

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 977 715**

51 Int. Cl.:

**C07D 295/145** (2006.01)

**C07B 59/00** (2006.01)

**A61K 51/04** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.10.2014** **E 22178736 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.01.2024** **EP 4095130**

54 Título: **Inhibidores marcados de antígeno prostático específico de membrana (psma), su uso como agentes formadores de imágenes y agentes farmacéuticos para el tratamiento de cáncer de próstata**

30 Prioridad:

**18.10.2013 EP 13004991**  
**03.07.2014 EP 14175612**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**29.08.2024**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)**  
**Lichtstrasse 35**  
**4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**EDER, MATTHIAS;**  
**KOPKA, KLAUS;**  
**SCHÄFER, MARTIN;**  
**BAUDER-WÜST, ULRIKE;**  
**HABERKORN, UWE;**  
**BENESOVA, MARTINA;**  
**MIER, WALTER;**  
**KLIEM, HANS-CHRISTIAN;**  
**KRATOCHWIL, CLEMENS y**  
**EISENHUT, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 977 715 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Inhibidores marcados de antígeno prostático específico de membrana (psma), su uso como agentes formadores de imágenes y agentes farmacéuticos para el tratamiento de cáncer de próstata

Campo de la invención

La presente invención se refiere, en general, al campo de los radiofármacos y a su uso en medicina nuclear como trazadores, agentes formadores de imágenes y para el tratamiento de diversos estados patológicos de cáncer de próstata.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El cáncer de próstata (PCa) es el principal cáncer en los EE. UU. y en la población europea. Al menos 1-2 millones de hombres en el hemisferio occidental padecen cáncer de próstata y se estima que la enfermedad afectará a uno de cada seis hombres con una edad entre 55 y 85. Se producen más de 300 000 nuevos casos de cáncer de próstata diagnosticados cada año en los EE. UU. La mortalidad de la enfermedad sólo es superada por el cáncer de pulmón. Actualmente los métodos anatómicos tales como la tomografía computarizada (TAC), formación de imágenes por resonancia magnética (RM) y ultrasonidos, predominan para la formación de imágenes clínica de cáncer de próstata. Se estima que actualmente se destinan 2 billones de dólares en todo el mundo en cirugía, radiación, terapia con medicamentos y tratamientos mínimamente invasivos. Sin embargo, no existe actualmente ninguna terapia eficaz para el cáncer de próstata en recidiva, metastásico e independiente de andrógenos.

Actualmente se están estudiando clínicamente diversos agentes formadores de imágenes de PCa de bajo peso molecular experimentales, incluidos análogos de colina radiomarcados [<sup>18</sup>F]fluorodihidrotestosterona ([<sup>18</sup>F]FDHT), ácido anti-1-amino-3-[<sup>18</sup>F]fluorociclobutil-1-carboxílico (anti[<sup>18</sup>F]F-FACBC, [<sup>11</sup>C]acetato y 1-(2-desoxi-2-[<sup>18</sup>F]fluoro-L-arabinofuranosil)-5-metiluracilo (-[<sup>18</sup>F]FMAU) (Scher, B.; *et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging* **2007**, 34, 45-53; Rinnab, L.; *et al. BJU Int* **2007**, 100, 786-793; Reske, S.N.; *et al. J Nucl Med* **2006**, 47, 1249-1254; Zophel, K.; Kotzerke, J. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **2004**, 31, 756-759; Veas, H.; *et al. BJU Int* **2007**, 99, 1415-1420; Larson, S.M.; *et al. J Nucl Med* **2004**, 45, 366-373; Schuster, D.M.; *et al. J Nucl Med* **2007**, 48, 56-63; Tehrani, O.S.; *et al. J Nucl Med* **2007**, 48, 1436-1441). Cada uno opera mediante un mecanismo diferente y tiene determinadas ventajas, p. ej., una baja excreción urinaria de [<sup>11</sup>C]colina, y desventajas tales como la corta semivida física de los radionúclidos emisores de positrones.

Es bien sabido que los tumores pueden expresar proteínas únicas asociadas con su fenotipo maligno, o pueden sobreexpresar proteínas constituyentes normales en mayor número que las células normales. La expresión de proteínas distintas en la superficie de células tumorales ofrece la oportunidad de diagnosticar y caracterizar la enfermedad mediante el sondeo de la identidad fenotípica y la composición bioquímica y la actividad del tumor. Las moléculas radiactivas que se unen selectivamente a las proteínas de la superficie celular específicas del tumor proporcionan una ruta atractiva para la formación de imágenes y el tratamiento de tumores en condiciones no invasivas. Una nueva serie prometedora de agentes formadores de imágenes de bajo peso molecular tiene como diana el antígeno prostático específico de membrana (PSMA, por sus siglas en inglés) (Mease R.C. *et al. Clin Cancer Res.* **2008**, 14, 3036-3043; Foss, C.A.; *et al. Clin Cancer Res* **2005**, 11, 4022-4028; Pomper, M.G.; *et al. Mol Imaging* **2002**, 1, 96-101; Zhou, J.; *et al. Nat Rev Drug Discov* **2005**, 4, 1015-1026; documento WO 2013/022797).

PSMA es una glucoproteína transmembrana de tipo II, de 750 aminoácidos, que tiene una expresión abundante y restringida en la superficie de PCa, en particular, en la enfermedad independiente de andrógenos, avanzada y metastásica (Schulke, N.; *et al. Proc Natl Acad Sci U S A* **2003**, 100, 12590-12595). Esto último es importante, ya que casi todos los PCa se convierten en independientes de andrógenos con el tiempo. PSMA posee los criterios de una diana prometedora para la terapia, es decir, una expresión abundante y restringida (a la próstata) en todas las etapas de la enfermedad, la presentación en la superficie celular pero sin diseminación en la circulación y la asociación con la actividad enzimática o de señalización (Schulke, N.; *et al. Proc Natl Acad Sci U S A* **2003**, 100, 12590-12595). El gen de PSMA está ubicado en el brazo corto del cromosoma 11 y funciona tanto como una folato hidrolasa como en calidad de una neuropéptidasa. Tiene función de neuropéptidasa que es equivalente a glutamato-carboxipeptidasa II (GCP II), a la que se alude como el "PSMA del cerebro", y puede modular la transmisión glutamatérgica escindiendo N-acetilaspargilglutamato (NAAG) en N-acetilaspargato (NAA) y glutamato (Nan, F.; *et al. J Med Chem* **2000**, 43, 772-774). Existen hasta 10<sup>6</sup> moléculas de PSMA por cada célula cancerígena, lo que sugiere, además, que es una diana ideal para la formación de imágenes y la terapia con técnicas basadas en radionúclidos (Tasch, J.; *et al. Crit Rev Immunol* **2001**, 21, 249-261).

El radioinmunoconjugado del anticuerpo monoclonal (mAB) anti-PSMA 7E11, conocido como la exploración PROSTASCINT®, está actualmente siendo utilizado para diagnosticar la metástasis y la recidiva del cáncer de próstata. Sin embargo, este agente tiende a producir imágenes que son difíciles de interpretar (Lange, P.H. PROSTASCINT P.H. scan for staging prostate cancer. *Urology* **2001**, 57, 402-406; Haseman, M.K.; *et al. Cancer Biother Radiopharm* **2000**, 15, 131-140; Rosenthal, S.A.; *et al. Tech Urol* **2001**, 7, 27-37). Más recientemente, se han desarrollado anticuerpos monoclonales que se unen al dominio extracelular de PSMA y han sido radiomarcados y han demostrado que se acumulan en modelos de tumores de próstata positivos para PSMA en animales. Sin embargo, el diagnóstico y la detección de tumores utilizando anticuerpos monoclonales se han visto limitados por la baja permeabilidad del anticuerpo monoclonal en los tumores sólidos.

El direccionamiento a las células cancerígenas de los radiofármacos, ya sea con fines de formación de imágenes o terapéuticos, es un reto. Se conoce la utilidad de diversos radionúclidos para la radioformación de imágenes o la

radioterapia del cáncer, incluidos  $^{111}\text{In}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{123}\text{I}$  e  $^{131}\text{I}$ . Recientemente se ha demostrado que algunos compuestos que contienen un elemento de reconocimiento de glutamato-urea-glutamato (GUG) o de glutamato-urea-lisina (GUL) enlazado a un conjugado de radionúclido-ligando exhiben una alta afinidad para PSMA.

Se necesitan nuevos agentes que permitan una rápida visualización del cáncer de próstata y/o el direccionamiento para permitir la radioterapia presente.

Por lo tanto, el objeto de la presente invención es desarrollar ligandos que interactúen con PSMA y que porten radionúclidos adecuados que proporcionen una opción de direccionamiento prometedora y novedosa, para la detección, el tratamiento y la gestión de cáncer de próstata.

#### SUMARIO DE LA INVENCION

La solución de dicho objeto se consigue proporcionando las realizaciones caracterizadas en las reivindicaciones.

El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones. Cualesquiera referencias en la descripción a métodos de tratamiento se refieren a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

Los autores de la invención descubrieron nuevos compuestos que son radiofármacos útiles y su uso en medicina nuclear como trazadores, agentes formadores de imágenes y para el tratamiento de diversos estados patológicos de cáncer de próstata.

Los nuevos agentes formadores de imágenes con modificaciones estructurales en la región conectora han mejorado las propiedades de direccionamiento al tumor y farmacocinéticas. El farmacóforo presenta tres grupos carboxílicos capaces de interactuar con las respectivas cadenas laterales de PSMA y un oxígeno como parte de la formación de complejos de zinc en el centro activo. Además de estas interacciones obligatorias, los autores de la invención fueron capaces de optimizar las interacciones lipófilas en la región conectora.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

##### Figura 1: Formación de imágenes por PET de MB17

Imágenes microPET frontales de cuerpo entero de ratones macho atímicos inmunológicamente deficientes que portan xenoinjertos de tumores LNCaP. La eficacia de direccionamiento a tumores y las propiedades farmacocinéticas de  $^{68}\text{Ga}$ MB17 fueron evaluadas mediante exploraciones microPET dinámicas. Se inyectaron aproximadamente 15 MBq/ratón. El gráfico A muestra las respectivas curvas de tiempo-actividad de riñón y vejiga y el gráfico B las respectivas curvas de tiempo-actividad de corazón, músculo y tumor. Los valores se expresan como SUV (siglas en inglés de valores de absorción estandarizados) medios.

##### Figura 2: Distribución en órganos 1 h después de la inyección

Distribución en órganos una hora después de la inyección de 0,06 nmol del inhibidor MB17 de PSMA marcado con  $^{68}\text{Ga}$ . El bloqueo de PSMA mediante la coadministración de 2 mg/kg de peso corporal de 2-PMPA indica la absorción específica para PSMA en el tumor y los riñones. Los datos se expresan como la media de % ID/g de tejido  $\pm$  DE (n = 3).

##### Figura 3: Formación de imágenes por PET de MB4

Imágenes microPET frontales de cuerpo entero de ratones macho atímicos inmunológicamente deficientes que portan xenoinjertos de tumores LNCaP. La eficacia de direccionamiento a tumores y las propiedades farmacocinéticas de  $^{68}\text{Ga}$ MB4 fueron evaluadas mediante exploraciones microPET dinámicas. Se inyectaron aproximadamente 15 MBq/ratón. El gráfico A muestra las respectivas curvas de tiempo-actividad de riñón y vejiga y el gráfico B las respectivas curvas de tiempo-actividad de corazón, músculo y tumor. Los valores se expresan como SUV (valores de absorción estandarizados) medios.

##### Figura 4: Distribución en órganos expresada como % ID/g de tejido $\pm$ DE (n = 5) 24 h después de la inyección de 0,06 nmol del MB17 marcado con $^{177}\text{Lu}$

La distribución en órganos con  $^{177}\text{Lu}$  muestra que la elevada absorción renal inicial se había perdido casi por completo ( $2,13 \pm 1,36$  % ID/g) después de 24 horas, mientras que la absorción tumoral se mantiene alta e incluso aumenta ( $10,58 \pm 4,50$  % ID/g). Otros órganos tales como el hígado ( $0,08 \pm 0,03$  % ID/g), el pulmón ( $0,11 \pm 0,13$  % ID/g) y el bazo ( $0,13 \pm 0,05$  % ID/g) mostraron una absorción muy baja. La farmacocinética favorable condujo a relaciones extremadamente altas tumor-respecto a-fondo (Tumor/Sangre: 1058; Tumor/Músculo: 529) después de 24 horas.

##### Figura 5: Formación de imágenes por PET de MB2

Imágenes microPET frontales de cuerpo entero de un ratón macho atímico inmunológicamente deficiente que porta xenoinjertos de tumores LNCaP. La eficacia de direccionamiento a tumores y las propiedades farmacocinéticas de  $^{68}\text{Ga}$ MB2 fueron evaluadas mediante exploraciones microPET dinámicas. Se inyectaron aproximadamente 15 MBq/ratón.

##### Figura 6: Formación de imágenes por PET de MB3

Imágenes microPET frontales de cuerpo entero de un ratón macho atímico inmunológicamente deficiente que porta xenoinjertos de tumores LNCaP. La eficacia de direccionamiento a tumores y las propiedades farmacocinéticas de  $^{68}\text{Ga}$ MB3 fueron evaluadas mediante exploraciones microPET dinámicas. Se inyectaron aproximadamente 15 MBq/ratón.

##### Figura 7: Formación de imágenes por PET de MB10

Imágenes microPET frontales de cuerpo entero de un ratón macho atímico inmunológicamente deficiente que porta xenoinjertos de tumores LNCaP. La eficacia de direccionamiento a tumores y las propiedades farmacocinéticas de  $^{68}\text{Ga}$ MB10 fueron evaluadas mediante exploraciones microPET dinámicas. Se inyectaron aproximadamente 15 MBq/ratón.

##### Figura 8: Formación de imágenes por PET de MB17D

Imágenes microPET frontales de cuerpo entero de un ratón macho atímico inmunológicamente deficiente que porta

xenoinjertos de tumores LNCaP. La eficacia de direccionamiento a tumores y las propiedades farmacocinéticas de [ $^{68}\text{Ga}$ ]MB17D fueron evaluadas mediante exploraciones microPET dinámicas. Se inyectaron aproximadamente 15 MBq/ratón.

MB17D: estereoisómero de MB17(L); síntesis basada en Fmoc-3(2-naftil)-D-alanina

5 Figura 9: Formación de imágenes por PET de MB22

Imágenes microPET frontales de cuerpo entero de un ratón macho atímico inmunológicamente deficiente que porta xenoinjertos de tumores LNCaP. La eficacia de direccionamiento a tumores y las propiedades farmacocinéticas de [ $^{68}\text{Ga}$ ]MB22 fueron evaluadas mediante exploraciones microPET dinámicas. Se inyectaron aproximadamente 15 MBq/ratón.

10 Figura 10: Formación de imágenes por PET de MB24

Imágenes microPET frontales de cuerpo entero de un ratón macho atímico inmunológicamente deficiente que porta xenoinjertos de tumores LNCaP. La eficacia de direccionamiento a tumores y las propiedades farmacocinéticas de [ $^{68}\text{Ga}$ ]MB24 fueron evaluadas mediante exploraciones microPET dinámicas. Se inyectaron aproximadamente 15 MBq/ratón.

15 Figura 11: Formación de imágenes por PET de MB25

Imágenes microPET frontales de cuerpo entero de un ratón macho atímico inmunológicamente deficiente que porta xenoinjertos de tumores LNCaP. La eficacia de direccionamiento a tumores y las propiedades farmacocinéticas de [ $^{68}\text{Ga}$ ]MB25 fueron evaluadas mediante exploraciones microPET dinámicas. Se inyectaron aproximadamente 15 MBq/ratón.

20 Figura 12: Formación de imágenes por PET de MB31

Imágenes microPET frontales de cuerpo entero de un ratón macho atímico inmunológicamente deficiente que porta xenoinjertos de tumores LNCaP. La eficacia de direccionamiento a tumores y las propiedades farmacocinéticas de [ $^{68}\text{Ga}$ ]MB31 fueron evaluadas mediante exploraciones microPET dinámicas. Se inyectaron aproximadamente 15 MBq/ratón.

25 Figura 13: Formación de imágenes por PET de MB33

Imágenes microPET frontales de cuerpo entero de un ratón macho atímico inmunológicamente deficiente que porta xenoinjertos de tumores LNCaP. La eficacia de direccionamiento a tumores y las propiedades farmacocinéticas de [ $^{68}\text{Ga}$ ]MB33 fueron evaluadas mediante exploraciones microPET dinámicas. Se inyectaron aproximadamente 15 MBq/ratón.

30 Figura 14: Formación de imágenes por PET de MB35

Imágenes microPET frontales de cuerpo entero de un ratón macho atímico inmunológicamente deficiente que porta xenoinjertos de tumores LNCaP. La eficacia de direccionamiento a tumores y las propiedades farmacocinéticas de [ $^{68}\text{Ga}$ ]MB35 fueron evaluadas mediante exploraciones microPET dinámicas. Se inyectaron aproximadamente 15 MBq/ratón.

35 Figura 15: Exploración PET de un ratón al que se inyectó  $^{68}\text{Ga}$ -CHX-DTPA.

A la izquierda la vista inferior, en el centro la vista dorsal y a la derecha la vista lateral. Las imágenes cubren los intervalos de tiempo de 20-40 min (arriba), 40-60 min (centro) y 120-140 min (parte inferior).

Fig. 16: MB-17 frente a MB-17D

Imágenes microPET frontales de cuerpo entero de un ratón macho atímico inmunológicamente deficiente que porta xenoinjertos de tumores LNCaP. La eficacia de direccionamiento a tumores y las propiedades farmacocinéticas de los estereoisómeros MB-17 y MB-17 D se compararon directamente a las 2 horas después de la inyección.

