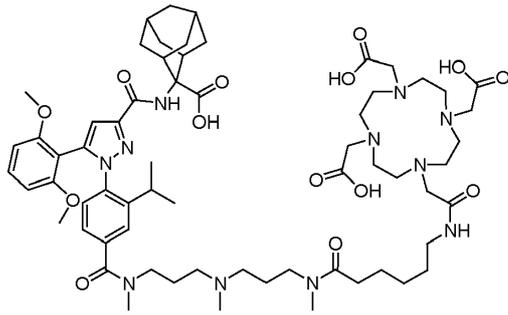
17. El compuesto de la reivindicación 13 y el compuesto para uso de la reivindicación 13, en donde el radionúclido es ^{99m}Tc.

18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 6 a 11 y 13 a 17 y el compuesto para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9 y 12 a 17, en donde el agente quelante se selecciona del grupo que consiste en DOTA, NOTA, DTPA, TETA, EDTA, NODAGA, NODASA, TRITA, CDTA, BAT, DFO y HYNIC.

19. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 6 a 11 y 17, y el compuesto para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9 y 12 a 17, en donde el compuesto aromático es un compuesto aromático rico en electrones.

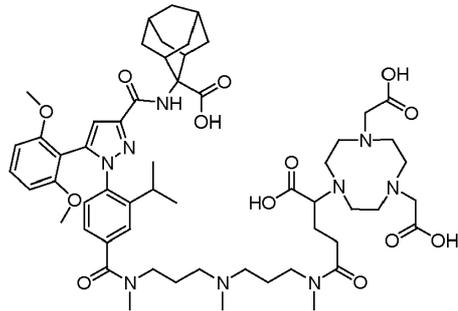
20. El compuesto de la reivindicación 19 y el compuesto para uso de la reivindicación 19, en donde el compuesto aromático rico en electrones se selecciona del grupo que consiste en indol y benceno, en donde el benceno está sustituido con al menos un heteroátomo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que comprende O, N y S.

21. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 6 a 11 y 18, en donde el compuesto se selecciona



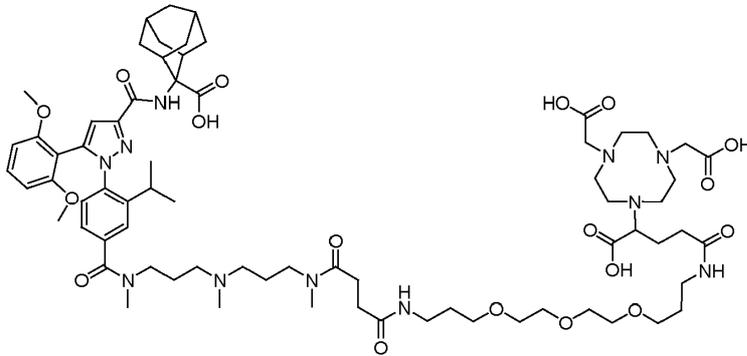
(IIIc);

el compuesto de fórmula (III d) es



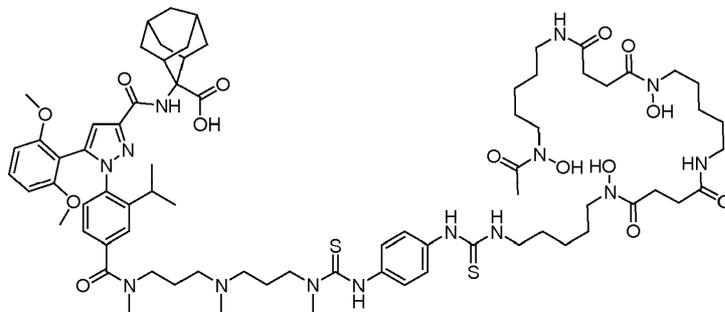
(III d);

el compuesto de fórmula (III e) es



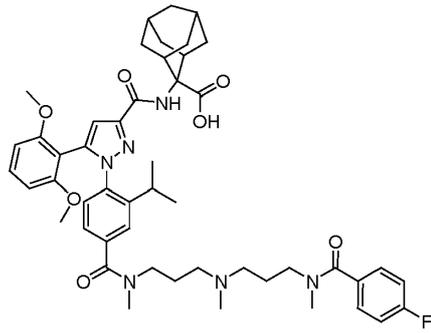
(III e);

el compuesto de fórmula (III f) es



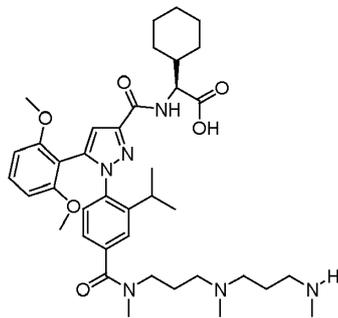
(III f);

el compuesto de fórmula (III g) es



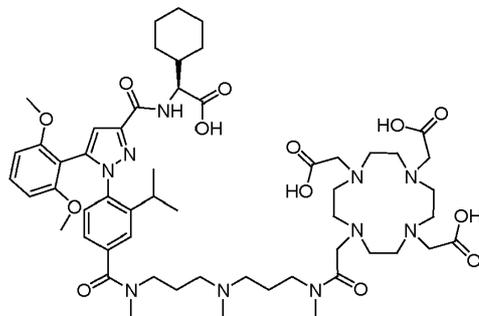
(IIIg);

el compuesto de fórmula (IV) es



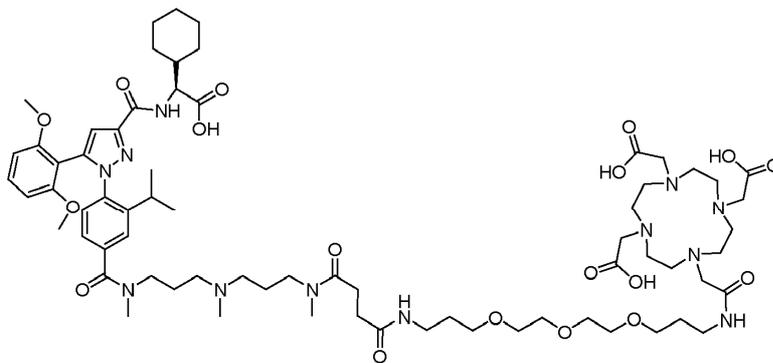
(IV);