Fig. 17: Formación de imágenes por PET/CT humano de MB17 marcado con  $^{68}\text{Ga}$

(a) La primera experiencia clínica con PET/CT de MB17 marcado con  $^{68}\text{Ga}$  demuestra la detección de pequeñas metástasis en los ganglios linfáticos 1 h después de la inyección, debido principalmente a una elevada absorción de radiotrazador. Las flechas en rojo apuntan a una lesión representativa con un SUV<sub>máx</sub> de 36,5 y una relación de tumor-respecto a-fondo de 52,1 una hora después de la inyección. MIP = proyección de intensidad máxima de la PET 1 h después de la inyección.

(b) La ventaja significativa de PET/CT de MB17 marcado con  $^{68}\text{Ga}$  es la detección sensible de lesiones, incluso a una baja concentración de PSA.

50 Fig. 18: Formación de imágenes por PET de pacientes con múltiples metástasis de cáncer de próstata.

(a) La primera exploración demuestra una formación inicial de imágenes PET del paciente con múltiples metástasis de cáncer de próstata con un índice de PSA en la sangre de 14. Dos meses más tarde se aplicaron 3,3 GBq de MB17 marcado con  $^{177}\text{Lu}$ . En este instante, la cantidad de PSA en la sangre alcanzó un valor de 38. Después del primer ciclo, el nivel de PSA disminuyó a 8. Tres meses después del primer ciclo se aplicaron otros 4 GBq de MB17 marcado con  $^{177}\text{Lu}$ . La exploración por PET de control se realizó un mes después del segundo ciclo. El tratamiento ha demostrado un impacto significativo en las lesiones tumorales y el valor de PSA y dio como resultado una reducción del dolor óseo.

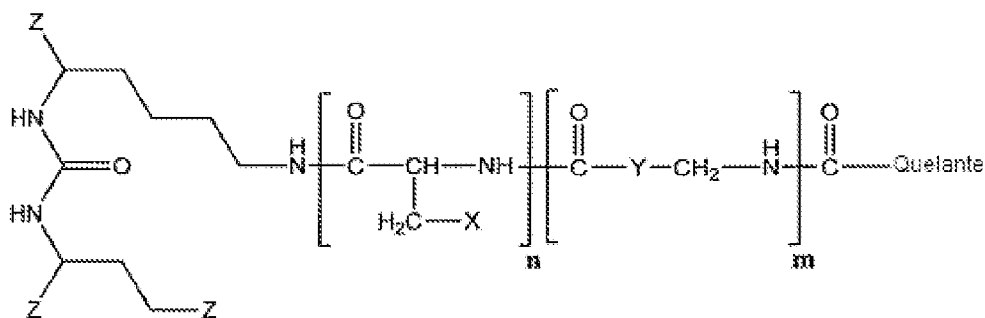
(b) El gráfico demuestra el impacto significativo sobre el valor de PSA que disminuyó después de la primera aplicación de la dosis terapéutica de MB17 marcado con  $^{177}\text{Lu}$ .

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

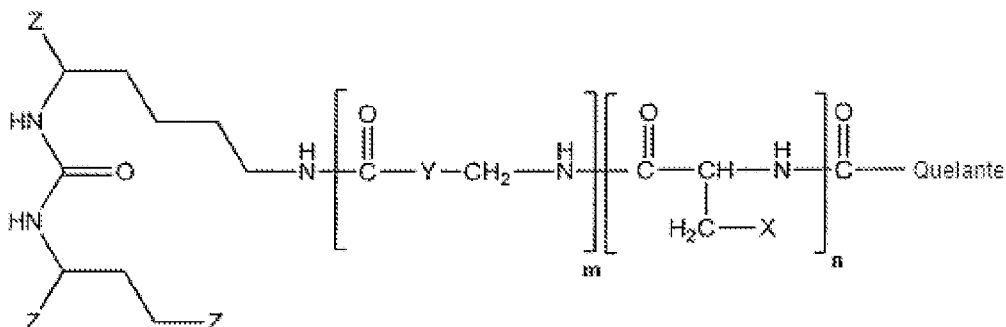
60 La presente invención se refiere a radiofármacos y a su uso en medicina nuclear como trazadores, agentes formadores de imágenes y para el tratamiento de diversos estados patológicos del cáncer de próstata.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a compuestos que están representados por las Fórmulas generales (Ia) o (Ib):

Fórmula (Ia)



Fórmula (Ib)



5 con:

n:	0,1
m:	1,2,3,4
Z:	-CO <sub>2</sub> H, -SO <sub>2</sub> H, -SO <sub>3</sub> H, -SO <sub>4</sub> H, -PO <sub>2</sub> H, -PO <sub>3</sub> H, -PO <sub>4</sub> H <sub>2</sub>
X:	Naftilo, Fenilo, Bifenilo, Indolilo (=2,3-benzopirrolilo), Benzotiazolilo
Y:	Arilo, Alquilarilo, Ciclopentilo, Ciclohexilo, Cicloheptilo
Quelante:	Ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano- <i>N,N',N'',N'''</i> -tetraacético (= DOTA), Ácido <i>N,N'</i> -bis[2-hidroxi-5-(carboxietil)bencil]etilendiamina- <i>N,N'</i> -diacético (= HBED-CC), Ácido 1,4,7-triazaciclononano-1,4,7-triacético (= NOTA), Ácido 2-(4,7-bis(carboximetil)-1,4,7-triazonan-1-il)pentanodioico (NODAGA), Ácido 2-(4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)pentanodioico (DOTAGA), Ácido 1,4,7-triazaciclononano-fosfínico (TRAP), 1,4,7-triazaciclononano-1-[ácido metil(2-carboxietil)fosfínico]-4,7-bis[ácido metil(2-hidroxi-5-(carboxietil)bencil)fosfínico] (NOPO), Ácido 3,6,9,15-tetraazabicyclo[9.3.1.]pentadeca-1(15),11,13-trieno-3,6,9-triacético (= PCTA), Ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA)

Si no se indica lo contrario, en la presente invención el residuo "alquilo" (preferiblemente: de C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub>) puede ser lineal o ramificado, no sustituido o sustituido. Los residuos alquilo preferidos son metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *tert*-butilo, *n*-pentanilo, *n*-hexanilo. Lo mismo se aplica también a los compuestos cicloalquilo correspondientes que tienen preferiblemente de 3 a 10 átomos de carbono.

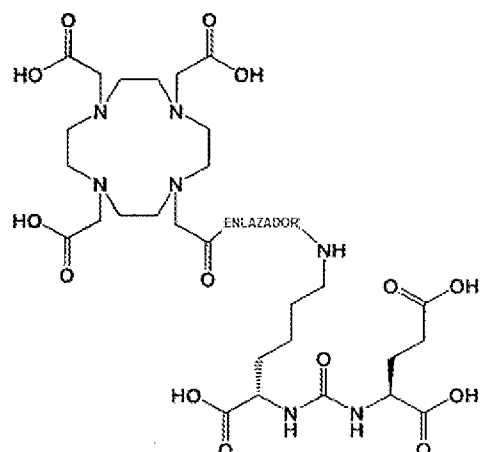
"Arilo" se refiere a un sistema anular monocíclico o policíclico aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, preferiblemente de 6 a 10 átomos de carbono. El grupo arilo puede estar sustituido, en caso apropiado, con uno o varios sustituyentes en el anillo tales como grupos alquilo. Los grupos arilo preferidos son fenilo, bencilo o naftilo.

Aunque se prefiere que el grupo Z sea -CO<sub>2</sub>H, este puede ser fácilmente reemplazado por reemplazos biostéricos tales como -SO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>4</sub>H, -PO<sub>2</sub>H, -PO<sub>3</sub>H, -PO<sub>4</sub>H<sub>2</sub>, véase, p. ej., "The Practice of Medicinal Chemistry" (Academic Press Nueva York, 1996), página 203.

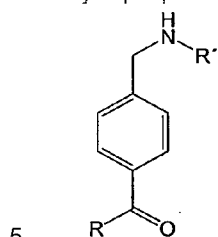
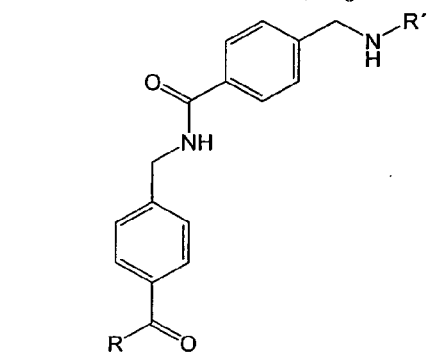
En el sentido de la invención, todos los residuos se consideran combinables, a menos que se indique lo contrario en la definición de los residuos. Se considera que quedan descritos todos los subgrupos concebibles de estos.

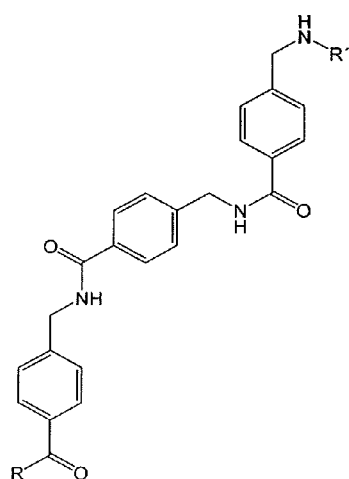
En una realización preferida, el motivo que se une específicamente a membranas celulares de las células neoplásicas es un motivo de unión específica a las membranas celulares de células cancerosas, preferiblemente en donde dicho motivo comprende un antígeno de membrana específico para la próstata (PSMA), en particular en donde dicho PSMA comprende un motivo de glutamato-urea-lisina de acuerdo con la fórmula siguiente en el Esquema 1.

Por lo tanto, moléculas preferidas de la presente invención consisten en tres componentes principales (Esquema 1): el motivo de unión hidrófilo de PSMA (Glu-urea-Lys; = Glu-NH-CO-NH-Lys), un conector variable y el quelante que es preferiblemente DOTA.

**Esquema 1:** Estructura de compuestos preferidos de la presente invención

A continuación, se muestran los distintos conectores preferidos, en donde R = Glu-urea-Lys y R' = DOTA (como un ejemplo preferido para el quelante), tal como se ha mostrado anteriormente.

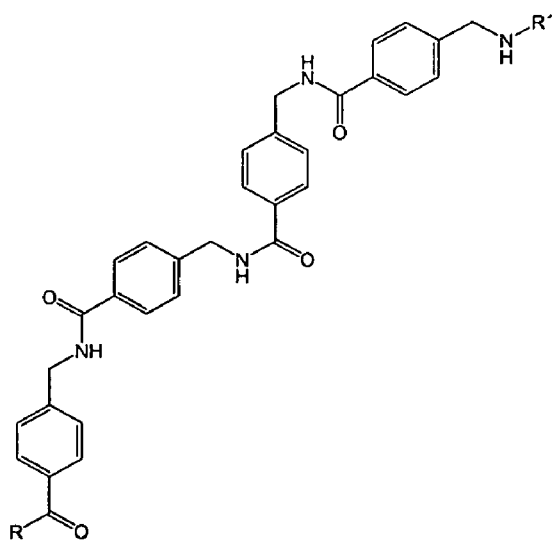
**Conector MB2**Fórmula química:  $C_{36}H_{54}N_8O_{15}$ Peso molecular: **838,88** g/mol**Conector MB3**Fórmula química:  $C_{44}H_{61}N_9O_{16}$ Peso molecular: **972,03** g/mol



**Conector MB4**

Fórmula química:  $C_{52}H_{68}N_{10}O_{17}$

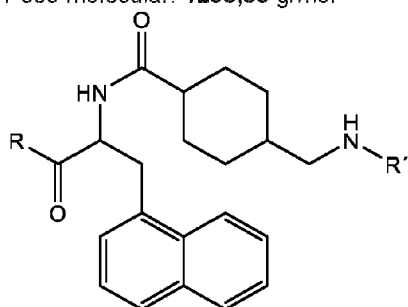
Peso molecular: **1105,18** g/mol



**Conector MB10**

Fórmula química:  $C_{65}H_{70}N_{11}O_8$

Peso molecular: **1238,33** g/mol

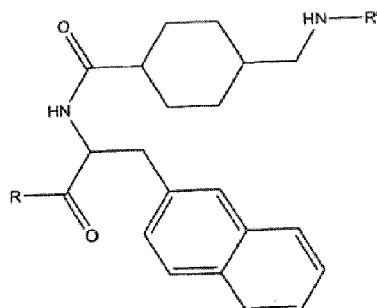


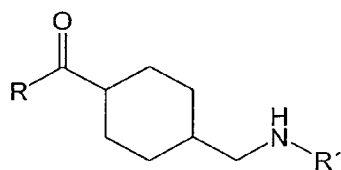
o

**Conector MB17**

Fórmula química:  $C_{49}H_{71}N_9O_{16}$

Peso molecular: **1042,16** g/mol



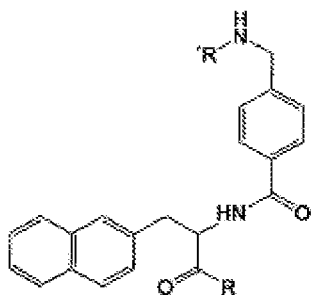


**Conector MB22**

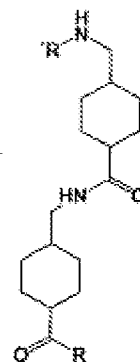
Fórmula química:  $C_{36}H_{60}N_8O_{15}$