el compuesto de fórmula (IVa) es



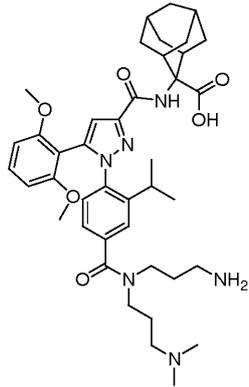
(IVa);

el compuesto de fórmula (IVb) es



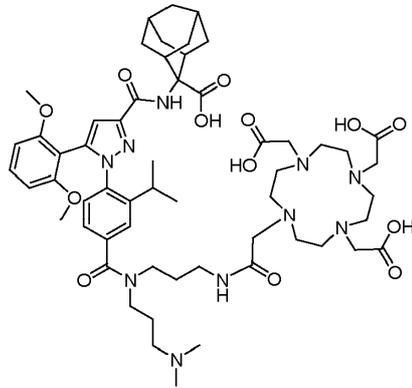
(IVb);

el compuesto de fórmula (V) es



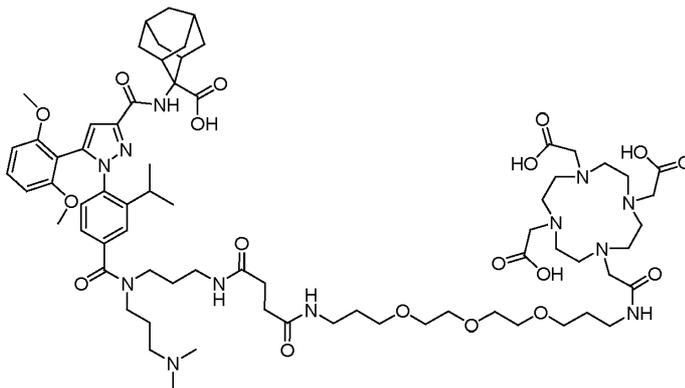
(V);

el compuesto de fórmula (Va) es



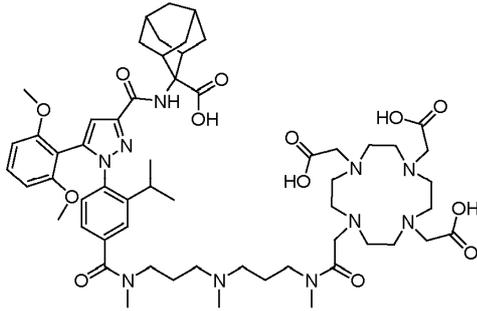
(Va);

y el compuesto de fórmula (Vb) es



(Vb).

22. El compuesto de la reivindicación 21, en donde el compuesto es el compuesto de fórmula (IIIa):



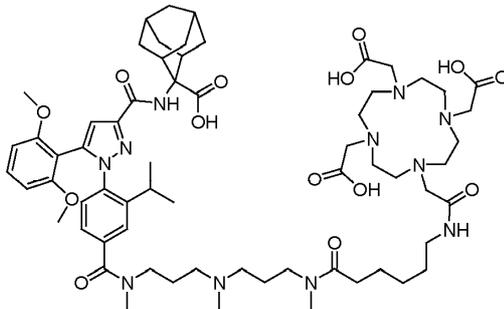
(IIIa)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

23. El compuesto de la reivindicación 21, en donde el compuesto es un complejo con ^{111}In de un compuesto de fórmula (IIIa).

5 24. El compuesto de la reivindicación 21, en donde el compuesto es un complejo con ^{177}Lu de un compuesto de fórmula (IIIa).

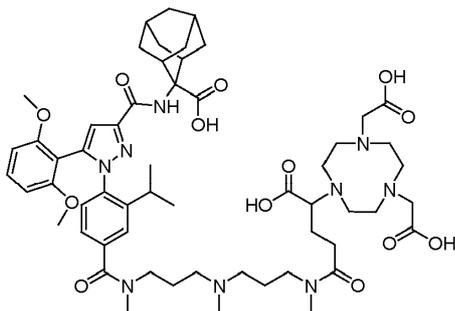
25. El compuesto de la reivindicación 21, en donde el compuesto es el compuesto de fórmula (IIIc):



(IIIc)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

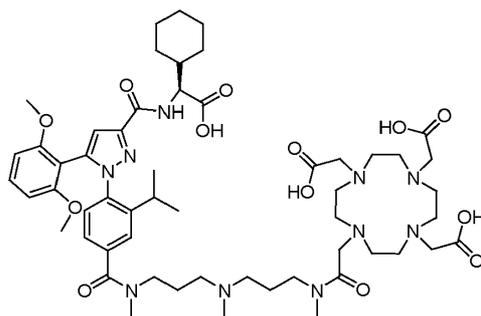
10 26. El compuesto de la reivindicación 21, en donde el compuesto es el compuesto de fórmula (III d):



(III d)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

27. El compuesto de la reivindicación 21, en donde el compuesto es el compuesto de fórmula (IVa):

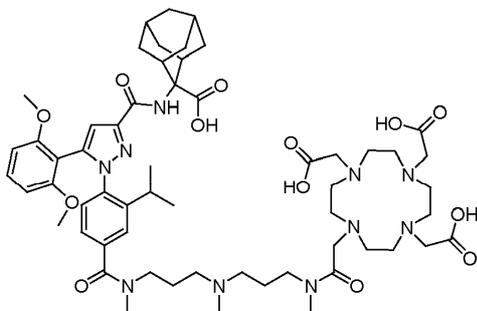


(IVa)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

28. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 6 a 9, 11 y 13 a 18 y el compuesto para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9 y 12 a 18, en donde

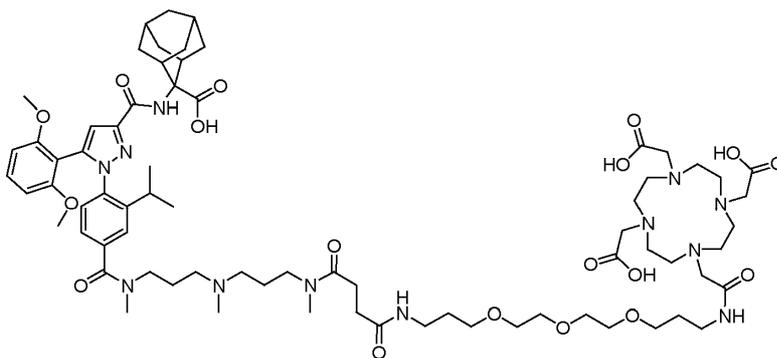
a) el compuesto es un compuesto de fórmula (IIIa)



(IIIa)

y el radionúclido diagnósticamente activo y el radionúclido terapéuticamente activo están quelados por el agente quelante de fórmula (IIIa); preferiblemente el radionúclido diagnósticamente activo y el radionúclido terapéuticamente activo se seleccionan del grupo que comprende ^{111}In , ^{177}Lu , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{64}Cu e ^{90}Y ;

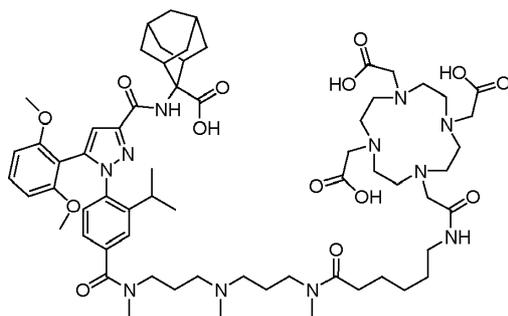
b) el compuesto es un compuesto de fórmula (IIIb)



(IIIb)

y el radionúclido diagnósticamente activo y el radionúclido terapéuticamente activo están quelados por el agente quelante de fórmula (IIIb); preferiblemente el radionúclido diagnósticamente activo y el radionúclido terapéuticamente activo se seleccionan del grupo que comprende ^{111}In , ^{177}Lu , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{64}Cu e ^{90}Y ;

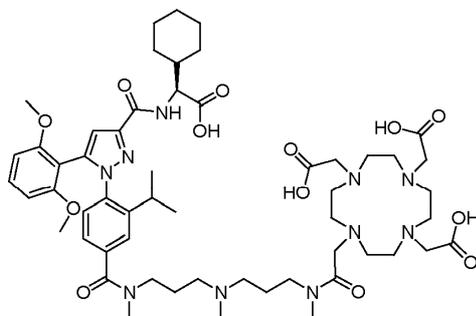
c) el compuesto es un compuesto de fórmula (IIIc)



(IIIc)

y el radionúclido diagnósticamente activo y el radionúclido terapéuticamente activo están quelados por el agente quelante de fórmula (IIIb); preferiblemente el radionúclido diagnósticamente activo y el radionúclido terapéuticamente activo se seleccionan del grupo que comprende ^{111}In , ^{177}Lu , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{64}Cu e ^{90}Y ;

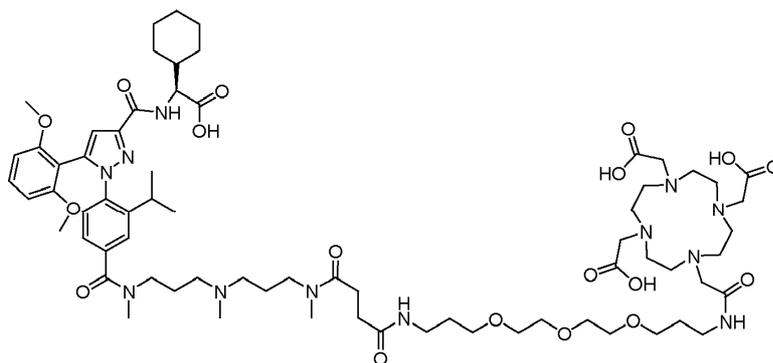
- 5 d) el compuesto es un compuesto de fórmula (IVa)



(IVa)

y el radionúclido diagnósticamente activo y el radionúclido terapéuticamente activo están quelados por el agente quelante de fórmula (IVa); preferiblemente el radionúclido diagnósticamente activo y el radionúclido terapéuticamente activo se seleccionan del grupo que comprende ^{111}In , ^{177}Lu , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{64}Cu e ^{90}Y ;

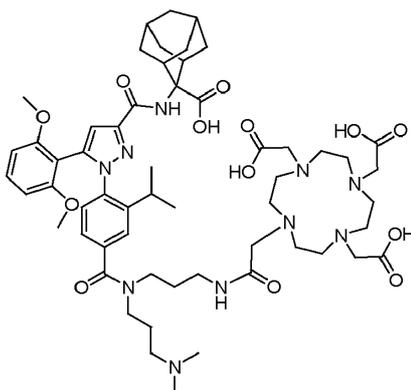
- 10 e) el compuesto es un compuesto de fórmula (IVb)



(IVb)

y el radionúclido diagnósticamente activo y el radionúclido terapéuticamente activo están quelados por el agente quelante de fórmula (IVb); preferiblemente el radionúclido diagnósticamente activo y el radionúclido terapéuticamente activo se seleccionan del grupo que comprende ^{111}In , ^{177}Lu , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{64}Cu e ^{90}Y ;

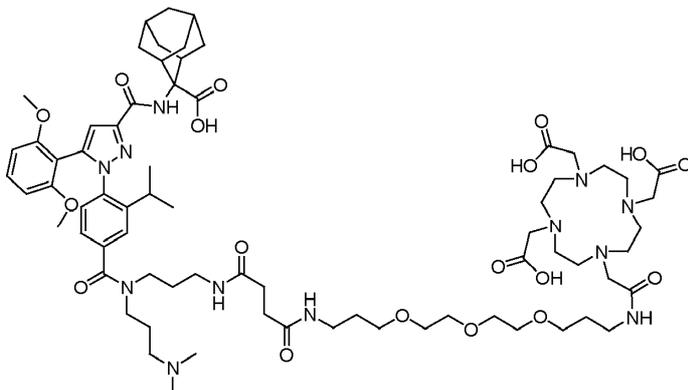
- 15 f) el compuesto es un compuesto de fórmula (Va)



(Va)

5 y el radionúclido diagnósticamente activo y el radionúclido terapéuticamente activo están quelados por el agente quelante de fórmula (Va); preferiblemente el radionúclido diagnósticamente activo y el radionúclido terapéuticamente activo se seleccionan del grupo que comprende ^{111}In , ^{177}Lu , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{64}Cu e ^{90}Y ;

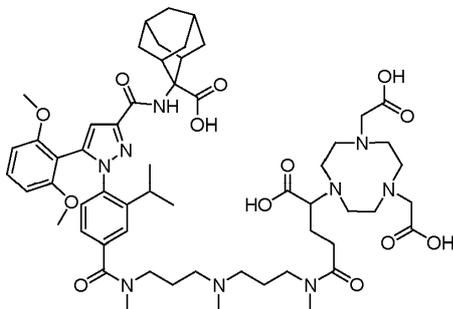
g) el compuesto es un compuesto de fórmula (Vb)