Peso molecular: **844,92** g/mol

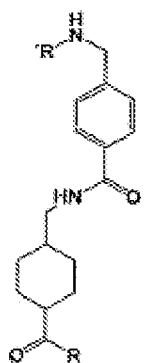
**MB24**



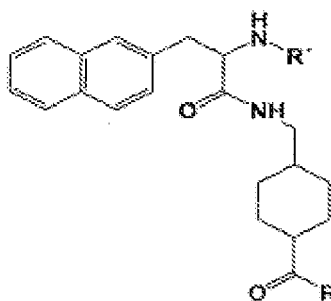
**MB31**



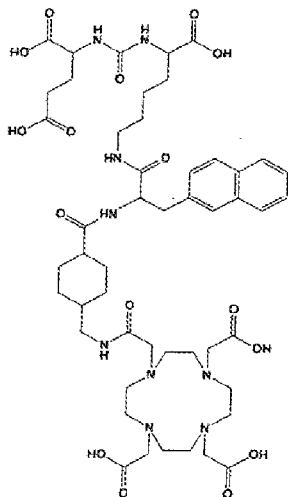
**MB33**



**MB35**

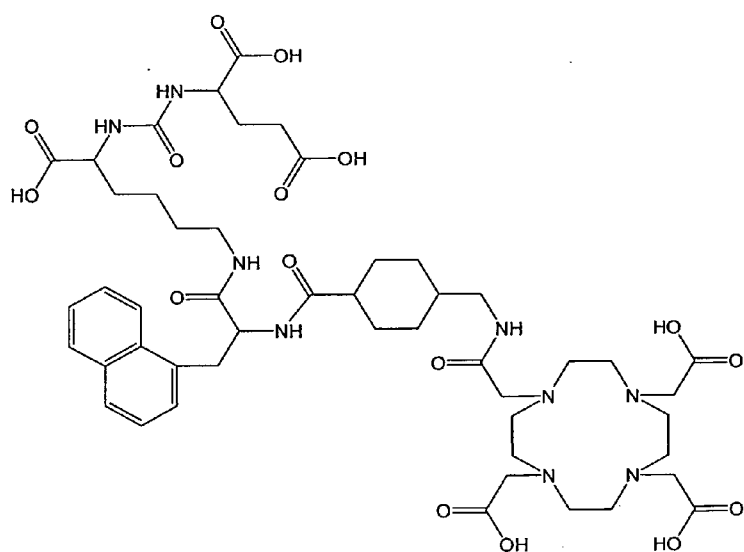


Son compuestos preferidos de la presente invención, p. ej.,

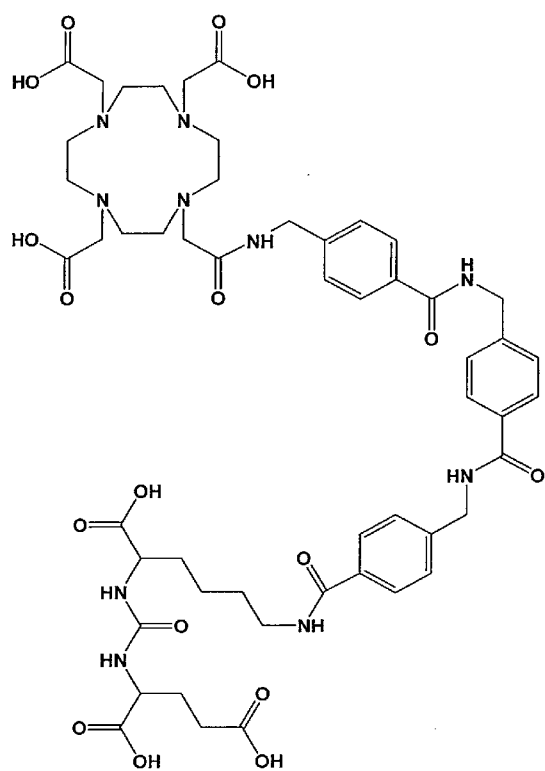


0

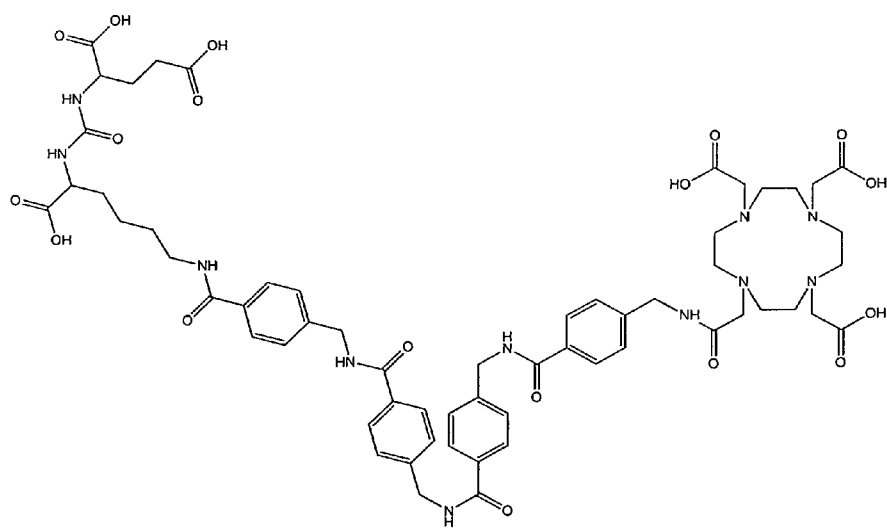




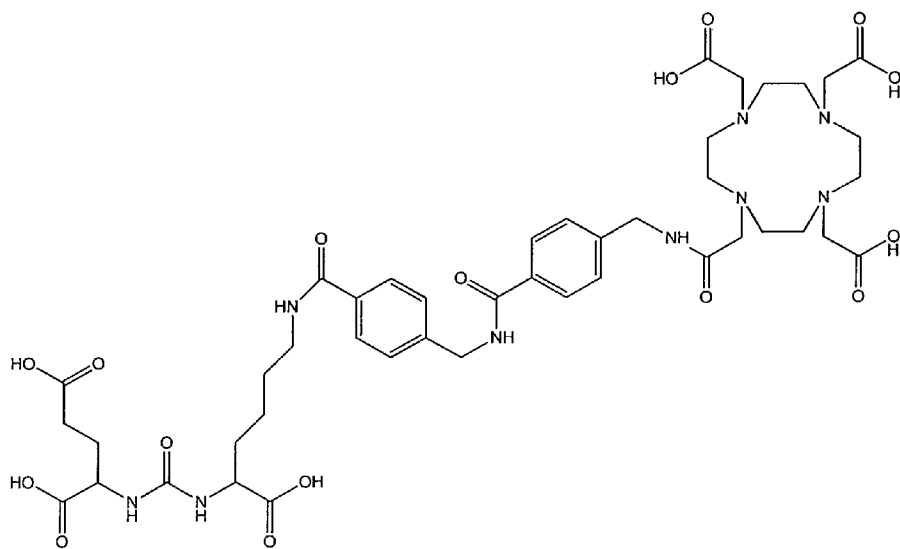
**MB17**



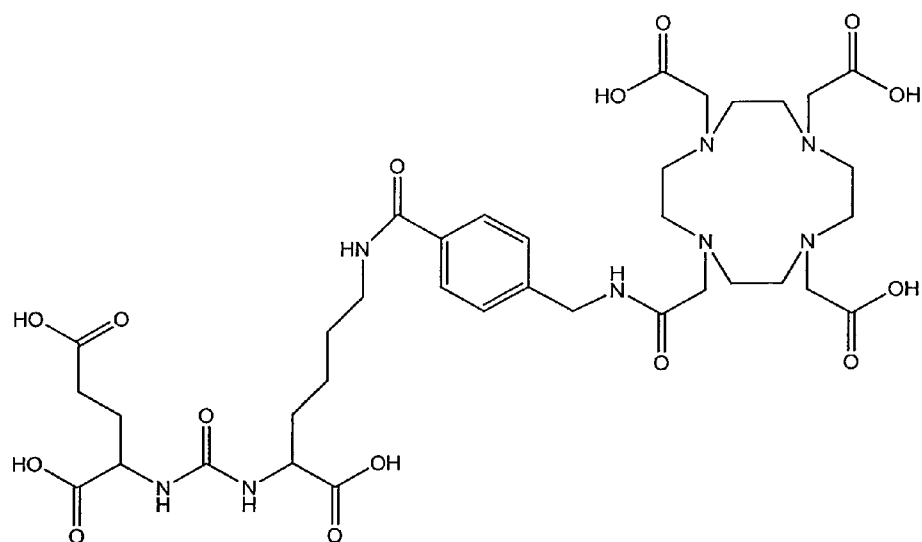
**MB 4**



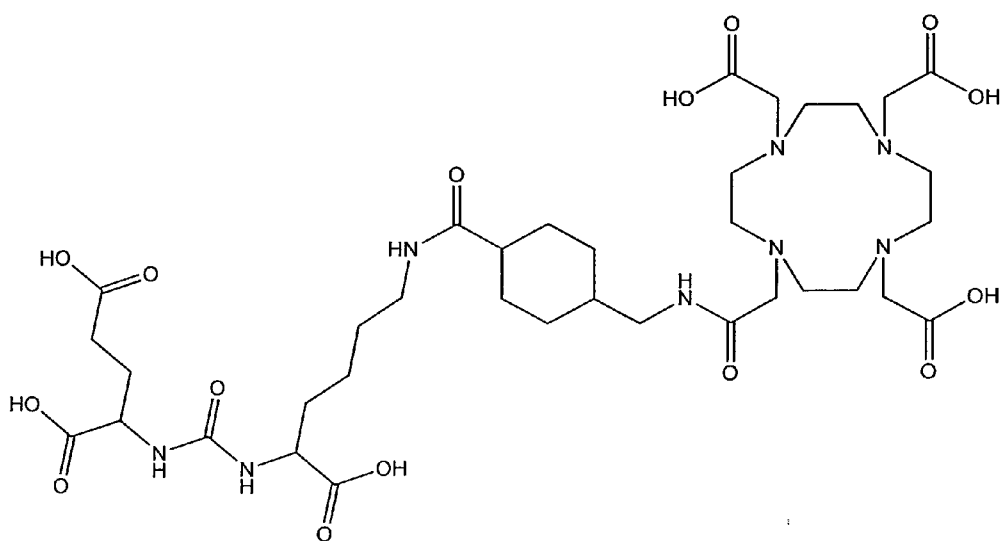
**MB 10**



**MB 3**

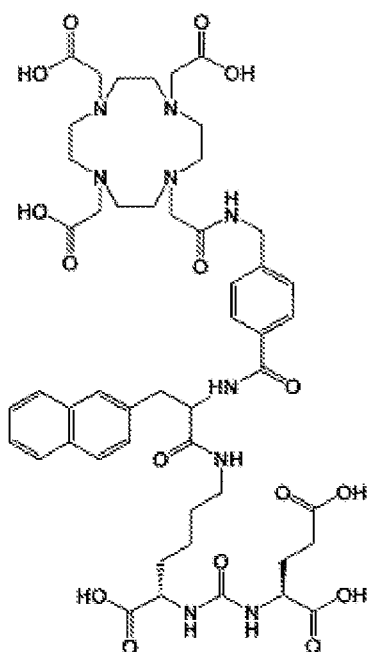


**MB 2**

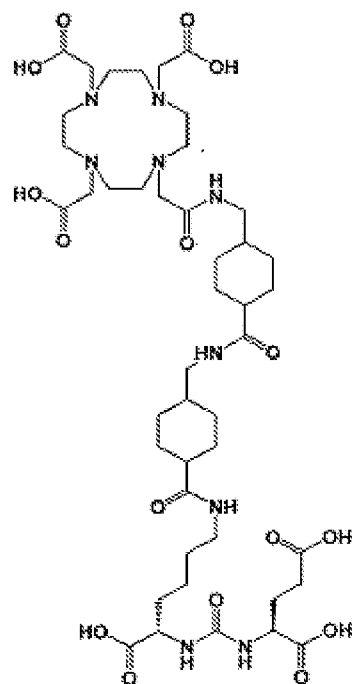


**MB 22**

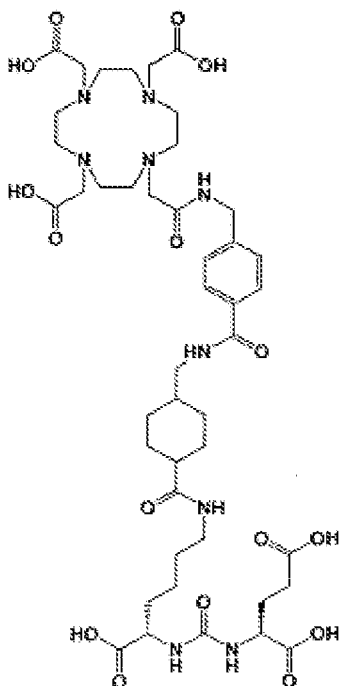
MB24



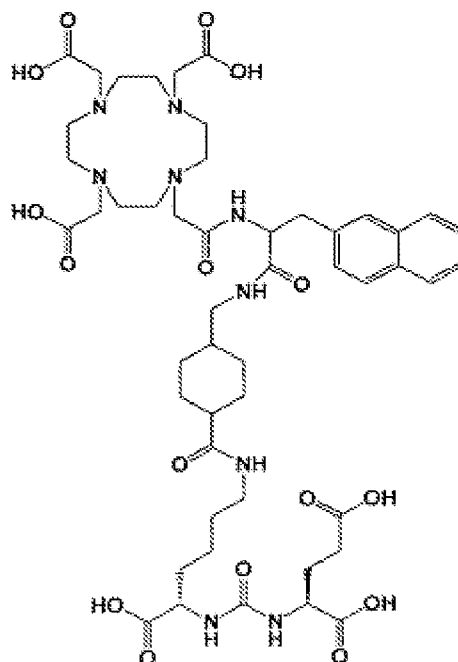
MB31



MB33



MB35



La invención se refiere también a sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula general (Ia) y/o (Ib). La invención se refiere también a solvatos de los compuestos, incluidas las sales de estos y, cuando proceda, los tautómeros de estos de acuerdo con la fórmula general (Ia) y/o (Ib).

- 5 Una "sal farmacéuticamente aceptable" es una sal de un ácido orgánico o inorgánico o de una base farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención. Sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen, p. ej., sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos, sales de amonio, sales solubles en agua e insolubles en agua tales como el acetato, carbonato, cloruro, gluconato, glutamato, lactato, laurato, malato o tartrato.

Algunos compuestos de Fórmula (Ia) y/o (Ib) están abarcados en forma de racematos, sus enantiómeros y opcionalmente en forma de sus diastereoisómeros y todas las mezclas posibles de estos.

De acuerdo con la invención, todos los átomos de C quirales tendrán configuración D y/o L; también serán posibles combinaciones dentro de un compuesto, es decir, algunos de los átomos de C quirales pueden tener la configuración D y otros pueden ser de configuración L.

Los compuestos obtenidos pueden estar opcionalmente separados por métodos conocidos (p. ej., Allinger, N.L. y Elliel E.L. en "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) en sus enantiómeros y/o diastereómeros. Un posible método de separación de enantiómeros es el uso de cromatografía.

La invención también se refiere a preparados farmacéuticos que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de los principios activos (compuesto de acuerdo con la invención de fórmula (Ia) o (Ib) junto con portadores orgánicos o inorgánicos, sólidos o líquidos, farmacéuticamente aceptables, que son adecuados para la administración prevista y que interactúan con los principios activos sin inconvenientes.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que, según el criterio médico, son adecuados para uso en contacto con los tejidos de un paciente sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

Un "paciente" incluye un animal tal como un ser humano, mono, vaca, caballo, gato o perro. El animal puede ser un mamífero tal como un no primate y un primate (p. ej., mono y ser humano). En una realización, un paciente es un ser humano.

En general, el compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) o composiciones farmacéuticas de los estos, se pueden administrar por vía oral o a través de una vía parenteral, habitualmente mediante inyección o infusión.

Una "vía de administración parenteral" se refiere a modos de administración distintos de la administración enteral y tópica, habitualmente por inyección, e incluye, sin limitación, inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal.

La dosificación de los compuestos de acuerdo con la invención es determinada por el médico basándose en parámetros específicos del paciente tales como edad, peso, sexo, gravedad de la enfermedad, etc. La dosis es preferiblemente de 0,00001 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de 0,001 a 50 mg/kg de peso corporal, y de la manera más preferible de 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal.

De manera correspondiente al tipo de administración, el medicamento se formula adecuadamente, p. ej., en forma de soluciones o suspensiones, comprimidos simples o grageas, cápsulas de gelatina duras o blandas, supositorios, óvulos, preparados para inyección, que se preparan de acuerdo con métodos galénicos comunes.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden formularse, en caso apropiado, junto con sustancias activas adicionales y con excipientes y soportes comunes en composiciones farmacéuticas, p. ej., - dependiendo del preparado a producir - talco, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, manteca de cacao, portadores acuosos y no acuosos, cuerpos grasos de origen animal o vegetal, derivados de parafina, glicoles (en particular polietilenglicol), diversos plastificantes, dispersantes o emulsionantes, gases farmacéuticamente compatibles (p. ej., aire, oxígeno, dióxido de carbono, etc.), conservantes.

Con el fin de producir preparados líquidos, se pueden utilizar aditivos tales como solución de cloruro sódico, etanol, sorbitol, glicerol, aceite de oliva, aceite de almendras, propilenglicol o etilenglicol.

Cuando se utilizan soluciones para infusión o inyección, estas son preferiblemente soluciones o suspensiones acuosas, siendo posible producirlas antes del uso, p. ej., a partir de preparados liofilizados que contienen la sustancia activa como tal o junto con un portador tal como manitol, lactosa, glucosa, albúmina y similares. Las soluciones preparadas se esterilizan y, en caso apropiado, se mezclan con excipientes, p. ej., con conservantes, estabilizantes, emulsionantes, solubilizantes, tampones y/o sales para regular la presión osmótica. La esterilización se puede obtener mediante filtración estéril utilizando filtros que tienen un tamaño de poro pequeño de acuerdo con el cual la composición puede liofilizarse, en caso apropiado. También se pueden añadir pequeñas cantidades de antibióticos para asegurar el mantenimiento de la esterilidad.

Las frases "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se utilizan en el presente documento, se refieren a la cantidad de un compuesto, material o composición que comprende un compuesto de la invención, u otro principio activo que es eficaz para producir algún efecto terapéutico deseado en al menos una subpoblación de células en un animal en una relación beneficio/riesgo razonable, aplicable a cualquier tratamiento médico. Una cantidad terapéuticamente eficaz con respecto a un compuesto de la invención se refiere a la cantidad de agente terapéutico solo, o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento preventivo de una enfermedad. Utilizado en unión con un compuesto de la invención, el término puede abarcar una cantidad que mejora la terapia global, reduce o evita síntomas o causas de la enfermedad, o potencia la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico o sinergias con este.

Tal como se utiliza en el presente documento, los términos "tratar" o "tratamiento" pretenden abarcar también el diagnóstico, la profilaxis, la prevención, la terapia y la curación.

Los términos, "prevenir", "que previene" y "prevención" se refieren a la prevención del inicio, recidiva o propagación de la enfermedad en un paciente resultado de la administración de un agente profiláctico o terapéutico.

Dependiendo de si los compuestos de la Fórmula (Ia) y/o (Ib) de la invención se han de utilizar como agentes formadores de radioimágenes o radiofármacos, se forman complejos de diferentes radionúclidos con el agente quelante. Los radionúclidos ilustrativos incluyen, por ejemplo, <sup>89</sup>Zr, <sup>44</sup>Sc, <sup>111</sup>In, <sup>90</sup>Y, <sup>66</sup>Ga, <sup>67</sup>Ga, <sup>68</sup>Ga, <sup>177</sup>Lu, <sup>99m</sup>Tc, <sup>61</sup>Cu, <sup>62</sup>Cu, <sup>64</sup>Cu,

<sup>67</sup>Cu, <sup>149</sup>Tb, <sup>152</sup>Tb, <sup>155</sup>Tb, <sup>161</sup>Tb, <sup>153</sup>Gd, <sup>155</sup>Gd, <sup>157</sup>Gd, <sup>213</sup>Bi, <sup>225</sup>Ac, <sup>230</sup>U, <sup>223</sup>Ra, <sup>165</sup>Er y Fe. De acuerdo con un aspecto de esta invención, el radionúclido es <sup>111</sup>In, <sup>90</sup>Y, <sup>68</sup>Ga, <sup>64</sup>Cu, <sup>153</sup>Gd, <sup>155</sup>Gd, <sup>213</sup>Bi, <sup>225</sup>Ac, Fe o <sup>177</sup>Lu.

Como se ha señalado anteriormente, los complejos de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (Ia) o (Ib) pueden contener uno o más radionúclidos que son adecuados para su uso como agentes formadores de radioimágenes o como agentes terapéuticos para el tratamiento de células que proliferan rápidamente, por ejemplo, células de cáncer de próstata que expresan PSMA. De acuerdo con la presente invención se les denomina "complejos metálicos" o "radiofármacos".

Los métodos de formación de imágenes preferidos son la tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT).

Por consiguiente, en una realización, se proporciona una composición farmacéutica que incluye un complejo que incluye un radionúclido y un compuesto de Fórmula (Ia) o de Fórmula (Ib), una sal, solvato, estereoisómero o tautómero de este, y un portador farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que es adecuada para la formación de imágenes *in vivo* y la radioterapia. Las composiciones farmacéuticas adecuadas pueden contener un agente formador de radioimágenes, o un agente radioterapéutico que tiene un radionúclido bien como un elemento, es decir, yodo radiactivo, o como un complejo de quelato metálico radiactivo del compuesto de Fórmula (Ia) y/o (Ib) en una cantidad suficiente para la formación de imágenes, junto con un vehículo radiológico farmacéuticamente aceptable. El vehículo radiológico debería ser adecuado para la inyección o aspiración, tal como albúmina de suero humana; soluciones tampón acuosas, p. ej., tris(hidrometil)aminometano (y sus sales), fosfato, citrato, bicarbonato, etc.; agua estéril, solución salina fisiológica; y soluciones iónicas equilibradas que contienen sales de cloruro y/o dicarbonato o precauciones de plasma sanguíneo normales tales como calcio, potasio, sodio y magnesio.