(Vb)

10 y el radionúclido diagnósticamente activo y el radionúclido terapéuticamente activo están quelados por el agente quelante de fórmula (Vb); preferiblemente el radionúclido diagnósticamente activo y el radionúclido terapéuticamente activo se seleccionan del grupo que comprende ^{111}In , ^{177}Lu , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{64}Cu e ^{90}Y ;

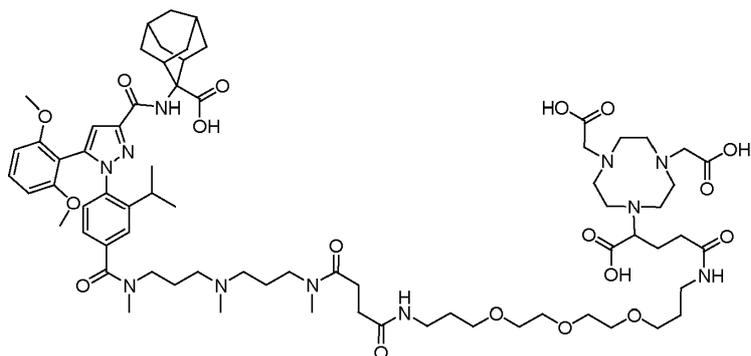
h) el compuesto es un compuesto de fórmula (IIIId)



(IIIId)

15 y el radionúclido diagnósticamente activo y el radionúclido terapéuticamente activo están quelados por el agente quelante de fórmula (IIIId); preferiblemente el radionúclido diagnósticamente activo y el radionúclido terapéuticamente activo se seleccionan del grupo que comprende ^{67}Ga y ^{68}Ga ;

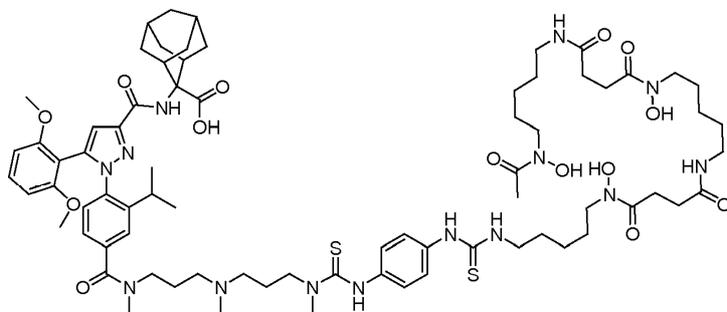
i) el compuesto es un compuesto de fórmula (IIIe)



(IIIe)

y el radionúclido diagnósticamente activo está quelado por el agente quelante de fórmula (IIIe); preferiblemente el radionúclido diagnósticamente activo se selecciona del grupo que comprende ^{67}Ga y ^{68}Ga ;

j) el compuesto es un compuesto de fórmula (IIIf)

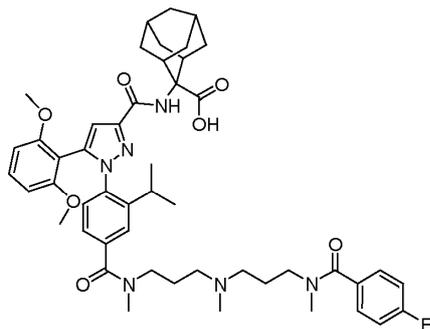


(IIIf)

5

y el radionúclido diagnósticamente activo está quelado por el agente quelante de fórmula (IIIf); preferiblemente el radionúclido diagnósticamente activo es ^{89}Zr ;

k) el compuesto es un compuesto de fórmula (IIIg)



(IIIg)

10 y el radionúclido diagnósticamente activo es ^{18}F , en donde dicho ^{18}F está reemplazando el átomo de F en el resto de ácido fluorobenzoico del compuesto de fórmula (IIIg).

29. El compuesto para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9 y 12 a 20 y 28, en donde la enfermedad es una enfermedad que implica al receptor de neurotensina, preferiblemente la enfermedad es una enfermedad que implica al receptor 1 de neurotensina, y más preferiblemente la enfermedad se selecciona del grupo que comprende tumores y neoplasias hematológicas.

15

30. Una composición, preferiblemente una composición farmacéutica, en donde la composición comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 6 a 11 y 13 a 28 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

31. Un kit que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 6 a 11 y 13 a 28,

uno o más excipientes opcionales y opcionalmente uno o más dispositivos, con lo que el/los dispositivos se seleccionan del grupo que comprende un dispositivo de marcaje, un dispositivo de purificación, un dispositivo de manipulación, un dispositivo de radioprotección, un dispositivo analítico o un dispositivo de administración.