La concentración del agente formador de imágenes o el agente terapéutico en el vehículo radiológico debería ser suficiente para proporcionar una imagen satisfactoria. Por ejemplo, cuando se utiliza una solución acuosa, la dosis es de aproximadamente 1,0 a 100 milicurios. La dosis real administrada a un paciente para los propósitos de formación de imágenes o terapéuticos, sin embargo, es determinada por el médico que administra el tratamiento. El agente formador de imágenes o agente terapéutico debería administrarse con el fin de permanecer en el paciente durante aproximadamente de 1 hora a 10 días, aunque son aceptables períodos de tiempo tanto más largos como más cortos. Por lo tanto, se pueden preparar ampollas convenientes que contengan de 1 a 10 mL de solución acuosa.

La formación de imágenes puede llevarse a cabo de la manera normal, por ejemplo, inyectando una cantidad suficiente de la composición formadora de imágenes para proporcionar una formación de imágenes adecuada y luego explorando con una máquina de formación de imágenes o de exploración adecuada tal como un tomógrafo o una cámara gamma. En determinadas realizaciones, un método de formación de imágenes de una región en un paciente incluye las etapas de: (i) administrar a un paciente una cantidad diagnósticamente eficaz de un compuesto complejo con un radionúclido; exponer una región del paciente al dispositivo de exploración; y (ii) obtener una imagen de la región del paciente. En determinadas realizaciones de la región de la que se ha tomado la imagen es la cabeza o el tórax. En otras realizaciones, los compuestos y complejos de Fórmula I(a) y/o (Ib) se dirigen a la proteína PSMA.

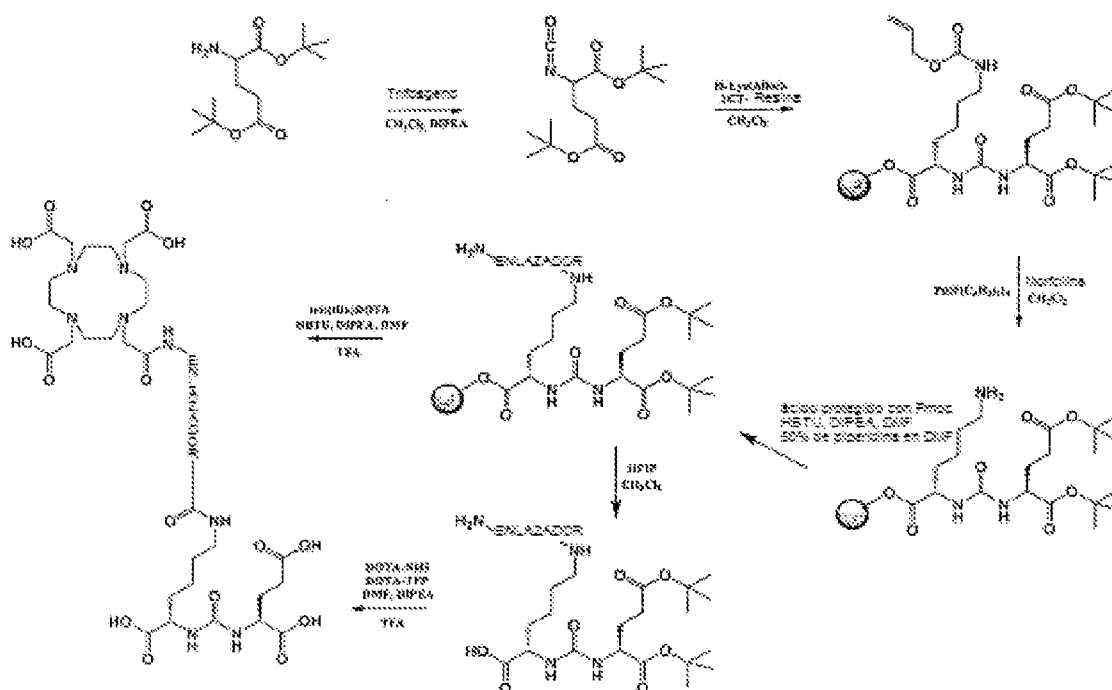
Por lo tanto, en algunas realizaciones, se proporciona un método de formación de imágenes de tejido tal como tejido del bazo, tejido del riñón o tejido tumoral que expresa PSMA, que incluye poner en contacto el tejido con un complejo sintetizado al poner en contacto un radionúclido y un compuesto de Fórmula (Ia) y/o Fórmula (Ib).

La cantidad del compuesto de la presente invención, o una formulación que comprende un complejo de un metal y un compuesto de acuerdo con la Fórmula (Ia) y/o (Ib), o su sal, solvato, estereoisómero o tautómero que se administra a un paciente depende de varios factores fisiológicos que el médico utiliza de forma habitual, incluida la naturaleza de la formación de imágenes que se va a llevar a cabo, el tejido que se va a fijar como diana para la formación de imágenes o la terapia y el peso corporal y el historial médico del paciente del que se han de obtener imágenes o a quien se ha de tratar utilizando un radiofármaco.

Por consiguiente, en otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar a un paciente mediante la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (Ia) y/o (Ib) complejo con un radionúclido, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del complejo para el tratamiento de un paciente que padece una enfermedad o trastorno proliferativo celular. Específicamente, la enfermedad o trastorno proliferativo celular que se va a tratar o de los que se van a formar imágenes utilizando un compuesto, composición farmacéutica o compuesto radiofarmacéutico de acuerdo con esta invención es un cáncer, por ejemplo, cáncer de próstata y/o metástasis de cáncer de próstata, p. ej., en pulmón, hígado, riñón, huesos, cerebro, médula espinal, vejiga, etc.

La síntesis de los compuestos de la presente invención se describe en detalle en la sección de ejemplos. Una visión general de la síntesis se ejemplifica en el Esquema 2, relativo a los inhibidores de PSMA conjugado con DOTA. Sin embargo, una persona experta en la técnica será capaz de modificar las reacciones, p. ej., mediante el uso de otro quelante. Por lo tanto, no debe interpretarse que este esquema limita los compuestos de la presente invención solo al quelante DOTA.

### Esquema 2



Los compuestos sintetizados se caracterizan químicamente por RP-HPLC, MS y/o RMN.

Los nuevos agentes formadores de imágenes conjugados con quelantes con modificaciones estructurales en la región conectora tienen propiedades de direccionamiento a tumores y farmacocinéticas mejoradas. El farmacóforo presenta tres grupos carboxílicos capaces de interactuar con las respectivas cadenas laterales de PSMA y un oxígeno como parte de la formación de complejos de zinc en el centro activo. Además de estas interacciones obligatorias, los autores de la invención fueron capaces de optimizar las interacciones lipófilas en la región conectora.

La evaluación preclínica incluye ensayos *in vitro* (afinidad, internalización) e *in vivo* (exploración µPET y distribución en órganos).

Los compuestos de la presente invención son mejores que los compuestos de referencia conocidos con respecto al aclaramiento renal y el enriquecimiento en el tumor. La afinidad de unión de los inhibidores de PSMA de la presente invención puede ser influenciada por modificaciones del conector. Parecen preferirse dos motivos cíclicos y al menos un resto aromático en la región conectora de la sustancia y dieron como resultado los compuestos MB4 y MB17 de alta afinidad. En este sentido, MB17 es un compuesto muy prometedor.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención representan nuevas sondas dirigidas a PSMA con características óptimas, lo cual también fue confirmado por la distribución en órganos y la formación de imágenes por PET de animales pequeños. Los compuestos de la presente invención muestran una absorción tumoral alta específica para PSMA. Además, se caracterizan por una acumulación temprana en la vejiga y también una absorción máxima en el riñón. Con respecto al uso terapéutico, esto proporciona ventajas clínicas claras para los compuestos de la presente invención en comparación con otros inhibidores de PSMA. En los diagramas de PET, los compuestos de la presente invención, en particular MB17, muestran un aclaramiento rápido de fondo, así como una reducción sustancial de la acumulación en el riñón después de 2 horas, mientras que se acumulan y se retienen adicionalmente en el tumor que expresa PSMA. Asimismo, los tratamientos *in vivo* con MB17 mostraron por primera vez datos prometedores (véanse las Fig. 17 y 18).

Las siguientes realizaciones explican la invención con más detalle.

## Ejemplos

### Ejemplo 1: Síntesis de inhibidores conjugados con DOTA

Los inhibidores de PSMA conjugados con DOTA se sintetizan a través de la síntesis de péptidos en fase sólida (véase el Esquema 2). En una primera etapa, el isocianato del resto glutamilo se generó *in situ* mediante la adición de una mezcla de 3 mmol de clorhidrato de bis(*tert*-butil)-L-glutamato y 3 mL de *N*-etil-diisopropilamina (DIEA) en 200 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco a una solución de 1 mmol de trifosgeno en 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco a 5 °C durante 3 h. Después de la reacción, se añadieron 0,5 mmol de una lisina protegida con  $\epsilon$ -aliloxicarbonilo inmovilizada en resina (2-clorotritilresina) y se hizo reaccionar durante 16 h con agitación suave. La resina se separó por filtración y el grupo protector alilo se separó utilizando 50 mg de tetrakis(trifenil)paladio y 400  $\mu$ L de morfolina en 4 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durante 2 h.

La síntesis posterior del motivo de unión a PSMA peptidomimético se realizó de acuerdo con el protocolo de Fmoc estándar. El siguiente acoplamiento de la parte de conector se realizó utilizando 2 mmol del ácido protegido con Fmoc correspondiente, 3,96 mmol de HBTU y 2 mmol de *N*-etil-diisopropilamina en un volumen final de 4 mL de DMF. Después de la activación con 3,95 eq de HBTU y DIPEA durante 2 h, se hicieron reaccionar 4 eq de tris(*t*-bu)-DOTA (Chematech) respecto a la carga de resina en un volumen final de 3 mL de DMF. El producto se escindió de la resina en una mezcla de 2 mL que consistía en ácido trifluoroacético, triisopropilsilano y agua (95:2,5:2,5).

El quelante también se conjugó utilizando éster de DOTA-NHS activado con HBTU (CheMatech) o éster de DOTA-TFP

(Mier W., Hoffend J., Krämer S., Schuhmacher J., Hull W.E., Eisenhut M., Haberkorn U., *Bioconjugate Chem.* **2005**, 16:237-240).

El análisis de las moléculas sintetizadas se realizó utilizando cromatografía de líquidos de alta resolución de fase inversa (RP-HPLC; Chromolith RP-18e, 100x4,6 mm; Merck, Darmstadt, Alemania) con un gradiente A-B lineal (de 0 % de B a 100 % de B en 6 min) con un caudal de 4 mL/min (análisis) o 6 mL/min (purificación). El disolvente A consistió en TFA acuoso al 0,1 % y el disolvente B fue TFA al 0,1 % en CH<sub>3</sub>CN. El sistema de HPLC (L6200 A; Merck-Hitachi, Darmstadt, Alemania) estaba equipado con un detector UV y un detector gamma (Bioscan; Washington, EE. UU.). La absorbancia de UV se midió a 214 nm. La espectrometría de masas se realizó con un sistema MALDI-MS Daltonics Microflex (Bruker Daltonics, Bremen, Alemania).

#### Ejemplo 2: Radiomarcaje

Típicamente, se añadieron 1,5 nmol de un compuesto sintetizado del Ejemplo 1 (disuelto en tampón HEPES 0,1 M pH 7,5) en un volumen de 100 µL a una mezcla de 10 µL de solución HEPES 2,1 M y 40 µL de eluato de [<sup>68</sup>Ga]Ga<sup>3+</sup> (40 MBq). El pH de la solución de marcaje se ajustó a 4,5.

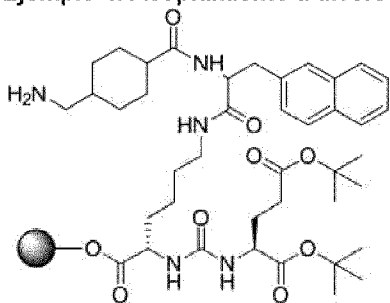
El radiomarcaje de los compuestos dio como resultado un rendimiento radioquímico >97 % después de 15 minutos a 95 °C y se determinó mediante RP-HPLC y TLC. La purificación posterior se realizó utilizando cartuchos Sep-Pak C18.

#### Ejemplo 3: Síntesis de los compuestos MB4 y MB17

El isocianato del resto glutámico se generó *in situ* mediante la adición de una mezcla de 3 mmol de clorhidrato de bis(*tert*-butil)-L-glutamato y 1,5 mL de *N*-etil-diisopropilamina (DIPEA) en 200 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco a una solución de 1 mmol de trifosgeno en 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco a 0 °C a lo largo de 4 h. Después de agitar la mezcla de reacción durante 1 h a 25 °C, se añadieron 0,5 mmol de la lisina protegida con ε-aliloxycarbonilo inmovilizada en resina (2-clorotritilresina) en 4 mL de DCM y se hizo reaccionar durante 16 h con agitación suave. La resina se separó por filtración y el grupo protector alilo se separó utilizando 30 mg de tetrakis(trifenil)paladio(0) y 400 µL de morfina en 4 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durante 3 horas. El siguiente acoplamiento de 3 veces de ácido 4-(Fmoc-aminometil)benzoico (en caso de MB4) o Fmoc-3-(2-naftil)-L-alanina y ácido *trans*-4-(Fmoc-aminometil)ciclohexanocarboxílico (en caso de MB17), respectivamente, se llevó a cabo por etapas utilizando 2 mmol del ácido protegido con Fmoc, 1,96 mmol de HBTU y 2 mmol de *N*-etil-diisopropilamina en un volumen final de 4 mL de DMF. Después de la activación con 3,95 eq de HBTU y DIPEA durante 2 h, se hicieron reaccionar 4 eq de tris(*t*-bu)-DOTA (Chematech) respecto a la carga de resina durante 3 h en un volumen final de 3 mL de DMF. El producto se escindió de la resina en una mezcla de 2 mL que consistía en ácido trifluoroacético, triisopropilsilano y agua (95:2,5:2,5). La purificación se realizó utilizando RP-HPLC y el producto purificado se analizó mediante RP-HPLC analítica y MALDI-MS.

Para la preparación de MB-17D, que es el estereoisómero de MB17(L), la síntesis se basó en Fmoc-3-(2-naftil)-D-alanina. Si no se indica lo contrario, en la presente descripción MB17 se refiere al estereoisómero L.

#### Ejemplo 4: Acoplamiento a diversos quelantes



Los quelantes (DOTA, NOTA, NODAGA, DTPA, CHX-DTPA, PCTA, Do3A) se acoplaron al conector MB17 mediante síntesis en fase sólida. En general, se hincharon 13 µmol de resina, que se acopló con el motivo de unión a PSMA, con DCM en una jeringa con un filtro. Después de lavar la resina 5 veces con DMF, esta se incubó 2 veces durante 5 min con un 20 % de piperidina en DMF para desproteger el extremo N. Siguieron otros 5 lavados con DMF.

Se disolvieron entre 1,5 y 4 equivalentes del quelante (dependiendo del quelante), 0,98 x n<sub>quelante</sub> HATU (si es necesario) y 10 equivalentes de DIPEA en 500 µL de DMF, la solución se aspiró en la jeringa que contenía la resina y se incubó durante una noche. A continuación, la resina se lavó 5 veces en cada caso con DMF, metanol, DCM y éter dietílico y se secó al vacío.

Para comprobar el estado de la reacción, se utilizaron las separaciones de prueba. Esto se logró mediante el lavado de una pequeña cantidad de resina con DCM en una punta del filtro y añadiendo 100 µL de solución de separación que contenía un 95 % de TFA, 2,5 % de agua y 2,5 % de TIPS. Después de 30 min de incubación, la solución se pipeteó en éter dietílico enfriado con hielo y se centrifugó. El éter dietílico se decantó y el sedimento restante se disolvió en 35 µL de ACN:H<sub>2</sub>O (1:1) y se analizó mediante HPLC (0-100 % de ACN en agua en el espacio de 5 min) y LC/MS.

Si se obtuvo el producto deseado, el péptido completo se separó de la resina. La resina seca se incubó con 500 µL de la solución de separación (95 % de TFA, 2,5 % de H<sub>2</sub>O, 2,5 % de TIPS) durante 2 horas. La solución resultante se mezcló con éter dietílico enfriado con hielo y se centrifugó (4000 min<sup>-1</sup>, 5 min). El sobrenadante se desechó, se añadió nuevo éter dietílico y el receptáculo se agitó vigorosamente para resuspender el sedimento. Una vez más, la solución se centrifugó (4000 min<sup>-1</sup>, 5 min) y se desechó el sobrenadante resultante. El sedimento se secó después al vacío y finalmente se resuspendió en 1 mL de ACN:H<sub>2</sub>O (1:1).

La purificación se consiguió mediante HPLC preparativa, los picos se analizaron mediante HPLC analítica (0-100 % de



ACN en agua en el espacio de 5 min) y LC/MS y los que contenían el producto se reunieron y liofilizaron.

#### **Ejemplo 5: Radiomarcaje**

##### Marcaje con $^{177}\text{Lu}$

5 Se mezcló  $^{177}\text{Lu}$  (aprox. 100 MBq) con 200  $\mu\text{L}$  de tampón acetato de sodio 0,4 M que contenía Chelex (pH = 5). Se mezclaron 10  $\mu\text{L}$  de una solución 1 mM del compuesto en DMSO al 10 % en agua, 2  $\mu\text{L}$  de una solución saturada de ácido ascórbico y 40  $\mu\text{L}$  de la solución que contenía  $^{177}\text{Lu}$  y se calentaron a 95 °C durante 10 min. El marcaje se verificó mediante radio-HPLC (0-100 % de ACN en agua en el espacio de 5 min, columna Monolith).

##### Marcaje con $^{68}\text{Ga}$

10 Para la exploración por PET, se marcó CHX-DTPA con  $^{68}\text{Ga}$ . Se eluyó 1 mL de  $^{68}\text{Ga}$  de un generador de  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  con HCl 0,6 M. Se añadieron 298  $\mu\text{L}$  de tampón NaOAc y 1  $\mu\text{L}$  de una solución 10 mM de CHX-DTPA en DMSO y se incubó durante 5 min. Después, el producto se purificó utilizando un cartucho SOLA. El lavado se realizó con una solución de NaCl al 0,9 % y para la elución se utilizó etanol. El etanol se vaporizó después y el producto restante se disolvió en 100  $\mu\text{L}$  de una solución de NaCl al 0,9 % y 10  $\mu\text{L}$  de tampón fosfato.

#### **Ejemplo 6: Determinación del valor $\text{CI}_{50}$**

15 Se incubó una placa de filtro MultiScreen<sub>HTS</sub>-DV a temperatura ambiente con 100  $\mu\text{L}$  de PBS con BSA al 1 % por pocillo durante 30 min. Después de retirar la solución de PBS/BSA, se aplicaron  $10^5$  células LNCaP en 50  $\mu\text{L}$  de Opti-MEM a cada uno de los pocillos. Diferentes concentraciones de los compuestos (que conducen a concentraciones de 0, 0,5, 1, 2,5, 5, 10, 25, 50, 100, 500, 1000 y 5000 nM en cada uno de los pocillos) en 300  $\mu\text{L}$  de Opti-MEM se mezclaron con 3  $\mu\text{L}$  de una solución 150 nM de MIP-1466 marcada con  $^{125}\text{I}$  en Opti-MEM. Se añadieron 50  $\mu\text{L}$  de la solución resultante a cada uno de los pocillos y se pipeteó cada una de las concentraciones por cuadruplicado. Cada uno de los pocillos contenía en ese momento el ligando marcado radiactivamente en una concentración de 0,75 nM y el ligando competitivo, no marcado en la concentración mencionada anteriormente. La placa se incubó durante 45 min a temperatura ambiente en un agitador.

20 Después de la incubación, las células se lavaron 2 veces con 100  $\mu\text{L}$  de PBS enfriada con hielo y 1 vez con 200  $\mu\text{L}$  de PBS enfriada con hielo. Finalmente, se recogieron los filtros y la radiactividad restante se midió con un contador gamma. Cada uno de los tubos se midió durante 5 min.

25 Los datos medidos por el contador gamma fueron evaluados con Graphpad Prism para conseguir una concentración de inhibición 50 ( $\text{CI}_{50}$ ) frente a MIP-1095 marcado radiactivamente.

Conjugado	$\text{CI}_{50}$ [nM]
MB17-DOTA	$0,13 \pm 0,08$
MB17-NOTA	$0,14 \pm 0,08$
MB17-DTPA	$0,12 \pm 0,05$
MB17-CHX-DTPA	$0,06 \pm 0,04$
MB17-PCTA	$0,10 \pm 0,06$
MB17-DO3A	$0,10 \pm 0,05$
MB17-NODAGA	$0,09 \pm 0,08$

#### **Ejemplo 7: $\mu$ PET – formación de imágenes utilizando CHX-DTPA-MB17**

30 Antes de la inyección en el ratón, la solución que contenía el inhibidor de PSMA acoplado a  $^{68}\text{Ga}$ -CHX-DTPA purificada se filtró en condiciones estériles. Se recogieron 100  $\mu\text{L}$  de esta solución en una jeringa y después se inyectaron en un ratón BALB/c inmunológicamente deficiente con xenoinjerto LNCaP, por vía intravenosa en la vena de la cola. La exploración por PET se registró durante 140 min con un aparato Siemens Inveon PET (Fig. 15)

#### **Ejemplo 8: Determinación de la afinidad de unión competitiva**

35 Con el fin de comparar la serie de nuevos compuestos, se analizó la afinidad de unión competitiva y la internalización específica utilizando la línea celular que expresa PSMA LNCaP. Para determinar la absorción celular específica, las células se bloquearon con ácido 2-(fosfonometil)-pentanodioico (PMPA). La potencia de inhibición también se investigó mediante el ensayo enzimático con NAALADasa.

##### Cultivo celular

40 Para los estudios de unión y los experimentos *in vivo*, se cultivaron células LNCaP (lesión metastásica de adenocarcinoma prostático humano, ATCC CRL-1740) en medio RPMI suplementado con suero bovino fetal al 10 % y Glutamax (PAA, Austria). Durante el cultivo celular, las células fueron cultivadas a 37 °C en una incubadora con aire humidificado, equilibrada con 5 % de  $\text{CO}_2$ . Las células se recogieron utilizando tripsina-ácido etilendiaminotetraacético (tripsina-EDTA; tripsina al 0,25 %, EDTA al 0,02 %, todos de PAA, Austria) y se lavaron con PBS.

##### Unión celular e internalización

45 El ensayo de unión celular competitivo y los experimentos de internalización se realizaron como se ha descrito previamente (Eder *et al.* 2012). En síntesis, las células respectivas ( $10^5$  por pocillo) se incubaron con el radioligando ([Glu-urea-Lys(Ahx)]2-HBED-CC marcado con  $^{68}\text{Ga}$  (Schafer *et al.*, 2012) en presencia de 12 concentraciones diferentes de analito (0-5000 nM, 100  $\mu\text{L}$ /pocillo). Después de la incubación, el lavado se llevó a cabo utilizando un colector de vacío de multipantalla (Millipore, Billerica, MA). La radiactividad unida a la célula se midió utilizando un contador gamma (Packard Cobra II, GMI, Minnesota, EE. UU.). La concentración con un 50 % de inhibición ( $\text{CI}_{50}$ ) se calculó ajustando los datos utilizando un algoritmo de regresión no lineal (GraphPad Software). Los experimentos se realizaron tres veces.

55 Para determinar la absorción celular específica y la internalización, se sembraron  $10^5$  células en placas de cultivo celular de 24 pocillos recubiertas con poli-L-lisina 24 h antes de la incubación. Después del lavado, las células se incubaron con

una concentración 25 nM de los compuestos radiomarcados durante 45 min a 37 °C y a 4 °C, respectivamente. La absorción celular específica se determinó mediante bloqueo competitivo con ácido 2-(fosfonometil)pentanodioico (concentración final de 500 µM, PMPA, Axxora, Loerrach, Alemania). La absorción celular se hizo finalizar lavando 4 veces con 1 mL de PBS enfriada con hielo. Las células se incubaron posteriormente dos veces con 0,5 mL de glicina-HCl en PBS (50 mM, pH = 2,8) durante 5 min para separar la fracción unida a la superficie. Las células se lavaron con 1 mL de PBS enfriada con hielo y se lisaron utilizando NaOH 0,3 N (0,5 mL). Las fracciones unidas a la superficie y las interiorizadas se midieron en un contador gamma. La absorción celular se calculó como porcentaje de la radiactividad añadida inicialmente unida a 10<sup>6</sup> células [% ID/10<sup>6</sup> células].

#### Ensayo con NAALADasa

Se diluyó PSMA humano recombinante (rhPSMA, R&D Systems, Wiesbaden, Alemania) en tampón de ensayo (HEPES 50 mM, NaCl 0,1 M, pH 7,5) hasta 0,4 µg/mL. El sustrato Ac-Asp-Glu (Sigma, Taufkirchen, Alemania, concentración final 40 µM) se mezcló con analito marcado con natGa a concentraciones comprendidas entre 0,05 nM y 1000 nM en un volumen final de 125 µL de tampón de ensayo. Las mezclas se combinaron con 125 µL de la solución de rhPSMA (0,4 µg/mL) y se incubaron durante una hora a 37 °C. La reacción se detuvo mediante calentamiento a 95 °C durante 5 minutos. Se añadieron 250 µL de una solución 15 mM de *orto*-ftaldialdehído (Sigma, Taufkirchen, Alemania) a todos los viales y se incubaron durante 10 minutos a temperatura ambiente. Finalmente, se cargaron 200 µL de las soluciones de reacción en una placa F16 Black Maxisorp (Nunc, Langenselbold, Alemania) y se realizó la lectura a longitudes de onda de excitación y de emisión de 330 nm y 450 nm, respectivamente, utilizando un lector de microplacas (DTX-880, Beckman Coulter, Krefeld, Alemania). Los datos se analizaron mediante un algoritmo de regresión de unión-total del sitio uno de GraphPad (GraphPad Software, California, EE. UU.).

#### Biodistribución

Se inocularon ratones BALB/c nu/nu machos, de 7 a 8 semanas de edad, (Charles River Laboratories) por vía subcutánea en el tronco derecho con 5 x 10<sup>6</sup> células de LNCaP (en Matrigel al 50 %; Becton Dickinson, Heidelberg, Alemania). Los tumores se dejaron crecer hasta un tamaño de aproximadamente 1 cm<sup>3</sup>. Los compuestos radiomarcados se inyectaron en la vena de la cola (aprox. 1 MBq por ratón; 0,06 nmol). 1 h después de la inyección, los animales fueron sacrificados. Se diseccionaron los órganos de interés, secaron y pesaron. La radiactividad se midió utilizando un contador gamma y se calculó como % ID/g.

#### MicroPET

Para los estudios de microPET, se inyectaron 10 - 25 MBq de los compuestos radiomarcados en un volumen de 0,15 mL (~ 0,5 nmol) a través de una vena lateral de la cola en ratones portadores de xenoinjertos de tumores LNCaP. Los animales anestesiados (sevoflurano al 2 %, Abbott, Wiesbaden, Alemania) se colocaron en decúbito prono en el escáner PET de animales pequeños Inveon (Siemens, Knoxville, Tenn, EE. UU.) para realizar exploraciones por microPET dinámicas y exploraciones estáticas durante 20 min; véanse las Figs. 1, 3, 5-14.

Tabla A

Sustancia	Cf <sub>50</sub> [nM]	Internalización [%IA/10 <sup>6</sup> células]
MB2	2,75±0,82	8,78±3,96 para Ga-68 5,22±0,67 para Lu-177
MB3	10,51±6,06	3,65±1,32 para Lu-177
MB4	0,74±0,50	14,18±0,98 para Ga-68 14,25±4,61 para Lu-177
MB10	8,67±1,58	6,96±3,90 para Lu-177
MB17	0,13±0,08	17,02±4,36 para Ga-68 17,51±3,99 para Lu-177
MB17.D	12,41±5,10	2,60±0,14 para Lu-177
MB22	52,80	1,15±0,19 para Lu-177
MB24	3,33	7,26±2,76 para Lu-177
MB25	6,64	3,91±0,54 para Lu-177
MB31	91,80	0,53±0,48 para Lu-177
MB33	59,33	1,96±0,20 para Lu-177
MB35	26,18	0,97±0,17 para Lu-177

El presente ejemplo demuestra que la afinidad de unión de los inhibidores de PSMA puede ser influenciada por modificaciones del conector. Parecen ser preferibles dos motivos cíclicos y al menos un resto aromático en la región conectora de la sustancia y dieron como resultado los compuestos MB4 y MB17 de alta afinidad. Estas nuevas variantes muestran una afinidad nanomolar baja por la línea celular LNCaP y fueron internalizadas específicamente a 37 °C hasta un 48 % ID/10<sup>6</sup> células. Estudios anteriores demostraron que, además de la afinidad de unión, las propiedades de internalización de sondas dirigidas a PSMA son muy importantes y unas tasas altas de internalización son esenciales para una alta absorción y retención del tumor *in vivo*. Por lo tanto, MB17 representa una nueva sonda dirigida a PSMA con características óptimas, lo cual también fue confirmado por la distribución en órganos y la formación de imágenes por PET de animales pequeños. MB17 muestra una elevada absorción del tumor específica para PSMA (Fig. 2). Además, la formación dinámica de imágenes por PET de MB17 (Fig. 2) muestra una acumulación temprana en la vejiga y asimismo la absorción renal máxima (punto más alto en la curva tiempo-actividad) se produce ya 15 min después de la inyección del radiotrazador y disminuye sustancialmente ya después de 20 minutos. Con respecto al uso terapéutico, esto da claras ventajas clínicas para MB17 en comparación con otros inhibidores de PSMA. En los diagramas de PET

(Fig. 1) MB17 muestra un aclaramiento rápido de fondo, así como una reducción sustancial de la acumulación en el riñón después de 2 horas mientras que se acumula posteriormente y queda retenido en el tumor que expresa PSMA.

Además, la distribución en órganos con  $^{177}\text{Lu}$  (Fig. 4) mostró que la alta absorción renal inicial se había perdido casi por completo ( $2,13 \pm 1,36$  % ID/g) después de 24 horas, mientras que la absorción tumoral se mantuvo alta e incluso aumentó ( $10,58 \pm 4,50$  % ID/g). Otros órganos tales como el hígado ( $0,08 \pm 0,03$  % ID/g), pulmón ( $0,11 \pm 0,13$  % ID/g) y bazo ( $0,13 \pm 0,05$  % ID/g) mostraron una absorción muy baja. La farmacocinética favorable condujo a relaciones extremadamente altas de tumor-respecto a-fondo (Tumor/Blood: 1058; Tumor/Muscle: 529) después de 24 horas. La Tabla A confirma claramente que las modificaciones químicas en la región conectora de la molécula afectan a las propiedades biológicas, p. ej., afinidad y eficacia de internalización. MB17 y MB4 muestran las propiedades de unión más prometedoras en las células.

#### **Ejemplo 9: Datos Clínicos relativos a MB17**

La formación de imágenes por PET/CT se realizó utilizando el radiotrazador MB17 marcado con Ga-68 (véase la Fig. 17)

El generador  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  utilizado para la producción de radiofármacos se adquirió de IDB-Holland BV (Baarle-Nassau, Países Bajos). Se obtuvieron los kits de casete desechable y productos químicos que incluyen el precursor de calidad compatible con GMP utilizado para la radiosíntesis de ABX advanced biochemical compounds (Radeberg, Alemania). Se utilizó un sistema Ultimate 3000 HPLC (Dionex) (acetonitrilo (A), agua + TFA al 0,1 % (B); gradiente: 0,5 min 95 % de B, 10,0 min 80 % de A, caudal: 2 mL/min) equipado con una columna Chromolith Performance RP-18e (100 x 4,6 mm, Merck) y un radiodetector NaI (Raytest) para determinar la pureza radioquímica. Se determinaron los disolventes residuales utilizando un cromatógrafo de gases de la Serie 6850 (Agilent Technologies). El ensayo con endotoxina se realizó con un dispositivo Endosafe®-PTS (Charles River).

Se disolvieron 2 µg de MB17 en tampón acetato 1,5 M pH 4,5 (1 mL) y ácido ascórbico 1 M (10 µL) y se transfirieron al recipiente de reacción. El generador  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  se eluyó con 10 mL de HCl 0,6 M y el eluato se diluyó con 9 mL de agua ultrapura. A continuación, la mezcla se transfirió a un cartucho de intercambio de cationes (Macherey-Nagel PS-H+, tamaño M) y se eluyó con una solución de NaCl 5 M (1,2 mL) en el recipiente de reacción precalentado (100 °C). La mezcla de reacción se calentó durante 10 minutos. Después, la mezcla de reacción bruta se retiró del recipiente de reacción y se transfirió a un cartucho C18 preacondicionado (10 mL de EtOH/10 mL de agua ultrapura) (Waters Sep-Pak light). Se utilizaron 9 mL de agua ultrapura para aclarar el recipiente de reacción y se hicieron pasar al cartucho C18. El cartucho C18 se lavó con otros 5 mL de agua ultrapura. El producto final se eluyó del cartucho C18 con 2 mL de EtOH/H<sub>2</sub>O (v:v 1:1), se filtró en condiciones estériles (Millipore Cathivex-GV, 0,22 µm) y se diluyó con 10 mL de solución salina tamponada con fosfato (PBS) pH 7,4 (de acuerdo con la Farmacopea Europea 8.0 (4005000)). La solución de complejo de  $^{68}\text{Ga}$ -MB17 se aplicó a los pacientes a través de un bolo intravenoso.

#### **Ejemplo 10: Terapia en seres humanos con MB17 marcado con $^{177}\text{Lu}$**

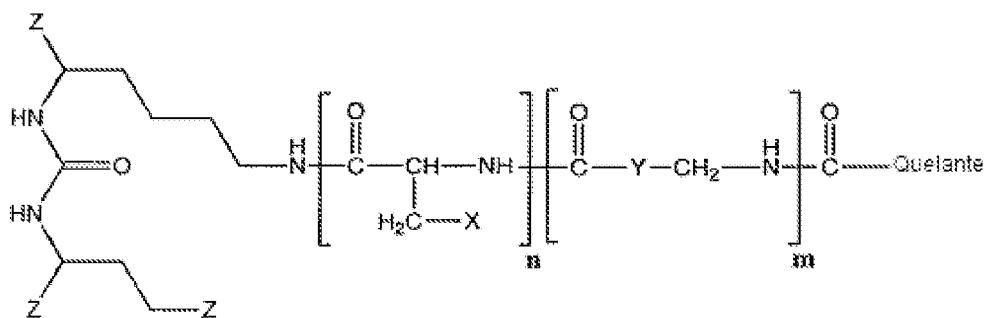
Para la terapia, el ligando MB17 de PSMA se marcó radiactivamente con Lu-177. Se obtuvo  $^{177}\text{LuCl}_3$  de Perkin Elmer (4 GBq, NEZ307D, HCl 0,04 M). Se disolvieron 80 nmol de MB17 en 400 µL de tampón acetato de sodio (0,4 M, pH 5) suplementado con 5 µL de ácido ascórbico al 20 %. La solución se transfirió a  $^{177}\text{LuCl}_3$  y se incubó durante 10 minutos a 95 °C. Finalmente, se añadieron 2 mL de NaCl al 0,9n %. Para el control de calidad, se realizaron ITLC y radio-HPLC.

El MB17 marcado con  $^{177}\text{Lu}$  se aplicó a los pacientes a través de un bolo intravenoso (5 mL, lentamente en el espacio de 30 segundos). La aplicación por vía intravenosa fue acompañada por una infusión de NaCl al 0,9 % durante 4,5 h comenzando 0,5 h antes de la inyección. Se hace referencia a la Fig. 18.