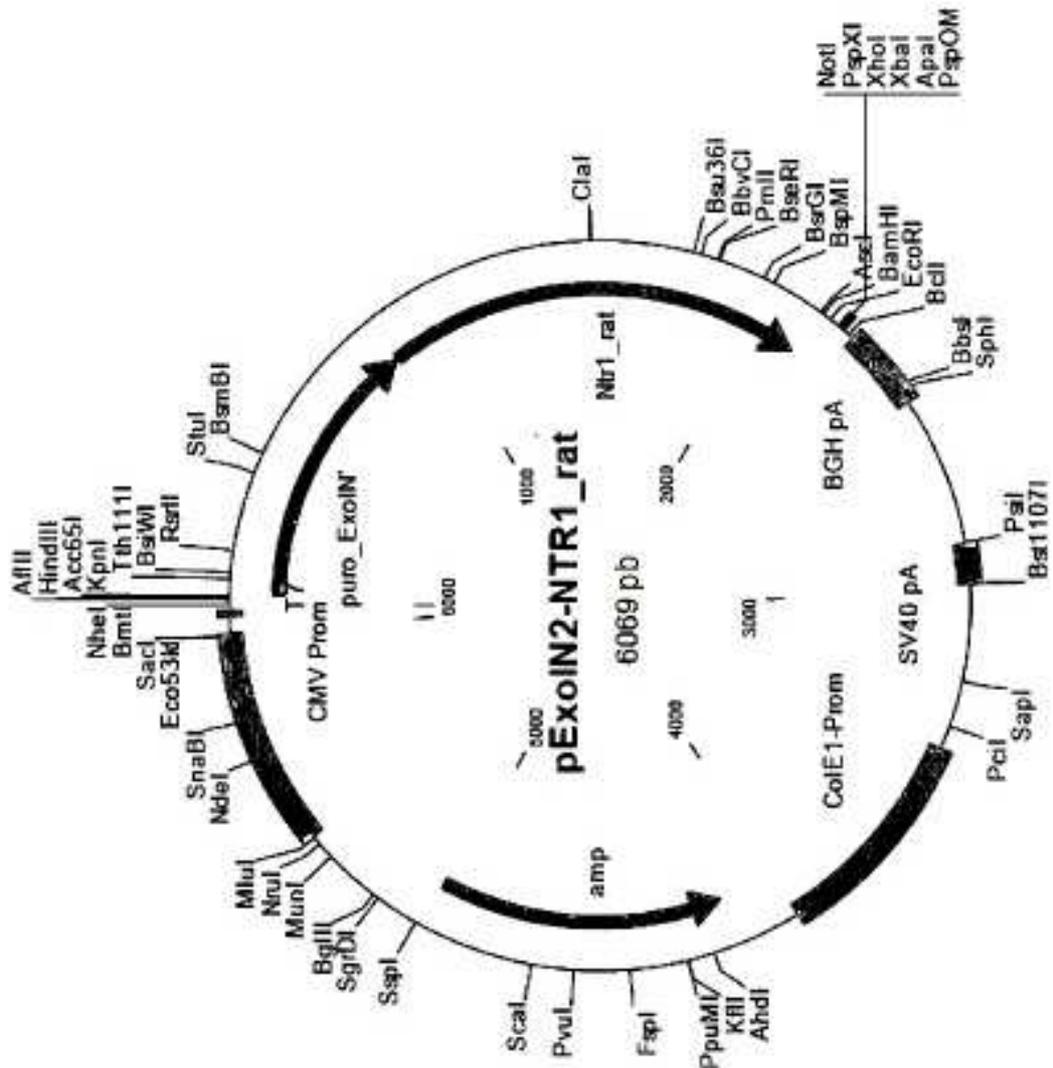


Fig. 1

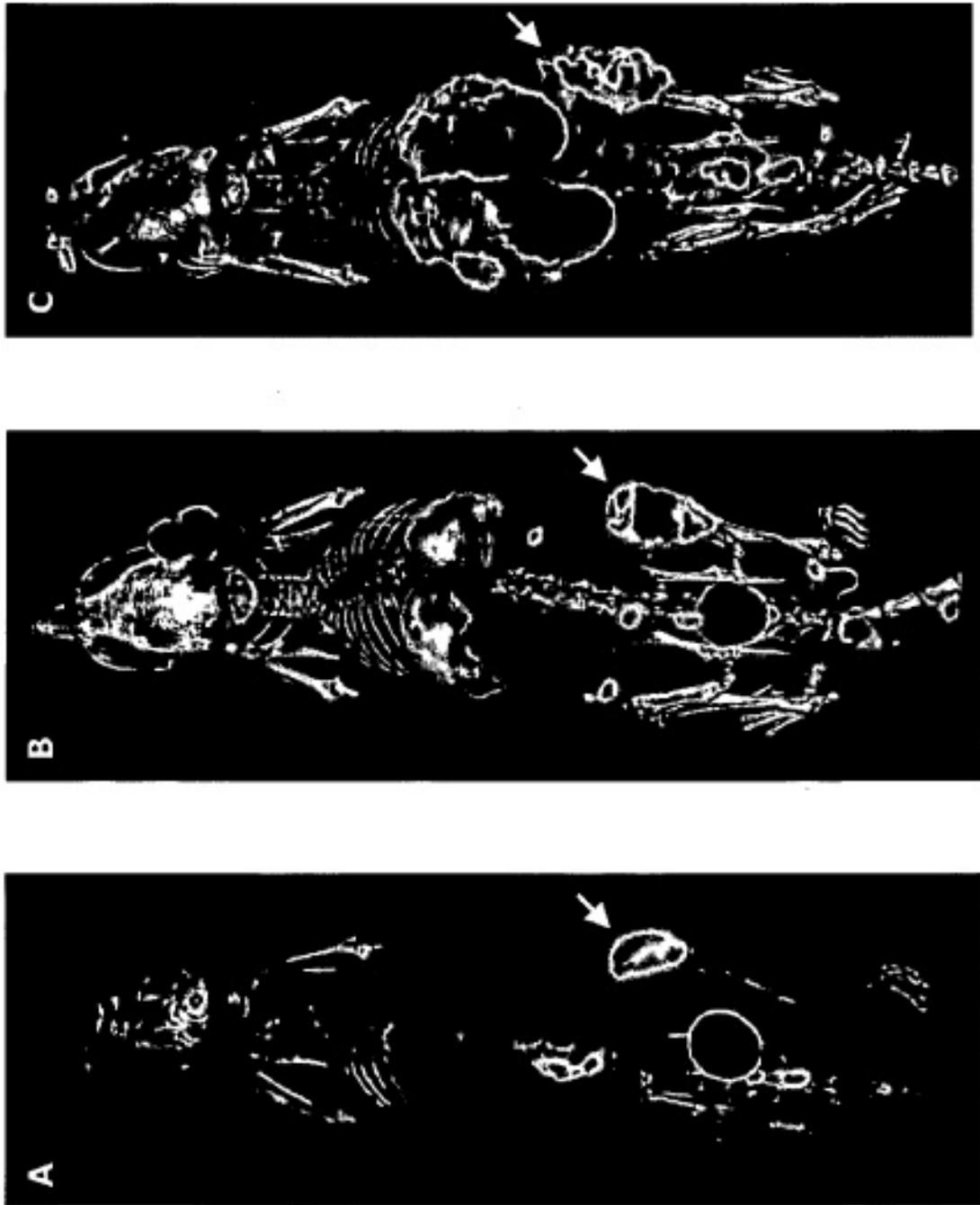