## REIVINDICACIONES

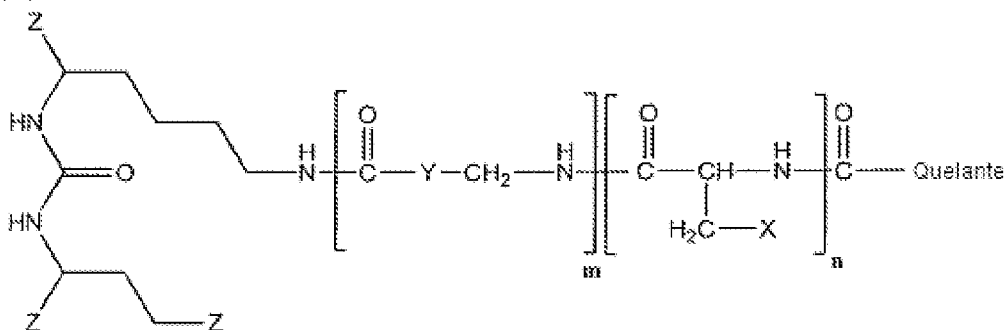
1. Un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib):

(Ia)



5

o  
(Ib)



en donde:

n es 0 o 1,

m es 1,2,3 o 4,

Z es -CO<sub>2</sub>H, -SO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>4</sub>H, -PO<sub>2</sub>H, -PO<sub>3</sub>H o -PO<sub>4</sub>H<sub>2</sub>,

X es Naftilo, Fenilo, Bifenilo, Indolilo (=2,3-benzopirrolilo) o Benzotiazolilo,

Y es Arilo, Alquilarilo, Ciclopentilo, Ciclohexilo o Cicloheptilo, y

el Quelante es

ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-N,N',N'',N'''-tetraacético (DOTA),

ácido N,N'-bis[2-hidroxi-5-(carboxietil)encil]etilendiamina-N,N''-diacético (HBED-CC),

ácido 1,4,7-triazaciclononano-1,4,7-triacético (NOTA),

ácido 2-(4,7-bis(carboximetil)-1,4,7-triazonano-1-il)pentanodioico (NODAGA),

ácido 2-(4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1-il)pentanodioico (DOTAGA),

ácido 1,4,7-triazaciclononano-fosfínico (TRAP),

1,4,7-triazaciclononano-1-[ácido metil(2-carboxietil)fosfínico]-4,7-bis[ácido metil(2-hidroximetil)fosfínico] (NOPO),

ácido 3,6,9,15-tetraazabicyclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trieno-3,6,9-triacético (PCTA), o

ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un solvato de este, o un solvato de la sal de este, o un tautómero de este.

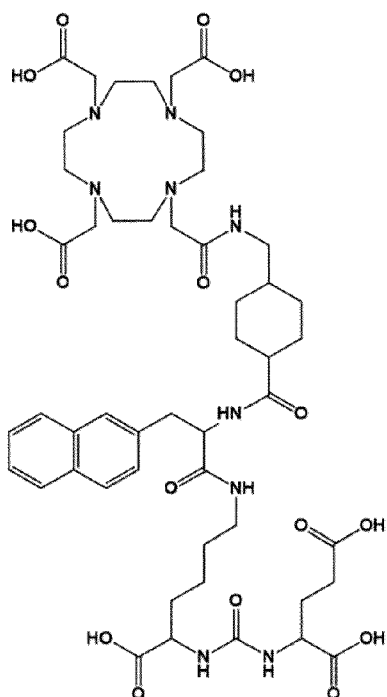
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es el compuesto de Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un solvato de este, o un solvato de la sal de este, o un tautómero de este.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde X es naftilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un solvato de este, o un solvato de la sal de este, o un tautómero de este.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde Y es ciclohexilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un solvato de este, o un solvato de la sal de este, o un tautómero de este.

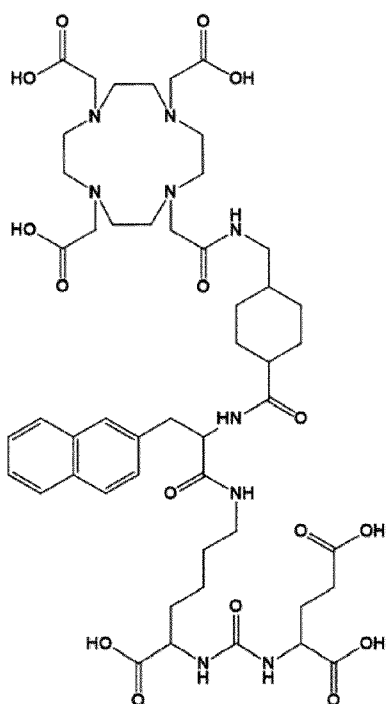
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde n es 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un solvato de este, o un solvato de la sal de este, o un tautómero de este.

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el compuesto tiene la estructura:

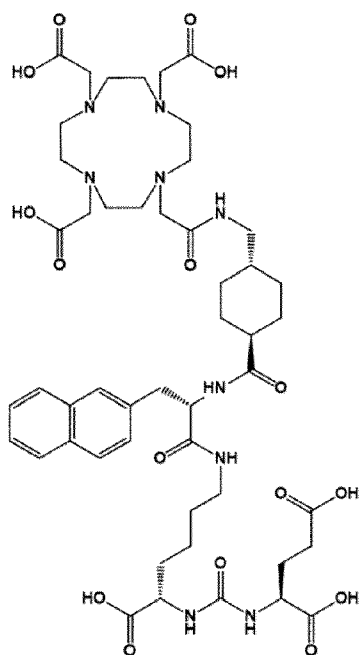


o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un solvato de este, o un solvato de la sal de este, o un tautómero de este.

- 5 7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el compuesto tiene la estructura:

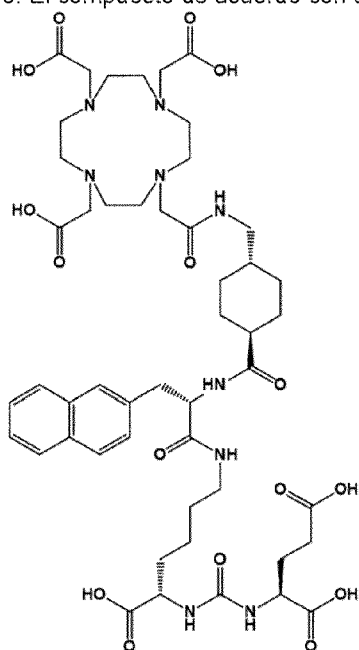


8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el compuesto tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un solvato de este, o un solvato de la sal de este, o un tautómero de este.

- 5 9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el compuesto tiene la estructura:



- 10 10. Un complejo metálico que comprende: el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de este, o solvato de este, o solvato de la sal de este, o un tautómero de este de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores; y un radionúclido, en donde el radionúclido está complejoado con el Quelante.

- 15 11. El complejo metálico de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el radionúclido se selecciona entre  $^{89}\text{Zr}$ ,  $^{44}\text{Sc}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{61}\text{Cu}$ ,  $^{62}\text{Cu}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{149}\text{Tb}$ ,  $^{152}\text{Tb}$ ,  $^{155}\text{Tb}$ ,  $^{161}\text{Tb}$ ,  $^{153}\text{Gd}$ ,  $^{155}\text{Gd}$ ,  $^{157}\text{Gd}$ ,  $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ ,  $^{230}\text{U}$ ,  $^{223}\text{Ra}$ ,  $^{165}\text{Er}$  o  $\text{Fe}$ .

12. El complejo metálico de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el radionúclido se selecciona entre  $^{111}\text{In}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{153}\text{Gd}$ ,  $^{155}\text{Gd}$ ,  $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ ,  $\text{Fe}$  o  $^{177}\text{Lu}$ .

13. El complejo metálico de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el radionúclido es  $^{177}\text{Lu}$ .

- 5 14. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de este, o solvato de este, o solvato de la sal de este, o un tautómero de este de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o el complejo metálico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10-13, y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 10 15. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de este, o solvato de este, o solvato de la sal de este, o un tautómero de este de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o el complejo metálico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10-13, para su uso como medicamento.
- 15 16. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de este, o solvato de este, o solvato de la sal de este, o un tautómero de este de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o el complejo metálico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10-13, para su uso en un método de tratamiento del cáncer de próstata y/o metástasis de este.
- 20 17. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de este, o solvato de este, o solvato de la sal de este, o un tautómero de este de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o el complejo metálico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10-13, para su uso en un método de formación de imágenes de un paciente.
18. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de este, o solvato de este, o solvato de la sal de este, o un tautómero de este de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o el complejo metálico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10-13, para su uso en un método de diagnóstico del cáncer de próstata y/o metástasis de este.

Fig. 1

MB17

Formación de imágenes por PET

Curvas de tiempo-actividad

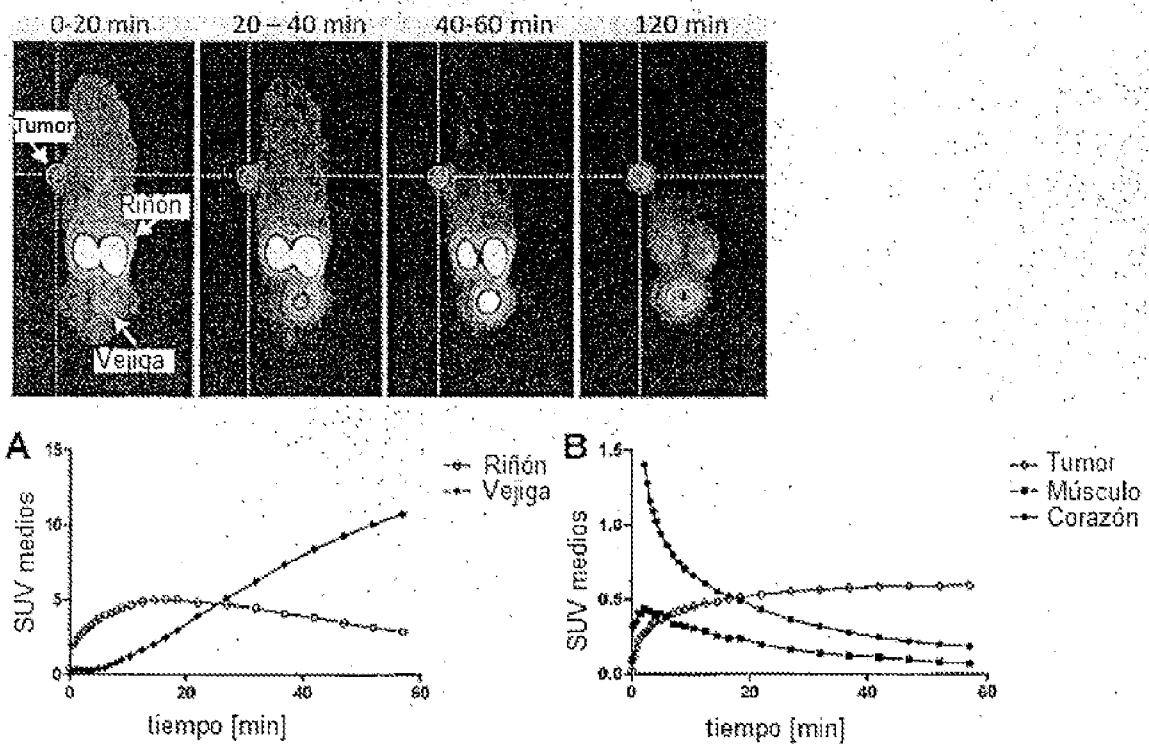
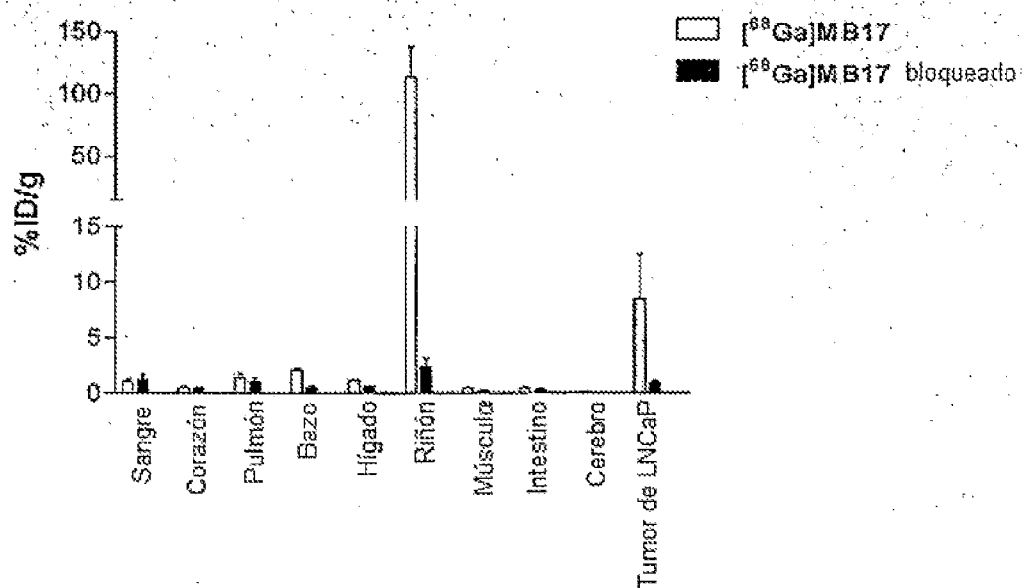




Fig. 2

Distribución en órganos 1 h post-inyección

	MB17			MB17 bloqueado		
	%ID/g	SD	n	%ID/g	SD	n
Sangre	1.08	0.25	3	1.24	0.92	3
Corazón	0.53	0.15	3	0.49	0.27	3
Pulmón	1.41	0.41	3	1.10	0.53	3
Bazo	2.13	0.16	3	0.53	0.36	3
Hígado	1.17	0.10	3	0.73	0.07	3
Riñón	113.34	24.45	3	2.38	1.40	3
Músculo	0.50	0.07	3	0.24	0.09	3
Intestino	0.46	0.13	3	0.35	0.23	3
Cerebro	0.12	0.01	3	0.07	0.01	3
Tumor de LNCaP	8.47	4.09	3	0.98	0.32	3



**Fig. 3**

**MB04**

Formación de imágenes por PET

Curvas tiempo-actividad

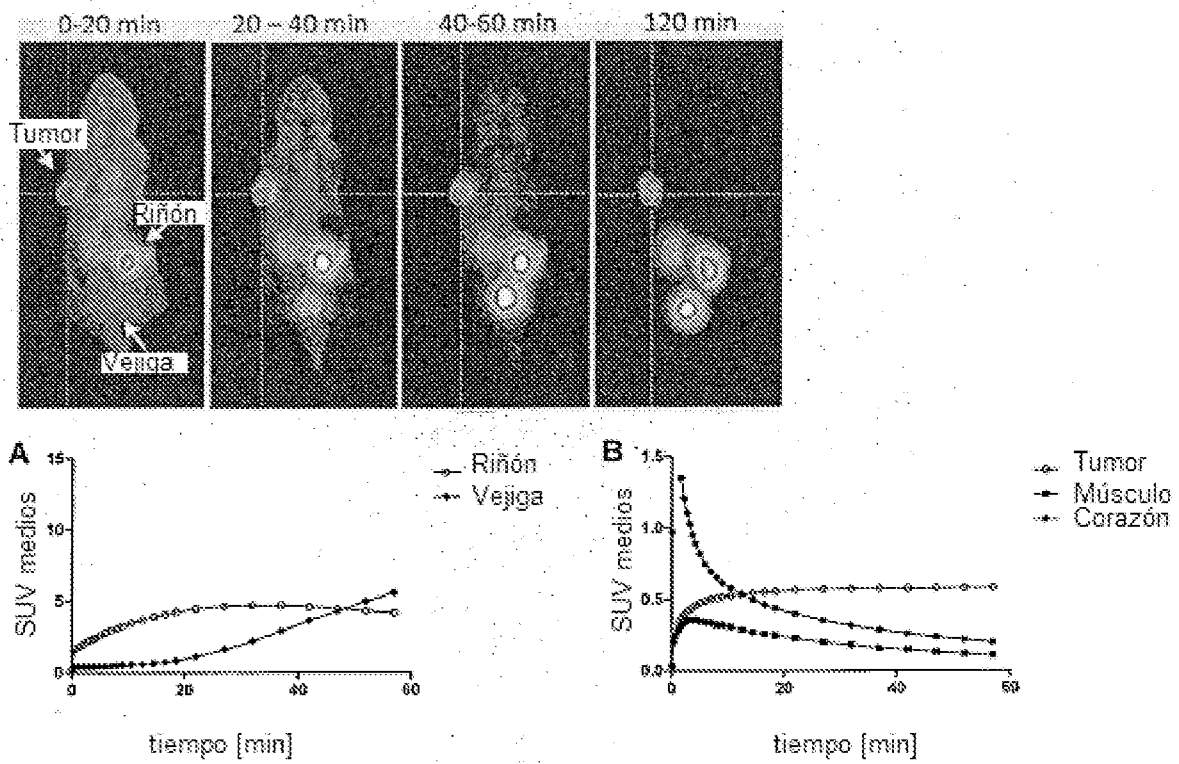
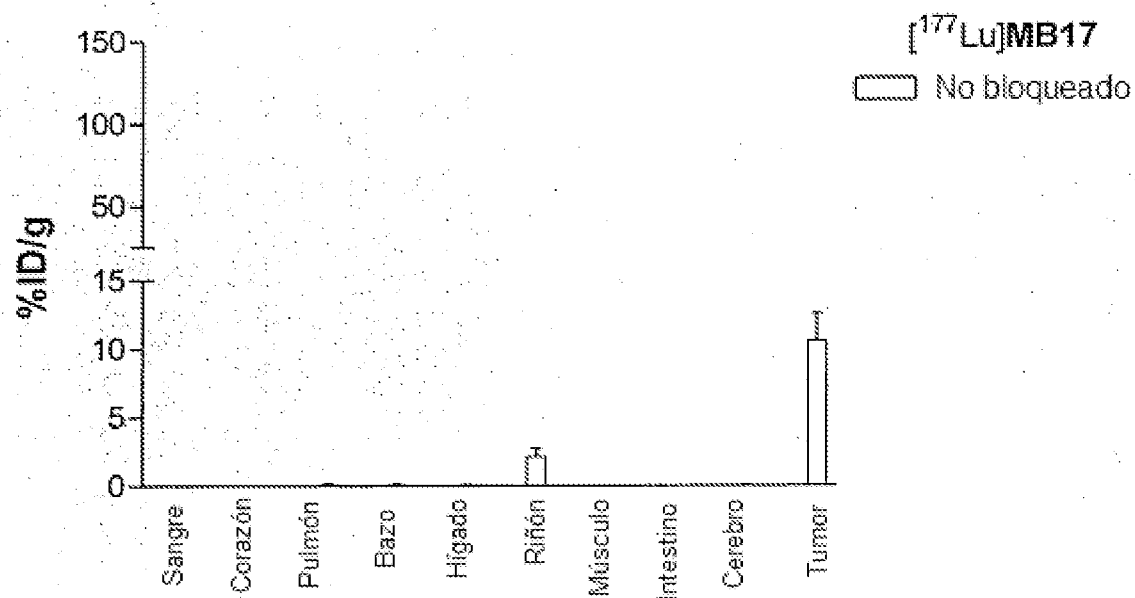