Fig. 2

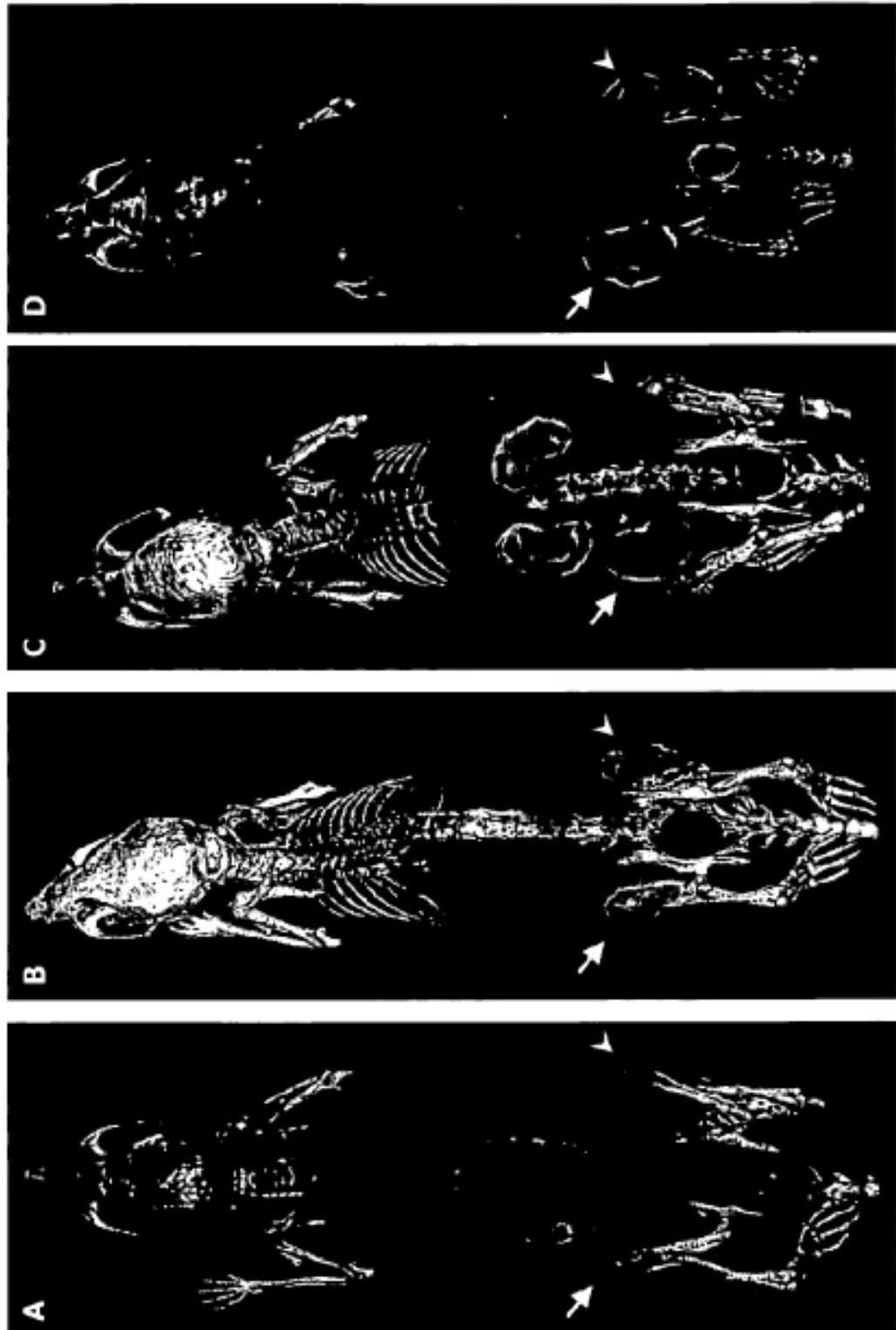


Fig. 3

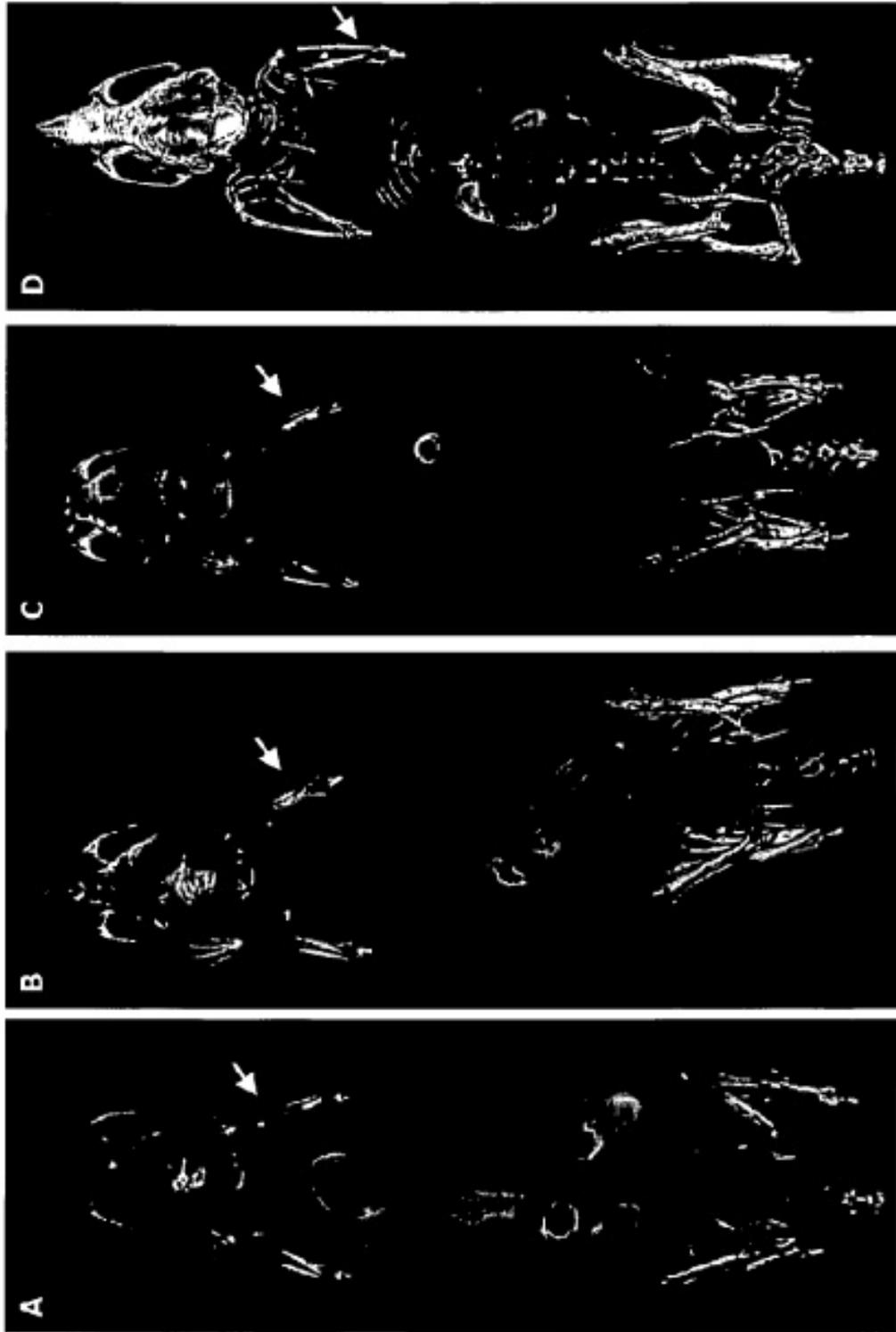
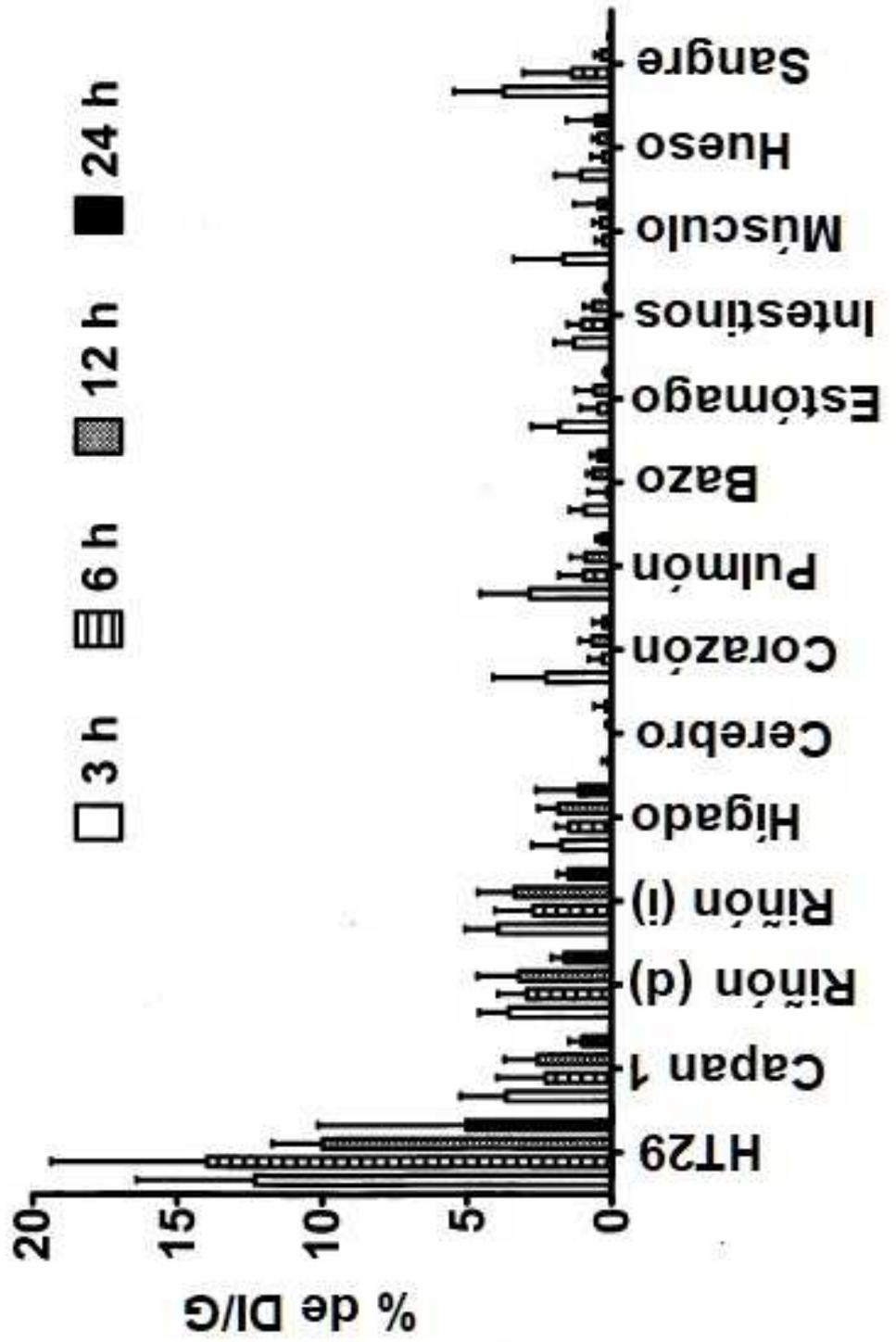