Fig. 4



24 h	%ID/g	SD	n
Sangre	0,01	0,00	5
Corazón	0,02	0,01	5
Pulmón	0,11	0,13	5
Bazo	0,13	0,05	5
Hígado	0,08	0,03	5
Riñón	2,13	1,36	5
Músculo	0,02	0,01	5
Intestino	0,02	0,01	5
Cerebro	0,05	0,03	5
Tumor de LNCaP	10,58	4,50	5

Fig. 5

MB-02

Formación de imágenes por PET

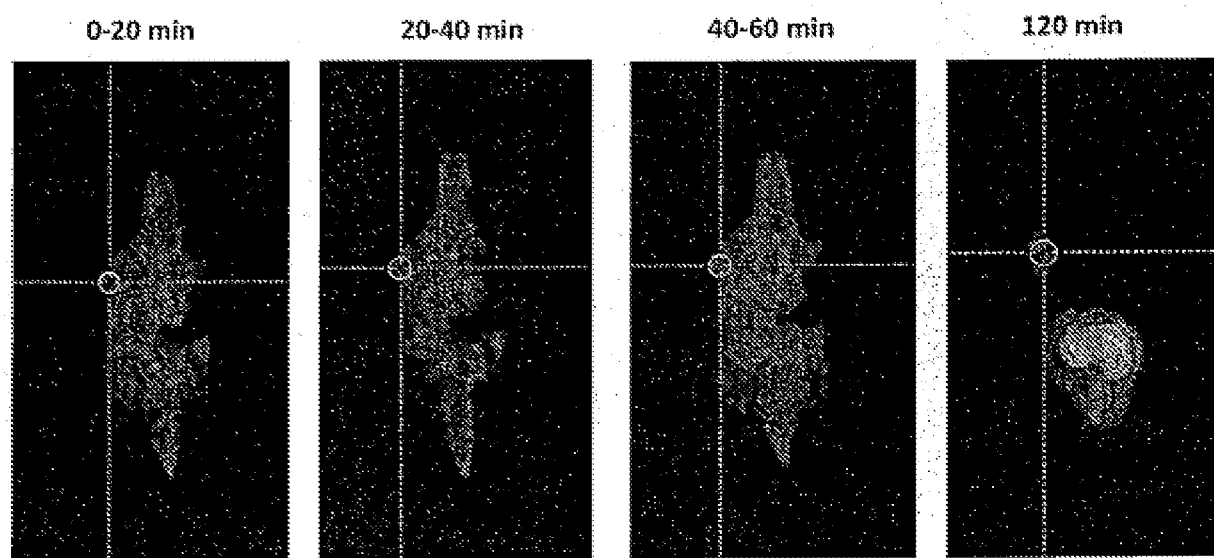
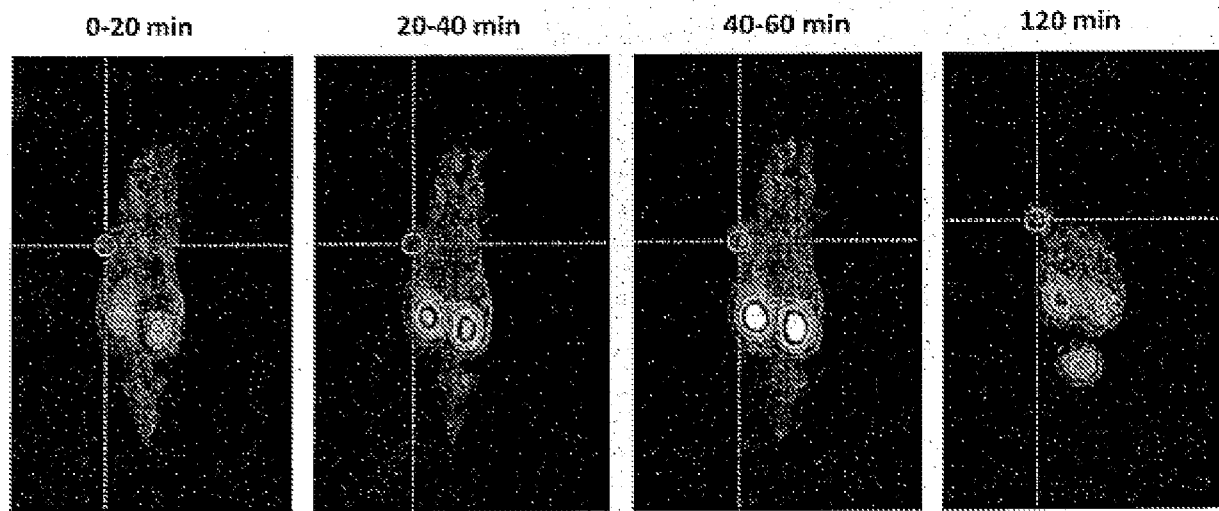


Fig. 6

MB-03

Formación de imágenes por PET



**Fig. 7**

**MB-10**

Formación de imágenes por PET

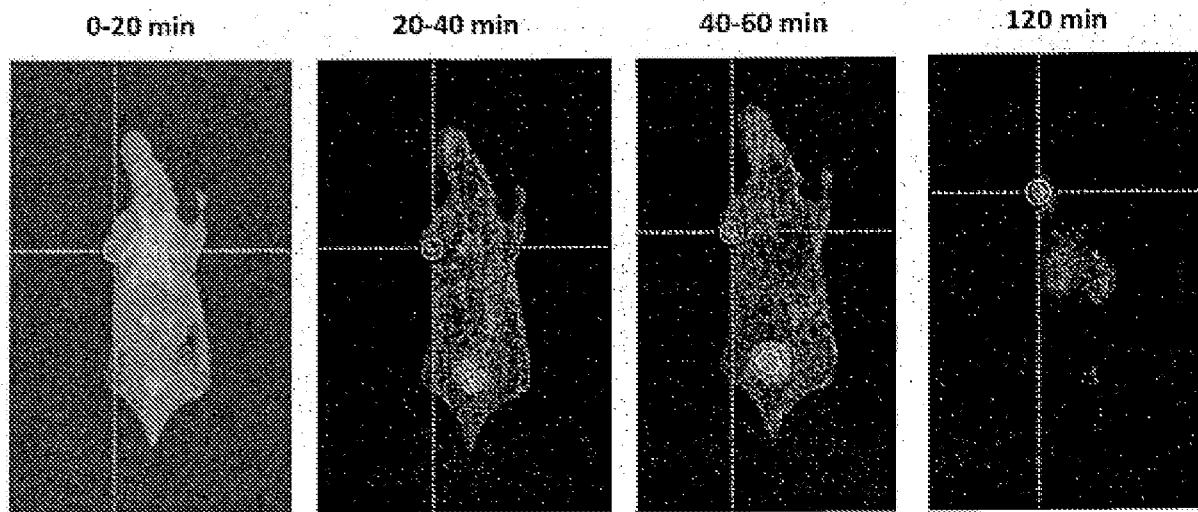


Fig. 8

MB-17.D

Formación de imágenes por PET

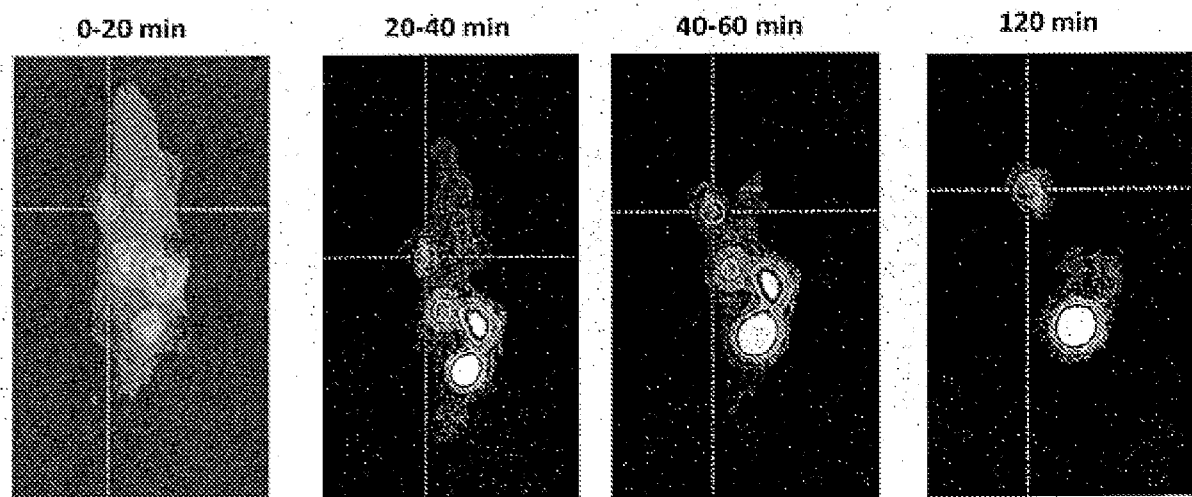


Fig. 9

MB-22

Formación de imágenes por PET

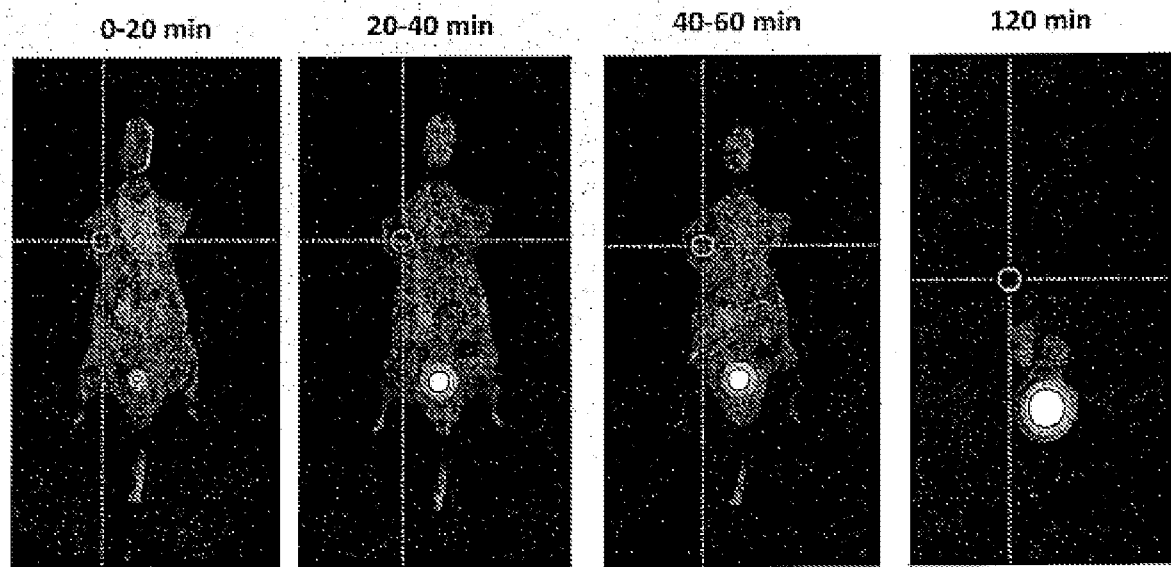




Fig. 10

MB-24

Formación de imágenes por PET

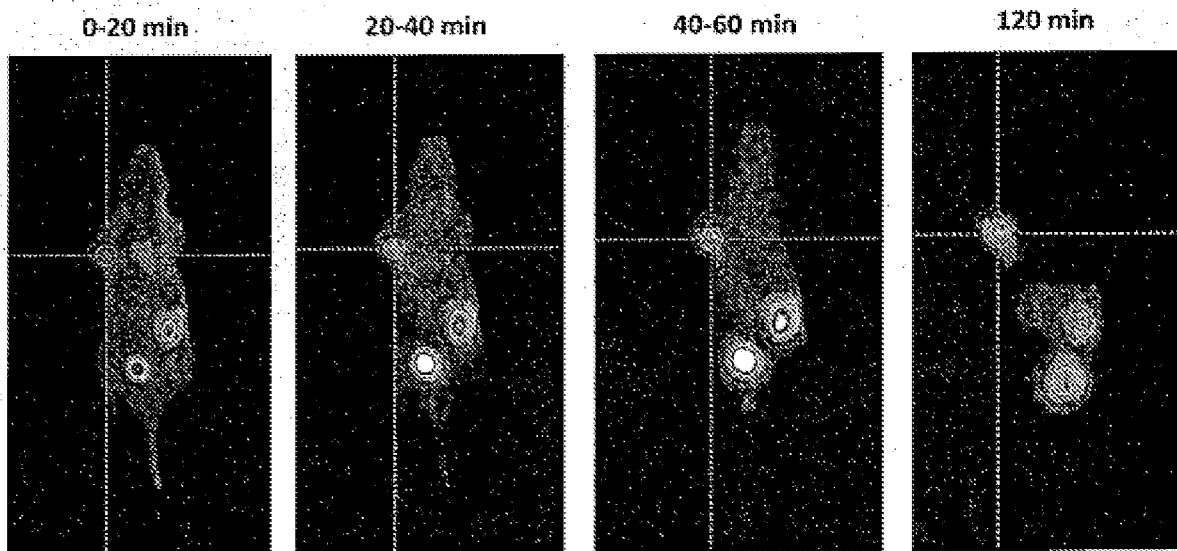


Fig. 11

MB-25

Formación de imágenes por PET

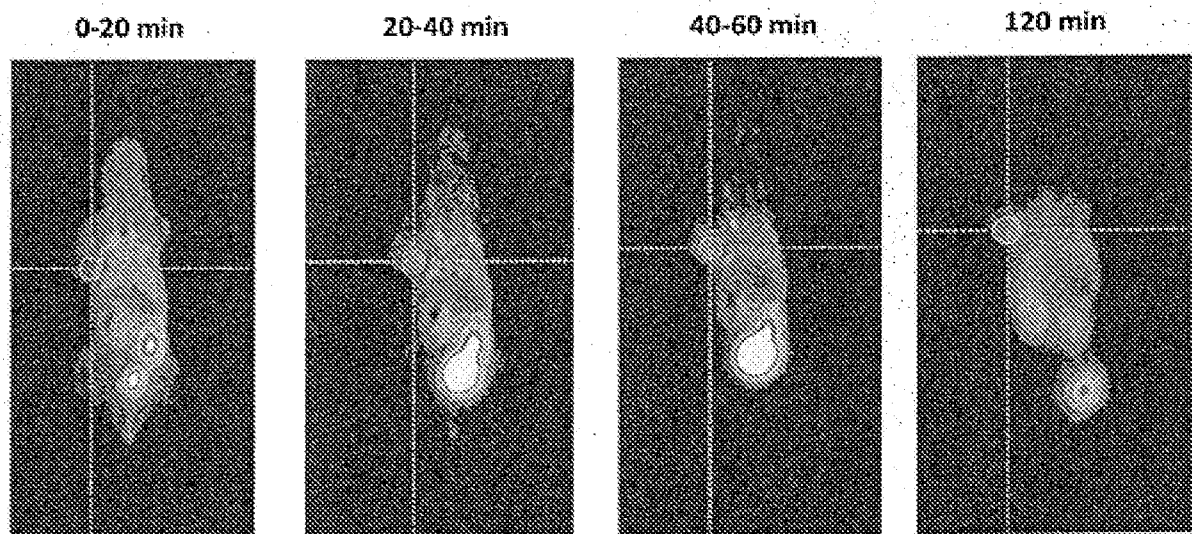


Fig. 12

MB-31

Formación de imágenes por PET

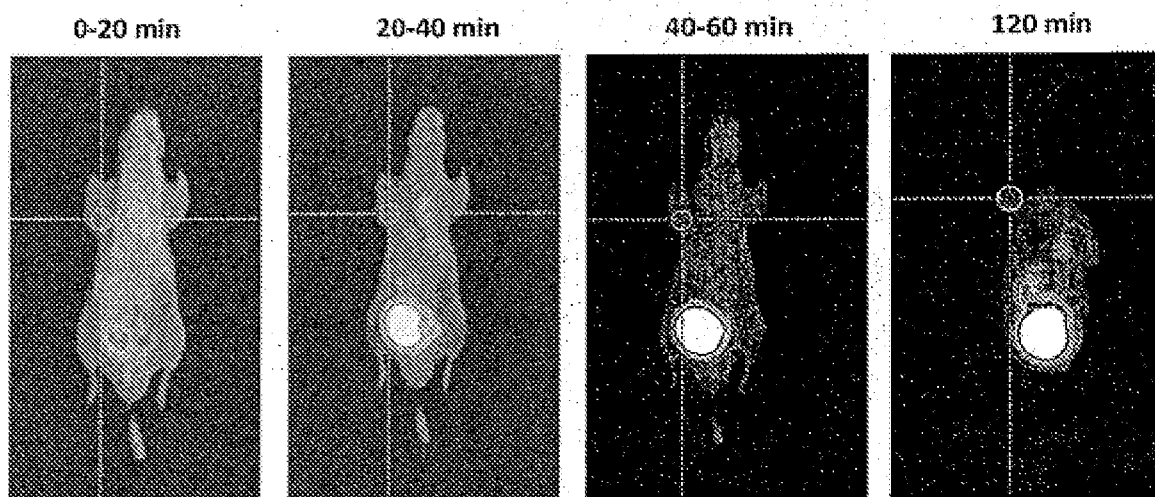
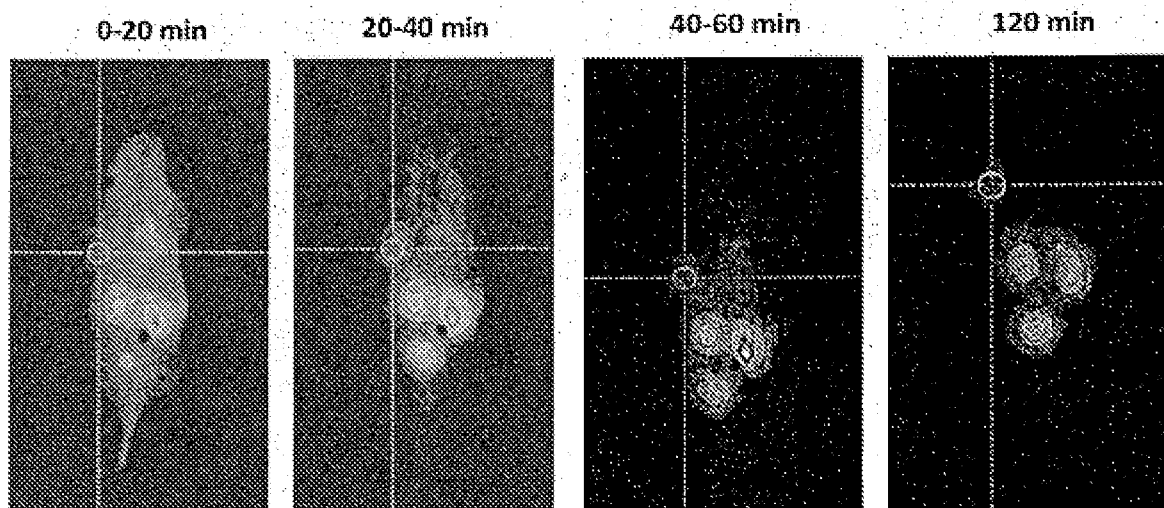


Fig. 13

M8-33

Formación de imágenes por PET



**Fig. 14**

**MB-35**

Formación de imágenes por PET

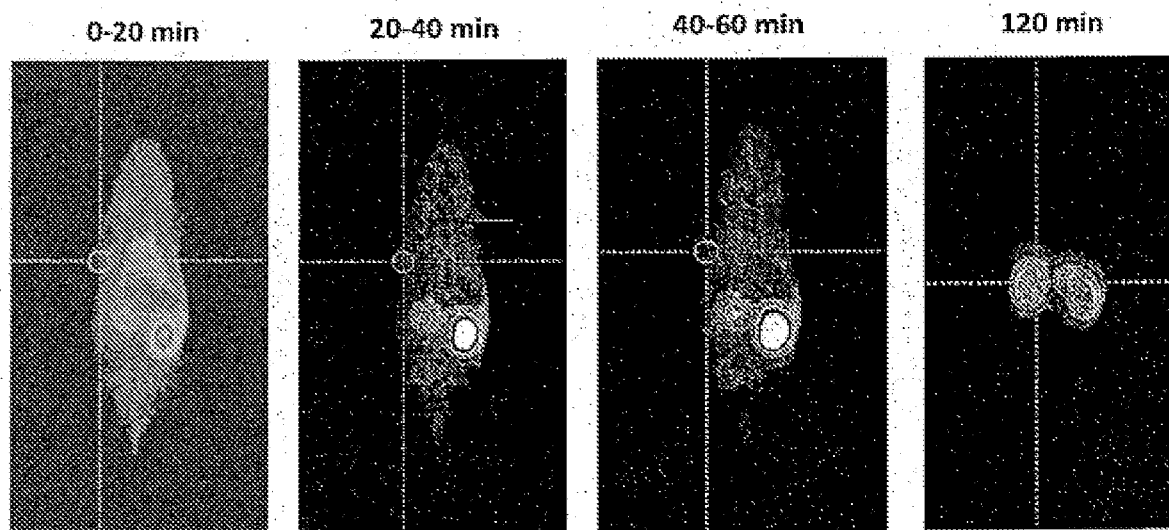
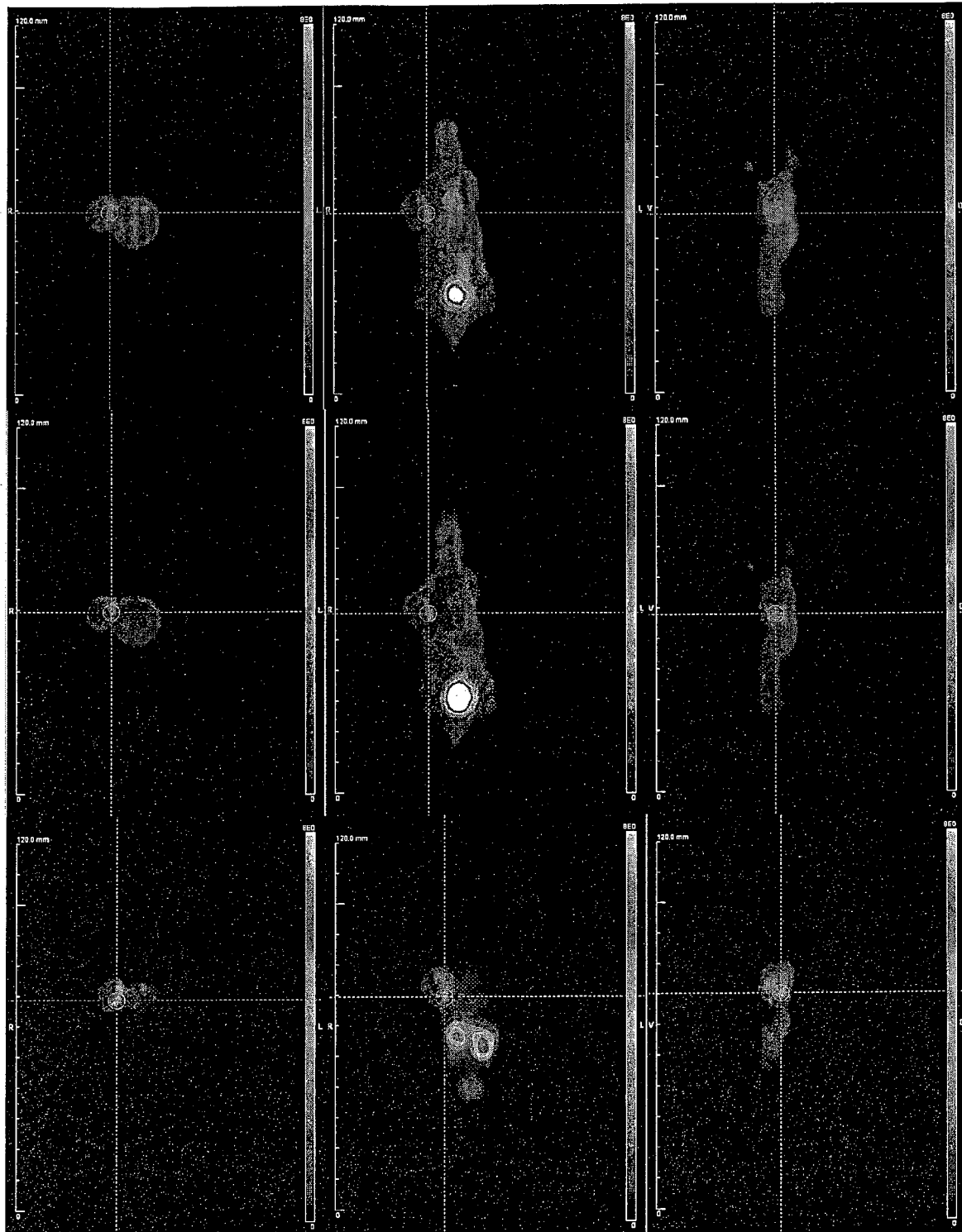


Fig. 15



**Fig. 16**

**MB-17 frente a MB-17.D**

Formación de imágenes por PET después de 2 h post-inyección, comparación de exploración de cuerpo entero

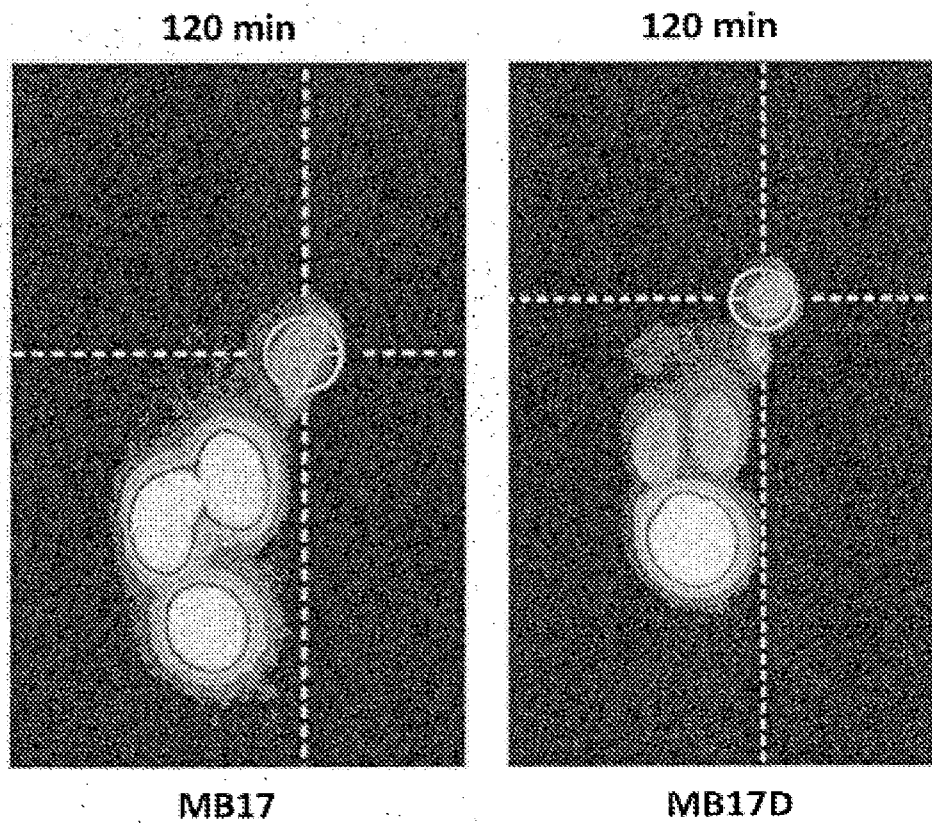
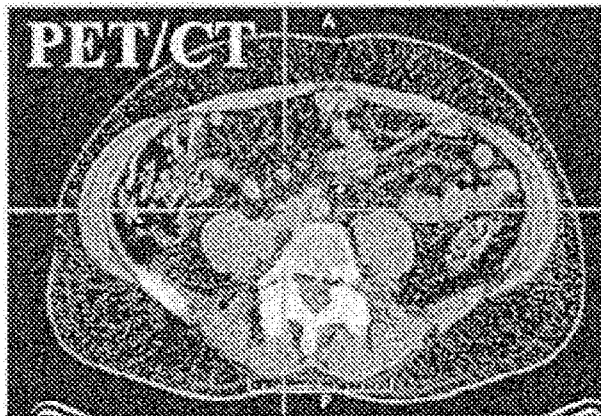
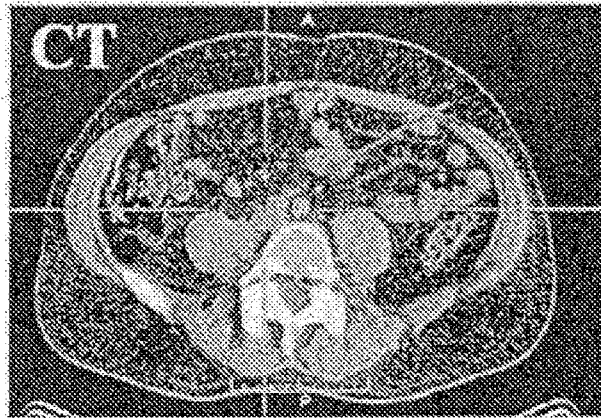
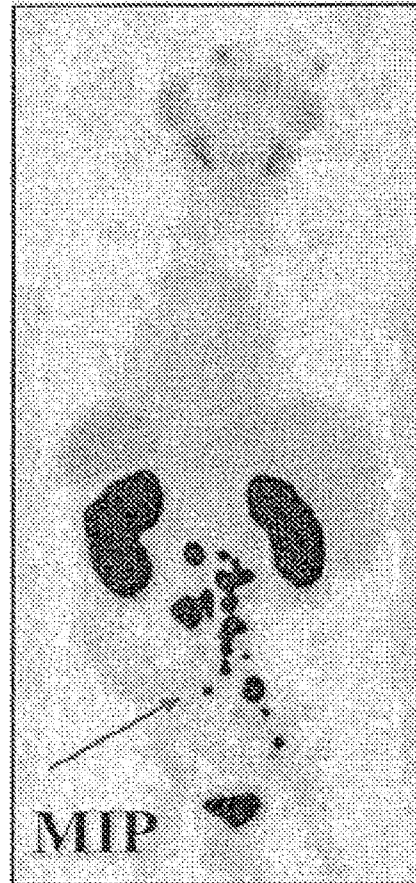


Fig. 17 a



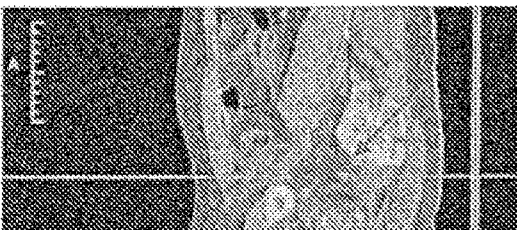
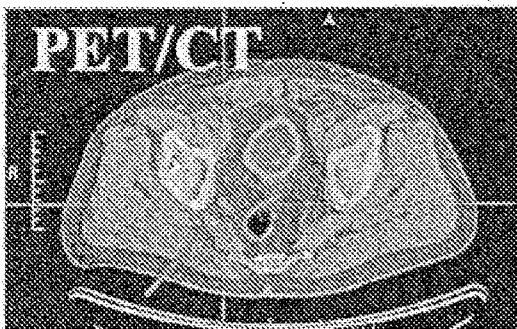
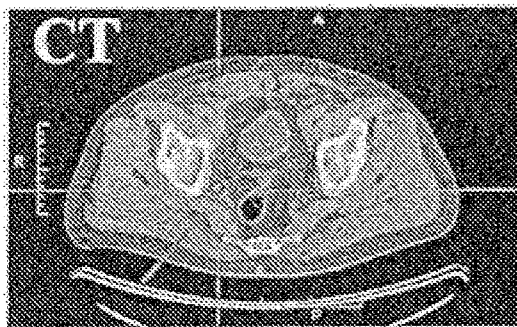
*PSA nivel 20*



SUV<sub>máx</sub> de 36.5  
Relación T/B de 52.1

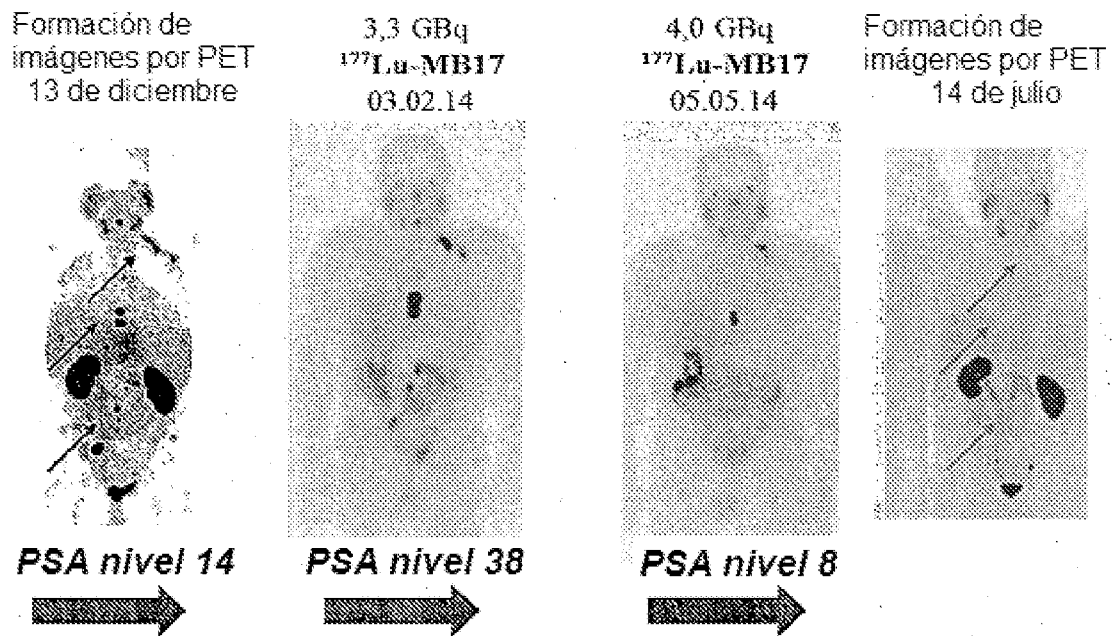


Fig. 17b



***PSA nivel 0.7***

Fig. 18 a



**Fig. 18 b**