Fig. 4

Fig. 5



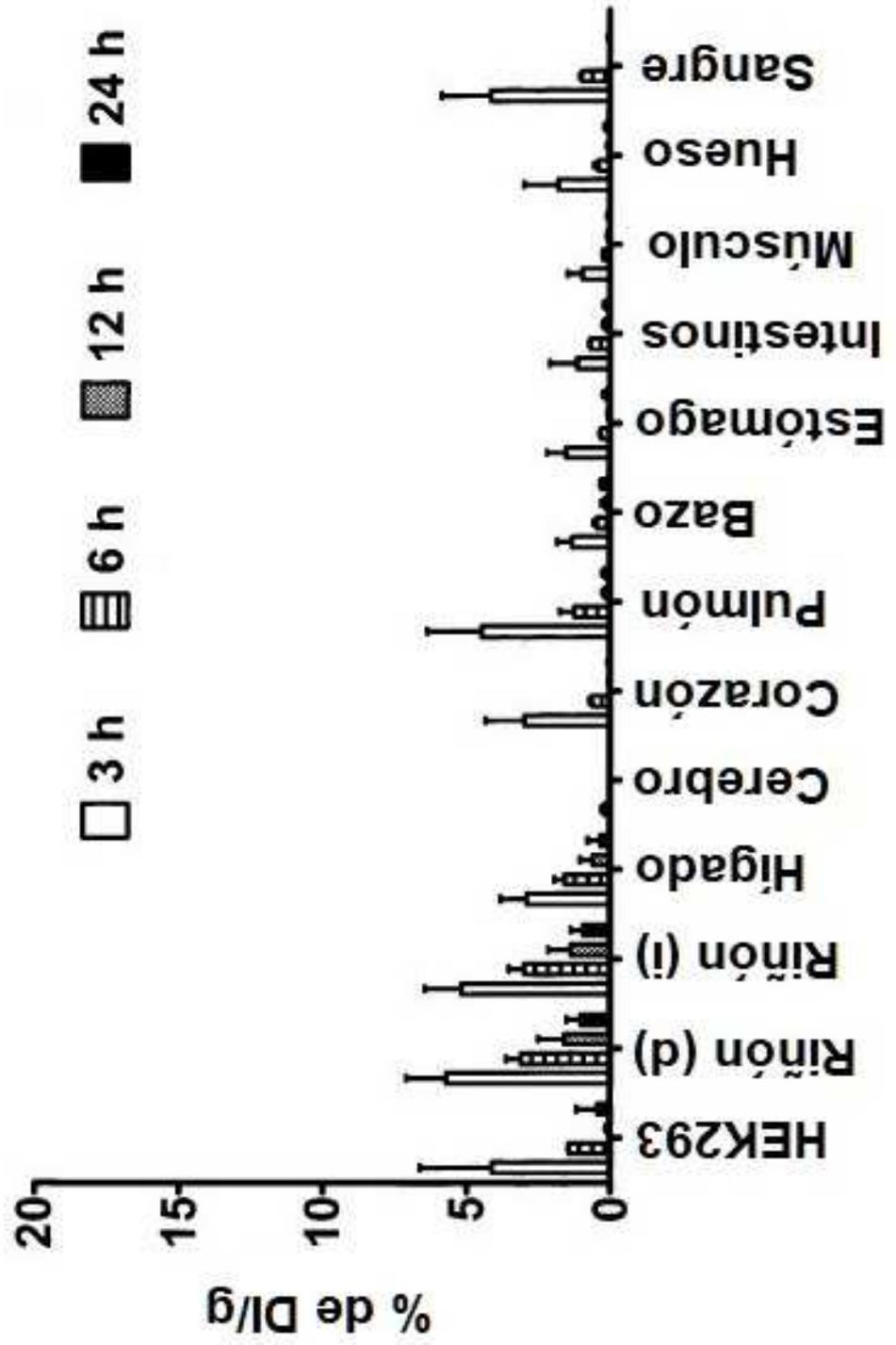


Fig. 6

Fig. 8

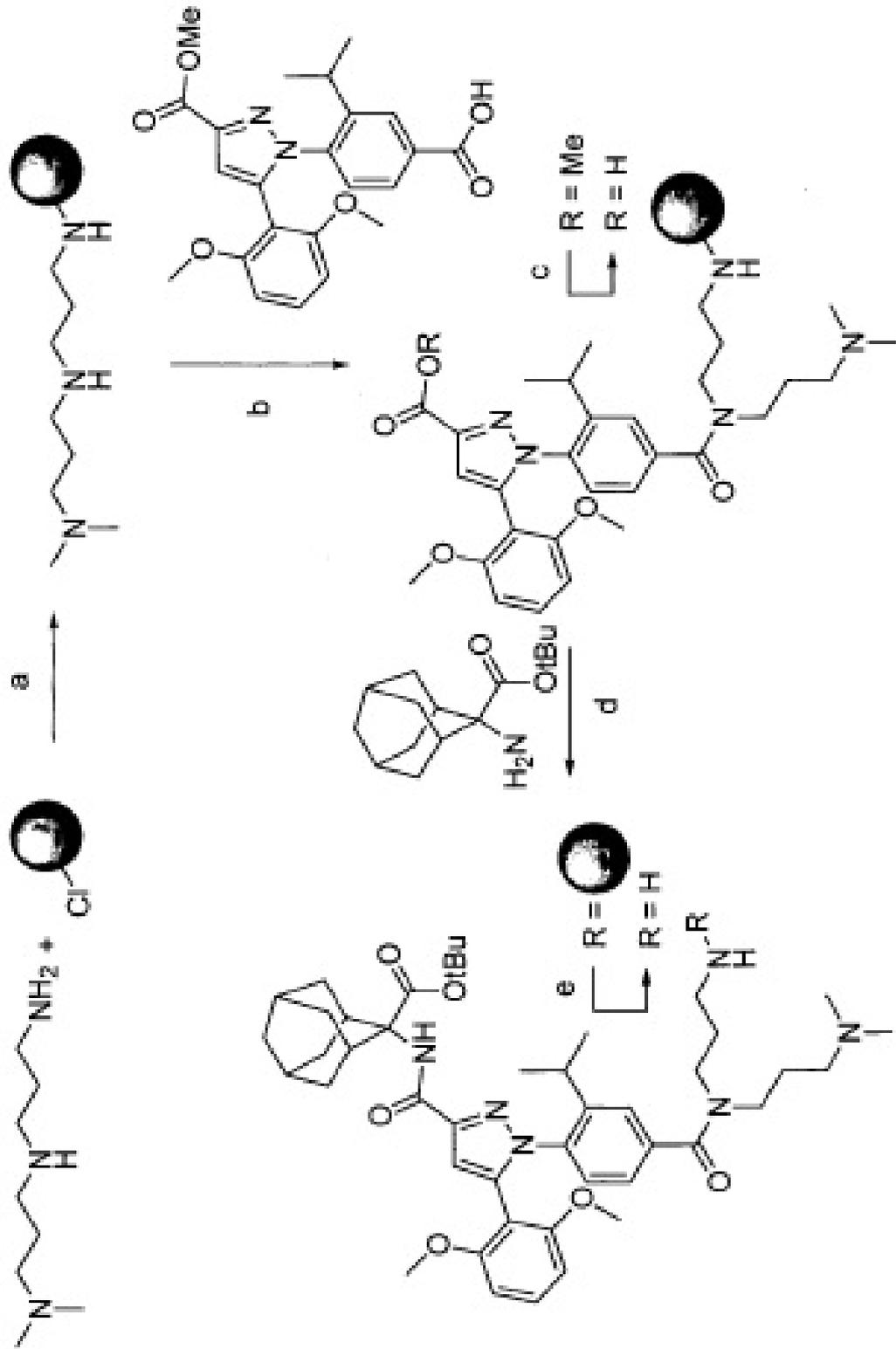


Fig. 9

